

Aus der Chirurgischen Klinik
Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Behandlung der HCV-Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sandra Bayraktar

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-----------|
| I | Abbildungsverzeichnis | 6 |
| II | Tabellenverzeichnis | 7 |
| III | Abkürzungsverzeichnis | 8 |
| | | |
| 1 | Zusammenfassung | 10 |
| 1.1 | Abstract | 12 |
| | | |
| 2 | Einleitung | 14 |
| 2.1 | Virale Hepatitis | 14 |
| 2.2 | Hepatitis C | 14 |
| 2.2.1 | Hepatitis-C-Virus (HCV) | 14 |
| 2.2.2 | Epidemiologie | 16 |
| 2.2.3 | Klinischer Verlauf der HCV-Infektion | 17 |
| 2.3 | Lebertransplantation | 18 |
| 2.3.1 | Immunsuppression | 20 |
| 2.3.2 | Reinfektion nach Lebertransplantation | 21 |
| 2.3.3 | Fibroseprogression nach HCV-Rekurrenz | 22 |
| 2.3.4 | Einflussfaktoren auf die Reinfektionshepatitis | 22 |
| 2.4 | Antivirale Therapie | 25 |
| 2.4.1 | Ansprechen auf die antivirale Therapie | 25 |
| 2.4.2 | Ribavirin | 26 |
| 2.4.3 | Interferone | 27 |
| 2.4.4 | Pegylierte Interferone | 28 |
| 2.5. | Direkt antivirale Agenzien (DAA) | 29 |
| 2.5.1 | Sofosbuvir | 29 |
| 2.5.2 | Ledipasvir | 30 |
| 2.5.3 | Daclatasvir | 31 |
| 2.5.4 | Simeprevir | 31 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.5.5 | AbbVie 3D (Ritonavir boosted Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir) | 31 |
| 2.6 | Zielsetzung der Arbeit | 32 |
| 3 | Material und Methoden | 33 |
| 3.1 | Patienten | 33 |
| 3.1.1 | Gesamtkohorte | 33 |
| 3.1.2 | Patienten mit Genotyp 1 und 4 | 35 |
| 3.1.3 | Patienten mit Genotyp 3 | 37 |
| 3.2. | Ein- und Ausschlusskriterien, unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) | 38 |
| 3.2.1 | Datenerhebung | 38 |
| 3.3 | Diagnostik der HCV-Reinfektion | 40 |
| 3.3.1 | Serologische Diagnostik | 40 |
| 3.4 | Molekularbiologische Diagnostik | 40 |
| 3.4.1 | Qualitative Verfahren | 40 |
| 3.4.2 | Quantitative Verfahren | 41 |
| 3.4.3 | HCV-Typisierungsverfahren | 41 |
| 3.5. | Antivirale Therapie | 42 |
| 3.5.1 | Endpunkte der Untersuchung | 42 |
| 3.6 | Histologische Untersuchungen der Leberbiopsien | 43 |
| 3.7 | Diabetes mellitus | 44 |
| 3.8 | Nierenfunktion | 44 |
| 3.9 | Statistische Analyse | 45 |
| 4 | Ergebnisse | 46 |
| 4.1. | Analyse der Gesamtkohorte | 46 |
| 4.1.1 | Immunsuppressive Therapie | 46 |
| 4.1.2 | Antivirale Therapie und sustained virological response (SVR) | 46 |
| 4.2 | Histologischer Verlauf | 48 |
| 4.2.1 | Fibrose | 49 |
| 4.2.2 | Inflammation | 50 |
| 4.2.3 | Steatosis hepatis | 51 |

| | | |
|--------|---|----|
| 4.3 | Diabetes mellitus | 52 |
| 4.3.1 | Kumulativer Insulinbedarf | 52 |
| 4.3.2 | Körpergewicht und HbA1c vor und nach DAA-Therapie | 53 |
| 4.4 | Nierenfunktion | 53 |
| 4.4.1. | Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in der Gesamtkohorte | 53 |
| 4.4.2 | CKD I / II versus CKD III / IV | 55 |
| 4.4.3 | Serumalbumin und Proteinurie | 56 |
| 4.5 | Subgruppenanalyse: Stellenwert von Ribavirin | 57 |
| 4.5.1 | Zusammensetzung der Subgruppen | 57 |
| 4.5.2 | Immunsuppressive Therapie in der Subgruppe | 58 |
| 4.5.3 | Antivirale Therapie vor DAA-Therapie | 58 |
| 4.5.4 | Definition der Untersuchungsgruppen | 58 |
| 4.5.5 | Demographischer Vergleich Gruppe A versus Gruppe B | 59 |
| 4.5.6 | Dynamik der Viruselimination | 60 |
| 4.6 | Verlaufsparmeter während der antiviralen Therapie | 60 |
| 4.6.1 | Hämoglobin und Bilirubin | 60 |
| 4.6.2 | Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) | 61 |
| 4.6.3 | Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | 62 |
| 4.7 | Ergebnisse bei Genotyp 3 Reinfektionshepatitis | 67 |
| 4.7.1 | Demographie der Genotyp 3 Patienten | 67 |
| 4.7.2 | CNI-Spiegel und GFR während der DAA-Therapie bei Genotyp 3 Patienten | 67 |
| 4.7.3 | Dynamik der Viruselimination bei Genotyp 3 Patienten | 68 |
| 4.7.4 | Verlauf der Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) | 69 |
| 4.7.5 | Verlauf von Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP) und Gesamtbilirubin | 70 |
| 4.7.6 | Verlauf des Hämoglobins und der Thrombozyten | 72 |
| 4.7.7 | Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) in der Gruppe der Genotyp 3 Patienten | 73 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 5 | Diskussion | 73 |
| 5.1 | Therapeutische Möglichkeiten der Reinfektionshepatitis | 73 |
| 5.1.1 | Therapie mit pegylierten Interferonen | 74 |
| 5.1.2 | Stellenwert von direkt antiviralen Agenzien (DAA) | 74 |
| 5.1.3 | Direkt antivirale Agenzien nach Lebertransplantation | 75 |
| 5.1.4 | Sustained virological response (SVR) nach DAA-Therapie | 76 |
| 5.1.5 | Einfluss der DAA-Therapie auf das Lebergewebe | 76 |
| 5.1.6 | DAA bei Patienten mit Diabetes mellitus | 77 |
| 5.1.7 | DAA-Therapie und Nierenfunktion | 78 |
| 5.1.8 | Limitierungen der Analyse der Gesamtkohorte | 80 |
| 5.2 | Subgruppenanalyse: Stellenwert von Ribavirin bei der antiviralen Therapie | 81 |
| 5.2.1 | Definition der Therapiedauer | 82 |
| 5.2.2 | Effektivität der Therapie 12 Wochen, 24 Wochen, +/- Ribavirin | 82 |
| 5.2.3 | Limitierungen der Subgruppenanalyse | 85 |
| 5.3 | Therapie bei Genotyp 3 mit Sofosbuvir / Daclatasvir | 86 |
| 5.3.1 | Pangenotypische Therapie der Hepatitis C | 89 |
| 5.3.2 | Ausblick | 90 |
| 5.4 | Schlussfolgerung | 91 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 92 |
| 7 | Eidesstattliche Versicherung | 105 |
| 8 | Lebenslauf | 107 |
| 9 | Publikationsliste | 109 |
| 10 | Danksagung | 110 |

I **Abbildungsverzeichnis**

| | | |
|--------------|--|----|
| Abbildung 1 | Schematischer Aufbau des Hepatitis-C-Virus | 16 |
| Abbildung 2 | Verschiebung der Hauptindikationen über fünf Jahrzehnte im Eurotransplantraum | 19 |
| Abbildung 3 | Mögliche Strategien der Prophylaxe bzw. Prävention der Entstehung und des Fortschreitens der HCV-induzierten Transplantathepatitis nach Lebertransplantation | 25 |
| Abbildung 4 | Übersicht der Patientenkohorten nach HCV Reinfektion und DAA-Therapie, welche in die Untersuchung Eingang gefunden haben | 34 |
| Abbildung 5 | Verlauf der Fibrose vor Therapiebeginn und nach Ende der DAA-Therapie | 49 |
| Abbildung 6 | Verlauf der Inflammation vor Therapiebeginn und nach Ende der DAA-Therapie | 50 |
| Abbildung 7 | Verlauf der Steatose vor Therapiebeginn und nach Ende der DAA-Therapie | 51 |
| Abbildung 8 | Vergleich des kumulativen Insulinbedarfs nach Therapiebeginn und nach Ende der DAA-Therapie | 52 |
| Abbildung 9 | Verlauf der GFR vom Beginn der DAA-Therapie über 48 Wochen nach Therapieende bis zur letzten erfassten GFR-Messung | 54 |
| Abbildung 10 | Verlauf der GFR unterteilt in zwei Gruppen (CKD Stadium I/II und CKD Stadium III/IV) | 56 |
| Abbildung 11 | Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) und Therapiegruppen | 65 |
| Abbildung 12 | Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) und detaillierte Therapiegruppen | 66 |
| Abbildung 13 | Darstellung der berechneten Glomerulären Filtrationsrate (GFR) in ml/min sowie die Tacrolimus-Serumspiegel ($\mu\text{g/ml}$) vor Beginn der Therapie sowie zu den Zeitpunkten 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 und 12 Wochen der Therapie mit Sofosbuvir/Daclastavir sowie 12 Wochen nach Ende der Therapie | 68 |
| Abbildung 14 | Darstellung der quantitativen HCV-RNA U/ml in logarithmischer Auftragung zu den Messpunkten vor Beginn der Therapie sowie 2, 4, 8 und 12 Wochen während der Therapie und 12 Wochen | |

| | | |
|--------------|---|----|
| | nach Ende der DAA-Therapie ($p < 0.05$) | 69 |
| Abbildung 15 | Verlauf der Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) während der DAA-Therapie mit Sofosbuvir / Daclatasvir | 70 |
| Abbildung 16 | Verlauf der Cholestaseparameter: Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP) und Gesamtbilirubin | 71 |
| Abbildung 17 | Verlauf des Hämoglobins sowie der Thrombozyten während der antiviralen Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir | 72 |

II Tabellenverzeichnis

| | | |
|------------|--|----|
| Tabelle 1 | Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer schweren Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation | 23 |
| Tabelle 2 | Definitionen der Therapieantwort definiert als HCV-RNA < 15 U/ml während und nach der antiviralen Therapie | 26 |
| Tabelle 3 | Demographische Daten der Gesamtkohorte nach antiviraler Therapie mit DAA | 35 |
| Tabelle 4 | Hauptcharakteristika der 51 Patienten mit HCV-Reinfektion und DAA-Therapie +/- Ribavirin | 36 |
| Tabelle 5 | Hauptcharakteristika der 11 Patienten mit Genotyp 3 Reinfektionshepatitis | 37 |
| Tabelle 6 | Zeitpunkte der seriellen Bestimmung von Laborparametern während der Untersuchung | 39 |
| Tabelle 7 | DAA-Therapie bei $n=100$ Patienten mit Reinfektionshepatitis C nach Lebertransplantation | 47 |
| Tabelle 8 | Zusammenhang zwischen Transplantatzeitpunkt, Therapiebeginn und Fibrosestadium | 48 |
| Tabelle 9 | Verlauf des Körpergewichtes (kg) und des HbA1c (%) vor Therapiebeginn und nach Ende der DAA-Therapie | 53 |
| Tabelle 10 | Verlauf des Serumalbumin zum Therapiebeginn, nach Ende der DAA-Therapie sowie 12 Wochen nach DAA-Therapie | 57 |
| Tabelle 11 | Darstellung der Subgruppe ($n=15$) sowie Vergleich der Therapiegruppen A ($n=29$) und B ($n=22$) | 59 |

| | | |
|------------|--|----|
| Tabelle 12 | Viruslasten über die Therapiedauer und SVR12 für die Gruppen A und B angegeben in negative HCV RNA n (%) | 60 |
| Tabelle 13 | Verlaufparameter Hämoglobin (Hb), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Bilirubin und Alanin-Aminotransferase (ALT) vom Beginn der DAA-Therapie bis zur ETR/SVR12 | 61 |
| Tabelle 14 | Verlauf der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) vom Beginn der DAA-Therapie bis 12 Wochen nach Ende der Therapie (ETR) | 62 |
| Tabelle 15 | Vergleich der unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) sowie der schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) der Gruppe A und Gruppe B | 64 |

III Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| AE | Adverse Events |
| AK | Antikörper |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AP | Alkalische Phosphatase |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| ATG | Antithymozytenglobulin |
| ATN | Akute Tubulusnekrose |
| cDNA | copy-Desoxyribonukleinsäure |
| CKD | chronic kidney disease |
| CMV | Zytomegalievirus |
| CNI | Calcineurininhibitor |
| CyA | Cyclosporin A |
| DAA | Direkt antivirale Agenzien |
| EIA | Enzymatisches Immunadsorptionsverfahren |
| ELISA | Enzyme-linked Immunosorbent Assay |
| ETR | end-of-treatment response |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GGT | Gamma-Glutamyltransferase |

| | |
|-------|---|
| GTP | Guanosintriphosphat |
| Hb | Hämoglobin |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCC | Hepatozelluläres Karzinom |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienz Virus |
| IFN | Interferon |
| Ig | Immunglobulin |
| IMPDH | Inositolmonophosphat-Dehydrogenase |
| JÜR | Jahres-Überlebensrate |
| LDV | Ledipasvir |
| LTx | Lebertransplantation |
| MHC | major histocompatibility complex |
| MMF | Mycophenolat Mofetil |
| mTOR | mechanistic target of rapamycin |
| Mx | Myxoviren |
| NANB | Non-A-non-B-Hepatitis |
| NS | Nicht-Strukturprotein |
| OAS | Oligo-Adenylatsynthetase |
| OLT | Orthotope Lebertransplantation |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PEG | Polyethylenglykol |
| PKR | Proteinkinase |
| PTLD | Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder |
| RBV | Ribavirin |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| RT | Reverse Transkriptase |
| SOF | Sofosbuvir |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| SVR | sustained virological response |
| SVR12 | sustained virological response after 12 weeks |
| Tx | Transplantation |
| UAE | Unerwünschtes Arzneimittelereignis |

1 Zusammenfassung

Einleitung: Die Behandlung der HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation hat sich in den vergangenen Jahren dynamisch entwickelt. Ziel ist die Elimination des Hepatitis-C-Virus, um eine progrediente Reinfektionshepatitis und damit die Entwicklung einer Transplantatfibrose bis hin zur erneuten Leberzirrhose zu verhindern. Die Ergebnisse hinsichtlich der Durchführbarkeit neuer antiviraler Therapiekonzepte und deren Effektivität und Sicherheit können dabei nicht ohne weiteres von nicht-transplantierten Patienten auf Patienten nach Lebertransplantation übertragen werden. Insbesondere Fragestellungen zum Erreichen einer nachhaltigen Virusfreiheit (SVR) sowie Wechselwirkungen mit den immunsuppressiven Medikamenten spielen eine zentrale Rolle. Welche Therapie für welchen Patienten nach einer Lebertransplantation die sinnvollste ist, kann aufgrund der geringen Patientenzahl an Hepatitis-C-positiven Transplantatempfängern nur retrospektiv anhand großer Patientenkohorten evaluiert werden.

Methodik: Ziel dieser Dissertation war die Untersuchung neuer antiviraler Therapieansätze in der post-Interferon-Ära. Dafür wurden aus 500 Patienten nach orthotoper Lebertransplantation 100 Patienten retrospektiv analysiert, welche eine orale antivirale Therapie mit direkt antiviralen Agenzien (DAA) erhalten hatten. Anhand dieser Patientenkohorte konnte dabei das Erreichen einer nachhaltigen Virusfreiheit sowie der Einfluss der Therapie auf die extrahepatischen Manifestationen der Hepatitis, insbesondere Nierenfunktionsstörungen und die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II, untersucht werden. Des Weiteren sollte der Einfluss der antiviralen Therapie auf die Progression einer Transplantatfibrose, die genotyporientierte Therapie sowie der Stellenwert der Hinzunahme von Ribavirin evaluiert werden.

Ergebnisse: Mit einer sofosbuvir-basierten DAA-Therapie konnte in dem untersuchten Patientenkollektiv eine SVR von 100% erreicht werden. Eine Kombination von Sofosbuvir / Ledipasvir über 12 Wochen ist unabhängig vom Fibrorestadium sicher und effektiv durchführbar. Die tägliche Insulindosis zur Kontrolle eines Diabetes Typ II konnte unter der Therapie reduziert werden und es wurde im Rahmen der DAA-Therapie keine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion gesehen. Dabei sollte der Einsatz von

Ribavirin aufgrund des Auftretens von zum Teil schweren Nebenwirkungen kritisch gesehen werden. Zur Behandlung einer Genotyp 3 Reinfektionshepatitis kann mit einer Kombination von Sofosbuvir und Daclatasvir eine rasche Viruselimination erzielt werden.

Schlussfolgerung: Direkt antivirale Agenzien (DAA) zur Behandlung der Hepatitis C sind bei Patienten nach Lebertransplantation sehr effektiv und sicher einsetzbar. Im Vergleich zur SVR nach Therapie mit pegylierten Interferonen (SVR ca. 30%) liegt die SVR nach DAA-Therapie unabhängig vom Virustyp bei 100%. Die HCV-Reinfektionshepatitis ist somit heutzutage ohne den Einsatz von Interferon sehr gut therapierbar.

1.1 Abstract

Introduction: The treatment of HCV reinfection after liver transplantation has developed dynamically in recent years. The treatment objective is the elimination of the hepatitis C virus in order to prevent progressive reinfection and as a result, the development of transplant fibrosis up to liver cirrhosis. The results regarding the feasibility of new antiviral therapy concepts and their effectiveness and safety cannot, however, simply be transferred from non-transplant patients to patients after liver transplantation. In particular, questions about achieving a sustained virological response (SVR) and interactions with immunosuppressive drugs play a central role. Due to the small number of hepatitis C-positive transplant recipients, the most useful therapy after liver transplantation can only be evaluated retrospectively on the basis of large patient cohorts.

Methods: This thesis investigated new antiviral therapy concepts in the post-interferon era. For this purpose, 100 out of 500 patients after orthotopic liver transplantation who had undergone oral antiviral therapy with direct antiviral agents (DAA) were retrospectively analyzed. Using this patient cohort, the achievement of SVR and the influence of the therapy on the extrahepatic manifestation of hepatitis in terms of kidney function and the development of type II diabetes mellitus could be examined. Furthermore, the influence of antiviral therapy on the progression of transplant fibrosis, the genotype-oriented therapy and the value of ribavirin was evaluated.

Results: With a sofosbuvir-based DAA therapy, an SVR of 100% could be achieved in the examined patient cohort. A combination of sofosbuvir / ledipasvir for 12 weeks can be carried out safely and effectively, regardless of the stage of the fibrosis. The daily insulin dose for the control of type II diabetes could be reduced and no significant reduction in kidney function was seen during the DAA therapy. The use of ribavirin should be viewed critically due to severe side effects. For the treatment of genotype 3 hepatitis, rapid virus elimination can be achieved with a combination of sofosbuvir and daclatasvir.

Conclusion: Direct antiviral agents (DAA) for the treatment of hepatitis C are very effective and safe in patients after liver transplantation. Compared to the SVR after therapy with pegylated interferons (SVR approx. 30%), the SVR after DAA therapy is

100% regardless of the virus type. HCV reinfection hepatitis can now be treated successfully without the use of interferon.

2 Einleitung

2.1 Virale Hepatitis

Eine kontagiöse Entzündung der Leber durch hepatotrope Viren wird als Virushepatitis bezeichnet (1). Als Krankheitserreger wurden bisher Hepatitis A, B, C, D, und E identifiziert. Die virale Hepatitis ist durch akute und chronische Verläufe gekennzeichnet. Der Verlauf ist dabei multifaktoriell und abhängig u. a. vom Virustyp, wirtseigenen Faktoren sowie Umwelteinflüssen.

2.2 Hepatitis C

2.2.1 Hepatitis-C-Virus (HCV)

Das Hepatitis-C-Virus wurde erstmals im Jahre 1989 unter Anwendung molekularbiologischer Methoden identifiziert (2). Choo et al. der Chiron Corporation USA konnten aus hochtitrig infiziertem Plasma eines Schimpansen mit chronischer Non-A-non-B-(NANB)-Hepatitis ein RNA-Fragment extrahieren, welches nach Umschreibung in copy-DNA (cDNA) und anschließender Klonierung als Teil des Genoms des gesuchten NANB-Virus identifiziert werden konnte. Die gleiche Arbeitsgruppe hat 1989 einen Radioimmunassay vorgestellt, mit dem Antikörper gegen HCV nachweisbar waren (3). Als Hauptmerkmale der HCV-Infektion gelten die Viruspersistenz und ein hohes Chronifizierungsrisiko bei geringem Potential der Selbstlimitierung. Das Hepatitis-C-Virus gehört aufgrund von Nukleotidsequenz-Homologien zur Familie der Flaviviridae zu der Gattung Hepacivirus. Es handelt sich um ein (+)-strängiges RNA-Virus mit insgesamt etwa 9400 Nukleotiden (9,4 kB) und einem Durchmesser von 50nm (4). Diese genomische Struktur kodiert für Strukturproteine wie das Kernprotein C und Hüllproteine (E₁, E₂/NS₁) und für Nicht-Strukturproteine sog. Replikationsproteine NS₂-NS₅. Dabei eignet sich NS₅ am besten für den RNA-Nachweis (5). Aufgrund von Replikationsungenauigkeiten der HCV-RNA-Polymerase weist das HCV eine ausgeprägte genetische Variabilität auf. Unter dem Druck der Immunabwehr liegt die Mutationsrate und das daraus resultierende Auftreten von Quasispezies etwa 10x höher als bei Hepatitis B (6). Analysen der HCV-RNA-Sequenzen führten zu einer Kategorisierung der Isolate sowohl in Genotypen als auch in Subtypen (7). Zurzeit werden sechs Genotypen und mehr als 100 Subtypen unterschieden. Weisen Viren eine Aminosäuresequenzhomologie von 75-86% auf, so spricht man von Genotypen (8, 9).

Hinsichtlich ihres Auftretens bestehen je nach geographischer Region erhebliche Unterschiede. In Deutschland überwiegen die Genotypen 1b, 1a und 3a. In den USA dagegen ist der Genotyp 1a überrepräsentiert (10, 11).

Als Ursache für eine Chronifizierung der Erkrankung werden anhaltende Epitopwechsel in sog. hypervariablen Bereichen der Hüllproteine, insbesondere von E₂, verantwortlich gemacht. Durch diesen Mechanismus gelingt es dem Virus, der Immunabwehr zu entkommen (12). Die Schädigung der Leber während der Hepatitis-C-Infektion entsteht durch die Induktion einer Immunantwort, die sich direkt gegen den Hepatozyten richtet. Durch den Versuch, die virale Replikation zu minimieren, kommt es zu einer direkten Schädigung der Hepatozyten. Regulatorische T-Zellen, bestehend aus phänotypisch und funktionell verschiedenen CD4⁺ und CD8⁺-Untergruppen, haben die Aufgabe die „Selbsttoleranz“ aufrechtzuerhalten und somit eine die Leber übermäßig schädigende Effektorantwort zu verhindern. Virusspezifische CD8⁺-Zellen spielen in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle (13). Die Abwehrreaktion im Sinne der humoralen Immunantwort zeichnet sich dabei durch verschiedene Antikörper gegen Strukturproteine und Nichtstrukturproteine des Virus aus. Eine Neutralisierung des Hepatitis-C-Virus durch Antikörper ist aber unmöglich. Daher resultiert auch nach einer Ausheilung der Hepatitis C keine bleibende Immunität. Eine Reinfektion ist also zu jedem Zeitpunkt wieder möglich (14).

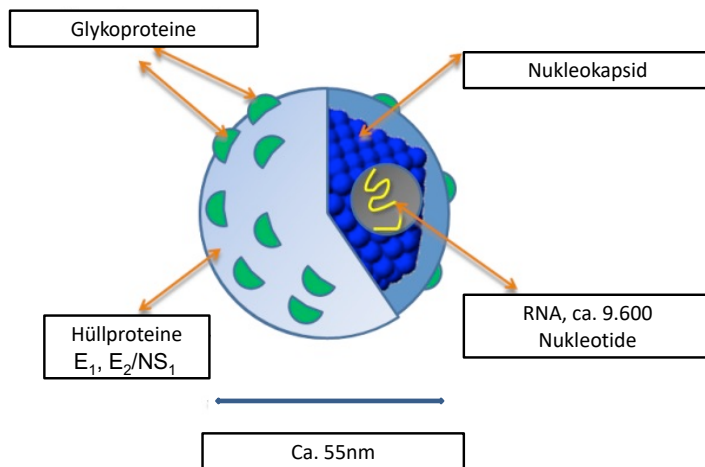


Abb.1: Schematischer Aufbau des Hepatitis-C-Virus. Das HCV hat einen Durchmesser von 55nm und besitzt eine Lipidhülle. Die genomische Struktur kodiert für Kernproteine (Kernprotein C) und Hüllproteine (E1, E2/NS1) sowie für die Replikationsproteine NS₂-NS₅ (modifiziert nach R. Bartenschlager und V. Lohmann)

2.2.2 Epidemiologie

Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus sind weltweit vertreten. So wird die Anzahl der mit HCV-infizierten Menschen in den letzten 5 Jahren laut WHO bei ca. 70 Mio. weltweit angegeben, was etwa 1% der Weltbevölkerung ausmacht. 2015 lag die Prävalenz hingegen noch bei 150 - 200 Mio. (15). Laut Robert-Koch-Institut ergab sich eine Seroprävalenz für anti-HCV von 0,4%. Das Virus kann parenteral oder sporadisch übertragen werden. Die Infektion durch Transfusionen von Blutprodukten war bis 1992 der häufigste Übertragungsweg. Durch Einführung eines flächendeckenden HCV-Screenings von Blutprodukten mittels Anti-HCV-Tests konnte das Übertragungsrisiko deutlich reduziert werden. Flächendeckende HCV-Screening-Tests sind daher ein vielversprechendes Instrument zur Eindämmung der Hepatitis C besonders in stark betroffenen Weltregionen (16). Weltweit spielt nach wie vor der intravenöse Drogenabusus bei der Neuinfektion mit Hepatitis C eine zentrale Rolle (17). Des Weiteren sind hämodialysepflichtige Patienten sowie Personen mit häufigen sexuellen Kontakten und wechselnden Partnern einem erhöhten Risiko für eine HCV-Infektion ausgesetzt

(18). In vielen Fällen einer Neuinfektion bleibt der Übertragungsweg aber nach wie vor unklar.

2.2.3 Klinischer Verlauf der HCV-Infektion

Bezüglich des klinischen Verlaufes der HCV-Infektion sind die akute und die chronische Verlaufsform zu unterscheiden. Eine akute Hepatitis-C-Infektion zeichnet sich durch eine akute Inflammation der Leber aus. Diese akute Entzündung dauert maximal sechs Monate an. In der Mehrzahl der Fälle wird die akute Infektion nicht erkannt, da bis zu 80% der Neuinfektionen asymptomatisch verlaufen. Ein Ikterus, wie auch eine Hepatomegalie, treten lediglich bei 20% der Patienten auf (18). Bilden sich klinische Symptome aus, geschieht dies innerhalb der Inkubationszeit von sieben bis acht Wochen. Das klinische Bild ist dann geprägt durch einen intrahepatischen Ikterus, Übelkeit sowie Abgeschlagenheit. In dieser Krankheitsphase gelingt in der Regel bereits der direkte Nachweis von HCV-RNA mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR). Innerhalb der ersten drei Monaten nach der Infektion zeigt sich ein häufig nur minimaler Anstieg der Transaminasen. Oftmals findet sich ein episodenhafter, fluktuierender Verlauf im Wechsel mit normalen Transaminasen-Werten (18). Selten ist eine sog. cholestatische Verlaufsform, welche in der Regel rasch progredient verläuft und dann zu einem Leberversagen führen kann (18). Fulminante Verläufe werden hingegen lediglich in Einzelfällen beschrieben (19). Etwa 15% der Patienten zeigen eine Ausheilung der Infektion mit fehlender Serum-HCV-RNA und der Ausbildung von anti-HCV-Antikörpern (20). Im Gegensatz dazu zeichnet sich die chronische Hepatitis C durch einen Verlauf aus, der länger als sechs Monate dauert. Dabei richtet sich die neutralisierende Immunantwort gegen die Hauptsequenz des Hepatitis-C-Virus. Begründet in seiner ausgeprägten genetischen Variabilität entzieht sich das Virus dieser Antwort und es kommt zu einer ungehemmten Replikation. Dies geschieht dann unter einem in der Regel symptomarmen Verlauf und geht mit einer schleichenden Veränderung des histologischen Bildes einher (21). In 30-85% der Fälle finden sich Verfettungen der Leberzellen. Gelegentlich sind zusätzliche Gallengangsdestruktionen sichtbar. Häufig lassen sich hyaline Zytoplasmaeinschlüsse, sog. Mallory-Bodies, nachweisen (22). Als Ergebnis einer durch T-Lymphozyten vermittelten Zytotoxizität finden sich fast immer hyaline Einzelzellnekrosen in Form von Councilman-Bodies (22). Im Rahmen der chronischen Inflammation des Leberparenchyms kommt es dann zu einer

fortschreitenden Fibrosierung der Leber (23). In einem Zeitraum von etwa 20 Jahren kommt es bei ca. 20-30% der Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion zu einem weiterem Umbau der Leber mit einem Übergang der Fibrose in das Stadium einer Zirrhose (24). Aufgrund der langen Krankheitsdauer der HCV-Infektion von 20-30 Jahren muss in bis zu 20% der Fälle mit der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) gerechnet werden (25). Untersuchungen hinsichtlich des natürlichen Verlaufes der Hepatitis C konnten zeigen, dass einer Reihe von Faktoren für die Fibroseprogression eine Schlüsselrolle zukommt. Hierzu gehören beispielsweise virale Faktoren wie der Genotyp des Virus, die Viruslast und Quasispezies sowie wirtsspezifische Faktoren wie Infektionsdauer oder Alter zum Infektionszeitpunkt. Des Weiteren wurden exogene Faktoren wie chronischer Alkoholabusus, das Vorliegen einer Hämochromatose, Ko-Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), dem Zytomegalievirus (CMV) oder dem Humanen-Immundefizienz-Virus (HIV) mit einem progredienten Verlauf in Zusammenhang gebracht (20, 26).

2.3 Lebertransplantation

Die erste orthotope Lebertransplantation (OLT) bei einem Menschen wurde 1963 durch Thomas E. Starzel durchgeführt (27). In den 70er Jahren wurden im Verlauf weltweit etwa 300 Lebertransplantationen durchgeführt. Die 1-Jahres-Überlebensrate (JÜR) lag dabei aber lediglich zwischen 25-30% (28). In der Folgezeit konnten die Ergebnisse durch Innovationen im operativen sowie immunologischen Bereich drastisch verbessert werden. Nach der Einführung von neuen Immunsuppressiva wie Cyclosporin A (CyA) und FK506 in den 80er Jahren, konnte die 1-JÜR auf über 65% gesteigert werden (29). Gleichzeitig wurde die Inzidenz akuter Abstoßungsreaktionen deutlich gesenkt (30, 31). Aufgrund weiterer Fortschritte bezüglich der chirurgischen Techniken, der intensivmedizinischen Versorgung und der Einführung weiterer Immunsuppressiva liegt die 1- bzw. 5 - Jahres-Überlebensrate heute bei über 80% (32).

Es besteht dabei weiterhin ein gravierendes Missverhältnis zwischen geeigneten Spenderorganen und Patienten mit terminalen Lebererkrankungen auf der Warteliste. Aufgrund des Spendermangels hat sich neben der orthotopen Lebertransplantation die Möglichkeit der Split-Leber-Transplantation entwickelt, bei der das links-laterale Segment (Lebersegment II+III) eines erwachsenen Spenders für einen kindlichen Empfänger

genutzt wird. Eine weitere Technik der Split-Leber-Transplantation stellt die Teilung der Spenderleber für zwei erwachsene Empfänger dar. Hierzu wird die Leber ex situ nach der Organentnahme geteilt. Aus dieser Technik entwickelte sich in den 90er Jahren die Verwandten-Leberspende, bei der einem erwachsenen Spender der rechte Leberlappen zur Transplantation entnommen wird (33, 34).

