

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Update Hepatitis-C-Therapie: Altbewährtes und neue Therapieansätze*

P. Ferenci, H. Hofer

Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat in den vergangenen 25 Jahren erstaunliche Fortschritte gemacht. 1986 wurde erstmals Interferon- $\alpha 2$ mit sehr bescheidenen Erfolgen eingesetzt, 1991 wurde Ribavirin als Monotherapie eingesetzt, die zur Besserung der Transaminasen führte, aber sonst keine weiteren Effekte hatte. Erst die Kombination dieser fast uneffektiven Therapien ergab erstmals eine wirksame Behandlungsmethode. Durch Pegylierung von Interferon- $\alpha 2$ wurde die Rate an Dauerheilungen („sustained virologic response“ [SVR]) weiter verbessert. Durch Zulassung zweier direkt antiviraler Substanzen (DAA) stehen wir vor einer Revolution der Therapiemöglichkeiten.

■ Derzeitige Standardtherapie (siehe EASL-Konsensus 2011)

Die derzeitige Standardtherapie ist die Kombination eines pegylierten Interferons (180 μ g/Woche Pegasys® [Roche] oder 1,5 μ g/kg/Woche PegIntron® [MSD]) mit Ribavirin (Copegus® [Roche], Rebetol® [MSD]). Die Dosierung und Therapiedauer hängen vom Virusgenotyp (1–6) und von der Geschwindigkeit der Viruselimination ab:

- Patienten mit Genotyp 1 und 4: Pegyliertes Interferon + Ribavirin (ca. 13 mg/kg/d) für 24–72 Wochen.
- Patienten mit Genotyp 2 und 3: Pegyliertes Interferon + 800 mg Ribavirin/d für 16–24 Wochen.
- Für die Genotypen 5 und 6 gibt es keine Angaben hinsichtlich Dauer und Dosierung.

Neben den Neuentwicklungen von Medikamenten hat die Forschung neue Erkenntnisse zum Ablauf der antiviralen Kombinationstherapie gebracht:

1. Die Therapiedauer hängt von der Geschwindigkeit der Viruselimination ab. Wenn bereits nach 4 Wochen bei Patienten mit GT1 oder –4 das Virus nicht mehr nachweisbar ist, kann die Therapiedauer auf 24 Wochen mit einer SVR-Rate von > 80 % reduziert werden. Patienten, die erst nach

12 Wochen negativ werden, werden 48 Wochen behandelt, und diejenigen, die nach 12 Wochen noch HCV-RNA-positiv sind (aber mindestens einen Abfall des Virustiters um 2 log haben), 72 Wochen lang. Dieses Therapiekonzept nennt man „response-guided therapy“ (RGT). Dieses Prinzip wird mit Modifikationen in der Triple-Therapie beibehalten.

2. Durch eine genomweite Assoziationsanalyse wurde ein genetischer Faktor identifiziert, der das Ansprechen auf Interferon voraussagt. Patienten, die homozygot für das C-Allel eines SNP im Bereich des IL28B-Gens sind, haben eine etwa 85%ige Chance auf SVR, T-Allel-Träger nur eine etwa 40%ige. Für die Therapiewahl spielt dieser Test derzeit keine Rolle.

■ Was sind „direct-acting antivirals“ (DAA)?

DAA blockieren an verschiedenen Stellen die Virusreplikation. Für die Therapie wurden bisher Hemmer der HCV-Protease (NS3-Region des Virus) und der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (NS5-A und -B) erforscht. Hemmung der Virusreplikation ist nicht gleichbedeutend mit Viruselimination. Für diese Funktion ist Interferon/Ribavirin unerlässlich.

Von den > 70 in klinischer Testung befindlichen Substanzen wurden die ersten 2 von der FDA und der EMEA zugelassen und werden in Kürze in Österreich verfügbar sein: Boceprevir (BOC, Victrelis® [MSD]) und Telaprevir (TPV, Incivo® [Janssen]). Beide sind chemisch lineare Ketamine. Auch wenn das Wirkprinzip gleich ist, gibt es bedeutende Unterschiede zwischen beiden Medikamenten. Leider wurden die Zulassungsstudien nach völlig unterschiedlichen Protokollen durchgeführt, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist.

