

HARTWIG KLINKER, WÜRZBURG

# Therapie der Hepatitis C bei Zirrhose

*Die Induktion einer Fibrosierung der Leber bis hin zur Zirrhose mit all ihren Komplikationen ist von entscheidender Bedeutung für die Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit einer chronischen Hepatitis C Virus-Infektion. Wegen reduzierter Ansprechraten und vermehrter Toxizität der Behandlung ist eine antivirale Therapie dieser Patientengruppe besonders problematisch.*

Das Zirrhoserisiko hängt wesentlich vom Ausmaß und der Dauer der nekroinflammatorischen Aktivität der Hepatitis ab und wird über eine 25- bis 30-jährige Infektionszeit mit bis zu 25 % angegeben (Seef 2002). Auswertungen der HALT-C-Studie (Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis) ergaben eine jährliche Zirrhose-Inzidenz bei Patienten mit HCV-assoziiierter Fibrose von 9,9 % pro Jahr (Dienstag 2011). Dabei erwies sich die Thrombozytenzahl als stärkster Prädiktor für klinische Ereignisse.

Bei etablierter Zirrhose ist die Überlebensrate der Patienten nach der ersten Dekompensation mit etwa 50 % nach 5 Jahren erheblich eingeschränkt (Fattovich 1997). Im 8-jährigen Follow-up der HALT-C-Studie kam es zu den klinischen Endpunkten Tod oder Lebertransplantation bei 12 % der Patienten mit Fibrose und bei 31,5 % der Zirrhosepatienten.

## SVR BESSERT FIBROSE

Eine effektive antivirale Therapie der C-Hepatitis ist daher gerade für Patienten mit fortgeschrittener Organschädigung besonders dringlich und wünschenswert – insbesondere da ein bleibendes Therapieansprechen (SVR - Sustained Virological Response) nicht nur zum Sistieren des Fibroseprogresses, sondern – entgegen früherer Vorstellungen – auch zum Rückgang von Fibrose und sogar Zirrhose führen kann. So zeigte eine Untersuchung von Shira-

tori et al (2000) während eines 3-jährigen Follow-up nach SVR eine mittlere Verbesserung des Fibrose-Scores um  $0,88 \pm 0,08$  Punkte pro Jahr. In einer anderen Studie wurde bei 9 von 109 (8,2 %) Patienten ein Verschwinden einer Zirrhose, definiert als Rückgang des Knodell-Fibrose-Index von 4 auf 1, innerhalb von  $4 \pm 2,3$  Jahren nach Erreichen einer SVR dokumentiert (Pol 2004). In einer Kohortenanalyse von insgesamt 920 Zirrhose-Patienten mit behandelter chronischer C-Hepatitis betrug während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren die Inzidenz Leber-bezogener Komplikationen 0 in 100 Patientenjahren bei Patienten, die eine SVR erreicht hatten, im Vergleich zu einer Inzidenz von 1,88 pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die keine SVR erreicht hatten. Auch das Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln oder aufgrund der Lebererkrankung zu sterben, war bei Patienten mit SVR signifikant vermindert (Bruno 2007).

Trotz dieser möglichen erheblichen Verbesserungen für den weiteren Verlauf der Lebererkrankung wird die Indikation zur Therapie einer chronischen HCV-Infektion bei Patienten bei fortgeschrittener Lebererkrankung zurückhaltend gestellt. Gründe dafür sind die geringeren Chancen einer SVR sowie die erhöhte Nebenwirkungsrate bei dieser Patientengruppe mit einem daher bislang unbefriedigenden Nutzen-Risiko-Verhältnis.

## RESPONSE BEI KONVENTIONELLER THERAPIE

Im Vergleich zu Patienten mit chronischer C-Hepatitis und allenfalls geringer Fibrose wurden in Studien deutlich weniger Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder manifester Zirrhose untersucht.

Eine PEG-Interferon  $\alpha$ -2a-Monotherapie führte zu einer SVR-Rate von 32 % bei 69 Zirrhosepatienten und zu einer SVR-Rate von 22 % bei 18 Patienten mit „bridging fibrosis“ (Heathcote 2000).

