

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Therapie von Non-Respondern und  
Relapsen auf eine frühe antivirale  
Therapie bei chronischer Hepatitis  
C**

Peck-Radosavljevic M

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

*2006; 4 (3), 26-30*

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://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](http://www.kup.at/gastroenterologie)

Member of the  **DOAJ** DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS

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

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

# Therapie von Non-Respondern und Relapsen auf eine frühere antivirale Therapie bei chronischer Hepatitis C

M. Peck-Radosavljevic

*Trotz deutlich verbesserter Therapieerfolge in der Behandlung der chronischen Hepatitis C können immer noch 40 % der Patienten durch die Ersttherapie nicht dauerhaft geheilt werden. Es besteht daher ein klarer Bedarf an effektiven Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Derzeit werden Dosissteigerungen und Therapieverlängerungen der etablierten Interferon/Ribavirin-Regime klinisch getestet. Eine Vielzahl neuer therapeutischer Ansätze liegt ebenfalls in unterschiedlichen Phasen der Entwicklung vor, deren Wirksamkeit und Anwendungsmodalitäten werden aber erst in den nächsten Jahren im vollen Umfang geklärt sein.*

*Despite significant improved therapeutic efficacy against chronic hepatitis C about 40 % of the patients cannot accomplish sustained virologic eradication through an initial course of therapy. For this reason there is an unmet need for effective therapeutic options for these patients. Clinical development is trying to establish the utility of higher doses and increased duration of standard pegylated interferon/ ribavirin combination therapy for the treatment of these patients. A large number of new therapeutic approaches are currently in various stages of development, their utility and practical applicability will only be established entirely in a few years from now. J Gastroenterol Hepatol 2006; 5 (3): 26–30.*

Auch mit modernen antiviralen Kombinationstherapien bleiben immer noch 40 bis 50 % der Hepatitis-C-Patienten ohne dauerhafte virologische Heilung. Eine signifikante Anzahl von Patienten, welche fachspezifische Hilfe sucht, hat daher bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine antivirale Therapie durchgemacht. Auch Patienten, welche mit einer State of the Art-Therapie mit pegyliertem Interferon- $\alpha$  (pegIFN- $\alpha$ ) und Ribavirin behandelt werden, zeigen in 15–20 % der Fälle, trotz guter End-of-Treatment-Response, einen Relapse der Hepatitis C in der Nachbeobachtung.

Ob eine neuerliche Therapie dieser Patienten sinnvoll oder erfolgreich sein kann, hängt von einer ganzen Reihe von Faktoren ab. Zu diesen Faktoren gehören die Art der Vortherapie (Interferon-Monotherapie, Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie oder pegIFN-Ribavirin-Kombinationstherapie), der Genotyp (GT) des Patienten, die Art des Ansprechens auf die vorhergehende Therapie (Non-Responder vs. Relapser), sowie Alter des Patienten und Ausmaß der Fibrose in der Leberhistologie.

Grundsätzlich sind alle prognostisch günstigen Parameter bei Interferon-naiven Patienten auch prognostisch günstige Parameter bei Patienten, die bereits eine Vortherapie erhalten haben und auf diese nicht oder nicht ausreichend angesprochen haben. Dazu gehören eine Genotyp-2- oder -3-Infektion, eine niedrige Viruslast, sowie eine gering ausgeprägte Fibrose.

## Die Datenlage

Die Datenlage zur Therapie von Patienten mit Non-Response oder Relapse auf eine antivirale Therapie der Hepatitis C ist nicht sehr ausführlich. Insbesondere prospektive randomisierte Studien sind rar.

