

Abschlussbericht Teilprojekt 9

Projekttitel: Etablierung eines Studienhauses zur Lebertransplantation

Projektleiter: Prof. Dr. med. Michael P. Manns
Direktor der Abteilung f. Gastroenterologie, Hepatologie und
Endokrinologie
Medizinische Hochschule Hannover
30625 Hannover

Telefon: +49(0) 511-532 6819

Fax: +49(0) 511-532 6820

E-Mail: hep-net@mh-hannover.de

Berichtszeitraum: 01.02.2002 – 31.01.2005

I. Kurze Darstellung

1. Aufgabenstellung

Im vorliegenden Projekt soll der natürliche Verlauf der viralen Hepatitiden im Bereich der Lebertransplantation untersucht werden. Die Behandlungsmöglichkeiten der dekompensierten Leberzirrhose auf dem Boden einer chronischen Virushepatitis vor und der Reinfekt nach Lebertransplantation sind insbesondere Ziel der Untersuchungen. Unter anderem soll langfristig ein koordiniertes Programm zur Verhinderung einer Reinfektion nach Lebertransplantation entwickelt werden.

Folgende Detailziele wurden formuliert:

- i) Aufbau eines Lebertransplantations-„Study-House“ mit der Integration klinischer Studien an transplantierten Patienten in das Hep-Net Study-House (TP 7) zu integrieren.
- ii) Konsensus-Konferenz zum Management der viralen Hepatitis bei Lebertransplantation
- iii) Untersuchung eines kombinierten Schemas zur HBV-Reinfektionsprophylaxe mit Nukleosidanaloga und standardisierter kosteneffektiver Gabe von Hepatitis B-Immunglobulin (HBIG)
- iv) Untersuchung der Verträglichkeit und Effektivität der intramuskulären Injektionen von HBIG im Vergleich zur intravenösen Gabe an größeren Patientenkollektiven.
- v) Aufbau einer nationalen Datenbank zu viralen Hepatitiden und Lebertransplantation.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Vorhaben wurde in der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) durchgeführt. Eine wichtige Grundlage für die Durchführung klinischer Studien war dabei die enge

Kooperation mit der Hepatitis-Studienambulanz und LTx-Studienambulanz der MHH, in der zahlreiche zulassungsrelevante, internationale Studien durchgeführt werden und eine große Erfahrung auch im Bereich von „investigator initiated trials“ besteht. Darüber hinaus wurde ein Arbeitsplatz in den Räumlichkeiten an der Hep-Net Zentrale eingerichtet, um die Projektplanung u.ä. durchzuführen.

Zur Durchführung des Vorhabens wurde für 6 Monate eine halbe Wissenschaftlerstelle besetzt (BAT IIa). Eine weitere Voraussetzung für die Durchführung und Weiterentwicklung des Projekts war die Kooperation mit dem Hep-Net Study-House (TP 7).

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Klinische Studienprotokolle wurden geplant und zur Zertifizierung dem Study-House vorgelegt. Ab 2003 wurden die Rekrutierungen in den Studien begonnen und dauern weiterhin an.

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Seit Beginn der 90-er Jahre wurden durch internationale Zulassungsstudien bereits große Fortschritte bei der Therapie erzielt. Dennoch konnten zu Beginn des Vorhabens und auch weiterhin nur ca. 50 % der Patienten mit chronischer Hepatitis C und nur ca. 25-30 % der Patienten mit chronischer Hepatitis B erfolgreich behandelt werden. Die Lebertransplantation wird als letzte therapeutische Option durchgeführt, wenn die Erkrankung bereits so weit fortgeschritten ist, dass die Lebenserwartung unterhalb zwei Jahren liegt. In Deutschland werden jährlich rund 750 Lebertransplantationen durchgeführt, die zu 25 % durch eine chronische Hepatitis B oder C bedingt sind (Quelle: DSO).

Insbesondere nach Durchführung einer Lebertransplantation sind die Therapieoptionen bei der Hepatitis C sehr unbefriedigend, da es in nahezu 100 % der Fälle zur Reinfektion des transplantierten Organs kommt.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Folgende Kooperationen innerhalb und außerhalb des Hep-Net bestehen zum Teilprojekt Lebertransplantation:

- Teilprojekt 7 (Study-House), Prof. Dr. S. Zeuzem (Homburg/S.)
- Teilprojekt 1.4 (Zentrale Gewebebank), Prof. Dr. H. P. Dienes (Köln)
- Teilprojekt 2.1 (Referenz-Pathologie und Telepathologie), Prof. H.P.Dienes (Köln), und Prof. H.-H.Kreipe (Hannover)
- Teilprojekt 1.2 (Zentrale Datenverarbeitung), Dr. T. Müller (München)
- Teilprojekt 1.1 (Central Business Unit)
- Hoffmann-La Roche AG
- Biotest Pharma GmbH
- Deutsche Transplantationsgesellschaft - DTG (Prof. Dr. J. Hauss, Hep-Net Vorstandsmitglied)
- GIHALT-Studiengruppe (German Investigators for Hepatitis C after Liver Transplantation)

