

Hepatitis B im Deutschen Bundestag

Am 03. Juni 2008 fand auf Einladung von Dr. med. Thomas Ulmer, Mitglied des Europäischen Parlaments, und Silvia Schmidt, Mitglied des Bundestags, ein Gespräch zur Hepatitis B im Deutschen Bundestag statt. Als Experte geladen war unter anderem der hepatologische Sprecher des bng Dr. Stefan Mauss aus Düsseldorf. Es wurden die europäischen Empfehlungen vorgestellt und Möglichkeiten zur Verbesserung der Aufklärung und Vorsorgung diskutiert.

Die geladenen Experten waren Dr. Markus Cornberg, medizinischer Geschäftsführer des Kompetenznetz Hepatitis, Prof. Dr. Klaus Niederau, Vorstand der Deutschen Leberhilfe, Dr. Stefan Mauss, hepatologischer Sprecher des Berufsverbandes niedergelassener Gastroenterologen (bng), Dr. Yasar Bilgin, Vorsitzender der Türkisch-Deutschen Gesundheitsstiftung, und Ramazan Salman, Ethno-Medizinisches Zentrum Hannover. Prof. Niederau, Oberhausen, schilderte aus Sicht der Deutschen Leberhilfe die bestehende epidemiologische Situation der Hepatitis B-Virusinfektion. Lediglich ein Drittel der Patienten mit chronischer Hepatitis B in Deutschland stammen ursprünglich von hier. Wesentliche ethnische Gruppen sind türkische Mitbürger und Migranten aus dem osteuropäischen Raum. Daraus resultieren besondere Anforderungen an die Aufklärung und Betreuung dieser Patienten. Der soziokulturelle und ökonomische Hintergrund führt oft zu einer Verdrängung oder verminderten Wahrnehmung der Bedrohlichkeit der Hepatitis B-Virusinfektion. Zudem erschweren sprachliche Barrieren die Kommunikation über die konventionellen Informationskanäle. Es müssen neue spezifische Ansätze gefunden werden, über die auch für die Prävention geworben werden kann. Ziel ist dabei auch die Impfung von möglichen Kontaktpersonen, aber auch von Mitgliedern der betroffenen Populationen.

ÖFFENTLICHE FÖRDERUNG UNERSETZLICH

In einer zweiten Präsentation schilderte Dr. Cornberg, Hannover, die Erfolge des durch das BMFT (Bundesministerium für Technik

und Forschung) geförderten Kompetenznetzes Hepatitis. Insbesondere im Bereich von speziellen Fragestellungen, wie der akuten Hepatitis B oder C, der Co-Infektion mit HBV und HCV sowie HDV, hat das Kompetenznetz Hepatitis international maßgebliche Studien publiziert. Dies ist umso wichtiger, da die Industrie zu diesen speziellen Fragestellungen in der Regel keine Studien durchführt. Die Gründung eines „Study House“ durch das Kompetenznetz Hepatitis hat es ermöglicht, solche Studien entsprechend der AMG (Arzneimittelgesetz)-Novelle durchzuführen. Zur weiteren Absicherung der Arbeit des Kompetenznetzes Hepatitis wurde die Deutsche Leberstiftung e.V. gegründet mit dem Ziel, Gelder für die wichtige industrieunabhängige Forschung einzuwerben. Dennoch kann die öffentliche Hand nicht aus ihrer Pflicht entlassen werden. Die deutsche hepatologische Forschung ist international gut etabliert und anerkannt und bedarf der öffentlichen Anerkennung und Förderung.

