

Korrelation von Hb-Abfall und SVR bei HCV Genotyp I infizierten Frauen bei Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (PEG)/Ribavirin (RBV)

Hüppe D.¹, Mauss S.², Zehnter E.³, Kaiser S.⁴, Schober A.⁵, Moog G.⁶, Schuchmann M.⁷, John C.⁸, Heyne R.⁹, Lohmeyer J.¹⁰, Schiffelholz W.¹¹, Möller B.⁹, Baumgarten A.¹², Pape S.¹³, Lutz T.¹⁴, Schmidt W.¹⁵, Teuber G.¹⁶, Alshuth U.¹⁷

¹ Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne, Herne; ² Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie Düsseldorf, Düsseldorf; ³ Gastroenterologische Praxis Dortmund, Dortmund; ⁴ Zentrum für Leber- und Infektionskrankheiten Stuttgart, Stuttgart; ⁵ Gastroenterologische Praxis Göttingen, Göttingen; ⁶ Gastroenterologische Praxis Kassel, Kassel; ⁷ I. Medizinische Klinik, Mainz; ⁸ Gastroenterologisches Zentrum, Berlin; ⁹ Gastroenterologische Praxis Berlin, Berlin; ¹⁰ Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Zentrum für Innere Medizin, Gießen; ¹¹ Gastroenterologische Praxis Augsburg, Augsburg; ¹² Gastroenterologische Praxis Berlin, Berlin; ¹³ Gastroenterologische Praxis Paderborn, Paderborn; ¹⁴ Infektiologikum, Frankfurt/M.; ¹⁵ Ärzteforum Seestraße, Berlin; ¹⁶ Interdisziplinäres Facharztzentrum Sachsenhausen, Frankfurt; ¹⁷ Roche Pharma AG, Hepatitis/HIV/Infektiologie, Grenzach-Wyhlen

EINLEITUNG

- ▶ Eine Analyse (Sulkowski et al., 2009) zeigte, dass der Hb-Abfall unter PEG/RBV zu Nebenwirkungen und RBV Reduktion führt, aber gleichzeitig mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine SVR assoziiert ist. Da Frauen einen niedrigeren Hb-Ausgangswert als Männer haben und weit häufiger anämisch werden, sollte die beschriebene Assoziation in dieser Population noch ausgeprägter zu finden sein.
- ▶ Der Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng) hat in Kooperation mit der Roche Pharma AG eine bundesweite, fortlaufende Beobachtungsstudie initiiert, um die Qualität der Behandlung der chronischen Hepatitis C (cHC) unter klinischen Alltagsbedingungen zu erfassen.

ZIEL

- ▶ Ziel dieser Analyse ist die Evaluation des Zusammenhangs zwischen Hb-Abfall und SVR bei weiblichen cHC-Patienten mit GT 1 unter Therapie mit Peginterferon alfa-2a/Ribavirin.

METHODEN

- ▶ Diese Evaluation ist Teil einer großen, fortlaufenden deutschen multizentrischen, offenen, prospektiven Beobachtungsstudie mit anti-HCV-positiven Erwachsenen mit nachweisbarer HCV RNA. Entsprechend dem Charakter dieser Studie lagen alle Entscheidungen zur Dosierung und Dauer von Peginterferon alfa-2a (40KD) und Ribavirin in der Hand des behandelnden Arztes.
- ▶ Die Screeningdaten schlossen ein: Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Übertragungsweg und Dauer der Infektion, vorhergehende antivirale Behandlung, klinische Symptome, Histologie, Genotyp, Viruslast, Begleiterkrankungen und Sozialstatus.
- ▶ Die hier vorgestellten Daten umfassen weibliche Genotyp 1-Patienten mit abgeschlossener Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (40KD) plus Ribavirin. Die Datenerhebung erfolgte online über das Internet.
- ▶ Die dokumentierten Daten geben die klinische Routine der behandelnden Ärzte wieder. Aus diesem Grund bleibt die statistische Analyse deskriptiv.
- ▶ Aufgrund des fortlaufenden Charakters der Studie wurde der Datenstand vom 06. April 2009 mit den bis zu diesem Zeitpunkt eingearbeiteten Queries eingefroren.

ERGEBNISSE

Patienten

- ▶ Im Rahmen der Online-Datenerhebung wurden zwischen März 2003 und April 2009 folgende Patienten dokumentiert.
 - **Insgesamt:** N=19831 Patienten,
 - **davon Therapie mit PEG/RBV:** N=7916 Patienten,
 - **davon Genotyp 1:** N=4547 Patienten,
 - **davon Frauen:** N=1868 Patientinnen,
 - **davon gültige BMI- und Hb-Werte:** N=1501 Patientinnen.
- ▶ Bzgl. Hb-Abfall ergaben sich die folgenden zwei Gruppen:
 - Hb-Abfall <2g/dl: N=311,
 - Hb-Abfall ≥2g/dl: N=1190.

