

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa plus Ribavirin

Weltweit sind ca. 100 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert, von denen 50 bis 70% eine chronische Hepatitis und 15 bis 20% allmählich eine Leberzirrhose entwickeln. Als Standardtherapie für die chronische Hepatitis C ist bisher Interferon alfa etabliert (1). Etwa 40% sprechen zunächst auf diese Therapie an. Es kommt aber bei den meisten danach zu einem Rezidiv. Nur 15 bis 20% der Patienten mit chronischer Hepatitis C reagieren anhaltend virologisch auf die Interferon-Therapie.

Drei jüngst publizierte Studien untersuchten die Vorteile einer Kombinationstherapie gegenüber der bisher etablierten Standardtherapie. Dabei wurde Interferon mit dem Nukosidanalogon Ribavirin kombiniert. Ribavirin hat in vitro Aktivität gegen verschiedene RNA- und DNA-Viren. Bei Monotherapie der chronischen Hepatitis C führte Ribavirin zur Normalisierung der Transaminasen, hatte jedoch keinen antiviralen Effekt. Die häufigste Nebenwirkung ist eine reversible hämolytische Anämie.

Im Rahmen einer multizentrischen Studie wurde bei 912 Patienten mit chronischer Hepatitis C die Initialbehandlung randomisiert 24 oder 48 Wochen lang mit 3mal 3 Mio. IE Interferon alfa-2b/Woche s.c. allein oder in Kombination mit Ribavirin (1000 bis 1200 mg/d) oral durchgeführt (2). Die Wirksamkeit wurde anhand von Messungen der viralen Hepatitis-C-RNA-Spiegel und der Transaminasen im Serum sowie durch Leberbiopsie beurteilt. Das virologische Ansprechen war als nicht mehr nachweisbare HCV-RNA definiert. Zum Therapieende hatten 6% bzw. 13% unter Monotherapie mit Interferon eine virologische Antwort im Vergleich zu 31% bzw. 38% bei Kombinationstherapie ($p < 0,001$). Ein Hb-Abfall auf weniger als 10 g/dl machte bei 8% der Patienten, die Ribavirin erhielten, eine Dosisreduktion des Ribavirin erforderlich. In einem ähnlichen Studiendesign wurden 832 Patienten multizentrisch in eine Untersuchung zur Initialtherapie der chronischen Hepatitis C eingeschlossen (3). Auch hier gab es hochsignifikante Unterschiede in der anhaltenden virologischen Antwort 24 Wochen nach Therapieende. Unter der Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sprachen 43% (bei 48 Wochen Therapiedauer) bzw. 35% (bei 24 Wochen Therapiedauer) virologisch an, im Vergleich zu 19% bei Interferon-Monotherapie (bei 48 Wochen Therapiedauer; $p < 0,001$). Eine weitere Studie untersuchte das Ansprechen von Patienten mit chronischer Hepatitis C, bei denen es nach der Initialbehandlung mit Interferon zu einem Rückfall gekommen war (4). 345 Patienten erhielten entweder eine erneute Interferon-Monotherapie (3mal 3 Mio. IE Interferon alfa-2b/Woche s.c.) oder der Kombinationstherapie (Interferon plus Ribavirin 1000 bis 1200 mg/d). Die HCV-RNA-Werte im Serum waren bei 49% in der Kombinationsgruppe, aber nur bei 5% in der Interferon-Gruppe 24 Wochen nach Behandlungsende unter der Nachweisgrenze ($p < 0,001$). Diese korrelierte mit der Normalisierung der Transaminasen und der histologischen Besserung. **Fazit:** Die genannten Studien zur chronischen Hepatitis C belegen übereinstimmend, und dies wurde auch in

einem Editorial herausgestellt (5), daß die Behandlung mit Interferon plus Ribavirin häufiger zu einer anhaltenden virologischen, biochemischen und histologischen Besserung führt als die Behandlung mit Interferon allein. Dies gilt sowohl für die Initialtherapie als auch bei Rückfällen. Ob diese Besserungen auch zu weniger Leberzirrhosen führen, bleibt zu beweisen. Die hier gewählte Dosierung von Interferon alfa entspricht französischen und US-amerikanischen Organisationen, nicht aber der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (3mal 5 bis 6 Mio. IE/Woche). Trotz offener Fragen belegen diese Daten, daß eine Monotherapie mit Interferon bei der chronischen Hepatitis C heute kaum noch zu vertreten ist. In vielen Zentren wird bereits jetzt unter Studienbedingungen eine Kombinationsbehandlung mit Interferon alfa-2b plus Ribavirin durchgeführt. In Deutschland steht die Zulassung von Ribavirin für die chronische Hepatitis C noch aus.

Literatur

1. Hopf, U., et al.: Z. Gastroenterologie [1997, 35, 971](#).
2. McHutchison, J.G., et al.: N. Engl. J. Med. [1998, 339, 1485](#).
3. Poynard, T., et al.: Lancet [1998, 352, 1426](#).
4. Davis, G.L., et al.: N. Engl. J. Med. [1998, 339, 1493](#).
5. Liang, T.J., et al.: N. Engl. J. Med. [1998, 339, 1549](#).