

Therapiestudie - Zusammenfassung

Prospektive, offene, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit PegInterferon- α 2a + serumspiegeladaptierter Ribavirindosis vs. PegInterferon- α 2a + gewichtsadaptierter Ribavirindosis bei Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C

vorgelegt von PD Dr. F. Stickel, Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Bern, Murtenstrasse 35, 3010 Bern

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Häufigkeit der chronischen Hepatitis C (CHC) beträgt in hochindustrialisierten Ländern etwa 1%. Patienten mit CHC entwickeln in ca. 20% eine Leberzirrhose, deren Komplikationen lebensbedrohlich sind. Die Hepatitis C bedingte Leberzirrhose ist die Hauptindikation für eine Lebertransplantation. Eine Schutzimpfung, die vor Infektion und Chronifizierung schützt, ist nicht verfügbar, sodass eine Vielzahl von Infizierten eine Behandlung benötigen.

Die Standardtherapie der CHC besteht aus pegyliertem Interferon und Ribavirin, die zum Ziel hat, die HCV-Infektion zu beseitigen. Entscheidendes Kriterium für die Wahl der Therapieform ist der Subtyp des Hepatitis C Virus (Genotyp). Patienten mit Virusgenotyp 1 erhalten 48 Wochen lang Ribavirindosis je nach Gewicht zwischen 1.000 und 1.200 mg täglich und 180 μ g PegInterferon- α 2a bzw. PegInterferon- α 2b 1,5 μ g/kg Körpergewicht einmal wöchentlich. Mit dieser Behandlung werden ca. 42-48% der Patienten geheilt. Patienten mit einem Genotyp 2 oder 3 sprechen besser an und erreichen schon nach 24 Wochen mit niedriger dosiertem Ribavirin in 76-84% eine Heilung.

Ribavirin ist gegen einer Vielzahl von Viren wirksam, der genaue Wirkungsmechanismus ist bei CHC ist jedoch nicht bekannt. Zahlreiche klinische Studien wiesen allerdings ein erheblich verbessertes Therapieansprechens auf eine Kombinationstherapie aus Peginterferon und Ribavirin nach. Ribavirin (RBV) ist im allgemeinen gut verträglich. Vereinzelt treten Reizbarkeit, Schlafstörungen, Atemnot und Juckreiz auf. Die Hauptnebenwirkung von RBV ist eine dosisabhängige, hämolytische Anämie (Blutarmut). Die Anämie ist häufig (>50% der Patienten), verläuft aber meist milde, weitgehend asymptomatisch und verschwindet 4-8 Wochen nach Absetzen von RBV. Bei schwerer Anämie muss jedoch gelegentlich eine Dosisreduktion bzw. sogar ein Therapieabbruch erfolgen. Letzteres hat jedoch deutlich schlechtere Ergebnisse der Hepatitistherapie zur Folge. Eine RBV-bedingte Anämie ist im Zusammenhang mit Durchblutungsstörungen oder Lungenerkrankungen problematisch, da sich diese verschlechtern können. Kürzlich wurde nachgewiesen, dass die RBV-bedingte hämolytische Anämie durch Gabe von Erythropoetin, welches die Bildung roter Blutkörper anregt, erheblich gebessert werden kann und die RBV nicht reduziert werden musste. Die Relevanz der RBV Dosis für das Ansprechen auf eine HCV Therapie ist unstrittig und RBV wird daher gewichtsadaptiert dosiert: Patienten mit CHC Genotyp 1 und einem Körpergewicht <75kg erhalten 48 Wochen lang 1g RBV, Patienten mit einem Körpergewicht >75kg erhalten 1,2g RBV.

Mehrere klinische Studien untersuchten, ob der RBV-Blutspiegel einen Einfluss auf den Therapieerfolg hat. Sie zeigten, dass ein Therapieerfolg häufiger bei hohen RBV-Konzentrationen als bei niedrigen auftrat. Die klinischen Untersuchungen zeigten, dass RBV-Serumkonzentrationen über 3,0 μ g/ml mit gutem Therapieansprechen einherging, während niedrigere Konzentrationen häufig zum Therapieversagen führten.

Die therapeutische Erhöhung des RBV-Spiegels zur Verbesserung der Erfolgsrate ist bisher nur in einer Studie untersucht worden. 10 Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1, hohe Viruslast) erhielten darin für 48 Wochen PegInterferon- α 2a, und RBV, sodass durch Dosisanpassung ein Blutspiegel von 3,7 μ g/ml erreicht wurde. Im Durchschnitt betrug die RBV-Dosis 2.540mg/Tag. Alle Behandelten erhielten Erythropoetin und 2 Patienten zusätzlich Bluttransfusionen. 9 der 10 Behandelten waren anschliessend geheilt. Ob eine spiegelangepasste RBV-Dosierung zur Therapie der CHC wirksamer ist als die derzeitige gewichtsadaptierte Dosierung, ist unbekannt.

2. Studienziele

Hauptstudienziel

Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit von Peginterferon- α 2a plus RBV in serumkonzentrationsadaptierter Dosis (RBV-Zielspiegel 3,7 μ g/ml) (Gruppe A) mit Peginterferon- α 2a plus RBV in gewichtsadaptierter Dosierung (Gruppe B).

Weitere Studienziele sind der Vergleich der Verträglichkeit, des Interventionsbedarfes bei Nebenwirkungen sowie der Lebensqualität.

Die RBV-Dosis zu Therapiebeginn wird nach einer an der Nierenfunktion des Patienten orientierten Formel berechnet und dient dem Erreichen des RBV-Zielspiegels von 3,7µg/ml.

