

Screening auf Hepatitis B

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: S16-03
Version: 1.0
Stand: 19.09.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Screening auf Hepatitis B

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.09.2016

Interne Auftragsnummer:

S16-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	2
2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	2
2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)	2
3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	6
3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	6
3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	6
3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	6
3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	7
3.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	7
3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: S16-04: Konsequenzen falsch-positiver Antikörpertestbefunde: Antikörper-Test und RNA-Bestimmung am selben Probenmaterial?	8
3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: S16-04: Häufigkeit von Leberbiopsien und UEs bei Leberbiopsien	12
3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: S16-04: Gegenwärtige Erkennungswege einer HCV-Infektion in Deutschland (Gibt es weitere Studien zur Frage, wie häufig HCV-Infizierte ohne Screening erst identifiziert werden nachdem sich Spätfolgen entwickelt haben?)	21
3.4.5 Tagesordnungspunkt 4: S16-04: Evidenz zum Nutzen eines HCV-Screenings in bestimmten Risikogruppen (Studien zur Senkung der Neuinfektionsrate in Risikogruppen)	25
3.4.6 Tagesordnungspunkt 5: S16-03: Abgrenzung: Impfempfehlung und / oder Screening in Risikogruppen	36
3.4.7 Tagesordnungspunkt 6: Verschiedenes	41
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DAA	Direct-acting Antiviral (direkt antiviral wirksames Medikament)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V.
e. V.	eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GECCO	German Hepatitis C Cohort (Deutsche Hepatitis-C-Kohorte)
GfV	Gesellschaft für Virologie e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HPV	humane Papillomviren
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
STIKO	Ständige Impfkommission
SVR	Sustained virologic Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
WHO	World Health Organization

1 Dokumentation der Anhörung

Am 07.05.2018 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 27.04.2018 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 04.06.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 27.06.2018 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 3.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Cornberg, Markus ¹ Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. & Deutsche Leberstiftung	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Dransfeld, Sabine ¹ Gilead Sciences GmbH	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Dudareva, Sandra ¹ Robert Koch-Institut	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja
Glebe, Dieter ¹ Gesellschaft für Virologie e. V.	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Klinker, Hartwig ¹ Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Protzer, Ulrike ¹ Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e. V.	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
Sarrazin, Christoph ¹ Deutsche Leberhilfe e. V.	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Sauerbruch, Tilman ¹ Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.	nein						

2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Mathes, Tim ²	nein	nein	nein	ja	nein	nein	-

¹ Version 11/2016

² Version 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2013) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Filla-Hombach, Nadine	Protokollantin Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Fleer, Daniel	IQWiG
Großelfinger, Robert	IQWiG
Hagenlocher, Christoph	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Hettinger, Jan	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
König, Bettina	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Mathes, Tim	Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Köln
Molnar, Sandra	IQWiG
Sauerbruch, Tilman	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.
Sieben, Wiebke	IQWiG
Timm, Jörg	Gesellschaft für Virologie e. V.
von Pluto Prondzinski, Markus	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Zimmermann, Ruth	Robert Koch-Institut

3.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Gilead Sciences GmbH

3.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	S16-04: Konsequenzen falsch-positiver Antikörpertestbefunde: Antikörper-Test und RNA-Bestimmung am selben Probenmaterial?
TOP 2	S16-04: Häufigkeit von Leberbiopsien und UEs bei Leberbiopsien
TOP 3	S16-04: Gegenwärtige Erkennungswege einer HCV-Infektion in Deutschland (Gibt es weitere Studien zur Frage, wie häufig HCV-Infizierte ohne Screening erst identifiziert werden nachdem sich Spätfolgen entwickelt haben?)
TOP 4	S16-04: Evidenz zum Nutzen eines HCV-Screenings in bestimmten Risikogruppen (Studien zur Senkung der Neuinfektionsrate in Risikogruppen)
TOP 5	S16-03: Abgrenzung: Impfempfehlung und / oder Screening in Risikogruppen
TOP 6	Verschiedenes

3.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 27.06.2018, 13:00 bis 15:00 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

3.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie alle zur wissenschaftlichen Erörterung zu den beiden Vorberichten zum Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Screening. Es ist etwas ungewöhnlich, dass wir zwei Projekte in einer Erörterung abarbeiten. Aber da sie sich wirklich beide Male mit Screening und beide Male mit Hepatitis mit unterschiedlichen Details beschäftigen, waren wir der Auffassung, dass das so sinnvoll ist.

Sie haben eine Tagesordnung vorliegen; die rufe ich gleich noch einmal auf. Ich will nur kurz die üblichen Vorbemerkungen machen, insbesondere für die, die noch nicht an den Erörterungen des Instituts teilgenommen haben. Das scheint mir hier die Mehrzahl zu sein.

Der erste Punkt ist der, dass die Erörterungen einer Klärung von offenen Fragen dienen. Es ist also nicht notwendig und auch nicht erwünscht, dass Sie hier noch einmal vortragen, insbesondere vorlesen, was Sie uns schon geschrieben haben. Sie können davon ausgehen, dass wir das alles gelesen haben, Sie können davon ausgehen, dass wir glauben, alles verstanden zu haben, und die Dinge, die wir nicht ganz verstanden haben, kommen hier heute zur Sprache, und die wollen wir noch einmal mit Ihnen gemeinsam diskutieren und vertiefen. – Das war der erste wichtige Punkt: Wir werden die Punkte ansprechen, die wir von uns aus für klärungsbedürftig halten.

Wir haben auf der Tagesordnung einen Punkt „Verschiedenes“ vorgesehen, wo Sie dann noch Dinge zur Sprache bringen können, die Ihnen auf dem Herzen liegen – das ist klar –, aber es geht primär erst einmal darum, Unklarheiten zu beseitigen.

Der zweite wichtige Punkt ist der, dass diese Erörterung aufgezeichnet bzw. protokolliert wird und als Wortprotokoll veröffentlicht wird. Wir haben Sie in der Einladung darauf hingewiesen, dass Sie, indem Sie hierher kommen, zustimmen, dass das sowohl aufgezeichnet als auch veröffentlicht wird. Ich gehe davon aus, dass Sie bei dieser Zustimmung bleiben; sonst müsste ich Sie bitten, an der weiteren Erörterung nicht teilzunehmen. Denn das ist für uns ein ganz zentraler Punkt, hier über die Inhalte und auch den Austausch Transparenz walten zu lassen.

Das waren, glaube ich, die beiden wesentlichen Punkte, die ich ansprechen musste. Wir haben Ihnen, wie gesagt, eine Tagesordnung vorgeschlagen. Haben Sie dazu Fragen oder Ergänzungsbedarf? – Haben Sie zum Vorgehen ansonsten Fragen, oder gibt es Unklarheiten? – Das sehe ich auch nicht.

Ich habe einen wichtigen Punkt vergessen: Insbesondere die Stenografin braucht es, dass wir vor jeder Wortäußerung den Namen sagen, damit sie die Äußerungen zuordnen kann. Wenn Sie also bitte, bevor Sie sich äußern, erstens das Mikrofon anschalten und zweitens Ihren Namen sagen würden. – Danke.

Tilman Sauerbruch: Nur zu Punkt 6. Vielleicht können wir abschließend noch einmal diskutieren, was jetzt genau das Ziel dieser IQWiG-Berichte ist. Sie haben das zwar alles ausgeführt, aber das sollten wir noch einmal abschließend diskutieren.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Ja, können wir aufnehmen. – Weitere Punkte sehe ich nicht. Dann können wir in die Tagesordnung eintreten.

Dann fangen wir an mit:

3.4.2 Tagesordnungspunkt 1: S16-04: Konsequenzen falsch-positiver Antikörpertestbefunde: Antikörper-Test und RNA-Bestimmung am selben Probenmaterial?

Markus von Pluto Prondzinski: Guten Tag! Im Vorbericht zum Screening auf Hepatitis C S16-04 wird ausgeführt, dass bei einem HCV-Screening falsch-positive Befunde im initialen Antikörpertest dann nicht zur Beunruhigung der positiv getesteten Personen führen sollten, wenn der Antikörpertest und die RNA-Bestimmung anhand desselben Probenmaterials durchgeführt werden. In der Stellungnahme der DGVS zum Vorbericht wird darauf hingewiesen, dass in einem offenen serologischen Vollautomaten eine Untersuchung auf HCV-RNA aus der gleichen Probe nicht empfohlen wird.

Wir möchten Sie um eine Erläuterung dieser Anmerkung bitten. Verstehen wir Sie richtig, dass für den Nachweis einer HCV-Infektion im Regelfall der Antikörpertest und die RNA-Bestimmung nicht anhand desselben Probenmaterials durchgeführt werden?

Jörg Timm: Das ist im Regelfall tatsächlich nicht so, weil bei diesen serologischen Vollautomaten, insbesondere dem am weitesten verbreiteten System von der Firma Abbott, das wirklich über viele Jahre in den meisten Laboren viel eingesetzt wurde, gibt es das Problem, dass die Primärröhrchen offen hineingestellt werden und dass mit Mehrfachspitzen gearbeitet wird, die dann gespült werden, und es gibt ein Verschleppungsproblem. Das ist teilweise theoretisch, es ist aber gerade auf diesem Gerät sehr real. Das hat man bei dem Antigentest für das Hepatitis-C-Virus auch festgestellt, und deswegen gibt es für dieses Gerät explizit die Empfehlung, dass alles, was in diesem Gerät war, anschließend nicht mehr für eine hochsensitive molekulare Testung zur Verfügung stehen sollte.

Es gibt, wenn man im akkreditierten Bereich arbeitet, eine klare Empfehlung für die Rahmenbedingungen, unter denen molekulare Diagnostik durchgeführt wird. Da wird grundsätzlich davon abgeraten, mit offenen Röhrchen in dem System zu arbeiten und dieses Material anschließend dann noch für eine molekulare Testung durchzuführen, sodass, wenn

man das so macht aus dem gleichen Probenmaterial, das erfordern würde, dass bereits beim Probeneingang aliquotiert wird. Das ist natürlich technisch denkbar, ist aber sicherlich nicht die verbreitete Praxis in den meisten Laboratorien, weil der Mehrwert, mit dem Primärröhrchen zu arbeiten, ist natürlich, möglichst wenig Hands-on-Zeiten zu haben oder auch Geräte noch vorzuhalten, die zusätzlich das Decapping und so was machen. Insofern ist das eben nicht die Praxis, sodass man das aus diagnostischer Sicht – und ich sitze ja jetzt hier für die Gesellschaft für Virologie – eigentlich nicht empfehlen kann. Das sollte man bedenken. Das kann man natürlich in der Praxis prinzipiell lösen, indem beispielsweise von vornherein zwei Röhrchen abgenommen werden, wenn man das jetzt wirklich aus dem gleichen Probenmaterial machen muss. Nur, das übliche Prozedere ist eben bisher in dem Screening-Verfahren ein anderes, dass das in der Regel wirklich zweizeitig erfolgt. Das heißt, bei einem positiven Antikörpertest würde der Einsender informiert, der behandelnde Arzt würde den Patienten informieren, und dann würde eine zweite Untersuchung mit der PCR erfolgen. Das ist eigentlich die Erfahrung.

Markus von Pluto Prondzinski: Eine Nachfrage, um das wirklich klar zu kriegen: Man kann sagen, es ist generell so in der Praxis. Sie haben sozusagen den Standard gerade beschrieben, und es ist nicht so, dass das von Ihnen beschriebene Vorgehen jetzt gebunden ist an die Verwendung eines bestimmten Testsystems, sondern man kann sagen, dass, wenn ein Screening erfolgen würde auf HCV, man davon ausgehen muss, dass es in der Praxis wirklich so sein würde. Der Patient wird zum ersten Mal einbestellt, es wird Blut entnommen, und ein positiver Antikörpertest wird dann dem Arzt mitgeteilt, der Patient wird zur erneuten Blutentnahme einbestellt, und anhand dieser zweiten Probe würde dann die Sicherung der Diagnose mittels PCR erfolgen. Das ist wirklich generell so.

Jörg Timm: Ich gehe davon aus, dass das der Standard ist. Ich kann natürlich jetzt nicht für die Fläche reden, aber das ist das, was wir im Rahmen des Qualitätsmanagements in der Diagnostik-Kommission auch so empfehlen, und ich gehe einmal davon aus, dass sich die niedergelassenen Labore auch an diese Empfehlungen dann halten.

Moderator Jürgen Windeler: Ich kann die Argumente, warum man das so macht, sehr gut nachvollziehen. Sie können aber auch nachvollziehen, warum wir das so wichtig finden. Denn für uns ist ja die Frage der Verunsicherung oder auch Beunruhigung der Screening-Teilnehmer ein relevanter negativer Aspekt, wie auch immer man ihn gewichten wird, und es hat eine sehr unterschiedliche Bedeutung, ob ich dem Patienten oder, besser gesagt, dem positiv befundenen Teilnehmer mitteile, dass es jetzt einen positiven Verdacht gibt und ich ihn noch einmal einbestelle, oder ob ich diesen Verdacht quasi unter der Hand in einer nochmaligen Bewertung der Probe ausräumen kann. Das ist für uns ein sehr großer Unterschied. Ich kann das laborchemische Argument oder labortechnische Argument sehr gut nachvollziehen, aber für uns hat es für die Bewertung eine große Bedeutung.

Jörg Timm: Vielleicht kann man dazu ergänzend sagen: Es ist ein lösbares Problem. Ich will eigentlich nur diesen Hinweis geben, dass das in der gängigen Praxis momentan zumindest nicht so vorgesehen ist.

Moderator Jürgen Windeler: Okay.

Jörg Timm: Ich sehe es aber schon so: Wenn man sagt, man will das, man möchte ein Screening machen, dann kann man das natürlich lösen, beispielweise relativ einfach, indem man von vornherein zwei Röhrchen hat. Das würde zumindest die Probenlogistik in der Probenannahme nicht wesentlich verändern, und dann hätte man das Problem damit gelöst.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerbruch.

Tilman Sauerbruch: Das zieht sich ein bisschen durch beide Berichte durch, die Beunruhigung der Patienten. Welche Evidenz haben Sie dafür, dass diese Beunruhigung der Patienten vorhanden ist? Gibt es Studien, die das zeigen? Haben Sie das einmal kontrolliert oder evaluiert, oder haben Sie Literatur dazu gefunden?

Auch jetzt in Hinsicht auf diese Frage: Wenn der Patient wirklich beunruhigt wäre, dann wäre das, wenn man das jetzt zeitlich gestaffelt machen würde, doch nur ein sehr kurzer Zeitraum, bis die Kontrolluntersuchung da ist.

Aber mich interessiert eigentlich mehr – dieses Argument wird wiederholt aufgenommen –: Wie gut ist die Evidenz? Woher haben Sie die?

Markus von Pluto Prondzinski: Sie beziehen sich auf Aussagen in der Einordnung des Arbeitsergebnisses im Vorbericht. Wir sind hier also nicht im Ergebnisteil, sondern in der Einordnung, und dort haben wir es unternommen, Aussagen aus verschiedenen internationalen Leitlinien wiederzugeben und dort geäußerte Argumente und Studienergebnisse zu diskutieren. In einer Leitlinie wird genau dieser Aspekt als möglicher Schadensaspekt eines Screenings berichtet. Das ist, glaube ich, wenn ich mich nicht irre, die kanadische Leitlinie, die solche Aussagen macht.

Tilman Sauerbruch: Das basiert aber nicht auf systematischen Untersuchungen.

Sandra Molnar: Genau. – Ich behalte auch einmal kurz das Wort; denn ich habe hier Experten für Hepatitis B und C sitzen und habe mich mehr mit dem Hepatitis-B-Bericht befasst und frage mich, ob es dort auch üblich ist, dass in der Diagnostik ein zweistufiges Verfahren eingesetzt wird, oder ob es da ausreicht, eine Probe für die serologische Untersuchung auch für die PCR zu machen.

Jörg Timm: Tatsächlich habe ich diesen Bericht gar nicht gelesen, weil wir in der GfV das noch einmal separat zugeteilt hatten. Aber trotzdem kann ich natürlich auf die Frage antworten. Es ist dort nicht üblich. Das heißt, wir haben dort die Primärdiagnostik in der Regel auch serologisch schon abgearbeitet, sodass man ein Screening mit einer Probe problemlos durchführen könnte.

Sandra Molnar: Danke.

Moderator Jürgen Windeler: Ich würde gern noch einen Punkt zu der Evidenz sagen. Herr Sauerbruch, ich muss gestehen: Mir ist noch niemand begegnet – und mit „niemand“ meine ich als Methodiker wirklich niemanden –, der eine durchaus relevante Diagnose entspannt oder freudig zur Kenntnis genommen hätte. Den kenne ich nicht. Insofern ist für mich an dieser Stelle wirklich die Situation, dass ich mich frage: Welche Evidenz möchten Sie da haben, um zu sagen: „Es gibt durch die Mitteilung des Verdachts einer Hepatitis-Infektion keine Beunruhigung“?

Tilman Sauerbruch: Das ist durchaus plausibel, was Sie sagen. Das kann ich auch gut nachvollziehen. Aber wir wissen nichts über das Ausmaß der Beunruhigung. Das kann man nicht sagen. Es könnte auch sein, dass jemand sagt: Ich bin froh, dass ich das nun weiß; damit stecke ich jetzt niemanden an. – Solche Dinge kommen ja auch auf.

Meine Frage ist auch dahin gehend, dass es viele, sehr evidente Fakten gibt, zumindest aus unserer Sicht oder aus der Sicht von Klinikern, bei denen das IQWiG methodisch sehr viel strikter ist, und diese Stringenz ist zumindest hier nicht angelegt.

Markus von Pluto Prondzinski: Ich möchte darauf noch einmal Folgendes sagen: Diese ganzen Aussagen finden sich in der Einordnung des Arbeitsergebnisses wieder,

(Tilman Sauerbruch: Ja, ja!)

und die ist nun einmal entstanden unter Verwendung von Ergebnissen aus Leitlinien. Wir sind hier nicht im Ergebnisteil. Dort würde man mit einem etwas anderen Vorgehen sicherlich rechnen können.

Jörg Timm: Was ich noch einmal aus rein analytischer Sicht ergänzen möchte, ist, dass das Hauptproblem ja eigentlich dann zu sehen ist, wenn wir in einem Bereich mit niedriger Prävalenz screenen. Wenn wir aber in Risikopopulationen screenen, reden wir natürlich auch über ein ganz anderes Ausmaß dieser Problematik, wo wir dann mit falsch-positiven Ergebnissen natürlich deutlich weniger Probleme haben. Das brauche ich Ihnen wahrscheinlich nicht zu erklären.

Daher ist das aus rein diagnostischer Sicht ein Problem, das man technisch lösen könnte, aber dann müsste es eine klare Empfehlung geben. Das müsste man sicherlich dann auch in einer Leitlinienempfehlung entsprechend anpassen, wie man das technisch löst. Das zweite Problem ist, dass man natürlich überlegen muss: In welchen Bereichen screenen man? – Wenn man ein breites Bevölkerungsscreening macht, dann wird man mit diesen falsch-positiven Ergebnissen ein relevantes Problem haben. Wenn man in Prävalenzbereichen jenseits der 60, 70 % arbeitet, wie wir es in Teilen der Risikogruppen haben, dann ist das sicherlich ein sehr kleines Problem.

Moderator Jürgen Windeler: So ähnlich haben wir uns in dem Bericht auch geäußert; vielleicht nicht so explizit, wie Sie es gerade gesagt haben, aber in der Tendenz würden wir das

ganz genau so sehen, auch was die Quantifizierung der Probleme angeht. – Sie hatten sich gemeldet. Bitte.

