

Akute und chronische Hepatitis C

# Aktuelle Behandlungsempfehlungen und Aussichten auf neue Therapiestrategien

Chr. Sarrazin

Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
(Direktor: Prof. Dr. S. Zeuzem)

klinikarzt 2005; 34 (5): 134–139

*Mit der Standardtherapie der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, der Gabe von pegyliertem Interferon- $\alpha$  in Kombination mit Ribavirin, lassen sich durchschnittliche dauerhafte Ansprechraten von 50–60% erreichen. Bei einer Infektion mit dem HCV-Genotyp 1 erfolgt die Behandlung über 48 Wochen, bei einer Infektion mit dem HCV-Genotyp 2 oder 3 über 24 Wochen. Reduziert sich bei Patienten mit einer Infektion mit Viren vom Genotyp 1 die HCV-RNA im Blut nach zwölf Wochen nicht um mehr als zwei logarithmische Stufen im Vergleich zur Konzentration vor Therapiebeginn, kann die Behandlung vorzeitig beendet werden, da ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nicht mehr zu erwarten ist. Die effektive Behandlung der vielfachen Nebenwirkungen unter der Therapie hat eine wesentliche Bedeutung, um unnötige Dosisreduktionen bzw. einen vorzeitigen Therapieabbruch, die mit einer Verminderung der Heilungschancen einhergehen, zu vermeiden. Derzeit werden einerseits Strategien auf der Grundlage der bestehenden interferonbasierten Therapie entwickelt, die anhand der Kinetik des Virusabfalls im Wesentlichen auf eine Individualisierung der Therapiedauer zielen. Andererseits befinden sich direkt antiviral wirksame Substanzen in ersten klinischen Studien, die das Spektrum der Behandlungsmöglichkeiten der Hepatitis-C-Infektion in den nächsten Jahren grundlegend erweitern werden.*

**D**er Beginn der Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion geht auf die späten 80er Jahre zurück, als Patienten mit einer seinerzeit noch Non-A Non-B genannten chronischen Hepatitis erstmals mit Interferon- $\alpha$  behandelt wurden. Unter einer Monotherapie mit einer dreimal wöchentlichen, subkutanen Gabe von drei bis sechs Millionen Einheiten Standardinterferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) für 24 bzw. 48 Wochen kam es jedoch nur zu geringen Heilungsraten mit einer dauerhaft nicht nachweisbaren HCV-RNA im Blut.

Erst die Einführung der Kombinationstherapie aus Standardinter-

feron- $\alpha$  und dem Nukleosidanalogen Ribavirin über 48 Wochen Ende der 90er Jahre verbesserte die Heilungsraten wesentlich auf im Schnitt 41%. Es bestehen auffällige Unterschiede zwischen den Genotypen 1 (4–6) und 2 bzw. 3 mit dauerhaften virologischen Ansprechraten von 28–36% bzw. 61–79% (6, 14, 15, 17). Die pegylierten (PEG)-Interferone, die aufgrund einer verzögerten Elimination effektive Wirkspiegel über etwa eine Woche aufbauen, konnten die virologischen Ansprechraten weiter erhöhen.

Seit 2001 ist als Standardtherapie der chronischen Hepatitis C die Kombination aus pegyliertem Inter-

feron- $\alpha$  und Ribavirin mit durchschnittlichen dauerhaften Ansprechraten von 54–56% etabliert (Abb. 1; 6, 14). Die allgemeinen Empfehlungen zur Behandlung der Hepatitis-C-Virusinfektion sind in den jüngst erschienenen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen mit einer Bewertung nach Evidenzgraden niedergelegt (5, 22, 25).