CreaCl (ml/min)	120	100	80
RBV-Anfangsdosis für Zielspiegel >3,7µg/ml	1.800mg	1.600mg	1.400mg

3. Studienaufbau

Die vorliegende Studie ist als prospektive, offene, randomisierte, kontrollierte klinische Therapiestudie konzipiert.

Einverständnis

Nach Prüfung der Einschluss- und Ausschlusskriterien erhalten alle Patienten eine eingehende Aufklärung über die Zielsetzung, die Art und Durchführung der Studie. Ein Einschluss erfolgt nur im Falle eines mündlichen und schriftlichen Einverständnisses der Patienten.

Geplant sind 60 Patienten aufgeteilt in je 30 Patienten pro Gruppe.

Einschlusskriterien

- Frauen und Männer zwischen 18-60 Jahren mit bisher unbehandelter, chronischer HCV-Infektion, Virusgenotyp 1, hoher Viruslast (>400.000 IU/ml), erhöhten Leberwerten
- Intakte Leberfunktion, die die folgenden Kriterien erfüllt:
 - Normale Albumin- (30-53g/l) und Kreatininspiegel (60-100µmol/l)
 - Normale Gerinnungsanalyse (Quick >70%, INR <1.5))
 - Negative Untersuchungsergebnisse für HBsAg, HIV1+2-Antikörper
 - Negative Befunde für die ANA
- Normales Blutbild (b. Frauen u. Männern: Hb 135-168g/l, Hämatokrit 40-50%, Leukozyten 3.500-10.500, Thrombozyten 140.000-380.000)
- Normale Schilddrüsenfunktion (TSH 0.4-4.00 IU/ml)
- Negativer Schwangerschaftstest
- Mündliches und schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie nach ausführlicher Aufklärung über deren Art, Durchführung, Zielsetzung und Hintergrund.

Ausschlusskriterien

- Alter < 18 Jahre und > 60 Jahre
- Vorbehandlung mit Interferon und/oder RBV
- Bekannte Allergie gegen RBV
- Bestehende Schwangerschaft oder Stilltätigkeit
- Männliche Partner von schwangeren Frauen
- Relevante kardiovaskuläre bzw. pulmonale Grunderkrankung
- Chronische relevante Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <50ml/min)
- (Ko)infektion mit HCV-Genotyp-Non-1, Hepatitis B- oder HIV-Virus
- Vorliegen einer Hämochromatose, Morbus Wilson
- relevanter Alkoholkonsum (>350g /Woche) bzw. Alkoholkrankheit
- Behandlungsbedürftige psychiatrische Erkrankung
- Tumorerkrankung
- Einnahme hepatotoxischer Medikamente.
- Aktiver intravenöser Drogenabusus
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie bis 3 Monate vor geplantem Studieneinschluss
- Fehlende Einwilligung

Vorgehen bei unerwünschten Ereignissen

Anämie

Die vorliegende Studie beabsichtigt in Gruppe A die RBV-Spiegel so hoch wie möglich zu halten, um das Therapieansprechen zu verbessern. Somit ist eine RBV-Dosisänderung nur für den Fall einer

Wirkungslosigkeit der Gegenmassnahmen vorgesehen und führt dann zur Beendigung der RBV-Gabe und Studienabbruch. Bei Auftreten einer Anämie sind folgende Massnahmen vorgesehen.

ANÄMIE	INTERVENTION
Hb >10g/dl	Keine
Hb 8,5-10g/dl	Erythropoietin 5.000-30.000 IE s.c./wöchentlich
Hb <8,5g/dl	Erythropoietin 5.000-30.000 IE s.c./wöchentlich mit Ziel-Hb-Wert 8,5-10g/dl
Hb <8,5g/dl trotz Intervention	Studienabbruch, RBV-Pause für 14 Tage und Fortführung der Therapie gemäss allgemein gültigen Richtlinien mit gewichtsadaptierter RBV-Dosis ausserhalb des Studienprotokolls

Die Patienten in Gruppe B mit gewichtsadaptierter RBV-Dosierung werden gemäss gültiger Richtlinien behandelt. Somit wird bei einem Hb-Wert von 8,5-10,0g/dl eine Dosisreduktion um 200mg vorgenommen und ab <8,5g/dl RBV pausiert bzw. abgesetzt.

Andere unerwünschte Ereignisse

Da in der vorliegenden Studie deutlich höhere RBV-Dosen als üblich vorgesehen sind, ist mit häufigeren unerwünschten Wirkungen zu rechnen. Zu diesen Nebenwirkungen gehören u.a. Hautveränderungen wie Ekzemen, Juckreiz und Rötungen, Mundschleimhautaphten und Pigmentflecken. Da alle Veränderungen im allgemeinen nach Absetzen von RBV reversibel sind soll eine symptomatische Behandlung erfolgen und lediglich bei für den Patienten intolerablen Beschwerden eine Therapiebeendigung erwogen werden.

4. Methoden

Neben der üblichen Verlaufparameter sollen bei Patienten beider Gruppen regelmässig RBV-Serumkonzentrationen gemessen werden. Die RBV-Konzentrationsmessungen sollen am Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Bern durchgeführt werden.

5. Statistik

Die Gesamtzahl von 60 geplanten Patienten ergibt sich aus einer sogenannten „statistischen Powerkalkulation“ mit der man ermittelt, welche Patientenzahl zur Ermittlung statistisch relevanter Unterschiede in verschiedenen Behandlungsgruppen notwendig sind. Mit ca. 30 Patienten pro Gruppe weist die Studie eine >80%ige Power auf, was als wissenschaftlicher Qualitätsstandard akzeptiert ist.

Anlage: Studienvisiten

