

# Wirkstoff aktuell

Eine Information der KBV im Rahmen des § 305a SGB V

**KBV**

## Ribavirin (Rebetol®)

Ausgabe 02/2001

### Indikation

- Ribavirin (Rebetol®) wird in Kombination mit Interferon alfa-2b (Intron A®) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C nach histologischem Nachweis empfohlen.
- Die Dauer der Behandlung kann bei niedrigem Risiko (Genotyp 2 und 3, Viruslast <2 Millionen) auf 6 Monate begrenzt werden, wenn die HCV-RNA nach 3 Monaten bereits negativ ist.
- Andere Patienten sollen 12 Monate behandelt werden.
- Für Rückfall-Patienten mit günstigem Risiko-profil wird die Behandlung auf 6, bei un-günstigem Risikoprofil zur Sicherheit auf 12 Monate festgelegt.
- Bei Non-Respondern nach 6 Monaten wird ein Abbruch der Therapie empfohlen.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise und Kosten

- Die Kombination Ribavirin/Interferon- $\alpha$  führt zu einer dauerhaften Elimination des Hepatitis C-Virus bei 45% der Patienten im Vergleich zu 15% durch die alleinige IF- $\alpha$ -Gabe.  
Die Kombination ist derzeit Standard bei nicht vorbehandelten Patienten und Rückfallpatienten mit Hepatitis C in der Dosis von 3mal 3 Mio. E IF- $\alpha$  pro Woche plus 1,0 g (<70 kg Körpergewicht) bzw. 1,2 g (>70 kg) Ribavirin pro Tag.
- Keine guten Erfolge hat die Kombination bei primären Therapieversagern einer IF- $\alpha$ -Therapie.
- Die wesentliche unerwünschte Wirkung von Ribavirin ist eine hämolytische Anämie, die gelegentlich eine Dosisreduktion erfordert oder selbst zum Absetzen zwingt.
- Der Preis für Ribavirin pro Behandlungstag liegt bei etwa DM 90. Das ist ein Vielfaches der Wirkstoffkosten auf dem freien Markt. Damit ist der hohe Verkaufspreis nicht zu rechtfertigen. Argumente der Hersteller, die Kosten einer nicht behandelten Hepatitis C seien noch höher, sind als unsensibel zurückzuweisen. Würde nur ein Fünftel der in Deutschland an Hepatitis C erkrankten 500.000 Patienten mit der Kombination Interferon/Ribavirin behandelt, würden sich in einem Jahr die Kosten dafür auf 16 Milliarden DM belaufen. Die Folge ist, dass zahlreiche Hepatitis C-Patienten nicht oder unzureichend behandelt werden.

### Wirkungsweise

Das Guanosinanalogen Ribavirin besitzt direkte virustatische Wirkungen gegen einige RNA- und DNA-Viren über eine in vitro nachgewiesene intrazelluläre Phosphorylierung. Damit kommt es zur verminderten Bildung von Guanosinnukleotiden und zur Hemmung einer RNA-Polymerase mit der

Folge der unterdrückten Virusreplikation. Eine Monotherapie mit Ribavirin gegen Hepatitis-C-Viren ist wirkungslos. Bisher ist nicht geklärt, wodurch die Kombination von Ribavirin plus Interferon zu der klinisch beobachteten Wirksamkeit führt.

## Wirksamkeit

Bei bisher nicht vorbehandelten (naiven) Hepatitis C-Patienten zeigen die Daten aus 5 Studien nach 24 Wochen Behandlung mit Ribavirin (1.000-1.200 mg/d) plus Interferon alfa-2b (3 x 3 Mio I.E./Woche) eine dauerhafte (>6 Monate nach Therapieende) Viruselimination von 33 % (Kombination) versus 6 % (Interferon-Monotherapie). Nach 48 Wochen war die Kombinationstherapie der Monotherapie mit 41 % gegenüber 16 % überlegen [1]. Bei den ungünstigen Genotypen 1a und 1b sowie bei Patienten mit einer Viruslast >2 Millionen Kopien/ml Serum ist die einjährige Therapie einer halbjährigen signifikant überlegen, während bei Genotyp 2 und 3 sowie einer Viruslast <2 Millionen eine 6-monatige Therapie ausreicht [1].

Bei Rückfallpatienten (Relaps) nach zunächst erfolgreicher Interferon-Monotherapie führte eine erneute Interferon-Therapie über 6 Monate nur bei 5 % zu einer dauerhaften Viruselimination, eine Kombinationstherapie mit Ribavirin aber bei 49 % der Patienten zum Erfolg [2]. Die hohe Wirksamkeit bei Relapspatienten betrifft auch – in etwas geringerem Maße – die Risikogruppen (Genotyp 1a, 1b und Viruslast >2 Millionen/ml).

Patienten, die primär nicht auf eine Interferon-Therapie angesprochen haben (Non-Responder), zeigen auch unter der Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b und Ribavirin nur eine geringe dauerhafte Viruselimination von etwa 10 % [3].

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

**Unerwünschte Wirkungen:** Typische UAW von **Ribavirin** sind Dyspnoe, Husten, Schlafstörungen und Exantheme. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei bis zu 16 % der behandelten Patienten beschrieben. Kontrolliert werden muß die Neigung zur hämolytischen Anämie mit Anstieg von Bilirubin und Harnsäure. Das Maximum des Hb-Abfalls wird meist nach 4-8 Wochen erreicht. Bei Hb-Werten <11 g/dl sollte die Ribavirin-Dosis um 400 mg, bei 10 g/dl auf 50 % der Ausgangsdosis reduziert werden [4].

*Bekannte UAW von **Interferon-alfa** sind grippeähnliche Symptome mit Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Haarausfall, depressiver Verstimmung mit Suizidneigung und Schlafstörungen. In seltenen Fällen treten Autoimmunerkrankungen neu oder in veränderter Form auf, ebenso ein Abfall der Thrombozyten, Leukozyten, in geringem Umfang auch des Hämoglobins.*

**Kontraindikationen:** Schwere Herzerkrankungen, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <50 ml/min), schwere Depres-

sionen, Suizidabsichten, schwere Leberfunktionsstörungen, anamnestisch bekannte Autoimmunerkrankungen, therapeutisch nicht zu beherrschende Schilddrüsenerkrankungen. Wegen des in Tierexperimenten deutlichen teratogenen und embryotoxischen Risikos von Ribavirin, das für die Anwendung beim Menschen als relevant bewertet werden muss, sollte eine wirksame Schwangerschaftsverhütung während und bis zu 4 Monate (bei weiblichen Patienten) bzw. 7 Monate (bei männlichen Patienten) nach Behandlungsende durchgeführt werden.

**Begleitbehandlung:** Unter der Behandlung mit Zidovudin und Stavudin bei einer gleichzeitig bestehenden HIV-Infektion kann es in Gegenwart von Ribavirin zu einer verminderten Phosphorylierung beider Virustatika kommen, die in der Folge zu einer HIV-Plasmavirämie führt. Die Kombination ist aus diesen Gründen zu überdenken.

## Literatur

1. Poynard, T, P. Marcellin, S. Lee. Randomised trial of interferon- $\alpha$  2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon- $\alpha$  2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 352 (1998), 1426-1432
2. Davis GL, R. Esteban-Mur, V. Rustgi. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 339 (1998), 1493-1499
3. Schalm SW, BE Hansen, L. Chemello. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European centers. *J. Hepatol.* 26 (1997), 961-966
4. McHutchinson JG, SC Gordon, ER Schiff. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 339 (1998), 1485-1492