## Therapie der akuten Hepatitis C

Aufgrund der häufig fehlenden klinischen Symptomatik wird die Diagnose einer akuten Hepatitis C selten gestellt. Lediglich rund 20–25% der Infektionen sind mit einer akuten (ikterischen) Hepatitis klinisch apparent. Insgesamt verlaufen 50–70% der Fälle chronisch, und es lässt sich nach mehr als sechs Monaten nach der Infektion noch HCV-RNA nachweisen. Die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Ausheilung ist also im Gegensatz zur Hepatitis-B-Virusinfektion gering und wird vermutlich durch weitere Faktoren beeinflusst. Dabei scheinen ein akuter ikterischer Verlauf sowie eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus-Genotyp 3 eher mit einer spontanen Ausheilung assoziiert zu sein (7, 13).

Foto: Prof. Dr. med. J. C. Müller, Pathologisches Institut der Universität Würzburg

Eine grundlegende Studie zur Behandlung der akuten Hepatitis C mit einer Standardinterferonmonotherapie über 24 Wochen und hohen Heilungsraten von 98% wurde 2001 publiziert und kann gegenwärtig als Standardtherapie gelten (11). Entsprechend der Entwicklung der Therapie der chronischen Hepatitis C wurden in den letzten Jahren pegylierte Interferone sowie eine Kombinationstherapie mit Ribavirin zur Behandlung der akuten Hepatitis C mit ähnlichem Erfolg eingesetzt.

Darüber hinaus vergleicht eine aktuelle Studie des deutschen Kompetenznetzes Hepatitis eine sofortige Kombinationstherapie mit PEG-Interferon und Ribavirin mit der Behandlung nach fehlender spontaner Ausheilung nach einer dreimonatigen Verlaufsbeobachtung (7). Da das optimale Therapieregime zur Behandlung der akuten Hepatitis C noch nicht definiert ist, sollten möglichst alle Patienten mit einer akuten Hepatitis C in Deutschland im Rahmen dieser aktuellen Studie behandelt werden.

## Therapie der chronischen Hepatitis C

### Indikationen

Lässt sich nach einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus die HCV-RNA über mehr als sechs Monate im Blut nachweisen, wird die Diagnose einer chronischen Hepatitis C gestellt. Um beurteilen zu können, welche Wahrscheinlichkeit besteht, dass der Patient dauerhaft auf eine interferonbasierte Therapie anspricht, sollte der HCV-Genotyp bestimmt werden. Die Indikation für eine Behandlung ist dann individuell auf der Grundlage der Leberwerte, gegebenenfalls dem histologischen Grad der Entzündung und dem Fibrosestadium, möglicher extrahepatischer Manifestationen sowie der sozialen und persönlichen Situation des Patienten und dem Risiko einer weiteren Übertragung des Virus zu stellen (5, 25).

### Standardtherapie bei Genotyp 1 (4–6)

Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion und der in den westlichen Industrienationen seltenen

Infektionen mit den Genotypen 4–6 werden über 48 Wochen mit pegyliertem Interferon- $\alpha$  in Kombination mit Ribavirin behandelt. Gegenwärtig sind mit PEG-Interferon- $\alpha$  2a und PEG-Interferon- $\alpha$  2b zwei Formen des PEG-Interferon- $\alpha$  zur Behandlung zugelassen, die sich hinsichtlich der Größe und der Art des angehefteten Polyethylenglykollmoleküls (40 versus 12 kDa) unterscheiden. Aufgrund eines geringeren Verteilungsvolumens wird das PEG-Interferon- $\alpha$  2a unabhängig vom Körpergewicht mit 180  $\mu$ g dosiert, während das PEG-Interferon- $\alpha$  2b mit 1,5  $\mu$ g pro kg Körpergewicht körperrgewichtsadaptiert gegeben wird. Beide Substanzen werden einmal wöchentlich subkutan injiziert, Ribavirin wird zweimal täglich per os in einer Tagesdosis von 800–1400 mg – je nach Körpergewicht – gegeben.

Die dauerhaften virologischen Ansprechraten für Patienten mit einer Infektion mit dem HCV-Genotyp 1 (4–6) betragen zwischen 46 und 51% für die Gabe des PEG-Interferon- $\alpha$  2a und zwischen 42 und 48% unter PEG-Interferon- $\alpha$  2b, jeweils in Kombination mit Ribavirin (6, 8, 14).

