

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Hepatitis B und C: Neue Substanzen  
in der Therapie**

Graziadei I

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2008; 6 (3), 25-31

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 

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

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

# Hepatitis B und C: Neue Substanzen in der Therapie

I. Graziadei

**Kurzfassung:** Hepatitis B und C gehören weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten und stellen neben der Fettlebererkrankung die häufigsten Ursachen einer chronischen Lebererkrankung in der westlichen Welt dar.

Seit kurzem stehen uns in der Behandlung der chronischen Hepatitis B neben Interferon zahlreiche neue Substanzen aus der Klasse der Nucleosid- und Nucleotid-Analoga zur Verfügung. Ihre direkte antivirale Aktivität ist höher als bei Interferon  $\alpha$ , allerdings ist die antivirale Effektivität durch die Entstehung von Resistenzen limitiert. Die Nucleoside und Nucleotide der neueren Generation zeichnen sich im Vergleich zu den Substanzen der ersten Generation durch eine potentere antivirale Wirkung sowie eine geringere Resistenzenentwicklung aus. Die Therapie-dauer ist nicht exakt definiert. Neueste Ergebnisse sprechen jedoch für eine lebenslange Therapie. Die regelmäßige Kontrolle der HBV-DNA steht während der Therapie im Mittelpunkt.

Die gegenwärtige Entwicklung direkt antiviral wirksamer Medikamente für die Therapie der chronischen

Hepatitis C eröffnet neue Behandlungsmöglichkeiten nicht nur für Therapie-naive, sondern auch für Patienten, die auf die Standardtherapie, pegyliertes Interferon und Ribavirin, nicht angesprochen haben. Erste erfolgversprechende Daten aus kleineren Phase-I- und -II-Studien liegen für die Proteasehemmer Telaprevir und Boceprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin vor. Mit Spannung wird auf die Ergebnisse derzeit laufender multi-zentrischer Studien mit größeren Patientenzahlen gewartet.

**Abstract: New Therapeutic Substances for the Treatment of Hepatitis B and C.** Hepatitis B and C are among the most common infectious diseases worldwide. Next to fatty liver disease they are the leading causes for chronic liver disease in the western world.

Recently, several new nucleoside and nucleotide analogs have become available for the treatment of

chronic hepatitis B. Their antiviral activity is more potent compared to interferon  $\alpha$ , however, their antiviral efficacy is limited due to the development of viral resistance. The nucleosides and nucleotides of the newer generation demonstrate higher antiviral potency and lower development of resistance compared to the first generation. The duration of treatment is still not well-defined; however, current results suggest an indefinite therapy. Regular control of HBV-DNA is essential.

The latest development of specially targeted antiviral therapies in hepatitis C offers new therapeutic possibilities for the treatment of naïve patients and for those who did not respond to the standard therapy of pegylated interferon and ribavirin. First promising results of small phase I and II studies are available for the protease inhibitors telaprevir and boceprevir in combination with pegylated interferon and ribavirin. The results of larger currently conducted multicenter studies are anxiously awaited. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2008; 6 (3): 25–31.**

## ■ Hepatitis B

Die Hepatitis B gehört weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten. Nach Schätzungen der WHO leben mehr als 2 Milliarden Menschen mit bestehender oder abgelaufener Infektion. Etwa 400 Millionen, das entspricht etwa 5 % der Weltbevölkerung, sind chronische Virusträger. Die Durchseuchung variiert geographisch und zwischen Bevölkerungsgruppen, basierend auf sozioökonomischen Unterschieden, stark. Besonders hohe Trägerraten (> 8 %) lassen sich in Entwicklungsländern in Südostasien, dem Mittleren Osten, Alaska und Zentralafrika beobachten. In Europa schwankt die Prävalenz der Hepatitis B-Virusinfektion (HBV) zwischen > 5 % in Italien und < 1 % in Nord- und Zentraleuropa. Österreich gehört zu den Niedrigendemiegebieten mit einer Prävalenz von < 0,1 % der Bevölkerung (gemeldete Hepatitis B-Fälle in Tirol siehe Abbildung 1).

Ziel der Therapie der Hepatitis B ist die Hemmung der Virusreplikation, gemessen an der quantitativen HBV-DNA, mit Verbesserung der Entzündungsaktivität, um das Fortschreiten der Lebererkrankung in eine Leberzirrhose und deren Komplikationen zu verhindern. Ein komplettes Therapieansprechen ist als Serokonversion von HBsAg zu antiHBs und Verlust der ccc-HBV-DNA in der Leber definiert.

