

PD Thomas Berg, Berlin

Therapie-Individualisierung bei chronischer Hepatitis C: Update

Die zahlreichen neuen therapeutischen Entwicklungen auf dem Gebiet der chronischen Hepatitis C Virus (HCV) Infektion führen dazu, dass die Empfehlungen zum therapeutischen Management der Erkrankung einem raschen Wandel unterliegen und ständig adaptiert und aktualisiert werden müssen.

Insbesondere das bisherige starre 24- bzw. 48-wöchige Therapieregime, das sich ausschließlich am HCV-Genotyp orientiert, kann heute nicht mehr uneingeschränkt empfohlen werden. Vielmehr erscheint es notwendig, anhand bestimmter Prognosefaktoren und vor allem der HCV-RNA Kinetik unter Therapie eine Individualisierung der Therapiedauer (mit Behandlungszeiten, die im Bereich von minimal 12 bis maximal 72 Wochen liegen), vorzunehmen. Die Effektivität eines solchen individualisierten Therapiekonzepts, das heißt eine an die individuellen Erfordernisse des einzelnen Patienten angepasste Therapiedauer, konnte durch aktuelle Studien weiter bestätigt werden.

Direkt antivirale Substanzen, wie Protease- und Polymerase-Inhibitoren befinden sich (zum Teil in Kombination mit pegyliertem Interferon-alpha [PegIFNa] plus Ribavirin) in der klinischen Prüfung. Es ist zu erwarten, dass sich mit einer Zulassung der neuen direkt antiviralen Substanzen nicht nur die Effektivität der Behandlung weiter verbessern wird, sondern sich auch unsere therapeutischen Algorithmen ändern werden.

Mit der Zulassung dieser Substanzen ist jedoch nicht vor Ablauf von 3-4 Jahren zu rechnen. Die bisherige Kombinationstherapie (bestehend aus PegIFNa plus Ribavirin) wird daher für die nächsten Jahre weiterhin den Standard in der Behandlung der chronischen Hepatitis C darstellen.

Im diesem aktuellen Überblick werden folgende Fragen beantwortet:

- Wer eignet sich für die Therapieindividualisierung und anhand welcher Kriterien kann die Therapie individuell adaptiert werden?
- Welche Rolle spielt der HCV Genotyp für die Therapieindividualisierung
- Ist eine fixe 800 mg Ribavirindosis bei HCV Typ 2 und 3-Infektion weiterhin zu empfehlen?
- Wie könnte ein neuer Therapie-Konsequenz aussehen?

Wer eignet sich für die Therapie-Individualisierung bei HCV Typ 1 Infektion?

Eine Individualisierung der Therapiedauer ist bisher nur für Patienten etabliert,

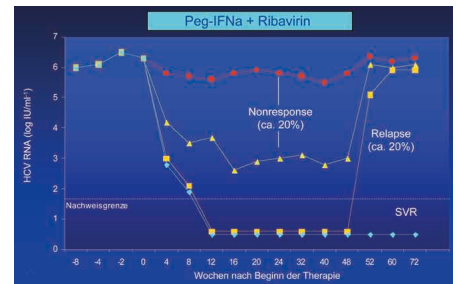


Abb. 1: Virologische Responseformen unter einer Peg-Interferon-alpha- plus Ribavirin-Therapie bei chronischer Hepatitis C Typ 1

die auf die Kombinationstherapie virologisch ansprechen, d.h. unter Therapie HCV-RNA „negativ“ werden. Ziel des individualisierten Therapieregimes ist es, die Therapiedauer dahingehend zu optimieren, dass die Relapseraten ca. 10% nicht übersteigen. In Abbildung 1 sind die virologischen Responseformen auf die PegIFNa- plus Ribavirin-Therapie exemplarisch dargestellt. Wenngleich die Mehrzahl aller Patienten auf die antivirale Therapie anspricht, d.h. die HCV RNA unter die Nachweisgrenze gesenkt werden kann, so kommt es doch unter der bisherigen Standardtherapie in bis zu 20-30% der Patienten nach Therapieende zu einem Rückfall. Das initiale Responseverhalten hat entscheidende Bedeutung für die Wahrscheinlichkeit eine anhaltende virologische Response (SVR) zu induzieren bzw. einen Relapse zu erleiden. Derzeit unterscheidet man folgende Formen der Response:

- Rasche virologische Response (RVR): HCV-RNA zur Woche 4 <10 IU/ml
- Frühe virologische Response (EVR): HCV-RNA zur Woche 4 ≥10 IU/ml, aber zur Woche 12 <10 IU/ml
- Langsame virologische Response (LVR): HCV-RNA zur Woche 4 und 12 ≥10 IU/ml Wo 4, aber zur Woche 24 <10 IU/ml (diese Patienten haben in der Regel auch einen Abfall der Hepatitis C Virämie ≥2 log₁₀ Stufen zur Woche 12).

