

DIETRICH HÜPPE, HERNE

Deutsches Hepatitis C-Register

Behandlungsrealität in Deutschland

Das Deutsche Hepatitis C-Register (DHC-R) ist eine prospektive Kohorte, die den Alltag der HCV-Behandlung in Klinik und Praxis abbildet. Bislang wurden 9600 Patienten dokumentiert. HEP&more befragt den wissenschaftlichen Leiter Dr. Dietrich Hüppe, Herne, zu Stellenwert, Auswertungen sowie zur Zukunft des Registers.



Dietrich Hüppe, Herne

In Deutschland gibt es das DHC-R, in den USA TRIO und TARGET. Was unterscheidet die Kohorten?

Dr. Hüppe: Der wichtigste Unterschied liegt auf der Hand: In TARGET und TRIO sind fast ausschließlich amerikanische Patienten erfasst. Das spiegelt nicht den Behandlungsalltag in Deutschland wieder. Weitere Unterschiede sind: TARGET und TRIO starteten früher, da dort die DAA früher verfügbar waren, und in den USA nehmen fast nur Kliniken teil, während im DHC-R neben Kliniken und Uni-Kliniken überwiegend niedergelassene Ärzte Patienten dokumentieren und somit die Versorgungsrealität in Deutschland gut abbilden.

Die ersten SVR-Daten wurden im Frühjahr auf dem internationalen Leberkongress in Barcelona vorgestellt. Hat Sie das etwas überrascht?

Dr. Hüppe: Zunächst waren wir sehr zufrieden, dass uns wie geplant ein Überblick über die ganze Bandbreite der HCV-Therapie in Deutschland gelungen ist. Ca. ein Drittel der in Deutschland behandelten Patienten dürften im Register dokumentiert sein. Aufgrund des unterschiedlichen Zeitpunktes der Medikamentenzulassung sind alle Therapieregime repräsentiert, von Interferon plus Sofosbuvir bis hin zum 3D-Regime. Die meisten Patienten hatten Genotyp 1

und wir waren erleichtert, dass sich die SVR-Raten der Studien auch im DHC-Register realisieren ließen. Selbst in der initialen Phase der Interferon-freien Therapie, in der sehr viele Zirrhotiker mit Simeprevir/Sofosbuvir oder Daclatasvir/Sofosbuvir behandelt wurden, wurden SVR-Raten um 90% erzielt. Negativ überrascht hat dagegen das Ergebnis bei Genotyp 2.

Bei GT 2 war die SVR-Raten mit Sofosbuvir/Ribavirin geringer als in den Studien. Wie kommt das?

Dr. Hüppe: Die SVR nach 12 Wochen Sofosbuvir plus Ribavirin beim Genotyp 2 lag in den von der Fallzahl her kleinen Zulassungsstudien bei bis zu 95%, im DHC-Register jedoch nur bei rund 80%. Der Grund für dies schlechte Abschneiden ist bislang nicht klar. Wir gehen der Frage nach, ob in dieser Gruppe gehäuft die sogenannte St. Petersburg-Virusvariante vorliegen, also eine Chimäre aus GT 1 und 2, die phänotypisch als Genotyp 2 erfasst wird.

Treatment of HCV genotype 2 with sofosbuvir and ribavirin results in low SVR rates in a real world cohort (German Hepatitis C-Registry, DHC-R)

Frank Tacke¹, Rainer Günther², Peter Buggisch³, Hartwig Klinker⁴, Andreas Schöber⁵, Christine John⁶, Thomas Lutz⁷, Heike-Pfeiffer-Vornkahl⁸, Claus Niederau⁹, Markus Cornberg¹⁰, Christoph Sarrazin¹¹, Stefan Mauss¹², German Hepatitis C-Registry¹³

Introduction
Hepatitis C virus genotype 2 (HCV GT2) is generally considered to be easy to treat. Standard therapy is 12 weeks of sofosbuvir (SOF) and ribavirin (RBV). However, due to low patient numbers SVR rates varied substantially between studies. Alternative strategies with other regimens are not systematically studied for GT2. We aimed at assessing the efficacy of interferon-free therapy in cohorts with larger patient numbers is warranted.

