

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Chronische Hepatitis C - Aktuelle
Entwicklungen seit dem
Österreichischen Therapiekonsensus
2005: Die maßgeschneiderte Therapie**

Ferenc P

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2006; 4 (1), 12-14

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Chronische Hepatitis C – Aktuelle Entwicklungen seit dem Österreichischen Therapiekonsensus 2005: Die maßgeschneiderte Therapie

P. Ferenci

Die derzeit gültige Therapieempfehlung ist eine 48-wöchige Kombinationstherapie mit PEG-IFN und 1000/1200 mg Ribavirin/d bei Patienten mit dem schwierig zu behandelnden Genotyp 1 und eine 24-wöchige Kombinationstherapie mit 800 mg Ribavirin/d bei Genotyp 2 und 3. Neue Untersuchungen zeigen, daß die Therapie nach der Ansprechgeschwindigkeit modifiziert werden kann. Bei Patienten mit Genotyp 1 und 4 kann die Therapie auf 24 Wochen verkürzt werden, falls sie nach den ersten 4 Therapiewochen HCV-RNA-negativ werden. Umgekehrt sollte bei Patienten mit einem langsameren Ansprechen die Therapie verlängert werden, um Rezidive zu verhindern. Bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3 kann die Behandlungsdauer auf 12–16 Wochen reduziert werden.

The current standard of treatment of patients with chronic hepatitis C with genotypes 1 and 4 is the administration of PEG-IFN together with 1000/1200 mg Ribavirin/d for 48 weeks, and of patients with genotypes 2 and 3 PEG-IFN plus 800 mg Ribavirin/d for 24 weeks. Recent data indicate that according to the rapidity of viral response duration of treatment can be individualized. In patients with genotype 1 and 4 becoming HCV-RNA negative within 4 weeks of therapy, duration can be reduced to 24 weeks only. On the other hand late responders may require a longer treatment period to prevent relapses. In patients with genotype 2 and 3 duration can be reduced to 12–16 weeks only. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (1): 12–14.

Die Kombination eines pegylierten (PEG) Interferon- α 2 (IFN) mit Ribavirin ist heute die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C mit Dauerheilungsraten (SVR) von bis zu 63 % in den großen Registrierungsstudien [1–3]. Allerdings variieren die Ansprechraten auf Grund unterschiedlicher Eigenschaften des Virus und patientenspezifischer Kriterien. Der wichtigste Faktor ist der Genotyp. Die derzeit gültige Therapieempfehlung ist eine 48-wöchige Kombinationstherapie mit PEG-IFN und 1000/1200 mg Ribavirin/d bei Patienten mit dem schwierig zu behandelnden Genotyp 1 und eine 24-wöchige Kombinationstherapie mit 800 mg Ribavirin/d bei Genotyp 2 und 3 [3]. Abgesehen vom Genotyp ist die Empfindlichkeit des Virus gegenüber IFN die entscheidende Größe für den Therapieerfolg.

Wirkmechanismus und Beurteilung der Wirksamkeit

Interferon-alpha ist ein körpereigenes Zytokin, welches von virusbefallenen Zellen produziert wird. Bindet sich Interferon-alpha an seinen Rezeptor an der Zelloberfläche, kommt es zur Produktion von antiviral aktiven Proteinen, die entweder das Virus zerstören oder zur Apoptose der befallenen Zelle führen [4]. Voraussetzung für eine erfolgreiche antivirale Wirkung von Interferon-alpha ist eine intakte Signalkaskade. Leider kann das Hepatitis C-Virus diese Signalübertragung mitinterferieren und somit die antivirale Wirkung blockieren [5]. Bei Interferon-insensitiven Virusstämmen kann die antivirale Kombinationstherapie nicht wirken.

