

Hepatitis C-Virus anhaltend eliminieren

Bessere Chancen durch massgeschneiderte Dosierung

MADRID – Bei etlichen Medikamenten des klinischen Alltags orientiert sich die Dosierung am Körpergewicht oder an der Körperoberfläche des Patienten. Sollte dies Prinzip auch bei den Interferonen angestrebt werden? Dieser Frage widmete sich Professor Dr. Stefan Zeuzem, Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik Frankfurt, an einem Satellitensymposium im Rahmen der 37. EASL-Tagung.

„Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass auch beim Interferon in der Hepatitis-C-Therapie eine gewichtsadaptierte Dosierung gegenüber einer Einheitsdosierung von Vorteil ist“, so Prof. Zeuzem. Beispielsweise bei der 48-wöchigen Therapie¹ mit dem Standard Inter-

feron alfa-2b (3MIU dreimal in der Woche). Eine anhaltende Viruselimination, das heisst HCV nicht mehr nachweisbar, erreichten in der Gruppe derer, die weniger als 55 kg wogen 32 %, in der Gewichtsklasse von 55 bis 75 kg 19 %, die 76 bis 95 kg schweren Patienten kamen auf 13 % und die über 95 kg nur noch auf 9 %. Aber was bedeutet das? Stellt das Gewicht hier einen echten prädiktiven Faktor dar? Induziert es eine Art von Interferonresistenz? Oder hat das Ergebnis einfach etwas mit der Dosierung zu tun?

Daten aus einer pädiatrischen Studie² weisen darauf hin, dass eine Abhängigkeit der Viruselimination vom Körpergewicht sehr viel seltener ist, wenn das Gewicht bereits in der Dosierung berücksichtigt wurde.

Bei den Erwachsenen gibt es wenig Daten zur gewichtsadaptier-

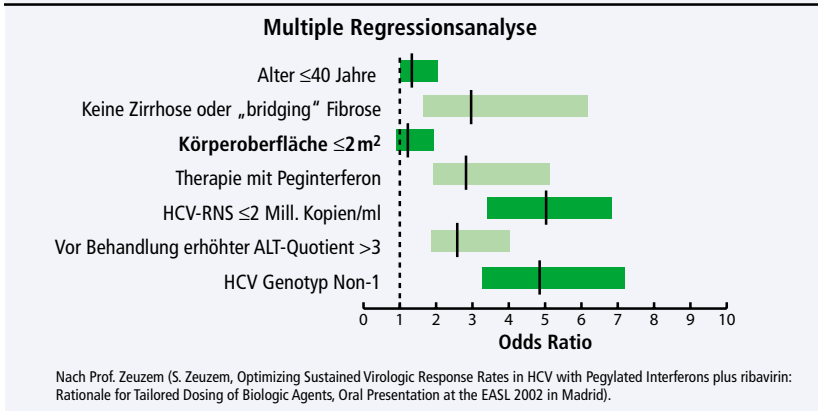
ten Dosierung von Interferon bei HCV-Patienten, da Standardinterferon immer einheitlich dosiert wurde. Deshalb bieten sich hier statistische Analysen an, insbesondere die so genannte Odds Ratio, erläut-

terte Prof. Zeuzem. Ist diese grösser als eins, ist der untersuchte Faktor prädiktiv.

Bei den Patienten, die entsprechend ihrem Gewicht mit Peginterferon alfa-2b (PegIntron[®]) behandelt wurden, erkennt man in den Daten der Zulassungsstudie³ einen hohen prädiktiven Wert für die bekannten Parameter Genotyp und Virämie. Die Körperoberfläche hat hier keine signifikante prädiktive Aussagekraft bezüglich der Viruselimination (siehe Abb. unten).

„Körperoberfläche und Gewicht haben also in den Fällen Auswirkungen auf die anhaltende Viruselimination, in denen Interferon in einer Einheitsdosis verabreicht wird“, resümierte der Experte. Erfolgt die Dosierung gewichtsadaptiert, wie in der pädiatrischen Studie oder wie beim pegylierten Interferon alfa-2b, scheinen weder Gewicht noch Körperoberfläche für die Viruselimination eine Rolle zu spielen. „Eine massgeschneiderte Dosierung ermöglicht den Patienten unabhängig von ihrem Körpergewicht eine Chance auf anhaltende Viruselimination“, fasste Prof. Zeuzem zusammen.

Unabhängige Faktoren, die mit einem anhaltenden Therapieerfolg assoziiert sind bei einer Therapie mit PegIntron (Gewicht-basierend)



95 %-Vertrauensintervall und Odds Ratio: Der Therapieerfolg mit PegIntron[®] ist unabhängig von der Körperoberfläche.