### Standardtherapie bei Genotyp 2 und 3

Wie bei der Therapie mit Standardinterferon (mit oder ohne Ribavirin) verdoppeln sich auch für die PEG-Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie über 48 Wochen die Ansprechraten bei einer Infektion mit den Genotypen 2 und 3 im Vergleich zur Genotyp-1-Infektion (76–82 versus 42–52%; 6, 14). Da nachfolgende Studien belegten, dass eine Verkürzung der Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen für Patienten mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion mit dem Genotyp 2 oder 3 ohne signifikanten Verlust der dauerhaften Ansprechraten möglich ist, ist derzeit eine 24-wöchige Therapie der Genotyp-2/3-Infektion als Standard etabliert (8, 27).

Hinsichtlich der Dosierung des PEG-Interferon- $\alpha$  2a und 2b gelten für die Behandlung der Infektion mit dem HCV-Genotyp 2 oder 3 dieselben Richtlinien, wie für den Genotyp 1. In Kombination mit PEG-Interferon- $\alpha$  2a sind für eine einheitliche

Dosierung des Ribavirin mit 800 mg pro Tag unabhängig vom Körpergewicht ähnlich hohe dauerhafte Ansprechraten wie mit einer körperrgewichtsadaptierten Dosierung dokumentiert (8). Dagegen wird entsprechend der Zulassungsstudie für die 24-wöchige Therapie mit PEG-Interferon- $\alpha$  2b das Ribavirin körperrgewichtsadaptiert dosiert (27).

In einer Studie zur Behandlung von Patienten mit einer Infektion mit den HCV-Genotypen 2 und 3 mit PEG-Interferon- $\alpha$  2b und Ribavirin über 24 Wochen wurden erstmals Unterschiede hinsichtlich der virologischen Ansprechraten zwischen diesen beiden Genotypen nachgewiesen. Ursächlich hierfür war insbesondere eine Subgruppe von Patienten mit einer Genotyp-3-Infektion und hoher HCV-RNA-Konzentration vor Therapiebeginn (> 600 000 IU/ml), die nach Therapie häufig einen Rückfall erlitten (23 versus 5–8% in den übrigen Gruppen; 27). Mit 93% für den Genotyp 2 und 79% für den Genotyp 3 waren die dauerhaften Ansprechraten für beide Gruppen insgesamt jedoch sehr hoch.

### Relapser und Nonresponder

Die oben beschriebene Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion mit den entsprechenden Ansprechraten gilt für Patienten, die bislang nicht mit einer auf Interferon- $\alpha$  basierenden Therapie vorbehandelt wurden. Allerdings sprechen immer noch 40–50% (HCV-Genotyp 1) bzw. rund 20% (HCV-Genotyp 2 und 3) der Patienten nach einer ersten interferonbasierten Therapie nicht dauerhaft auf die Behandlung an. Entweder bleibt auch unter der Therapie die HCV-RNA kontinuierlich im Blut nachweisbar (so genannte Nonresponder) oder die Patienten sind zwar unter Behandlung HCV-RNA-negativ, weisen jedoch nach Therapieende wieder nachweisbare HCV-RNA-Spiegel im Blut auf (so genannte Relapser). Während für die Ersttherapie umfassende Studien vorliegen, die eine eindeutige Richtlinie für die Behandlung erlauben, ist die Situation solcher „Therapieversager“ wesentlich weniger gut untersucht.

Aufgrund der Verbesserung der Therapie in den letzten Jahren ist es allgemeiner Konsens, in solchen Fällen nach einer Interferon-Monotherapie zunächst eine erneute antivirale Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin zu empfehlen (25). Entsprechende Studien haben dauerhafte virologische Ansprechraten von 28% für Nonresponder und 49% für Relapser in dieser Situation nachgewiesen (3, 23).

Etwa die Hälfte der Patienten, die nach einer antiviralen Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin einen Rückfall erleiden, sprechen erneut auf diese Kombinationstherapie an (etwa 50%iges dauerhaftes virologisches Ansprechen), sodass auch hier bei vielen Patienten ein erneuter Therapieversuch gerechtfertigt ist (19).

