Stephan Kaiser

Charakteristik und Studienergebnisse des Consensus Interferons

Properties and Clinical Results of Consensus Interferon

Zusammenfassung

Consensus Interferon ist ein natürlich nicht vorkommendes Interferon, welches auf der Basis der jeweils am häufigsten vorkommenden Aminosäure in natürlichen Interferonen zusammengestellt wurde. Es besitzt im Vergleich zu anderen Interferonen eine höhere Rezeptoraffinität und höhere Potenz der Hemmung der Virusreplikation. Die Zulassungsstudien zur Therapie der Virushepatitis C zeigten auch klinisch eine stärkere Hemmung der Viruslast sowie eine stärkere Effektivität bei der Behandlung von Relaps und Nonresponder Patienten. Aktuelle klinische Studien bei Hepatitis C Patienten zeigen insbesondere bei Genotyp 1 Patienten sowie Nonresponder Patienten sehr vielversprechende virologische Ansprechdaten, wobei die Viruseliminationsraten noch abgewartet werden müssen. Viruskinetische Analysen weisen darauf hin, dass die relativ hohe Effektivität des Consensus Interferons insbesondere bei täglicher Gabe wahrscheinlich zu einem erheblichen Teil auf der sehr starken Hemmung der Virionenproduktion zu Beginn der Therapie beruhen dürfte.

Schlüsselwörter

Consensus Interferon · Rezeptoraffinität · Viruskinetik · Nonresponder Patienten · Genotyp 1 Patienten

Abstract

Consensus Interferon is a naturally not occurring interferon, which was constructed on the basis of the most frequent amino acid observed at each position in naturally occurring interferons. This interferon shows higher receptor affinity and inhibitory effects on viral replication under in vitro conditions than any other interferon. Initial clinical studies with therapy of hepatitis C patients using consensus interferon as monotherapy showed a stronger repression of viral load as well as a greater efficacy especially in relapse and nonresponder patients when compared to interferon a2b. Clinical studies currently under way using consensus interferon in combination with ribavirin show significantly higher response rates in genotype 1 and nonresponder patients, however, sustained response rates still have to be awaited. Analysis of viral kinetics of the initial 4 weeks of therapy point to a greater potency of consensus interferon in blocking virion production, especially when given on a daily basis, which may in part explain the observed clinical effects.

Key words

Consensus Interferon · Receptor Affinity · Viral Kinetics · Nonresponder Patients · Genotype 1 Patients

Zellbiologische und pharmakologische Eigenschaften des Consensusinterferons

Consensusinterferon (Interferon alfacon-CIFN) ist ein biotechnisch hergestelltes, natürlich nicht vorkommendes Interferon. Die Aminosäuresequenz des CIFN beruht auf den bei den verschiedenen natürlich vorkommenden Interferon-alfa-Subtypen in jeder Position jeweils am häufigsten vorkommenden Aminosäuren. Auf der Basis dieser Aminosäuresequenz ergibt sich eine 89%ige Homologie zu Interferon alfa sowie eine 30%ige Homologie zu Beta-Interferon. CIFN wurde auf der Basis dieser Sequenz rekombinant in E. coli exprimiert und hoch gereinigt [2,12].

Interferone sind niedermolekulare Proteine, die zur Gruppe der Zytokine gezählt werden und von vielen Zellen als Reaktion auf virale Infektionen oder auf verschiedene weitere biologische Sti-

Institutsangaben
Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen

Korrespondenzadresse
Dr. med. Stephan Kaiser · Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen, Abteilung Innere Medizin I · Otfried-Müller-Straße 10 · 72076 Tübingen · E-mail: stephan.kaiser@med.uni-tuebingen.de

Bibliografie
Suchttherapie Supplement 2002; 3: S49–S53 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1439-9903

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

muli exprimiert und sezerniert werden. Generell können zwei Hauptgruppen von Interferonen unterschieden werden: die Typ-I- und die Typ-II-Interferone. Zu den Typ-I-Interferonen zählen Interferon alfa mit mehr als 25 Subtypen und ferner das Interferon beta sowie Interferon omega. Interferone vermitteln ihre biologischen Aktivitäten durch Bindung an membranständige Rezeptoren (Typ-I- und Typ-II-Rezeptoren), wodurch es durch Phosphorylierung zur Aktivierung verschiedener Signaltransduktionskaskaden kommt, die letztendlich zur Bildung verschiedener Interferon-stimulierter Genprodukte führen.