1 John G. McHutchison et al., Patient body weight and response to interferon alfa-2b monotherapy, Abstract 998, AASLD 2001
 2 Deirdre A. Kelly et al., Safety, efficacy, and pharmacokinetics of interferon alfa-2b plus ribavirin in children with chronic hepatitis C, Abstract 680, AASLD 2001
 3 MP Manns et al., 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 (9286): 958 – 65
 Satelliten-Symposium der Firma Schering Plough an der 37. Jahrestagung der Europäischen Vereinigung zum Studium der Leber (EASL): „New Insights and Initiatives in HCV with Tailored Pegylated Interferon Alfa-2b Therapy.“ 18. April 2002, Madrid, Spain.

Responder oder Non-Responder?

Algorithmus hilft bei der Hepatitis C-Behandlung

MADRID – Auch bei der Hepatitis C ist es wichtig, rasch zu erkennen, ob die Behandlung greift. Und das nicht nur im Hinblick auf die weitere Therapiemotivation, sondern insbesondere, um Non-Responder frühzeitig zu identifizieren. Denn dadurch können falsche Hoffnungen minimiert und unnötige Behandlungen und Kosten vermieden werden. Einen Behandlungsalgorithmus präsentierte Dr. John G. McHutchison, Scrippsclinic La Jolla, USA, an der 37. Jahrestagung der Europäischen Vereinigung zum Studium der Leber (EASL).

„Eine anhaltende Viruselimination ist das eine – und natürlich das primäre Therapieziel. Aber wir dürfen auch die Patienten nicht übersehen, die dieses Ziel nicht erreichen werden, sei es in Bezug auf therapiebedingte Nebenwirkungen oder mit der Behandlung verbundene Kosten. Es ist dringend erforderlich, genaue Kriterien zu definieren, um schnellstmöglich sagen zu können, ob ein Patient auf die Behandlung ansprechen wird oder nicht“, erläuterte Dr. McHutchison die Überlegungen, die zur Entwicklung seines Algorithmus geführt haben.

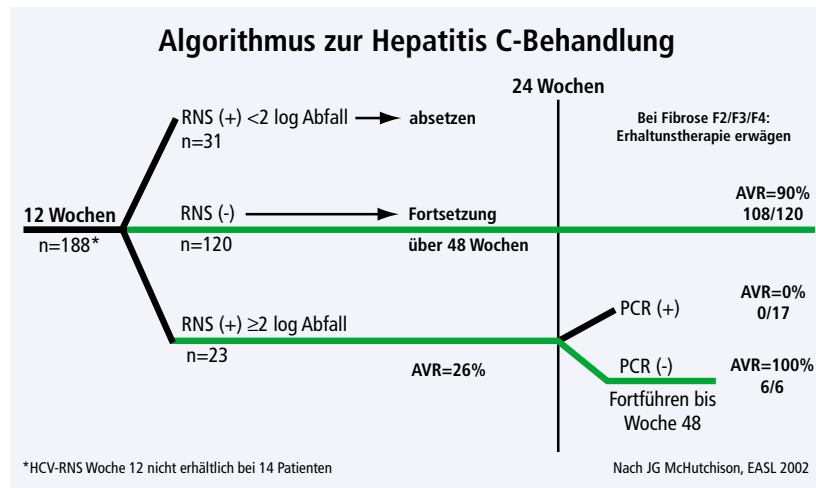
Eine wichtige Rolle spielt bei der Therapie der Hepatitis C die rasche initiale Viruselimination, das heisst, keine nachweisbare HCV-RNS per

PCR oder ein Abfall der HCV-RNS um 2 Logarithmen. Aber wie hoch sind dann die Chancen eines anhaltenden Therapieerfolgs tatsächlich?

Und gibt es eine Chance, auch ohne rasche initiale Viruselimination einen anhaltenden Therapieerfolg zu erzielen – oder kann man bereits früh auf die weitere Behandlung verzichten? Um diese Fragen zu beantworten, wurden Daten aus der Kombinationsstudie Peginterferon alfa-2b (PegIntron[®]) plus Ribavirin¹ näher analysiert.