WICHTIGER BAUSTEIN: SCHWERPUNKTZENTREN

Dr. Mauss, Düsseldorf, wies darauf hin, dass im ambulanten Bereich, wie auch von Prof. Niederau ausgeführt, die betroffenen Gruppen multikulturell sind. Zentren, die sich schwerpunktmäßig um Patienten mit Hepatitis B-Virusinfektion kümmern, brauchen deshalb eine besondere Infrastruktur. Sprachliche Schwierigkeiten erfordern häufig die Präsenz von Dolmetschern. Ferner ist es aufgrund der verschiedenen Herkunftsländer der Betroffenen in Deutschland zu einer Diversifizierung der Hepatitis

B-Virusstämme gekommen. Das bislang vorherrschende Wildtyp-Virus wurde in den letzten Jahren von „Precore“-Mutaten abgelöst. Diese Virustypen können sich trotz partieller Immunkontrolle erfolgreich vermehren und führen zu fluktuierenden Verläufen, die bei nicht regelmäßigen Kontrollen der ärztlichen Aufmerksamkeit entgehen können.



© Deutscher Bundestag / Achim Melde/Lichtblick

MISSVERHÄLTNIS VON ANFORDERUNG UND VERGÜTUNG

Die rasanten Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie der chronischen Hepatitis B machen eine intensive und kontinuierliche Fortbildung der Ärzte ebenso wie regelmäßige Blutkontrollen und Gespräche mit den Patienten zwingend erforderlich. In den deutschen Richtlinien und den in der Entwicklung befindlichen europäischen Richtlinien hat sich dieser Sachverhalt bereits niedergeschlagen. Bedauerlicherweise werden die hepatologische Expertise und besondere Struktur der Schwerpunkt-Praxen im derzeitigen EBM nicht berücksichtigt. Es gibt keine über die üblichen Betreuungspauschalen hinausgehende Förderung von hepatologisch spezialisierten Fachpraxen oder Klinikambulanzen. Die Betreuung eines Patienten mit einer banalen Schnupfenerkrankung oder einem grippalen Infekt wird genauso gut honoriert wie die eines Patienten mit einer chronischen Hepatitis B oder C. Aus diesem Grund ist die letzte EBM-Reform im Gegensatz zum EBM 2000 plus ein Nachteil für die Betreuung von Patienten mit chronischen Erkrankungen. Mittelfristig wird aufgrund dieser Fehlsteu- >

erung ein Betreuungsdefizit für hepatologische Patienten entstehen.

MIGRANTEN HELFEN MIGRANTEN

Ein Viertel bis ein Drittel der in Deutschland diagnostizierten Patienten mit chronischer Hepatitis B sind türkischer Abstammung. Daraus ergibt sich, so Dr. Bilgin, die Notwendigkeit einer kulturell angepassten Betreuung der türkischen Patienten, wobei die Behandlung durch Ärzte mit gleichem kulturellen Hintergrund von großem Vorteil ist. Herr Salman vom Ethno-Medizinischen Zentrum in Hannover berichtete von den Erfolgen des Projektes „Migranten für Migranten“ (MiMi). In diesem Projekt, das von der Europäischen Union gefördert wird, werden gut integrierte Migranten für die Edukation von Migranten des gleichen kulturellen Hintergrundes gewonnen. Durch MiMi konnten Impfprojekte und diagnostische Maßnahmen realisiert werden. Herr Salman betonte in diesem Zusammenhang, dass die Glaubwürdigkeit von erfolgreich integrierten Migranten bei anderen Migranten besonders hoch ist. Ihre Vermittlung kann den Weg zur Integration ökonomisch und sozial schlechter gestellte Migranten-Gruppen in die Gastgesellschaft erheblich erleichtern.

FAZIT

Zusammenfassend hat dieses Treffen die Problematik der bisher nicht im Öffentlichkeitsbewusstsein verankerten Erkrankung der chronischen Hepatitis B deutlich beleuchtet. Neben der Tatsache, dass die Erkrankung oft unerkannt über viele Jahre verläuft und wenig Beschwerden bereitet, ist der Migrationshintergrund vieler Patienten ein relevantes Problem in der Diagnose und Behandlung der Erkrankung. Auch ist die derzeitige Gesundheitsreform nicht angetan, die Behandlung von Patienten mit chronischen hepatologischen Erkrankungen zu fördern. Aus diesem Grund ist die Politik aufgerufen, hier entsprechende Korrekturen vorzunehmen, da die chronische Hepatitis B geschätzte 500.000 Bundesbürger betrifft.

