

### **Abschlussbericht Teilprojekt 8.3**

**Projekttitlel:** Einfluss der alpha-Interferon Behandlung auf die  
extrahepatischen Manifestationen der Hepatitis C-Virusinfektion

**Projektleiter1:** Prof. Dr. med. H. L. Tillmann  
Universitätsklinikum Leipzig  
Medizinische Klinik und Poliklinik  
Philipp-Rosenthal-Straße 27  
04103 Leipzig

**Projektleiter2:** Prof. Dr. med. H. Zeidler  
Medizinische Hochschule Hannover  
Abteilung für Rheumatologie  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

**Telefon1:** +49(0) 341-9712-231

**Telefon2:** +49(0) 511-532

**Fax 1:** +49(0) 341-9712-209

**Fax 2:** +49(0) 511-532

**E-Mail1:** [hans.tillmann@medizin.uni-leipzig.de](mailto:hans.tillmann@medizin.uni-leipzig.de)

**E-Mail2:** [zeidler.henning@mh-hannover.de](mailto:zeidler.henning@mh-hannover.de)

**Berichtszeitraum:** 01.02.2002 – 31.01.2005

**Projektpartner:**

Prof. Dr. H. Zeidler, Dr. J. Hülsemann

(Abteilung Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover)

Prof. Dr. M. P. Manns

(Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover)

Prof. Dr. H. L. Tillmann

(Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Leipzig),

PD Dr. M. Jendro

(Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum des Saarlandes)

**I. Kurze Darstellung zu**

**1. Aufgabenstellung:**

Das Projekt ist ein Schnittstellenprojekt zwischen den Kompetenznetzen Hepatitis und Rheuma. Es beinhaltet vier Aufgaben:

1. **Aufgabe:** Datenerhebung zur Prävalenz extrahepatischer Manifestationen an einem Kollektiv von Patienten mit Hepatitis C Virus (HCV)- oder Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion, die den Modellregionen des Kompetenznetz Hepatitis gemeldet werden.
2. **Aufgabe:** Untersuchung zum Nachweis eines Effektes der virostatistischen Therapie auf die extrahepatischen Manifestationen einer HCV-Infektion. Patienten, die an der PRAMER-Studie oder an der Genotyp II/III Studie teilnehmen, werden bezüglich ihrer extrahepatischen Manifestationen vor und nach virusstatistischer Therapie befragt.
3. **Aufgabe:** Datenerhebung zu extrahepatischen Manifestationen der HCV-Infektion in der rheumatologischen Praxis: Behandlung, Ansprechen? Durch Befragung von Rheumatologen im Rahmen des Kompetenznetzwerkes Rheuma soll mittels Fragebogen erfasst werden, wie oft / welche extrahepatischen Manifestationen der HBV- oder HCV-Infektion in der

rheumatologischen Praxis behandelt werden. Wie sie behandelt werden und wie das Ansprechen der unterschiedlichen Therapien ist.

4. **Aufgabe:** Entwicklung von Empfehlungen zur Therapie extrahepatischer Manifestationen: Durch die gewonnenen Daten soll bewertet werden, ob eine antivirale Therapie zu einer Besserung der extrahepatischen Manifestationen beiträgt. Zusätzlich können durch die Befragung der Rheumatologen erste Daten über geeignete antirheumatische Therapien dieser Manifestationen erfasst werden. Diese Daten sollen über die Kompetenznetze sowohl Hepatologen als auch Rheumatologen zur Verfügung gestellt werden.

## **2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde:**

Bei der Durchführung der Projektteile, die direkt das Kompetenznetz Hepatitis betreffen (Aufgaben 1 und 2) waren wir auf die Erfüllung folgender Voraussetzungen angewiesen:

- Einrichtung des Study-Houses im Kompetenznetz Hepatitis mit der Initiierung der Interferonstudien (PRAMA-Studie, REDD 2/3 Studie)
- Einrichtung der Modellregionen
- Positives Votum der Arbeitsgruppe Datensicherheit im Kompetenznetz Hepatitis (Erhalten im Sommer 2004)

Zusätzlich waren für die Durchführung der Studien positive Voten der lokalen Ethik-Kommissionen notwendig. Das erste positive Ethik-Votum erhielten wir erst am 16.12.03 von der Medizinischen Hochschule Hannover. Zuvor hatte die dortige Ethik-Kommission ein positives Datenschutzvotum bezüglich unseres Projektes gefordert (Schreiben vom 17.12.02). Erst mit der generischen Lösung zum Datenschutz und nach erneuter Darstellung unseres Projektes konnten diese Bedenken ausgeräumt werden.