Baselinedaten

- ▶ Patientinnen mit einem Hb-Abfall ≥2g/dl:
 - waren im Mittel älter (47,6 vs 41,8 Jahre),
 - hatten häufiger einen BMI ≥25 kg/m² (43,9% vs 38,9%),
 - hatten eine längere Infektionsdauer (15,1 vs 12,6 Jahre),
 - hatten seltener den Übertragungsweg Drogenabusus (18,5% vs 27,3%; siehe Abbildung 1) und
 - hatten häufiger eine hohe Viruslast (59,3% vs 47,3%).
- ▶ Die Baseline-Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.
- ▶ Eine Leberzirrhose als klinischer Befund war bei 4,2% der Patientinnen mit Hb-Abfall <2g/dl vs. 4,3% bei Hb-Abfall ≥2g/dl angegeben.

Begleiterkrankungen

- ▶ Bei 47,9% der Patientinnen mit Hb-Abfall <2g/dl und bei 49,7% der Patientinnen mit Hb-Abfall ≥2g/dl waren Begleiterkrankungen angegeben.
- ▶ Am häufigsten genannt wurden (Hb-Abfall <2g/dl vs. ≥2g/dl): Herz-/Kreislaufkrankungen (16,1% vs. 25,3%), psychiatrische Erkrankungen (18,1% vs. 18,8%) und Drogen- und/oder Alkoholabusus (26,8% vs. 13,7%; siehe Abb. 2).

Behandlung

- ▶ PEG: 52,7% der Patientinnen mit Hb-Abfall <2g/dl erhielten mehr als 80% der PEG-Dosis vs. 65,3% bei Hb-Abfall ≥2g/dl.
- ▶ RBV: 46,3% der Patientinnen mit Hb-Abfall <2g/dl erhielten mehr als 80% der RBV-Dosis vs. 52,9% bei Hb-Abfall ≥2g/dl.

Tabelle 1: Baselinedaten der Patientinnen

	Hb-Abfall <2 g/dl	Hb-Abfall ≥2 g/dl	Total
N	N=311	N=1190	N=1501
Alter (Mittelwert ± SD in Jahren)	41,8 ± 12,5	47,6 ± 12,6	46,4 ± 12,8
Gewicht (Mittelwert ± SD in kg)	67,8 ± 13,0	69,0 ± 13,9	68,7 ± 13,7
BMI (Mittelwert ± SD in kg/m ²)	24,9 ± 4,9	25,3 ± 4,9	25,2 ± 4,9
Infektionsdauer (Mittelwert ± SD in Jahren)	12,6 ± 9,1	15,1 ± 10,0	14,6 ± 9,9

Tabelle 2: Sustained Virological Response (SVR) in Abhängigkeit von der Ribavirin (RBV)-Dosierung

	Hb-Abfall <2 g/dl	Hb-Abfall ≥2 g/dl	Total
800 mg/d RBV (N=364)	41,0%	53,0%	50,3%
1000 mg/d RBV (N=825)	36,7%	45,1%	43,4%
>1000 mg/d RBV (N=312)	37,3%	41,5%	40,7%
Total (N=1501)	37,9%	46,2%	44,5%