Methods
The DHC-R (Deutsches Hepatitis C-Register, German Hepatitis C-Registry) is a national multicenter real-world cohort including approx. 9,300 patients. Patients are treated at the discretion of a physician. Data are collected by a web-based system. Data quality is analyzed by physicians checks and on site monitoring. This data analysis is based on 6,034 patients who were observed for at least 40 weeks after initiation of antiviral treatment. For the primary analysis descriptive statistics were used. A regression analysis was performed to identify risk factors for lower treatment response.

Results
Patient characteristics are given in Table 1.

Table 1. Patient characteristics and therapy

Characteristic	patients (n=234)
Sex: male	141/236 (80%)
mean age (range)	53.4 (46-61)
Ethnicity	230/236 (98%)
Region of origin	
Germany	106/191 (55%)
Former Soviet Union	50/101 (26%)
HCV RNA (30ml) > 2 Mo. 32/ml	66/236 (28%)
> 6 Mo. 32/ml	32/236 (14%)
Liver cirrhosis	42/236 (18%)
Prior HCV treatment	65/236 (28%)
Current medical	16/236 (7%)
Optimal substitution therapy (OST)	22/236 (9%)
Therapeutic regimen	
Sofosbuvir + Ribavirin 12 weeks	n=178
Sofosbuvir + Ribavirin +12 weeks	n=14
PegIFN + RBV + SOF	n=5
SOF + DCV	n=5
SOF + LDV	n=1

Table 2. Outcome of therapy (SVR12 ITT) in different subgroups

Characteristic	Subgroup	SVR ITT, % (n/total)
Age (yr) [range]	1-2	84% (123/149)
Male	3	84% (123/149)
Former Soviet Union	4	79% (120/153)
HCV RNA < 2 Mo. 32/ml	5	85% (120/141)
> 2 Mo. 32/ml	6	87% (113/131)
No cirrhosis	7	87% (113/131)
OST	8	87% (113/131)

Conclusions
• In this large HCV GT2 cohort, therapy with SOF+RBV for 12 weeks achieved a low SVR rate compared to treatment outcomes expected from phase III trials. Even patients with favorable outcome factors did not achieve SVR rates above 85% in clinical practice.
• These findings highlight the need for establishing alternative, more effective treatment strategies for HCV GT2 patients.

Was hat sich beim Genotyp 3 bewährt?

Dr. Hüppe: Hier waren 24 Wochen Sofosbuvir/Ribavirin mit 80% Heilungsrate nicht ausreichend. Sofosbuvir/Daclatasvir 12 Wochen führte dagegen genauso wie in den Studien bei über 90% der Patienten ohne Zirrhose zur Heilung. Einige Patienten wurden auch mit dem „englischen“ Schema, nämlich 12 Wochen Sofosbuvir plus Interferon und Ribavirin behandelt, und zwar auch mit excellenten Ergebnissen, selbst bei Zirrhose.

Haben Sie auch Daten zu den seltenen Genotypen 4, 5 und 6?

Dr. Hüppe: Beim Genotyp 4 wurden über 100 Patienten erfasst. Die große Mehrzahl wurde mit dem AbbVie-Regime oder Sofosbuvir/Ledipasvir geheilt. Genotyp 5 oder 6 waren nur Einzelfälle, so dass keine zuverlässige Aussage möglich ist. Ich kann nur sagen, diese wenigen Patienten erhielten meist ein Sofosbuvir-basiertes Regime mit gutem Erfolg.

Bei über 9000 Patienten im Register sind sicherlich auch Subgruppen-Analysen interessant...

Dr. Hüppe: Wir haben zunächst die Subgruppe der Älteren ins Auge gefasst. Früher waren ja die über 70-jährigen insbesondere auf Grund der zu erwartenden Nebenwirkung und Multimorbidität schwieriger zu behandeln. Mit den DAA ist das nicht so. Alter ist kein negativer Prädiktor mehr, die Therapie gelingt sehr gut mit hoher Therapietreue der Patienten.

