

THERAPIE DER HEPATITIS C: AKTUELLER STAND UND PERSPEKTIVEN

Mireen Friedrich-Rust und Stefan Zeuzem

Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes,

Kirrberger Straße, 66421 Homburg / Saar

Prof. Dr. med. Stefan Zeuzem

Klinik für Innere Medizin II

Universitätsklinikum des Saarlandes

Kirrberger Straße

66421 Homburg / Saar

Tel.: 06841 - 16 – 2 32 01

Fax: 06841 - 16 – 2 32 67

email: zeuzem@uniklinik-saarland.de

Zusammenfassung

Die Standardtherapie der chronischer Hepatitis C (HCV) besteht aus einer Kombinationstherapie mit einem pegylierten Interferon (PEG-IFN) und Ribavirin. Patienten mit HCV Genotyp 1 Infektion werden für 48 Wochen therapiert und Patienten mit HCV Genotyp 2 oder 3 Infektion für 24 Wochen. Unter Berücksichtigung von Genotyp, Ausgangsviruslast und initialem virologischen Ansprechen wird die Therapie in Zukunft stärker individualisiert werden. Möglicherweise wird mit Viramidin eine besser verträgliche Substanz als Ribavirin mit Reduktion der Ribavirin-induzierten Anämie zur Verfügung stehen. Zahlreiche Substanzen befinden sich aktuell in präklinischer und klinischer Prüfung. Die ersten Ergebnisse von Phase-I/II Studien mit den spezifischen Inhibitoren der HCV Protease und Polymerase sind vielversprechend.

Schlüsselwörter: Hepatitis C, PEG-Interferon-alfa, Ribavirin, individualisierte Therapie, neue Substanzen

Abstract

The standard therapy for patients with chronic hepatitis C (HCV) is a combination therapy with pegylated interferon (PEG-IFN) and ribavirin. Patients infected with HCV genotype 1 are treated for 48 weeks, and patients infected with HCV genotype 2 or 3 for 24 weeks, respectively. Using HCV genotype together with baseline viremia and the initial virologic response to therapy enables further individualization of treatment duration. Viramidin might become an alternative to

ribavirin with reduction of ribavirin-induced anemia. Many new drugs are currently under investigation in preclinical and clinical studies. First results of phase-I/II studies with specific HCV protease and polymerase inhibitors have shown promising results.

Key words: Hepatitis C, PEG-Interferon-alfa, Ribavirin, individualised therapy, new drugs

Einleitung

Die Therapie der Hepatitis C Virus (HCV) Infektion bestand in den späten 80er Jahren zunächst aus einer Monotherapie aus 3 Millionen IE Standard-Interferon- α (IFN) dreimal wöchentlich s.c. mit niedrigen Heilungschancen (6-19%) [30;34]. Nach Einführung der Kombinationstherapie aus IFN- α und Ribavirin kam es zu einer wesentlichen Verbesserung der dauerhaften virologischen Ansprechraten (38 - 44%) [12;27;30;34], die mit der Entwicklung der pegylierten Interferone (PEG-IFN) im Jahr 2001 noch weiter optimiert werden konnten (54-63%) [12;16;27]. **(Abbildung 1)**

Therapie der akuten Hepatitis C

Die hohe Chronifizierungsrate der akuten Hepatitis C von 50 – 80% rechtfertigt [therapeutische Ansätze zur Verhinderung eines chronischen Verlaufs](#).

Primäres Therapieziel der akuten Hepatitis C ist ein dauerhaftes Therapieansprechen mit fehlendem Nachweis Hepatitis-C-spezifischer RNA im Serum mittels sensitiver molekularer Nachweisverfahren (< 50 IU/ml) 6 Monate nach Therapieende. Die bislang besten Ergebnisse mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen von 98% wurden mit einer Dosierung von 5 MIU IFN- α täglich für 4 Wochen, gefolgt von 3 x 5 MIU IFN- α über weitere 20 Wochen publiziert [20]. Ähnliche Therapieerfolge konnten mit PEG-IFN über 24 Wochen erreicht werden [36;39]. Keine Einigkeit besteht bislang bezüglich des Beginns der Therapie. Empfehlungen reichen von einer sofortigen Therapie bei Diagnosestellung bis hin zu einem die spontane Ausheilung abwartenden

Verhalten für mehrere Monate nach Infektion, da insbesondere bei Patienten mit einer ikterisch verlaufenden akuten Hepatitis C die spontane Heilungsrate vermutlich bei ca. 50% liegt [13]. Eine 12-16 Wochen abwartende Haltung scheint die dauerhaften virologischen Ansprechraten nicht zu kompromittieren [20;23]. Eine aktuelle Publikation deutet darauf hin, dass möglicherweise der Zeitpunkt der Therapieinitiation für Genotyp 1 bei einer Therapiedauer von 12 Wochen früher gewählt werden sollte als bei Infektionen mit Genotyp 2,3 oder 4. In laufenden Studien werden zudem die unterschiedlichen Therapiedauern von 12 bis 24 Wochen in der Therapie der akuten Hepatitis C untersucht. Die Therapie von Patienten mit akuter Hepatitis C sollte in klinischen Studien erfolgen (www.kompetenznetz-hepatitis.de).

Therapie der chronischen Hepatitis C

Therapieziel

Als primäres Ziel einer antiviralen Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C gilt ein dauerhaftes virologisches Ansprechen, definiert als fehlender Nachweis Hepatitis-C-spezifischer RNA im Serum 6 Monate nach Therapieende (< 50 IU/ml). Langzeituntersuchungen bestätigen, dass in diesem Fall bei über 96 - 98% der Patienten von einer dauerhaften Viruseradikation ausgegangen werden kann.

Indikation für die Therapie einer chronischen Hepatitis C

Die Indikation für die Durchführung einer Behandlung sollte individuell unter Berücksichtigung folgender Punkte erfolgen:

- Symptomatische versus asymptomatische Erkrankung
- Lebensalter
- Komorbidität
- Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und deren Komplikationen
- Soziale und persönliche Situation des Patienten
- Relevantes Transmissionsrisiko auf Dritte
- Relative oder absolute Kontraindikation für eine Therapie mit (PEG) IFN- α allein oder in Kombination mit Ribavirin.