Typ-I-Interferone induzieren pleiotrope biologische Reaktionen, zu denen vor allem antivirale, antiproliferative sowie immunmodulatorische Wirkungen zählen. Hierzu zählen unter anderem die Regulation der Expression der membranständigen Histokompatibilitätsantigene (HLA-Klasse I und II) sowie die Expression anderer Zytokine. Welche zellbiologischen Eigenschaften der Interferone genau für die antivirale Wirkung der Hepatitis C verantwortlich sind, ist derzeit noch nicht bekannt.

CIFN zeigt in *in-vitro*-Untersuchungen viele biologische Aktivitäten der bekannten natürlich vorkommenden Alfa-Interferone. Eine konsistente Beobachtung ist jedoch, dass CIFN eine 10fach stärkere Potenz der verschiedenen biologischen Aktivitäten im Vergleich zu den anderen Interferonen aufweist. In unterschiedlichen Zellkultursystemen zeigte CIFN bei verschiedenen Viren ungefähr eine 10fach stärkere Inhibition der Replikation. Auch bei der Bestimmung der antiproliferativen Potenz zeigten sich Unterschiede. Für CIFN konnte in vitro eine 10fach höhere antiproliferative Aktivität gegen Daudi-Zellen sowie bestimmte Leukämiezellen dargestellt werden. Darüber hinaus erwies CIFN sich bei der Induktion der Aktivität natürlicher Killerzellen als signifikant stärker. Die Ursache für diese stärkere biologische Aktivität im Vergleich zu anderen Interferonen könnte teilweise auf der 10fach höheren Bindungsaffinität zum Interferonrezeptor beruhen [2,12].

Die Dosis von Interferonen wird entweder in Masseneinheiten (µg) oder Aktivitätseinheiten (I.E.) angegeben. Bislang wurden Interferone als antivirale Aktivitätseinheiten angegeben, da Interferone zu Beginn Gemische aus verschiedenen Proteinen darstellten und erst im weiteren Verlauf rekombinant hergestellt wurden. Der Gebrauch unterschiedlicher Bioassaysysteme sowie unterschiedlicher Zellkultursysteme machte den direkten Vergleich der verschiedenen Interferone unmöglich. Im Gegensatz dazu ist die Messung in Masseneinheiten genau, gut zu vergleichen und besser zu quantifizieren. In den Phase-III-Studien wurde CIFN mit der Kontrollsubstanz Interferon α2b (IFN α-2b) in der empfohlenen Dosierung von 3 Millionen Internationalen Einheiten verglichen, was in etwa einer Menge von 15 µg des Proteins entspricht. Die Evaluation der einzelnen Interferone sollte jedoch auf der Basis der klinischen antiviralen Aktivität erfolgen und nicht auf Masseneinheiten.

Ergebnisse der klinischen Phase-II/III-Studien

Die Wirksamkeit von CIFN wurde zuerst in einer Phase-II-Dosisfindungsstudie überprüft. Die Patienten wurden für 6 Monate in Dosen von 3 bis 15 µg 3 x /Woche behandelt. Die anhaltenden Ansprechraten bezogen auf die HCV-RNA lagen dabei zwischen 9 % und 50 %. Dabei ergab sich ein akzeptables Sicherheitsprofil.

Anschließend wurden im Rahmen einer Phase III Studie 700 Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht. Dabei wurden die Patienten für 24 Wochen im Rahmen einer doppelblinden, kontrollierten, randomisierten, parallelen und multizentrischen Studie entweder mit CIFN oder mit IFN α-2b behandelt. Die Patienten erhielten entweder 3 µg oder 9 µg CIFN oder 3 Millionen IFN α-2b 3 x /Woche. Da sich die Dosierung von 3 µg als subtherapeutisch erwies, wurde diese Gruppe von weiteren Analysen ausgeschlossen. Bei der Intent-to-treat-Analyse hatten 12 % der mit CIFN behandelten Patienten eine anhaltende virologische Elimination und 11 % der mit IFN α-2b behandelten Patienten. Somit zeigte die Studie, dass bei der gewählten Dosierung sowie der Therapiedauer von 24 Wochen CIFN und IFN α-2b äquivalent in ihrer antiviralen Wirkung bezüglich der Hepatitis C waren [20].

