

## Peginterferon alfa-2a

# Erfolgreich Hepatitis B behandeln

Mit pegyliertem Interferon (Peginterferon) alfa-2a (Pegasys®) lassen sich die Therapieerfolge bei Hepatitis B signifikant steigern. Peginterferon alfa-2a gehört deshalb mit den Nukleosidanaloga zu den Standard-Medikamenten im Kampf gegen Hepatitis B.

Mehr als 400 Millionen Menschen sind weltweit chronisch mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) infiziert. Ohne effektive Therapie drohen ihnen die Progression zur Zirrhose, ein hepatozelluläres Karzinom und Leberversagen. Jährlich versterben bis zu einer Million Betroffene. Die Patienten wurden bis vor kurzem mit dem Nukleosidanalogen Lamivudin oder herkömmlichem Interferon alfa behandelt. Aber die Raten an dauerhafter Serokonversion von HBeAg, einem Marker für nur noch minimale Virusreplikation und deutlich verbesserte Langzeitprognose, sind unter Nukleosidanaloga nur gering. Die Lamivudin-Monotherapie ist eine Langzeittherapie, die mit einer Rate von 10 bis 20% pro Jahr häufig zu Resistenzbildungen führt. Die Interferontherapie ist auf ein Jahr begrenzt, der konventionelle Wirkstoff musste aber mehrmals pro Woche gespritzt werden und führte so zu stark schwankenden Blutspiegeln und Nebenwirkungen. In einer jetzt veröffentlichten weltweiten Multizenter-Studie wurde getestet,

ob mit dem pharmakokinetisch verbesserten Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) höhere Ansprechraten als mit Lamivudin oder einer Kombinationstherapie erzielt werden können. Peginterferon alfa-2a wird einmal in der Woche verabreicht und hält gleichmässige Wirkspiegel über das gesamte Dosierungsintervall.

### Verbesserte Viruselimination

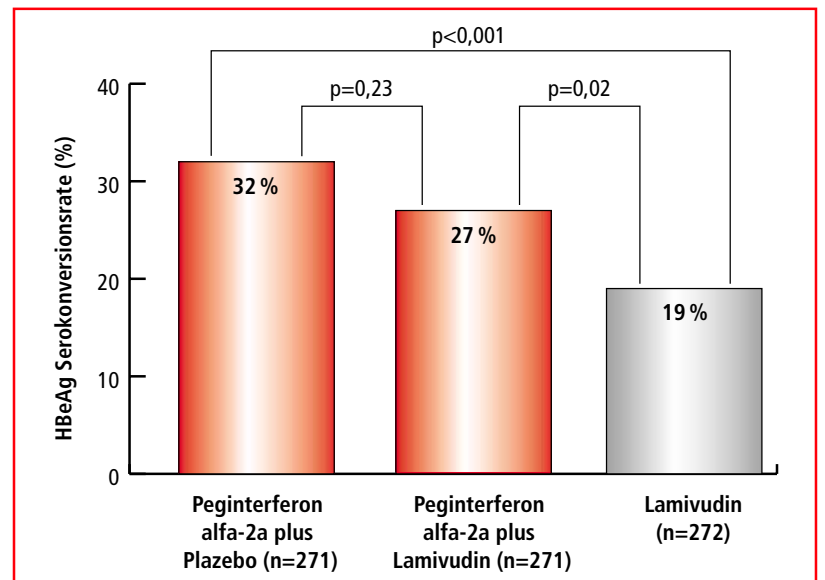
Insgesamt 814 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B erhielten ein Jahr lang entweder Peginterferon alfa-2a (180 µg/1x pro Woche) plus Placebo (1x/d), die Kombinationstherapie Peginterferon alfa-2a plus Lamivudin (100 mg/d) oder Lamivudin (100 mg/d) alleine. Nach weiteren sechs Monaten Follow-up wurden die Behandlungserfolge verglichen: Eine anhaltende HBeAg-Serokonversion war unter der Therapie mit Peginterferon alfa-2a alleine und in Kombination mit Lamivudin signifikant häufiger als unter einer Lamivudin-Mono-

therapie (siehe Abbildung). Auch in der Virussuppression und bei der Normalisierung der Leberwerte hatten die Peginterferon alfa-2a Gruppen signifikant bessere Ansprechraten als die Lamivudin-Monotherapie (Virämie <100 000 Kopien/ml: 32 und 34% versus 22%).

Bei 16 Patienten in der Peginterferon alfa-2a-Gruppe wurde sogar das ultimative Therapieziel einer Serokonversion des Oberflächenantigenen HBsAg erreicht. Das Auftauchen von Anti-HBsAg und Verschwinden des HBs-Antigens im Blut gilt als Quasi-Heilung und hat eine sehr gute Prognose. In der Gruppe mit Lamivudin-Monotherapie erreichte keiner der Patienten dieses Ziel.