Bei Patienten mit persistierend normalen Transaminasen sollte die Entscheidung für oder gegen eine antivirale Therapie individuell in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit der Viruseradikation, den Symptomen, der Histologie, der erwarteten Progression der Erkrankung und/oder des Transmissionsrisikos erfolgen und nicht allein basierend auf einzelnen biochemischen Parametern, wie den Transaminasen [2;41]. **(Abbildung 2)**

Therapie der chronischen Hepatitis C- Genotyp 1

Standardtherapie

Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion sollten mit der Standard-Kombinationstherapie aus PEG-IFN- α und Ribavirin über 48 Wochen behandelt werden.

PEG-IFN wird einmal wöchentlich subcutan injiziert. Die Gabe des Ribavirins erfolgt 2 mal täglich per os körperrgewichtbezogen mit einer Tagesgesamt-dosis von 800 bis 1200mg. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten für Genotyp 1 infizierte Patienten betragen für die Kombinationstherapie 42 – 51 % [12;16;27]. Patienten mit einer Kontraindikation für Ribavirin sollten eine Monotherapie mit PEG-IFN erhalten.

Zur Beurteilung des Therapieansprechens nach Beginn der Behandlung, sollte der initiale Abfall der HCV-RNA Konzentration im Blut zu Woche 12 und 24 herangezogen werden. Bei einem fehlenden Abfall der Viruslast um 2 log-Stufen bzw. einer absoluten HCV-RNA Konzentration über 30.000 IU/ml nach 12 Behandlungswochen, oder einem qualitativen HCV-Nachweis nach 24 Behandlungswochen, wird ein Absetzen der Therapie empfohlen (negativer prädiktiver Wert 98-100%) [6;8;12;30]. **(Abbildung 3 und 4)**

Eine Therapieverkürzung auf 24 Wochen ist seit kurzem zugelassen für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (≤ 600.000 IU/ml), bei welchen unter der Kombinationstherapie mit PEG-IFN α -2b und Ribavirin bereits zu Woche 4 keine HCV-RNA mehr im Serum nachweisbar ist. Eine aktuelle Studie hat gezeigt, dass die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei dieser selektierten Patientengruppe durch die Therapieverkürzung nicht reduziert werden [40].

Aktuelle Studien

Aktuelle Studien untersuchen nun die Möglichkeit einer Therapieverkürzung auch unter der Kombinationstherapie mit PEG-IFN α -2a und Ribavirin: Zwischenergebnisse einer großen Multicenterstudie zeigten bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 Infektion und raschem virologischen Ansprechen (HCV-RNA < 50 IU/ml zu Woche 4) dauerhafte virologische Ansprechraten von fast 75% unter der verkürzten Therapiedauer von 24 Wochen. Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast erlitten signifikant seltener einen Relapse als Patienten mit hoher Ausgangsviruslast [9]. In einer kürzlich vorgestellten retrospektiven Analyse einer multinationalen Phase-III Studie konnte ebenfalls unter der Kombinationstherapie mit PEG-IFN- α 2a und Ribavirin gezeigt werden, dass die dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Patienten mit raschem virologischen Ansprechen (HCV-RNA < 50 IU/ml zu Woche 4) unter einer 24 wöchigen Therapie genauso hoch waren wie unter einer 48-wöchigen Therapie. Auch in dieser Studie wiesen Patienten mit einer niedrigen Ausgangsviruslast (\leq 500.000 IU/ml) signifikant häufiger ein rasches virologisches Ansprechen auf als Patienten mit einer hohen Viruslast ($>$ 1.500.000 IU/ml) [21].

In verschiedenen Studien wird gegenwärtig geprüft, ob auf der Grundlage der Bestimmung des initialen Abfalls der HCV-RNA Konzentration eine individuelle Festlegung der Therapiedauer für den einzelnen Patienten möglich ist.

Neben der möglichen Therapieverkürzung, wird in prospektiven Studien untersucht, ob insbesondere Patienten mit später HCV-RNA Negativierung von einer Verlängerung der Therapiedauer profitieren. Erste Ergebnisse einer großen

deutschen Multicenterstudie liegen vor, bei der Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion randomisiert über 48 bzw. 72 Wochen mit PEG-IFN- α 2a und Ribavirin behandelt wurden. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem verzögerten virologischen Ansprechen (zu Woche 12 HCV-RNA noch 50 – 6000 IU/ml bei Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 log und im Verlauf zu Woche 24 keine HCV-RNA nachweisbar) nach einer 72-wöchigen Behandlung signifikant höhere dauerhafte Ansprechraten aufwiesen als nach einer 48-wöchigen Therapie (29% vs. 17%) [4]. Ähnliche Ergebnisse wurden von einer vergleichbaren Studie aus Spanien berichtet.

Erste Ergebnisse der amerikanischen WIN-R Studie zeigten, dass bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 Infektion die dauerhaften virologischen Ansprechraten unter Therapie mit PEG-IFN- α 2b und gewichtsadaptierter Ribavirindosis signifikant höher lagen als mit einer fixen Dosis von 800 mg Ribavirin (34% vs. 19%) [19].

In einer kleinen Studie wurde eine Erhöhung der Ribavirindosis auf 15,2 mg/kg/d (1000-1600 mg/d) unter gleichzeitiger Gabe von Epoetin untersucht. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten unter der erhöhten Ribavirindosis waren signifikant höherer als unter der Ribavirin-Standarddosierung [37].

In einer großen internationalen Multicenterstudie (IDEAL-Studie) erfolgt aktuell erstmals ein direkter Vergleich der Kombinationstherapie aus körperrgewichtsadaptiertem PEG-IFN- α 2b (1,5 ug/kgKG) und Ribavirin (800 – 1400 mg/d) gegenüber einer fix-dosierten Therapie mit PEG-IFN- α 2a (180 ug) und einer Ribavirin-Dosis von 1000 oder 1200 mg/d, um die Unterschiede

hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit der beiden Kombinationstherapien aufzudecken.

Therapie der chronischen Hepatitis C - Genotyp 2, 3

Standardtherapie

Patienten mit einer HCV-Genotyp 2 oder 3 Infektion sollten 24 Wochen behandelt werden. Ein Vorteil einer Ribavirindosis von über 800mg pro Tag ist für Patienten mit einer Genotyp 2 oder 3 Infektion nicht belegt.