### Aktuelle Behandlungsstrategien von Non-Respondern auf eine Vortherapie

Bisher galt, daß Patienten, die auf eine Vortherapie – sei es eine IFN-Monotherapie oder eine IFN-Ribavirin-Kombinationstherapie – überhaupt kein virologisches Ansprechen

gezeigt haben (Non-Responder), auch auf eine antivirale Kombinationstherapie mit pegIFN und Ribavirin eine geringe Ansprechrate zu erwarten haben [1]. In der Lead-in-Phase der HALT-C-Studie bei Patienten mit vorhergehender Non-Response und fortgeschrittener Fibrose nach 48 Wochen Kombinationstherapie mit pegIFN- $\alpha$ 2a plus Ribavirin konnte immerhin eine virologische Dauerheilungsrate (SVR) von 18 % beobachtet werden [2]. Allerdings sollte bei Non-Response evaluiert werden, ob der Patient auf eine tatsächlich regulär durchgeführte Vortherapie ein Nicht-Ansprechen gezeigt hat, oder ob der Patient aus Gründen von Arzneimittelnebenwirkungen oder Non-Compliance diese Vortherapie nicht adäquat durchgeführt hat. Sollte der Patient die Vortherapie nicht adäquat durchgeführt haben, hat er möglicherweise auf eine neuerliche Therapie eine bessere Heilungschance als ein echter Non-Responder, vorausgesetzt, die Faktoren, welche bei der ersten Therapie zum Therapieabbruch geführt haben, können im Falle einer neuerlichen Therapie eliminiert oder behandelt werden. Dies könnte sowohl eine bereits vor Therapiebeginn initiierte antidepressive Behandlung sein, oder aber hämatopoietische Wachstumsfaktoren zur Therapie von Anämie oder Leukopenie.

Sollte ein Patient ein Nicht-Ansprechen auf eine antivirale Kombinationstherapie mit einem pegIFN- $\alpha$  gezeigt haben, so sind viele Autoren der Meinung, daß eine neuerliche Therapie auch nach Wechsel des Präparats (von pegIFN- $\alpha$ 2a auf pegIFN- $\alpha$ 2b oder umgekehrt) keine relevante Chance auf Erfolg haben kann [3]. Allerdings wurde dies bisher nicht in einer Studie von relevanter Größe nachgewiesen, weshalb die derzeit laufende ESPECIAL-Studie durchaus ihre Berechtigung hat. In dieser einarmigen, nicht-randomisierten Studie (Abbildung 1) werden GT1 Non-Responder auf pegIFN- $\alpha$ 2a 180  $\mu$ g/Woche plus Ribavirin 1000–1200 mg/d (mit  $\geq$  12 Wochen Therapie) mit pegIFN- $\alpha$ 2b 1,5  $\mu$ g/kg Körpergewicht plus Ribavirin gewichtsadaptiert (800–1400 mg/d) behandelt. Bisher liegen dazu keine publizierten Daten vor; ein deutlicher Erfolg dieser Strategie wäre aber überraschend, zumal die Interpretation der Daten wegen der fehlenden Kontrollgruppe und des nicht-randomisierten Designs schwierig sein wird.

Aktuelle Strategien zur Behandlung von Non-Respondern zielen daher auf Regime mit höher dosierter antiviraler Therapie ab. Dabei ist eine Dosissteigerung von Ribavirin, trotz möglicherweise sehr guter Wirksamkeit, aufgrund der zu beobachtenden Nebenwirkungen auf die Blutbildung in der Praxis nur sehr schwer möglich [4].

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

Dosissteigerungen von pegyliertem Interferon sind hier eher möglich. In einer ersten spanischen Pilotstudie wurden 72 Patienten mit Non-Response auf zumindest 22 Wochen antivirale Therapie mit einem Interferon-basierten Regime mit pegyliertem Interferon- $\alpha$ 2a plus Ribavirin (1000/1200 mg pro Tag) behandelt. PegIFN- $\alpha$ 2a wurde in Standarddosis (180  $\mu$ g/Woche) sowie mit 270  $\mu$ g/Woche und 360  $\mu$ g/Woche in einer 12-wöchigen Induktionsphase verabreicht. Im Anschluß daran wurde eine Therapie bis zur Woche 48 in Standarddosis verabreicht. Es zeigt sich dabei eine klare Dosisabhängigkeit der virologischen Heilungsraten (SVR) zur Woche 72 mit 18 %, 30 % und 38 % in der 180, 270 und 360  $\mu$ g-Gruppe [5].