Der Anteil der Lebertransplantationen in Europa, welche aufgrund einer chronischen Hepatitis-C-Infektion im Endstadium durchgeführt wird, nimmt nach der Einführung effektiver antiviraler Therapien stetig ab (35). Es zeigt sich nun eine Verschiebung hin zu anderen Indikationen, insbesondere das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Nach aktuellen Daten von Eurotransplant liegt die Zahl der in Deutschland jährlich durchgeführten Lebertransplantationen zwischen 800 und 900 (36).

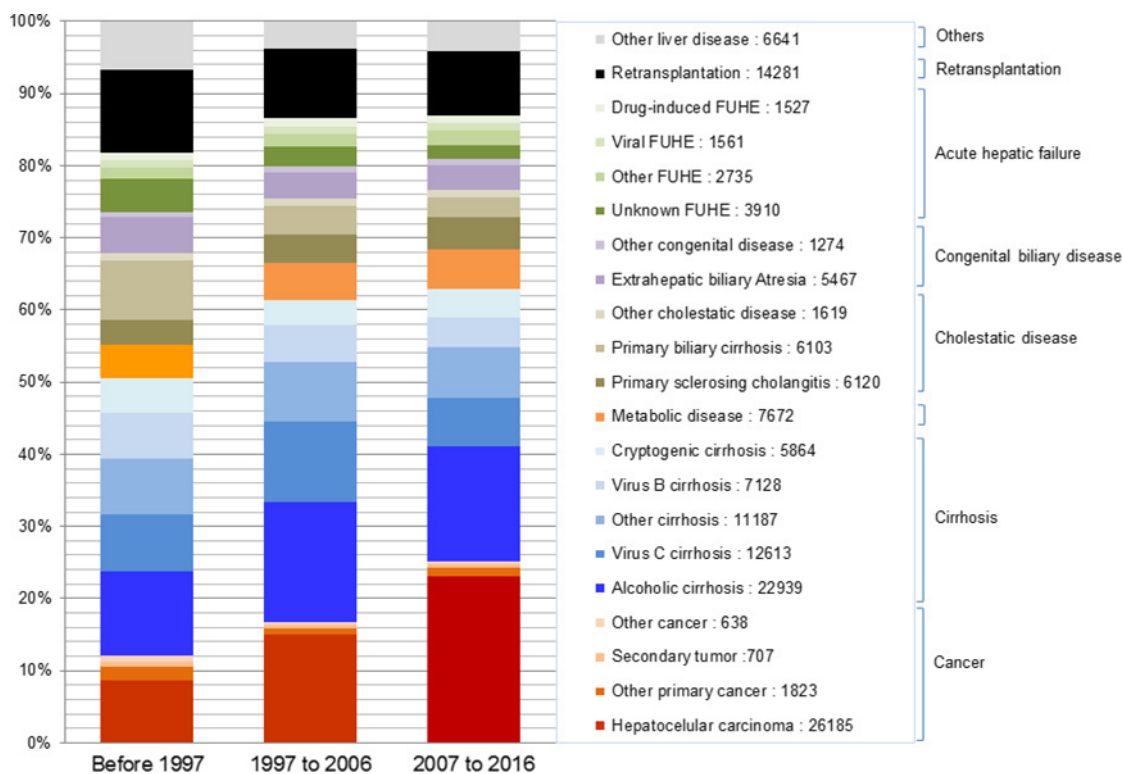


Abb.2: Verschiebung der Hauptindikationen über fünf Jahrzehnte im Eurotransplantraum. Aus Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) 2018

2.3.1 Immunsuppression

Eine immunsuppressive Therapie nach der Transplantation ist lebenslang indiziert. Es wird dabei eine Basisimmunsuppression von der sog. Abstoßungsbehandlung unterschieden. Ziel der immunsuppressiven Therapie ist eine antigen-unspezifische Ausschaltung von Lymphozyten. Dies kann durch eine Herabsetzung der Lymphozytenzahl oder durch eine Aktivitätshemmung reifer Lymphozyten geschehen. Grob können die Immunsuppressiva in zwei Gruppen unterteilt werden:

Zur sogenannten Induktionstherapie werden neben den Basistherapeutika T-Zell-depletierende Substanzen wie Antithymozytenglobulin (ATG) und nicht T-Zell-depletierende Substanzen wie Basiliximab (IL2-Blocker) verabreicht.

Zur Rejektionsprophylaxe hingegen werden als Basisimmunsuppressiva sog. Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus oder Cyclosporin eingesetzt. Calcineurininhibitoren vermitteln eine Inaktivierung der Serin-Threonin-Phosphatase Calcineurin und unterbrechen so die Transkription von Interleukinen, was zu einer Störung der Immunantwort führt.

Eine weitere wichtige Gruppe von Immunsuppressiva sind sog. antiproliferative Substanzen wie mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus). mTOR-Inhibitoren binden indirekt an das Protein mTOR (mechanistic Target of Rapamycin). Eine Inhibition von mTOR führt zu einer Proliferationsstörung der T-Zellen und wirkt somit auf die T-Zell-Antwort. Zur Gruppe der zytotoxischen Immunsuppressiva gehören der Inosinmonophosphat - Inhibitor Mycophenolat Mofetil (MMF, CellCept®) und Azathioprin (Imurek®). Diese Substanzen greifen in die DNA - Synthese der T-Lymphozyten ein und hemmen somit die zelluläre Immunreaktion (37).

Des Weiteren sind Kortikosteroide seit der Anfangszeit der Transplantationsmedizin ein fester Bestandteil der immunsuppressiven Therapie. Dies gilt für den Einsatz initial nach der Transplantation, der langfristigen Immunsuppression sowie der Therapie von akuten Abstoßungsreaktionen im Sinne einer Steroid-Stoßtherapie. Dabei kommt es durch die Suppression verschiedener Gene zu einer Störung der Interleukin-Synthese. Dies führt dann durch eine Inhibition der T-Zell-Proliferation zu einem immunsuppressiven Effekt.

2.3.2 Reinfektion nach Lebertransplantation

Nach der Durchführung einer Lebertransplantation aufgrund einer chronischen HCV-Infektion kommt es bei nahezu allen Patienten zu einer Reinfektion des transplantierten Spenderorgans (38). Untersuchungen hinsichtlich der Viruslast prä- und postoperativ konnten zeigen, dass es nach Hepatektomie zu einem deutlichen Absinken der Viruslast kommt. Nach der Reperfusion zeigt sich jedoch im weiteren Verlauf ein signifikanter Anstieg der Viruslast, welche nach etwa 72 Stunden wieder den präoperativen Ausgangswert erreicht (39). Bei einem geringen Anteil der Patienten sind trotz der Persistenz der Hepatitis-C-Virämie auch in der Langzeitbeobachtung keine Zeichen einer Reinfektionshepatitis nachweisbar. In der Mehrzahl der Fälle kommt es aber, im Gegensatz zum meist langsam progredienten Verlauf der Hepatitis C bei immunkompetenten Patienten, zu einem akzelerierten Verlauf unter der immunsuppressiven Therapie (39). Bei 70-90% der Patienten mit HCV-Rekurrenz nach Lebertransplantation zeigen sich bereits nach einem Jahr in der Leberbiopsie lymphozytäre Infiltrate, Zeichen einer periportalen sowie lobulären Entzündung, eine Steatosis hepatis sowie Zeichen einer beginnenden Leberfibrose (38). Dabei entwickeln etwa 30% dieser Patienten innerhalb von fünf Jahren eine fortgeschrittene Leberfibrose bis hin zur Zirrhose. Dies kann dann zu einem konsekutiven Transplantatverlust führen (38,39).

Eine besondere Form der Reinfektionshepatitis wird als sog. cholestatische Verlaufsform bezeichnet. Diese Form der Transplantathepatitis ist charakterisiert durch hohe Serum-Bilirubin-, sowie hohe Serum-HCV-RNA-Konzentrationen. Histologisch findet sich das Bild einer ausgeprägten Cholestase, einer hepatozellulären Ballonierung und Fibrosierung bei geringer entzündlicher Aktivität. Die fibrosierende cholestatische Hepatitis kann sehr frühzeitig nach der Transplantation auftreten und führt in der Regel unbehandelt zu einem schnellen Transplantatversagen (40). Die mit der obligaten Reinfektion einhergehenden Komplikationen haben einen signifikanten Einfluss auf die langfristige Prognose der Organfunktion. So zeigen Analysen des Langzeitüberlebens für HCV-positive Transplantatempfänger, dass das 10 Jahres-Überleben mit ca. 10% deutlich unter dem von HCV-negativen Transplantatempfängern liegt (41).

2.3.3 Fibroseprogression nach HCV-Rekurrenz

Untersuchungen hinsichtlich der Fibrosedynamik konnten zeigen, dass die Fibroseprogression bei rekurrenter Hepatitis C nach Lebertransplantation nicht linear verläuft, wobei im ersten Jahr nach der Transplantation die Fibroseprogression am ausgeprägtesten ist (42).

Des Weiteren wurde im vergangenen Jahrzehnt ein Anstieg der Fibroserate nach OLT beobachtet. Das Jahr der Transplantation scheint dabei ein wichtiger Faktor für die Entstehung einer Fibrose zu sein. Berenguer et al. konnten in einer retrospektiven Analyse bei 283 Transplantatempfängern eine signifikante Zunahme der Fibroseprogression bei den Patienten beobachten, welche in den Jahren nach 1995 transplantiert wurden. Als Ursache für diese Beobachtung wird eine Veränderung der Immunsuppression diskutiert. Ein weiterer Grund wird in der Zunahme der Verwendung sog. marginaler Spenderorgane angenommen (43). Als weitere unabhängige Risikofaktoren für eine rasche Fibrosentwicklung nach einem Jahr konnten der HCV Genotyp 1 und 4, sowie ein Spenderalter über 33 Jahren identifiziert werden (42). Warum ein höheres Spenderalter zu einem akzelerierten Fibroseverlauf führt, ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass hohe Fibrorestadien im ersten Jahr nach der Transplantation signifikant häufiger bei solchen Patienten auftreten, welche ein Spenderorgan mit Zeichen der portalen entzündlichen Infiltration bekommen haben (44).

2.3.4 Einflussfaktoren auf die Reinfektionshepatitis

In der Vergangenheit konnten zahlreiche Faktoren mit einem progredienten Verlauf der Reinfektionshepatitis in Zusammenhang gebracht werden. Dazu zählen die Höhe der HCV-RNA-Konzentration vor und kurz nach der Transplantation, der Hepatitis-Genotyp, eine Zytomegalievirus-Ko-Infektion, Alter des Organspenders, die Art und Dosierung der Immunsuppression sowie die Therapie von akuten Abstoßungsepisoden (45). In der Tabelle 1 werden potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer Reinfektionshepatitis aufgeführt.

Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer schweren Reinfektionshepatitis

Vor Transplantation

| | |
|---------------------------------|-----|
| Spenderalter > 35 Jahre | +++ |
| Lebendspende | + |
| Spender/ Empfänger HLA-Matching | + |
| HCV-Genotyp 1b | + |
| HIV-Koinfektion | +++ |
| Empfängeralter > 50 Jahre | +++ |

Operativ

| | |
|---------------------------|-----|
| Lange Ischämiezeit (>12h) | ++ |
| Virologische Variablen | |
| Hohe Viruslast vor OLT | +++ |
| Hohe Viruslast nach OLT | ++ |

Immunsuppression

| | |
|---|-----|
| Muromonab-CD3 | +++ |
| Steroidbolusgabe | +++ |
| Behandelte Zytomegalievirus-Koinfektion | +++ |

Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer schweren Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation

Eine Reinfektion nach Lebertransplantation ist ein multifaktorielles Geschehen. Daraus ergeben sich therapeutische Konsequenzen besonders im Management der Immunsuppression. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass gerade für die Diagnose einer Reinfektionshepatitis in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zur akuten Rejektion, die Durchführung von Leberbiopsien unerlässlich sind. Anhand von Biopsien erhält man Informationen über die entzündliche Aktivität bzw. über das Fibrorestadium. Die Unterscheidung zwischen einer akuten Reinfektionshepatitis und einer akuten Abstoßung ist im Einzelfall häufig nicht einfach. Die HCV-RNA-Konzentrationen im Serum korrelieren nicht automatisch mit der entzündlichen Aktivität und sind daher differenzialdiagnostisch häufig wenig hilfreich (46). Die akute Rejektion sowie die Reinfektion bieten mitunter ein ähnliches histologisches Bild. Sowohl die CD4+/CD8+-T-Zellerkennung von allophenen MHC-Komplexen als auch die T-Zellerkennung von virusinfizierten Hepatozyten führt zu einer Rekrutierung von CD4+/CD8+-T-Zellen, mononukleären Infiltraten sowie einer Endothelialitis. Die direkte T-Zellantwort auf allogene MHC-Antigene wird als die zentrale Eigenschaft der allophenen zellulären Immunantwort betrachtet (47). Die zelluläre Immunantwort spielt des Weiteren eine wichtige Rolle bezüglich der Viruskontrolle und bestimmt somit maßgeblich den Verlauf

der Reinfektionshepatitis. Eine persistierende HCV-Aktivität geht mit einer quantitativen und funktionellen Suppression der HCV-spezifischen T-Zellen einher. Eine spontane Viruselimination ist mit einer heftigen HCV-spezifischen T-Zellantwort verbunden (47). Dies führt zum Problem der Immunsuppression und dem damit verbundenen Verlust der Immunkompetenz nach Transplantation. So konnte gezeigt werden, dass wiederholte Abstoßungstherapien mit Kortikosteroiden zu einer Zunahme eines hepatitis-assoziierten Transplantatverlustes führen. Dabei wird angenommen, dass nach Beendigung der Steroidbehandlung das Immunsystem ad hoc mit einer großen Anzahl infizierter Hepatozyten belastet wird. Wird dieses Manöver mehrmals wiederholt, kommt es nach und nach zu einer Verschlechterung des histologischen Bildes (48). Aber nicht nur die Abstoßungsbehandlung, sondern auch der Einfluss der Basisimmunsuppression auf die Reinfektionshepatitis wird kontrovers diskutiert. Die zellvermittelte Immunität als wichtigster Baustein in Bezug auf die Viruskontrolle wird durch den Einsatz von Immunsuppressiva nachhaltig gestört. Bekannt ist, dass Calcineurin-Inhibitoren (CNI) wie Cyclosporin A die T-Helfer-Zellen-Funktion beeinträchtigen. Das dadurch gestörte Gleichgewicht zwischen viralen Faktoren und Immunsystem des Empfängers scheint die Ursache für den akzelerierten Verlauf der Rezidivhepatitis im Vergleich zur Hepatitis bei immunkompetenten Patienten zu sein (49). Bis jetzt ist das sinnvollste immunsuppressive Regime für HCV-positive Transplantatempfänger noch nicht definiert.

Es stellt sich die Frage, welche Strategien zur Prophylaxe bzw. Prävention der HCV-induzierten Transplantathepatitis zur Verfügung stehen bzw. sinnvoll sind. Grundsätzlich stehen heute vier verschiedene Interventionsstrategien zur Verfügung. Das wesentliche Ziel muss dabei sein, die Inzidenz schwerer Reinfektionsverläufe und die damit assoziierten Transplantatverluste zu senken. Die vier Strategien im Einzelnen sind:

- 1. Die Therapie „auf der Warteliste“ mit dem Ziel einer HCV-Eradikation bereits vor der Transplantation**
- 2. Die präemptive Therapie nach der Transplantation vor Manifestation einer Transplantathepatitis**

3. Eine Optimierung der immunsuppressiven Therapie
4. Die Therapie der akuten bzw. chronischen Reinfektionshepatitis

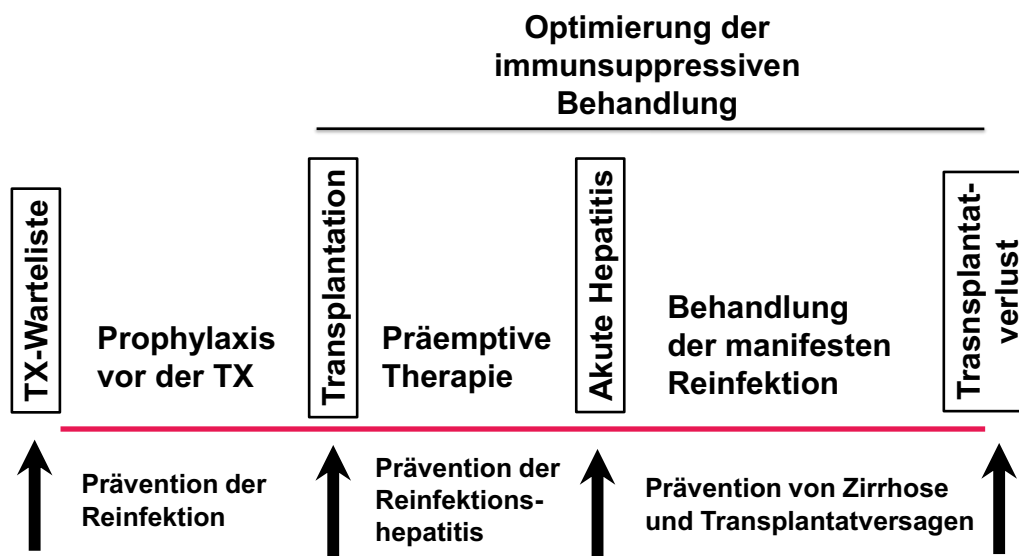


Abbildung 3: Mögliche Strategien zur Prophylaxe bzw. Prävention der Entstehung und des Fortschreitens der HCV-induzierten Transplantathepatitis nach Lebertransplantation

2.4 Antivirale Therapie

2.4.1 Ansprechen auf die antivirale Therapie

Ziel einer antiviralen Therapie zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion ist eine Viruseliminierung mit nachhaltiger serologischer Virusfreiheit. Im natürlichen Verlauf kann nur eine effiziente antivirale Immunantwort eine solche Viruseliminierung hervorrufen.

Moderne Therapien hingegen wirken direkt antiviral durch eine Inhibition des Virus. Verschiedene Verlaufsparemeter und Endpunkte zur Beobachtung der Kinetik des virologischen Ansprechens wurden im Laufe der Zeit etabliert. Als wichtigster Endpunkt für eine erfolgreiche antivirale Therapie gilt heute die sog. „sustained virological

response“ (SVR). Die SVR12 ist dabei definiert als ein Fehlen des Nachweises von HCV-RNA 12 Wochen nach Ende der Therapie.

Davon abzugrenzen ist die die sog. „end-of-treatment response“ (ETR), definiert als ein Fehlen von HCV-RNA im Serum am Ende einer antiviralen Therapie.

Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, werden als „non-responder“ bezeichnet. Ein erneuter Nachweis von Serum-HCV-RNA nach stattgehabter Viruseliminierung wird als Rückfall („recurrence oder relapse“) bezeichnet (Tabelle 2)

| Definition des Ansprechens auf die antivirale Therapie | | |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|
| | | HCV - RNA < 15 U/ml) |
| ETR | end of treatment response | Ende der Therapie |
| SVR12 | sustained virological response 12 | 12 Wochen nach Therapieende |
| SVR | sustained virological response | negativ über das ges. Follow-up |
| non-responder | | kein Ansprechen |

Tabelle 2: Definitionen der Therapieantwort definiert als HCV-RNA < 15 U/ml während und nach der antiviralen Therapie

2.4.2 Ribavirin

Ribavirin (1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-carboxamid) ist ein Guanodin-Analogon und gehört damit zu der Gruppe der Basenanaloga (Nukleosidanaloga). Als zentraler Wirkmechanismus von Ribavirin wird eine Hemmung der Inositolmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) angenommen. Es kommt zu einer Verringerung des zellulären Guanosintriphosphat (GTP) und somit zu einer Inhibition der RNA-Polymerase des Hepatitis-C-Virus. Des Weiteren wird eine Unterstützung der T-Helferzellen (TH1) abhängigen Immunreaktion angenommen (50). Ribavirin ist oral verfügbar, wird nach schneller Aufnahme in die Zelle intrazellulär phosphoryliert und zeigt eine virostatistische Aktivität gegen eine Vielzahl von DNA- und RNA-Viren. Ribavirin liegt in zwei verschiedenen Generika vor (Rebetol®, Copegus®). Die zugelassene Höchstdosis für Rebetol® liegt zwischen 800 und 1200 mg/Tag. Für Copegus® sind die Dosierungen in

Bezug auf den zu behandelnden Virustyp definiert. Für den Genotyp 1 liegt die Dosierung zwischen 1000 und 1200 mg / Tag. Für die Genotypen 2 und 3 bei 800 mg / Tag. Die am häufigsten auftretende unerwünschte Arzneimittelwirkung von Ribavirin ist eine zum Teil sehr ausgeprägte Anämie aufgrund einer unter Therapie entstehenden Hämolyse (51). Aus diesem Grund müssen Patienten während der Therapie engmaschige Blutbildkontrollen einhalten. Dieses gilt umso mehr für Patienten nach einer Lebertransplantation.

2.4.3 Interferone

Interferone sind körpereigene Eiweiße, die sich vor allem durch antivirale und antitumorale Wirkungen auszeichnen. Interferone gehören zur Gruppe der Zytokine und werden in verschiedenen menschlichen und tierischen Zellen wie z.B. Leukozyten und Fibroblasten gebildet. Es werden Alpha-Interferon (IFN- α), Beta-Interferon (IFN- β), Gamma-Interferon (IFN- γ) und Tau-Interferon (IFN- τ) unterschieden. Alpha-Interferone werden seit mehreren Jahren zur Therapie chronischer und akuter Virushepatitiden eingesetzt. Primär kam dabei das gentechnisch hergestellte Alpha-Interferon (Interferon alpha-2a oder Interferon alpha-2b) zum Einsatz, welches dreimal wöchentlich subkutan appliziert werden musste. Die antivirale Wirkung von IFN α entsteht durch eine rezeptorvermittelte Aktivierung der Doppelstrang-RNA-abhängigen Proteinkinase (PKR). Dabei wird mittels verstärktem Abbau von Einzelstrang-RNA sowie durch eine 2',5'-Oligo-Adenylatsynthetase(2',5'-OAS)-vermittelte Stimulation der RNase L sowie über direkte Inhibition der viralen Transkription via Myxoviren-(Mx-)Proteine die Virusreplikation gehemmt (52). Zusätzlich hat Interferon eine immunmodulatorische Wirkung. Dabei kommt es durch eine vermehrte Interferon-vermittelten zellulären Expression von MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Proteinen zu einer direkten Stimulation von B-Zellen (52). Die Standardtherapie bei nicht transplantierten, immunkompetenten Patienten mit einer HCV-Infektion bestand nach Einführung von IFN- α , dem sog. Standardinterferon, aus einer Kombinationstherapie mit Ribavirin. Dafür wurden für 48 Wochen 3 x 3 Mio. Einheiten (MIU) IFN- α plus Ribavirin (1000-1200 mg/Tag) verabreicht. Eine dauerhafte Ansprechrate (SVR) lag nach dieser Therapie bei 44% (53). Wurde diese Therapie bei Patienten mit Hepatitis-C-Reinfektion nach Lebertransplantation, d.h. immuninkompetenten Patienten durchgeführt, zeigte sich eine deutlich niedrigere SVR von 21% (54).

2.4.4 Pegylierte Interferone

Im Gegensatz zu den Standardinterferonen werden bei pegyliertem Interferon Polyethylenglykole an das IFN- α konjugiert. Polyethylenglykole (PEG) sind nicht toxische, biologisch inerte Polymere, welche nach Konjugation an Proteine deren Halbwertszeit verlängern. Größe und Bindungsstärke des Polyethylenglykols sind dabei für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik ausschlaggebend. Pharmakologisch äußert sich dies in einer langsamen Freisetzung des Wirkstoffes aus der Polyethylenglykol-Bindung. Dadurch wird die renale Clearance verzögert und die Plasmahalbwertszeit des Interferons wird deutlich verlängert. Durch diese verzögernde Wirkung kommt es zu gleichmäßigen Serumspiegeln, die für eine ausreichende und anhaltende Stimulation der Abwehrreaktion immanent wichtig sind (54). Eine Applikation muss daher bei pegylierten Interferonen nur einmal pro Woche erfolgen (55).

Bei der Herstellung von PEG-IFN α -2b (PegIntron®) wird Interferon- α -2b mit einem 12 kDa linear aufgebauten PEG-Molekül konjugiert. Die Eliminationshalbwertszeit des Standardinterferons wird dadurch von 8 Stunden auf 30 bis 40 Stunden verlängert. Die Dosierung von PEG-IFN α -2b wird bei Erwachsenen körperlsgewichtsbezogen durchgeführt, d.h. 1,0-1,5 μ g/kg Körpergewicht einmal pro Woche. Im Rahmen einer internationalen Multizenterstudie wurde der therapeutische Nutzen einer Kombinationstherapie von PEG-IFN α -2b plus Ribavirin untersucht. Bei einer Therapiedauer von 48 Wochen bei 1530 HCV-positiven immunkompetenten Patienten zeigte sich eine SVR von 54% nach Therapie mit PEG-IFN α -2b (1,5 μ g/kg/ Woche) plus Ribavirin. Die SVR nach Behandlung mit Standardinterferon lag im Gegensatz dazu bei 47% (56).

Zur Herstellung von PEG-IFN α -2a (Pegasys®) wird Interferon mit einem 40 kDa verzweigt-kettigen Methoxy-PEG-Molekül kovalent gebunden. Dadurch steigt die Eliminationshalbwertszeit von 8 Stunden auf 60 bis 80 Stunden. PEG-IFN α -2a wird in einer festen Dosierung (135-180 μ g/Woche) appliziert. Eine prospektiv, randomisierte Studie zur antiviralen Wirkung von PEG-IFN α -2a in Kombination mit Ribavirin zeigte eine SVR von 52% nach 48 Wochen bei nicht transplantierten HCV-positiven Patienten ohne Transaminasenerhöhung (57).

Bei einer interferonbasierten Therapie treten in der Regel eine Vielzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf. Diese umfassen grippeähnliche Symptome wie Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen sowie Fieber. Besonders in den ersten Wochen der Behandlung werden z.T. schwere Blutbildveränderungen wie Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie beobachtet. Bis zu einem Drittel der Patienten leiden unter Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe oder Bauchschmerzen. In der späten Phase der Therapie treten häufig vor allem psychiatrische und neurologische Symptome in den Vordergrund. Dazu gehören Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und Konzentrationsstörungen. Auch depressive Episoden in unterschiedlicher Intensität werden beobachtet (58).

Im Rahmen der Therapie der Reinfektionshepatitis wurden ab dem Jahr 2000 pegylierte Interferone in Kombination mit Ribavirin eingesetzt. Dabei konnten SVR-Raten von knapp über 30% erzielt werden (59). Das Problem lag einerseits in der sehr hohen Rate von Virus-Reinfektionen nach erfolgter Interferontherapie (sog. Relapse) sowie in dem bereits erwähnten ausgeprägten Nebenwirkungsspektrum, welches insbesondere bei Patienten nach Organtransplantation problematisch war.

2.5 Direkt Antivirale Agenzien (DAA)

2.5.1 Sofosbuvir

Seit Dezember 2014 ist das orale antivirale Medikament Sofosbuvir in der Europäischen Union zugelassen. Sofosbuvir ist ein Inhibitor des viralen Enzyms NS5B, einem Schlüsselenzym der HCV-Virusreplikation und gehört somit zu den HCV-RNA-Polymeraseinhibitoren. Die Besonderheit von Sofosbuvir ist seine Unabhängigkeit vom Virustyp. Die Substanz wird in Form eines sog. Prodrug oral aufgenommen. Als Nukleotidvorstufe wird es intrazellulär in die aktive Form, dem sog. Uridin-Analogon-Triphosphat überführt. Wird dieses dann in die HCV-RNA implementiert, führt es zu einem Kettenabbruch (60).

Gane et al. konnten 2013 erste Ergebnisse einer interferonfreien antiviralen Therapie basierend auf einer Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin zeigen. 100% der unbehandelten HCV-Genotyp 2 oder 3 Patienten der Studienkohorte, welche Sofosbuvir plus Ribavirin ohne Hinzunahme von Interferon bekamen, zeigten eine SVR nach einem

12-wöchigen Therapieintervall. Es konnte somit erstmals mit einer oralen interferonfreien anti-HCV-Therapie ein bahnbrechender Therapieerfolg erreicht werden (61).

Bezüglich unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) sind einige sofosbuvir-spezifische Wirkungen bekannt. Dazu gehören Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Abgeschlagenheit, Übelkeit, Schwindel sowie leichtgradige Anämie. Im Gegensatz zu Interferonen kommt es zu keinen Leukopenien bzw. Thrombozytopenien. Schwere UAE wurden bisher nicht beschrieben (62). Ein wichtiger Aspekt sind mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Insbesondere im Rahmen der Behandlung der Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation stellen mögliche Interaktionen von antiviralen Substanzen mit Immunsuppressiva ein großes Problem dar. In Bezug auf Sofosbuvir wurden bisher keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit den Calcineurininhibitoren Tacrolimus oder Cyclosporin beobachtet (63).

2.5.2 Ledipasvir

Ledipasvir ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Phosphoproteine und hemmt das virale sog. Non-Structural Protein 5a (NS5A), welches eine zentrale Rolle bei der HCV-Replikation spielt (64). Eine Kombination von Sofosbuvir und Ledipasvir als orale antivirale Therapie für erwachsene Patienten, zur Behandlung der HCV-Genotypen 1 und 4 bei fehlender oder kompensierter Leberzirrhose, ist seit 2014 von der EU-Kommission zugelassen. Die orale Therapie erfolgt grundsätzlich unter Verzicht auf Interferon, kann aber in einzelnen Fällen durch Ribavirin ergänzt werden. In einer Phase III Studie zur Behandlung der Genotyp 1 HCV-Infektion konnten Kowdley et al. zeigen, dass eine Kombinationstherapie von Sofosbuvir und Ledipasvir über 8 Wochen mit einer SVR von 94% einherging. Weder die Hinzunahme von Ribavirin noch eine Verlängerung der Kombinationstherapie auf 12 Wochen erbrachte einen zusätzlichen Benefit (SVR 93% bzw. 95%) (65). In einer weiteren Studie wurde der Stellenwert einer Kombinationstherapie von Sofosbuvir und Ledipasvir bei Patienten mit HCV Genotyp 1 Infektion nach Therapieversagen einer Interferontherapie untersucht. Die SVR-Raten waren in allen Therapiegruppen signifikant hoch. So lag die SVR nach 12 Wochen Sofosbuvir plus Ledipasvir bei 94%, nach 12 Wochen Sofosbuvir plus Ledipasvir und Ribavirin bei 96%. Eine 24-wöchige Therapie mit Sofosbuvir plus Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin zeigte eine SVR von 99% (66).

2.5.3 Daclatasvir

Daclatasvir ist ebenfalls ein Wirkstoff aus der Gruppe der NS5A-Inhibitoren und wird in Kombination mit Sofosbuvir eingesetzt. Daclatasvir ist seit 2014 für die Behandlung der Hepatitis C Genotypen 1, 3 und 4 in der EU zugelassen. Der Wirkstoff kann mit Sofosbuvir, Ribavirin oder Interferon kombiniert werden. Sulkowsky et al. untersuchten den Stellenwert von Daclatasvir in der Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin bei therapienaiven Patienten sowie bei Patienten ohne SVR nach einer Therapie mit Proteaseinhibitoren. Es zeigten sich SVR-Raten von 98% sowohl für Patienten ohne vorherige Therapie als auch für Patienten ohne vorheriges Therapieansprechen. 92% der Patienten mit Genotyp 2 und 89% der Patienten mit Genotyp 3 zeigten eine SVR (67).

2.5.4 Simeprevir

Das in der EU im Jahr 2014 zugelassene Simeprevir ist ebenfalls ein HCV-Proteaseinhibitor. Die Substanz hemmt nicht-kovalent die virale NS3/4A-Protease, welche essentiell für die virale Replikation ist (68). Im Rahmen der antiviralen Therapie wird Simeprevir als Kombinationstherapie eingesetzt. Eine antivirale Wirkung als Monotherapie kann nach aktueller Studienlage nicht gezeigt werden (69).