In den Leitlinien wird die zusätzliche Gabe von Ribavirin oft als Option genannt? Wird Ribavirin in Deutschland noch viel eingesetzt?

Dr. Hüppe: Diese Frage lässt sich nicht abschließend beantworten. In der Dokumentation ergibt sich kein erkennbarer Un-

terschied in den Heilungsraten mit/ohne Ribavirin.. Wurde zu Beginn des Registers häufiger länger behandelt (24 Wochen) und Ribavirin hinzugefügt, so reduzierte sich die Therapiedauer und Ribaviringabe im Verlauf des Registers, weil die Behandler mehr Vertrauen in die Effizienz der Behandlung gewonnen haben.

Welche Auswertungen laufen noch und auf welche sind Sie besonders gespannt?

Dr. Hüppe: Es laufen noch sehr viele Auswertungen. HIV-Koinfizierte und Suchtpatienten wurden meist nicht zu Beginn der DAA-Ära behandelt, so dass wir erst jetzt größere Patientenzahlen analysieren können. Besonders spannend finde ich die Frage, ob sich die Leberstruktur im Laufe der Therapie verändert. Wir haben von vielen Patienten das Ergebnis einer Fibroscan-Untersuchung vor und zum Ende der Behandlung, um den Fibroserückbau in der Leber nach erfolgreicher Therapie zu erfassen.

Im DHCR gab es eine Pause in der Dokumentation. Warum?

Dr. Hüppe: Die Dokumentation neuer Patienten musste im September 2015 gestoppt werden. Das Register wird über Verträge mit den DAA-Herstellern finanziert. Im September 2015 war die Zahl der mit Gilead Sciences vereinbarten Dokumentationen erreicht und die Firma hat vertraglich die Anzahl der Sofosbuvir-basierten Dokumentationen nicht erhöht. Das kam für uns überraschend. Bei der Planung des Registers vor Beginn der DAA-Ära war nicht abzusehen, welche Medikamenten wann zugelassen und welche Substanzen sich im Markt durch-

setzen würden. Insbesondere die Möglichkeit der Therapieverkürzung bei Genotyp 1 mit Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®) war nicht vorherzusehen.

Jetzt geht es aber weiter. Können alle Regime dokumentiert werden?

Dr. Hüppe: Seit August ist das Register für neue Patienten wieder geöffnet. Das Studienprotokoll wurde modifiziert und jetzt können viele Therapieoptionen wieder dokumentiert werden, Ausnahmen bilden Therapien mit Sofosbuvir allein (mit oder ohne Ribavirin) und die Gilead-Fixkombination Sofosbuvir/Ledipasvir. Hier sind genügend Daten für wissenschaftliche Auswertungen vorhanden. Für die neue Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir verhandeln wir zurzeit mit Gilead, um eine Dokumentation im Register möglich zu ermöglichen.

Wie sieht die Zukunft des DHC aus? Wie lange wird weiter dokumentiert werden?

Dr. Hüppe: Nicht nur die Effizienz der Hepatitis C-Therapie ist wichtig. Wir möchten auch erforschen, welchen Nutzen die Behandlung langfristig hat. Deshalb soll die Dokumentation auch nicht 24 Wochen nach Therapieende aufhören. Die Patienten sollen jährlich nachbeobachtet werden. Wir sollen wissen, wie die Lebererkrankung verläuft, ob sich die Leberstruktur bessert und weniger Leberkarzinome auftreten. Wir wollen wissen, ob sich die Lebensqualität der Patienten langfristig verbessert und ob es Hinweise auf Langzeit-Toxizitäten gibt.

Vielen Dank für das Gespräch!

Das Deutsche Hepatitis C-Register wird von der Deutschen Leberstiftung über die Leberstiftungs-GmbH Deutschland in Kooperation mit dem bng (Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e. V.) geführt.

Finanziell unterstützt wird das Register von den Firmen AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Gilead Sciences GmbH, Janssen-Cilag GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH und Roche Pharma AG