Viruslast hilft weiter

Nach 12 Wochen Therapie gibt es drei mögliche Konstellationen hinsichtlich der Viruslast:



- HCV-RNS positiv und der Virusabfall kleiner als 2 Logarithmen (n=31): Dann erscheint eine weitere Fortführung der Therapie nicht sinnvoll. Es sei denn, es ist eine Fibrose vom Grad 2, 3 oder 4 festzustellen, dann kann eine Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden.
- Keine Virus-RNS (n=120): Die Therapie sollte über 48 Wochen fortgesetzt werden. Von den 120 Patienten erzielten am Ende 90 % einen anhaltenden Therapieerfolg (108 von 120).
- Virus-RNS nachweisbar, aber Abfall über mehr als 2 Logarithmen (n=23): Bei Fortführung der Therapie ist insgesamt noch für etwa ein Viertel (26 %) der Patienten ein anhaltender Therapieerfolg zu erwarten. Also Therapie bis zur Woche 24, weitere Klarheit gibt dann eine PCR.
- Virus-RNS nachweisbar: Eine erfolgreiche Therapie scheint quasi ausgeschlossen, von den 17 Patienten mit positiver PCR erreichte kein einziger eine anhaltende virologische Reaktion.
- PCR negativ: Bei Fortführung der Behandlung über weitere 24

Wochen konnte bei allen Patienten ein anhaltender Therapieerfolg erreicht werden.

Klinische Implikationen

„Zwar konnten die meisten Non-Responder schon nach vier Wochen identifiziert werden, aber erst nach 12 Wochen lassen sich robuste Empfehlungen geben. Ein Abfall der Viruslast um mehr als 2 Logarithmen hat sich nach unseren Erfahrungen als bester prädiktiver Wert erwiesen“, fasste Dr. McHutchison zusammen. „Wenn eine verlässliche Methode zur quantitativen RNS-Messung verfügbar ist, kann die Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin nach 12 Wochen abgebrochen werden, wenn nicht ein Abfall der Viruslast um 2 Logarithmen erreicht wurde. Andersherum ermöglicht eine verlässliche quantitative RNS-Analyse bereits nach 12 Wochen eine Vorhersage der anhaltenden Viruselimination.“

1 MP Manns et al., 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 (9286): 958–65

Satelliten-Symposium der Firma Schering Plough an der 37. Jahrestagung der Europäischen Vereinigung zum Studium der Leber (EASL): „New Insights and Initiatives in HCV with Tailored Pegylated Interferon Alfa-2b Therapy.“ 18. April 2002, Madrid, Spain.

PegIntron[®] (Peginterferon alfa-2b) und Rebetol[®] (Ribavirin) in der Kombinationstherapie der Hepatitis C. I: Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne dekompensierte Lebererkrankung. D: Rebetol[®]: 800 mg (<65 kg KG), 1000 mg (65–85 kg KG), 1200 mg (>85 kg KG) / Tag, in 2 Dosen (morgens und abends) in Kombination mit PegIntron[®] subkutan einmal pro Woche (1,5 µg/kg KG). KI: Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff, bekannte schwere Herzkrankheit, Schwangerschaft, Stillzeit, Hämoglobinopathien, schwächende Erkrankungen (inkl. chron. Niereninsuffizienz mit K_{Cr} <50 ml/min), Epilepsie u/o andere Beeinträchtigungen des ZNS, schwere psychiatrische Zustände (inkl. schwere Depressionen, Selbstmordgedanken), dekompensierte Leberzirrhose, immunsuppressive Behandlung, autoimmune Hepatitis, immunsupprimierte Patienten nach Transplantation, bestehende Schilddrüsenerkrankungen. Für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen. VM: Rebetol[®] Kapseln nicht als Monotherapie, nur in Kombination mit PegIntron[®] anwenden; Hämolyse; bekannte Lungenerkrankungen (Lungenfunktion überwachen); vorsichtig anwenden bei Gerinnungsstörungen und schwerer Myelosuppression; akute Überempfindlichkeitsreaktion; Leberfunktionsabnormalitäten (engmaschige Überwachung, ev. absetzen); ophthalmologische Störungen; Hyperglykämie (ev. Dosisanpassung); ZNS: Nicht anwenden bei bekannter psychiatr. Begleiterkrankung/psychiatrischer Störung; bekannte Herzkrankungen (Überwachen mittels EKG); vor Therapiebeginn: Standard-Bloodanalyse durchführen; Schwangerschaft unbedingt vermeiden. Schwangerschaft: Kategorie X. UW: Grippe-ähnliche Symptome, Müdigkeit, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Pruritus, Alopezie, Gewichtsabnahme, gastrointestinale Symptome, Anorexie, Myalgien/Arthralgien, Anämie, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Depression; Dyspnoe. Pack: Rebetol[®] 200 mg zu 84/140/168 Kapseln in Blistern; PegIntron[®]: Packungen zu je 4 Stechampullen Trockensubstanz zu 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg. Verkaufskategorie A. Weitere Informationen siehe im Supplementum Nr. 1 Arzneimittelkompendium der Schweiz 2002, Document „FastOnline“ <http://www.documed.ch/deutsch/index.html> oder www.essex.ch. Essex Chemie AG, 6005 Luzern.