Bei einer Subanalyse zeigten sich jedoch Unterschiede bei den beiden Interferonen. Eine isolierte Betrachtung der Genotyp-I-Patienten ergab bezüglich CIFN eine anhaltende Viruselimination von 8 %, bei IFN α-2b 4 %. Die bessere Wirksamkeit spiegelte sich auch in einer signifikant stärkeren Abnahme der Viruslast unter CIFN im Vergleich zu IFN α-2b wider. Wurde die Viruslast der Patienten vor Beginn der Therapie berücksichtigt, ergaben sich ebenfalls Unterschiede bezüglich der Ansprechraten. Während bei niedriger Viruslast (< 4,8 x 10^6 Kopien/ml) die Ansprechraten sich nicht signifikant unterschieden, zeigte sich bei hoher Viruslast bei CIFN eine Eliminationsrate von 7 %. Keiner der Patienten mit diesem hohen Virustiter sprach jedoch dauerhaft auf die Therapie mit IFN α-2b an. Außerdem wurde auch bei Patienten, von denen sowohl vor als auch nach der Therapie der histologische Befund vorlag, die entsprechende Veränderung analysiert. Dabei fiel auf, dass bei einer Therapie mit CIFN auch bei der Mehrzahl der Patienten, bei denen keine virologische Response oder ein Relaps nach Therapieende aufgetreten war, dennoch eine Verbesserung der entzündlichen und zu einem geringeren Grad auch der fibrotischen Aktivität zu verzeichnen war. Das Vorliegen einer Leberzirrhose galt bislang bei Patienten mit chronischer Hepatitis C als ein schlechter prognostischer Indikator bezüglich des Ansprechens einer antiviralen Therapie. In der Phase-III-Studie mit CIFN wurde beobachtet, dass bei Leberzirrhose die Ansprechraten mit CIFN höher als mit IFN α-2b waren und die virologische Ansprechrate bei Zirrhose in der mit CIFN behandelten Gruppe genauso hoch war wie bei Patienten ohne Zirrhose. Diese Daten ließen darauf schließen, dass Patienten mit Zirrhose bezüglich der Elimination der HCV-RNA bei einer Behandlung mit CIFN genauso reagieren wie Patienten ohne Zirrhose.

Die Daten der Phase-III-Studie belegten somit, dass eine Therapie mit CIFN mit 9 µg 3 x /Woche mindestens genauso wirksam war wie eine Therapie mit IFN α-2b mit 3 Millionen I.E. 3 x /Woche, was die Elimination der Virus-RNA sowie die Besserung der Leberhistologie betraf. Weiterhin ließen die Daten vermuten, dass CIFN bei Patienten mit dem Virustyp I und hoher Viruslast sowie bei Vorliegen einer Leberzirrhose wirksamer war als IFN α-2b.

Phase-III-Studien bei Relaps- und Nonresponder-Patienten

Viele Patienten sprechen auf eine initiale Monotherapie mit Interferon in der gebräuchlichen Standarddosierung nicht ausreichend an. Manche Patienten sprechen zwar initial auf die Therapie mit einer Negativierung der HCV-RNA an, erleiden jedoch

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

nach Therapiebeendigung eine Reaktivierung (Relaps). Die weitaus größte Gruppe spricht jedoch auf eine Interferon-Monotherapie überhaupt nicht an (Nonresponder). Bei Relaps-Patienten ist bekannt, dass sie in einem beträchtlichen Prozentsatz auf eine zweite Therapie mit höheren Interferon-Dosierungen oder auf eine Kombinationstherapie mit Ribavirin ansprechen. Bei Nonrespondern gibt es bislang keine eindeutigen Daten, die dafür sprechen, dass eine erneute Therapie mit anderen Interferonen oder eine Therapie mit Interferonen und Ribavirin von Nutzen sein kann. Aus diesem Grund wurde in einer zweiten klinischen Phase-III-Studie der Nutzen einer länger dauernden und/oder höher dosierten Therapie mit Consensusinterferon bei Patienten überprüft, die auf eine initiale Interferon-Therapie nicht ausreichend angesprochen hatten.