Ruth Zimmermann: Ich möchte nur noch ergänzen, dass es ja auch die Überlegung geben könnte, dass man, wenn ein Screening für Risikogruppen zum Beispiel in Betracht gezogen werden würde, wo mit einer hohen Rate an virämischen Infektionen gerechnet wird, also mit einer hohen Prävalenz virämischer Infektionen, die sogenannte Ein-Test-Strategie fährt, die auch von der WHO sozusagen als Option diskutiert wird, wo man direkt entweder auch mit einer PCR auf virämische Infektionen testet oder eben mit dem Core-Antigen-Test direkt auch einen serologischen Test fährt, mit dem man die aktive Infektion sozusagen identifiziert und sich den Antikörpertest spart. Das macht natürlich auch nur Sinn in den Populationen, wo die Prävalenz erwartet hoch ist.

Moderator Jürgen Windeler: Haben wir noch weitere Punkte und Wortmeldungen Ihrerseits zu diesem Tagesordnungspunkt? – Das sehe ich nicht.

Dann kommen wir zu:

3.4.3 Tagesordnungspunkt 2: S16-04: Häufigkeit von Leberbiopsien und UEs bei Leberbiopsien

Markus von Pluto Prondzinski: Im Vorbericht S16-04 werden als mögliche Schäden eines HCV-Screenings Komplikationen einer Leberbiopsie angeführt. Der aktuellen deutschen Hepatitis-C-Leitlinie ist zu entnehmen, dass eine Leberbiopsie in bestimmten Konstellationen erforderlich sein kann. In zwei Stellungnahmen zum Vorbericht S16-04 wird darauf hingewiesen, dass angesichts der Verfügbarkeit nichtinvasiver Methoden zur Beurteilung des Aktivitätsgrades einer Leberfibrose Leberbiopsien kaum noch durchgeführt werden.

Wir möchten Sie fragen, worauf Sie diese Einschätzung gründen. Insbesondere sind wir daran interessiert, ob Ihnen Datenquellen bekannt sind zu der Frage, wie häufig Leberbiopsien bei chronischen HCV-Infektionen aktuell noch in Deutschland durchgeführt werden und wie häufig unerwünschte Ereignisse bei diesen Leberbiopsien auftreten.

Tilman Sauerbruch: Die Frage werde ich Ihnen beantworten.

Zunächst einmal zur Frage der unerwünschten Ereignisse. Dazu gibt es retrospektive Studien, die Sie möglicherweise nicht so ohne Weiteres akzeptieren, und wenn man sich die retrospektiven Studien anschaut, dann ist die Letalität einer Leberbiopsie äußerst gering, liegt weit unter ein Promille. Das gilt nicht, wenn man sich prospektive Studien in Kliniken anschaut, wobei aber häufig Risikokonstellationen sind. Das sind häufig Patienten, die krank sind, die Gerinnungsstörungen haben und so. Da kommen Sie schon auf eine Letalität, die ein Promille oder auch höher sein kann.

Zu der Frage der Komplikationsrate gibt es eine sehr gute Studie in der „Hepatology“, das ist eine kontrollierte Studie. Da hat man nämlich an einem großen Kollektiv Punktion mit und

ohne vorherigem Ultraschall verglichen, also es richtig prospektiv gemacht und kontrolliert. Da trat – ich glaube, das war auf beiden Gruppen, aber die Arbeit kann ich Ihnen auch zusenden – bei 300 bis 400, insgesamt knapp 1.000 Patienten, keine Letalität auf, und da war eine Hospitalisationsrate – die Punktion wird in den USA ambulant durchgeführt – wegen Komplikationen von 1,2 %. Ich glaube, das ist die beste Studie, die man finden kann zur ambulanten Punktion zu dieser Fragestellung. Und Schmerzen haben die Patienten; das liegt so im Bereich von 50, 60 %. Also, in dem Bereich muss man sich bewegen, wenn man streng ist und wenn man sich nur prospektive Studien anschaut für dieses Kollektiv der Patienten, bei denen man ein Screening durchführt, die nicht symptomatisch werden oder sind wegen einer Lebererkrankung, und dann punktiert.

Jetzt die zweite Frage: Wie häufig wird punktiert? – In allen Leitlinien zu Hepatitis C wird jetzt gesagt, es ist eine Kann-Situation, also kann punktiert werden oder auch nicht. Wir haben eine gute Alternative; das ist entweder eine Bestimmung von sogenannten Fibrosemarkern im Serum. Das läuft natürlich dann schon auf die Frage hinaus, ob man gezielt Risikogruppen nach dem Vorhandensein von Virämie B oder C untersucht. Manche sagen, erst wenn man inflammatorische Parameter hat, also auch Transaminasen, oder Parameter für Fibrose ... Da gibt es entsprechende Serumtests. Dann gibt es jetzt eben diese Elastographie der Leber. Da kann man heutzutage mithilfe eines Ultraschalls oder eines extra Device machen, was der niedergelassene praktische Arzt wahrscheinlich nicht immer hat. Aber damit können Sie sehr exakt sagen, ob es eine fortgeschrittene Fibrose ist oder nicht, mit der gleichen Sensitivität und Spezifität wie mit der Leberbiopsie, vielleicht sogar höher, weil man mehr Volumen abgreift. Daraus resultiert die Aussage in dem Bericht, dass kaum noch biopsiert wird, weil wir diese neuen diagnostischen Parameter haben.

Jetzt habe ich mich noch einmal erkundigt, habe gestern noch einmal telefoniert, weil man ja auch exakte Daten haben will. Es gibt das Deutsche Hepatitis C-Register. Die haben mir das rausgesucht gestern Nachmittag. Da sind 11.806 Patienten seit dem 01.02.2014 erfasst, und die Punktionsrate, also da, wo Histologie vorhanden ist, beträgt 5,8 %. Das ist höher, als ich dachte. Ich habe mich ein bisschen erkundigt, und da haben die meisten gesagt, jeder 50. wird nur punktiert. Aber es ist schon höher. Nach dem Deutschen Hepatitis C-Register ist hier und nun die aktuelle Zahl 5,8 %.

Wenn man dann weitergeht, ist die Frage: Welches Risiko haben die 5,8 %, eine schwere Komplikation zu bekommen? – Wenn Sie ganz streng sind, dann würden Sie sagen: Von diesen 5,8 % könnten etwa 1 % eine Komplikation bekommen, die stationsbehandlungsbedürftig oder krankenhausbehandlungsbedürftig wäre.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe nur eine Zwischenfrage – dann habe ich Sie beide auf dem Schirm –: Sind die Daten irgendwo publiziert?

Tilman Sauerbruch: Nein, die sind abgefragt, die sind nicht publiziert.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Dann müssen wir überlegen, ob Sie uns die noch schriftlich zukommen lassen können.

Tilman Sauerbruch: Ja, das kann ich machen.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. – Frau König.

Bettina König: Ich habe eine Ergänzung zu dem, was Herr Sauerbruch gesagt hat. Wir haben uns auch die Daten für Maviret aus dem Deutschen Hepatitis C-Register angeschaut in Bezug auf die Rate der Biopsien, und wir haben eine Analyse gemacht von August letzten Jahres bis Februar. Das waren 638 Patienten, und bei 1 % der Patienten wurde eine Biopsie durchgeführt.

Ich glaube, die Frage ist auch, weil Ihre Rate höher ist, in welchem Zeitraum, weil das Hepatitis C-Register natürlich alle Patienten seit Einschluss behandelt. Wir wissen ja jetzt, dass der Großteil der Patienten keine Zirrhose mehr hat, was natürlich erklärt, dass die Rate dann geringer ist. Wir können für unsere Daten sagen, bei Maviret-Patienten wurde nur bei 1 % der Patienten eine Biopsie durchgeführt.

Tilman Sauerbruch: Das ist sehr schön, dass Sie das sagen. Der Trend, hat sie mir auch gesagt, ist deutlich abnehmend. Aber wenn Sie alle Patienten zusammennehmen, kommen Sie auf 5,8 %.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Timm.

Jörg Timm: Ich wollte im Grunde die gleiche Nachfrage stellen. Viele der Biopsien werden in einer Zeit vor Einführung der DAA gemacht worden sein, in dem Fall auch in dem Hepatitis C-Register. Das heißt, das würde ich jetzt auch so einschätzen, dass man das noch einmal prüfen sollte für die Erstdiagnosen nach 2014, wo wir davon ausgehen, dass wahrscheinlich die Zahl der Biopsien noch weiter abgenommen hat.

Die Frage: „Zirrhose – ja oder nein?“ kann man aber mit anderen Mitteln, wie Sie erläutert haben, problemlos lösen. Für die Frage des Fibrosegrads ist das weiter subtil, was vielleicht dann für die Biopsie immer noch eine Indikation wäre. Das ist ja bald für die Therapieentscheidung nicht mehr relevant, wenn ich das richtig sehe.

Markus von Pluto Prondzinski: Die gleiche Bitte wie in Bezug auf das Hepatitis C-Register: Sie hatten diese eine kontrollierte Studie zu der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen erwähnt. Könnten Sie uns auch noch die Literaturstelle zukommen lassen?

Tilman Sauerbruch: An wen soll ich das schicken? Geben Sie mir Ihre E-Mail?

Markus von Pluto Prondzinski: Wir geben Ihnen die Kontaktdaten weiter.

Tilman Sauerbruch: Ja. Oder einfach mir mailen. – Danke.

Markus von Pluto Prondzinski: Und dann noch einmal eine Nachfrage zu der Häufigkeit von Leberbiopsien. Ich hatte versucht, mir das anhand der deutschen Hepatitis-C-Leitlinie verständlich zu machen: Wie könnte man zu der Aussage kommen, dass Leberbiopsien nur noch selten durchgeführt werden? – Jetzt haben wir diese Zahlen, 5 %. Dann hatten Sie gerade noch eine andere Zahl, 1 %, und wir waren gerade schon dabei, zu erörtern, woran das liegen kann.

Nur um mir eine klare Vorstellung davon bilden zu können: Dieser Leitlinie entnehme ich die Aussage, dass bei jedem Patienten mit einer Erstdiagnose bestimmt werden muss, ob eine Zirrhose vorliegt oder nicht, und das kann entweder mit einer Leberbiopsie gemacht werden oder mit anderen nichtinvasiven Verfahren, zum Beispiel mit einer Leberelastographie. Aber habe ich das denn richtig verstanden, dass diese Frage immer abgeklärt werden muss?

Tilman Sauerbruch: Im Prinzip ist es so, dass Sie wissen wollen, ob der Patient schon eine Zirrhose hat, auch aus anderen Gründen, oder nicht? Der könnte ja im Rahmen der Zirrhose auch andere Komplikationen entwickeln. Es wird schon so sein, dass man auf nichtinvasiven Verfahren versucht, herauszubekommen, wie weit die Lebererkrankung fortgeschritten ist. Das kippt in Richtung Krankheit erst, wenn man zumindest eine bindegewebige Vermehrung der Leber hat und eine portale Hypertension bekommt.

Den Schnittpunkt „Zirrhose – ja oder nein?“ oder „ausgedehnte Fibrose – ja oder nein?“ kriege ich gut raus durch die nichtinvasiven Verfahren. Mit einer leichten oder gar nicht vorhandenen Fibrose ist das Verfahren überfordert.

Markus von Pluto Prondzinski: Dazu noch einmal die Nachfrage: Ich habe es richtig verstanden, dass das Vorhandensein einer Leberzirrhose immer abgeklärt werden muss? Dort kommen auch nichtinvasive Verfahren relativ zuverlässig zum Einsatz. Nun sprachen Sie gerade von der Abklärung milderer Fibrorestadien. Dort ist es vielleicht nicht so, dass die Leberbiopsie immer zum Einsatz kommen kann. Aber verstehe ich es denn richtig, dass auch dort immer die Indikation dazu besteht, das Fibrorestadium zu bestimmen?

Tilman Sauerbruch: Man wird versuchen, auch die niedrigen Fibrorestadien durch verschiedene nichtinvasive Verfahren zu bestimmen, aber man wird deswegen heutzutage in praxi, wie wir es auch gerade schon gehört haben, in den seltensten Fällen eine Leberbiopsie vornehmen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Molnar.

Sandra Molnar: Ich glaube, Herr Großelfinger möchte etwas sagen.

Robert Großelfinger: Ich habe noch eine Nachfrage zu dem, was Sie gerade gesagt haben. Nur damit ich das richtig verstehe: Wenn Sie sagen, der Fibrosegrad muss immer abgeklärt werden, dann reden wir aber doch nur von den chronischen Verläufen.

Tilman Sauerbruch: Natürlich, wir reden von denen, die persistierende Virämie haben. Das ist dann eigentlich ein chronischer Verlauf. Aber in welche Richtung dieser chronische Verlauf geht, weiß ich nicht.

Robert Großelfinger: Nur um das zu klären: Wenn die Diagnose einer Hepatitis-C-Infektion gestellt wird, dann gilt es ja zunächst einmal, abzuklären, ob es einen chronischen Verlauf nehmen wird. Da gibt es ja auch gewisse Zeiträume, die man da im Auge hat. Für mich stellt sich die Frage: Ab wann wird die Abklärung einer Leberzirrhose denn dann interessant? Man wird ja nicht gleich bei Feststellung einer Diagnose die Leberfibrosierung wissen wollen.

Tilman Sauerbruch: Das Zeitfenster sind sechs Monate. Da sagt man dann: chronisch oder nicht, wenn ich es weiß. Virämie über sechs Monate wäre dann chronisch.

Jetzt weiß ich zurückbetrachtet nicht, wie lange er das schon hat. Das heißt, ich werde immer versuchen, bei so einem Patienten zu erreichen, zu wissen, wie fortgeschritten das ist. Es gibt eine ganze Reihe von fortgeschrittenen Stadien, die klinisch nicht apparent sind, die ich klinisch nicht feststellen kann. Jetzt kann ich die Transaminasen bestimmen, die sind aber auch nicht so sensitiv. Das Wichtigste aber für den Langzeitverlauf ist der Fibrosegrad. Das wird man versuchen immer herauszubekommen. Da gibt es jetzt sehr gute. Diese Elastographie ist eigentlich der Goldstandard dafür geworden.

Für die Punktion gibt es natürlich Argumente, die aber hauptsächlich klinisch-wissenschaftlicher Art sind. Durch die Punktion kann ich feststellen, was in der Leber passiert, wie stark Inflammation vorhanden ist, welche Zellen beteiligt sind bei der Inflammation, auch das Fibroseausmaß kann ich damit natürlich feststellen, habe aber einen Sampling Error. Aber das macht jetzt keiner mehr in der klinischen Praxis – oder wenige.

Sandra Molnar: Im Bereich Hepatitis B gehört die Leberbiopsie aber immer noch zur Therapiestellung, wenn ich mich recht erinnere. Die Leitlinie ist ja ein bisschen veraltet bzw. älter, und da ist es noch gang und gäbe, eine Leberbiopsie heranzuziehen, um dann natürlich auch den Fibrosegrad feststellen zu können, um dann auch eine Therapieempfehlung zu geben, oder nicht? Denn im Unterschied zu Hepatitis C wird bei Hepatitis B sehr viel weniger therapiert. Und deswegen einfach aus Interesse: Ich glaube, dass die Leberbiopsien zur Behandlung von Hepatitis B bzw. zur Diagnostik im Abnehmen begriffen sind. Das könnten wir hier nicht übertragen, oder?

Tilman Sauerbruch: Ich habe keine guten Daten, wie häufig jetzt bei der B biopsiert wird. Ich könnte das nachvollziehen, wenn Sie sagen, es wird wahrscheinlich mehr biopsiert. Das müsste ich erfragen. Jetzt ist Herr Cornberg leider nicht da. Aber ich habe ihn gefragt, und auch er konnte mir aus der Hand diese Zahlen nicht geben. Das können wir versuchen herauszubekommen, und wenn Sie mir eine Mail schicken, dann kriegen Sie das. Ich weiß das nicht, aber es könnte sein, dass Sie recht haben, dass man häufiger biopsiert bei der B. Aber ich bin mir unsicher.

Sandra Molnar: Ich freue mich dann über die Daten. – Danke.

Markus von Pluto Prondzinski: Ich möchte noch einmal nachfragen. Um es mir verständlich machen zu können, wie häufig Leberbiopsien unumgänglich sind, habe ich mir überlegt, es wäre vielleicht sinnvoll, zunächst einmal zu fragen: Wann ist es erforderlich, zum Beispiel das Fibrosestadium abzuklären oder zu bestimmen, ob eine Leberzirrhose vorhanden ist oder nicht? In wie vielen Fällen ist das nötig? Wenn ich Sie richtig verstanden habe – deswegen noch einmal die explizite Nachfrage –, ist es eigentlich in jedem Fall erforderlich. Es wird nicht dazu kommen, dass man nach der virologisch-serologischen Diagnostik weiß, der Patient hat jetzt eine chronische Hepatitis C, und jetzt wird behandelt, ohne dass man Aufschluss darüber gewonnen hat, ob jetzt eine Zirrhose vorliegt oder nicht.

Tilman Sauerbruch: Für die C ist das bei der überwiegenden Mehrzahl, nämlich bei über 90 %, der Fall, dass man dann behandelt, ohne zusätzliche Histologie vorzunehmen. Habe ich das klar genug beantwortet? Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Markus von Pluto Prondzinski: Ja.

Tilman Sauerbruch: Jetzt die Frage: Wer wird dann überhaupt noch biopsiert? – Das ist vielleicht auch Ihre Frage. Das sind natürlich dann auch Zweifelsfälle. Es gibt ja Patienten, die adipös sind. Die könnten gleichzeitig eine Fettleber haben und eine C. Die sind gleichzeitig Diabetiker. Es gibt ja Zweifelsfälle oder zusätzliche Erkrankungen, wo dann der behandelnde Arzt sagt: „Jetzt machen wir eine Biopsie“, um zu wissen: Wie stark die ist Inflammation in der Leber? Gibt es zusätzliche Erkrankungen? – Es geht also um solche Fragen.

Markus von Pluto Prondzinski: Das ist ganz interessant, was Sie da sagen, denn auch wieder in der Leitlinie habe ich die Aussage gefunden, dass in bestimmten Fällen – dort gibt es eine Liste – eine Leberelastographie nicht angewendet werden kann, jedenfalls nicht mit genügend hoher Aussagekraft.

Tilman Sauerbruch: Das ist korrekt. Diese isolierte transiente Elastographie kann bei adipösen Patienten in 10 % der Fälle nicht angewandt werden, weil sie einfach zu dick sind dafür. Aber mit dem Ultraschall, mit den neuen Verfahren, kriege ich meistens ein Fenster im Ultraschall. Man kann dieses elastographische Verfahren jetzt integriert auch mit Ultraschall machen; es ist aber längst nicht so gut und langzeitmäßig abgesichert wie die isolierte transiente Elastographie. Aber das sind Fragen, die nur für einen sehr kleinen Prozentsatz der Patienten infrage kommen.

Markus von Pluto Prondzinski: Eine direkte Nachfrage: „Für einen sehr kleinen Prozentsatz.“ – Würden Sie sagen, die Fälle, in denen eine Leberbiopsie nicht ersetzt werden kann durch eine Leberelastographie, sind sehr selten aus Ihrer klinischen Erfahrung heraus? Auf welche Zahlen würden Sie sich da beziehen?

Tilman Sauerbruch: Aus den Daten, die ich gerade genannt habe. Ich weiß es jetzt leider nicht, aber ich würde einmal davon ausgehen, dass die Patienten aus dem Hepatitis C-Register sicher zu über 90 % behandelt worden sind. Sie haben ja gehört: Die höchste Zahl ist 5,8 %, die niedrigste Zahl ist 1 %, die punktiert worden sind, und man hat sie trotzdem behandelt.

