

Die Viruslast als prädiktiver Faktor für die Therapie der Hepatitis C mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin: Gilt der übliche Cut-off von 800.000 IU/ml noch?

Dietrich Hüppe (Herne), Elmar Zehnter (Dortmund), Stefan Mauss (Düsseldorf), Christine John (Berlin), Renate Heyne (Berlin), Bernd Möller (Berlin), Gero Moog (Kassel), Ulrich Alshuth (Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen) und die bng Hepatitis Studiengruppe

EINLEITUNG

- Zur Messung der Qualität der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C (cHC) führt der Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. (bng) in Kooperation mit der Roche Pharma AG eine deutschlandweite online-Beobachtungsstudie bestehend aus einer Screening- und einer Therapiedokumentation durch.
- Die Viruslast mit der Unterteilung in hohe und niedrige Viruslast hat sich in letzter Zeit als wichtiger prädiktiver Faktor für einen Behandlungserfolg etabliert.
- In Bezug auf die Viruslast zeigte sich bereits bei einer vorhergehenden Analyse im Rahmen der hier vorgestellten fortlaufenden Beobachtungsstudie folgendes Ergebnis: Betrachtet man die Viruslast als kontinuierliche Variable, so war ein signifikanter Vorhersagewert (Wilcoxon-Test; $p \leq 0.001$) aufzufinden. Kein relevanter Vorhersagewert fand sich dagegen für den bislang üblichen kategorisierten Schwellenwert von 800.000 IU/ml ($p = .095$)¹.

ZIELE

- Das Hauptziel dieser fortlaufenden online-Studie bei cHC-Patienten ist eine Evaluierung der klinischen Routinebehandlung in der täglichen Praxis jenseits klinischer Studien, die zu einer Optimierung der Versorgung von cHC-Patienten beitragen kann.
- Die vorliegenden Daten sollen zum Auffinden eines optimalen Cut-off-Points für die Viruslast beitragen.

METHODEN

- Diese Auswertung ist Teil einer großen, fortlaufenden, deutschen, multizentrischen, offenen Beobachtungsstudie bei erwachsenen cHC-Patienten mit HCV RNA-Bestätigung. Dabei lagen die Entscheidungen über Beginn, Dauer und Dosierung der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (40KD) und Ribavirin in der Hand des behandelnden Arztes.
- Im Studienablauf wurden zunächst alle erschienenen Patienten mit Hepatitis C gescreent. Bei einer Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus Ribavirin wurde der Behandlungsverlauf dokumentiert.
- Die Screeningdaten umfassen Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Dauer und Quelle der Infektion, antivirale Vorbehandlung, klinische Symptome, Histologie, Genotyp, Viruslast, Begleiterkrankungen und sozialer Status.
- Aufgrund des fortlaufenden Charakters der Studie wurden alle bis zum Stichtag 26.09.2005 verfügbaren Daten mit bis zum 01.03.2006 beantworteten Queries zugrunde gelegt.
- Für die Bestimmung des optimalen Cut-off-Wertes wurden multivariate logistische Regressionsanalysen in zwei Näherungen, einmal über alle Genotypen sowie getrennt nach einzelnen Genotypen angewandt. Zunächst wurde der Schwellenwert in 100.000er Schritten analysiert, anschließend wurde um den optimierten Wert in 10.000er Schritten kategorisiert. Zur Ermittlung des Optimums wurde Fischers Exakter Test mit einem zweiseitigen p-Wert von 0.025 eingesetzt.

ERGEBNISSE

Patienten

- Die vorliegende Analyse basiert auf den folgenden Datensets (siehe Abbildung 1; demographische Daten in Tab. 1):
 - Screeningset:** 9414 cHC-Patienten in über 500 Zentren wurden in der Screeningphase erfasst.
 - Behandlung begonnen:** Bei 4001 Patienten wurde eine Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (40KD) und Ribavirin begonnen. Die demographischen Daten finden sich in Tabelle 1.
 - Viruslast-Daten:** Bei 2893 der 4001 behandelten Patienten (72,3%) wurde bei der Eingangsuntersuchung die Viruslast in IU/ml dokumentiert, bei 899 Patienten (22,5%) in

