

THOMAS GÖBEL UND PD ANDREAS ERHARDT, DÜSSELDORF

Chronische Hepatitis C

Eisen und Aderlass

Eine Eisenüberladung des menschlichen Organismus, welche meist durch eine erhöhte Resorption ausgelöst wird, kann einerseits durch erblich bedingte Gendefekte oder im Rahmen anderer Erkrankungen, z.B. einer chronischen Hepatitis C entstehen. Der Einfluss des Lebereisengehaltes auf den Erfolg einer HCV-Therapie wird derzeit in der KAPRI-Studie geprüft.

Bei 20-40% der Patienten mit chronischer Hepatitis C finden sich erhöhte Ferritin-spiegel und erhöhte Werte der Transferinsättigung. Die Lebereisenkonzentration nimmt mit dem Fortschreiten der Lebererkrankung zu und erreicht im Stadium der Leberzirrhose häufig hohe Werte. Möglicherweise stellt die Eisenüberladung in diesen Fällen einen Komorbiditätsfaktor dar und beschleunigt das Fortschreiten der Erkrankung bzw. die Entwicklung einer Leberzirrhose.

Patienten mit chronischer Hepatitis C, insbesondere Patienten mit erhöhten Eisenparametern, weisen häufiger Mutationen im HFE-Gen auf, das für die hereditäre Hämochromatose verantwortlich ist und haben somit ein höheres Risiko für das Voranschreiten der Fibrose³.

Bei Patienten mit Hepatitis C kann es aufgrund gestörter Spiegel von Hcpidin und Transferrin Rezeptor 2 zu einer erhöhten Eisenaufnahme in die Hepatozyten kommen, was zur vermehrten Entstehung reaktiver Sauerstoffradikale führt und die hepatische Fibrogenese beschleunigen kann.

EISEN UND INTERFERON THERAPIE

Patienten mit hohen Ferritinwerten und einer Eisenüberladung der Leber sprechen in einer Reihe von Untersuchungen schlechter an als Patienten mit niedrigerem Eisenspiegel. Eine Eisenüberladung stellt somit möglicherweise einen negativen Faktor für das Ansprechen auf eine Hepatitis C-Therapie dar.

Eine signifikante Verbesserung des Therapieansprechens bei kombinierter Aderlass/Interferontherapie konnte in einzelnen Studien aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht belegt werden. In einer Metaanalyse von prospektiven, randomisierten Studien hingegen ergab sich ein signifikanter Un-

terschied ($p < 0,0001$). Die kombinierte Aderlass-Interferon-Therapie führte zu einer Verdopplung des viralen Ansprechens von 12% auf 27% im Vergleich zu einer Interferon-Monotherapie und zwar sowohl bei therapie-naiven als auch bei mit Interferon vorbehandelten Patienten (Abb. 1)^{4,5}.

EINFLUSS VON ADERLÄSSEN

Zur Entleerung der hepatischen Eisenspeicher führte man schon im Mittelalter Aderlässe („Phlebotomie“) durch. Diese Methode hat sich bis heute erhalten. Beim Aderlass werden dem Patienten wie bei einer Blutspende in regelmäßigen Abständen bis zu 500 ml (~250 mg Eisen) Blut entzogen. Die oben genannten Studien verwendeten hierfür unterschiedliche Pro-

