

Hepatitis C: Peginterferon alpha-2b und alpha-2a ähnlich erfolgreich

Peginterferon alpha-2b auch in niedrigerer Dosis effektiv

Die IDEAL-Studie verglich die Standardtherapien mit den beiden Peginterferonen alpha-2b oder alpha-2a mit einer experimentellen niedrigeren Dosierung von Peginterferon alpha-2b, jeweils in Kombination mit Ribavirin, bei Hepatitis C mit Genotyp 1.

NEJM

Heute empfehlen Konsensus-Guidelines für die Therapie der chronischen Hepatitis C entweder Peginterferon alpha-2a (Pegasys®) oder Peginterferon alpha-2b (PegIntron®), jeweils zusammen mit dem Virostatikum Ribavirin (Copegus® bzw. Rebetol®). Die Empfehlung basierte bisher nur auf nicht vergleichenden Studien, die für beide Behandlungsregime ähnliche Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten lieferten. Die Studie Individualized Dosing Efficacy vs. Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy (IDEAL) will diese Lücke schliessen.

Methodik

An der IDEAL-Studie nahmen 118 Zentren in den USA teil, die zuvor noch nicht behandelte Patienten mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) vom häufigen, schwieriger zu behandelnden Genotyp 1 im Verhältnis 1:1:1 zu drei verschiedenen Therapieschemata randomisierte:

- Peginterferon (PegIF) alpha-2b in der Standarddosierung von 1,5 µg/kg Körpergewicht pro Woche plus Ribavirin in einer Dosierung von 800 bis 1400 mg pro Tag, die dem Körpergewicht in 4 Gewichtsgruppen angepasst wurde
- Peginterferon alpha-2b in einer niedrigen Dosierung von 1,0 µg/kg Körpergewicht pro Woche plus Ribavirin in einer Dosierung von 800 bis 1400 mg pro Tag, die dem Körpergewicht ebenfalls in 4 Gewichtsgruppen angepasst wurde
- Peginterferon alpha-2a in der Standarddosierung von 180 µg/kg pro Woche plus Ribavirin in einer Dosierung von 1000 oder 1200 mg pro Tag, die dem Körpergewicht in 2 Gewichtsgruppen (< 75 kg bzw. > 75 kg) angepasst wurde.

Die Therapie dauerte bis zu 48 Wochen, das Follow-up 24 Wochen. Als primärer Endpunkt war das anhaltende virologische Ansprechen (nicht nachweisbare HCV-RNA-Spiegel 24 Wochen nach Therapieende) definiert. Sekundäre Endpunkte umfassten die Rate des virologischen Ansprechens während der Behandlungsphase sowie Rückfallraten (d.h. HCV-RNA bei Behandlungsende nicht nachweisbar, aber Wiederauftreten nachweisbarer Spiegel während des Follow-ups). Als primäre Vergleiche waren diejenigen zwischen Standard- und Niedrigdosierung von PegIF alpha-2b sowie zwischen den Standarddosierungen von PegIF alpha-2b und alpha-2a definiert. Die Untersuchung war als «superiority study» zum Nachweis klinisch

bedeutsamer Differenzen zwischen den Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens in den drei Behandlungsarmen angelegt.

Ergebnisse

Unter den 3070 Patienten lagen die Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens in den drei Behandlungsarmen ähnlich, es ergaben sich also keine statistisch signifikanten Unterschiede:

- Standarddosierung PegIF alpha-2: 39,8%
- Niedrigdosierung PegIF alpha-2b: 38,0%
- Standarddosierung PegIF alpha-2a: 40,9%

Den Unterschied in den Ansprechraten zwischen der Standard- und der Niedrigdosierung von PegIF alpha-2b berechnen die Autoren mit 1,8 Prozent (95%-Konfidenzintervall [KI] -2,3–6,0), denjenigen zwischen der Standarddosierung von PegIF alpha-2b und PegIF alpha-2a mit -1,1 Prozent (95%-KI -5,3–3,0).

Als Rückfallraten ergaben sich in den drei Gruppen:

- Standarddosierung PegIF alpha-2: 23,5% (95%-KI 19,9–27,2)
- Niedrigdosierung PegIF alpha-2b: 20,0% (95%-KI 16,4–23,6)
- Standarddosierung PegIF alpha-2a: 31,5% (95%-KI 27,9–35,2)

Das Sicherheitsprofil bezeichnen die Autoren als in den drei Gruppen ähnlich. Schwere Nebenwirkungen kamen bei 8,6 bis 11,7 Prozent der Patienten vor. Bei den Patienten, die während der Behandlung rasch ansprachen, wurde ein anhaltendes virologisches Ansprechen in

..... Merksätze

- Bei Patienten mit Hepatitis-C vom Genotyp 1 unterschieden sich die Raten des anhaltenden virologischen Ansprechens (sustained virologic response) zwischen den beiden Peginterferon-Therapieschemata und zwischen den beiden Dosierungen von Peginterferon alpha-2b nicht signifikant.

