

Kompetenznetz Hepatitis in der zweiten Förderphase

„Hep-Net goes Europe with VIRGIL“



S. Meyer, K. Deterding

Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie,
Medizinische Hochschule Hannover
(Direktor: Prof. Dr. M.P. Manns)

klinikarzt 2005; 34 (5): 146–149

Der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Forschungsverbund „Hep-Net“ will – durch eine enge Kooperation mit niedergelassenen Kollegen und Selbsthilfegruppen – über die Infektionen mit den Hepatitis-Viren B und C aufklären, Patienten mit einer Virushepatitisinfektion frühzeitig und durch rationelle diagnostische Verfahren identifizieren sowie möglichst alle therapiebedürftigen Patienten in Deutschland einer qualifizierten Therapie zuführen. Weiterhin soll der Erkenntnisgewinn über Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie der Virushepatitiden auch durch eine verstärkte horizontale Vernetzung von klinischen Forschergruppen und Grundlagenforschern innerhalb des Hep-Net beschleunigt werden und rascher in neuen Therapieoptionen für den Patienten münden. Die bisher erzielten Ergebnisse aus den ersten drei Förderjahren des Forschungsverbundes sollen zukünftig verstärkt in europäische Kooperationsprojekte – wie dem VIRGIL¹-Netzwerk zur Erforschung von viralen Resistenzen, das von der Europäischen Union (EU) gefördert wird – einfließen und zu weiteren Synergieeffekten durch die etablierte Forschungs-Infrastruktur beitragen.

In Deutschland wissen wahrscheinlich weit weniger als die Hälfte von vermutlich einer Million Betroffenen von ihrer Infektion mit den Hepatitisviren B und C, und schätzungsweise nur 10–20% der Patienten werden derzeit adäquat behandelt. Verlässliche Quellen zu Daten zur Prävalenz, Morbidität und Mortalität viraler Hepatitiden für Deutschland sind zurzeit kaum verfügbar. Die Virushepatitiden sind jedoch aufgrund der möglichen Folgeerkrankungen wie die Leberzirrhose und das hepatozelluläre Karzinom sowie aufgrund der teilweise notwendig werdenden Lebertransplantationen auch von hoher volkswirtschaftlicher und sozioökonomischer Relevanz. Zudem geht die Erkrankung – meist aufgrund von Fehlinformationen in der

Bevölkerung und auch in der Ärzteschaft – mit oftmals massiven sozialen Diskriminierungen und einer herabgesetzten Lebensqualität der Patienten einher.

Angesichts dieser verbesserungswürdigen Ausgangssituation entschied sich das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Februar 2002, das Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net, www.kompetenznetz-hepatitis.de) im Rahmen seiner Großfördermaßnahmen von vernetzten Forschungsprojekten als eines von zurzeit 18 Kompetenznetzen in der Medizin mit jährlich rund 2,5 Millionen Euro für zunächst fünf Jahre zu fördern. Hauptantragsteller des Projekts war die Medizinische Hochschule Hannover.

■ Forschung für den Patienten

Grundgedanke von Hep-Net ist, durch zentrale „Infrastrukturprojekte“ Synergien und Plattformen zu schaffen, auf die sich die thematisch orientierten Forschungsprojekte im „klassischen“ Sinne aufpfropfen. Hierzu zählen – neben der zentralen Geschäftsstelle – die Konzepte zur Qualitätskontrolle in der Virologie und Pathologie, die Einrichtung von geografisch umgrenzten Modellregionen, in denen epidemiologische Fragestellungen und die Versorgungsqualität der Hepatitispatienten untersucht werden, die Einrichtung eines virtuellen Forums zur Planung, Zertifizierung und Durchführung von klinischen Studien („Study House“) und die Etablierung von zentralen Datenbanken und Biomaterialbanken (Serum- bzw. DNA-Proben, Lebergewebeproben) (9).

Anders als in Sonderforschungsbereichen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) bilden die in das Netzwerk eingebetteten Projekte aus der Grundlagenforschung nicht unbedingt den Mittelpunkt des Netzwerks. Vornehmlich geht es hier darum, dass Ergebnisse zumindest mittelfristig in für den Patienten relevanten Verbesserungen bei Diagnose und/oder Therapie

¹ vigilance against viral resistance

der Erkrankung münden. Schwerpunktthemen sind dabei neben der Erforschung der Fibroseprogressionshemmung und der Virusresistenz auch immunologische Fragestellungen, die Entwicklung von Impfstoffen gegen das Hepatitis-C-Virus sowie die Etablierung von In-vitro- und Tiermodellen der Virushepatitiden B und C.