In großen Zulassungsstudien einer PEG-Interferon/Ribavirin Therapie betrug der Anteil der behandelten Patienten mit fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose 12-29 % der Studienpopulation. Hier konnten mit einer SVR-Rate von 44 % (PEG-Interferon  $\alpha$ -2b) bzw. 43 % (PEG-Interferon  $\alpha$ -2a) beachtliche Ergebnisse erzielt werden, die jedoch deutlich hinter denen bei Patienten ohne wesentliche Fibrose mit SVR-Raten von 57 % bzw. 58 % zurückblieben.

Di Marco et al. (2007) behandelten 51 Patienten, davon 48 mit einer CHILD A-Zirrhose, mit PEG-Interferon  $\alpha$ -2b in Kombination mit Ribavirin, und erzielten eine SVR von lediglich 22 %. Ähnliche Ergebnisse wurden in der IDEAL-Studie erzielt, in der mehr als 3.000 Patienten mit PEG-Interferon  $\alpha$ -2a oder PEG-Interferon  $\alpha$ -2b (jeweils in Kombination mit Ribavirin) behandelt wurden. Etwa 10 % der Patienten wiesen eine fortgeschrittene Lebererkrankung auf, defi-

niert als Fibrose nach Metavir F3-F4. Die SVR-Raten waren mit 23,6% (PEG-Interferon α-2a) bzw. 20,7% (PEG-Interferon α-2b) gering und lagen bei Patienten mit fehlender oder geringer Fibrose etwa doppelt so hoch. Eine tabellarische Übersicht der genannten Studien zeigt Tabelle 1.

Eine Datenbankrecherche aus PubMed, MEDLINE, EMBASE und Cochrane ergab für HCV-Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (insgesamt 12 Studien mit durchschnittlich 112 Patienten) und Genotyp 1 eine SVR-Rate von 20%, für Patienten mit HCV-Genotyp 2/3-

Infektion ein anhaltendes Therapieansprechen von 56,6% (Vezali 2010).

**UNTERSCHIEDLICHE KOLLEKTIVE**

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien sind zu einem erheblichen Maß auf die schlechte Vergleichbarkeit der untersuchten Kollektive und Studienszenarien zurückzuführen. Die Definitionen und Stadien einer fortgeschrittenen Fibrose und/oder Leberzirrhose sind in den Studien nicht einheitlich, die Patientengruppen sind unterschiedlich zusammengefasst, Angaben und differenzierte Auswertungen bezüglich der HCV-

Genotypen, des Geschlechts, des Alters der Patienten, der Ethnizität, der Viruslast und der Transaminasen-Aktivität fehlen bei einigen Untersuchungen. Neuere prädiktive Faktoren wie der IL28B-Genotyp konnten in den meisten Studien noch nicht berücksichtigt werden. Auch die therapeutischen Strategien sind unterschiedlich. Darüber hinaus sind detaillierte Subgruppenanalysen allein aufgrund der dann sehr kleinen Fallzahl oft nicht möglich.

Näherungsweise ist davon auszugehen, dass die SVR-Rate bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose und Zirrhose

Studie	Therapie	% Studienpat. mit „Zirrhose“ (n)	Def. „Zirrhose“	SVR Ci/GFi (%)*
Heathcote 2000	PEG-IFN α-2a	100	Zirrhose	32/n. u.
		(69)	Bridging fibrosis	22/n. u.
Manns 2001	PEG-IFN α-2b + Ribavirin	29 (136)	Bridging fibrosis/ Zirrhose	44/57
Fried 2002	PEG-IFN α-2a + Ribavirin	12 (56)	Bridging fibrosis/ Zirrhose	43/58
Di Marco 2007	PEG-IFN α-2b + Ribavirin	100 (51)	Child A n = 48	22/n. u.
McHutchison 2009	PEG-IFN α-2b + Ribavirin	10,9 (111)	Metavir F3-F4	20,7/42,1
	PEG-IFN α-2a + Ribavirin	10,6 (110)	Metavir F3-F4	23,6/43,6
Jacobson 2010	PEG-IFN α-2° + Ribavirin 48 Wo + Telaprevir 12 Wo		Bridging fibrosis/ Zirrhose	62
Poordad 2011	PEG-IFN α-2b + Ribavirin 48 Wo + Boceprevir 44 Wo	12 (31)	Metavir F3-F4	
Bacon 2011	PEG-IFN α-2b + Ribavirin 48 Wo	19 (31)	Metavir F3-F4	68/68
	+ Boceprevir 44 Wo	14 (22)	Zirrhose	77/66

