

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Individuelle Therapiedauer bei
chronischer Hepatitis C?**

Gschwantler M, Blaha B, Bach S

Formann E, Hellmich B

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2007; 5 (2), 17-24

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Individuelle Therapiedauer bei chronischer Hepatitis C?

M. Gschwantler, B. Blaha, S. Bach, E. Formann, B. Hellmich

Die derzeitige Standardtherapie der chronischen Hepatitis C besteht in einer Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin. Die Therapiedauer richtet sich nach dem Genotyp und beträgt 48 Wochen für die Genotypen 1 und 4 und 24 Wochen für die Genotypen 2 und 3. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die zeigen, daß die Wahrscheinlichkeit einer Sustained Virologic Response (SVR) entscheidend von der Geschwindigkeit des Abfalls des Virustiters im Serum unter der Therapie abhängt. Mehrere Studien untersuchten deshalb die Frage, ob bei Patienten mit Rapid Virologic Response (PCR bereits nach 4 Wochen negativ) die Therapiedauer verkürzt werden kann. Umgekehrt beschäftigten sich andere Studien mit der Frage, ob Patienten, deren Virustiter im Serum nur langsam abfällt, von einer Verlängerung der Therapiedauer profitieren. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Rahmen dieses Artikels im Detail diskutiert. – Letztlich empfehlen wir, bei Genotyp-1-Patienten mit Rapid Virologic Response nur dann die Therapiedauer zu verkürzen, wenn die Therapie sehr schlecht vertragen wird oder der Patient dies ausdrücklich wünscht. Bei Genotyp-1-Patienten, die nach 12 Wochen noch eine positive PCR aufweisen (wenngleich der Virustiter im Vergleich zur Baseline um $\geq 2\log_{10}$ abgesunken ist), empfehlen wir eine Verlängerung der Therapiedauer auf 72 Wochen. Bei Patienten mit den Genotypen 2 oder 3 und Rapid Virologic Response sollte die Therapie nur bei schlechter Verträglichkeit oder auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten auf 12–16 Wochen verkürzt werden. Aufgrund fehlender Studienergebnisse ist eine Therapieverlängerung auf 48 Wochen bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3 derzeit nur in Ausnahmefällen indiziert.

Current standard treatment of chronic hepatitis C consists of a combination of a pegylated interferon plus ribavirin. Treatment duration differs between different genotypes and is 48 weeks for genotypes 1 and 4 and 24 weeks for genotypes 2 and 3. It has been shown that the probability of achieving a sustained virologic response (SVR) depends on the rapidity of decline of serum viral load. Therefore, several trials conducted during the past few years investigated whether treatment could be shortened in patients with a rapid virologic response (PCR negative at week 4). Another question was whether prolongation of treatment could be beneficial for patients with a slow decline of viral load. In this article the results of these studies are discussed in detail. – To summarize, we recommend that genotype 1-patients who show a rapid virologic response are treated for 24 weeks only if relevant side effects are present or if the patient does not wish further treatment. Treatment in patients with a positive PCR at week 12 (but a $\geq 2\log_{10}$ decline from baseline) should be prolonged to 72 weeks. The duration of treatment in genotype 2 or 3 patients with rapid virologic response should only be shortened to 12–16 weeks if the patient suffers from relevant side effects or does not wish further therapy. The prolongation of treatment to 48 weeks in patients with genotype 2 or 3 is indicated in rare cases only, as no results of prospective trials are available. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2007; 5 (2): 17–24.

Die derzeitige Standardtherapie der chronischen Hepatitis C besteht in der Kombination aus einem pegylierten Interferon und Ribavirin. Die Dosierung von Ribavirin sowie die Therapiedauer sind vom Genotyp abhängig und wurden im Rahmen einer Konsensuskonferenz der ÖGGH (Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie) im April 2005 klar definiert [1]:

Aktuelle Standardtherapie der chronischen Hepatitis C (Konsensuskonferenz der ÖGGH April 2005)

Pegyliertes Interferon- α
Peginterferon α -2a (Pegasys®) 180 μ g 1 x wö. s.c.
oder
Peginterferon α -2b (PegIntron®) 1,5 μ g/kg KG 1 x wö. s.c.
Plus

Ribavirin (Copegus®, Rebetol®)
Genotyp 1 und 4: 1.000–1.200 mg tgl.
(bei Kombination mit Peginterferon α -2a)
bzw. 800–1.200 mg tgl.
(bei Kombination mit Peginterferon α -2b)
Genotyp 2 und 3: 800 mg tgl.

Therapiedauer:

12 Monate bei Genotyp 1 und 4
6 Monate bei Genotyp 2 und 3

Das primäre Ziel der antiviralen Therapie besteht darin, eine Sustained Virologic Response (SVR) zu erreichen. Diese ist dadurch definiert, daß sechs Monate nach Therapieende kein Virus im Serum mittels PCR nachweisbar ist.

In den vergangenen Jahren zeigten mehrere Studien ganz klar, daß die Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erzielen, entscheidend von der Geschwindigkeit des Abfalls der Viruskonzentration im Serum während der Therapie abhängt: Je rascher der Patient PCR-negativ wird, desto höher die Chance einer SVR [2, 3]. In diesem Zusammenhang wurden folgende Begriffe definiert:

- „Rapid virologic response“: PCR bereits nach 4 Wochen Therapie negativ
- „Complete early virologic response“: PCR nach 12 Wochen Therapie negativ
- „Partial early virologic response“: PCR nach 12 Wochen Therapie positiv, aber Abfall der Viruslast im Vergleich zur Baseline $\geq 2\log_{10}$

In den großen Zulassungsstudien waren jeweils fixe Therapiedauern von 24 bzw. 48 Wochen vorgegeben [4–7]. Aufgrund der klaren Korrelation zwischen Geschwindigkeit des Absinkens der Viruskonzentration und Wahrscheinlichkeit einer SVR lag die Vermutung nahe, daß es sinnvoll sein könnte – abhängig von der Viruskinetik – die Therapiedauer individuell zu wählen. Mehrere Studien untersuchten deshalb die Frage, ob bei Patienten mit Rapid Virologic Response die Therapiedauer verkürzt werden könne. Umgekehrt beschäftigten sich andere Studien mit der Frage, ob Patienten, deren Virustiter im Serum nur langsam abfällt, von einer Verlängerung der Therapiedauer profitieren. Die entsprechenden Studien – sofern sie die Genotypen 1, 2 und 3 betreffen – werden im Rahmen dieses Artikels vorgestellt und ihre Relevanz für die klinische Praxis wird kritisch geprüft. Abschließend werden für jeden Genotyp Empfehlungen hinsichtlich Therapieverlängerung bzw. Therapieverkürzung abgegeben. Wir möchten betonen, daß diese Empfehlungen die Meinung der Autoren dieses Artikels widerspiegeln und nicht auf den Richtlinien von Fachgesellschaften beruhen. Auf die Frage nach der optimalen Therapiedauer bei Genotyp-4-Patienten wird im Rahmen dieses Artikels nicht eingegangen.

