

### Zusammenfassung

Als weiteren Fortschritt in der Behandlung der Hepatitis C ist es innerhalb der letzten Monate zur Einführung von pegyliertem Interferon zur Behandlung der Hepatitis C gekommen. Durch die Bindung von Interferon  $\alpha$  an Polyethylenglykol (PEG), auch als Pegylierung bezeichnet, gelingt eine optimierte Pharmakokinetik, die eine einmal pro Woche zu verabreichende Therapieform ermöglicht. Erste Studienergebnisse zu den virologischen Ansprechraten zum Einsatz von pegyliertem Interferon plus Ribavirin im Vergleich zu dem Therapieansprechen von nicht modifiziertem Interferon plus Ribavirin konnten ein deutlich besseres Therapieansprechen unter der neuen Kombinationstherapie aufzeigen. Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen pegyliertem Interferon plus Ribavirin und der bisherigen Standardtherapie. Unter Berücksichtigung der vereinfachten Therapiebedingungen mit nur einer subkutanen Spritze/Woche und der besseren antiviralen Wirksamkeit ist die Behandlung mit pegyliertem Interferon  $\alpha$  und Ribavirin die neue Standardtherapie der Hepatitis C geworden.

### Schlüsselwörter

Hepatitis C · PEG-Interferone · Ribavirin

### Abstract

With the introduction of pegylated interferon  $\alpha$  for treatment of hepatitis C major advances have been achieved for improving treatment options in hepatitis C. The addition of a polyethylene glycol molecule to interferon produces a biologically active molecule with a longer half-life than the natural molecule and more favorable pharmacokinetics; these characteristics allow dosing once a week which is much more convenient. First studies comparing sustained virological response rates under the new combination therapy with pegylated interferon  $\alpha$  plus ribavirin versus non-modified interferon  $\alpha$  plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C clearly demonstrated superior virological response rates for the new combination therapy. This benefit was most likely to be achieved in patients with HCV genotype I infections. With regard to adverse events there were no significant differences between treatment with pegylated interferon plus ribavirin or the standard therapy with interferon plus ribavirin. In conclusion the improved virological response rate and much more convenient administration schedule of pegylated interferon  $\alpha$  and ribavirin once a week will replace the current standard therapy of interferon  $\alpha$  plus ribavirin for treatment of hepatitis C.

### Key words

Hepatitis C · PEG-Interferon · Ribavirin

### Einleitung

Die Pharmakokinetik der so genannten Standardinterferone, d. h. das nicht modifizierte Interferon  $\alpha$ -2a oder Interferon  $\alpha$ -2b, ist zur Supprimierung der Virusreplikation bei einer Hepatitis-C-Infektion denkbar ungeeignet. Standardinterferone sind nämlich

durch eine sehr kurze Halbwertszeit gekennzeichnet, so dass es charakteristischerweise zu kurzfristig hohen Plasmakonzentrationen kommt, aber an den therapiefreien Tagen bei dem üblichen 3·3 Millionen-IE-Schema, also dienstags, donnerstags und Wochenende, kein wirksamer Interferonspiegel im Blut vorliegt (Abb. 1). Zusätzlich ist vorstellbar, dass durch die immer wieder

### Institutsangaben

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I, Universität Bonn

### Korrespondenzadresse

PD Dr. J. K. Rockstroh · Medizinische Universitätsklinik I · Sigmund-Freud-Straße 25 · 53105 Bonn ·  
E-mail: rockstroh@uni-bonn.de

