Aus der Klinik für Innere Medizin IV:

Nieren- und Hochdruckkrankheiten

(Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

KOMBINATIONSTHERAPIE MIT PEGYLIERTEM ALPHA-INTERFERON UND RIBAVIRIN BEI DIALYSEPATIENTEN MIT CHRONISCHER HEPATITIS C

EFFEKTIVITÄT UND SICHERHEIT DURCH MONITORING DER RIBAVIRINSERUMKONZENTRATION

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

SIMON CERNY

aus Stuttgart

Kiel 2011

1. Berichterstatter:	PD Dr. med. Renders, Klinik für Innere Medizin IV
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Mönig, Klinik für Innere Medizin I
Tag der mündlichen Prüfung:	6. Juni 2011
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	6. Juni 2011
gez.	Prof. Dr. med. Valerius

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Allgemeine Anmerkungen 1

1.2 Epidemiologie der HCV-Infektion bei Dialysepatienten 1

1.3 Risikofaktoren einer HCV-Infektion bei Dialysepatienten 2

1.4 Natürlicher Krankheitsverlauf 3

1.4.1 Natürlicher Krankheitsverlauf bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 3

1.4.2 Natürlicher Krankheitsverlauf bei Dialysepatienten 4

1.5 Die Struktur des Hepatitis C Virus und diagnostische Mittel 5

1.6 Antivirale Therapie 6

1.6.1 Interferon Alpha 7

1.6.2 Ribavirin 8

1.6.3 In Entwicklung befindliche Therapieansätze 9

1.6.4 Erreichbare Therapieerfolge 10

1.7 Ziel der Untersuchung 10

2 Patienten und Methoden 11

2.1 Patienten 11

2.1.1 Richtlinien für die Therapie der Hepatitis C für Dialysepatienten am UKSH, Campus Kiel 11

2.1.2 Ausschlusskriterien für eine Therapie der Hepatitis C bei Dialysepatienten 11

2.2 Therapieschema der chronischen Hepatitis C am UKSH, Campus Kiel 12

2.2.1 Bestimmung der Ribavirin -Plasmakonzentration 12

2.3 Datenerfassung im Rahmen der retrospektiven Untersuchung 13

2.3.1 Datenerfassung vor Therapiebeginn 13

2.3.2 Datenerfassung während der Therapiephase 13

2.4 Statistische Methoden 13
3 Ergebnisse 15
3.1 Patienten 15
3.2 Virologisches Ansprechen 16
3.3 Biochemisches Ansprechen 18
3.4 Therapie mit Ribavirin 19
3.5 Therapie mit pegyliertem Interferon-Alpha-2a 21
3.6 Patientensicherheit 21
3.6.1 Hämoglobin 21
3.6.2 Leukozyten und Thrombozyten 23
4 Diskussion 24
4.1 Bisher publizierte Daten 24
4.2 Virologisches Ansprechen und Patientensicherheit 25
4.3 Aktuelle Therapieempfehlungen 29
5 Zusammenfassung 31
6 Literaturverzeichnis 33
7 Danksagung 39
8 Lebenslauf 40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Flussdiagramm Patientenverlauf

Abbildung 2, Virologisches Ansprechen unter der Therapie

Abbildung 3, Biochemisches Ansprechen während der Therapie am Beispiel ALT

Abbildung 4, Verlauf Ribavirinspiegel und virologisches Ansprechen

Abbildung 5, Ribavirinspiegel in den ersten 12 Wochen: Responder (1, n=15) vs. Non-Responder (0, n=5)

Abbildung 6, Ribavirinspiegel während der 52wöchigen Therapie: Responder (1, n=15) vs. Non-Responder (0, n=5)

Abbildung 7, Verlauf Hämoglobin

Abbildung 8, Verlauf Leukozyten

Abbildung 9, Verlauf Thrombozyten

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Demografische, klinische und biochemische Daten aller Patienten vor Beginn der Therapie

Tabelle 2, Ribavirinserumtalspiegel während der Therapie

Liste der Abkürzungen

AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase

AUC	area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der **W**issenschaftlichen **M**edizinischen Fachgesellschaften
BT	break through
cEVR	complete early virologic response
CI	Konfidenzintervall
DNA	desoxy ribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
Hb	Hämoglobin(konzentration)
HCV	Hepatitis C Virus
HD	Hämodialyse
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
IE	Internationale Einheiten
Ig	Immunglobulin
MHC	major histocompatibility complex
PCR	polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
PD	Peritonealdialyse
Ribavirinspiegel	Ribavirinserumtalspiegel
RNA	riboneucleic acid (Ribonukleinsäure)
SVR	sustained virologic response
UKSH	Universitätsklinik Schleswig-Holstein

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Anmerkungen

Die Hepatitis C unterscheidet sich hinsichtlich der Epidemiologie, der Risikofaktoren und der Durchführung der Therapie bei Dialysepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung. Problematisch ist, dass auch in Schwerpunktzentren nur wenige Dialysepatienten pro Jahr aus verschiedenen Gründen einer Therapie zugeführt werden. Aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Zentrum sind nur wenige verlässliche Studien mit kleinen Patientenzahlen u. A. aus den europäischen Partnerländern für die Therapie der Hepatitis C bei Dialysepatienten publiziert (1), (2), (3), (4), (5). Die aktuellen Empfehlungen zur Therapie der entsprechenden hepatologischen Gesellschaften können damit nur einen empfehlenden Charakter besitzen(6). Dabei ist es für den Nephrologen nicht unwichtig, die Besonderheiten des Krankheitsverlaufes bzw. der Therapie der Hepatitis C bei Dialysepatienten zu kennen, da diese nebenwirkungsreich ist und damit ein hohes Maß an Durchhaltevermögen auch für den Patienten bedeutet. In der vorliegenden Arbeit werden deswegen die aktuellen Therapieerfahrungen bei Dialysepatienten aus Deutschland zusammengefasst dargestellt.

1.2 Epidemiologie der HCV-Infektion bei Dialysepatienten

Auch wenn jeweils nur wenige Dialysepatienten pro Zentrum mit einer aktiven Hepatitis C dialysiert werden, findet sich eine Infektion mit Hepatitis C bei Dialysepatienten häufiger im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) zeigte bei Dialysepatienten eine Prävalenz in der westlichen Welt von 13,5%, welche abhängig vom Land zwischen 2,6%-22,9% variierte (7). Eine erhöhte Prävalenz war assoziiert mit einer langen Dialysedauer, männlichem Geschlecht, dunkelhäutiger Rasse, Diabetes mellitus, eine gleichzeitige Hepatitis B Infektion, eine vorausgegangene Nierentransplantation, Alkohol- bzw. Drogenmissbrauch und die Anzahl der Blutkonserven, welche der Patient bereits bekommen hat (7), (8). In weniger entwickelten Ländern kann die Prävalenz deutlich höher sein, z.B. 75% in Moldawien (9). Aktuell ist die Prävalenz der Hepatitis C Infektion bei Dialysepatienten in den letzten Dekaden, die noch Anfang der 1990er Jahre über 20% betrug, deutlich rückläufig. Der Gründe liegen in den mit dem

vermehrten Einsatz von Erythropoetin zur Therapie der renalen Anämie und den besseren diagnostischen Testverfahren von Blutkonserven (10) (11). Für deutsche Dialysezentren liegen aktuelle Zahlen aus dem Jahre 2002 mit einer Prävalenz von 7% vor, es dominiert dabei der Genotyp 1 mit insgesamt 77,6% der Infizierten Patienten (8).

1.3 Risikofaktoren einer HCV-Infektion bei Dialysepatienten

Zahlreiche Risikofaktoren eine HCV-Infektion bei terminal niereninsuffizienten Patienten sind identifiziert worden:

Patienten mit renaler Anämie müssen häufiger mit Erythrozytenkonzentraten transfundiert werden und es ist gezeigt worden, dass mit der Anzahl der Bluttransfusionen das Risiko einer HCV-Infektion steigt. Gleiches gilt für die Dauer der chronisch intermittierenden Hämodialysetherapie (8), (12).

Die Wahl des Nierenersatzverfahrens spielt dabei auch eine entscheidende Rolle. So ist das Risiko für eine HCV-Infektion an der Peritonealdialyse (PD) signifikant geringer als an der Hämodialyse (HD). In einer prospektiven Studie ist die Inzidenz einer HCV-Serokonversion innerhalb eines Zeitraums von 3 Jahren zwischen beiden Dialyseverfahren verglichen worden: Dabei zeigte sich für die Hämodialyse ein 5,7fach höheres Risiko einer HCV-Infektion im Vergleich zur Peritonealdialyse (0,15 Infektionen/Patientenjahr vs. 0,03 Infektionen/Patientenjahr) (13). Die Gründe hierfür sind vielfältig: Es fehlt zum einen der extrakorporale Blutkreislauf mit dem konsekutiv niedrigeren Risiko einer Kontamination. Gleichzeitig führt der Patient die PD in der Regel selber bei sich zuhause durch und ist dadurch besser vor einer Viruskontamination geschützt. Dass eine HCV-Infektion innerhalb eines Dialysezentrums durch Kontamination übertragen wird, ist durch moderne molekulargenetische Verfahren (heteroduplex tracking analysis) nachgewiesen worden (14). Situationen einer möglichen nosokomialen Infektion sind Blutspritzer, mangelnde Hygiene der Ärzte und des Pflegepersonals, seltener Nadelstichverletzungen (15). Für Deutschland hingegen ist in einer großen multizentrischen Studie der nosokomiale Übertragungsweg durch Vergleich von Nukleinsäuresequenzen bestimmter Regionen (NS5b und Core) ausgeschlossen worden (8). Außerdem ist der Bedarf an Bluttransfusionen bei PD-Patienten

geringer, da die extrakorporalen Blutverluste, welche bis zu 250 ml/Jahr bei HD-Patienten betragen können, wegfallen.

1.4 Natürlicher Krankheitsverlauf

1.4.1 Natürlicher Krankheitsverlauf bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Eine HCV-Infektion verläuft zu Beginn häufig asymptomatisch bzw. oligosymptomatisch. Wenn Symptome bestehen, sind diese meist unspezifisch, es finden sich z.B. Müdigkeit, Übelkeit, oder Gewichtsverlust (16).

Eine Infektion mit HCV führt in 80%-100% der Fälle zu einer Persistenz des Virus im Körper und kann durch Messung der Virus-RNA mittels PCR nachgewiesen werden. 60-80% der Infizierten entwickeln im Verlauf erhöhte Transaminasen (ALT, AST) (16). Die Transaminasen, wie auch die Viruslast korrelieren dabei nur schlecht mit dem Grad der Leberschädigung, so dass zur Therapieentscheidung eine Leberbiopsie ggf. durchgeführt werden kann (17). Der weitere Verlauf kann sehr unterschiedlich sein: Während 70% der Patienten keine oder eine nur mäßiggradige Progression der Hepatitis erfahren, kommt es bei 30% durch die chronische Inflammation zunächst zur Fibrose und später zur Zirrhose der Leber (16). Wie in einer kürzlich gut publizierten Metaanalyse aus 111 Studien hervorging, beträgt die Prävalenz einer Leberzirrhose 20 Jahre nach Infektion mit dem Virus 16% (95%CI 14-19%), und damit weniger als ursprünglich angenommen (18). In diesem Stadium der Erkrankung nehmen Morbidität und Mortalität schlagartig zu: Das Risiko für eine Dekompensation der Leberzirrhose (Aszites, Varizenblutung oder Enzephalopathie) beträgt knapp 4%/Jahr. Das Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms beträgt 1,4%/Jahr. Die 10-Jahres-Überlebensrate sinkt dabei insgesamt auf 79% (19).

Virusparameter wie der HCV-Genotyp und die Höhe der Virämie scheinen keinen wesentlichen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C zu besitzen. Folgende Wirtsfaktoren sind mit einem ungünstigen natürlichen Verlauf, d.h. rascher Fibrosierung und Zirrhoseentwicklung assoziiert:

- Alter des Patienten und Zeitpunkt der Infektion
- männliches Geschlecht

- chronischer Alkoholkonsum
- Ko-Infektion mit HIV und Hepatitis B
- deutlich erhöhte Transaminasen (>3-5 x oberer Normwert)
- Vorliegen einer Steatose
- chronische Dialysepflichtigkeit (s.u.).

Insbesondere das Alter des Patienten besitzt offenbar eine signifikante Bedeutung für die Fibrose-Progressionsgeschwindigkeit. Die Prognoseabschätzung im Einzelfall bleibt jedoch problematisch, da die Fibroseprogression nicht linear verläuft (6).

Ungefähr 38% der mit HCV infizierten Patienten zeigen zudem eine oder mehrere extrahepatische Manifestationen, von denen die gemischte essentielle Kryoglobulinämie mit 56% der Fälle am Häufigsten ist. Weitere extrahepatische Manifestationen sind Non-Hodgkin-Lymphome, die membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN), bei Frauen finden sich gehäuft eine Hashimoto-Thyreoiditis, andere autoimmunologische Erkrankungen und sowie Hauterkrankungen, wie z.B. die Porhyria cutanea tarda (20).

1.4.2 Natürlicher Krankheitsverlauf bei Dialysepatienten

Zur Prognose der HCV-Infektion bei Dialysepatienten existieren nur sehr wenige Daten: In einer Meta-Analyse von über 2300 Dialysepatienten aus überwiegend prospektiven Studien wurde ein 1,57fach höheres Mortalitätsrisiko bei infizierten Patienten im Vergleich zur nicht-infizierten Dialysepopulation gezeigt (21).

Eine Erhöhung der Transaminasen bei Erkrankungsbeginn oder im Verlauf ist bei Dialysepatienten häufiger nicht nachweisbar, obwohl bei 80-90% der HCV-Infektionen histologisch eine chronische Hepatitis gesichert werden kann (6). Zusätzlich finden sich eine geringere Fibrose und/oder Entzündungsgrade in der Leberbiopsie, im Einzelfall werden aber bei einer chronischen HCV-Infektion keine Veränderungen in der Leberhistologie beschrieben. Bis vor kurzem wurde dann die Therapie der Virämie als nicht sinnvoll erachtet und vor Therapiebeginn eine Leberbiopsie empfohlen. In der aktuellen S3-Leitlinie aus dem Jahr 2010 wird neuerdings auch die Therapie ohne vorherige Leberbiopsie empfohlen, da bei nierengesunden Patienten auch in diesem Fall ein positiver prognostischer Verlauf erreicht werden konnte (6). Entsprechende Daten für Dialysepatienten liegen dazu nicht vor.

Liegt eine Fibrose vor, so ist das Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose höher als bei Nierengesunden. Nach den Daten einer aktuellen Metaanalyse beträgt das Risiko der Zirrhoseentwicklung 40% nach 20 Jahren bzw. 60% nach 30 Jahren (18). Die terminale, dialysepflichtige Niereninsuffizienz stellt offenbar eine raschere Fibroseprogression dar (6).

1.5 Die Struktur des Hepatitis C Virus und diagnostische Mittel

Das Hepatitis C Virus wurde im Jahre 1989 mittels Genomanalyse als Ursache der bis dahin unklaren Non-A-Non-B-Hepatitis entdeckt (23). Die Virus-RNA mit insgesamt 9500 Nukleotiden kodiert dabei ein Protein, aus dem das 40-60nm große, lipidumhüllte Virus entsteht. Das Virus wird im Zytosol repliziert und nicht in die Kern-DNA eingebaut und ist somit prinzipiell auch einer eradizierenden Therapie zugänglich. Eine wichtige Eigenschaft des Virus ist die ausgesprochene Heterogenität, welche durch die fehlende Korrekturlesefunktion (sog. proof reading) der Polymerase verursacht ist. Dabei können die während der Virusreplikation entstandenen Fehler nicht korrigiert werden, so dass Mutationen entstehen, die sich einer immunologischen Eradikation entziehen. Auch die Entwicklung eines Impfstoffes wird hierdurch erschwert (24). Neben einer großen Zahl von Quasispezies sind bisher insgesamt 6 Genotypen mit regional unterschiedlichem Vorkommen bekannt; in Europa und Amerika dominiert der Genotyp 1 mit 60-70%, gefolgt von Genotyp 2 und 3. Die zahlreichen Subtypen werden mit dem Suffix a, b, c, ... bezeichnet (25).

Zur Diagnosestellung stehen standardisierte, kommerziell erhältliche Verfahren zur Verfügung. Die HCV-RNA kann mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) quantitativ nachgewiesen werden. Auch die Genotypen werden mittels PCR bestimmt. Zum Nachweis von HCV-Antikörpern (HCV-Ig) eignet sich ein enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), welcher inzwischen in der sog. 3. Generation (ELISA3) erhältlich und aufgrund der hohen Sensitivität (98-99%) als Screeningtest den aktuellen Standard darstellt. Bei immuninkompetenten Patienten (z.B. Dialysepatienten) kann dieser jedoch falsch-negativ ausfallen, so dass bei bestehendem Verdacht auf eine Infektion ein HCV-RNA-Nachweis mittels PCR notwendig ist (8). Es ist bekannt, dass knapp 1% der Dialysepatienten mit Hepatitis C anti-HCV-AK negativ, aber HCR-RNA positiv und damit infektiös sind (8). Der

weniger sensitive aber sehr spezifische Immunoblot sollte bestimmten Fragestellungen vorbehalten bleiben (26), (27).

1.6 Antivirale Therapie

Primäres Ziel einer antiviralen Therapie ist die dauerhafte Elimination des HCV und die Ausheilung der chronischen Hepatitis, um die Progression in eine Leberzirrhose und ggf. in ein hepatozelluläres Karzinom zu verhindern. Weitere Ziele können die Behandlung extrahepatischer Manifestationen, eine Verbesserung der Prognose vor einer geplanten Nierentransplantation (s.u.) oder aber die Beseitigung der Infektiosität z.B. bei einem operativ tätigen Chirurgen sein und sollten individuell berücksichtigt werden (28).

Ungünstige Parameter für den Erfolg einer antiviralen Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin sind der Genotyp 1, eine hohe Viruslast, eine höhergradige Fibrose und eine schlechte Compliance. Für unpegyliertes Interferon wurde dies auch für die Faktoren Genotyp 4, Alter >40 Jahre und männliches Geschlecht gezeigt. Einer terminalen Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Dialyse kommt keine prognostische Bedeutung für den Erfolg oder Misserfolg der Therapie zu (28).

Laut den aktuellen S3-Leitlinien sollte eine chronische Hepatitis C antiviral therapiert werden, erhöhte Transaminasen und/oder Nachweis einer Fibrose sind keine notwendigen Voraussetzungen für eine Therapie (6). Die Lebererkrankung muss jedoch noch kompensiert – im Child-Pugh-Stadium A - sein (Serum-Bilirubin <1,5g/dl, INR >1,5, Serum-Albumin >3,4g/dl, Thrombozyten >75000/µl und Fehlen von Aszites oder einer Enzephalopathie), da Interferon die Erkrankung verschlechtern kann und in einem fortgeschrittenen Stadium kein Einfluss auf die Lebenszeit des Patienten zu erwarten ist (6), (28).

Die Behandlung einer Hepatitis C-Infektion bei Patientin mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz ist bei vielen behandelnden Ärzten immer noch umstritten, da die übliche Therapie mit Interferon bei dieser Patientengruppe mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate verbunden und der natürliche Verlauf der Infektion im Vergleich zu nierengesunden Patienten fälschlicherweise als „günstiger“ eingestuft wird (29). Dem widersprechen allerdings die Daten der aktuellen Literatur. Dialysepatienten besitzen hier eine erhöhte

Morbidität und Mortalität nach HCV-Infektion (21). Unter Abwägung der Ansprech- und Nebenwirkungsraten wird derzeit nicht empfohlen Patienten mit einem Alter > 60 Jahre zu behandeln (30). Anders sieht es bei jüngeren Patienten aus, welche für eine Nierentransplantation vorgesehen sind. Die vorliegenden Daten zeigen, dass bei unbehandelten Patienten nach Nierentransplantation nach einigen Jahren das Risiko eines Post-Transplant-Diabetes mellitus (31) und das Risiko für ein Auftreten von Nicht-HCV-Infektionen steigt. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Progression der Lebererkrankung (32) kommen, wenn auch ein terminales Leberversagen nach Transplantation ein eher seltenes Ereignis darstellt. Die Entwicklung einer Hepatitis-C-assoziierten Transplantatnephropathie ist beschrieben (33). Aus diesem Grund wird die Behandlung von jungen Dialysepatienten, welche auf eine Nierentransplantation warten, empfohlen.

Zwei Substanzen stehen zum aktuellen Zeitpunkt als Therapieoption zur Verfügung: Interferon und Ribavirin. Die Kombination aus beiden Medikamenten ist aktuell bei Nierengesunden der Goldstandard, sofern keine weiteren Kontraindikationen gegen den Einsatz einer der Substanzen sprechen, und wird in den aktuellen Leitlinien auch für Dialysepatienten empfohlen (6).

1.6.1 Interferon Alpha

Natürlich vorkommendes Alpha-Interferon kann von vielen Zelltypen gebildet werden und wird als Antwort auf die Erkennung viraler oder bakterieller Nukleinsäuren sezerniert. Alpha-Interferon aktiviert umliegende virusinfizierte sowie nichtinfizierte Zellen. In diesen Zellen werden dann Proteine gebildet, welche einerseits eine weitere (Virus-)Proteinsynthese in jenen Zellen hemmen und andererseits den Abbau von viraler und zellulärer RNA bewirken. Vermehrt werden MHC-Klasse-I-Moleküle sowie Proteasomen gebildet, welche virusinfizierte Zellen durch T-Lymphozyten (Immunabwehr) leichter angreifbar machen. Alpha-Interferon aktiviert NK-Zellen (natürliche Killer-Zellen), welche der Virus- und Tumorabwehr dienen.

Die therapeutisch nutzbaren Interferone Alpha2a und –Alpha 2b werden rekombinant hergestellt und entsprechen den natürlich vorkommenden Interferonen-Alpha2. Um die Wirkdauer zu verlängern können Interferone mit Polyethylenglykolen konjugiert werden (sog. pegylierte Interferone). Die Halbwertszeit des Standardinterferons wird dadurch von 8

Stunden auf 30-40 Stunden (Peginterfernon-Alpha2b) bzw. 60-80 Stunden (Peginterfernon-Alpha2a) verlängert (34). Pegylierte Interferone sind den Standardinterferonen hinsichtlich der Viruselimination überlegen und werden zudem besser vom Patienten toleriert. Die häufigsten Nebenwirkungen sind grippale Symptome, Übelkeit/Erbrechen, Exanthem/Juckreiz, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Schilddrüsendysfunktion, Depression sowie eine Verschlechterung der Leberfunktion (35), (36). Bei terminaler, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird die Interferontherapie allerdings aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften in dosisreduzierter Form empfohlen (6). Dabei können pegylierte wie nicht-pegylierte Interferone eingesetzt werden (5).

1.6.2 Ribavirin

Ribavirin ist ein Nukleosid-Analogon, welches nach Aufnahme in die Zelle und anschließender Phosphorylierung eine virustatische Aktivität gegen ein breites Spektrum von RNA aber auch DNA-Viren aufweist. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht erforscht (37).

Ribavirin ist oral verfügbar und im wird im Allgemeinen gut toleriert. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Juckreiz, sowie eine hämolytische Anämie, welche in 10-15% der behandelten nierengesunden Patienten eine Dosisreduktion erforderlich macht (38). Dialysepatienten mit einer vorbestehenden Anämie, wie z.B. einer renalen Anämie bei Niereninsuffizienz, sollten deswegen vor Therapiebeginn mittels Erythropoetin und ggf. Eisenpräparaten eine Hämoglobinkonzentration >10g/dl besitzen, um das kardiovaskuläre Risiko unter einer Hämolyse durch Abfall der Hämoglobinwerte so gering wie möglich zu halten.

Die mittlere terminale Halbwertszeit von Ribavirin nach einer Einzeldosis liegt bei nierengesunden im Bereich von 140-160 Stunden. Das Verteilungsvolumen ist sehr hoch und beträgt ungefähr 4500 Liter aufgrund von molekularen Transportmechanismen in Nicht-Plasma-Kompartimente. So beträgt z.B. die Vollblut- zu Plasma-Ribavirin-Konzentration annähernd 60:1. Der Überschuss von Ribavirin im Vollblut liegt in Form von Ribavirin-Nukleotiden - abgesondert in Erythrozyten vor. Bei Mehrfachdosierung kommt es zu einer ausgeprägten Kumulation im Plasma, wobei die AUC_{12h} das 6fache der Einzeldosis beträgt. Nach Einnahme von 2x600mg täglich wurde bei Nierengesunden ein steady state nach etwa

4 Wochen erreicht, wobei Bluttalspiegel von 10-12 µmol/l, entsprechend einer mittleren Plasmakonzentration von 2200ng/ml angestrebt werden (38), (39).

Ribavirin und seine Metaboliten werden renal ausgeschieden. Dies erklärt die massiv verlängerte Halbwertszeit bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz, was eine Dosisanpassung bei Dialysepatienten erforderlich macht. Die Plasmakonzentration von Ribavirin wird dabei durch eine Hämodialyse nicht wesentlich gesenkt (38). Ein steady state von Ribavirin findet sich erst nach ca. 24 Wochen, so dass von einigen Autoren ein Drugmonitoring als sinnvoll angesehen wird, wobei ebenfalls Bluttalspiegel von 10-12 µmol/l angestrebt werden sollen (39), (40). Andere Autoren bevorzugen eine niedrig dosierte Ribavirin-Kombinationstherapie ohne Drugmonitoring (2), (3). Dabei führt eine *Mono*therapie mit Ribavirin nicht zu einer nachhaltigen Viruselimination und zu einer allenfalls minimalen Verbesserung der Leberhistologie (41). Lediglich die *Kombination* mit Interferon Alpha zeigt eine Verbesserung des Therapieerfolgs im Vergleich zur Therapie mit Interferon alleine, so dass sich diese Kombinationstherapie heute weitgehend als Standard etabliert hat (42).

1.6.3 In Entwicklung befindliche Therapieansätze

Wie weiter oben bereits erwähnt, ist die Entwicklung einer Impfung durch die ausgeprägte genetische Variabilität und dadurch entstehende Subspezies des Virus erschwert. Da bei natürlichem Verlauf einer Infektion das Virus normalerweise durch eine CD8+ T-Zell-Antwort bekämpft wird, ist anzunehmen, dass eine Impfung nur dann Erfolg versprechen würde, wenn sie nicht das humorale, sondern auch das zelluläre Immunsystem stimulieren könnte. Zwei Impfstoffe, ein Hepatitis C Immunglobulin (Civavir) und ein DNA-basiertes Vakzin (ChronVac-C; Tripep/Invio Biomedical) werden zurzeit in Studien der Phase II untersucht (43).

In der Forschung weiter fortgeschritten ist man im Bereich der Proteaseinhibitoren. Diese zielen auf HCV-kodierte Proteine, wie z.B. die NS3/4A Serinprotease welche eine große Rolle in der Proteinbiosynthese des Virus spielt. Zwei Substanzen, Telaprevir (VX-950, Vertex) und Boceprevir (SCH503034, Schering-Plough) haben beachtliche Erfolge in den Zulassungsstudien gezeigt und werden in Kürze erhältlich sein (44), (45). Auch Inhibitoren der NS5A-Protease, ein Protein mit bisher ungeklärter Funktion, scheinen wirksam zu sein, wie kürzlich in der Zeitschrift Nature publiziert wurde (46).

Andere Proteaseinhibitoren, sowie Medikamente, welche für die Replikation wichtige Wirts-kodierte Proteine als Angriffspunkt haben, wie z.B. Derivate des Cyclosporin, welches das Protein Cyclophilin hemmt, sind ebenfalls in Entwicklung (47).

1.6.4 Erreichbare Therapieerfolge

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (englisch sustained virologic response, kurz SVR) ist definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem sensitiven Assay mindestens 24 Wochen nach Ende der Therapie (6).

Bei Patienten mit Genotyp 1 und erhaltener Nierenfunktion können mit einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Alpha-Interferon und Ribavirin dauerhafte virologische Ansprechraten von ungefähr 50% erreicht werden. Die Dauer der Therapie richtet sich hierbei nach der Geschwindigkeit des Ansprechens und der Viruslast vor Therapiebeginn und beträgt in der Regel 24-72 Wochen (1). Durch Hinzufügen von Telaprevir als dritten Kombinationspartner können die dauerhaften virologischen Ansprechraten auf 67% gesteigert werden unter Zukauf von mehr Nebenwirkungen (44). Patienten mit Genotyp 2 oder 3 sprechen besser auf die Kombination aus pegyliertem Alpha-Interferon und Ribavirin an. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten liegen hier bei ungefähr 80%. Aus diesem Grund ist eine Therapiedauer von 16-48 Wochen ausreichend (1).

Bei Dialysepatienten finden sich in manchen Studien nach einer Kombinationstherapie noch höhere Ansprechraten (4), unter einer Monotherapie mit Interferon jedoch findet sich eine Ansprechrate von 41% in einer aktuellen Metaanalyse (48).

1.7 Ziel der Untersuchung

In Deutschland stehen Daten bezüglich einer Kombinationstherapie einer Hepatitis C bei Dialysepatienten nur sehr begrenzt zu Verfügung, da nur wenige Patienten pro Zentrum erkrankt sind und viele Dialysepatienten Kontraindikationen für eine Therapie besitzen. Ziel dieser retrospektiven Untersuchung ist es, Ansprechraten einer Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon-Alpha2 und dosisangepasstem Ribavirin bei Dialysepatienten in Korrelation zu den Ribavirinserumtalspiegeln zu setzen und die Nebenwirkungen unter der Therapie zu dokumentieren.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

In die retrospektive Untersuchung wurden Patienten mit einer chronischen Hepatitis C, die mit einer Kombinationstherapie mit Interferon alpha und Ribavirin behandelt wurden, aufgenommen. Eine schriftliche Einwilligung der Patienten für die retrospektive anonymisierte Datenerhebung lag vor.

2.1.1 Richtlinien für die Therapie der Hepatitis C für Dialysepatienten am UKSH, Campus Kiel

Entsprechend der hauseigenen Richtlinien werden Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz im Alter von 18-55 Jahren in Kooperation mit den Kollegen der Gastroenterologie behandelt. Die HCV-Infektion muss seit mindestens 6 Monaten bekannt und durch einen positiven HCV-ELISA Antikörpernachweis, einem positiven HCV-RNA-Nachweis und durch eine Leberbiopsie gesichert sein. Es darf maximal eine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A vorherrschen. Die Hämoglobinkonzentration muss mindestens 10,5 g/dl betragen. Falls notwendig wird eine Therapie mit Erythropoetin begonnen, oder bei vorhandener Erythropoetin-Therapie die Erythropoetin-Dosis vor Therapiebeginn verdoppelt. Die Thrombozytenzahl soll >100.000/µl liegen.

2.1.2 Ausschlusskriterien für eine Therapie der Hepatitis C bei Dialysepatienten

Ausschlusskriterien für eine Therapie im Rahmen des Haustandards sind: Alter unter 18 Jahre oder über 55 Jahre, Koinfektion mit Hepatitis B oder HIV, Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium B oder C, bekannter „Non-Responder“ einer vorausgegangenen Interferontherapie, Alkohol oder Drogenabusus, mangelnde Compliance, Hämoglobin <10,5g/dl, Leukozyten <3000/µl, Thrombozyten <100000/µl, zerebrales Krampfleiden, therapiebedürftige Depression oder Psychose, klinisch manifeste Autoimmunerkrankung, Patienten unter immunsuppressiver Therapie und eine manifeste Hyperthyreose. Bei positivem Nachweis von Autoantikörpern (Schilddrüsen-AK, ANA, SMA, AMA,…) ohne definierte Autoimmunerkrankung, einer Hämophilie oder Therapie mit Phenprocoumon (Marcumar®) wird die Indikation durch die Kollegen der Gastroenterologie abgewogen und ggf. gestellt.

2.2 Therapieschema der chronischen Hepatitis C am UKSH, Campus Kiel

Die Patienten erhalten nach hausinternem Schema pegyliertes Interferon-Alpha-2a (Pegasys®, Fa. Roche) in reduzierter Dosis von 135µg subkutan 1x/Woche (jeweils nach Hämodialyse).

Außerdem erhalten alle Patienten Ribavirin in einer Startdosis von 4x400mg per os, gefolgt von einer Erhaltungsdosierung von 4x200mg/Woche (z.B. 200mg jeweils nach Hämodialyse und zusätzlich 200mg am Wochenende im sog. langen Intervall). Die Dosis wird je nach Ribavirinserumtalspiegel angepasst und soll zwischen 10-12 µmol/l liegen. Geplante Spiegelbestimmungen sollen aufgrund der langen Halbwertszeit monatlich erfolgten, ggf. bei Therapiebeginn häufiger.

Die Therapiedauer richtet sich nach dem vorliegenden Genotyp und dem Ansprechen der Therapie. Für Patienten mit Genotyp 1 oder 4 ist eine 52wöchige Therapiedauer vorgesehen, bei fehlender Response in der 24. Woche wird die Therapie abgebrochen. Im Falle einer Infektion mit dem Genotyp 2 oder 3 ist im Falle eines frühen Ansprechens eine 24wöchige Therapie vorgesehen.

Je nach Verträglichkeit werden die Interferondosis, die Ribavirindosis und die Eryhropoetindosis angepasst.

Als erfolgreiches Therapieende im Rahmen der Auswertung gilt eine anhaltende Virussuppression (engl. sustained viral response, kurz SVR), definiert als eine negative HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende.

2.2.1 Bestimmung der Ribavirin -Plasmakonzentration

Die Bestimmung der Ribavirin-Plasmakonzentration ist kein Routineverfahren und wird nur von wenigen Laboratorien in Deutschland angeboten. Die Analyse erfolgte bei allen Patienten zentral im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Nürnberg Nord mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. high performance liquid chromatography, kurz HPLC) modifiziert nach Granich et al. (49). Das Chromatographiesystem stammte von der Fa. Waters Associates, Milford, Massachusetts. Als stationäre Phase dienten Polypropylen-Minisäulen mit boronathaltigem Polyacrylamid-Gel (Affi-Gel® der Fa. BioRad GmbH, München).

2.3 Datenerfassung im Rahmen der retrospektiven Untersuchung

2.3.1 Datenerfassung vor Therapiebeginn

Folgende Daten wurden soweit vorhanden vor Therapiebeginn erfasst: Alter/Geburtsdatum, Geschlecht, renale Grunderkrankung, Dialysebeginn, Datum der Erstdiagnose der Hepatitis C, Infektionsweg soweit bekannt, histologische Klassifikation nach Knodell und Ludwig, Genotypisierung, HCV-RNA quantitativ und qualitativ, HLA-Typisierung bei Patienten auf der Warteliste zur Nierentransplantation, Vitalzeichen und Komedikation. Folgende Parameter wurden soweit vorhanden erfasst: Blutbild, Retikulozyten, Bilirubin, Transaminasen und Cholestaseparameter, Gesamteiweiß, Albumin, Thromboplastinzeit, aPTT, Elektrolyte, LDH, Haptoglobin, Schilddrüsenwerte, Nierenretentionsparameter, Eisen, Ferritin, Transferrinsättigung, Transferrin, HbA1c, HIV-Test, anti-HCV-Ig, HCV-RNA qualitativ und quantitativ, HBs-AG, anti-HBs-Ig, anti-HBc-Ig, anti-HBe-Ig, Serologie für CMV, EBV und HSV sowie ANA, SMA, ANCA, RF, LKM, AMA, TRAK.

2.3.2 Datenerfassung während der Therapiephase

Während der 52wöchigen Therapie wurden die standardisierten Kontrolluntersuchungen an den Wochen 1, 4, 12, 24 und 52 erfasst. Dazu gehörten die Kontrolle des Blutbildes, der Leberwerte, des Ribavirinspiegels, der Hämolyseparameter und der HCV-RNA quantitativ. Die Daten der Wochen 1, 4, 12, 24 und 52. Ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) wurde durch eine quantitative HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 24 Wochen nach Therapieende definiert. Eine eventuelle Änderung der Ribavirin-, Erythropoetin- oder Interferon-Alpha2a-Dosis konnte aufgrund der Dokumentation analysiert werden.

Zusätzlich wurde der Therapieerfolg (negativer HCV-RNA-Nachweis) soweit vorhanden nach 12 Wochen, zum Therapieende in Woche 52 und bei vorzeitigem Therapieabbruch dokumentiert, dabei wurden Non-Responder als Patienten mit positivem HCV-RNA in Woche 24 definiert. Unerwünschten Nebenwirkungen und stationäre Aufnahmen im Rahmen eines Verdachtes unerwünschten Nebenwirkungen wurden soweit in den Akten erfasst mit dokumentiert.

2.4 Statistische Methoden

Für die Beschreibung und Darstellung der stetigen Merkmale werden der Mittelwert mit Angabe der Standardabweichung oder 95%-Konfidenzintervallen verwendet. Die

kategorialen Merkmale werden durch relative und absolute Häufigkeiten zusammengefasst. Der Vergleich der Ribavirinspiegel in den Gruppen mit Response und Non-Response erfolgt mit dem Chi-Quadrat-Test.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

20 Dialysepatienten, die mit pegyliertem Interferon-Alpha-2a und Ribavirin behandelt wurden, konnten in der Auswertung berücksichtigt werden. Die demografischen und klinischen Daten zu Beginn der Therapie sind in folgender Tabelle dargestellt:

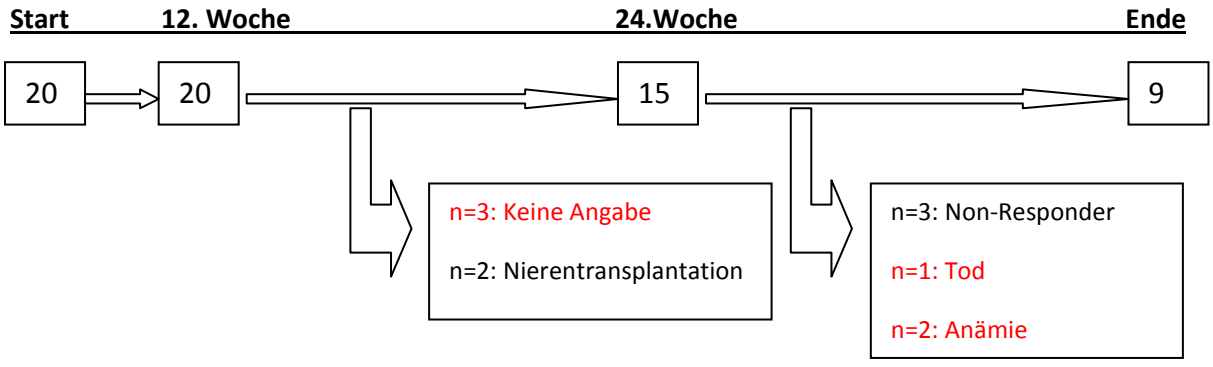
Tabelle 1, Demografische, klinische und biochemische Daten aller Patienten vor Beginn der Therapie

	n=20
Geschlecht	
Männlich	10
Weiblich	10
Alter, Jahre	37,6 ± 10,6
Dauer der chronischen Dialysetherapie, Jahre	4,4 ± 5,0
Erstdiagnose der Hepatitis C vor, Jahren	5,9 ± 4,9
HCV-Genotyp	
1	18 (90%)
2	1 (5%)
4	1 (5%)
HCV-RNA	915.925 ± 1.735.939 IU/ml
ALT (Norm: Frauen 10-35, Männer 10-50)	39,3 ± 29,8 U/l
Hämoglobin, g/dl (Norm: 12-15)	12,2 ± 1,9 g/dl
Leukozyten, /µl (Norm: 4.000-10.000)	6.700 ± 2.500 /µl
Thrombozyten, /µl (Norm:150.000-300.000)	212.000 ± 64.000 /µl

Es sind jeweils die Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt

Insgesamt beendeten 9 Patienten das 52 Wochen dauernde Therapieprotokoll. 11 Patienten brachen die Therapie aus unterschiedlichen Gründen ab:

Abbildung 1, Flussdiagramm Patientenverlauf, in Rot Abbrüche aufgrund *Nebenwirkungen*, n=20. Die in den Kästen angegeben Zahlen geben die Anzahl der Patienten an, welche zum genannten Zeitpunkt noch therapiert werden.



3.2 Virologisches Ansprechen

Bei 14 von den 20 behandelten Patienten lag die HCV-RNA bereits nach 3 Monaten unter der Nachweisgrenze (sog. complete early virologic response, kurz cEVR oder aber auch Standard-Responder). Bei 2 weiteren Patienten konnte dies erst nach 6 Monaten dokumentiert werden (sog. slow response). Ein Patient erlitt einen sog. Durchbruch noch während der 52wöchigen Behandlung, also einen Wiedeanstieg der HCV-RNA *nach* Erreichen einer response (sog. break-through, kurz BT). Zum Behandlungsende fand sich demnach bei insgesamt 15 von 20 Patienten (75%) ein negativer Virusnachweis.

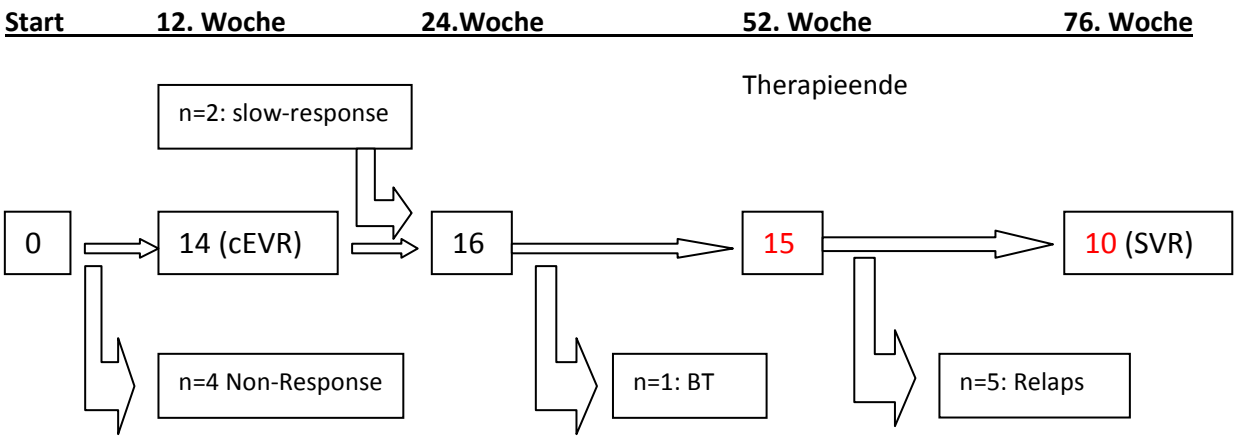
Die 5 Patienten bei denen keine Viruselimination primär gelang (Non-Responder), handelte es sich in 4 Fällen um Patienten mit Genotyp 1, einer davon mit einer sehr hohen Viruslast von >5.000.000 IU/ml. Ein weiter Non-Responder war mit dem Genotyp 4 infiziert. Die Viruslast vor Therapie war bei den Non-Respondern durchschnittlich höher als bei den Patienten, welche auf die Behandlung angesprochen haben (1,1 ± 2,2 Millionen IU/ml vs. 0,9 ± 1,6 Millionen IU/ml). Dies war jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,21).

Eine sustained viral response (SVR), also eine negative HCV-PCR 24 Wochen nach Therapieende, konnte bei 10 der o.g. 15 Patienten dokumentiert werden, d.h. 5 Patienten erlitten einen sog. Relaps. Die SVR-Rate betrug demnach insgesamt 10/20, also 50% (intention-to-treat-Analyse). Betrachtet man die Patienten, welche das Therapieprotokoll vollendet und nicht vorzeitig abgebrochen haben (per-protocol-Analyse), dann haben 6 von 9 Patienten (67%) dauerhaft angesprochen.

Erstaunlicherweise haben aber auch 4 Therapieabbrecher eine SVR erzielen können: Ein Patient hiervon war mit dem Genotyp 2 mit niedriger Viruslast infiziert und schied nur kurz vor Vollendung - des in diesem Fall verkürzten - 24-wöchigen Therapiekurses aufgrund eines Nierentransplantatangebots aus.

Die folgende Abbildung zeigt den Therapieerfolg:

Abbildung 2, Virologisches Ansprechen unter der Therapie (n=20). Die in den Kästen dargestellten Zahlen geben die Anzahl der Patienten an, die zum genannten Zeitpunkt eine HCV-RNA unter der Nachweisgrenze aufweisen.

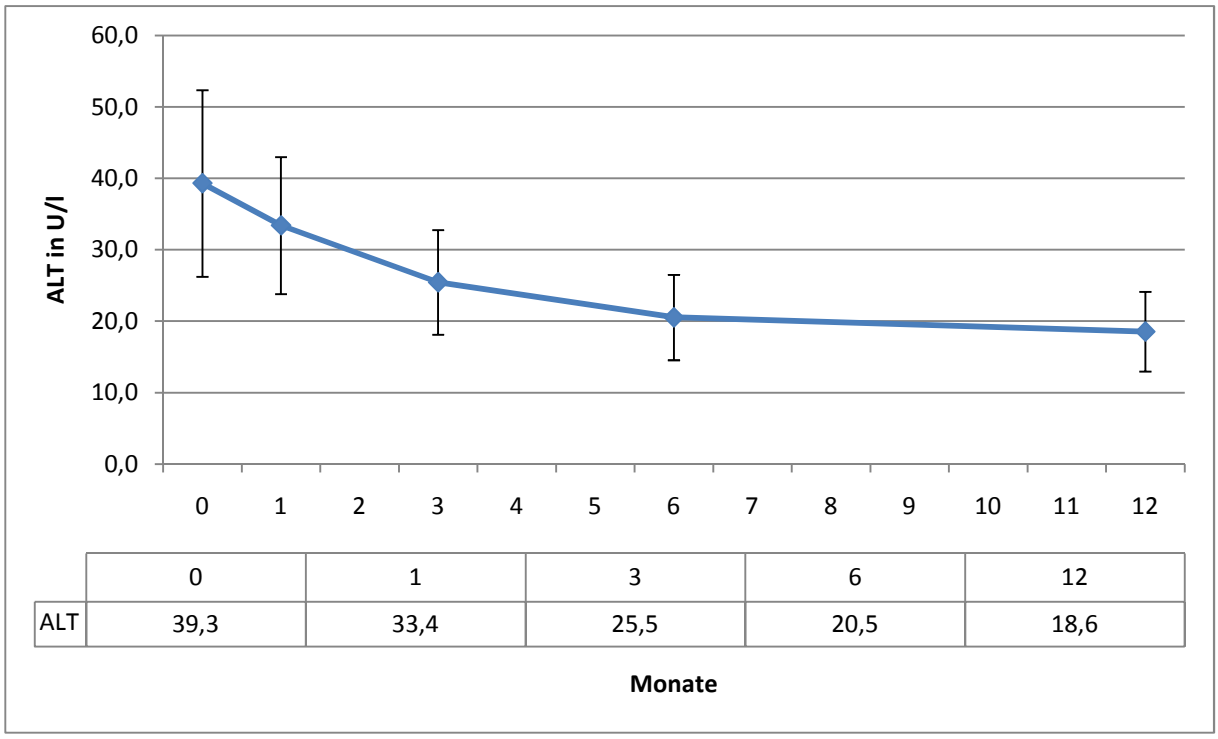


Von den 10 Patienten die eine SVR erzielt haben, wurden in der Zwischenzeit 6 Patienten nierentransplantiert. Einer davon erlitt einen Transplantatverlust aufgrund einer schweren Abstoßung.

3.3 Biochemisches Ansprechen

Die Transaminasen fielen im Verlauf der Therapie sowohl bei den Respondern, als auch bei den Non-Respondern in gleicher Weise ab. Der Verlauf am Beispiel der ALT wurde deshalb im gesamten Patientenkollektiv in folgender Abbildung dargestellt:

Abbildung 3, Biochemisches Ansprechen während der Therapie am Beispiel der ALT, Mittelwerte Fehlerbalken entsprechen dem 95%-Konfidenz-Intervall, n=20



	0	1	3	6	12
ALT	39,3	33,4	25,5	20,5	18,6

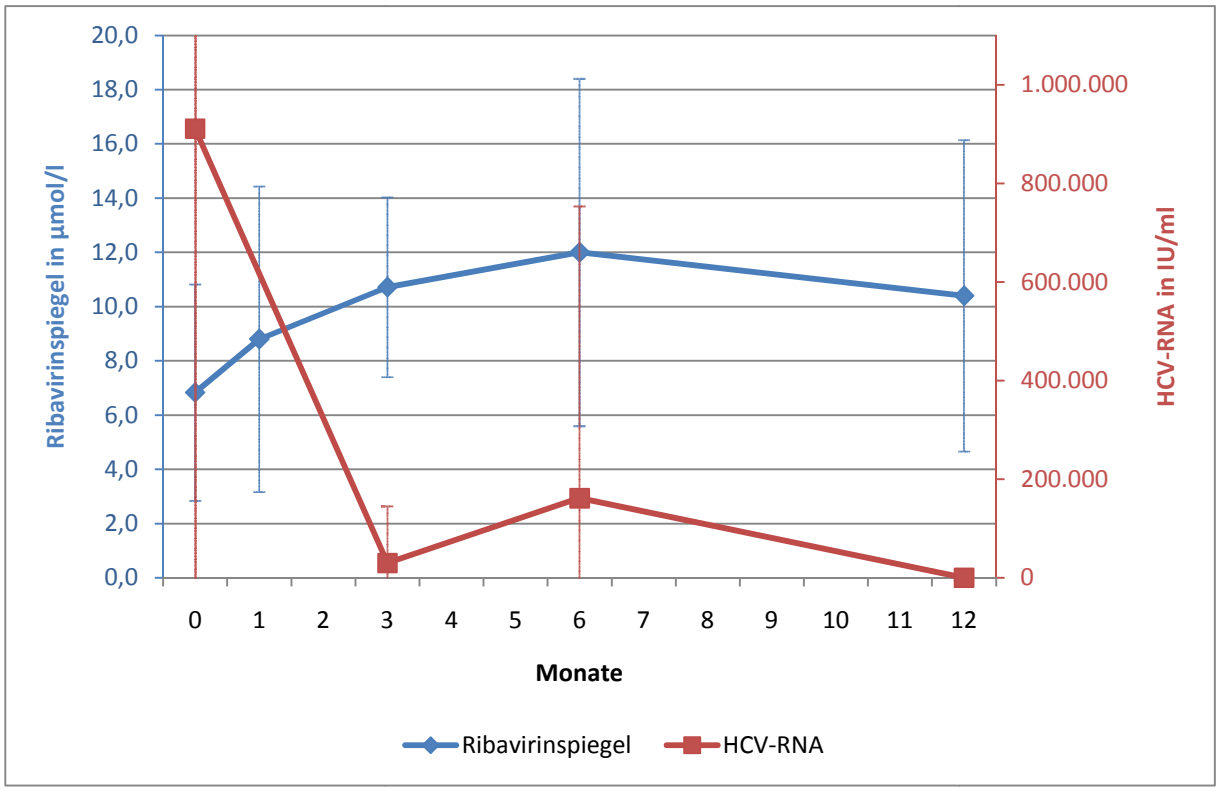
3.4 Therapie mit Ribavirin

Eine Woche nach Therapiestart mit der erhöhten Startdosis von 4x400mg/die, gefolgt von einer Dosis von 4x200mg/Woche lag der Ribavirinspiegel im Mittel (n=20) bei lediglich 6,1 ± 4,0 µmol/l, nach einem Monat bei 9,0 ± 5,4µmol/l. Nach 3 Monaten lag der durchschnittliche Ribavirinspiegel bei 11,2 ± 3,3 µmol/l. Die durchschnittliche Ribavirindosis betrug in der Woche 12 790mg ± 121mg / Woche.

Tabelle 2, Ribavirinserumtalspiegel während der Therapie, Mittelwerte ± Standardabweichung, n=20

Zeitpunkt	1 Woche	4 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	52 Wochen
Ribavirinspiegel µmol/l	6,1 ± 4,0	9,0 ± 5,4	11,2 ± 3,3	13,6 ± 9,2	9,7 ± 5,5

Abbildung 4, Verlauf Ribavirinspiegel und virologisches Ansprechen
Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung, n=20



Desweiteren wurden die Ribavirinserumkonzentration in Abhängigkeit der Zeit und Responder-Status untersucht. Dabei unterscheiden sich die Ribavirinkonzentrationen während der Behandlung zu keinem Zeitpunkt während der Therapie zwischen der Gruppe der Responder, definiert als negativer HCV-RNA-Nachweis nach Therapieende (n=15) und der Gruppe der Non-Responder (n=5).

Abbildung 5, Ribavirinspiegel in den ersten 12 Wochen: Responder (1, n=15) vs. Non-Responder (0, n=5) Fehlerbalken entsprechen dem 95%-Konfidenz-Intervall

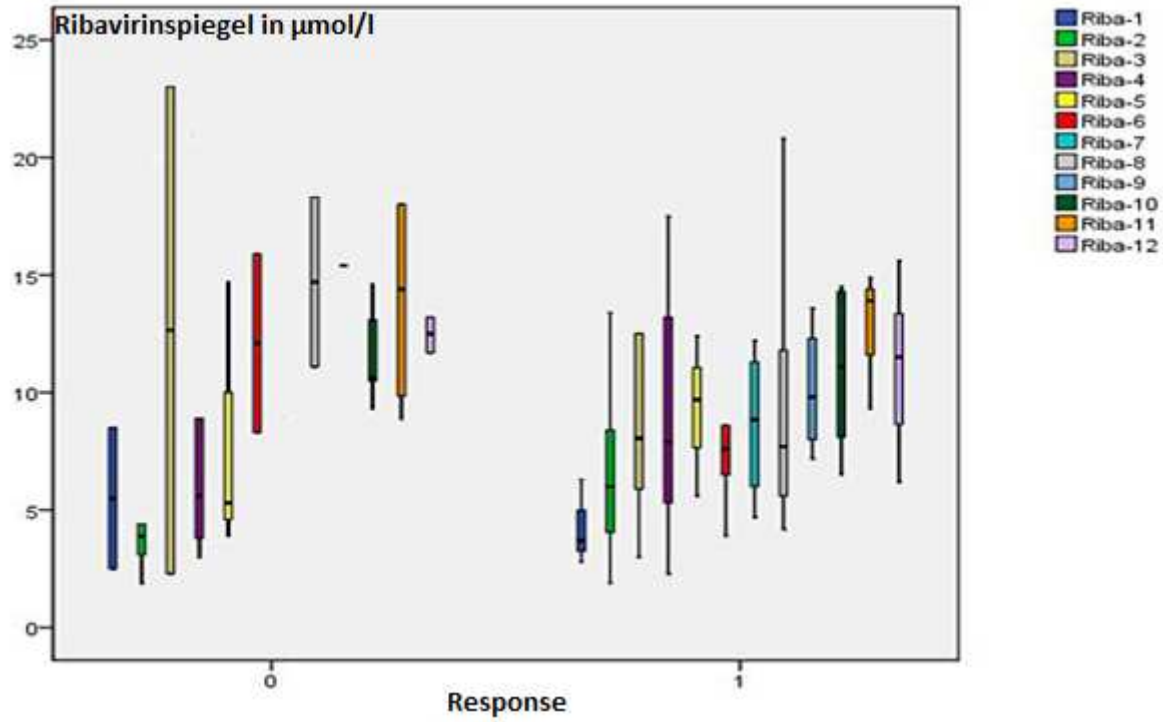
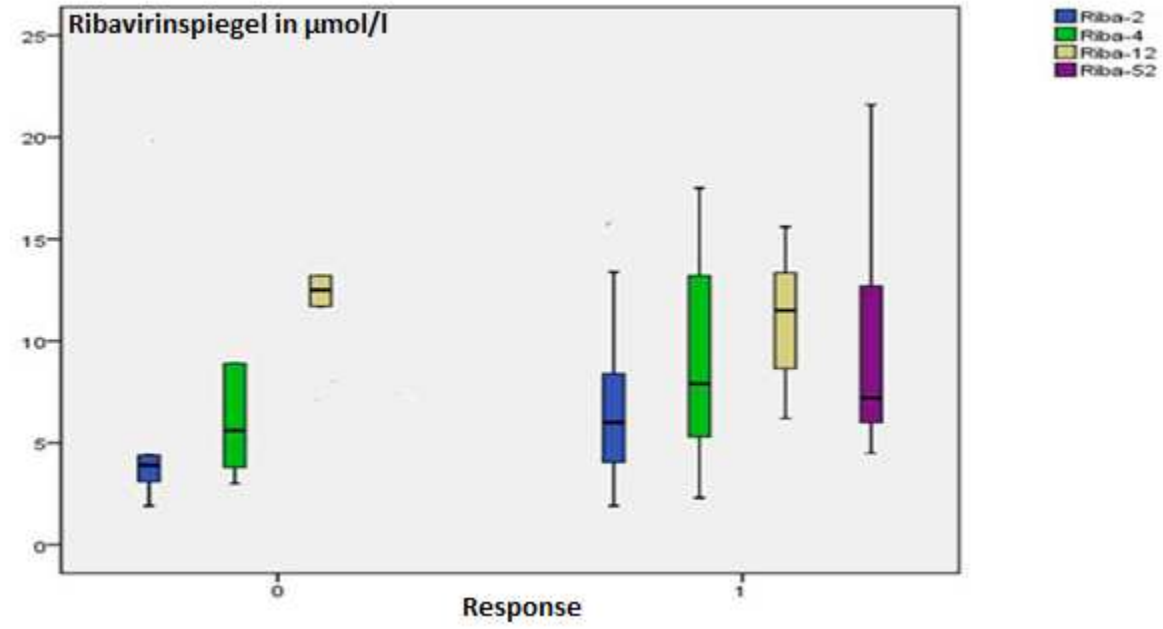


Abbildung 6, Ribavirinspiegel während der 52wöchigen Therapie: Responder (1, n=15) vs. Non-Responder (0, n=5) Fehlerbalken entsprechen dem 95%-Konfidenz-Intervall



Ribavirinspiegel µmol/l	1 Woche	4 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	52 Wochen
- Responder (n=15)	6,9 ± 4,2	9,2 ± 4,9	11,0 ± 3,1	14,2 ± 10,6	9,9 ± 5,8
- Non-Responder (n=5)	6,7 ± 7,5	8,5 ± 7,4	12,5 ± 3,8	11,9 ± 2,1	
p-Wert	1,0	0,553	0,445	0,202	

3.5 Therapie mit pegyliertem Interferon-Alpha-2a

Die Patienten erhielten nach hausinternem Schema pegyliertes Interferon-Alpha-2a (Pegasys®, Fa. Roche) 135µg subkutan 1x/Woche (jeweils nach einer Hämodialyse). Die Dosis musste bei keinem Patienten angepasst werden.

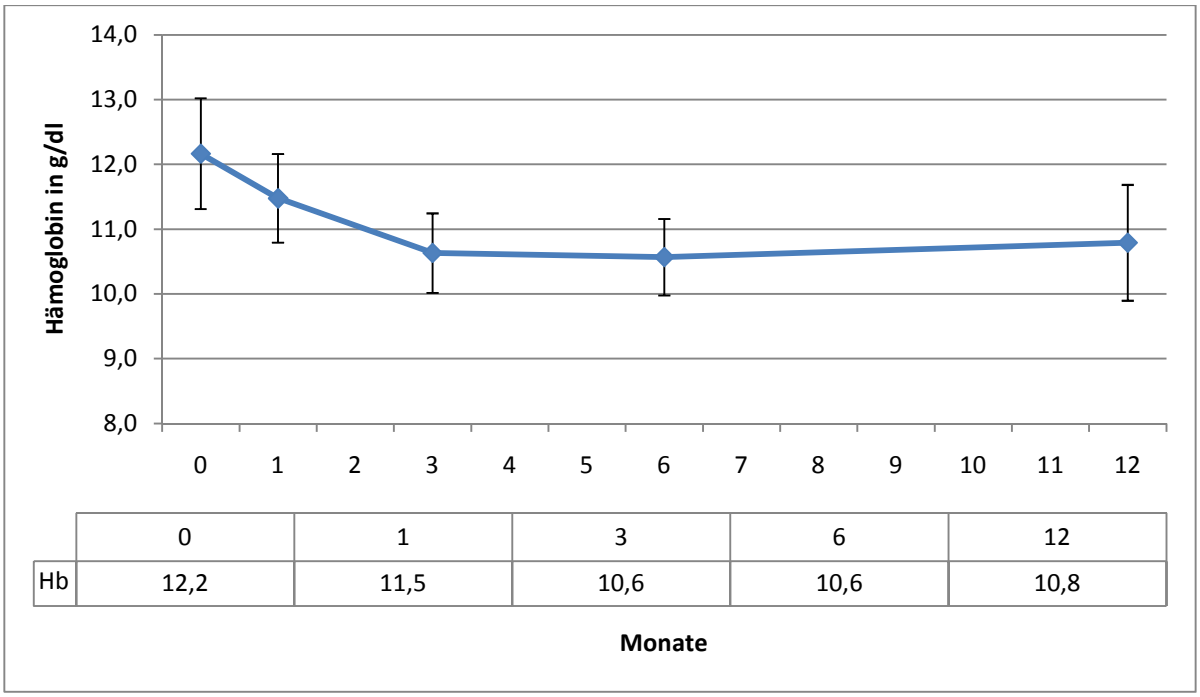
3.6 Patientensicherheit

Von den 20 behandelten Patienten musste *aufgrund von Nebenwirkungen* die Therapie bei insgesamt 2 Patienten abgebrochen werden. Eine weitere Patientin starb während der Therapie. Ein Zusammenhang mit der Therapie bestand nicht. 3 weitere Patienten beendeten die Therapie vorzeitig ohne Angabe von Gründen, obwohl sie nach 12 Wochen gut auf die Therapie angesprochen haben, also bereits eine cEVR erzielt haben. Zusammengefasst betrug die Abbruchquote durch Nebenwirkungen und Tod somit 30% (6 von 20 Patienten).

3.6.1 Hämoglobin

Eine höhere Erythropoetindosis als zu Therapiebeginn war bei allen Patienten erforderlich. Ein Abfall der Hämoglobinkonzentration <9,0 g/dl zu irgendeinem Zeitpunkt während der Therapie konnte bei insgesamt 4 Patienten (20%) dokumentiert werden und wurde nach Ausschluss anderer Ursachen als Nebenwirkung von Ribavirin gewertet. Weitere 5 Patienten (25%) wiesen ein minimales Hämoglobin zwischen 9,0 g/dl und 10g/dl auf, im Durchschnitt betrug die Hämoglobinkonzentration aber > 10g/dl, wie in Abbildung 7 dargestellt. Typischerweise fanden sich keine Hinweise für eine Hämolyse bei Ribavirinspiegeln < 15µmol/l. Das Auftreten einer nicht beherrschbaren Anämie zwang in zwei Fällen (10%) zu einem Therapieabbruch. Eine Hämolyse trat bei nur einem Patienten auf, welcher zu diesem Zeitpunkt Ribavirinspiegel von 23µmol/l aufwies. Die Therapie konnte bei diesem Patienten nach mehrwöchigem Pausieren der Ribavirinmedikation aber wieder aufgenommen werden. Insgesamt waren bei 4 Patienten Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten notwendig.

Abbildung 7, Verlauf Hämoglobin, Mittelwerte Fehlerbalken entsprechen dem 95%-Konfidenz-Intervall, n=20



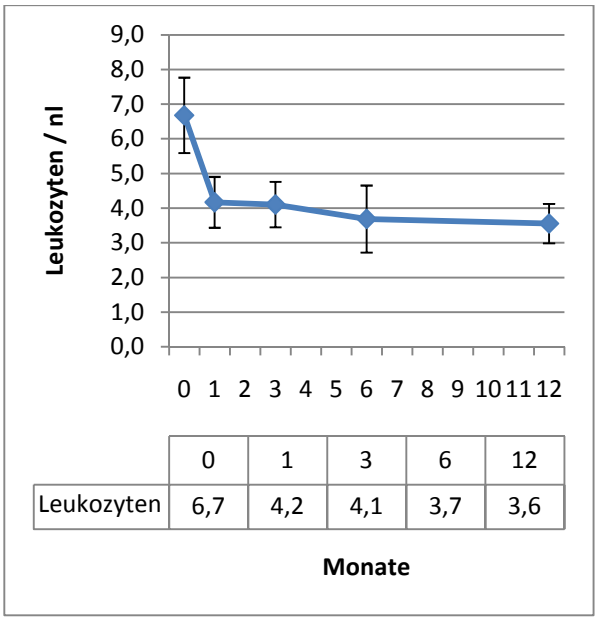
	0	1	3	6	12
Hb	12,2	11,5	10,6	10,6	10,8

3.6.2 Leukozyten und Thrombozyten

Die Leukozyten fielen kurz nach Therapiebeginn signifikant ab, was eine typische Nebenwirkung des Interferons darstellt, und hielten sich danach bei im Mittel bei 4/nl. Therapieabbrüche aufgrund einer Leukopenie bzw. die Notwendigkeit eine Verabreichung von G-CSF wurden nicht dokumentiert und waren nicht notwendig.

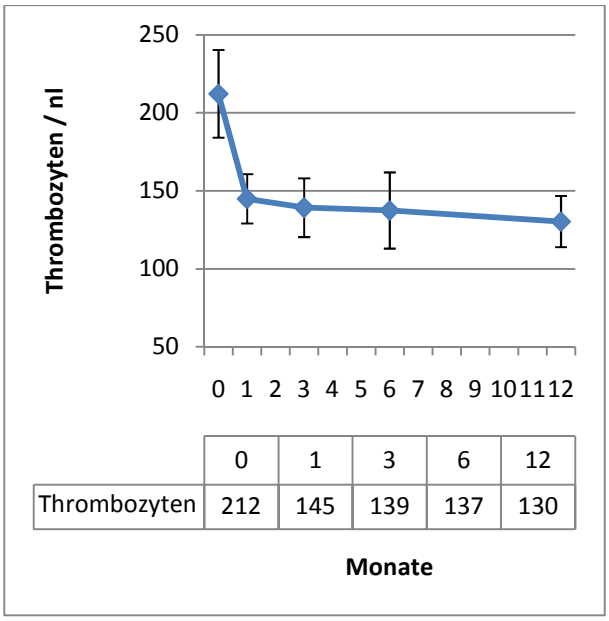
Ein Thrombozytenabfall unter Interferon-Therapie ist ebenfalls beschrieben und führte bei 19 der 20 Patienten zu einer Thrombozytopenie, jedoch nicht unter 90.000/µl. Eine 54jährige Patientin entwickelte - ausgehend von 144.000 Thrombozyten/µl vor Therapiebeginn - eine Thrombozytopenie bis 33.000/µl, wobei maßgeblich eine Campylobacter-Sepsis hierzu ausschlaggebend war. Sie starb an den Folgen der Sepsis und eines retroperitonealen Hämatoms.

Abbildung 8, Verlauf Leukozyten, n=20, Mittelwerte Fehlerbalken entsprechen dem 95%-Konfidenz-Intervall



	0	1	3	6	12
Leukozyten	6,7	4,2	4,1	3,7	3,6

Abbildung 9, Verlauf Thrombozyten, n=20 Mittelwerte



	0	1	3	6	12
Thrombozyten	212	145	139	137	130

4 Diskussion

Die dargestellten retrospektiven Daten bei Dialysepatienten einer antiviralen Kombinationstherapie einer HCV-Infektion stellen die aktuellen Therapieoptionen inklusive des Nebenwirkungsspektrums in Deutschland dar. Die Dissertation veranschaulicht, dass die bei Nierengesunden übliche Kombination mit pegyliertem Alpha-Interferon und Ribavirin auch bei Dialysepatienten eine effektive und auch therapeutisch beherrschbare Option ist.

4.1 Bisher publizierte Daten

Zahlreiche kleine Fallberichte kommen zu einer ähnlichen Schlussfolgerung, Daten mit einer Studienpopulation >10 Patienten wurden aber bisher nur von vier Arbeitsgruppen veröffentlicht:

Im Jahr 2004 berichtete Mousa et al. (3) über 20 arabische Patienten, welche er damals noch mit unpegyliertem Alpha-Interferon und einer festen Dosis von 3x200mg Ribavirin behandelte. 12 Patienten sprachen auf die Therapie an, davon fand sich bei 10 Patienten (50%) eine sustained response. Es wird nur über minimale Nebenwirkungen berichtet.

Hakim et al. (2) behandelte 15 vor allem afro-amerikanische Patienten (davon 13 Patienten mit Genotyp 1) mit pegyliertem Alpha-Interferon 135µg/Woche und langsam einschleichend mit Ribavirin bis zu einer Maximaldosis von 3x200mg/Woche. Ribavirinspiegel wurden dabei *nicht* gemessen, eine Dosisanpassung bzw. ein Pausieren des Medikaments erfolgte bei Auftreten von Nebenwirkungen. Ein frühes virologisches Ansprechen war bei 55% der Patienten zu verzeichnen, allerdings konnte nur bei einem einzigen Patienten (7%) nach 12 Wochen Therapieende eine anhaltend negative PCR dokumentiert werden. 20% der Patienten entwickelten eine schwere Anämie trotz einer erhöhten Erythropoetindosis. 67% der Patienten schieden vorzeitig aus.

Rendina et al. (4) bewies anhand von insgesamt 35 behandelten Patienten (16 Patienten mit Genotyp 1 und 19 Patienten mit Genotyp „Nicht-1“) eine deutlich bessere Effektivität und Sicherheit. Die Patienten erhielten ebenfalls 135µg pegyliertes Alpha-Interferon, jedoch 200mg Ribavirin *pro Tag*. Die Ribavirinplasmakonzentration wurde hier *nur* bei Auftreten einer Anämie gemessen und die Dosis entsprechend angepasst. Die dauerhafte virologische

Ansprechrate betrug exzellente 97% und die Abbruchrate insgesamt 14%. Eine schwere Anämie trat nur in einem Fall auf.

Die jüngste Arbeit stammt von Liu et al. aus dem Jahr 2009 (50). Er behandelte 35 nicht-kaukasische Patienten (25 Patienten mit Genotyp 1 und 10 Patienten mit Genotyp 2), welche nach einer Interferonmonotherapie einen Relaps der HCV-Infektion erlitten hatten, mit pegyliertem Alpha-Interferon und 200mg Ribavirin pro Tag. Die SVR betrug bei Infizierten mit Genotyp 1 52%, bei Patienten mit Genotyp 2 80%. Die Abbruchquote betrug 17%, 3 Patienten (9%) hatten schwere Nebenwirkungen. Bei 74% der Patienten wurde im Verlauf der Therapie eine Anämie dokumentiert, welcher mittels Anpassung der Erythropoetindosis und Reduzierung der Ribavirindosis gegengesteuert wurde. Die Ribavirinspiegel wurden hier nicht bestimmt.

Zusammengefasst kommen die bisher veröffentlichten Studien, wahrscheinlich auch aufgrund unterschiedlicher Genotypen und Bevölkerungsgruppen zu sehr heterogenen Ergebnissen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind im Folgenden diskutiert:

4.2 Virologisches Ansprechen und Patientensicherheit

In der eigenen Arbeit betrug die virologische Ansprechrate bei Therapieende bzw. nach Therapieabbruch insgesamt 75%, das nachhaltige virologische Ansprechen (SVR) lag bei 50%. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den bisher publizierten Daten (3), (50) zwei Arbeiten unterscheiden sich aber:

Bei Hakim et. al sprach nur ein einziger Patient mit Genotyp 2 (7%), nachhaltig auf die Therapie an (2). Bei den Patienten mit Genotyp 1 konnte kein einziger nachhaltiger Therapieerfolg dokumentiert werden. Gründe dafür könnten in den Patientencharakteristika seiner ausgewählten Patienten liegen: So waren fast alle Patienten männlich mit einem durchschnittlichen Alter von 52 Jahren, es lag hauptsächlich der Genotyp 1 vor bei hoher Viruslast. Hinzu kommt, dass überwiegend Afroamerikaner behandelt wurden, bei welchen die Ansprechraten – wahrscheinlich aufgrund eines Polymorphismus nahe einem für die Interferonproduktion wichtigen Gen – bekanntermaßen niedriger als bei Kaukasiern sind (51). Außerdem könnte eine zu niedrige Ribavirindosis mitverantwortlich für das schlechte

Ansprechen sein. So wurde mit der Ribavirintherapie erst 4 Wochen nach Beginn der Interferontherapie begonnen und diese zudem langsam eingeschlichen bis zu einer Maximaldosis von 3x200mg/Woche. Ein Drugmonitoring der Ribavirinspiegel erfolgte nicht. Der Autor beklagte außerdem eine hohe Non-Compliance.

Anders sah es bei Rendina et al. aus, welche eine SVR von 97% angibt (4). Zwar war die Mehrheit der Patienten nicht mit dem Genotyp 1 infiziert, jedoch betrug die SVR auch in der Subgruppe der Patienten mit Genotyp 1 immerhin 94% (15 von 16 Patienten). Ein günstiger Faktor war hier möglicherweise die niedrige Viruslast zu Therapiebeginn von 323.535 ± 223.294 IU/ml. Trotzdem bleibt anzumerken das eine SVR von > 90% auch in den großen Studien an nierengesunden Patienten, welche mit dem Genotyp 1 infiziert sind, nur selten erreicht wurden (1), (6). Die Autorin begründet dies mit vorausgegangenen Beobachtungen, dass *allein* mit der Durchführung einer intermittierenden Hämodialyse im Vergleich zur Peritonealdialyse die Virämie reduziert wird, da die Viruspartikel an der Dialysemembran haften bleiben (52). Dies könnte also ein additiver Effekt sein, der sich allerdings den anderen genannten Studien nicht bestätigte.

Im Vergleich zu einer Monotherapie mit pegyliertem Alpha-Interferon, mit welcher bei Dialysepatienten dauerhafte Ansprechraten von ca. 40-50% erreichbar sind (5), (48) , können durch die Kombination mit Ribavirin also wahrscheinlich bessere Ansprechraten erreicht werden. Eine vergleichende prospektive Studie mit dieser Fragestellung existiert bisher aber nicht.

Für den Therapieerfolg kann das Monitoring des Ribavirinspiegels durchaus nützlich sein, da dieser durch eine zu niedrige Ribavirindosierung gefährdet werden kann, wie ich bei den Daten von Hakim et al. bereits vermutet habe (s.o.). Die eigenen Daten im Rahmen der Untersuchung lassen jedoch keine Spiegel-Wirkungs-Assoziationen zu. Die Messung der Ribavirinspiegel hat sich dabei trotzdem als hilfreich erwiesen und maßgeblich zur Patientensicherheit beigetragen. Trotz der erhöhten Startdosis zur Aufsättigung von 400mg/die an den 4 ersten Behandlungstagen waren die Spiegel nach einer Woche noch unterhalb des therapeutischen Bereichs. Daraus kann geschlossen werden, dass durchaus eine höhere Startdosis bei Dialysepatienten gewählt werden kann. Nach 12 Wochen konnten relativ stabile Ribavirinspiegel zwischen 10 und 12 µmol/l dokumentiert werden, so wie sie

von Bruchfeld et al, derzeit empfohlen werden (40). Höhere Bluttalspiegel (> 17 µmol/l) wurden bei 3 Patienten beobachtet und die Ribavirindosis entsprechend korrigiert. Die benötigte Ribavirindosis zur Aufrechterhaltung der therapeutischen Spiegel war von Patient zu Patient unterschiedlich, und teilweise änderte sie sich auch intraindividual im Verlauf der Behandlung. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass bei einem festen Dosis-Schema bei Dialysepatienten potentiell gefährliche Über- oder Unterdosierungen auftreten können, und somit eine spiegeladaptierte Ribavirindosierung die sicherere Alternative darstellt. Eine Assoziation zwischen Bluttalspiegeln und Ansprechraten konnte jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Da aber mit höheren bzw. körpergewichtsadaptierten Ribavirinspiegeln bessere Ansprechraten bei nierengesunden Patienten nachgewiesen werden konnten (54), könnte ein Drug-Monitoring von Ribavirin ggf. eine Optimierung der interindividuell unterschiedlichen Ribavirindosis pro Patient ermöglichen und wäre auch aus Sicherheitsgründen zu empfehlen. Zusätzlich erscheint eine Verbesserung des Konzeptes der Loadingdosis von Ribavirin, dass in den Leitlinien nicht diskutiert wird, auch aufgrund der Daten aus dieser Arbeit sinnvoll.

Die Abbruchquote *aufgrund von Nebenwirkungen*, d.h. ohne Berücksichtigung der Patienten welche eine Nierentransplantation erhielten und ohne die Patienten mit Non-Response nach 6 Monaten, betrug in dieser Arbeit 30% und deckt sich mit den bisher publizierten Daten.

Eine Anämie zwang in zwei Fällen (10%) zu einem Therapieabbruch, insgesamt zeigen die Daten, dass mit einer höheren Erythropoetindosis die Hämoglobinkonzentration durchaus über 10 g/dl gehalten werden kann (siehe Abbildung 7). Eine milde Hämolyse trat bei einem Patienten auf. In diesem Fall wurde die Ribavirinmedikation für mehrere Wochen pausiert; der Patient konnte danach mit der Kombinationstherapie jedoch fortfahren. Auch hier kann ein Drug-Monitoring von Ribavirin sinnvoll sein, um den Zeitpunkt einer erneuten Wiederaufnahme der Therapie sinnvoll zu begleiten.

Ein Todesfall bedarf einer näheren Betrachtung: Es handelte sich hierbei um eine zum Behandlungsbeginn 54 jährige Frau, bei der seit 27 Jahren eine mesangioproliferativen Glomerulonephritis beschrieben war. Bei der im Alter von 37 Jahren transplantierte Niere fand sich nach 14 Jahren ein Funktionsverlust aufgrund eines Rezidivs der Grunderkrankung mit der Folge eines Transplantatversagens. Kumulativ (vor und nach der Transplantation)

war 6 Jahre lang eine Nierenersatztherapie durchgeführt worden. Als wesentliche Komorbidität lag ein niedrig differenziertes Adenokarzinom des Endometriums vor, welches eine Totaloperation und Chemotherapie mit Carboplatin im Alter von 51 Jahren notwendig gemacht hatte. Bei der Patientin lag eine chronische HCV-Infektion (Genotyp 1b) vor mit einer initialen Virämie von 510.000 IU/ml vor. Zu Beginn der antiviralen Kombinationstherapie war die ALT auf 131 U/l erhöht, die Leukozyten betrugen 4.900/µl und die Thrombozyten 142.000/µl. Die Hämoglobinkonzentration lag im Normbereich. Nach Beginn der Therapie konnte ein gutes Ansprechen (sog. Standard Responder) dokumentiert werden, sowohl virologisch mit nicht messbarer HCV-RNA in Woche 12 und 24, als auch mit deutlich rückläufigen Transaminasen. Die Ribavirinspiegel bewegten sich zwischen 8,3 und 15,4 µmol/l. Nach 24 Wochen waren die Leukozyten auf 2.300/µl, die Hämoglobinkonzentration auf 8,2g/dl und die Thrombozyten auf 51.000/µl abgefallen. Die Therapie wurde fortgeführt und die Erythropoetindosis angepasst. Einen Monat später kam es zu einer Sepsis im Rahmen einer Campylobacter-Enteritis, aggraviert hierdurch zu einem weiteren Thrombozytenabfall auf 33.000/µl und zu einem großen retroperitonealen Hämatom mit Schocksymptomatik, an deren Folgen die Patientin schließlich starb. Auch wenn eine Kausalität mit der Therapie unwahrscheinlich erscheint ist eine strenge Patientenselektion vor Therapiebeginn angezeigt und eine regelmäßige Überprüfung der Laborwerte (unter Anderem Blutbild) zwingend erforderlich.

Was die Therapiesicherheit und Verträglichkeit im Vergleich mit den bisher publizierten Daten angeht, finden sich nur bei Rendina et al. (4) bessere Ergebnisse mit einer Abbruchquote aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen von lediglich 6% (2 von 35 Patienten): Ein Patient entwickelte nach 12 Behandlungswochen eine Anämie mit einer Hämoglobinkonzentration von 5,4g/dl, der zweite Patient eine schwere Dermatitis in Woche 16. Die übrigen Patienten, welche eine Anämie entwickelt haben (insgesamt 74%) wurden mit deutlich höheren Erythropoetindosen behandelt. Der Erythropoetinbedarf stieg dabei von durchschnittlich 12.000-18.000 IE/Woche auf 40.000/Woche an. Bei 11 Patienten (31%) reichte diese Maßnahme nicht aus, so dass die Ribavirindosis reduziert wurde. Die Ergebnisse der Arbeit von Rendina et al. bezüglich der Patientensicherheit erstaunen umso mehr, da die verabreichte Ribavirin-Dosis von Anfang an höher als in der eigenen Untersuchung war und erst bei Auftreten einer schweren Anämie reduziert wurde. Auch die

Patientencharakteristika mit einem Durchschnittsalter von 45,5 Jahren und einer durchschnittlichen Dialysedauer von 9,9 Jahren lassen nicht auf ein wesentlich gesünderes und robusteres Patientenkollektiv schließen.

Anders verhielt es sich bei Hakim et al., bei welchem 67% der Patienten die Therapie aus unterschiedlichen Gründen abrachen. Alle Patienten benötigten höhere Erythropoetindosen um einem Abfall der Hämoglobinkonzentration entgegenzuwirken, bei 3 (20%) trat eine schwere Anämie mit einer Hämoglobinkonzentration <9g/dl auf, so dass die Ribavirinmedikation pausiert bzw. abgesetzt werden musste. Ein Patient starb kurz nach Therapieende, wobei keine Assoziation zur Hepatitis C oder deren Therapie berichtet wird.

Bei Liu et al. betrug die Abbruchquote 17%, auf deren Gründe nicht weiter eingegangen wird. Schwere Nebenwirkungen (Opticusneuritis und interstitielle Pneumonien) traten in 9% auf. Die Anämie war mit erhöhten Erythropoetindosen (15.000 IE/Woche) und Dosisreduktion von Ribavirin bei allen Patienten beherrschbar.

Zusammengefasst ist die Kombinationstherapie mit pegyliertem Alphainterferon und Ribavirin eine Behandlung, welche bei Dialysepatienten im Vergleich zu nierengesunden Patienten mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate und Abbruchrate behaftet ist. Eine schwere Anämie zwingt jedoch nur selten zu einem Therapieabbruch, da mit einer gesteigerten Erythropoetindosis einem Abfall der Hämoglobinkonzentration entgegengewirkt werden kann. Schwere hämolytische Anämien finden sich nur bei deutlich erhöhten Ribavirinspiegeln, sind jedoch mit einem sorgfältigen Monitoring der Ribavirinserumtalspiegel vermeidbar.

4.3 Aktuelle Therapieempfehlungen

In der neuesten S3-Leitlinie (AWMF-Register-Nr.: 021/012) wird eine Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz mit dem Empfehlungsgrad B empfohlen. (6) Andere in der Entwicklung befindliche Therapieansätze stehen für Dialysepatienten derzeit nicht zu Verfügung.

Die eigenen Therapieerfahrungen bestätigen diese Therapieempfehlung. Ergänzend empfehlen wir eine Loadingdosis (mindestens 4x400mg/die) in den ersten 4 Tagen gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 4x200mg/Woche. Auch wenn ein Drug-Monitoring aufgrund

unserer Analysen unter den gegebenen Dosierungen nicht unbedingt erforderlich ist, können im Einzelfall wertvolle Informationen über Über- oder Unterdosierungen gewonnen werden, um so z.B. Hochdosis-Konzepte von Ribavirin zu überwachen, oder um bei Therapiepausen im Rahmen einer Überdosierung den geeigneten Wiedereinstieg der Therapie zu definieren.

5 Zusammenfassung

Die chronische Hepatitis C Virus Infektion erhöht bei Dialysepatienten nicht nur die Morbidität und Mortalität durch eine unter Umständen raschere Entwicklung einer Leberzirrhose im Vergleich zu nierengesunden Patienten, sondern verschlechtert auch das Outcome nach einer Nierentransplantation. Deshalb herrscht allgemeiner Konsens, junge Patienten, welche für eine Nierentransplantation vorgesehen sind, antiviral zu behandeln. Die bei Nierengesunden heute übliche Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon-Alpha und Ribavirin war bei Niereninsuffizienz lange umstritten, da sich die Halbwertszeit von Ribavirin aufgrund des renalen Eliminationswegs deutlich verlängert und es aufgrund der Akkumulation zu Nebenwirkungen, vor allem einer Anämie, kommen kann. Mit einer Interferon-Monotherapie kann bei Dialysepatienten ein dauerhaftes virologisches Ansprechen in lediglich ca. 41% erreicht werden. Ob sich der Behandlungserfolg mit dem Kombinationspartner Ribavirin verbessern lässt und die Auswirkungen auf die Patientensicherheit sollten in der vorliegenden Arbeit an Kaukasiern unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur retrospektiv untersucht werden.

Dazu wurden Dialysepatienten retrospektiv untersucht, die eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon Alpha 2a 135 µg/Woche und spiegelkontrolliertem, dosisangepasstem Ribavirin (Startdosis 4x400mg/Tag für 4 Tage, gefolgt von 800mg/Woche) erhielten und bei denen das virologische Ansprechen und die Verträglichkeit dokumentiert werden konnten.

20 überwiegend mit Genotyp1 und hoher Viruslast infizierte Patienten konnten in der Auswertung berücksichtigt werden. Bei 15 (75%) Patienten konnte ein virologisches Ansprechen zum Therapieende, bei 10 (50%) ein nachhaltiges virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende (sog. sustained viral response, SVR) erzielt werden. Bei den meisten Patienten musste die Erythropoetindosis gesteigert werden, um einem Abfall der Hämoglobinkonzentration entgegenzuwirken. Bei 6 Patienten (30%) kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen, die zu einem vorzeitigem Therapieabbruch zwangen, zwei davon (10%) aufgrund einer mit gesteigerten Erythropoetindosen nicht beherrschbaren Anämie. Das Monitoring der Ribavirinserumkonzentration hat sich als hilfreich erwiesen und zur Patientensicherheit beigetragen, indem eine Überdosierung erkannt und bei Therapiepausen der Wiedereinstieg der Therapie mit Ribavirin definiert werden konnte.

Die Gruppe der Responder und Non-Responder unterschieden sich jedoch nicht hinsichtlich der Ribavirinserumkonzentration, eine zu niedrige Dosis war also nicht die Ursache des Therapieversagens. Die Ribavirinspiegel erreichten erst nach 12 Wochen die minimal geforderten Bluttalspiegel > 10 µmol/l (40). Hier sind die Konzepte der Loading-Dosis noch nicht ausgereift und könnten ggf. zu einem verbesserten Therapieerfolg zusätzlich beitragen.

Die Ergebnisse der Untersuchung decken sich hinsichtlich der Ansprech- und Abbruchraten mit den wenigen bereits publizierten Daten zur Kombinationstherapie vor allem nicht-kaukasischer Patienten. Hier sind virologische Ansprechraten (SVR) von 7-97% und Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen von 14-67% beschrieben.

In der neuesten S3-Leitlinie (AWMF-Register-Nr.: 021/012) (6) wird eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz nicht mehr als Kontraindikation einer Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin gesehen. Aufgrund der Datenlage aus mehreren kleinen Pilotversuchen wird die Kombinationstherapie als „vielversprechend“ angesehen und mit dem Empfehlungsgrad B empfohlen.

Zusammengefasst bleibt die Kombinationstherapie mit pegyliertem Alphainterferon und Ribavirin eine Behandlung, welche mit einer erhöhten Nebenwirkungs- und Abbruchrate behaftet ist und deren Behandlungsvorteile im Vergleich zur Monotherapie mit Interferonen nicht prospektiv gesichert sind, obwohl die Kombinationstherapie als leitliniengerecht empfohlen wird. Die Indikation sollte demnach sorgfältig gestellt und der behandelte Patient in Kooperation zwischen Gastroenterologen und Nephrologen gut überwacht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. **Hoofnagle JH, Seeff LB.** Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2006, Vol. 355, pp. 2444-51.

2. **Hakim W, Sheikh S, Inayat I, Caldwell C, Smith D, Lorber M, Friedmann A, Jain D, Bia M, Formica R, Mehal W.** HCV Response in Patients With End Stage Renal Disease Treated With Combination Pegylated Interpheron Alpha-2a and Ribavirin. *J Clin Gastroenterol.* May-June 2009, Vol. 43, 5, pp. 477-481.

3. **Mousa DH, Abdalla AH, Al-Shoail G, Al-Khader AA.** Alpha-interferon with ribavirin in the treatment of hemodilysis patients with hepatitis c. *Transplant Proc.* 2004, Vol. 36, 6, pp. 1831-4.

4. **Rendina M, Schena A, Castellaneta M, Di Leo A, Francavilla A.** The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40kDA) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol.* 2007, Vol. 46, pp. 768-774.

5. **Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen Si, Tsai HB, Chang CS, Hung PH, Kao JH, Chen DS.** Pegylated interferon alpha-2a versus standard interferon alpha-2a for treatment-naive dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomised study. *Gut.* 2008, Vol. 57, pp. 525-530.

6. **Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Zeuzem S.** Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, AWMF-Register.:021/012. *Z Gastroenterol.* 2010, Vol. 48, pp. 289-351.

7. **Fissel RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, AKiba T, Young EW.** Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004 Jun, Vol. 65, 6, pp. 2335-42.

8. **Hinrichsen H, Leimenstoll G, Schrader H, Fölsch UR, Schmidt WE.** Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut.* 2002, Vol. 51, pp. 429-33.

9. **Covic A, Iancu L, Apetrei C, Volovat C, Mitituc I, Covic M.** Hepatitis virus infections in haemodialysis patients from Moldavia. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Jan, Vol. 14, 1, pp. 40-5.

10. **Espinosa M, Martn-Malo A, Ojeda R, Aguera M, Aljama P.** Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2004 Apr, Vol. 43, 4, pp. 685-9.

11. **Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Reitz BA, Nelson KE.** The declining risk of posttransfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1992 Aug, Vol. 327, 6, pp. 369-73.

12. **Natov SN, Lau JY, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ.** Serologic and virologic profiles of hepatitis C infection in renal transplant candidates. New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Am J Kidney Dis.* Jun 1998, Vol. 31, 6.

13. **Cendoroglo Neto M, Draibe SA, Silva AE, Ferraz ML, Granato C, Pereira CA, Sesso RC, Gaspar AM, Ajzen H.** Incidence and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infections among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant.* 1995 , Vol. 10, 2, pp. 240-6.

14. **Sullivan DG, Kim SS, Wilson JJ, Stehman-Breen C, Gretch DR.** Investigating hepatitis C virus heterogeneity in high prevalence setting using heteroduplex tracking analysis. *J Virol Methods.* 2001 Jul, Vol. 96, 1, pp. 5-16.

15. **Froio N, Nicastri E, Comandini UV, Solomone M, Di Giulio S, Petrosillo N.** Contamination by hepatitis B and C viruses in th dialysis setting. *Am J Kidney Dis.* 2003 Sep, Vol. 42, 3, pp. 546-50.

16. **Herold G.** *Innere Medizin.* Köln : s.n., 2009. S. 491-507.

17. **McCormick SE, GoodmanZD, Maydonovitch CL, Sjogren MH.** Evaluation of liver histology, ALT elevation, asn HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 1996 Aug, Vol. 91, 8, pp. 1516-22.

18. **Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD.** Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and mea-regression. *Hepatology.* 2008 Aug, Vol. 48, 2, pp. 418-31.

19. **Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Schalm SW, Realdi G.** Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997 Feb, Vol. 112, 2, pp. 463-72.

20. **Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Yamamoto AM, Raguin G, Piette JC.** Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study with 321 Patients. The GERMIVIC. *Medicine (Baltimore) .* 2000 Jan, Vol. 79, 1, pp. 47-56.

21. **Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G.** Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Dec, Vol. 20, 11-12, pp. 1271-7.

22. **Thein HH, Yi Q, Dore GJ.** Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008, Vol. 48, pp. 418-31.

23. **Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M.** Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatatis genome. *Science.* 1989 Apr, Vol. 244, 4902, pp. 359-62.

24. **Farci P, ALter HJ, Wong DC, Engle R, Desai SM, Miller RH, Ogata N.** Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science.* 1992 Oct, Vol. 258, 5079, pp. 135-40.

25. **Simmonds P, BukhJ, Combet C, Deleage G, Kuiken C, Maertens G, Okamoto H, Thiel HJ, Weiner AJ, Widell A.** Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2008 Oct, Vol. 42, 4, pp. 962-73.

26. **Podzorski RP.** Molecular testing in the diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Arch Pathol Lab Med.* Mar 2002, Vol. 126, 3, pp. 285-90.

27. **Dienes HP.** Definition und Diagnostik der akuten und chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol.* 2004, Vol. 42, pp. 705-706.

28. **Fleig WE, Krummenerl P, Leßke J.** Indikationsstellung akute/chronische Hepatitis C. *Z Gastroenterol.* 2004, Vol. 42, pp. 707-713.

29. **Pol S, Zylberberg H, Fontaine H, Brechot C.** Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *J Hepatol.* 1999, Vol. 31, Suppl. 1, pp. 205-209.

30. **Okuda K, Yokosuka O.** Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis: case control study with 4-23 years of follow up. *World J Gastroenterol.* 2004, Vol. 10, pp. 2209-2212.

31. **Bloom RD, Rao V, Weng F, Mange KC.** Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol.* 2002 , Vol. 13, pp. 1374-1380.

32. **Marthurin P, Mouquet C, Poynard T, Fretz C.** Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology.* 1999, Vol. 29, pp. 257-263.

33. **Sezer S, Ozdemir FN, Akcay A, Haberal M.** Renal transplantation offers a better survival in HCV-infected ESRD patients. *Clin Transplant.* 2004, Vol. 18, pp. 619-623.

34. **Zeuzem S.** Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol.* 2004, Vol. 42, pp. 714-719.

35. **Lindsay KL, Trepo C, Heintges T.** A randomized , double blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001, Vol. 34, p. 395.

36. **Feagan BG, Trepo C, Lindsay KL.** The impact of pegylatetinterferon alfa-2b on health related quality of life in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2000, Vol. 32, p. 307.

37. **Dixit NM, Layden-Almer JE, Perelson AS.** Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature.* 2004, Vol. 432, p. 922.

38. **Roche Pharma AG.** Fachinformation Copegus. 2009 Juli .

39. **Renders L.** Ribavirin and Interferon combination therapy in hemodialysis patients. A new therapeutical option? *39 Congress of European Renal Association. European Dialysis and Transplant Association.* Juli 14-17, 2002.

40. **Bruchfeld A, Lindahl K, Scharcz R, Stahle L.** Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit.* 2002, Vol. 24, 6, pp. 701-8.

41. **Brok J, Gluud LL, Gluud C.** Ribavirin Monotherapy for Chronic Hepatitis C Infection: A Cochraine Hepato-Biliary Group Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Gastroenterol.* 2006, Vol. 101, p. 842.

42. **Chemello L, Cavalletto L, Bernadinello E.** The effect of interferonalfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1995, Vol. 23, 2, p. 8.

43. **Sallberg M, Frelin L, Diepolder H.** A first clinical trial of therapeutic vaccination using naked DNA delivered by in vivo electrocorporation shows antiviral effects in patients with chronic hepatitis C. *44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver.* [Abstract #43]. Kopenhagen, Dänemark : s.n., April 22-26, 2009.

44. **McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ, PROVE1-Study-Team.** Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Eng J Med.* 2009, Vol. 360, p. 1827.

45. **Kwo P, Lawitz EJ, McCone J.** HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus PegIntron(Peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naive subjects with genotype 1 chronic Hepatitis C. *44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the liver.* [Abstract #4]. Kopenhagen, Dänemark : s.n., April 22-26, 2009.

46. **Gao M, Nettles RE, Belema M, Snyder L, Nguyen VN, Fridell RA, Lemm JA, Wang C, Knipe JO, Meanwell NA, Hamann LG.** Chemical genetic strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature.* April 21, 2010, Vol. Online first, p. 1.

47. **Flisiak R, Horban A, Gallay P.** The cyclophilin inhibitor Debio-025 shows potent anti-hepatitis C effect in patients coinfected with hepatitis C and human immundodefiency virus. *Hepatology.* 2008, Vol. 47, p. 817.

48. **Gordon CE, Uhlig K, Lau J.** Interferon treatmentin hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis.* 2008 , Vol. 51, pp. 263-77.

49. **Granich GG, Krogstad DJ, Connor JD, Sherwood C.** High-performance liquid chromatographic (HPLC) assay for ribavirin and comparison of the HPLC assay with radioimmunoassay. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989, Vol. 33, pp. 311-5.

50. **Liu CH, Liang CJ, Tsai HB, Chen J, Kao DS.** Pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *Gut.* Feb 2009, Vol. 58, 2, pp. 314-315.

51. **Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Goldstein DB.** Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009, Bd. 461, S. 399-401.

52. **Okuda K, Hayashi H, Yozeki K, Irie Y.** Destruction of hepatitis C virus particles by haemodialysis. *Lancet.* 1996, Vol. 347, pp. 909-10.

53. **Bruchfeld A, Lindahl K, Schwarcz R, Stahle L.** Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Minit.* 2002, Vol. 24, pp. 701-708.

54. **Snoeck E, Wade JR, Duff F.** Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol.* 2006, Vol. 62, pp. 699-709.

55. **Di Bisceglie AM, Bacaon BR, Kleiner DE, Hoofnagle JH.** Increase in hepatic iron stores following prolonged therapy with ribavirin in patients with chronisc hepatitis C. *J Hepatol.* 1994, Vol. 21, p. 1109.

7 Danksagung

Ich danke dem Direktor der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Prof. Dr. med. U. Kunzendorf, sowie meinem Doktorvater PD Dr. med. L. Renders für die Überlassung des Themas, für die konstruktive Kritik, tatkräftige Unterstützung und Geduld bis zur Fertigstellung der Arbeit.

Weiterhin danke ich den Kollegen der Gastroenterologie, allen voran Herrn Dr. med. R. Günther und Herrn PD Dr. med. H. Hinrichsen, für die kompetente fachliche Beratung, Hilfe bei der Indikationsstellung für eine antivirale Therapie und die gastroenterologische Mitbetreuung während der Behandlung der Dialysepatienten.

Ich danke sehr herzlich Frau Dr. A. Fülbier, die mir beim Sammeln der Rohdaten eine sehr große Hilfe war.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir durch ihre uneingeschränkte Unterstützung das Studium ermöglicht und mich stets zur Anfertigung dieser Arbeit ermutigt haben.

Meiner lieben Juliane danke ich dafür, dass sie während des Verfassens der Dissertation sehr viel Geduld und Verständnis aufgebracht und sich während der Zeit, in der ich am Computer saß, liebevoll um unseren neugeborenen Sohn Silas gekümmert hat.

8 Lebenslauf

Persönliche Angaben	• Familienstand: verheiratet mit Frau Juliane Cerny, geb. Jansen • Staatsangehörigkeit: deutsch • Geburtsdatum / -ort: 21.10.1975 in Stuttgart	
Schulbildung	09/1982 - 07/1986	Grundschule Zugspitzstraße, Nürnberg
	09/1986 - 06/1995	Neues Gymnasium, Nürnberg Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,9)
Hochschulbildung	10/1995-04/2002	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Studiengang: Humanmedizin Abschluss: Ärztliche Prüfung (Gesamtnote: Sehr gut)
Weiterbildung	04/2009	Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin
Berufliche Tätigkeit	07/2002-12/2003	Arzt im Praktikum der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Nephrologie, Prof. Dr. Kunzendorf
	Seit 01/2004	Wissenschaftlicher Mitarbeiter und Assistenzarzt der Universitätsklinik Schleswig Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin IV, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Prof. Dr. Kunzendorf