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Gschwantler, Wilhelminenspital, 4. Medizinische Abteilung, A-1160 Wien, Montleartstrasse 37, E-Mail: Michael.Gschwantler@wienkav.at

Genotyp 1

Die derzeitige Standardtherapie der chronischen Hepatitis C bei Infektion mit dem Genotyp 1 besteht in einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon (Peginterferon α -2a 180 μ g 1 x wö. bzw. Peginterferon α -2b 1,5 μ g/kg KG 1 x wö.) und Ribavirin in einer Dosierung von 1.000–1.200 mg tgl. bei Verwendung von Peginterferon α -2a bzw. 800–1.200 mg tgl. bei Verwendung von Peginterferon α -2b. Die empfohlene Therapiedauer beträgt 48 Wochen [1]. Praktisch wird die Therapie so durchgeführt, daß zunächst durch 12 Wochen behandelt wird. Sowohl vor Therapiebeginn als auch zu Woche 12 wird eine quantitative PCR durchgeführt. Ist der Virustiter im Serum zu Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn nicht um $\geq 2\log_{10}$ abgesunken, so kann die Therapie bereits zu diesem Zeitpunkt abgebrochen werden, da Studien gezeigt haben, daß die Wahrscheinlichkeit einer SVR – auch bei Fortführung der Therapie über 48 Wochen – extrem niedrig ist. Ist der Virustiter zu Woche 12 hingegen um $\geq 2\log_{10}$ abgesunken, so wird die Therapie durch weitere 3 Monate fortgeführt. Zu Woche 24 wird neuerlich eine PCR durchgeführt. Ist diese positiv, so wird die Therapie vorzeitig beendet, da die Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer SVR zu niedrig ist. Bei negativer PCR zu Woche 24 wird die Therapie bis Woche 48 fortgesetzt und dann beendet.

Wissenschaftliche Grundlagen für die derzeitige Standardtherapie bei Genotyp 1

Was Peginterferon α -2a betrifft, so basiert die derzeitige Standardtherapie auf der Studie von Hadziyannis et al. [4]. In dieser Studie wurden insgesamt 1.311 Patienten mit chronischer Hepatitis C in 4 Gruppen randomisiert und sie erhielten Peginterferon α -2a 180 μ g/kg KG 1 x wö. in Kombination mit niedrig- oder hochdosiertem Ribavirin (800 mg bzw. 1.000–1.200 mg tgl.) jeweils über 24 oder 48 Wochen. Bei Genotyp-1-Patienten wurde die höchste SVR-Rate erzielt (52 %), wenn mit hochdosiertem Ribavirin über 48 Wochen behandelt wurde. Die niedrigere Ribavirindosis oder eine Verkürzung der Therapiedauer auf 24 Wochen mit hoher oder niedriger Ribavirindosis zeigte signifikant schlechtere Ergebnisse (SVR-Raten: 41 %, 42 % bzw. 29 %).

Die Empfehlungen für Peginterferon α -2b beruhen auf den Studien von Manns et al. und dem sogenannten „WIN-R trial“ [5, 7]. In der Studie von Manns et al. wurden 1.530 Patienten mit chronischer Hepatitis C (verschiedener Genotypen) in drei Arme randomisiert: Gruppe A erhielt die damalige Standardtherapie mit Interferon α -2b 3 MU 3 x wö. plus Ribavirin 1.000–1.200 mg tgl. durch 48 Wochen. Gruppe B wurde mit Peginterferon α -2b 1,5 μ g/kg KG 1 x wö. durch 4 Wochen und anschließend Peginterferon α -2b 0,5 μ g/kg KG 1 x wö. durch 44 Wochen plus Ribavirin 1.000–1.200 mg tgl. während der gesamten Therapiedauer behandelt. Gruppe C erhielt Peginterferon α -2b 1,5 μ g/kg KG plus Ribavirin 800 mg tgl. durch 48 Wochen. Die SVR-Rate in Gruppe C war signifikant höher als in den Gruppen A und B (54 % versus 47 % versus 47 %). Für Genotyp-1-Patienten waren die entsprechenden SVR-Raten 42 % (Gruppe C), 33 % (Gruppe A) und 34 % (Gruppe B) [5]. Die Studie von Manns ist aus heutiger Sicht als nicht ideal zu bezeichnen, da beide Peginterferon-Arme unterdosiert waren: In Gruppe B wurde die Interferondosis bereits zu Woche 4 deutlich reduziert, und in Gruppe C war die Ribavirindosis sehr niedrig gewählt. Im „WIN-R trial“ konnte gezeigt werden, daß bei Genotyp-1-Patienten durch die Gabe von Peginterferon α -2b 1,5 μ g/kg KG 1 x wö. plus gewichtsadaptierter Ribavirindosis (800–1.400 mg tgl.) über 48 Wochen

eine signifikant höhere SVR-Rate erzielt werden kann als durch die gleiche Interferondosis in Kombination mit einer fixen Ribavirindosis von 800 mg tgl. über 48 Wochen (34 % versus 29 %) [7].

Ist eine individuelle Therapiedauer bei Genotyp 1 sinnvoll?

In den großen Zulassungsstudien wurden die Patienten nach starren Protokollen – unabhängig vom virologischen Ansprechen – über 24 oder 48 Wochen behandelt [4–7]. Bezüglich möglicher Modifikationen der Therapiedauer geht aus diesen Studien lediglich hervor, daß bei Genotyp-1-Patienten eine generelle Therapieverkürzung von 48 auf 24 Wochen zu einer signifikanten Abnahme der SVR-Rate führt [4].

Im Zusammenhang mit einer individuellen Therapiedauer beim Genotyp 1 stellen sich insbesondere zwei Fragen:

1. Ist bei Patienten mit Genotyp 1, die eine Rapid Virologic Response zeigen, eine Therapiedauer von weniger als 48 Wochen ausreichend?
2. Gibt es Subgruppen von Patienten mit Genotyp 1, die von einer Verlängerung der Therapiedauer (etwa auf 72 Wochen) profitieren?

Diese beiden Fragen werden in der weiteren Folge diskutiert.

Ist bei Patienten mit Genotyp 1, die eine Rapid Virologic Response zeigen, eine Therapiedauer von weniger als 48 Wochen ausreichend?

Die Möglichkeit einer Therapieverkürzung auf 24 Wochen bei Genotyp-1-Patienten mit Rapid Virologic Response wurde sowohl in Form retrospektiver Subgruppenanalysen randomisierter Studien als auch im Rahmen prospektiver Studien untersucht.

Retrospektive Hinweise

In einer retrospektiven Analyse der Studie von Hadziyannis et al. [4] wurde der Einfluß einer Rapid Virologic Response auf den Therapieerfolg untersucht. Dabei zeigte sich, daß sich bei Genotyp-1-Patienten mit Rapid Virologic Response die SVR-Raten nach 24wöchiger Therapie nicht signifikant von den SVR-Raten nach 48wöchiger Therapie unterschieden (88 % bzw. 89 % nach hochdosiertem bzw. niedrigdosiertem Ribavirin durch 24 Wochen versus 91 % bzw. 73 % nach hochdosiertem bzw. niedrigdosiertem Ribavirin durch 48 Wochen) [8]. Es lag daher nahe, bei Genotyp-1-Patienten mit Rapid Virologic Response die Möglichkeit einer Therapieverkürzung auf 24 Wochen in prospektiven Studien zu untersuchen.

