

Dr. Dietrich Hüppe

# HCV-Therapie: Große Erfolge in der Praxis

## Anwendungsbeobachtung zu IFN alfa-2a plus Ribavirin

*Die Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegyliertem Interferon alfa-2a plus Ribavirin ist auch unter Praxisbedingungen effektiv wirksam und gut verträglich. Patienten, die mit dieser Kombination von ambulant tätigen Gastroenterologen gemäß den aktuellen Leitlinien der DGVS behandelt werden, haben – im Vergleich zu den Ergebnissen der klinisch kontrollierten Zulassungsstudien – sogar eine größere Aussicht auf Heilung. Dies ergab eine Zwischenauswertung der Online-Anwendungsbeobachtung (AWB), die der Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng) gegenwärtig in Kooperation mit der Hoffmann-La Roche AG durchführt.*

Seit dem Start der Online-AWB am 1. März 2003 bis Ende Februar 2006 haben sich rund 530 Praxen und Klinikambulanzen aus ganz Deutschland zur Teilnahme an der AWB registrieren lassen. Rund 320 dieser Teilnehmer steuern aktiv Patienten mit gesicherter HCV-Diagnose bei. Bis jetzt wurden insgesamt mehr als 13.500 Patienten in die AWB aufgenommen. Von 12.600 Patienten liegen bis dahin komplette epidemiologische Datensätze vor, mit allen Angaben, die für die Zwischenauswertung erforderlich waren.

Die AWB wird allerdings nicht nur dazu genutzt, die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Peginterferon alfa-2a (Pegasys®) plus Ribavirin (Copegus®) nach medizinischen und pharmakökonomischen Gesichtspunkten zu erforschen. Gleichzeitig werden umfangreiche epidemiologische Daten zur Hepatitis C in Deutschland erhoben. Diese werden unabhängig von der Behandlung erfasst und anonymisiert über das Internet in den AWB Datenpool eingeschleust. Die Angaben tragen dazu bei, die Kenntnisse über die HCV-Infektion, die Infektionswege und Krankheitsverläufe, die Lebensqualität der Betroffenen und die sozioökonomischen Auswirkungen, die sie unter der Infektion erleiden, zu verbessern.

### Weltweit größte HCV-Datenbank

Damit verfügt der Bund der niedergelassenen über die größte HCV-Datenbank weltweit. Diese Datenbank spiegelt die Wirklichkeit in Deutschland gut wider, weil sich ambulante Einrichtungen aller

Geschlecht	61,7% Männer 38,3% Frauen
Alter*	41,5 ± 12,0 Jahre
Körpergewicht*	74,6 ± 14,3 kg
Body-Mass-Index (BMI)*	24,9 ± 4,2 kg/m <sup>2</sup>
Antivirale Vortherapie	84,1% naive Patienten 11,4% Relapser 4,5% keine Angabe
Geschätzte Infektionsdauer*	11,4 ± 8,7 Jahre
Erwerbstätigkeit	50,5% erwerbstätig 49,5% nicht erwerbstätig (davon 48,4% arbeitslos, 18,0% Rentner)

\* Mittelwert ± Standardabweichung

**Tab. 1: Demographische Daten und sozialer Status (n=2.988)**

Versorgungsebenen mit ausreichend vielen Patienten an der Datensammlung beteiligt haben – von Einzelpraxen über Krankenhäuser bis zu Universitätskliniken. Die Ergebnisse der Online-AWB dürfen somit als repräsentativ angesehen werden.

### 60% Genotyp 1

Drei Monate nach der Aufnahme der Patienten in die Online-AWB und der Erhebung aller erforderlichen Daten kann sich der Patient gemeinsam mit dem Arzt für eine Therapie mit Peginterferon alfa-2a (40KD) plus Ribavirin entscheiden. Kommt diese Therapie zustande, so wird sie bis zu ihrem Abschluss dokumentiert. Entscheiden sich Arzt oder Patient für eine Therapie mit anderen Medikamenten oder gegen eine Behandlung, werden die Gründe dafür erfasst; danach endet die Beobachtung in diesen Fällen.