Die Tabelle 1 zeigt die Bedeutung des initialen virologischen Responseverhal-

Definition der initialen virologischen Response*	zu erwartende Response		Konsequenz
	SVR	Relapse	
(Häufigkeit der Response)			
RVR (ca. 20%)	ca. 90%	<10%	„Übertherapie“ (kürzere Therapiedauer möglich)
EVR (ca. 40%)	ca. 70-80%	<15%	„adäquate Therapie“
LVR (ca. 20%)	ca. 20-30%	>70%	„Untertherapie“ (längere Therapiedauer notwendig)
Nonresponse (ca. 20%)	<0-5%	-	Intensivierung der Therapie (Therapie-Dosis und -Dauer)

*Abkürzungen im Text erläutert; HCV RNA Nachweis mittels hoch-sensitiver real-time PCR oder TMA Tests

Tab. 1

tens hinsichtlich des dauerhaften Therapieerfolges (SVR vs. Relapse) bei einer 48-wöchigen Standard PegIFNa- plus Ribavirin-Therapie bei HCV Typ 1 sowie deren Konsequenzen für ein individualisiertes Therapieregime.

Eine virologische Nonresponse wird nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten (ca. 20% bei HCV Typ 1 und <5% bei HCV Typ 2 und 3) beobachtet und lässt sich bereits zur Woche 12 sicher durch den fehlenden Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 log₁₀ Stufen vorhersagen bzw. spätestens, wenn zur Woche 24 HCV-RNA im Serum nachweisbar ist. Für diese Nonresponder-Patienten gibt es aktuell keine etablierten Therapieoptionen.

Was heißt „HCV-RNA negativ“?

Für die Planung der Therapiedauer ist der Zeitpunkt der kompletten virologischen Response von übergeordneter Bedeutung. Ein negatives Testergebnis bedeutet jedoch nicht in jedem Fall, dass keine HCV-RNA im Serum mehr vorhanden ist. Es hat sich mit der Einführung hoch-sensitiver HCV-RNA Tests gezeigt, dass ein signifikanter Prozentsatz von Patienten mit „negativem“ Standard-PCR Test (Sensitivitätsgrenze 50 IU/ml) auch über den gesamten Therapiezeitraum weiterhin niedrig virämisch HCV RNA positiv bleiben kann (Abb. 2 und 3)¹. Es ist daher zu vermuten, dass viele Patienten, die wir bisher als Relapser klassifiziert haben, in Wirklichkeit Nonresponder mit geringem HCV-Replikationsniveau sind (minimale Restvirämie).

Welcher Grenzwert beschreibt eine hohe Viruslast: Definition eines neuen HCV RNA cut-offs?

Die Höhe der Ausgangsvirämie hat einen signifikanten Einfluss auf die initiale und dauerhafte Therapieresponse. Je niedriger die Virämie, desto höher die initiale und anhaltenden Responserate. Der bisherige Grenzwert für hohe und niedrige Viruslast von 2.000.000 Kopien/ml entsprechend 600.000-800.000 IU/ml wurde im Rahmen von Studien mit Standardinterferon plus/minus Ribavirin definiert. Jetzt zeigen mehrere retrospektive Analysen großer Studien von PegIFNa plus Ribavirin behandelten Patienten, dass ein cut-off von 400.000 IU/ml optimal für die Differenzierung von

Patienten mit hohen und niedrigen Heilungschancen ist²⁻⁴. Interessant ist dabei, dass unterhalb von 400.000 IU/ml die Chance auf eine SVR nahezu linear mit absteigender Viruskonzentration ansteigt, während oberhalb von 400.000 IU/ml keine weitere Abnahme der SVR Raten zu beobachten ist (Abb. 4).