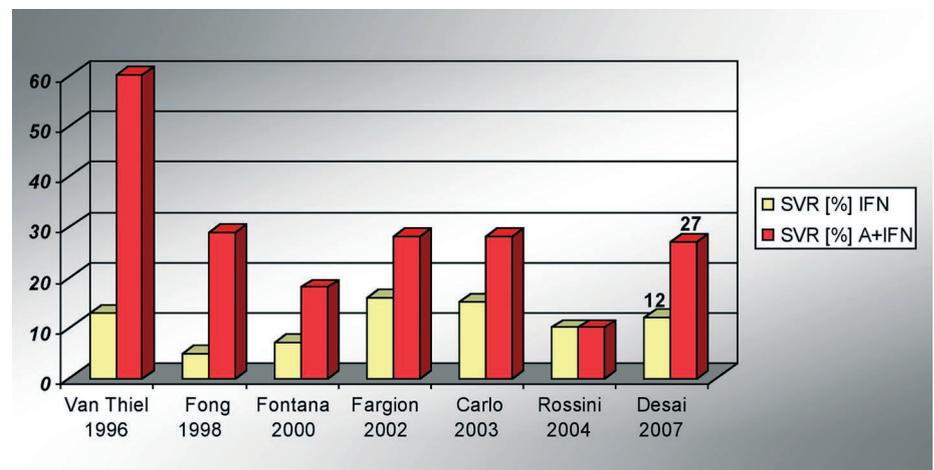


Abb. 1: Übersicht der Studien zum Vergleich einer kombinierten Aderlass-Interferon-Therapie (A+IFN, roter Balken) gegenüber einer Interferon-Monotherapie (IFN, gelber Balken) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C. SVR entspricht dem anhaltenden virologischen Ansprechen („sustained virologic response“)

Zu viel Eisen fördert Fibrose

Eisen in niedriger Konzentration ist lebensnotwendig, in hoher Konzentration ist es schädlich. Normalerweise wird Eisen innerhalb der Leber an Proteine wie Ferritin gebunden und gespeichert. Diese Proteine besitzen jedoch nur eine bestimmte Bindungskapazität, die bei einer Eisenüberladung überschritten wird. Das überschüssige Eisen sammelt sich als freies Eisen innerhalb der Leber an und wird als Hämosiderin im retikuloendothelialen System oder in den Parenchymzellen einiger Organe – hauptsächlich jedoch in der Leber – gespeichert. Innerhalb der Leber kann freies Eisen zur Bildung von freien Radikalen und oxidativen Stress führen, welches in einer gestörten Zellfunktion und einem Untergang von Zellen mündet. Als Folge des Zelluntergangs entstehen eine Entzündungsreaktion und eine Steigerung der Leberfibrosierung¹.

tokolle. Es wurden Aderlässe von 250–500 ml in 1–2 wöchentlichen Abständen durchgeführt. Durch die Aderlässe wird der Körper dazu gezwungen, vermehrt Erythrozyten zu bilden, um eine Anämie zu vermeiden. Für die Bildung von Hämoglobin wird zweiwertiges Eisen benötigt, das sich hauptsächlich in der Leber befindet. Regelmäßige Aderlässe können somit den Eisengehalt der Leber reduzieren, was einen möglichen Risikofaktor für das Fortschreiten der Lebererkrankung eliminiert und ein besseres Ansprechen auf eine antivirale Therapie fördert.

Zusätzlich können Phlebotomien die Transaminasen bei bis zu 90% der Patienten verbessern und bei bis zu 50% der Patienten sogar normalisieren. Die Viruslast wird dabei wohl nicht beeinflusst. Allerdings haben Aderlässe in Studien ein Fortschreiten der Leberfibrose gebremst und teilweise sogar die Leberhistologie verbessern können. Aderlässe sind somit eine sichere und effektive Methode zur Entleerung der hepatischen Eisenspeicher und positiven Beeinflussung der Transaminasen. Patienten mit erhöhten Eisenparametern können von einer kombinierten Aderlass-/Interferontherapie profitieren.

KONZEPT DER KAPRI-STUDIE

Der Einfluss des Lebereisengehaltes auf das Ansprechen einer antiviralen Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin bei chronischer Hepatitis C wird derzeit in der Düsseldorfer KAPRI-Studie prospektiv an einer größeren Patientengruppe geprüft. Die Patienten werden in zwei Gruppen randomisiert. Beide Gruppen erhalten eine 48-wöchige Standardtherapie aus pegyliertem Interferon alpha-2a und Ribavirin. Die eine Gruppe erhält zusätzlich vor Therapiebeginn eine Aderlasstherapie, um den Eisengehalt der Leber zu senken. Ist ein Ferritinwert von 50–100 µg/ml erreicht, so wird mit der antiviralen Therapie begonnen. Die zweite Gruppe beginnt sofort mit der antiviralen Therapie (Abb. 2).

