

Jahrgang 23

Nummer 18/2001

Pegylierte Alpha-Interferone (P. Ritzmann) 69

Durch eine Bindung an Polyethylenglykole (PEG) wird erreicht, dass Interferone nur einmal wöchentlich injiziert werden müssen. Die Behandlung der Wahl einer chronischen Hepatitis C ist die Kombination von Interferonen mit Ribavirin.

Tegaserod (E. Gysling) 71

Ein partieller Serotonin-Rezeptoragonist, der bei Reizdarmsyndrom die Darmmotilität anregt und mindestens vorübergehend die Bauchschmerzen lindern kann. Nur für Frauen mit Obstipation geeignet, bietet dieses Medikament nicht viel mehr als ein Placebo.

Synopsis

Pegylierte Alpha-Interferone

P. Ritzmann

Alpha-Interferone werden zur Behandlung chronischer viraler Hepatitiden und verschiedener hämatologischer und solider Malignome eingesetzt. Neu wurden zwei *pegylierte* Alpha-Interferone für die Behandlung der chronischen Hepatitis C registriert, nämlich Peginterferon alpha-2a (PEG-IFN α 2a, Pegasys[®]) und Peginterferon alpha-2b (PEG-IFN α 2b, PegIntron[®]).

Chemie/Wirkungsmechanismus

Pegylierte Interferone sind Derivate der gentechnologisch hergestellten humanen Interferone alpha-2a (IFN α 2a, Roferon-A[®]) und alpha-2b (IFN α 2b, Intron A[®]). Letztere unterscheiden sich in ihrer Struktur lediglich durch einzelne Aminosäuren. Durch Verbindung mit Polyethylenglykolen (PEG, Polymere aus Ethylenoxid-Einheiten), die als biologisch inert gelten, entstehen Moleküle mit grösserer Masse. Bei den beiden Alpha-Peginterferonen wurden unterschiedliche PEG-Einheiten gewählt. PEG-IFN α 2a besitzt eine verzweigte und grössere PEG-Einheit (40'000 Dalton), PEG-IFN α 2b eine unverzweigte, kleinere Einheit (12'000 Dalton).

Der Wirkungsmechanismus der Interferone auf zellulärer Ebene ist komplex und nur teilweise verstanden. Unter anderem führen sie zu einer Aktivierung der viralen Abwehr.

Pharmakokinetik

Im Gegensatz zu den nicht-pegylierten Interferonen, die eine Eliminations-Halbwertszeit von 3 bis 8 Stunden haben und deshalb mehrmals wöchentlich injiziert werden müssen,¹ besitzen die Peginterferone einen Retardeffekt. Sie werden nach

subkutaner Injektion verzögert resorbiert: bei PEG-IFN α 2a werden maximale Plasmaspiegel nach 80 und bei PEG-IFN α 2b nach 20 Stunden erreicht. Nicht-pegylierte Interferone werden sowohl renal als auch hepatisch eliminiert, pegylierte Interferone dagegen vorwiegend hepatisch. Sie sind bei therapeutischer Anwendung über mehrere Tage hinaus im Blut messbar; die terminale Halbwertszeit beträgt 77 Stunden bei PEG-IFN α 2a, 40 Stunden bei PEG-IFN α 2b. Gezeigt wurde ausserdem, dass sich während langdauernder Anwendung bei chronischer Hepatitis C die Elimination weiter verlangsamt und damit das Risiko für unerwünschte Wirkungen zunimmt.^{2,4}

Klinische Studien

Monotherapie der chronischen Hepatitis C

In einer Dosisfindungsstudie mit PEG-IFN α 2a wurde eine dosisabhängige Hemmung der Virusreplikation dokumentiert. Die maximale Wirksamkeit wurde dabei mit einer wöchentlichen Injektion von 180 μ g erreicht.⁵

In einer grösseren randomisierten Studie wurden 531 Personen mit einer histologisch gesicherten chronischen Hepatitis C mit PEG-IFN α 2a oder IFN α 2a behandelt. Alle hatten zuvor noch kein Interferon erhalten und hatten einen positiven HCV-RNA-Nachweis (mehr als 2000 Kopien/ml) und erhöhte Transaminasenwerte (ALT=GPT). IFN α 2a wurde 3mal wöchentlich verabreicht (6 Mio IU für 12 Wochen, gefolgt von 3 Mio IU für 36 Wochen), PEG-IFN α 2a einmal wöchentlich (180 μ g für 48 Wochen). Eine bis 24 Wochen nach Therapieende anhaltende Hemmung der Virusreplikation wurde mit PEG-IFN α 2a bei 39%, mit IFN α 2a nur bei 19% erreicht.⁶

In einer ähnlichen Studie wurden knapp 300 Kranke mit einer chronischen Hepatitis C und Zeichen einer *Leberzirrhose* oder fibrosierender Brückenbildung in der Leberbiopsie untersucht. Personen mit einer dekompensierten Zirrhose oder mit hämatologischen Veränderungen (z.B. Thrombozyten unter 75'000 pro mm³) wurden ausgeschlossen. Behandelt wurde nach dem Zufall mit einmal wöchentlich 90 oder 180 μ g PEG-IFN α 2a oder mit dreimal wöchentlich 3 Mio IU IFN α 2a. Unter dem Peginterferon ergab sich eine anhaltende Hemmung der Virus-