## **3. Planung und Ablauf des Vorhabens:**

Unsere ursprüngliche Planung sah vor, dass wir mit der Datenerhebung Mitte 2003 beginnen wollten. Bis Mitte 2006 sollte die Datenerhebung abgeschlossen sein.

#### **4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde:**

In der Literatur finden sich Hinweise, dass bei Patienten mit HCV-Infektion gehäuft extrahepatische Manifestationen, wie z.B. Arthritis, Fibromyalgie-Syndrom oder Sjögren-Syndrom, auftreten. Wir wollten an einem großen Kollektiv von HCV-Patienten die Prävalenz extrahepatischer Manifestationen erfassen. Es wird angenommen, dass ein ursächlicher Zusammenhang zur HCV-Infektion besteht. Diese Hypothese sollte überprüft werden, indem untersucht wird, ob eine Hemmung der Virusreplikation durch eine Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin zu einer Besserung dieser Manifestationen führt. Als Vergleichskollektiv werden Patienten mit HBV-Infektion eingeschlossen, die ebenfalls eine antivirale Therapie erhalten sollen. Mögliche Unterschiede in der Prävalenz extrahepatischer Manifestationen und im Ansprechen auf die Therapie sollen überprüft werden. Durch unser Projekt erhalten wir zusätzlich Informationen, ob eine antivirale Therapie extrahepatische Manifestationen möglicherweise auch auslösen kann.

#### **5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen:**

Als Schnittstellenprojekt zwischen den Kompetenznetzen Hepatitis und Rheuma erfolgt die Zusammenarbeit mit folgenden Stellen:

Kompetenznetz Hepatitis:

- Modellregionen Ost/West
- Dr. Müller, Chief Information Officer des Kompetenznetz Hepatitis
- Studienleiter der Interferonstudien: PRAMA-Studie: Prof. Dr. Zeuzem, Leiter der Medizinischen Klinik II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, REDD 2/3 Studie: Prof. Dr. Manns, Leiter der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

Kompetenznetz Rheuma:

- Fr. Dr. Rufenach, Leiterin der Geschäftsstelle des Kompetenznetz Rheuma

Zusätzlich wurden Informationen zu unserem Projekt über die Arbeitsgemeinschaft der kooperativen regionalen Rheumazentren in der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Sprecher: Prof. Dr. Schneider) und der Rheumaliga weitergegeben.

## II. Eingehende Darstellung

### 1. des erzielten Ergebnisses:

Im ersten Förderzeitraum konnten wir nachweisen, dass alle geplanten Aufgaben im Rahmen unseres Projektes realisierbar sind. Leider liegen aufgrund einer Verschiebung unseres Zeitplans noch keine verwertbaren wissenschaftlichen Ergebnisse vor. Die Verschiebung war dadurch bedingt, dass wir in der Durchführung unseres Projektes auf verschiedene Vorarbeiten innerhalb des Kompetenznetzes Hepatitis angewiesen waren. Dies betraf die Initiierung der Interferon-Studien, den Aufbau der Modellregionen und den Datenaustausch innerhalb des Kompetenznetzes Hepatitis (s. Voraussetzungen). Im einzelnen konnten wir bezüglich der einzelnen Aufgaben innerhalb der ersten Förderperiode folgende Fortschritte erzielen:

1. **Aufgabe:** Datenerhebung zur Prävalenz extrahepatischer Manifestationen in den Modellregionen des Kompetenznetz Hepatitis:

Mit der Datenerhebung soll Anfang 2005 begonnen werden. Mit Dr. Müller, Chief Information Officer des Kompetenznetz Hepatitis, wurden die Voraussetzungen zur Datenerhebung in den Modellregionen Ost und West geklärt. Es ist geplant, über die Modellregion West 800 Patienten und über die Modellregion Ost 500 Patienten bezüglich ihrer extrahepatischen Manifestationen zu befragen. Zur Durchführung der Befragung werden wir über die zusätzlich eingeworbene Drittmittelspende der Firma Roche eine Mitarbeiterin / einen Mitarbeiter einstellen.