Das Ansprechen auf Interferon kann in zwei Phasen unterteilt werden. In der ersten Phase kommt es zur Hemmung der Virusreplikation und zur Verhinderung der Neuinfektion nichtbefallener Hepatozyten. Diese initiale Phase dauert etwa 2 Wochen und ist von der Interferon-Dosis abhängig. Interferon-sensitive Virusstämme reagieren prompt auf exogen zugeführtes Interferon. Bereits 24 h nach einer ein-

zigen Interferondosis sinkt die Viruskonzentration im Blut um mehr als 90 % ab [6–8], hingegen ändert sich die Viruskonzentration bei Interferon-resistenten Stämmen kaum.

Die Hemmung der Virusreplikation und der Infektion nichtbefallener Hepatozyten durch Interferon ist die Voraussetzung, aber nicht ausreichend für eine erfolgreiche Viruselimination. In der zweiten Phase werden virusbefallene Hepatozyten entweder durch natürlichen Zelluntergang oder durch zelluläre Immunabwehr entfernt [9]. Dieser Vorgang ist von der Interferondosis weitgehend unabhängig und dauert mehrere Monate.

Der Zeitpunkt und die Stärke des Virusabfalls sind jedoch sehr variabel. Im allgemeinen gilt, daß zwischen der Geschwindigkeit der Viruselimination aus dem Serum und der Dauerheilungsrate eine direkte Beziehung besteht. Bereits nach der ersten IFN-Dosis kann die Viruskonzentration um mehr als 90 % absinken. Alle Patienten mit so einem raschen Ansprechen haben eine fast 100 % Chance, auf Dauer das Virus zu eliminieren.

Patienten mit HCV-Genotyp 1

Besonders wichtig ist diese Tatsache bei Patienten mit dem schwierig zu behandelnden Genotyp 1 (fast $\frac{2}{3}$ der Patienten in Österreich). In einer prospektiven Studie in Österreich wurde gezeigt, daß 91 % der Genotyp 1-Patienten mit einem Virusabfall von mehr als 1,4 log geheilt wurden [10]. Leider identifizierte die Vortestung der Virussensitivität nicht die Nonresponder mit einer ausreichenden Wahrscheinlichkeit. Daher ist dieser Test nur für wissenschaftliche Fragestellungen geeignet.

Die Messung der Viruskonzentration unter Therapie hingegen erlaubt eine wesentlich genauere Voraussage. Das Ansprechen (Tabelle 1) wird 12 Wochen nach Therapiebeginn (EVR: HCV-RNS qualitativ unter der Nachweisgrenze oder Abfall der Viruskonzentration im Serum um mindestens 2 log), bei Therapieende (EOTR: HCV-RNS qualitativ unter der Nachweisgrenze) und sechs Monate nach Therapieende (SVR: HCV-RNS qualitativ unter der Nachweisgrenze) beurteilt. Bei Patienten ohne EVR kann keine Dauerheilung erzielt werden und die Therapie wird daher nach 12 Wochen beendet. Die Messung der Viruskonzentration

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Peter Ferenci, Univ. Klinik für Innere Medizin IV, Klinische Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, E-mail: peter.ferenci@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Definitionen des Ansprechens auf die antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C

Virusmenge im Serum		
Woche 4 HCV-RNA neg	Schneller Virusresponse (rapid virologic response)	RVR
Woche 12 HCV-RNA neg oder > 2 log Abfall	Früher Virusresponse (early virologic response)	EVR
Therapieende HCV-RNA neg	Virusresponse zu Therapieende (end of treatment response)	EOTR
24 Wochen nach Therapieende HCV-RNA neg	Dauerresponse (sustained virologic response)	SVR

tration bereits nach 4 Wochen scheint Patienten, bei denen eine kürzere Therapie ausreicht, zu identifizieren. In einer retrospektiven Analyse der Daten, die bei den Teilnehmern der randomisierten, multinationalen Phase III-Studie der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin zeigte, daß 91 % der Genotyp 1-Patienten, die bereits nach 4 Wochen Therapie HCV-RNA-negativ (rapid virologic response = RVR) wurden, eine SVR erzielten. Hingegen wurde eine SVR nur bei $\geq 48\%$, die zu einem späteren Zeitpunkt HCV-RNA-negativ wurden, erreicht [11].

