

## BMBF-Kompetenznetz

### Hepatitis

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns

■ **stellvertr. Sprecher:** Dr. Markus Cornberg

Tel.: 0511 / 532-6819 • E-Mail: cornberg.markus@mh-hannover.de • www.kompetenznetz-hepatitis.de/

### Forschungsprofil

Das Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) ist eines der Kompetenznetze in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden. Die BMBF-Förderung für das Hep-Net endete nach einer kostenneutralen Laufzeitverlängerung im November 2011 und wird aktuell durch Mittel der Deutschen Leberstiftung fortgeführt.

Die virusbedingte Leberentzündung (Hepatitis) ist eine der weltweit häufigsten Infektionskrankheiten. In Deutschland sind annähernd eine Million Menschen an einer chronischen Virushepatitis erkrankt, verursacht durch die Viren B, C und D. Sie schädigen die Leber und führen zu einer schwelenden Entzündung. Das Organ baut sich in narbiges Bindegewebe um (Leberzirrhose) und kann ohne Behandlung schließlich versagen. Eine weitere Gefahr: Es entsteht Leberkrebs - das Hepatozelluläre Karzinom (HCC). Das Hep-Net unterstützt die bundesweite Erforschung von Leberentzündungen durch Viren (Hepatitis) und entwickelt einheitliche Diagnose- und Therapiestandards. Auch epidemiologische Daten werden gesammelt. Neben den Forschern an Unikliniken sind Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte und Patienten-Selbsthilfegruppen eingebunden um sowohl eine horizontale als auch vertikale Vernetzung zu erreichen.

Horizontale Vernetzung: Es ist gelungen, die circa 120 namhaften Experten für Virushepatitis aus 25 Universitäten Deutschlands in einem horizontalen Netzwerk zu vereinen und arbeitsgruppen-übergreifende, interdisziplinäre Forschungsvorhaben zu planen und durchzuführen. Die Forschungsprojekte des Hep-Net wurden thematisch orientierten Projektbereichen zugeordnet, die jeweils von einem Projektleiter koordiniert wurden. Ziel dabei war, redundante Fragestellungen innerhalb mehrerer Teilprojekte eines Forschungsgebietes, z.B. zur Genetik, zu vermeiden, Kommunikation und (personellen) Austausch zwischen den Teilprojekten zu verbessern und gemeinsame Publikationen in wissenschaftlichen Journalen zu erreichen. Forschungsschwerpunkte der Grundlagenprojekte waren die Untersuchung genetischer und immunologischer Aspekte der Erkrankungen, die Untersuchung der Progressions- und Resistenzentwicklung sowie neuer Therapiestrategien in Zellkultur- und Tiermodellen. Weitere Projekte im Hep-Net beschäftigten sich mit der Qualitätssicherung in der Diagnostik sowie Fragen zur Epidemiologie und zu Public Health. Darüber hinaus wurden die „Infrastrukturprojekte“ (core facilities) konsolidiert, die allen klinischen und Grundlagenprojekten zur Verfügung standen, um die horizontale Vernetzung zu verbessern. Dazu gehörten z.B. die zentrale IT-Unit in München und die Biomaterialbanken in Essen und Köln. Hauptziel der geförderten Forschungsprojekte im Hep-Net ist die Verbesserung der Diagnose und der Therapie der chronischen Virushepatitiden B und C.

Vertikale Vernetzung: Ein weiteres genauso wichtiges Ziel ist die vertikale Vernetzung durch eine Zusammenarbeit zwischen den Universitäten, nicht-universitären Kliniken, niedergelassene Ärzten bis hin zu den Patienten. Ziel der Vernetzung ist es einheitliche Diagnostikrichtlinien und Therapierichtlinien für die Hepatitis zu schaffen. Es ist gelungen sowohl für die histologische Diagnose als auch die Therapie in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften Konsensuskonferenzen durchzuführen und Leitlinien zu erstellen.

## Highlights aus der Arbeit des Kompetenznetz Hepatitis

### Hep-Net Study House:

Für die Durchführung klinischer Studien wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. S. Zeuzem und Herrn Professor Dr. M. P. Manns das Hep-Net „Study-House“ etabliert. Das „Study-House“ bietet eine biometrische Beratung für alle Netzpartner an und hat Richtlinien erarbeitet, anhand derer eingereichte Studienprotokolle nach wissenschaftlichen und biometrischen Gesichtspunkten begutachtet und als „Hep-Net gefördert“ oder „Hep-Net geprüft“ in das Studienregister des Hep-Net aufgenommen werden können. Für die Begutachtung neuer Studien wurde ein Expertengremium bestimmt. An der Begutachtung und Betreuung klinischer Studien waren auch die Biometrikerin des Hep-Net Studienhauses, Frau Prof. Dr. E. Herrmann sowie die Hep-Net Zentrale beratend beteiligt.

