

Hepatology

Aktuelle Ergebnisse aus dem Deutschen Hepatitis C-Register

Mit einer Heilung der chronischen Hepatitis C können Spätfolgen wie Leberzirrhose und Leberzellkrebs verhindert werden. Um die Behandlung der chronischen Hepatitis C zu optimieren und die Wirksamkeit neuer Medikamente, die seit Anfang 2014 in Deutschland zugelassen wurden, unter Real-World-Bedingungen zu prüfen, wurde das „Deutsche Hepatitis C-Register“ gestartet.

Das Deutsche Hepatitis C-Register (DHC-R), das die Deutsche Leberstiftung über die Leberstiftungs-GmbH Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands (bng) führt, ist eine nicht interventionelle, prospektive Studie zur Erfassung von Daten Hepatitis C-Virus(HCV)-infizierter Patienten. Das Register wurde 2014 initiiert. Alle Therapieoptionen konnten im Verlauf der jeweiligen Zulassungen im Register dokumentiert werden. Auf nationalen (DGVS, GASL) und internationalen Kongressen (EASL, AASLD) wurden in den letzten zwei Jahren Ergebnisse aus dem Register vorgestellt und eine Reihe von Originalpublikationen mittlerweile veröffentlicht. Auf dem Liver Meeting der AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) in Washington wurden 2016 zwei weitere Poster mit neuen Registerdaten präsentiert. Zudem erschien kürzlich im UEG (United European Gastroenterology)-Journal eine Publikation zur Wirksamkeit und Sicherheit der antiviralen Therapie einer HCV-Genotyp-1-Infektion unter Real-World-Bedingungen [1].

Aktuelle Daten aus dem Register

Patienten

Mit Stand 15. August 2017 waren im DHC-R insgesamt 10.479 Patienten dokumentiert. Bundesweit waren etwa 330 Zentren für die Datenerhebung freigeschaltet. 849 Patienten wurden nicht behandelt. Für 540 weitere Patienten war lediglich die

Screening-Visite dokumentiert, da der Therapieverlauf bestimmter HCV-Medikationen im DHC-R nicht dokumentierbar war beziehungsweise ist.

60,0 % der 9.090 behandelten Patienten waren männlich. Das durchschnittliche Alter betrug zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register 50,2 Jahre. Fast alle Patienten (96,3 %) waren kaukasisch und 66,8 % gaben Deutschland als Geburtsland an, 42,3 % waren erwerbstätig (15,1 % machten dazu keine Angabe). Bei 42,4 % der Patienten war der mögliche Übertragungsweg nicht bekannt. Die zwei häufigsten bekannten möglichen Übertragungswege waren Drogengebrauch (28,1 %) und Blutprodukte (14,3 %).

Viruspezifische Befunde

Die meisten behandelten Patienten waren mit dem HCV-Genotyp 1 infiziert (77,4 %, ►Abb. 1). Am zweithäufigsten war eine Infektion mit dem Genotyp 3 (13,3 %), gefolgt von Genotyp 4 (5,3 %) und 2 (3,4 %). Infektionen mit den Genotypen 5 und 6 waren mit 0,1 % und <0,1 % am seltensten dokumentiert.

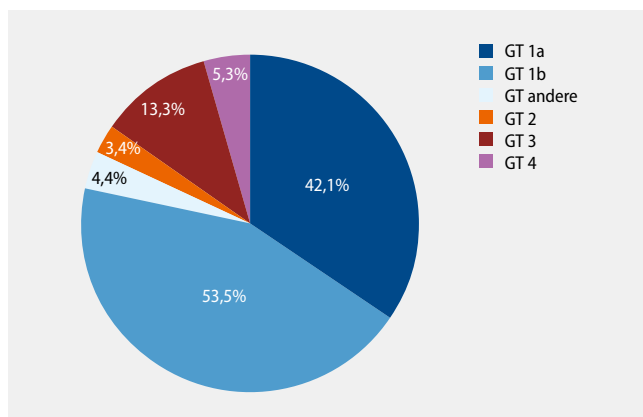
Therapie

44,1 % der Patienten waren bereits vorbehandelt, 38 % von ihnen erlitten einen Relapse nach der ersten Therapie, 31 % waren Interferon(IFN) α -Non-Responder und 18 % der Patienten brachen die Vorbehandlung wegen Unverträglichkeit ab.