Mit der PEG-IFN / Ribavirin Kombinationstherapie über 48 Wochen konnten bei Genotyp 2 oder 3 Infektion annähernd doppelt so hohe dauerhafte virologische Ansprechraten als beim Genotyp 1 erzielt werden (76-82% vs. 42-52%) [12;27]. Nachfolgende Studien konnten zeigen, dass eine Verkürzung der Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen für Patienten mit einer Genotyp 2 oder 3 Infektion ohne Verlust der dauerhaften virologischen Ansprechraten möglich ist. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die 24-wöchige Therapie der Genotyp 2 und 3 Infektion als Standard etabliert. Ebenfalls konnten mit der Kombinationstherapie aus PEG-IFN- α 2a mit einer fixen Ribavirindosis von 800mg pro Tag ähnlich hohe dauerhafte Ansprechraten im Vergleich zu einer körperrgewichtsadaptierten Dosierung nachgewiesen werden [16;46]. Basierend auf Subanalysen wurden unterschiedliche virologischen Ansprechraten für Patienten mit Genotyp 2 und 3 Infektion nachgewiesen (93% vs. 79%), insbesondere Patienten mit Genotyp 3 Infektion und hoher HCV-RNA Konzentration vor Therapiebeginn (>600.000 IU/ml) erlitten signifikant häufiger einen Rückfall nach Therapieende [46].

Aktuelle Studien

In der großen amerikanischen WIN-R Studie konnte aktuell gezeigt werden, dass sich auch unter der Kombinationstherapie aus PEG-IFN- α 2b und Ribavirin die dauerhaften virologischen Ansprechraten mit einer fixen Ribavirindosis von 800 mg nicht von denen mit einer gewichtsadaptierten Ribavirindosis unterschieden (60% vs. 62%). Auch in dieser Studie konnte bestätigt werden, dass die Ansprechraten unter einer Therapiedauer von 24 Wochen gleich hoch waren wie unter einer 48-wöchigen Therapie [19].

Bereits in drei Studien wurde die Möglichkeit einer weiteren Reduktion der Therapiedauer von 24 auf 16, 14 bzw. 12 Wochen mit der Gabe von PEG-IFN- α 2a bzw. - α 2b und körpergewichtsadaptiertem Ribavirin untersucht [7;25;38]. Patienten mit einem raschen initialen Abfall der HCV Viruskonzentration (HCV RNA zu Woche 4 <50-600 IU/ml) wiesen insgesamt hohe dauerhaften virologische Ansprechraten von 87-95% (Genotyp 2) und 75-89% (Genotyp 3) unter der verkürzten Therapiedauer auf, so dass bei diesen Patientengruppen eine Reduktion der Therapiedauer ohne Verschlechterung des dauerhaften virologischen Ansprechens möglich scheint. Patienten mit noch nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 4 zeigten deutlich niedrigere dauerhafte virologische Ansprechraten unter der 24-wöchigen Therapie, sodass in dieser Subgruppe in zukünftigen Studien sogar der Wert einer Verlängerung der gegenwärtigen 24-wöchigen Standardtherapiedauer geprüft werden muss. **(Tabelle 1)**

In allen Studien konnte der Trend höherer Ansprechraten beim Genotyp 2 im Vergleich zu Patienten mit einer Genotyp 3 Infektion bestätigt werden [25;38]. Ebenfalls zeigten Patienten mit einer Genotyp 3 Infektion und hoher Ausgangsviruskonzentration (HCV-RNA $\geq 6-8 \times 10^5$ IU/ml) erhöhte Rückfallraten nach Ende einer 14 bzw. 16-wöchigen Therapie trotz raschem Abfall der HCV Viruskonzentration (HCV-RNA zu Woche 4 $< 50-600$ IU/ml) im Vergleich zu Patienten mit einer niedrigen Ausgangsviruskonzentration ($< 6-8 \times 10^5$ IU/ml) (dauerhafte Ansprechraten 55-79% vs. 93-98%) [38].

Die Ergebnisse der großen internationalen ACCELERATE- Studie (n > 1450) müssen zunächst abgewartet werden, bevor allgemeine Empfehlungen herausgegeben werden können. In dieser Studie wird u.a. untersucht, ob eine Therapiedauerverkürzung mit PEG-INF- $\alpha 2a$ und fix-dosierter Gaben von 800 mg Ribavirin bei Patienten mit raschem virologischen Ansprechen ohne Verschlechterung der dauerhaften virologischen Ansprechraten möglich ist

Neben der Reduktion der Therapiedauer wird auch eine Reduktion der Ribavirindosis untersucht. Aktuelle Daten zeigen, dass eine Reduktion der Ribavirindosis von 800 mg auf 400 mg in Kombination mit PEG-INF- $\alpha 2a$ über 24 Wochen ohne Verschlechterung der virologischen Ansprechrate möglich ist [10].

Daten einer großen internationalen Multicenterstudie (DITTO-Studie) zeigen, dass bei HCV-Genotyp 2, und 3 infizierten Patienten mit einem raschen virologischen Ansprechen (HCV RNA Abfall ≥ 2 log zu Woche 4 und einem weiteren Abfall von $\geq 0,09$ /Tag) die Ribavirintherapie möglicherweise nach 6 Wochen ohne Verschlechterung der dauerhaften virologischen Ansprechrate

beendet werden kann (Gesamttherapiedauer allerdings 48 Wochen) [42]. In einer großen deutschen Multicenterstudie werden derzeit neben einer Verkürzung der Therapiedauer verschiedene Dosierungen von PEG-IFN- α 2b (1,5 μ g/kg/Woche vs. 1,0 μ g/kg/Woche) bei Patienten mit HCV Genotyp 2 oder 3 evaluiert (REDD 2/3).

(Abbildung 5)

Therapie der chronischen Hepatitis C - Genotyp 4,5,6

Patienten mit einer chronischen Hepatitis C vom Genotyp 4, 5 oder 6 können mit einer Standardtherapie aus PEG-IFN- α und Ribavirin effektiv behandelt werden. Studien aus Ägypten haben dauerhafte virologischen Ansprechraten von bis zu 65% bei HCV-Genotyp 4 infizierten Patienten gezeigt. Möglicherweise kann die Therapiedauer anhand der Ausgangsviruslast und dem initialen virologischen Ansprechen zu Woche 12 individualisiert werden (36 oder 48 Wochen) [22]. Dosisempfehlungen sowie Therapiedauer sind für Patienten mit HCV-Genotyp 5 oder 6-Infektion nicht ausreichend evaluiert. Vorläufige Daten sprechen dafür, diese Patienten wie HCV-Genotyp 1 infizierte Patienten für 48 Wochen zu behandeln. Untersuchungen haben für HCV-Genotyp 5 ähnlich hohe Ausheilungsraten wie für HCV-Genotyp 3 unter 48-wöchiger Kombinationstherapie gezeigt, sowie für HCV-Genotyp 6 ähnlich hohe wie für HCV-Genotyp 4.