Die Indikationsstellung muss mit dem Alter, dem Schweregrad der Lebererkrankung, der Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens, den Nebenwirkungen und Komplikationen abgewogen

Aus der Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Schwerpunkt Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck

**Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Ivo Graziadei, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Schwerpunkt Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: ivo.graziadei@i-med.ac.at

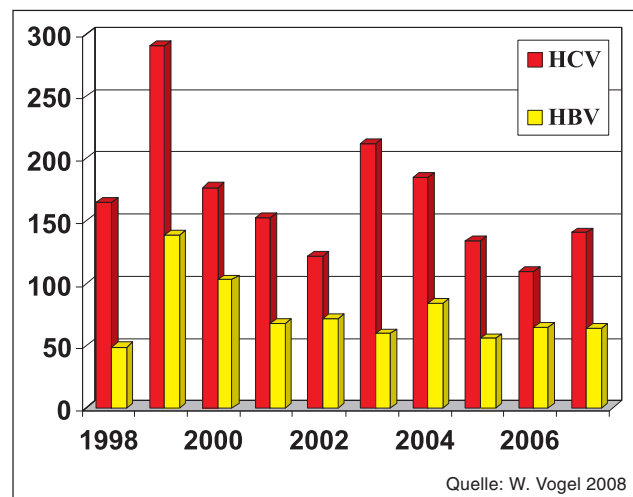


Abbildung 1: Gemeldete Hepatitis B/C-Fälle in Tirol.

werden. Die Patientenselektion anhand der Transaminasen ist aufgrund extrem unterschiedlicher „Normalwerte“ problematisch. Die Therapie der Hepatitis B wird daher heute über die quantitative Virämie gemanagt. Aktuelle Richtlinien zufolge rückt die HBV-DNA als tragendes Moment für Prognose, Indikation und Monitoring der Therapie der chronischen Hepatitis B in den Vordergrund [1]. Als Cut-off-Wert wird nach den deutschen Richtlinien eine HBV-DNA von > 10<sup>4</sup> Kopien/ml bzw. 2000 IU/ml gesehen [1]. Dieser Wert basiert auf einer rezenteren asiatischen Studie, in der der darüber liegende Virämiebereich mit einem deutlich erhöhten Risiko der Leberzirrhoseentwicklung und Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms assoziiert war [2].

Gemäß rezenter Richtlinien besteht die Indikation zur antiviralen Therapie bei Patienten mit erhöhter Viruslast (HBV-

DNA  $> 10^4$  Kopien/ml bzw. 2000 IU/ml) in Assoziation mit erhöhten Transaminasen und/oder einer histologischen Aktivität (zumindest A1F1) [1]. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose benötigen eine antivirale Therapie bei jedem Nachweis einer Virämie unabhängig von der Viruslast [1].

Bis vor kurzem standen in Österreich zur Therapie der chronischen HBV-Infektion herkömmliches und pegyliertes Interferon (IFN)  $\alpha$ , wobei nach aktuellen Guidelines nur noch pegyliertes Interferon zum Einsatz kommt, sowie Lamivudin und Adefovir zur Verfügung.

Wie internationale Studien zeigen konnten, war die 48-wöchige Therapie mit pegyliertem IFN  $\alpha$  2a hinsichtlich HBV-DNA-Negativierung im Vergleich zur Lamivudintherapie signifikant effektiver (32–43 vs. 22–29 %) [3, 4]. Die Kombinationstherapie pegyliertes IFN  $\alpha$  und Lamivudin führte zu keiner Verbesserung der Ansprechraten. Analoga-Daten konnten für das pegylierte IFN  $\alpha$  2b erzielt werden [5]. Ein komplettes Therapieansprechen mit HBsAg-Verlust und einem antiHBs-Titer von  $> 100$  IU/ml zeigte sich bei 8 % der IFN-therapierten Patienten. Zu beachten ist, dass der Patient unter Interferontherapie, aufgrund der Zunahme der Immunkompetenz, einen hepatitischen Schub erfährt. Daher sind Interferone bei Leberzirrhosikern kontraindiziert.

Im Gegensatz zu IFN ist der Einsatz von Lamivudin und Adefovir bei Leberzirrhosikern, auch im Stadium der Dekompensation, möglich. Weiters führte Lamivudin zu einer wesentlichen Verbesserung der Leberfunktion und Risikominderung einer malignen Transformation [6, 7]. Allerdings entstehen in  $> 70$  % der Fälle nach 4 Jahren Lamivudin-Therapie Resistenzentwicklungen, die zumeist mit einem neuerlichen Schub einer HBV-Infektion assoziiert sind. Die Resistenzentwicklung liegt bei Adefovir-behandelten Patienten bei identen Ansprechraten mit ca. 29 % nach 5 Jahren deutlich günstiger [8, 9]. Eine Kreuzreaktion zwischen Lamivudin- und Adefovir-Mutationen besteht nicht.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neuere Substanzen aus der Klasse der Nukleosid- und Nukleotidanaloga mit gesteigerter antiviraler Wirksamkeit und geringerer Resistenzentwicklung zur Therapie der chronischen Hepatitis B vorgestellt. Auf diese Medikamente wird im Folgenden näher eingegangen.