Als häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen des Simeprevir werden Hautreaktionen sowie Übelkeit beschrieben. Im Rahmen einer kontrollierten Phase IIb – Studie wurden SVR-Raten von bis zu 86% nach Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin erreicht (70, 71).

2.5.5 AbbVie3D (Ritonavir boosted Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir)

Die Effektivität einer Kombination von Ritonavir, Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir bei Genotyp 1 Patienten mit und ohne Vorliegen einer Leberzirrhose konnte erstmals im Rahmen der REV1TAL – Studie gezeigt werden (72). Bei Ritonavir handelt es sich um einen HIV-Proteaseinhibitor, der seit 1997 zugelassen ist. Paritaprevir hemmt die NS3-4A-Serinprotease und ist insbesondere für die Therapie des Genotyp 1 entwickelt worden. Ebenfalls durch Inhibition des viralen Proteins NS5A wirkt das 2014 zugelassene Ombitasvir (73).

2.6 Zielsetzung der Arbeit

In der hier vorliegenden Arbeit soll der Nutzen einer antiviralen Therapie mit direkt antiviralen Agenzien (DAA) bei Patienten mit Hepatitis-C-Reinfektion nach Lebertransplantation untersucht werden. Dafür wurden 100 HCV-positive lebertransplantierte Patienten vor, während und nach einer DAA – basierten antiviralen Therapie beobachtet. Primärer Endpunkt der Untersuchung war dabei das Erreichen einer nachhaltigen Virusfreiheit (SVR), definiert als der fehlende HCV-RNA-Nachweis 6 Monate nach Therapieende.

Als sekundäre Endpunkte wurden der Verlauf der extrahepatischen Manifestationen der Hepatitis nach DAA-Therapie, insbesondere Nierenfunktionsstörungen sowie die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II, in der Gesamtkohorte definiert.

Anhand der zugrundeliegenden Patientenkohorte sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- 1. Ist eine DAA-basierte Therapie auch bei Patienten mit einer Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation sicher durchführbar, und wie ist die antivirale Ansprechrate im Sinne einer sustained virological response (SVR)?**
- 2. Welchen Einfluss hat eine DAA-basierte antivirale Therapie auf die Entwicklung einer Leberfibrose?**
- 3. Wie entwickelt sich die Nierenfunktion im Verlauf einer DAA-basierten antiviralen Therapie nach Lebertransplantation?**
- 4. Welchen Einfluss hat eine DAA-Therapie auf den Verlauf eines vorbestehenden Diabetes mellitus Typ II?**
- 5. Welchen Stellenwert hat der Inositolmonophosphat-Dehydrogenase-inhibitor Ribavirin bei einer DAA-basierten Therapie der Reinfektionshepatitis?**

6. Welchen Stellenwert hat eine interferonfreie DAA-basierte antivirale Therapie bei der Behandlung der Genotyp-3-Reinfektionshepatitis?

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Gesamtkohorte

Im Zeitraum zwischen 1988 und 2014 wurden an der Chirurgischen Klinik Campus Charité Mitte – Campus Virchow Klinikum der Charité - Universitätsmedizin Berlin, 500 Lebertransplantationen aufgrund einer Hepatitis-C-Infektion durchgeführt. Etwa 50% dieser Patienten konnten mit einer interferonbasierten antiviralen Therapie erfolgreich behandelt werden. In den Jahren 2014 und 2015 wurde bei 100 Patienten mit einer HCV-Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation eine interferonfreie DAA-basierte Therapie durchgeführt. Diese Patienten wurden in die hier vorliegende retrospektive Analyse eingeschlossen. Der histologische Nachweis einer Reinfektionshepatitis in der Leberbiopsie und der Nachweis von HCV-RNA im Serum wurden dabei als Hauptkriterium für den Beginn einer antiviralen Therapie definiert. Im Rahmen der hier vorliegenden retrospektiven Untersuchung konnten zunächst drei Therapiegruppen definiert werden, welche sich einer interferonfreien, DAA-basierten Therapie unterzogen haben. Aus der Patientengruppe dieser 100 Patienten konnten zwei weitere Patientengruppen definiert werden: Die Gruppe der Patienten mit einer Therapie mit Sofosbuvir / Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin (n=51) zur Klärung der Frage, inwieweit die Hinzunahme von Ribavirin sinnvoll ist, sowie die Gruppe der Patienten mit dem schwer zu behandelndem Genotyp 3 nach Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir (n=11). Die Abbildung 4 gibt die Gesamtkohorte der Patienten mit Reinfektionshepatitis sowie die beiden Subgruppen wieder.

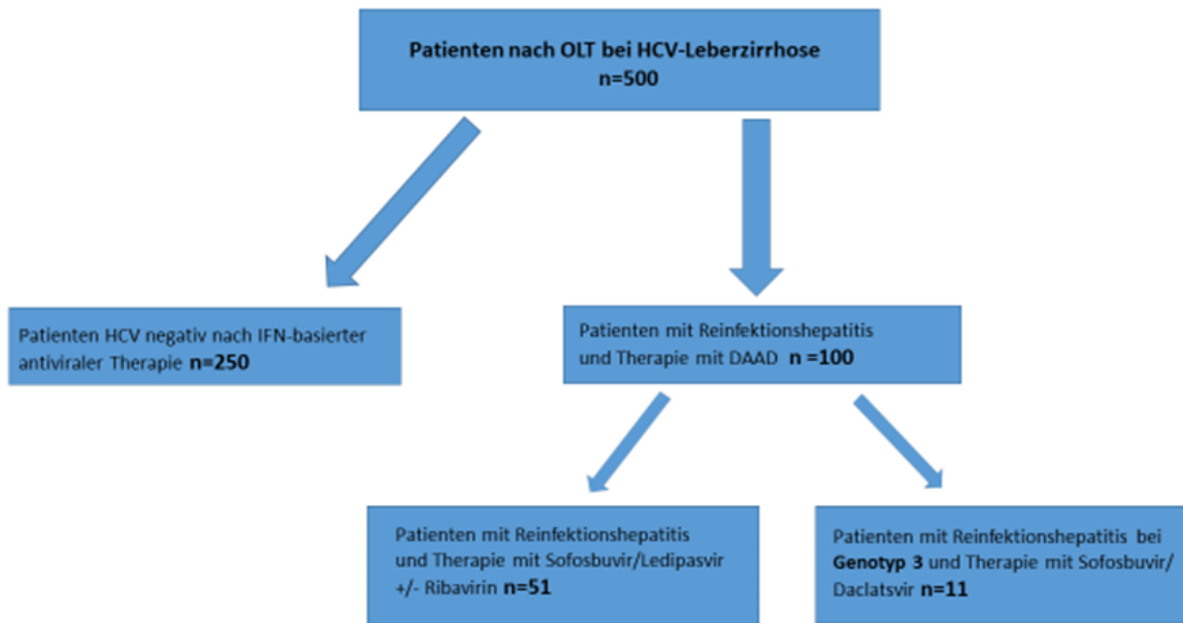


Abbildung 4: Übersicht der Patientenkohorten mit HCV-Reinfektion und DAA-Therapie, welche in die Untersuchung Eingang gefunden haben

In der Tabelle 3 werden die zentralen Charakteristika der Gesamtkohorte zusammengefasst. Die DAA-Therapieschemata setzten sich wie folgt zusammen: 53 erhielten eine antivirale Therapie bestehend aus Sofosbuvir + Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin (53%). 22 Patienten erhielten eine Therapie bestehend aus Sofosbuvir in Kombination mit Simeprevir (22%). Die Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir wurde bei 21 Patienten durchgeführt (21%). Jeweils zwei Patienten wurden mit Sofosbuvir und Ribavirin (2%) bzw. mit einer Kombination bestehend aus Ritonavir boosted Paritaprevir plus Ombitasvir und Dasabuvir (sog. AbbVie 3D) therapiert (2%). 82 % der Patienten hatten im Vorfeld der DAA-Therapie nach der Lebertransplantation bereits mindestens eine antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon erhalten.

| Demographie der Gesamtkohorte von 100 Patienten mit HCV-Reinfektion und DAA-Therapie | | |
|--|--------------------------------------|---------------------|
| Alter | Median (min-max) | 63,85 (50.84-85.49) |
| Geschlecht | männlich/weiblich n, (%) | 66 (66%)/34 (34%) |
| Indikation zur LTX | HCV/ HCV+HCC | 59 (59%)/41 (41%) |
| Jahre nach Lebertransplantation | Median (min-max) | 8 (0-25) |
| Immunsuppression | Calcineurinhistor (CNI) mono | 37 (37%) |
| | CNI + MMF oder CNI/mTor | 59 (59%) |
| | CNI-frei | 4 (4%) |
| | Dosisadaptation während DAA-Therapie | 1 (1%) |
| CNI-Dosierung / Tag in mg | Tacrolimus median (min-max) | 1,75 (0,3-8,0) |
| | Cyclosporin A median (min-max) | 150 (50-200) |
| HCV Genotypen | 1 | 3 (3%) |
| | 1a | 29 (29%) |
| | 1b | 52 (52%) |
| | 2 | 2 (2%) |
| | 3 | 11 (11%) |
| | 4 | 3 (3%) |
| Viruslast (log U/ml) | Median (min-max) | 6,6 (3,0-7,4) |
| Vorherige antivirale Therapie | ja/nein | 82 (82%) /18 (18%) |
| Fibrosestadien vor DAA Therapie | 1 | 44 (44%) |
| | 2 | 28 (28%) |
| | 3 | 16 (16%) |
| | 4 | 12(12%) |
| | 5 | 2 (2%) |
| CKD-Stadium | 1 | 18 (18%) |
| | 2 | 38 (38%) |
| | 3 | 38 (38%) |
| | 4 | 4 (4%) |
| | 5 | 2 (2%) |
| Diabetes mellitus | ja/nein | 32 (32%) / 68 (68%) |
| HbA1c bei Patienten mit Diabetes mellitus | Median (min-max) | 5,6 (3,8-15,6) |

Tabelle 3: Demographische Daten der Gesamtkohorte nach antiviraler Therapie mit DAA. Fibrosestadien nach Desmet&Scheuer, CKD (chronic kidney disease) - Stadien nach der National Kidney Foundation, 2002. (138)

3.1.2 Patienten mit Genotyp 1 und 4

51 Patienten mit dem Genotyp 1 und 4 erhielten eine Sofosbuvir / Ledipasvir basierte DAA-Therapie mit oder ohne Ribavirin. Dabei wurden zwei Gruppen von Patienten gebildet. Gruppe A setzte sich aus 29 Patienten mit niedrigen Fibrosestadien (F0 - 2)

zusammen. Diese Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen mit Sofosbuvir / Ledipasvir ohne die Hinzunahme von Ribavirin antiviral therapiert. Im Gegensatz dazu wurden 22 Patienten mit höheren Fibrosestadien (F3 - 4) entweder über 24 Wochen mit Sofosbuvir / Ledipasvir ohne Ribavirin (n=2) oder mit Sofosbuvir / Ledipasvir in Kombination mit Ribavirin über 12 Wochen (n=15) bzw. 24 Wochen (n=5) behandelt. Alle Patienten erhielten vor der Therapie routinemäßig eine Leberbiopsie zum histopathologischen Beweis der Reinfektionshepatitis und zur Bestimmung des Fibrosestadiums zur Ableitung der notwendigen Therapiedauer. Alle Patienten waren über 18 Jahre alt und wurden erstmalig einer DAA-Therapie unterzogen. Die demographischen Daten der 51 Patienten werden in Tabelle 4 zusammengefasst.

| Demographische Daten der Subgruppe von 51 Patienten mit DAA +/- Ribavirin | | | | |
|--|---------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Parameter | Total (n=51) | Gruppe A (n=29) | Gruppe B (n=22) | p |
| Alter (SD) | 67,0 (7,7) | 67,6 (8,0) | 66,3 (7,5) | 0,558 |
| Geschlecht | | | | |
| männlich/weiblich n, (%) | 34 (66,7)/17 (33,3) | 20 (69,0)/9 (31,0) | 14 (63,6)/8 (36,4) | 0,769 |
| Hepatozelluläres Karzinom | | | | 0,396 |
| ja | 20 (39,2) | 13 (44,8) | 7 (31,8) | |
| nein | 31 (60,8) | 16 (55,2) | 15 (68,2) | |
| Jahre nach Lebertransplantation (SD) | 10,4 (5,9) | 8,9 (4,7) | 12,4 (6,8) | 0,034 |
| Immunsuppression | | | | 0,127 |
| Calcineurinhilator (CNI) mono | 17 (33,3) | 12 (41,4) | 5 (22,7) | |
| CNI + MMF oder EVR | 32 (62,7) | 17 (58,6) | 15 (68,2) | |
| CNI-frei | 2 (3,9) | 0 (0,0) | 2 (9,1) | |
| Vorherige antivirale Therapie post TX | | | | 0,726 |
| ja | 43 (84,3) | 24 (82,8) | 19 (86,4) | |
| nein | 8 (15,7) | 5 (17,2) | 3 (13,6) | |
| Viruslast | | | | 0,675 |
| Log U/ml | 6,2 (0,9) | 6,2 (0,9) | 6,3 (0,4) | |
| Fibrosegrade | | | | < 0,001 |
| F0-2, n (%) | 36 (70,6) | 28 (96,6) | 8 (36,4) | |
| F3-4, n (%) | 15 (29,4) | 1 (3,4) | 14 (63,6) | |
| HCV Genotyp | | | | 0,98 |
| 1a, n (%) | 14 (27,5) | 8 (27,6) | 6 (27,3) | |
| 1b, n (%) | 35 (68,6) | 20 (69,0) | 15 (68,2) | |
| 4 n (%) | 2 (3,9) | 1 (3,4) | 1 (4,5) | |

Tabelle 4: Hauptcharakteristika der 51 Patienten mit HCV-Reinfektion und DAA-Therapie +/- Ribavirin (139)

3.1.3. Patienten mit Genotyp 3

Aus der Gesamtkohorte wurden 11 Patienten mit Genotyp 3 Reinfektionshepatitis mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Sofosbuvir und Daclatasvir behandelt. Die Dosierung bestand aus Sofosbuvir 400 mg/d und Daclatasvir 60 mg/d über 12 Wochen. Ein Patient wurde zusätzlich mit Ribavirin behandelt. Die Dosierung des Ribavirin wurde gewichtsadaptiert und in Abhängigkeit der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) gesteuert. Die demographischen Parameter der Genotyp 3 Kohorte werden in Tabelle 5 abgebildet.

| Demographische Daten der Patienten mit Virus-Genotyp 3 | | |
|--|--------------------------------------|----------------|
| Alter | Mittelwert (SD) | 60 +/- 6.5 |
| Geschlecht | männlich/weiblich | 5/6 |
| Indikation zur LTX | HCV Genotyp 3 | 11 |
| Immunsuppression | Calcinneurinhibitor (CNI) mono | 5 |
| | CNI + MMF | 5 |
| | andere | 1 |
| | Dosisadaptation während DAA-Therapie | 1 (1%) |
| CNI-Dosierung / Tag in mg | Tacrolimus median (min-max) | 1.75 (0.3-8.0) |
| | Cyclosporin A median (min-max) | 150 (50-200) |
| Zeit seit Transplantation | Mittelwert (+/- Standardabweichung) | 9 +/- 4.2 |
| Vorherige antivirale Therapie | Keine Therapie | 3 |
| | Eine antivirale Therapie | 4 |
| | Zwei antivirale Therapien | 4 |
| Fibrosegrade vor DAA-Therapie | 0-1 | 6 |
| | 2 | 4 |
| | 3 | 1 |

Tabelle 5: Hauptcharakteristika der 11 Patienten mit Genotyp 3 Reinfektionshepatitis (140)

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien, Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE)

Patienten über 18 Jahre nach Lebertransplantation aufgrund einer Hepatitis C Infektion mit einer histologisch gesicherten Reinfektionshepatitis und positivem HCV-RNA-Nachweis wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Als Ausschlusskriterium galten unkontrollierte begleitende Virusinfektionen.

Unerwünschte Arzneimittelereignisse wurden gemäß der Definition der „adverse events“ (AE) des National Institute of Health klassifiziert: Grad 1 beinhaltet dabei milde Symptome i.S. einer klinischen oder diagnostischen Beobachtung ohne die Indikation einer therapeutischen Intervention. Grad 2 wird definiert als das Vorliegen moderater Symptome verbunden mit der Indikation einer lokalen bzw. minimalinvasiven Intervention. Grad 3 wird definiert als das Vorliegen einer schweren Symptomatik ohne akute Lebensgefahr mit der Indikation zur Hospitalisierung. Grad 4 wird definiert als akute Lebensgefahr mit dringender Indikation zur Intervention. Grad 5 gilt als Tod in Verbindung mit einem „adverse event“.

3.2.1 Datenerhebung

Die Beobachtung der Patienten während der Untersuchung begann 4 Wochen vor Therapiebeginn und wurde nach Ende der 12 Therapiewochen weitere 12 Monate fortgesetzt. Alle Patienten erhielten vor der Therapie eine Leberbiopsie mit konsekutiver histologischer Beurteilung des Leberparenchyms. Das Leberparenchym wurde nach den Kriterien Fibrose und Inflammation histologisch bewertet. In der Tabelle 6 werden die erhobenen Laborparameter, die zu den jeweiligen definierten Zeitpunkten ermittelt wurden, wiedergegeben.

| Serum-Parameter | prä-Therapie | Wo 1-4 | Wo 6 | Wo 8 | Wo10 | Wo12 | End-of-treatment |
|----------------------------------|--------------|--------|------|------|------|------|------------------|
| Bilirubin | x | x | x | x | x | x | x |
| Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) | x | x | x | x | x | x | x |
| Alkalische Phosphatase (AP) | x | x | x | x | x | x | x |
| Alanin-Aminotransferase (ALT) | x | | | | | | |
| Aspartat-Aminotransferase (AST) | x | x | x | x | x | x | x |
| Hämoglobin (Hb) | x | x | x | x | x | x | x |
| Leukozyten | x | x | x | x | x | x | x |
| Thrombozyten | | | | | | | |
| Kalkulierte GFR* | | | | | | | |
| Tacrolimus | x | x | x | x | x | x | x |

Tabelle 6: Zeitpunkte der seriellen Bestimmung von Laborparametern während der Untersuchung

GFR*: Glomeruläre Filtrationsrate, berechnet nach der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formel in Abhängigkeit zum Serumkreatinin

Vor Therapiebeginn wurde neben der Bestimmung der Viruslast (HCV-RNA im Serum) eine Virustypisierung (Genotypisierung) durchgeführt. Für alle Patienten wurde zusätzlich vor und während der Untersuchung die immunsuppressive Therapie und die Serumspiegel der Calcineurininhibitoren wöchentlich protokolliert. Hinsichtlich der Dosierung der DAA wurden wöchentlich die aktuellen Dosierungen fixiert. Das gleiche galt für die jeweiligen Ribavirin-Dosierungen. Des Weiteren wurden unerwünschte Arzneimittelereignisse erfasst und protokolliert.

Die Viruslast mittels HCV-RNA-PCR wurde zu folgenden Zeitpunkten ermittelt: Vor dem Therapiebeginn (Zeitpunkt 0), nach 2 Wochen Therapie, nach 4 Wochen Therapie, nach 8 Wochen Therapie, nach 12 Wochen Therapie sowie nach Ende der Therapie.

3.3 Diagnostik der HCV-Reinfektion

3.3.1 Serologische Diagnostik

Mittels Enzym-Immunoassay (EIA oder ELISA) kann indirekt eine Hepatitis-C- Infektion diagnostiziert werden. Anti-HCV-Antikörper können mit diesem Verfahren sieben bis acht Wochen nach einer Infektion nachgewiesen werden. Dabei provozieren virale Proteine durch ihre *Antigenizität* eine Antikörperantwort, welche mittels ELISA detektiert werden können. Das Problem an dieser Untersuchung ist, dass eine Unterscheidung zwischen einer bestehenden Infektion zu einer abgelaufenen Infektion nicht möglich ist.

Mit Hilfe der Enzym-Immunoassays der ersten Generation werden Antikörper gegen ein nichtstrukturelles Antigen der NS4-Region nachgewiesen. Die Sensitivität dieses Verfahrens liegt allerdings nur bei 70 - 80%. Falsch positive Ergebnisse werden häufig bei Patienten mit hohen Immunglobulin (Ig)-Konzentrationen beobachtet. Beim Enzym-Immunoassay der zweiten Generation hingegen kommen Antikörper gegen die Nichtstrukturproteine der NS3- und NS4-Region sowie gegen das Strukturprotein Core-Antigen (C-22) zum Einsatz. Der Vergleich beider Assays zeigt einen Vorteil für den EIA der zweiten Generation bezüglich der Detektion von HCV-Infektionen.

3.4 Molekularbiologische Diagnostik

3.4.1 Qualitative Verfahren

Die serologische Diagnostik hat den Nachteil, dass eine frühe Infektion damit nicht nachweisbar ist. Um aber eine Hepatitis-C-Infektion innerhalb der ersten Wochen diagnostizieren zu können, ist ein Verfahren notwendig, welches auch minimale Viruskonzentrationen nachweisen kann. Hierfür ist der Einsatz der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) notwendig, bei der HCV-RNA in der Akutphase der Infektion im Serum nachgewiesen werden kann. Zur qualitativen Virusdiagnostik der in dieser Arbeit untersuchten Patienten kam der Amplicor HCV-PCR-Test mit einer Nachweisgrenze im Bereich von 100 - 1000 Copies zur Anwendung (Amplicor HCV, Roche Diagnostics, ORT). Die eingesetzte DNA-Polymerase *Thermus thermophilus* fungiert dabei als DNA-Polymerase sowie als Reverse Transkriptase (RT). Nachdem die HVC-RNA in cDNA

umgeschrieben wurde, folgt dann die eigentliche PCR, die aus mehreren Zyklen besteht. Folgende Schritte sind Teil eines Zyklus: Denaturierung, Annealing und Elongation.

Die Denaturierung bei 90°C gewährleistet, dass sich die doppelsträngige cDNA in zwei Einzelstränge trennt. Komplementär zu den 3'-Enden lagern sich im Annealing-Schritt bei ca. 50°C Oligonucleotide, bestehend aus 15-25 Basen, an den entsprechenden DNA-Abschnitten an.

Die Elongation besteht aus der Bindung des Enzyms *Thermus thermophilus* an die Primer und die dann folgende Vervollständigung der DNA-Einzelstränge zu einem Doppelstrang. Dieser gleicht der anfänglichen cDNA exakt. Somit kommt es pro Zyklus theoretisch zu einer Verdoppelung der cDNA-Menge, was einer exponentiellen Amplifikation entspricht.

3.4.2 Quantitative Verfahren

Der quantitative HCV-RNA-Nachweis besitzt eine diagnostische Relevanz in der Indikationsstellung und Überwachung der Therapie einer HCV-Infektion. So konnten Untersuchungen zur Prädiktion eines Therapieerfolges im Rahmen der antiviralen Therapie mit IFN α die Virämie als prädiktiven Faktor identifizieren (60). Die Viruslast wurde in der hier vorliegenden Untersuchung mit Hilfe eines TaqMan Analyzer (COBAS AmpliPrep/TeqMan, Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, USA) bestimmt. Die Viruslast wird in U/ml angegeben. Die untere Nachweisgrenze lag dabei bei einem Wert von 15 U/ml.

3.4.3 HCV-Typisierungsverfahren

Sowohl für die Diagnostik als auch für die Ansprechraten auf eine antivirale Therapie ist eine Unterscheidung der Subtypen der Hepatitis im Sinne einer Genotypisierung sinnvoll. Die Sequenzierung der HCV-Isolate entspricht dem derzeitigen Goldstandard der HCV-Genotypisierung. Verschiedene kommerzielle Typisierungssysteme werden angeboten, die Nukleotidsequenzinformationen aus der 5'-nichtcodierten Region oder dem Core-Gen verwenden. Die HCV-Genotypisierung erfolgte mittels reversem Hybridisierungssassay (Inno-LiPA II, Inno-Genetics N.V., Zwijndrecht, Antwerpen, Belgium). Bei dieser Methode wird HCV-RNA extrahiert und revers transkribiert. Der Test dient zur Bestimmung der HCV-Genotypen HCV-1 bis HCV-6.

3.5 Antivirale Therapie

Insgesamt wurden 100 Patienten mit einer oralen antiviralen Therapie behandelt. Bei 53 Patienten mit Hepatitis C Genotyp 1 und 4 wurde eine DAA-Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir in Kombination mit Ribavirin (Fibrorestadium 3 und 4) bzw. eine Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir (Fibrorestadium 1 und 2) durchgeführt. Die Dosierung bestand aus einer definierten Dosis von 400 mg Sofosbuvir und 90 mg Ledipasvir einmal täglich oral in Tablettenform. Ribavirin wurde beginnend mit einer Dosierung von 600 mg täglich oral aufgeteilt in drei Einzeldosen (200 mg) eingenommen. Bei guter Verträglichkeit konnte die Dosierung schrittweise auf maximal 1200 mg pro Tag erhöht werden. Zeigten sich Arzneimittelunverträglichkeiten, kam es zu einer Reduktion der Ribavirin-Dosierung bzw. zu einem Abbruch der Ribavirin-Therapie.

Zwei Patienten mit Genotyp 2b erhielten Sofosbuvir (mono) in Kombination mit Ribavirin. 20 Patientin inklusive 11 Patienten mit Genotyp 3 erhielten 400 mg Sofosbuvir in Kombination mit 60 mg Daclatasvir. 22 Patienten wurden mit 400 mg Sofosbuvir in Kombination mit 150 mg Simeprevir therapiert. Zwei weitere Patienten erhielten eine Therapie bestehend aus Ritonavir (50 mg), Paritaprevir (75 mg), Ombitasvir (12,5 mg) und Dasabuvir (250 mg) und wurden aus der Analyse bezüglich Nierenfunktion und Diabetes mellitus exkludiert.

Die DAA-Therapie wurde bei dem überwiegenden Anteil der Patienten (n=96) über 12 Wochen durchgeführt. Bei vier Patienten wurde die Therapie auf 24 Wochen verdoppelt.

3.5.1 Endpunkte der Untersuchung

Als primärer Endpunkt der Untersuchung wurde das Erreichen einer nachhaltigen Virusfreiheit, einer sog. sustained virological response (SVR) definiert. Eine SVR ist dabei definiert als ein fehlender Virusnachweis 24 Wochen nach Ende der antiviralen Therapie. Ein negativer Virusnachweis war dabei definiert als HCV-RNA < 15 U/ml in der PCR.

Als weitere Endpunkte der Untersuchung waren Veränderungen im histologischen Bild vor und nach Therapie, nach den Kriterien von Scheuer und Desmet, definiert. Zusätzlich wurden biochemische Veränderungen vor und nach der antiviralen Therapie analysiert. Ein biochemisches Ansprechen wurde dabei als Normalisierung der Alanin-Aspartat-Aminotransferase angesehen.

3.6 Histologische Untersuchungen der Leberbiopsien

Biopsien der Transplantatlebern wurden jeweils im Rahmen von Routinebiopsien vor Beginn der DAA-Therapie durchgeführt. Bei 49 Patienten wurden im Rahmen der Routinenachsorge Leberbiopsien innerhalb von drei Jahren nach Therapieende durchgeführt. Die Biopsien wurden in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin, Masson-Goldner, Eisen und Perjodsäure-Schiff-Reaktion angefärbt. Alle histologischen Ergebnisse wurden durch zwei erfahrene Pathologen untersucht. Der klinische Status war den Pathologen bis auf die Kenntnis über den Zustand nach Lebertransplantation und einer Hepatitis-C-Reinfektion unbekannt.

Alle Biopsien wurden unter Zuhilfenahme eines semiquantitativen Scores nach Scheuer und Desmet bezüglich ihres Stadiums bzw. Grades an Fibrose und Entzündung beurteilt. Das Ausmaß der Fibrose (Fibrosestadium) wurde mit einer Skala von null bis vier charakterisiert (0 = keine Fibrose; 1 = milde Fibrose ohne Septenbildung; 2 = moderat mit vereinzelt Septen; 3 = Septenbildung ohne Zirrhose; 4 = Zirrhose). Bei der milden Fibrose kommt es zu einer Bindegewebsfaservermehrung in den Portalfeldern ohne Infiltration des Parenchyms. Die moderate Fibrose ohne Septenbildung weist deutlich verbreiterte Portalfelder auf, allerdings bilden die Bindegewebsfasern in diesem Stadium noch keine kompletten Septen. Das Parenchym ist wie bei der milden Fibrose ohne Bindegewebsfasern. Komplette Septen durchziehen im Rahmen der moderaten Fibrose mit Septenbildung die verbreiterten Portalfelder. Die Zirrhose ist gekennzeichnet durch das Auftreten von diffuser Bindegewebsvermehrung, nodulärer Parenchymregeneration in unterschiedlicher Ausprägung und Aufhebung und Umbau der Läppchenstruktur im Bereich der gesamten Leber (61). Die entzündliche Aktivität (Inflammationsgrad) wurde anhand einer Skala von null bis vier beschrieben (0 = keine Inflammation; 1 = minimale Inflammation; 2 = milde Inflammation; 3 = mäßiggradige Inflammation; 4 = schwere Inflammation). Der Grad der Leberzellverfettung im Sinne des Steatosegrades der Transplantatleber wurde histopathologisch semiquantitativ bestimmt und ebenfalls skaliert: I = milde Steatosis (<1/3 Hepatozyten), II = moderate Steatosis (<2/3 Hepatozyten), III = schwere Steatosis (>2/3 Hepatozyten).

3.7 Diabetes mellitus

Die Diagnose Diabetes mellitus wurde definiert als das Vorliegen eines insulinabhängigen Diabetes mellitus Typ II. Zu Beginn der DAA-Therapie lag bei 32 Patienten ein Diabetes mellitus vor. Alle anderen Patienten (n=68) zeigten keine diabetische Stoffwechsellage und hatten keine Anamnese eines Diabetes mellitus. Der durchschnittliche HbA1c-Wert lag bei 5.6% in Bezug auf die Gesamtkohorte. In der Diabetes mellitus-Gruppe lag der HbA1c-Wert hingegen bei 7.2%. Es wurden zum einen Unterschiede in Bezug auf das HbA1c vor Beginn der DAA-Therapie und nach Ende der DAA-Therapie gemessen. Ein Vergleich kumulativer Insulin-Dosen (kurz und lang wirkender Insuline) vor und nach DAA-Therapie wurde ebenfalls durchgeführt. Zusätzlich wurde das Gewicht in kg vor und nach DAA-Therapie verglichen.

3.8 Nierenfunktion

Die Glomeruläre Filtrationsrate wurde nach der „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“ (CKD-EPI)-Formel berechnet.

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{SKr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{SKr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Alter}}$$

Diese setzt sich aus folgenden Variablen zusammen:

SKr = Serumkreatinin [mg/dL]

Geschlechtsabhängiger Faktor κ = 0,7 (Frau) bzw. 0.9 (Mann)

Geschlechtsabhängiger Faktor α = -0,329 (Frau) bzw. -0,411 (Mann)

min = Minimum von SKr/ κ und 1

max = Maximum von SKr/ κ und 1

Alter = Lebensalter [Jahre]

Für die Definition der Nierendysfunktion (CKD: chronic kidney disease) wurde die Klassifikation der National Kidney Foundation von 2002 genutzt. Dabei werden folgende Stadien unterteilt:

Stadium I: leichte Dysfunktion, $\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Stadium II: Milde Reduktion der GFR, GFR 60-89ml/min/1,73m²

Stadium III: Moderate Reduktion der GFR, GFR 30-59ml/min/1,73m²

Stadium IV: Starke Reduktion der GFR, GFR 15-29ml/min/1,73m²

Stadium V: Nierenversagen, GFR<15ml/min/1,73m²

Die Nierenfunktion wurde durch reguläre Serumanalysen *vor* Beginn der DAA-Therapie, *während* der DAA-Therapie (Woche 1,2,3,4,6,8,10,12) und *nach* Ende der DAA-Therapie analysiert (Woche 12, 24, 48).