Verkürzung der Therapiedauer bei Patienten mit HCV-Genotyp 1

In der Studie von Hadziyannis et al. [2] wurde die Möglichkeit der Therapieverkürzung prospektiv untersucht. Es wurde gezeigt, daß bei Patienten mit Genotyp 2/3 eine 24wöchige Therapie ausreichend war, jedoch nicht bei Genotyp 1-Patienten. Eine retrospektive Analyse dieser Daten zeigte, daß bei Genotyp 1-Patienten mit einem RVR die Dauerheilungsraten unabhängig von der Therapiedauer und der Ribavirindosis waren (73 % bis 91 %) [12].

In einer von der EMEA angeregten Studie wurden 237 De novo-Patienten mit kompensierter chronischer HCV-1 mit einer niedrigen Ausgangsviruslast (HCV-RNA < 600.000 IU/mL) nur 24 Wochen lang mit 1,5 µg/kg PEG-IFN α 2b und 1000–1200 mg Ribavirin behandelt [13]. Die Ansprechrate zu Therapieende (80 %) war ähnlich wie bei Patienten mit niedriger Viruslast in der Studie von Manns et al. [3] (74 %, Therapiedauer 48 Wochen), hingegen war die SVR deutlich niedriger (50 % vs. 71 %). Eine retrospektive Analyse zeigte, daß Patienten, die bereits nach 4 Wochen HCV-RNA-negativ waren, in beiden Studien sehr hohe SVR-Raten (89 % bzw. 85 %) hatten. Hingegen war bei Patienten, die zu Woche 4 noch HCV-RNA-positiv waren, die SVR-Raten we-

sentlich niedriger (25 %) und die Relapse-Rate entsprechend hoch (75 %).

In der noch laufenden österreichischen Studie wird die optimale Therapiedauer prospektiv untersucht. Alle Patienten werden mit 180 µg PEG-IFN α 2a und 1000–1200 mg Ribavirin behandelt. In einer Zwischenauswertung bei 106 Patienten, die nach 4 Wochen HCV-RNA-negativ waren und deshalb nur 24 Wochen behandelt wurden, betrug die SVR-Rate 82 % [14]. Patienten mit hoher Ausgangsviruslast sprachen genauso gut an wie jene mit niedriger Viruslast.

Verlängerung der Therapiedauer bei Patienten mit HCV-Genotyp 1

Während bei Patienten mit einer sehr raschen Virusresponse die Therapiedauer verkürzt werden kann, wird erwogen, Patienten mit einer langsamen Virusresponse (12–24 Wochen zur PCR-Negativität) die Therapiedauer zu verlängern. Dies wird auch in der noch laufenden österreichischen Studie prospektiv untersucht (48 vs. 72 Wochen). Da die erforderliche Beobachtungszeit sehr lang ist, gibt es noch keine aussagekräftigen Daten. Bei einer prospektiven Studie in Spanien und in Deutschland gibt es hingegen Zwischenergebnisse, die die Sinnhaftigkeit der Therapieverlängerung unterstützen.