Die bessere Prädiktion der Response durch den neuen cut-off ist womöglich auch darauf zurückzuführen, dass die Wahrscheinlichkeit bei einem „negativen“ HCV-RNA Test auch tatsächlich HCV-RNA „frei“ zu sein bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast <400-000 IU/ml hoch ist. Im Gegensatz dazu ist das Risiko der nicht kompletten Suppression der HCV RNA (minimale Restvirämie) bei Patienten mit einer Virämie >400.000 IU/ml erhöht (Abb. 5).

24 Wochen Therapiedauer bei HCV Typ 1

Für HCV Typ 1-infizierte Patienten mit niedriger HCV-RNA Konzentration zum Therapiebeginn (bisher definiert <600.000 IU/ml) und rascher virologischer Response (RVR) zur Woche 4 (<29 IU/ml) wurde kürzlich eine Verkürzung der PegIFNa-2b plus Ribavirin Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen zugelassen. Eine über 24 Wochen hinausgehende Therapiedauer trägt bei dieser Patientengruppe nicht zu einer weiteren Steigerung der Heilungsraten bei⁵. Aktuelle retrospektive Analysen und prospektive Studien mit PegIFNa-2a/PegIFNa-2b plus Ribavirin konnten diese Ergebnisse bestätigen⁶⁻⁹. Die Verkürzung der Therapiedauer ist jedoch nur dann ohne das Risiko einer Steigerung der Relapserate möglich, wenn die HCV RNA zur Woche 4 <10 IU/ml liegt und die Ausgangsviruslast niedrig ist (s. Abb. 6, Seite 14).

Patienten mit minimaler Restvirämie zur Woche 4, d.h. HCV RNA mittels Standard-PCR nicht nachweisbar (<50 IU/ml) aber positiv mittels real-time PCR (>10 IU/ml) haben ein hohes Relapserisiko bei verkürzter Therapiedauer und sollten daher über 48 Wochen behandelt werden. Die Ergebnisse einer deutschen Multizenterstudie zur Therapieindividualisierung mit Therapiezeiten zwischen 18 bis 48 Wochen in Abhängigkeit von der frühen Viruskinetik wurden kürzlich vorgestellt. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten mit niedriger Ausgangsvirus-

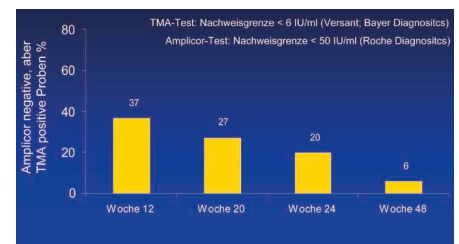


Abb. 2: Prozentualer Nachweis von HCV-RNA mittels hochsensitivem TMA-Test (Nachweisgrenze 5,7 IU/ml) in Woche 12-48 Standard-PCR HCV-RNA-negativen Proben (<50 IU/ml) (nach¹).

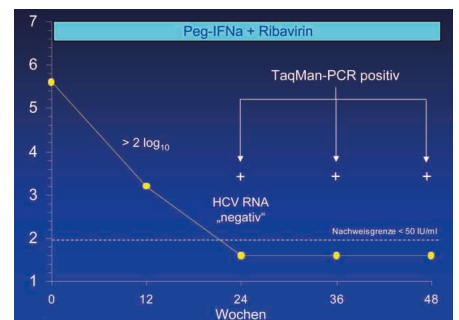


Abb. 3: Falldemonstration: Nachweis einer minimalen Restvirämie über die gesamte Therapiedauer bei einem Patienten mit kompletter virologischer Response definiert als HCV-RNA <50 IU/ml zur Woche 24 (T. Berg, eigene Beobachtung).