3.9 Statistische Analysen

Alle Patientendaten wurden in einer prospektiven Datenbank (Microsoft Access 2.0, Microsoft Corporation, USA) erfasst. Registriert wurden empfängerspezifische Daten wie Alter, Geschlecht, Todesursache, Transplantationsmethode, Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen, Anzahl der Re-Transplantationen, Patientenüberleben, Transplantatüberleben, Komorbidität. Des Weiteren wurden virusspezifische Parameter wie Virusgenotyp, Viruslast während und nach der Therapie sowie der histologische Verlauf von Inflammation und Fibrose vor der Therapie erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte schließlich mit SPSS für Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ angegeben. Unterschiede in kategorialen Variablen wie Geschlecht, Immunsuppression, HCV-Genotypen, Stadium der Nierenerkrankung, Grad der Fibrose und Inflammation wurden mittels Kreuztabellen und Fisher's exact - Test ermittelt. Normalverteilte metrische Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben, während nicht normalverteilte metrische Größen als Median (Minimum/Maximum) angegeben wurden. Gepaarte Werte wurden mittels Friedman-paired-Test oder für normalverteilte Werte mit dem t-Test ermittelt. Zur Analyse semiquantitativer Parameter wie Fibrose und Inflammation wurden der Wilcoxon-Test sowie der Cochran-Q-Test genutzt.

Die Ergebnisse der Viruslast im Therapieverlauf wurden mit der prätherapeutischen Viruslast verglichen und mittels Mann-Whitney U Test oder Kruskal-Wallis Test auf Signifikanz überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse der Gesamtkohorte

4.1.1 Immunsuppressive Therapie

Insgesamt wurden 100 Patienten mit einer Reinfektionshepatitis C nach Lebertransplantation in die Analyse eingeschlossen. Bei allen 66 Männern und 34 Frauen war eine Lebertransplantation aufgrund einer terminalen Leberinsuffizienz bei zugrundeliegender Hepatitis-C-Infektion durchgeführt worden. Bei 41 Patienten (41%) lag zusätzlich ein hepatozelluläres Karzinom zum Zeitpunkt der Transplantation vor.

Die immunsuppressive Therapie basierte bei 37% der Patienten auf einer Monotherapie mit den Calcineurininhibitoren (CNI) Tacrolimus (32%) oder Cyclosporin (5%). Bei 52% der Patienten wurde eine Kombination aus Tacrolimus und Mycophenolat mofetil oder einem mTor-Inhibitor gewählt. Eine Kombination von Cyclosporin A mit Mycophenolat mofetil oder einem mTor-Inhibitor lag bei 7% der Fälle vor.

Eine calcineurininhibitorfreie immunsuppressive Therapie wurde bei 4% der Patienten durchgeführt. In der Tabelle 3 werden die Daten zur Immunsuppression zusammengefasst gezeigt.

Während der DAA-Therapie zeigten sich keine signifikanten Schwankungen in den Serumkonzentrationen der Calcineurininhibitoren (CNI). Bei einem Patienten musste bei V.a. eine Überimmunsuppression eine Dosisanpassung durchgeführt werden.

Im Verlauf entwickelten zwei Patienten ein de novo HCC. Bei beiden Patienten wurde erfolgreich eine Resektion des Tumors durchgeführt. Ein Patient verstarb im Verlauf nach Auftreten einer lymphoproliferativen Erkrankung (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder, PTLN).

4.1.2 Antivirale Therapie und sustained virological response (SVR)

In der Gesamtkohorte lag am häufigsten der Genotyp 1 vor. 3% der Patienten zeigten den Genotyp 1, 29% den Genotyp 1a und 52% den Genotyp 1b. Der Genotyp 2 lag bei 2% der Patienten vor. Genotyp 3 fand sich bei 11% und Genotyp 4 bei 3% der Patienten. Das mediane Alter der Patienten zu Beginn der DAA-Therapie lag bei 63.9 Jahren (50.8 - 85.5 Jahre). Die antivirale Therapie mit DAA wurde durchschnittlich 8 (0-25) Jahre nach Lebertransplantation eingeleitet.

Zu Beginn der DAA-Therapie lag der Median der Viruslast aufgetragen als dekadischer Logarithmus (log₁₀) bei 6.61 U/l (3.0-7.40 U/l). Im Verlauf der DAA-Therapie erlangten 100% der Patienten eine sustained virological response (SVR). Kein Patient zeigte eine Rekurrenz der Hepatitis-C-Infektion innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 30.6 Monaten. Insgesamt waren 82% der Patienten bei Beginn der Therapie mit DAA nicht therapienaiv hinsichtlich einer antiviralen Therapie zur Behandlung einer Reinfektionshepatitis. Diese Patienten hatten im Vorfeld erfolglos interferon-basierte antivirale Therapien entweder mit herkömmlichen oder mit pegylierten Interferonen erhalten und galten somit als Non-responder. Die Therapie-Schemata für die DAA-Therapie werden nochmal in Tabelle 7 zusammengefasst. Bei keinem Patienten traten während oder nach der Therapie mit DAA Episoden einer akuten zellulären oder chronischen Abstoßung auf.

| DAA-Therapie-Schemata | n (%) |
|---|----------|
| Sofosbuvir / Ledipasvir mit oder ohne Ribavirin | 53 (53%) |
| Sofosbuvir / Simeprevir | 22 (22%) |
| Sofosbuvir / Daclatasvir | 21 (21%) |
| Sofosbuvir / Ribavirin | 2 (2%) |
| AbbVie 3D | 2 (2%) |

Tabelle. 7: DAA-Therapie bei n=100 Patienten mit Reinfektionshepatitis C nach Lebertransplantation

4.2 Histologischer Verlauf

Bei 96% der Patienten aus der Gesamtkohorte konnte eine histopathologische Beurteilung hinsichtlich Fibrose oder Inflammation durchgeführt werden. Bei vier Patienten lag keine Leberbiopsie vor. Hier wurde zur Beurteilung des Fibrosegrades sonographisch eine non-invasive transiente Elastographie, der sog. Fibroscan durchgeführt. Eine Transplantatzirrhose fand sich bei 12 Patienten (12%). Bei 16 Patienten zeigte sich eine Leberfibrose Stadium 3 (16%). Eine Fibrose Stadium 2 wurde bei 28 Patienten (28%) gefunden und eine erstgradige Leberfibrose (Fibrose Stadium 1) bei 44 Patienten (44%).

Die Fibrosestadien vor Beginn der DAA-Therapie zeigten eine signifikante Korrelation mit dem Zeitintervall nach erfolgter Lebertransplantation ($p=0.001$). Tabelle 8 gibt den zeitlichen Zusammenhang zwischen Transplantationszeitpunkt und Beginn der DAA-Therapie sowie dem Fibrosegrad wieder. Es zeigt sich deutlich, dass eine langjährige unbehandelte Reinfektionshepatitis über die Zeit zu einer Transplantatfibrose führt.

| Zeit zwischen der Lebertransplantation und Beginn der DAA-Therapie in Relation zum Fibrosestadium | | |
|---|----------------|----------|
| Monate (Median) | Fibrosestadium | <i>p</i> |
| 84,5 (2-287) | 1 | |
| 95 (15-217) | 2 | |
| 171 (31-265) | 3 | |
| 170 (20-298) | 4 | 0.001 |

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen Transplantatzeitpunkt, Therapiebeginn und Fibrosestadium

4.2.1 Fibrose

Bei 49 Patienten lag das Ergebnis einer Protokollleberbiopsie im Rahmen der LTx-Nachsorge nach Ende der DAA-Therapie vor. Zusätzlich konnte das Fibrosestadium bei 14 Patienten unter Nutzung des Fibroscans non-invasiv bestimmt werden und in die Auswertung einfließen. Somit konnte bei 63 Patienten eine Verlaufsbeurteilung der Fibrose durchgeführt werden. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Fibrose im Sinne eines Rückgangs des Fibrosestadiums nach der DAA-Therapie ($p=0.031$). Eine Regression der Fibrose fand sich bei 25 Patienten, eine Fibroseprogression bei 13 Patienten. Bei 25 Patienten zeigte sich weder eine Progression noch eine Regression der Fibrose. Der Verlauf der Fibrose vor und nach der antiviralen Therapie mit DAA wird in Abbildung 5 gezeigt.

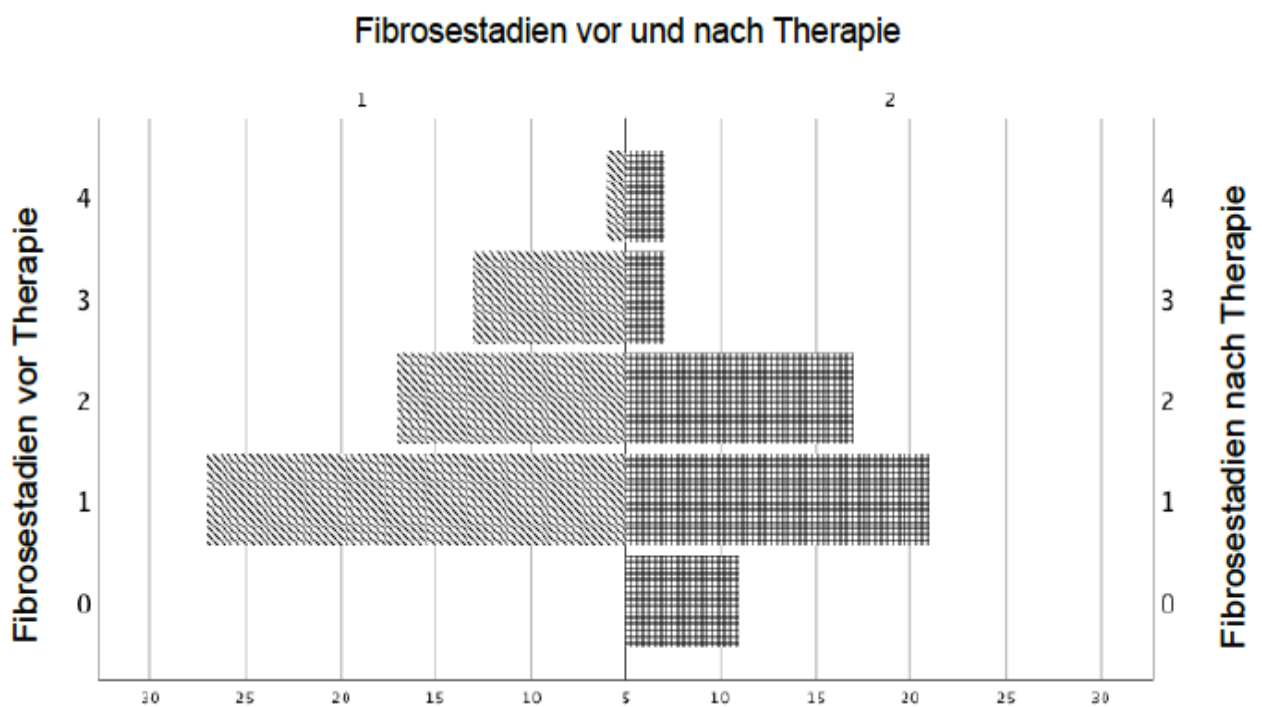


Abbildung 5: Verlauf der Fibrose vor Therapiebeginn und nach Ende der DAA-Therapie (138)

4.2.2 Inflammation

Bei 48 Patienten konnten Leberbiopsien vor und nach DAA-Therapie zur Evaluation des Inflammationsgrades histologisch beurteilt werden. Die Inflammation zeigte eine signifikante Verbesserung im Vergleich vor und nach der antiviralen Therapie ($p=0.001$). So konnte bei 21 Patienten eine Verbesserung der Inflammation im Verlauf der DAA-Therapie gezeigt werden (43,75%). Bei 25 Patienten fand sich keine Veränderung des Inflammationsbildes (52%). Lediglich bei zwei Patienten wurde ein höherer Grad der Inflammation beschrieben (4%). Der Verlauf der Inflammation während der antiviralen Therapie wird in Abbildung 6 wiedergegeben.

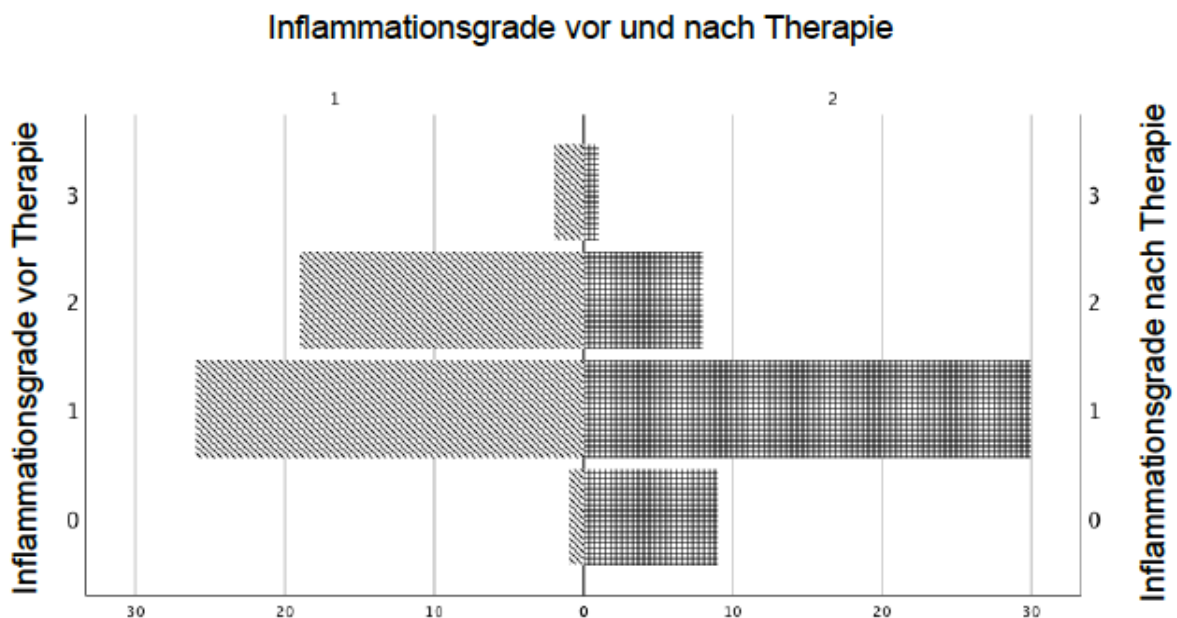


Abbildung 6: Verlauf der Inflammation vor Therapiebeginn und nach Ende der DAA-Therapie (138)

4.2.3 Steatosis hepatis

Der Fettgehalt der Leber vor der antiviralen Therapie im Vergleich zum Fettgehalt nach der DAA-Therapie konnte bei 39 Patienten evaluiert werden. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der Steatosis in den posttherapeutischen Biopsien im Vergleich zu den prätherapeutischen Biopsien ($p=0.003$). Das Ausmaß der Eisenspeicherung bzw. Eisenablagerung wurde ebenfalls semiquantitativ bestimmt und zeigte keine Veränderung vor und nach der antiviralen Therapie. Der Verlauf der Steatose während der antiviralen Therapie wird in Abbildung 7 wiedergegeben.

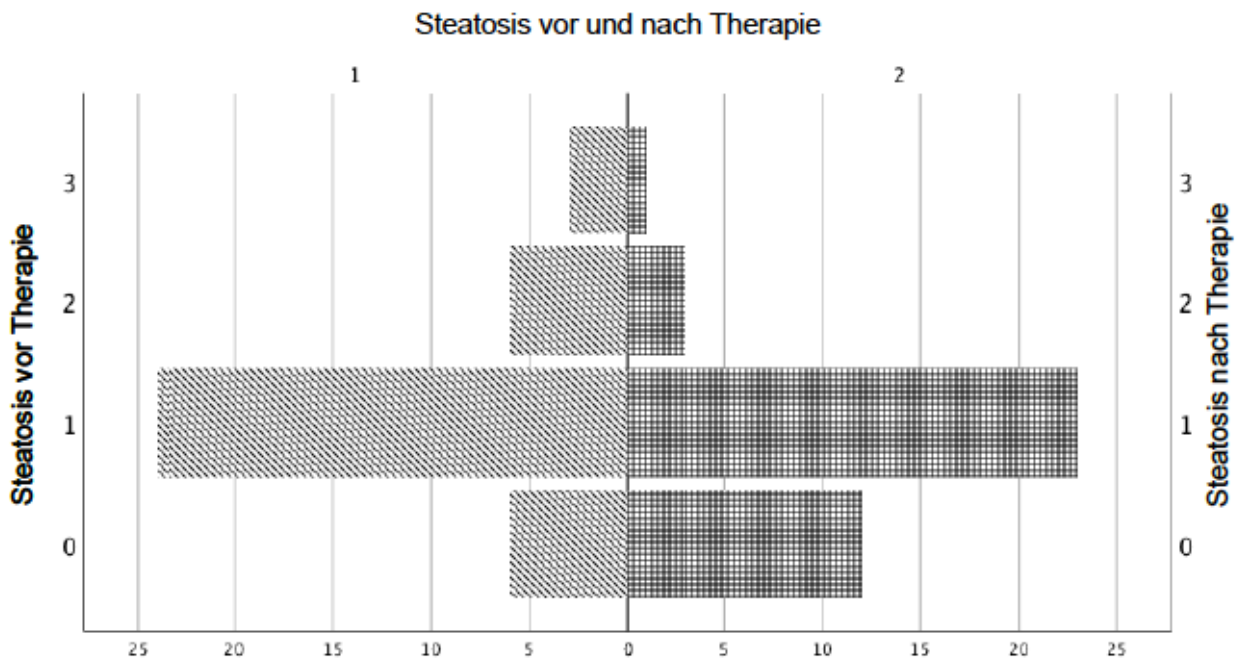


Abbildung 7: Verlauf der Steatose vor Therapiebeginn und nach Ende der DAA-Therapie (138)

4.3 Diabetes mellitus

4.3.1 Kumulativer Insulinbedarf

Zu Beginn lag bei 32 Patienten (32%) ein Diabetes mellitus Typ II vor. Die Analyse der Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ II vor und nach der antiviralen Therapie mit DAA zeigte keine signifikante Veränderung. Lediglich bei zwei Patienten (2%) konnte nach der antiviralen Therapie auf die Gabe von Insulin verzichtet werden. In Bezug auf die zur Kontrolle des Diabetes mellitus nötige kumulative Insulindosis fanden sich hingegen Veränderungen im Verlauf der antiviralen Therapie. So konnte durch die DAA-Therapie eine signifikante Reduktion der kumulativen Insulindosis von 55.3 IE auf 38.2 IE gezeigt werden ($p=0.009$). Die Abbildung 8 gibt den Vergleich des kumulativen Insulinbedarfs vor und nach der antiviralen Therapie wieder.

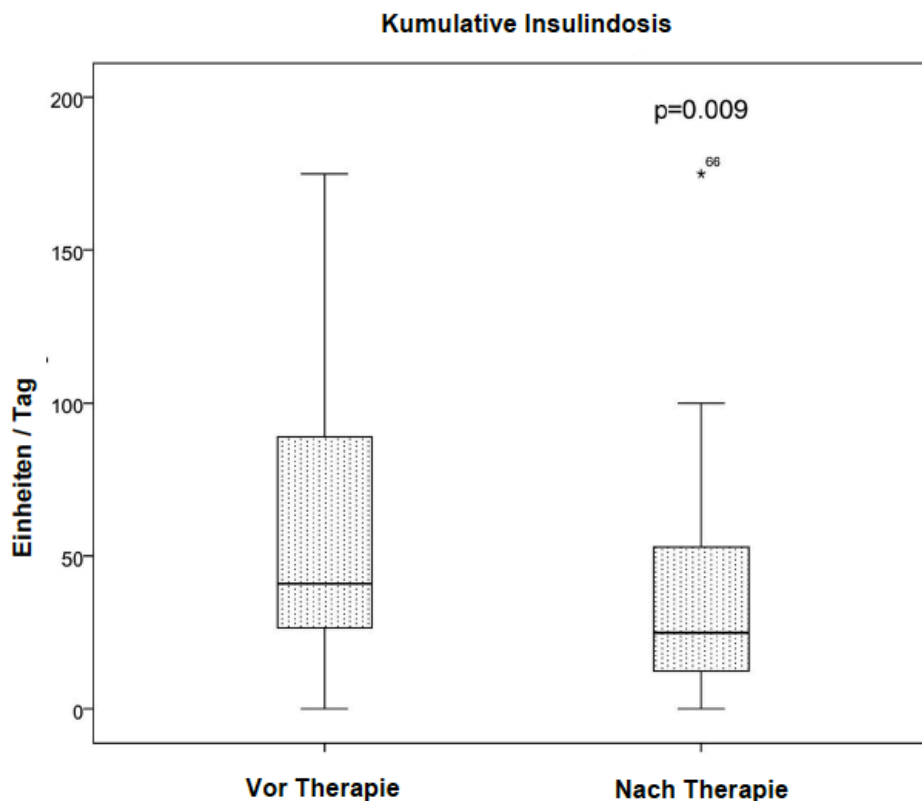


Abbildung 8: Vergleich des kumulativen Insulinbedarfs vor Therapiebeginn und nach Ende der DAA-Therapie (138)

4.3.2 Körpergewicht und HbA1c vor und nach DAA-Therapie

Die Tabelle 9 gibt zum einen den Verlauf des Körpergewichts gemessen vor Beginn der antiviralen Therapie sowie nach Ende der Therapie wieder. Hier zeigten sich keine signifikanten Schwankungen ($p=0.513$). Zum anderen wird der Verlauf des HbA1c dargestellt, der ebenfalls keine signifikante Veränderung vor und nach antiviraler Therapie ($p=0.098$) aufwies, obwohl die kumulative Insulindosis signifikant reduziert werden konnte (Tabelle. 9).

| Vergleich von Körpergewicht und HbA1c vor Therapiebeginn und nach Ende der Therapie | | | |
|---|------------------|-------------------|-------|
| | vor DAA-Therapie | nach DAA-Therapie | p |
| Körpergewicht (kg) | 74 (53-138) | 74 (54-149) | 0.513 |
| HbA1c (%) | 6.4% | 7.1% | 0.098 |

Tabelle 9: Verlauf des Körpergewichts (kg) und des HbA1c (%) vor Therapiebeginn und nach Ende der DAA-Therapie

4.4 Nierenfunktion

4.4.1 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in der Gesamtkohorte

Der überwiegende Anteil der Patienten zeigte zu Beginn der antiviralen Therapie mit DAA eine Niereninsuffizienz mit CKD (chronic kidney disease) Stadien zwischen Stadium I bis Stadium III. Dabei hatten 18 Patienten ein Stadium I, 38 Patienten ein Stadium II und weitere 38 Patienten ein Stadium III. Lediglich vier Patienten zeigten ein CKD-Stadium IV und weitere zwei Stadium V mit der Indikation zur Hämodialyse. Bei zwei Patienten nach Nierentransplantation mit etablierter Transplantatfunktion zeigte sich ein CKD Stadium III. In die Analyse der Nierenfunktion wurden insgesamt 97 Patienten eingeschlossen, da zwei Patienten nach antiviraler Therapie mit AbbVie 3D, einer Kombination aus Ritonavir boosted Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir, aus der Analyse ausgenommen wurden. Ein Patient verstarb innerhalb der Nachbeobachtung aufgrund einer Lymphomerkrankung (PTLD). Bei keinem der Patienten wurde aufgrund der zugrundeliegenden Nierenfunktion eine Dosisreduktion des Sofosbuvir notwendig.

Die durchschnittliche GFR der Gesamtkohorte zeigte keine signifikante Veränderung während der DAA-Therapie. Zu Beginn der antiviralen Therapie lag diese bei 64.2 ml/min verglichen mit 63 ml/min bei Therapieende ($p=0.195$). Auch die Betrachtung der GFR zwölf Wochen (SVR12) nach antiviraler Therapie zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur prätherapeutischen GFR (64.2 versus 63.0 ml/min, $p=0.195$).

Vergleicht man nun die prätherapeutische GFR mit der GFR 12 Wochen nach Therapieende, so zeigt sich eine signifikante Abnahme von 64.2 ml/min auf 60.4 ml/min ($p=0.006$). Auch 48 Wochen nach Ende der DAA-Therapie bleibt die GFR signifikant unter dem prätherapeutischen Niveau (64.2 ml/min versus 60.7 ml/min, $p=0.007$).

Die letzte erfasste GFR-Messung 30 Monate nach Ende der antiviralen Therapie zeigte eine signifikante Reduktion von 64.2 ml/min (prätherapeutisch) auf 59.1 ml/min ($p=0.001$). Bei der Betrachtung der Gesamtkohorte zeigte sich hinsichtlich des Geschlechts der Patienten eine in der Tendenz ausgeprägtere Reduktion der GFR bei männlichen Patienten (4.1 ml/min bei Patientinnen versus 2.2 ml/min bei Patienten).

Die Abbildung 9 gibt den Verlauf der GFR der Gesamtkohorte über die Zeit wieder.

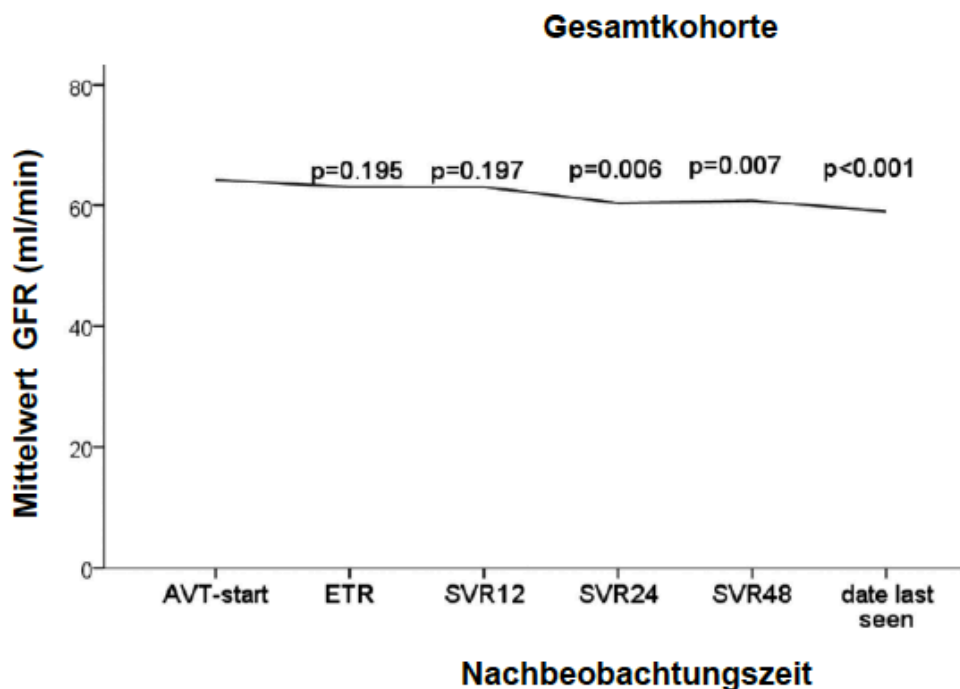


Abbildung 9: Verlauf der GFR vom Beginn der DAA-Therapie über 48 Wochen nach Therapieende bis zur letzten erfassten GFR-Messung. Die p-Werte jeweils im Vergleich zur prätherapeutischen GFR (138).

4.4.2 CKD I / II versus CKD III / IV

Die Gabe von Sofosbuvir bei niereninsuffizienten Patienten mit einer GFR < 30 ml/min ist als kritisch anzusehen. Aus diesem Grund wurde ein besonderes Augenmerk auf die Gruppe der Patienten mit CKD-Stadium III und IV gelegt, welches insgesamt 41 Patienten umfasste. Die GFR dieser Subgruppe wurde ebenfalls über die Zeit vom Therapiebeginn bis zum Ende der Beobachtungsphase gemessen und mit der prätherapeutischen GFR verglichen. Dabei zeigte sich keine signifikante Verschlechterung der GFR vom Beginn der Therapie verglichen mit der GFR am Ende der Therapie (46.6 ml/min versus 46.1 ml/min, $p=0.674$). Zum Ende der Therapie verbesserte sich die GFR (47.7 ml/min von initial 46.6 ml/min) ohne ein Signifikanzniveau zu erreichen ($p=0.717$). Im weiteren Beobachtungszeitraum konnte ebenfalls keine signifikante Veränderung der GFR gezeigt werden. So lag die GFR 24 Wochen nach antiviraler Therapie bei 46.9 ml/min und 48 Wochen nach antiviraler Therapie bei 46.7 ml/min (24 Wochen: $p=0.879$, 48 Wochen: $p=0.673$). Zum Ende der Beobachtungszeit lag die GFR für die CKD III/IV Patienten bei 44.0 ml/min ausgehend von 46.6 ml/min vor Therapiebeginn ($p=0.159$). Somit konnten keine signifikanten Veränderungen in den CKD-Stadien während und nach der DAA-Therapie gezeigt werden ($p=0.339$). Die Abbildung 10 gibt den Verlauf der GFR der Patienten mit CKD-Stadium I/II versus Patienten mit CKD-Stadium III/IV wieder.

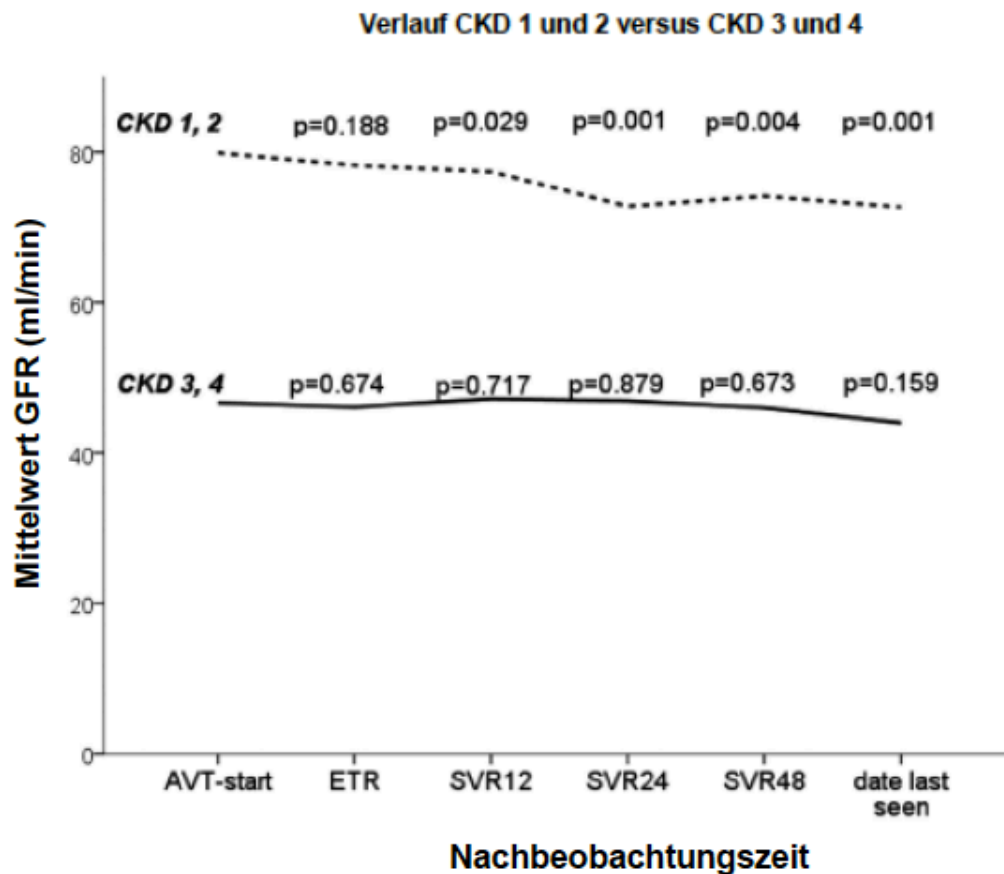


Abbildung 10: Verlauf der GFR unterteilt in zwei Gruppen. Patienten mit CKD Stadium I/II und Patienten mit CKD III/IV vom Beginn der DAA-Therapie über 48 Wochen und nach Therapieende bis zur letzten erfassten GFR-Messung. Im Wilcoxon-Test zeigen sich keine Veränderungen in den CKD-Stadien ($p=0.339$) (138).