Retherapie von Patienten mit Rückfall (Relapse)

Ein Rückfall (Relapse) liegt vor, wenn bei Patienten mit negativer HCV-RNA unter Therapie nach Therapieende wieder HCV-RNA im Blut nachweisbar ist.

Beruhend auf vorläufigen Studienergebnissen sollten Patienten mit Rückfall auf eine Interferon Monotherapie eine erneute antivirale Therapie entweder mit PEG-IFN und Ribavirin oder bei Kontraindikation für Ribavirin mit einer höher dosierten und längeren IFN-Monotherapie erhalten. Patienten mit HCV Genotyp 2 Infektion, sowie mit HCV-Genotyp 3 Infektion und niedriger Viruslast (< 600.000 IU/ml) sollten eine 24-wöchige Retherapie erhalten, während Patienten mit HCV-Genotyp 1 Infektion und wahrscheinlich auch Patienten mit einer HCV-Genotyp 3 Infektion und hoher Viruslast, sowie alle Patienten mit einer Leberzirrhose eine 48-wöchige Retherapie benötigen [45].

In einer aktuell laufenden deutsche Multicenterstudie (TRELA) wird untersucht, ob die Trippeltherapie mit Amantadin und/oder eine Therapieverlängerung auf 72 Wochen die Ansprechraten weiter erhöhen kann.

Perspektiven

Zahlreiche Medikamente befinden sich aktuell in der klinischen Prüfung und könnten in den kommenden Jahren für die Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen werden:

Amantadin

In einer Metaanalyse von sechs prospektiv kontrollierten Studien bei Patienten mit chronischer Hepatitis C war die Überlegenheit der Kombinationstherapie von IFN- α und Amantadin gegenüber einer IFN- α -Monotherapie statistisch signifikant. In einer deutschen plazebokontrollierten Multicenterstudie bei bislang nicht vorbehandelten Patienten zeigten sich darüber hinaus höhere dauerhafte virologische Ansprechraten für die Tripeltherapie (IFN- α + Ribavirin und Amantadin) im Vergleich zur Kombinationstherapie IFN- α plus Ribavirin (52 vs. 43%) [5]. Eine italienische Studie zeigte deutlich höhere Ansprechraten unter der Tripeltherapie mit PEG-IFN α -2a, Ribavirin und Amantadin im Vergleich zu einer Tripel- oder Dualen-Therapie mit konventionellem Interferon (65% vs 33 vs. 45%) [24]. In einer kürzlich veröffentlichten österreichischen Studie (n = 211) waren die dauerhaften virologischen Ansprechraten mit einer Tripeltherapie aus PEG-IFN - α 2a, Ribavirin und Amantadin (2 x 100 mg/d) jedoch ähnlich hoch wie mit PEG-IFN - α 2a, Ribavirin und Plazebo [11]. Gegenwärtig wird in einer großen deutschen, doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie (PRAMA, n = 709) überprüft, ob die zusätzliche Gabe von Amantadin in einer höhere Dosierung (2 x 200 mg p.o. pro Tag) mit der gegenwärtigen Standardtherapie aus PEG-IFN- α 2a und Ribavirin zu einem signifikanten Zugewinn der dauerhaften virologischen Ansprechraten bei Patienten mit einer Genotyp 1 Infektion führt.

Viramidine

Viramidine ist eine Vorstufe von Ribavirin (Prodrug) und wird in der Leber zu Ribavirin verstoffwechselt. Dadurch wird die Konzentration des im Blut zirkulierenden Ribavirins, das für die wesentliche Nebenwirkung der osmotisch-bedingten Hämolyse verantwortlich ist, reduziert. Erste Ergebnisse einer Behandlung mit PEG-IFN- α 2a in Kombination mit Viramidine in verschiedenen Dosierungen im Vergleich zur Standardkombinationstherapie zeigten, dass bei ähnlichen virologischen Ansprechraten die Inzidenz der Anämie als Nebenwirkung verringert werden kann. Bei einer mittleren Dosierung von Viramidine mit 1200mg pro Tag wurde nur in 2% der Fälle eine Anämie (Hämoglobin < 10g/dl) beobachtet im Vergleich zu 27% bei der Standard-Ribavirin-Dosis. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten unterschieden sich zwischen den Gruppen mit Viramidine (1200mg pro Tag) und Ribavirin (1000/1200mg pro Tag) nicht signifikant (37% vs. 44%) [14]. Sollten sich die Daten in den laufenden Phase-III Studien reproduzieren (VISER 1 und 2), wäre die Gabe von Viramidine eine Alternative zum Einsatz von Ribavirin mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil.

Proteaseinhibitoren

Bei den Proteaseinhibitoren fungiert die viruseigene NS3-Serin-Protease, die bei der posttranslationalen Prozessierung des HCV-Polyproteins notwendig ist, als molekulares Ziel. Erste, vielversprechende Ergebnisse für einen selektiven Inhibitor der NS3-Serin-Protease (BILN 2061) wurden 2002 vorgestellt. Es zeigte

sich ein signifikanter Abfall der HCV-RNA im Serum nach 2-tägiger Behandlung mit BILN 2061 von HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten [17]. Die Verträglichkeit des neuen Wirkstoffes war gut, allerdings wurde die weitere klinische Entwicklung aus Gründen einer unklaren kardialen Toxizität in Tierversuchen gestoppt.

Im November 2005 wurden die Ergebnisse von VX950 aus Phase-I Studien vorgestellt. Es zeigte sich bei Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion in einer Dosierung von 3 x 750 mg über 14 Tage ein Abfall der HCV RNA um mehr als 4 log-Stufen [35]. Die Substanz ist gut verträglich.