Die sind alle behandelt? – Gut. – Frau Zimmermann sagt gerade, dass im Hepatitis C-Register alle behandelt sind, also 100 % behandelt. Damit ist doch Ihre Frage, glaube ich, beantwortet, oder nicht?

Markus von Pluto Prondzinski: Ja. – Noch eine Frage. Sie merken, ich habe viele Fragen in Bezug auf diesen Punkt, ...

Tilman Sauerbruch: Ja.

Markus von Pluto Prondzinski: ... weil ich die Leitlinie in dem Punkt vielleicht nicht ganz genau verstanden habe.

Tilman Sauerbruch: Die ist auch nicht scharf, da haben Sie recht.

Jörg Timm: Ein kleiner Einwurf zu diesem Thema mit der Leitlinie. Dieser Teil ist überhaupt nicht in der aktuellen Leitlinie neu abgestimmt worden. Das heißt, dieser Diagnostikteil, das Arbeitspaket 1, besteht aus der rein virologischen Diagnostik und der Frage der Leberfibrosebestimmung. Dieser zweite Teil ist nicht aktualisiert worden, aus Gründen, die ich jetzt tatsächlich auch nicht ganz genau verstehe.

Markus von Pluto Prondzinski: Noch zwei Nachfragen, die ich der Sicherheit halber stellen möchte. Die erste: Wir verstehen es richtig, dass eine Leberbiopsie in keinem Fall eingesetzt werden würde, um sozusagen die Diagnose einer chronischen Hepatitis zu bestätigen, also um das Vorliegen einer aktiven oder infektiösen Hepatitis C zu bestätigen?

Die zweite Frage: Leberbiopsien würden jetzt auch nicht im weiteren Verlauf der Behandlung erforderlich werden, sondern wirklich nur bei Erstdiagnose?

Tilman Sauerbruch: Die Diagnose kann man nur serologisch machen, durch Nachweis des Virus. Das kann man nicht histologisch machen. Das kann ich auch damit nicht bestätigen. Das kann Ihnen Herr Timm besser beantworten, aber so ist es.

Zur Frage: Wann würde ich im weiteren Verlauf biopsieren? – Ich würde im weiteren Verlauf immer dann biopsieren, wenn ich den Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom hätte – auch nicht immer, aber sehr häufig. Da gibt es dann bestimmte Konstellationen, wo man sagt, die Veränderung ist schon indirekt so ausgeprägt oder so klar, dass man sagt: Ich muss sie und will sie gar nicht biopsieren. – Aber die Biopsie kommt immer dann, wenn ich einen Herd bekomme im Rahmen der chronischen Erkrankung, der darauf hindeuten könnte, dass es sich um ein hepatozelluläres Karzinom handelt. Dann denke ich darüber nach, das zu punktieren.

Markus von Pluto Prondzinski: Dazu habe ich wieder eine Nachfrage; denn das, was Sie gerade gesagt haben, erinnert mich an einen weiteren Punkt aus einer anderen Stellungnahme, in der sich die Aussage wiederfindet, dass die Durchführung einer Leberbiopsie im Regelfall gegenwärtig daran gebunden ist, dass ein Verdacht auf eine Leberbiopsie besteht, der sich aus der Labordiagnostik oder der Sonographie ergibt. Würden Sie das jetzt auch bestätigen? Denn das habe ich in der Leitlinie nicht gefunden.

Tilman Sauerbruch: Entschuldigung, das habe ich jetzt nicht ganz verstanden.

Markus von Pluto Prondzinski: Meine Frage ist: Ist die Durchführung einer Leberbiopsie daran gebunden, dass sich aus der Sonographie oder aus der Labordiagnostik aus irgendwelchen labormedizinischen Voruntersuchungen ein Verdacht auf eine Leberzirrhose ergibt?

Tilman Sauerbruch: Nein, nein, es ist nicht nur der Verdacht auf Leberzirrhose, und es ist auch nicht nur die Sonographie, sondern es kann auch eine Laborkonstellation sein, die das macht, dass ich punktiere, zum Beispiel eine Laborkonstellation, wenn ich denke, es ist gleichzeitig eine autoimmune Hepatitis plus Hepatitis C oder Diabetes und Fettleber oder aktive Fettleber und diese Dinge, die wir besprochen haben. Das wären dann zum Teil klinische Laborkonstellationen oder aber auch in der Bildgebung eine Konstellation. Es ist aber nicht nur die Bildgebung, die mich zur Biopsie bringt. Nicht nur, aber häufig.

Jörg Timm: Wenn ich vielleicht noch was ergänzen darf. Nach meinem Verständnis wird die Leberbiopsie nicht durchgeführt vor dem Hintergrund der Frage: „Gibt es eine Zirrhose oder nicht?“, sondern es geht wirklich, wie Herr Sauerbruch ausgeführt hat, mehr um die Frage der Ätiologie einer Lebererkrankung und darum, etwas Erhellendes dazu beizutragen.

Für das Patientenmanagement ist die Frage der Zirrhose aber wichtig, und das kann man mit anderen Verfahren machen. Ich glaube, die Zahlen belegen das eindrücklich, und ich glaube auch, dass, wenn man diese Hepatitis-C-Registerzahlen noch einmal analysiert vor dem Hintergrund der Frage, wann die Erstdiagnose war, wird wahrscheinlich aktuell sogar die Zahl der Biopsien noch geringer sein als diese 5 %, die da jetzt angegeben sind an der Gesamtkohorte.

Ich glaube, deswegen ist tatsächlich diese Frage – und die scheint Ihnen ja sehr wichtig zu sein – der Leberbiopsie und der Komplikationen für die Praxis im Hepatitis-C-Management zumindest nahezu bedeutungslos. Ich weiß nicht, mit welchen Zahlen man das jetzt noch besser belegen könnte.

Moderator Jürgen Windeler: Na gut, aber ich habe ja bei dem vorigen Tagesordnungspunkt schon gesagt – man kann das auch hier noch einmal machen –, warum sie uns so wichtig ist. Das sind eben die beiden einzigen, aber zwei sehr wichtige, um es sehr vorsichtig auszudrücken, nachteilige Konsequenzen unter Umständen, die sich aus Screening-Maßnahmen ergeben würden, und diese quantitativ und auch qualitativ zu bewerten in der Schwere und der Dauer der Beunruhigung, ist natürlich von sehr zentraler Bedeutung an dieser Stelle.

Insofern, glaube ich, haben wir jetzt aber verstanden, dass die Leberbiopsien nach derzeitigem Stand im niedrigen einstelligen Prozentbereich liegen. So würde ich die beiden Punkte jetzt einmal zusammenfassen. Das Zweite ist, dass sie im Laufe der Erkrankung eben nicht zu einer Form von – das war die Frage von Herrn von Pluto – Verlaufskontrolle sozusagen routinemäßig gemacht werden, sondern höchstens dann noch aufgrund von sehr spezifischen anlassbezogenen Fragestellungen, die vermutlich auch nicht sehr häufig sind.

Tilman Sauerbruch: Ja, das haben Sie gut zusammengefasst. Aber die anlassbezogenen können natürlich im Verlauf, wenn es um die Frage der Malignität geht, schon durchaus im zweistelligen Bereich sein, über die Zeit.

Moderator Jürgen Windeler: Wobei wir da ja auf die segensbringenden Medikamente vertrauen. – Bitte schön.

Jan Hettinger: Die Frage hat sich in Ihrer Zusammenfassung gerade erledigt. Es ging gerade nochmals um den Punkt: Wann kommt eine Biopsie in Betracht? Sie haben gerade gesagt, bei Verdachtsfällen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Timm.

Jörg Timm: Zu dem Kommentar zu den segensbringenden Medikamenten, den Sie zum Schluss gemacht haben. Das ist der Punkt, warum für das Patientenmanagement die Frage „Zirrhose – ja oder nein?“ so wichtig ist, weil auch die mit einer Zirrhose trotz erfolgreicher Therapie entsprechend weiter untersucht werden sollten. Ich rede jetzt nicht über Folgebiopsien, sondern einfach von weiteren Untersuchungen mithilfe von Ultraschall an erster Stelle, weil bei einer bestehenden Zirrhose, trotz erfolgreicher Therapie, natürlich das Risiko besteht, dass ein Leberkrebs entwickelt wird.

Tilman Sauerbruch: Darf ich dazu etwas sagen? – Das ist jetzt ein extrem wichtiger Punkt, den Herr Timm gemacht hat. Selbst wenn ich bei Hepatitis C die Virämie unterbreche und er schon eine Zirrhose hat, behält er ein erhöhtes Risiko des hepatozellulären Karzinoms. Das heißt, ich muss in der weiteren Folge eine Follow-up-Untersuchung durch Ultraschall – oder wie auch immer; eigentlich durch Ultraschall – machen, um zu verhindern, dass er ein ausgewachsenes hepatozelluläres Karzinom kriegt. Das weist aber auch noch einmal darauf hin, wie wichtig es ist, den Prozess zu unterbrechen, bevor er eine Zirrhose hat. Ich kann natürlich, wenn er eine Zirrhose hat, auch das Risiko des HCC, ich glaube, mehr als halbieren. Darüber müssten wir diskutieren. Aber ein Grundrisiko bleibt bestehen, und das zeigt noch einmal, wie wichtig es ist, ihn zu behandeln, bevor er eine Zirrhose hat.

Moderator Jürgen Windeler: Womit wir schon beinahe mehr oder weniger zwanglos zum nächsten Tagesordnungspunkt gekommen sind, wenn es hierzu keine Wortmeldungen mehr gibt.

3.4.4 Tagesordnungspunkt 3: S16-04: Gegenwärtige Erkennungswege einer HCV-Infektion in Deutschland (Gibt es weitere Studien zur Frage, wie häufig HCV-Infizierte ohne Screening erst identifiziert werden nachdem sich Spätfolgen entwickelt haben?)

Dann können wir uns der Frage der Erkennungswege und damit auch ein Stück weit der Frage zuwenden, in welchem Stadium Patienten mit einer möglicherweise schon bestehenden Zirrhose heute wie gesehen werden. Das war der Punkt. – Herr von Pluto.

Markus von Pluto Prondzinski: Als eine Voraussetzung für den Nutzen einer Therapievorverlagerung im Rahmen eines HCV-Screenings wird im Vorbericht S16-04 angeführt, dass HCV-Infizierte ohne ein Screening in der Regel erst erkannt werden, nachdem sich Spätfolgen entwickelt haben. Zu dieser zentralen Annahme liegen uns keine Daten vor. In der Stellungnahme der DGVS zum Vorbericht S16-04 wird hierzu eine Studie zitiert und diese als ein Beispiel für mögliche Arbeiten zu dieser Frage gekennzeichnet.

Wir möchten Sie fragen: Sind Ihnen neben der bereits zitierten Studie weitere Datenquellen bekannt zu der Frage, auf welche Weise HCV-Infizierte in Deutschland gegenwärtig identifiziert werden und wie häufig sie erst identifiziert werden, nachdem sich Spätfolgen entwickelt haben?

Moderator Jürgen Windeler: Wer möchte antworten? – Frau Zimmermann.

Ruth Zimmermann: Ich mache einen Versuch. Es gibt vor allen Dingen Daten aus den klinischen Studien. Eine war, glaube ich, auch in unserer Stellungnahme genannt worden. Ich habe noch einmal ein paar weitere aus dem besagten Deutschen Hepatitis C-Register und auch aus der sogenannten GECCO-Kohorte herausgesucht – das ist eine andere kleinere Kohorte in Deutschland, ein Teil des Hepatitis C-Registers –, und in allen diesen Patientenkollektiven – das sind unterschiedliche Genotyp-Kollektive oder unterschiedlich behandelte Patienten – ist es immer so, dass ungefähr ein Viertel bis ein Drittel der Personen, die dann behandelt werden, sich mit einer Leberzirrhose präsentiert haben. Ich kann Ihnen die entsprechenden Studien dazu gerne zukommen lassen. Das sind jetzt alles publizierte Daten. Wahrscheinlich können wir Ihnen auch, wenn wir noch einmal eine solche Abfrage aus dem Deutschen Hepatitis C-Register bekommen, zu einem größeren Kollektiv eine Angabe machen.

Das sind natürlich alles Personen, die zum Arzt gegangen sind und dann aufgrund irgendwelcher Beschwerden wahrscheinlich diagnostiziert worden sind. Aus den Meldedaten – Hepatitis C ist ja eine meldepflichtige Erkrankung, und uns liegen die Meldedaten am Robert Koch-Institut anonymisiert vor – geht hervor, dass das Stadium und auch Leberzirrhose abgefragt werden, aber leider können die Gesundheitsämter zum allergrößten Teil dazu keine Information recherchieren. Die versuchen das bei dem Patienten oder auch beim Arzt, erhalten aber oft keine Angabe dazu, und nur bei weniger als 2 % der gemeldeten Fälle – 2016 war das jetzt – wurde angegeben, dass diese Patienten im Rahmen der Erstdiagnose schon eine Leberzirrhose hatten. Aber, wie gesagt, ein sehr hoher Anteil ist nicht ermittelbar und nicht

erhoben. Mit diesen Daten kann man jetzt eigentlich nicht viel anfangen. Weitere Studien dazu liegen uns tatsächlich nicht vor. Ich wüsste jedenfalls von keiner.

Moderator Jürgen Windeler: Wenn ich einmal die 31 % Leberzirrhose sozusagen zur Seite lege, was ist denn mit den restlichen 70 %? Wahrscheinlich können Sie keine Zahlen dazu nennen. Oder haben Sie vielleicht doch Zahlen? Haben Sie eine Idee, was die Anlässe sind, warum die im Register auftauchen? Was führt die dann dahin? Was sind die Anlässe, die Hepatitis C diagnostiziert zu haben?

Ruth Zimmermann: Da gibt es ja verschiedenste weitere klinische Symptome, also Symptomkonstellationen, bei denen man auf eine Hepatitis C testen würde. Die sind ja alle in den Leitlinien auch benannt: bei bestimmten Risikokonstellationen zum Beispiel, wahrscheinlich auch, wenn im niedergelassenen Bereich bei einer erhöhten Transaminase daran gedacht wird, dass einmal eine Hepatitis-Serologie gemacht werden soll, nach einem stattgehabten Risikoereignis, was auch immer das sein mag, vielleicht auch bei einem Zustand nach Drogengebrauch. Zum Beispiel in der Vorgeschichte, wenn der Arzt die entsprechenden Fragen stellt, wird er wahrscheinlich die entsprechenden Risikokonstellationen auch finden bei denjenigen, bei denen dann getestet wird, oder eben aufgrund von unklaren klinischen Beschwerden, zum Beispiel Oberbauchbeschwerden. Ich muss jetzt, glaube ich, nicht alles aufzählen.

Moderator Jürgen Windeler: Nein, nein.

Ruth Zimmermann: Das kann der Kliniker viel besser machen.

Tilman Sauerbruch: Die Frage ist ja sehr gut. Kriegt man das heraus über das Hepatitis C-Register? – Weil das würde ja die Wirklichkeit ganz gut spiegeln, weil die meisten niedergelassenen das ja ... Wird auch die Ursache, warum man getestet hat, abgefragt? Ich habe keine Ahnung. Das können wir rauskriegen. Das wäre ja auch wichtig, dass wir versuchen, das herauszubekommen.

Es gibt natürlich – darauf ist ja auch in einem dieser Berichte hingewiesen worden – die leberbezogenen Symptome, einschließlich Laborwert – Transaminasen wurden gerade erwähnt –, dann gibt es die Risikokonstellationen, also aus der Anamnese – Drogenabhängigkeit, Migranten und die, die auch in den Leitlinien aufgeführt sind –, und dann gibt es auch extrahepatische Zeichen, bei denen der Arzt möglicherweise an Hepatitis C denkt – darauf ist ja auch hingewiesen worden –, also Kryoglobulinämie – aber es ist selten – und solche nicht direkt leberbezogenen Symptome. Aber wie sich das aufschlüsselt? – Ich weiß es nicht. Wissen Sie es, Herr Timm?

Moderator Jürgen Windeler: Frau König.

Bettina König: Ich habe nur eine Ergänzung dazu, ob im Hepatitis C-Register abgefragt wird, warum getestet oder behandelt wurde. Nein, das wird nicht abgefragt, es wird nur der

Übertragungsweg abgefragt, aber nicht, warum der Arzt initial auf Hepatitis C getestet hat. Das nur zur Ergänzung.

Tilman Sauerbruch: Aber das ist eine gute Frage. Vielleicht kriegen wir das raus. Wir werden das noch einmal recherchieren. Vielleicht können wir Ihnen Daten dazu schicken, wenn Sie die Frage auch in Ihrer Mail formulieren können.

Markus von Pluto Prondzinski: Ja, das machen wir natürlich sehr gerne, zumal uns dieser Punkt interessiert. Denn für uns entscheidend ist ja die Frage, vor allem in Bezug auf diese Daten aus dem Hepatitis C-Register, ob es sich um Erstdiagnosen handelt. Oder anders formuliert: Wir müssten ja ungefähr wissen, wie viel Zeit vergangen ist zwischen Infektion und Behandlung – ich nehme an, es handelt sich da ausschließlich um behandelte HCV-Infizierte – , um interpretieren zu können, was es jetzt bedeutet, wenn ein Viertel oder ein Drittel der dort behandelten Patienten eine Leberzirrhose haben. Wenn sie schon seit zehn Jahren im Mittel infiziert sind, bedeutet das etwas anderes, als wenn wir wissen, das sind Menschen, die sind jetzt vor einem Jahr erstmalig diagnostiziert worden.

Jörg Timm: Das ist genau der Punkt, den man im Rahmen der Hepatitis C praktisch nie beantworten kann, weil dieser Infektionszeitpunkt in der Regel nicht erinnerlich ist, wenn man Risikofaktoren hat wie i.v.-Drogenabusus. Das ist ja häufig etwas, was nicht für sechs Monate eine Lebensphase war, wo man das klar zeitlich zuordnen kann, sondern es ist sehr häufig letztlich eine chronische Erkrankung. Einmal wird injiziert, dann wieder eine längere Zeit nicht, dann wird wieder injiziert. Auch bei anderen Übertragungswegen ist es sehr häufig nicht klar zuzuordnen. Das ist ja das zentrale Problem, das wir bei der Hepatitis C haben. Deswegen sind diese ganzen Prognoseabschätzungen immer so schwierig, weil man nie sagen kann: Machen wir jetzt eine Hochrechnung von den letzten fünf Jahren über die nächsten 30 Jahre, oder machen wir eine Hochrechnung über die letzten 30 Jahre auf die nächsten 30 Jahre? – Das ist genau das zentrale Problem, und dazu gibt es einfach keine harten Daten. Das muss man ganz klar sagen.

Was ich aber auch noch einmal ergänzen möchte, was wahrscheinlich auch nicht zu vernachlässigen ist, ist diese Gruppe, wo es tatsächlich mehr oder weniger ein Zufallsbefund ist, weil eben Screening doch schon durchgeführt wird, und teilweise eben nicht nur in Risikogruppen, sondern natürlich auch in der Blutspende sowieso, und darüber hinaus wird es auch präoperativ sehr häufig durchgeführt. In vielen Krankenhäusern ist das tatsächlich bei Eingriffen, wo es auch ein Risiko gibt, dass der Operateur sich verletzt, mittlerweile zum Standard geworden; letzten Endes vielleicht mehr im Interesse des Operateurs und gar nicht so sehr im Interesse des zu behandelnden Patienten an der Stelle. Aber da wird natürlich auch über diesen Weg noch die eine oder andere Infektion gefunden, sodass, glaube ich – und das kann man sagen, auch wenn ich keine harten Zahlen kenne –, diese 70 %, auf die Sie sich beziehen, Herr Windeler, sicherlich eine extrem heterogene Gruppe aus sehr vielen verschiedenen Anlässen sind, wo eine Testung durchgeführt wurde. Ich würde mir aber schon vorstellen, dass diese Empfehlung, die es schon seit vielen Jahren gibt, Risikogruppen in den Leitlinien zu

untersuchen – die sind ja definiert; Frau Zimmermann hatte gerade gesagt, welche das vor allem sind –, in der Breite eine gewisse Akzeptanz hat und viele ein Screening anlassbezogen durchführen, weil eben eine Risikokonstellation da ist.