4.4.3 Serumalbumin und Proteinurie

Die Analyse des Serumalbumins über den Therapiezeitraum bis 12 Wochen nach Ende der Therapie zeigte einen signifikanten Anstieg des Serumalbumins von 40.3 g/l auf 42.2 g/l ($p=0.003$).

Bei 45 Patienten konnte mittels semiquantitativer Erhebung des Urinstatus das Auftreten einer Proteinurie vor, während und nach der antiviralen Therapie evaluiert werden. Dabei wiesen 31 Patienten (68.9%) vor Therapiebeginn eine Proteinurie auf. Hier zeigte sich ein Anstieg um zwei Patienten auf 33 Patienten (73.3%) nach Ende der Therapie ($p=0.480$). Bei drei Patienten konnte nach Ende der Therapie keine Proteinurie mehr nachgewiesen werden (6.7%). Bei 5 Patienten hingegen kam es zu einem Neuauftreten einer Proteinurie während der Therapie (11.1%). Die Tabelle 10 gibt den Verlauf des

Serumalbumins sowie das Vorliegen einer Proteinurie während und nach der Therapie mit DAA wieder.

| Serumalbumin (g/l) und Proteinurie vor Therapiebeginn und nach Ende der DAA-Therapie | | | | |
|---|---------------------|--------------------------|--------------------------------|----------|
| | vor Therapie | Ende der Therapie | 12 Wochen post Therapie | p |
| Serumalbumin (g/l) | 40.3 (28.2-48.9) | 41.3 (31.0-46.3) | 42.2 (32.9-47.3) | 0.003 |
| Proteinurie n (%) | 31 (68.9%) | 33 (73.3%) | | 0.480 |

Tabelle 10: Verlauf des Serumalbumin zum Therapiebeginn, nach Ende der DAA-Therapie sowie 12 Wochen nach DAA-Therapie. Beobachtung der Proteinurie (n=45 Patienten) während der Therapie

4.5 Subgruppenanalyse: Stellenwert von Ribavirin

4.5.1 Zusammensetzung der Subgruppe

Aus der Gesamtkohorte wurden 51 Patienten in eine Subgruppenanalyse eingeschlossen, um den Stellenwert von Ribavirin zu untersuchen. Dabei war die zentrale Fragestellung, inwiefern die Hinzunahme von Ribavirin eine Reduktion der Therapiedauer einer Sofosbuvir-basierten DAA-Therapie ermöglicht und zu welchem Preis an Nebenwirkungen die Ansprechrate erhöht wird. Alle 51 Patienten wurden bei histologisch gesicherter Reinfektionshepatitis mit einer Kombination aus Sofosbuvir und Ledipasvir antiviral therapiert. Unter den 51 Patienten waren 20 Patienten, welche mit einem hepatozellulären Karzinom transplantiert wurden (39.2%). Bei zwei Patienten lag aufgrund einer schweren Reinfektionshepatitis eine Zweittransplantation vor (3.9%). Drei Patienten wurden im Rahmen einer Leber-Lebend-Transplantation transplantiert (9.6%) und bei zwei weiteren Patienten war im Vorfeld aufgrund einer Niereninsuffizienz durch Calcineurininhibitoren im Verlauf eine Nierentransplantation durchgeführt worden (3.9%). Die Verteilung der Virus-Genotypen zeigte folgendes Bild:

Virustyp 1a lag bei 14 Patienten (27.5%) und Virustyp 1b lag bei 35 Patienten vor (68.6%). Bei zwei Patienten lag der Virustyp 4 vor (3.9%).

Hinsichtlich des Fibrorestadium aufgrund der vorliegenden Reinfektionshepatitis fanden sich bei 36 Patienten eine geringe Ausprägung der Fibrose mit Fibrorestadium 1 und 2

(71%). Höhere Fibrosestadien fanden sich hingegen bei 15 Patienten (29%). Die durchschnittliche Zeit von der Lebertransplantation bis zum Beginn der DAA-Therapie in der Subgruppe lag bei 10.4 Jahren. Die Indikation zur Therapie dieser Patienten leitet sich von dem viralen Genotyp (1a/b und 4), dem Fibrosestadium und der zur Verfügung stehenden antiviralen Substanzkombination (Sofosbuvir und Ledipasvir) ab.

4.5.2 Immunsuppressive Therapie in der Subgruppe

Folgende Schemata der immunsuppressiven Therapie wurden in der Patientengruppe eingesetzt: 32 Patienten erhielten einen Calcineurininhibitor (CNI) in Kombination mit MMF (63%). Dabei bekamen zwei Patienten Cyclosporin und 30 Patienten Tacrolimus. Bei 17 Patienten wurde eine CNI-Monotherapie (33%) durchgeführt, wobei ein Patient eine Monotherapie mit Cyclosporin und 16 Patienten eine Monotherapie mit Tacrolimus bekamen. Ein Patient wurde mit einer MMF-Monotherapie und ein weiterer mit einer Kombination aus MMF und Everolimus therapiert. Während der antiviralen Therapie traten bei keinem der Patienten Episoden einer akuten zellulären Rejektion auf. Auch eine Dosisadaptation der Calcineurininhibitoren wurde bei keinem Patienten während der antiviralen Therapie notwendig.

4.5.3 Antivirale Therapie vor DAA-Therapie

Bei insgesamt 43 Patienten aus der Subgruppe war im Vorfeld der DAA-basierten antiviralen Therapie eine antivirale Therapie mit Interferon bzw. pegyliertem Interferon ohne ein Erreichen einer SVR durchgeführt worden (84.3%).

Die Subgruppe wurde in zwei Gruppen (Gruppe A und Gruppe B) unterteilt. Kein Patient der Gruppe A oder B war im Vorfeld mit DAA-basierter antiviraler Therapie behandelt worden. Die demographischen Daten der 51 Patienten der Subgruppe werden in Tabelle 4 dargestellt.

4.5.4 Definition der Untersuchungsgruppen

In der Gruppe A wurden 29 Patienten über 12 Wochen mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Sofosbuvir mit Ledipasvir therapiert. Die Patienten der Gruppe A wiesen dabei mehrheitlich niedrigere Fibrosestadien auf (Fibrose Grad I/II in 96.6% der Fälle versus Fibrose Grad III/IV in 3.4% der Fälle). Diese Gruppe wurde verglichen mit 22 Patienten nach antiviraler Therapie mit entweder einer Kombinationstherapie aus

Sofosbuvir mit Ledipasvir und Ribavirin über 12 Wochen (n=15) oder Sofosbuvir mit Ledipasvir und Ribavirin über 24 Wochen (n=5) bzw. zwei Patienten mit Sofosbuvir mit Ledipasvir ohne Ribavirin über 24 Wochen. In der Gruppe B lagen mehrheitlich fortgeschrittene Fibrosestadien vor (Fibrose Grad III/VI in 63.6% der Fälle, Fibrose Grad I/II in 36.4% der Fälle).

In der Gruppe B lag die durchschnittliche tägliche Ribavirindosis bei 600 mg. Ribavirin wurde zum einen bei Patienten mit höheren Fibrosestadien hinzugenommen (n=15), zum anderen bei 5 Patienten nach den entsprechenden Therapieempfehlungen über 24 Wochen hinzugenommen. Bei zwei Patienten mit Ribavirin-Intoleranz wurde die Therapie mit Sofosbuvir plus Ledipasvir ohne Ribavirin über 24 Wochen durchgeführt. Die Therapieschemata der Gruppen A und B werden in Tabelle 11 dargestellt.

| Therapieschemata im Vergleich: | | Gruppe A und Gruppe B |
|--------------------------------|-----------------------|---|
| Gruppe A n=29 | | Gruppe B n =22 |
| DAA | Sofosbuvir+Ledipasvir | Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin über 12 Wochen (n=15) |
| Schema | über 12 Wochen | Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin über 24 Wochen (n=5) |
| | | Sofosbuvir+Ledipasvir über 24 Wochen (n=2) |

Tabelle 11: Darstellung der Subgruppe (n=51) sowie Vergleich der Therapiegruppen A (n=29) und B (n=22). Die Therapiegruppe B beschreibt die Hinzunahme von Ribavirin sowohl im 12 Wochen als auch im 24 Wochen Therapieintervall bzw. eine Verdopplung der Therapiedauer ohne die Hinzunahme von Ribavirin

4.5.5 Demographischer Vergleich Gruppe A versus Gruppe B

Der Vergleich der demographischen Daten beider Gruppen zeigte keine Unterschiede bezüglich des Alters der Patienten ($p=0.558$), der Viruslast vor DAA-Therapie ($p=0.675$), der Geschlechterverteilung ($p=0.769$) und der Verteilung der Virus-Genotypen ($p=0.980$). Patienten der Gruppe B zeigten mit 10.4 Jahren einen deutlich längeren Verlauf der Reinfektionshepatitis im Vergleich zur Gruppe A mit 8.9 Jahren ($p=0.034$). Dies erklärt, dass in der Gruppe B signifikant höhere Fibrosestadien vorlagen im Vergleich zur Gruppe B ($p<0.001$). In der Gruppe A zeigten lediglich 3.4% der Patienten fortgeschrittene Fibrose (F III-IV) im Vergleich zur Gruppe B mit 63.6%. Der Vergleich beider Gruppen wird in Tabelle 4 gezeigt.

4.5.6 Dynamik der Viruselimination

Die Messung der Viruslast während der DAA-Therapie zeigte ein sehr schnelle Abnahme der HCV-RNA innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen. Am Ende der vierten Therapiewoche zeigten 94% der Patienten Viruslasten unterhalb der Nachweisgrenze.

Zum Ende der Therapie (end of treatment response, ETR) waren alle 51 Patienten HCV-RNA negativ im Sinne einer HCV-RNA <15 U/ml im Serum. Das Erreichen einer ETR bzw. SVR12 war dabei unabhängig vom Therapieschema. Auch das Vorliegen einer höhergradigen Fibrose hatte keinen Einfluss auf das Erreichen einer ETR/SVR12.

Bei keinem Patienten zeigte sich im Langzeitverlauf eine Rekurrenz der Hepatitis C. Somit erlangten alle Patienten der Gruppe A und Gruppe B eine SVR. Die Dynamik der Viruselimination ist in Tabelle 12 aufgeführt.

| Dynamik der Viruslast während der Therapie | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Zeitpunkt | Total | Gruppe A | Gruppe B |
| HCV RNA negativ , n (%) | Woche 2 | 11 (21,6) | 5 (17,2) | 6 (27) |
| | Woche 4 | 48 (94.1) | 27 (93,1) | 21 (95.5) |
| | Woche 8 | 49 (96.1) | 29 (100) | 22 (90.9) |
| | ETR | 51 (100) | 29 (100) | 22 (100) |
| | SVR12 | 51 (100) | 29 (100) | 22 (100) |

Tabelle 12: Viruslasten über die Therapiedauer und SVR12 für die Gruppen A und B angegeben in negative HCV RNA n (%)

Gruppe A: Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) über 12 Wochen

Gruppe B: Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirin (SOF/LDV) für 12 Wochen oder Sofosbuvir / Ledipasvir für 24 Wochen mit oder ohne Ribavirin (139)

4.6 Verlaufparameter während der antiviralen Therapie

4.6.1 Hämoglobin und Bilirubin

Zur Beurteilung der durchschnittlichen Änderung des Hämoglobingehaltes (Hb) wurde der Hb zu Beginn der DAA-Therapie sowie zum Ende der Therapie und 12 Wochen nach Therapie bestimmt. Dabei zeigte sich ein signifikanter Abfall des Hämoglobins lediglich in der Gruppe B. Hier sank der Hb-Wert auf ein Minimum von 10.4 g/dl (von 12.7 g/dl) ($p=0.001$). Nach Dosisadaptation des Ribavirin sowie der Gabe von Erythropoetin stabilisierte sich der Wert und lag zum Zeitpunkt des Therapieendes (ETR) bei 12.2 g/dl sowie 12 Wochen nach Therapieende bei 12.4 g/dl.

Hinsichtlich des Verlaufs der Bilirubinwerte während der antiviralen Therapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A und B. Bei der Betrachtung der Alanin-Aminotransferase (ALT) als Marker der Leberzellschädigung im Rahmen der Reinfektionshepatitis konnte in beiden Gruppen jeweils eine Normalisierung der Transaminasen zum Ende der Therapie beobachtet werden. Hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen A und B ($p=0.957$). In der Tabelle 13 werden die Verläufe von Hb, Bilirubin und ALT detailliert wiedergegeben.

| Verlauf: Hämoglobin, GFR, Bilirubin und GPT vom Beginn der Therapie bis ETR/SVR12 | | | | |
|--|--------------|-----------------|-----------------|----------|
| | Total | Gruppe A | Gruppe B | p |
| Hb (g/dl) (SD) | | | | |
| Start | 13.3 (1.8) | 13,5 (1.6) | 13,1 (2.1) | 0.486 |
| Minimum | 11.8 (2.4) | 12,7 (2.2) | 10,4 (2.1) | 0.001 |
| End-of-treatment response (ETR) | 12.5 (2.1) | 13,6 (1.8) | 11,2 (1.7) | < 0.001 |
| 12 Wochen nach Therapie | 13.4 (2.4) | 14,4 (1.7) | 12,4 (2.7) | 0.25 |
| Bilirubin mg/dl (SD) | | | | |
| Start | 0,7 (0,4) | 0.6 (0.3) | 0,7 (0.5) | 0.270 |
| ETR | 0,6 (0,5) | 0.6 (0.3) | 0,7 (0.5) | 0.443 |
| ALT (U/l) (SD) | | | | |
| Start | 48.0 (40.1) | 42.6 (34.2) | 55.5 (47.1) | 0.303 |
| End-of-treatment response (ETR) | 22.0 (9.6) | 22.0 (9.1) | 21.9 (10.4) | 0.957 |

Tabelle 13: Verlaufsparemeter Hämoglobin (Hb), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Bilirubin und Alanin-Aminotransferase (ALT) vom Beginn der DAA-Therapie bis zur ETR/SVR12

4.6.2 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Der Vergleich der durchschnittlichen GFR als Marker der Nierenfunktion über die Therapiezeit zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe A und der Gruppe B. Die GFR verbesserte sich in der Gruppe A von durchschnittlich 62.7 ml/min zu Beginn der DAA-Therapie auf 67.6 ml/min zwölf Wochen nach Ende der Therapie. Es zeigte sich aber in der Gruppe A ein Minimum der GFR bei 54.3 ml/min während der antiviralen Therapie. Die Gruppe B zeigte zu Beginn mit 66.1 ml/min eine leicht höhere GFR im Vergleich zur Gruppe A. Die GFR nahm dann in dieser Gruppe während der DAA-Therapie stetig ab auf einen Wert von 54.9 ml/min. Zum Ende der Therapie lag die GFR der Gruppe B bei 59.0 ml/min, zwölf Wochen nach Ende der Therapie bei 54.8

ml/min. Der Vergleich der GFR-Werte beider Gruppen 12 Wochen nach Ende der Therapie war dabei statistisch nicht signifikant ($p= 0.089$). Der Verlauf der GFR beider Gruppen wird in Tabelle 14 dargestellt.

| Verlauf der GFR vom Beginn der Therapie bis ETR | | | | |
|--|--------------|-----------------|-----------------|----------|
| | Total | Gruppe A | Gruppe B | p |
| GFR ml/min (SD) | | | | |
| Start | 64,1 (19,8) | 62,7 (21,2) | 66,1 (17,8) | 0,572 |
| Minimum | 54,6 (19,2) | 54,3 (19,4) | 54,9 (19,5) | 0,917 |
| End-of-treatment response (ETR) | 61,4 (20,3) | 67,6 (19,1) | 54,8 (19,9) | 0,089 |

Tabelle 14: Verlauf der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) vom Beginn der DAA-Therapie bis 12 Wochen nach Ende der Therapie (ETR)

4.6.3 Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Im Rahmen der Therapie wurden alle Patienten regelmäßig auf unerwünschte Arzneimittelereignisse hin befragt und untersucht. Diese werden in Tabelle 15 zusammengefasst. Insgesamt berichteten 20 Patienten über Kopfschmerzen (39.2%) und 14 Patienten über eine Belastungsdyspnoe (25.5%). Bei 13 Patienten traten Symptome im Sinne einer Schwindelsymptomatik auf (37.3%). Ein Fatigue-Syndrom wurde bei 19 Patienten während der Therapie beobachtet (37.2%). Neun Patienten beschrieben eine Veränderung des Verhaltens im Sinne einer zunehmenden Reizbarkeit während der Therapie (17.6%) und 4 Patienten zeigten Ödeme der unteren Extremitäten (7.8%).

Bei den Patienten mit einer zusätzlichen Ribavirin-Therapie musste bei 11 von 20 Patienten die Ribavirin-Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert werden (55%).

Bei 8 Patienten wurde eine Unterbrechung der Ribavirin-Therapie aufgrund einer Anämie ($Hb < 10$ g/dl) notwendig (40%).

Drei Patienten aus der Gruppe B benötigten aufgrund der Anämie eine Bluttransfusion und drei weitere Patienten der Gruppe B wurden mit Erythropoetin zur Therapie der Anämie behandelt.

Bei insgesamt 5 Patienten wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Sinne einer notwendigen Hospitalisierung beobachtet. Ein Patient musste aufgrund eines akuten Koronarsyndroms mit der Indikation für eine Koronarangioplastie stationär aufgenommen werden. Ein weiterer Patient musste unter dem Bild eines Apoplex auf einer Stroke-Unit behandelt werden. Bei zwei Patienten wurde eine operative Versorgung einer Schenkelhalsfraktur notwendig und ein weiterer Patient wurde aufgrund eines Kniegelenkergusses stationär behandelt.

Die Tabelle 15 gibt die wichtigsten UAE der Gruppe A und B im Vergleich wieder. Dabei wurde insgesamt bei 27 Patienten über ein unerwünschtes Arzneimittelereignis berichtet (52.9%). Auf die Gruppe A fielen dabei 8 Patienten (27.6%) und auf die Gruppe B 19 Patienten. Es wurde mit 86.4% der Patienten aus der Gruppe B signifikant häufiger ein unerwünschtes Arzneimittelereignis notiert im Vergleich zur Gruppe A ($p < 0.001$). Damit fiel der überwiegende Anteil der UAE auf die Gruppe mit Ribavirin bzw. einer prolongierten DAA-Therapie.

Insgesamt zeigten 14 Patienten ein UAE Grad 1 und 6 Patienten ein UAE Grad 2. Bei 6 Patienten wurde ein UAE Grad 3 und bei einem weiteren Patienten ein Grad 4 UAE beobachtet. Der Vergleich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) der Gruppe A und Gruppe B zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.421$).

UAE der Grade 2 bis 5, welche mindestens einer therapeutischen Intervention bedurften, wurde als *signifikante* UAE zusammengefasst. Vergleicht man nun das Auftreten solcher *signifikanter* UAE in beiden Gruppen, zeigt sich mit 10.3% in der Gruppe A versus 45.5% in der Gruppe B ein signifikanter Unterschied ($p = 0.004$). Bei vier Patienten wurde der Wunsch auf einen Abbruch der antiviralen Therapie geäußert. Alle vier Patienten waren in der Gruppe B und erhielten zusätzlich Ribavirin.

Es zeigte sich keinerlei Korrelation zwischen Patienten nach stattgehabter Interferontherapie und des Auftretens von UAE (53.5% Gruppe A versus 50% Gruppe B, $p = 0.856$).

| Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | |
|---|--------------|-----------------|-----------------|----------|
| | Total | Gruppe A | Gruppe B | p |
| Patienten mit UAE, n (%) | 27 (52.9) | 8 (27.6) | 19 (86.4) | <0,001 |
| Patienten ohne UAE, n (%) | 24 (47.1) | 21 (72.4) | 3 (13.6) | |
| SUE, n (%) | 7 (13.7) | 3 (10.3) | 4 (18.2) | 0.421 |
| Anzahl von UAE, median (range) | 1 (0-7) | 1 (0-1) | 4 (0-7) | <0.001 |
| Anämie, n (%) | 11 (21.6) | 1 (3,4) | 10 (43.1) | <0.001 |
| Belastungsdyspnoe, n (%) | 14 (27.5) | 0 (0.0) | 14 (63.6) | <0.001 |
| Schwindel, n (%) | 13 (25.5) | 0 (0.0) | 13 (59.1) | <0.001 |
| Kopfschmerzen, n (%) | 20 (39.2) | 3 (10.3) | 17 (77.3) | <0.001 |
| Reizbarkeit, n (%) | 9 (17.5) | 0 (0.0) | 9 (40.9) | <0.001 |
| Schwäche, n (%) | 19 (37.3) | 1 (3.4) | 18 (81.8) | <0.001 |
| Ödeme, n (%) | 4 (4.7) | 0 (0.0) | 4 (18.2) | 0.017 |
| Gefäßkomplikationen | 2 (3.9) | 1 (3.4) | 1 (4.5) | 0.842 |
| Frakturen | 3 (5.9) | 2 (6.9) | 1 (4.5) | 0.724 |
| Pruritus | 4 (4.7) | 1 (3.4) | 3 (13.6) | 0.18 |
| Wunsch nach Therapieabbruch | 4 (7.8) | 0 (0.0) | 4 (18.2) | 0.017 |
| UAE Grade 0-1, n (%) | 38 (74.5) | 26 (89.7) | 12 (54.5) | 0.004 |
| UAE Grade 2-5, n (%) | 13 (25.5) | 3 (10.3) | 10 (45.5) | |

Tabelle 15: Vergleich der unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) der Gruppe A und Gruppe B. UAE Grad 2-5 werden als signifikante UAE zusammengefasst (139).

Die Abbildung 11 gibt die Verteilung der unerwünschten Arzneimittelereignisse (UAE) in beiden Gruppen wieder. Es zeigt sich ein deutlich gehäuftes Auftreten von UAE in der Gruppe der Patienten mit zusätzlicher Ribavirintherapie bzw. prolongierter DAA-Therapie mit Sofosbuvir / Ledipasvir.

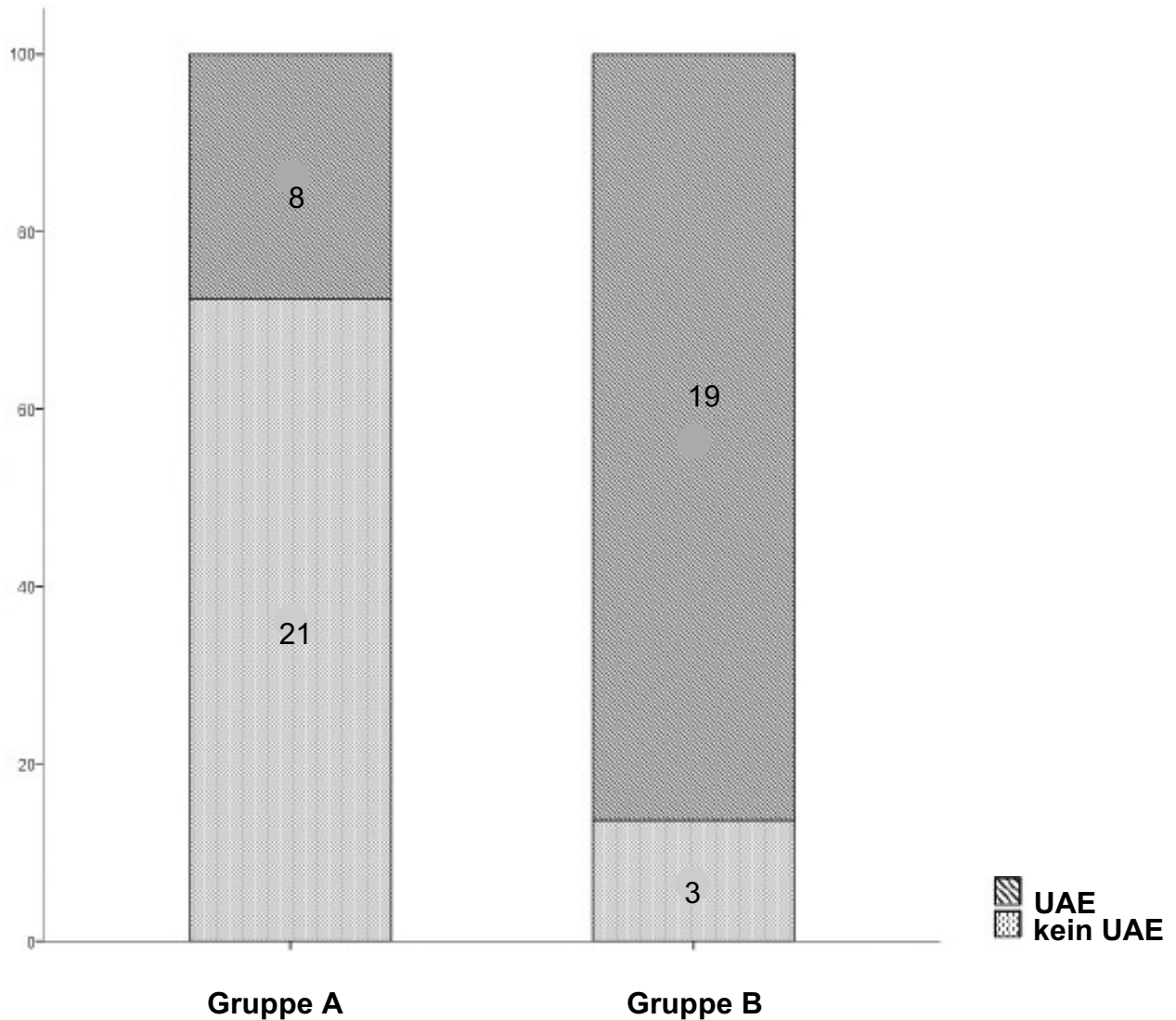


Abbildung 11: Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) und Therapiegruppen. Der Anteil der Patienten mit UAE ist in der Gruppe B (Sofosbuvir/Ledispavir/Ribavirin (SOF/LDV) für 12 Wochen oder Sofosbuvir / Ledipasvir für 24 Wochen mit oder ohne Ribavirin) signifikant höher ($p < 0.001$) (139).

In der Abbildung 12 wird das Auftreten von UAE aufgefächert nach den Therapieschemata der Gruppen A und B. Es zeigt sich deutlich, dass eine Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir plus Ribavirin über 24 Wochen zu 100% mit dem Auftreten von UAE vergesellschaftet sind. Auch die Kombination von Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin über 12 Wochen führt bei 67% der Patienten zu einem UAE.

Am verträglichsten ist die Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir ohne Ribavirin. Hier wurde bei lediglich 39% der Patienten ein UAE beobachtet.

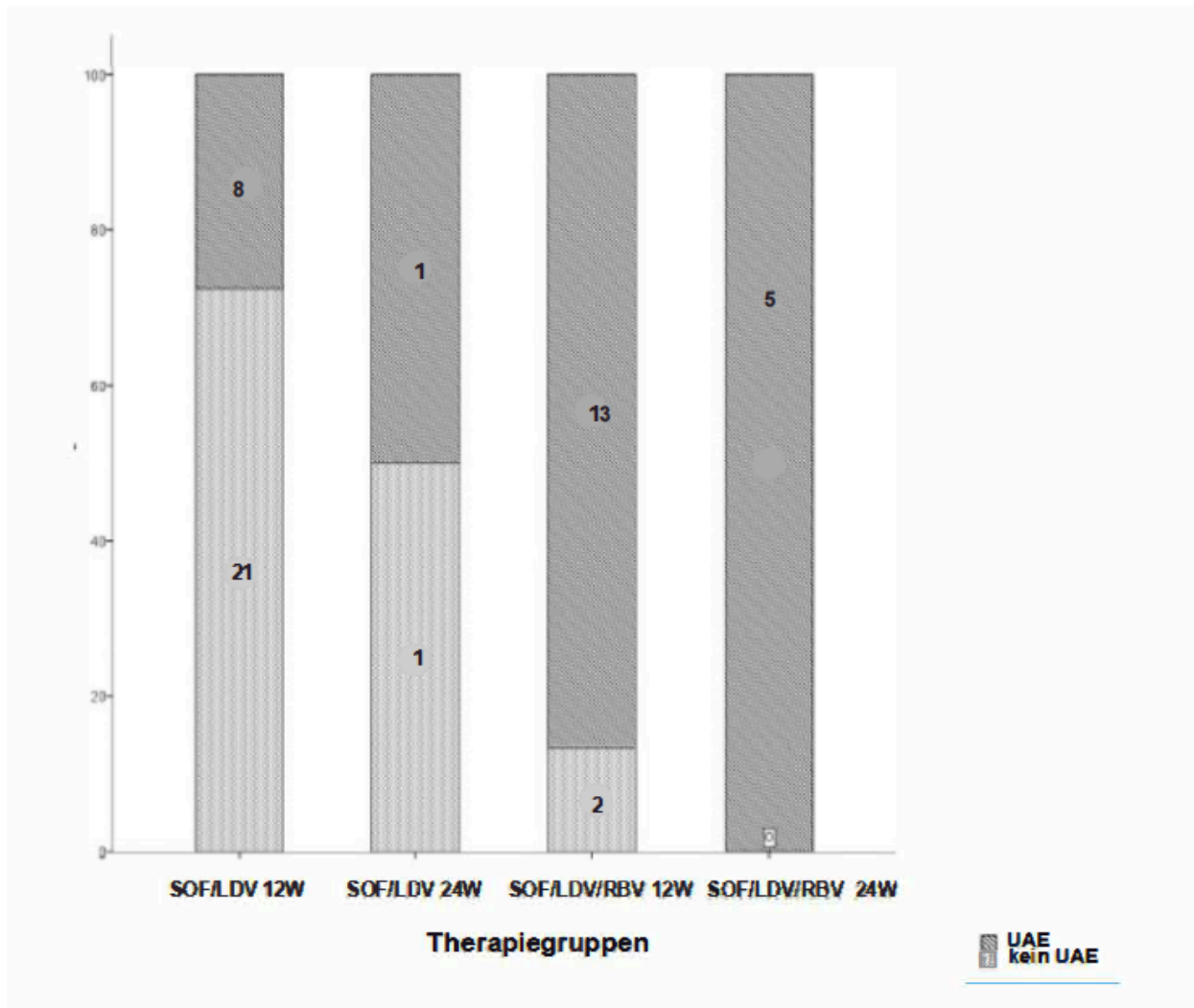


Abbildung 12: Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) und detaillierte Therapiegruppen. Der Anteil der Patienten mit UAE ist in der Gruppe B (Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirin (SOF/LDV/RBV) für 12 Wochen $n=15$ oder Sofosbuvir/Ledipasvir für 24 Wochen mit ($n=5$) oder ohne Ribavirin ($n=2$) signifikant erhöht ($p<0,001$)(139).

4.7 Ergebnisse bei Genotyp 3 Reinfektionshepatitis

Für die Analyse des Stellenwertes von Sofosbuvir in Kombination mit Daclatasvir bei Patienten mit einer Genotyp 3 Reinfektionshepatitis wurden 11 Patienten als eine weitere Subgruppe aus der Gesamtkohorte von 100 Patienten mit Reinfektionshepatitis und DAA-Therapie identifiziert.

4.7.1 Demographie der Genotyp 3 Patienten

Bei den 11 Patienten handelte es sich um 5 männliche und 6 weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren. Alle Patienten wurden aufgrund einer Genotyp 3 HCV-Hepatitis lebertransplantiert. Die Immunsuppression der Genotyp 3 Patienten basierte bei 5 Patienten auf einem Calcineurininhibitor (Tacrolimus) als Monotherapie. Fünf weitere Patienten bekamen eine Kombinationstherapie bestehend aus Tacrolimus und MMF. Ein Patient wurde mit MMF als Monotherapie immunsupprimiert. Bei einem der 11 Patienten wurde eine Dosisadaptation der immunsuppressiven Medikamente während der antiviralen Therapie notwendig. Die demographischen Daten der Genotyp 3 Patienten werden in Tabelle 5 zusammengefasst.

4.7.2 CNI-Spiegel und GFR während der DAA Therapie bei Genotyp 3 Patienten

Bei einer täglichen Dosierung von 1 bis 3 mg Tacrolimus am Tag zeigten sich stabile CNI-Serumspiegel zwischen 3.5 ng/ml und 6 ng/ml. Dabei kam es zu keinem Messzeitpunkt zu einem Ausschlag außerhalb dieses Zielspiegelbereiches. Damit konnten keinerlei Interferenzen der Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir mit dem CNI-Metabolismus aufgezeigt werden.