Erste Ergebnisse von SCH 503034 wurden ebenfalls im November 2005 vorgestellt. In einer Phase-Ib Studie kam es unter einer 14-tägigen Monotherapie mit 3 x 400 mg/d zu einem Abfall der HCV-RNA um $\geq 2,06$ log-Stufen [43]. Durch die Kombination mit PEG-IFN- $\alpha 2b$ kam es nach 14-tägiger Therapie zu einem signifikant stärkeren Abfall der HCV-RNA als unter der Monotherapie mit PEG-IFN (-2,2 /-2,9 log vs. -1,1 log-Stufen) [44].

Polymeraseinhibitoren

Ein weiteres molekulares Ziel der Enzyminhibition stellt die viruseigene RNA-abhängige RNA-Polymerase dar. Die Entwicklung verschiedener Inhibitoren der RNA-abhängigen RNA-Polymerase zeigte in präklinischen Studien einen erheblichen antiviralen Effekt, erste klinische Studien mit verschiedenen Substanzen konnten dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die HCV-RNA im Serum zeigen.

Eine kürzlich vorgestellte Studie mit dem nukleosidischen HCV Polymerase-Inhibitor NM283 (Valopicitabine) (800 mg) zeigte einen durchschnittlichen Abfall der HCV-RNA um ca. 1,2 log Stufen nach 15 Tagen Therapie. In einer nachfolgenden Phase-IIa Studie wurde eine NM283-Monotherapie (800 mg/d) mit einer Kombinationstherapie aus NM283 und PEG-IFN- α 2b (1,0 ug/kg, einmal wöchentlich) bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten verglichen. Es konnte ein signifikanter Unterschied des durchschnittlichen Abfalls der HCV-RNA zwischen beiden Gruppen nach 12 und 24 Wochen nachgewiesen werden (NM283 plus PEG-IFN -3,6 vs. NM283-Monotherapie -1,9 log-Stufen) [1]. Zwischenergebnisse der laufenden Phase-IIb Studie nach 12 Wochen Therapie zeigten eine signifikant stärkere Reduktion der Viruslast in der NM283 plus PEG-IFN- α 2a Gruppe im Vergleich zur PEG-IFN- α 2a plus Ribavirin Gruppe (54 – 71% vs. 41%) bei Patienten mit Non-Response auf eine vergangene Kombinationstherapie [33].

Weitere Therapieansätze

Albuferon ist ein Fusionsprotein zwischen humanem Serumalbumin sowie IFN- α und besitzt eine längere Halbwertszeit als pegylierte Interferone (Injektionen nur alle 2-4 Wochen) [3]. Erste Zwischenergebnisse der laufenden Phase-2 Studie bei Patienten mit Non-Response auf eine vergangene Interferon-basierte Therapie zeigen nach 12 und 24 Wochen Therapie eine ähnlich starke Reduktion der HCV Viruslast unter einer Albuferon-Injektion alle 4 Wochen wie alle 2 Wochen, jeweils in Kombination mit Ribavirin. Die hämatologischen

Nebenwirkungen waren jedoch in der Gruppe, die alle 4 Wochen Albuferon erhielten niedriger als in den Gruppen mit einer Injektion alle 2 Wochen [31].

Molekularbiologische Ansätze mit Ribozym- oder Antisense-Konstrukten wählen den direkten Weg zur Hemmung der Virusreplikation via Transkriptions- und Translationsarrest. Erste Ergebnisse einer Behandlung von Patienten mit dem Antisense-Oligonukleotid ISIS 14803 zeigten bei ca. 50% der Patienten nach 4-wöchiger Therapie einen Abfall der HCV-RNA im Serum um max. 1,5 log-Stufen, allerdings wurde die weitere klinische Entwicklung aufgrund von z.T. ausgeprägten Anstiegen der Transaminasen eingestellt [15].

Toll-like Rezeptoren sind kürzlich als Schlüsselkomponente der angeborenen und erworbenen Immunität identifiziert worden, mikrobielle Infektionen werden erkannt und Abwehrreaktion getriggert. Erste Ergebnisse der Therapie mit Toll-like Rezeptor Agonisten bei Patienten mit chronischer Hepatitis C haben eine Reduktion der Viruslast unter Therapie gezeigt [18;29].

Therapeutische Vakzine haben bislang keine antiviralen Effekte gezeigt, wohl aber in einer Studie histologische Verbesserungen [26;32].

Studien mit Silymarin (Mariendistel) zeigten zwar einen Abfall der Transaminasen unter Therapie, ein Einfluß auf die Viruslast oder eine Verbesserung der Leberhistologie konnten jedoch nicht nachgewiesen werden [28]. Studien mit Silymarin in Kombination mit einer Interferon-basierter Therapie fehlen.

Andere Substanzen in (prä)klinischer Prüfung sind Thymosin- α , Inhibitoren der Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH), Antioxidantien, Glukosidase-

Inhibitoren, Zytokine, IRES ('internal ribosomal entry site')- und Fusionsinhibitoren.

Fazit für die Praxis:

- Die akute Hepatitis C wird derzeit mit (PEG)-IFN- α Monotherapie für 24 Wochen therapiert.
- Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C besteht aus PEG-IFN in Kombination mit Ribavirin.
- Patienten mit HCV -Genotyp 1 Infektion werden über 48 Wochen behandelt, die Ribavirindosis sollte körperrgewichtszbezogen erfolgen.
- Patienten mit HCV-Genotyp 1 Infektion, niedriger Ausgangsviruslast und raschem virologischen Ansprechen zu Woche 4 können mit einer Kombinationstherapie aus PEG-IFN und Ribavirin über eine verkürzte Therapiedauer von 24 Wochen behandelt werden.
- Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3 Infektion werden über 24 Wochen behandelt. Ein Vorteil einer Ribavirindosis von über 800mg pro Tag ist nicht belegt.
- Patienten mit Rückfall auf eine IFN-basierte Therapie sollten kombiniert mit PEG-IFN und Ribavirin behandelt werden.
- Patienten mit „Nonresponse“ sollten im Rahmen kontrollierter Studien behandelt werden (s. Kapitel: Problempatienten).
- Ein vorzeitiger Therapieabbruch ist indiziert bei Patienten mit HCV -Genotyp 1 Infektion, wenn die Viruslast in Woche 12 nicht mindestens um 2 log-

Stufen abgefallen ist, bzw. wenn die absolute HCV-RNA Konzentration zu Woche 12 über 30.000 IU/ml liegt, sowie wenn zu Woche 24 der Therapie HCV-RNA (> 50 IU/ml) im Blut noch qualitativ nachweisbar ist.