Markus von Pluto Prondzinski: Noch eine konkrete Nachfrage zu dem Hepatitis C-Register. Mir ist schon klar, dass man im Einzelfall nicht wird bestimmen können, wann der Infektionszeitpunkt gewesen ist. Meine Frage richtete sich eher darauf, ob man denn weiß, wie viele dieser im Hepatitis C-Register erfassten Personen erstdiagnostizierte Fälle sind.

Tilman Sauerbruch: Wer kann es beantworten? – Vielleicht können Sie es beantworten.

Jan Hettinger: Rückfrage: Meinen Sie damit therapie-naive Patienten?

Markus von Pluto Prondzinski: Das schließt für mich der Begriff „erstdiagnostizierter Fall“ ein. Ich habe Personen im Auge, die jetzt nicht vor zehn Jahren bereits eine Diagnose erhalten haben und dann unbehandelt geblieben sind, sondern wirklich Personen, die jetzt zum ersten Mal diese Diagnose erhalten haben.

Bettina König: Wir haben Daten wiederum zu unserem Medikament, zu Maviret, von dem Zeitraum, den ich eben schon genannt hatte, August bis Februar dieses Jahres. Da waren 90 % der Patienten therapie-naiv aus dem Deutschen Hepatitis C-Register. Das gilt aber, wie gesagt, nur für Maviret. Für die anderen Produkte kann ich nicht sprechen.

Markus von Pluto Prondzinski: Dazu direkt. Umgekehrt bedeutet das für mich aber nicht, dass, wenn jemand therapie-naiv ist, es sich auch um einen erstdiagnostizierten Fall handelt. Das ist aus meiner Sicht schon eine andere Information. Korrigieren Sie mich, wenn ich das jetzt falsch sehe.

Jan Hettinger: Der Zeitpunkt der Diagnose interessiert Sie, korrekt?

Markus von Pluto Prondzinski: Ja.

Jan Hettinger: Leider haben wir dazu keine Daten.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Zimmermann, bitte.

Ruth Zimmermann: Ich wollte noch kurz ergänzen: Selbst bei den Meldungen der Hepatitis-C-Infektionen, wo ja eigentlich nur erstdiagnostizierte Fälle gemeldet werden sollen, wissen wir nicht, wie hoch der Anteil der bereits vormals gemeldeten Fälle ist, weil das ja sozusagen nur auf Patientenangaben beruht, und oft erreichen die Gesundheitsämter nicht die Patienten, oder die Patienten wissen das auch gar nicht und sagen: „Ach so, ich weiß gar nicht; da war mal was“, aber die können nicht mit Sicherheit sagen, dass diese Infektion schon einmal gemeldet worden ist. Deswegen können wir selbst bei diesen als Erstdiagnosen bezeichneten Fällen nicht mit Sicherheit sagen, dass es sich tatsächlich um in diesem Jahr erstmals diagnostizierte Infektionen handelt.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerbruch.

Tilman Sauerbruch: Bezüglich Erstdiagnostik oder Infektionszeitpunkt, besser gesagt, gibt es doch eigentlich nur die DDR-Kohorte und die irische Kohorte, oder gibt es noch mehr, von denen man weiß, wann sie genau infiziert worden sind, Herr Timm?

Jörg Timm: Das sind sicherlich die beiden großen Kohorten, an denen man letzten Endes dann auch Verlaufsbeobachtungen unternehmen kann, wo der Infektionszeitpunkt sehr klar definiert ist. Diese Daten sind ja dann auch entsprechend publiziert worden, wobei man bei diesen Kohorten vielleicht auch einschränkend sagen muss, dass das zum einen Frauen waren. Das war jetzt immanent in dem Ausbruchsgeschehen, dass es über die Rhesus-Prophylaxe erfolgte. Man weiß auch aus anderen Beobachtungsstudien, dass Frauen durchaus einen langsameren Progress der Leberfibrose haben, also insgesamt einen günstigeren Verlauf der Hepatitis C.

Das Zweite ist, dass die natürlich auch sehr früh informiert waren darüber, dass eine Lebererkrankung vorliegt, sodass – aber dazu gibt es meines Wissens keine harten Daten – man natürlich auch überlegen muss, ob möglicherweise andere, die Komorbidität verursachende, leberspezifische Lifestyle-Faktoren bei diesen Frauen eine geringere Rolle gespielt haben. Das ist dann eher Spekulation, aber das wird natürlich immer wieder diskutiert.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Punkte? – Sehe ich jetzt nicht.

Dann könnten wir übergehen zu:

3.4.5 Tagesordnungspunkt 4: S16-04: Evidenz zum Nutzen eines HCV-Screenings in bestimmten Risikogruppen (Studien zur Senkung der Neuinfektionsrate in Risikogruppen)

Markus von Pluto Prondzinski: In der Stellungnahme der DGVS zum Vorbericht S16-04 werden wir dazu aufgefordert, Studien zu berücksichtigen, die belegen, wie durch Screening- und Therapiemaßnahmen die HCV-Übertragung und Neuinfektionsrate in bestimmten Risikogruppen effektiv gesenkt werden kann. Zudem sollte der Nutzen eines Screenings in diesen Gruppen gesondert geprüft werden. Neben Personen mit injizierendem Drogengebrauch werden in der Stellungnahme weitere Risikogruppen genannt, die in dieser Hinsicht relevant sind.

Zum Nutzen eines Hepatitis-C-Screenings bei Risikogruppen in Form einer Verhinderung von Neuinfektionen sind uns keine geeigneten Studien bekannt, sodass ein Nutzen aus unserer Sicht hier unklar bleibt.

Wir möchten Sie fragen, was Sie mit einer gesonderten Prüfung des Nutzens in Risikogruppen meinen und ob Sie uns auf bestimmte Studien hinweisen möchten, die geeignet sind, den Nutzen eines HCV-Screenings in Risikogruppen aufzuzeigen.

Ruth Zimmermann: Ich erinnere mich, dass Sie in Ihrem Vorbericht insbesondere angemerkt hatten, dass es keine Modellierungen gibt, zum Beispiel zur Senkung der Prävalenz durch Therapie bei Drogengebrauchenden, also der am stärksten betroffenen Gruppe. Da hatten wir in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es eine Studie gibt, wo auch deutsche Daten eingeflossen sind, eine internationale Modellierung bei Personen, die sich Drogen injizieren, von Fraser, wo Daten aus Hamburg aus der DRUCK-Studie und auch aus dem Hamburger Substitutionsregister eingeflossen sind und wo wir durchaus zeigen können, dass eine Senkung der Prävalenz erreicht werden kann, und zwar durch Verdoppelung und noch weiteres Upgrade der Therapierate und eben noch einmal zusätzlich durch weitere Maßnahmen, sodass da die Prävalenz in dieser Gruppe, die anfangs bei über 60 % liegt, durchaus gesenkt werden kann auf unter 10 %, glaube ich. Das ist eine Studie. Die können wir Ihnen auch noch einmal schicken. Ich glaube, die hatten wir auch schon mitgeschickt.

Die andere Studie ist im Moment nur als Poster veröffentlicht. Das ist eine Studie, auch eine Modellierung, in der HIV-koinfizierte Männer, die Sex mit Männern haben, in Berlin modelliert wurden. Da wurde auch modelliert: Wie hoch muss die Behandlungsrate sein? Wann muss behandelt werden, um diese Population in Berlin, wirklich nur in der Stadt Berlin, sozusagen Hepatitis-C-frei zu bekommen? – Das Ergebnis zeigt, dass natürlich Verhaltensmaßnahmen durchgeführt werden müssen und dass eine sehr frühzeitige Therapie bei 100 % der Population bzw. der Infizierten erfolgen muss, um sozusagen diese Eliminierungsziele der WHO und auch Deutschlands zu erreichen. Auch dieses Poster kann ich Ihnen gerne zuschicken.

Für Haftinsassen gibt es meines Wissens keine Studien in Deutschland. Es gibt internationale Modellierungen, die zeigen, wie hoch die Therapierate sein muss, um entsprechend ein Gefängnis Hepatitis-C-frei zu bekommen. Aber das sind immer internationale Daten, die habe ich jetzt nicht herausgesucht, weil ich davon ausgegangen bin, dass Sie nur deutsche Daten interessieren.

Markus von Pluto Prondzinski: Sie haben sich jetzt ausschließlich auf Modellierungsstudien bezogen. So wie dieser Punkt in der Stellungnahme formuliert war, hatte ich jetzt den Eindruck, dass Sie noch andere Studien meinten als Modellierungsstudien. Wenn ich es richtig in Erinnerung habe, hatten Sie das abgesetzt von dem Hinweis auf Modellierungsstudien, und einige der gerade eben von Ihnen genannten Studien hatten Sie auch schon in der Stellungnahme erwähnt. Aber wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, ist das nicht der Fall. Ihnen sind jetzt nicht noch weitere Studien bekannt, bei denen es sich nicht um Modellierungsstudien handelt zu dieser Frage der Senkung der Neuinfektionsrate?

Ruth Zimmermann: Nein, aber, ich glaube, insgesamt ist in der Stellungnahme auch durchgekommen, dass uns nicht so ganz klar ist, warum nicht eine sehr, sehr hohe Prävalenz in einer bestimmten Gruppe ausreichend ist, um eine Evidenz zu generieren, die ein Screening nach sich ziehen würde, wie zum Beispiel Drogengebrauchende. Das ist, glaube ich, dieser Punkt gewesen. Vielleicht sprechen Sie das jetzt an. Da gibt es genügend Studien, die zeigen,

wie hoch die Prävalenz zum Beispiel in dieser Gruppe ist. Prävalenzstudien haben wir ja ausreichend für Hepatitis C in bestimmten Risikogruppen.

Markus von Pluto Prondzinski: Unsere Frage richtete sich eher auf Studien, die geeignet sind, die Effektivität eines Screenings zu bewerten, also Studien zur Screeningkette oder ähnliche Studien, die auf diese Fragestellung gerichtet sind, und eben nicht Prävalenzstudien.

Ruth Zimmermann: Außer den genannten Modellierungsstudien sind mir für Deutschland da keine Daten bekannt. Haben Sie noch etwas?

Jörg Timm: Vielleicht ergänzend dazu. Es gibt eine Studie – und ich meine auch, dass sie da mit bei ist –, in der gezeigt wurde, dass die Reinfektionsrate nach erfolgreicher Therapie geringer ist als die Reinfektionsrate nach spontaner Ausheilung, was zumindest einen Hinweis vielleicht darauf liefern kann, dass, wenn die Menschen – da geht es jetzt insbesondere um eine Risikopopulation der intravenös Drogenabhängigen – in die Therapie überführt werden, zumindest die Reinfektionsrate rein in der Beobachtung geringer wird, warum auch immer. Das ist natürlich jetzt nicht so ganz leicht zu argumentieren, aber offensichtlich ist das Risikoverhalten dann ja danach ein anderes im Vergleich zu denen, die eine spontane Ausheilung erfahren haben.

Was natürlich nicht direkt zu diesem Punkt zählt, aber in dem Kontext, meine ich, schon auch bedeutsam ist, wenn wir andere Präventionsmaßnahmen sehen: Da gibt es ganz gute Metaanalysen, wie eine Substitutionstherapie oder die Bereitstellung von sauberem Nadelbesteck für Injektionen in irgendwelchen Druckräumen oder so etwas die Prävalenz und Inzidenz beeinflussen. Da kommt man international betrachtet schon zu dem Ergebnis – und das sind verglichen mit den Therapiemöglichkeiten, die man hat, sicherlich sehr milde Maßnahmen –, dass das Einführen dieser Präventionsmaßnahmen die Prävalenz und Inzidenz senkt.

Von daher muss man sagen, wäre der logische Schluss, dass das über die Therapie auch so ist und wahrscheinlich einen viel stärkeren Effekt hat, wobei natürlich das Risiko einer Übertragung im Anschluss an eine erfolgreiche Therapie erst einmal äußerst gering ist. Aber – das stimmt – ich wüsste jetzt keine Studie, vor allen Dingen auch nicht für den deutschen Raum, die das klar belegen würde.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerbruch, bitte.

Tilman Sauerbruch: In dem Zusammenhang ist es vielleicht methodisch auch noch einmal interessant, da nachzuschauen. Es gibt eine Modellierungsstudie aus Ägypten, die ja eine hohe Prävalenz von 10 % haben, und die kalkulieren, dass man zehn Behandlungen braucht, um eine Infektion zu verhindern. Vielleicht ist es für Sie interessant, das noch einmal nachzuschauen. Die weisen schon nach, dass für Ägypten gilt, dass man schon effizient ist in der Verhinderung von Neuinfektionen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe noch einmal eine Nachfrage. Sie hatten die Drogenabhängigen – so nenne ich sie jetzt einmal – genannt, Sie hatten die infizierten Männer genannt, und Sie haben abgehoben auf die hohe Prävalenz in diesen Gruppen, und Sie haben jetzt, glaube ich, auch explizit gesagt, eigentlich müssten sich die Effekte, die man dort sieht, auf andere hochprävalente Gruppen übertragen lassen, und Sie stellen fest: Wir haben keine Studien. – Jetzt frage ich Sie einmal ganz einfach: Glauben Sie, man braucht dafür noch Studien, oder ist es nach Ihrer Auffassung ausreichend, diesen Analogieschluss ziehen zu können?

Ruth Zimmermann: Entschuldigung, wenn ich noch einmal nachfrage. Sie meinen, aufgrund der hohen Prävalenz ein Screening zu empfehlen?

Moderator Jürgen Windeler: Genau. Also von ähnlichen Effekten auszugehen, wie Sie aus Ihren Modellierungsstudien an spezifischen Populationen beschrieben haben.

Ruth Zimmermann: Ob sich das auf andere Gruppen übertragen lässt? – Also, man muss, glaube ich, vor allen Dingen die Gruppen betrachten, die aktuell ein hohes Risiko haben. Da, glaube ich, gilt dieser Umkehrschluss auf jeden Fall. Bei den anderen Gruppen wird es schwieriger sein, die sozusagen zu bekommen, also Gruppen, die früher ein Risikoverhalten hatten und deswegen vielleicht infiziert hatten, wie zum Beispiel Personen mit Zustand nach Drogengebrauch, also Ex-Drogengebrauchende, die möglicherweise eine Infektion schon lange mit sich tragen. Da weiß ich jetzt nicht, ob man das so sagen kann. Da ist ja auch die Prävalenz sehr schwierig zu schätzen. Da kennen wir die Prävalenz nicht. Aber die ist wahrscheinlich auch deutlich erhöht. Mehr kann ich, glaube ich, dazu nicht sagen.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weiteren Fragebedarf, Klärungsbedarf? – Herr von Pluto.

Markus von Pluto Prondzinski: Vielleicht noch einmal zu dem anderen Teil der Frage. Sie sprachen in der Stellungnahme von einer gesonderten Prüfung. Jetzt noch einmal die Nachfrage, was damit gemeint ist: Beziehen Sie sich auf die Methodik, oder was hatten Sie dort im Sinn?

Ruth Zimmermann: Die Frage ist, ob die Methode, die Sie angewendet haben, ausreichend ist, um sozusagen die Evidenz zu generieren für die Fragestellungen, die wir noch hätten, nämlich ob ein Screening in bestimmten Gruppen einen Nutzen bringt. GRADE empfiehlt zum Beispiel eine andere Generierung von Evidenz, nicht nur Randomized Controlled Trials sind sozusagen High Level of Evidence, sondern GRADE lässt auch andere Studientypen zu, bewertet die a priori als hoch und levelt die dann anhand eines bestimmten Punkteschemas herunter. Wir hatten da zwei Publikationen in die Stellungnahme eingebracht. Die Frage wäre, ob man nicht zum Beispiel eben auch Querschnittstudien oder andere Prävalenzstudien oder auch Studien, die Risikofaktoren betrachten oder so etwas, sozusagen als hochevident zulassen würde und die anhand dieses empfohlenen Schemas bewertet, um dann vielleicht auf eine

andere Art und Weise die Evidenz zu generieren, dafür, dass ein Screening einen Mehrnutzen haben kann in diesen Gruppen.

Ich meine, das Fazit ist nicht verständlich. Wenn eigentlich alle Gesellschaften empfehlen, dass in Gruppen mit einer erhöhten Prävalenz, vor allen Dingen mit einer Prävalenz von 60 oder über 50 %, ein Screening einen Nutzen bringt oder stark empfohlen ist, dann ist nicht zu verstehen, warum hier das Fazit ist, es konnte keine Evidenz gefunden werden. Deswegen war die Frage, ob die Methode nicht erweitert werden könnte oder ob nicht vielleicht diese Fragestellungen speziell adressiert werden könnten.

Markus von Pluto Prondzinski: Ich glaube, die Formulierung in der Stellungnahme lautete so in etwa: eine gesonderte Prüfung in bestimmten Risikogruppen. – Mir stellt sich da die Frage, ob Sie vielleicht auch darauf hinweisen wollten, dass wir uns nicht nur auf die Population der Personen mit injizierendem Drogengebrauch konzentrieren sollten, sondern auch auf andere Risikogruppen. Denn wenn man sich diese Einordnungen des Arbeitsergebnisses anschaut, ist es schon so, dass in dem Teil, der sich auf Neuinfektionen bezieht, der Fokus auf Drogenkonsumierende gelegt wird. Meinten Sie vielleicht auch das, oder wollten Sie darauf hinweisen mit diesem Punkt?

Ruth Zimmermann: Es sind sicherlich noch mehr Gruppen, die man darunter fassen würde, also alle Gruppen, bei denen wir aufgrund von Prävalenzstudien einen deutlichen Abstand zur deutschsprechenden Allgemeinbevölkerung sehen. Dazu gehören nicht nur Drogengebrauchende oder Ex-Drogengebrauchende, sondern sicher auch zumindest HIV-Koinfizierte, MSM. Wir sehen in den Meldedaten immer noch einen Anteil von Personen, die vor 1992, vor Einführung der Testung, Blutprodukte erhalten haben, bei denen wahrscheinlich auch die Prävalenz erhöht ist. Verschiedene Migrantinnen-Gruppen, je nachdem, aus welcher Herkunftsregion, bringen häufig schon die Infektion mit, und wahrscheinlich weitere. Die sind ja auch alle in den Leitlinien genannt, und für Hepatitis B gibt es noch einmal weitere Gruppen, die dazukämen.

Markus von Pluto Prondzinski: Aber Sie würden uns schon zustimmen, dass es prinzipiell zutreffend ist, so wie wir es im Vorbericht auch darstellen, dass für das Neuinfektionsgeschehen bei Hepatitis C primär die Gruppe der Drogenkonsumierenden verantwortlich ist. Wenn ich die Zahlen richtig im Kopf habe – da beziehe ich mich jetzt auch auf die Meldedaten –, ist doch ein deutlicher Abfall zu verzeichnen, was diese Erstdiagnosen betrifft in Bezug auf die anderen Risikogruppen. Würden Sie uns da denn zustimmen, dass es grundsätzlich schon Sinn macht, sich primär auf diese eine Gruppe zu fokussieren?

