

Hepatology 2001: Pegyliertes Interferon- α und Ribavirin – der neue Standard in der Therapie der chronischen Hepatitis C

E. L. Renner

Rund 1% der Schweizer Bevölkerung ist chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. Davon entwickeln etwa 20% innert 20 Jahren eine Leberzirrhose und weisen dann eine signifikante Morbidität und Mortalität auf: jährlich dekomensieren etwa 5% mit Aszites, Varizenblutung, Enzephalopathie oder Ikterus, entwickeln etwa 2–4% ein hepatozelluläres Karzinom und versterben etwa 5% an ihrer Lebererkrankung.

Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat zum Ziel, das Voranschreiten zur Zirrhose (und die damit verbundene Morbidität und Mortalität) zu verhindern. Mit herkömmlichem Interferon- α und Ribavirin gelang dies in knapp 30% der HCV-Genotyp-1- und in über 60% der HCV-Genotyp-2/3-Infizierten. Einer noch höheren Erfolgsrate steht u.a. die Pharmakokinetik des Interferons entgegen: Interferon- α wird rasch durch Proteasen degradiert und eliminiert ($t_{1/2}$ etwa 8 h); bei üblicher, dreimal wöchentlicher Verabreichung ist deshalb an den Tagen zwischen den Applikationen kein antiviral wirksamer Spiegel vorhanden und HCV kann sich ungestört vermehren.

In der Hoffnung damit die Wirksamkeit zu verbessern, wurde deshalb an das Interferon- α -Molekül eine Seitenkette aus Polyethylenglykol (ein inerte und biologisch unbedenklicher Kohlenwasserstoff) gekoppelt; der eine Hersteller wählte eine kürzere (12 kD), unverzweigte, der andere eine längere (40 kD), verzweigte Seitenkette. Beide schützen das Interferon- α -Molekül vor Proteasen und führen zu einem über Tage relativ konstanten Wirkspiegel ($t_{1/2}$ >50 h bzw. >70 h). Dies erlaubt nicht nur eine einmal wöchentliche Applikation, sondern verbessert auch die Wirksamkeit: die Monotherapie mit pegylierten Interferonen resultiert bei unbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C in dauerhaften HCV-Eliminations- und damit Heilungsraten, ähnlich denjenigen nach Kombination von herkömmlichem Interferon- α und Ribavirin.

Es liegt nahe, zu versuchen, die Wirksamkeit auch der pegylierten Interferone durch Kombination mit Ribavirin weiter zu steigern. Zwei

grosse, randomisierte, kontrollierte Studien sind hierzu bei bisher unbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C durchgeführt worden, von denen die eine im Detail [1], die andere erst als Abstract [2] publiziert ist. Die Wirksamkeit der Kombination von pegyliertem Interferon und Ribavirin war in beiden Studien ähnlich: mit einer 48 Wochen dauernden Behandlung wurden dauerhafte HCV-Eliminationsraten von 40–50% beim HCV-Genotyp-1 und um 80% beim HCV-Genotyp-2/3 erreicht (Tab. 1).

Die Verträglichkeit der Kombination von pegyliertem Interferon und Ribavirin unterschied sich nicht wesentlich von derjenigen von herkömmlichem Interferon und Ribavirin: Art und Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen waren ähnlich, sie zwangen zum vorzeitigen Therapiestop bei 14% und zur Dosisreduktion bei 42% der Patienten [1]. Nutzen und Risiken dieser nicht nebenwirkungsarmen Therapien wollen deshalb im Einzelfall sorgfältig abgewogen sein, die Durchführung erfolgt am besten in Absprache mit einem in der Behandlung der chronischen Hepatitis C erfahrenen Arztes. Dies umso mehr, als eine zu frühzeitige Dosisreduktion den Erfolg der Therapie gefährden kann [1].