### Telbivudin

Telbivudin hemmt spezifisch die DNA-Polymerase, das Schlüsselenzym der HBV-Replikation. Phase-I- und -II-Studien zeigten eine deutliche antivirale Aktivität der Substanz bei einer täglichen Dosierung von  $> 400$  mg [10]. In einer randomisierten multizentrischen Studie wurde die antivirale Effektivität von Telbivudin im Vergleich zu Lamivudin beurteilt. Nach 52 Wochen Therapie konnte bei Telbivudin-behandelten Patienten sowohl eine signifikant höhere Reduktion der HBV-DNA (6,01 vs. 4,57  $\log_{10}$  Kopien/ml) als auch ein deutlich besseres virologisches Ansprechen (HBV-DNA-Negativierung: 61 vs. 32 %) beobachtet werden. Die Kombinationstherapie war nicht effizienter als die Telbivudin-Monotherapie. Die Resistenzentwicklung lag bei Telbivudin mit 4,5 % unter der von Lamivudin mit 15,8 % [11].

Diese Ergebnisse konnten in einer großen, randomisierten Phase-III-Studie (GLOBE-Studie) bestätigt werden. 1367 Patienten wurde entweder mit 600 mg Telbivudin oder 100 mg Lamivudin therapiert. Telbivudin zeigte nach 52 Wochen Therapie vor allem bei HBeAg-positiven Patienten eine signifikant höhere antivirale Effektivität sowie eine geringere Resistenzentwicklung [12]. In einer kürzlich publizierten Studie wurde die antivirale Wirksamkeit von Telbivudin mit der von Adefovir verglichen. Bezüglich HBV-DNA-Reduktion war Telbivudin Adefovir überlegen, kein Unterschied zeigte sich in der HBeAg-Serokonversionsrate [13]. Das Nebenwirkungsprofil, inklusive Resistenzentwicklungen, war zwischen beiden Substanzen ident.

### Entecavir

Entecavir, ein Deoxyguanosin-Nukleosid-Analoga, bewies in In-vitro-Experimenten eine höhere Hemmung der HBV-DNA-Polymerase als Lamivudin und Adefovir. Dieser Effekt zeigte sich nicht nur beim Wildtyp, sondern auch bei Lamivudin-resistenten Viren [14].

Die antivirale Effektivität konnte in ersten klinischen Studien sowohl für Therapie-naive als auch Lamivudin-vorbehandelte Patienten bestätigt werden [15]. Sowohl die Virussuppression als auch die viralen Ansprechraten waren bei Entecavir signifikant besser verglichen zu Lamivudin [16]. Die Effektivität Entecavirs bei Patienten mit Lamivudin-resistenter chronischer Hepatitis B wurde in einer weiteren Studie gezeigt [17]. Nach 24-wöchiger Therapie kam es bei 79 % der Patienten, die mit 1 mg Entecavir behandelt wurden, zu einer HBV-DNA-Negativierung. Nur ein Patient entwickelte eine Entecavir-Resistenz [17].

Diese vorläufigen Daten wurden kürzlich in Phase-III-Studien bestätigt. In diesen Studien mit Therapie-naiven oder Lamivudin-vorbehandelten Patienten war Entecavir hinsichtlich histologischer Verbesserung, Normalisierung der Transaminasen und Suppression der HBV-DNA Lamivudin überlegen [18–20].

Weitere Studien zeigten die Langzeiteffektivität von Entecavir. Die Anzahl der Patienten mit negativer HBV-DNA konnte mit einer Therapieverlängerung von 48 auf 96 Monate von 64 % auf 80 % gesteigert werden, während dies bei Lamivudin nicht beobachtet wurde [21]. Entecavir war hinsichtlich Nebenwirkungen mit Lamivudin vergleichbar. Bei Nukleosid-naiven Patienten trat bei keinem Patienten eine Entecavir-Resistenz auf. Bei Patienten mit vorbestehender Lamivudin-Mutation konnte jedoch nach einem Jahr bei 1 % und nach zwei Jahren Therapie bei 9 % der Patienten eine Entecavir-Mutation beobachtet werden [22].

### Clevudin

Clevudin, ein Pyrimidin-Nukleosid-Analoga, wies im Zellkultur- und Tiermodell eine potente antivirale Aktivität gegenüber HBV auf [23].

Diese Effektivität konnte in einer ersten klinischen Dosisfindungsstudie bestätigt werden [24]. In einer rezenten placebo-



kontrollierten Studie führte Clevudin bei Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B zu einem deutlichen Abfall der HBV-DNA innerhalb von 12 Wochen [25]. Die Verträglichkeit des Medikaments war ausgezeichnet.

### Tenofovir

Die ersten Ergebnisse von Tenofovir, einem Nukleotid-Analogon, stammen aus Studien mit HIV/HBV-koinfizierten Patienten. Es folgten einzelne Fallberichte, vor allem bei Patienten mit Lamivudin-Resistenz. Der Anti-HBV-Effekt von Tenofovir wurde in einer kürzlich vorgestellten Studie mit Adefovir verglichen. Nach 48 Wochen Therapie zeigte sich bei 100 % der Tenofovir-behandelten Patienten ein virologisches Ansprechen, definiert als ein HBV-DNA-Wert von  $<10^5$  Kopien/ml, im Vergleich zu 44 % in der Adefovir-Gruppe. Tenofovir-assoziierte Resistenzen konnten nicht beobachtet werden.

### Weitere Substanzen

Weitere Substanzen wie Emtricitabin und Valorcitabin stehen derzeit noch in der Entwicklung bzw. in Phase-I- und -II-Studien und mit Ergebnissen hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit wird in den nächsten Jahren zu rechnen sein.