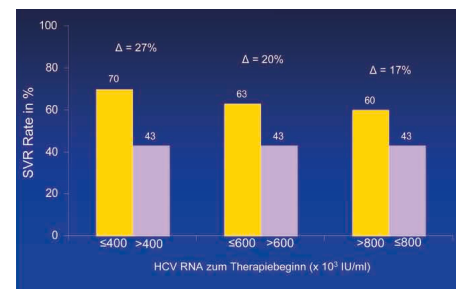


Abb. 4: SVR-Raten in Abhängigkeit von der Ausgangsviruslast bei HCV Typ 1. Der HCV-RNA Grenzwert von 400.000 IU/ml ist optimal für die Prädiktion der SVR-Wahrscheinlichkeit²

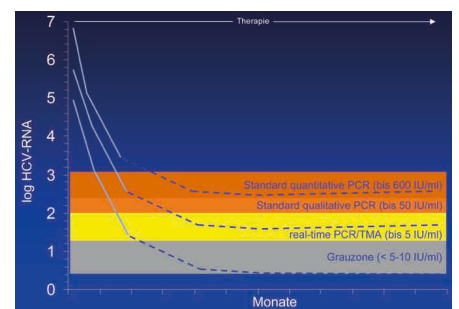


Abb. 5: Die Höhe der Baselinevirämie hat einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eine komplette virologische Response (HCV-RNA negativ) unter Therapie zu erreichen. Je niedriger die Ausgangsviruslast, desto wahrscheinlicher die komplette Response.

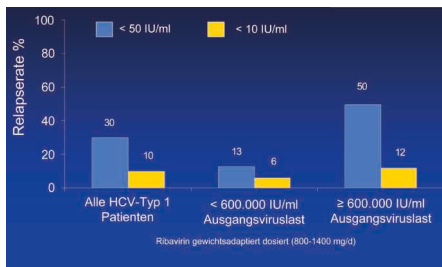


Abb. 6: Relapsraten bei Patienten mit rascher virologischer Response (RVR) zur Woche 4 nach 24-wöchiger PegIFNa-2a plus Ribavirin-Therapie. Die Höhe der Ausgangsviruslast und das Ausmaß der HCV RNA Suppression haben signifikante Bedeutung für die Relapsrate (nach P. Ferenci et al.^{7,8}).

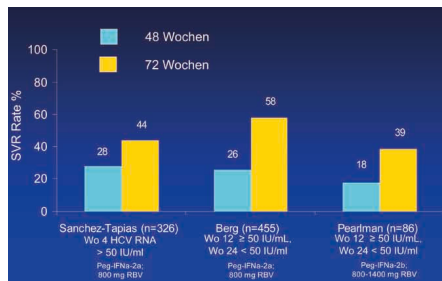


Abb. 7: SVR Raten bei 72 vs. 48 Wochen Therapiedauer bei HCV-Typ 1 Patienten mit langsamer virologischer Response. Ergebnisse randomisierter Studien (nach¹⁰⁻¹²).



Abb. 8: A: SVR Raten unter einer 12, 14 oder 16-wöchigen Therapiedauer bei HCV-Typ 2- und 3-infizierten Patienten mit rascher virologischer Response (HCV-RNA zur Woche 4 <50 bzw. 600 IU/ml) (nach¹³⁻¹⁶).

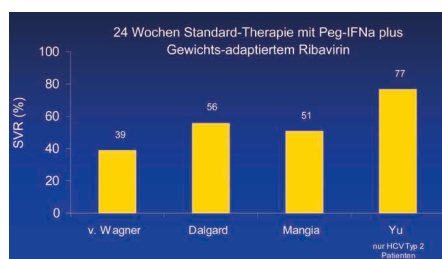


Abb. 9: SVR Raten bei HCV-Typ 2- und 3-infizierten Patienten ohne rascher virologischer Response (HCV-RNA zur Woche 4 ≥50 bzw. 600 IU/ml) unter einer 24-wöchigen Standard-Therapie (nach¹³⁻¹⁶).

last und HCV RNA Negativität (<10 IU/ml) innerhalb von 4 Woche nach Therapiebeginn selbst bei nur 18-wöchiger Therapiedauer mit 95% exzellente SVR Raten erzielt werden können⁶.

72 Wochen Therapiedauer bei HCV Typ 1

Im Gegensatz zu den Patienten mit RVR haben Patienten mit langsamer virologischer Response ein hohes Relapsrisiko (siehe auch Tabelle 1). Eine Verlängerung der Therapiedauer (auf 72 Wochen) erscheint eine sinnvolle und logische Konsequenz, um die Relapsrate günstig zu beeinflussen. Welcher Zeitpunkt ist aber für die Therapiestratifizierung am besten geeignet: die Woche 4 oder die Woche 12 Response? Inzwischen liegen Ergebnisse von 4 randomisierten Studien zur Verlängerung der Therapiedauer auf 72 Wochen vor^{7, 10-12}.