Die zentralen Einrichtungen des Netzwerks, wie beispielsweise die Telepathologie und die Biomaterialbanken, verfolgen insbesondere den Zweck, klinischen Forschern und Grundlagenwissenschaftlern gleichermaßen als wichtige Datenbasis zu dienen und beide Gruppen stärker miteinander zu vernetzen. Anders als in klinischen Studien sind konkrete Forschungsfragen nicht immer von vornherein fest umrissen.

Hep-Net bietet durch seine prospektive und pseudonymisierte Datenerhebung von Hepatitispatienten die Chance, neue Erkenntnisse zum natürlichen Verlauf der Erkrankung zu sammeln sowie die in der täglichen Praxis außerhalb von Studien angewendeten Therapiestrategien zu evaluieren und potenzielle Risikofaktoren für schwere Krankheitsverläufe oder Therapie-Nichtansprechen zu identifizieren. Dabei werden alle relevanten Hepatitispatienten eingeschlossen: Responder, Nonresponder oder Relapser und therapie-naive Patientengruppen.

Interessant und auch ethisch bedeutsam ist, dass es aufgrund der pseudonymisierten Datenerhebung (ausschließlich) über den jeweils behandelnden Arzt möglich ist, individuelle Patienten erneut zu identifizieren, damit auch der einzelne Patient aus der Bereitstellung seiner Daten, Serum- und Gewebeproben möglicherweise einen Nutzen ziehen kann – zum Beispiel, wenn man ihn über ein besonderes erbliches Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms informieren wollte.

Um die Patienteninteressen im Hep-Net wahren zu können, wurde ein „Ausschuss Datenschutz“ aus Datenschutz-Experten und klinisch erfahrenen Hepatologen etabliert. Dieser Ausschuss entscheidet bei

Anfragen von einzelnen Forschern aus dem Netzwerk darüber, welche konkreten Datensätze diesen in anonymisierter oder pseudonymisierter Form weitergeben werden dürfen.

Versorgungsqualität verbessern

Hep-Net muss sich in den nächsten zwei Förderjahren insbesondere daran messen lassen, ob tatsächlich Synergien und ein Mehrwert entstanden sind, die eine solch umfassende Förderung von vernetzter Forschung im Bereich der Hepatologie rechtfertigen können. Als Erfolgskriterium hat Hep-Net zwei Teilziele definiert, die durch den Aufbau der Infrastruktur des Netzwerks vor allem mit vertikalen Netzpartnern wie Ärzten in Arztpraxen und nicht-universitären Krankenhäusern realisiert werden:

- eine signifikant höhere Identifizierungsrate von Hepatitispatienten in Arztpraxen mit allgemeinmedizinischem bzw. hausärztlichem Schwerpunkt, zum Beispiel in Form von signifikant häufigeren Abklärungen von erhöhten Leberwerten
- stärker leitlinienkonforme Diagnostik- und Therapieentscheidungen (3, 13) in fachärztlichen Praxen mit gastroenterologischem Schwerpunkt (Abb. 2).

Um diese wichtigen Ziele zu erreichen, hat das Hep-Net auch Aufgaben, die über eine reine Forschungstätigkeit hinausgehen, beispielsweise die Aufklärung der allgemeinen Bevölkerung durch eine gesteigerte Presse- und Öffentlichkeitsarbeit und eine sachliche Informationspolitik. Das Netzwerk ist auch Mitorganisator des jährlich am 20. November stattfindenden Deutschen Lebertags.

Grundsätzlich steht Hep-Net jedem Arzt, Apotheker oder Wissenschaftler aus anderer Disziplin, der sich mit Virushepatitiden befasst, offen. Hep-Net bietet unter anderem individuelle Beratungsangebote im Sinne eines „Case Managements“ an (Anfrage-Service per eMail oder über die Telefonsprechstunde von Montag bis Donnerstag, 14.00–16.00 Uhr, Tel.: 0 18 05/45 00 60). Jedes der mittlerweile rund 1 000 Mitglieder erhält unter anderem Zugang zu aktuellen Informationen und Forschungsergebnissen.