### Zusammenfassung

Obwohl konventionelle antivirale und immunmodulatorische Therapien im Management der chronischen Hepatitis B einen klaren klinischen Benefit ergaben, zeigten diese Substanzen Limitationen, vor allem in Bezug auf suboptimale Virussuppression, hohe Rate an Resistenzen sowie im Fall von herkömmlichem Interferon eine schlechte Verträglichkeit.

Besteht bei chronischer Hepatitis B eine Behandlungsindikation, sollte primär geprüft werden, ob eine Therapie mit pegyliertem Interferon sinnvoll erscheint. Die IFN-Therapie stellt eine zeitlich umschriebene Therapieoption dar, die nach einer Behandlungsdauer von einem Jahr höhere HBeAg- und HBsAg-Serokonversionsraten aufweist als eine Therapie mit Nukleosiden oder Nukleotiden. Virale Resistenzenentwicklungen sind bei der IFN-Therapie nicht zu berücksichtigen.

Bei Nichtansprechen sowie Kontraindikationen für eine IFN-Therapie stehen uns heute eine Anzahl von potenten Nukleosid- und Nukleotidanaloga zur Verfügung. Diese Substanzen zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit aus. Ihre direkte antivirale Aktivität ist höher als bei IFN, allerdings ist die Therapiedauer nicht exakt definiert und virale Resistenzen können entstehen. In rezenten Studien zeigten Nukleoside und Nukleotide der neueren Generation eine höhere antivirale Wirksamkeit sowie eine geringe Resistenzgefahr (Tab. 1, 2).

Die Ergebnisse eines internationalen Workshops wurden vor kurzem von Keeffe et al. zusammengefasst und ein „Roadmap“-Konzept zur Behandlung der chronischen Hepatitis B erstellt [27]. Die regelmäßige Kontrolle der HBV-DNA steht dabei im Mittelpunkt. Kommt es unter einem Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga zu keiner suffizienten Suppression der HBV-DNA innerhalb von 12 bzw. 24 Wochen, muss auf ein anderes

**Tabelle 1:** Wirksamkeit von oralen antiviralen Substanzen in der Therapie der chronischen Hepatitis B (Phase-III-Studien bei naiven Patienten). Erstellt nach Daten aus [4, 18, 19, 26].

Substanz	HBeAg-positive Patienten	HBeAg-negative Patienten
	HBV-DNA < 300 Kopien/ml	HBV-DNA < 300 Kopien/ml
Lamivudin	36 %	72 %
Adefovir	25 %	51 %
Entecavir	67 %	90 %
Telbivudin	60 %	88 %
	ALT-Normalisierung	ALT-Normalisierung
Lamivudin	60 %	72 %
Adefovir	48 %	38 %
Entecavir	77 %	78 %
Telbivudin	68 %	74 %

**Tabelle 2:** Resistenzenentwicklungen (virologischer Breakthrough) oraler antiviraler Substanzen in der Therapie der chronischen Hepatitis B. Erstellt nach Daten aus [1].

Substanz	Woche 48/52	Woche 96/104	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
Lamivudin	10–32 %	22–42 %	–53 %	–70 %	
Adefovir	0 %	3–20 %	11 %	18 %	29 %
Entecavir	< 0,5 %	< 0,5 %	< 0,5 %		
Telbivudin	3–5 %	9–22 %			

Medikament umgestellt werden. Bei neuerlichem Anstieg der HBV-DNA, zumeist mit einer Resistenzenentwicklung einhergehend, wird die zusätzliche Gabe („Add-on“-Therapie) eines Medikaments der anderen Substanzklasse (z. B. ein Nukleotid zu einem Nukleosid oder vice versa) empfohlen [27]. Nach der derzeitigen Datenlage muss von einer lebenslangen Therapie mit Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga ausgegangen werden.

## ■ Hepatitis C

Die Hepatitis C-Virusinfektion ist weltweit verbreitet. Nach Schätzung der WHO sind 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infiziert, wovon ca. 70 % chronische Virus Träger sind. Wie bei der Hepatitis B variiert die Durchseuchung geographisch und zwischen Bevölkerungsgruppen stark. Die Prävalenz liegt in Staaten Afrikas, in Südostasien und im östlichen Mittelmeerraum deutlich höher als in Nordamerika und Europa. Österreich gehört mit einer Prävalenz von ca. 0,5 % zu den Niedrigendemiegebieten (gemeldete Hepatitis C-Fälle in Tirol siehe Abbildung 1).

Allerdings stellt die chronische Hepatitis C in den westlichen Industrieländern neben der Fettlebererkrankung die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Leberzirrhose und Indikation für eine Lebertransplantation dar.

Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die komplette Viruselimination, um das Fortschreiten der Erkrankung in eine Leberzirrhose und deren Komplikationen, insbesondere die der malignen Transformation, zu verhindern. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen wird als negativer Virus-

nachweis (HCV-PCR) 6 Monate nach Beendigung der antiviralen Therapie definiert.

