



PEGYLIERTE INTERFERONE

Autorin: Dr. Irmgard Schiller- Frühwirth

Soweit in diesem Kontext personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich generell auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

1 Kurzbericht

In Österreich sind ca. 80 000 (0,5 bis 1% der Bevölkerung) Menschen chronisch mit dem Hepatitis- C -Virus (HCV) infiziert¹, nach 10 bis 20 Jahren kann es bei 20 bis 30 Prozent der chronisch Infizierten zur Leberzirrhose² kommen, die mit einem erhöhten Risiko für Ösophagusvarizenblutung, Aszites und hepatischer Enzephalopathie, sowie der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC)³ einhergeht.

Das Hauptziel in der Behandlung der Hepatitis C liegt in der Elimination der Hepatitis C Viruslast (HCV). Sind nach erfolgreicher Therapie keine HCV im Serum messbar (unter der Nachweisbarkeitsgrenze), spricht man von einer andauernden virologischen Antwort (sustained virological response= SVR).

Bisherige Studien zur Kombinationstherapie von Interferon Alpha und Ribavirin, einem Virustaticum, beruhen auf der Annahme, dass der Surrogatendpunkt der andauernden virologischen Antwort (Sustained Virological Response) als gesicherter Indikator für eine langandauernde Reduktion der zukünftigen Morbidität und Langzeitmortalität gelten kann.

Die therapeutische Indikation der pegylierten Interferone ist die Behandlung⁴ der histologisch nachgewiesenen chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen mit erhöhten Transaminasenwerten (alanine aminotransferase, ALT-SGPT) und positiver Serum Hepatitis C Viruslast (HCV-RNA) oder positivem Anti-HCV, einschließlich Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Als beste Behandlung gilt die kombinierte Anwendung mit Ribavirin.

Der wissenschaftlichen Beurteilung der EMEA 2002 zufolge ist pegyliertes Interferon in der Kombinationstherapie bei unbehandelten Patienten und bei Patienten, die ursprünglich auf eine Interferon Alpha Monotherapie angesprochen und nach Beendigung einen Rückfall erlitten haben, indiziert⁵. Die Gesamtbehandlungsdauer in Kombination mit Ribavirin beträgt mindestens 24 Wochen und bei Patienten mit hohem Rückfallsrisiko 48 Wochen, sofern nach 6 Monaten Therapieerfolg nachweisbar ist. Im Falle einer Monotherapie ist die empfohlene Behandlungsdauer 48 Wochen, sofern nach 6 Monaten Therapieerfolg nachweisbar ist.

Basierend auf den Ergebnissen der internationalen Studien sind antivirale Kombinationstherapien mit pegylierten oder nicht pegylierten Interferonen und Ribavirin als medizinisch effektiv zu bewerten und der Interferon-Monotherapie bezüglich der Effektivität überlegen.⁶ Pegylierte Interferone führen allerdings sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Ribavirin zu einer besseren Viruselimination, im Vergleich zu herkömmlichen nicht pegylierten Interferonen.

Die übermittelte COPILOT⁷ Studie "Comparison of therapy with peg-intron 0.5 mcg/kg versus colchicine 0.6 mg bid in 250 patients with cirrhosis and HCV" ist eine laufende randomisierte klinische Studie, mit vorläufigen Zwischenergebnissen nach

2 Jahren. Einschlusskriterien sind fortgeschrittene Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis C und ein fehlendes Ansprechen auf eine frühere Interferontherapie, Therapiearme sind entweder Colchicin oder niedrig dosiertes PegIntron. Anhand des vorliegenden Abstracts mit fehlenden detaillierten Angaben zu Einschluss- und Ausschlusskriterien und nur vorläufigen Ergebnissen kann zur Sinnhaftigkeit einer niedrig dosierten PegIntron Therapie keine Stellung genommen werden, endgültige Resultate liegen nicht vor.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine evidenzbasierte Therapieempfehlung zur Langzeittherapie in der Indikation der fortgeschrittenen Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis C mit pegylierten Interferonen nicht möglich, da keine gesicherten wissenschaftlichen Daten vorliegen.

Für die Langzeittherapie sind die pegylierten Interferone nicht zugelassen, eine Therapie außerhalb der zugelassenen Indikation sollte Studien vorbehalten sein.

2 Fragestellung

Es liegt ein Abstract mit vorläufigen Zwischenergebnissen der randomisierten kontrollierten Multicenter Studie vor : *Colchicine versus PEG-Intron long term (COPILOT) Trial: Interim Analysis of clinical outcomes at year 2*, präsentiert am 1.11.2004 in Boston auf der American Association of Study on Liver Diseases. Die Autoren sind Nezam Afdhal et.al.

Die laufende Studie findet sich im Cochrane Central Register of Controlled Trials Register.