Die Erfassung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) über die Zeit der DAA-Therapie bis 12 Wochen nach Ende der antiviralen Therapie zeigte keine signifikanten Veränderungen der Nierenfunktion. Bei einem Patienten musste die Indikation zur Hämodialyse gestellt werden. Dieser Patient mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wurde ebenfalls mit der normalen Dosierung von Sofosbuvir und Daclatasvir ohne Nebenwirkungen behandelt. Die CNI-Serumspiegel gemessen in µg/ml sowie die errechnete GFR in ml/min sind in Abbildung 13 dargestellt.

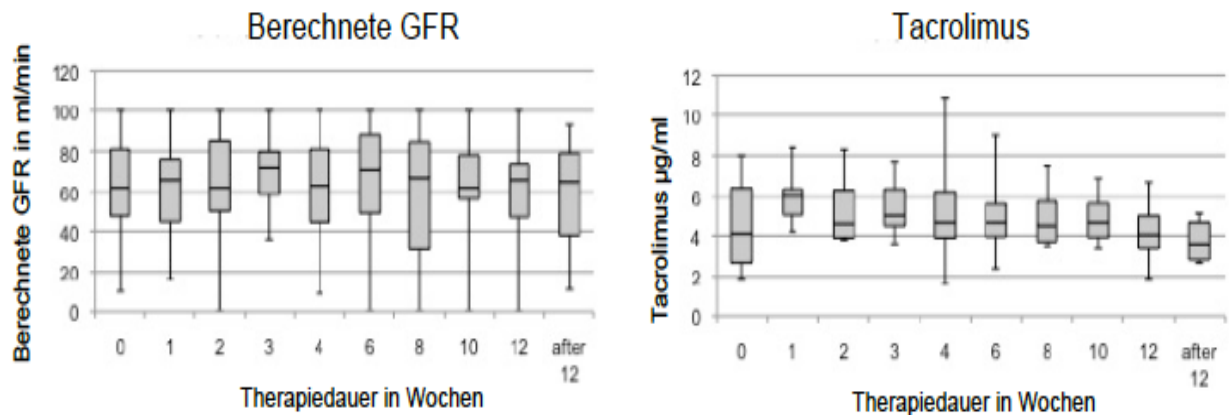


Abbildung 13: Darstellung der berechneten Glomerulären Filtrationsrate (GFR) in ml/min sowie die Tacrolimus-Serumspiegel ($\mu\text{g/ml}$) vor Beginn der Therapie sowie zu den Zeitpunkten 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 und 12 Wochen der Therapie mit Sofosbuvir/Daclatasvir sowie 12 Wochen nach Ende der Therapie. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen während der Therapie (140).

4.7.3 Dynamik der Viruselimination bei Genotyp 3 Patienten

Die antivirale Therapie begann bei den Patienten durchschnittlich 9 Jahre nach der Lebertransplantation. Bei acht Patienten wurde im Verlauf eine antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon durchgeführt, ohne dass eine SVR erreicht werden konnte. Zwei Patienten wurden ausschließlich vor der Lebertransplantation antiviral therapiert, drei Patienten sowohl vor der Lebertransplantation als auch nach der Lebertransplantation. Zwei Patienten wurden ausschließlich nach der Lebertransplantation mit Interferon behandelt. Keiner der Patienten hatte im Vorfeld eine antivirale Therapie mit DAA erhalten.

Zu Beginn der antiviralen Therapie lag die durchschnittliche Viruslast bei $3651363.64 \pm 3948622.75$ U/ml. Nach zwei Wochen antiviraler Therapie mit Sofosbuvir / Daclatasvir fiel die Viruslast signifikant auf unter 100 U/ml ab ($p < 0.05$). Sämtliche Patienten zeigten nach acht Wochen DAA-Therapie eine Viruselimination definiert als HCV RNA < 15 U/ml und damit eine SVR. Bei keinem Patienten wurde eine Virusrekurrenz nach Ende der DAA-Therapie beobachtet. Abbildung 14 gibt die Dynamik der Viruselimination wieder.

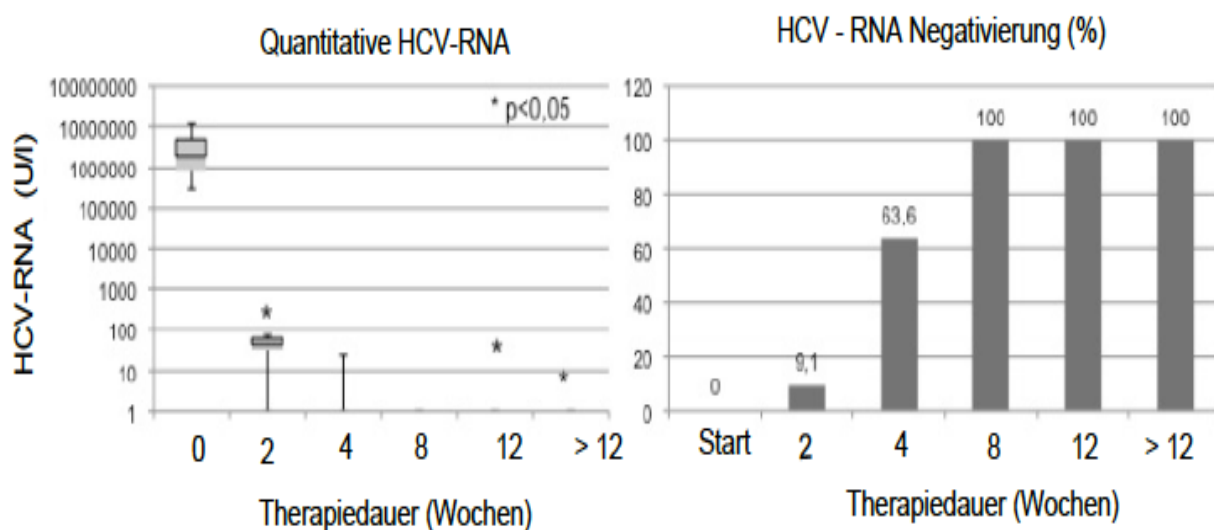


Abbildung 14: Darstellung der quantitativen HCV-RNA U/ml in logarithmischer Auftragung zu den Messpunkten vor Beginn der Therapie sowie 2, 4, 8, und 12 Wochen während der Therapie und 12 Wochen nach Ende der DAA-Therapie ($p < 0.05$). Zusätzlich wird das prozentuale Ansprechen der Patienten während der Therapie gezeigt (140).

4.7.4 Verlauf der Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT)

Der Verlauf der Transaminasen während der antiviralen Therapie wird in Abbildung 15 wiedergegeben. Zu Beginn der DAA-Therapie zeigte sich die Aspartat-Aminotransferase (AST) mit einem Wert von durchschnittlich 65.6 ± 77.9 U/l deutlich erhöht. Nach 12 Wochen Therapie normalisierte sich die AST auf einen durchschnittlichen Wert von 26.2 ± 10.6 U/l ($p > 0.05$). Die Alanin-Aminotransferase (ALT) lag vor Beginn der antiviralen Therapie ebenfalls deutlich erhöht bei einem Wert von 87.9 ± 126.4 U/l. Nach 12 Wochen Therapie mit Sofosbuvir / Daclatasvir kam es zu einer signifikanten Normalisierung der ALT auf 19.3 ± 8.2 U/l ($p > 0.05$). Sowohl für die AST als auch für ALT kam es bereits nach vier Wochen antiviraler Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Werte.

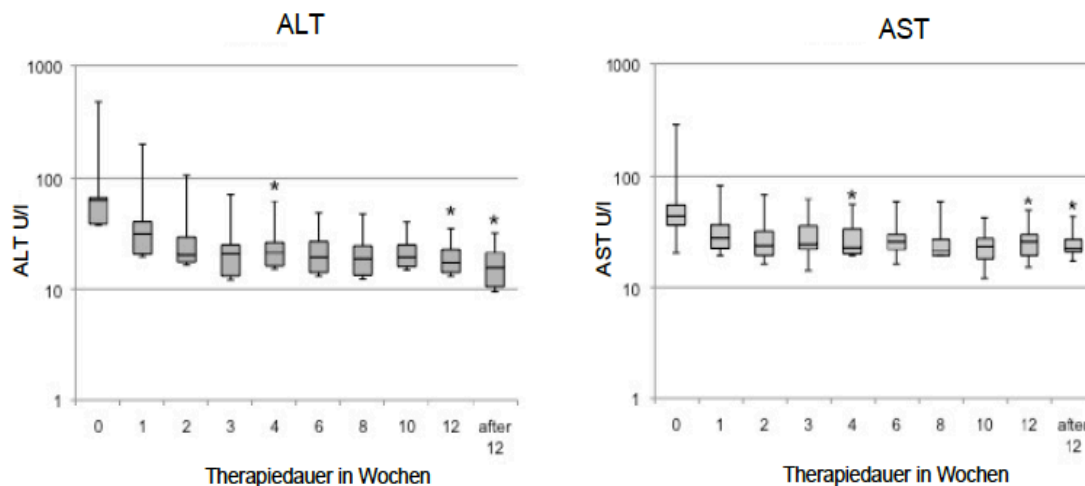


Abbildung 15: Verlauf der Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) während der DAA-Therapie mit Sofosbuvir / Daclatasvir. Es zeigt sich eine Normalisierung der Werte nach zwölf Wochen Therapie ($p < 0.05$) (140).

4.7.5 Verlauf von Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP) und Gesamtbilirubin

Die Verläufe der Cholestaseparameter Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP) und Gesamtbilirubin zeigt die Abbildung 16. Die GGT lag zu Beginn der DAA-Therapie deutlich erhöht bei durchschnittlich 54.4 ± 28.5 U/l. Innerhalb der ersten vier Wochen DAA-Therapie kam es zu einem signifikanten Abfall der GGT und schließlich zu einer Normalisierung auf 26.2 ± 7.7 U/l nach dem Ende der Therapie ($p < 0.05$). In Bezug auf das Gesamtbilirubin zeigten sich keine signifikanten Veränderungen während der DAA-Therapie. So lag der Bilirubinwert zu Beginn der Therapie bei 0.47 ± 0.18 mg/dl und nach Ende der Therapie bei 0.38 ± 0.11 mg/dl.

Ein ähnliches Bild zeigt sich in Bezug auf die alkalische Phosphatase (AP). Auch hier finden sich keine signifikanten Veränderungen während der DAA-Therapie. Der Wert lag zu Beginn der Therapie bei 88.1 ± 21.1 U/l und nach Ende der Therapie bei 81.9 ± 31.2 U/l.

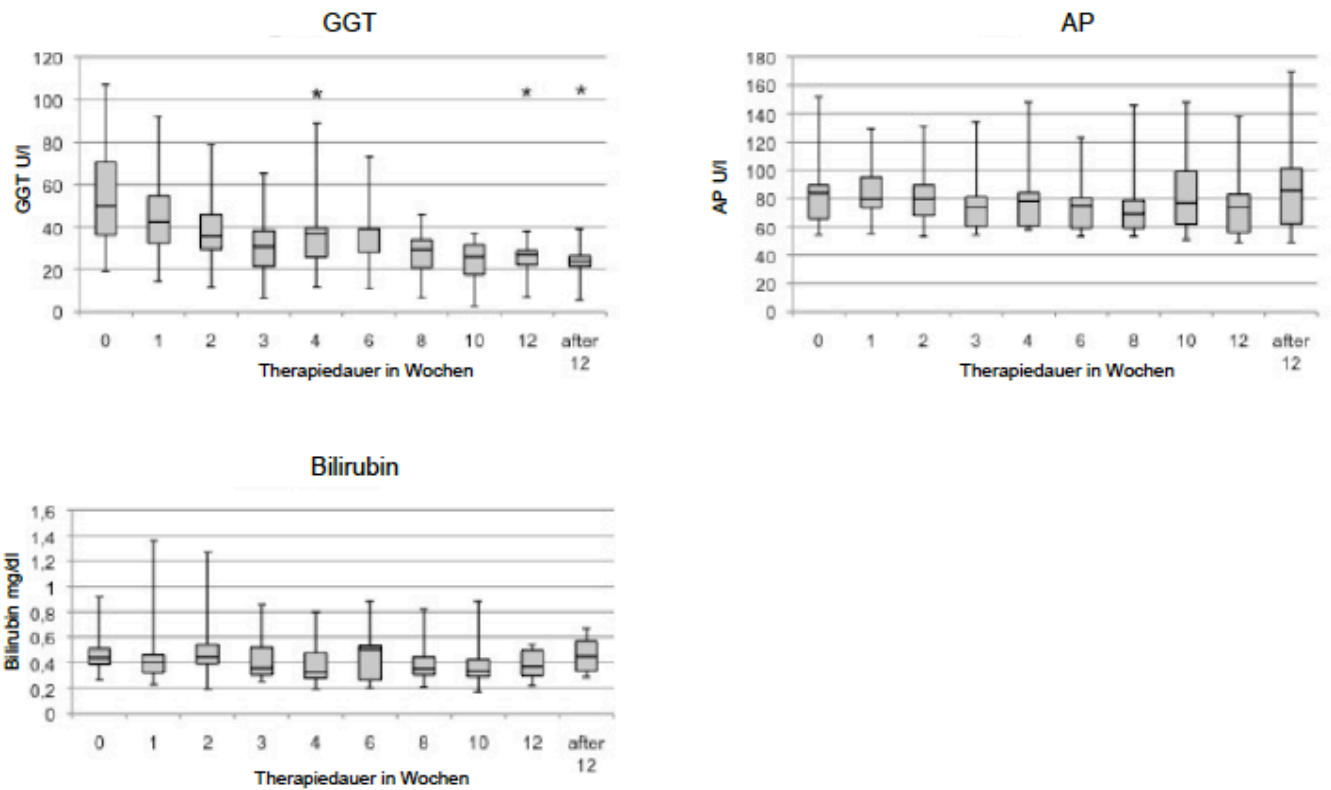


Abbildung 16: Verlauf der Cholestaseparameter Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP) und Gesamtbilirubin. Es zeigt sich eine Normalisierung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) nach zwölf Wochen Therapie ($p < 0.05$). Das Gesamtbilirubin sowie die alkalische Phosphatase zeigten keine Veränderungen im Verlauf (140).

4.7.6 Verlauf des Hämoglobins und der Thrombozyten

Während der Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf das Hämoglobin und die Thrombozyten. Zu Beginn der Therapie lag der durchschnittliche Hämoglobinwert bei 14.1 +/- 1.7 g/dl. Nach Ende der antiviralen Therapie lag dieser bei 12.8 +/- 1.4 g/dl. Ebenso verhielt es sich in Bezug auf die Thrombozyten. Hier lag der Wert vor der Therapie bei 176091 +/- 60799 /ml im Vergleich zu 192750 +/- 59254 /ml nach Ende der Therapie. Der Verlauf des Hämoglobins sowie der Thrombozyten wird in Abbildung 17 wiedergegeben.

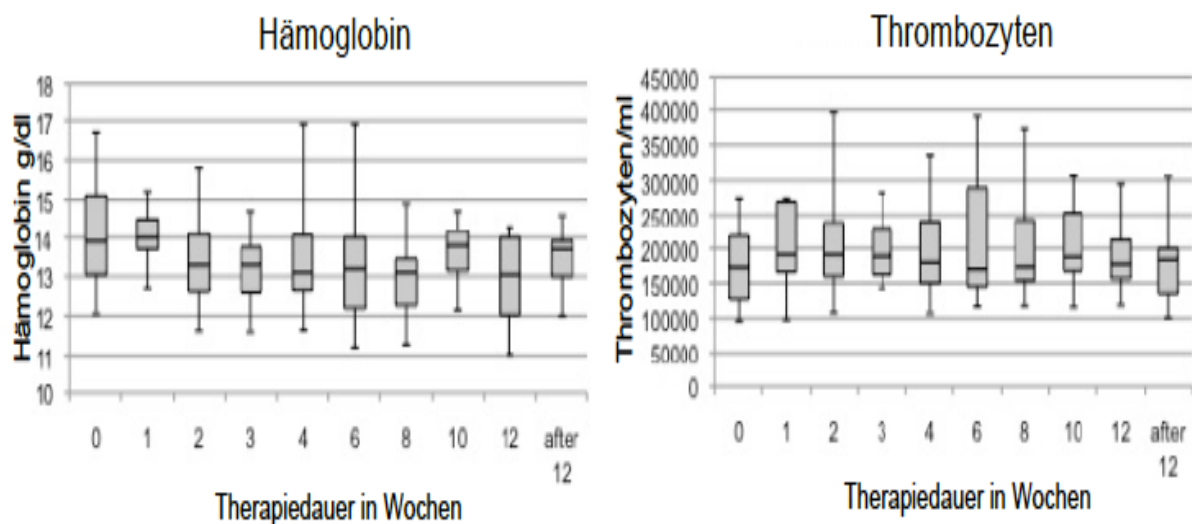


Abbildung 17: Verlauf des Hämoglobins sowie der Thrombozyten während der antiviralen Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen im Verlauf der Therapie (140).

4.7.7 Unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE) in der Gruppe der Genotyp 3 Patienten

Die Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir zeigte bei keinem Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Ebenso zeigten vier Patienten kein unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE) (36.4%).

Bei sechs Patienten traten leichte Nebenwirkungen ohne Bedarf einer Intervention auf (54.6%). Bei einem Patienten wurde im Verlauf ein Herpes zoster diagnostiziert und erfolgreich mit Aciclovir behandelt.

5 Diskussion

5.1 Therapeutische Möglichkeiten der Reinfektionshepatitis

Nach Durchführung einer Lebertransplantation kommt es bei HCV-positiven Transplantatempfängern regelhaft zu einer Reinfektionshepatitis (39). Im Gegensatz zur Hepatitis-B-Infektion steht bei der Hepatitis C bisher noch keine adäquate Reinfektionsprophylaxe durch eine Vakzinierung zur Verfügung. Aus diesem Grund liegt der Fokus auf der Therapie der stattgehabten Reinfektion. Definiert ist eine Reinfektion dabei als Persistenz der HCV-RNA im Serum und dem histopathologischen Nachweis einer Transplantathepatitis. Verschiedene therapeutische Konzepte zur Behandlung einer Reinfektionshepatitis wurden in den vergangenen Jahren verfolgt. Dabei wurden häufig Therapiekonzepte aus der Behandlung nichttransplantierter, d.h. immunkompetenter HCV-Patienten auf transplantierte Patienten übertragen. In der Anfangszeit wurden Monotherapien mit Interferon- α oder Ribavirin durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Monotherapien aber waren enttäuschend. 1997 konnte eine US-amerikanische Pilotstudie erstmals den positiven Effekt einer Kombination aus Interferon- α und Ribavirin bei Patienten mit Reinfektionshepatitis zeigen (74). Dabei wurden 3 Mio. Einheiten Interferon- α dreimal wöchentlich subkutan appliziert. Zusätzlich wurden täglich 1200 mg Ribavirin verabreicht. So konnte eine on-treatment response von 48% erreicht werden. Bei der Hälfte dieser Patienten fand sich jedoch ein Relapse nach Beendigung der 6-monatigen Therapie. Aufbauend auf diesen Daten wurden in der Folgezeit eine

Vielzahl von Ergebnissen zur Kombinationstherapie IFN+Ribavirin publiziert. Es konnten so SVR-Raten zwischen 8 % und 27 % erreicht werden (75).

5.1.1 Therapie mit pegylierten Interferonen

Im Jahre 2001 wurde, aufbauend auf den Erfahrungen, welche die „International Hepatitis Interventional Therapy Group“ mit der Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin bei nicht transplantierten Patienten gemacht hatte, auch bei Patienten nach Lebertransplantation eine IFN-Kombinationstherapie durchgeführt (57,76). Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von pegyliertem Interferon auch bei immunsupprimierten HCV-positiven Patienten durchführbar ist. Im Vergleich zu den Ergebnissen mit herkömmlichen Interferonen fand sich ein Anstieg der SVR-Raten um etwa 10% auf 36%. Dieses war der Grundstein für die systematische Therapie von Patienten mit einer Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation. Die Ansprechrate bei diesen Patienten lag im Bereich von ca. 50% und somit vergleichbar mit den Ergebnissen nicht transplantierte Patienten (57).

Ein ungelöstes Problem war aber nach wie vor die hohe Rate an sog. Relapse-Patienten. Unter Einbeziehung der Relapse-Raten wurden letztendlich SVR-Raten von lediglich um die 31% bei transplantierten Patienten erreicht. Damit wurde bei Patienten mit HCV-Reinfektionshepatitis eine deutlich niedrigere SVR-Rate im Vergleich zu den Ergebnissen nicht-transplantierte Patienten, die bei etwa 40% lag, erreicht (59,76).

5.1.2 Stellenwert von direkt antiviralen Agenzien (DAA)

Nach Einführung der sog. direkt antiviralen Agenzien zur Behandlung der chronischen Hepatitis C wurde die interferon-basierte antivirale Therapie zur HCV-Behandlung verlassen. Mit DAA können nun sowohl Patienten mit chronischer Hepatitis C als auch Patienten mit einer Reinfektion nach Lebertransplantation effektiv behandelt werden. Dabei zeigen sich nachhaltige SVR-Raten bis zu 100% (77, 78). Aus der Ära der Interferontherapie zeigen die Daten, dass sich eine erfolgreiche Therapie mit Interferon sowohl auf den Verlauf der Inflammation, als auch auf den Verlauf der Leberfibrose positiv auswirkt (79).

Die chronische Hepatitis C wird mehr und mehr als Systemerkrankung verstanden mit Beteiligung verschiedener Organsysteme. Unter den extrahepatischen Manifestationen sind hier vor allem die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ II sowie eine renale

Manifestation im Sinne einer membranoproliferativen Glomerulonephritis zu nennen (80, 81, 82). Auch psychische Erkrankungen wie die Entwicklung einer Depression als extrahepatische Manifestation einer chronischen Hepatitis C werden beschrieben (83).

5.1.3 Direkt antivirale Agenzien nach Lebertransplantation

Obwohl die antivirale Therapie bei Hepatitis C mit verschiedenen DAA-Regimen mittlerweile als etabliert gilt, bleiben einige Fragen insbesondere bei Patienten nach Lebertransplantation bisher unbeantwortet. So sind die überwiegende Mehrzahl der DAA-Regime heutzutage Sofosbuvir-basiert. Hier zeigt sich aber insbesondere bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz ggf. eine Kontraindikation für den Einsatz von Sofosbuvir. Einheitliche Daten für diese Patientengruppe sind zur Zeit nur begrenzt vorhanden (84, 85).

In einer prospektiven Studie von 2016 konnten Pockros et al. zeigen, dass eine sofosbuvir-freie Kombinationstherapie bestehend aus Ombitasvir mit Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD IV und V) sicher und gut tolerierbar durchzuführen ist (86). Bei Patienten nach einer Lebertransplantation und immunsuppressiver Therapie war eine solche Therapie nicht ohne weiteres möglich, da mögliche Interaktionen zwischen Calcineurininhibitoren und DAA nicht vollständig geklärt waren.

Für Patienten mit einer GFR <30 ml/min wird daher eine antivirale Therapie mit Sofosbuvir nicht empfohlen (87). Es besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer Dosisreduktion des Sofosbuvir. Dieses Vorgehen wurde bei nicht transplantierten Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz bereits erfolgreich angewandt und kann bei dieser Patientengruppe sicher und effektiv eingesetzt werden (88). Im klinischen Alltag stellt sich die Frage, inwiefern eine antivirale Therapie mit Sofosbuvir in Kombination mit einer weiteren antiviralen Substanz in der vollen Dosierung auch bei Patienten nach Lebertransplantation durchführbar ist (89). Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, in einer retrospektiven Analyse den Stellenwert einer DAA-basierten antiviralen Therapie zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wurde dabei neben dem Erreichen einer SVR auf die Nierenfunktion als primärer Endpunkt der Untersuchung gelegt. Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten und der Verlauf eines Diabetes mellitus Typ II unter der antiviralen Therapie sowie der Einfluss der Therapie auf den histologischen Verlauf innerhalb einer definierten Patientenkohorte.

5.1.4 Sustained virological response (SVR) nach DAA-Therapie

In der vorliegenden Untersuchung konnten alle Patienten aus der Gesamtkohorte, die Sofosbuvir erhielten, mit der vollen Dosis Sofosbuvir therapiert werden. Dies ist dahingehend von Bedeutung, dass eine Dosisreduktion von Sofosbuvir mit dem Risiko einer Reduktion der SVR einhergeht. Insbesondere Patienten nach Organtransplantation und einer lebenslangen immunsuppressiven Therapie zeigen häufig Nebenwirkungen im Sinne einer Niereninsuffizienz oder der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II. Somit sind diese Patienten als besonders kritisch für eine antivirale Therapie anzusehen.

In der hier vorliegenden Untersuchung konnten 98% der Gesamtkohorte mit einer sofosbuvir-basierten antiviralen Therapie und einem antiviralen Kombinationspräparat behandelt werden, ohne dass eine Dosisreduktion durchgeführt werden musste. Unabhängig vom Genotyp und Fibrosestadium wurde dabei eine SVR von 100% erreicht. Diese Rate liegt über der SVR, welche Saxena et al. im Rahmen der TARGET-Studie erreichen konnten. In die TARGET Studie wurden u.a. 347 Patienten nach Lebertransplantation eingeschlossen, welche zu über 90% mit einem sofosbuvir-basierten Regime behandelt wurden. Dabei zeigte sich eine SVR von 96.6% für die Patienten nach Lebertransplantation. Im Vergleich zu der hier vorliegenden Untersuchung traten in der TARGET-Studie vier Episoden einer akuten Rejektion auf. Auch die TARGET-Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine DAA-Therapie nach Lebertransplantation sicher durchführbar ist, womit sich die Ergebnisse der vorliegenden Analyse decken (81,90).

5.1.5 Einfluss der DAA-Therapie auf das Lebergewebe

Ein zentrales Problem stellt bei Patienten nach Lebertransplantation mit einer Reinfektionshepatitis die Entwicklung einer Transplantatfibrose dar. Bereits vor einigen Jahren konnte in Bezug auf den natürlichen Verlauf der Reinfektionshepatitis eine nichtlineare Fibroseprogression gezeigt werden (42). Das heißt, dass die Progressionskurve über die Zeit auch flacher wird. Ziel einer nachhaltigen antiviralen Therapie muss somit sein, die Progressionskurve weiter abzuflachen bzw. die Fibrose im besten Fall rückgängig zu machen. In dieser Arbeit wurde auf die histopathologischen Parameter Inflammation, Steatosis und Fibrose fokussiert. Dabei zeigte sich ein rapider und signifikanter Rückgang des Inflammationsbildes während der antiviralen Therapie. Sowohl die Inflammation als auch die Leberfibrose kehrten sich etwa 20 Monate nach

Therapieende um. Vergleicht man diesen Verlauf mit historischen Daten aus den interferon-basierten antiviralen Therapieregimen, zeigt sich eine deutlich raschere Verbesserung des histologischen Bildes nach DAA-Therapie (91).

Nicht bei allen Patienten konnte die Evaluation des Fibrorestadiums mittels einer Leberpunktion und histopathologischen Beurteilung durchgeführt werden, da nicht alle Patienten im Rahmen der Nachsorge zur Routinebiopsie einer perkutanen Leberbiopsie zugestimmt haben. Bei 49 Patienten konnten Verlaufsbiopsien gewonnen werden. Bei 14 Patienten wurde unter Nutzung des Fibroscans non-invasiv die Fibrose erfasst. Somit lagen bei 63 Patienten Daten zum Fibroseverlauf vor. Wie eine japanische Arbeit um Yoshihiko Tachi kürzlich zeigen konnte, hat der Fibroscan mittlerweile einen etablierten Stellenwert in der Beurteilung der Leberfibrose bei Patienten mit Hepatitis C. Insbesondere bei Patienten nach einer antiviralen Therapie mit SVR konnte hier eine valide schonende Alternative zur Leberbiopsie etabliert werden (92). In einer skandinavischen Studie von 2017 wurden 93 Patienten mit einer HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation mit einer interferonfreien, sofosbuvir-basierten DAA-Therapie behandelt. Der Fibroseverlauf wurde sowohl mittels Leberbiopsien als auch mit Hilfe des Fibroscans beurteilt. Die Verbesserung der Leberhistologie konnte sowohl mittels Histopathologie und ebenso im Fibroscan gezeigt werden (93). Um den längerfristigen Verlauf der Leberfibrose und eine mögliche Fibroseregression nach Erreichen einer SVR durch DAA beurteilen zu können, bedarf es aber weiterer Untersuchungen im Rahmen von Langzeitbeobachtungen.

5.1.6 DAA bei Patienten mit Diabetes mellitus

Das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten mit Hepatitis C wird als extrahepatische Manifestation der HCV-Infektion betrachtet. Obwohl die Mechanismen, die zu einem Diabetes bei HCV-Patienten führen, nicht vollständig geklärt sind, gibt es einige Theorien zur Diabetogenese. So wird angenommen, dass Hepatitisviren direkt mit dem Insulinsignal interferieren und damit zu einer veränderten Glukosehämostase führen können (94). Eine weitere Erklärung beschreibt die Möglichkeit einer direkten Affektion des Pankreas durch Hepatitisviren. Hier wird angenommen, dass durch eine direkte virale Replikation innerhalb der Betazellen ein Zelltod der Betazellen induziert wird. Konsekutiv kommt es zu einer Hochregulation von Zytokinen, was wiederum zu einer Insulinresistenz führt. Diese Erklärung ist dahingehend interessant, dass hier die Viruselimination auch

im Pankreas zu einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage führen könnte (95). In der hier vorliegenden Arbeit konnte eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage der Patienten nach DAA-Therapie gezeigt werden. Bei der Mehrzahl der Patienten war zu Beginn der DAA-Therapie ein Diabetes mellitus Typ II bekannt. Auch nach Abschluss der Therapie zeigte die Mehrzahl der Patienten weiterhin eine diabetische Stoffwechsellage. Es zeigte sich aber, dass die tägliche Insulindosis zur Stabilisierung des HbA1c-Wertes nach Erreichen einer SVR signifikant reduziert werden konnte. Es deuten somit die Daten darauf hin, dass eine aktive Virusinfektion scheinbar einen direkten Einfluss auf die Entstehung sowie den Verlauf eines Diabetes zu haben scheint, da eine erfolgreiche antivirale Therapie und nachhaltige Viruselimination zu einer Verbesserung des Diabetes führte. Da die Entstehung eines Diabetes mellitus multifaktoriell ist und auch Faktoren wie Adipositas sowie das diabetogene Potential von Calcineurininhibitoren hier einen wichtigen Einfluss haben, ist es umso interessanter, dass der Einflussfaktor Hepatitis durchaus therapeutisch modulierbar zu sein scheint.

5.1.7 DAA-Therapie und Nierenfunktion

Das Auftreten einer Niereninsuffizienz im Kontext einer Lebertransplantation kann in verschiedenen Phasen auftreten. Zum einen zeigen bis zu 40% der Patienten im Rahmen einer Leberzirrhose vor der Transplantation ein hepatorenales Syndrom (96).

Ursächlich dafür scheint eine Reduktion des effektiv zirkulierenden Volumens aufgrund einer systemischen Vasodilatation zu sein. Zusätzlich führt dann eine intrarenale Vasokonstriktion zu einem hepatorenalen Syndrom (97).

Frühpostoperativ nach der Lebertransplantation kommt es in bis zu 90% der Fälle zu einem akuten Nierenversagen. Dieses wird wiederum begünstigt durch verschiedene Faktoren wie beispielsweise das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz vor der Transplantation oder das Auftreten einer akuten Tubulusnekrose (sog. ATN) (98).

Im Langzeitverlauf nach der Transplantation kann es ebenfalls zum Auftreten einer akuten Tubulusnekrose kommen. Des Weiteren wird in dieser Phase häufig eine CNI-assoziierte Reduktion der GFR beobachtet. Das zusätzliche Auftreten eines Diabetes mellitus nach der Transplantation führt dann zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion (99).