Prospektive Studien zur Verkürzung der Therapiedauer bei Genotyp 1

Die Frage, ob bei Genotyp-1-Patienten mit Rapid Virologic Response eine Therapieverkürzung auf 24 Wochen (oder kürzer) möglich ist, wurde bisher in zwei prospektiven, allerdings nicht-randomisierten Studien [9, 10] sowie in einer randomisierten Studie [11] untersucht. In einer weiteren randomisierten Studie aus Brasilien wurden Genotyp-1-Patienten über 24 bzw. 48 Wochen behandelt. Die Randomisierung wurde allerdings unabhängig von der Viruskinetik durchgeführt, und der Anteil von Patienten mit Rapid Virologic Response war zu gering, um eine Aussage über den Effekt der Therapiedauer in dieser Subgruppe zu erlauben. Diese Studie wird daher nicht im Detail diskutiert [12].

Zeuzem S 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 [9]

Die Autoren behandelten 235 Patienten mit Genotyp-1-Infektion und einer niedrigen basalen Viruslast (≤ 600.000 IU/ml) mit Peginterferon α -2b 1,5 μ g/kg KG 1 x wö. plus Ribavirin 800–1.400 mg tgl. durch 24 Wochen. Als Vergleich diente eine historische Kontrollgruppe, die mit demselben Therapieschema über 48 Wochen behandelt worden war. Die SVR-Rate nach 24wöchiger Therapie betrug nur 50% und war damit signifikant niedriger als nach 48wöchiger Therapie (71%). In der Subgruppe der 110 Patienten, die bereits nach 4 Wochen eine negative PCR aufwiesen, konnte allerdings auch durch die 24wöchige Therapie eine sehr hohe SVR-Rate von 89% erzielt werden, die sich nicht signifikant von derjenigen nach 48wöchiger Therapie unterschied (85%). Dosisreduktionen und Therapieabbrüche waren während 24wöchiger Therapie wesentlich seltener als unter 48wöchiger Therapie [9].

Im Rahmen dieser Studie konnte erstmals anhand einer relativ großen Patientenzahl gezeigt werden, daß bei Genotyp-1-Patienten mit niedriger basaler Viruslast und Rapid Virologic Response auch durch eine 24wöchige Therapie sehr hohe SVR-Raten erzielt werden können. Der wesentliche Schwachpunkt der Studie besteht darin, daß es sich um keine randomisierte Studie handelt, sodaß nicht auszuschließen ist, daß auch bei Patienten mit niedriger basaler Viruslast und negativer PCR zu Woche 4 durch eine Verlängerung der Therapie auf 48 Wochen eine zusätzliche, klinisch relevante Steigerung der SVR-Rate erzielt werden könnte. Weiters ist anzumerken, daß der primäre Endpunkt der Studie (Vergleich einer 24wöchigen und einer 48wöchigen Therapie bei allen Genotyp-1-Patienten mit niedriger basaler Viruslast) negativ war (d. h. eine Unterlegenheit der 24wöchigen Therapie zeigte) und nur eine Subgruppenanalyse auf eine Gleichwertigkeit der beiden Therapiekonzepte bei Patienten mit negativer PCR zu Woche 4 hindeutete.

Ferenci P et al. 24 week treatment regimen with peginterferon alpha-2a (40 kd) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) in HCV genotype 1 or 4 "super-responders" [10]
 Im Rahmen dieser noch nicht abgeschlossenen österreichischen Multizenterstudie wurden Genotyp-1-Patienten, die nach vier Wochen Therapie mit Peginterferon α -2a 180 μ g 1 x wö. plus Ribavirin 1.000–1.200 mg tgl. eine negative PCR aufwiesen – unabhängig von der Viruskonzentration vor Therapiebeginn – über 24 Wochen behandelt. Bei einer Zwischenauswertung, die bei der EASL 2006 präsentiert wurde, betrug die SVR-Rate 75% [10].

Einschränkend ist anzumerken, daß es sich um keine randomisierte Studie handelt, die Studie noch nicht abgeschlossen ist und bisher lediglich eine Zwischenauswertung als Abstract publiziert wurde.

Berg T 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" [11]

In dieser Studie, die im Rahmen der AASLD 2006 als Abstract präsentiert wurde, wurden

433 Genotyp-1-Patienten mit Peginterferon α -2b 1,5 μ g/kg KG 1 x wö. plus Ribavirin 800–1.400 mg tgl. behandelt und in zwei Therapiearme randomisiert: Gruppe A erhielt eine Standardtherapie durch 48 Wochen. Die Therapiedauer in Gruppe B betrug 18–24 Wochen und wurde dadurch bestimmt, daß die Zeitdauer bis zur ersten negativen PCR (bestimmt mit einem bDNA Assay mit einer unteren Nachweisgrenze von 615 IU/ml) mit dem Faktor sechs multipliziert wurde. Letztlich zeigte sich, daß nur in der Subgruppe von Patienten mit niedriger basaler Viruslast (≤ 800.000 IU/ml), bei welchen innerhalb der ersten fünf Wochen auch mit einer hochsensitiven PCR (TMA Assay; untere Nachweisgrenze: 5,3 IU/ml) kein Virus mehr im Serum nachweisbar war, mit der 18wöchigen Therapie eine mit der 48wöchigen Therapie vergleichbare SVR-Rate (95%) erreicht werden konnte. Im Gesamtkollektiv war die Standardtherapiedauer über 48 Wochen der individuellen Therapiedauer deutlich überlegen [11].

Empfehlungen für die klinische Praxis hinsichtlich Therapieverkürzung bei Patienten mit Genotyp 1

Die sofortige Umsetzung des in den Studien von Zeuzem et al. [9] und Ferenci et al. [10] untersuchten Konzeptes, bei Genotyp-1-Patienten mit Rapid Virologic Response nur eine 24wöchige Therapie durchzuführen, ist deshalb problematisch, da es sich in beiden Fällen um nicht-randomisierte Studien handelte. Es wäre deshalb durchaus denkbar, daß auch in diesem Patientenkollektiv die SVR-Rate durch eine 48wöchige Therapie noch weiter gesteigert werden könnte. Wir empfehlen deshalb außerhalb von klinischen Studien auch bei Genotyp-1-Patienten mit negativer PCR zu Woche 4 keine generelle Therapieverkürzung auf 24 Wochen. Sehr wohl sollte jedoch bei Vorliegen einer Rapid Virologic Response mit dem Patienten auf individueller Basis die Möglichkeit einer Therapieverkürzung diskutiert werden. Eine solche ist insbesondere bei schlechter Verträglichkeit der Therapie ernstlich zu erwägen. Grundsätzlich sollte man jeden Patienten darauf aufmerksam machen, daß durch eine Weiterführung der Therapie seine Heilungschancen möglicherweise um einige Prozentpunkte erhöht werden können. Unserer Erfahrung nach entscheidet sich in dieser Situation – sofern die Therapie halbwegs gut vertragen wird – die überwiegende Mehrzahl der Patienten für eine Fortführung der Therapie bis Woche 48. Aus den genannten Gründen ist es jedenfalls zu empfehlen, zu Woche 4 routinemäßig eine PCR durchzuführen (Abb. 1).