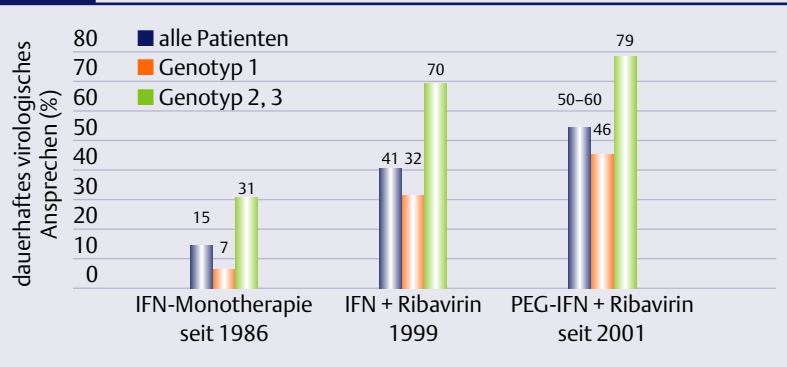
Für Nonresponder nach einer (PEG)-Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie gibt es keine einheitlichen Therapieempfehlungen. Erste Hinweise geben die Ergebnisse einer Zwischenauswertung der EPIC3<sup>1</sup>- und HALT-C<sup>2</sup>-Studien: Erhielten Patienten, die nicht auf eine primäre Interferontherapie mit oder ohne Ribavirin angesprochen hatten, daraufhin pegyliertes Interferon und Ribavirin nach einem Standardprotokoll, zeigten sich virologische Ansprechraten von 27% in der zwölften Therapiewoche (EPIC-3, HCV-RNA < 30 IU/ml) sowie dauerhafte Ansprechraten (HALT-C) von 9–12% (19, 23). Insgesamt sollte solchen Patienten eine Behandlung möglichst in Studien empfohlen werden.

### ■ Zukünftige Entwicklungen

Ein wesentliches Ziel für die Ersttherapie der chronischen Hepatitis C ist die Entwicklung individueller Therapiedauern auf der Grundlage des initialen Abfalls der HCV-RNA-Konzentration im Blut. Zudem befinden sich derzeit verschiedene neue Substanzen zur interferonbasierten antiviralen Therapie in der Erprobungsphase (z.B. Albuferon, Amantadin, Histamin,

<sup>1</sup> evaluation of PegIntron in control of hepatitis C cirrhosis  
<sup>2</sup> hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis  
<sup>3</sup> colchicine versus PegIntron long-term

**Abb. 1** Entwicklung der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C



IMPDH-Inhibitoren, Isatoribin, Thymosin- $\alpha$ , Viroamidin). Beispielsweise wird momentan in einer deutschen Multizenterstudie mit einer Dreifachtherapie mit Amantadin, pegyliertem Interferon und Ribavirin versucht, die virologischen Ansprechraten zu steigern.

Ersetzt man Ribavirin durch Viroamidin, könnte bei gleichen virologischen Ansprechraten die Anämie als Nebenwirkung des Ribavirins verringert werden. Viroamidin ist eine Vorstufe von Ribavirin und wird in der Leber zu Ribavirin verstoffwechselt. Dadurch soll die Konzentration des im Blut zirkulierenden Ribavirins, das für die wesentliche Nebenwirkung der Hämolyse verantwortlich ist, reduziert werden. Erste Ergebnisse zeigen eine ähnlich hohe virologische Wirksamkeit einer PEG-Interferon-Kombinationstherapie mit Viroamidin im Vergleich zum Ribavirin.