In der Studie wurden 337 Patienten untersucht, die auf die initiale 24-wöchige Therapie mit IFN α-2b 3 Millionen I.E. 3 x/Woche oder CIFN 9 µg 3 x /Woche in der Phase-III-Studie mit naiven Patienten nicht angesprochen oder eine Reaktivierung erlitten hatten [7]. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 24 oder 48 Wochen 3 x /Woche 15 µg CIFN. Die längere Therapiedauer erhöhte sowohl bei Relapsern als auch bei Nonrespondern die anhaltende virologische Ansprechrate (58% vs. 28% bei Relapsern und 13% vs. 5% bei Nonrespondern). Bezogen auf den Genotyp lagen die Ansprechraten bei Nonrespondern wie zu erwarten bei Genotyp 2 und 3 günstiger (25%) als bei Genotyp 1 (12%). Dennoch ist diese Ansprechrate bei dieser Konstellation immer noch bemerkenswert hoch im Vergleich zu Standardtherapien, die bei IFN-α2b-Monotherapien bei 0–3% und selbst in der Kombination mit Ribavirin nur bei 0–7% liegen [3,8].

Laut dem EASL-Consensus-Statement gibt es zur Therapie von Relaps-Patienten nach einer Interferon-Monotherapie zwei Möglichkeiten: entweder eine Kombinationstherapie mit Interferon in der Standarddosierung und Ribavirin für 6 Monate oder eine Monotherapie mit Interferon in höherer Dosierung über 12 Monate [1]. Vor diesem Hintergrund wurden unter Verwendung der gleichen Responder- und Populationsdefinitionen die Daten der Studie für Relaps-Patienten, die mit IFN α-2b und Ribavirin behandelt wurden [6], mit denen verglichen, die mit CIFN mit 15 µg in der Monotherapie für 48 Wochen behandelt wurden. Dabei ergab sich für die 24-wöchige Kombinationstherapie eine Ansprechrate von 49% und für die 48-wöchige Monotherapie eine Eliminationsrate von 44%. Somit sind die beiden Therapieregimes bezogen auf ihre antivirale Wirksamkeit vergleichbar. Im Vergleich zur IFN-α-2b-Monotherapie erwies sich jedoch die CIFN-Monotherapie für jede Patienten-Subgruppe überlegen.

Nach dem EASL-Consensus-Statement existieren derzeit keine Therapieempfehlungen, wie Nonresponder behandelt werden sollen, da die bislang publizierten Daten nicht ausreichen, um einen eindeutigen klinischen Nutzen einer erneuten Therapie für diese Patienten zu belegen [1]. Die diesbezüglichen Studien mit Interferonen auch in höherer Dosierung zeigten Ansprechraten von 0–3% [3,5]. Auch die Kombination mit Ribavirin führte zu keiner signifikant besseren Ansprechrate [8]. Somit ist die mit CIFN erzielte dauerhafte Ansprechrate von 13% klinisch beachtlich und wurde als viel versprechende Basis für zukünftige optimierte Therapiekonzepte gewertet.

Sicherheit und Nebenwirkungen

CIFN in einer Dosierung von 9–15 µg 3 x /Woche unterschied sich bezüglich des Nebenwirkungsprofils nicht signifikant von IFN α-2b. Die häufigste Nebenwirkung stellten grippeähnliche Symptome dar. Auch die Zahl der notwendigen Dosisreduktionen sowie die Zahl der Therapieabbrüche waren bei 9 µg CIFN vergleichbar zu 3 Millionen I.E. IFN α-2b. Die Dosierung von 15 µg CIFN führte jedoch zu vermehrten Dosisreduktionen im Vergleich zur Therapie mit 9 µg CIFN. Bezüglich Laboranomalien war bei höherer CIFN-Dosierung eine leichte Zunahme an Granulozytopenien zu beobachten, die jedoch zu keinen klinisch signifikanten Beobachtungen führten [7,20].

Aufgrund der Ergebnisse der Phase-III-Studien konnte konstatiert werden, dass mit CIFN ein neues Medikament mit nachgewiesener erhöhter antiviraler Aktivität zur Therapie der Hepatitis C zur Verfügung steht. Bei der Ersttherapie naiver Patienten mit CIFN als Monotherapie werden ähnlich hohe virologische Ansprechraten erzielt wie unter einer IFN-α-2b-Monotherapie. Jedoch sind unter der Therapie mit CIFN eine stärkere Abnahme der Viruslast unter der Therapie zu verzeichnen sowie höhere Ansprechraten bei Patienten mit Genotyp I und hoher Viruslast. Eine erneute Therapie mit CIFN bei Relaps-Patienten führt zu Ansprechraten, die denen einer IFN-α-2b/Ribavirin-Kombinationstherapie vergleichbar sind. Bei Nonrespondern werden deutlich höhere Ansprechraten als mit anderen vergleichbaren Interferon-Monotherapien gesehen. Diese Ergebnisse lieferten die Basis für weitergehende Studien mit CIFN in höherer und täglicher Dosierung sowie in der Kombination mit Ribavirin.