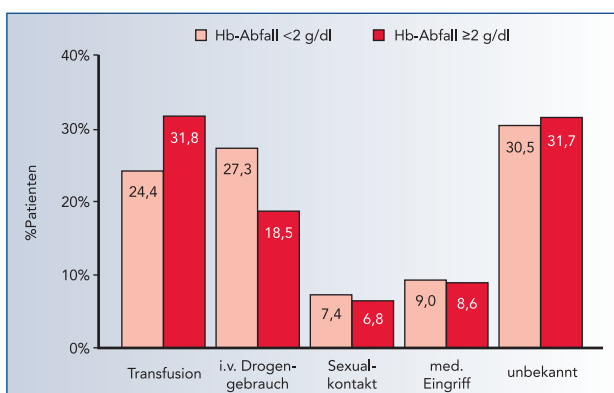


Abb. 1. Übertragungswege der Infektion

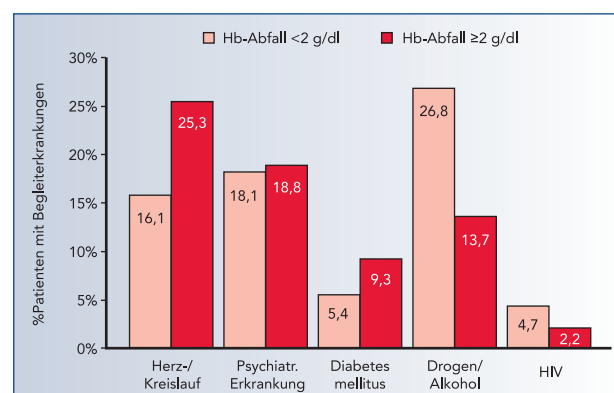


Abb. 2. Häufigste Begleiterkrankungen

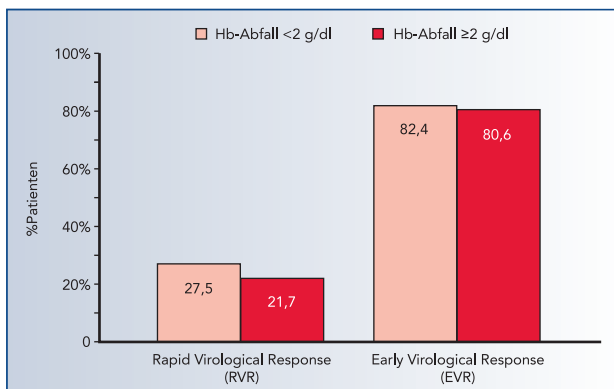


Abb. 3. RVR und EVR

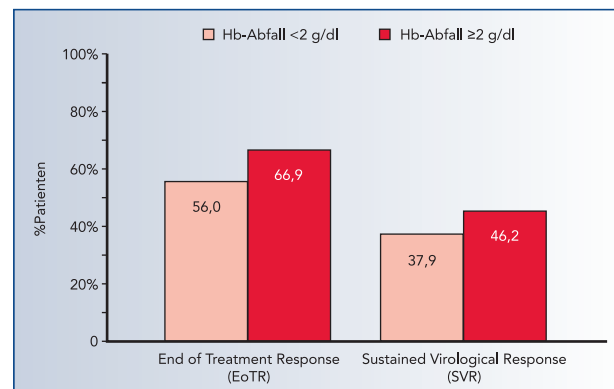


Abb. 4. EoTR und SVR

Virologische Response

- ▶ RVR (HCV RNA nicht nachweisbar nach 4 Wochen): Patientinnen mit Hb-Abfall <2g/dl hatten eine RVR in 27,5% vs. 21,7% bei Patientinnen mit Hb-Abfall ≥2g/dl (siehe Abb. 3).
- ▶ EVR (≥2-log₁₀ Abfall der HCV RNA und/oder HCV RNA qualitativ nicht nachweisbar nach 12 Wochen): Patientinnen mit Hb-Abfall <2g/dl hatten eine EVR in 82,4% vs. 80,6% bei Patientinnen mit Hb-Abfall ≥2g/dl (siehe Abb. 3).
- ▶ EoTR (HCV RNA qualitativ nicht nachweisbar am Behandlungsende): Patientinnen mit Hb-Abfall <2g/dl hatten eine EoTR in 56,0% vs. 66,9% bei Patientinnen mit Hb-Abfall ≥2g/dl (siehe Abb. 4).
- ▶ SVR (HCV RNA qualitativ nicht nachweisbar 24 Wochen nach Therapieende): Patientinnen mit Hb-Abfall <2g/dl hatten eine SVR von 37,9% vs. 46,2% bei Hb-Abfall ≥2g/dl (siehe Abb. 4). Tabelle 2 zeigt die SVR in Abhängigkeit von der gewählten RBV-Dosis.

Behandlungsabbrüche

- ▶ Die Patientinnen mit Hb-Abfall ≥2g/dl brachen die Therapie seltener ab (27,1%) als die Patientinnen mit Hb-Abfall <2 g/dl (38,6%; siehe Abbildung 5).
- ▶ Keiner der verschiedenen Abbruchgründe war im Vergleich der beiden Gruppen besonders erhöht. Die häufigsten Abbruchgründe waren (Hb-Abfall <2 g/dl vs. ≥2 g/dl, Mehrfachantworten möglich):
 - mangelndes virologisches Ansprechen (16,1% vs. 15,1%),
 - mangelnde Verträglichkeit (9,3% vs. 8,9%),
 - Lost-to-follow up (5,5% vs. 2,1%).

Literatur

M. Sulkowski et al., J. Hep. 2009 (Suppl. 1); 50, S51, 126A

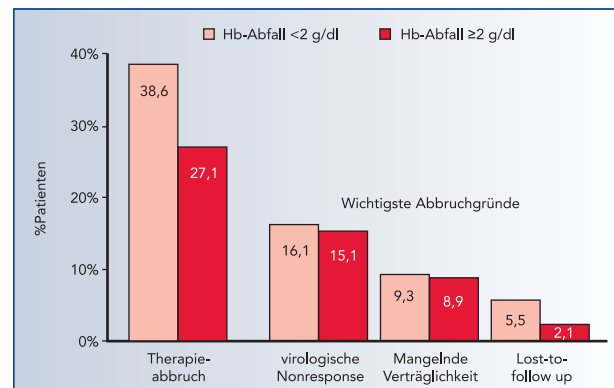


Abb. 5. Behandlungsabbrüche und Gründe dafür

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- ▶ Obwohl Patientinnen mit einem Hb-Abfall ≥2g/dl im Vergleich zu Patientinnen mit einem Hb-Abfall <2g/dl ungünstigere prädiktive Baselinefaktoren aufweisen, erreichen sie höhere SVR Raten.
- ▶ Erstaunlicherweise ist bei der Gruppe mit einem Hb-Abfall <2g/dl eine höhere Abbruchrate und gleichzeitig eine größere Reduktion der geplanten PEG- bzw. RBV-Dosierungen zu verzeichnen. Dies kann die geringeren SVR Raten erklären.