Tabelle 1: Demographische und Baseline-Daten

		Behandlung mit Peginterferon alfa-2a
N		4001
Alter* (Jahre)		41,7 ± 12,0
Geschlecht		
	männlich	61,8%
	weiblich	38,2%
BMI* (kg/m ²)		24,9 ± 4,2
Infektionsdauer* (Jahre)		11,4 ± 8,7
Genotyp		
	1	59,6%
	2	7,3%
	3	29,8%
	4 / 5 / 6	3,4%
Vorbehandlung		
	keine	85,0%
	Relapser	10,6%
	unbekannt	4,5%

* Mittelwert ± Standardabweichung

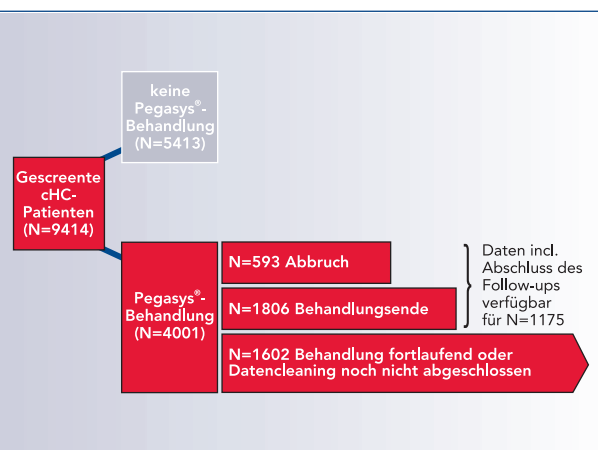


Abb. 1. Studienpatienten

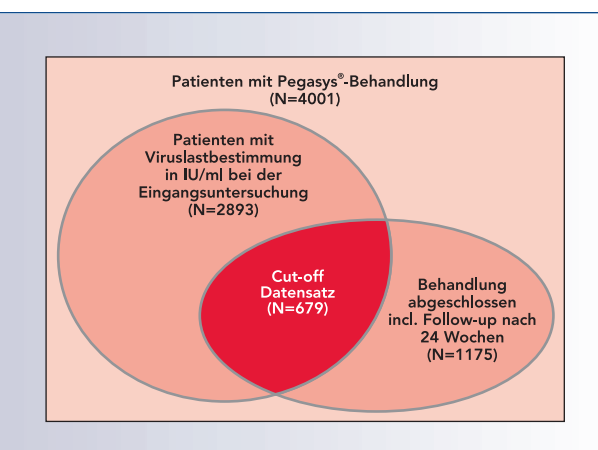


Abb. 2. Cut-off Datensatz

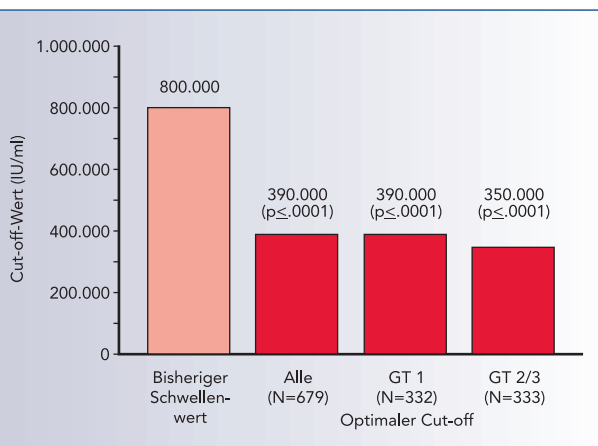


Abb. 3. Optimale Schwellenwerte

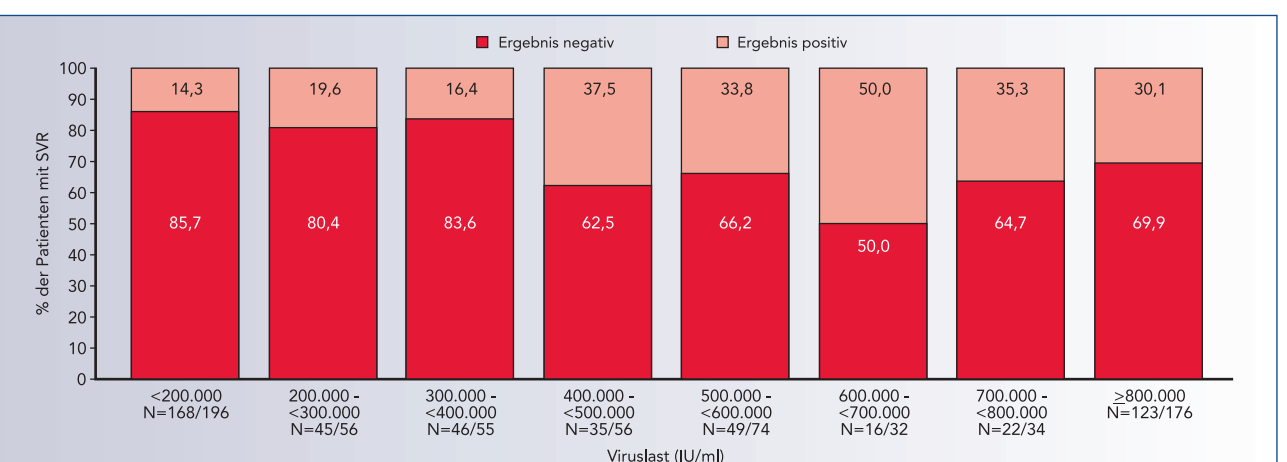


Abb. 4. Schwellenwertkategorien und SVR-Raten

Kopien/ml und bei 209 Patienten (5,2%) nur qualitativ oder gar nicht. In die weiteren Analysen gingen ausschließlich Patienten mit dokumentierter Viruslast in IU/ml ein.

- End-of-follow-up Daten:** Bis zum Stichtag (siehe oben) lagen konsensgemäße Daten bis zum Ende des Follow-ups bei 1175 Patienten vor.
- Cut-off Datensatz:** Der Datensatz für die Analyse des optimalen Cut-off-Wertes umfasste 679 Patienten, die folgende Kriterien erfüllten (siehe Abbildung 2):
 - Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (40KD) und Ribavirin,
 - Daten zur Viruslast in IU/ml bei der Eingangsuntersuchung,
 - Konsensgemäße Dokumentation der Behandlung mit Peginterferon alfa-2a (40KD) und Ribavirin incl. der Follow-up-Daten.

Cut-off

- Alle Patienten:** Für alle 679 Patienten des Cut-off-Datensets lag der optimale Schwellenwert zur Unterscheidung von „hoher“ versus „niedriger“ Viruslast bei 390.000 IU/ml ($p \leq 0.0001$; siehe Abbildung 3).