Bisher nicht vollständig verstanden ist der direkte Einfluss einer Hepatitis C Infektion auf die Nierenfunktion. Eine chronische Hepatitis C Infektion ist häufig mit ausgeprägten

histopathologischen Veränderungen der Niere vergesellschaftet (100). Dabei ist die häufigste HCV-assoziierte Nierenschädigung eine Typ 1 membrano-proliferative Glomerulonephritis (101). Auch eine HCV assoziierte Atherosklerose mit konsekutiver Entwicklung einer Niereninsuffizienz wird diskutiert (102). Es zeigt sich somit das Dilemma, das insbesondere HCV-Patienten mit einer Niereninsuffizienz von einer antiviralen Therapie profitieren würden, wenn eine Viruselimination gelänge. Dies geht aber aufgrund der nephrotoxischen Nebenwirkungen der antiviralen Substanzen mit einem erhöhten Risiko einer sich verschlechternden Nierenfunktion, bis hin zum Nierenversagen, einher. Daher war eine weitere Frage dieser Arbeit, inwiefern eine DAA-Therapie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nach Lebertransplantation sicher durchführbar ist. In der Gesamtkohorte zeigten lediglich 18% der Patienten eine normale oder leicht verminderte Nierenfunktion. Bei 38% der Patienten lag ein CKD-Stadium II, bei weiteren 38% der Patienten ein CKD-Stadium III vor. Lediglich bei sechs Patienten lagen CKD-Stadien IV und V vor. Wir konnten keinen signifikanten Anstieg in Bezug auf eine Proteinurie oder Hypalbuminämie nach Ende der antiviralen Therapie beobachten. Interessanterweise musste die Dosis des Sofosbuvir nicht im Sinne einer Dosisreduktion angepasst werden, um die Nierenfunktion während der Therapie stabil zu halten. Es zeigte sich insbesondere bei CKD III und CKD IV Patienten, die eine kritischere Populationsgruppe darstellen, keine signifikante Verschlechterung der GFR vom Beginn der Therapie verglichen mit der GFR am Ende der Therapie. Wir konnten somit zeigen, dass eine DAA-Therapie mit der vollen Dosierung von Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Reinfektion auch bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz sicher und effektiv durchführbar ist. Diese Beobachtung wird unterstützt durch Daten von Akin et al., in deren Kohorte auch HCV-Patienten nach Nierentransplantation eingeschlossen wurden. Es konnte gezeigt werden, dass eine sofosbuvir-basierte antivirale Therapie auch bei Patienten nach Nierentransplantation sicher durchgeführt werden kann (103). In der hier vorliegenden Patientenkohorte waren zwei Patienten nierentransplantiert. Beide Transplantatnieren zeigten eine gute Funktion während und nach der DAA-Therapie. Es ist bekannt, dass Sofosbuvir renal ausgeschieden wird. Um eine mögliche Akkumulation von Sofosbuvir bei dialysepflichtigen Patienten zu vermeiden, wurde in einer kleinen Gruppe von nicht-transplantierten Patienten die Sofosbuvir-Dosis halbiert. Hier zeigte sich eine sehr gute Toleranz der Therapie bei exzellenter Effektivität (84). Perumpail et al. konnten dieselbe Strategie bei einem dialysepflichtigen Patienten nach

Lebertransplantation umsetzen und diesen mit einer Dosis von 200 mg Sofosbuvir mit Erreichen einer SVR12 erfolgreich behandeln (104). In einer Untersuchung von Sise et al. wurden 89 nicht transplantierte HCV-Patienten mit CKD-Stadium I - III mit einem sofosbuvir-basierten Therapieregime behandelt. Bei einer SVR von 81% konnte die Therapie in dieser Patientengruppe sicher durchgeführt werden (105). Schwieriger wird die Situation bei Patienten nach Lebertransplantation und CKD-Stadium IV und V. In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch diese Patienten sicher mit der vollen Dosierung von Sofosbuvir behandelt werden können und hieraus eine Therapieoption mit dem Erreichen einer SVR besteht. Somit scheint auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Dosisreduktion der DAA nötig zu sein, um eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion zu verhindern. Mittlerweile sind Substanzen für die antivirale Behandlung auch bei Niereninsuffizienz für die Genotypen 1 und 4 zugelassen (z.B. Grazoprevir und Elbasvir als Zepatier).

5.1.8 Limitierungen der Analyse der Gesamtkohorte

Eine wichtige Limitierung der hier vorliegenden Analyse der Gesamtkohorte hinsichtlich der Nierenfunktion ist das Fehlen einer Kontrollgruppe, wobei es nicht darum ging, eine kontrollierte Studie zur Wirksamkeit durchzuführen, sondern eine zügige pragmatische Lösung für die Lebertransplantierten zu finden und aus der Behandlung Schlüsse für die Zukunft zu ziehen. Auch die geringe Anzahl von Patienten mit CKD-Stadium III und IV ist ein Schwachpunkt. Hier sind sicherlich weitere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv nötig. Die Beobachtung einer signifikanten Verschlechterung der GFR bei den CKD I und CKD II Patienten ca. drei Jahre nach Ende der Therapie kann als natürliche GFR-Veränderung über die Zeit interpretiert werden. Da die Veränderung der GFR erst nach Ende der DAA-Therapie und nach der Viruselimination signifikant wird, bleibt ein direkter Zusammenhang mit der DAA-Therapie unklar.

Zur Beurteilung des histologischen Verlaufes wäre das komplette Vorliegen von Verlaufsbiospien wünschenswert gewesen. Hinsichtlich der Fibrose konnte hier der Fibroscan komplementär eingesetzt werden. Für die Parameter Steatose und Inflammation ist dies nicht möglich.

5.2 Subgruppenanalyse: Stellenwert von Ribavirin bei der antiviralen Therapie

Zahlreiche sofosbuvir-basierte antivirale Therapien wurden in den letzten Jahren erfolgreich etabliert. Es ist aber noch nicht abschließend geklärt, ob eine DAA-Therapie insbesondere für Patienten mit dem Genotyp 1 über 12 Wochen oder über 24 Wochen durchgeführt werden sollte. Auch der Stellenwert von Ribavirin bei der interferonfreien DAA-Therapie bei Patienten mit Genotyp 1 ist nicht abschließend geklärt. Im Rahmen der SIRIUS-Studie konnten in einer randomisierten Phase-2 Studie gleichwertige SVR-Raten zwischen 96-97% bei nicht transplantierten Genotyp 1 Patienten erreicht werden, welche entweder über 24 Wochen mit Sofosbuvir / Ledipasvir oder über 12 Wochen mit Sofosbuvir / Ledipasvir plus Ribavirin behandelt wurden. Die Daten ließen die Vermutung zu, dass durch die Hinzunahme von Ribavirin die Therapiedauer von 24 auf 12 reduziert werden kann, ohne an Effektivität zu verlieren (106). In einer weiteren Phase 2 Studie, der sog. LONESTAR-Studie, wurden drei Gruppen von nicht-transplantierten Patienten hinsichtlich der SVR miteinander verglichen: Therapienaive Patienten mit Genotyp 1 Hepatitis, welche über 8 Wochen mit Sofosbuvir / Ledipasvir behandelt wurden, Patienten die über 8 Wochen mit Sofosbuvir / Ledipasvir plus Ribavirin bzw. über 12 Wochen mit Sofosbuvir / Ledipasvir behandelt wurden. Diese Gruppe wurde mit therapieerfahrenen Patienten verglichen, die über 12 Wochen mit Sofosbuvir / Ledipasvir oder 12 Wochen mit Sofosbuvir / Ledipasvir plus Ribavirin behandelt wurden. Es zeigten sich keinerlei Unterschiede in Bezug auf das Erreichen einer SVR (116). Somit stellte sich die Frage, inwiefern Ribavirin überhaupt einen Stellenwert bei der Therapie der Hepatitis C im Rahmen der DAA-Therapie hat. Insbesondere, da Ribavirin ein nicht unerhebliches Spektrum an unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufweist. Dieser Aspekt ist insbesondere bei Patienten nach Lebertransplantation von Relevanz, da es sich um ein besonders vulnerables Kollektiv handelt.

Eine einarmige Untersuchung zweier Zentren aus dem Jahr 2016 konnte bei 30 Patienten mit HCV-Reinfektion nach Lebertransplantation und Therapie mit Sofosbuvir /Ledipasvir plus Ribavirin zeigen, dass die Hinzunahme von Ribavirin mit zum Teil schweren Anämien einhergeht, was bei einem Teil der Patienten zu einer Dosisreduktion des Ribavirin bzw. zu einem Abbruch der Therapie führte (107).

Somit war ein weiteres Ziel der hier vorliegenden Untersuchung den Stellenwert von Ribavirin im Kontext einer Sofosbuvir / Ledipasvir -Therapie bei Patienten mit Genotyp 1

und Genotyp 4 nach Lebertransplantation zu evaluieren. Besonderes Augenmerk lag dabei, neben der Beurteilung der antiviralen Effektivität, auf der Erfassung und Einordnung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Ribavirin.

5.2.1 Definition der Therapiedauer

Im Vergleich zu den interferon-basierten Therapien in Kombination mit Ribavirin sind die modernen DAA-Regime grundsätzlich gut verträglich und weisen kein besonders großes Spektrum an unerwünschten Arzneimittelereignissen auf (77,108). Hinsichtlich der Therapiedauer konnte für die Patienten vor Lebertransplantation identische SVR-Raten nach 12 Wochen Sofosbuvir / Ledipasvir verglichen mit 24 Wochen Sofosbuvir / Ledipasvir erreicht werden, wie die SIRIUS-Studie zeigte (106). Es ist aber noch nicht abschließend geklärt, ob eine Therapieverkürzung auf 12 Wochen bei Patienten mit einer Reinfektionshepatitis vom Genotyp 1 bzw. Genotyp 4 genauso effektiv ist wie eine DAA-Therapie über 24 Wochen.

Um diese Frage zu beantworten wurden 51 Patienten mit Genotyp 1 und Genotyp 4 aus der Gesamtkohorte identifiziert. Alle Patienten wurden mit Sofosbuvir / Ledipasvir therapiert. Es wurden dann zwei Gruppen definiert und miteinander verglichen:

***Gruppe A: Sofosbuvir+Ledipasvir über 12 Wochen
und***

Gruppe B: Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin über 12 Wochen (n=15)

Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin über 24 Wochen (n=5)

Sofosbuvir+Ledipasvir 24 Wochen (n=2)

5.2.2 Effektivität der Therapie 12 Wochen, 24 Wochen, +/- Ribavirin

Es wurde bei 100% Patienten eine SVR erreicht, unabhängig von der Dauer der Therapie. Hinsichtlich sowohl der ETR als auch der SVR zeigten sich keine Unterschiede in den beiden Gruppen. Es zeigte sich aber eine signifikant höhere Prävalenz von UAE in der Gruppe B. Innerhalb der Gruppe B zeigten insbesondere Patienten mit einer Ribavirin Co-Medikation unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Daten aus der Literatur, sind sicherlich die SOLAR 1 -und SOLAR 2-Studien zu nennen. Hier wurde im Rahmen einer internationalen Studie Patienten mit Genotyp 1 und

Genotyp 4 mit oder ohne Lebertransplantation mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Sofosbuvir / Ledipasvir plus Ribavirin eingeschlossen und über 12 bzw. 24 Wochen behandelt (109,110). Im Vergleich zu der hier vorliegenden Untersuchung gibt es in der SOLAR-Studie keinen Arm ohne Ribavirin. Vergleicht man nun die UAE der SOLAR-Studie mit den UAE in der Gruppe B der hier vorliegenden Arbeit, zeigen sich ähnlich hohe Anteile an UAE. Somit scheint das Ribavirin hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen eine wichtige Rolle zu spielen. Hinsichtlich der Therapiedauer waren in der SOLAR-Studie die SVR-Raten vergleichbar zwischen der Gruppe nach 12 Wochen und der Gruppe nach 24 Wochen Therapie. Bei 23% der Patienten der SOLAR-Studie traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. In der hier vorliegenden Kohorte zeigten 13.7% der Patienten SUE gleichmäßig verteilt in der Gruppe A und Gruppe B. Das Auftreten von UAE war hingegen signifikant erhöht in der Gruppe B. Somit scheint das Ribavirin auch in der hier vorliegenden Untersuchung ursächlich für ein vermehrtes Auftreten von UAE zu sein.

In der Gruppe B mussten somit gehäuft Therapieanpassungen aufgrund des Ribavirins durchgeführt werden. In mehr als 50% der Fälle musste das Ribavirin reduziert, in 40% der Fälle sogar gestoppt werden. Somit konnte bei einem erheblichen Anteil der Patienten der Gruppe B die Therapie nicht wie vorgesehen durchgeführt werden. Trotzdem unterschied sich das Ergebnis der antiviralen Therapie hinsichtlich des Erreichens einer SVR in beiden Gruppen nicht. Dieser Fakt ist dahingehend interessant, zumal in der Gruppe B ein großer Anteil von Patienten mit höheren Fibrosestadien (F3 / F4) therapiert wurden. Es scheint der Nutzen der Hinzunahme von Ribavirin somit fraglich. Auch in der Literatur ist die Rolle von Ribavirin als Co-Medikation im Rahmen einer interferonfreien antiviralen Therapie letztlich noch unklar (111). Die Rationale der Hinzunahme von Ribavirin auch bei interferonfreien antiviralen Therapieschemata besteht in der Idee, die DAA-Therapiedauer mit Hilfe von Ribavirin von 24 Wochen auf 12 Wochen zu verkürzen. Die Daten dieser Untersuchung können den Vorteil einer Verkürzung nicht zeigen, da mit der Hinzunahme von Ribavirin die unerwünschten Nebenwirkungen unverhältnismäßig angestiegen sind.

Eine Vielzahl von Patienten mit Reinfektionshepatitis sind nicht therapienaiv in Bezug auf eine antivirale Therapie. Bei vielen Patienten wurden vor oder nach der Lebertransplantation bereits Therapieversuche mit verschiedenen Interferonen in Kombination mit Ribavirin unternommen. Aus der Ära der antiviralen Therapie mit

Interferon ist bekannt, dass Ribavirin die Viruslast um eine Logarithmus-Stufe senken kann. Der Mechanismus dieser Virusverminderung ist nach wie vor nicht geklärt, wobei er auf einer direkten Beeinflussung der Inositolmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) zu beruhen scheint (112). Auch die Induktion von Mutationen im Hepatitis-C-Virus wird diskutiert. Vor der Einführung der DAA gab es keine Alternative zur Therapie mit Interferon plus Ribavirin. In den letzten Jahren ist nun das Interferon von den DAA verdrängt worden. Es stellt sich die Frage, ob nun auch Ribavirin im Kontext der neuen oralen antiviralen Therapien verzichtbar geworden ist.

Im Vergleich zur Ära der Interferone verschwindet heute mehr und mehr der Stellenwert des Zeitpunktes der antiviralen Therapie. Es ist nicht mehr von großer Relevanz, ob die antivirale Therapie vor oder nach der Lebertransplantation durchgeführt wird, da die DAA-Therapie generell sehr nebenwirkungsarm ist.

Schon vor einigen Jahren konnten Saab et al. zeigen, dass eine antivirale Therapie mit Sofosbuvir in Kombination mit Simeprevir ohne Ribavirin bei Genotyp 1 Patienten nach Lebertransplantation sicher mit einer SVR von 93% durchführbar ist. Die Autoren sprechen dem Ribavirin einen Stellenwert in der Therapie der Hepatitis C im Kontext der neuen oralen antiviralen Substanzen ab. Dieser Stellenwert ist nach Meinung der Autoren nicht gegeben, solange verschiedene Kombinationen von DAA denkbar sind und die Therapie auf 12 Wochen begrenzt ist (113). Über vergleichbare Ergebnisse berichten Gutierrez et al. nach Behandlung von 61 HCV Patienten nach Lebertransplantation mit Sofosbuvir plus Simeprevir über 12 Wochen. Hier zeigte sich eine gute SVR von 93.4%. Zu einem Relapse kam es vor allem bei Patienten mit höhergradiger Fibrose und Genotyp 1a (114). Um die Rolle des Genotyp 1 in Bezug auf das Ansprechen einer DAA-Therapie besser zu verstehen, wurde in einer großen multizentrischen Untersuchung der Stellenwert von Ribavirin in der Kombination mit Simeprevir und Sofosbuvir bei Patienten mit Genotyp 1 nach Lebertransplantation untersucht. Auch hier konnte kein Vorteil durch die Hinzunahme von Ribavirin gezeigt werden, bei deutlich erhöhten Nebenwirkungsprofilen durch das Ribavirin (115). Im Rahmen der sog. TARGET-Studie, einer großen prospektiven Observationsstudie, wurden verschiedene DAA-Regime mit bzw. ohne Ribavirin nach Transplantation verglichen. Auch in der TARGET-Studie zeigte sich kein Einfluss von Ribavirin auf das Erreichen einer SVR (90).

Den Stellenwert des Grades der Leberparenchymschädigung zu Beginn der antiviralen Therapie wird in der bereits erwähnten SOLAR-1-Studie untersucht. In der Studie wurde eine präzise Graduierung der Reinfektionshepatitis von einer akuten, fibrosierenden cholestatischen Hepatitis bis hin zur höhergradigen Fibrose bzw. Leberzirrhose vorgenommen. Es zeigte sich, dass die Dauer der Therapie mit Sofosbuvir / Ledipasvir plus Ribavirin über 12 Wochen verglichen mit einer Therapie über 24 Wochen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Erreichen einer SVR ergab. Hinsichtlich der prätherapeutischen Parenchymschädigung zeigte sich, dass bei niedrigen Fibrorestadien eine sehr gute SVR von 96-98% erreicht wurden. Bei Patienten mit einer bereits bestehenden Zirrhose der Transplantatleber wurden hingegen lediglich SVR-Raten von 60 - 86% erreicht. Es zeigte sich weiterhin, dass ein signifikanter Anteil der Patienten die antivirale Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, die in Bezug auf das Ribavirin auftraten, abbrechen wollten (109).

In der hier vorliegenden Untersuchung hat kein Patient aus der Gruppe A den Wunsch auf einen Abbruch der Therapie geäußert. Der Wunsch auf Therapieabbruch wurde aber durchaus von Patienten aus der Gruppe B (Sofosbuvir / Ledipasvir plus Ribavirin über 12 Wochen bzw. Sofosbuvir / Ledipasvir über 24 Wochen) geäußert.

Es scheint also das Vermeiden von Ribavirin und den damit verbundenen ribavirin-assoziierten UAE die Therapieadhärenz der Patienten zu erhöhen. Wenn der Nutzen von Ribavirin im Kontext der modernen oralen antiviralen Therapiekonzepte nicht belegbar ist, die Nebenwirkungen aber eine problematische Rolle spielen, sollte die Hinzunahme von Ribavirin zumindest überdacht werden.

5.2.3 Limitierungen der Subgruppenanalyse

Die hier vorliegende Analyse war nicht mit einer statischen Power konzipiert, um die signifikanten Differenzen zwischen dem virologischen Ansprechen einer ribavirin-haltigen DAA-Therapie und einer DAA-Therapie ohne Ribavirin über 12 Wochen zu detektieren. Was aber aus den hier vorliegenden Daten hervorgeht ist, dass es bei einem Erreichen einer SVR von 100% signifikante Unterschiede in der Prävalenz von UAE zu Lasten der Gruppe B gibt. Um einen Benefit von Ribavirin statistisch erfassen zu können, bedarf es deutlich größerer Patientenzahlen. Würde man das Erreichen einer SVR₁₂ von 95% für Patienten ohne zusätzliches Ribavirin annehmen und eine SVR₁₂ von 98% unter Hinzunahme von Ribavirin, läge der Stichprobenumfang je Gruppe bei mindestens 653

Patienten. Diese Patientenzahlen sind nicht in einer unizentrischen Untersuchung zu generieren. Dafür bedarf es internationaler, multizentrischer Registerstudien. Somit konnten hier lediglich die negativen Auswirkungen von Ribavirin gezeigt werden. Sowohl die Hinzunahme von Ribavirin als auch die Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen kann anhand der hier vorliegenden Daten nicht empfohlen werden.

In der Ära der Interferone schien es durchaus gerechtfertigt, für das Erreichen einer SVR von 30% die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Ribavirin in Kauf zu nehmen. Heutzutage kann die Mehrzahl der Patienten mit Sofosbuvir / Ledipasvir ohne Ribavirin über 12 Wochen erfolgreich ohne das Auftreten von UAE therapiert werden. Die Therapie in der Kombination mit Ribavirin bzw. über 24 Wochen resultiert in einem geringen Anstieg der SVR. Es stellt sich die Frage, ob dieser geringe Vorteil die schweren Nebenwirkungen von Ribavirin rechtfertigen.

5.3 Therapie bei Genotyp 3 mit Sofosbuvir / Daclatasvir

Es wurden bis heute 6 verschiedene Hepatitis C Genotypen beschrieben. Dabei ist der Genotyp 1 am häufigsten in den Vereinigten Staaten verbreitet. Genotyp 3 dagegen, als der weltweit zweithäufigste Genotyp, ist besonders in Südostasien, Indien, Pakistan aber auch in verschiedenen Europäischen Ländern wie Griechenland und Polen verbreitet (117, 118). Eine Besonderheit des Genotyp 3 liegt in seiner Interferenz mit dem Fettstoffwechsel. Dabei kommt es einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Steatosis hepatis bzw. Steatohepatitis (119,120). Des Weiteren ist der Genotyp 3 für die Entwicklung einer Insulinresistenz verantwortlich und führt häufiger zu fortgeschrittenen Fibrosestadien sowie der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (121,122).

Im Rahmen der Therapie mit pegyliertem Interferon in Kombination mit Ribavirin konnten für den Genotyp 3 SVR-Raten von 70 - 80% erreicht werden (123). Bei den Patienten mit Genotyp 3, bei denen zu Beginn der antiviralen Therapie eine höhergradige Fibrose bzw. Zirrhose vorlag, wurden hingegen lediglich SVR-Raten von unter 60% erreicht (124,125). Nach Einführung der Proteaseinhibitoren zur oralen antiviralen Therapie, wurde die Kombinationstherapie Boceprevir und Telaprevir (NS3/NS4A Proteasehemmer) in Kombination mit PegInterferon und Ribavirin eingesetzt. Damit waren SVR-Raten von 66-72% zu erreichen (126). Diese Kombinationstherapie war aber primär zu Behandlung des

Genotyp 1 etabliert worden, demjenigen Virustyp also, mit der geringsten Ansprechrate auf eine Interferon / Ribavirin-Therapie (127).

Nach der Einführung von Sofosbuvir und Simeprevir, einem NS3/4A Proteaseinhibitor, wurden verschiedene Kombinationstherapien mit Ribavirin und pegyliertem Interferon evaluiert und SVR-Raten zwischen 80-100% erreicht (128). Nach der Einführung von Daclatasvir stand dann erstmals ein NS5A-Inhibitor zur Verfügung, der gegen alle Genotypen wirksam ist. Nach der Behandlung von therapienaiven Genotyp 3 Patienten mit Daclatasvir und PegInterferon-alpha in Kombination mit Ribavirin wurden SVR-Raten von weit über 80% erreicht (129).

Im Rahmen der Evaluation interferonfreier antiviraler Therapiestrategien konnten schließlich drei verschiedene therapeutische Optionen zur Behandlung des Genotyp 3 etabliert werden: Sofosbuvir in Kombination mit Daclatasvir, Sofosbuvir in Kombination mit Ledipasvir und Sofosbuvir plus Ribavirin. Die Kombination von Sofosbuvir mit Daclatasvir wurde mit oder ohne Kombination von Ribavirin für die Genotypen 1, 2 und 3 weitergehend untersucht. Dabei zeigten sich SVR-Raten von 91% für Genotyp 3 Patienten nach 24 Wochen Sofosbuvir plus Daclatasvir (118). Selbst für Patienten mit fortgeschrittener Fibrose zeigte sich ein Erreichen einer SVR nach 12 Wochen Therapie (130).

Trotz des aggressiveren Verlaufes der Genotyp 3 Hepatitis ist der Genotyp 3 grundsätzlich besser therapierbar als beispielsweise der Genotyp 1 (57). Dies erklärt die Prädominanz des Genotyp 1 bei Patienten nach Lebertransplantation. Es erklärt ebenfalls den geringeren Anteil des Genotyp 3 bei Patienten nach Lebertransplantation, welcher mit 10% etwa 20% unterhalb der natürlichen Verteilung liegt (117).

Bezüglich der Therapie von Patienten nach Lebertransplantation mit HCV-Rezidiv bei Genotyp 3 besteht aber bisher noch kein Konsens, welche Therapie am effektivsten ist. Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurden 11 Patienten mit Genotyp 3 mit Sofosbuvir in Kombination mit Daclatasvir antiviral behandelt. Acht Patienten waren im Vorfeld interferon-basiert therapiert worden, ohne eine Viruselimination erreicht zu haben.

Im Rahmen verschiedener Studien wurde die Effektivität von Sofosbuvir und Daclatasvir in Kombination mit Ribavirin für Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose oder Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation untersucht. In der ALLY-1 Studie wurde dafür die Kombinationstherapie Sofosbuvir und Daclatasvir in Kombination mit Ribavirin

über 12 Wochen mit einem Follow-up von 24 Wochen durchgeführt. In der Gruppe der Patienten nach Lebertransplantation und Genotyp 3 lag dabei die SVR bei 91% (131). Im der hier vorliegenden Analyse zeigte sich im Vergleich zu den Ergebnissen der ALLY-1 Studie eine SVR von 100% bei Patienten mit Genotyp 3 Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation. Alle Patienten dieser Untersuchung konnten ohne das Auftreten schwerer Nebenwirkungen sicher behandelt werden. Die HCV-RNA zeigte einen signifikanten Abfall nach nur zwei Wochen antiviraler Therapie. Nach 12 Wochen DAA-Therapie wurde eine SVR12 von 100% erreicht. Dabei kam es zu einer raschen Normalisierung der Transaminasen sowie der Gamma-GT.

Von den 11 Patienten wurden 10 ohne die Hinzunahme von Ribavirin behandelt. Der Stellenwert von Ribavirin bei der Behandlung von Genotyp 3 Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose wurde in der ALLY-3 Studie weitergehend untersucht. In der ALLY-3 Studie wurde die Hinzunahme von Ribavirin über 24 Wochen bei einem Erreichen einer SVR von 93% empfohlen (132). Andere Studien konnten hingegen den Stellenwert von Ribavirin in dieser Kombination für Genotyp 3 Patienten nicht zeigen. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass mit einer Therapie aus Sofosbuvir und Daclatasvir ohne Ribavirin auch bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose SVR-Raten von knapp unter 90% zu erreichen sind (133). Eine Patientin aus der hier analysierten Patientengruppe wurde zusätzlich mit Ribavirin behandelt. Die Hinzunahme von Ribavirin muss hier auf der einen Seite als das Resultat der uneinheitlichen Datenlage und auf der anderen Seite als tradiertes Relikt aus der Zeit der interferon-basierten antiviralen Therapie interpretiert werden. Nach der Analyse dieser Daten würde man heute a priori auf die Hinzunahme von Ribavirin auch bei der Therapie von Genotyp 3 Patienten nach Lebertransplantation verzichten. Das unklare antivirale Potential steht den ausgeprägten Nebenwirkungen gegenüber. Hier stehen die Ergebnisse im Widerspruch zu den Ergebnissen der ALLY-1 Studie, die als einzige Studie dem Ribavirin in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle zuschreibt (131).

Generell sollte der zusätzliche antivirale Benefit von Ribavirin im Zeitalter der oralen antiviralen DAA-Regime kritisch gesehen werden. In der bereits erwähnten SOLAR-Studie war der zusätzliche Nutzen von Ribavirin nicht signifikant (109). Es scheint der Benefit eher für die Patienten zu bestehen, welche schwere Hepatosen im Sinne einer fortgeschrittenen Leberzirrhose haben. Dieses Patientenkollektiv wird aber in der Patientengruppe der Patienten nach Lebertransplantation nicht abgebildet, da in der

Gruppe der transplantierten Patienten mehrheitlich milde Leberparenchymveränderungen vorliegen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Kombinationstherapie von Sofosbuvir plus Daclatasvir ohne Ribavirin eine effektive und sichere Therapie der Genotyp 3 Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation darstellt.

5.3.1 Pangenotypische Therapie der Hepatitis C

Die Einführung von DAA wird in der Zukunft dazu führen, das Problem der Reinfektionshepatitis C nach Lebertransplantation zu verringern. Dies wird dann zu einer Verringerung der Morbidität und Mortalität und somit zu einem verbesserten Patienten- und Organüberleben führen. Die Analyse der Genotyp 3 Patienten nach Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir zeigt deutlich, dass mit diesem Therapieansatz eine sichere und effektive Therapie der Reinfektionshepatitis auch bei Genotyp 3 möglich ist.

Zukünftige Therapiestrategien, welche einen pangenotypischen Therapieansatz verfolgen, zeigen erste erfolgversprechende Ergebnisse bei nicht transplantierten Patienten.

Eine sich bereits in der Evaluation befindliche moderne orale pangenotypische Therapie besteht aus der Kombination von Sofosbuvir und dem NS5A Inhibitor Velpatasvir (134). Im Rahmen der ASTRAL-Studie konnten hohe SVR-Raten von 99% bei Patienten der Genotypen 1,2,4,5 und 6 erreicht werden. Nach einer Therapiedauer von 12 Wochen zeigten lediglich zwei Patienten mit dem Genotyp 1 eine Rekurrenz der Hepatitis C. Lediglich 2% der Patienten der ASTRAL-Studie zeigten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) (135). In der ASTRAL-2 Studie wurden Genotyp 2 oder 3 Patienten entweder mit Sofosbuvir / Velpatasvir oder mit einer Kombination bestehend aus Sofosbuvir mit gewichtsadaptiertem Ribavirin behandelt. Dabei zeigten sich mit einer SVR von 99% für den Genotyp 2 bzw. einer SVR von 95% für den Genotyp 3 eine deutliche Überlegenheit des Sofosbuvir / Velpatasvir-Regimes im Vergleich zur Kombination Sofosbuvir mit Ribavirin (136). Solche für alle Genotypen gleich wirkenden antiviralen Therapien wären insbesondere in der ersten Phase nach der Lebertransplantation sinnvoll, um eine schwere Reinfektionshepatitis zu verhindern.

Die Ergebnisse der ASTRAL-Studien beziehen sich aber ausschließlich auf nicht-transplantierte Patienten. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen wenig Daten zur Effektivität von Sofosbuvir / Velpatasvir bei Patienten mit Reinfektionshepatitis nach

Lebertransplantation vor. Erste Daten einer DAA-Therapie mit Sofosbuvir in Kombination mit Velpatasvir bei Patienten mit Reinfektionshepatitis konnten Agarwal et al. im Rahmen einer internationalen Registerstudie generieren. Dabei wurden 79 Patienten mit den Genotypen 1 bis 4 über 12 Wochen mit Sofosbuvir / Velpatasvir behandelt. Mit einer SVR-Rate von 95%-100% und ohne Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen zeigte sich der Stellenwert eines pangentypischen Ansatzes auch bei Patienten nach Lebertransplantation (137). Die SVR für Patienten mit Genotyp 3 lag bei 97% und damit etwas unterhalb der SVR für den Genotyp 3 in der hier analysierten Patientenkohorte.

5.3.2 Ausblick

Nach der erfolgreichen Etablierung moderner oraler antiviraler Therapien zur Behandlung der Hepatitis C, wird sich in der Zukunft die Frage stellen, inwiefern diese Strategie auch einen Stellenwert in der präemptiven Behandlung der Hepatitis C frühpostoperativ nach einer Lebertransplantation haben wird. Es gibt einige wichtige Aspekte, welche einen präemptiven Ansatz durchaus sinnvoll erscheinen lassen. So könnte durch eine Viruselimination direkt im Anschluss einer Lebertransplantation die antivirale Therapie längerfristig aus dem Kontext der immunsuppressiven Therapie genommen werden. Ein weiterer Aspekt ist die Vermeidung initialer Transplantatschäden im Rahmen der Manifestation der Reinfektion durch die Vermeidung des Reinfektionsereignisses und damit die Verhinderung schwerer cholestatischer Reinfektionen. Limitierungen eines präemptiven Ansatzes sind sicherlich die zum Teil fortgeschrittenen Hepatosen von Patienten mit hohem MELD-Score, welche den Einsatz von DAA in der frühen Phase nach einer Lebertransplantation insbesondere bei zusätzlichen Nierenfunktionsstörungen im Rahmen eines hepatorenenalen Syndroms erschweren.