Für Relapser und Nonresponder wird neben dem Konzept einer erneuten Behandlung nach modifizierten Protokollen einer (PEG)-Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie (Hochdosistherapie, Induktionsschema oder Konsensusinterferon) eine Gabe von niedrig dosiertem PEG-Interferon- $\alpha$  als Monotherapie über Jahre zur Hemmung der Fibroseprogression in großen Studien untersucht (19, 23). Getestet werden momentan auch alternative therapeutische Ansätze – zum Beispiel mit HCV-Hüllprotein-Vakzinen. Schließlich befinden sich gegenwärtig verschiedene direkt antivirale Substanzen (z.B. Protease- bzw. Polymeraseinhibitoren) in klinischer Er-

probung, von denen man sich eine grundlegende Erweiterung der Therapiemöglichkeiten der chronischen Hepatitis C erhofft (10).

### Verkürzung der Therapiedauer

Erste kleinere Studien prüften bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3, ob es möglich ist, mit der Gabe von PEG-Interferon- $\alpha$  2a bzw. 2b und körperegewichtsadaptiertem Ribavirin die Therapiedauer von 24 auf 16, 14 bzw. zwölf Wochen zu reduzieren (2, 24). Dabei fanden sich bei Patienten mit einem raschen initialen Abfall der HCV-Viruskonzentration (HCV-RNA zu Woche vier < 50–600 IU/ml) insgesamt hohe dauerhafte Ansprechraten: Für Patienten mit einer Infektion mit dem HCV-Genotyp 2 betragen diese 87–95%, lag ein Genotyp 3 vor, lagen die Ansprechraten bei 75–89%. Die Ergebnisse zurzeit laufender, großer Studien werden auf der Grundlage der HCV-RNA-Konzentration vor Therapiebeginn und dem initialen Ansprechen zu Woche vier unter Therapie die Bestimmung einer individualisierten Therapiedauer ermöglichen.

### Individualisierung der Therapiedauer

Unter der gegenwärtigen Standardtherapie einer HCV-Genotyp-1-Infektion über 48 Wochen mit pegyliertem Interferon und Ribavirin werden vermutlich einige Patienten zu lang, andere aber möglicherweise auch zu kurz behandelt, um ein optimales dauerhaftes Ansprechen zu erreichen. In verschiedenen Studien wird daher gegenwärtig geprüft, ob

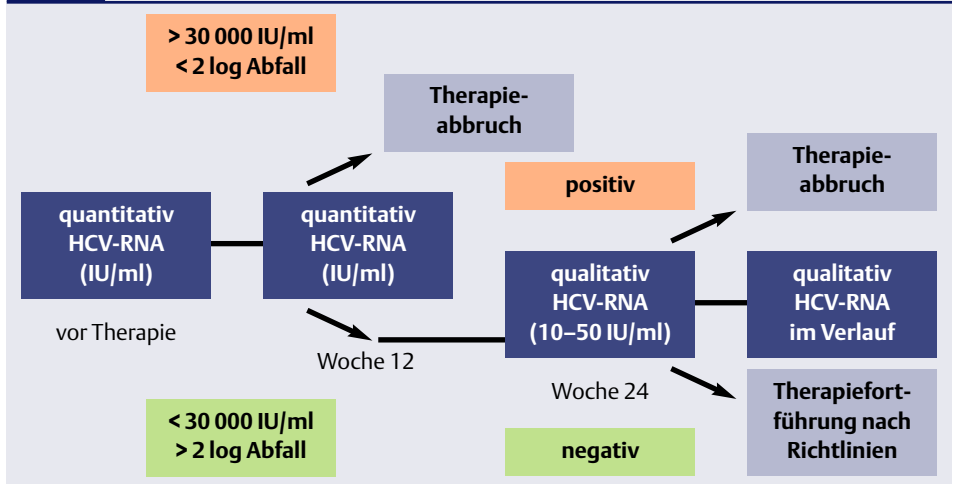
auf der Grundlage der Bestimmung des initialen Abfalls der HCV-RNA-Konzentration die Therapiedauer für den einzelnen Patienten individuell festgelegt werden kann.