- Genotyp 1:** 332 der 679 Patienten des Cut-off-Datensets waren Genotyp 1 Patienten. Für diese Patienten lag der optimale Schwellenwert zur Unterscheidung von „hoher“ versus „niedriger“ Viruslast ebenfalls bei 390.000 IU/ml ($p \leq 0.0001$; siehe Abbildung 3).
- Genotyp 2/3:** 333 der 679 Patienten des Cut-off-Datensets waren Patienten mit Genotyp 2 oder 3. Für diese Patienten lag der optimale Schwellenwert zur Unterscheidung von „hoher“ versus „niedriger“ Viruslast bei 350.000 IU/ml ($p \leq 0.0001$; siehe Abbildung 3).

Die getrennte Analyse für Genotyp 2 und 3 zeigt folgende Ergebnisse:

- Genotyp 2:** Für die 65 Patienten mit Genotyp 2 wurde kein signifikanter Wert gefunden.
 - Genotyp 3:** Für die 268 Patienten mit Genotyp 3 betrug der optimale Cut-off wiederum 390.000 IU/ml ($p \leq 0.0001$).
- Zur Verdeutlichung zeigt Abbildung 4 die deskriptiven Sustained Virological Response (SVR)-Raten (Ergebnis HCV PCR qualitativ negativ oder quantitativ unter Nachweisgrenze, max. 650 IU/ml bei der Nachbeobachtung 24 Wochen nach Therapieende) für unterschiedliche Schwellenwerte analog zu den Schwellenwertkategorien der ersten Näherung der multivariaten logistischen Regression.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Aufgrund der vorgestellten Analysen sollte eine Unterscheidung der Viruslast in „hoch“ versus „niedrig“ bei einem Cut-off-Wert von ca. 400.000 IU/ml erfolgen.

LITERATUR

- Hüppe D.¹, Mauss S.², John C.³, Heyne R.³, Möller B.³, Bokemeyer B.⁴, Moog G.⁵, Alshuth U.⁵, Pfeiffer-Vornkahl H.⁷, E. Zehnter⁸ und die bng Hepatitis Studiengruppe. Prädiktive Faktoren bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C (cHC) mit Peginterferon alfa-2a (40KD) und Ribavirin. Poster präsentiert auf der 22. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (GASL), 20.-21. Januar 2006, Leipzig, Deutschland.