7.156 Patienten wurden in die Zwischenauswertung im September 2005 einbezogen. Von diesen waren insgesamt 2.988 (41,8%) Patienten einer

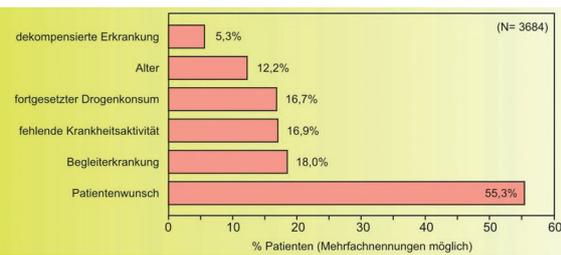
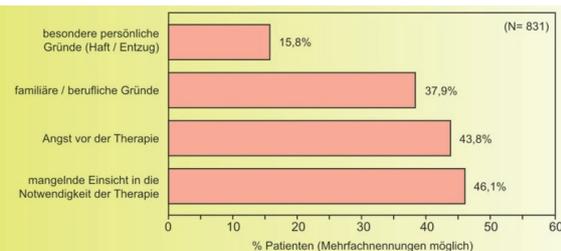
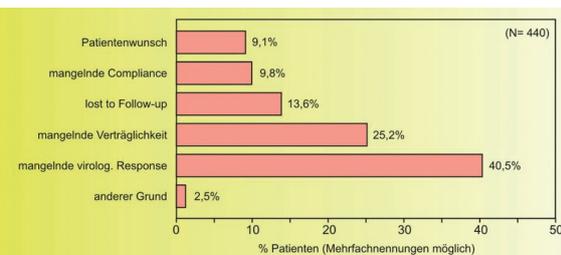
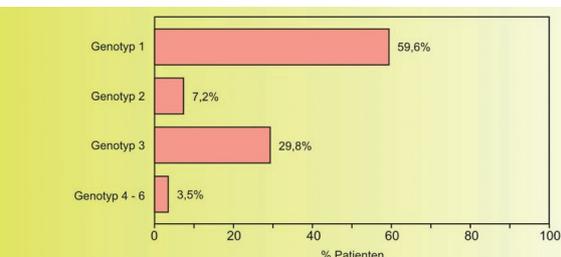
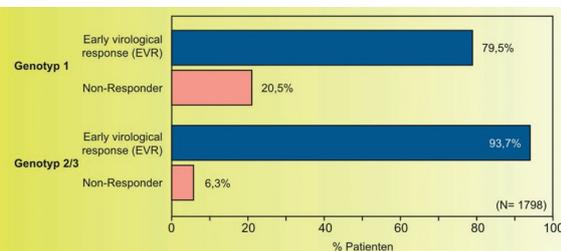
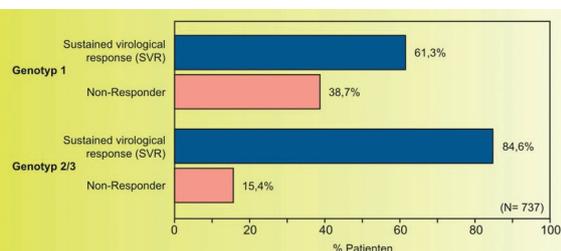
Therapie mit Peginterferon alfa-2a (40KD) zugeführt worden; bei 96,2% der so behandelten Patienten wurde die Therapie mit Ribavirin kombiniert. Zu den behandelten Patienten werden grundsätzlich alle Patienten gezählt, die mindestens eine Dosis Peginterferon alfa-2a erhalten haben.

Die behandelten Patienten verteilen sich auf folgende Genotypen: Der Genotyp 1 wurde bei 59,6% der Patienten (n=1.781) nachgewiesen, Genotyp 2 bei 7,2% (n=214), Genotyp 3 bei 29,8% (n=889) und Genotyp 4 bis 6 bei 3,5% (n=104).

