Journal für
Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen
Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Für Sie gelesen

Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen 2010; 8 (1), 32-34

Homepage:

www.kup.at/gastroenterologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
www.oeggh.at

ÖGGH

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 03Z035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. med. Simone Höfler-Speckner

Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin Is More Effective than Peginterferon Alfa-2b Plus Ribavirin for Treating Chronic Hepatitis C Virus Infection

Ascione A et al. Gastroenterology 2010; 138: 116–22.

Hintergrund

Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C mit dem Ziel der Viruseradikation besteht derzeit aus einer Kombination von Ribavirin (RBV) mit einem pegylierten Interferon (PegIFN). Durch den Pegylierungsprozess kann die Halbwertszeit von Interferon deutlich verlängert werden. Derzeit stehen PegIFN-α2a oder PegIFN-α2b als Behandlungsoption zu Verfügung. Beide konnten in randomisierten kontrollierten Studien ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit in Kombination mit RBV zeigen. Daten von 2 kleinen Studien, die nicht auf statistische Signifikanz ausgelegt sind, deuteten darauf hin, dass PegIFN-α2a dem PegIFN-α2b mit einer um 14–15 % höheren „Sustained virologic response"- (SVR-) Rate an Wirksamkeit überlegen ist.

Ziel der aktuellen Studie war die antivirale Wirksamkeit der beiden Behandlungsregime bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C zu vergleichen.

Methode

Im Leberzentrum der Cardarelli-Klinik in Neapel wurden zwischen 2004 und 2006 insgesamt 320 Patienten rekrutiert (> 18 Jahre, Nachweis von Serum-HCV-RNA, HCV-Subtypisierung, ALT > 1,5-Fache des oberen Normwerts, diagnostische Leberbiopsie oder Gastroskopie, Oberbauchsonographie) und prospektiv randomisiert entweder mit PegIFN-α2a 180 µg/Woche (Gruppe A) oder PegIFN-α2b 1,5 µg/kg Körpergewicht (KG) wöchentlich (Gruppe B) plus RBV 1000 mg/die (< 75 kg KG) oder 1200 mg/die (> 75 kg KG) für 48 Wochen (Genotyp 1 und 4) oder 24 Wochen (Genotyp 2 und 3) behandelt.

Zur Beurteilung der Sicherheit wurden Blutbildveränderungen herangezogen und die Dosen beider PegIFN je nach Neutrophilen- und Thrombozytenzahl reduziert (Neutrophile < 0,75× 10^9/l, Thrombozyten < 50.000/mm^3) bzw. sogar abgesetzt (Neutrophile < 0,5× 10^9/l, Thrombozyten < 25.000/mm^3). Die Ribavirin-Dosen wurden reduziert je nach Hämoglobinwert (Hb) (Hb < 10 und > 8,5 mg/dl) bzw. sogar abgesetzt (Hb < 8,5 mg/dl).

Als Maß für die Therapieeffektivität wurde als primärer Endpunkt die SVR (HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende nicht nachweisbar) herangezogen, als weiterer Parameter wurde die „End-of-treatment response" (ETR) gewertet.

Ergebnis

Mehr Patienten der Gruppe A als aus Gruppe B erreichten den primären Endpunkt SVR (110 von 160 [68,8 %] vs. 87 von 160 [54,4 %]; Unterschied 14,4 %, 95 %-CI: 3,7–24,6 %; p = 0,008). Ebenso wurde die ETR unter der Therapie mit PegIFN-α2a signifikant öfter erreicht (134 Patienten/83,8 % in Gruppe A versus 103 Patienten/64,4 % in Gruppe B; Unterschied 19,4 %; 95 %-CI: 9,8–28,5 %; p = 0,0001).

Genotyp 1 und 4 erreichten in der Gruppe A öfter eine SVR als solche der Gruppe B (51 von 93 Patienten [54,8 %] vs. 37 von 93 [39,8 %]; p = 0,04). Ähnlich verhielt es sich mit Genotyp 2 und 3 (59 von 67 Patienten [88,1 %] vs. 50 von 67 [74,6 %]; p = 0,046).

Patienten ohne Zirrhose sprachen bezüglich SVR ebenfalls signifikant besser auf PegIFN-α2a an als auf PegIFN-α2b (96 von 127 Patienten [75,6 %] vs. 75/134 [55,9 %]; p = 0,005), ebenso Patienten mit einem Ausgangs-HCV-RNA-Level > 500.000 IU/ml (58/84 [69 %] vs. 43/93 [46,2 %]; p = 0,002).