Fragestellung: Ist eine Langzeittherapie von niedrig dosiertem pegyliertem Interferon in der Indikation einer chronischen Hepatitis C und Leberzirrhose indiziert?

3 Hepatitis C

Die Hepatitis C Virusinfektion führt zur entzündlichen Erkrankung der Leber⁸. Das Hepatitis C Virus (HCV) ist ein einsträngiges, sphärisches RNA-Virus aus der Familie der Flaviviren. HCV wird vor allem durch direkten Kontakt mit kontaminiertem Blut übertragen. In der Terminologie wird die akute von der chronischen Hepatitis C unterschieden. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel 2 bis 26 Wochen. Die akute HCV-Infektion verläuft in der Regel asymptomatisch oder mit milden Symptomen. Sind HCV-RNA und erhöhte Transaminasenwerte auch nach mehr als 6 Monaten noch im Blutserum nachzuweisen, liegt per definitionem eine chronische Hepatitis C vor, in bis zu 80 % der Fälle verläuft eine HCV-Infektion chronisch.⁹

Weltweit sind etwa 170 Millionen¹⁰, in Österreich sind ca. 80 000 (0,5 bis 1% der Bevölkerung) Menschen chronisch mit dem Hepatitis- C -Virus infiziert¹¹, nach 10 bis 20 Jahren kann es bei 20 bis 30 Prozent der chronisch Infizierten zur Leberzirrhose¹² kommen, die mit einem erhöhten Risiko für Ösophagusvarizenblutung, Aszites und hepatischer Enzephalopathie, sowie der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC)¹³ einhergeht. Von den HCV- Infizierten mit einer Leberzirrhose entwickeln etwa 1-4 % pro Jahr ein hepatozelluläres Karzinom. Jede dieser Folgeerkrankungen birgt ein sehr hohes Mortalitätsrisiko und eine Lebertransplantation ist für viele dieser Patienten die einzige lebensverlängernde Maßnahme.

Die chronische HCV-Infektion ist in Deutschland die häufigste Ursache für ein Leberzellkarzinom oder eine Lebertransplantation¹⁴.

Das Hauptziel in der Behandlung der Hepatitis C liegt in der Elimination der Hepatitis C Viruslast (HCV). Sind nach erfolgreicher Therapie keine HCV im Serum messbar (unter der Nachweisbarkeitsgrenze), spricht man von einer andauernden virologischen Antwort (sustained virological response= SVR).

Das Ansprechen auf Therapie hängt wesentlich vom Genotyp der HCV ab, bei Vorliegen von Genotyp 2 oder 3 ist die Chance einer andauernden virologischen Antwort größer als beim Genotyp 1, die Chance einer andauernden virologischen Antwort ist geringer bei zusätzlicher HIV Infektion, bei hoher Viruslast und bei Vorliegen einer Leberzirrhose.

4 Pegyliertes Interferon

Pegyliertes Interferon ist ein chemisch verändertes Interferon, es gibt zwei pegylierte Interferone mit geringen Unterschieden hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung, mit nahezu gleichem Wirkmechanismus und ähnlichem Nebenwirkungsprofil. PegIntron® ist ein pegyliertes Interferon alfa-2b, Pegasys® ist ein pegyliertes Interferon alfa-2a. Durch eine Kopplung des Interferonmoleküls mit Polyäthylenglykol (PEG) kann die Halbwertszeit des Interferons wesentlich verlängert werden, sodass eine einmalige Injektion pro Woche ausreicht, um effiziente Wirkspiegel während dieses Zeitraumes zu erzielen. Durch die Retardierung der Interferonpräparate werden eine konstantere Inhibition der Virusreplikation und dadurch eine Verdoppelung der Ansprechrate im Vergleich zu konventionellem Interferon erreicht.¹⁵ Die empfohlene Dosierung von PEG-Interferon Alpha 2a (Pegasys®) ist 180 µg pro Woche, PEG-Interferon alpha 2b (PegIntron®) wird abhängig vom Körpergewicht dosiert. Im Vergleich von 0,5, 1,0 und 1,5 µg/kg Körpergewicht pro Woche erwies sich 1,0 µg als optimale Dosis¹⁶.

Die therapeutische Indikation der pegylierten Interferone ist die Behandlung¹⁷ der histologisch nachgewiesenen chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen mit erhöhten Transaminasenwerten (alanine aminotransferase, ALT-SGPT) und positiver Serum Hepatitis C Viruslast (HCV-RNA) oder positivem Anti-HCV, einschließlich Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Als beste Behandlung gilt die kombinierte Anwendung mit Ribavirin, einem Virustaticum.

Der wissenschaftlichen Beurteilung der EMEA 2002 zufolge ist pegyliertes Interferon in der Kombinationstherapie bei unbehandelten Patienten und bei Patienten, die ursprünglich auf eine Interferon Alpha Monotherapie angesprochen und nach Beendigung einen Rückfall erlitten haben, indiziert¹⁸.