\* Ci = Zirrhose, GFi = Lebererkrankung mit geringer Fibrose

Tabelle 1: Studien zur antiviralen Therapie einer chronischen Hepatitis C bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose und kompensierter Zirrhose

Studie	Therapie	Patienten (n =)	Dekomp. Ci (%)	Punkte Child-Pugh	SVR (%)
Crippin 2002	IFN $\alpha$ -2b +/- Ribavirin	15	100	11,9 $\pm$ 1,2	33
Forns 2003	IFN $\alpha$ -2b + Ribavirin	30	43	50 % Child B/C	20
Thomas 2003	IFN $\alpha$ -2b	20	100	10 $\pm$ 0,5	20
Everson 2005	IFN $\alpha$ -2b + Ribavirin	124	63	7,4 $\pm$ 2,3	24
Iacobellis 2007	PEG-IFN $\alpha$ -2b + Ribavirin	66	100	8 $\pm$ 1,2	19,7
Tekin 2008	PEG-IFN $\alpha$ -2a + Ribavirin	20	100	70 % Child B	30
Carrión 2009	PEG-IFN $\alpha$ -2a + Ribavirin	51	100	55 % Child B/C	20

**Tabelle 2:** Studien zur antiviralen Therapie einer chronischen Hepatitis C bei Patienten mit fortgeschrittener/dekompensierter Leberzirrhose

Studie	Patienten (n =) PEG-IFN/ Kontr.	Varizenblutung (%) PEG-IFN/Kontr.	HCC (%) PEG-IFN/ Kontr.	Tod (%) PEG-IFN/ Kontr.
HALT-C Di Bisceglie 2008	517/533	0,6/1,1	2,5/2,8	2,5/1,5
Co-Pilot Afdhal 2008	286/269*	1/10*	22/13*	4/4*
EPIC <sup>3</sup> Bruix 2009	311/315	3/<1	4/4	2/2

\* = im Kontrollarm Gabe von Colchizin

**Tabelle 3:** Studien zur prolongierten Therapie mit niedrig-dosiertem PEG-Interferon  $\alpha$  bei Patienten mit Leberfibrose und Zirrhose

ca. 15-20 % unter der bei fehlender oder geringfügiger Fibrose liegt. Noch ungünstiger sind die Ergebnisse bei Vorliegen einer fortgeschrittenen/dekompensierten Zirrhose (Tabelle 2). Überwiegend wurden nur kleine Patientenkollektive mit dieser Konstellation untersucht. Dabei lag die durchschnittliche SVR-Rate bei knapp 24 %, bei einer hohen Therapieabbruchrate zwischen 20 % und 40 %.

## TOXIZITÄT

Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose/kompensierter Zirrhose sind die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsspektrum einer Interferon/Ribavirin-Therapie im Vergleich zu Patienten mit weniger weit fortgeschrittener Lebererkrankung nicht wesentlich unterschiedlich.

Dies trifft auch auf die Häufigkeit eines Therapieabbruchs zu. Hier besteht allerdings bei Zirrhosepatienten ein deutlicherer Unterschied in Bezug auf die HCV-Genotypen. Während ca. 30 % der Patienten mit HCV-Genotyp 1 die Behandlung vorzeitig abbrechen, ist dies bei lediglich ca. 10 % der Patienten mit HCV-Genotyp 2/3-Infektion der Fall. Zurückzuführen ist dies in erster Linie auf die längere Therapiedauer (48 vs. 24 Wochen).