Die Ergebnisse dieser Studien belegen eindeutig, dass bei Patienten mit langsamer virologischer Response die Relapsrate durch eine Verlängerung der Therapiedauer signifikant gesenkt werden kann und dass die Woche 12 Response, den richtigen Zeitpunkt für die Therapiestratifizierung darstellt^{7, 10, 12}. Patienten mit kompletter virologischer Response zur Woche 12 (HCV-RNA <10 IU/ml) haben bei 48-wöchiger Therapiedauer mit >80% eine hohe Chance auf eine SVR und die Relapsraten liegen deutlich unter 20%. Eine Verlängerung der Therapie ist daher nicht erforderlich. Demgegenüber profitieren Patienten mit messbarer Virämie zur Woche 12 (aber kompletter Response zur Woche 24) signifikant von der Therapieverlängerung auf 72 Wochen (s. Abb. 7).

Wer eignet sich für die Therapieindividualisierung bei HCV Typ 2 und 3 Infektion?

Unter einer 24-wöchigen Standardtherapie werden bei HCV Typ 2- und 3-Infektion hohe Heilungsraten von ca. 80% erreicht. Die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer dauerhaften Remission ist jedoch wie beim HCV Typ 1 vom initialen virologischen Responseverhalten abhängig.

In 4 randomisierten Studien (insgesamt über 700 Patienten) wurde die Möglichkeit einer Verkürzung der Therapiedauer von 24 auf 12 bis 16 Wochen

bei Patienten mit RVR untersucht¹³⁻¹⁶. In allen Studien wurde entgegen der DGVS-Empfehlung die Ribavirindosis Gewichts-adaptiert mit 800-1.400 mg/d dosiert. Die Studien zeigen übereinstimmend, dass bei Patienten mit RVR eine Verkürzung der Therapiedauer ohne Steigerung der Relapsraten möglich ist (Abb. 8). Problematisch sind Patienten ohne RVR. Bei dieser Patientengruppe kommt es auch bei 24-wöchiger Therapiedauer mit Gewichts-adaptierter Ribavirindosis in einem hohen Prozentsatz (bis 50%) zu einem Relapse (Abb. 9).

Die Effektivität einer 16-wöchigen im Vergleich zur 24-wöchigen Therapiedauer ist nochmals in einer internationalen Multizenterstudie an über 1.500 Patienten evaluiert worden (ACCELERATE-Studie)¹⁷.

Im Gegensatz zu den o.g. Studien wurden die Patienten jedoch unabhängig von der initialen virologischen Response 16 oder 24 Wochen behandelt und alle Patienten erhielten die niedrige Ribavirindosis von 800 mg/d. Die SVR Raten lagen im 16 Wochen Therapiearm mit 65% signifikant niedriger als im Standardtherapiearm (76%). Interessant ist aber die Analyse der SVR-Rate in Abhängigkeit von der RVR (Abb. 10).

Wenngleich auch bei Patienten mit RVR die SVR Raten in der 24 Wochen-Gruppe statistisch signifikant höher lagen (90% vs. 82%), so sind die numerischen Unterschiede mit 8% doch gering¹⁷. Erneut bestätigt sich aber die ungünstige Prognose auch bei Standardtherapie, wenn die Patienten keine RVR erreicht haben (ca. 30% der Gesamtpopulation) (Abb. 10).

Ist eine fixe 800 mg Ribavirindosis bei HCV Typ 2 und 3-Infektion weiterhin zu empfehlen?

Die auf den ersten Blick diskrepanten Ergebnisse zwischen der ACCELERATE und den früheren Therapieverkürzungsstudien haben die Diskussion um die optimale Ribavirindosis bei HCV Typ 2 und 3 Infektion neu entfacht. Ribavirin wirkt zum Teil über eine Steigerung der initialen Responseraten.

Der Haupteffekt liegt aber in der Verhinderung des Relapse'. Die in der ACCELERATE-Studie beobachtete höhere Relapsrate bei kürzerer Therapiedauer könnte daher ganz wesentlich durch die

suboptimale Ribavirindosierung von 800 mg/d bedingt sein.