2. **Aufgabe:** Auswirkung einer virostatistischen Therapie auf die extrahepatischen Manifestationen:

Ab September 2004 werden Patienten, die in die PRAMA-Studie oder in die Genotyp II/III Studie an dem Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar

eingeschlossen werden, bezüglich ihrer extrahepatischen Manifestationen vor und nach virostatistischer Therapie befragt. Es konnten bereits 20 Patienten in unsere Studie eingeschlossen werden. Als weitere Studienorte sind die Medizinische Hochschule Hannover und das Universitätsklinikum Leipzig vorgesehen.

3. **Aufgabe:** Datenerhebung: extrahepatische Manifestationen in der rheumatologischen Praxis, Behandlung, Ansprechen?

Seit November 2004 sind die Fragebögen zur Befragung von Rheumatologen und Patienten über das Kompetenznetzwerk Rheuma Online verfügbar. Zusätzlich wurden Rheumatologen über die Arbeitsgemeinschaft der kooperativen regionalen Rheumazentren in der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Sprecher: Prof. Dr. Schneider, Düsseldorf) und Patienten über die Rheumaliga über die Studie informiert.

4. **Aufgabe:** Empfehlungen zur Therapie extrahepatischer Manifestationen:

In der Zwischenzeit wurden Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HCV-assoziierten Arthritis von der Arbeitsgruppe von Rosner et al (The case for hepatitis C arthritis, *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(6):375-87) veröffentlicht. Wir haben diese Empfehlungen modifiziert und Online über das Kompetenznetz Rheuma verfügbar gemacht. Unsere eigenen Empfehlungen zur Therapie extrahepatischer Manifestationen können erst nach Abschluss der Datenerhebung und Datenauswertung gegeben werden.

Zusätzlich konnte über die Firma Roche 50.000€ an Fördergeldern für unser Projekt eingeworben werden. Von diesem Geld wird eine BAT Ila/2 Stelle zur Datenerhebung und Datenauswertung finanziert. Die Stelle wird ausgeschrieben, sobald die rechtlichen Rahmenbedingungen geklärt sind. Ideal wäre der Arbeitsort Leipzig. Da die Anstellung aber über die Medizinische Hochschule Hannover erfolgen wird, kommt alternativ auch Hannover als Arbeitsort in Betracht.

Da unser Projekt im besonderen Maße von der Initiierung anderer Studien und dem Aufbau der Modellregionen und dem Datenaustausch innerhalb des Kompetenznetzes Hepatitis abhängig war (s. Voraussetzungen), hat sich unser Zeitplan verschoben. Zur erfolgreichen Realisierung des Projektes ist deswegen die Fortführung des Projektes in der 2. Förderphase notwendig. Auch aufgrund der zusätzlich eingeworbenen Fördergelder kann die Fortführung kostenneutral erfolgen.

**2. des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans:**

Der verwertbare Nutzen des Projektes besteht darin, Daten über die Häufigkeit extrahepatischer Manifestationen bei Virushepatitiden zu erhalten und zu überprüfen, ob eine virostatistische Therapie einen Einfluss auf diese Manifestationen hat. Diese Daten wollen wir sowohl Rheumatologen, als auch Hepatologen zur Verfügung stellen und gemeinsam Empfehlungen zur Therapie dieser Manifestationen erarbeiten.

**3. des während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen:**

Von Rosner et al (The case for hepatitis C arthritis, Semin Arthritis Rheum. 2004;33(6):375-87) wurden Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HCV-assoziierten Arthritis erarbeitet. Wir haben diese Empfehlungen modifiziert und Online über das Kompetenznetz Rheuma zur Information von Rheumatologen verfügbar gemacht.

**4. der erfolgten oder geplanten Veröffentlichung des Ergebnisses:**

Bislang wurden noch keine publizierbaren Ergebnisse erzielt.