Derzeit läuft die große, internationale, prospektive REPEAT-Studie, in welcher PegIFN- $\alpha$ 2a plus Ribavirin bei Patienten mit Non-Response auf eine zumindest 12-wöchige Therapie mit PegIFN- $\alpha$ 2b plus Ribavirin angewandt wird (Abbildung 2). In dieser 4-armigen Studie werden sowohl der Effekt einer 12-wöchigen Induktionsphase mit 360  $\mu$ g PegIFN- $\alpha$ 2a (verglichen mit der Standarddosis von 180  $\mu$ g/Woche) als auch der Effekt einer auf 72 Wochen verlängerten Therapie (verglichen mit 48 Wochen Therapiedauer) sowie die Kombination beider Strategien getestet. Ribavirin wird in Standarddosis verabreicht [6]. Nach den ersten 12 Wochen konnte in der Interimsanalyse von 942 Patienten ein signifikant besseres frühes virologisches Ansprechen in der 360  $\mu$ g-Gruppe gegenüber der 180  $\mu$ g-Gruppe festgestellt werden (50 % vs. 38 % Woche-12-Response). Die SVR-Daten werden hier mit Spannung erwartet.

#### Aktuelle Behandlungsstrategien von Relapsen auf eine Vortherapie

Patienten, die auf eine frühere Therapie mit einem deutlichen Virusabfall ( $> 1 \log$  HCV-RNA Abfall) oder mit Virus-Negativität unter Therapie und Relapse nach Beendigung der Therapie reagiert haben, haben demgegenüber eine deutlich bessere Chance, durch eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon- $\alpha$  und Ribavirin dauerhaft virologisch geheilt zu werden. Wenn die Vortherapie eine

Interferon-Monotherapie war, so sind die zu erwartenden Dauerheilungsraten zwischen 25 und 40% anzusetzen. Bei Patienten, die zuvor mit einer Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie behandelt worden waren, liegt die zu erwartende Dauerheilungsrate bei ca. 10 %, obwohl in kleinen Fallserien auch deutlich höhere Ansprechraten berichtet wurden [7]. Obwohl es bisher keine systematischen Untersuchungen gibt, ob Patienten mit Genotyp-2- und -3-Infektion, welche eine neuerliche Behandlung erhalten, 24 oder 48 Wochen therapiert werden sollen, so ist die derzeit in der Mehrheit der Fälle geübte Praxis, daß Patienten, welche auf eine Vortherapie nicht dauerhaft geheilt wurden, eine Therapie über zumindest 48 Wochen erhalten. Inwieweit vor allen Dingen bei Genotyp-1-Infektion und Relapse auf eine frühere Therapie eine auf 72 Wochen verlängerte Therapie die Ansprechraten erhöhen kann, ist derzeit nicht geklärt und sollte in prospektiven Studien untersucht werden. In Anbetracht der Tatsache, daß durch eine auf 72 Wochen verlängerte Therapie bei Patienten mit Genotyp-1-Infektion, welche nicht sehr schnell auf die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin HCV-RNA negativ wurden, eine verlängerte Therapie auf 72 Wochen eine verringerte Relapserate mit sich bringt, könnte ein solches Therapiekonzept aber durchaus sinnvoll sein [8].

Bisher konnte lediglich gezeigt werden, daß Genotyp-1-Patienten, welche nach einer auf 24 Wochen verkürzten Kombinationstherapie wiederum HCV-RNA positiv geworden waren, durch eine neuerliche Behandlung mit einer Standardtherapie mit PegIFN- $\alpha$ 2a plus Ribavirin über 48 Wochen eine SVR von 55 % erzielen konnten [9]. Dies könnte durchaus als erfolgversprechend hinsichtlich verlängerter Therapieregime bei Patienten mit HCV-Relapse interpretiert werden.