Diese Vermutung wird durch aktuelle Subgruppenanalysen unterstützt, die zeigen, dass mit steigender Ribavirindosis (berechnet als mg/kg Körpergewicht Dosis des einzelnen Patienten pro Tag) nicht nur die SVR-Raten zunehmen sondern auch der Unterschied in der SVR-Rate zwischen der 16- und 24-wöchigen Therapiedauer kontinuierlich abnimmt (Abb. 11)¹⁸.

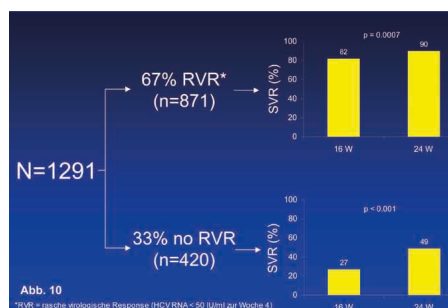


Abb. 10: SVR Raten bei HCV-Typ 2- und 3-infizierten Patienten mit und ohne rascher virologischer Response (RVR) bei 16 oder 24 Wochen Therapiedauer. Ergebnisse der ACCELERATE-Studie (nach¹⁷)

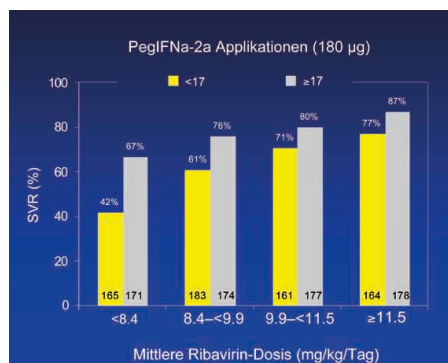


Abb. 11: SVR Raten bei HCV-Typ 2- und 3-Infektion in Abhängigkeit von der Therapiedauer (<17 oder ≥17 Peg-IFN-alpha-2a Injektionen) und der Ribavirindosis (berechnet als mg/kg Körpergewicht Dosis pro Tag) (Ergebnisse der ACCELERATE-Studie nach¹⁸).

Korrespondenzanschrift:

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Berg
 Medizinische Klinik m. S. Hepatologie und Gastroenterologie · Universitätsklinikum Charité
 Campus Virchow-Klinikum
 Universitätsmedizin Berlin
 Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin · Germany
 Tel.: ++ 49 30 450 553071
 Fax.: ++ 49 30 450 553903
 E-mail: thomas.berg@charite.de

T. Berg wird im Rahmen des durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) (BMBF-Förderkennzeichen: 01 KI 0437) unterstützt

Fazit für die Praxis

Die 48-wöchigen PegIFNα plus Ribavirin-Therapie stellt nur für 40% der HCV Typ 1-infizierten Patienten eine adäquate Behandlung dar

- ≤20% werden übertherapiert
- ≤20% werden untertherapiert
- Die initiale virologische Response (virale Kinetik) ist der beste Prädiktor für die SVR bzw. den Relapse und ist die Grundlage für die individuelle Festlegung der optimalen Therapiedauer.
- Zusätzlich zur viralen Kinetik haben Baselinefaktoren wie die Ausgangsviruslast und das Fibrosestadium eine Bedeutung für das Relapse-Risiko und damit die Bestimmung der Therapiedauer.
- Die Verlängerung der Therapiedauer stellt aktuell die optimale Strategie zur Senkung der Relapserate dar
- Für Patienten, die keine komplette virologische Response bis Woche 24 erreichen (ca. 20%) gibt es noch keine etablierte Therapieoption
- Die 24-wöchigen PegIFNα plus Ribavirin-Therapie stellt nur für einen geringen Prozentsatz der HCV Typ 2- und 3-infizierten Patienten eine adäquate Behandlung dar:
 - >50% werden übertherapiert
 - ca. 30% werden untertherapiert
- Die hohe Relapseraten bei Patienten mit HCV Typ 2 und 3 ohne RVR sprechen für eine Anpassung der Therapiedauer bei diesen Patienten (unklar ob 36 oder 48 Wochen)
- Auch bei HCV-Typ 2 und 3 ist eine Gewichts-adaptierte Ribavirindosierung zu empfehlen (unklar ist noch die optimale Dosis z.B. 12 mg/kg?)