Bacon B. R., Gordon S. C., Lawitz E. et al.. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-1217

Bruix J., Poynard T., Colombo M. et al.. Peginteron maintenance therapy in cirrhotic (Metavir F4) HCV-patients, who failed to respond to interferon/ribavirin therapy: final results of the EPIC3 cirrhosis maintenance trial. *J Hepatol* 2009; 50 (suppl 1) S22

Bruno S., Stroffolini T., Colombo M. et al.. Sustained virological response to interferon- $\alpha$  is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579-587

Carrión J. A., Martínez-Bauer E., Crespo G. et al.. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a retrospective study. *J Hepatol* 2009; 50: 719-728

Crippin J. S., McCashland T., Terrault N. et al.. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 350-355

Di Bisceglie A. M., Shiffman M. L., Everson G. T. et al.. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429-2441

Dienstag J. L., Ghany M. G., Morgan T. R. et al.. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced hepatitis C. *Hepatology* 2011; april 21, Epub ahead of print

Di Marco V., Almasio P. L., Ferraro D. et al.. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2007; 47: 484-491

Everson G. T., Trotter J., Forman L. et al.. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42: 255-262

Fattovich G., Giustina G., Degos F. et al.. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C: European concerted action on viral hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1997; 27: 201-205

Dosismodifikationen sind bei Zirrhosepatienten geringfügig häufiger als bei Patienten ohne/mit geringer Fibrose notwendig. Ursache ist meistens eine ausgeprägtere Hämatotoxizität. Zirrhosepatienten weisen oft bereits prätherapeutisch Leukozytopenien, Anämien und Thrombozytopenien auf.

Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose haben mangelnde Verträglichkeit und Nebenwirkungen dagegen eine überragende Bedeutung im Behandlungsmanagement. Hier kommt es insbesondere zu ausgeprägten Zytopenien, hepatischen Dekompensationen und Infektionen.

Während Infektionen bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung und Interferon-assoziiierter Leukozytopenie auch bei deutlicher Ausprägung kaum eine Rolle spielen, beobachteten Carrión

et al. (2009) während der antiviralen Behandlung von 51 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose 17 Episoden einer schweren bakteriellen Infektion, insbesondere traten spontan bakterielle Peritonitiden auf. Sie empfehlen daher eine Norfloxacin-Prophylaxe bei diesen Patienten.

**INTERFERON-DAUERThERAPIE**

In früheren Studien (Shiffman 1997, Shiffman 1999) konnte gezeigt werden, dass auch HCV-Patienten ohne eine SVR unter antiviraler Therapie eine Verbesserung der Leberhistologie zeigten, wenn es unter Therapie zu einer Reduktion der Virusbelastung kam und diese Verbesserung bei fortgeführter Interferon-Therapie anhielt. Diese Beobachtung führte zu mehreren großen randomisierten Studien, in denen der Effekt einer länger-

fristigen, niedrig-dosierten Interferon-Therapie in Bezug auf das Auftreten einer hepatischen Dekompensation, eines Leberzellkarzinoms und die Gesamt-Mortalität bei Patienten mit Non-SVR auf eine antivirale Therapie und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose untersucht wurde.

In die HALT-C-Studie wurden mehr als 1.000 Patienten eingeschlossen und über 3,5 Jahre beobachtet. Bei Patienten ohne ausgebildete Zirrhose (n = 622) wurde nach 1,5 und 3,5 Jahren eine Leberbiopsie durchgeführt. Unter kontinuierlicher Therapie mit 90 µg PEG-Interferon α-2a/Woche kam es im Vergleich zum unbehandelten Vergleichskollektiv zu einer signifikanten Abnahme der Transaminasen, der HCV-RNA-Konzentration und auch der histologischen nekroinflammatorischen Aktivität, nicht jedoch zu einer

