

Abschlussbericht Teilprojekt 7.1

Projekttitlel: Aufbau eines Hep-Net Studienhauses (Study-House)
(Standort Homburg/S.)

Projektleiter: Prof. Dr. med. S. Zeuzem
Universitätskliniken des Saarlandes
Klinik für Innere Medizin II mit d. S. Gastroenterologie,
Hepaotlogie und Endokrinologie
Kirrberger Straße
66421 Homburg / S.

Telefon: +49-(0) 6841-1623 201

Fax: +49-(0) 6841-1623 267

E-Mail: zeuzem@uniklinik-saarland.de

Berichtszeitraum: 01.02.2002 – 31.01.2005

I. Zusammenfassende Darstellung der Aufgabenstellung, Voraussetzungen und Ziele des Vorhabens sowie des wissenschaftlicher Standes vor Beginn des Vorhabens

1. Geplante Ziele des Vorhabens für die erste und zweite Förderphase.

Virus Hepatitis ist ein bedeutende Infektionskrankheit in Europa und weltweit. Sie ist die wesentliche Ursache für die Entwicklung von Leberzirrhose und deren Folgen. Etwa 1 % der Bevölkerung in Deutschland ist mit Hepatitis B oder C infiziert. Zu Beginn des Projektes waren die Erfolgsraten einer antiviralen Therapie noch suboptimal und sind es weiterhin, so dass weitere Verbesserungen in der Therapie notwendig sind. Aufgrund neuer Medikamentenentwicklungen und zukünftiger Perspektiven (spezifische Enzym-Hemmer, immunologische und molekularbiologische Therapieverfahren) wurden und werden viele großangelegte klinische Studien benötigt um diese neuen Therapiemöglichkeiten zu analysieren. Für diese klinische Forschung sind gut organisierte multizentrische Strukturen notwendig, um im internationalen Vergleich bestehen zu können. Deshalb ist der Aufbau eines deutschen Studienhauses für klinische Studien der akuten und chronischen Virus-Hepatitis das Hauptziel von Hep-Net. Verschiedene Studien zu bisher verfügbaren Medikamenten für Hepatitis C (akute Infektion, Vergleich pegyliertes und Konsensus-Interferon, Verbesserung der Verträglichkeit, Patienten mit fehlendem virologischen Ansprechen, Viruskinetik der ersten Wochen, Behandlungsschemata, extrahepatitischen Manifestationen) und Hepatitis B (spezielle Indikatoren für chronisch infizierte Patienten, z.B. post-transplantal, Koinfektionen, Mutanten, extrahepatitischen Manifestationen) waren und sind geplant. Auch weitere Phase I-III Studien sollen je nach Verfügbarkeit neuer spezieller Medikamente organisiert werden. Hep-Net und sein Studienhaus sollten ein wichtiger Partner der pharmazeutischen Industrie werden, um in Hep-Net Zentren Patienten für deren nationale und internationale Studien zu gewinnen.

2. Stand der Wissenschaft und Technik und eigene Vorarbeiten vor Beginn des Projektes.

Chronische Virus Hepatitis geht mit einer entzündlichen Zellinfiltration der

Portalfelder und des Leberparenchyms einher und wird üblicherweise von einer fokalen Leberzellnekrose begleitet. Aus diesen Krankheitsprozessen entwickelt sich eine Fibrose als Resultat von Entzündungen und Zelltot. Im Allgemeinen ist die klinische Entwicklung bei der Leber langsam und bei den meisten Patienten in den ersten 2 Jahrzehnten nach der Infektion symptomlos. Hat sich jedoch eine Zirrhose entwickelt, so ist die Prognose schlecht. Es entwickeln sich verstärkt sekundäre Komplikation des Leberschadens und/oder portaler Hypertension mit Ikterus, Enzephalopathie, Aszites und Varizenblutungen. Jede dieser Komplikationen markiert einen Übergang von kompensierter zu nicht kompensierter Zirrhose. Auch haben Personen mit Zirrhose haben ein größeres Risiko Leberkrebs zu entwickeln als solche ohne Zirrhose.