Aktuelle Studien mit Consensusinterferon

Bedeutung der Viruskinetik bei einer Interferontherapie der chronischen Hepatitis C

In den letzten Jahren ist bezüglich der Prädiktion eines therapeutischen Erfolgs einer antiviralen Therapie zunehmend die Bedeutung der initialen Viruskinetik in den Vordergrund gerückt. Dabei zeigte sich, dass bei einer initialen Therapie im Falle eines Ansprechens meistens zwei Phasen des Virusabfalls unterschieden werden können. In einer ersten Phase über ca. 48 Stunden erfolgt ein relativ rascher Abfall, welcher durch die Inhibition der Virionenproduktion durch das Interferon sowie durch die Virushalbwertzeit bestimmt wird. Aus diesem Grund ist der Abfall direkt proportional zur Effektivität des Interferons. Die zweite Phase mit langsamen Abfall wird zusätzlich durch die Infektion weiterer bislang nichtinfizierter Zielzellen, also Hepatozyten, sowie durch den Verlust infizierter Zielzellen bestimmt. Diese zweite Phase zeigt im Gegensatz zur ersten Phase eine relativ starke Variabilität von 48 Stunden bis über 70 Tage und ist von großer Bedeutung für die letztendliche komplette Viruselimination. Somit kommt dieser Phase ein hoher prädiktiver Wert zu. Dieser Verlauf konnte anhand eines mathematischen Modells entwickelt und berechnet werden [13]. Aktuell wurde dieses Modell dahingehend modifiziert, dass ein beträchtlicher Teil der Patienten nach der initialen Phase eine Plateaubildung über ca. 2 Wochen zeigt, woran sich wieder ein stärkerer Abfall der Viruslast anschließt. Diese Plateauphase wird nur bei Patienten beobachtet, die durch den initialen Abfall einen bestimmten Schwellenwert der Viruslast erreichen. Somit kann aktuell von einem

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

triphasischen Verlauf der HCV-Viruslast ausgegangen werden. Die klinische Konsequenz liegt in der großen Bedeutung einer sehr effektiven initialen Interferontherapie, um die Viruslast, wenn möglich, unter diesen Schwellenwert zu senken. Diese Modelle lassen sich auf die Therapie aller derzeitigen Interferone übertragen. Das erste biphasische Modell lieferte die Basis für einen Teil der unten angegebenen Studien, das triphasische Modell wurde u.a. bereits aufgrund der ersten Ergebnisse dieser Studien erstellt.

Analysen der Viruslast von Patienten, die entweder mit Dosen von 3–15 Millionen I.E. IFN α-2b oder mit Dosen von 9–27 µg CIFN behandelt wurden, ergaben jeweils bezogen auf das Interferon eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung, was die initiale Hemmung der Virionenproduktion betraf [14,15]. Bei Analysen der CIFN-Behandlung ergab sich dabei eine initiale Abnahme der Viruslast bei 18 µg von 2 logarithmischen Einheiten, i.e. um 98,4%, bei 27 µg sogar um 3 logarithmische Einheiten, i.e. 99,9%. Bei einer Dosierung von 27 µg CIFN wurden z.T. sogar initiale Abnahmen von 4 logarithmischen Einheiten gesehen, was mit anderweitigen Interferonen noch nie beobachtet worden ist. Unter der Voraussetzung, dass 9 µg CIFN mit 3 Millionen I.E. IFN α-2b verglichen werden können, ist auf der Basis dieser viruskinetischen Analysen eine schnellere und stärkere Dosis-Wirkungsbeziehung von CIFN im Vergleich zu IFN α-2b zu vermuten. Allerdings muss dieser Befund, um zu einer definitiven Aussage kommen zu können, noch durch eine direkte vergleichende, randomisierte Untersuchung bestätigt werden. Bei weiterer Beobachtung von Patienten, die entweder mit 18 µg oder 27 µg CIFN behandelt wurden, ließ sich bei Patienten mit Genotyp 1 und hoher Viruslast (> 1,2 Millionen I.E./ml) eine größere Effektivität der Dosis von 27 µg CIFN darstellen, während bei allen anderen Patienten kein Unterschied in der Effektivität der beiden Dosierungen zu verzeichnen war. Allerdings bezieht sich diese Beobachtung auf eine CIFN-Monotherapie und einen Beobachtungszeitraum von bislang maximal 12 Wochen. Entscheidend werden die Analyse des zusätzlichen Effektes von Ribavirin sowie der Einfluss auf die anhaltenden Viruseliminationsraten sein.