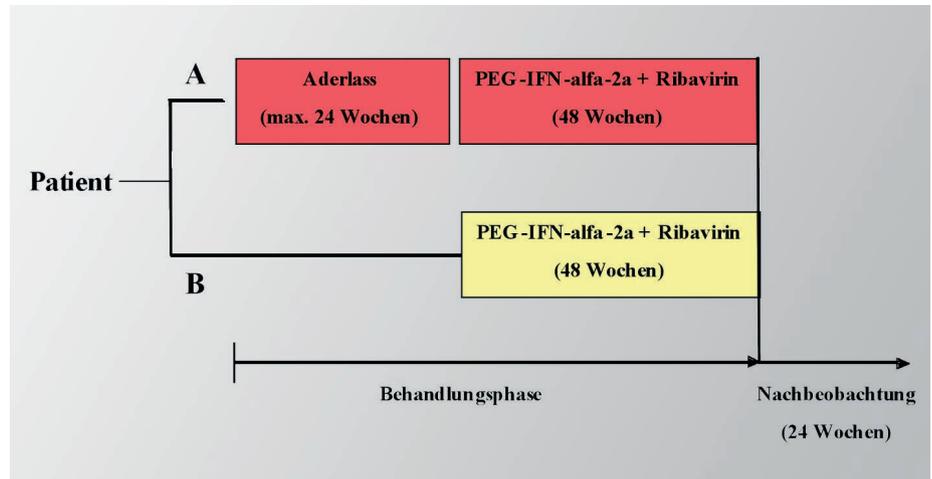


Abb. 2: Aufbau der Düsseldorfer KAPRI-Studie („sustained virologic response“)

Deutschlandweit nehmen mehrere Kliniken an dieser Studie teil. Alle Patienten mit Genotyp 1, die bisher keine Interferontherapie erhalten haben und einen Ferritinwert >200 µg/ml aufweisen, können eingeschlossen werden. Die Altershöchstgrenze beträgt hierbei 75 Jahre.

Für Nachfragen steht Ihnen Herr PD Dr. A. Erhardt (Studienleiter; Tel.: 0211-81-18268, Fax.: 0211-8118132, E-Mail: erhardt@uni-duesseldorf.de) oder Frau Tebbe (Studynurse) Tel.: 0211 - 810 41 34 zur Verfügung.

Einen Überblick über den Verlauf der KAPRI-Studie gibt Abbildung 1.

*Kontaktadresse: PD Dr. A. Erhardt
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie (Direktor: Prof. Dr. D. Häussinger)
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5 · D - 40225 Düsseldorf, Germany
Tel.: 0211-811 82 68 · Fax.: 0211-811 81 32
E-Mail: erhardt@uni-duesseldorf.de*

Literatur

- ¹ Erhardt A, Häussinger D. Hämochromatosen – Hämosiderosen. 2006, 1. Auflage, UNI-MED-Verlag, Bremen
- ² Valenti L, Pulixi EA, Arosio P et al. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis. *Haematologica* 2007 92:1037-42
- ³ Desai TK, Jamil LH, Balasubramaniam M et al. Phlebotomy improves therapeutic response to Interferon in patients with chronic hepatitis C: A meta-analysis of six prospective randomized controlled trials. *Dig Dis Sci* 2007
- ⁴ Erhardt A, Hauck K, Häussinger D. Eisen als Komorbiditätsfaktor der chronischen Hepatitis C. *Med Klin* 2003;98:685-691

Zusammenfassung

- Eisen ist lebensnotwendig, in hoher Konzentration jedoch schädlich
- Eine Eisenüberladung kann erblich bedingt oder durch andere Erkrankungen wie eine Hepatitis C-Infektion verursacht werden
- 30–60% der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion zeigen eine Eisenüberladung
- Hohe Eisenwerte beeinflussen möglicherweise negativ das Ansprechen auf eine Therapie mit Interferon und Ribavirin
- Aderlässe entleeren die Lebereisenspeicher, führen zu einer Verbesserung der Transaminasen und können möglicherweise das Therapieansprechen bei Hepatitis C-Patienten beeinflussen
- Die Düsseldorfer KAPRI-Studie untersucht den Einfluss des Aderlasses auf das Therapieansprechen mit pegyliertem Interferon und Ribavirin und bietet therapie-naiven Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion, Genotyp 1 und einem Ferritinwert >200 µg/ml die Möglichkeit an ihr teilzunehmen