.....

KOMMENTAR

Dr. med. Philip Bruggmann
ARUD, Zürich



Bei der IDEAL-Studie ist viel über die Versuchs-anordnung diskutiert worden. Tatsächlich ist das Ribavirin-Management bei

In Zukunft sind wohl auch niedrigere Dosierungen und kürzere Therapiedauern möglich

den zwei Behandlungsregimes nicht vergleichbar, da die Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen nicht gleich vorgenommen wurden. Dies verfälscht den direkten Vergleich der beiden Interferone. Es wurden somit zwei Therapieregime, aber nicht zwei Interferone miteinander verglichen. Zwar zeigten die beiden Therapieregime unterschiedliche Verläufe beim Ansprechen zu Behandlungsende und bei den Rückfallraten, entscheidend ist aber das anhaltende virologische Ansprechen sechs Monate nach Behandlungsende, und dieses ist für beide Therapieregime dasselbe. Für

den Therapieerfolg wichtig war das Auftreten einer Anämie. Dies lässt sich als indirekter Hinweis auf hohe Ribavirinspiegel verstehen, die für das Ansprechen auf die Behandlung wichtig sind. In Zukunft werden wir wohl häufiger die Ribavirinspiegel bestimmen und die Dosierung danach und weniger nach dem Körpergewicht ausrichten. Spannend ist ausserdem die Aussage zu den beiden hier ebenfalls miteinander verglichenen Dosierungen von

Peginterferon alpha-2b, die daraufhindeutet, dass man eventuell auch mit kleineren Dosen gleich erfolgreich therapieren kann. Dies ist eine wertvolle Erkenntnis, da kleinere Interferondosen mit weniger Nebenwirkungen einhergehen und auch die Therapiekosten geringer ausfallen. Die zweite wertvolle Erkenntnis betrifft den zeitlichen Verlauf des Ansprechens auf die Therapie. Wenn nach vier Wochen das Therapieansprechen gut ist, kann die Behandlungsdauer verkürzt werden, was wiederum Nebenwirkungen und Kosten günstig beeinflusst. ■

86,2 Prozent (HCV-RNA nicht nachweisbar nach 4 Wo) beziehungsweise 78,7 Prozent (HCV-RNA nicht nachweisbar nach 12 Wo) verzeichnet.

Diskussion

Die Autoren bezeichnen das mit den anderen Behandlungsarmen vergleichbare anhaltende virologische Ansprechen unter der Niedrigdosierung von PegIF alpha-2b als unerwarteten Befund. In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen war ein anhaltendes virologisches Ansprechen bei Afroamerikanern, bei Patienten mit fortgeschrittener

Leberfibrose und Steatose sowie bei hohem Ausgangsspiegel der HCV-RNA seltener. Offenbar entscheidet sich schon sehr früh nach Behandlungsbeginn, wer von der Therapie profitieren wird. Von denjenigen 10 Prozent der Patienten, deren HCV-RNA nach 4 Therapiewochen nicht mehr nachweisbar war, hatten 86 Prozent ein anhaltendes virologisches Ansprechen, unter den 24 Prozent mit nur minimaler HCV-RNA-Abnahme in der Therapiefrühphase war die Wahrscheinlichkeit für das günstige virologische Behandlungsergebnis mit 5 Prozent nur noch sehr klein. Auch war unter den

Patienten, die erst nach 24 Wochen nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel hatten, die Rückfallrate mit 50 Prozent sehr hoch, während sie bei denjenigen, die schon nach 4 Behandlungswochen angesprochen hatten, unter 10 Prozent blieb.

Eine höhere Ribavirinexposition unter Therapie war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen assoziiert. Die Patienten unter PegIF alpha-2b erhielten insgesamt etwas weniger hohe Ribavirindosen. Überraschenderweise schien aber eine Reduktion der Ribavirindosis wegen Anämie, die bei 30 Prozent der Patienten notwendig war, die Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes virologisches Ansprechen nicht zu vermindern. Die Daten weisen darauf hin, dass die initiale Ribavirindosis mindestens 13 mg/kg pro Tag betragen sollte und dass eine anämiebedingte Dosisreduktion die Sicherheit beeinflusst, ohne den Behandlungserfolg aufs Spiel zu setzen. Die Autoren weisen ausserdem ausdrücklich darauf hin, dass angesichts unterschiedlicher Ribavirindosen in der IDEAL-Studie nicht die beiden Peginterferontypen verglichen wurden, sondern die Behandlungsregime. Überdies konnte die Studie nicht doppelblind geführt werden, da sich die galenischen Zubereitungen (lyophilisiertes Pulver bei PegIF alpha-2b und Lösung bei PegIF alpha-2a) für Arzt und Patient deutlich unterscheiden. ■

John G. Hutchinson et al. for the IDEAL Study Team: Peginterferon alpha-2b or alpha-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *NEJM* 2009; 361: 580-593.

Interessenlage: Die Studie wurde von Schering-Plough finanziert.

Halid Bas