Die SVR-Raten in Gruppe A und B unterscheiden sich nicht wesentlich bei einem Ausgangs-HCV-RNA-Level < 500.000 IU/ml (52/76 [68,4 %] vs. 44/67 [65,7 %]; p = 0,727) und bei Patienten mit Zirrhose (14/33 [42,4 %] vs. 12/26 [46,1 %]; p = 0,774).

Schlussfolgerung

Bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion kam es unter der Behandlung mit PegIFN-α2a plus Ribavirin zu einer signifikant höheren SVR-Rate als mit PegIFN-α2b plus Ribavirin.

Randomized Study of Peginterferon-α2a Plus Ribavirin vs Peginterferon-α2b Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C

Rumi MG et al. Gastroenterology 2010; 138: 108–115.

Hintergrund

Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C mit dem Ziel der Viruseradikation besteht derzeit aus einer Kombination von Ribavirin (RBV) mit einem pegylierten Interferon (PegIFN). Derzeit stehen PegIFN-α2a oder PegIFN-α2b als Behandlungsoption zu Verfügung. Diese unterscheiden sich in Größe und Struktur ebenso wie in Verteilungsvolumen und Eliminations-Halbwertszeit. PegIFN-α2a wird in einer Fixdosis von 180 µg wöchentlich subkutan (sc) verabreicht, PegIFN-α2b wird mit 1,5 µg/kg körpergewichtsadaptiert einmal wöchentlich s.c. gegeben. Die Zulassungsstudien zeigten im indirekten Vergleich keine eindeutige Überlegenheit eines der beiden PegIFN, deuteten jedoch darauf hin, dass es Unterschiede bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit gibt. So war PegIFN-α2b mit einer geringeren Rate an Anämien assoziiert, dafür waren vermehrt Depressionen zu beobachten. Aus Mangel an echten Head-to-Head-Studien konnte die Effektivität und Verträglichkeit von PegIFN-α2a und PegIFN-α2b im direkten Vergleich bisher jedoch nicht beurteilt werden. Ziel der aktuellen Studie war daher die antivirale Wirksamkeit und Verträg-

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

lichkeit der beiden Behandlungsregime bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C zu vergleichen.

Methode

Im Leberzentrum der Universitätsklinik Mailand wurden zwischen 2003 und 2007 447 Patienten rekrutiert (18–70 Jahre alt, Nachweis von Serum-HCV-RNA, erhöhte Leberwerte, diagnostische Leberbiopsie, HCV-Subtypisierung) und prospektiv, nicht geblindet entweder mit PegIFN-α2a (Pegasys®) 180 µg/Woche plus RBV oder PegIFN-α2b (Pegintron®) 1,5 µg/kg KG wöchentlich plus RBV behandelt (HCV-1 und -4 für 48 Wochen, HCV-2 und -3 für 24 Wochen).

Zur Beurteilung der Sicherheit wurden Blutbildveränderungen herangezogen und die Dosis beider PegIFN je nach Neutrophilen- und Thrombozytenzahl reduziert (Neutrophile < 0,75× 10^9/l, Thrombozyten < 50.000/mm^3) bzw. sogar abgesetzt (Neutrophile < 0,5× 10^9/l, Thrombozyten < 25.000/mm^3). Die Ribavirin-Dosen wurden reduziert je nach Hämoglobinwert (Hb) (Hb < 10 und > 8,5 mg/dl) bzw. sogar abgesetzt (Hb < 8,5 mg/dl.)

Die Gabe von „Granulocyte colony stimulating factor“ (GCSF) war nur bei Patienten mit Neutropenie und fortgeschrittener Fibrose und nach Januar 2006 und Erythropoietin war bei Anämie erlaubt. Durch einen Psychiater wurden die Studienteilnehmer auf das Auftreten von Depressionen hin untersucht.

Als Maß für die Therapieeffektivität wurde die SVR (HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende nicht nachweisbar) herangezogen.