### Bibliografie

Suchttherapie Supplement 2002; 3: S45–S48 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1439-9903

kurzfristigen hohen Plasmakonzentrationen (unter Berücksichtigung der Dosisabhängigkeit bei Interferon-induzierten Nebenwirkungen) Intensität und Ausmaß verschiedener Interferon-assoziiierter Nebenwirkungen entsprechend ungünstig beeinflusst werden. Unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften der Standardinterferone umfassten weitergehende Forschungsbemühungen hinsichtlich pharmakokinetisch verbesserter Interferone vor allen Dingen die Entwicklung von Interferonen, die einen kontinuierlich hohen Wirkstoffspiegel bieten und außerdem nur einmal wöchentlich appliziert werden müssen (Abb. 1). Grundvoraussetzung für eine derartige Weiterentwicklung war eine entsprechend sehr lange Halbwertszeit der zu entwickelnden Interferonart. Idealerweise würden solche Interferone die Virusreplikation des Hepatitis-C-Virus ununterbrochen supprimieren, was letztendlich in höhere dauerhafte Ansprechraten münden könnte. Mittlerweile liegen zwei pharmakokinetisch weiterentwickelte pegylierte Interferone, Interferon  $\alpha$ -2a und Interferon  $\alpha$ -2b, vor. In der nachfolgenden Über-

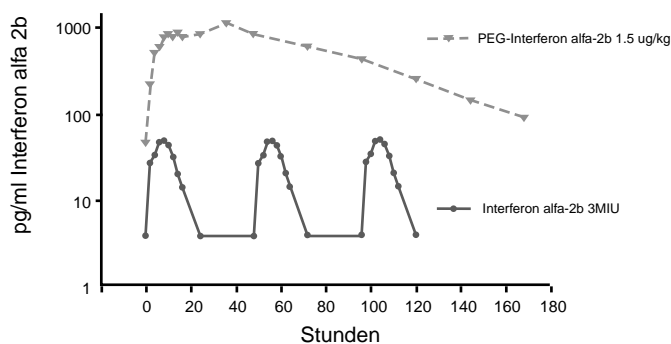


Abb. 1 Pharmakokinetik retardierter (PEG-Interferon  $\alpha$ -2b) und nicht retardierter (Interferon  $\alpha$ -2b) Interferone.

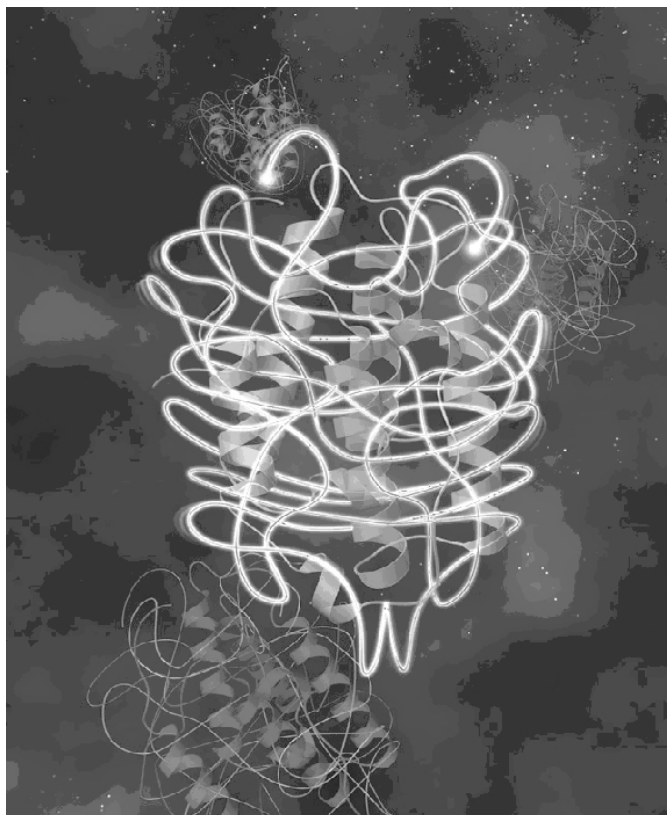


Abb. 2a Molekül des verzweigten pegylierten Interferons  $\alpha$ -2a.

sicht soll auf die entsprechenden Eigenschaften und erste Studienergebnisse zur Mono- und Kombinationstherapie der beiden pegylierten Interferone eingegangen werden.