Dr. med. Stefan Mauss
Hepatologischer Sprecher im bng
Zentrum für HIV & Hepatogastroenterologie
Grafenberger Allee 128 A · 40237 Düsseldorf
E-Mail: Stefan.Mauss@center-duesseldorf.de

ONLINE-DOKUMENTATION UND PRACTICE-STUDIE

Prädiktive Faktoren und Therapie-Individualisierung

Vorsorgungsforschung in der Praxis führt zur Charakterisierung von nützlichen prädiktiven Faktoren, die den Behandlungserfolg abschätzen lassen.¹ Diese erlauben einen individuellen Behandlungsablauf mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse zu optimieren und gleichzeitig eine unnötig lange Behandlungsdauer zu vermeiden.

Neben dem Genotyp ist die Viruslast vor Therapiebeginn ein bedeutsamer Faktor für den Erfolg einer HCV-Behandlung. Liegt die Viruslast unter 400.000 IU/l (LVL), so ist der Behandlungserfolg bei Patienten mit Genotyp 1 bei einer Therapiedauer von 48 Wochen um ca. 10% besser als bei einer Viruslast >400.000 IU/l (HVL) (Abb. 1).^{5,12} Ein signifikanter Prädiktor bei Genotyp 1 ist zudem die Gamma-GT. Ist diese erhöht, verschlechtert sich das Therapieansprechen.^{6, 7, 10} Auch Patienten mit fortgeschrittener Leber-Fibrose bzw. Zirrhose (Metavir F3-F4) sprechen signifikant schlechter auf die antivirale Therapie an. Eine Thrombozytopenie ist ein Surrogatparameter für diesen Bindegewebsumbau der Leber. In den Analysen sank die Heilungschance bei einer Thrombozytenanzahl kleiner als 150.000 oder gar kleiner als 100.000 pro µl auf <30%.^{4,7}

FRÜHZEITIG BEHANDELN

Ein weiterer negativer Prädiktor ist ein höheres Alter des Patienten. Patienten über 60 Jahre erzielen seltener eine SVR als jüngere Menschen. Die Gründe dafür sind eine höhere Rate an Nebenwirkungen während der antiviralen Therapie trotz guter Compliance und eine längere Krankheitsdauer, die bereits mit einem höhergradiger Fibrose-/Zirrhosestadium vergesellschaftet ist.^{7,8} Diese Einsichten aus der täglichen Praxis begründen die Empfehlung, die chronische Hepatitis C möglichst frühzeitig zu behandeln und nicht erst die fortgeschrittene Erkrankung als Indikation zur antiviralen Therapie anzusehen (Abb. 2).

RAPID VIRAL RESPONSE

Ein sehr guter Prädiktor für eine SVR stellt das frühzeitige Therapieansprechen (negative PCR mit hochsensitiven Tests wie TMA,