In vielen dieser Fälle muß die Entscheidung für oder gegen eine Therapie jedoch für jeden Patienten sehr individuell besprochen und beschlossen werden. Ein wichtiger Faktor neben dem Wunsch des Patienten ist das Ausmaß der Fibro-

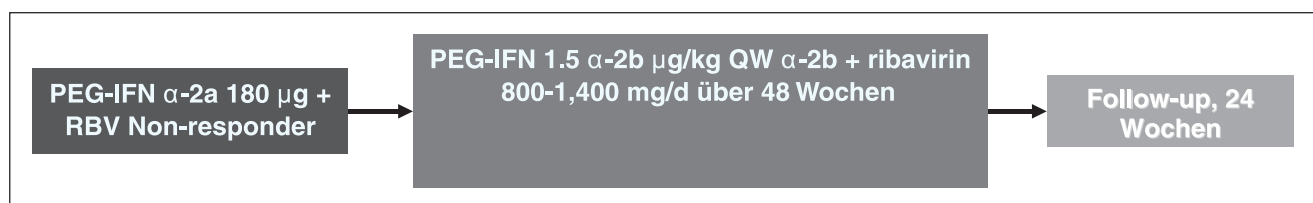


Abbildung 1: Design der ESPECIAL Studie; geplante Patientenzahl n = 200

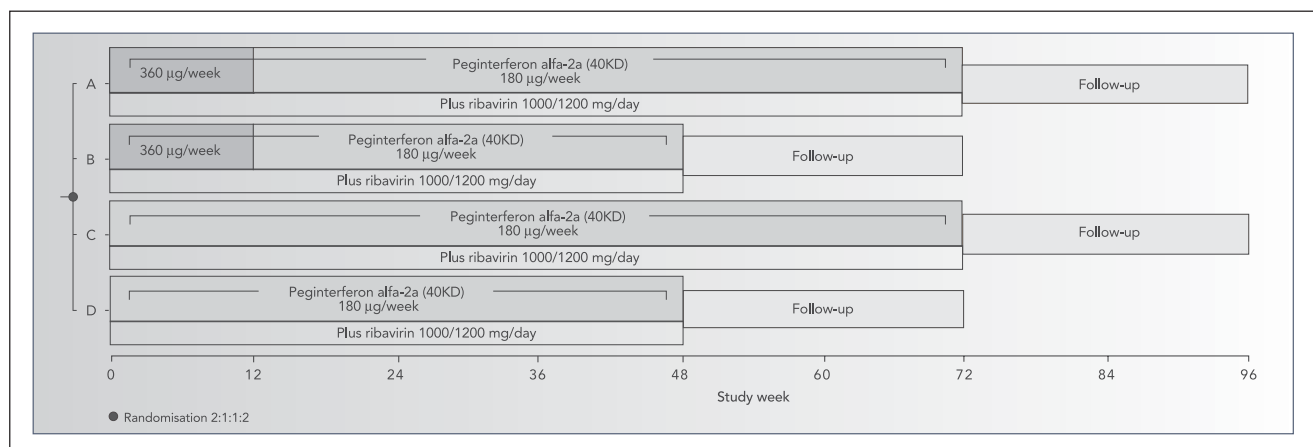


Abbildung 2: REPEAT-Studiendesign

se, welches bei einem Patienten vorliegt, wobei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose einen stärkeren Behandlungsbedarf haben, insbesondere wenn sie noch kein fortgeschrittenes Lebensalter erreicht haben.

#### **Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose**

Ein ganz besonderes Patientenkollektiv stellen jene Patienten dar, bei denen bereits eine dekompensierte Leberzirrhose vorliegt und welche sich in Richtung Lebertransplantation bewegen, oder gar schon für die Lebertransplantation gelistet sind. Eine Therapie bei diesen Patienten kann zum Ziel haben, daß das Krankheitsstadium durch die Therapie stabilisiert wird, oder aber daß bei diesen Patienten die Reinfektion mit dem Hepatitis C-Virus nach der Lebertransplantation verhindert werden kann.