### Pegylierung von Interferon $\alpha$

Durch die Bindung von Interferon  $\alpha$  an Polyethylenglykol (PEG) gelang die gewünschte Optimierung der Pharmakokinetik des bisherigen  $\alpha$ -Interferons. Hierbei wird das  $\alpha$ -Interferon-Protein durch Polyethylenglykol quasi wie in einer Klarsichthülle vor dem enzymatischen Abbau geschützt, wodurch sich die Halbwertszeit erheblich verlängert, allerdings je nach Art der verwandten PEG-Kette in unterschiedlichem Ausmaß. In Abb. 2 sind die entsprechenden Moleküle der beiden PEG-Interferone dargestellt. Für Interferon  $\alpha$ -2b wurde ein lineares PEG mit einem Molekulargewicht von 12 kDalton (Abb. 2a) gewählt, wodurch sich die Halbwertszeit von Interferon  $\alpha$ -2b auf etwa 30–40 Stunden verlängern ließ. Für Interferon  $\alpha$ -2a wählte man ein verzweigtes PEG mit einem Molekulargewicht von 40 kDalton (Abb. 2b) und man erreicht auf diese Weise eine Halbwertszeit von etwa 60–80 Stunden.

### Studienergebnisse zur Monotherapie der Hepatitis C mit PEG-Interferonen

Für die Monotherapie mit beiden PEG-Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C konnte in vergleichenden Untersuchungen die Überlegenheit des jeweiligen PEG-Interferons gegenüber einer Standardbehandlung mit 3 Mio. Einheiten Interferon 3 x pro Woche nachgewiesen werden. In einer kombinierten vierarmigen Phase-II/III-Studie mit Interferon  $\alpha$ -2b erhielten 1219 HCV-infizierte Patienten entweder 0,5, 1,0 oder 1,5  $\mu$ g/kg Körpergewicht PEG-Interferon  $\alpha$ -2b 1 x pro Woche oder 3 Mio.

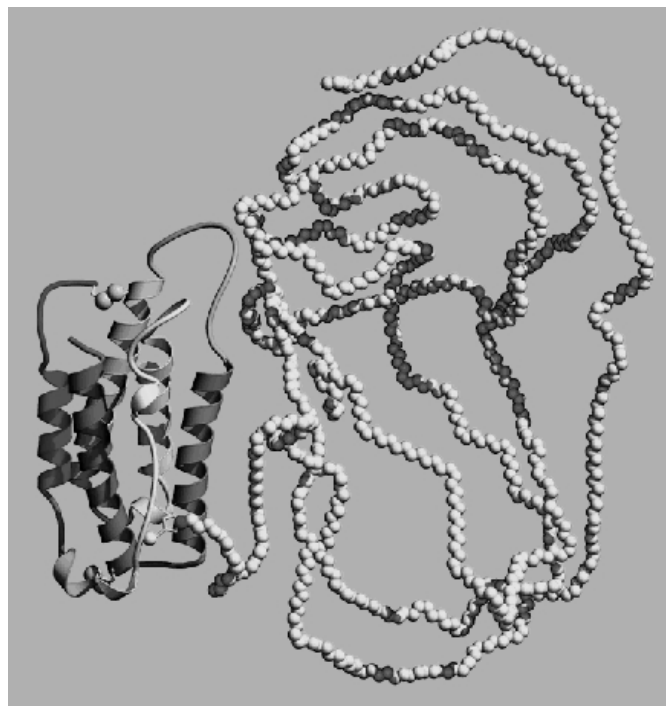


Abb. 2b Molekül des linearen pegylierten Interferons  $\alpha$ -2b.