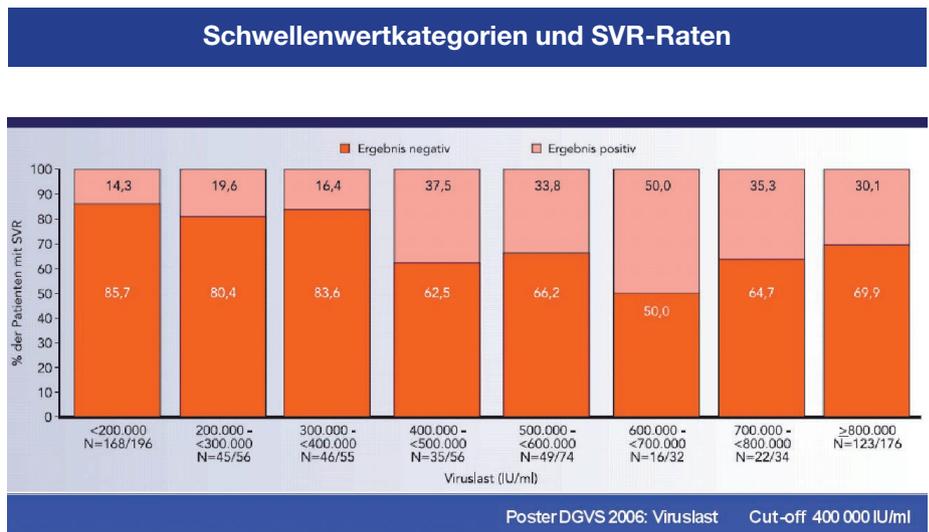


Abb. 1: Bedeutung der Viruslast vor Therapie als Prädiktor eine SVR⁵

TagMan) zur Woche 4 für alle Genotypen dar (Rapid Virological Response, RVR). Bei etwa 24% aller Patienten mit Genotyp 1 und 80% bei Genotyp 2/3 kann ein solches Zwischenergebnis der Therapie erreicht werden.³ Liegt ein RVR vor, kann man mit einem SVR von 95-100% rechnen, die Therapiedauer kann dann im Einzelfall verkürzt werden, ohne den Behandlungserfolg zu schmälern.¹¹ Die Erkenntnisse führen zum Konzept der „Individualisierung der Therapie“.¹ Liegen negative prädiktive Faktoren vor, so sprechen diese nicht gegen die Einleitung einer antiviralen Therapie, sondern sollten ggf. zu einer Verlängerung der Behandlung auf 72 Wochen motivieren. Eine solche Verlängerung führt zu einem messbar besseren Behandlungserfolg.² Erste Erfahrungen aus der Praxis bestätigen diese Empfehlungen, ohne dass schon belastbare Ergebnisse aus einer größeren Praxiskohorte für dieses Konzept vorliegen. Diese Erkenntnisse sind noch nicht in den im Jahr 2004 veröffentlichten Leitlinien implementiert. Die Leitlinien werden jedoch aktuell überarbeitet. Es muss auch betont werden, dass eine solche Therapieverlängerung in der USA und EU noch nicht zugelassen ist („Off-label-use“).

INDIVIDUALISIERUNG DER THERAPIE

Die Individualisierung der Therapie setzt ein regelmäßiges Monitoring der Viruslast zur Behandlungswoche 4, 8, 12 und 24 voraus. Informiert der Arzt den Patienten über die Viruskinetik, so steigt die Therapiemotivation des Patienten, insbesondere bei einem raschen Virusabfall. Zugleich kann man bei dem Patienten Verständnis erwecken, wenn der Arzt eine Verlängerung der Behandlung empfehlen sollte. Im EBM 2008 sind die Voraussetzungen dazu geschaffen, dass eine quantitative Messung der PCR alle 4 Wochen abgerechnet werden kann. Der Therapieerfolg kann dadurch verbessert werden, dass Ribavirin gewichtsadaptiert in einer möglichst hohen Dosis (>10 mg – 15 mg/kg/KG) ein-