Das derzeitige Standardkonzept in der Therapie der chronischen Hepatitis C besteht aus einer Kombination mit pegyliertem Interferon  $\alpha$  und Ribavirin (RBV). Mit dieser Therapie kann bei etwa 55 % der Patienten eine virologische Dauerheilung erreicht werden [28, 29]. Die wichtigste Variable hinsichtlich Therapiedauer und Ansprechen stellt der HCV-Genotyp dar. Bei den Genotypen 1 und 4 erfolgt die Behandlung mit peg-IFN  $\alpha$  und RBV über 48 Wochen mit Ansprechraten um 40–50 %. Bei den Genotypen 2 und 3 reicht eine Therapie für 24 Wochen aus, um Ansprechraten von 70–90 % erzielen zu können [30].

Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für das Ansprechen auf eine antivirale Therapie ganz wesentlich von der Viruskinetik während der Therapie abhängt. Vor allem Patienten, die innerhalb der ersten 4 Wochen eine vollständige Viruselimination erreichen (sogenannte Rapid Responder), haben eine besonders hohe Chance auf ein dauerhaftes virologisches Ansprechen. Basierend auf diesen Daten wird zunehmend eine individuelle Gestaltung der Therapiedauer diskutiert.

Die retrospektive Analyse einer internationalen Studie ergab, dass bei Patienten mit dem Genotyp 1, die nach 4 Wochen eine negative PCR aufwiesen, eine 24-wöchige Therapie ausreicht, um idente Ansprechraten zu einer Therapie über 48 Wochen zu erreichen [31]. Diese Ergebnisse wurden von einer prospektiven, allerdings nicht randomisierten Studie bestätigt [32]. Eine generelle Empfehlung für eine Therapieverkürzung bei Genotyp 1-Patienten kann allerdings anhand der derzeitigen Datenlage nicht gegeben werden. Die Ergebnisse von prospektiven, derzeit noch laufenden Studien müssen abgewartet werden.

Für eine Verlängerung der Therapie beim Genotyp 1 auf 72 Wochen liegen Daten aus 4 prospektiven Studien vor. Eine deutsche Arbeit belegte, dass die Therapie über 72 Wochen bei Patienten, die zu Woche 12 noch HCV-PCR positiv waren, einer 48-wöchigen Therapiedauer hinsichtlich virologischen Ansprechen überlegen war [33]. Zwei weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse für Patienten, die zu Woche 4 noch PCR-positiv waren [34] bzw. einen 2-log-Abfall zu Woche 12 und eine negative PCR zu Woche 24 aufwiesen [35]. Eine kürzlich publizierte prospektive Studie aus Italien zeigte, dass mit einer variablen Gestaltung der Therapiedauer (24, 48 oder 72 Wochen) bei Genotyp 1-Patienten je nach Ansprechen zu Woche 4, 8 und 12 ausgezeichnete Ansprechraten erzielt werden können. Eine geringe Viruslast von  $< 400.000$  IU/mL sowie eine geringe Fibrose waren unabhängige Prädiktoren für einen Therapieerfolg [36].

Bezüglich Genotyp 2 und 3 konnten die Ergebnisse von Publikationen, die die Möglichkeit einer Therapieverkürzung auf 12–16 Wochen zeigten [37–39], in der rezenten prospektiven ACCELERATE-Studie mit 1469 Patienten nicht bestätigt werden [40]. Die Ansprechraten waren bei Genotyp 2-Patienten im 24-wöchigen Therapiearm im Vergleich zu 12 Wochen Therapie signifikant besser [40]. Daher kann bei Genotyp 2-

Patienten, auch wenn sie nach Woche 4 HCV-PCR-negativ sind, eine generelle Therapieverkürzung nicht empfohlen werden. Die Therapiedauer sollte bei diesen Patienten individuell angepasst werden.

Neuere Interferone sind derzeit in Entwicklung, von denen das Albumin-Interferon am weitesten fortgeschritten ist. Das Fusionsprotein aus Albumin und Interferon muss aufgrund der längeren Halbwertszeit von ca. 7 Tagen nur alle 2–4 Wochen appliziert werden. Erste Phase-II-Studien bewiesen die Effektivität dieser Substanz in Kombination mit RBV. Der direkte Vergleich mit pegyliertem IFN und RBV wird in laufenden Phase-III-Studien untersucht.

Durch die gegenwärtige Standardtherapie kann bei etwa 40–50 % der Patienten das Therapieziel einer dauerhaften Viruselimination nicht erreicht werden. Die Entwicklung neuer Therapieoptionen zielt daher auf eine Verbesserung der Wirksamkeit vor allem bei den sogenannten „schwer zu therapierenden“ Patienten mit den Genotypen 1 und 4 und/oder mit fehlender bzw. verzögerter Viruslastreduktion unter Therapie ab.

Für die HIV- und HBV-Infektion stehen bereits antivirale Substanzen mit spezifischer Hemmung der Virusprotease oder -polymerase zur Verfügung. Dadurch kann bei diesen Infektionen eine effektive Hemmung der Virusreplikation bei  $> 90$  % der Patienten erzielt werden [9, 41].