IU Standardinterferon  $\alpha$ -2b 3 x pro Woche für ein Jahr verabreicht. Zu einem dauerhaften Ansprechen (definiert als negative HCV-PCR 24 Wochen nach Therapieende) unter dem Standardinterferon kam es bei 12% der Patienten, demgegenüber betrug die Ansprechrate unter 1,0  $\mu$ g/kg PEG-Interferon  $\alpha$ -2b 25%, unter 1,5  $\mu$ g/kg PEG-Interferon  $\alpha$ -2b betrug die Ansprechrate 23% [1]. In einer weiteren Phase-III-Studie wurden klinische Wirksamkeit und Sicherheit von PEG-Interferon  $\alpha$ -2a verglichen mit dem Standardinterferon  $\alpha$ -2a bei der initialen Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C. Innerhalb der zweiarmligen Studie erhielten insgesamt 531 Patienten entweder 180  $\mu$ g PEG-IFN  $\alpha$ -2a 1 x wöchentlich subkutan über 48 Wochen oder nicht modifiziertes IFN  $\alpha$ -2a (während der ersten 12 Wochen 6 Mio. Einheiten (IU) 3 x wöchentlich, danach über 36 Wochen 3 Mio. IU 3 x wöchentlich). Das Ergebnis der Intent-to-treat-Analyse zeigte am Ende der Nachbeobachtungsphase (Woche 72) ein deutlich besseres Ansprechen unter PEG-Interferon  $\alpha$ -2a mit 39% der Patienten, die eine anhaltende Senkung der Viruslast aufwiesen, gegenüber nur 19% unter dem nicht modifizierten Interferon  $\alpha$ -2a-Präparat ( $p = 0,001$ ) [2]. Beide Behandlungsgruppen waren vergleichbar hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen.

### Studienergebnisse zur Therapie der Hepatitis B mit PEG-Interferonen

Mittlerweile liegen in Abstract-Form auch die ersten Daten zum Einsatz von PEG-Interferon  $\alpha$ -2a zur Behandlung der chronischen Hepatitis B vor [3]. Innerhalb dieser ersten Pilotstudie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer 24-wöchigen Behandlung von 3 verschiedenen Dosierungen (90, 180 und 270  $\mu$ g) von 40 kDalton PEG-Interferon  $\alpha$ -2a 1 x wöchentlich versus Roferon (4,5 Mio. IU 3 x pro Woche) zur Behandlung der chronischen Hepatitis B untersucht. Insgesamt wurden 194 Erwachsene, die bislang keine Interferonbehandlung erhalten hatten und weniger als sechs Monate Nukleosidanaloga aufwiesen, in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wiesen ein HBs-Antigen, ein HBe-Antigen und messbare HBV-DNA sowie in der Histologie Zeichen einer chronischen Hepatitis-B-Infektion und erhöhte Lebertransaminasen auf. Es erfolgte eine Randomisierung in vier Armen: Roferon 4,5 Mio. IU 3 x wöchentlich oder PEG-Interferon  $\alpha$ -2a 90, 180 oder 270  $\mu$ g 1 x pro Woche. Zwischenanalysen zeigten eine schnellere und signifikant stärkere Abnahme der quantitativen HBe-AG-Spiegel sowie eine größere Abnahme der HBV-DNA unter dem PEG-Interferonarm im Vergleich zu der Therapie mit Roferon [3].

### Studienergebnisse zur Kombinationstherapie der Hepatitis C mit PEG-Interferonen und Ribavirin

Unter der Therapie mit Interferon  $\alpha$ -2b plus Ribavirin konnten anhaltende virologische Ansprechraten von um die 40% bei der Behandlung der Hepatitis C erreicht werden. Mit Verfügbarkeit der pegylierten Interferone erfolgten entsprechende Untersuchungen, um zu evaluieren, ob sich mit der Kombination aus PEG-Interferon und Ribavirin eine weitere Verbesserung der Ansprechraten erreichen lässt. In einer großen multinationalen Studie wurden 1530 Patienten mit chronischer Hepatitis C entweder zu Interferon  $\alpha$ -2b 3 Mio. Einheiten s.c. 3 x pro Woche plus 1000