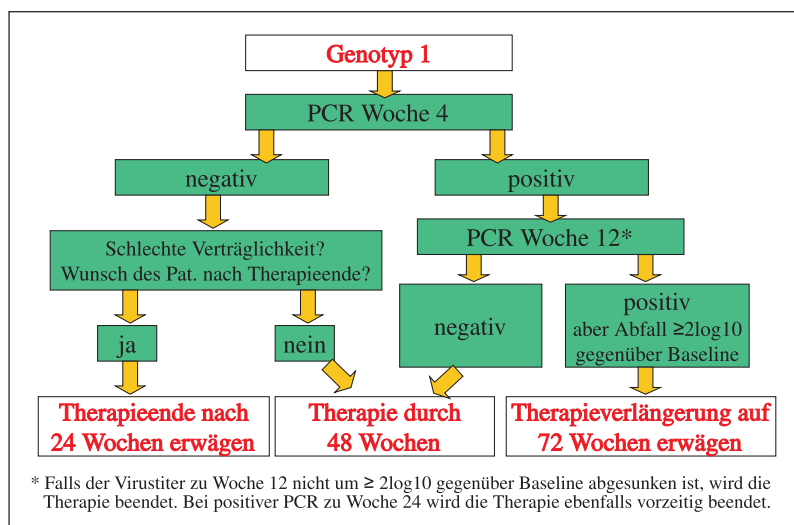


Abbildung 1: Empfohlene Vorgangsweise bei Genotyp 1

Gibt es Subgruppen von Patienten mit Genotyp 1, die von einer Verlängerung der Therapiedauer profitieren?

Zu dieser Fragestellung wurden bisher drei randomisierte Studien durchgeführt [13–15].

Berg T et al. Extending treatment duration for hepatitis C virus type 1: Comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon- α -2a plus ribavirin [13]

In dieser Studie wurden 455 Genotyp-1-Patienten bereits zu Baseline in zwei Gruppen randomisiert und 48 bzw. 72 Wochen hindurch mit Peginterferon α -2a 180 μ g 1 x wö. plus Ribavirin 800 mg tgl. behandelt. Bezüglich der SVR-Rate zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der 48wöchigen und der 72wöchigen Therapie (53 % versus 54 %). Betrachtete man allerdings die Untergruppe jener Patienten, deren Viruslast zu Woche 12 im Vergleich zur Baseline zwar um mehr als $2\log_{10}$ abgesunken war, die aber immer noch PCR-positiv waren, so zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der 72wöchigen Therapie (SVR-Rate 48 % für 72 Wochen versus 29 % für 48 Wochen). Der Unterschied beruhte auf einer signifikant höheren Relapserate in der Gruppe der Patienten, die nur 48 Wochen behandelt worden waren (64 % versus 40 %) [13].

In dieser randomisierten Studie konnte erstmals gezeigt werden, daß Patienten, die zu Woche 12 noch nicht PCR-negativ sind, von einer Therapieverlängerung auf 72 Wochen profitieren. Ein Nachteil der Studie besteht darin, daß nicht nur die Patienten mit positiver PCR zu Woche 12, sondern alle Patienten bereits zu Therapiebeginn randomisiert wurden. Darauf ist es wohl zurückzuführen, daß der primäre Studienendpunkt negativ war und nur eine Subgruppenanalyse einen Vorteil der 72wöchigen Therapie für Patienten mit positiver PCR zu Woche 12 zeigte. Weiters ist anzumerken, daß die Ribavirindosis in der Studie aus heutiger Sicht zu niedrig gewählt wurde und nicht den derzeitigen internationalen Empfehlungen entspricht.

Sánchez-Tapias JM et al. Peginterferon- α 2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment [14]

Die Autoren behandelten 510 Patienten verschiedener Genotypen (darunter 371 Patienten mit Genotyp 1) mit Peginterferon α -2a 180 μ g 1 x wö. plus Ribavirin 800 mg tgl. Jene 326 Patienten, die keine Rapid Virologic Response zeigten, wurden in zwei Gruppen randomisiert und 48 bzw. 72 Wochen therapiert. Die SVR-Rate nach 72wöchiger Therapie war signifikant höher als nach 48wöchiger Therapie (45 % versus 32 %). Insbesondere in der Gruppe der Genotyp-1-Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil der 72wöchigen Therapie (44 % versus 28 %). Dies war auf eine niedrigere Relapserate nach 72wöchiger Therapie zurückzuführen [14].

In dieser randomisierten Studie konnte gezeigt werden, daß Genotyp-1-Patienten, die zu Woche 4 noch eine positive PCR aufweisen, von einer Verlängerung der Therapie auf 72 Wochen profitieren. Ein „Schönheitsfehler“ der Studie besteht darin, daß nicht nur Genotyp-1-Patienten, sondern auch Patienten mit anderen Genotypen eingeschlossen wurden. Auch in dieser Studie war die Ribavirindosierung aus heutiger Sicht zu niedrig gewählt und entspricht nicht den derzeitigen internationalen Empfehlungen.

Ferenci P et al. Customizing treatment with peginterferon α -2a (40 kd) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) in patients with HCV genotype 1 or 4 infection [15]

In dieser noch nicht abgeschlossenen österreichischen Multizenterstudie wurden Genotyp-1-Patienten mit positi-

ver PCR zu Woche 4, aber einem Abfall des Virustiters um $\geq 2\log_{10}$ zu Woche 12 in zwei Gruppen randomisiert und über 48 bzw. 72 Wochen mit Peginterferon α -2a 180 μ g 1 x wö. plus Ribavirin 1.000–1.200 mg tgl. behandelt. Bei einer Zwischenauswertung, die auf der AASLD 2006 präsentiert wurde, zeigte sich, daß in der Subgruppe der Patienten mit positiver PCR zu Woche 12 die Relapserate nach 72wöchiger Therapie deutlich niedriger war als nach 48wöchiger Therapie (27 % versus 50 %) [15]. Dies würde die Ergebnisse der Studie von Berg et al. [13] bestätigen.

Einschränkend ist jedoch anzumerken, daß die Studie noch nicht abgeschlossen ist und bisher nur als Abstract publiziert wurde, sodaß eine abschließende Interpretation nicht möglich ist.

Empfehlungen für die klinische Praxis hinsichtlich Therapieverlängerung bei Patienten mit Genotyp 1

Insgesamt sprechen die publizierten Daten dafür, daß Genotyp-1-Patienten mit Partial Early Virologic Response (PCR zu Woche 12 positiv, aber Abfall der Viruslast um $\geq 2\log_{10}$ im Vergleich zur Baseline) von einer Verlängerung der Therapie auf 72 Wochen profitieren. Wir empfehlen daher, auch außerhalb von klinischen Studien mit Patienten, die eine Partial Early Virologic Response zeigen, die Möglichkeit einer Therapieverlängerung auf 72 Wochen zu diskutieren. Selbstverständlich muß die Indikation nach sorgfältigem Abwägen aller Vor- und Nachteile – unter besonderer Berücksichtigung von Verträglichkeit der Therapie und Schweregrad der Lebererkrankung – gestellt werden (Abb. 1).

Genotyp 2 und 3

Die derzeitige Standardtherapie der chronischen Hepatitis C bei Infektion mit den Genotypen 2 und 3 besteht in einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon (Peginterferon α -2a 180 μ g 1 x wö. bzw. Peginterferon α -2b 1,5 μ g/kg KG 1 x wö.) und Ribavirin 800 mg tgl. durch 24 Wochen [1].