**Hemmung der Fibroseprogression**

Patienten, die auf eine Kombinationstherapie mit (PEG)-Interferon und Ribavirin nicht angesprochen haben, sind häufig mit dem Genotyp 1 infiziert und weisen nicht selten eine fortgeschrittene Lebererkrankung auf. Daher wird in mehreren Studien der Ansatz verfolgt, durch eine Langzeittherapie mit einer niedrig dosierten Gabe von PEG-Interferon-α zumindest die weitere Progression der Leberfibrose aufzuhalten und damit auch die Häufigkeit möglicher klinischer Komplikationen der Leberzirrhose zu vermindern. Abschließende Ergebnisse aus den drei großen Studien zur Langzeittherapie mit niedrig dosiertem PEG-Interferon (COPILOT<sup>3</sup>, EPIC-3, HALT-C) liegen noch nicht vor.

Die COPILOT-Studie untersucht bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine interferonbasierte Therapie und fortgeschrittener Lebererkrankung die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit Colchizin versus PEG-Interferon-α 2b über insgesamt vier Jahre. Erste Ergebnisse einer Zwischenauswertung nach zwei Jahren zeigen einen Trend zur Überlegenheit der PEG-Inter-

**Abb. 2 Management der (PEG)-Interferon/Ribavirin Kombinationstherapie**



ferontherapie gegenüber Colchizin hinsichtlich der Endpunkte Lebertransplantation, Leberzellkarzinom, Ösophagusvarizenblutung und zunehmendes Leberversagen. Damit gibt es erste Hinweise darauf, dass eine niedrig dosierte Langzeittherapie mit PEG-Interferon-α bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose bezüglich klinischer Endpunkte von Nutzen sein könnte.

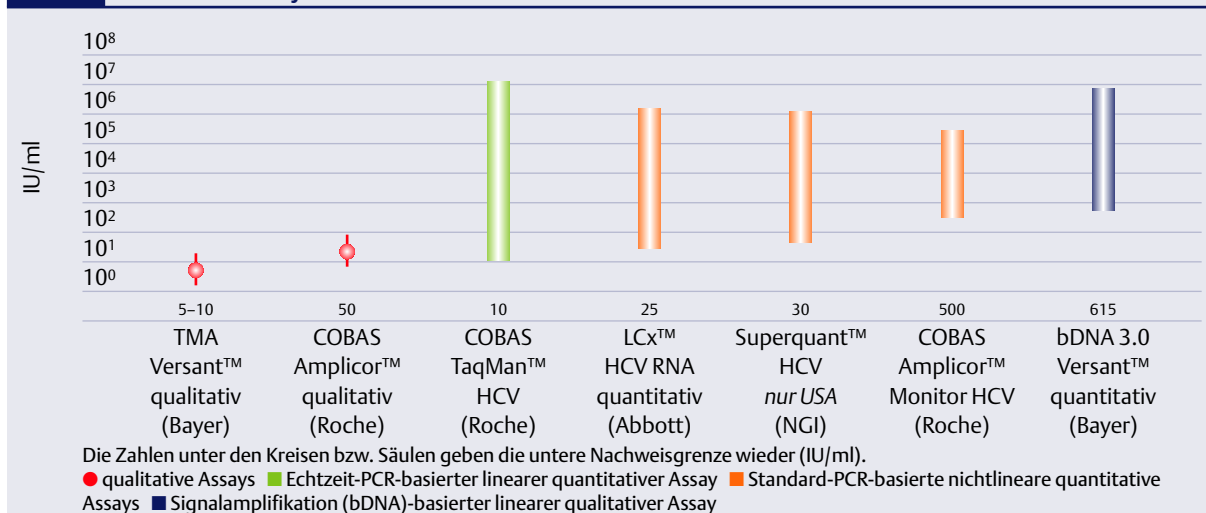
**Direkt antiviral wirksame Substanzen**

In einer Pilotstudie führte die Gabe des Proteaseinhibitors BILN 2061 über zwei Tage bei den meisten Patienten zu einem raschen Abfall der HCV-RNA. Während bei Patienten mit einer Genotyp-1-Infek-

tion die Effektivität der Hemmung der Virusproduktion bei über 99% lag – und damit wesentlich höher war als durch eine interferonbasierte Therapie (55–95%) –, zeigte sich bei Patienten mit einer HCV-Infektion der Genotypen 2 oder 3 eine deutlich geringere Effektivität der Replikationshemmung durch den Proteaseinhibitor (9, 10).