■ Klinischer Einsatz von DAA

De-novo-Patienten

Telaprevir

Für die Zulassung wurden 2 Phase-3-Studien (Tab. 1) durchgeführt: In der ADVANCE-Studie wurde Telaprevir in Kom-

* Dieser Beitrag ist auch in clinicum 2011; 7/8: 16–9 erschienen.

bination mit Peginterferon/Ribavirin (PEG/RBV) 8 oder 12 Wochen lang gegeben, gefolgt von weiteren 12–16 Wochen PEG/RBV, die Gesamttherapiedauer betrug somit 24 Wochen. Bei Patienten mit „extended rapid viral response“ (eRVR) (HCV-RNA nach Woche 4 und/oder 12 Wochen nicht nachweisbar) wurde die Therapie nach 24 Wochen beendet, bei Patienten ohne eRVR für weitere 24 Wochen mit PEG/RBV verabreicht (Gesamttherapiedauer 48 Wochen). In der anderen Phase-3-Studie (ILLUMINATE) brachte eine Verlängerung der Therapiedauer auf 48 Wochen einen zusätzlichen Benefit.

Allerdings wurde in einer der Phase-2-Studien (PROVE 2) in einer Gruppe bereits nach 12 Wochen die Triple-Therapie beendet, die Heilungsraten waren nicht unterschiedlich von der 24-Wochen- (PEG+RBV) Gruppe.

Boceprevir

Für Boceprevir wurde nur eine Phase-3-Studie (Tab. 1) durchgeführt (SPRINT-2). Alle Patienten erhielten zunächst PEG/RBV für 4 Wochen („lead-in“), danach wurden sie in 3 Gruppen randomisiert, eine Gruppe erhielt Boceprevir + PEG/RBV für 44 Wochen (Gesamttherapiedauer: 48 Wochen), bei der zweiten Gruppe konnte bei Patienten mit eRVR (HCV-RNA von Woche 8 bis 24 Wochen nicht nachweisbar) die Therapie nach 28 Wochen beendet werden. Wie zu erwarten hatten Patienten, die nach 4 Wochen bereits HCV-RNA-negativ waren (RVR), auch unter der Standardtherapie die gleich hohen Ansprechraten wie jene, die ab Woche 4 eine Triple-Therapie bekamen.

Therapieversager auf Vortherapie mit PEG/RBV

Durch die derzeitige Standardtherapie mit PEG/RBV kann etwa die Hälfte der Patienten geheilt werden. Es gibt mehrere Ursachen für ein Therapieversagen: Entweder war die Therapie zu kurz, die Medikamenteneinnahme ungenügend oder der Patient ist interferonresistent (z. B. Träger des IL28B-SNP-T-Allels).

Im Prinzip gibt es 3 verschiedene Arten von Non-Response:

- Relapser: Patient ist zu Therapieende HCV-RNA-negativ und wird danach wieder positiv.
- Partieller Responder: Patient hat zu Woche 12 einen Abfall der HCV-RNA > 2 log, wird aber nie HCV-RNA-negativ.
- Null-Responder: Abfall der HCV-RNA zu Woche 12 < 2 log.

Tabelle 1: Phase-3-Studien mit DAA bei bisher unbehandelten Patienten.

Substanz/Studie	% mit eRVR*	Gesamt-SVR %**	% SVR bei eRVR	% SVR bei Kontrollen
TPV ADVANCE	58	75	83–89	44
TPV	67	72	92 (24 Wo)	–
ILLUMINATE			88 (48 Wo)	
BOC SPRINT 2	44,6	66	96,9	38

DAA: direct-activating antivirals; eRVR: extended rapid viral response; SVR: sustained virological response; TPV: Telaprevir; BOC: Boceprevir

* eRVR für Telaprevir (TPV): HCV-RNA nicht nachweisbar Woche 4–12, für Boceprevir (BOC): HCV-RNA nicht nachweisbar Woche 8–24;

** SVR aller Gruppen, die DAA erhielten.

In der Non-Responder-Studie mit Telaprevir (REALIZE) wurde das Ansprechen auf die Vortherapie erhoben und die Patienten entsprechend ausgewertet. Außerdem erhielt eine Gruppe ein 4-wöchiges „lead-in“ mit PEG/RBV. Alle Patienten erhielten TPV für 12 Wochen und wurden insgesamt 48 Wochen lang behandelt.

In der Studie mit Boceprevir wurden die Patienten entweder als Relapser oder als Non-Responder gemäß dem Ansprechen auf die „Lead-in“-Periode ($<$ oder > 1 log Abfall) klassifiziert. Die Therapiedauer war 36 (Patienten mit eRVR) oder 48 Wochen (ähnliches Design wie die SPRINT-2-Studie) (Tab. 2).

