

Präventionsstrategien des hepatozellulären Karzinoms bei der HCV-assoziierten Leberzirrhose

Die Leberzirrhose gilt als Präkanzerose. 2 - 6 % der Patienten entwickeln innerhalb eines Jahres ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). Ob und wie man die Krankheitsprogression verlangsamen und die Karzinom-Entstehung verhindern kann, wird derzeit in mehreren Studien untersucht.

In der amerikanischen HALT-C-Studie beispielsweise wird der Effekt von pegyliertem Interferon alfa-2a als Dauertherapie für 4 Jahre im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Behandlung bei Patienten mit HCV-assoziiierter fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose geprüft. In der Lead-in-Phase wurden alle Patienten kombiniert mit Interferon und Ribavirin behandelt. Die Patienten, die Ansprechen, wurden nicht weiter behandelt, sondern nur nachbeobachtet. Bei Viruspersistenz wurde randomisiert in Monotherapie mit niedrig-dosiertem pegyliertem Interferon alfa-2a (90 µg/Woche) für 3½ Jahre versus Nachbeobachtung. Von August 2000 bis August 2004 wurden 1.382 Patienten eingeschlossen. Wider Erwarten sprachen 32,6 % der Patienten auf die initiale Kombinationsbehandlung an, so dass für die Randomisierung in den Monotherapiearm weniger Patienten als erwartet zur Verfügung standen⁽¹⁾. Die erste Zwischenauswertung wurde auf dem AASLD 2004 präsentiert; die endgültige Analyse wird 2007 erwartet⁽²⁾.

Interferon besser als Colchizin

Eine weitere Untersuchung zur Dauertherapie ist die COPILLOT-Studie. In dieser Studie wurde der Einfluss von Colchizin und pegyliertem Interferon alfa-2b als Dauertherapie für vier Jahre bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose/-zirrhose verglichen. 83 % der 537 Patienten hatten eine Zirrhose. Interferon erwies sich nach zwei Jahren im Hinblick auf das Überleben als signifikant besser ($p=0,003$). Ebenso bestand ein signifikanter Vorteil von Peg-Interferon bezüglich klinischer Ereignisse.

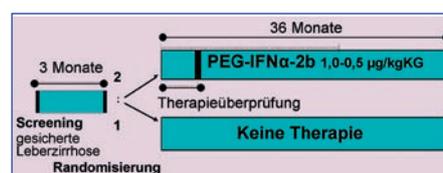
Die EPIC 3-Studie untersucht die Fibrosehemmung durch Behandlung mit niedrig-dosiertem pegyliertem Interferon alfa-2b (0,5 µg/kg KG) über drei Jahre bei Patienten mit Fibrosegrad 2 und 3 (nach METAVIR) bzw. über 5 Jahre bei Zirrhose. In der initialen Phase werden die Patienten, die auf eine vorherige Behand-

lung nicht angesprochen haben, erneut für 12 Wochen mit pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin antiviral behandelt. Patienten, die nicht ansprechen, werden anschließend in den Therapiearm (w.o. beschrieben) oder in eine Kontrollgruppe randomisiert. Die Screening-Phase der Untersuchung läuft bereits.

Studien in Düsseldorf

Seit 2002 läuft auch eine vom Kompetenznetz Hepatitis geförderte prospektive randomisierte Studie an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Universitätsklinik Düsseldorf. Es nehmen Patienten mit histologisch nachgewiesener Leberzirrhose und Nichtansprechen auf eine Vortherapie bzw. über 64jährige auch ohne Vorbehandlung teil. Endpunkte der Studie sind klinische Ereignisse wie die Entwicklung von Ösophagusvarizen/-blutung, Aszites, spontan bakterieller Peritonitis, hepatischer Enzephalopathie, hepatorenales/-pulmonales Syndrom, Ikterus, hepatozellulären Karzinomen sowie HCV-bedingter Tod. Ein weiteres Erfolgskriterium ist das virologische Ansprechen.

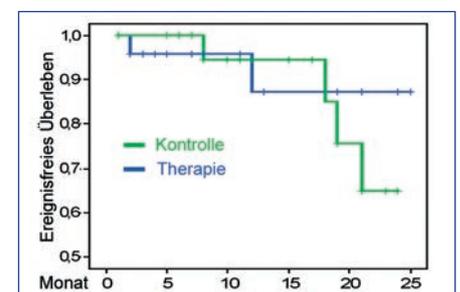
Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2 : 1 entweder in den Therapiearm mit niedrig-dosiertem pegyliertem Interferon alfa-2b (1-0,5 µg/kg KG) oder in die Kontrollgruppe ohne Therapie randomisiert. Die Behandlung bzw. Beobachtung ist für 36 Monate vorgesehen.



Studiendesign der Langzeit-Zirrhose-Studie

Aktuell sind 60 Patienten eingeschlossen. Das mediane Alter liegt bei 61 Jahren. 82,2 % weisen den Genotyp 1 auf. Im Therapiemonat 12 fand sich ein signifikanter Anstieg von GPT, GGT und Bilirubin in der Kontrollgruppe ($p<0,001$), während diese Parameter in der Thera-

piegruppe stabil blieben. Die Viruslast sank signifikant in der Therapiegruppe ($p=0,01$). 17 % der Patienten zeigten ein virologisches Ansprechen bis zum Therapiemonat 12.



Ereignisfreies Überleben nach einer mittleren Beobachtungszeit von 12,8 Monaten

Ein weiterer Einschluss von Patienten ist noch bis Ende August 2005 möglich. Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an unten stehende Adresse.

Was bringt die Früherkennung?

Darüber hinaus wird in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Universitätsklinik Düsseldorf seit 2002 ein Screening-Programm für Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Ätiologie angeboten. Hierzu werden alle 3 Monate laborchemische und sonographische Kontrollen zur Frühdetektion eines HCCs bzw. von Symptomen einer Dekompensation (ggfs. mit frühzeitiger Transplantationsmöglichkeit) durchgeführt. Es soll überprüft werden, ob die Früherkennung die Überlebenszeit und Mortalität verbessern kann. Bisher wurden 140 Patienten eingeschlossen. Erste Daten werden 2006 erwartet.

Dr. Regina Schleucher, Prof. Dr. D. Häussinger, Priv.-Doz. Dr. A. Erhardt · Universitätsklinik Düsseldorf · Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Tel.: 0211-811 69 20 · Fax: 0211-811 81 32

Literatur:

- ¹Lee WM, Dienstag JL, Lindsay KL, Lok AS et al. The HALT-C Trial Group. Evolution of the HALT-C Trial: pegylated interferon as maintenance therapy for chronic hepatitis C in previous interferon nonresponders. *Controlled Clinical trial*, vol. 25, issue 5, Oct. 2004, 472-492
²Everson GT et al. Impaired virologic response in patients with advanced liver disease due to chronic hepatitis C is independently linked to severity of disease: Results from The Halt C Trial. AASLD, abstract 42