Hinsichtlich der demographischen Daten unterschieden sich die behandelten Patienten nur unwesentlich vom Gesamtkollektiv aller für diese AWB erfassten Patienten. Allerdings waren die behandelten Patienten im Mittel etwas jünger, etwas häufiger männlichen Geschlechts und häufiger im Erwerbsleben tätig als die Patienten des Gesamtkollektivs (Tab.1). Als Infektionsquelle wurde bei 44,8% der Patienten ein intravenöser Drogenabusus angenommen, eine Transfusion bei 17,8% und sonstige medizinische Maßnahmen bei 9,4%; bei 23,6% der Patienten blieb die Infektionsquelle unbekannt.

### Praxis-Erfolge übertreffen Erwartungen

Von den insgesamt 2.988 behandelten Patienten waren 1.798 Patienten über mindestens 12 Wochen mit der genann-


**Abb. 1: Gründe für Nichttherapie**

**Abb. 2: Gründe für Therapieverzicht auf Patientenwunsch**

**Abb. 3: Gründe für Therapieabbrüche**

**Abb. 4: Verteilung der Genotypen**

**Abb. 5: Early Virological Response (EVR)**

**Abb. 6: Sustained Virological Response (SVR)**

ten Kombination therapiert worden; für sie lagen die Test-Ergebnisse hinsichtlich des frühen virologischen Ansprechens (Early Virological Response – EVR) vor. Eine EVR zeigten 93,7% der Patienten mit Genotyp 2 oder 3 (594 von 634 Patienten) und 79,5% der Patienten mit Genotyp 1 (925 von 1.164 Patienten). Bei allen Patienten, die keine EVR zeigten, wurde die Therapie nach 12-24 Wochen eingestellt. Die EVR ist definiert als Abfall des HCV-RNA-Serumtiters nach 12 Therapiewochen um mindestens zwei log<sub>10</sub>-Stufen.

Bisher sind Verlaufsdaten bis zum Ende der Therapie für insgesamt 1.282 Patienten verfügbar, die hinsichtlich ihres virologischen Ansprechens (End Of Treatment Response – EOT-Response) getestet worden waren. Eine entsprechende EOT-Response erreichten 95,6% der Patienten mit Genotyp 2 oder 3 (538 von 563 Patienten) und 76,1% der Patienten mit Genotyp 1 (547 von 719 Patienten). Definiert ist die EOT-Response als negatives HCV-RNA-Ergebnis am Ende der Therapie.

Das entscheidende Kriterium zur Bewertung des Erfolgs einer HCV-Therapie ist jedoch der nachhaltige Behandlungserfolg im Sinne der andauernden Virusfreiheit (Sustained Virological Response – SVR). Definiert ist die SVR als negatives HCV-RNA-Ergebnis ermittelt sechs Monate nach dem Ende der Therapie. Entsprechende Testergebnisse waren zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung erst für 737 Patienten verfügbar, die gemäß den Konsensusempfehlungen bei Genotyp 1 Patienten über mindestens 48 Wochen bzw. Genotyp 2 oder 3 Patienten über mindestens 24 behandelt worden waren.

Danach erreichten 84,6% der Patienten mit Genotyp 2 oder 3 (302 von 357 Patienten) und 61,3% der Patienten mit Genotyp 1 (233 von 380 Patienten) eine SVR und waren demnach von ihrer HCV-Infektion geheilt. Das sind im Vergleich zur Zulassungsstudie über 4% mehr für Genotyp 1 Patienten und etwa 2% mehr Genotyp 2/3 Patienten.

### Nur wenige Abbrüche

Vom Gesamtkollektiv aller 2.988 behandelten Patienten hatten insgesamt nur 440 (14,7%) Patienten die Therapie abgebrochen. Der Grund dafür war nur bei

43 dieser Patienten (9,8%) ein Mangel an Compliance. Der häufigste Grund für den Therapie-Abbruch war mit 40,5% eine mangelnde virologische Response, gefolgt von Unverträglichkeiten der Medikation bei 25,2%, dem so genannten „lost to follow-up“ bei 13,6% und dem Patientenwunsch bei 9,1%.

