

Hepatitis-C-Behandlung

Pegasys® bringt einen Durchbruch

DALLAS – Die Einführung von pegyliertem Interferon signalisiert einen signifikanten Durchbruch in der Behandlung der chronischen Hepatitis C. Während traditionelle Therapieformen hinsichtlich der Viruselimination enttäuschten, lassen sich mit pegyliertem Interferon beachtliche Therapieerfolge erzielen. Das nicht nur in Bezug auf die anhaltende Viruselimination, sondern auch auf histologischer Ebene. Parallel dazu erfahren die Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität, weil pegyliertes Interferon, anders als Standard-Interferon, nur noch einmal statt dreimal pro Woche appliziert werden muss.

„Eine völlig neue Ära ist für die Hepatologie angebrochen“, meinte Professor Dr. Thomas A. Shaw-Stiffel, Rochester, angesichts der guten Erfolgsraten, die sich mit dem neuen pegylierten Interferon alfa-2a (Pegasys®) in der Therapie der Hepatitis-C-Infektion erzielen lassen. Grund für die massiv verbesserten Ansprechraten ist ein chemischer Trick: die Verknüpfung von (Standard-)Interferon-alfa mit Polyethylenglykol- (PEG-) Ketten. Aus dieser kovalenten Bindung von Protein und PEG-Polymer resultiert ein grosses Molekül (40 kDalton), das sich durch eine optimierte Kinetik auszeichnet, die sich klinisch vorteilhaft bemerkbar macht. Peginterferon alfa-2a hat eine lange Halbwertszeit, wird gleichmässiger als Standard-Interferon resorbiert und

verzögert metabolisiert; auch die Gewebeverteilung erweist sich als günstiger. Das bedeutet: anhaltend hohe Wirkstoffspiegel während einer Woche bei nur einmaliger Applikation. Das Virus kann sich also nicht – wie unter Standard-Interferon in den „Wellentälern“ (tiefe Plasmaspiegel) zwischen den häufigen Injektionen – „erholen“ und Trillionen von neuen Virionen bilden. Die Virusreplikation ist durch Peginterferon folglich anhaltend supprimiert.

Standard-Interferon hat eine kurze Halbwertszeit (etwa sechs Stunden), wird breit im Gewebe verteilt und durch die Nieren ausgeschieden. Der Abbau von Peginterferon alfa-2a zeigt hingegen hepatische Dominanz. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Älteren ist

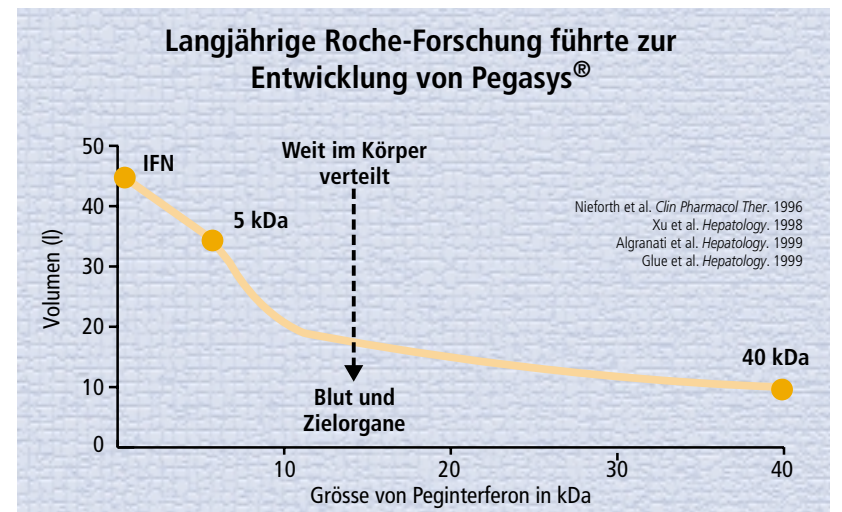
damit nicht erforderlich. Bei Patienten mit Leberzirrhose scheinen keine Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik aufzutreten.

Zirka 80 Stunden nach Beginn der Therapie mit Pegasys® (einmal pro Woche) werden die höchsten Plasmaspiegel erreicht; der Wirkstoff ist im „steady state“ nach fünf bis acht Wochen – mit Serumspiegeln, die zwei- bis zweieinhalbmal so hoch sind wie nach einmaliger subkutaner Applikation. Die Gefahr einer Akkumulation des Wirkstoffs besteht nach bisherigen Erfahrungen nicht.

Ein wesentlicher Vorteil von Peginterferon alfa-2a ist laut Prof. Shaw-Stiffel, das einheitliche Do-

sisregime (unabhängig vom Körpergewicht): 180 µg subkutan einmal pro Woche ist die Standarddo-

sis mit der in Dosisfindungsstudien die besten Therapieresultate erzielt wurden.



Was beeinflusst den Therapieerfolg?

Rasche initiale Viruselimination ist der beste Prädiktor

DALLAS – Der Erfolg einer Behandlung bei chronischer Hepatitis C wird an der Viruselimination sechs Monate nach Abschluss eines Therapiezyklus von üblicherweise 48 Wochen gemessen. Der Begriff „sustained virologic response“ (SVR) kennzeichnet einen anhaltenden Therapieerfolg.

Das Ansprechen auf die antivirale Therapie wird durch eine Reihe von Faktoren determiniert. Professor Dr. Stefan Zeuzem, Frankfurt, unterscheidet zwischen vorbestehenden und während der Therapie auftretenden Prädiktoren (siehe Tabelle). Wichtigster indirekter Wirksamkeitsparameter ist nach seiner Erfahrung die initiale virologische Therapieantwort. Das heisst, wer in den ersten 24 Stunden nach initialer Peginterferon-Applikation eine rasche Reduktion der Virusbelastung (Serum-HCV-RNA) zeigt, spricht mit grosser Wahr-

scheinlichkeit langfristig gut auf diese Behandlung an.