Wissenschaftliche Grundlagen für die derzeitige Standardtherapie bei den Genotypen 2 und 3

Was Peginterferon α -2a betrifft, so basiert die derzeitige Standardtherapie auf der Studie von Hadziyannis et al. [4]. In dieser Studie konnte gezeigt werden, daß bei den Genotypen 2 und 3 durch eine 24wöchige Therapie mit Peginterferon α -2a und Ribavirin 800 mg tgl. genauso hohe SVR-Raten erzielt werden können wie mit einer höheren Ribavirindosis (1.000–1.200 mg tgl.) oder mit einer Therapieverlängerung auf 48 Wochen mit niedriger oder hoher Ribavirindosis. Bei gleicher Wirksamkeit ist daher aufgrund der besseren Verträglichkeit und der niedrigeren Kosten eindeutig eine kurze Therapiedauer von 24 Wochen und eine niedrige Ribavirindosis von 800 mg tgl. vorzuziehen.

Die Empfehlungen für Peginterferon α -2b beruhen auf einer Studie von Zeuzem et al. [16]. In dieser nicht-randomisierten Studie wurden 42 Patienten mit Genotyp 2 und 182 Patienten mit Genotyp 3 durch 24 Wochen mit Peginterferon α -2b 1,5 μ g/kg KG 1 x wö. plus Ribavirin 800–1.400 mg tgl. behandelt. Die Ergebnisse wurden mit einer historischen Kontrollgruppe von 147 Patienten aus der Studie von Manns et al. [5] verglichen, in welcher die Therapiedauer 48 Wochen betrug (allerdings bei einer Ribavirindosis von nur 800 mg tgl.). Durch die 24wöchige Therapie konnte bei 81 % der Patienten eine SVR erzielt werden

(93 % bei Genotyp 2, 79 % bei Genotyp 3). Bei einer Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch, daß Patienten mit Genotyp 3 und hoher Viruslast (> 600.000 IU/ml) mit einer SVR-Rate von nur 70 % deutlich schlechter abschneiden als Patienten mit Genotyp 3 und niedriger Viruslast und Patienten mit Genotyp 2. Dies war darauf zurückzuführen, daß Patienten mit Genotyp 3 und hoher Viruslast eine höhere Relapserate nach Therapieende aufwiesen. Insgesamt unterschied sich die SVR-Rate nach 24wöchiger Therapie jedoch nicht signifikant von derjenigen der historischen Kontrollgruppe, sodaß auch für Peginterferon α -2b die Empfehlung ausgesprochen werden konnte, Patienten mit den Genotypen 2 und 3 nur über 24 Wochen zu behandeln.

Ist eine individuelle Therapiedauer bei den Genotypen 2 und 3 sinnvoll?

In den großen Zulassungsstudien wurde die Therapie jeweils relativ starr – unabhängig vom virologischen Ansprechen des Patienten – über 24 oder 48 Wochen verabreicht [4–6]. Die Wirksamkeit einer Therapiedauer von weniger als 24 Wochen wurde im Rahmen dieser Zulassungsstudien nicht untersucht. Es ist daher nicht auszuschließen, daß für Patienten mit besonders raschem virologischem Ansprechen auch eine kürzere Therapiedauer ausreichen könnte. Umgekehrt wäre es denkbar, daß Patienten, die unter der Kombinationstherapie nur langsam mit dem Virustiter absinken, von einer Verlängerung der Therapiedauer (etwa auf 48 Wochen) profitieren könnten. Im Zusammenhang mit einer individuellen Therapiedauer bei den Genotypen 2 und 3 stellen sich daher insbesondere zwei Fragen:

1. Ist bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3, die eine Rapid Virologic Response zeigen, eine Therapiedauer von weniger als 24 Wochen ausreichend?
2. Gibt es Subgruppen von Patienten mit Genotyp 2 oder 3, die von einer Verlängerung der Therapiedauer (etwa auf 48 Wochen) profitieren?

Diese beiden Fragen werden in der weiteren Folge diskutiert.

Ist bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3, die eine Rapid Virologic Response zeigen, eine Therapiedauer von weniger als 24 Wochen ausreichend?

Diese Frage wurde sowohl retrospektiv in Form von Subgruppenanalysen als auch prospektiv untersucht.

Retrospektive Hinweise

In der Studie von Zeuzem et al. zeigte sich, daß Patienten mit Rapid Virologic Response besonders hohe SVR-Raten aufweisen (94 % bei Genotyp 2 bzw. 85 % bei Genotyp 3). Die Wahrscheinlichkeit einer Rapid Virologic Response war abhängig von der Baseline Viral Load und bei Patienten mit einer niedrigen Viruslast (≤ 600.000 IU/ml) deutlich höher als bei Patienten mit hoher Viruslast (> 600.000 IU/ml; 90 % versus 79 %) [16]. Da das rasche virologische Ansprechen offensichtlich mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer SVR korreliert war, lag es nahe, bei Patienten mit Rapid Virologic Response die Möglichkeit einer Verkürzung der Therapiedauer in prospektiven Studien zu untersuchen.

Prospektive Studien zur Verkürzung der Therapiedauer bei Genotyp 2 und 3

Die Möglichkeit einer Verkürzung der Therapiedauer auf weniger als 24 Wochen wurde bisher in sechs prospektiven Studien untersucht [17–22]. Bei einer dieser Studien handelt es sich um eine nicht-randomisierte Studie [17], bei den übrigen fünf um randomisierte Studien [18–22]. Drei der Studien wurden bereits als „full paper“ publiziert

[17–19], drei liegen derzeit nur als Abstract vor [20–22]. Diese sechs prospektiven Studien werden in der weiteren Folge einzeln diskutiert.

Dalgard O et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks [17]

In dieser nicht-randomisierten Pilotstudie wurden 122 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 mit Peginterferon α -2b 1,5 μ g/kg KG 1 x wö. plus Ribavirin 800–1.400 mg tgl. behandelt. Bei jenen Patienten, die zu Woche 4 und zu Woche 8 jeweils eine negative PCR aufwiesen, wurde die Therapie bereits nach 14 Wochen beendet. Bei den übrigen Patienten – die zu Woche 4 und/oder zu Woche 8 PCR-positiv waren – betrug die Therapiedauer 24 Wochen. In der Gruppe der Patienten, die nur 14 Wochen behandelt wurden, konnte mit 90 % eine sehr hohe SVR-Rate erzielt werden. Eine Subgruppenanalyse zeigte ausgezeichnete SVR-Raten für Genotyp-2-Patienten mit niedriger (< 600.000 IU/ml) oder hoher (≥ 600.000 IU/ml) Viruslast (92 % bzw. 88 %) und für Genotyp-3-Patienten mit niedriger Viruslast (98 %). Lediglich Patienten mit Genotyp 3 und hoher Viruslast zeigten nach 14wöchiger Therapie eine etwas niedrigere Heilungsrate (79 %). Bei Patienten mit langsamem virologischem Ansprechen betrug die Wahrscheinlichkeit einer SVR trotz einer Therapiedauer von 24 Wochen nur 56 % [17].