Da das Vorliegen einer dekompensierten Leberzirrhose eine klassische Kontraindikation gegen eine antivirale Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin darstellt und diese Patienten aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung diese Kombinationstherapie auch schlecht vertragen, wurden kürzlich erstmals Daten präsentiert, bei denen Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose mit einem niedrigdosierten antiviralen Kombinationstherapieschema anbehandelt wurden und die Therapie dann im Laufe der Zeit in der Dosis gesteigert wurde [10]. Konkret wurden entweder Interferon- $\alpha 2b$  (1,5  $\mu\text{g}$ , 3 x /Woche), pegIFN- $\alpha 2b$  (0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woche}$ ) oder pegIFN- $\alpha 2a$  (90  $\mu\text{g}/\text{Woche}$ ) zusammen mit Ribavirin (600 mg/d) zu Therapiebeginn verabreicht und in weiterer Folge alle zwei Wochen die Dosis bis zu einer maximal tolerierten Dosis oder bis zur normalen Standarddosis erhöht. Die durch dieses Regime erzielten Dauerheilungsraten lagen bei 13 % für Genotyp-1-infizierte Patienten (48 Wochen Therapiedauer) und bei 50 % für Genotyp-2/3-infizierte Patienten (24 Wochen Therapiedauer). Die Dauerheilungsraten waren bei Genotyp-1-Patienten sehr stark davon abhängig, ob eine Therapie mit einer vollen Standarddosis erreicht werden konnte, was allerdings nur bei 29 % der Patienten möglich war. Erwartungsgemäß war die Therapietoleranz vom Ausmaß des Leberschadens abhängig, wobei kein einziger Child-C-Patient in dieser Studie eine Therapie mit der vollen Standarddosis erhalten konnte.

Auch wenn die langsame Dosis-Eskalation der antiviralen Kombinationstherapie, sowohl aus theoretischen Überlegungen, als auch in der Realität der Praxis kein ideales Therapier regime darstellt [2], so stellen diese Dauerheilungsraten doch vor allem für Patienten mit Genotyp-2/3-Infektion und Genotyp-1-Patienten mit Child A und B Zirrhose eine interessante Therapieoption dar.

#### **Dauertherapie ohne kurative Zielsetzung**

Auch für den Fall, daß mit der antiviralen Kombinationstherapie keine dauerhafte virologische Heilung erzielt werden kann, so kann vor allen Dingen bei Patienten mit fortgeschrittenem Fibrose-Stadium auch das Therapieziel geändert werden. Bereits seit einiger Zeit ist bekannt, daß die entzündliche Aktivität in der Leber durch die antivirale Therapie auch dann reduziert werden kann, wenn keine dauerhafte virologische Heilung zu erreichen ist [11]. Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren zumindest drei große Studien initiiert, welche den Effekt einer Langzeit-pegIFN-Monotherapie auf die Fibroseprogression, das Auftreten von hepatischer Dekompensation und das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms untersuchen sollen. Alle drei Studien sind auf mehrere Jahre angelegte, große, multizentrische Untersuchungen.

In der HALT-C-Studie werden Patienten, welche auf eine vorhergehende antivirale Kombinationstherapie nicht mit einer dauerhaften virologischen Heilung angesprochen haben, zu Studienbeginn über 24 Wochen mit einer Kombinationstherapie aus pegIFN- $\alpha 2a$  und Ribavirin in Standarddosis behandelt [2]. Im Falle eines fehlenden virologischen Ansprechens und einer fortgeschrittenen Fibrose werden die Patienten im Anschluß daran entweder in eine Kontrollgruppe oder in eine Therapiegruppe randomisiert, in welcher sie über 42 weitere Monate mit pegIFN- $\alpha 2a$  (90  $\mu\text{g}/\text{Woche}$ ) behandelt werden.

In der COPILOT-Studie werden ebenfalls Patienten, welche auf eine frühere Therapie nicht angesprochen haben und ein fortgeschrittenes Fibrorestadium aufweisen, bereits zu Studienbeginn randomisiert. Die eine Gruppe wird 48 Monate mit Colchicin behandelt, die andere Gruppe über 48 Monate mit pegIFN- $\alpha 2b$  (0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woche}$ ).