Bei 94 % derjenigen Patienten, die eine anhaltende Viruselimination erreichen, lässt sich ein rasches initiales Ansprechen beobachten. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass Patienten mit HCV-Genotyp 1 initial langsamer auf Interferon/Peginterferon ansprechen als solche mit Genotyp 2 oder 3.

Signifikant bessere Therapieerfolge mit Peginterferon alfa-2a

Durch Verwendung von Peginterferon alfa-2a lässt sich bei allen HCV-Genotypen die Therapieantwort (verglichen mit Standard-Interferon) massiv steigern. Professor Dr. Morris Sherman präsentierte am Leber-Meeting in Dallas die Resultate einer internationalen Multizenterstudie mit mehr als 1100 nicht vorbehandelten Patienten (Fried et al., DDW 2001). Hier ergab sich unter der Kombination von Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin eine an-

haltende Viruselimination bei 46 % der Patienten mit Genotyp 1 beziehungsweise bei 76 % der Patienten mit Genotyp 2 oder 3.

In die gleiche Richtung – signifikante Steigerung der Erfolgsraten – zeigt eine neue Studie mit Peginterferon alfa-2a/Ribavirin in erweiterter Kombination mit anderen antiviral aktiven Wirkstoffen wie Amantadin (81 % SVR) und Mycophenolat mofetil (72 % SVR) (Af-dhal et al., 2001). Mit diesen neuen Kombinationen erhoffen sich die Experten günstige Effekte vor allem bei bisherigen Non-Respondern und bei Patienten, die unter der traditionellen Standardtherapie einen Rückfall erlitten haben.

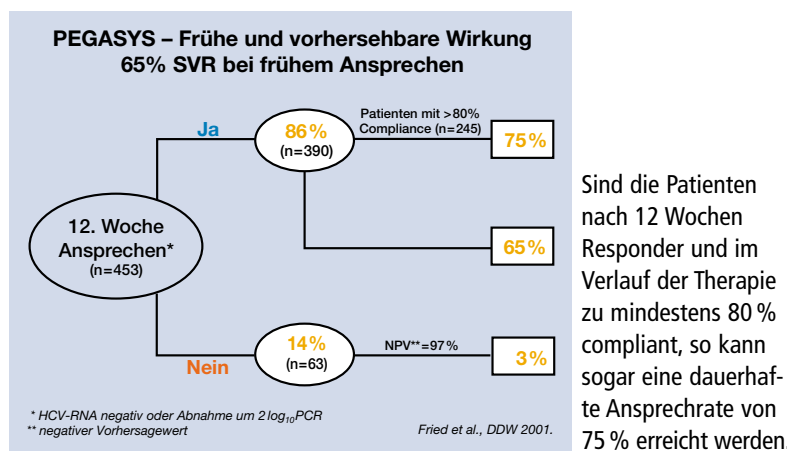
Als ganz besonders vorteilhaft erweist sich das neue Peginterferon für HCV-Patienten nach Lebertransplantation. Die Reinfektionsrate beträgt hier bekanntlich nahezu 100 %. Einer ersten Studie zufolge lässt sich bei diesen geplagten Patienten mit Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin in 48 Wochen eine virologische „Clearance“ von 36 % erzielen (Ferenci et al., 2001).

Quelle: 52nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 9. bis 13. November 2001, Dallas/Texas; CME Symposium „Pegylated Interferons in Hepatitis C: Treatment Outcomes“.

Frühe Therapieantwort ist entscheidend

Professor Dr. Peter Ferenci, Abteilung für Innere Medizin IV, Gastroenterologie und Hepatologie, Universität Wien, präsentierte eine Studie (Fried MW et al., DDW 2001) mit 453 Patienten, die Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin erhalten hatten. Mit dieser Kombination wurde bei 86 % (81 % bei Genotyp 1) eine frühe Therapieantwort erreicht, d.h. die HCV-RNA war nicht mehr nachweisbar oder hatte um mehr als 2log₁₀ abgenommen. Von den Patienten mit früher Therapieantwort konnten 65 % (n=253) erfolgreich austherapiert werden, bei denjenigen ohne frühe Therapieantwort gelang es nur bei 3 % (n=2).

Dieser Messpunkt nach 12 Wochen ist also für die Behandlung von entscheidender Bedeutung: Patienten die reagiert haben, können jetzt zum Weitermachen motiviert werden und bei Patienten ohne Antwort sollte ein Abbruch der Therapie erwogen werden. Den Patienten können so unnötige Nebenwirkungen und den Kostenträgern sinnlose Ausgaben erspart werden. Daten bezüglich der frühen Therapieantwort liegen nur für die Kombination Peginterferon alfa-2a und Ribavirin vor. Bei früher Therapieantwort und guter Compliance könnten sogar 75 % der Patienten geheilt werden, wie die Daten zeigen.



vorbestehende Parameter	therapieassoziierte Parameter
HCV-Genotyp	rasche initiale Verringerung der Virusbelastung (24 Stunden nach erster Applikation)
Virusbelastung	
Histologie	
ALT	
Patientenalter	
Gamma-GT	
Körpergewicht	
Geschlecht	
Therapie-Regime	

Tabelle: Prädiktoren einer erfolgreichen Peginterferon-Therapie bei chronischer Hepatitis C (nach Zeuzem et al., 2001).