Die Behandlung von HCV infizierten Patienten mit Interferon- α kann zum dauerhaften Abbau der Viruslast führen und die Histologie und Prognose verbessern. Jedoch waren und sind neue Therapiekonzepte zur Verbesserung der dauerhaften virologischen Ansprechraten geplant und notwendig.

Die Inzidenz für Hepatitis B wird aufgrund des Impfprogrammes der Ständigen Impfkommission (STIKO) deutlich zurückgehen. Jedoch, aufgrund des Einwanderungsprozesses (z.B. von Osteuropa) und Infektionen von nicht geimpften Personen, wird Hepatitis B weiterhin eine klinisch bedeutsame Infektionskrankheit darstellen. Zugelassene Standardtherapie der Hepatitis B zu Beginn des Projektes umfassten Interferon- α und Lamivudine. Während Einigkeit in der Behandlung von HBe Antigen positiver und negativer Patienten erzielt worden waren, gab es nur wenige und widersprüchliche Vorschläge zur Behandlung von Patienten mit speziellen Indikationen (nach Organtransplantationen, HIV/HCV/HBV/HDV Koinfektionen, HbsAg Träger mit dem Risiko von Infektexazerbation z.B. mit resistenten Mutanten aufgrund von Immunsuppression oder Chemotherapie, außerhepatischer Manifestierungen). Die Projektleiter des Hep-Net Studienhauses haben bereits an vielen internationalen multizentrischen Phase I-III Studien. Indikationen umfassen Patienten mit chronischer Hepatitis B, akuter oder chronischer Hepatitis C und Patienten mit chronischer Virus Hepatitis nach Transplantationen. Weiterhin haben die Antragsteller des Hep-Net Studienhauses bereits verschiedene nationale multizentrische Studien geplant, organisiert und durchgeführt. Aufgrund früherer Kooperationen zwischen Prof. M.P. Manns und Prof. S. Zeuzem

existierte bereits eine Ausgangsbasis, die zum Aufbau eines Hep-Net Studienhauses genutzt werden konnte.

3. Geplantes Arbeitsprogramm für die erste und zweite Förderphase vor Beginn des Projektes.

Als Voraussetzungen für die teilnehmenden Zentren an den klinischen Studien gelten die vorherige Teilnahme an internationalen multizentrischen Phase I-III Studien oder die erfolgreiche Durchführung von „investigator-initiated“ Studien, Erfahrung mit und strikte Einhaltung der ICH/CPMP Richtlinien „Good Clinical Practice“, spezialisierte hepatologische Ambulanz, Kliniken mit einem lokalen Netzwerk, so dass innerhalb kurzer Zeiten eine ausreichende Anzahl von Patienten rekrutiert werden können sowie eine Transparenz von laufenden klinischen Studien. Die folgenden Studien waren bei ausreichender Finanzierung des Hep-Net geplant.

4. Behandlung von akuter Hepatitis C mit Peginterferon.
5. Vergleich der Kombinationstherapien Peginterferon- α 2a mit Ribarivin gegen Peginterferon- α 2b mit Ribavirin sowie gegen Konsensus-Interferon mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C.
6. Verbesserung der Verträglichkeit von Interferon- α Therapien.
7. Behandlung von Patienten mit fehlendem virologischen Ansprechen unter Verwendung von virologischen und histologischen Parametern.
8. Individualisierte Behandlungen einer Hepatitis C Virus Infektion basierend auf initialer Viruskinetik.
9. Untersuchung von molekularen Tests, die als Prädiktoren für die Behandlung und in deren Überwachung bei Patienten mit chronischer Hepatitis B und C eingesetzt werden.
10. Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B bei speziellen Indikationen.
11. Behandlung von Personen mit aktiver chronischer Hepatitis C und normalen ALT Werten, die im Gesundheitssystem beschäftigt sind.
12. Behandlung von Patienten mit Virus Hepatitis und extrahepatitischen Manifestationen (in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetzwerk Rheuma).