### First-line-Therapie

Unter einer Peginterferon Monotherapie waren Nebenwirkungen etwas häufiger als unter Lamivudin. Die Rate an Studienabbruchern in der Peginterferon-Gruppe lag dennoch unter fünf Prozent. Die Kombination der beiden Wirkstoffe brachte keine statistisch signifikanten Vorteile, lediglich Resistenzbildungen gegenüber Lamivudin waren bei doppelter HBV-Suppression seltener.



Rate anhaltender Serokonversion von HBeAg nach 24 Wochen Follow-up.

„Die Gabe von Peginterferon alfa-2a bietet einen Vorteil gegenüber anderen verfügbaren Therapien, wie z.B. Lamivudin“, fasst Studienleiter Professor Dr. George Lau vom Queen Mary Hospital der Universität Hong Kong seine Daten zusammen. „Die Fähigkeit nach einer begrenzten Behandlungsdauer eine anhaltende Serokonversion von HBeAg und HBsAg zu erreichen, spricht für den Gebrauch von Peginterferon alfa-2a als First-line-

Therapie bei Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B.“

George K.K. Lau, Teerha Piratvisuth, Kang Xian Luo et al: Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. NEJM 2005;352:2682–2695

## Peginterferon alfa-2a bei Hepatitis C

Peginterferon alfa-2a wurde vor einem Jahr als einziges Peginterferon zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen und wird in der Schweiz seit 2001 erfolgreich zur Behandlung der chronischen Hepatitis C eingesetzt.

Die Heilungsraten bei Hepatitis C sind vom Virusgenotyp abhängig; für Genotyp 2 und 3 liegen sie bei 80%, für Genotyp 1 und 4 bei 50%.

Eine Therapie ist für alle Patienten angezeigt, bei denen auf Grund ihres Alters oder von Begleiterkrankungen ein Risiko für eine Leberzirrhose besteht, und für Patienten, von denen ein relevantes Transmissionsrisiko für Dritte ausgeht. So ist Peginterferon alfa-2a für Hepatitis-C Patienten mit normalen und erhöhten Transaminasen zugelassen, sowie für HIV-HCV koinfizierte Patienten.

Aufgrund der Pegylierung konnte die Pharmakokinetik des Interferons optimiert werden. Durch die stabilen Wirkspiegel ist eine 1x wöchentliche Gabe möglich, und sowohl die Wirksamkeit wie die Verträglichkeit wurden stark verbessert.

Hadzjiannis SJ et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med. 2004;140(5):346–355.

## HBV-Mutationen

# Effektive Virus-Hemmung bei Problempatienten

Patienten mit HBeAg-negativer Hepatitis B sprechen auf herkömmliche Therapieregime nur schlecht an. Mit dem pharmakokinetisch optimierten Peginterferon alfa-2a stehen die Chancen besser.

Eine HBeAg-negative chronische Hepatitis B ist prognostisch ungünstiger als die HBeAg-positive Variante der Erkrankung. Sie tritt bei einem Teil der Patienten im Spätstadium der Infektion auf und wird von einer Prä-Core-Mutante des HBV verursacht. Die Gabe von klassischem Interferon ist dabei weniger effektiv als beim HBV-Wildtyp und auch die Therapie mit dem Nukleosidanalogen Lamivudin ist unbefriedigend, da es beim Absetzen des Medikaments häufig zu Rückfällen kommt. Die Langzeitbehandlung ist mit einer hohen Rate an Resistenzbildungen verbunden.

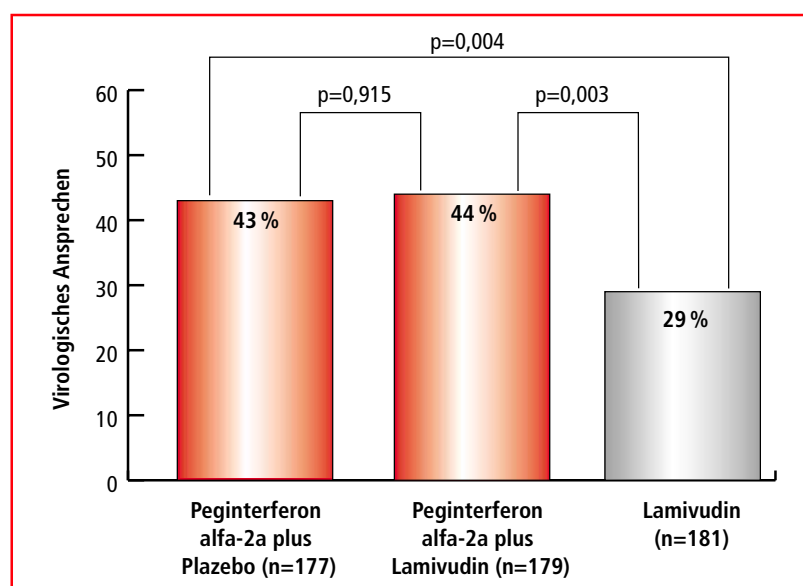
Eine weltweite Multizenter-Studie verglich nun die Wirksamkeit einer Einjahres-Therapie mit Peginterferon alfa-2a (Pegasys®, 180 µg einmal wöchentlich) mit einer Lamivudin-Monotherapie