- Neue vielversprechende Präparate sind in klinischer Entwicklung.

Literatur

1. Afdhal N, Rodriguez-Torres M, Lawitz E *et al.* Enhanced antiviral efficacy for valopicitabine (NM283) plus PEG-interferon in hepatitis C patients with HCV genotype-1 infection: results of a phase IIa multicenter trial. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 39A
2. Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanineamiotransferase levels. *J Hepatol* 2005; 42: 266-74
3. Bain V, Kaita K, Yoshida E *et al.* A phase 2 study to assess antiviral response safety, and pharmacokinetics of Albuferon in IFN-alfa naive subjects with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 9A
4. Berg T, von Wagner M, Nasser S *et al.* 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
5. Berg T, Kronenberger B, Hinrichsen H *et al.* Triple therapy with amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003; 37: 1359-67
6. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E *et al.* Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37: 600-9
7. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB *et al.* Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004; 40: 1260-5
8. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52
9. Ferenci P, Bergholz U, Laferl H *et al.* Is shorter treatment with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) possible in HCV genotype 1 'super-responders'? Preliminary results of a prospective randomized clinical trial. *Hepatology* 2005; 42, Supp. 1: 219A
10. Ferenci P, Brunner H, Laferl H *et al.* Interim Analysis Of a Randomized, Controlled Study Comparing the Efficacy Of 40KD Peg-Interferon Alfa2a in Combination With 800mg or 400 Mg Ribavirin/day in Chronic Hepatitis C, Genotype 2/3. *DDW* 2005; Abstract ID: 89
11. Ferenci P, Formann E, Laferl H *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or

- without amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol* 2006; 44: 275-82
12. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82
 13. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R *et al.* Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80-8
 14. Gish RG, Nelson D, Arora S *et al.* Virologic response and safety outcomes in therapy-naive patients treated for chronic hepatitis C with viremide in combination with pegylated interferon alfa-2a. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 39A
 15. Gordon SC, Bacon BR, Jacobson IM *et al.* Treatment of chronic hepatitis C with ISIS 14803, an antisense inhibitor of HCV, given for 12 weeks. *Hepatology* 2003; 38 (Suppl1): 307A
 16. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR *et al.* Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55
 17. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H *et al.* 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
 18. Horsmans Y, Berg T, Desager JP *et al.* Isatoribine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2005; 42: 724-31
 19. Jacobson IM, Brown RS, Freilich B *et al.* Weight-based ribavirin dosing (WMD) increases sustained viral response (SVR) in patients with chronic hepatitis C (CHC): final results of the WIN-R study, a US community based trial. *Hepatology* 2005; 42, Suppl.1: 749A
 20. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H *et al.* Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N.Engl.J.Med* 2001; 20: 1452-7
 21. Jensen D, Morgan T, Marcellin P *et al.* Rapid virological response at week 4 (RVR) of peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (RBV, COPEGUS®) treatment predicts sustained virological response (SVR) after 24 weeks in genotype 1 patients. *Hepatology* 2005; 42, Suppl.1: 650A
 22. Kamal SA, El Tawil AA, Nakano T *et al.* Peginterferon {alpha}-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment

- duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut* 2005; 54: 858-66
23. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR *et al.* Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006; 130: 632-8
 24. Mangia A, Ricci GL, Persico M *et al.* A randomized controlled trial of pegylated interferon α -2a (40 KD) or interferon α -2a plus ribavirin and amantadine vs interferon α -2a and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2005; 12: 299
 25. Mangia A, Santoro R., Minerva N *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
 26. Manns MP, Berg T, Wedemeyer H *et al.* Immunization with the therapeutic hepatitis C virus (HCV) peptide vaccine IC41 in 66 chronic hepatitis C non-responder patients. *Hepatology* 2004; 40(suppl 1): 251A
 27. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *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
 28. Mayer KE, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systemic review. *J Viral Hepat.* 2005; 12: 559-67
 29. McHutchison J, Bacon B, Gordon SC *et al.* Relationships of HCV RNA responses to CPG 10101, a TLR9 agonist: pharmacodynamics and patient characteristics. *Hepatology* 2005; 42. Suppl.1: 249A
 30. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92
 31. Nelson D, Rustgi V, Balan V *et al.* A phase 2 study of albuferon in combination with ribavirin in non-responders to prior interferon therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42, Suppl.1: 278 A
 32. Nevens F, Roskams T, Van Vlierberghe H *et al.* A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1092-4
 33. O'Brien C, Godofsky E, Rodriguez-Torres M *et al.* Randomized trial of valopicitabine (NM283), alone or with peg-interferon, vs. retreatment with PEG-interferon plus ribavirin (PEGIFN/RBV) in hepatitis C patients with previous non-response to PEGIFN/RBV: first interim results. *Hepatology* 2005; 42, Suppl. 1: 234A

34. Poynard T, Marcellin P, Lee SS *et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426-32
35. Reesink HW, Zeuzem S, van Vliet A *et al.* Final results of a phase 1b, multiple-dose study of VX-950, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Hepatology* 2005; 42, Suppl.1: 234A
36. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E *et al.* Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *Hepatology* 2005; 42: 329-33
37. Shiffman ML, Price A, Hubbard S *et al.* Treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection with peginterferon alfa-2b (PEGIFN), high weight based dose ribavirin (RVN) and epoetin alfa (EPO) enhances sustained virological response (SVR). *Hepatology* 2005; 42, Suppl. 1: 217A
38. von Wagner M, Huber M, Berg T *et al.* Peginterferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522-7
39. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W *et al.* Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET Acute-HCV-II Study. *Hepatology* 2006; 43: 250-6
40. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P *et al.* 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
41. Zeuzem S, Diago M, Gane E *et al.* Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724-32
42. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E *et al.* International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; In press
43. Zeuzem S, Sarrazin C, Rouzier R *et al.* Anti-viral Activity of SCH503034, a HCV Protease Inhibitor, Administered as Monotherapy in Hepatitis C Genotype-1 (HCV-1) Subjects Refractory to Pegylated Interferon. *Hepatology* 2005; 42, Suppl.1: 233A