Außerdem können assoziierte Mitglieder Patienten in die klinischen Studien des „Study House“ – das mittlerweile bedeutsamste nationale Gütesiegel für Studien in der Hepatologie – einbringen und mitbetreuen. Mittlerweile konnten über 2 000 Patienten im Rahmen von klinischen Studien behandelt

Abb. 1 Netzwerkstruktur und Projektbereiche im Hep-Net

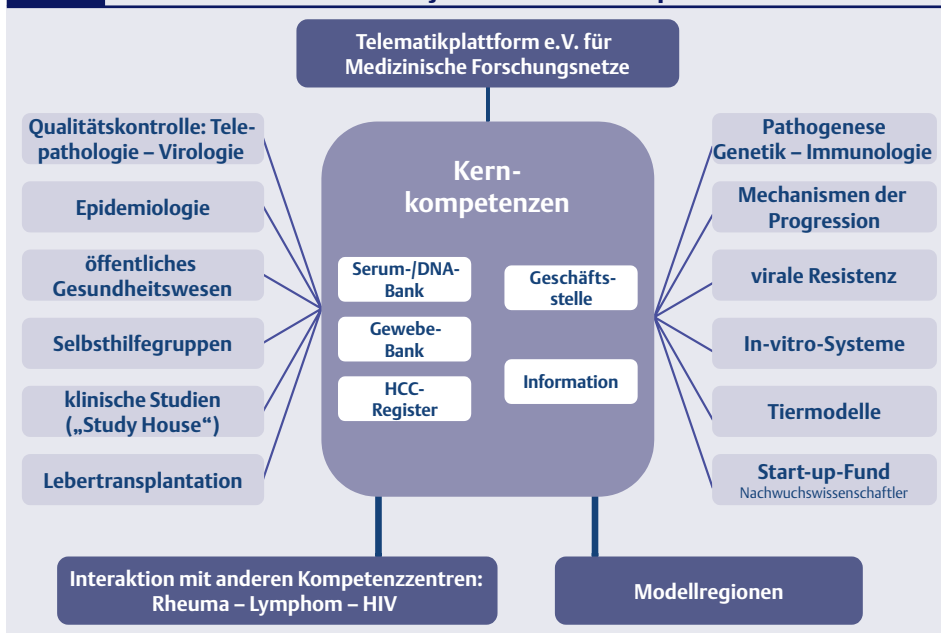
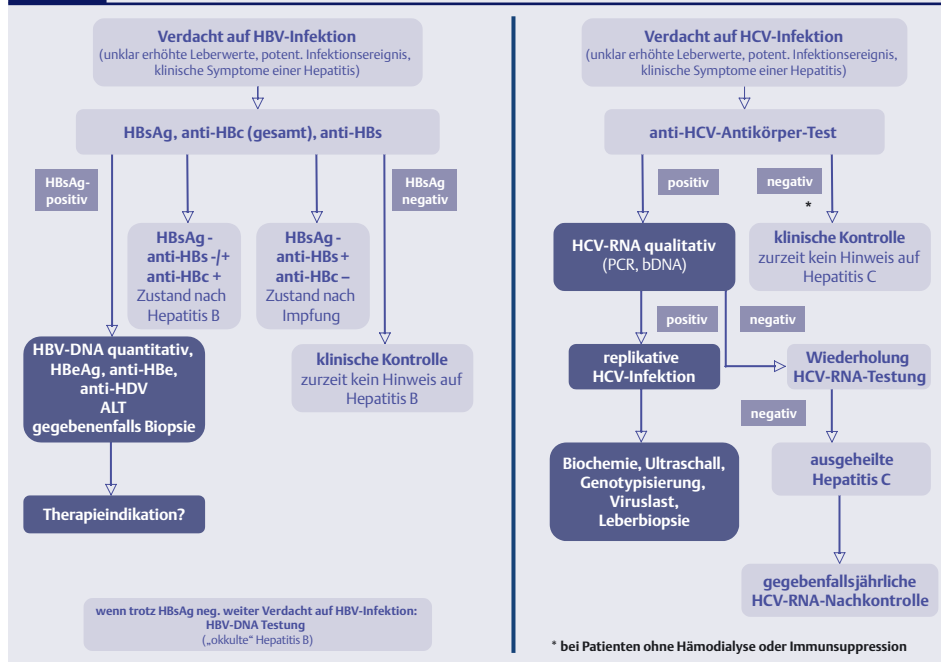


Abb. 2 Diagnostische Schritte zum Nachweis einer Hepatitis-B- oder -C-Infektion



werden, die dort zertifiziert wurden. Vornehmlich handelt es sich dabei um so genannte Therapieoptimierungsstudien mit bereits zugelassenen Medikamenten. Dennoch sind diese Studien gerade bei der Hepatitis C besonders wichtig, da man trotz zahlreicher direkt antiviraler Substanzen, die in den nächsten Jahren erwartet werden, weiterhin auf die interferonbasierten, nebenwirkungsreichen Therapien angewiesen ist.