Es liegen Daten zur Kombinationstherapie von Interferon Alpha mit Ribavirin¹⁹ und Daten zur Kombinationstherapie von PEG-Interferonen mit Ribavirin vor²⁰, sowie zur Monotherapie mit retardierten, pegylierten Interferonen (PEG-Interferonen)²¹, die Indikation für eine PEG-Interferon-Monotherapie ist bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Ribavirin gegeben.

Als Responder (*sustained responder*) einer Therapie mit pegylierten Interferonen werden Patienten bezeichnet, die auf die Therapie ansprechen, solange die Therapie gegeben wird und auch nach deren Beendigung.

Als Non-Responder werden Patienten bezeichnet, die auf die Therapie überhaupt nicht ansprechen (*Complete non-responder*), oder ursprünglich auf die Therapie ansprechen und im weiteren Verlauf der Therapie nicht mehr ansprechen (*Breakthrough non-responders*) oder nach Beendigung der Therapie wieder einen Rückfall erleiden (*Relapser or transient responder*).

Die Hepatitis C Viruslast (HCV-RNA) im Serum ist 12 Wochen nach Therapiebeginn mit pegylierten Interferonen zu prüfen²², zur Identifikation von Respondern. Das Ausbleiben eines virologischen Langzeitansprechens war bei Patienten mit oder ohne Zirrhose, die mit PegIntron als Mono- oder als Kombinationstherapie behandelt wurden durch das Ausbleiben eines frühen virologischen Ansprechens vorhersagbar. Während der klinischen Studien wurde ein frühes virologisches Ansprechen definiert als HCV-RNA-Level unterhalb der Nachweisgrenze oder eine Reduktion des Virus-Titers um 99% des Ausgangswertes nach 12 Therapiewochen. Bei Patienten, die unter der Behandlung mit PegIntron kein frühes virologisches Ansprechen erreichten bestand nur eine geringe Aussicht (<3%) auf ein anhaltendes virologisches Ansprechen im weiteren Therapieverlauf. Bei diesen Patienten sollte ein Abbruch der antiviralen Therapie erwogen werden, besonders im nicht-zirrhosischen Stadium der Erkrankung²³.

Die Gesamtbehandlungsdauer in Kombination mit Ribavirin sind mindestens 24 Wochen, bei Patienten mit hohem Rückfallsrisiko (z.B. Genotyp 1, hohe Viruslast) 48 Wochen sofern nach 6 Monaten Therapieerfolg nachweisbar ist. Im Falle einer Monotherapie ist die empfohlene Behandlungsdauer 48 Wochen, sofern nach 6 Monaten Therapieerfolg nachweisbar ist. Pegylierte Interferone führen sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Ribavirin zu einer besseren Viruselimination, im Vergleich zu herkömmlichen Interferonen, allerdings zu einem deutlich höheren Preis. Direkte Vergleichsstudien zwischen Pegintron und Pegasys liegen nicht vor, sondern nur Vergleiche zur Standardtherapie.

Die Kombinationstherapie von pegylierten Interferonen und Ribavirin ist der Monotherapie ohne Ribavirin überlegen. Für die Kombinationstherapie liegt die Chance einer andauernden virologischen Antwort für Patienten mit Infektion mit HCV bei 45-50% bei Genotyp 1, und über 80% bei Genotyp 2 oder 3. Bei Monobehandlung mit pegylierten Interferonen liegt die Chance bei 15% bei Genotyp 1 und 35% bei Genotyp 2 oder 3. Bei Patienten mit HIV und HCV Infektion liegt die Rate einer andauernden virologischen Antwort unter einer Kombinationstherapie zwischen 14% und 29% für Genotyp 1, und 44% bis 73% für Genotyp 2 oder 3. Die Behandlung mit einer Monotherapie mit pegylierten Interferonen ohne Ribavirin wird für Patienten mit HIV und HCV Infektion nicht empfohlen.²⁴

Die häufigsten Nebenwirkungen²⁵ von pegylierten Interferonen sind grippeartige Symptome vor allem zu Beginn der Therapie, Thrombopenie, Leukopenie, depressive Verstimmung sowie die Induktion von Autoimmunphänomenen. Die häufigste Nebenwirkung von Ribavirin ist eine dosisabhängige Anämie, vor allem in den ersten sechs Wochen der Therapie. Außerdem ist eine potenzielle Teratogenität bei weiblichen und männlichen Patienten zu beachten.