Außerdem waren die folgenden logistischen Projektziele das Hep-Net Studienhaus für die beiden Förderperioden geplant

21. Standardisierte Internet basierte CRF Dokumentation

22. Standardisierte Tests für molekulare Virologie (in Zusammenarbeit mit M. Roggendorf, Essen)

23. Standardisierte Beurteilung der Leberhistologie (in Zusammenarbeit mit H.-P. Dienes, Köln).

24. Erstellen von Dokumentationen für (schwere) unerwünschte Ereignisse in Kooperation mit dem BfArM.

25. Aufbau von Verbindungsstrukturen zwischen den Studienzentren mit Gewebe, Serum und DNA/RNA Banken und wissenschaftlichen zentralen Einrichtungen.

II. Darstellung der erzielten Ergebnisse und des voraussichtlichen Nutzens

Während der ersten Förderphase wurde unter der der Leitung von Prof. Dr. M.P. Manns und Prof. Dr. S. Zeuzem die wissenschaftliche Geschäftsordnung des Hep-Net Studienhauses erstellt werden. Neben einer allgemeinen Beschreibung der Ziele und Aufgaben des Hep-Net Studienhauses konnten haben wurde dabei das Vorgehen der Zertifizierung von Studien in die Kategorien A (Hep-Net geprüft) und B (Hep-Net gefördert) und die Publikationsrichtlinien festgelegt. Für die Begutachtung neuer Studien wurde ein Expertengremium bestimmt, dessen Zusammensetzung sich an den Hep-Net Modellregionen orientiert. Die Mitglieder des Expertengremiums sind aktuell Prof. Dr. M.P. Manns (Repräsentant der Modellregion Nord), Prof. Dr. S. Zeuzem (Modellregion Süd-West), Prof. Dr. W. Fleig (Modellregion Ost), Prof. Dr. D. Schuppan (Modellregion Süd) und Prof. Dr. M. Reiser (Modellregion West). An der Begutachtung und Betreuung klinischer Studien war auch die Biometrikerin des Hep-Net Studienhauses, PD Dr. E. Herrmann sowie der wiss. Koordinator der Hep-Net Zentrale beratend mit beteiligt.

Die folgenden Studien wurden in das Hep-Net Studienhaus mit aufgenommen:

1. Akute Hepatitis III Studie (M.P. Manns, G. Pape, H. Wedemeyer, T. Gerlach)
2. HBV/HCV Koinfektionsstudie (C. Trautwein)
3. REDD 2/3 Studie (M.P. Manns)
4. Individualisierte Therapien (T. Berg)
5. Vergleich 16 vs. 24 Wochen Therapie bei chronischer Hepatitis C bei Genotyp 2/3 (S. Zeuzem)
6. Triple Therapie mit und ohne Amantadin (H. Hinrichsen)
7. CIPPAD (T. Berg, M. Schäfer)
8. HCV Genotyp 2/3 (B. Kallinowski)
9. PRAMA (S. Zeuzem)
10. Delta Studie (C. Yurdaydin, H. Boskoya)
11. Langzeittherapie zur Verbesserung der Fibroseprogression (D. Schuppan)
12. Behandlung der HCV Infektion nach Leber Transplantation (M.P. Manns)
13. Studie zu extrahepatitischen Manifestationen (H. Zeidler)

14. Kohortenstudie zu HCV (M. Wiese)

Durch das Hep-Net Studienhaus anerkannte Studien werden in einem Hepatitis-Studienregister auf der Internetseite des Hep-Nets vorgestellt. Dieses Studienregister soll weiter erweitert werden, auch im Hinblick auf internationale Multizentrische Studien unter deutscher Beteiligung (fakultativ).

Außerdem wurde eine logistische Infrastruktur geschaffen und eine Online-Datenerfassung und Online-Randomisierung (zur Zeit für die REDD 2/3, die akute Hepatitis C- und Delta-Studie möglich) etabliert. Dies wurde durch Anwendung des von Hep-Net entwickelten Pseudonymisierungskonzeptes auch für klinische Studien ermöglicht. Außerdem bietet das Hep-Net Studienhaus Unterstützung bei der Planung (z. B. dem Erstellen von Studienplänen, zentrale biometrische Beratung, der Zusammenarbeit mit Ethikkommissionen), der Patientenrekrutierung (Vermittlung von Kontakten zu Prüfern, Patienten- und Ärztebroschüren), dem Monitoring und der Auswertung (zentrale biometrische Beratung) der zertifizierten klinischen Studien.