Jörg Timm: Die MSM-Gruppe würde ich da definitiv mit einschließen, weil das auch eine Gruppe mit einer hohen HCV-Inzidenz für Neuinfektionen ist. Aber mir ist jetzt nicht ganz klar, in welche Richtung die Frage zielt. Wenn es jetzt darum geht, mit einer noch durchzuführenden Studie zu prüfen, ob die Screeningkette wirklich zu einer Senkung der HCV-Inzidenz in dieser Risikogruppe führt, dann macht es natürlich Sinn, da anzufangen, wo diese Evidenz am

schnellsten zu generieren ist, und das wäre die Gruppe der intravenös Drogenabhängigen oder People who inject drugs, wie auch immer die dann jetzt gerade politisch heißen. Aber wenn es jetzt darum geht, welche Gruppen aus unserer Sicht untersucht oder gescreent werden sollen, würde ich mich einfach den Leitlinienempfehlungen an der Stelle auch anpassen, weil das sind eigentlich alle die, wo wir eine erhöhte HCV-Inzidenz haben. Das wäre meine persönliche Meinung zu diesem Thema.

Moderator Jürgen Windeler: Entschuldigung, ich muss jetzt einmal versuchen, die verschiedenen Dinge ein bisschen zu sortieren.

Der erste Punkt ist der: Wir haben in dem Bericht unsere Methodik für Screening-Verfahren angewendet, die sich auch von GRADE nicht unterscheidet. Dass GRADE Querschnittstudien für Screening-Fragen hoch gewichtet, wäre mir völlig neu, ehrlich gesagt. Wenn, dann müssten wir natürlich irgendwelche Verlaufsbeobachtungen, Verlaufsbeurteilungen haben, und die spannendste Frage ist dabei, ob die Vorverlagerung der Diagnose irgendeinen Benefit bringt; das ist ganz klar.

Wir haben das Ergebnis unserer Methodik zur Kenntnis genommen, haben uns mit den Leitlinien auseinandergesetzt, haben eine, wie Sie ja gesehen haben, sehr ausführliche und im Vergleich zu anderen Berichten auch auffallend ausführliche Auseinandersetzung mit Leitlinienempfehlungen und Leitlinienargumentationen betrieben. Nur, was wir natürlich nicht machen werden, ist, sozusagen unseren Auftrag dadurch zu bearbeiten, dass wir sagen: „Was steht in den Leitlinien? Das schreiben wir jetzt einmal ab“, sondern wir werden uns schon dafür interessieren: Wo ist denn da die Evidenz?

Deswegen habe ich eben gerade gefragt – und deswegen habe ich jetzt auch ein Fragezeichen auf der Stirn –, ob man die Daten und die Erkenntnisse, die man aus den Modellierungsstudien für die hochprävalenten Gruppen hat, auf andere hochprävalente Gruppen übertragen kann. Da waren Sie sehr zögerlich. Also, ich frage mich dann so ein bisschen: Welche Evidenz schwebt Ihnen denn vor – dass wir welche brauchen, sage ich an dieser Stelle ganz eindeutig –, die wir dafür benutzen können, bei den anderen Risikogruppen, die möglicherweise – ich kenne mich da nicht aus – in den Leitlinien stehen, nun Screening-Empfehlungen abzuleiten? Ich kann die noch nicht so richtig greifen, um das einmal vorsichtig zu sagen.

Jörg Timm: Die Evidenz, die ich sehe – und jetzt bin ich ein Diagnostiker und kein Behandler –, ist, dass wir es mit einer Erkrankung zu tun haben, die unbehandelt bei einem relevanten Anteil der Patienten zu Komplikationen führt, die lebensbedrohlich sind. Wir haben eine Diagnostik, die relativ einfach ist, mit den Einschränkungen, die ich eingangs gesagt habe, und wir haben eine Therapie, die sehr gut verträglich ist. Wenn man das zusammenbringt, dann sehe ich – völlig unbenommen von wirtschaftlichen Aspekten, die dabei noch eine Rolle spielen – rein medizinisch betrachtet die Evidenz, dass, wenn wir diese Menschen eben nicht im Stadium der Zirrhose behandeln – und dafür müssen wir anfangen, die Risikogruppen zu untersuchen –, wir Folgeprobleme dadurch verhindern werden. Ich sehe, dass Sie gerne genau diese

Fragestellung in einer Studie, die das umfassend beantwortet, beantwortet wissen möchten. Ich glaube aber, dass aus den ganzen einzelnen Beobachtungen, die es dazu gibt, die Evidenz so groß ist, dass diese Studie technisch schwierig durchzuführen sein wird, weil ich glaube, dass auch dieser Vorschlag der Darstellung der Screeningkette, so wie in dem Vorbericht dann angegeben, Probleme vor einer Ethikkommission hätte. Ich glaube, die Idee, eine Diagnostik durchzuführen, dem Betroffenen aber nicht mitzuteilen und abzuwarten, ob später in dieser Gruppe eine andere Inzidenz oder eine Prävalenz oder vielleicht sogar noch häufiger Folgekomplikationen, also harte Endpunkte, erreicht werden, wird angesichts der Datenlage, die es aus anderen Beobachtungen bereits gibt, meiner Einschätzung nach Probleme haben, in einer Ethikkommission so durchgewunken zu werden.

Moderator Jürgen Windeler: Es wäre auch ein Missverständnis, glaube ich, dass wir uns hinstellen und sagen würden: So eine Studie brauchen wir dringend. – Das haben wir auch nicht geschrieben, jedenfalls nicht für Hepatitis C. Wir stellen nur fest, dass wir diese Studie nicht haben und dass das die übliche Grundlage unserer Positivempfehlungen wäre oder auch nicht, jedenfalls der Empfehlungen.

Deswegen haben wir uns noch einmal sehr intensiv mit ergänzenden Argumenten, die Sie eben auch teilweise noch einmal aufgeführt haben, sowie anderen beschäftigt. Ich glaube, jeder, der den Bericht liest, hat auch gelesen, dass wir am Ende nicht gesagt haben: „Nutzen ist nicht belegt, Screening kommt nicht infrage“ – das ist unsere übliche Interpretation –, sondern dass da eine andere Interpretation drinsteht.

Insofern ist die Frage, die auch zu diesem Tagesordnungspunkt gehört: Wenn wir sagen, auf der Basis von guten Argumenten und auch von Studien, wenn es auch nur Modellierungsstudien sind – insofern kann man da auch einen Schritt weitergehen unter Umständen –, wollen wir es sozusagen noch auf weitere Gruppen ausdehnen, die sich – etwas überspitzt ausgedrückt – nur durch ihre Prävalenz möglicherweise von einem Allgemeinbevölkerungsscreening unterscheiden, kann man diese Daten aus diesen speziellen Risikogruppen, die hohe Prävalenz haben, auf andere Hoch-Prävalenz-Gruppen übertragen? Was spricht dafür? Das wäre dann noch ein weiteres Argument, zu sagen: Man kann das, was man für einige Gruppen für diskussionswürdig und vertretbar hält, dann auch auf weitere Gruppen mit ähnlichen Charakteristika übertragen.

Noch einmal: Da war jetzt die Antwort aber nicht so eindeutig positiv, dass ich jetzt gesagt hätte, das ist irgendwie ein Selbstgänger. – Herr Sauerbruch.

Tilman Sauerbruch: Die Frage impliziert, dass Sie sagen: In den unterschiedlichen Risikogruppen habe ich unterschiedliche Verläufe der Hepatitis C-Virusinfektion. – Verstehe ich das richtig?

Moderator Jürgen Windeler: Ja, das hat aber natürlich viele verschiedene Aspekte. Das kann unterschiedliches Verhalten bedeuten, es könnte aber auch sein, dass sich die eine Risikogruppe

des Risikos so bewusst ist, dass sie sowieso zum Arzt geht – dann brauche ich kein Screening –, während eine andere Gruppe mit einer relativ hohen Prävalenz sich gar nicht so richtig darüber im Klaren ist, sodass die Frage des Verhaltens, gar nicht so sehr die Frage der klinischen Verläufe, sondern der ganzen Umgebung der Diagnosefindung – das bezieht sich übrigens auch noch einmal auf TOP 3 –, sehr unterschiedlich ist zwischen den Gruppen, sodass also die Frage etwa der Begründung für ein Screening und die Frage der Dringlichkeit eines Screenings sich für unterschiedliche Prävalenzgruppen sehr unterschiedlich stellt.

Tilman Sauerbruch: Das müsste man dann wirklich noch einmal gut untersuchen. Ich meine, die Diskussion ist ja auch sicher schon aufgekommen, als es darum ging, inwieweit die DAAs wirklich einen Fortschritt in der Therapie betreffen. Es gibt natürlich die Studien – auch für eine breite Kohorte von Menschen; da würden Sie wahrscheinlich sagen, das ist wieder eine Modellierung –, die die allgemeine Bevölkerungsletalität vergleichen mit denen, die behandelt worden sind zu unterschiedlichen Stadien, meistens vor der Zirrhose, wo eigentlich gut gezeigt worden ist, dass ich das Überleben verbessere. Gilt das jetzt? Ich meine, das gilt doch indirekt auch für den, den ich jetzt plötzlich finde durch Screening, oder nicht, wenn man sich diese Studien anschaut?

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt bin ich mir nicht ganz sicher, ob ich Ihre Frage wirklich verstehe.

Tilman Sauerbruch: Ich habe keine kontrollierten Studien, aber ich habe Untersuchungen – um noch einmal darauf hinzuweisen –, wo ich an großen Kollektiven zeigen kann: Was passiert jetzt nur hinsichtlich des Endpunktes Überleben, wenn er behandelt wird? – Das ist eine große Kohorte, nicht nur diese Selektionierten. Dann stelle ich dagegen das allgemeine Überleben der Bevölkerung. Diese Studien gibt es. Da sehe ich eine Verbesserung des Überlebens.

Moderator Jürgen Windeler: Klar. Aber die zentrale, um nicht überspitzt zu sagen, beinahe alles entscheidende Frage neben ein paar Randfragen ist ja die: Bringt es etwas, wenn ich diese Therapie, die möglicherweise erfolgversprechend, nutzbringend, wirksam oder was auch immer ist, sozusagen durch ein Screening noch früher mache? Ist das noch effektiver, als wenn ich sie später mache?

Die Diskussion zeigt ja einen Punkt auf: Ich nehme einmal die Daten, die Sie aus dem Register zitiert haben, dass 30 % der Patienten bei Eintrag in das Register – das mag nicht die Erstdiagnose gewesen sein – eine Zirrhose haben; Erstdiagnose wäre noch wesentlich wichtiger. Dann kann man natürlich sagen: Na gut, die sollten sie eigentlich nicht haben, die sollten früher entdeckt und therapiert worden sein, damit sie die Zirrhose gar nicht kriegen. – Dazu wäre es natürlich sehr viel schöner, wenn man Erstdiagnosen hätte und wüsste, wie die Rate der Zirrhosen bei den Erstdiagnosen wäre.

Es ist ein Aspekt für die Sinnhaftigkeit eines Screenings, dass man eine wirksame Therapie hat, aber natürlich auch die Frage, ob es notwendig und sinnvoll ist und mehr Nutzen als Schaden bringt, wenn man diese Therapie früher einsetzt.

Tilman Sauerbruch: Da kommen wir schon zu einem der nächsten Punkte. Darauf noch einmal geantwortet: Es gibt ja jetzt diese Studie „HCV-Eradikationen durch DAAs“, wohlgermerkt nur DAAs, bei einer großen Kohorte aus der Veterans Health Administration – das sind 62.000 Patienten –, und die haben sich nur die DAAs angeschaut und haben sich das HCC-Risiko für Patienten angeschaut, die Zirrhose hatten – und jetzt kommt es –, und für Patienten, die viel früher waren, die also keine Zirrhose hatten. Da finden Sie eine Reduktion des HCC-Risikos nach zwei Jahren bei den Zirrhotikern von 15 % auf 5 % und bei den Nichtzirrhotikern – auch hochsignifikant – von 5 % auf 0 %. Das ist die Vorverlagerung der Therapie. Ich sehe also bei früher Therapie bereits nach zwei Jahren durch die DAAs einen deutlichen Effekt. Beantwortet das Ihre Frage?

Moderator Jürgen Windeler: Darüber muss ich erst einmal länger als 30 Sekunden nachdenken. Das weiß ich nicht.

Tilman Sauerbruch: Das ist ja die Frage: Ich behandle spät, oder ich entdecke früh, behandle früh. Zumindest habe ich diese Stufe drin. Die zeigen, dass ich schon nach zwei Jahren durch eine Behandlung im frühen Stadium einen signifikanten Effekt – das war jetzt HCC – erziele.

Markus von Pluto Prondzinski: Vielleicht dazu noch eine allgemeine Bemerkung, abgesehen davon, dass, wenn Sie uns diese Studie in der Stellungnahme eingereicht haben, wir uns die natürlich anschauen und auch entsprechend würdigen werden. Das nur als allgemeine Vorbemerkung. Denn ich habe gerade nicht vor Augen, um welche Studie es sich da handelt. Deswegen kann ich darauf jetzt nicht konkret eingehen. Aber Sie haben gerade von dem Vergleich Zirrhotiker versus Nichtzirrhotiker gesprochen, und ich nehme an, dass Ihre Aussage früh versus spät sich auf den Vergleich dieser beiden Gruppen bezog, richtig?

Tilman Sauerbruch: Korrekt, ja.

Markus von Pluto Prondzinski: Da haben wir grundsätzlich Zweifel dran, ob man den Vergleich von Personen in verschiedenen Krankheitsstadien – ich formuliere das jetzt einmal so allgemein – heranziehen kann als Proxy für den Vergleich von früher mit später Therapie. Das machen wir im Bericht nicht. Uns ist schon bekannt, dass es in den Studien, die wir im Bericht eingeschlossen haben, die Studien zur Therapievorverlagerung – so nennen wir es ja; das sind im Wesentlichen Zulassungsstudien gewesen zu DAAs –, durchaus die Vergleiche von SVR-Raten bei Personengruppen in verschiedenen Krankheitsstadien gibt. Die haben wir jetzt extra nicht betrachtet, weil wir nicht der Ansicht sind, dass wir aus diesem Vergleich Rückschlüsse ziehen können auf die Ergebnisse, die sich bei einem Vergleich von Personen in früher und später Therapie ergeben hätten.

Tilman Sauerbruch: Herr Windeler, darf ich noch eine Frage stellen?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerbruch, bitte.

Tilman Sauerbruch: Nur zu meinem Verständnis: Warum habe ich da keine indirekte Evidenz dann? – Methodisch, nur um es zu verstehen.

Markus von Pluto Prondzinski: Wenn man Personen in verschiedenen Krankheitsstadien vergleicht, mit der Idee, dass es sich dabei um Personen handelt, die verschieden lange Infektionsdauern aufweisen – das ist ja die Grundidee, wenn ich es richtig verstehe –, dann kann man nicht automatisch davon ausgehen, dass diese Personengruppen sich auch nicht hinsichtlich anderer Merkmale unterscheiden, die mit der Therapieerfolgswahrscheinlichkeit assoziiert sind, zum Beispiel die Veranlagung zur Krankheitsprogression. Personen in höheren Krankheitsstadien haben womöglich die Veranlagung aufgrund bestimmter Merkmale zu einer schnelleren Krankheitsprogression und aufgrund dieser Veranlagung auch eine geringere Therapieerfolgswahrscheinlichkeit. Ich denke da an so etwas wie den Gesundheitszustand oder Alkoholismus, irgendwelche anderen Merkmale.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe den Eindruck, dass wir die Diskussion, die sich auf die Frage der gesonderten Prüfung des Nutzens von Risikogruppen bezog, jetzt erst einmal durchdekliniert haben. – Frau Zimmermann, bitte.

Ruth Zimmermann: Nur noch einmal vielleicht ergänzend: Ich glaube, man muss einfach unterscheiden bei dieser Frage für diesen Tagesordnungspunkt: Schauen wir uns den individuellen Nutzen für den Patienten an – und da gilt sicher alles, was Herr Sauerbruch gerade vorgebracht hat –, also den direkten Nutzen für den Patienten, wenn eine Therapie frühzeitig erfolgt, im Vergleich zu dem bevölkerungsbezogenen Nutzen?

Wenn wir uns den bevölkerungsbezogenen Nutzen angucken, kommen wir zu den Modellierungsstudien, und die betrachten natürlich alles dann: Was bewirkt ein hoher Anteil an Behandelten auf die Senkung der Prävalenz in dieser Population? – Und das sind ja grundlegend unterschiedliche Punkte, und aus diesem Grund ist es, glaube ich, auch schwierig, zu sagen, alle Risikogruppen sind da unserer Meinung nach gleich zu behandeln. Bei Personen, die sich vor langer Zeit aufgrund eines Risikos infiziert haben, wie zum Beispiel durch Blutprodukte – das kommt ja nicht mehr vor in Deutschland –, wird eine Senkung der Prävalenz in dieser Gruppe jetzt nicht eine Senkung der Inzidenz herbeiführen, weil die Inzidenz in dieser Gruppe sowieso quasi schon bei null ist. Das wollte ich nur noch einmal betonen, dass dieser bevölkerungsbezogene Nutzen natürlich auch besonders wichtig ist in Gruppen, in denen wir auch aktuell die Inzidenz senken wollen.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, vielleicht dann auch noch einmal als Ergänzung, dass wir uns üblicherweise für den individuellen Nutzen interessieren und dass wir eben nur in dieser speziellen Situation, auch weil es sich natürlich um Infektionskrankheiten handelt, die einen bevölkerungsbezogenen Nutzen, wie Sie das gesagt haben – also Senkung der

Neuinfektionsrate, Senkung der Prävalenz –, mit in den Blick genommen haben, weil wir das schon in diesem Zusammenhang für einen relevanten Aspekt halten, wenn auch sicherlich den einzigen. Die beiden Dinge haben auch sehr viel miteinander zu tun. Das muss man auch sagen.
– Herr Sauerbruch.

Tilman Sauerbruch: Darf ich dann aber auch noch einmal aus der Diskussion nachfragen. Wenn das Entscheidende der individuelle Nutzen ist und wenn ich einen Effekt zu einem sehr frühen Stadium der Erkrankung sehe, jetzt von der Ausprägung her – wie lange die Infektion ist, wissen wir nicht –, und wenn ich ihn in einem späten Stadium der Erkrankung sehe, dann würde ich ja immer versuchen, das frühe Stadium der Erkrankung auch zu erwischen, oder? Oder ist das unlogisch?

Moderator Jürgen Windeler: Ich weiß nicht, ob es unlogisch ist, aber das hängt doch von sehr vielen unterschiedlichen Dingen ab. Sie können ja auch argumentieren und sagen: Ich sehe einen Effekt im späten Stadium, und ich sehe einen Effekt im frühen Stadium. – Dann kann man aber auch sagen: Warum warte ich nicht bis zum späten Stadium, dann hat der Patient – jetzt vielleicht nicht bei dieser Erkrankung, aber bei anderen Erkrankungen – vielleicht noch zehn Jahre Ruhe und braucht sich nicht mit der Diagnose herumzuschlagen.

Ich glaube, es hat doch sehr viele verschiedene ...

Tilman Sauerbruch: Bloß gibt es konkurrierende Risiken usw. Er kann auch an einem Herzinfarkt sterben.

Moderator Jürgen Windeler: Ich glaube, man muss wirklich mehrere Aspekte angucken, als zu sagen:

Tilman Sauerbruch: Ja, okay.