In der EPIC-3-Studie werden ebenfalls Patienten, welche auf eine frühere Therapie nicht angesprochen haben, initial über 12 Wochen mit pegIFN- $\alpha 2b$  und Ribavirin in Standarddosis behandelt und danach jene Patienten, welche nach 12 Wochen kein virologisches Ansprechen zeigen, aufgeteilt: jene Patienten, welche keine Leberzirrhose aufweisen, erhalten pegIFN- $\alpha 2b$  (0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woche}$ ) über 36 Monate, Patienten mit Leberzirrhose erhalten die gleiche Therapie über eine Zeitdauer von 60 Monaten.

Die Ergebnisse dieser Studien werden mit großem Interesse erwartet. Präliminäre Analysen haben bisher jedoch schon deutliche Hinweise auf die Sinnhaftigkeit dieser Strategien geben können.

### **Zukunftsperspektiven in der Therapie von Non-Respondern/Relapsern mit chronischer Hepatitis C**

Neue Substanzen zur Therapie von Therapieversagern können in 3 Gruppen eingeteilt werden: immunmodulatorische Ansätze, neue spezifische antivirale Substanzen, therapeutische Vakzine.

#### **Neue immunmodulatorische Ansätze gegen Hepatitis C**

Es ist bekannt, daß Patienten mit chronischer Hepatitis C eine schwache HCV-spezifische  $\text{CD}_4^+$ -Antwort haben und daß für die Erreichung einer virologischen Dauerheilung die Stimulation einer starken und anhaltenden multispezifischen HCV-spezifischen  $\text{CD}_4^+$  TH1-Antwort notwendig ist. Nachdem die Studien mit Interleukin-10 oder Interleukin-12 eher enttäuschende Ergebnisse erbracht hatten, konzentrieren sich die Anstrengungen derzeit einerseits auf therapeutische Vakzine und andererseits Substanzen, welche in der Lage sind, die Toll-like-Rezeptoren (TLR) 7 und 9 zu stimulieren.

Die Toll-like-Rezeptoren sind ein besonders interessantes Ziel der Medikamenten-Entwicklung, da sie durch synthetische Agonisten stimuliert werden können und dadurch die natürliche Immunantwort stimuliert werden kann. Toll-like-Rezeptoren finden sich auf Immunzellen, wie Makrophagen, Monozyten, dendritischen Zellen und B-Zellen. Es gibt bisher 10 bekannte TLRs, wobei die TLR 3, 7, 8 und 9 intrazelluläre Rezeptoren sind, welche virale Nukleinsäuren erkennen können. TLR 7 und 8 erkennen Einzelstrang-RNA und TLR 9 erkennt CpG-DNA-Sequenzen. Sti-

mulation von B-Zellen oder plasmazytoiden oder myeloiden dendritischen Zellen über TLR 9 und TLR 7 führt zu einer raschen Induktion der natürlichen Immunantwort mit Produktion von sehr hohen Spiegeln von Typ-I-Interferonen, der Stimulation von NK-Zellen, der Reifung von plasmazytoiden dendritischen Zellen zu potenten Antigen-präsentierenden Zellen und in weiterer Folge zur Auslösung einer T-Zellantwort, welche Richtung T-Helfer-1-Zellantwort verschoben wird [12].

So konnte gezeigt werden, daß durch ein CpG-reiches Oligonukleotid CpG-10101 (Actilon; Coley Pharmaceutical Group), welches ein Ligand für TLR 9 ist, bei einem Drittel der Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion und Versagen auf eine Interferontherapie eine signifikante Reduktion der Viruslast im Serum erreicht werden kann. Präliminäre Daten einer Woche-12-Interimsanalyse zeigen auch, daß die Kombination von CpG-10101 mit pegIFN- $\alpha$  + Ribavirin eine signifikant stärkere Reduktion der Viruslast verglichen mit der Standardtherapie mit pegIFN- $\alpha$  + Ribavirin bewirkt [13].