(100 mg/d) und der Kombinationsbehandlung bei 537 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B. Ein halbes Jahr nach Behandlungsende hatten signifikant mehr Patienten aus den Peg-

interferon-Gruppen normale Leberwerte (ALT; 59 und 60%) und deutliche Virussuppression unter 20 000 HBV-DNA-Kopien pro Milliliter (43 und 44%) als nach der Lamivudin-Monotherapie (normale ALT 44%; virologisches Ansprechen 29%, siehe Grafik).

Das Idealziel HbsAg-Serokonversion mit besonders guter Langzeitprognose erreichten mit Peginterferon zwölf Patienten, mit Lamivudin keiner. Die Kombinationsbehandlung steigerte die posttherapeutische Ansprechrate nicht, aber Resistenzen gegen Lamivudin waren seltener als unter der Monotherapie. Nach Ansicht der Studienautoren unterstützen ihre Daten die Gabe von Peginterferon alfa-2a als initiale Therapie bei Patienten mit chronischer HBeAg-negativer Hepatitis B.

Patrick Marcellin, George K.K. Lau, Ferruccio Bonino et al: Peginterferon Alfa-2a Alone, Lamivudine Alone, and the Two in Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. NEJM 2004;351:12



Virologische Ansprechraten nach 24 Wochen Follow-up.

**PEGASYS® (Peginterferon alfa-2a) / COPEGUS® (Ribavirin)** I: Pegasys® Monotherapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis B (HBeAg-positiv und HBeAg-negativ) bei Erwachsenen ohne Leberdekomensation. Pegasys® in Kombination mit Copegus® zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei vorher unbehandelten Erwachsenen ohne Leberdekomensation. D: Hepatitis B: Pegasys®, 180 mcg 1x/Wo s.c., über 48 Wochen (HBeAg-positiv und HBeAg-negativ). Hepatitis C: Pegasys®, 180 mcg 1x/Wo s.c., in Komb. mit Copegus®, 1000 mg/Tag (<75 kg KG) oder 1200 mg/Tag (≥75 kg KG) bei HCV-Genotyp 1 oder 4; 800 mg/Tag bei HCV-Genotyp 2 oder 3 in 2 Dosen (morgens und abends). Behandlungsdauer bei HCV-Genotyp 1 oder 4: 48 Wo, bei Genotyp 2 oder 3: 24 Wo. KI: Überempfindlichkeit gegenüber eines Inhaltsstoffes, autoimmune chronische Hepatitis, schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, bestehende nicht eingestellte Schilddrüsenerkrankung, schwerwiegende Leberfunktionsstörung, dekompensierte Lebererkrankungen, Organtransplantation (ausgenommen Leber), nicht beherrschte Krampfanfälle und/oder Beeinträchtigung der ZNS-Funktion, schwere Herzkrankheit, Hämoglobinopathien, Schwangerschaft. VM: Copegus® nur in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa oder Interferon alfa. Schwangerschaft unbedingt vermeiden. Hämolyse, Gerinnungsstörungen und schwere Myelosuppression. Depression, instabile oder vorbestehende Herzkrankung, Nierenfunktionsstörungen, Psoriasis, dekompensierte Lebererkrankung, Entkräftigungszustände, bestehende Autoimmunerkrankheiten, ophthalmologische Erkrankungen, pulmonale Erkrankungen. Neutrophilopenie, Thrombozytopenie, Anämie. UW: Bauchschmerzen, Diarrhöe, Übelkeit, Müdigkeit, Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerzen, Fieber, Rigor, Anorexie, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Depression, Alopezie, Pruritus, Angstgefühl, Gewichtsverlust, Anämie. Pack.: Pegasys®: Packung mit 4 Fertigspritzen zu 180 mcg oder 135 mcg Injektionslösung. Copegus®: 168 oder 112 Tabletten zu 200 mg. Verkaufskategorie A. Kassenzulässig. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz.

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,  
Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Roche Pharma  
Redaktion: Jochen Niehaus, Dr. med. Christine Mücke,  
Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patrik Brunner  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit  
schriftlicher Genehmigung des Verlages.