Ergebnis

Von den 447 randomisierten Patienten erhielten 431 zumindest eine Dosis. Ausgewertet wurde nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Die 212 Patienten der PegIFN-α2a- und die 219 in der PegIFN-α2b-Gruppe hatten ähnliche Ausgangsbedingungen (z. B. Zirrhose 20 vs. 18 %). In beiden Gruppen kam es zu einer vergleichbaren Rate an schweren Nebenwirkungen (jeweils 1 %), ebenso lag die Drop-out-Rate ähnlich hoch (8 vs. 11 %). Die Rate an Grad-2-Anämien (Hämoglobin < 10 aber > 8,5 g/dl betrug 16 vs. 23 %; p = 0,1), zu Grad-3-Anämien (Hämoglobin < 8,5 g/dl) kam es in 1 vs. 1 %; p = 0,6. Obwohl Grad-3-Neutropenien (Neutrophilenzahl < 0,5× 10^9) ähnlich oft auftraten (22 vs. 16 %; p = 0,1), musste die Dosierung von PegIFN-α2a öfter adaptiert werden (9 vs. 4 %; p = 0,04). Thrombozytopenien traten insgesamt sehr selten auf. Eine Depression wurde in beiden Behandlungsarmen ähnlich oft diagnostiziert (9 vs. 7 %; p = 0,6).

Der primäre Endpunkt SVR wurde in der PegIFN-α2a-Gruppe von 66 % der Patienten erreicht, während bei 54 % der Patienten in der PegIFN-α2b-Gruppe 24 Wochen nach Behandlungsende keine HCV-RNA nachweisbar war (p = 0,02). Bei den 222 Patienten mit HCV-1- und -4-Infektion lag die Ansprechrate mit PegIFN-α2a bei 48 % und bei 32 % mit PegIFN-α2b (p = 0,04). Die 143 Patienten mit dem HCV-2-Genotyp sprachen auf PegIFN-α2a zu 96 % nachhaltig an, mit PegIFN-α2b erreichten 82 % eine SVR (p = 0,01).

Schlussfolgerung

Beide Therapieregime zeigten ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Weder Blutbildveränderungen noch Depressionen traten in einem der beiden Behandlungsarme vermehrt auf.

Allerdings kam es unter der Behandlung mit PegIFN-α2a zu einer signifikant höheren nachhaltigen Ansprechrate (SVR) als unter dem Therapieregime mit PegIFN-α2b.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von L. Rohrmoser

Neue Daten in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms vom AASLD 2009

Dharancy S et al. Hepatology 2009; 50 (Suppl 4): Abstract # 1716.
Geschwind JF et al. Hepatology 2009; 50 (Suppl 4): Abstract # LB9.
Iavarone M et al. Hepatology 2009; 50 (Suppl 4): Abstract # 936.

Sorafenib ist ein Multikinasehemmer, der sowohl die raf-Kinase als auch weitere Tyrosinkinasen hemmt. In der Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) hat Sorafenib bereits einen bedeutenden Stellenwert. Schon die SHARP-Studie (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol) [1], die als Phase-III-Studie wesentlich zur Zulassung beitrug, wies einen Überlebensvorteil von 3 Monaten (10,7 Monate in der Verum- vs. 7,9 Monate in der Placebogruppe) bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC ohne vorhergehende Therapie gegenüber Placebo nach. Auch die Zeit bis zur radiologischen Progression sprach für Sorafenib (5,5 Monate vs. 2,8 Monate). Hier hatten die Patienten eine Leberzirrhose vom Child-Pugh-Stadium A.

Eine neuere Studie [2] untersuchte nun die Sicherheit des Medikaments bei Patienten mit HCC und Child-Pugh-Stadium B. Dabei wurden 18 Patienten mit Child B (15 B7, 3 B8) 54 Patienten mit Child A gegenübergestellt und nach Alter, ECOG-Status und CLIP-Score gematcht. Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 190 Tage. Die Überlebensrate im ersten Jahr war bei den Child-A-Patienten deutlich höher als bei jenen im Stadium Child B. Interessant war jedoch, dass die Häufigkeit von Nebenwirkungen vergleichbar war (Hand-Fuß-Haut-Reaktion 18,2 % bei Child B vs. 20 % bei Child A; Diarrhö 6 % bei Child B vs. 15 % bei Child A), aber auch die Zahl der Patienten, bei denen die Dosis reduziert oder die Behandlung gestoppt werden musste, sich statistisch nicht signifikant unterschied. Weiters war auch die Änderung im Child-Score bei beiden Gruppen vergleichbar (+0,3 Punkte für die Child-A-Patienten vs. +0,1 Punkte für die Child-B-Patienten). Die Autoren schließen: „Unsere Untersuchung belegt, dass das Sicherheitsprofil von Sorafenib bei Patienten mit Child A und Child B (größtenteils B7) ähnlich ist.“