Auf der Basis statistischer Datenanalyse von mehreren multizentrischen klinischen Studien und durch Kooperation verschiedener Hep-Net Mitglieder wurde ausserdem eine Online-Berechnung der dauerhaften virologischen Ansprechrate einer Interferon-basierten Therapie der chronischen Hepatitis C zur Verfügung gestellt.

Langfristig gesehen, ist das Hep-Net Studienhaus erfolgreich auf dem Weg in eine GmbH überführt zu werden, die selbstständig als „CRO“ fungiert und zulassungsrelevante Studien nach GCP-Kriterien durchführt.

Da die klinischen Studien zur akuten und chronischen Hepatitis B und C eine lange Laufzeit haben, konnten noch keine Abschlussergebnisse publiziert werden. Erste Publikationen, insbesondere zu den Studien zum Vergleich 16 vs. 24 Wochen Therapie bei chronischer Hepatitis C bei Genotyp 2/3 unter der Leitung von Prof. Dr. S. Zeuzem sowie zur Triple Therapie der Hepatitis C mit und ohne Amantadin unter der Leitung von PD Dr. H. Hinrichsen befinden sich jedoch

in der Vorbereitung.

Literaturhinweise

Auch wenn bei den ersten Studien des Hep-Net Studienhauses die Patientenrekrutierung abgeschlossen ist, befinden sich alle Studien noch in der Durchführung oder Auswertung. Die folgenden Publikationen beziehen sich deshalb auf weitere nationale und internationale multizentrische Klinischen Studien des Projektleiters Prof. Dr. S. Zeuzem und bzw. solche, die eine statistische Datenanalyse der Biometrikerin des Studienhauses (PD Dr. E. Herrmann) enthalten.

1. Berg, T., Kronenberger, B., Hinrichsen, H., Gerlach, T., Buggisch, P., Herrmann, E., Spengler, U., Goeser, T., Nasser, S., Wursthorn, K., Pape, G.R., Hopf, U., Zeuzem, S.: Triple therapy with amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 37: 1359-1367, 2003
2. Schiff, E.R., Lai, C.L., Hadziyannis, S., Neuhaus, P., Terrault, N., Colombo, M., Tillmann, H.L., Samuel, D., Zeuzem, S., Lilly, L., Rendina, M., Villeneuve, J.P., Lama, N., James, C., Wulfsohn, M.S., Namini, H., Westland, C., Xiong, S., Choy, G.S., Van Doren, S., Fry, J., Brosgart, C.L. Behalf of the Adefovir Dipovoxil Study 435 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 38: 1419-1427, 2003
3. Berg, T., Sarrazin, C., Herrmann, E., Hinrichsen, H., Gerlach, T., Zchoval, R., Wiedenmann, B., Hopf, U., Zeuzem, S.: Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology*, 37: 600-609, 2003.
4. Poynard, T., Ratziu, V., McHutchison, J., Manns, M., Goodman, Z., Zeuzem, S., Younossi, Y., Albrecht, J.: Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 38: 75-85, 2003
5. Jung, M.C., Gruner, N., Zchoval, R., Schraut, W., Gerlach, T., Diepolder, H., Schirren, C.A., Page, M., Bailey, J., Birtles, E., Whitehead, E., Trojan, J., Zeuzem, S., Pape, G.R.: Immunological monitoring during therapeutic vaccination as a prerequisite for the design of new effective therapies:

- induction of a vaccine-specific CD4+ T-cell proliferative response in chronic hepatitis B carriers. *Vaccine* 20: 3598-3612, 2002
6. Lee, S.S., Heathcote, E., Reddy, K., Zeuzem, S., Fried, M., Wright, T., Pockros, P., Häussinger, D., Smith, C., Lin, A., Pappas, S.: Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J. Hepatol.* 37: 500-506, 2002
 7. Hofmann, W.P., Sarrazin, C., Kronenberger, B., Schönberger, B., Bruch, K., Zeuzem, S.: Mutations within the CD81-binding sites and hypervariable region 2 of the envelope 2 protein: correlation with treatment response in hepatitis C virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 187: 982-987, 2003
 8. Teuber, G., Rossol, S., Lee, J.-H., Dietrich, C.F., Zeuzem, S.: TH1/TH2 Serum Cytokine Profiles and soluble TNF-Receptor Response in Patients with Chronic Hepatitis C during Recombinant Human Interleukin-12 (rHuIL-12) Treatment. *Z. Gastroenterol.* 40: 487-495, 2002
 9. Teuber, G., Teupe, C., Dietrich, C.F., Caspary, W.F., Buhl, R., Zeuzem, S.: Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur. J. Intern. Med.* 13: 311-318, 2002
 10. Cornberg, M., Hinrichsen, H., Teuber, G., Berg, T., Naumann, U., Falkenberg, C., Zeuzem, S., Manns, M.P.: Mycophenolate mofetil in combination with recombinant interferon alfa-2a in interferon-nonresponder patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 37: 843-847, 2002
 11. Mihm, U., Sarrazin, C., Herrmann, E., Teuber, G., Von Wagner, M., Kronenberger, B., Zeuzem, S.: Response Predictors and Results of a Long-term Treatment with Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B. *Z. Gastroenterol.* 41: 249-254, 2003
 12. Zeuzem, S., Heathcote, E.J., Shiffman, M.L., Wright, T.L., Bain, V.G., Sherman, M., Feinmann, S.V., Fried, M.W., Rasenack, J., Sarrazin, C., Jensen, D.M., Lin, A., Hoffmann, J.H., Sederati, F. Twelve weeks of follow-up is sufficient for the determination of sustained virologic response in patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2003 39: 106-11, 2003
 13. Teuber, G., Pascu, M., Berg, T., Lafrenz, M., Pausch, J., Kullmann, F., Ramadori, G., Arnold, R., Weidenbach, H., Musch, E., Junge, U., Wiedmann, K.H., Herrmann, E., Zankel, M., Zeuzem, S.: Randomized, controlled trial with

- IFN- α combined with ribavirin with and without amantadine sulphate in non-responders with chronic hepatitis C . J. Hepatol. 39: 606-613, 2003
14. Rasanack, J., Zeuzem, S., Feinman, S.V., Heathcote, E.J., Manns, M., Yoshida, E.M., Swain, M.G., Gane, E., Diago, M., Revicki, D.A., Lin, A., Wintfeld, N., Green, J.: Peginterferon alpha-2a (40kD) [Pegasys®] Improves HR-QOL Outcomes Compared with Unmodified Interferon alpha-2a [Roferon®-A]: In Patients with Chronic Hepatitis C. Pharmacoeconomics, 21: 341-349, 2003.
15. Schiff, E.R., Lai, C.L., Hadziyannis, S., Neuhaus, P., Terrault, N., Colombo, M., Tillmann, H.L., Samuel, D., Zeuzem, S., Lilly, L. Rendina, M., Villeneuve, J.P., Lama, N., James, C., Wulfsohn, M.S., Namini, H., Westland, C., Xiong, S., Choiy, G.S., Van Doren, S., Fry, J., Brosgart, C.L. ; behalf of the adefovir dipovoxil study 435 international investigator group. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistnat hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. Hepatology 38: 1419-1427, 2003
16. Hadziyannis, S.J., Sette, H. Jr., Morgan, T.R., Balan, V., Diago, M., Marcellin, P., Ramadori, G., Bodenheimer, H Jr., Bernstein, D., Rizzetto, M., Zeuzem, S., Pockros, P.J., Lin, A., Ackrill, A.M.; PEGASYS international study group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann. Intern. Med. 140: 346-355, 2004.
17. Zeuzem, S., Hultcrantz, R., Bourliere, M., Goeser, T., Marcellin, P., Sanches-Tapias, J., Sarrazin, C., Harvey, J., Brass, C., Albrecht, J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. J. Hepatol. 40: 993-999, 2004
18. Zeuzem, S., Diago, M., Gane, E., Reddy, K.R., Pockros, P., Prati, D., Shiffman, M., Farci, P., Gitlin, N., O'brien, C.B., Lamour, F., Lardelli, P. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. Gastroenterology 127: 1724-1732, 2004.