Mit diesen Ergebnissen haben die ambulant tätigen Gastroenterologen den Beleg erbracht, dass sie unter Praxisbedingungen durch Förderung der Therapietreue (Beratung und Management der therapiebedingten Nebenwirkungen) die HCV-Therapie zur Elimination des HCV-Virus mindestens ebenso gut beherrschen wie die Ärzte, die an der Zulassungsstudie beteiligt waren, erklärte Hüppe.

### Instrument der Qualitätssicherung

Das Interesse an der Online-AWB und die Zahl der teilnehmenden Ärzte und Patienten hat alle Erwartungen weit übertraffen. Ursprünglich hofften die AWB-Initiatoren, bis zum März 2005 die epidemiologisch relevanten Daten von etwa 2.500 bis 5.000 HCV-Patienten zu erfassen und rund 1.000 HCV-Patienten der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin zuzuführen. Mit über 8.000 erfassten und fast 3.000 therapierten Patienten bis Ende März 2005 wurden die ursprünglichen Ziele weit übertraffen.

Im Sinne der Qualitätssicherung war man bereits seit Beginn der Online-AWB aktiv. Alle teilnehmenden Therapiezentren wurden unter anderem mithilfe eines Rundbriefs regelmäßig über aktuelle Zwischenergebnisse informiert. Aus dem Vergleich dieser Zwischenergebnisse mit den eigenen Ergebnissen kann jedes Zentrum seine Therapiestrategie überprüfen und wenn nötig, im Sinne der Qualitätssteigerung neu justieren. Mit allen diesen Daten sollen Eckpunkte für ein Qualitätsmanagement gewonnen werden, die der kontinuierlichen Verbesserung der Therapie der chronischen Hepatitis C dienen. ■

Dr. med. Dietrich Hüppe  
 Koordinator der Arbeitsgruppe „Hepatology“  
 im Berufsverband Niedergelassener  
 Gastroenterologen (bng)  
 Wiescherstr. 20 · 44623 Herne  
 Email: hueppe@gastro-praxis-herne.de

# Die hepatologische Schwerpunktpraxis

Die Versorgung hepatologischer Patienten in Deutschland ist unzureichend. Das wird besonders in der Betreuung von Patienten mit chronischer Hepatitis C und B deutlich. Von den geschätzten 500.000 Hepatitis C-Infizierten sind laut Prof. S. Zeuzem, Frankfurt, nicht einmal 25% erkannt und es werden bisher nur 12.000-15.000 Patienten antiviral behandelt. Gleichzeitig nimmt trotz aller Impfbemühungen auch die Häufigkeit der Hepatitis B nicht ab. Nur ca. 3.000 Patienten mit chronischer Hepatitis B werden antiviral therapiert.

Hepatologische Schwerpunktpraxen im bng  
Stand 6. Juni 2005 (Summe 162)



Berufsverband Niedergelassener  
Gastroenterologen Deutschlands e.V.

bng Geschäftsstelle  
Insel 3

89231 Neu-Ulm

Telefon: 0700-26426426

Fax: 0731-7054711

Email: [gastromed-bng@t-online.de](mailto:gastromed-bng@t-online.de)

[www.gastromed-bng.de](http://www.gastromed-bng.de)

Die alkoholische und nicht alkoholische Fettleberhepatitis stellt ein weiteres zunehmend relevantes Problem dar. Leberzirrhose als Todesursache steht an 5. Stelle der Todesursachenstatistik in Deutschland – noch vor den Folgen des Diabetes mellitus.

Zur Behandlung der Hepatitis sowie zahlreicher anderer Leberkrankheiten stehen heute vielfältige Möglichkeiten zur Verfügung. Die Therapien sind komplex, die Medikamente teuer. Ihr kosteneffektiver Einsatz setzt den erfahrenen Therapeuten voraus. Doch während für Diabetiker mittlerweile (von Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) anerkannte) Schwerpunktpraxen etabliert sind, ist die „Hepatologie“ kein anerkannter Schwerpunkt. Und auch von Seiten der Ärzte wird sie nicht selten „so nebenbei“ von Hausärzten, Internisten und Gastroenterologen betrieben.