Zusammenfassung der Resultate der Phase-3-Studien mit DAA

1. Die Triple-Therapie verbessert die Heilungsdaten bei allen untersuchten Patientenkollektiven.
2. Am meisten profitieren Relapser von der Triple-Therapie.
3. Bei bisher unbehandelten Patienten mit RVR (HCV-RNA nach 4 Wochen Therapie mit PEG/RBV nicht nachweisbar, in Österreich ca. 25 % der Patienten) bringt die Triple-Therapie keinen zusätzlichen Benefit.
4. Nullresponder mit Leberzirrhose sprechen kaum auf eine Triple-Therapie an, insgesamt ist die Erfahrung bei Zirrhose sehr limitiert.
5. Zirka $\frac{1}{3}$ der Nullresponder ohne Zirrhose spricht auf die Therapie an, wobei das Risiko der Entwicklung von resistenten Virusstämmen gegeben ist.

Probleme der Therapie mit DAA

DAA-resistente Virusmutanten

Die linearen Proteaseinhibitoren besitzen *per se* eine niedrige genetische Barriere mit konsekutiv rascher Entwicklung von „resistance-associated variants“ (RAV). Eine begleitende Peginterferon/Ribavirin-Therapie ist unabdingbar. Bei DAA ist die Diskussion über die Entstehung und klinische Bedeutung dieser Mutanten nicht abgeschlossen. Die Testung von Virusklonen vor der Therapie zeigt, dass Virusmutanten bereits vor der Gabe von DAA in einigen Fällen nachweisbar sind. Eine verminderte Interferonsensitivität (z. B. IL28B-T/T oder < 1 log Abfall der Virämie in der „Lead-in“-Phase, Nullresponse bei Vortherapie mit IFN/RBV) oder eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme begünstigen die Entstehung und Vermehrung

Tabelle 2: Phase-3-Studien mit DAA bei vorbehandelten Patienten.

Substanz/Studie	% SVR-Relapser	% SVR partielle Non-Responder	% SVR Nullresponder**	% SVR bei Kontrollen
TPV* REALIZE	83	59	29	Rel: 44 pNR: 15 NR: 5
BOC* RESPOND 2	75	52		Rel: 29 pNR + NR: 5

DAA: direct-activating antivirals; SVR: sustained virological response; pNR: partieller Non-Responder; NR: Nullresponder

* Jeweils die fixe 48-Wochen-Therapiegruppe (12 Wochen TPV + 48 Wochen PEG/RBV; 44 Wochen BOC + 48 Wochen PEG/RBV); ** wurden für BOC nicht separat untersucht.

solcher Mutanten. Eine verminderte Interferonsensitivität in der „Lead-in“-Phase zeigte auch in den gegenwärtigen Studien eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von RAVs (4 vs. 52 % bzw. 6 vs. 40 %). RAVs sind häufiger bei Patienten mit dem HCV-Genotyp 1a als bei 1b. Die klinische Wertigkeit bzw. Dauer der Persistenz von RAVs ist gegenwärtig noch unzureichend untersucht. Zu bedenken ist auch die Möglichkeit der Transmission von primär resistenten Varianten im Drogenmilieu. Eine weitere wichtige Frage, die aus den gegenwärtigen Studien nicht beantwortet wird, ist die nach Spätrezidiven aufgrund von RAVs mit schlechter Replikationsfitness. Diesbezüglich sind Langzeitstudien im Laufen: Sie zeigen, dass nach einigen Monaten die Virusmutanten verschwinden (oder nicht mehr nachweisbar sind) und daher eine Gabe von DAA der zweiten Generation wahrscheinlich nicht beeinflussen. Um das Auftreten von Mutanten frühzeitig zu verhindern, wird die Gabe von DAA frühzeitig beendet, wenn Restviren noch vorhanden sind („futility rule“: TPV: Viruslast > 1000 IU/ml nach 4 Wochen, BOC: Viruslast > 100 IU/ml nach 12 Wochen).

Vorsichtshalber sollten nicht-zirrhose Patienten mit schlechter Ausgangsprognose für ein Ansprechen (hohe Viruslast, IL28B-T-Allel-Träger, Nullresponder auf Vortherapie) derzeit nicht mit DAA behandelt werden, da in den nächsten Jahren potentere antivirale Substanzen auf den Markt kommen werden. Bei Patienten mit Zirrhose sind die „futility rules“ unbedingt zu beachten.