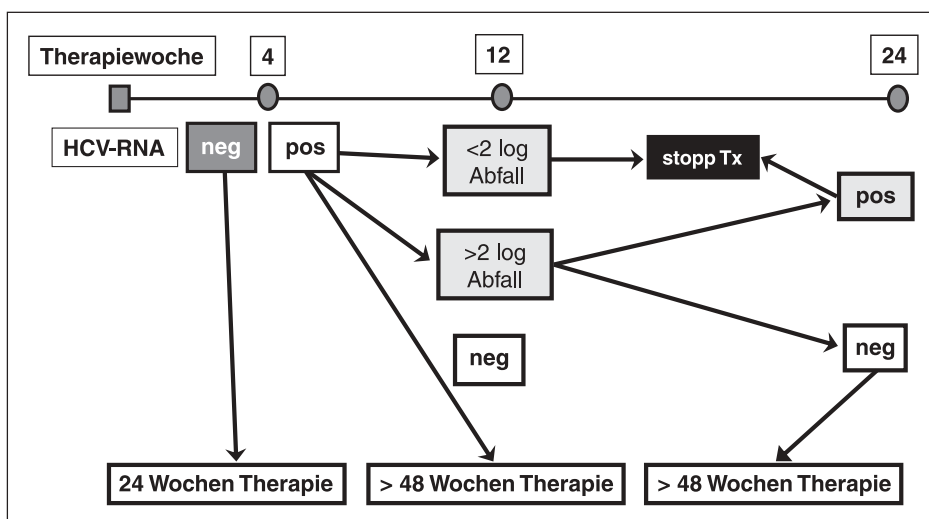


Abbildung 1: Individualisierte Therapie bei Patienten mit Genotyp 1

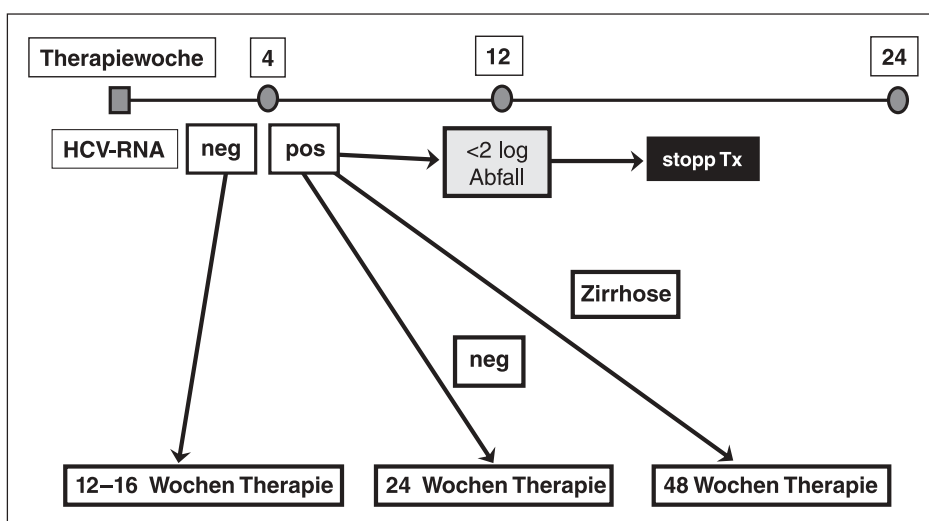


Abbildung 2: Individualisierte Therapie bei Patienten mit Genotyp 2/3

Patienten mit HCV-Genotyp 2 und 3

Bereits jetzt ist es etabliert, daß Patienten mit diesen leicht zu behandelnden Genotypen 2 und 3 nur eine kürzere Therapie (24 Wochen) als Patienten mit Genotyp 1 (48 Wochen) benötigen. Weitere Untersuchungen haben nun ergeben, daß die Therapie weiter verkürzt werden kann. In zwei prospektiven Studien wurde diese Frage untersucht [15, 16]. Wenn auch die Studiendesigns unterschiedlich waren, so zeigt sich übereinstimmend, daß bei Patienten, die nach vierwöchiger Kombinationstherapie virusnegativ wurden, eine Therapie von 12–16 Wochen gleich effektiv wie eine 24wöchige war. Andererseits scheinen Patienten mit einer Leberzirrhose eine 48wöchige Behandlung zu benötigen. In Österreich untersuchen wir auch die Möglichkeit, die Ribavirindosis zu reduzieren. Bei bereits über 200 behandelten Patienten war die Therapie mit 400 mg Ribavirin gleich erfolgreich wie eine mit 800 mg [17].

Schlußfolgerung

Wenn diese Beobachtungen in weiteren prospektiven Studien bestätigt werden, wird in Zukunft die antivirale Therapie bei chronischer Hepatitis C nach dem vorherrschenden Genotyp und der Geschwindigkeit der Virusantwort individuell gestalten werden (Abb. 1 und 2).