### **Spezifische Inhibitoren der viralen Enzyme**

Nachdem das HCV-Polyprotein durch virale Enzyme in seine aktiven Komponenten gespalten werden muß und andererseits diese viralen Enzyme auch zur Replikation des HCV notwendig sind, bieten diese Enzyme ein interessantes Ziel für die Entwicklung spezifischer Medikamente. Das erste Ziel in der Entwicklung neuer Therapeutika war die NS3-4A-Protease, welche das virale Polyprotein aufteilt. Nachdem BILN 2061 (Ciluprevir, Boehringer Ingelheim) aufgrund von Kardiotoxizität nicht weiterentwickelt wird, sind VX-950 und SCH503034 (Schering-Plough) die derzeit am weitesten entwickelten Substanzen.

VX-950 (Vertex, Mitsubishi), welches gut toleriert wird und hervorragende antivirale Wirksamkeit aufweist, wurde in einer kleinen Studie über 14 Tage zusammen mit pegIFN- $\alpha$  verabreicht. Nach 14 Tagen waren 50 % der Patienten virusnegativ, während dies in der pegIFN- $\alpha$  Gruppe bei keinem Patienten der Fall war [14]. Das Problem dieser Protease-Inhibitoren ebenso wie aller anderen Substanzen, welche die spezifischen Virusenzyme angreifen, ist, daß oft schon durch eine einzige Punktmutation das Virus gegen diese Substanzen resistent wird, wodurch sie vermutlich nur in Kombination mit pegIFN- $\alpha$  sinnvoll therapeutisch eingesetzt werden können.

Ein möglicherweise noch interessanteres Ziel für Virostatika als die NS3-4A-Protease könnte die NS5B-RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRp) sein, welche die neue Virus-RNA von der RNA-Matrize synthetisiert.

Unterschiedliche Substanzen wurden als NS5B-Polymerase-inhibitoren bisher entwickelt. Zu den Nukleosid-Analoga gehört NM283 (Valopicitabine; Idenix-Novartis). Nachdem innerhalb von zwei Wochen die HCV-RNA bei Genotyp-I-Patienten auf unter 10 % vom Ausgangswert reduziert werden konnte, wurde eine Langzeitstudie in Kombination mit pegyliertem Interferon- $\alpha$  in Angriff genommen. Die Dauerheilungsrate zu diesem Regime liegen aber derzeit noch nicht vor.

Auch Nukleinsäure-basierte antivirale Strategien könnten potentiell wirksame Medikamente darstellen, wobei Antisense-Oligonucleotide, Ribozyme oder siRNA als Therapeutika untersucht werden. Allerdings besteht bei diesen Medikamenten das Problem, daß sie vermutlich lediglich parenteral verabreicht werden können.

## **Zusammenfassung**

Die aktuellen Therapieansätze zur neuerlichen Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C und erfolgloser antiviraler Therapie gehen in Richtung Dosissteigerung von PegIFN- $\alpha$  oder Therapieverlängerung der antiviralen Kombinationstherapie.

Bedingt durch das deutlich bessere Verständnis der HCV-Biologie in den letzten Jahren und die Entwicklung des Replikonsystems [15] oder rezent sogar von infektiösen Viruspartikeln [16] zur In vitro-Testung von Substanzen konnte in den letzten Jahren ein gewaltiger Schub in der Entwicklung neuer Substanzen gegen das HC-Virus beobachtet werden. Diese Substanzen befinden sich in unterschiedlichen Stadien der klinischen Entwicklung, keine der Substanzen hat aber bisher Marktreife erlangt.

Nachdem nicht klar ist, ob die alleinige Virussuppression durch diese Substanzen auch zu einer virologischen Dauerheilung führen kann oder ob zusätzlich eine Stimulation des Immunsystems des Patienten notwendig sein wird, werden die meisten dieser Substanzen nach dem initialen Wirkungsnachweis in größeren Studien in Kombination mit Interferon- $\alpha$ , oder Interferon- $\alpha$ /Ribavirin untersucht. Heutzutage ist noch nicht klar, ob diese Kombinationsstrategien sinnvoll sind, HCV-spezifische Medikamenten ohne begleitende Therapie mit Interferon- $\alpha$  und Ribavirin sind in der nächsten Zeit aber nicht zu erwarten.