REFERENZEN

- ¹ Morishima C, Morgan TR, Gretch DR, Wright EC, Everhart JE. Utility of TMA Testing during antiviral treatment of advanced hepatitis C. *Hepatology* 2005; 42: Suppl. 1; 219A.
- ² Zeuzem S, Fried MW, Reddy KR et al. Improving the clinical relevance of pre-treatment viral load as a predictor of sustained virological response (SVR) in patients infected with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alpha-2A (40 KD) (Pegasys) plus Ribavirin (Copegus). *Hepatology* 2006; 44: Suppl. 1, 267A.
- ³ Zehnter E, Mauss S, John C et al. Better Prediction of SVR in patients with HCV genotype 1 (G1) with peginterferon alpha-2a (Pegasys) plus ribavirin: improving differentiation between low (lv) and high baseline viral load (hvl). *Hepatology* 2006; 44: Suppl. 1, 328A.
- ⁴ Berg T, von Wagner M, Hinrichsen H et al. Definition of a pre-treatment viral load cut-off for an optimized prediction of treatment outcome in patients with genotype 1 infection receiving either 48 or 72 weeks of Peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2006; 44:Suppl. 1, 321A.
- ⁵ Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. *J Hepatology* 2006; 44:97-103.
- ⁶ Berg T, Weich V, Teuber G et al. Evaluation of the efficacy of an 18 week short treatment duration in HCV type 1 infected patients based upon early viral kinetics: an approach to recognise „super-responders“. *Hepatology* 2006; 44:Suppl. 1, 319A.
- ⁷ Ferenci P, Laferl H, Scherzer T-M, et al. Customizing treatment with Peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) in patients with HCV genotype 1 or 4 infection, interim results of a prospective randomized trial. *Hepatology* 2006; 44: Suppl. 1, 336A.
- ⁸ Ferenci P, Bergholz U, Laferl H, et al. 24 week treatment regimen with Peginterferon-alpha-2a (40 KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) in HCV genotype 1 or 4 'super-responders'. *J Hepatology* 2006; 44: Suppl. 2; S6.
- ⁹ Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*. 2006; 43: 954-60.
- ¹⁰ Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086.
- ¹¹ Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*. 2006; 131: 451-60.
- ¹² Pearman B, Ehleben C, Saifee S. Improved virologic response rates with treatment extension to 72 weeks of peginterferon alpha-2b plus weight-based ribavirin in a difficult-to-treat population of genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2006; 44: Suppl. 1, 318A.
- ¹³ Dalgard O et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004; 40: 1260-5.
- ¹⁴ Mangia A et al. Peginterferon alsa-2b and ribavirin for 12vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352:2609-17.
- ¹⁵ von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S. Randomized multicenter Study comparing 16 vs. 24 weeks of combination therapy with Peginterferon alpha-2a plus ribavirin in patients chronically infected with HCV genotype 2 or 3. *Gastroenterology* 2005; 129: 522-527.
- ¹⁶ Yu ML, Dai CY, Huang JF, et al. A randomized controlled, open-label study of peginterferon alpha-2a (40 KD) (Pegasys) plus Ribavirin (Copegus) for 16 vs. 24 weeks in patients with genotype 2 Hepatitis C infection. *Hepatology* 2006; 44:Suppl. 1, 267A
- ¹⁷ Shiffman M, Pappas S, Bacon B et al. Utility of virological response at weeks 4 and 12 in the prediction of SVR rates in genotype 2/3 patients treated with peginterferon alpha-2A (40 KD) plus ribavirin: findings from accelerate. *Hepatology* 2006; 44:Suppl. 1, 316A.
- ¹⁸ Shiffman M, Pappas S, Greenbloom S et al. effect of drug exposure on sustained virological response (svr) in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 treated with peginterferon alpha-2a (40 KD) (Pegasys) plus ribavirin (Copegus) for 16 or 24 weeks. *Hepatology* 2006; 44:Suppl. 1, 317A.