Diese Versorgungssituation begründet die Notwendigkeit der Institutionalisierung „hepatologischer Schwerpunktpraxen“ und die Vernetzung mit anderen Institutionen (Kompetenznetz Hepatitis). Ziel des bng ist es, zur Einrichtung solcher „hepatologischer Schwerpunktpraxen“ im deutschen Gesundheitswesen beizutragen. Dadurch soll die Versorgung leberkranker Patienten verbessert und Folgekosten der Erkrankung (u.a. durch Verrentung, Lebertransplantation oder frühzeitigen Tod) verringert werden.

## Leistungsprofil

In der „hepatologischen Schwerpunktpraxis“ sollen insbesondere Patienten mit folgenden Erkrankungen betreut werden:

- akute und chronische Virushepatitis (A,B,D,C),
- autoimmune Lebererkrankungen (primär biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, autoimmune Hepatitis),
- stoffwechselbedingte Lebererkrankungen (Hämochromatose, M. Wilson, a1-Antitrypsin-Mangel u.a.)
- Fettleber und Fettleberhepatitis
- Leberzirrhose und ihre Folgen (Aszites, Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie)
- Patienten nach Lebertransplantation

## Voraussetzungen

Die Bildung einer hepatologischen Schwerpunktpraxis setzt den/die hepatologisch besonders ausgebildeten Arzt/Ärztin und eine entsprechende Ausstattung der Praxis voraus. Der bng hat deshalb folgende Qualitätsmerkmale festgelegt, die zur Zertifizierung als „hepatologische Schwerpunktpraxis des BNG“ führen:

- spezialisierte Leber-Sprechstunde und Nachweis der regelmäßigen und häufigen Diagnostik und Behandlung chronischer Lebererkrankungen
- spezialisierte Ultraschalluntersuchung der Leber und Gallenwege einschließlich Doppler-Sonographie, ggf. auch Leberbiopsie
- Punktion bei Aszites
- Aderlasstherapie bei Hämochromatose
- Nachweis der regelmäßigen Teilnahme an hepatologischen Fortbildungen
- Mitgliedschaft im Kompetenznetz Hepatitis (HEPNET)

Bis zum 1. Februar 2006 haben 176 Praxen des bng einen Antrag auf Zertifizierung gestellt und die Zertifizierung abgeschlossen.

Damit wird zum ersten Mal ein ambulantes flächendeckendes Versorgungsangebot für chronisch kranke Leberpatienten dargestellt und veröffentlicht. Der bng wird auf seiner Homepage ([www.gastromed-bng.de](http://www.gastromed-bng.de)) diese Praxen in Zukunft gesondert ausweisen und in verschiedener Weise veröffentlichen. Die Deutsche Leberhilfe e.V. unterstützt dieses Projekt und veröffentlicht die jeweils aktuelle Liste der Praxen auf ihrer Homepage ([www.leberhilfe.org](http://www.leberhilfe.org)).

## Ziel: Strukturverträge

Der bng versucht gleichzeitig andere Organisationen zu motivieren, diese Intention aufzunehmen, um langfristig bundeseinheitlich die „hepatologische Schwerpunktpraxis“ zu definieren. Dabei ist es unser Ziel, die Schwerpunktpraxen durch Struktur- oder IV-Verträge mit den Krankenkassen finanziell abzusichern. Wir hoffen, damit mittelfristig die Versorgung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu verbessern. Wir würden uns freuen, wenn die medizinische Öffentlichkeit, Selbsthilfegruppen und Patienten diese Entwicklung kritisch begleiten würden. Anregungen und Vorschläge der Betroffenen werden uns helfen, die Schwerpunktpraxen für Leberpatienten weiter zu entwickeln.

**Kontakt:** Dr. med. Dietrich Hüppe · Koordinator der Arbeitsgruppe „Hepatology“ im Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen (bng) · Wiescherstr. 20 · 44623 Herne · Email: [hueppe@gastro-praxis-herne.de](mailto:hueppe@gastro-praxis-herne.de)