Aktuelle Studien bei therapienaiven Patienten

Aktuell steht eine multizentrische Studie in den USA kurz vor dem Abschluss, bei welcher 15 µg CIFN 3 x /Woche mit 3 Millionen I.E. IFN α-2b 3 x /Woche, beide in Kombination mit Ribavirin 1000/1200 mg/Tag, verglichen werden [18]. Anhand der bislang vorliegenden Daten lässt sich eine Überlegenheit des CIFN gegenüber dem IFN α-2b bezüglich der Viruseliminationsrate erkennen (56% vs. 31%). Die anhaltenden Viruseliminationsraten bei Genotyp 1 zeigten einen noch deutlicheren Unterschied, hier liegt die Elimination bei CIFN bei 41%, bei IFN α-2b bei 18%. Die im Vergleich zu anderen Studien [16] niedrigeren Eliminationsraten können z.T, durch den relativ hohen Anteil an Afroamerikanern mit bekanntermaßen schlechteren Ansprechraten erklärt werden [11,17].

In der derzeit größten deutschen Studie mit CIFN werden Patienten über einen Zeitraum von 12 Wochen entweder mit CIFN mit 27 µg gefolgt von 18 µg täglich oder 18 µg gefolgt von 9 µg täglich in einer Monotherapie behandelt. Daran schließt sich eine Therapie mit CIFN 9 µg täglich kombiniert mit Ribavirin in unterschiedlicher Dosierung oder eine weitere CIFN-Monotherapie an [9].

Aktuell sind 300 Patienten eingeschlossen. Bislang liegen Daten für die Woche 24 der Therapie vor. Dabei zeigt sich für die initiale Dosierung von 27 µg CIFN für den Genotyp 1 eine virale Response von 83%, für den Genotyp 2/3 97%. Bei einer initialen Dosierung von 18 µg CIFN wird bei der Ribavirin-Standarddosierung von 1000/1200 mg/Tag für den Genotyp 1 ein Ansprechen bei 74%, für den Genotyp 2/3 bei 91% erzielt. Des Weiteren zeigt sich, dass auch bei CIFN die Kombination mit Ribavirin einen eindeutigen zusätzlichen Effekt bereits im initialen Ansprechen zeigt. Auch demonstrieren die Daten, dass aktuell bei Vorliegen des Genotyps 2/3 praktisch immer eine Viruselimination zu erzielen ist. Bezüglich der Sicherheit ergaben sich auch bei sehr hoher Dosierung des CIFN von 27 µg keine schwerwiegenden Nebenwirkungen, insgesamt war das Nebenwirkungsprofil akzeptabel. Vorübergehend ergab sich unter der sehr hohen Dosierung eine deutliche Leuko- und Thrombopenie, die jedoch nach Dosis-Deeskalation sich wieder partiell zurückbildete. Somit kann gefolgert werden, das eine tägliche und hoch dosierte Gabe von CIFN sicher zu handhaben und tolerabel ist, wobei über einen Zeitraum von 24 Wochen bei 19% der Patienten Dosisreduktionen vorgenommen werden mussten, bei 7% der Patienten kam es zu einem Therapieabbruch.

Aktuelle Studien bei Relaps-Patienten

Bereits die Phase-III-Zulassungsstudie für CIFN zeigte bei Untersuchungen bezüglich der Gruppe der Relaps-Patienten Ansprechraten, die mindestens denen einer Kombinationstherapie mit IFN α-2b und Ribavirin entsprachen. Dieser Aspekt wurde nochmals in einer Studie mit überwiegend (> 80%) Genotyp-1-Patienten untersucht [19]. Hierbei wurde bei Relaps-Patienten eine Therapie mit CIFN mit 9 µg täglich mit einer Kombinationstherapie mit 3 x 3–6 Millionen I.E. IFN α-2b/Woche und 15 mg/kg/Tag Ribavirin verglichen. CIFN induzierte einen schnelleren und stärkeren Abfall der Viruslast verglichen mit der Kombinationstherapie. Dies wurde auch in der Viruseliminationsrate reflektiert, die eine Überlegenheit der CIFN-Monotherapie gegenüber der IFN-α-2b/Ribavirin-Kombinationstherapie zeigte (56% vs. 29%).