Moderator Jürgen Windeler: Der entscheidende Punkt hier ist der. – Das ist doch die Frage. Insofern ist die Argumentation, die Sie gerade vorgebracht haben, von zentraler Bedeutung. Was man eigentlich erwarten muss, ist, dass der Nutzen einer frühen Therapie relevant höher ist als der Nutzen einer späten Therapie.

Und noch einmal: Wenn Sie den Bericht lesen, dann stellen Sie zwei Dinge fest. Erstens: Wir haben hierzu keine Studie. Das kann man nun nicht schön finden und kann auch sagen: Das hätten wir lieber anders. – Das ist aber so.

Der zweite Punkt ist: Wir haben in dem Bericht sehr ausführlich beschrieben – ich weiß nicht, ob es jeder so wahrgenommen hat, ehrlich gesagt –, dass es durchaus eine ganze Reihe von nachvollziehbaren, bedenkenswerten, aber vielleicht nicht in letzter Konsequenz nach unseren Methoden belegbaren Gründen gibt, sich mit dem Hepatitis-Screening zu befassen, speziell in Risikogruppen. So ganz habe ich nicht wahrgenommen, dass das, was wir da geschrieben haben, angekommen ist. Aber damit wird sich dann der G-BA auseinandersetzen müssen.

Tilman Sauerbruch: Darf ich noch einmal ganz schnell?

Moderator Jürgen Windeler: Ja, bitte.

Tilman Sauerbruch: Nur noch einmal das Argument der späten Behandlung, es könnte ja genauso günstig sein, spät zu behandeln. Auf einen Punkt möchten wir Sie – vielleicht haben Sie ihn auch wahrgenommen, aber wir wiederholen ihn noch einmal – noch hinweisen: Bei der späten Behandlung habe ich das Problem, dass ich ein fortbestehendes Risiko der Zirrhose habe, selbst wenn ich die Virämie unterbreche, für ein hepatozelluläres Karzinom. Das hätte ich bei der frühen Behandlung nicht. Darauf wollte ich nur noch einmal hinweisen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe den Eindruck, jetzt können wir den Tagesordnungspunkt entspannt schließen, und wir kommen zu:

3.4.6 Tagesordnungspunkt 5: S16-03: Abgrenzung: Impfempfehlung und / oder Screening in Risikogruppen

Sandra Molnar: Jetzt kommt auch zuerst einmal Hepatitis B. Ich beziehe mich auf eine Anmerkung in einer Stellungnahme, die darauf abzielte, dass wir ein Screening in Risikogruppen empfehlen sollten. Darauf wird auch Bezug genommen im Diskussionspapier zum Check-up 35. Ich bin sicher, dass das im Raum bekannt ist. Auch in diesem Diskussionspapier werden Risikogruppen benannt. Ich führe sie noch einmal kurz auf: Angehörige von Hepatitis B-Patienten, MSM, Personen, die aus Ländern mit Hochprävalenz immigrieren, und Patienten, die Bluttransfusionen vor 1970 erhalten haben. In der Stellungnahme werden dann noch weitere Risikogruppen aufgeführt: Schwangere und Patienten, die vor einer immunsupprimierenden Therapie stehen. Schwangere können wir außen vor lassen, denn für sie gibt es schon eine Screening-Empfehlung auf Hepatitis B.

Die Intention meiner Frage ist jetzt: Für alle diese Risikogruppen, die ich gerade aufgezählt habe, besteht schon eine Impfempfehlung, und zwar schon länger. Inwiefern ist denn da noch ein Screening notwendig, ein Screening auf Krankheit wohlgerne, wenn dort schon eine Impfempfehlung besteht?

Tilman Sauerbruch: Dazu können Sie etwas sagen, oder?

Ruth Zimmermann: Ja.

Tilman Sauerbruch: Die Frage ist, ab wann geimpft wird usw.

Ruth Zimmermann: Genau, die Impfempfehlungen bestehen, wie Sie gesagt haben, für diese definierten Gruppen. Wir wissen aber aus verschiedenen Studien, dass die Impfempfehlung nicht – zu 100 % sowieso nicht – ausreichend umgesetzt wird, insbesondere nicht in Risikogruppen. Dazu haben wir Ihnen wahrscheinlich auch Daten gegeben. Ich war jetzt an dem B-Bericht nicht beteiligt. Das könnten wir sonst noch liefern.

Zur Impfprävalenz zum Beispiel bei Männern, die Sex mit Männern haben, bei Drogengebrauchenden usw. liegen uns genügend Studien vor, die das zeigen, dass die Impfempfehlung nicht ausreichend umgesetzt wird. Seit 1995 besteht die generelle Impfempfehlung bei Kindern, die auch regelhaft umgesetzt wird. Allerdings wissen wir auch, dass wir immer noch nicht bei den gewünschten 95 % Impfabdeckung sind, sondern derzeit, glaube ich, bei 87 % bei den Schuleingangsuntersuchungen. Das heißt, da ist noch immer ein Gap, und dieser Level ist auch seit Jahren gleich. Da scheint sich auch nichts mehr zu tun, trotz Bemühungen. Insbesondere was die Hepatitis B angeht, haben wir einen starken Zustrom, viel Einwanderung, vor allen Dingen aus Ländern mit einer höheren Hepatitis-B-Prävalenz, und diese Kinder sind meistens nicht geimpft. Deswegen ist hier die Impfempfehlung allein sicher nicht ausreichend.

Tilman Sauerbruch: Ich meine, Sie führen das ja selber sehr schön aus in Ihrem Bericht, dass, ich glaube, der Anteil Geimpfter in Deutschland so um die 30 oder 35 % zurzeit ist. Das wissen Sie besser, Frau Zimmermann.

Ruth Zimmermann: Ja, das sind auch schon ältere Daten aus dem Deutschen Erwachsenen-Gesundheits-Survey 2008 bis 2010.

Sandra Molnar: Bei den Erwachsenen, wo noch nicht bei den Kindern geimpft wurde.

Ruth Zimmermann: Genau, da lag, glaube ich, eine Impfdosis vor bei gut 30 % der Erwachsenen.

Tilman Sauerbruch: Gut, das wird natürlich zunehmen, aber wenn ich das richtig sehe, sind ja alle über 35-Jährigen nicht gegen Hepatitis B geimpft, oder? Korrigieren Sie mich.

Ruth Zimmermann: Genau. Ich weiß jetzt gerade nicht, welche ...

Tilman Sauerbruch: Das ist natürlich eine große Gruppe. Weil Sie ja jetzt gezielt danach gefragt haben. Die Risikogruppen, also alle über 35-Jährigen, die in diesen Risikobereich fallen würden, sind nicht geimpft. Die hätten natürlich auch eine Berechtigung, dann getestet zu werden.

Sandra Molnar: Genau, dazu habe ich auf jeden Fall erst einmal eine Rückfrage. Da stellen wir ein Problem fest, dass die Impfempfehlung nicht ausreichend umgesetzt wird. Da stellt sich mir direkt die Frage: Bräuchten wir denn da ein Screening? – Denn ein Screening zielt ja nicht darauf ab, einen ausreichenden Impfschutz zu prüfen, sondern den Krankheitsstatus. Da stellt sich mir als Laie auch die Frage, wenn ich mich in die Rolle einmal hineinversetze: Bräuchten wir dann nicht andere Maßnahmen, um das Impfen voranzutreiben, als ein Screening zu empfehlen, um den Krankheitsstatus festzustellen, andere Public-Health-Maßnahmen, Informationsbroschüren, bessere Aufklärung, einfach diese Sachen, dass wir da am Impfen ansetzen, als wenn wir jetzt auf Krankheit testen? Also einfach nur des Verständnisses wegen.

Jörg Timm: Wenn ich dazu vielleicht etwas sagen darf. Aus meiner Sicht schließt das eine das andere ja nicht aus. Die Impfung macht ja nur Sinn bei denen, die Hepatitis B negativ sind, und bei denen, die bereits eine Infektion haben, macht auch keine Impfung Sinn. Es ist ja auch nicht empfohlen, dass bei denen, die geimpft werden, routinemäßig ein Titer kontrolliert wird, sodass man den Impferfolg auch im Nachhinein erfasst, der dann vielleicht ein Indikator dafür sein kann, dass vielleicht, wenn die Impfung nicht erfolgreich ist, das sogar als Evidenz dafür genutzt werden kann, weitere Untersuchungen zu machen, ob es vielleicht tatsächlich eine Hepatitis B bereits ist.

Also, der Punkt ist: Ich glaube, es ist vollkommen richtig, was Sie sagen. Die Verbreitung der Impfung, gerade in Risikogruppen, muss verbessert werden. Ich glaube aber, dass, zumindest zum aktuellen Zeitpunkt, es auch da natürlich Risikogruppen gibt, für die die Impfung vielleicht wichtig ist, für die sie aber zu spät kommt, und die muss man identifizieren, die HBV-Infizierten in dieser Konstellation.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerbruch.

Tilman Sauerbruch: Sie haben da völlig recht. Es gibt ja die Konstellation, dass man sagt: Ich gehöre in eine Risikogruppe und bräuchte eine Impfeempfehlung, müsste eigentlich auch geimpft werden, wenn ich über 35 wäre, medizinisches Personal zum Beispiel. – Da stimme ich Ihnen ja zu, und dann kommt es, wenn man jetzt da hineingeht und sagt, man möchte das Ganze im Rahmen eines Screenings oder wie auch immer, eines Check-ups erfassen, natürlich ganz entscheidend darauf an, auch abzufragen, ob jemand geimpft ist oder nicht, durch den jeweiligen Arzt oder medizinisches Personal, zu dem er geht. Das wäre in diesem Gesamtkomplex in meinen Augen natürlich schon ganz wichtig, dass man überhaupt strukturiert – das haben wir zum Beispiel in dem Diskussionspapier für den Check-up 35 immer wieder hervorgehoben – abfragt, und da gehört natürlich die Impfung auch dazu.

Sandra Molnar: Das kann ich nachvollziehen. Die deutsche Leitlinie bei Hepatitis B ist ja ziemlich alt, gilt ja auch als veraltet. Da wird gerade noch empfohlen – da werden ja auch diese entsprechenden Risikogruppen angesprochen –, dass dort geimpft werden soll, es wird aber nicht empfohlen, den Impftiter vorher zu bestimmen; denn natürlich wirkt die Impfung nicht mehr, wenn eine Infektion vorliegt. Das ist uns allen klar. Ich möchte dann vielleicht dem Expertengremium, das gerade die Leitlinie bearbeitet, mit auf den Weg geben, vielleicht noch einmal zu überlegen, ob man den Impftiter bestimmt. Das zur S3-Leitlinie.

Zur S1-Leitlinie. Es gibt ja auch eine S1-Leitlinie für die sexuell übertragbaren Krankheiten. Dort wird auch empfohlen, bei Personengruppen, für die eine Impfeempfehlung besteht, also unsere bekannten Risikogruppen, den Impfstatus zu überprüfen. Dann sehe ich da, ehrlich gesagt, nicht die Notwendigkeit eines Screenings. Ich kann verstehen, dass Sie das gerne zusätzlich hätten, um den Krankheitsstatus festzustellen, aber wichtig wäre wirklich ein Voranbringen der Impfeempfehlung, dass man das ein bisschen mehr verbreitet; denn ich bin mir auch sicher, dass nicht allen Risikogruppen bewusst ist, dass für sie eine Impfeempfehlung

besteht und auch eine entsprechende Kostenübernahme durch die GKV möglich ist. Da haben wir einfach eine Lücke. Damit haben wir uns auch intensiv im Vorbericht befasst.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sauerbruch, bitte.

Tilman Sauerbruch: Was das Screening jetzt auch wieder nur heruntergebrochen auf die Risikogruppen betrifft, haben Sie ja recht, wenn man sich auch noch einmal anschaut: Was bringt eigentlich die Hepatitis-B-Virustherapie? – Da haben wir ein viel größeres Problem als bei der HCV, weil wir die Virämie nicht wirklich unterbrechen können, sondern nur herunterdrücken, und weil dann ein fortbestehendes Risiko da ist, dass die Leute doch ein hepatozelluläres Karzinom bekommen. Das ist sehr gut analysiert worden von den Amerikanern. Die Arbeit können wir Ihnen gerne noch einmal schicken; die analog hat das noch einmal gemacht. Die zeigen – die haben sämtliche Studien durchdekliniert – in Bezug auf die Behandlung von Hepatitis-B-Virämie: Was erreiche ich hinsichtlich Überleben, hinsichtlich HCC, hinsichtlich Komplikationen der Leberzirrhose? – Da kommt heraus, wenn Sie sich die ganze Literatur anschauen, dass Sie nur etwas erreichen im Stadium der fortgeschrittenen Fibrose bzw. Zirrhose, induziert durch Hepatitis B. Bei allen anderen kann man es aufgrund der Literatur, die man hat, nicht zeigen.

Jetzt können Sie sagen: Na ja, gut, dann brauche ich kein Screening. Aber jetzt ist die nächste Frage: Wie häufig habe ich eine klinisch inapparente Zirrhose? – Das wäre dann die Kernfrage, wenn man sich nur evidenzbasiert bewegt und auf die Literatur schaut. Mindestens 30 bis 40 %, sagt man, könnten eine Zirrhose haben, wo dann aber schon nachgewiesen ist, dass die Unterdrückung der Virämie wirklich Dekompensation, HCC und auch Überleben beeinflusst. Wie viele Patienten das jetzt sind, das müsste man sich noch einmal anschauen. Aber es gibt schon auch da eine Gruppe, wo man sagen würde, da ist es vernünftig, in einer Gruppe mit erhöhter Prävalenz, mit einer erhöhten A-priori-Wahrscheinlichkeit, immer eine Hepatitis B-Virämie zu screenen, aufgrund der Argumente, die ich gerade noch einmal darzulegen versucht habe. Durch Therapie erreiche ich aber wahrscheinlich nur bei demjenigen etwas, der schon eine Zirrhose hat.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Timm.

Jörg Timm: Was mir nicht ganz klar ist: Sie stellen es jetzt ein bisschen so dar, als ob es entweder das eine oder das andere geben kann, also eine Verbesserung der Impfempfehlung statt eines Screenings. Jetzt frage ich mich so ein bisschen, warum man das nicht miteinander verbinden kann. Das sind ja zwei unterschiedliche Präventionsmaßnahmen, letzten Endes auch mit zwei unterschiedlichen Zielgruppen. Die einen sind die Infizierten, und die anderen sind die nicht Infizierten. Zwischen diesen beiden Gruppen gibt es eigentlich keine Überlappung.

Ich bin voll bei Ihnen, dass man natürlich erst einmal die erste Präventionsmaßnahme, nämlich die Impfung, möglichst effektiv einsetzen muss. Da gibt es eben die Empfehlung nicht nur aus den Leitlinien, sondern auch der STIKO. Ich denke, darin sind die Risikogruppen relativ klar

benannt. Aber ich denke, der zweite Aspekt ist, diejenigen zu identifizieren, die bereits eine chronische Hepatitis B haben, die man mit der anderen Präventionsmaßnahme gar nicht erfasst. Ich verstehe nicht so richtig, warum es entweder das eine oder das andere sein kann. Man kann ja beides, zumindest in der Theorie, miteinander verbinden. In der Praxis auch.

Sandra Molnar: Ich stimme Ihnen erst einmal zu, dass man in der Theorie beides verbinden kann. Wir haben uns explizit mit dem Screening auf Hepatitis B auf Krankheitswert beschäftigt. Natürlich macht die Kombination Sinn. Ich wollte einfach hinterfragen: Wenn aber die eine Maßnahme, die Impfpflicht, leichter vorgebracht werden könnte, dann würde sehr langfristig auf jeden Fall das Screening auf Hepatitis B obsolet werden, und Evidenz haben wir in dem Bereich auch keine. Deswegen wollte ich es einfach noch einmal hinterfragen. – Frau Zimmermann.

Ruth Zimmermann: Noch einmal zur Ergänzung. Ich finde, auch bei Hepatitis B ist gerade noch einmal der bevölkerungsbezogene Blickwinkel wichtig, weil Hepatitis B sehr leicht übertragbar ist, zum Beispiel durch sexuelle Kontakte zwischen Männern und Frauen. Deswegen ist besonders hier der Nutzen eines Screenings zu sehen, dass Personen identifiziert werden, nicht nur wegen des individuellen Nutzens, eines Benefits durch eine Therapie, sondern eben auch, um eine Weiterverbreitung zu verhindern, eine Übertragung auf den Partner zum Beispiel.

Screening versus Impfung sehe ich genau so wie Herr Timm. Natürlich sollte beides miteinander kombiniert stattfinden. Es gibt einfach auch eine Impfskepsis in Deutschland. Wir werden nie die gewünschten Anteile von Personen impfen, nehme ich an. Bemühungen gibt es dazu, und natürlich sollten diese Bemühungen weiter vorangetrieben werden.

Moderator Jürgen Windeler: Es gibt schon ein Argument, warum man eigentlich eines von beidem machen sollte. Eines der Kernargumente für die Einführung von Screening-Maßnahmen ist, dass der durch ein Screening zu identifizierende Zustand, besser gesagt die Krankheit, ausreichend häufig sein muss. Wenn ich anfangen zu impfen – das gilt für HPV ähnlich – und die Inzidenz und die Prävalenz heruntergehen, dann wird die Bevölkerungsinzidenz irgendwann in einen Bereich kommen, wo sich ein Screening schlicht nicht mehr rentiert, um es einmal platt zu sagen.

Das heißt, das einzige Argument, finde ich – und jetzt reden wir nicht von der Therapierbarkeit; das ist ein ganz anderes Argument, das vielleicht noch wichtiger ist –, das man hier ziehen könnte, wäre es, zu sagen: Wir adressieren ein Screening entweder an Bevölkerungsgruppen – Sie haben die Migranten bzw. Flüchtlinge genannt –, von denen wir wissen, dass sie alle nicht geimpft sind, oder aber wir interessieren uns vor einem Screening für den Impfstatus. Denn ein Screening zu machen in einer allgemeinen Bevölkerung, von der die Impfprävalenz immer weiter zunimmt, macht banalerweise immer weniger Sinn. Dann müsste man in dieser Weise versuchen, das zu differenzieren, was man überlegen könnte. Aber ein breites Screening, selbst bei gewissen Impfraten – und, ich glaube, es sind inzwischen deutlich über 30 % –, wird immer

schwieriger zu vertreten sein, um es einmal ganz vorsichtig zu sagen. – Herr Sauerbruch, ist das eine Meldung?

Tilman Sauerbruch: Ja, eine kurze Frage noch einmal. – Ja gut, aber ab einer bestimmten Altersgruppe habe ich dann keinen Impfschutz.

Moderator Jürgen Windeler: Wir erwähnen immer die über 35-Jährigen. Ich bin weit oberhalb dieser Altersgruppe, und ich bin geimpft, und zwar schon lange. Sagen wir einmal so: So ganz stimmt das, glaube ich, nicht mit der Altersgruppe. Ich bin auch nicht geimpft, weil ich zum medizinischen Personal gehöre.

Ich glaube, man müsste eigentlich, wenn man jetzt Impfen und Screening kombinieren wollte – ich kann das vom Konzept her erst einmal verstehen –, dann müsste man banalerweise auch die Konsequenz ziehen und sagen: Diejenigen, die geimpft sind, müssen nicht mehr gescreent werden. – Dann muss ich das aber auch irgendwie feststellen.

Tilman Sauerbruch: Das ist klar.

Moderator Jürgen Windeler: Dann haben wir den TOP, wenn es nicht noch Überlegungen zu weiteren Wortmeldungen gibt, abgeschlossen.