bis 1200 mg Ribavirin pro Tag oral, PEG-Interferon  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg 1 x pro Woche plus 800 mg Ribavirin pro Tag oral oder PEG-Interferon  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg pro Woche für 4 Wochen, dann 0,5  $\mu$ g/kg pro Woche s.c. plus Ribavirin 1000–1200 mg pro Tag für 48 Wochen randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war die anhaltende virologische Responderate (definiert als nicht nachweisbare Hepatitis-C-Virus-RNA im Serum 24 Wochen nach Beendigung der 48-wöchigen Kombinationstherapie [4]. Unter der Kombination von Ribavirin und der höheren Dosis PEG-Interferon ergab sich eine signifikant höhere anhaltende virologische Responderate (54%) als bei der niedrigeren PEG-Interferon-Dosis-Gruppe (47%), oder in der Standardinterferon-Gruppe (47%) (Abb. 3). Insbesondere Patienten mit HCV-Genotyp I wiesen eine besonders ausgeprägte Besserung der anhaltenden Ansprechrate von 42% versus 34% im niedrig dosierten PEG-Interferon/Ribavirin- und nur 33% im Standardinterferon/Ribavirin-Arm auf. Patienten mit Genotyp II und III sprachen zu fast 80% in allen drei Behandlungsarten an. Weitere Subanalysen zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften virologischen Ansprechens auch von der Ribavirin-Dosis abhängt, so dass dementsprechend auf eine gewichtsadaptierte Ribavirin-Gabe bei einem entsprechenden Behandlungsversuch zu achten ist.

Die Ergebnisse zur Kombinationstherapie mit verzweigtem PEG-40-kDalton-Interferon  $\alpha$ -2a plus Ribavirin sind bislang erst in Abstract-Form vorgestellt worden [5]. Nach 48-wöchiger Therapie und sechsmonatiger Nachbeobachtung wurde für nicht pegyliertes Interferon  $\alpha$ -2b (3 Mio. IU 3 x wöchentlich) plus Ribavirin bei 45% der Patienten ein dauerhaftes virologisches Ansprechen registriert. Die Monotherapie mit 180  $\mu$ g verzweigtem PEG-40-kDalton-Interferon  $\alpha$ -2a (plus Placebo) führte bei 30% der Patienten zu einem dauerhaften Verschwinden des Virus; und mit der Kombination von 180  $\mu$ g verzweigtem PEG-40-kDalton-Interferon  $\alpha$ -2a plus Ribavirin (1000–1200 mg täglich) konnte bei 56% der Patienten ein virologisches Ansprechen erreicht werden. Erneut zeigte sich insbesondere ein Vorteil bei Patienten mit Genotyp I. Hinsichtlich der Nebenwirkungen konnte in dieser Studie aufgezeigt werden, dass es unter PEG-Interferon  $\alpha$ -2a in Kombination mit Ribavirin zu signifikant weniger Nebenwirkungen (Depression, Fieber, Müdigkeit, Reaktion an der Einstichstelle) kam als unter Interferon  $\alpha$ -2b plus Ribavirin.