5 Critical appraisal

Die COPILOT²⁶ Studie "Comparison of therapy with peg-intron 0.5 mcg/kg versus colchicine 0.6 mg bid in 250 patients with cirrhosis and HCV" ist eine laufende randomisierte klinische Studie, mit vorläufigen Ergebnissen nach 2 Jahren. Eingeschlossen wurden bisher 534 Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die auf eine frühere Interferontherapie nicht angesprochen haben, die entweder Colchicin oder niedrig dosiertes PEG-Intron erhalten. Primäre klinische Endpunkte sind Leberversagen, Tod, Ösophagusvarizenblutung, Lebertransplantation oder hepatozelluläres Karzinom. 83 Patienten (14%) haben die Studie abgebrochen, 38 Patienten (7%) beendeten die Therapie wegen Nebenwirkungen, davon 15 des Therapiearmes mit Colchicin und 23 des Therapiearmes mit PegIntron. Die vorläufigen Ergebnisse zeigen einen Benefit für niedrig dosiertes PegIntron gegenüber Colchicin in der Therapie der Leberzirrhose und der Verhinderung von Komplikationen nach 2 Jahren.

Anhand des vorliegenden Abstracts mit fehlenden detaillierten Angaben zu Einschluss- und Ausschlusskriterien und nur vorläufigen Ergebnissen kann zur Sinnhaftigkeit einer niedrig dosierten PegIntron Therapie keine Stellung genommen werden, endgültige Resultate liegen nicht vor.

Die HALT-C Studie ist eine weitere laufende randomisierte klinische Studie²⁷, die konzipiert wurde um festzustellen, ob Langzeittherapie mit Interferon über mehrere Jahre die Hepatitis C Viruslast senken, die Progression der Leberzirrhose, das Auftreten des hepatozellulären Karzinoms und damit die Notwendigkeit einer Lebertransplantation verhindern kann. In die Studie eingeschlossen werden Patienten, die auf eine frühere Interferontherapie nicht angesprochen haben. Sie erhalten pegyliertes Interferon alfa-2a und Ribavirin für 6 Monate. Patienten, die nach 6 Monaten Responder sind, erhalten weitere 6 Monate die Therapie. Patienten, die nach 6 Monaten Non Responder sind, können in einen Therapiearm mit Peginterferon alfa-2a oder einen „Therapiearm“ ohne Therapie für 3.5 Jahre randomisiert werden, Patienten in beiden Armen werden vierteljährlich kontrolliert. Die Studie läuft bis 2007, Resultate liegen daher nicht vor.

Diese laufenden Studien versuchen einen therapeutischen Effekt von pegylierten Interferonen in einer Langzeittherapie bei Non Respondern zu verifizieren oder zu falsifizieren, vor allem im Hinblick auf die Folgen der chronischen Hepatitis C, nämlich Leberzirrhose und ihre Folgeerkrankungen, vor allem dem hepatozellulären Karzinom.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine evidenzbasierte Therapieempfehlung zur Langzeittherapie bei Non Respondern mit pegylierten Interferonen nicht möglich.

Bisherige Studien zur Kombinationstherapie beruhen auf der Annahme, dass der Surrogatendpunkt der andauernden virologischen Antwort (Sustained Virological

Response) als gesicherter Indikator für eine langandauernde Reduktion der zukünftigen Morbidität und Langzeitmortalität gelten kann. Auch wenn dieses plausibel und wahrscheinlich erscheint, so sind nach Ansicht der Autoren des HTA Reports „Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland“²⁸ weitere Studien dazu erforderlich, um diese Annahme zu bestätigen.

6 Therapieempfehlungen

In der europäischen Richtlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) von 1999 wurde bislang für therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten mit chronischer Hepatitis C und persistent erhöhten Transaminasenwerten die antivirale Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin (Copegus®, Rebetol®) als Standardtherapie zur Viruselimination empfohlen. Bei Kontraindikation gegen Ribavirin wird eine Interferon-Monotherapie empfohlen.

Mittlerweile wurde eine neue Therapiestrategie in Deutschland zugelassen, die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon (Peginterferon) und Ribavirin. Diese Therapie verspricht eine höhere medizinische Wirksamkeit.^{29, 30}

Das Consensus Development Conference Statement hat zu folgenden Therapieempfehlungen geführt (National Institute of Health 2002): Therapienaive Patienten mit einer chronischen HCV Infektion vom Genotyp I sollen 48 Wochen mit einer Kombinationstherapie bestehend aus pegyliertem Interferon und Ribavirin, wenn keine Kontraindikation vorliegt, therapiert werden. Die Viruslast soll regelmäßig bestimmt und bei Nichtansprechen in einem Zeitraum von 12 Wochen soll die Therapie beendet werden. Patienten mit Genotyp 2 oder 3 sollen 24 Monate eine Kombinationstherapie bestehend aus pegyliertem Interferon und Ribavirin, wenn keine Kontraindikation vorliegt, erhalten.

