

Was unterscheidet Hepatitis-C-Patienten mit Genotyp-1 Infektion, die nach einer Therapie mit Peginterferon alfa-2a (PEG) und Ribavirin (RBV) entweder eine SVR oder einen Relapse verzeichnen?

Hüppe D.¹, Mauss S.², Boeker K.³, Lutz T.⁴, Racky S.⁵, Schmidt W.⁶, Ulrich R.⁷, Heyne R.⁸, Schober A.⁹, John C.¹⁰, Hey K.H.¹¹, Bokemeyer B.¹², Kallinowski B.¹³, Möller B.⁸, Pape S.¹⁴, Alshuth U.¹⁵, Zehnter E.¹⁶

¹Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne, ²Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie Düsseldorf, ³Gastroenterologische Praxis Hannover, ⁴Infektiologische Praxis Frankfurt, ⁵Gastroenterologische Praxis Bad Schwalbach, ⁶Gastroenterologisches Zentrum und Leberambulanz Berlin, ⁷Gastroenterologische Praxis Krefeld, ⁸Gastroenterologisches Zentrum und Leberambulanz Berlin, ⁹Gastroenterologische Praxis Göttingen, ¹⁰Gastroenterologische Praxis Berlin, ¹¹Gastroenterologische Praxis Paderborn, ¹²Gastroenterologische Praxis Minden, ¹³Gastroenterologische Schwerpunktpraxis Schwetzingen, ¹⁴Gastroenterologische Praxis Paderborn, ¹⁵Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, ¹⁶Gastroenterologische Praxis Dortmund

EINLEITUNG

► Obgleich die Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) mit pegyliertem Interferon und Ribavirin die Sustained Virological Response (SVR) entscheidend gesteigert hat, bleibt eine Relapserate von 20-30% nach Erreichen einer End-of-Treatment (EOT) Response. Es ist unbekannt, ob es spezielle Parameter zu Baseline oder im Verlauf der Behandlung gibt, die prädiktiv für einen Relapse sind.

► Zur Beurteilung der Versorgungsqualität von Hepatitis C-Patienten führt der Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng) in Kooperation mit der Roche Pharma AG eine deutschlandweite online-Beobachtungsstudie bestehend aus einer Screening- und einer Therapiedokumentation unter Alltagsbedingungen durch.

ZIEL

► Das Hauptziel dieser Analyse von CHC-Patienten ist es, Parameter aufzuzeigen, die Patienten mit einem Relapse nach EOT charakterisieren.

METHODE

- Diese Auswertung ist Teil einer großen, fortlaufenden, deutschen, multizentrischen, offenen Beobachtungsstudie bei erwachsenen CHC-Patienten mit HCV RNA-Bestätigung. Dabei lagen die Entscheidungen über Beginn, Dauer und Dosierung der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (40KD) und Ribavirin in der Hand des behandelnden Arztes.
- Im Studienablauf wurden zunächst alle erschienenen Patienten mit Hepatitis C gescreent. Bei einer Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus Ribavirin wurde der Behandlungsverlauf dokumentiert.
- Die Screeningdaten umfassen Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Dauer und Quelle der Infektion, antivirale Vorbehandlung, klinische Symptome, Histologie, Genotyp, Viruslast, Begleiterkrankungen und den sozialen Status.
- Da die dokumentierten Daten der klinischen Routine des behandelnden Arztes entsprechen, bleibt die statistische Analyse ausschließlich deskriptiv.
- Aufgrund des fortlaufenden Charakters der Studie wurden alle bis zum Stichtag 31.05.2006 verfügbaren Daten mit beantworteten Queries zugrunde gelegt.
- Die in der vorliegenden Auswertung untersuchte Patientengruppe der Relapser ist charakterisiert durch eine End-of-Treatment (EOT) Response, aber das Ausbleiben einer Sustained Virological Response (SVR).