Wir kommen zu:

3.4.7 Tagesordnungspunkt 6: Verschiedenes

Sie hatten schon einen Punkt angekündigt zu „Verschiedenes“. Ich würde gern einen Punkt aus prozeduralen Gründen am Anfang erwähnen.

Es gab jetzt mehrere Vorschläge und insbesondere Angebote, uns noch Publikationen zu schicken, die oftmals in den Stellungnahmen nicht mitgeschickt worden sind, oder ergänzende Daten zu liefern. Ich muss allerdings darauf hinweisen, dass es dafür eine gewisse Dringlichkeit gibt; denn wir sind an Fristen gebunden, und die sind auch nicht ernsthaft verhandelbar. Das heißt, wir haben jetzt Mittwoch. Ich würde die Bitte äußern, dass Sie uns alle Unterlagen, die Sie uns noch schicken möchten – wobei wir die Angebote gern annehmen; das ist nicht die Frage –, bis Ende nächster Woche zukommen lassen. Das ist für die Publikationen, glaube ich, kein Problem. Was die Angebote von konkreten Abfragen zum Hepatitis-Register betrifft – wobei ich meine, mich zu erinnern, dass an offenen Punkten nicht mehr so viel übrig geblieben ist –, ist das vielleicht ambitioniert. Wenn es noch Probleme gibt, dann äußern Sie sich bitte noch einmal. Ansonsten brauchen wir ergänzende Unterlagen, die wir jetzt noch nicht haben, bis spätestens Ende nächster Woche.

Tilman Sauerbruch: Darf ich nur schnell etwas zur Klärung sagen?

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Tilman Sauerbruch: Herr von Pluto, Sie wollten doch eine Mail schicken, oder sollen wir Ihnen das sofort proaktiv schicken?

Moderator Jürgen Windeler: Sie schicken uns bitte proaktiv die Dinge, die heute in dem Gespräch angesprochen worden sind, die Publikationen, die Sie uns noch angekündigt haben. Wie gesagt, wir werden jetzt nicht anfangen, das, was Sie jetzt mündlich vorgetragen haben, mit den vorgelegten Publikationen abzugleichen. Das können Sie besser. Wenn Sie heute Publikationen erwähnt haben, von denen Sie wissen, dass diese noch nicht eingereicht worden sind, dann schicken Sie sie uns bitte noch nach. Sonst brauchen Sie gar nichts zu machen. Dann sind die schon in der Stellungnahme enthalten, und dann können wir selber nachgucken.

Das war mein Punkt. Wer hat jetzt noch Wünsche, unter „Verschiedenes“ Dinge zu thematisieren? – Sie hatten etwas angekündigt, Herr Sauerbruch.

Tilman Sauerbruch: Es geht nur um mein Verständnis des Screeningbegriffs. Das Screening kann man auch herunterbrechen auf diese gesonderten Gruppen? Da stimmt der Begriff Screening immer noch, ja? Wir reden immer von Screening.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, üblicherweise reden wir vom Screening der Allgemeinbevölkerung, wobei wir bei der Allgemeinbevölkerung in jedem Screening, sei es Mammographie oder so etwas, natürlich sofort Einschränkungen auf Risikogruppen machen, indem wir Altersgrenzen festlegen. Selbst beim Check-up 35 gibt es sozusagen Einschränkungen auf Risikogruppen. Das ist von dem Begriff „Screening“ nicht ausgeschlossen, und auch eine weitere Eingrenzung wäre nicht ausgeschlossen, solange ganze Gruppen – und die sozusagen anlasslos – angeguckt werden.

Tilman Sauerbruch: Jetzt noch einmal meine Frage; das war die initiale Frage: Es gibt ja einen Grund, warum der G-BA das jetzt ans IQWiG geschickt hat. Was ist jetzt die generelle Intention dahinter? Geht es um die Frage, ob man Testung auf Hepatitis-B-Virus und Hepatitis-C-Virus zum Beispiel in den Check-up mit hineinnimmt, oder was ist die Intention?

Markus von Pluto Prondzinski: Die Beratungen sind ja eingebettet in die Aktualisierung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie. Insofern liegen Sie da gar nicht so falsch. Was die konkrete Ausgestaltung des Screenings betrifft, so sind wir damit jetzt erst einmal nicht befasst. Der Auftrag an uns lautete, die Bewertung des Nutzens und Schadens eines HCV- oder HBV-Screenings. An der Frage hat der Bericht zunächst einmal Halt gemacht.

Tilman Sauerbruch: Gut, dann ist das eigentlich nicht mehr Ihr – in Anführungsstrichen – „Job“. Denn aus der Diskussion, die wir hier geführt haben, kommt heraus, wie wichtig es ist, dass man wirklich – am Ende ist es ja so, dass der niedergelassene Arzt den Patienten sieht; wer sonst? – strukturiert abfragt, was wir hier diskutiert haben, also Risikogruppen abfragt oder Impfung abfragt. Das scheint mir ein wichtiger Punkt aus der Diskussion heraus zu sein. Aber den müsste man dann wahrscheinlich beim G-BA vertiefen. Das ist methodisch wahrscheinlich nicht wichtig für Sie, darauf hinzuweisen.

Moderator Jürgen Windeler: Wir werden absehbar in unseren Bewertungen und Empfehlungen sicherlich nicht über das hinausgehen, was wir jetzt schon formuliert haben. Dass man sich bei der Frage einer Diskussion um ein Screening in Risikogruppen mit der Frage beschäftigen muss, wie man diese Risikogruppen identifiziert, ist klar. Ob das jetzt der Hausarzt macht oder ob das jemand anderes macht, ist nicht eine Frage, zu der wir uns äußern werden. – So viel dazu.

Noch eine Frage von mir: Gibt es eigentlich zum Check-up-35-Papier auch eine öffentliche Erörterung? Daran würde ich gern teilnehmen.

(Tilman Sauerbruch: Hat schon!)

– Hat schon. Okay, dann habe ich die verpasst.

(Tilman Sauerbruch: Ich glaube, das ist am 19.Juli im Ausschuss!)

Gibt es weitere Fragen? – Herr Flear.

Daniel Flear: Ich würde gern noch auf einen Punkt eingehen, um eine Vorstellung davon zu bekommen. Sie haben eben gesagt, in dem Register landen auch Risikogruppen, also Leute, die eine Risikokonstellation haben. Das heißt, wir müssen davon ausgehen, dass das im Moment reine Zufallsfunde sind, also dass der Arzt dann irgendwie erfährt: „Das ist eine Risikogruppe, und dann mache ich mal den Test“, und der Unterschied zum Screening-Programm wäre dann eben vornehmlich die gezielte Identifikation dieser Gruppe, während das jetzt mehr oder minder zufällig passiert.

Tilman Sauerbruch: Ich bin zu wenig informiert über die Struktur des Registers, wie das zustande kommt. Herr Timm, wissen Sie das? – Die Frage ist ja: Warum schickt einer Daten in das Register, wenn er festgestellt hat, der ist Hepatitis C?

Daniel Flear: Nein, das war nur ein Beispiel. Wann kommt ein Arzt auf die Idee, zu sagen: „Den teste ich jetzt“?

Tilman Sauerbruch: Ja, ja. Das ist die Frage.

Daniel Flear: Weil der zu einer Risikogruppe gehört. Dann muss er es doch entweder aus medizinischer Notwendigkeit machen, weil die Leitlinie ihm das sagt. Dann kann ja der Unterschied zu einem Screening-Programm nur der sein, dass er die Information dann hat und ohne Screening nicht. Oder was ist dann überhaupt der Unterschied?

In dem Moment, in dem ich sage, mit einer bestimmten Risikokonstellation mache ich immer einen Test, dann mache ich ja quasi für diese Risikogruppe ein Screening. Also, der Unterschied zu einem Screening-Programm kann doch dann nur die Identifikation dieser Risikogruppe sein. Verstehe ich Sie da richtig? Oder anders herum gefragt: Denken Sie, dass da eine starke Steigerung möglich ist?

Tilman Sauerbruch: Ich glaube – das müsste ich jetzt prüfen; das weiß ich nicht –, dieses Register zum Beispiel sind ja sehr häufig spezialisierte Ärzte, die mit Risikogruppen zu tun haben, Internisten, die sich mit Lebererkrankungen beschäftigen usw. Entscheidend ist ja, dass, wenn man jetzt sagt, das soll in den Check-up 35, für den Niedergelassenen die Awareness entsteht, zu sagen: Bei dem und dem und dem und dem sollte man einen Test machen. – Das ist aus meiner Sicht der Punkt.

Den Check-up 35 dürfen ja nur Allgemeinärzte und die allgemeinen Internisten machen. Wie viele von denen in dieses Register schicken, das weiß ich nicht. Ich könnte mir vorstellen, die meisten, aber dazu habe ich keine Daten.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Timm.

Jörg Timm: Vielleicht noch einmal unabhängig auch von dem Register. Ich glaube, es ist klar, dass wir natürlich sehr viele noch unentdeckte HCV-Infektionen in Deutschland haben, und Sie haben vollkommen recht: Momentan gibt es Empfehlungen – und ich glaube, dass diese auch von vielen umgesetzt werden –, welche Kollektive untersucht werden sollen. Das sind entweder Risikogruppen, oder es ist anlassbezogen, oder, wie ich eben schon ausführte, es gibt sicherlich auch einen relevanten Anteil, dass es wirklich mehr oder weniger zufällig ist im Rahmen einer Blutspende usw. Aber ich glaube, dass es bisher eben kein wirklich koordiniertes Programm gibt, für diese Idee auch Werbung zu machen. Wenn man das wirklich macht, ist es schon auf jeden Fall möglich, die Zahl der Diagnosestellungen zu erhöhen. Ob das jetzt einen Mehrwert für die Bevölkerung hat, ist eine andere Frage. Deswegen sitzen wir hier zusammen. Ich denke, wenn man für diese Idee Werbung macht und das in Programme integriert, dann wird man die HCV-Diagnosestellung mit Sicherheit deutlich erhöhen können. Wenn man sich Studien anguckt, die im Rahmen des Check-up 35 einmal aufgesattelt wurden, sieht man, dass vielleicht noch 50 % der HCV-Infektionen eben nicht diagnostiziert sind in diesem Zusammenhang, wo es also die Erstdiagnose war. Das ist wahrscheinlich auch eine realistische Größenordnung für die HCV-Infizierten, die wir in Deutschland noch nicht kennen.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das scheint nicht der Fall zu sein.

Dann bedanke ich mich sehr, dass Sie da waren, dass Sie mit uns diskutiert haben, uns in einer Reihe von Punkten, denke ich, sehr geholfen haben, auch mit ergänzenden Daten. Vielen Dank auch dafür, dass Sie sich auch im Vorfeld noch mit ergänzenden Zahlen ausgerüstet haben.

Wir werden den Bericht jetzt fortführen. Deswegen noch einmal die Bitte, uns möglichst zügig ergänzende Informationen zukommen zu lassen.

Ansonsten kann ich Ihnen draußen noch einen Imbiss anbieten und Ihnen jetzt einen schönen Heimweg wünschen. Vielen Dank und eine gute Reise!

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) e. V. (im Namen weiterer Organisationen und Institutionen).....	A 2
A.1.2 – Gilead Sciences GmbH.....	A 12

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) e. V. (im Namen weiterer Organisationen und Institutionen)

Autoren:

- Cornberg, Markus; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) e. V. und Deutsche Leberstiftung
- Dudareva, Sandra; Robert Koch-Institut (RKI)
- Glebe, Dieter; Gesellschaft für Virologie e. V. (GfV)
- Klinker, Hartwig; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)
- Protzer, Ulrike; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e. V. (DZIF)
- Sarrazin, Christoph; Deutsche Leberhilfe e. V.
- Sauerbruch, Tilmann; Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM)

DGVS | Olivaer Platz 7 | 10707 Berlin

An das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Berlin, der 31.05.2018

**Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan S16-03 Version 1.0, - Screening
auf Hepatitis B -**

Sehr geehrter Herr Professor Dr. Windeler,

im Folgenden möchten wir im Namen

- **der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) e.V.,**
- **der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI),**
- **der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM),**
- **der Deutschen Leberhilfe,**
- **der Deutschen Leberstiftung (DLS),**
- **des Deutschen Zentrum für Infektionsforschung e.V. (DZIF),**
- **der Gesellschaft für Virologie (GfV) sowie**
- **des Robert-Koch-Instituts (RKI)**

zum Vorbericht S16-03, Version 1.0 vom 27.04.2018, Screening auf Hepatitis B,
Stellung nehmen:

DER VORSTAND

Olivaer Platz 7
10707 Berlin

Telefon: +49. (0) 30. 31 98 31 50 00
Fax: +49. (0) 30. 31 98 31 50 09
E-Mail: info@dgvs.de
Web: www.dgvs.de

KONTOVERBINDUNG

████████████████████
██
████████████████████

VORSTAND

Prof. Dr. med. F. Lammert
Präsident

Prof. Dr. med. A. Dignaß
Schatzmeister

Prof. Dr. med. W. Schepp
Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. med. S. Faiss
Fort- und Weiterbildung

PD Dr. med. A. Riphaut
Vors. Sektion Endoskopie 2018

Prof. Dr. med. B. Siegmund
Leitlinien und Stellungnahmen

Prof. Dr. med. C. Trautwein
Öffentlichkeitsarbeit

Prof. Dr. med. T. Wehrmann
Sekretär Sektion Endoskopie

Zunächst möchten wir betonen, dass die WHO als eines der Kernziele ausgegeben hat, sowohl die chronische Hepatitis B als auch die chronische Hepatitis C bis 2030 als globale Gesundheitsbedrohung weitestgehend einzudämmen bzw. zu eliminieren. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat mit der „Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen bis 2030“¹ die nachhaltige Eindämmung dieser Infektionskrankheiten ebenso zum Ziel gesetzt. Die Folgen der chronischen Virushepatitis sind Leberzirrhose und das Leberzellkarzinom. Die WHO geht 2017 von mehr als 1,3 Millionen Todesfällen weltweit bedingt durch HBV und HCV Infektionen aus (Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO). Davon sind über 880.000 der Hepatitis B geschuldet. Im Vergleich zu Tuberkulose, HIV und Malaria sind die Zahlen ansteigend und das Leberzellkarzinom ist der fünfthäufigste Tumor weltweit mit ansteigender Inzidenz in vielen Ländern, u.a. auch in Deutschland². Die WHO empfiehlt in ihren Leitlinien zur Testung auf Hepatitis B (und auch C) ein generelles Screening ab einer HBsAg Seroprävalenz von $\geq 2\%$ (WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.)³. Die Empfehlungsstärke wird von der WHO als stark angegeben. Die WHO erkennt an, dass nur eine geringe Evidenz (low quality evidence) für diese Empfehlung vorliegt. Daran wird sich in Zukunft auch vermutlich nichts mehr ändern.

Die HBsAg Prävalenz liegt in Deutschland weit unter 1% (ca.0,3-0,5%)^{4, 5}. Wir stimmen daher mit dem IQWiG Bericht überein, dass ein generelles Screening der deutschen Allgemeinbevölkerung auf Hepatitis B nicht effektiv sein würde. In unserer Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan S16-03, Version 1.0 vom 19.12.2016 haben wir allerdings bereits auf die unbedingte Notwendigkeit eines differenzierten (fokussiertes) Screenings von Risikogruppen hingewiesen. Nun ist ein Fazit des IQWiG Berichts, dass die Empfehlungen aus internationalen Leitlinien für ein Screening in Risikogruppen ohne ausreichende Evidenz und ohne nachvollziehbare Annahmen getroffen worden sind. Mangels aussagekräftiger Evidenz bleibt das Nutzen-Schaden-Verhältnis für ein Screening auf Hepatitis B insgesamt unklar.

Die Evidenzbewertung der im Vorbericht eingeschlossen Studien durch das IQWiG ist sicherlich korrekt. Allerdings möchten wir hervorheben, dass die Studien, die notwendig sind um eine nach IQWiG Kriterien ausreichende Evidenz zu generieren, unseres Erachtens nicht mehr machbar und v.a. ethisch nicht

vertretbar sind! Es wurden nur RCTs als Studientypen zur Therapievorverlagerung in die Untersuchung eingeschlossen. Damit wird die Evidenzlage natürlicherweise stark begrenzt. GRADE hat jedoch vor einiger Zeit guidance für das evidence quality grading von Prävalenzstudien⁶ und Risikofaktorstudien⁷ veröffentlicht. Dort wird festgelegt, dass auch solche Beobachtungsstudien a priori zunächst "high quality of evidence" sind und dann anhand der GRADE-Kriterien heruntergestuft werden können. Würde man diese Methode anwenden, könnten deutlich mehr Studien (wie Beobachtungsstudien, Querschnittsstudien, Kohortenstudien) in die Generierung der Evidenz eingeschlossen werden.

Die AutorInnen des IQWiG Berichts stellen fest, dass die Empfehlungen von WHO und NICE zum HBV-Screening von Risikogruppen im Wesentlichen auf deren Annahme beruhen, dass eine frühere Behandlung von HBV-Infizierten einen Nutzen darstellt (z.B. S. 53, S. 55). Sie stellen allerdings auch fest (S. 7), dass für die Nutzenbewertung keine relevanten Studien vorliegen, weder zum Screening auf Hepatitis B noch zum Vorteil einer frühen Behandlung und somit die notwendige Evidenz fehle, um den Nutzen oder den Schaden eines Screenings auf Hepatitis B – auch beschränkt auf Risikogruppen – auf dieser Basis bewerten zu können. Die Suchkriterien sollten deshalb speziell auf Risikogruppen erweitert werden. Weitere Kriterien zum Nutzen eines Screenings, könnten QALYs oder auch die Kosteneffektivität sein. Zudem sollte auch die Verhinderung von Transmissionen und anderen Symptomen, die im Verlauf einer chronischen Hepatitis B auftreten können ebenfalls als Endpunkte betrachtet werden.

Nachfolgend möchten wir zu den weiteren Schlussfolgerungen (Kernaussagen, S. iv) Stellung nehmen, insbesondere zu der Aussage, dass der therapeutische Nutzen einer frühen HBV Therapie nicht belegt sei. Die AutorInnen gehen in ihrer Stellungnahme allerdings sogar noch weiter und schlussfolgern, dass der Nutzen einer antiviralen Therapie insgesamt nicht belegt sei (z.B. Seite 12: „Aufgrund des unklaren Nutzens einer antiviralen Therapie, ...“; Seite 15: „Der therapeutische Nutzen der antiviralen Therapie ist jedoch nicht belegt.“;). Dieses Fazit halten wir für falsch. Es widerspricht allen nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen, die auf der Basis klarer Evidenz von Experten verfasst wurden, die sich mit der Erkrankung beschäftigen und auch praktische Erfahrung

haben. Eine derartige Botschaft kann zu erheblicher Verunsicherung der behandelnden Ärzten aber auch der Patienten führen.

Die AutorInnen kommen zu diesem Schluss aufgrund einer systematischen Übersicht der AutorInnen Chou et al. aus dem Jahr 2014 [27]. Diese ist allerdings nicht mehr aktuell. Die Bewertung muss sich auf aktuelle Daten wie z.B. in der kürzlich publizierten Leitlinie der American Association for the Study of the Liver (AASLD)⁸ beziehen, die eine evidenzbasierte Analyse der Wirksamkeit der antiviralen Therapie nach GRADE basierend auf der Meta-Analyse von 2016⁹ durchgeführt hat. Somit liegt nach unserer Bewertung und der eines deutschen Expertengremiums, das mit der Überarbeitung der deutschen Leitlinie beauftragt wurde, eine mindestens moderate Evidenz vor, dass die antivirale Therapie bei korrekter Indikationsstellung einen Nutzen hat und patientenrelevante Endpunkte (Morbidity wie Leberversagen, Leberzirrhose und HCC) verhindern kann. Die Verhinderung von HCC und Tod durch effektive NA-Behandlung sind bei Patienten mit Leberzirrhose evident¹⁰⁻¹². Für Patienten ohne Leberzirrhose waren die Nachbeobachtungszeiten (5 Jahre in¹⁰) vermutlich noch zu kurz und es müssen weitere Nachbeobachtungen erfolgen. Placebokontrollierte Studien sind aufgrund der Kenntnis des natürlichen Verlaufs der Infektionskrankheit und der vorliegenden Daten mittlerweile nicht mehr möglich, da sie unethisch sind. Daher muss der Nutzen der Therapie bei Patienten ohne Zirrhose anhand von Surrogatparametern (HBV-DNA, anti-HBe- Serokonversion, HBsAg-Verlust, ALT-Normalisierung und Fibroseverbesserung) beurteilt werden^{8, 13}. Aus verschiedenen zahlreichen Studien wird allerdings indirekt klar, dass das HCC Risiko deutlich erhöht ist, wenn bereits eine Leberzirrhose vorliegt und dann erst behandelt wird^{14, 15}. Diese Studien haben zwar nicht direkt eine frühe mit einer späteren Therapie nach den Standards des IQWiG verglichen. Allerdings, aufgrund der sorgfältigen Analyse vorliegender Studien, die in gültige internationale Leitlinien eingeflossen sind, wird es dazu auch in Zukunft aus ethischen Gründen keine randomisierten, Placebo kontrollierten Studien mehr geben.

Ein weiterer Kritikpunkt umfasst die Darstellung der Resistenzentwicklung bei antiviraler Behandlung der chronischen Hepatitis B mit oral verabreichten Nukleos(t)id-analoga. Hier beziehen sich die AutorInnen des Berichts auf veraltete Daten aus der Verwendung des Wirkstoffs Lamivudin: „Ein wesentliches Merkmal der Therapie ist die frühe Entwicklung von Resistenzen gegen Nukleosidanaloga bei einem hohen Anteil der Patienten. Nach einjähriger Behandlung entwickelte

sich beispielsweise bei bis zu 30%, nach 5 Jahren bereits bei bis zu 74% der Patienten eine Lamivudinresistenz. Eine Resistenz gegen Nukleosidanaloga geht mit einer verminderten Wirksamkeit des Medikaments einher, sodass die Behandlung angepasst und je nach Krankheitsstadium und Begleiterkrankungen variiert werden muss [6].“ (Bericht Seite 11). Lamivudin war eines der ersten oral verabreichbaren antiviralen Medikamente zur Behandlung der Hepatitis B und zeigt insbesondere bei chronischen Hepatitis B Patienten mit hoher Viruslast eine rasche Entstehung von Resistenzen, bedingt durch eine geringe genetische Resistenz-Barriere der Substanz. Daher empfehlen nationale und internationale Leitlinien (auch die bereits erwähnte AASLD Leitlinie⁸) vordringlich die Verwendung der Nukleos(t)id-Analoga Entecavir und Tenofovir als „First-line“ Medikation bei der Behandlung der chronischen Hepatitis B. Beide Wirkstoffe haben eine sehr hohe genetische Barriere gegenüber der Entstehung von viralen Resistenzen, was sich in sehr geringen virologischen Durchbrüchen nach 1, bzw. 5 Jahren unter Behandlung manifestiert.

Auch wenn die AutorInnen korrekt anmerken, dass mehr als 50% der HBsAg positiven Patienten keine Therapieindikation haben und als asymptomatische Virusträger bezeichnet werden können, ist die Diagnose relevant. Im Fall einer Immunsuppression, kann hier rechtzeitig an das Risiko der Hepatitis B Reaktivierung gedacht werden und ggf. eine prophylaktische Therapie durchgeführt werden. Der Endpunkt Hepatitis B Reaktivierung wurde trotz unserer Kommentars zum vorläufigen Berichtsplan S16-03, Version 1.0 vom 19.12.2016 leider nicht berücksichtigt. Hierzu möchten wir auf wichtige Empfehlungen verweisen, die ebenso evaluiert werden sollten^{16, 17}.

Wir schlussfolgern daher, basierend auf den Daten und der Kenntnis der Biologie der chronischen Hepatitis B, dass ein zu spätes Erkennen der HBV Infektion im Stadium der Leberzirrhose von erheblichen Nachteil für den Betroffenen ist und er dann als „Late Presenter“ (Begrifflichkeit abgeleitet von der HIV-Infektion) behaftet mit erheblichem Risiko eines vorzeitigen, durch die HBV-Infektion bedingten Todes, anzusehen ist. Daraus können wir nur ableiten, dass eine frühe Diagnose der HBV Infektion dem Betroffenen nur Nutzen und keinen Schaden bringt.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass der Nutzen eines HBV-Screenings für die Bevölkerung durch eine potenzielle Verhinderung von Neuinfektionen im Bericht

nicht ausreichend dargestellt und durch die Einschränkung auf Drogenabhängige, die möglicherweise eine schlechte Erreichbarkeit und Therapieadhärenz haben könnten, weiter relativiert wird. Durch geeignete Einrichtungen kann der Zugang auch zu schwer erreichbaren Gruppen durchaus geschaffen werden. Darüber hinaus hat ein Großteil der Drogen gebrauchende Personen durchaus regelmäßigen Kontakt mit dem medizinischen System und ist gut erreichbar für Testung, Impfung, und ggf. Therapie¹⁸. In etwa 80% der Personen haben bereits mindestens eine Opioidsubstitutionstherapie hinter sich oder befinden sich aktuell in Substitution.

Die AutorInnen nehmen an, dass durch die Hepatitis-B-Impfung sich die Frage nach einem Hepatitis B Screening langfristig relativieren wird. Es werden jedoch noch Jahrzehnte vergehen bis die Kinder, die in Jahren mit einer guten Impfabdeckung geboren sind, die Bevölkerung in Deutschland zum Großteil formen. Darüber hinaus werden durch z.B. durch Migration immer wieder suszeptible Individuen dazukommen.

Zusammenfassung und allgemeiner Kommentar:

Ein allgemeines Screening der deutschen Allgemeinbevölkerung auf eine HBV-Infektion ist nicht effektiv. Wir stimmen aber mit der WHO Leitlinie überein, dass ein Screening von Risikogruppen mit erhöhter Prävalenz sinnvoll ist. Diese Position hat die DGVS gemeinsam mit vielen anderen Fachgesellschaften bereits im Diskussionspapier „Check-up 35 Untersuchung – eine Diskussion“ der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (http://www.dgim.de/fileadmin/user_upload/PDF/Publikationen/DGIM_check_2018.pdf, S. 14/15) vertreten. Die Evidenz ist nach den methodischen Vorgaben des IQWiG zwar gering, es ergeben sich dennoch eine Reihe von plausiblen Argumenten für eine Screening bei Risikogruppen:

1. Partner und Angehörige eines Patienten mit einer HBV-Infektion können geimpft werden, sofern sie noch nicht infiziert wurden. Damit können weitere Infektionen verhindert werden.
2. Schwangere können bei Indikation frühzeitig antiviral behandelt werden, damit die vertikale Transmission trotz aktiv/passiver Impfung des Kindes verhindert wird.

3. Bei leitliniengerechter Behandlungsindikation ist die frühzeitige Therapie wichtig, da bei einem späteren Therapiebeginn im Stadium der Leberzirrhose trotz Einleitung einer Therapie ein signifikantes Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms besteht. Die Therapie mit Nukleos(t)idanaloga ist nebenwirkungsarm und kosteneffizient. Jeder Patient mit einer Behandlungsindikation kann prinzipiell behandelt werden.
4. Sollte keine Behandlungsindikation vorliegen, kann ein leitliniengerechtes Monitoring mögliche HBV-Reaktivierungen rechtzeitig aufdecken. Vor Beginn einer immunschwächenden Therapie würde das Screening nicht vergessen werden. Bislang ist das Screening vor einer immunschwächenden Therapie unzureichend, was immer wieder zu schweren HBV-assoziierten Komplikationen führt.
5. Nicht erkrankte und nicht immune Personen aus Risikogruppen können nach STIKO-Empfehlung geimpft werden

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. Marcus Cornberg für die DGVS und die DLS

Prof. Dr. Hartwig Klinker für die DGI

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch für die DGIM

Prof. Dr. Christoph Sarrazin für die Deutsche Leberhilfe

Prof. Dr. Ulrike Protzer für das DZIF

Prof. Dr. Dieter Glebe für die GfV

Dr. Sandra Dudareva für das RKI

Anlagen:

- Literatur
- Formblatt schriftliche Stellungnahme (wird nachgereicht)
- Formblatt IK Anhörung 11-2016e (wird nachgereicht)

Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung. Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen. BIS 2030 – Bedarfsorientiert · Integriert · Sektorübergreifend 2016.
2. Bertuccio P, Turati F, Carioli G, et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality. *J Hepatol* 2017;67:302-309.
3. WHO. WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing - WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. . In: WHO G, ed, 2017.
4. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland: Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie, 2013.
5. Wolfram I, Petroff D, Batz O, et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *J Hepatol* 2015;62:1256-64.
6. Spencer FA, Iorio A, You J, et al. Uncertainties in baseline risk estimates and confidence in treatment effects. *BMJ* 2012;345:e7401.
7. Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, et al. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ : British Medical Journal* 2015;350.
8. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-83.
9. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284-306.
10. Wong GL, Chan HL, Mak CW, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:1537-47.
11. Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2016;36:1755-1764.
12. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017;66:1444-1453.
13. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
14. Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, et al. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2015;64:1289-95.
15. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015;62:363-70.
16. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-244 e3.

17. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-9; quiz e16-7.
18. Bremer V, Cai W, Gassowski M, et al. Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland - DRUCK-Studie: Robert Koch-Institut, 2016.

A.1.2 – Gilead Sciences GmbH

Autoren:

- Dransfeld, Sabine

Stellungnahme zum Vorbericht [S16-03] Screening auf Hepatitis B

1. Hintergrund

In den letzten zwei Jahrzehnten gab es entscheidende Fortschritte in der präventiven und therapeutischen Entwicklung auf dem Gebiet der Hepatitis B. So konnte einerseits die Prävalenz der Erkrankung in der jüngeren Generation durch umfangreiche Impfprogramme deutlich reduziert werden, teilweise bis unter 1%. Andererseits verbessert sich die Behandlung der Patienten, die chronisch an Hepatitis B erkrankt sind, stetig und hat durch die Einführung der Nukleos(t)id-Analoga einen deutlichen Entwicklungsschritt gemacht [1]. Eine vormals zumeist letale Erkrankung wurde nun zu einer mehrheitlich chronischen Erkrankung.

Eine entsprechende Behandlung der CHB sollte möglichst früh und unabhängig vom HBeAg-Status initiiert werden [2-4]. Ziel der Behandlung chronisch erkrankter Hepatitis B-Patienten ist die Verringerung der Mortalität und Morbidität durch die Vermeidung der Progression der entzündlichen Lebererkrankung. Eine vollständige Elimination einer HBV-Infektion kann aufgrund der persistierenden ccc-DNA (covalently closed circular DNA) des Virus bislang nicht erreicht werden [4-6]. Jedoch spricht man von einer funktionellen Heilung, wenn ein vollständiger HBsAg-Verlust auftritt und eine Serokonversion zu anti-HBs stattfindet. Als Folge dessen steigt die Lebenserwartung [7, 8]. Eine klinische Ausheilung (spontan oder unter Therapie), gemessen als HBsAg-Verlust und/oder Serokonversion zu anti-HBs findet jedoch nur in ca. 1-3% aller CHB-Fälle pro Jahr statt [4].

2. Methoden

Bei den Angaben der Studien zur Screeningkette sowie im Abschnitt A2 Details der Methoden gibt das IQWiG an, dass neben den patientenrelevanten Endpunkten: Mortalität, Morbidität, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität, relevante Daten zu Hepatitis-B-Early-Antigen (HBeAg)-Verlust und -Serokonversion, HBsAg-Verlust und dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) im Sinne einer Senkung der HBV-DNA ergänzend dargestellt werden. Laut IQWiG handelt es sich bei diesen Endpunkten um Surrogatendpunkte, weshalb erst nach dessen Validierung auf die Reduktion der Morbidität und Mortalität der HBV-Infektion geschlossen werden könne.

Gilead sieht die Wirksamkeitsendpunkte serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion sowie HBsAg-Verlust und Serokonversion), virologisches Ansprechen (HBV-DNA) und biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) als direkt patientenrelevant an; diese sind damit auch geeignet, unmittelbar auf die Reduktion der Morbidität und Mortalität der HBV-Infektion zu schließen. Durch die HBeAg-, HBsAg- sowie ALT-Bestimmung kann der klinische Verlauf der CHB dokumentiert werden und demzufolge zeigt sich dadurch direkt der klinische Nutzen eines Medikaments. Die Diagnose der Chronifizierung der Hepatitis-B-Erkrankung sowie die Klassifizierung der chronischen Phasen erfolgt ebenfalls anhand der Bestimmung von HBsAg, HBeAg und HBV-DNA [4]. Im Rahmen klinischer Studien ist des Weiteren eine Erhebung von

langfristigen Morbiditätsendpunkten wie einer Leberzirrhose oder eines HCC strenggenommen nicht durchführbar – derartige Spätfolgen zeigen sich erst im fortgeschrittenen Stadium der CHB, oft erst nach Jahren, und sind somit rein durch die Studiendauer realistischweise nicht erfassbar.

Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion/HBsAg-Verlust und Serokonversion)

Das HBeAg ist als prognostischer Marker etabliert und kennzeichnet das Ausmaß und den Verlauf der viralen Replikation [9]. Eine Serokonversion bei HBeAg-positiven Patienten, d. h. der Nachweis von Antikörpern gegen HBeAg (anti-HBe) kann mit einer spontanen Verbesserung der Erkrankung einhergehen, insbesondere mit einer verringerten HBV-DNA-Replikation sowie der Normalisierung des ALT-Serumspiegels. Oft geht eine Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe einer klinischen Heilung der chronischen Erkrankung (inklusive HBsAg-Verlust) voraus [2] und ist somit mit verbesserten Überlebenschancen und einer geringeren Morbidität assoziiert [10]. Anti-HBe ist demnach ein Marker für die immunologische Kontrolle der Infektion und ein Absetzen der Therapie kann in Erwägung gezogen werden. Ob es sich dabei um eine dauerhafte Kontrolle handelt, kann erst nach Beendigung der Therapie festgestellt werden [6]. Alternativ wird inzwischen auch die Weiterführung der Nukleos(t)id-Analoga-Therapie bis zum HBsAg-Verlust empfohlen [4].

Das HBsAg zeigt die Persistenz der Hepatitis-B-Erkrankung an und definiert den Begriff CHB (6 Monate HBsAg-positiv). Eine klinische Ausheilung der CHB (spontan oder unter Therapie) geht mit einem HBsAg-Verlust und/oder Serokonversion zu anti-HBs einher und wird demzufolge als der optimale Endpunkt erachtet [2, 4, 6]. Dies ist jedoch lediglich in 1-3% der Erkrankten pro Jahr der Fall [4]. Von einer schützenden Immunität geht man aus, wenn das Anti-HBs über einen Wert von 10 IU/L ansteigt [2].

In den Leitlinien werden regelmäßige Tests auf HBeAg/HBsAg bzw. anti-HBe/anti-HBs empfohlen [2, 4]. Auch die EMA empfiehlt in klinischen Studien den Test auf HBeAg-Verlust sowie HBsAg-Verlust und Serokonversion, Letztere wertet sie als vollständiges Ansprechen [11]. Bei Erreichen des HBsAg-Verlustes (mit oder ohne Serokonversion) ist ein Absetzen der antiviralen Therapie möglich [4], weshalb dieser einen direkt patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA)

Der HBV-DNA-Spiegel ist seit langem ein anerkannter Marker für die Therapieüberwachung bei der CHB und dessen Erhebung wird daher von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [2, 4, 6, 12-14]. Auch die EMA empfiehlt die Erhebung des Virus-DNA-Spiegels in klinischen Studien [11]. Der Endpunkt Virologisches Ansprechen ist klar mit Mortalitäts- und Morbiditäts-Endpunkten korreliert. So ist die HBV-DNA u. a. als Prädiktor für die Entwicklung des HCC zu sehen [15], welches die Lebenserwartung beeinträchtigt. Eine hohe Viruslast, gemessen anhand der HBV-DNA, stellt einen Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung [6] und insbesondere für das Auftreten einer Zirrhose [10, 12-14, 16, 17] und eines HCC dar [4, 12-15, 17]. Patienten mit einer anhaltend niedrigen Viruslast (und anhaltend normalen Transaminasen) zeigen eine geringe HBV-assoziierte Morbidität und Sterblichkeit. Eine dauerhafte Senkung der

Viruslast, d. h. eine HBV-DNA unter der Nachweisgrenze, ist somit direkt patientenrelevant und das Ziel der antiviralen Therapie der CHB [2, 4].

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)

Auch das biochemische Ansprechen ist als Marker etabliert [2, 6, 12, 14]. Die Veränderung des ALT-Serumspiegels korreliert mit dem Auftreten einer Zirrhose und eines HCC [13, 15, 17]. Sie gilt als Marker für histologisch nachweisbare entzündliche Prozesse [12]. Bei Veränderung des ALT-Serumspiegels spricht man von einem Risikofaktor für ein HCC [18] sowie erhöhter Mortalität durch HCC und andere Lebererkrankungen [19], weshalb die ALT-Normalisierung als direkt patientenrelevant angesehen wird. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen ebenfalls eine regelmäßige Überwachung der ALT während der Therapie [2, 4, 6, 14, 17]. Auch die EMA empfiehlt die Erhebung der ALT in klinischen Studien [11].

Zusammenfassend sieht Gilead die Wirksamkeits-Endpunkte serologisches Ansprechen (HBsAg-Verlust und Serokonversion/HBsAg-Verlust und Serokonversion), virologisches Ansprechen (HBV-DNA) sowie biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) als patientenrelevant an.

3. Referenzen

1. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(1):16-34.
2. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. AWMF-Register-Nr.: 021/011. 2011.
3. Bedre RH, Raj U, Misra SP, Varadwaj PK. Antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogues in chronic hepatitis B: A meta-analysis of prospective randomized trials. *Indian J Gastroenterol.* 2016;35(2):75-82.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;62(2):370-98.
5. Yuen MF, Ahn SH, Chen DS, Chen PJ, Dusheiko GM, Hou JL, et al. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Disease Revisit and Management Recommendations. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(4):286-94.
6. World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.
7. Liaw YF. Impact of therapy on the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2013;17(3):413-23.
8. Petersen J, Dandri M. Optimal therapy for chronic hepatitis B: hepatitis B virus combination therapy? *Liver Int.* 2015;35 Suppl 1:114-20.
9. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347(3):168-74.
10. Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology.* 2003;37(6):1309-19.
11. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of medicinal products intended for treatment of Hepatitis B 2006. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003462.pdf.

12. Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S166-73.
13. Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6262-78.
14. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
15. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65-73.
16. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006;130(3):678-86.
17. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.
18. Kim EJ, Yeon JE, Kwon OS, Lee HN, Shin SK, Kang SH, et al. Rapid Alanine Aminotransferase Normalization with Entecavir and Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus-Associated Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016.
19. Orr JG, Thomas R, Stow D, Matthews F, Hanratty B, Jones DEJ, et al. Eleven-year Mortality And Referral Practices Associated With Abnormal Alanine Aminotransferase (ALT) Results. *EASL LiverTree™*. 2016.