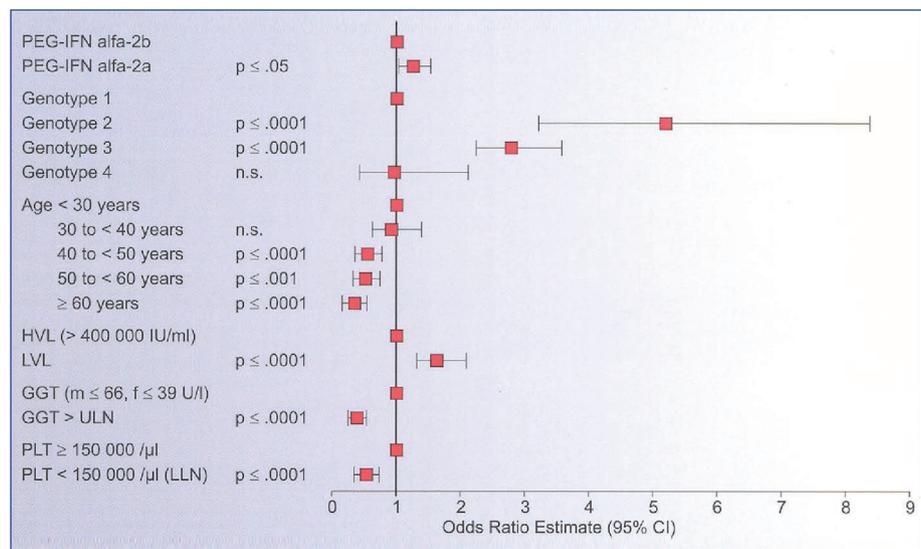


Abb. 2: Positive und negative Einflussfaktoren für eine SVR bei CHC⁷

gesetzt wird.⁹ In der Praxis ist dieser Anspruch oft durch die Ribavirin-induzierte Anämie begrenzt, so dass die Ribavirin-Dosis während der Behandlung reduziert werden muss, um die Adhärenz des Patienten nicht zu gefährden. Erythropoetin ist zur Therapie der Ribavirin-induzierten Anämie leider nicht zugelassen, daher ergeben sich keine anderen Möglichkeiten. Im Rahmen der bisher veröffentlichten Versorgungsstudien ist der Zusammenhang zwischen Ribavirin-Dosis und Therapieerfolg noch nicht eindeutig belegt. ■

Dr. med. Dietrich Hüppe

Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne

Wiescherstraße 20 · 44623 Herne

E-Mail: hueppe@gastro-praxis-herne.de

Literatur

- Berg T, Hüppe D, Möller B, Zehnter E. Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C 2007, siehe www.gastromed-bng.de
- Berg T, von Wagner M, Nasser S et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086-1089
- Hüppe D, Felten G, Hartmann H. Wirksamkeit und Sicherheit von Peginterferon alpha-2a und -2b plus Ribavirin in der Routinebehandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C (cHC) in einer Schwerpunktpraxis. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 127
- Hüppe D; Mauss S; Boeker K et al. Zur Versorgungssituation von Patienten mit chronischer Hepatitis C (cHC) und Leberzirrhose, ein aktueller Statusbericht. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 856
- Hüppe D; Mauss S; John C et al. Die Viruslast als prädiktiver Faktor für die Therapie der Hepatitis C mit Peginterferon alpha-2a und Ribavirin: gilt der übliche Cut-off von

800.000 IU/ml noch? *Z Gastroenterol* 2006; 44: 778

- Hüppe D; Mauss S; John C et al. Prädiktive Faktoren bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C (cHC) mit Peginterferon alpha-2a (40KD) und Ribavirin. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 121
- Mauss S, Hueppe D, John C et al. Estimation the likelihood of sustained virological response in chronic hepatitis c (CHC) therapy. *J Hepatol*. 2008; 48: Suppl. 2, S303
- Meyer U, Zehnter E, Mauss S et al. Treatment of chronic hepatitis C (CHC) with peginterferon alpha-2a (40KD) (PEG) and ribavirin (RBV) in patients older than 60 years. *Gastroenterology* 2007; 132: Suppl. 2, A790 - 791
- Snoeck E, Wade JW, Duff F et al. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 699-709
- Witthoef T, Hueppe D, John C et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a or -2b plus ribavirin in the routine daily treatment in chronic hepatitis C patients in Germany: the practice study. *J Hepatol* 2008; 48: Suppl. 2, S315
- Zehnter E; Mauss S; Boeker K et al. Potential relevance of rapid viral response for SVR and optimisation of the treatment of hepatitis C (CHC) with peginterferon alpha-2a (PEG) and ribavirin (RBV). *J Hepatol* 2007; 46: Suppl. 1, S249
- Zehnter E, Mauss S, John C et al. Better prediction of SVR in patients with HCV genotype 1 (G1) with peginterferon alpha-2a (PEGASYS) plus ribavirin: improving differentiation between low (LVL) and high baseline viral load (HVL). *Hepatology* 2006; 44: Suppl. 328A

**Berufsverband Niedergelassener
Gastroenterologen Deutschlands e.V.**

bng Geschäftsstelle
Insel 3 · 89231 Neu-Ulm
Telefon: 0700-26426426
Fax: 0731-7054711

E-Mail: gastromed-bng@t-online.de

www.gastromed-bng.de