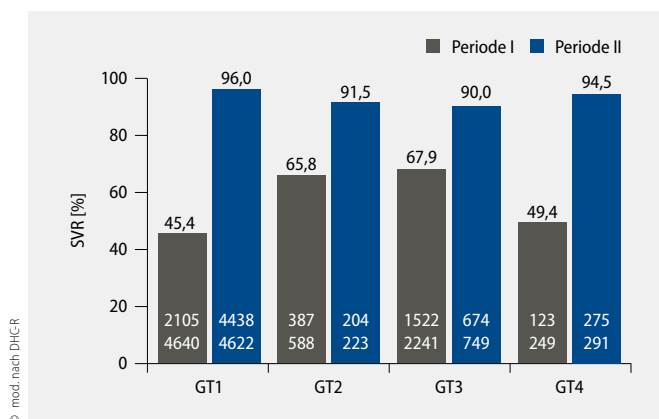
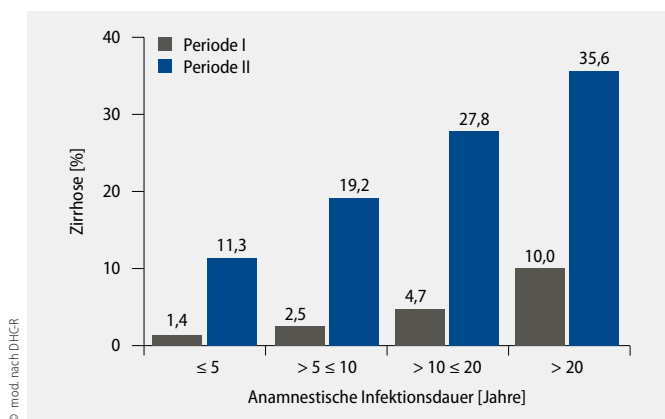
Im Beobachtungszeitraum ab 2014 erhielten 8,8 % (802) respektive 91,2 % (8.288) der Patienten eine IFN-haltige respektive eine IFN-freie Hepatitis-C-Behandlung. Für 8.459 Patienten war zum 15. August 2017 das Behandlungsende dokumentiert. Bei 230 Patienten wurde die Therapie abgebrochen (davon 38,7 % lost to follow-up [LTFU] und 33,5 % aufgrund mangelnder Adhärenz).

Von 8.229 Patienten lagen Daten zum ersten Follow-up (maximal 24 Wochen nach Therapieende) vor. Gemäß Intention-to-treat (ITT)-Analyse erzielten 89,1 % der mit IFN-freien Therapien behandelten Patienten ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR). In der Per-Protocol-Analyse betrug die SVR (sustained virologic response, anhaltendes virologisches Ansprechen)-Rate über IFN-freie Behandlungen 96,0 %.

Bei 1,6 % der behandelten Patienten war ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bereits vor Beginn der HCV-Therapie bekannt. Neue HCC wurden im Register bisher nur sehr selten beobachtet und traten bei 0,2 % während und 0,3 % der Patienten nach der HCV-Therapie auf. Bei drei Patienten (<0,1 %) kam es unter der HCV-Therapie zu einer Hepatitis-B-Reaktivierung.



1 Verteilung der HCV-Genotypen (GT) der behandelten Patienten (n = 9.090)



2 Zirrhose und Infektionsdauer von HCV-Patienten in Periode I (2002 bis 2007) versus Periode II (2014 bis 2016)

3 Heilungsraten (SVR) in Abhängigkeit vom Genotyp (GT) mit Interferon und Ribavirin (Periode I) und im DAA-Zeitalter (Periode II)

Besondere Ergebnisse

In einer separaten Analyse verglichen Stefan Christensen et al. die Daten von Patienten in opiatsubstituierter Therapie (OST, n = 739) mit Daten von Patienten, die nicht substituiert wurden (Non-OST, n = 7.008). Die Non-OST Patienten wurden zusätzlich hinsichtlich ihres dokumentierten Drogengebrauchs unterteilt in

- ▶ früherer/aktueller Drogengebrauch (Non-OST/D, n = 1.500),
- ▶ keine Hinweise auf einen Drogengebrauch (Non-OST/KD, n = 5.508).