Voraussetzungen für Therapieverkürzung	Voraussetzungen für Therapieverlängerung
<ul style="list-style-type: none"> • HCV-RNA <10 IU/ml zur Woche 4 (real-time PCR, oder TMA-Test) • Niedrige Baseline Virämie (z.B. <400.000 - 600.000 IU/ml (optimaler cut-off?)) • Keine Cirrhose (F3-4) • Körpergewichts-adaptierte Ribavirindosis (keine signifikante Dosisreduktion) 	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-Typ 2 und 3: <ul style="list-style-type: none"> – keine RVR: HCV-RNA positiv zur Woche 4 – Cirrhose (?) • HCV-Typ 1 (und 4): <ul style="list-style-type: none"> – keine EVR: HCV-RNA ≥ 10 IU/ml zur Woche 12, aber <10 IU/ml zur Woche 24

Wie könnte ein neuer Konsens für HCV-Typ 1 aussehen?

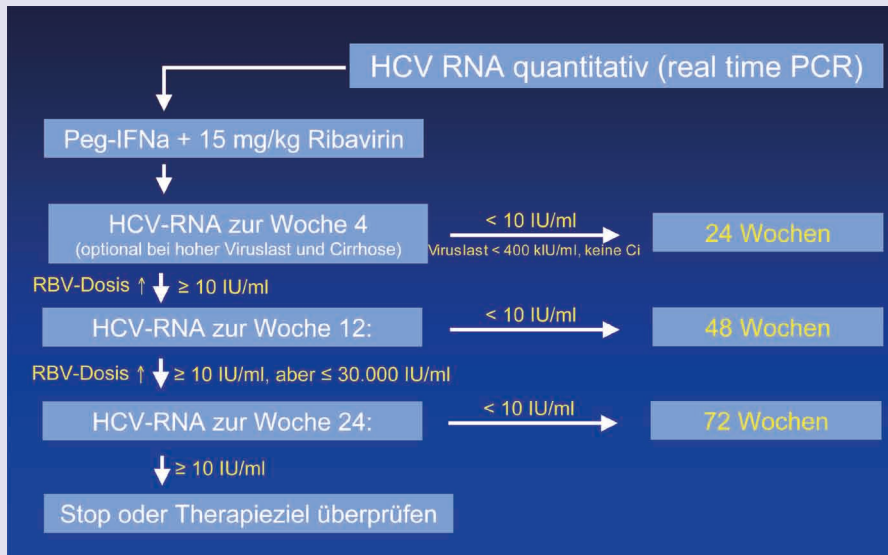


Abb. 12: Vorschlag für einen Therapiealgorithmus bei HCV-Typ 1 (und Typ 4-6)

Wie könnte ein neuer Konsens für HCV-Typ 2 und 3 aussehen?

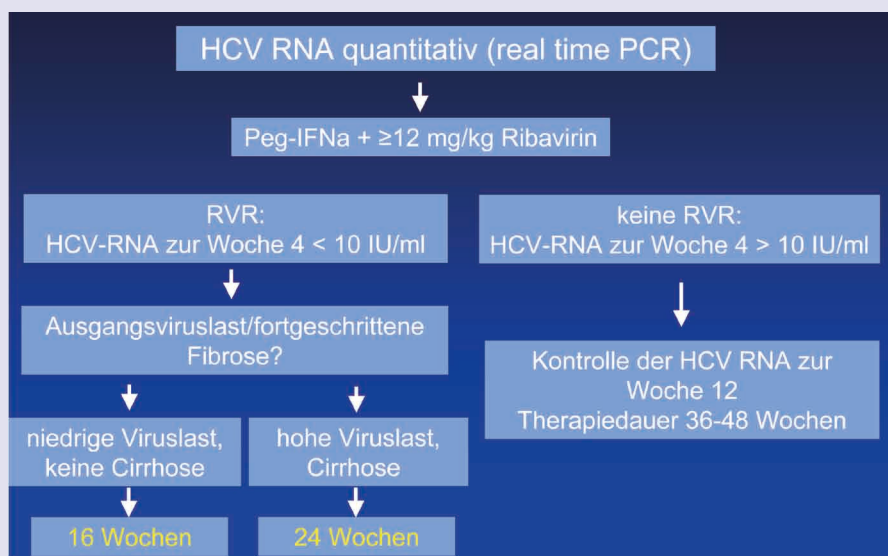


Abb. 13: Vorschlag für einen Therapiealgorithmus bei HCV-Typ 2- und 3. (Ribavirin sollte Gewichts-adaptiert dosiert werden; die optimale Dosis ist jedoch unbekannt).