	Arm 1 PR 48 n/N (%)	Arm 2 RGT n/N (%)	Arm 3 BOC/PR 48 n/N (%)
<b>PO5216 (naive; SPTINT2)</b>			
All Subjects	138/363 (38)	233/368 (63)	242/366 (66)
<b>Metavir Fibrosis Score</b>			
Group F 0/1/2	124/328 (%)	213/319 (67)	211/313 (67)
Group F 3/4	9/24 (38)	<b>14/34 (41)</b>	<b>22/42 (52)</b>
<b>Cirrhosis</b>			
No	127/339 (38)	222/337 (66)	223/331 (67)
Yes	6/13 (46)	<b>5/16 (31)</b>	<b>10/24 (42)</b>
<b>PO5101 (experienced; RESPOND2)</b>			
All Subjects	18/80 (23)	96/162 (59)	107/161 (67)
<b>Metavir Fibrosis Score</b>			
Group F 0/1/2	14/61 (23)	78/117 (67)	81/119 (68)
Group F 3/4	3/15 (20)	<b>14/32 (44)</b>	<b>21/31 (68)</b>
<b>Cirrhosis</b>			
No	17/66 (26)	86/132 (65)	85/128 (66)
Yes	0/10 (0)	<b>6/17 (35)</b>	<b>17/22 (77)</b>

**Tabelle 4:** Wirksamkeit von Boceprevir bei Fibrose/Zirrhose bei therapienaiven Patienten (SPRINT-2) und vorbehandelten Patienten (RESPOND-2) (FDA Präsentation) Quelle: [www.natap.org](http://www.natap.org)

Forns X., García-Retortillo M., Serrano T. et al.. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 389-396

Freedman, N. D., Everhart J. E., Lindsay K. L. et al.. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 50: 1360-1369

Freedman N. D., Curto T. M., Morishima C. et al.. Silymarin use and liver disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 127-137

Freedman, N. D., Curto T. M., Lindsay K. L. et al.. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; march 2, Epub ahead of print

Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R. et al.. Peginterferon alfa-a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982

Heathcote E. J., Shiffman M. L., Cooksley G. E. et al.. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673-1680

Iacobellis A., Siciliano M., Perri F. et al.. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007; 46: 206-212

Jacobson I. M., McHutchison J. G., Dusheiko G. M. et al.. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment naive patients: final results of phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 2010; 52 (suppl): 430A

Manns M. P., McHutchison J. G., Gordon S. C. 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: 958-965

McHutchison J. G., Lawitz E. J., Shiffman M. L. et al.. Peginterferon alfa-2b or alfa 2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580-593

Pol S., Carnot F., Nalpas B. et al.. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol* 2004; 35: 107-112

Poordad F., McCone J., Bacon B. R. Et al.. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195-1206

Seeff L. B.. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): S35-S46

signifikanten Änderung in den Endpunkten hepatische Dekompensation, HCC, Tod oder (bei den nicht-zirrhischen Patienten) Progression der Fibrose um  $\geq 2$  Punkte im Ishak Fibrose-Score. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen die Studien Co-Pilot (hier wurde PEG-Interferon  $\alpha$ -2b in einer Dosierung von 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woche}$  mit der Gabe von Colchizin verglichen) und EPIC3 (PEG-Interferon  $\alpha$ -2b 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woche}$  versus Placebo). Die wesentlichen Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Weitere Analysen der HALT-C-Studie ergaben eine Assoziation sowohl eines virologischen Ansprechens auf eine PEG-Interferon  $\alpha$ -2a-Therapie als auch einer Verminderung der Krankheitsprogression mit dem täglichen Kaffeekonsum der Patienten (Freedman 2009, Freedman 2011, Gastroenterology). So traten bei Patienten, die gar keinen Kaffee tranken, klinische Endpunkte der Lebererkrankung in einer Häufigkeit von 11,1 pro 100 Patientenjahre auf, im Vergleich zu 6,3 Ereignissen bei Patienten, die mehr als 3 Tassen Kaffee pro Tag tranken.

Bei Patienten, die bei Beginn der HALT-C-Studie Silymarin eingenommen hatten (34%, von denen die Hälfte auch während der Studie weiterhin Silymarin einnahm), wurde dagegen kein Einfluss auf klinische Endpunkte gefunden, obwohl eine geringere histologische Fibroseprogression nachzuweisen war (Freedman 2011, Aliment Pharmacol Ther).