### **Literatur:**

1. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S226–36.
2. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015–23; discussion 1947.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147–71.
4. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 275–9.
5. Diago M, Romero-Gomez M, Crespo J, Oliveira A, Perez R, Barcena R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon-alfa-2a (40kD, Pegasys) and ribavirin (Copegus) in patients infected with HCV genotype 1 who failed to respond to interferon and ribavirin. Final results of the Spanish high-dose induction pilot trial. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl 1): 522A.
6. Jensen D, Andreone P, Benhamou Y, Horsmans Y, Diago M, Oliveira Martin A, Teuber G, et al. Safety of Peginterferon- $\alpha$ 2a (40kD, Pegasys) plus ribavirin (Copegus) among pegylated interferon- $\alpha$ 2b (12 kD) ribavirin non-responders: interim analysis of the REPEAT study. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): A583.
7. Wong W, Terrault N. Update on chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 507–20.
8. Sanchez-Tapias J, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Moreno R, Romero-Gomez M, Barcena R, et al. Longer treatment duration with peginterferon alfa-2a (40 kD) (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in naive patients with chronic hepatitis C and detectable HCV RNA by week 4 of therapy: final results of the randomized, multicenter TERA-VIC-4 study. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl 1): A126.
9. Berg C, Goncales FL Jr, Bernstein DE, Sette H Jr, Rasenack J, Diago M, Jensen DM, et al. Re-treatment of chronic hepatitis C patients after relapse: efficacy of peginterferon-alpha-2a (40 kDa) and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006; 13: 435–40.
10. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, Ray C. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42: 255–62.
11. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303–13.
12. Houghton M, Abrignani S. Prospects for a vaccine against the hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436: 961–6.
13. McHutchison J, Ghalib R, Lawitz E, Kwo P, Freilich B, Muir A, Masciari F, et al. Early viral response to CPG 10101 in combination

- with pegylated interferon and/or ribavirin in chronic HCV genotype 1 infected patients with prior relapse response. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): 730 [Abstract].
14. Reesink H, Forestier N, Weegink C, Zeuzem S, McNair L, Purdy S, Chu H-M, et al. Initial results of a 14-day study of the hepatitis C virus inhibitor protease VX-950 in combination with Peginterferon-alfa-2a. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): 737 [Abstract].
  15. Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999; 285: 110–13.
  16. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 2005; 11: 791–6.



**Univ.-Prof. Dr. med. Markus Peck-Radosavljevic**

*Geboren 1965 in Steyr. Medizinstudium in Graz von 1983 bis 1990; 1986 Arbeit am Institut für Medizinische Biochemie, Universität Graz. Von 1987 bis 1989 insgesamt 14 Monate Forschungsaufenthalt am Dept. of Biochemistry, Universität Edmonton, Alberta, Kanada. 1990–1991 Postdoctoral Fellow am Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Dept. of Internal Medicine. 1992 Turnus in Linz und Steyr. 1993 bis 1997 Facharztausbildung an der Klinik für Innere Medizin IV, AKH Wien. 12/1997 Facharzt für Innere Medizin, seit 2002 Zusatzfacharzt Gastroenterologie und Hepatologie. 1999 Habilitation Innere Medizin. Derzeit stationsführender Oberarzt der Allgemeinstation der Klinik Innere Medizin IV, Leiter des Labors für hepatische Zell- und Molekularbiologie und Leiter des Hämodynamiklabors der Klinik. Träger verschiedener nationaler und internationaler Forschungspreise, Mitglied mehrerer wissenschaftlicher Gesellschaften; 1. Sekretär der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, Kongresssekretär der Jahrestagung der ÖGIM 2004.*

# 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](#)