Insgesamt konnte in dieser Studie anhand einer relativ großen Patientenzahl erstmals gezeigt werden, daß bei Patienten mit Genotyp 2 und 3, die eine Rapid Virologic Response aufweisen, auch mit einer Therapiedauer von 14 Wochen sehr hohe SVR-Raten erzielt werden können. Die größte Schwäche der Studie liegt wohl darin, daß es sich um keine randomisierte Studie handelt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß auch bei Patienten mit Rapid Virologic Response durch eine 24wöchige Therapie eine noch höhere SVR-Rate erzielt werden könnte als durch eine 14wöchige Therapie. Insbesondere das schlechtere Abschneiden von Patienten mit Genotyp 3 und hoher Viruslast deutet darauf hin, daß für diese Subgruppe eine 14wöchige Therapiedauer zu kurz sein könnte. Weiters ist anzumerken, daß die in der Studie verwendete Dosierung von Ribavirin nicht den Empfehlungen der ÖGGH entspricht.

Mangia A et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 [18]

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten mit Genotyp 2 oder 3 mit Peginterferon α -2b 1,0 μ g/kg KG 1 x wö. plus Ribavirin 1.000–1.200 mg tgl. behandelt. Insgesamt wurden 283 Patienten in zwei Gruppen randomisiert: In einem Therapiearm betrug die Therapiedauer unabhängig vom virologischen Ansprechen 24 Wochen. Im anderen Therapiearm wurde die Therapiedauer abhängig vom virologischen Ansprechen gewählt. Bei Patienten mit Rapid Virologic Response wurde die Therapiedauer auf 12 Wochen verkürzt, Patienten mit fehlender Rapid Virologic Response wurden über 24 Wochen behandelt. Insgesamt zeigten die SVR-Raten in Standardtherapiearm und variablem Therapiearm keinen signifikanten Unterschied (76 % versus 77 %). In der Subgruppe der Patienten mit Rapid Virologic Response war die SVR-Rate nach 24wöchiger Therapie geringfügig – wenn auch statistisch nicht signifikant – höher als nach 12wöchiger Therapie (91 % versus 85 %). Dies war auf eine etwas höhere Relapserate nach 12wöchiger Therapie zurückzuführen [18].

Insgesamt handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Studie, die zeigt, daß mit dem Konzept, je nach vi-

rologischem Ansprechen zu Woche 4 eine Therapiedauer von 12 oder 24 Wochen zu wählen, ähnlich hohe SVR-Raten erzielt werden können wie mit dem Konzept einer starren Therapiedauer von 24 Wochen. Trotzdem ist die Umsetzung der Ergebnisse dieser Studie in die klinische Praxis aus mehreren Gründen problematisch: Die „sample size calculation“ der Studie war darauf ausgelegt, zu zeigen, daß das Konzept einer variablen Therapiedauer nicht um mehr als 12,5 % niedrigere SVR-Raten liefert als das Konzept einer fixen Standardtherapiedauer von 24 Wochen. Eine Überlegenheit des Konzeptes der fixen Standardtherapiedauer von weniger als 12,5 % kann daher durch die Studie naturgemäß nicht ausgeschlossen werden. Weiters wurden nicht nur die Patienten mit Rapid Virologic Response randomisiert, wodurch der statistische Nachweis einer Unterlegenheit des Konzeptes der variablen Therapiedauer in dieser Subgruppe erschwert wird. Die günstigen Ergebnisse der Studie könnten teilweise auf den sehr hohen Anteil von Genotyp-2-Patienten (75,3 %) zurückzuführen sein, die auch in dieser Studie signifikant höhere SVR-Raten hatten als Genotyp-3-Patienten (80 % versus 66 %). Schließlich wird die Umsetzung der Ergebnisse der Studie in die Praxis dadurch problematisch, daß weder die Dosierung von Peginterferon α -2b noch die Dosierung von Ribavirin den derzeitigen internationalen Empfehlungen entspricht.

Von Wagner M et al. Peginterferon- α -2a (40 kd) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C [19]

Die Autoren behandelten 153 Genotyp-2- bzw. -3-Patienten mit Peginterferon α -2a 180 μ g 1 x wö. plus Ribavirin 800–1.200 mg tgl. Jene 142 Patienten, die zu Woche 4 eine negative PCR aufwiesen, wurden in zwei Gruppen randomisiert und 16 bzw. 24 Wochen lang therapiert. Patienten ohne Rapid Virologic Response erhielten eine Standardtherapie von 24 Wochen. Bei Patienten mit Rapid Virologic Response konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der SVR-Raten zwischen der Gruppe, die durch 16 Wochen, und der Gruppe, die durch 24 Wochen behandelt wurde, festgestellt werden (82 % versus 80 %). Lediglich in der Subgruppe von Patienten mit Genotyp 3 und „high viral load“ (> 800.000 IU/ml) schnitten die Patienten der 16-Wochen-Gruppe etwas schlechter ab als die Patienten der 24-Wochen-Gruppe (54 % versus 67 %) [19].

Insgesamt handelt es sich um eine randomisierte Studie, die zu dem Ergebnis kommt, daß bei Patienten mit Genotyp 2/3 und Rapid Virologic Response eine Therapieverkürzung auf 16 Wochen ohne relevante Abnahme der SVR-Rate möglich ist. Von ihrer statistischen Planung her war die Studie allerdings darauf ausgelegt, eine Unterlegenheit der 16wöchigen Therapie gegenüber der 24wöchigen Therapie um mehr als 25 % mit einer Wahrscheinlichkeit („power“) von 80 % auszuschließen. Eine Unterlegenheit der 16wöchigen Therapie um weniger als 25 % – die klinisch sehr wohl relevant sein könnte – kann daher durch die Studie nicht ausgeschlossen werden. Zur Untersuchung auf das Vorliegen einer Rapid Virologic Response wurde eine PCR mit einer unteren Nachweisgrenze von 600 IU/ml verwendet und nicht eine PCR mit einer unteren Nachweisgrenze von 50 IU/ml wie in den Studien von Dalgard et al. [17] und Mangia et al. [18]. Dies erschwert den Vergleich der Daten mit anderen Studien. Schließlich ist anzumerken, daß die in der Studie verwendete Ribavirindosierung höher war als jene, die von der Konsensuskonferenz der ÖGGH empfohlen wurde.

Shiffman ML et al. Peginterferon alpha-2a (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 [20]

Insgesamt wurden 1.469 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 in 2 Gruppen randomisiert und durch 16 bzw. 24 Wochen mit Peginterferon α -2a 180 μ g 1 x wö. plus Ribavirin 800 mg tgl. behandelt. Insgesamt war die SVR-Rate von Patienten, die nur durch 16 Wochen therapiert wurden, signifikant niedriger als nach 24wöchiger Therapie (65 % versus 76 %; $p < 0,001$). Auch in der Subgruppe der Patienten mit Rapid Virologic Response war die 16wöchige Therapie der 24wöchigen Therapie unterlegen (82 % versus 90 %; $p < 0,05$) [20].