Die Entwicklung HCV-spezifischer Protease- und Polymerasehemmer befindet sich gegenwärtig in Phase-I- und -II-Studien. Vor einigen Jahren wurde der Proteasehemmer BILN 2061 als effektive Substanz zur direkten Hemmung der Virusreplikation vorgestellt [42], jedoch wurde die weitere Entwicklung aufgrund kardiotoxischer Nebenwirkungen im Tiermodell eingestellt [43].

Erste klinische Ergebnisse liegen für die Proteasehemmer Telaprevir (VX 950) und Boceprevir (SCH503034) vor.

In zwei randomisierten, placebokontrollierten Phase-Ib-Studien wurde Telaprevir, ein hochspezifischer Hemmer der NS3/4A-Protease, bei Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht. In einer Dosisfindungsstudie bei Therapie-naiven Patienten und Patienten, die auf eine IFN-Therapie nicht angesprochen hatten, wurde Telaprevir in einer Dosierung von 3 x 450 mg, 3 x 750 mg und 2 x 1250 mg verabreicht [43]. Die Therapie wurde gut toleriert und Telaprevir führte zu einem Abfall der HCV-RNA um mindestens 2–3  $\log_{10}$  IU/ml. Die höchste Effektivität wurde für die 3 x 750 mg-Gruppe beobachtet. Allerdings kam es bei mehreren Patienten zu einem Durchbruch mit Wiederanstieg der HCV-RNA bedingt durch die Selektion von resistenten Mutationen [44].

In einer zweiten Studie wurde Telaprevir in der effektivsten Dosierung von 3 x 750 mg in Kombination mit pegyliertem IFN bei Therapie-naiven Genotyp 1-Patienten verabreicht [45]. Der HCV-RNA-Abfall war im Kombinationstherapiearm deutlich höher als in der jeweiligen Monotherapie-Gruppe mit Telaprevir und IFN (5,5 vs. 4,0 vs. 1,0  $\log_{10}$  IU/ml). Die Entwicklung von resistenten Mutationen wurde vor allem in

der Telaprevir-Monotherapie, aber auch unter der Kombinationstherapie, jedoch in einem deutlich geringeren Ausmaß, beobachtet.

Gegenwärtig wird die Therapie mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem IFN alleine oder unter zusätzlicher Gabe von Ribavirin in Phase-IIb-Studien bei Therapie-naiven Patienten (Prove 1- und Prove 2-Studie) oder Patienten mit fehlendem Ansprechen oder Relaps auf eine IFN/RBV-Therapie (Prove 3-Studie) untersucht. Erste Interimsanalysen wurden im Rahmen des letztjährigen AASLD-Meetings präsentiert. Die Tripletherapie peg-IFN, Telaprevir und Ribavirin zeigte die höchste antivirale Effektivität nach 12 Wochen Therapie. Die „Sustained virologic response rate“ (SVR) betrug 65 % im Vergleich zu 29 % in der peg-IFN/Telaprevir-Gruppe [46]. Leider lagen noch keine SVR-Raten für die Kontrollgruppe peg-IFN/RBV vor. Eine Resistenzentwicklung wurde bei 12 % in der Tripletherapie und 24 % in der peg-IFN/Telaprevir-Gruppe beobachtet.

Boceprevir, ebenfalls ein hochspezifischer Hemmer der NS3/4A-Protease, wurde v. a. bei Patienten mit fehlendem Therapieansprechen auf eine IFN/RBV-Therapie eingesetzt. In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-Ib-Studie wurden Genotyp 1-Patienten eingeschlossen, die unter einer IFN/RBV-Therapie keinen HCV-RNA-Abfall um mindestens 2  $\log_{10}$ -Stufen nach 12 Wochen erreichen konnten bzw. nach einer längeren Therapiedauer die HCV-RNA noch nachweisbar war. Boceprevir wurde sowohl als Monotherapie in einer Dosierung von 3 x 200 mg oder 3 x 400 mg als auch in Kombination mit peg-IFN verabreicht. Die Kombinationstherapie zeigte nach 14 Tagen den höchsten Abfall der HCV-RNA (2,45–2,88  $\log_{10}$ -Stufen) im Vergleich zur Boceprevir- und peg-IFN-Monotherapie [47]. Bei 4 von 10 Patienten konnte ein Abfall der HCV-RNA unter die Nachweisgrenze erzielt werden. Dies spricht dafür, dass durch die Hinzugabe eines Proteasehemmers das vorbestehende fehlende Ansprechen bei Non-Respondern offensichtlich durchbrochen werden kann. Schwere Nebenwirkungen traten unter der Boceprevir-Therapie nicht auf. Auch unter Boceprevir-Monotherapie konnte bei einigen Patienten ein Wiederanstieg der HCV-RNA bedingt durch resistente Mutationen beobachtet werden.

In einer gegenwärtig laufenden Phase-II-Studie wird die Effektivität von Boceprevir in Kombination mit peg-IFN und Ribavirin bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf die Standardtherapie peg-IFN/RBV hinsichtlich dauerhafter Viruselimination untersucht. Parallel wurde eine weitere Phase-II-Studie mit Boceprevir 3 x 800 mg, Peg-IFN und Ribavirin bei Therapie-naiven Genotyp 1-Patienten gestartet (SPRINT-1-Studie).