Ein österreichisches Konsensusstatement zur Therapie der chronischen Hepatitis C liegt aus dem Jahr 1998 vor, allerdings finden in diesem die pegylierten Interferone noch keine Berücksichtigung (Ferenci et al. 1999)³¹

Der HTA Report „Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland“³² kommt zu der Schlussfolgerung, dass basierend auf internationaler Evidenz und einer eigenen entscheidungsanalytischen Evaluation für den deutschen Versorgungskontext alle untersuchten antiviralen Therapien für therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten im Vergleich zur Unterlassung einer antiviralen Therapie als medizinisch effektiv und kosteneffektiv einzustufen sind und dass die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin in ihrer medizinischen Effektivität den anderen Strategien überlegen und zudem im Vergleich zu anderen akzeptierten Maßnahmen in anderen medizinischen Bereichen als kosteneffektiv zu bewerten ist. Sie ist damit sowohl unter medizinischen als auch unter ökonomischen Gesichtspunkten für den Einsatz bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C zu empfehlen.

Der HTA Report „Chronische Hepatitis C - Implikationen für Therapie und ökonomischen Ressourceneinsatz in Österreich“³³ kommt zu der Schlussfolgerung, dass die Kombinationstherapie mit beiden pegylierten Interferonen sich in großen randomisierten Studien als effektiver im Vergleich zur Kombinationstherapie mit konventionellen Interferonen herausgestellt hat und dass die Kombinationstherapie

bei therapienaiven Patienten mit Peginterferon und Ribavirin in ihrer Effektivität anderen Strategien überlegen ist.

7 Zusammenfassung

Ist eine Langzeittherapie von niedrig dosiertem pegyliertem Interferon in der Indikation einer chronischen Hepatitis C und Leberzirrhose indiziert?

Die Hepatitis C Virusinfektion führt zur entzündlichen Erkrankung der Leber³⁴. Das Hepatitis C Virus (HCV) ist ein einsträngiges, sphärisches RNA-Virus aus der Familie der Flaviviren. HCV wird vor allem durch direkten Kontakt mit kontaminiertem Blut übertragen. In der Terminologie wird die akute von der chronischen Hepatitis C unterschieden. Die akute HCV-Infektion verläuft in der Regel asymptomatisch oder mit milden Symptomen. Sind nach mehr als 6 Monaten HCV-RNA und erhöhte Transaminasenwerte noch im Blutserum nachzuweisen, liegt per definitionem eine chronische Hepatitis C vor, in bis zu 80 % der Fälle verläuft eine HCV-Infektion chronisch.³⁵ in Österreich sind ca. 80 000 (0,5 bis 1% der Bevölkerung) Menschen chronisch mit dem Hepatitis- C -Virus (HCV) infiziert³⁶, nach 10 bis 20 Jahren kann es bei 20 bis 30 Prozent der chronisch Infizierten zur Leberzirrhose³⁷ kommen, die mit einem erhöhten Risiko für Ösophagusvarizenblutung, Aszites und hepatischer Enzephalopathie, sowie der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC)³⁸ einhergeht. Von den HCV- Infizierten mit einer Leberzirrhose entwickeln etwa 1-4 % pro Jahr ein hepatozelluläres Karzinom. Jede dieser Folgeerkrankungen birgt ein sehr hohes Mortalitätsrisiko und eine Lebertransplantation ist für viele dieser Patienten die einzige lebensverlängernde Maßnahme.

Das Hauptziel in der Behandlung der Hepatitis C liegt in der Elimination der Hepatitis C Viruslast. Sind nach erfolgreicher Therapie keine HCV im Serum messbar (unter der Nachweisbarkeitsgrenze), spricht man von einer andauernden virologischen Antwort (sustained virological response= SVR).

Pegyliertes Interferon ist ein chemisch verändertes Interferon, es gibt zwei pegylierte Interferone mit geringen Unterschieden hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung, mit nahezu gleichem Wirkmechanismus und ähnlichem Nebenwirkungsprofil. PegIntron® ist ein pegyliertes Interferon alfa-2b, Pegasys® ist ein pegyliertes Interferon alfa-2a. Durch eine Kopplung des Interferonmoleküls mit Polyäthylenglykol (PEG) kann die Halbwertszeit des Interferons wesentlich verlängert werden, sodass eine einmalige Injektion pro Woche ausreicht, um effiziente Wirkspiegel während dieses Zeitraumes zu erzielen.

Die therapeutische Indikation der pegylierten Interferone ist die Behandlung³⁹ der histologisch nachgewiesenen chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen mit erhöhten Transaminasenwerten (alanine aminotransferase, ALT-SGPT) und positiver Serum Hepatitis C Viruslast (HCV-RNA) oder positivem Anti-HCV, einschließlich Patienten mit kompensierter Leberzirrhose. Als beste Behandlung gilt die kombinierte Anwendung mit Ribavirin, einem Virustaticum.