Weitere Untersuchungen zum Stellenwert einer präemptiven DAA-Therapie werden in der Zukunft notwendig sein, um diese Frage abschließend beantworten zu können.

Der Stellenwert der präemptiven Therapie schmälert sich, da eine Reinfektionstherapie auch nach Stabilisierung des Gesamtzustandes und der Nierenfunktion sicher durchgeführt werden kann. Zudem wurden inzwischen sofosbuvirfreie DAA-Kombinationen zur Behandlung von HCV-Infektionen auch bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zugelassen.

5.4 Schlussfolgerung

In der hier vorliegenden Arbeit konnte anhand einer Patientenkohorte von 100 Patienten mit HCV-Reinfektionshepatitis gezeigt werden, dass eine orale antivirale Therapie mit direkt antiviralen Agenzien (DAA) nach Lebertransplantation sicher und effektiv durchführbar ist. Es konnte dabei mit einer sofosbuvir-basierten DAA-Therapie eine SVR von 100% erreicht werden. Hinsichtlich des histologischen Verlaufes kam es zu einer signifikanten Verbesserung sowohl des Inflammationsbildes als auch der Fibrose. Die tägliche Insulindosis zur Kontrolle eines Diabetes Typ II konnte unter der Therapie signifikant reduziert werden, was darauf hindeutet, dass eine Viruselimination einen positiven Einfluss auf den Verlauf eines vorbestehenden Diabetes mellitus Typ II hat. Im Rahmen der DAA-Therapie kam es dabei nicht zu einer signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie von Sofosbuvir / Ledipasvir über 12 Wochen unabhängig vom Fibroestadium sicher und effektiv durchführbar ist. Dabei ist der Stellenwert von Ribavirin aufgrund des Auftretens von zum Teil schweren Nebenwirkungen kritisch zu überdenken.

Zur Behandlung einer Genotyp 3 Reinfektionshepatitis konnte mit einer Kombination von Sofosbuvir und Daclatasvir eine rasche Viruselimination erzielt werden. Alle Genotyp 3 Patienten erreichten eine SVR. Die Kombination von Sofosbuvir und Daclatasvir stellt somit eine nebenwirkungsarme, effiziente Behandlungsoption für Patienten mit Genotyp 3 Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation dar.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Voegt H. Aetiologie der Hepatitis epidemica. Münch. Med. Wschr. 1942;89:76-79.
- 2 Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244:359-362.
- 3 Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Chiron Corporation, Emeryville, CA 94608. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. Science. 1989;244:362-364.
- 4 Brown JL. Hepatitis C: the structure and biology of the virus and diagnostic tests. J Infect. 1995;30:95-101.
- 5 Bukh J, Purcell RH, Miller RH. Sequence analysis of the core gene of 14 hepatitis C virus genotypes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91:8239-8243.
- 6 Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. Semin Liver Dis. 1995;15:41-63.
- 7 Chan SW, McOmish F, Holmes EC, Dow B, Peutherer JF, Follett E, Yap PL, Simmonds P. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. J Gen Virol. 1992 May;73 (Pt 5):1131-1141.
- 8 Simmonds P. Variability of hepatitis C virus genome. Curr Stud Hematol Blood Transfus 1994:12-35.
- 9 Simmonds P, Smith DB, McOmish F, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS, Holmes EC. Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. J Gen Virol. 1994;75 (Pt 5):1053-1061.
- 10 Takada N, Takase S, Takada A, Date T. HCV genotypes in different countries. Lancet 1992;339:808.
- 11 Takada N, Takase S, Takada A, Date T. Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. J Hepatol 1993;17:277-283.
- 12 Honda M, Kaneko S, Sakai A, Unoura M, Murakami S, Kobayashi K. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. Hepatology. 1994;20:1144-1151.
- 13 Accapezzato D, Francavilla V, Paroli M, Casciaro M, Chircu LV, Cividini A, Abrignani S, Mondelli MU, Barnaba V. Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection. J Clin Invest. 2004;113:963-972.

- 14 Heo TH, Chang JH, Lee JW, Fong SK, Dubuisson J, Kang CY. Incomplete humoral immunity against hepatitis C virus is linked with distinct recognition of putative multiple receptors by E2 envelope glycoprotein. *J Immunol.* 2004;173:446-455.
- 15 Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015 Jan;61(1):77-87. doi: 10.1002/hep.27259. Epub 2014 Jul 28. PMID: 25069599; PMCID: PMC4303918.
- 16 Posuwan N, Wanlapakorn N, Sintusek P, Wasitthanasem R, Poovorawan K, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Towards the elimination of viral hepatitis in Thailand by the year 2030. *J Virus Erad.* 2020 Jun 27;6(3):100003. doi: 10.1016/j.jve.2020.100003. PMID: 33251021; PMCID: PMC7646674.
- 17 Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein R, Nelson KE. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Medicine (Baltimore).* 1995;74:212-220.
- 18 Kuntz E KH. *Praktische Hepatologie Historie-Morphologie-Biochemie-Diagnostik-Klinik-Therapie.* Vol. 1. Auflage. 1998, Heidelberg/Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag.
- 19 Gordon FD, Anastopoulos H, Khettry U, Loda M, Jenkins RL, Lewis WD, Trey C. Hepatitis C infection: a rare cause of fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:117-120.
- 20 Häussinger D. Klinik und Verlauf der HCV-Infektion. *Hepatitis C*, ed. N.C. Deutschland: Blackwell Wissenschafts-Verlag; Vol. 2. Auflage. 2001, Berlin.
- 21 Goodman ZD, Ishak KG. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 1995;15:70-81.
- 22 Stanley AJ, Haydon GH, Piris J, Jarvis LM, Hayes PC. Assessment of liver histology in patients with hepatitis C and normal transaminase levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:869-872.
- 23 Shiffman ML. Natural history and risk factors for progression of hepatitis C virus disease and development of hepatocellular cancer before liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:S14-20.
- 24 Sherlock S. *Disease of the Liver and Biliary System.* Blackwell Publishing 2002:305-319.
- 25 Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 1995;15:64-69.
- 26 Geier A, Reugels M, Weiskirchen R, Wasmuth HE, Dietrich CG, Siewert E, Gartung C, Lorenzen J, Bosserhoff AK, Brüggemann M, Gressner AM, Matern S, Lammert

- F. Common heterozygous hemochromatosis gene mutations are risk factors for inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2004;24:285-294.
- 27 Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-676.
- 28 Wood RP, Ozaki CF, Katz SM, Monsour HP, Jr., Dyer CH, Johnston TD. Liver transplantation. The last ten years. *Surg Clin North Am* 1994;74:1133-1154.
- 29 Fung J, Abu-Elmagd K, Jain A, Gordon R, Tzakis A, Todo S, Takaya S, Alessiani M, Demetris A, bronster O, Martin M, Miele L, Selby R, Reyes J, Doyle H, Stieber A, Casavilla A, Starzl T. A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs cyclosporine. *Transplant Proc.* 1991;23:2977-2983.
- 30 Gordon RD, Fung J, Tzakis AG, Todo S, Stieber A, Bronsther O, Martin M, Van Thiel DH, Starzl TE. Liver transplantation at the University of Pittsburgh, 1984 to 1990. *Clin Transpl.* 1991:105-117.
- 31 Gordon RD, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Stieber A, Staschak SM, Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation under cyclosporine: a decade of experience. *Transplant Proc.* 1991;23:1393-1396.
- 32 Langrehr JM, Nussler NC, Neumann U, Guckelberger O, Lohmann R, Radtke A, Jonas S, Klupp J, Steinmüller T, Lobeck H, Meuer S, Schlag H, Lemmens HP, Knoop M, Keck H, Bechstein WO, Neuhaus P. A prospective randomized trial comparing interleukin-2 receptor antibody versus antithymocyte globulin as part of a quadruple immunosuppressive induction therapy following orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1997;63:1772-1781.
- 33 Ringe B, Burdelski M, Rodeck B, Pichlmayr R. Experience with partial liver transplantation in Hannover. *Clin Transpl.* 1990:135-144.
- 34 Broelsch CE, Malago M, Testa G, Valentin Gamazo C. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. *Liver Transpl.* 2000;6:S64-65.
- 35 Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, Klempnauer J, Salizzoni M, Pratschke J, Jamieson N, Hidalgo E, Paul A, Andujar RL, Lerut J, Fisher L, Boudjema K, Fondevila C, Soubrane O, Bachellier P, Pinna AD, Berlakovich G, Bennet W, Pinzani M, Schemmer P, Zieniewicz K, Romero CJ, De Simone P, Ericzon BG, Schneeberger S, Wigmore SJ, Prous JF, Colledan M, Porte RJ, Yilmaz S, Azoulay D, Pirenne J, Line PD, Trunecka P, Navarro F, Lopez AV, De Carlis L, Pena SR, Kochs E, Duvoux C; all the other 126 contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018 Dec;31(12):1293-1317.
- 36 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR).2018

- 37 Nedredal GI, Picon RV, Chedid MF, Foss A. Immunosuppression in Liver Transplantation: State of the Art and Future Perspectives. *Curr Pharm Des.* 2020;26(28):3389-3401. doi: 10.2174/1381612826666200610183608. PMID: 32520679.
- 38 Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl.* 2003;9:S28-34.
- 39 Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:666-678
- 40 Taga SA, Washington MK, Terrault N, Wright TL, Somberg KA, Ferrell LD. Cholestatic hepatitis C in liver allografts. *Liver Transpl Surg.* 1998;4:304-310.
- 41 Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, Neuhaus P. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004;77:226-231.
- 42 Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, Radke C, Neuhaus P. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol.* 2004;41:830-836.
- 43 Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Martinez F, Carrasco D, Moya A, Orbis F, Mir J, Berenguer J. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology.* 2002;36:202-210.
- 44 Bahra M, Jacob D, Neumann UP, Spies F, Langrehr JM, Berg T, Neuhaus R, Neuhaus P. Influence of donor histology on outcome in patients undergoing transplantation for hepatitis C. *Transplantation.* 2007;84:144-148.
- 45 Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl.* 2008 Oct;14 Suppl 2:S36-44. doi: 10.1002/lt.21646
- 46 Di Martino V, Saurini F, Samuel D, Gigou M, Dussaix E, Reynes M, Bismuth H, Féray C. Long-term longitudinal study of intrahepatic hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Hepatology.* 1997;26:1343-1350.
- 47 Aucchinloss. *Fundamental immunology.* New York: Raven Press (1993).
- 48 Bahra M, Neumann UP, Jacob D, Langrehr JM, Neuhaus P. Repeated steroid pulse therapies in HCV-positive liver recipients: significant risk factor for HCV-related graft loss. *Transplant Proc.* 2005;37:1700-1702.
- 49 Samonakis DN, Germani G, Burroughs AK. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):973-83. doi: 10.1016/j.jhep.2011.06.031. Epub 2011 Sep 29. PMID: 21963518.
- 50 Khakoo S, Glue P, Grellier L, Wells B, Bell A, Dash C, Murray-Lyon I, Lypnyj D, Flannery B, Walters K, Dusheiko GM. Ribavirin and interferon alfa-2b in chronic

hepatitis C: assessment of possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;46:563-570.

51 Tod M, Farcy-Afif M, Stocco J, Boyer N, Bouton V, Sinegre M, Marcellin P. Pharmacokinetic/pharmacodynamic and time-to-event models of ribavirin-induced anaemia in chronic hepatitis C. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:417-428.

52 Arnaud P. [The interferons: pharmacology, mechanism of action, tolerance and side effects]. *Rev Med Interne.* 2002;23 Suppl 4:449s-458s.

53 Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet.* 1998;352:1426-1432.

54 Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, Cohard M, Reynes M, Chevallier M, Ducerf C, Baulieux J, Geffner M, Albrecht JK, Bismuth H, Trepo C. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology.* 2003;124:642-650.

55 Youngster S, Wang YS, Grace M, Bausch J, Bordens R, Wyss DF. Structure, biology, and therapeutic implications of pegylated interferon alpha-2b. *Curr Pharm Des.* 2002;8:2139-2157.

56 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-965.

57 Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brian CB, Lamour F, Lardelli P; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724-1732.

58 Bebek-Ivankovic H, Bevanda M, Susak B, Grgic S, Soldo-Coric L, Nikolic J. Depression Disorders in Patients with Chronic Hepatitis C. *Psychiatr Danub.* 2020 Nov;32(Suppl 4):540-546. PMID: 33212461.

59 Neumann U, Puhl G, Bahra M, Berg T, Langrehr JM, Neuhaus R, Neuhaus P. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation.* 2006 Jul 15;82(1):43-7.

60 Iaso V, Córdoba J, Siles MS, Molina JM, Argüello L, Aguilera MV, Bastida G, López Viedma B, Esteban R, Berenguer J, Segovia M. Receiver operating characteristics curve analysis of factors predictive of nonresponse to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Rev Esp Entferm Dig.* 2000 Aug; 92(8):495-507.

- 61 Perillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3 Suppl 1):57S-61S
- 62 Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1878-87.
- 63 Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliott M, Baulieux J, Pouyet M, Trepo C. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology*. 1997;26:500-504.
- 64 Gentile I, Buonomo AR, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. Ledipasvir : a novel synthetic antiviral for the treatment of HCV infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014 Apr;23(4):561-71. doi: 10.1517/13543784.2014.892581.
- 65 Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, Schiff E, Ghalib R, Ryan M, Rustgi V, Chojkier M, Herring R, Di Bisceglie AM, Pockros PJ, Subramanian GM, An D, Svarovskaia E, Hyland RH, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Pound D, Fried MW; ION-3 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1879-88.
- 66 Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014 May 15;370(20):1889-98.
- 67 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16;370(3):211-21.
- 68 Tanwar S, Trembling PM, Dusheiko GM. TMC435 for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Aug;21(8):1193-209. doi: 10.1517/13543784.2012.690392.
- 69 You DM, Pockros PJ. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Dec;14(18):2581-9. doi: 10.1517/14656566.2013.850074.
- 70 Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcellin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F, Sherman M, Zeuzem S, Scott J, Gilles L, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Beumont-Mauviel M. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):1918-29.

- 71 Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, Hezode C, Hirschfield GM, Jacobson I, Nikitin I, Pockros PJ, Poordad F, Scott J, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):430-41.
- 72 Lubel J, Strasser S, Stuart KA, Dore G, Thompson A, Pianko S, Bollipo S, Mitchell JL, Fragomeli V, Jones T, Chivers S, Gow P, Iser D, Levy M, Tse E, Gazzola A, Cheng W, Nazareth S, Galhenage S, Wade A, Weltman M, Wigg A, MacQuillan G, Sasadeusz J, George J, Zekry A, Roberts SK; Australian Liver Association Clinical Research Network (ALA CRN). Real-world efficacy and safety of ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir ± ribavirin for hepatitis C genotype 1 - final results of the REV1TAL study. *Antivir Ther*. 2017;22(8):699-710.
- 73 Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L Jr, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):359-365.e1.
- 74 McHutchison JG. Ribavirin and interferon for recurrent posttransplantation HCV infection: to treat or not to treat? *Hepatology*. 1997 Aug;26(2):505-6.
- 75 Alberti AB, Belli LS, Airoidi A, de Carlis L, Rondinara G, Minola E, Vangeli M, Cernuschi A, D'Amico M, Forti D, Pinzello G. Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl*. 2001;7:870-876
- 76 Schmidt SC, Bahra M, Bayraktar S, Berg T, Schmeding M, Pratschke J, Neuhaus P, Neumann U. Antiviral treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with pegylated interferon. *Dig Dis Sci*. 2010 Jul;55(7):2063-9.
- 77 Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, Gordon F, Levitsky J, Terrault NA, Burton JR Jr, Xie W, Setze C, Badri P, Pilot-Matias T, Vilchez RA, Forns X. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;371(25):2375-82
- 78 Gane EJ, Agarwal K. Directly acting antivirals (DAAs) for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in liver transplant patients: "a flood of opportunity" *Am J Transplant*. 2014 May;14(5):994-1002.
- 79 Bahra M, Jacob D, Neumann UP, Spies F, Langrehr JM, Berg T, Neuhaus R, Neuhaus P. Influence of donor histology on outcome in patients undergoing transplantation for hepatitis C Transplantation. 2007 Jul 27;84(2):144-8.
- 80 White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis, *J Hepatol*. 2008 Nov;49(5):831-44.

- 81 Saxena V, Korashy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, Liapakis A, Nelson DR, Fried MW, Terrault NA; HCV-TARGET
Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016 Jun;36(6):807-16
- 82 Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012 Apr 14;18(14):1642-51
- 83 Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schöler A, Ennen JC, Ahl B, Manns MP, Böker KW. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy, *J Hepatol.* 2004 Nov;41(5):845-51
- 84 Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, Levy C, Hernandez M, Jeffers L, Roth D, Schiff E, O'Brien C, Martin P. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease, *J Hepatol.* 2015 Sep;63(3):763-5.
- 85 Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, Gervais A, Heurgué-Berlot A, Laradi A, Harent S, Pinto A, Salmon D, Hillaire S, Fontaine H, Zucman D, Simonpoli AM, Muret P, Larrouy L, Bernard Chabert B, Descamps D. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2016 Jul;65(1):40-47
- 86 Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, Bernstein DE, Cohen DE, Shulman NS, Wang D, Khatri A, Abunimeh M, Podsadecki T, Lawitz E. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease *Gastroenterology.* 2016 Jun;150(7):1590-1598
- 87 Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D. Management of patients with hepatitis C infection and renal disease. *World J Hepatol.* 2015 Feb 27;7(2):213-25.
- 88 Hundemer GL, Sise ME, Wisocky J, Ufere N, Friedman LS, Corey KE, Chung RT. Use of sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection in patients with severe renal insufficiency. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(12):924-9.
- 89 Kwo PY, Badshah MB. New hepatitis C virus therapies: drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015 Oct;17(10):462
- 90 Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown RS Jr, Hassan MA, Sulkowski MS, O'Leary JG, Korashy F, Galati JS, Kuo AA, Vainorius M, Akushevich L, Nelson DR, Fried MW, Terrault N, Reddy KR. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: Results from the HCV-TARGET study. *Hepatology.* 2017 Oct;66(4):1090-1101.

- 91 Bahra M, Neumann UP, Jacob D, Langrehr JM, Berg T, Neuhaus R, Neuhaus P. Fibrosis progression in hepatitis C positive liver recipients after sustained virologic response to antiviral combination therapy (interferon-ribavirin therapy). *Transplantation*. 2007 Feb 15;83(3):351-3
- 92 Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, Tachino H, Hosokawa C, Ohya T, Yasue Y, Kurokawa Y, Torii Y, Yamamoto S, Matsuura H, Kobayashi T, Miyoshi H, Inui K, Katano Y. Diagnostic performance of real-time tissue elastography in chronic hepatitis C patients with sustained virological response. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;32(5):609-615
- 93 Castedal M, Segenmark M, Cederberg S, Skoglund C, Weiland O. INF-free sofosbuvir-based treatment of post-transplant hepatitis C relapse - a Swedish real life experience, *Scand J Gastroenterol*. 2017 May;52(5):585-588
- 94 Persico M, Capasso M, Persico E, Svelto M, Russo R, Spano D, Crocè L, La Mura V, Moschella F, Masutti F, Torella R, Tiribelli C, Iolascon A. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy *Hepatology*. 2007 Oct;46(4):1009-15
- 95 Gastaldi G, Gomes D, Schneiter P, Montet X, Tappy L, Clément S, Negro F. Treatment with direct-acting antivirals improves peripheral insulin sensitivity in non-diabetic, lean chronic hepatitis C patients. *PLoS ONE*. 2019;14.
- 96 Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transpl*. 2012 Nov;18(11):1290-301
- 97 Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2010; 10(pt 2): 1003-1019.
- 98 Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105: 229-236.
- 99 Cabezuelo JB, Ramírez P, Ríos A, Acosta F, Torres D, Sansano T. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int*. 2006; 69: 1073-1080.
- 100 Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH, Heinzow HS. Hepatitis C in special patient cohorts: new opportunities in decompensated liver cirrhosis, end-stage renal disease and transplant medicine. *Int J Mol Sci*. 2015;16 (8):18033-18053
- 101 Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:207-268
- 102 Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. The evidence-based epidemiology of HCV-associated kidney disease. *Ing J Artif Organs*. 2012;34:621-628

- 103 Akin M, Buldukoglu OC, Adanir H, Suleymanlar I, Dincer D, Yildirim B. Effectiveness and safety of sofosbuvir/ledipasvir +/- ribavirin treatment in liver and/or renal transplant patients with chronic hepatitis C: A single-center experience SAGE Open Med 2018;6:2050312118781416
- 104 Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, Pham EA, Luong H, Kumari R, Daugherty TJ, Higgins JP, Younossi ZM, Kim WR, Glenn JS, Ahmed A. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transp Infect Dis.* 2015 Apr. 17(2):275-8
- 105 Sise Me, Backman E, Ortiz GA, Hundemer GL, Ufere NN, Chute DF, Brancale J, Xu D, Wisocky J, Lin MV, Kim AY, Thadhani R, Chung RT Effect of Sofosbuvir-Based Hepatitis C Virus Therapy on Kidney Function in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Oct 6;12 (10)1615-1623
- 106 Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, Tran A, Larrey DG, Ratzu V, Alric L, Hyland RH, Jiang D, Doehle B, Pang PS, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Marcellin P, Habersetzer F, Guyader D, Grangé JD, Loustaud-Ratti V, Serfaty L, Metivier S, Leroy V, Abergel A, Pol S. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis.* 2015 Apr;15(4):397-404.
- 107 Ciesek S, Proske V, Otto B, Pischke S, Costa R, Lüttheghetman M, Polywka S, Klempnauer J, Nashan B, Mann MP, von Hahn T, Lohse AW, Wedemeyer H, Mix H, Sterneck M. Efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of patients with hepatitis C virus reinfection after liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2016 Jun;18(3):326-32
- 108 Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *Hepatology.* 2008 Nov;48(5):1690-9
- 109 Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS Jr, Fried MW, Terrault NA, O'Leary JG, Vargas HE, Kuo A, Schiff E, Sulkowski MS, Gilroy R, Watt KD, Brown K, Kwo P, Pungpapong S, Korenblat KM, Muir AJ, Teperman L, Fontana RJ, Denning J, Arterburn S, Dvory-Sobol H, Brandt-Sarif T, Pang PS, McHutchison JG, Reddy KR, Afdhal N; SOLAR-1 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015 Sep;149(3):649-59
- 110 Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, Calleja JL, Peck-Radosavljevic M, Müllhaupt B, Agarwal K, Angus P, Yoshida EM, Colombo M, Rizzetto M, Dvory-Sobol H, Denning J, Arterburn S, Pang PS, Brainard D, McHutchison JG, Dufour JF, Van Vlierberghe H, van Hoek B, Forns X; SOLAR-2 investigators. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jun;16(6):685-697

- 111 Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée JC, Samuel D. News and challenges in the treatment of hepatitis C in liver transplantation. *Liver Int.* 2016 Jan;36 Suppl 1:34-42
- 112 Te HS, Randall G, Jensen DM, Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2007 Mar; 3 (3)218-25
- 113 Saab S, Greenberg A, Li E, Bau SN, Durazo F, El-Kabany M, Han S, Busuttill RW. Sofosbuvir and simeprevir is effective for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Liver Int.* 2015 Nov;35(11):2442-7.
- 114 Gutierrez JA, Carrion AF, Avalos D, O'Brien C, Martin P, Bhamidimarri KR, Peyton A. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2015 Jun;21(6):823-30
- 115 Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM, Ryland K, Chervenak AE, Watt KD, Vargas HE, Keaveny AP. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology.* 2015 Jun;61(6):1880-6
- 116 Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2014 Feb 8;383(9916):515-23. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62121-2. Epub 2013 Nov 5. Erratum in: *Lancet.* 2014 Mar 8;383(9920):870. PMID: 24209977.
- 117 Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015 Jan; 61(1):77-87
- 118 Ampuero J, Romero-Gomez M, Reddy KR. Review article: HCV genotype 3 – the new treatment challenge. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(7):686-698
- 119 Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut.* 2006;55(1):123-130
- 120 Jhaveri R, McHutchison J, Patel K, Qiang G, Diehl AM. Specific polymorphisms in hepatitis C virus genotype 3 core protein associated with intracellular lipid accumulation. *J Infect Dis.* 2008; 19 (2) 283-291
- 121 Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(6):647-652
- 122 Nkontchou G, , Zioli M, Aout M, Lhabadie M, Baazia Y, Mahmoudi A, Roulot D, Ganne-Carrie N, Grando-Lemaire V, Trinchet JC, Gordien E, Vicaut E, Baghdad I, Beaugrand M. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma

incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2011 Oct;18(10):e516-e522

123 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of the Liver Diseases. *Hepatology.* 2009 Apr;49(4):1335-74

124 Scherzer TM, Hofer H, Staettermayer AF, Rutter K, Beinhardt S, Steindl-Munda P, Kerschner H, Kessler HH, Ferenci P. Early virologic response and IL28B polymorphisms in patients with chronic hepatitis C genotype 3 treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *J Hepatol.* 2011 May;54(5):866-71.

125 Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, Gane EJ, Messinger D, Hadziyannis SJ, Marcellin P. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology.* 2010 Feb; 51(2):388-97

126 Fritz SH, Koerner PH, Miller RT, Craft Z. Therapeutic response of triple drug therapy in hepatitis C infection. *Gastroenterol Pancreatol Liver Disord.* 2014; 1(1):1-6

127 Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1195-206

128 Rodriguez-Torres M. Sofosbuvir (GS7977), a pan-genotype, direct-acting antiviral for hepatitis C virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013 Dec; 11 (12):1269-79

129 Dore GJ, Lawitz E, Hézode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA, Taliani G, Tran A, Brunetto MR, Zaltron S, Strasser SI, Weis N, Ghesquiere W, Lee SS, Larrey D, Pol S, Harley H, George J, Fung SK, de Lédighen V, Hagens P, McPhee F, Hernandez D, Cohen D, Cooney E, Noviello S, Hughes EA. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology.* 2015 Feb;148(2):355-366.

130 Smith MA, Regal RE, Mohammad RA. Daclatasvir: A NS5A Replication Complex Inhibitor for Hepatitis C Infection. *Ann Pharmacother.* 2016 Jan;50(1):39-46

131 Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, Hughes EA, Noviello S, Swenson ES. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016 May;63(5):1493-505.

132 Poordad F, Shiffman ML, Ghesquiere W, Wong A, Huhn GD, Wong F, Ramji A, Shafran SD, McPhee F, Yang R, Noviello S, Linaberry M; ALLY-3C study team. Daclatasvir and sofosbuvir with ribavirin for 24 weeks in chronic hepatitis C genotype-3-infected patients with cirrhosis: a Phase III study (ALLY-3C). *Antivir Ther.* 2019;24(1):35-44.

- 133 Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hiney M, Thuluvath PJ, Schwartz H, Nelson DR, Everson GT, Eley T, Wind-Rotolo M, Huang SP, Gao M, Hernandez D, McPhee F, Sherman D, Hindes R, Symonds W, Pasquinelli C, Grasela DM; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16;370(3):211-21.
- 134 Mir F, Kahveci AS, Ibdah JA, Tahan V. Sofosbuvir/velpatasvir regimen promises an effective pan-genotypic hepatitis C virus cure. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Feb 23;11:497-502.
- 135 Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafran SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2599-607.
- 136 Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M; ASTRAL-2 Investigators; ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2608-17.
- 137 Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, Rosenberg WMC, McNabb B, Arterburn S, Camus G, McNally J, Stamm LM, Brainard DM, Mani Subramanian G, Mariño Z, Dufour JF, Forns X. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2018 Sep;69(3):603-607. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.039. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29886154.
- 138 Teegen EM, Dürr M, Maurer MM, Eurich F, Vollbort A, Globke B, Bahra M, Blaeker H, Pratschke J, Eurich D. Evaluation of histological dynamics, kidney funktion and diabetes in liver transplant patients after antiviral treatment with direct-acting antivirals: Therapy of HCV-recurrence. *Transp Infect Dis*. 2019 Feb;21(1):e13020. doi: 10.1111/tid.13020. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30375710
- 139 Globke B, Raschzok N, Teegen EM, Pratschke J, Schott E, Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: The role of ribavirin. *Transp Infect Dis* 2017 Feb;19(1). doi: 10.1111/tid.12647. Epub 2017 Jan 11. PMID: 27943544
- 140 Teegen EM, Globke B, Schott E, Pratschke J, Eurich D. A closing chapter: Hepatitis C Genotyp 3 Elimination in liver Transplant; Sofosbuvir/Daclatasvir in Hard-to-Treat Population. *Exp Clin Transplant*. 2018 Feb;16(1) :61-67. doi: 10.6002/ect.2016.0296. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29137590

7 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sandra Bayraktar, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Behandlung der HCV-Reinfektionshepatitis nach Lebertransplantation – Treatment of HCV recurrence after liver transplantation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den 18.04.2021

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen:

Publikation 1:

Schmidt SC, Bahra M, Bayraktar S, Berg T, Schmeding M, Pratschke J, Neuhaus P, Neumann U

Antiviral treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with pegylated interferon

Dig Dis Sci. 2010 Jul;55(7):2063-9.

Erhebung sämtlicher Daten und Aufbau einer prospektiven Datenbank von 500 Patienten mit Hepatitis C nach Lebertransplantation, statistische Auswertung

Publikation 2:

Klein F, Neuhaus R, Eurich D, Hofmann J, Bayraktar S, Pratschke J, Bahra M

Two-year follow-up analysis of telepravir-based antiviral triple therapy for HCV recurrence in genotype 1 infected liver graft recipients as a first step towards modern HCV therapy

Hepat Res Treat. 2016; 2016:8325467

Erhebung der Daten, statistische Auswertung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Publikationsliste

Klein F, Neuhaus R, Eurich D, Hofmann J, Bayraktar S, Pratschke J, Bahra M
Two-year follow-up analysis of telepravir-based antiviral triple therapy for HCV recurrence in genotype 1 infected liver graft recipients as a first step towards modern HCV therapy
Hepat Res Treat. 2016; 2016:8325467. doi:10.115/2016/8325467. Epub 2016 Apr 18

Schmidt SC, Bahra M, Bayraktar S, Berg T, Schmeding M, Pratschke J, Neuhaus P, Neumann U
Antiviral treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with pegylated interferon
Dig Dis Sci. 2010 Jul;55(7):2063-9. doi: 10.1007/s10620-009-0982-2. Epub 2009 Oct 2.

Gaffke G, Stroszczyński C, Rau B, Liebeskind U, Hünerbein M, Bayraktar S, Schlag PM, Felix R
CT-gesteuerte Resektion pulmonaler Metastasen
Rofo. 2005; 177(6):877-83. doi: 10.1055/s-2005-858188

Bembenek A, Gretschel S, Ulmer C, Bayraktar S, Schlag PM
Sentinel-Node-Biopsie. Definition, historische Entwicklung und methodisches Vorgehen
Der Onkologe 2003; 9(6): 599-610

Bembenek A, Bayraktar S, Gretschel S, Ulmer C, Schulze T, Markwardt J, Schneider U, Hünerbein M, Schlag PM
Sentinel lymphonodectomy in gastrointestinal cancer – where are we now?
Onkologie 2002; 25(4): 334-40. doi: 10.1159/000066050

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Johann Pratschke für die Überlassung des Dissertationsthemas und das Ermöglichen der Promotion bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Dennis Eurich für die großartige Betreuung, Hilfestellung bei allen Fragen, stetige Erreichbarkeit, enorme Unterstützung und Motivation in jeder Phase der Entstehung dieser Arbeit.

Ein ganz herzliches Dankeschön an alle meine lieben Freunde und Kollegen, die mir mit ihrer Ermutigung und Rückendeckung immer zur Seite standen.

Aber vor allem möchte ich meinem Mann und meinen Kindern danken: Marcus, Paul und Ella, ihr seid das Wertvollste in meinem Leben. Euch ist diese Arbeit gewidmet.