Diverse Fragen sind noch offen: gemäss einer Posthoc-Analyse der Daten einer der grossen Studien [1] scheinen Patienten, die eine Ribavirin-Dosis >10,6 mg/kg Körpergewicht erhalten haben, besser anzusprechen, als solche mit tieferer Ribavirin-Dosierung; dies müsste aber noch in einer prospektiven Studie belegt werden. In beiden Studien wurden alle Patienten für 48 Wochen behandelt. Ob 24 Wochen Therapiedauer bei Genotyp-2/3-Infektion genügt, bleibt unklar, scheint aber in Analogie zur Kombination von herkömmlichem Interferon- α und Ribavirin wahrscheinlich. Ebenso unklar ist, ob nicht bereits nach kurzer Therapiedauer entschieden werden kann, wer langfristig anspricht bzw. wer nicht: unpublizierte Daten scheinen nahezu legen, dass Patienten, die nach 12 Wochen Therapie nicht mit einem Abfall der Virämie um mehr als 2 Zehnerpotenzen rea-

Abteilung Gastroenterologie
und Hepatologie,
Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:
PD Dr. med. Eberhard L. Renner
Abt. Gastroenterologie
und Hepatologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

eberhard.renner@dim.usz.ch

Tabelle 1. HCV-Eliminationsrate.

Dauerhafte HCV-Eliminationsrate (d.h. 6 Monate nach Therapie-Ende HCV-RNA im Serum negativ) nach 48 Wochen Behandlung mit pegyliertem (12 kD) Interferon- α -2b (PEG-IFN, wöchentlich 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c.) und Ribavirin (RIBA, 1000/1200 mg p.o. täglich) oder herkömmlichem Interferon- α -2b (IFN, wöchentlich 3 x 3 Mio. E. s.c.) und Ribavirin (RIBA, 1000/1200 mg p.o. täglich) [1].

	PEG-IFN + RIBA	IFN + RIBA	p
Alle Genotypen	54%	47%	<0,001
Genotyp 1	42%	34%	0,02
Genotyp 2/3	82%	79%	n.s.

Dauerhafte HCV-Eliminationsrate (d.h. 6 Monate nach Therapie-Ende HCV-RNA im Serum negativ) nach 48 Wochen Behandlung mit pegyliertem (40 kD) Interferon- α -2a (PEG-IFN, wöchentlich 180 μg s.c.) und Ribavirin (RIBA, 1000/1200 mg p.o. täglich) oder herkömmlichem Interferon- α -2b (IFN, wöchentlich 3 x 3 Mio. E. s.c.) und Ribavirin (RIBA, 1000/1200 mg p.o. täglich) [2].

	PEG-IFN + RIBA	IFN + RIBA	p
Alle Genotypen	56%	45%	0,001
Genotyp 1	46%	37%	0,016
Genotyp 2/3	76%	61%	0,008

giert haben, weniger als 5% Chancen aufweisen, im weiteren Therapieverlauf noch dauerhaft anzusprechen; sollte sich dies bewahrheiten, könnte die Therapie in solchen Fällen gestoppt und damit den Patienten das Risiko un-

erwünschter Wirkungen einer wahrscheinlich nicht erfolgreichen Behandlung erspart werden. Unklar ist auch, ob Patienten, welche auf eine frühere Therapie mit Interferon- α allein oder in Kombination mit Ribavirin nicht dauerhaft angesprochen hatten, von einem erneuten Therapieversuch mit pegyliertem Interferon- α und Ribavirin profitieren: In Analogie zur Datenlage mit konventionellem Interferon- α und Ribavirin, scheint eine neuerliche Therapie bei Interferon-Monotherapie-Relapsen (HCV-RNA im Serum am Therapie-Ende neg., 6 Monaten später erneut pos.) vertretbar; Interferon/Ribavirin-Relapsen und alle Non-Responder (HCV-RNA im Serum bei Ende einer früheren Therapie mit Interferon- α – allein oder in Kombination mit Ribavirin – nicht neg.) sollten aber derzeit wohl nur im Rahmen von kontrollierten Studien behandelt werden. Ebenso liegt bisher erst eine relativ kleine kontrollierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit eines der beiden pegylierten Interferone (ohne Ribavirin) bei fortgeschrittener HCV-assoziiertes Fibrose/Zirrhose vor; auch kompensierte Zirrhotiker sollten deshalb derzeit nur im Rahmen von kontrollierten Studien behandelt werden. Zu allen erwähnten offenen Fragen laufen derzeit in der Schweiz nationale (Swiss Association for the Study of the Liver) und internationale Studien. Erkundigen Sie sich bei Ihrem Referenzzentrum, Ihre Patienten werden es Ihnen danken!

Literatur

1 Manns MP, McHutchison JG, Grodon SC, Rustgi VR, Shiffman M, Reindollar R, et al., and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon

alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358:958-965, 2001.

2 Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marino G, Goncalves F, et al.

Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 120 (suppl 1):A-55, 2001 [Abstract].