## NEUE SUBSTANZEN

Die Therapie der chronischen Hepatitis C wird sich in den kommenden Jahren mit der Zulassung direkt antiviral wirksamer Substanzen erheblich erweitern. Es ist davon auszugehen, dass bereits im laufenden Jahr mit Boceprevir und Telaprevir zwei NS3-Protease-Inhibitoren zur Verfügung stehen.

In den bisherigen Phase 3-Studien mit diesen Substanzen wurde eine eher geringe Zahl von Patienten mit fortgeschrittener Fibrose eingeschlossen. Bislang wurden in dieser Patientengruppe - eingeschlossen waren in die verschiedenen Studien sowohl therapie-naive als auch vorbehandelte Patienten - mit SVR-Raten zwischen 50 und 77% sehr vielversprechende Ergebnisse erzielt (Tabelle 1). Alle Studien zeigten einen erheblichen Vorteil für die Triple-Therapie im Vergleich zur konventionellen Behandlung, wobei auch hier die SVR-Raten der Patienten mit Zirrhose deutlich schlechter sind als bei Patienten ohne Zirrhose (Tabellen 4 und 5).

Die Ergebnisse müssen zunächst jedoch angesichts der geringen Fallzahl und der noch nicht bis ins letzte Detail publizierten Daten mit Vorsicht interpretiert werden.

Prof. Dr. med. Hartwig Klinker  
Schwerpunkt Infektiologie  
Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Universitätsklinikum Würzburg  
Oberdürrbacherstr. 6  
97080 Würzburg  
[Klinker\\_H@klinik.uni-wuerzburg.de](mailto:Klinker_H@klinik.uni-wuerzburg.de)  
[www.medpoli.uni-wuerzburg.de/hepinf](http://www.medpoli.uni-wuerzburg.de/hepinf)

	No, mild or portal fibrosis	Bridging fibrosis or cirrhosis
T12/PR	82 % (237/290)	66 % (46/73)
T8/PR	77 % (216/279)	53 % (45/85)
Pbo/PR	49 % (140/288)	36 % (26/73)

5a ADVANCE: Patienten ohne Zirrhose erreichen höhere SVR-Raten.

	eRVR	eRVR => SVR
Study 108 (ADVANCE) (n=47/1267,4 %)		
T8/PR	11/26 (42)	7/11 (64)
T12/PR	9/21 (43)	7/9 (78)
Study 111 (ILLUMINATE): (n=61/530, 11)		
T12/PR24	30 (49 %)	12/28 (67)
T12/PR48		11/12 (92)

5b ADVANCE und ILLUMINATE: Möglicherweise profitieren Patienten mit Zirrhose von einer längeren Therapiedauer mit PEG-Interferon und Ribavirin.

	T12/PR N=139	PR N=30
Prior Null	7/50 (14 %)	1/10 (10 %)
Prior Partial	11/32 (34 %)	1/5 (20 %)
Prior Relapse	48/55 (87 %)	2/15 (13 %)

5c Benefit für Patienten mit Zirrhose gut bei Relapsen, moderat bei partiellen Respondern und gering bei Nonrespondern.

**Tabelle 5:** SVR-Rate bei therapie-naiven Patienten unter Telaprevir bei Patienten mit und ohne Fibrose/Zirrhose. FDA Präsentation.

Quelle: [www.natap.org](http://www.natap.org)

Shiffman M. L., Hofmann C. M., Thompson E. B. et al.. Relationship between biochemical, virologic and histologic response during interferon treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 780-785

Shiffman M. L., Hofmann C. M., Contos M. J. et al.. A randomized, controlled trial of maintenance interferon for treatment of chronic hepatitis C non-responders. *Gastroenterology* 1999; 117: 1164-1172

Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M. et al.. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 517-524

Tekin F., Gunsar F., Karasu Z. Et al.. Safety, tolerability, and efficacy of pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin in HCV-related decompensated cirrhotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1081-1085

Thomas R. M., Brems J. J., Guzman-Hartman G. et al.. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 905-915

Vealzi E., Aghemo A., Colombo M. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Ther* 2010; 32: 2117-2138