44. Zeuzem S, Sarrazin C, Wagner F *et al.* Combination Therapy with the HCV Protease Inhibitor SCH 503034, Plus PEG-Intron in Hepatitis C Genotype-1 PEG-Intron Non-Responders: Phase IB Results. *Hepatology* 2005; 42, Suppl.1: 276A
45. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004; 140: 370-81
46. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993-9

Tabelle 1. Therapieverkürzung bei Patienten mit chronischer Hepatitis C
(Genotyp 2 oder 3)

Studie	Dosis	Initiales virologisches Response-Kriterium	Initiales virologisches Ansprechen erzielt		Verkürzte Therapie-dauer	Dauerhaftes virologisches Ansprechen	
			HCV-2	HCV-3		HCV-2	HCV-3
Dalgard et al. [7]	PEG-IFN alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche RBV 800-1400 mg/Tag	HCV RNA < 50 IU/mL zu Woche 4 und 8	91% (21/23)	75% (74/99)	14 Wochen	91% (19/21)	89% (66/74)
Mangia et al. [25]	PEG-IFN alfa-2b 1,0 µg/kg/Woche RBV 1000-1200 mg/Tag	HCV RNA < 50 IU/mL zu Woche 4	64% (102/160)	59% (31/53)	12 Wochen	87% (89/102)	77% (24/31)
von Wagner et al. [38]	PEG-IFN alfa-2a 180 µg/Woche RBV 800-1200 mg/Tag	HCV RNA < 600 IU/mL zu Woche 4	97% (37/38)	92% (103/112)	16 Wochen	95% (18/19)	77% (39/51)

RBV= Ribavirin

Abbildungen

Abbildung 1. Entwicklung der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C

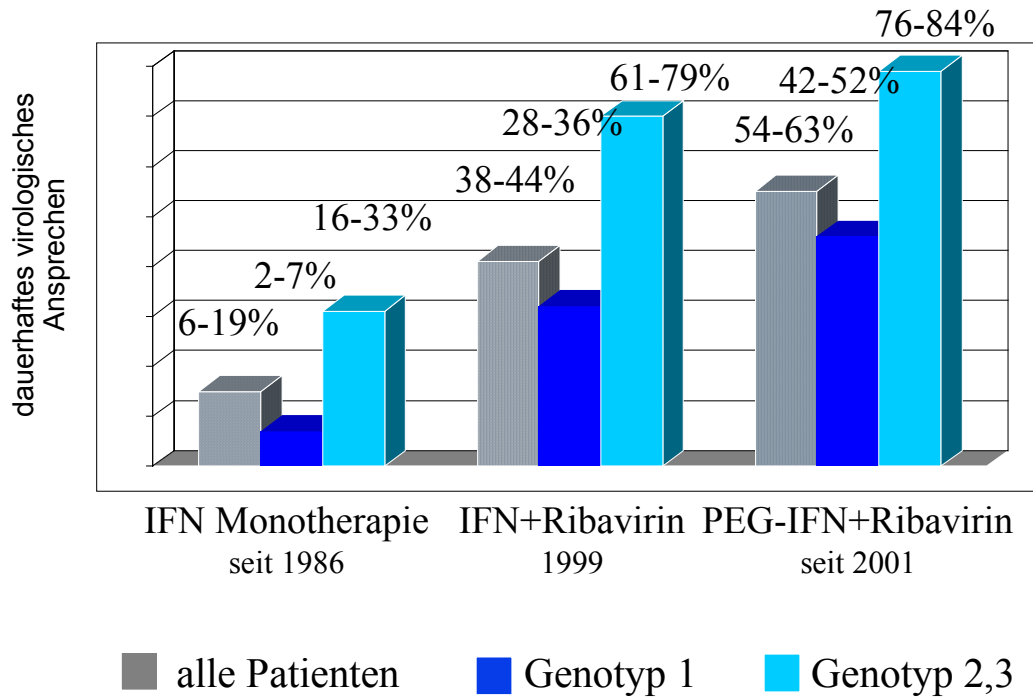


Abbildung 2. Individualisiertes Vorgehen bei normalen Transaminasen [2]

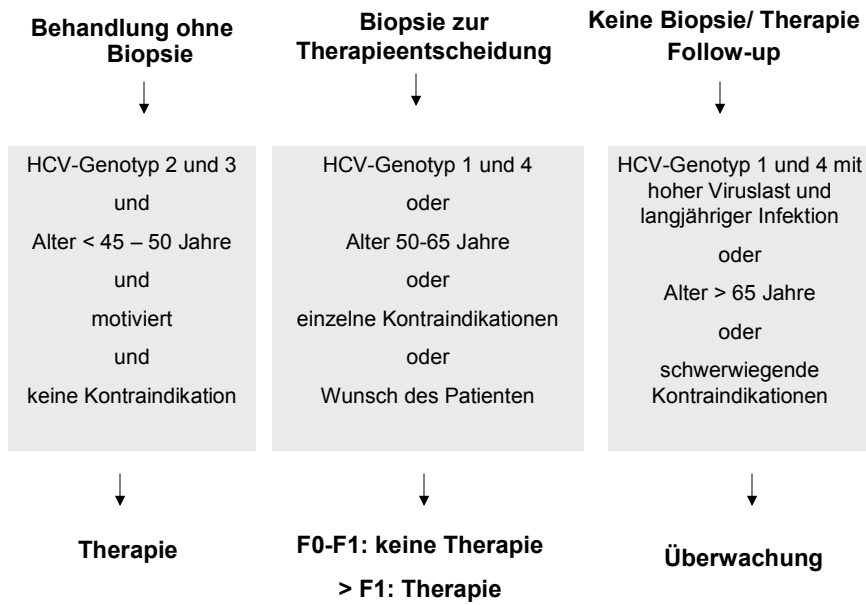


Abbildung 3. Virologische Diagnostik der chronischen Hepatitis C

Abbildung 4. Vorzeitiger Therapieabbruch bei der Kombinationstherapie mit PEG-IFN / Ribavirin bei HCV-Genotyp 1