In einer aktuellen Studie aus den USA werden Patienten in einer Population mit 91% Genotyp 1, welche auf eine Kombinationstherapie hin einen Relaps erlitten haben, mit einer CIFN-Monotherapie mit 9 µg täglich oder mit 15 µg 3 x /Woche retherapiert. Hierbei zeigen sich anhand der bislang vorliegenden Daten eine Ansprechrate von bis zu 69% sowie eine andauernde Ansprechrate von 28%.

Aktuelle Studien bei Nonresponder-Patienten

In der in den USA durchgeführten Studie mit Relaps-Patienten werden auch Nonresponder-Patienten nach demselben Therapieprinzip behandelt. Hierbei zeigt sich bei Patienten, die auf eine IFN-α-2b/Ribavirin-Kombinationstherapie eine Nonresponse gezeigt haben, bei einer anschließenden CIFN-Monotherapie eine bleibende Ansprechrate bei 8% der Patienten, wobei die Dosierung von CIFN 9 µg täglich der von 15 µg 3 x /Woche überlegen war [19]. Insgesamt erscheint die Ausheilungsrate gering, dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass hierbei eine sehr schwer

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

zu behandelnde Gruppe, die auf eine Kombinationstherapie nicht angesprochen hatte, mit einer Retherapie mit CIFN alleine behandelt wurde.

Aktuell wird in Deutschland eine Kombinationstherapie mit CIFN mit 18–27 µg täglich zusammen mit Ribavirin bei Patienten durchgeführt, die auf eine vormalige Kombinationstherapie mit IFN α-2b und Ribavirin nicht angesprochen haben [10]. Vorläufige Ergebnisse der Therapiewoche 24 zeigen Ansprechraten von 64–72% bei der Gruppe der Genotyp-1-Patienten. Diese Ergebnisse werden bestätigt durch eine weitere deutsche Studie, die ebenfalls Nonresponder-Patienten mit einer Kombination aus CIFN 9–18 µg täglich zusammen mit Ribavirin retherapiert [4]. Hier liegt die virale Ansprechrate zum Ende der Therapie bei bis zu 71%. Diese Daten stellen zwar vorläufige Ergebnisse dar, da noch keine anhaltenden Viruseliminationsraten vorliegen. Dennoch zeigen sie die höchsten viralen Ansprechraten, die je bei der Gruppe der Nonresponder berichtet worden sind.

Gegenwärtige Therapieempfehlungen

Basierend auf den bislang vorliegenden Daten wurden anlässlich des letzten AASLD-Kongresses in Dallas, USA, von einem internationalen Expertengremium Therapieempfehlungen formuliert, die eine Orientierung bei einer Therapie mit CIFN bei bestimmten Patientengruppen geben sollen. Hierbei wird bei therapienaiven Patienten und Vorliegen des Genotyps 1 und einer hohen Viruslast eine Therapie mit 9 µg CIFN täglich oder 18 µg CIFN 3 x/Woche zusammen mit Ribavirin empfohlen, bei allen anderen Konstellationen eine Therapie mit 9 µg CIFN 3 x /Woche zusammen mit Ribavirin. Bei Ribavirin wird eine körpergewichtsadaptierte Dosierung von mindestens 11 mg/kg/Tag empfohlen. Bei Relaps-Patienten ist ein differenziertes Vorgehen angezeigt. Während Relaps-Patienten auf eine Interferon-Monotherapie wie therapienaive Patienten behandelt werden sollten, ist bei Relaps-Patienten auf eine Kombinationstherapie ein Vorgehen wie bei Nonresponder-Patienten durchzuführen. Nonresponder-Patienten sollten mit 9 µg CIFN täglich zusammen mit Ribavirin behandelt werden. Bei einer Kontraindikation gegenüber Ribavirin kann auch eine CIFN-Monotherapie eingesetzt werden, allerdings sollte dann eine tägliche und, wenn möglich, auch höhere Dosierung eingesetzt werden.

Es ist gezeigt worden, dass CIFN ein effektives und sicheres Medikament in der Behandlung der chronischen Hepatitis C ist, sowohl in der täglichen Dosierung als auch in der Kombination mit Ribavirin. CIFN zeigt ein virales Ansprechen nicht nur bei therapienaiven, sondern auch bei Relaps- und Nonresponder-Patienten. Insbesondere lässt sich bei manchen Nonrespondern auf eine Kombinationstherapie mit IFN α-2b und Ribavirin selbst mit einer CIFN-Monotherapie noch eine virale Elimination erzielen.