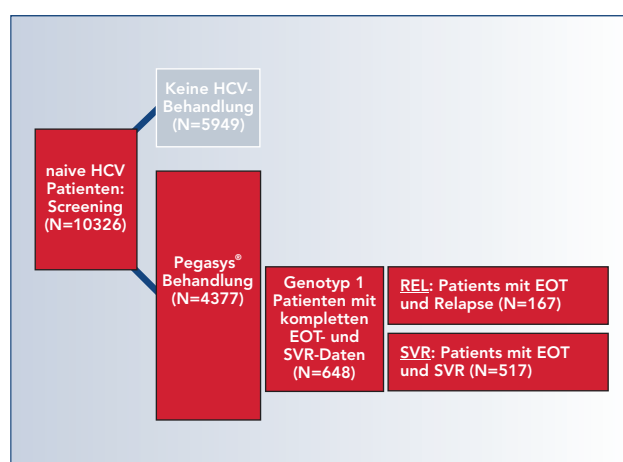


Abb. 1. Studienpatienten

Tabelle 1: Demographische und Baseline-Daten

| | REL | SVR |
|---------------------------|----------------|-------------|
| N | 167 | 517 |
| Geschlecht | männlich 58,7% | 56,3% |
| | weiblich 41,3% | 43,7% |
| Alter (Jahre)* | 46,8 ± 12,5 | 41,1 ± 12,0 |
| BMI (kg/m ²)* | 25,8 ± 4,4 | 24,7 ± 4,1 |
| Infektionsdauer (Jahre)* | 14,5 ± 11,3 | 11,0 ± 8,4 |

* Mittelwert ± Standardabweichung

ERGEBNISSE

Patienten

- Zwischen März 2003 und Mai 2006 wurden Daten von 11700 Patienten in über 500 Zentren dokumentiert.
- Insgesamt wurden Screeningdaten von 10326 behandlungsnaiven Patienten dokumentiert. 4377 dieser Patienten (42,4%) wurden mit Peginterferon alfa-2a (40KD) behandelt.
- Von 648 behandelten Patienten mit Genotyp 1 waren komplette Daten in Bezug auf EOT und SVR verfügbar.
 - 517 Patienten (75,6%) mit EOT, die auch eine SVR erreichten (SVR-Gruppe),
 - 167 Patienten (24,4%) mit einem Relapse (REL-Gruppe).
- Demographische Daten der 167 Relapser (REL) vs. 517 SVR-Patienten (SVR): Altersmittelwert 46,8 Jahre (REL) vs. 41,1 Jahre (SVR), wobei weibliche Relapser im Mittel 51,9 Jahre alt waren. 58,7% (REL) vs. 56,3% (SVR) der Patienten waren männlich. Der mittlere BMI betrug 25,8 (REL) vs. 24,7 (SVR) kg/m² (siehe Tabelle 1).

Anamnese

- Die HCV-Infektionsdauer betrug im Mittel 14,5 Jahre für die Patienten mit Relapse (REL) und 11,0 Jahre für die Patienten mit SVR.
- Die Übertragungswege der HCV-Infektion für REL/SVR waren: Bluttransfusion 24,0% / 20,7%, i.v. Drogenmissbrauch 27,0% / 38,1%, medizinischer Eingriff 11,4% / 12,6%, unbekannt 30,5% / 24,8% (Mehrfachnennungen möglich; siehe Abbildung 2).
- Begleiterkrankungen waren bei 56,3% der Relapser (REL) und bei 50,9% der Patienten mit SVR angegeben. Die Profile der Begleiterkrankungen waren zwischen den beiden Gruppen nicht wesentlich unterschiedlich.
- Viruslast: Bei der Baseline-Untersuchung hatten 39,9% der Relapser (REL) eine niedrige Viruslast (Cut-off of 400 000 IE/ml) im Gegensatz zu 55,2% der Patienten mit einer SVR (siehe Abbildung 3).

Behandlung

- Die mittlere Behandlungsdauer betrug 47,7 Wochen für beide Gruppen (REL und SVR).