Aufgrund neuer Medikamentenentwicklungen und zukünftiger Perspektiven (spezifische Enzymhemmer, immunologische und molekularbiologische Therapieverfahren) wurden und werden viele groß angelegte 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 war die Konsolidierung des deutschen Studienhauses für klinische Studien der akuten und chronischen Virushepatitis eines der Hauptziele von Hep-Net. Verschiedene Studien (vor allem Phase III, IV und Therapieoptimierungsstudien, TOS) zu bisher verfügbaren Medikamenten für die Hepatitis C (akute Infektion, 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 weiterhin geplant. Die geschaffene Infrastruktur für klinische Prüfungen soll je nach Verfügbarkeit neuer spezieller Medikamente die Organisation von Phase I-III Studien ermöglichen. Hep-Net und sein Studienhaus sollten ein wichtiger Partner der pharmazeutischen Industrie werden und bleiben, um in Hep-Net-Zentren Patienten für deren nationale und internationale Studien zu gewinnen.

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 und Kliniken mit einem lokalen Netzwerk. Dadurch können innerhalb kurzer Zeiten eine ausreichende Anzahl von Patienten rekrutiert werden sowie eine Transparenz von laufenden klinischen Studien erreicht werden.

Durch die Struktur des Hep-Net Study-House ist es gelungen, eigene Therapiestudien als Sponsor durchzuführen. Dafür wurden Drittmittel von Pharmafirmen eingeworben. Insgesamt konnten bislang über 20 Studien im Studienhaus durchgeführt werden. Die durchgeführten Studien zur Therapie der Hepatitis B und D Ko-Infektion (HIDIT-I und II) sind z.B. die bislang weltweit größten Studien für diese besonders gefährdete Patientengruppe. Durch das Hep-Net Studienhaus anerkannte Studien werden in einem Hepatitis-Studienregister auf der Internetseite des Hep-Nets vorgestellt. Dieses Studienregister soll erweitert werden, auch im Hinblick auf internationale multizentrische Studien unter deutscher Beteiligung (fakultativ) sowie hinsichtlich eines „Feasibility Registers“ für die Netzpartner des Hep-Net.

### Akute Hepatitis C

Eines der wesentlichen Highlights des Hep-Net, das auch weltweit große Beachtung gefunden hat, ist die Durchführung von klinischen Studien zur akuten Hepatitis C. Die Hep-Net Studien Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C ist weltweit einzigartig. Eine erste Studie zur akuten Hepatitis C mit dem Ziel der Vermeidung einer Chronifizierung der Infektion wurde bereits vor Beginn des Hep-Net unter Leitung von Prof. Dr. M. P. Manns in einer nationalen Zusammenarbeit von Universitäten, Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten durchgeführt. In der ersten Studie konnten 44 Patienten mit einer akuten Hepatitis C Infektion eingeschlossen werden. Durch die frühzeitige Behandlung mit Standard-Interferon alfa konnte bei 43 Patienten (98%) die Chronifizierung verhindert werden. Nur durch die Koope-

ration von niedergelassenen Ärzten und Schwerpunktkliniken mit den Universitäten war dieser Erfolg möglich, da die akute Hepatitis C aufgrund oftmals fehlender klinischer Symptome eine selten diagnostizierte Erkrankung darstellt. Ziel des Hep-Net war und ist es, die Aufmerksamkeit aller Ärzte und auch Patienten auf diese Infektionserkrankung zu erhöhen, sodass mehr Patienten mit akuter HCV-Infektion erkannt werden und somit auch mehr Patienten rechtzeitig therapiert werden können. Im Rahmen des Hep-Net konnte diese erste deutschlandweite Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C durch die „German Hep-Net Acute Hepatitis C Study Group“ im Langzeitverlauf beobachtet werden. Außerdem wurde eine Folgestudie zur frühen Behandlung der akuten Hepatitis C-Virusinfektion mit pegyliertem Interferon alfa-2b für 24 Wochen („Akute HCV II Studie“) durchgeführt, an der wiederum vor allem viele niedergelassene Ärzte und Schwerpunktkliniken teilnahmen. In dieser Folgestudie des Hep-Net konnten in kürzerer Rekrutierungszeit mehr als doppelt so viele Patienten in mehr als doppelt so vielen Zentren frühzeitig behandelt werden. Der Erfolg der Therapie mit pegyliertem Interferon war mit 89 % wiederum beeindruckend und international wegweisend. Die Studien wurden hochrangig u.a. im New England Journal of Medicine sowie in Hepatology veröffentlicht. Aktuell werden in der neuesten Studie des Hep-Net unter Leitung zweier Studienzentralen in Hannover und München zur akuten Hepatitis C („Akute HCV III Studie“) weitere dringende Fragestellungen, wie z.B. der richtige Zeitpunkt des Therapiestarts, behandelt. Diese Studie wird wegweisend sein, wie man letztendlich bei der akuten HCV-Infektion vorgehen soll. Die Studienrekrutierung wurde 2010 beendet. Die finalen Ergebnisse werden auf dem Internationalen Leberkongress in Barcelona im April 2012 in einem Vortrag vorgestellt.