Der wissenschaftlichen Beurteilung der EMEA 2002 zufolge ist pegyliertes Interferon in der Kombinationstherapie bei unbehandelten Patienten und bei Patienten, die ursprünglich auf eine Interferon Alpha Monotherapie angesprochen und nach Beendigung einen Rückfall erlitten haben, indiziert⁴⁰.

12 Wochen nach Therapiebeginn mit pegylierten Interferonen ist die Hepatitis C Viruslast (HCV-RNA) im Serum zu prüfen⁴¹, zur Identifikation von Respondern. Das Ausbleiben eines virologischen Langzeitansprechens war bei Patienten mit oder ohne Zirrhose, die mit PegIntron als Mono- oder als Kombinationstherapie behandelt wurden durch das Ausbleiben eines frühen virologischen Ansprechens vorhersagbar. Während der klinischen Studien wurde ein frühes virologisches Ansprechen definiert als HCV-RNA-Level unterhalb der Nachweisgrenze oder eine Reduktion des Virus-Titers um 99% des Ausgangswertes nach 12 Therapiewochen. Bei Patienten, die unter der Behandlung mit PegIntron kein frühes virologisches Ansprechen erreichten bestand nur eine geringe Aussicht (<3%) auf ein anhaltendes virologisches Ansprechen im weiteren Therapieverlauf. Bei diesen Patienten sollte ein Abbruch der antiviralen Therapie erwogen werden, besonders im nicht-zirrhosischen Stadium der Erkrankung⁴².

Die Gesamtbehandlungsdauer in Kombination mit Ribavirin sind mindestens 24 Wochen, bei Patienten mit hohem Rückfallsrisiko 48 Wochen, sofern nach 6 Monaten Therapieerfolg nachweisbar ist. Im Falle einer Monotherapie ist die empfohlene Behandlungsdauer 48 Wochen, sofern nach 6 Monaten Therapieerfolg nachweisbar ist.

Bisherige Studien zur Kombinationstherapie beruhen auf der Annahme, dass der Surrogatendpunkt der andauernden virologischen Antwort (Sustained Virological Response) als gesicherter Indikator für eine langandauernde Reduktion der zukünftigen Morbidität und Langzeitmortalität gelten kann. Auch wenn dieses plausibel und wahrscheinlich erscheint, so sind nach Ansicht der Autoren des HTA Reports „Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland“ weitere Studien dazu erforderlich, um diese Annahme zu bestätigen.

2 derzeit laufende Studien^{43, 44} versuchen einen therapeutischen Effekt von pegylierten Interferonen in einer Langzeittherapie bei Non Respondern zu verifizieren oder zu falsifizieren, vor allem im Hinblick auf die Folgen der chronischen Hepatitis C, nämlich Leberzirrhose und ihre Folgeerkrankungen, vor allem dem hepatozellulären Karzinom.

Basierend auf den Ergebnissen der evaluierten internationalen Studien sind antivirale Kombinationstherapien mit pegyliertem oder nicht pegyliertem Interferon und Ribavirin als medizinisch effektiv zu bewerten und der Interferon-Monotherapie bezüglich der Effektivität überlegen.⁴⁵ Pegylierte Interferone führen sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Ribavirin zu einer besseren Viruselimination, im Vergleich zu herkömmlichen Interferonen.

In der Therapie der chronischen Hepatitis C mit erhöhten Transaminasenwerten wird der Einsatz der Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin sowohl unter klinischen als auch unter ökonomischen Gesichtspunkten für die initiale Behandlung empfohlen, die damit den bisherigen Standard mit Interferon und Ribavirin ablöst.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine evidenzbasierte Therapieempfehlung zur Langzeittherapie bei Non Respondern mit pegylierten Interferonen nicht möglich, Langzeittherapien mit pegylierten Interferonen sollte Studien vorbehalten sein, da bisher weder gesicherte wissenschaftliche Daten noch eine Zulassung für diese Indikation vorliegen.

8 Literatur

¹ Österreichische Akademie der Wissenschaften, Institut für Technologiefolgen- Abschätzung HTA Report

Chronische Hepatitis C

Implikationen für Therapie und ökonomischen Ressourceneinsatz in Österreich

Autoren: Dr. med. Hans-Peter Dauben, Dr. med. Alric Rütter, Dr. med. Frank Warda

<http://www.oeaw.ac.at/ita/ebene5/d2-2b26.pdf>

² Anonymous: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. European Association for the Study of the Liver, Paris, 1999.

Di Bisceglie A, Goodman Z, Ishak K, Hoofnagle J, Melpolder J, Alter H: Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. In: *Hepatology* 14 (1991) 6, S. 969-974.

Hopf U, Moller B, Kuther D, Stemerowicz R, Lobeck H, Ludtke-Handjery A, Walter E, Blum H, Roggendorf M, Deinhardt F: Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). In: *J Hepatol* 10 (1990) 1, S. 69-76.