Nach dem Absetzen des Proteaseinhibitors stieg die Hepatitis-C-Viruskonzentration bei allen Patienten sofort wieder an (10). Die Effektivität dieses Prinzips jedoch konnte diese erste Studie mit einer direkt antiviralen Substanz eindrucksvoll belegen. Gegenwärtig befinden sich weitere direkt antiviral wirksame Substanzen in klinischen Phase-I-

**Abb. 3 Charakteristika der kommerziell erhältlichen qualitativen und quantitativen HCV-RNA-Assays**



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Studien, deren Ergebnisse mit Spannung erwartet werden.

### Therapiemanagement

Für eine individualisierte Vorhersage der Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes Ansprechen vor Beginn einer interferonbasierten antiviralen Therapie können verschiedene Parameter herangezogen werden. Die stärkste Korrelation mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen besteht für die Infektion mit den Genotypen 2 oder 3 sowie bei Patienten mit einer niedrig normalen Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) (Odds-Ratio 3,3–6,0). Weiterhin sind mit einem dauerhaften Therapieansprechen korreliert (1, 6, 8, 14, 18):

- niedrige HCV-RNA-Konzentrationen
- erhöhte Werte der Alaninaminotransferase (ALT)
- geringer Grad der Leberfibrose
- geringes Gewicht bzw. niedriger Body-Mass-Index (BMI)
- Alter unter 40 Jahre
- weibliches Geschlecht
- gute Compliance bei der antiviralen Medikation.

Zur Beurteilung des Therapieansprechens bei Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion nach Beginn der Behandlung, sollte der initiale Abfall der HCV-RNA-Konzentration im Blut herangezogen werden. Welche Patienten ein dauerhaftes Therapieansprechen erreichen werden, ist dabei leider nicht exakt vorherzusagen.

Dagegen lassen sich die Patienten, die im weiteren Verlauf virologisch nicht auf die Therapie ansprechen werden, relativ früh herausfiltern (Abb. 2): Bei einem fehlenden Abfall um mindestens zwei logarithmische Stufen oder einer negativen HCV-RNA im Serum bzw. einer absoluten HCV-RNA-Konzentration über 30 000 IU/ml nach zwölf Behandlungswochen ist ein dauerhaftes Therapieansprechen nicht mehr zu erwarten und die Therapie sollte vorzeitig abgebrochen werden (negative Prädiktion 98–100%).

Im weiteren Verlauf sollte bei den übrigen Patienten eine hochsen-

sitive qualitative Bestimmung der HCV-RNA nach 24 Therapiewochen erfolgen (Nachweisgrenze 10–50 IU/ml). Lässt sich zu diesem Zeitpunkt HCV-RNA nachweisen, sollte die Behandlung ebenfalls aufgrund eines fehlenden Ansprechens abgebrochen werden (negative Prädiktion 98–100%) (1, 4, 6).

Für Patienten mit einer Hepatitis-C-Infektion mit dem Genotyp 2 oder 3 ist mit der gegenwärtigen Standardtherapie über 24 Wochen bei insgesamt sehr guten virologischen Ansprechraten keine Bestimmung des HCV-RNA-Abfalls während der Behandlung notwendig.

Die laufenden Studien zur Evaluierung einer möglichen Therapieverkürzung werden zeigen, ob zusammen mit der HCV-RNA-Konzentration vor Therapiebeginn der Abfall zu Woche vier als Entscheidungskriterium für das weitere Vorgehen herangezogen werden kann.