### **Hepatitis Delta**

Eine chronische Hepatitis Delta-Virusinfektion tritt ausschließlich als Koinfektion mit Hepatitis B auf und ist die schlimmste aller Virushepatitisformen mit besonders schneller Entwicklung einer Leberzirrhose. Mit dem Hepatitis Delta-Virus sind weltweit mindestens zehn Millionen Menschen infiziert. In Deutschland sind etwa 10-30.000 Menschen erkrankt, wobei insbesondere Migranten betroffen sind. Aktuell sterben in Deutschland jährlich mehr Menschen an Hepatitis Delta als an AIDS bzw. HIV assoziierten Erkrankungen. Bisher gab es keine etablierte Therapie der chronischen Hepatitis Delta. Einige kleine Studien haben einen Effekt von Interferon alfa zeigen können.

Mit Hilfe des des Hep-Net konnte die bislang größte Studie zur Hepatitis Delta abgeschlossen werden. In der multizentrischen Studie hatten sich neben 15 deutschen Zentren auch türkische und griechische Kliniken beteiligt. Die Studienergebnisse belegen den Effekt von Peg-Interferon alfa. Die Studie wurde im New England Journal of Medicine veröffentlicht und ist damit die wichtigste Evidenz für eine Leitlinienempfehlung. Aktuell wird bereits in einer Folgestudie die Wirksamkeit einer längeren Therapiedauer und die Kombination mit Tenofovir untersucht.

### **S3-Leitlinienerneuerung**

Ein weiteres Highlight der Arbeit des Kompetenznetz Hepatitis war die Überarbeitung nationaler Leitlinien. Ein Update-Prozess der S3-Leitlinie zum Management der Hepatitis B Virusinfektionen sowie der Hepatitis C Virusinfektion wurde erfolgreich vom Hep-Net mit koordiniert. Der Leitlinienprozess berücksichtigte alle involvierten Fachgesellschaften in den Bereichen Gastroenterologie, Chirurgie, Viszeralchirurgie, Infektiologie, Virologie, Pathologie und Pädiatrie. Die Geschäftsstelle des Hep-Net stellte das Leitliniensekretariat. Die Publikation der ersten Hepatitis B-Leitlinie erfolgte 2007 die Publikation der Hepatitis C-Leitlinie erfolgte 2010.

Die erneute Aktualisierung der Hepatitis B Leitlinie wurde 2010 durchgeführt. Die Publikation der Hepatitis B Leitlinie erfolgte 2011. Leitlinien sind besonders wichtig, um einheitliche Diagnose- und Therapiemaßnahmen zu erreichen. Sie zeigen dem behandelnden Arzt anhand evidenz-basierter Empfehlungen einen Handlungskorridor auf, wie er Patienten mit Hepatitis B und C diagnostiziert und behandelt, und stellen ein wichtiges Instrument für die vertikale Vernetzung dar. Nach der Zulassung der ersten HCV-Proteasehemmer, wurde seitens der Leitliniengruppe im 2011 kurzfristig eine

Expertenempfehlung erstellt, die im Januar 2012 publiziert wurde.

### **Nachhaltigkeit**

#### **Deutsche Leberstiftung**

Das Kompetenznetz Hepatitis ist ein Zusammenschluss von Grundlagenforschern, Klinikern und Patientengruppen mit dem Ziel der Eradikation der Virushepatitiden.

Nach Ende der Förderung durch das BMBF bleibt das Netzwerk erhalten; eine autarke Nachhaltigkeit ist das Ziel. Ende 2006 wurde die Deutsche Leberstiftung gegründet, um die Arbeit des Hep-Net nach Auslaufen der Förderung durch das BMBF langfristig zu sichern.

#### **Neues BMBF HCV Verbundprojekt:**

Basierend auf dem Zusammenschluss einzelner Grundlagenprojekte im Hep-Net, zusammen mit den Materialbanken des Hep-Net, konnte ein erfolgreicher Antrag für ein HCV-Verbundprojekt beim BMBF gestellt werden. Federführung des Projektes hat Prof. Zeuzem (Frankfurt). Der Zusammenschluss erfolgte im Rahmen einer Ausschreibung des Gesundheitsforschungsprogramms „Forschung für den Menschen“ der Bundesregierung mit dem Titel „Forschungsnetze zu Empfänglichkeit und Resistenz gegenüber Infektionen“. Der unter dem Titel „Host and viral determinants for susceptibility and resistance to hepatitis C virus infection“ eingereichte Projektantrag wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) jetzt in der zweiten Förderperiode finanziert. Der Forschungsverbund setzt sich aus folgenden Arbeitsgruppen an sechs Hochschulkliniken zusammen: der Medizinischen Klinik I am Frankfurter Universitätsklinikum (Prof. S. Zeuzem, Prof. C. Sarrazin, PD Dr. Hofmann) der Charité Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. T. Berg), dem Universitätsklinikum Bonn (Prof. Dr. U. Spengler), dem Universitätsklinikum Essen (Prof. Dr. M. Roggendorf, Dr. Timm), dem Universitätsklinikum Freiburg (Prof. Dr. R. Timme), der Medizinischen Hochschule Hannover (Prof. Dr. H. Wedemeyer, PD Dr. M. Cornberg, Prof. Dr. Michael P. Manns), dem Universitätsklinikum Heidelberg (Prof. Dr. R. Bartenschlager), und dem Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München (Prof. Dr. H. Diepolder).