II. Eingehende Darstellung

1. Erzielte Ergebnisse

i) Erste Studien wurden bereits in das Hep-Net Study-House integriert (Zertifizierung durch Hep-Net im Dezember 2003). Die Rekrutierung von Patienten für die antivirale Therapie nach Lebertransplantation und den Hepatitis C-Reinfekt hat sich aufgrund von Einwänden der lokalen Ethik-Kommission gegen das eingereichte Studienprotokoll und durch Probleme bei der Erlangung einer Probandenversicherung hinausgezögert. Die Rekrutierung hat im Dezember 2003 begonnen, aktuell sind 10 % der geplanten Patienten in der Studie eingeschlossen. Ob die geplante zu rekrutierende Patientenzahl von $n = 120$ während der Rekrutierungsperiode bis Juni 2006 erreichbar ist, wird sich im Verlauf des Jahres 2005 abzeichnen. Zunehmende Schwierigkeit ist, dass immer häufiger Patienten mit antiviralen Vortherapien transplantiert werden, was als Ausschlusskriterium für die GIHALT-Studie gilt. Anfang 2005 wurde ein Amendment bei den Ethik-Kommissionen vorgelegt und genehmigt, sodass nun der Einschluss von Patienten mit normalen Transaminasen und bereits 3 Monate nach Transplantation möglich ist. Diese Änderungen sollen die Rekrutierung voraussichtlich beschleunigen. Da die Therapiestudien zur Virushepatitis eine lange Behandlungsdauer und

Nachbeobachtungsphase beinhalten, ist mit ersten Ergebnissen erst zum Ende der 2. Förderperiode zu rechnen.

- ii) Die geplante Konsensus-Konferenz zur viralen Hepatitis und Lebertransplantation wurde integriert in die Konsensus-Konferenz zum Management der Virushepatitis des Hep-Net und der DGVS (Januar 2003, Berlin) durchgeführt.
- iii) In Zusammenarbeit mit der Firma Biotest Pharma GmbH haben wir noch im Jahr 2003 begonnen, eine zentrale Testung der anti-HBs-Titer zur Prophylaxe einer Reinfektion bei chronischer Hepatitis B nach Lebertransplantation für alle frisch transplantierten Patienten eingeführt. Innerhalb dieses Vorhabens wird es möglich sein, mit Hilfe von breiten Daten eine Aussage über den Verlauf von anti-HBs-Titern zur Prophylaxe der HBV-Reinfektion, den individuellen Bedarf an HBIG zum Aufbau eines signifikanten Titers zu treffen. Es wird möglich sein, abzuschätzen, welche Titer ausreichend sind, um in Kombination mit Nukleosidanaloga effektiv eine Hepatitis B-Reinfektion zu verhindern. Die ersten Ergebnisse dieser Auswertungen werden im Laufe der zweiten Förderperiode erwartet.
- iv) Eine kleine Pilotstudie betreffend der intramuskulären Gabe von HBIG hat begonnen. Nach Abschluss der Untersuchung und Auswertung der Ergebnisse sind entsprechende Publikationen in wissenschaftlichen Journalen vorgesehen.
- v) Als Teil einer klinischen Studie haben wir bereits im Juli 2003 in Hannover damit begonnen, lebertransplantierte Patienten zu biopsieren. Die Studie zu den Protokollbiopsien konnte aufgrund personeller Probleme bisher nicht zufriedenstellend realisiert werden und muss in den nächsten Monaten durch strukturelle Änderungen und aufgrund neuer wissenschaftlicher Ergebnisse mit einer überarbeiteten Fragestellung neu etabliert werden. Geplant ist dabei, dass die Analyse der Gewebeproben in Köln in Kooperation mit dem Teilprojekt Qualitätskontrolle in der Pathologie von Prof. H.P. Dienes erfolgen.

2. Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses

Hep-Net gibt die Möglichkeit, die erforderliche Frequenz und Dosierung der HBIG-Gabe zu koordinieren. Die Kooperationen innerhalb des Hep-Net können verbesserte Standards zur Reinfektionsprophylaxe entwickelt werden. Die Kosten durch die HBIG-Gabe könnte dadurch signifikant reduziert werden, insbesondere durch den Austausch des intravenös durch intramuskulär verabreichtes HBIG, falls dies eine

gleichwertige Verträglichkeit und Effektivität zeigen sollte.

Mit Hilfe der klinischen Studien soll der natürliche Verlauf und die Therapieoptionen der viralen Hepatitis vor und nach Lebertransplantation untersucht werden, um wichtige Fragen in Bezug auf das Management von Lebertransplantierten Patienten zu beantworten. Zusammen mit der Standardisierung der antiviralen Therapie, molekularen Untersuchungsmethoden und der histopathologischen Beurteilung soll die Qualität der Lebertransplantation bei viraler Hepatitis in Deutschland weiter verbessert werden.

Die Ergebnisse de Vorhabens sollen in wissenschaftlichen Journalen publiziert werden und in zukünftige Konsensuskonferenzen zum Management der Virushepatitiden einfließen.

3. Veröffentlichungen des Ergebnisses

Diagnostik, Verlauf und Therapie der Hepatitis-B(-D)-Virusinfektion, der akuten und chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion sowie der viralen Hepatitis bei Kindern und Jugendlichen - Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten und des Kompetenznetz Hepatitis. **Z Gastro 2004; 42 (8): 677-730**

Die klinischen Studien befinden sich noch in der Durchführung oder Auswertung. Publikationen werden für die zweite Förderperiode erwartet.