Die verschiedenen kommerziell erhältlichen Assays zur quantitativen Bestimmung der HCV-RNA sind inzwischen auf IU/ml standardisiert (Abb. 3; 16, 20). Allerdings sollte im Verlauf möglichst das gleiche Testverfahren angewandt werden. Zudem ist insbesondere bei Anwendung der „2-log-Stufenabfallregel“ darauf zu achten, dass eine korrekte Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration gegebenenfalls mit Vorverdünnung bei PCR-basierten Assays erfolgt.

Zur abschließenden Beurteilung des Behandlungserfolges ist eine qualitative Untersuchung auf HCV-RNA im Serum zwölf bzw. 24 Wochen nach Therapieende notwendig (Nachweisgrenze 10–50 IU/ml). Bei etwa 15% der Patienten mit negativer HCV-RNA zum Therapieende kommt es zu einem Rückfall mit positiver HCV-RNA im Verlauf. Bleibt die qualitative Untersuchung auf HCV-RNA auch 24 Wochen nach Therapieende negativ, liegt ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen vor. Mit einem Rückfall im weiteren Verlauf ist lediglich in Einzelfällen (zirka 2–4%) zu rechnen (26).

### ■ Nebenwirkungen

Die Behandlung mit (PEG)-Interferon- $\alpha$  und Ribavirin verursacht multiple Nebenwirkungen, die in

36–45% der Fälle eine Dosisreduktion von pegyliertem Interferon bzw. Ribavirin notwendig machen und in 14–22% der Fälle sogar zu einem vorzeitigen Therapieabbruch führen (6, 14). Neben einer sehr häufigen, grippeähnlichen Symptomatik zu Therapiebeginn kann es im Verlauf unter anderem zu einer Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, Knochen-, Gliederschmerzen, Gewichtsverlust, Belastungsdyspnoe, Depressionen, Suizidgedanken, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hautveränderungen, Pruritus, Haarausfall und Sehstörungen kommen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass bei praktisch allen Patienten eine zumindest leichte Einschränkung der allgemeinen psychischen und physischen Leistungsfähigkeit unter der Therapie besteht.

Da die virologischen Ansprechraten ganz erheblich mit der ausreichenden Dosierung des Interferon- $\alpha$  als auch des Ribavirin über möglichst die gesamte vorgesehene Therapiedauer korreliert, kommt einer effektiven Begleitbehandlung der Nebenwirkungen eine entscheidende Bedeutung für den Therapieerfolg zu. Auch depressive Veränderungen können dabei heute mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern wirkungsvoll behandelt werden, ohne dass eine Dosisreduktion bzw. ein Therapieabbruch notwendig ist (12, 21).

### Acute and Chronic Hepatitis – Current Treatment Recommendations and Prospects of New Therapeutic Strategies

*With the standard treatment of the chronic hepatitis C virus (HCV), namely the combination of pegylated interferon alfa (peginterferon) with ribavirin, average sustained response rates of 50–60% can be achieved. In the case of an infection with the HCV genotype 1, treatment is applied for 48 weeks; in the case of infection with the HCV genotype 2 or 3, for 24 weeks. If after twelve weeks patients with genotype 1 virus fail to show a reduction of HCV RNA in the blood of more than two logarithmic steps in comparison with the concentration prior to therapy, treatment may be*

## In diesem Monat / Termine

*discontinued, since a lasting virological response is not longer to be expected. Effective treatment of the numerous side effects of treatment is of major importance if an unnecessary dose reduction or premature termination of treatment resulting in an impairment of the chances of a cure, are to be avoided. Currently, strategies based on existing interferon-based treatment that, taking account of the kinetics of viral clearance, are*

*oriented mainly to an individualisation of treatment duration are being developed. In addition, substances with a direct antiviral action that will greatly expand the therapeutic options for treating hepatitis C infections in the coming years, are presently undergoing clinical trials.*

### **Key Words**

*hepatitis C – interferon alpha – antiviral therapy*

**Literatur bei der Redaktion / im Internet unter [www.klinikarzt.info](http://www.klinikarzt.info)**

### **Anschrift des Verfassers**

PD Dr. Christoph Sarrazin  
Klinik für Innere Medizin II  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Straße  
66421 Homburg/Saar