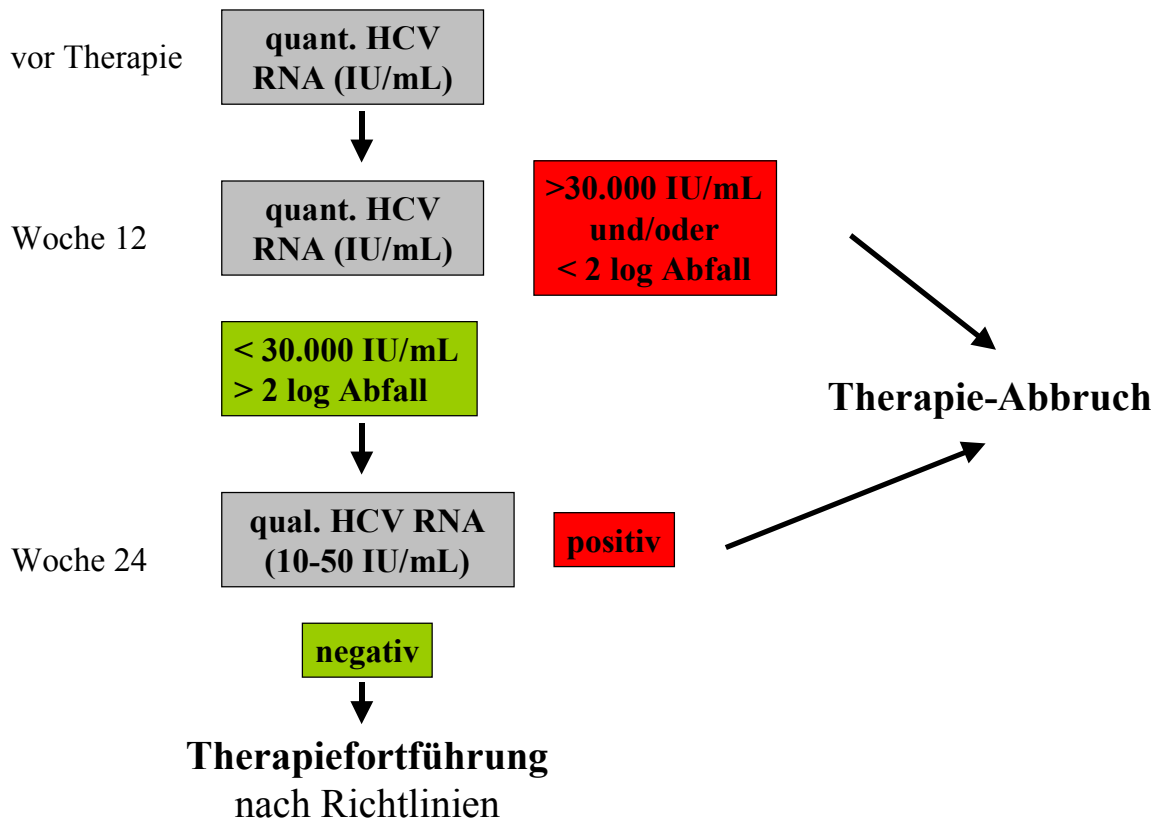
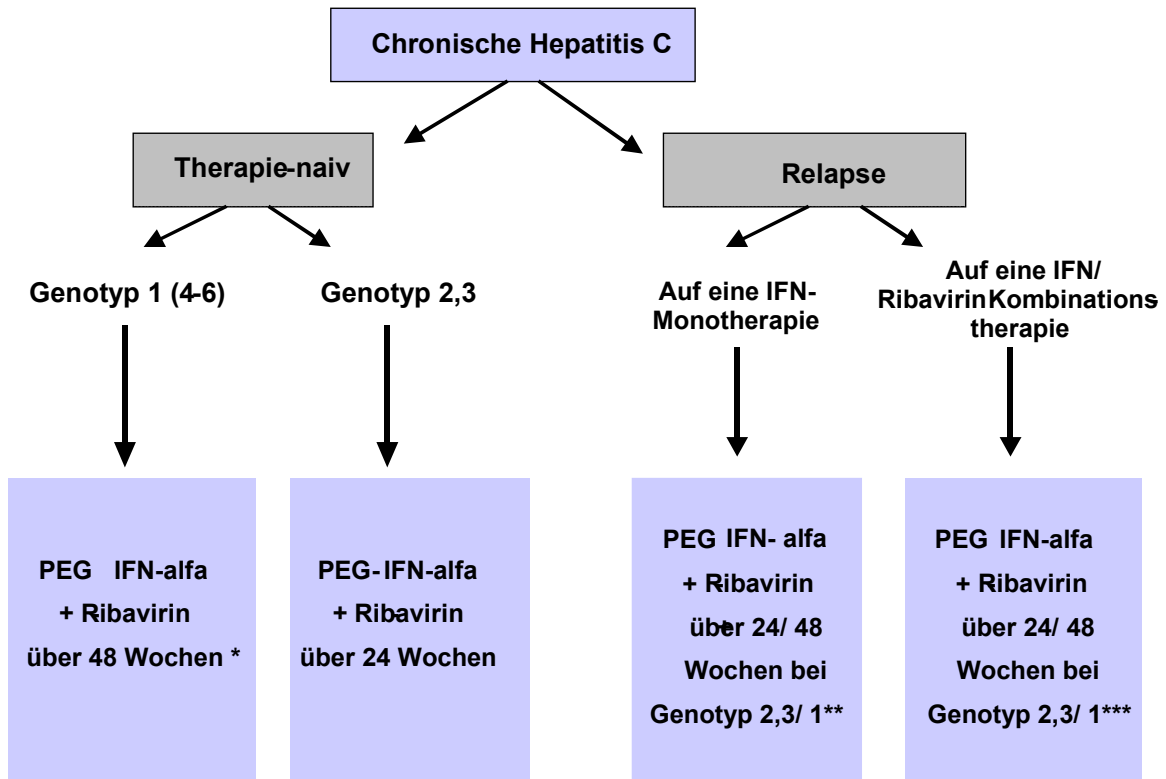


Abbildung 5. Therapie der chronischen Hepatitis C



* Patienten mit HCV-Genotyp 1, niedriger Ausgangsviruslast und raschem virologischen Ansprechen zu Woche 4 können mit der Kombinationstherapie aus PEG-IFN/ Ribavirin über 24 Wochen behandelt werden

** Patienten mit HCV-Genotyp 3 und hoher Viruslast sollten für 48 Wochen behandelt werden (Expertenmeinung)

*** Es liegen bisher nur wenige Daten vor