In einem nächsten Schritt untersuchten Geschwind et al. [3], ob sich Sorafenib mit einer „Doxorubicin-Eluting Bead“-transarteriellen Chemoembolisation (DEB-TACE) verträgt. Hier liegen erste Ergebnisse einer Phase-II-Studie vor. Untersucht wurden Patienten mit Child A–B7, BCLC A–C und ohne vorhergehende Therapie. Sie erhielten Sorafenib oral 400 mg 2× täglich für eine Woche gefolgt von DEB-TACE in 6-Wochen-Zyklen, Sorafenib wurde dann weiter kontinuierlich gegeben und jeweils 3 Tage vor bis 3 Tage nach der TACE unterbrochen. Nebenwirkungen vom Grad 4 oder 5 wurden nicht beobachtet. Grad-3-Nebenwirkungen waren Hand-Fuß-Haut-Reaktion (42 %, behandelt durch Dosisreduktion), Schmerzen im rechten oberen Quadranten (28 %), Erschöpfung (28 %), Lymphopenie (14 %) und Hypertonie (14 %). Die Toxizitäten der Kombinationstherapie wurden außerdem mit jener der Einzeltherapie verglichen (Tab. 1). Nach EASL-Kriterien wurde bei 45 % der Patienten eine partielle Remission und bei 55 % eine Stabilisierung der Erkrankung beobachtet.

Die Autoren schließen, dass die Kombination der beiden Therapien sicher erscheint und zu keiner größeren Nebenwirkungsrate führt als wenn beide Therapien alleine angewendet werden. Auch die Ergebnisse zur Wirksamkeit seien vielversprechend.

Mit der radiologischen Evaluierung des Ansprechens befassten sich auch Iavarone et al. [4], die eine Gruppe von Patienten mit fortgeschrittenem HCC unter Sorafenib-Therapie nach RECIST- und EASL-Kriterien evaluierten. Kein Patient konnte eine Komplettremission erreichen, eine partielle Remission erreichten nach RECIST bzw. EASL 9 % bzw. 43 % der Patienten, eine Stabilisierung 62 % bzw. 38 %. Eine Progression der Erkrankung wurde beim ersten CT-Scan nach 2 Monaten bei 29 % nach RECIST und bei 19 % nach EASL gefunden. Insgesamt war die Progression nach RECIST-Kriterien häufiger und die mittlere Zeit bis zur Progression kürzer als nach EASL-Krtierien. Die partielle Response wurde bei Beurteilung nach RECIST-Kriterien im Vergleich zu den EASL-Kriterien unterschätzt.

Zusammenfassend weist Sorafenib also ein gutes Sicherheitsprofil auf. Auch die Verträglichkeit in Kombination mit anderen Therapien wie DEB-TACE ist gegeben. Die bisherigen Ergebnisse stimmen optimistisch, dass Sorafenib nicht nur als Monotherapie sondern auch in weiterführenden Therapiesettings bei Patienten mit HCC zur Anwendung kommen kann. Weitere Studien laufen.

Tabelle 1: Vergleich der Toxizitäten der Kombinationstherapie zu denen der Einzeltherapien. Übersetzung nach [3].

Studienprotokolle, die DEB verwendeten	Nebenwirkungen Grad 3–4, alle Ursachen
Nur Sorafenib (SHARP-Studie)	45 % der Patienten
Nur LC-Bead TACE (Hopkins-Studie)	55 % der Patienten
Doxorubicin DEB (Precision-V-Studie)	Therapiebezogene Nebenwirkungen Grad 3–4 nach SWOG-Kriterien („alle Ursachen” nicht berichtet): 13 % pro 100 Behandlungen
Sorafenib + LC-Bead TACE	63 % der Patienten

Literatur:

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008; 359: 378–90.

2. Dharancy S, Cattan S, Romano O, Canva V, Castel H, Boleslawski E, Truant S, Hebbar M, Pruvot FR, Mathurin P. Safety profile of sorafenib (So) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): a prospective evaluation. Hepatology 2009; 50 (Suppl 4): Abstract # 1716.

3. Reyes DK, Azad N, Kamel IR, Koteish AA, Hamilton JP, Pawlik RM, Choti MA, Geschwind JFH. Phase II trial of sorafenib combined with doxorubicin eluting bead-transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for patients with hepatocellular carcinoma (HCC): interim safety and efficacy analysis. Hepatology 2009; 50 (Suppl 4): Poster # LB9.

4. Iavarone M, Sangiovanni A, Manini MA, Forzenigo LV, Colombo M. RECIST versus EASL criteria for the evaluation of HCC response to sorafenib. Hepatology 2009; 50 (Suppl 4): Abstract # 936.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**