Nebenwirkungen

Beide DAA haben zusätzlich zu den bekannten Nebenwirkungen von PEG/RBV unangenehme Nebeneffekte.

Bei TPV steht die Hautproblematik im Vordergrund. Bis zu 50 % der Patienten klagen über Juckreiz und Ausschläge. Besonders unangenehm ist der perianale Juckreiz, manchmal assoziiert mit blutigen Durchfällen bzw. rektalen Blutungen. Bei etwa 3 % muss die Therapie wegen der Hautproblematik abgebrochen werden. Vom Hersteller wird eine ausführliche Information über die Prophylaxe und Therapie der Hauterscheinungen zur Verfügung gestellt. Eine weitere Nebenwirkung ist die Verstärkung der Anämie.

BOC führt bei 40 % der Patienten zu einer therapiebedürftigen Anämie (Erythropoetgabe oder Bluttransfusionen). Derzeit laufen Studien, ob die Anämie durch eine Reduktion der Ribavirin-Dosis ohne Verminderung des Therapieerfolges beherrscht werden kann. Eine weitere unangenehme, aber nicht gefährliche Nebenwirkung ist eine Dysgeusie.

Medikamenteninteraktionen

Sowohl TPV und BOC werden über das Cytochrom P450 (CYP) 3A abgebaut. Dieses Enzym ist eines der wichtigsten Systeme für den Metabolismus von Medikamenten. Daher sind viele Interaktionen der beiden DAA mit anderen Substanzen zu erwarten. TPV ist sowohl ein Inhibitor als auch ein Induktor von CYP3A, BOC hemmt CYP3A. Für TPV sind die Medikamenteninteraktionen ausführlich untersucht worden, klinisch am wichtigsten sind Interaktionen mit Benzodiazepinen, Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Tacrolimus, Spiegel werden etwa 10-fach erhöht), Anti-HIV-Medikamenten (Ritonavir, Efav-

Tabelle 3: Vergleich Telaprevir und Boceprevir

Parameter	Telaprevir	Boceprevir
Lead-in mit SOC	Nein	Ja: 4 Wochen
Peginterferon-α	2a; 2b	2b (2a)
Dosis	3x 750 mg/d (mit Fett) Gesamt mit RBV: 12 Tabletten/d	3x 800 mg/d Gesamt mit RBV: 18 Tabletten/d
„Futility rule“	HCV-RNA > 1000 IU/ml (Woche 4)	HCV-RNA > 100 IU/ml (Woche 12)
Dauer der PI-Triple-Therapie	8–12 Wochen + 12–40 Wochen SOC	24–44 Wochen + 28–48 Wochen SOC
Kriterium für Therapieverkürzung	Nicht nachweisbare HCV-RNA bis Woche 12 der Triple-Therapie	Nicht nachweisbare HCV-RNA Woche 8–24
Therapieverkürzung möglich bei	58 % (24 Wochen)	44 % (28 Wochen)
SVR	69–75 %	63–66 %
Häufige Nebenwirkungen	Ausschlag, Juckreiz, Anämie, Nausea	Anämie, Dysgeusie

SOC: standard of care; RBV: Ribavirin; PI: Proteaseinhibitoren; SVR: sustained virological response

renz) und oralen Antikonzeptiva (verminderte Wirkung!). Für BOC sind die Untersuchungen im Laufen. Für detaillierte Information siehe: <http://www.hep-druginteractions.org>.

■ Therapieempfehlung 2011

Derzeit gibt es keine klaren Guidelines, welche Patienten DAA erhalten sollen. Die Therapie mit DAA ist teuer, in Österreich wird der Preis zwischen € 20.000,- und 25.000,- liegen, der Gesamtpreis für Boceprevir wird ähnlich sein. Somit wird die Diskussion sowohl medizinische (Tab. 3) als auch ökonomische Argumente beinhalten. Die ÖGGH wird gemeinsam mit der DGVS (D) und der SASL (CH) ein Expertenstatement zu den DAA verfassen. Die darunter stehenden Empfehlungen basieren auf den Vorbesprechungen, werden aber inhaltlich erst bearbeitet. Somit ist diese Empfehlung nicht die offizielle Meinung der ÖGGH, sondern reflektiert die Meinung der Autoren und ist nicht als Guideline zu verstehen.

■ Wer soll derzeit DAA erhalten?

1. Die zweifelsohne beste Indikation sind Relapser auf eine Vortherapie mit PEG/RBV, sie habe eine bis zu 90%ige Chance auf Heilung.
2. Bei der Erstbehandlung gibt es keine klaren Richtlinien. Patienten, die nach einer „Lead-in“-Therapie mit PEG/RBV über 4 Wochen (laut Zulassung für BOC) HCV-RNA-negativ sind, brauchen keine DAA (eine „Lead-in“-Periode für TPV ist in der Zulassung nicht vorgesehen, sollte aber gefordert werden). Alle anderen Patienten sollten nach 4 Wochen zusätzlich ein DAA bekommen. Unklar ist, ob der IL28B-Genotyp zur Therapieentscheidung herangezogen werden soll.
3. Patienten mit Leberzirrhose und Nullresponse auf eine Vortherapie haben theoretisch den größten Benefit, aber das schlechteste Ansprechen (für TPV 14 %, für BOC liegen keine Daten vor)
4. Partielle Responder/Nullresponder ohne Zirrhose je nach Dringlichkeit (siehe oben).

■ Wer soll nicht mit DAA behandelt werden?

1. Patienten mit Genotyp 2–6
2. Patienten nach Lebertransplantation (Cave: Medikamenteninteraktionen!)
3. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose

Weiterführende Literatur:

Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207–17.

Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405–16.

Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Peter Ferenci
Klinische Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: peter.ferenci@meduniwien.ac.at

Impressum: Herausgeber: Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20 **Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:** Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10 **Druck:** Ueberreuter Print GmbH., A-2100 Korneuburg, Industriestraße 1

Fachkurzinformation Pegasys® 135 bzw. 180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Fertigspritze enthält Peginterferon alfa-2a* 135 bzw. 180 Mikrogramm. Jede Fertigspritze mit 0,5 ml Lösung enthält 135 bzw. 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a*. Die Stärke bezieht sich auf die Menge des Interferon alfa-2a Anteils von Peginterferon alfa-2a ohne Berücksichtigung der Pegylierung. *Der arzneilich wirksame Bestandteil, Peginterferon alfa-2a, ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Interferon alfa-2a, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* mit bis-[Monomethoxy-Polyethylenglykol] hergestellt wird. Die Wirksamkeit dieses Arzneimittels sollte nicht mit der Wirksamkeit anderer pegylierter oder nicht pegylierter Proteine derselben therapeutischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“. Sonstiger Bestandteil: Benzylalkohol (10 mg/1 ml). **Anwendungsgebiete:** Chronische Hepatitis B; Pegasys ist indiziert zur Behandlung der HBeAg-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten GPT-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). **Chronische Hepatitis C:** Pegasys ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, deren Serum HCV-RNA-positiv ist, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Pegasys wird bei Patienten mit chronischer Hepatitis C am besten in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Kombination von Pegasys und Ribavirin ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat. Die Monotherapie ist hauptsächlich bei einer Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin indiziert. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, alfa-Interferone oder einen der sonstigen Bestandteile. – Hepatitis als Autoimmunerkrankung. – Schwere Dysfunktion der Leber oder dekompensierte Leberzirrhose. – Neugeborene und Kleinkinder bis zu 3 Jahren, da das Arzneimittel Benzylalkohol enthält (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Schwere vorbestehende Herzerkrankung in der Anamnese, einschließlich instabiler oder unkontrollierter Herzerkrankung in den vergangenen sechs Monaten (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Die Anwendung von Pegasys ist bei HIV-HCV-Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert ≥ 6 kontraindiziert, es sei denn, dies beruht ausschließlich auf einer indirekten Hyperbilirubinämie, die durch Arzneimittel wie Atazanavir und Indinavir verursacht wurde. – Anwendung von Pegasys in Kombination mit Telbivudin (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“). Wenn Pegasys in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll, beachten Sie bezüglich der Kontraindikationen zu Ribavirin auch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Ribavirin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumchlorid, Polysorbat 80, Benzylalkohol (10 mg/1 ml), Natriumacetat, Essigsäure, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunstimulanz/Cytokin, ATC-Code: L03A B11. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

BEI CHRONISCHER HEPATITIS

DAS FUNDAMENT
IHRES THERAPIEERFOLGES


PEGASYS®
peginterferon alfa-2a (40KD)

WHAT IT TAKES TO SUCCEED