Literatur:

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
2. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
4. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 227–64.
5. Taylor DR, Shi ST, Romano PR, Barber GN, Lai MM. Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PKR by HCV E2 Protein. *Science* 1999; 285: 107–10.
6. Jessner W, Gschwantler M, Steindl-Munda P, Hofer H, Watkins-Riedel T, Wrba F, et al. Primary interferon resistance and treatment response in chronic hepatitis C infection: a pilot study. *Lancet* 2001; 358: 1241–2.
7. Zeuzem S, Lee JH, Franke A, Ruster B, Prummer O, Herrmann G, Roth WK. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 1998; 27: 1149–56.
8. Magalini A, Puoti M, Putzolu V, Quiros-Roldan E, Forleo MA, Rossi S, et al. Decrease of HCVRNA after three days of daily interferon treatment is predictive of the virological response at one month. *J Clin Lab Anal* 2000; 14: 120–4.
9. Ferenci P. Have we achieved the optimal dosing of interferon in hepatitis C? *Viral Hepatitis Reviews* 1999; 5: 229–45.
10. Ferenci P, Formann E, Laferl H, Gschwantler M, Hackl F, Brunner H, Hubmann R et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Peginterferon Alfa-2a (40KD) Plus Ribavirin With or Without Amantadine in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. *J Hepatol* 2006; in press.
11. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FLJ, Haussinger D, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa 2a (40KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425–33.
12. Jensen D, Morgan T, Marcellin P, Pockros P, Reddy R, S. Hadziyannis et al. Rapid virological response at week 4 (RVR) of Peginterferon- α 2a (40kD) (PEGASYS[®]) plus Ribavirin (RBV, COPEGUS[®]) treatment predicts sustained virologic response (SVR) after 24 weeks in genotype 1 patients. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): 650A.
13. Zeuzem S, Buti-Ferrer M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Ibranyi EJ, Weiland O, Noviello S, Clifford Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks Treatment with Peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; in press.
14. Ferenci P, Bergholz U, Laferl H, Gurguta C, Maieron A, Gschwantler M, et al. Is shorter treatment with Peginterferon- α 2a (40kD) (PEGASYS[®]) plus Ribavirin (COPEGUS[®]) possible in genotype 1 “superresponders”? Preliminary results of a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): 218.
15. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609–17.
16. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522–7.
17. Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Czizek U, Rosenbeiger M, Stauber R, Maieron A, Fischer G, Steindl-Munda P. Interim analysis of a randomized, controlled study comparing the efficacy of 40KD Peginterferon alfa2a in combination with 800mg or 400 mg ribavirin/day in chronic hepatitis C, Genotype 2/3. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1): 684A.



Univ.-Prof. Dr. med. Peter Ferenci

Geboren 1948 in Budapest. Medizinstudium in Wien von 1966 bis 1972. 1973–1979 Facharzt-ausbildung an der 1. Medizinischen Universitätsklinik (Prof. Dr. E. Deutsch) und 1. Univ.-Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie (Prof. Dr. F. Wewalka) in Wien. 1979 Facharzt für Innere Medizin, seit 1994 Zusatzfach Gastroenterologie und Hepatologie (neugeschaffen 1994). 1974–1980 Ausbildung in Psychotherapie bei Prof. Dr. E. Ringel. 1984 Verleihung der Venia docendi an der Medizin. Fakultät der Universität Wien. 1990 Verleihung des Titels „a. o. Univ.-Professor“. 1998 Zusatzfach Humangenetik. 2002 Leiter des Labors für Molekulargenetik der Univ. Klinik für Innere Medizin IV. 2004 Verleihung der Ehrendoktorwürde (Dr. h. c.) der Universität Cluj-Napoca.

Mitglied und Vorstandsmitglied in nationalen und internationalen Fachgesellschaften, Organisation von nationalen und internationalen Fachkongressen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)