Das Hep-Net „Study House“ mit der aktiven Einbindung von Prüfzentren außerhalb des universitären Bereichs ist eine ideale Voraussetzung für die Durchführung von groß angelegten Phase-IV- und Therapieoptimierungsstudien sowie von Studien zu sehr speziellen Erkrankungen, die eher selten diagnostiziert werden (z.B. akute Hepatitis C, Delta-Hepatitis, Hepatitis-B/C-Koinfektion).

Internationalisierung des „Hep-Net Konzepts“

Die Forschungsinfrastruktur des Hep-Net und der enge Informationsfluss von und zu „vertikalen“ Netzpartnern ist nun zum Ausgangspunkt für die Internationalisierung auf europäischer Ebene geworden:

Hep-Net hat durch seine Vorarbeiten in zahlreichen Projektbereichen maßgeblich zum Entstehen des EU-geförderten Netzwerks VIRGIL (www.virgil-net.org) beigetragen.

Ziel von Virgil ist die Bekämpfung von – medikamenteninduzierten – Resistenzentwicklungen im Bereich der Hepatitis B und C sowie bei der Influenza-A-Virusinfektion. Es ist hinlänglich bekannt, dass bei der Hepatitis B pro Therapiejahr bei etwa 20% der mit Lamivudin behandelten Patienten Resistenzen zu erwarten sind und dass dies vermutlich mit einer signifikant stärkeren Krankheitsprogression im Vergleich zu Patienten ohne Entwicklung einer solchen „YMDD“-Mutation einhergeht (7).

Mittlerweile liegen auch entsprechende Daten zum Nukleotid-analogen Adefovirdipivoxil vor, welche eine Resistenzentwicklung mit etwa 3,9% der Fälle nach drei Jahren Therapie angeben (12). Ähnlich wie im HIV-Bereich werden zukünftig vermutlich die Kombinationen mehrerer antiviraler Substanzen die Therapieerfolgschancen deutlich verbessern und Resistenzentstehungen vermeiden können.

Innerhalb von VIRGIL sollen durch Bündelung von Forschungs-

aktivitäten Daten- und Biomaterialbanken sowie Meldesysteme entstehen, die es zukünftig besser ermöglichen sollen, bei Resistenzentwicklungen zeitnahe Gegenmaßnahmen zu ergreifen und neue Therapieleitlinien für betroffene Patienten zu entwickeln. Dazu ist VIRGIL in sieben thematische Plattformen unterteilt, die sich mit unterschiedlichen Forschungsschwerpunkten beschäftigen:

- Die SURVEIL-Plattform wird ein Melde- und Patientenregister aufbauen, um Daten zur Prävalenz, Inzidenz und zur Verbreitung von Virusresistenzen bei Hepatitis B und C zu sammeln.
- CLINVIR wird eine zentrale virologische Diagnostik-Plattform für klinische Studien etablieren und Virusresistenzen in vitro charakterisieren.
- Die MODEL-Plattform entwickelt Testsysteme für neue antivirale Substanzen weiter und soll Zellkultur- und Tiermodelle etablieren, um die Mechanismen der viralen Resistenz zu analysieren.
- HOST untersucht Wirtsfaktoren und ihre Einflüsse auf den Krankheitsverlauf.
- Im Rahmen der INNOTECH-Plattform werden Methoden entwickelt, um die Resistenzentwicklung im klinischen Alltag überwachen zu können.
- Die DRUGPHARM-Gruppe dagegen entwickelt neue antivirale Substanzen.
- Sozioökonomische Fragen und Analysen der Lebensqualität der Patienten werden innerhalb des IMPACT-Programms bearbeitet.

Eine weitere wichtige Aufgabe von VIRGIL wird außerdem die Analyse sein, in welchen Fällen eine zum Beispiel durch Sequenzierung nachgewiesene Mutation und Resistenzentwicklung des Virus klinisch tatsächlich relevant ist und einen Handlungsbedarf bezüglich des aktuellen Therapieregimes nach sich zieht. Bisher gibt es keinen publizierten Konsens darüber, was aus klinischer Sicht konkret unter „Resistenzentwicklung“ oder „Nichtansprechen“ auf eine antivirale Thera-

Tab. 1 Klinische Definition von primärem und sekundärem Therapieversagen im Sinne von „Nichtansprechen/Resistenz“