Es konnte gezeigt werden, dass in allen Patientengruppen hohe SVR-Raten erreicht werden können. Demnach erzielten 85 % (450/528) der OST-Patienten und 86 % (969/1.126) der Non-OST/D- (p = 0,651) respektive 92 % (4.113/4.456) der Non-OST/KD-Patienten (p < 0,001) eine SVR (ITT-Analyse). HCV-Genotyp (kein HCV-Genotyp 3), Geschlecht (weiblich), Thrombozytenanzahl (> 90 × 10⁹/l) und Behandlungsgruppe (Patienten ohne Drogengebrauch) wurden als unabhängige Prädiktoren für eine SVR identifiziert. Die LTFU-Raten waren in der OST- und der Non-OST/D-Gruppe mit 10,2 % respektive 8,5 % deutlich höher als in der Non-OST/KD-Population (3,2 %, p < 0,001). Unabhängige Faktoren für LTFU waren HCV-Genotyp (HCV-Genotyp 3) und Behandlungsgruppe (Patienten mit Drogengebrauch). Eine Veröffentlichung der Datenanalyse ist geplant.

Diese Analyse ist weltweit bisher einmalig, da sie zeigt, dass nicht nur OST-Patienten, sondern auch nicht substituierte Patienten, die die Infektion über Drogengebrauch erworben haben, ähnlich hohe Lost-to-follow-up-Raten aufweisen und somit gegebenenfalls einer engmaschigeren Überwachung bedürfen.

Spannende epidemiologische Entwicklung

Das DHC-R knüpft an eine frühere nationale Kohortenstudie (Roche/bng) mit über 37.000 Patienten an. Eine Analyse der Krankheitsdynamik und der Patientenmerkmale der letzten 14 Jahre konnte zeigen, dass eine zeitliche Beziehung zwischen der Dauer der Erkrankung und der Zirrhoseentstehung besteht. So stieg der Anteil an Patienten mit Leberzirrhose von 3,9 % in Periode I (2002 bis 2007) auf 27,5 % in Periode II (2014 bis 2016) an. Zirrhose Patienten der Periode II hatten im Vergleich zu

Periode I häufiger signifikanten Pfortaderhochdruck mit Thrombozytenzahlen < 90/nl (29,3 % vs. 23,6 %) oder klinische Zeichen einer hepatischen Dekompensation (20,4 % vs. 2,4 %). Obwohl der Anteil der Patienten mit manifester Zirrhose hoch ist, ist das Therapieansprechen nach einer DAA (direct antiviral agents)-Therapie auch unter Real-life-Bedingungen ausgezeichnet. Insbesondere Genotyp 1-Patienten und Zirrhotiker profitieren von den neuen therapeutischen Möglichkeiten [2] (▶Abb. 2, ▶Abb. 3). Da DAA selbst bei fortgeschrittener Zirrhose zu einem SVR führen, besteht nun die Chance, auch bei einem Teil dieser Patienten zum Rückbau der Zirrhose und Prognosebesserung beizutragen [3].

Wir danken allen Patienten, Ärzten und Studienassistenten für ihre Teilnahme am Deutschen Hepatitis G-Register.

Das DHC-R wird finanziell unterstützt von den Firmen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Gilead Sciences GmbH, Janssen-Cilag GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH sowie Roche Pharma AG (finanzielle Unterstützung bis 14. Juli 2017).

Literatur:

1. Höner zu Siederdisen C et al. UEG Journal 2017; DOI:10.1177/2050640617716607
2. Hüppe H et al. Vortrag DGVS 2017
3. Deterding K et al. Vortrag International Liver Congress, EASL 2017



Dr. med. Dietrich Hüppe
unter Mitarbeit von Dr. Yvonne Serfert

Co-Sprecher Fachgruppe KRK des bng
Vorstand Stiftung Lebensblicke
Wissenschaftlicher Leiter des DHC-R
c/o Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis
Wiescherstr. 20, 44623 Herne
E-Mail: hueppe.herne@t-online.de