Es ist weiterhin gezeigt worden, dass CIFN ein weites Aktivitätsspektrum besitzt und eine bemerkenswert hohe antivirale Aktivität gegenüber dem Hepatitis-C-Virus. Es ist hoch effektiv in der raschen Blockade der Virionenproduktion zu Beginn einer antiviralen Therapie, was für die letztendliche Viruselimination von entscheidender Bedeutung sein könnte. Zukünftige Untersuchungen werden den exakten Stellenwert der CIFN/Ribavirin-Kombinationstherapie definieren und insbesondere zeigen, ob eine entscheidende Verbesserung der Therapie von Nonresponder-Patienten möglich ist und welches die optimale Dosierung des CIFN bei den einzelnen Patientengruppen bzw. Indikationen ist.

Literatur

1 Benhamou JP, Rodes J, Alter H et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26–28 February 1999: Consensus Statement. J Hepatol 1999; 30: 956 – 961
2 Blatt LM et al. The biological activity and molecular characterization of a novel synthetic Interferon-alpha species, Consensus Interferon. J Interferon Cytokine Res 1996; 16: 489 – 499
3 Chow WC, Boyer N, Pouteau M et al. Re-treatment with interferon alfa in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1998; 27: 1144 – 1148
4 Cornberg M et al. Re-treatment of interferon/ribavirin nonresponder patients with daily consensus interferon and ribavirin. Dallas: Satellite Symposium AASLD Meeting 2001
5 Cummings KJ, Lee SM, West ES et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon. A meta-analysis of randomized trials. J Am Med Assoc 2001; 285 (2): 193 – 199
6 Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis. N Engl J Med 1998; 339: 1493 – 1499
7 Heathcote EJL, Keeffe EB, Lee SS et al. Re-treatment of chonic hepatitis C with consensus interferon. Hepatology 1998; 27: 1136 – 1146
8 Kaergard LL, Krogsgaard K, Gluud C. Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. Br Med J 2001; 323: 1151 – 1155
9 Kaiser S et al. High dose induction therapy with consensus interferon followed by combination therapy with ribavirin for treatment-naive hepatitis C patients. 37th Annual Meeting of the EASL. Madrid 2002
10 Kaiser S et al. High viral response rates in previous nonresponder patients with hepatitis C treated with daily dosing of consensus interferon and ribavirin. 37th Annual Meeting of the EASL. Madrid 2002
11 Kinzie JL, Naylor PH, Nathani MG et al. African Americans with genotype 1. treated with interferon for chronic hepatitis C have a lower end of treatment response than Caucasians. J Viral Hepatitis 2001; 8 (4): 264 – 269
12 Melian EB, Plosker GL. Interferon alfacon-1. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. Drugs 2001; 61: 1611 – 1691
13 Neumann AU et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. Science 1998; 282: 103 – 107
14 Neumann AU et al. Dose-dependent effectiveness of consensus interferon alfacon-1 (infergen) in blocking in-vivo HCV production. Hepatology 2000; 32 (Abstract 851): 327A
15 Neuman AU, Levy-Drummer RS, Gregor M, Kaiser S. Ultra rapid hepatitis C genotype viral decline during high-dose consensus interferon induction treatment. Hepatology 2001; 34 (4): 641A
16 Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon (2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon (2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352: 1426 – 1432
17 Reddy RK, Hoofnagle JH, Tong MJ et al. Racial differences in responses to therapy with interferon in chronic hepatitis C. Hepatology 1999; 30: 787 – 793
18 Sjögren MH, Holtzmuller K, Sjogren R. Consensus interferon + ribavirin compared to interferon alfa-2b + ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. Annual Meeting of the American Society for Liver Diseases 2001. Dallas TX; abstract
19 Sjögren MH et al. Interferon Alfa-2b (IFN-α2b)/ribavirin) compared to consensus interferon (CIFN)/ribavirin in treatment of chronic hepatitis C. Abstract 1614, 36th Annual Meeting of the EASL. Prague April 18–22, 2001
20 Tong MJ, Reddy KR, Lee WM et al. Treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon: a multicenter, randomized, controlled trial. Hepatology 1997; 26: 747 – 754

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.