	„primäres“ Therapieversagen*	„sekundäres“ Therapieversagen*
Hepatitis B	(im Sinne von „keine Therapieantwort/Nonresponse“) Primäres Therapieversagen ist definiert als ein Abfall der HBV-DNA-Viruslast (IU/ml) im Serum von weniger als einer logarithmischen Stufe nach zwölf Therapiewochen im Vergleich zum Baselinewert am Therapiestart.	(im Sinne einer „Resistenzentwicklung“) Sekundäres Therapieversagen ist definiert durch einen an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten nachgewiesenen Anstieg der HBV-DNA-Viruslast (IU/ml) im Serum während der Therapie von wenigstens einer logarithmischen Stufe verglichen mit dem erreichten Tiefstwert der Viruslast unter Therapie und bei primärem Ansprechen auf die antivirale Substanz. Primäres Ansprechen bedeutet, dass zumindest ein initialer Viruslastabfall unter der Therapie beobachtet wurde.
Hepatitis C	1. Primäres Therapieversagen kann im klinischen Setting vorhergesagt werden durch einen HCV-RNA-Viruslastabfall (IU/ml) im Serum von weniger als zwei logarithmischen Stufen in der Therapiewoche zwölf im Vergleich zum Baselinewert. 2. Patienten mit einer bis zur Therapiewoche 24 fortgesetzten Behandlung („slow responder“) gelten als Nonresponder, wenn sie in Woche 24 nicht HCV-RNA-negativ im Serum getestet werden.	(im Sinne eines „breakthrough“) Sekundäres Therapieversagen ist definiert durch einen an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten nachgewiesenen Anstieg der HCV-RNA-Viruslast (IU/ml) im Serum von mindestens einer logarithmischen Stufe während der interferonbasierten Therapie nach primärem Therapieansprechen. Primäres Therapieansprechen bedeutet, dass initial zumindest ein Abfall der Viruslast um zwei logarithmischen Stufen beobachtet wurde.

* Die Definitionen gelten ausschließlich für Patienten mit ausreichender Compliance zum Therapieregime

nach: Arbeitsgruppenergebnis von Virgil-SURVEIL, Stand 08.03.2005, Publikation in Vorbereitung

pie zu verstehen ist. Daher gehen die Bestrebungen von VIRGIL dahin, die Definition der Virusresistenz auf unterschiedlichen Ebenen zu vollziehen (Tab. 1).

Fazit

Bisher konnte Hep-Net durch die aktive Beteiligung zahlreicher Netzpartner eine funktionierende Kommunikationsstruktur aufbauen, um entscheidend dazu beizutragen, praxisrelevante Standards und Algorithmen zur Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen HCV- und chronischen HBV/HDV-Infektionen zu etablieren. In einer gemeinsam durchgeführten Konsensuskonferenz haben die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und das Hep-Net aktuelle Standards zum Management der Virushepatitiden in Form einer nationalen Leitlinie verabschiedet (1–6, 8, 10, 11, 13–15). Außerdem konnten zahlreiche klinische Studien im Hep-Net initiiert und teilweise auch bereits erfolgreich abgeschlossen sowie ein nationales Hepatitis-Studienregister aufgebaut werden.

Um auch über den Förderzeitraum durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung hinaus die Strukturen des Netzwerks zu er-

halten und die Arbeit des Hep-Net nachhaltig weiterzuführen, wird momentan die Gründung der „Deutschen Leberstiftung“ vorbereitet. Auch auf internationaler Ebene konnte das Kompetenznetz Hepatitis durch seine bisherigen Leistungen den Aufbau anderer Forschungsnetze mit ermöglichen und damit zu der Vision beigetragen, durch Bündelung der Expertise unterschiedlicher Forschergruppen und durch Präventionsstrategien auf den Ebenen Infektionsvermeidung, Aufhalten der Krankheitsprogression und Resistenzentwicklung, die Hepatitisviren langfristig auszurotten.

Network of Competence for Hepatitis in the Second Phase of Promotion – „Hep-Net Goes Europe with Virgil“
With the integration of physicians in private practices and patient advocacy groups, Hep-Net provides education and training in the field, and tries to identify patients early and by rational diagnostic procedures in order to give access to qualified therapeutic strategies for those with an indication for therapy. Research on epidemiology, pathophysiology of viral hepatitis, and the best treatment strategies will be accelerated by the fortified horizontal cooperation be-

tween clinical and basic scientists within Hep-Net, hopefully leading to a faster availability of new and optimized treatment options for the patients. So far, achieved results of Hep-Net will now also be devolved to European cooperative research projects, in example to the European network of excellence „Virgil“ for vigilance against viral resistance. This cooperation will achieve synergistic effects out of the already established research infrastructure.

Key Words

hepatitis – Hep-Net – Virgil – network – viral resistance

Literatur bei der Redaktion / im Internet unter www.klinikerarzt.info

Anschrift für die Verfasser

Dipl.-Psych. Sandra Meyer
Kompetenznetz Hepatitis
c/o Medizinische Hochschule Hannover
Abt. für Gastroenterologie, Hepatologie
und Endokrinologie
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover