

ANSGAR RIEKE, KOBLENZ

Hepatitis C und Niere

Die Hepatitis C kann Nierenschäden verursachen sowie eine bestehende Niereninsuffizienz verschlechtern. Dennoch werden Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nur selten behandelt. Mittlerweile stehen hier neue, gut verträgliche Medikamente zur Verfügung. Die Heilung kommt nicht nur dem Patienten zugute. Sie senkt auch das Transmissionsrisiko in der Dialyseeinheit.

Das renale Parenchym exprimiert CD-81- und FR-B1-Rezeptoren, die es Hepatitis C-Viren ermöglichen, an der Zelloberfläche zu binden und mittels Endozytose die Zellen der Niere zu infizieren. Tatsächlich lässt sich HCV-RNA in Mesangiumzellen, Tubulusepithel, Endothelzellen des Glomerulums und dem Tubulusapparat der Niere nachweisen. Wahrscheinlich über Toll-like-Rezeptoren (TLRS) und die Bildung von Eiweißmolekülen wird eine Immunreaktion des Körpers ausgelöst, die individuell unterschiedlich verläuft und ein sehr variables Bild einer renalen Pathologie auslöst: So finden sich in Nierenbiopsien Mikrodissektionen im glomerulärem Schlingenkonvolut als TLR3-Spezifität und Formen einer membrano-proliferativen

Glomerulonephritis (MPGN) als typische Manifestationsform einer Hepatitis C an der Niere. Besteht eine HCV getriggerte Kryoglobulinämie (zirkulierende Proteine, die bei Kälte präzipitieren), kann dies als Vaskulitis an der Haut (besonders der Extremitäten) Ulcera induzieren. Die Proteine werden an der Niere, im Bereich der mesangialen Matrix oder den glomerulären Kapillaren angelagert und lösen eine Immunreaktion aus. Hepatitis C und Kryoglobuline können so eine „Endotheliitis“ induzieren und durch anti-endotheliale Antikörper und Komplementaktivierung einen renalen Schaden anrichten, der alle Formen einer Glomerulonephritis nach sich ziehen kann, d.h. eine Immunkomplexglomerulonephritis, membrano-pro-

liferative Glomerulonephritis (MPGN), membranöse GN, fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS), IgA-Nephritis sowie Formen einer fibrillären oder immuno-taktoiden Glomerulonephritis und Nierenbeteiligung im Rahmen einer Polyarteriitis nodosa (PAN).

EPIDEMIOLOGIE

Patienten mit einer Hepatitis C haben ein 23 % höheres Risiko eine Niereninsuffizienz zu entwickeln (Park et al, 2015). 11,2 % US-Veteranen mit Hepatitis C hatten im Zeitraum 2004 bis 2006 eine Niereninsuffizienz entwickelt, was einer Inzidenzrate von 16,7/1000 Patientenjahre entspricht.

Die Seropraevaleenz der Hepatitis C bei Dialysepatienten schwankt weltweit zwischen 3 % und 68 %. Sie ist in Saudi-Arabien am höchsten, gefolgt von Japan, Brasilien, USA und Deutschland mit einer Häufigkeit von 4,7 %. Die Daten basieren auf unterschiedlichen Erhebungszeiträumen und es ist ein Trend erkennbar, dass jüngere Publikationen eine niedrigere Seropraevaleenz ergeben (Abb. 1).

BEDEUTUNG

Die Hepatitis C verschlechtert die Niereninsuffizienz und erhöht die ESRD- (End-Stage-Renal-Disease) bezogene Mortalität und zwar auch bei Dialysepatienten sowie bei transplantierten Patienten (inkl. vermindertes Transplantatüberleben) (Abb. 2a und b). In einer von

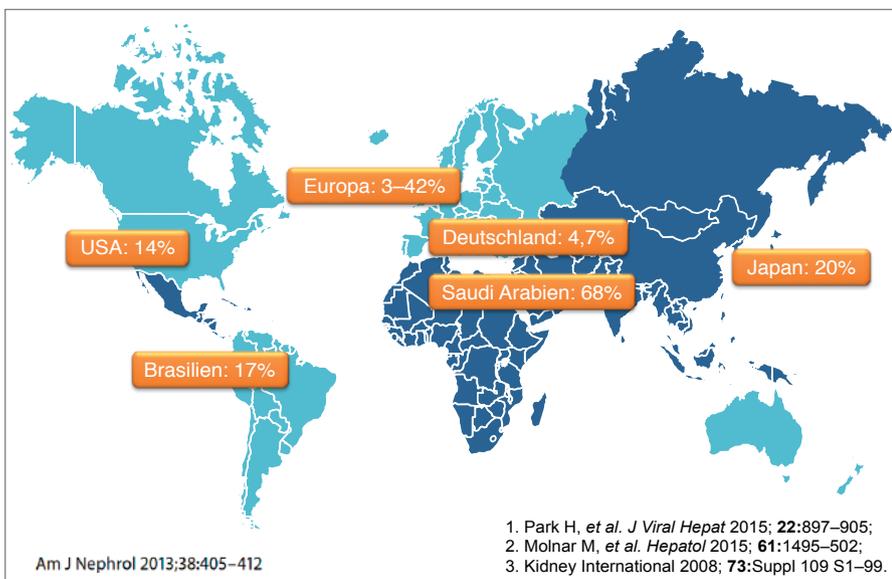


Abbildung 1: Prävalenz von chronischer Hepatitis C bei Dialysepatienten

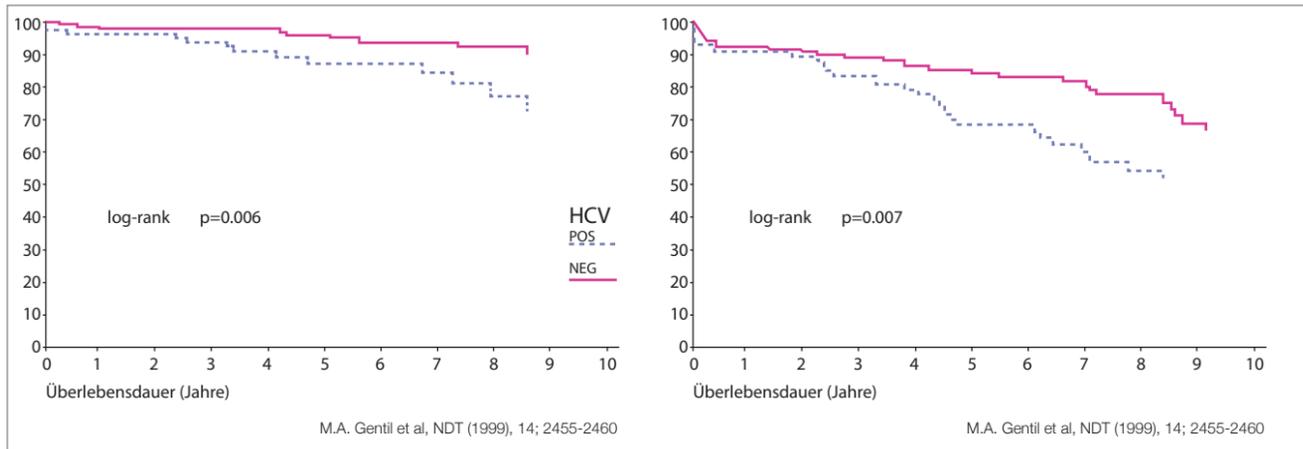


Abbildung 2a: Patientenüberleben nach Nierentransplantation mit und ohne Hepatitis C.

Abbildung 2b: Überleben der transplantierten Niere nach HCV-Status.

Beobachtung amerikanischer Krankenversicherungen fand sich ein signifikanter Zusammenhang von höherer Krankheitslast und negativem Outcome bei der Entwicklung einer Niereninsuffizienz bei Hepatitis C. Die Risiken für Depression, Sepsis, Pneumonie, Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod stiegen mit dem Ausmaß der Niereninsuffizienz. In einer weiteren Studie war die kumulative Mortalität bei Hepatitis C plus Nephritis, nephrotischem Syndrom und Nephrose erhöht (Abb. 3) (Lee et al, 2012).

Bei Dialysepatienten ist die Hepatitis C ein weiterer Faktor für Morbidität und Mortalität sowohl durch leberbezogene Ereignisse wie ein HCC oder Leberzirrhose als auch durch kardiovaskuläre Ereignisse. Möglicherweise ist Hepatitis C mit der Begünstigung einer Insulinresistenz, einem metabolischen Syndrom oder einer chronischen Inflammation Ursache einer verstärkten Atherogenese (Fabrici et al, 2012). Andererseits scheinen Dialysepatienten seltener eine Leberzirrhose zu entwickeln (Okuda et al, 2004).

KLINISCHE ASPEKTE

Eine Niereninsuffizienz entwickelt sich bei Hepatitis C unspektakulär und ohne das typische Bild einer akuten Glomeru-

lonephritis mit Hämaturie und Proteinurie. Nur jeder vierte Patient hat diese Symptome. Die „stille Schädigung“ der Nieren zeigt sich dann ausschließlich in einem Anstieg der Retentionswerte bzw. im Abfall der GFR - ganz gleich, ob sie durch die Formeln nach Cockcroft Gault, MDRD oder CKD-EPI gemessen wurde. Im Verlauf können unzureichende Blutdruckeinstellung, Einnahme von NSAR bei HCV-assoziierten Arthritiden, Nikotin oder Diabetes mellitus die Nierenfunktion weiter negativ beeinflussen.

Die akute Hepatitis C bei Niereninsuffizienz verläuft überwiegend anikterisch und nur mit milder Erhöhung der GPT, meist unterhalb einer 10-fachen Erhöhung der Norm. Zu einer Serokonversion zu anti-HCV kommt es bei 90 % der Dialysepatienten nach einem bis sieben Monaten (Lemos et al, 2007). Der Verdacht einer Infektion muss durch die HCV-PCR bestätigt werden. In einer Studie mit monatlichen Kontrollen an 281 Dialysepatienten konnte gezeigt werden, dass in drei Fällen die HCV-RNA der einzige Marker der Infektion war (Moreira et al, 2003). Monat-

liche Kontrollen der GPT und sechsmo-natliche Kontrolle auf anti-HCV sind als Screening bei Dialysepatienten ratsam. Die spontane Elimination des Virus ist bei Dialysepatienten noch unwahrscheinlicher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und wird nur in etwa 5 % der Fälle beobachtet (Lemos et al, 2008).

GPT (= ALT)-Werte sind bei Dialysepatienten oft niedriger und eignen sich deshalb nicht zur Abschätzung der hepatischen Inflammation. Die Messung der HCV-PCR wird durch die Dialyse beeinflusst. Es zeigen sich insgesamt niedrigere Werte, ja sogar oft nicht messbare

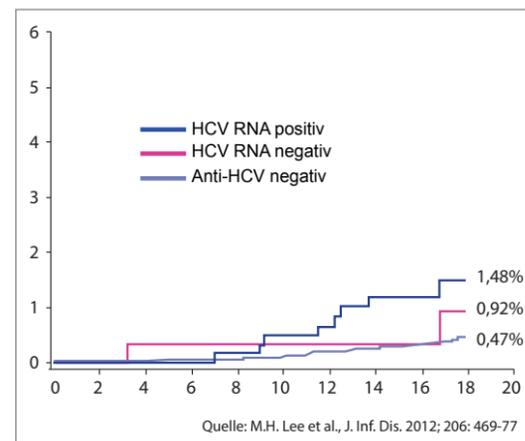


Abbildung 3: Erhöhte Mortalität bei Patienten mit Nierenerkrankung mit/ohne Hepatitis C

Ergebnisse (33 % bis 67 %, Fabrici et al, 2000), was möglicherweise durch Adhäsion von Viruspartikeln an den Dialysemembranen bedingt ist. Dieser Effekt scheint bei einer chronischen Hämodifiltration ausgeprägter zu sein als bei reiner Hämodialyse. So sind auch falsch negative PCR-Untersuchungen bei Dialysepatienten möglich. Nach Nierentransplantation wurde in den meisten Studien eine Beschleunigung der Fibroseprogression und eine erhöhte leberbedingte Mortalität beobachtet (Singh, 2012). Auch das Transplantatüberleben wird negativ beeinflusst.

THERAPIE

Die Therapie der Hepatitis C-assoziierten Glomerulonephritis orientiert sich zunächst an den allgemeinen Prinzipien einer GN-Therapie mit Blutdruckeinstellung auf Zielwerte um 120/80 mmHg, mit antiproteinurisch wirkenden ACE-Hemmern oder Sartanen in Kombination mit Diuretika und lang wirken-

den Calcium-Antagonisten. Der Einsatz von Antikoagulantien bei großer Proteinurie (nephrotisches Syndrom) muss angesichts einer oft fortgeschrittenen Lebererkrankung mit Thrombopenie und portaler Hypertension kritisch gesehen und gegenüber dem Thromboseisiko individuell abgewogen werden. Als einzige kausale Therapie bleibt die antiretrovirale Therapie der Hepatitis C als Grunderkrankung.

ANTIVIRALE BEHANDLUNG

Die antivirale Therapie verbessert nicht nur die Leber-assoziierte Morbidität und Mortalität, sondern hat auch einen günstigen Einfluss auf die Nierenfunktion. Bisher ist eine Behandlung der Hepatitis C insbesondere bei Nephrologen geprägt durch die katastrophal schlechten Erfahrungen der Interferon-Ribavirin-basierten Therapie. Starke Nebenwirkungen und niedrige SVR-Raten zwischen 31 und 60 % haben das Bild geprägt. Problematisch ist insbesondere Ribavirin. Die

Substanz muss bei Niereninsuffizienz niedriger dosiert werden, ist bei Dialysepatienten besonders toxisch und kann schwere anhaltende Anämien bis hin zur aplastischen Anämie auslösen. Nach einer Transplantation war eine Interferon-basierte Therapie in aller Regel wegen der Induktion einer Abstoßungsreaktion ohnehin nicht möglich. So blieb eine solche Therapie in den früheren Leitlinien für Fälle einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis und lebensbedrohliche Vaskulitis vorbehalten und wurde mit hohen Dosen EPO begleitet.

Dies alles hat ein negatives Bild und eine fatalistische Grundstimmung bei Nephrologen hinterlassen, so daß nur wenige Patienten behandelt wurden. In 12 Ländern wurden zwischen 1996 und 2011 von rund 5000 Hämodialysepatienten mit Hepatitis C nur 48 antiviral behandelt, das sind nicht mehr als 0,01 %. Auch bei den neueren DAAs ist die Behandlungsrealität bei Niereninsuffizienz erschütternd. Zwischen 2012 und Dezember 2014 wurden in 21 von 980 Dialysepatienten mit Hepatitis C nur zwei Patienten behandelt.

Dem gegenüber stehen die amerikanischen Guidelines (AASLD) sowie die europäischen Leitlinien (EASL), die betonen, dass eine antivirale Therapie bei Patienten mit Kryoglobulinämie oder anderen Zeichen einer extrahepatischen Endorganmanifestation indiziert ist und priorisiert werden sollte. Hier ist zu ergänzen, dass eine Hepatitis C-Behandlung schon allein deshalb erfolgen sollte, um die Wahrscheinlichkeit der HCV-Transmission in einer Dialyseeinheit zu vermindern.

NEUE DAAS UND NIERE

Bei Patienten mit einer mäßigen Niereninsuffizienz (eGFR > 30 ml/Min/1,73 m2) stehen grundsätzlich alle zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung.

Veränderung der AUC im Vergleich zu Gesunden, %	Schwere Niereninsuffizienz (eGFR <30 ml/Min/1.73 m2)
Ombitasvir	Keine Veränderung
Paritaprevir	↑ ≤50%
Ritonavir	↑ 114%
Dasabuvir	↑ ≤50%
Ledipasvir	Nicht relevant
Sofosbuvir GS-331007	↑ 171% ↑ 451%
Simeprevir	↑ 62%
Daclatasvir*	↑ 51%
Grazoprevir	↑ 65%
Elbasvir	↑ 86%

Khatri A, et al. Hepatology 2014; 60(Suppl):320A; Harvoni, Olysio, and Daklinza SMPC (accessed October 2015); Yeh WW, et al. Hepatology 2014; 60(Suppl 4):1940 (poster presentation)

Tabelle 1: Pharmakokinetik der DAAs bei schwerer Nierenfunktionsstörung

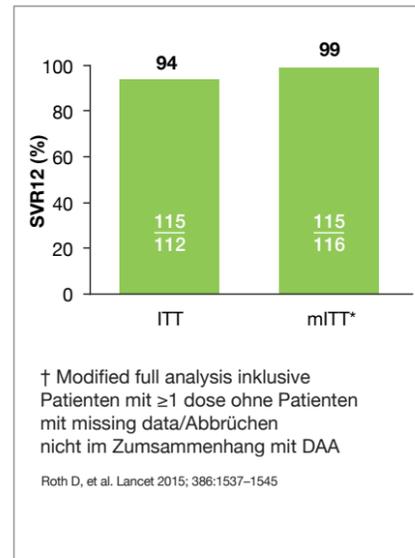
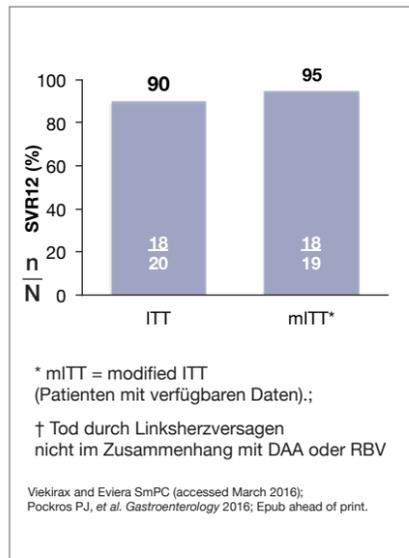
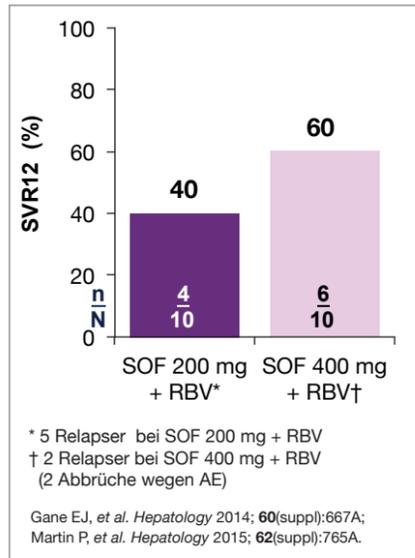


Abbildung 4: Phase-2b-Studie mit Sofosbuvir + Ribavirin bei naiven/vorbehandelten Patienten mit GT 1/3 mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR???), keine Dialyse/keine ESRD) mit/ohne Zirrhose. Es wurden keine SAE, jedoch bei 7 Patienten ein HB-Abfall <8,5 g/dl beobachtet.

Abbildung 5: RUBY-1: 3D-Regime bei naiven Patienten mit GT1 ohne Zirrhose mit schwerer Niereninsuffizienz oder Dialyse. Ein Patient verstarb nach Therapie nicht im Zusammenhang mit DAA-Behandlung.

Abbildung 6: C-Surfer: Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Dialyse.

Die Behandlungsdauer und die Auswahl der Substanzkombinationen orientieren sich ohne Einschränkung an den vorhandenen Leitlinien bei Patienten ohne Niereninsuffizienz. Problematisch ist der Einsatz von Ribavirin. Hier muss die

Dosis angepasst und auf die individuelle Verträglichkeit geachtet werden. In kleinen Studien wurde unter Ribavirin eine Niereninsuffizienz und eine Verschlechterung der Nierenfunktion beschrieben. Die Spiegel von DAA können bei einge-

schränkter Nierenleistung ansteigen (Tab. 1). Bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/Min/1,73 m² ist Sofosbuvir kontraindiziert. Es wurde dennoch in zahlreichen Real-Life-Studien selbst bei schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt.

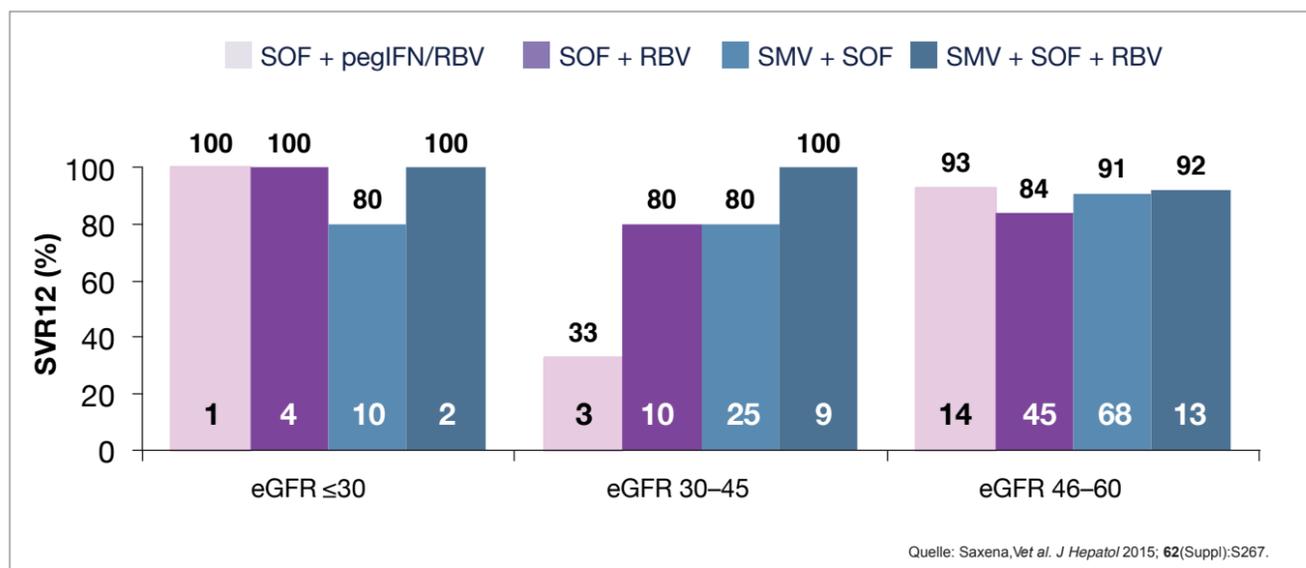


Abbildung 7: RUBY-1: 3D-Regime bei naiven Patienten mit GT1 ohne Zirrhose mit schwerer Niereninsuffizienz oder Dialyse. Ein Patient verstarb nach Therapie nicht im Zusammenhang mit DAA-Behandlung.

Extrahepatische Manifestationen der chronischen Hepatitis C

Endokrin sind die autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (insbesondere die Hashimoto-Thyreoiditis), eine Insulinresistenz (Diabetes mellitus) und Störungen der Wachstumshormone (GH-Insuffizienz).

Hämatologisch können lymphoproliferative Erkrankungen und Non Hodgkin-Lymphome, die idiopathische Thrombozytopenie und monoklonale Gammopathie sowie eine autoimmun-hämolytische Anämie im Zusammenhang mit Hepatitis C auftreten. Dermatologisch gehören der Licher rube-

planus, die Porphyria cutanea tarda, uncharakteristische palpable Purpura und Pruritus insgesamt zu den typischen Manifestationsformen der Hepatitis C.

Rheumatologisch gehen Formen einer HCV-assoziierten gemischten Kryoglobulinämie, positive Rheumafaktoren, Gelenksbeschwerden mit Oligo- und Polyarthritis und Sicca-Syndrom in Vaskulitiden über, die abdominal als Angina abdominalis und an der Haut als Ulcera oder an der Niere als **Glomerulonephritis** auffallen.

Kardio-pulmonal sind Formen einer Myopathie, Myocarditis, Kardiomyopathie und idiopathische Pulmonalfibrosen beschrieben.

Die **psychiatrische Symptomatik** mit chronischer Depression, psychomotorischer Verlangsamung und Müdigkeit erfasst alle Lebensbereiche der Patienten und treten unabhängig von Grad der Leberfibrose auf.

Die Dosierung lagen bei 400 mg/d, 200 mg/d oder 400 mg jeden 2. Tag mit und ohne Ribavirin (Abb. 4). Dieser Einsatz ist nicht durch die Fachinformation und Zulassung gedeckt.

Die Tripple D-Kombination (OBV-PTV-r + DSV +/-RBV) wurde in der Studie Ruby I bei Genotyp 1 erfolgreich bei 20 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. Dialysepflichtigkeit eingesetzt. Die SVR-Daten mit 90% (ITT) bzw. 95% (mITT) entsprechen denen ohne Niereninsuffizienz (Abb. 5). Die Nebenwirkungen waren moderat und haben nicht zu einem Studienab-

bruch geführt. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion wurde nicht beobachtet. Die Zulassungserweiterung für den Einsatz dieser Substanzkombination ist beantragt und wird im Herbst 2016 erwartet.

Ähnlich gute Daten liegen für die neue Fixkombination Elbasvir/Grazoprevir vor. In der Studie C-Surfer wurden 94% (ITT) bzw. 99% (mITT) der 122 Patienten mit Genotyp 1 bzw. 4 geheilt (Abb. 6). Das Medikament war exzellent verträglich und zeigte keine bedrohlichen Nebenwirkungen.

Damit stehen für den Genotyp 1 und 4 zwei potente Substanzkombinationen mit hohen SVR-Daten zur Verfügung, die eine Skepsis beim Einsatz bei niereninsuffizienten Patienten nicht mehr rechtfertigt.

REAL-LIFE-DATEN

In der multinationalen TARGET-Studie erzielten 80 und 100% der Patienten mit einer GFR < 30 ml/Min/1,73m² eine SVR (Abb. 7). Bei den Nebenwirkungen korrelierte das Ausmaß

der Anämie sowie die Verschlechterung der Niereninsuffizienz mit der GFR - insbesondere bei Sofosbuvir-haltigen Therapieregimen. In Frankreich wurden Sofosbuvir-basierte Therapieregime ebenfalls eingesetzt und führten bei Genotyp 1 bei Dialysepatienten zu SVR-Raten zwischen 86% und 100%. In Deutschland wurden laut deutschem Hepatitis C-Register (DHC-R) bis zum 16. April 2016 insgesamt nur 9 Patienten mit einer GFR < 30 ml/Min/1,73 m² behandelt. Von diesen 9 haben alle eine SVR erzielt, auch alle 4 Patienten, die an Dialyse behandelt wurden (Abb. 8).

FAZIT

Die skeptische Haltung gegenüber einer Behandlung der Hepatitis C bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht mehr gerechtfertigt. Insbesondere bei Genotyp 1 und 4 stehen DAAs ohne Einschränkung bei Niereninsuffizienz zur Verfügung.

Dr. Ansgar Rieke

Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Koblenzer Straße 115-155
56073 Koblenz

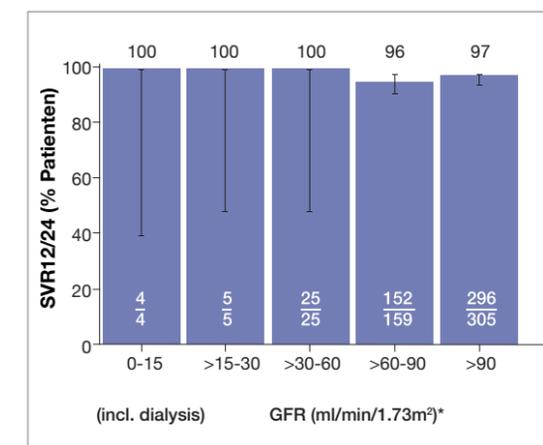


Abbildung 8: Deutsches Hepatitis C-Register:SVR in Abhängigkeit von Nierenfunktion