Koretz R, Abbey H, Coleman E, Gitnick G: Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. In: *Ann Int Med* 119 (1993) 2, S. 110-115.

Mattsson L: Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis: a 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. In: *Liver* 13 (1993), S. 274-278.

Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero M, Realdi G: Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. In: *J Hepatol* 16 (1992), S. 273-281.

³ Niederau C, Lange S, Heintges T et al.: Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687–1695

⁴<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Pegintron/Pegintron.htm>, aufgesucht am 27. 12.2004

<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/pegasys/pegasys.htm>, aufgesucht am 27.12.2004

⁵ Scientific discussion, PegIntron, EMEA 2002

⁶ Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information DAHTA@DIMDI

Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin

⁷ The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Comparison of therapy with peg-intron 0.5 mcg/kg versus colchicine 0.6 mg bid in 250 patients with cirrhosis and HCV: interim data from copilot [abstract].

Authors: Afdhal NH, Freilich B, Black M, Levine R, Brass C

⁸ Hepatitis C virus: epidemiology and transmission.

Heintges T, Wands JR.

Molecular Hepatology Laboratory, Massachusetts General Hospital Cancer Center, and Harvard Medical School, Charlestown 02129, USA.

Publication Types: Review / Review, Tutorial

PMID: 9303478 [PubMed - indexed for MEDLINE]

⁹ Alter H, Seeff L: Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. In: *Semin Liver Dis* 20 (2000) 1, S. 17-35.

¹⁰ Heintges T, Erhardt A, Niederau C, Häussinger D: Epidemiologie und Übertragungswege der Hepatitis C. In: Häussinger D, Niederau C, eds.: *Hepatitis C*. Berlin, Wien: Blackwell 2001; 80–104.

¹¹ <http://www.oeaw.ac.at/ita/ebene5/d2-2b26.pdf>

¹² Anonymous: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. European Association for the Study of the Liver, Paris, 1999.

Di Bisceglie A, Goodman Z, Ishak K, Hoofnagle J, Melpolder J, Alter H: Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. In: *Hepatology* 14 (1991) 6, S. 969-974.

- Hopf U, Moller B, Kuther D, Stemerowicz R, Lobeck H, Ludtke-Handjery A, Walter E, Blum H, Roggendorf M, Deinhardt F: Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). In: *J Hepatol* 10 (1990) 1, S. 69-76.
- Koretz R, Abbey H, Coleman E, Gitnick G: Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. In: *Ann Int Med* 119 (1993) 2, S. 110-115.
- Mattsson L: Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis: a 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. In: *Liver* 13 (1993), S. 274-278.
- Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero M, Realdi G: Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. In: *J Hepatol* 16 (1992), S. 273-281.
- ¹³ Niederau C, Lange S, Heintges T et al.: Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687–1695
- ¹⁴ Petry W, Heintges T, Hensel F et al.: Hepatocellular carcinoma in Germany. Epidemiology, etiology, clinical aspects and prognosis in 100 consecutive patients of a university clinic. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 1059–1067
- ¹⁵ Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al.: Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666–1672.
- ¹⁶ Lindsay KL, Trepo C, Heintges T et al.: A randomized, double-blind trial comparing peginterferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395–403.
- ¹⁷ <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Pegintron/Pegintron.htm>, aufgesucht am 27.12.2004 <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/pegasys/pegasys.htm>, aufgesucht am 27.12.2004
- ¹⁸ Scientific discussion, , PegIntron, EMEA 2002
- ¹⁹ Alter H, Seeff L: Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. In: *Semin Liver Dis* 20 (2000) 1, S. 17-35.
- ²⁰ Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC 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: 958–965
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK et al.: Pegylated (40 kDa) interferon alfa-2a (Pegasys) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 2001; 5 Suppl. 1: 55.
- ²¹ Heintges T, Erhardt A, Wenning M, Häussinger D: Pegyliertes (PEG)-Interferon: Eine neue Therapieoption bei chronischer Hepatitis C. *Dtsch Arztebl* 2001; 98: A 182–184 [Heft 4].
- ²² [http://sva_intranet.sva.sozvers.at/sva/Regel.nsf/f472d97d02091e86412568690058f19e/fdddc6b5146f05b6c1256c69004079d8/\\$FILE/pegintron%20kommentar.doc](http://sva_intranet.sva.sozvers.at/sva/Regel.nsf/f472d97d02091e86412568690058f19e/fdddc6b5146f05b6c1256c69004079d8/$FILE/pegintron%20kommentar.doc) Siehe Kommentar zu PegIntron, Medikamentenkataster
- ²³ http://sva_intranet.sva.sozvers.at/sva/Regel.nsf/f472d97d02091e86412568690058f19e/ff03c0dd9c7e4327c1256c69004079a3?OpenDocument&Highlight=0,pegasys
- ²⁴ pegylated interferon (Pegasys, PEG-Intron) <http://www.atdn.org/simple/pifn.html>
- ²⁵ McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al.: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–1492.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al.: Randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352: 1426– 1432.
- ²⁶ The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Comparison of therapy with peg-intron 0.5 mcg/kg versus colchicine 0.6 mg bid in 250 patients with cirrhosis and HCV: interim data from copilot [abstract].
Authors: Afdhal NH, Freilich B, Black M, Levine R, Brass C
- ²⁷ Current Controlled Trials
<http://www.controlled-trials.com/>
Long Term Interferon for Patients Who Did Not Clear Hepatitis C Virus with Standard Treatment Study