Von allen Studien, die bisher durchgeführt wurden, um die Möglichkeit einer Therapieverkürzung bei den Genotypen 2 und 3 zu untersuchen, ist diese mit Abstand die größte. Die statistische Planung war darauf ausgelegt, eine Unterlegenheit der 16wöchigen Therapiedauer um mehr als 6 % mit einer Wahrscheinlichkeit („power“) von 80 % zu erkennen. Letztlich zeigte die Studie, daß auch bei Patienten mit negativer PCR zu Woche 4 eine 24wöchige Therapie einer 16wöchigen Therapie überlegen ist. Einschränkend ist anzumerken, daß die Studie bisher nur als Abstract publiziert wurde und daher detaillierte Subgruppenanalysen (SVR-Raten von Patienten mit Rapid Virologic Response aufgeschlüsselt nach Genotyp und Baseline Viral Load) noch nicht vorliegen.

Lagging M et al. Comparison of peginterferon α -2a and ribavirin for 12 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2/3 [21]

Bei der EASL 2007 wurden die Resultate einer skandinavischen Studie präsentiert, in welcher 392 Patienten mit Genotyp 2 und 3 zu Therapiebeginn in zwei Gruppen randomisiert wurden und durch 12 bzw. 24 Wochen mit Peginterferon α -2a 180 μ g 1 x wö. plus Ribavirin 800 mg tgl. behandelt wurden. Im zitierten Abstract wurden nur Zwischenergebnisse der Studie publiziert. Die in der weiteren Folge angegebenen Ergebnisse beziehen sich auf das von den Autoren bei der EASL 2007 präsentierte Poster: Insgesamt waren die SVR-Raten nach 24 Wochen Therapie sowohl für Genotyp 2 als auch für Genotyp 3 signifikant höher als nach 12 Wochen Therapie (82 % versus 56 % für Genotyp 2; 78 % versus 58 % für Genotyp 3). Auch in der Subgruppe von Patienten mit negativer PCR zu Woche 4 war die SVR-Rate nach 24wöchiger Therapie signifikant höher als nach 12wöchiger Therapie (91 % versus 71 %; $p = 0,0002$) [21].

Insgesamt bestätigen diese bisher noch nicht als „full paper“ publizierten Resultate die Ergebnisse der Studie von Shiffman et al. [20], daß auch bei Patienten mit Rapid Virologic Response eine Therapieverkürzung zu einer Abnahme der Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erzielen, führt.

Dalgard O et al. Peginterferon α -2b and ribavirin for 14 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 and rapid virological response [22]

In dieser skandinavischen Studie, die auf der EASL 2007 als Vortrag präsentiert wurde, wurden 298 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 und Rapid Virologic Response in zwei Gruppen randomisiert und über 14 bzw. 24 Wochen mit Peginterferon α -2b 1,5 μ g/kg KG plus Ribavirin 800–1.400 mg tgl. behandelt. Die SVR-Rate nach 14wöchiger Therapie war zwar etwas niedriger als nach 24wöchiger Therapie, allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant (81 % versus 88 %) [22].

Die Fallzahl der Studie war deutlich kleiner als jene der Studie von Shiffman et al., sodaß eine Unterlegenheit der 14wöchigen Therapie gegenüber der 24wöchigen Therapie um weniger als 10% durch sie nicht zu erkennen gewesen wäre.

Empfehlungen für die klinische Praxis hinsichtlich Therapieverkürzung bei Patienten mit Genotyp 2/3

Insgesamt zeigen die bisher vorliegenden Studien, daß bei entsprechend großer Patientenzahl auch bei Patienten mit Rapid Virologic Response ein Vorteil einer Therapiedauer von 24 Wochen gegenüber einer kürzeren Therapiedauer gezeigt werden kann. Die 24wöchige Therapie liefert etwa 8% höhere SVR-Raten als eine verkürzte Therapie [20]. Dieser Unterschied ist unserer Meinung nach klinisch sehr relevant, konnte aber in den randomisierten Studien von Mangia et al., von Wagner et al. und Dalgard et al. aufgrund der geringeren Fallzahl nicht nachgewiesen werden. Die Unmöglichkeit, im Rahmen dieser drei Studien einen Unterschied von 8% zu erkennen, geht schon aus der statistischen Planung dieser Studien („sample size calculation“) klar hervor [18, 19, 22]. Unserer Meinung nach sollte daher die Standardtherapiedauer von Patienten mit Genotyp 2 und 3 weiterhin 24 Wochen betragen. Zu Woche 4 sollte unbedingt eine PCR durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer Rapid Virologic Response kann jedoch mit dem Patienten auf individueller Basis über eine Therapieverkürzung auf 12–16 Wochen diskutiert werden. Insbesondere bei schlechter Verträglichkeit der Therapie ist eine Therapieverkürzung ernsthaft in Erwägung zu ziehen. Jedenfalls sollte man den Patienten darauf aufmerksam machen, daß durch eine 24wöchige Therapie die Wahrscheinlichkeit einer SVR gegenüber einer 16wöchigen Therapie um etwa 8% gesteigert werden kann. Unserer Erfahrung nach entscheiden sich in dieser Situation die meisten Patienten – sofern keine starken Nebenwirkungen vorliegen – für eine 24wöchige Therapie. Wir empfehlen demnach außerhalb von klinischen Studien auch bei Vorliegen einer Rapid Virologic Response *keine generelle* Therapieverkürzung auf weniger als 24 Wochen (Abb. 2).

Gibt es Subgruppen von Patienten mit Genotyp 2 oder 3, die von einer Therapieverlängerung profitieren?

Bisher gibt es nur retrospektive Hinweise aus Subgruppenanalysen publizierter Studien, die darauf hinweisen, daß ein Teil der Genotyp-2/3-Patienten von einer Therapieverlängerung profitieren könnte.

In der Studie von Zeuzem et al. zeigte sich, daß Patienten mit Genotyp 3 und „high viral load“ (> 600.000 IU/ml) nach einer 24wöchigen Therapie mit 70% eine deutlich niedrigere SVR-Rate aufweisen als Patienten mit Genotyp 3 und „low viral load“ (≤ 600.000 IU/ml; SVR-Rate: 86%) sowie Patienten mit Genotyp 2 mit niedriger oder hoher Viruslast (SVR-Rate: 95% bzw. 91%) [16]. Aufgrund dieser Ergebnisse könnte man vermuten, daß Genotyp-3-Patienten mit „high viral load“ vielleicht von einer Verlängerung der Therapie auf mehr als 24 Wochen (etwa 48 Wochen) profitieren könnten.

Subgruppenanalysen aller bisher publizierten Studien zeigten, daß Genotyp-2/3-Patienten ohne Rapid Virologic Response nach einer 24wöchigen Therapie sehr niedrige SVR-Raten (36%–64%) aufweisen [17–21].

Dies beweist ganz klar, daß insbesondere das Fehlen einer Rapid Virologic Response eine ungünstige Prognose hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie anzeigt und legt die Vermutung nahe, daß diese Patienten von einer Verlängerung der Therapie profitieren könnten. Eine auf der EASL 2007 präsentierte retrospektive Analyse der Studie von Hadziyannis et al. [4] unterstützt diese Hypothese, indem sie zeigte, daß Genotyp-2/3-Patienten ohne Rapid Virologic Response deutlich niedrigere Relapseraten nach einer 48wöchigen Therapie aufweisen als nach einer 24wöchigen Therapie [23].