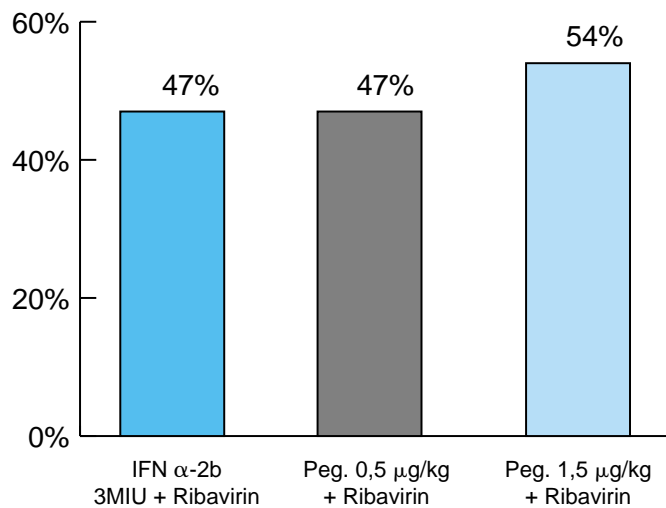


Abb. 3 Dauerhafte Ansprechraten bei Hepatitis C mit PEG-IFN  $\alpha$ -2b + Ribavirin versus nicht modifiziertem Interferon  $\alpha$ -2b + Ribavirin.

Weitergehende Untersuchungen zur Lebensqualität und Arbeitskraft unter einer PEG-40-kDalton-Interferon- $\alpha$ -2a-Behandlung versus einer nicht modifizierten Interferon- $\alpha$ -2a-Behandlung plus Ribavirin wiesen eine deutlich bessere Lebensqualität und besseren Erhalt der Arbeitskraft bzw. Leistung bei den Patienten, die mit PEG-Interferon behandelt wurden, auf. Die Anzahl der durchschnittlichen wöchentlichen Arbeitsstunden, die aufgrund von gesundheitlichen Problemen unter der Hepatitis-Behandlung nicht wahrgenommen werden konnten, betrug bei den Patienten, die mit dem pegyliertem Interferon behandelt wurden, 0,2 Stunden pro Woche gegenüber 8,7 Stunden bei den Patienten mit der Interferon/Ribavirin-Kombinationsbehandlung [6].

### Schlussbemerkung

Durch die Pegylierung von Interferonen wurde ein entscheidender Fortschritt erzielt. Erste Ergebnisse zum Einsatz der pegylierten Interferone zur Behandlung der Hepatitis B und C weisen auf verbesserte virologische Ansprechraten hin. Gleichzeitig zeigen sich vergleichbare, wenn nicht sogar geringere Nebenwirkungsraten unter den neuen Therapieformen. Die günstigen Auswirkungen des pegylierten Interferons auf die Compliance und der damit verbundene verbesserte Anwendungskomfort der Interferon-Therapie für den Patienten weisen klare Vorteile auf und konnten in Ansätzen bereits als Verbesserung der Lebensqualität unter der Interferon-Behandlung dokumentiert werden. Pegylierte Interferone in Kombination mit Ribavirin können als neue

Standardtherapien bei der Behandlung der Hepatitis C angesehen werden. Für die Hepatitis B fehlen noch die abschließenden Auswertungen aus den laufenden Studien, bevor auch hier ein entsprechender Standardwechsel vollzogen werden kann.

### Literatur

- <sup>1</sup> Lindsay KL, Trepo C, Heintges T et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon  $\alpha$ -2b to interferon  $\alpha$ -2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395 – 403
- <sup>2</sup> Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al. PEG-interferon  $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 2000; 343: 1666 – 1672
- <sup>3</sup> Cooksley WEG, Piratvisuth T, Wang YJ et al. 40 kda peginterferon alfa-2a: efficacy and safety results from a phase II, randomized, actively controlled, multicenter study in the treatment of HBeAG positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 349A
- <sup>4</sup> Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. PEG-interferon  $\alpha$ -2b plus Ribavirin compared with Interferon  $\alpha$ -2b plus Ribavirin for initial treatment for chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958 – 965
- <sup>5</sup> Fried MW, Schiffman ML, Reddy RK et al. Pegylated (40 kDa) interferon  $\alpha$ -2a in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 2001; 120 (Suppl 1): 55
- <sup>6</sup> Perrillo RP, Thuluvath PJ, Rothstein K et al. Improved work productivity, safety, and quality of life with pegylated (40 kDa) interferon alfa 2a therapy in the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 362a