Sowohl zu Telaprevir als auch Boceprevir liegen bisher keine publizierten Daten zur Behandlung von HCV-Patienten mit anderen Genotypen vor.

Der Polymerasehemmer R1626 wird derzeit in einer Phase-II-Studie untersucht. R1626 führte in Phase-I-Studien nach 14 Tagen zu einer deutlichen Reduktion der HCV-RNA um bis zu 3,7  $\log_{10}$ -Stufen. Gastrointestinale Nebenwirkungen und Anämien wurden beschrieben.

## Zusammenfassung

Peg-IFN und Ribavirin stellen unverändert die Standardtherapie für Patienten mit chronischer Hepatitis C dar. Eine geringe Viruslast, junges Alter, weibliches Geschlecht, ein geringer Body Mass Index (BMI) sowie eine rasche Viruselimination nach 4 bzw. 8 Wochen konnten in zahlreichen Studien als signifikante prädiktive Parameter für einen Therapieerfolg definiert werden.

Durch die gegenwärtige Entwicklung direkt antiviral wirksamer Medikamente für die HCV-Infektion („Specially targeted antiviral therapy in hepatitis C“ [STAT-C]) eröffnen sich jedoch neue Behandlungsmöglichkeiten nicht nur für Therapie-naive, sondern im Besonderen für Patienten, die auf eine peg-IFN/RBV-Therapie nicht angesprochen haben.

Anhand der derzeit vorliegenden Daten stellen die neuen Substanzen derzeit keinen Ersatz für die Standardtherapie peg-IFN/RBV dar, führen jedoch in der Kombination in Form einer Tripletherapie zu einer Steigerung der Ansprechraten. Ermutigende Ergebnisse konnten in Phase-I- und -II-Studien vor allem für Genotyp 1-Non-Responder beobachtet werden. Daher wird mit Spannung auf die Endergebnisse derzeit laufender Phase-IIb-Studien gewartet.

## ■ Relevanz für die Praxis

Für die Therapie der chronischen Hepatitis B stehen seit kurzem eine Reihe von oralen Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga zur Verfügung. Gerade bei hoch virämischen Patienten sollten Substanzen mit hoher antiviraler Potenz und hoher genetischer Barriere eingesetzt werden. Zu Beginn der Therapie sind regelmäßige Kontrollen der Viruslast notwendig.

Pegylierte Interferone in Kombination mit Ribavirin stellen unverändert die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C dar. Erste Ergebnisse der Tripletherapie Peg-Interferon, Ribavirin und Proteasehemmer sind viel versprechend und lassen auf eine weitere Steigerung der Ansprechraten hoffen.

## Literatur:

1. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus (HBV) infection: the German guidelines for the management of HBV infection. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1281–328.
2. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.
3. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N. Peg-interferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206–17.
4. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peg-interferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682–95.
5. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Calakloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123–9.
6. Fontana RJ. Management of patients with decompensated HBV cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 89–100.
7. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM,



- Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–31.
8. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2: 475–83.
9. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056–75.
10. Lai CL, Lim SG, Brown NA, Zhou XJ, Lloyd DM, Lee YM, Yuen MF, Chao GC, Myers MW. A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40: 719–26.
11. Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, Han S, Poynard T, Myers M, Chao G, Lloyd D, Brown NA. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129: 528–36.
12. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G, Constance BF, Brown NA. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576–88.
13. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, Chao YC, Myers RP, Minuk GY, Jeffers L, Sievert W, Bzowej N, Harb G, Kaiser R, Qiao XJ, Brown NA. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 745–54.
14. Inaïmo SF, Seifer M, Bisacchi GS, Standring DN, Zahler R, Colonna RJ. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1444–8.
15. de Man RA, Wolters LM, Nevens F, Chua D, Sherman M, Lai CL, Gadano A, Lee Y, Mazzotta F, Thomas N, DeHertogh D. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2001; 34: 578–82.
16. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, DeHertogh D. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1831–8.
17. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, Pastore G, Bacon BR, Poynard T, Joshi S, Klecszewski KS, Thiry A, Rose RE, Colonna RJ, Hines RG. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005; 129: 1198–209.
18. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonna R, Apelian D. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001–10.
19. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonna R, Fernandes L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011–20.
20. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, Boron-Kaczmarek A, Martin P, Goodman Z, Colonna R, Cross A, Denisky G, Kreter B, Hines R. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039–49.
21. Shouval D, Akarca U, Hatzis G, Kitis G, Lai CL, Cheinquer H, Chang TT, Zink R, Zhu J, Brett-Smith H. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg-chronic hepatitis B patients (study ETV-027). *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S21–S22.
22. Colonna R, Rose R, Levine S, Baldick J, Pokornowski K, Plym M, Yu C, Mazzucco C, Fang J, Hsu D, Walsh A, Eggers B, Thiry A, Tenney D. Entecavir two year resistance update: no resistance observed in nucleoside naïve patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): A573–A574.
23. Korba BE, Cote PJ, Menne S, Toshkov I, Baldwin BH, Wells FV, Tennant BC, Gerin JL. Clevudine therapy with vaccine inhibits progression of chronic hepatitis and delays onset of hepatocellular carcinoma in chronic woodchuck hepatitis virus infection. *Antivir Ther* 2004; 9: 937–52.
24. Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, Lau GK, Sereni D, Bronowicki JP, Conway B, Trepo C, Blum MR, Yoo BC, Mondou E, Sorbel J, Snow A, Rousseau F, Lee HS. A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40: 140–8.
25. Lee HS, Chung YH, Lee K, Byun KS, Paik SW, Han JY, Yoo K, Yoo HW, Lee JH, Yoo BC. A 12-week clevudine therapy showed potent and durable antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 43: 982–8.
26. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfssohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800–7.
27. Keffe EB, Zeuzem S, Koff RS, Dieterich DT, Esteban-Mur R, Gane EJ, Jacobson IM, Lim SG, Naoumov N, Marcellin P, Piratvisuth T, Zoulim F. Report of an international workshop: Roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 890–7.
28. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. 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.
29. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
30. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. 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.
31. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, Ackrill AM, Willems B. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954–60.
32. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, 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; 44: 97–103.
33. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goefer T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086–97.
34. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, Crespo J, Andrade R, Martinez-Bauer E, Perez R, Testillano M, Planas R, Sola R, Garcia-Bengochea M, Garcia-Samaniego J, Munoz-Sanchez M, Moreno-Otero R. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131: 451–60.
35. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46: 1688–94.
36. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, Vinelli F, Scotto G, Montalto G, Romano M, Cristofaro G, Mottola L, Spirito F, Andriulli A. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 43–50.
37. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Haussinger D, Herrmann E, Zeuzem S. 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.
38. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annesse M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609–17.
39. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, Reichard O, Myrvang B, Sundelof B, Ritland S, Hellum K, Fryden A, Florholmen J, Verbaan H. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008; 47: 35–42.
40. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, Shafraan SD, Barange K, Lin A, Soman A, Zeuzem S. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124–34.
41. May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, Dabis F, Gill J, Lundgren J, Hogg RS, de Wolf F, Fatkenheuer G, Staszewski S, d'Arminio MA, Egger M. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; 368: 451–8.
42. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, Beaulieu P, Bolger G, Bonneau P, Bos M, Cameron DR, Cartier M, Cordingley MG, Faucher AM, Goudreau N, Kawai SH, Kukolj G, Lagace L, LaPlante SR, Narjes H, Poupart MA, Rancourt J, Sentjens RE, St George R, Simoneau B, Steinmann G, Thibeault D, Tsantrizos YS, Weldon SM, Yong CL, Llinas-Brunet M. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* 2003; 426: 186–9.
43. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, Reiser M, Sentjens RE, Calleja JL, Forns X, Erhardt A, Cronlein J, Chaves RL, Yong CL, Nehmiz G, Steinmann GG. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004; 127: 1347–55.
44. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooi, McNair L, Purdy S, Kauffman R, Alam J, Jansen PL. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with

**Univ.-Prof. Dr. Ivo Graziadei**

Geboren 1964 in Innsbruck, Medizinstudium 1982–1988 an der Universität Innsbruck, 1988–1989 Gastarzt am Institut für Biochemische Pharmakologie der Universität Innsbruck. 1989–1991 Turnusarzt am KH der Barmherzigen Schwestern Linz. 1991–1996 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Medizinischen Universitätsklinik Innsbruck. 1995–1996 Clinical Fellow an der Liver Unit, King's College London. 1996–1997 Clinical Fellowship in Hepatology an der Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. 1998 Habilitation in Innerer Medizin, geschäftsführender OA und stellvertretender Leiter der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Universität Innsbruck.



Funktionen: Vorstandsmitglied der Österreichischen Transplantationsgesellschaft, Leiter der Arbeitsgruppe Intestinale Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie.

Zahlreiche Originalarbeiten, Übersichtsartikel und Buchbeiträge, Abstracts, Wissenschaftspreise und Vorträge bei internationalen und nationalen Kongressen.

VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006; 131: 997–1002.

45. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, Wincheringer D, Zhou Y, Chu HM, Lin C, Weegink C, Reesink H, Zeuzem S, Kwong AD. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated

with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007; 132: 1767–77.

46. Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, McNair L, Kieffer TL, Chu HM, Purdy S, Jansen PL, Zeuzem S. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 640–8.

47. Hezode C, Ferenci P, Dusheiko GM, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Gharakhanian S, Devonish D, Kauffman R, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S. Prove 2: Phase II study of VX 950 (Telaprevir) in combination with Peginterferon alfa2A with or without ribavirin in subjects with chronic hepatitis C, first interim analysis. *Hepatology* 2007; 46 (Suppl 1): 71A.

48. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, Forestier N, Larrey D, Gupta SK, Hussain M, Shah A, Cutler D, Zhang J, Zeuzem S. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology* 2007; 132: 1270–8.



# 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](#)