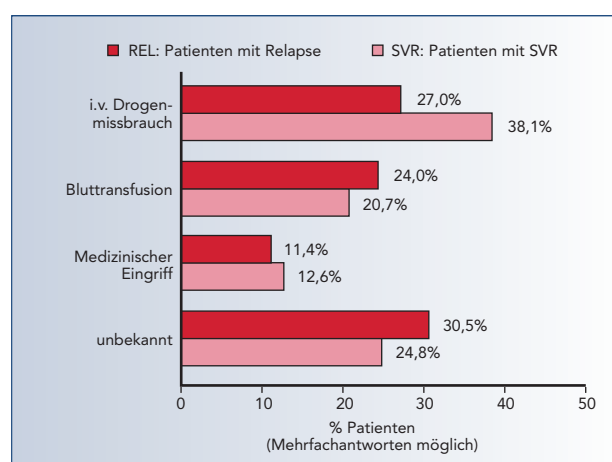


Abb. 2. Übertragungswege der HCV-Infektion

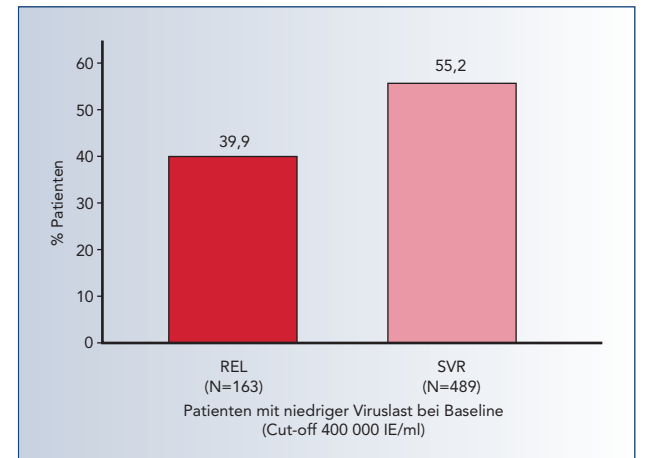


Abb. 3. Viruslast bei Baseline

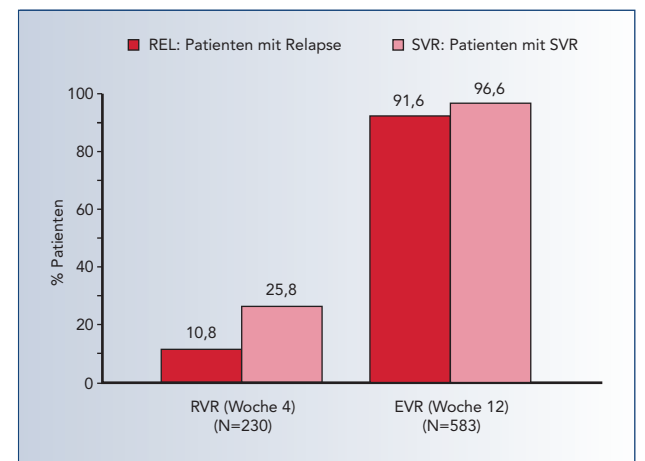


Abb. 4. Virologische Response

- Bei der errechneten mittleren kumulierten Dosis von Peginterferon alfa-2a (40KD) zeigten sich keine Unterschiede zwischen REL und SVR: 95,9% (REL) und 96,3% (SVR).
- Während 28,0% der Relapser (REL) weniger als 80% der kumulativen Ribavirin-Dosis erhielten, traf dies nur für 20,8% der Patienten mit SVR zu.

RVR und EVR

- **Rapid Virological Response (RVR):** Bei einem Drittel der Patienten (N=230/684) wurde die HCV-RNA in Woche 4 überprüft (RVR): Nur 10,8% der Relapser (REL) erreichten eine RVR gegenüber 25,8% der Patienten mit einer SVR.
- **Early Virological Response (EVR):** Bei 85,2% der Patienten wurde die EVR in Woche 12 überprüft (≥ 2 -log₁₀ Abfall der HCV RNA oder HCV RNA nicht nachweisbar). Der Unterschied für die EVR mit 91,6% (REL) vs. 96,6% (SVR) war geringer als für die RVR (siehe Abbildung 4).

Unerwünschte Ereignisse

- Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) betrug 57,5% bei den Relapsen (REL) und 51,3% bei den Patienten mit einer SVR.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Hinsichtlich der prädiktiven Faktoren gab es außer bei Alter und Infektionsdauer keine Differenzen zwischen Patienten mit Relapse vs. Patienten mit einer SVR.
- Unterschiede wurden in der kumulativen Ribavirin-Dosierung und Virus-determinierenden Faktoren wie Viruslast und Viruslastabfall unter der Therapie beobachtet.
- Letzteres lässt vermuten, dass eine Abnahme der Relapse-Rate durch Optimierung der Therapiedauer zu erreichen ist.