Type: Interventional

Study Design: Prevention, Randomized, Open Label, Parallel Assignment, Efficacy Study Official

Title: Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis Trial (HALT-C)

Further Study Details:

Study start: June 2000; Study completion: May 2007

Ages Eligible for Study: 18 Years and above, Genders Eligible for Study: Both

Inclusion Criteria: Age at entry at least 18 years, Positive for Hepatitis C, Previous treatment with any interferon or interferon and ribavirin for at least 3 months, Documented non-response to treatment with interferon, A liver biopsy demonstrating significant liver scarring.

Exclusion Criteria: No other liver disease, No unstable major medical diseases or conditions, No major complications of cirrhosis, No recent abuse of alcohol or illicit drugs.

²⁸ Health Technology Assessment

Schriftenreihe des DIMDI

Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland.

Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin

²⁹ Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marino G, Goncales F, Haeussinger 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. In: N Engl J Med 347 (2002) 13, S. 975- 982.

³⁰ Manns M, McHutchison J, Gordon S, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, Goodman Z, Koury K, Harvey J, Albrecht JK, 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. In: Lancet 358 (2001) 9286, S. 958-965

³¹ HTA Report

Chronische Hepatitis C

Implikationen für Therapie und ökonomischen Ressourceneinsatz in Österreich

<http://www.oeaw.ac.at/ita/ebene5/d2-2b26.pdf>

³² Health Technology Assessment

Schriftenreihe des DIMDI

Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland.

Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin.

³³ HTA Report

Chronische Hepatitis C

Implikationen für Therapie und ökonomischen Ressourceneinsatz in Österreich

<http://www.oeaw.ac.at/ita/ebene5/d2-2b26.pdf>

Autoren: Dr.med. Susanna Jonas, Dr.med. Wolfgang Jessner, Dr.med. Otto Rafetseder, Dr.phil. Claudia Wild

³⁴ Hepatitis C virus: epidemiology and transmission.

Heintges T, Wands JR.

Molecular Hepatology Laboratory, Massachusetts General Hospital Cancer Center, and Harvard Medical School, Charlestown 02129, USA.

Publication Types: Review / Review, Tutorial

PMID: 9303478 [PubMed - indexed for MEDLINE]

³⁵ Alter H, Seeff L: Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. In: Semin Liver Dis 20 (2000) 1, S. 17-35.

³⁶ HTA Report

Chronische Hepatitis C

Implikationen für Therapie und ökonomischen Ressourceneinsatz in Österreich

<http://www.oeaw.ac.at/ita/ebene5/d2-2b26.pdf>

³⁷ Anonymous: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. European Association for the Study of the Liver, Paris, 1999.

³⁸ Niederau C, Lange S, Heintges T et al.: Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687–1695

³⁹<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Pegintron/Pegintron.htm>, aufgesucht am 27.12.2004 <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/pegasys/pegasys.htm>, aufgesucht am 27.12.2004

⁴⁰ Scientific discussion, PegIntron, EMEA 2002

⁴¹[http://sva_intranet.sva.sozvers.at/sva/Regel.nsf/f472d97d02091e86412568690058f19e/fdddc6b5146f05b6c1256c69004079d8/\\$FILE/pegintron%20kommentar.doc](http://sva_intranet.sva.sozvers.at/sva/Regel.nsf/f472d97d02091e86412568690058f19e/fdddc6b5146f05b6c1256c69004079d8/$FILE/pegintron%20kommentar.doc) Siehe Kommentar zu PegIntron, Medikamentenkataster

⁴²http://sva_intranet.sva.sozvers.at/sva/Regel.nsf/f472d97d02091e86412568690058f19e/ff03c0dd9c7e4327c1256c69004079a3?OpenDocument&Highlight=0,pegasys

⁴³ Comparison of therapy with peg-intron 0.5 mcg/kg versus colchicine 0.6 mg bid in 250 patients with cirrhosis and HCV: interim data from copilot [abstract].

Authors: Afdhal NH, Freilich B, Black M, Levine R, Brass C

⁴⁴ Long Term Interferon for Patients Who Did Not Clear Hepatitis C Virus with Standard Treatment Study; Type: Interventional

⁴⁵ Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland.

Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon / Peginterferon und Ribavirin