Empfehlungen für die klinische Praxis hinsichtlich Therapieverlängerung bei Patienten mit Genotyp 2/3

Da bisher keine randomisierten Studien durchgeführt wurden, kann außerhalb klinischer Studien auch für Patienten, bei welchen prognostisch ungünstige Kriterien hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie – wie Fehlen einer Rapid Virologic Response oder hohe Viruslast vor Therapiebeginn – vorliegen, eine Therapieverlängerung *nicht generell* empfohlen werden. In Einzelfällen (etwa wenn bereits eine Zirrhose vorliegt und daher das Erreichen einer SVR besonders wichtig ist) empfehlen wir jedoch, bei Fehlen einer Rapid Virologic Response auf individueller Basis mit dem Patienten die Möglichkeit einer Therapieverlängerung auf 48 Wochen zu diskutieren. Die Therapiedauer sollte jedenfalls 48 Wochen betragen, wenn nach virologischem Relapse auf die erste antivirale Therapie eine Zweittherapie durchgeführt wird.

Literatur:

1. ÖGGH-Konsensus zur Diagnose und Therapie der Virushepatitis. Internet: www.oeggh.at.
2. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, Reddy KR. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. J Hepatol 2005; 43: 425–33.
3. Segadas-Soares JA, Villela-Nogueira C, Perez RM, Nabuco L, Brandao-Mello CE, Coelho HSM. HCV-RNA in the fourth week as a predictive factor of sustained virological response (SVR) in genotype 1 hepatitis C patients treated with peg-interferon-α2b (Peg-IFN-α2b) and ribavirin. Hepatology 2006; 44 (Suppl 1): 334A.
4. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer Jr H, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-α2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of the treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140: 346–55.

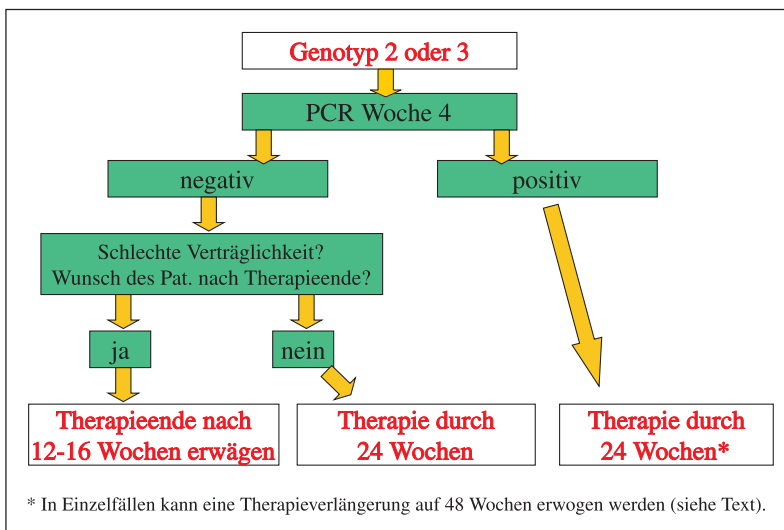


Abbildung 2: Empfohlene Vorgangsweise bei Genotyp 2 und 3

5. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustki VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. 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.
6. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
7. Jacobson IM, Brown RS, Freilich B, Afdhal N, Kwo P, Santoro J, Becker S, Wakil A, Pound D, Godofsky E, Strauss R, Bernstein D, Flamm S, Bala N, Araya V, Davis M, Monsour H, Vierling J, Regenstein F, Balan V, Dragutsky M, Epstein M, Herring RW, Rubin R, Galler G, Pauly MP, Griffel LH. Weight-based ribavirin dosing (WBD) 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.
8. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, Ackrill AM, Willems B. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon α -2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954–60.
9. 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 alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44: 97–103.
10. Ferenci P, Bergholz U, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Gschwantler M, Brunner H, Hubmann RR, Datz C, Bischof M, Stauber R, Steindl-Munda P. 24 week treatment regimen with peginterferon alpha-2a (40 kd) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) in HCV genotype 1 or 4 "super-responders". *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl 2): S6.
11. Berg T, Weich V, Teuber G, Klinker H, Möller B, Rasenack J, Hinrichsen H, Pape GR, Spengler U, Buggisch P, Balk H, Zankel M, Sarrazin C, Zeuzem S. 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.
12. Brandao C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C, Focaccia R, Pereira L, Pedroso M, Tatsch F, Pessoa M. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon a-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat* 2006; 13: 552–9.
13. 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. Extending treatment duration for hepatitis C virus type 1: Comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086–97.
14. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, Crespo J, Andrade R, Martínez-Bauer E, Pérez R, Testillano M, Planas R, Solá R, García-Bengochea M, García-Samaniego J, Muñoz-Sánchez M, Moreno-Otero R. 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.
15. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Gschwantler M, Brunner H, Hubmann R, Bischof M, Staufer K, Datz C, Steindl-Munda P, Kessler H. Customizing treatment with peginterferon alfa-2a (40 kd) (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.
16. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanches-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J. 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: 993–6.
17. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, Raknerud N, Bell H. 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.
18. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609–17.
19. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S. Peginterferon- α -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.
20. Shiffman ML, Pappas S, Nyberg L, Greenbloom S, Gibas A, Bacon B, Rasenack J, Suter F, Diago M, Lin A, Soman A, Zeuzem S. Peginterferon alpha-2a (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3. Final results of the ACCELERATE trial. *J Hepatol* 2006; 46 (Suppl 2): S271.
21. Lagging M, Pedersen C, Raunig Buhl M, Farkkila M, Langeland N, Morch K, Norkrans G. Comparison of peginterferon α -2a and ribavirin for 12 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2/3: The NORDYNAMIC trial. *J Hepatol* 2007; 46 (Suppl 1): S229.
22. Dalgard O, Björo K, Ring-Larsen H, Verbaan H. Peginterferon α -2b and ribavirin for 14 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 and rapid virological response. The NORTH-C trial. *J Hepatol* 2007; 46 (Suppl 1): S57.
23. Willems B, Hadziyannis SJ, Morgan TR, Diago M, Marcellin P, Bernstein D, Pockros PJ, Lin A, Shiffman ML, Zeuzem S. Should treatment with peginterferon plus ribavirin be intensified in patients with HCV genotype 2/3 without a rapid virological response? *J Hepatol* 2007; 46 (Suppl 1): S6.



Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Gschwantler

Geboren 1963 in Wien. Nach Matura am Schottengymnasium der Benediktiner Medizinstudium an der Universität Wien (1981–1987; Promotion sub auspiciis praesidentis). Während der Turnusausbildung Tätigkeit im Psychiatrischen KH Baumgartner Höhe, im Wilhelminenspital und in der KA Rudolfstiftung. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin (1991–1997) und zum Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie (1997–2000) bei Univ.-Doz. Dr. Werner Weiss an der 4. Medizinischen Abteilung der KA Rudolfstiftung. Habilitation im Oktober 2000. Sekretär der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie von 1999 bis 2003. Wissenschaftliche Schwerpunkte: Virushepatitis, *Helicobacter pylori*, kolorektale Adenome, portale Hypertension. Seit 1. Jänner 2004 Vorstand der 4. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)