

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Für Sie gelesen: Effect of Gender  
and ITPA Polymorphisms on  
Ribavirin-Induced Anemia in Chronic  
Hepatitis C Patients**

Baminger H

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

2014; 12 (1), 24-25

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://www.aco-asso.at)

**acoasso**

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie  
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/  
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase  
and Scopus

[www.kup.at/gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

# Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

## ■ Effect of Gender and ITPA Polymorphisms on Ribavirin-Induced Anemia in Chronic Hepatitis C Patients

Scherzer TM, et al. *J Hepatol* 2013; 59: 964–71.

### Einleitung

Ribavirin (RBV) ist ein Hauptbestandteil in der derzeit verfügbaren antiviralen Behandlung von chronischer Hepatitis C. Der Umfang der RBV-Exposition ist ein bestimmender Faktor der *sustained virologic response* (SVR). Zu den häufigsten Nebenwirkungen der RBV-Therapie zählt die Anämie, welche dosisabhängig ist und bei 38 % der HVC-Genotyp-1-Patienten, welche mit pegyliertem Interferon-alfa 2a (PegIFN) und der empfohlenen RBV-Dosierung von 1000–1200 mg behandelt werden [1], zu Dosismodifikationen führt. Dieses Problem ist sogar noch größer bei Patienten mit einer Dreifachtherapie mit PegIFN/RBV in Kombination mit einem Proteaseinhibitor [2, 3].

Die Gründe für die RBV-induzierte hämolytische Anämie sind unbekannt. RBV reduziert den Adenosin-Triphosphat- (ATP-) Level in den humanen Erythrozyten durch Verringerung von Guanosin-Triphosphat (GTP) und in der Folge durch eine Verhinderung des ATP-abhängigen oxydativen Metabolismus [4, 5]. Eine reduzierte Inosin-Triphosphat-Pyrophosphatase- (ITPA-) Aktivität führt zu einem ITPA-Mangel, der eine Akkumulierung von Inosin-Triphosphat (ITP) in den Erythrozyten verursacht [6–9].

Ein *single nucleotide polymorphism* (SNP) in der rs6051702-Region auf Chromosom 20 führt zu einem ITP-Mangel und resultiert in einer protektiven Wirkung gegen RBV-induzierte Anämie in den ersten 4 Wochen der antiviralen Behandlung [10]. Anschließende Analysen zeigten, dass SNPs bei 2 vorkannten funktionalen Varianten, welche das rs6051702-C-Allel (rs1127354 und rs7270101) tragen, ebenfalls höchst protektiv gegen RBV-induzierte Anämie bei europäisch-amerikanischen HCV-Genotyp-1-Patienten sind [11]. Dies gilt auch für Patienten mit einer Dreifachtherapie mit Telaprevir [12].

Einer der prädiktiven Faktoren für eine bessere antivirale Response von PegINF und RBV ist ein geringeres Alter [13]. Prämenopausale Frauen zeigen ebenfalls eine bessere Ansprechrate [14]. Eine neuere Studie zeigt, dass die zusätzliche Gabe von Raloxifenhydrochlorid das Ansprechen gegenüber der antiviralen Behandlung bei postmenopausalen Patientinnen deutlich verbessert, was auf die Bedeutung des Östrogen-Status für die antivirale Behandlung hinweist [15].

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss des Geschlechts, des Alters und des ITPA-Polymorphismus auf die RBV-induzierte Anämie bei HCV-Genotyp-1-Patienten detailliert untersucht.

### Methoden

Die Hämoglobin-Spiegel an der Baseline (Hb0) und deren Abnahme nach einer 4-wöchigen Behandlung (HbΔ4) wur-

den bei 308 chronischen HCV-Patienten untersucht, welche an einer von 5 österreichischen Studien teilnahmen (185 Männer, 123 Frauen; Alter:  $43,9 \pm 11,1$  Jahre; BMI:  $25,3 \pm 3,9$ ; Zirrhose: ohne 259, mit 49). Alle Patienten wurden mit 180 µg PegIFN und RBV (1000–1200 mg/d; Mittelwert mg/kg [95%-CI]: Frauen: 15,8 [15,4–16,2], Männer: 14,3 [14,1–14,5];  $p < 0,001$ ). Die SNPs rs6051702 (Major-Allel A, Minor-Allel C), rs1127354 (Major-Allel C, Minor-Allel A), rs7270101 (Major-Allel A, Minor-Allel C) und IL28B-rs12979860 wurden mit einem StepOnePlus-Real-time-PCR-System analysiert.

### Ergebnisse

188 Patienten waren hinsichtlich der Major-Allele homozygot; 95 (30,8 %) trugen das Minor-Allel (C) bei rs6051702, 47 (15,3 %) bei rs1127354 (A) und 69 (22,4 %) bei rs7270101 (C). Der Hb0 lag bei allen Patienten im Mittel bei 14,8 g/dl (95%-CI: 14,6–14,9), bei den Frauen bei 13,7 (13,5–13,9) und bei den Männern bei 15,5 (15,3–15,6);  $p < 0,001$ . Der HbΔ4 war bei Patienten mit homozygoten Major-Allelen (2,8 g/dl [2,6–3,0]) größer als bei Patienten mit Minor-Allelen (1,6 g/dl [1,4–1,9]);  $p < 0,001$ . Unabhängig von den ITPA-Genotypen war HbΔ4 bei Frauen (2,0 [1,7–2,2]) kleiner als bei Männern (2,6 [2,4–2,8];  $p < 0,001$ ) bzw. bei prämenopausalen (1,5 [1,3–1,8]) kleiner als bei postmenopausalen Patientinnen (2,7 [2,3–3,1];  $p < 0,001$ ).

### Diskussion

Das wesentliche Ergebnis der vorliegenden Studie war ein unerwarteter Geschlechterunterschied bei der Inzidenz einer RBV-induzierten Anämie, wobei prämenopausale Frauen ein geringeres Risiko haben als postmenopausale Frauen und Männer jedes Alters. Der Unterschied konnte nicht auf die genetischen Faktoren (rs6051702, rs1127354, rs7270101), welche vor RBV-induzierter Anämie schützen [11], und auf die Exposition gegenüber RBV zurückgeführt werden. Die Dosierung von RBV/Körpergewicht war bei den Patientinnen sogar höher. Tsubota et al. [16] zeigten, dass Patienten mit einer signifikanten Hämoglobinabnahme ( $> 3$  g/dl in Woche 4) eher Männer waren. Nach Sulkowski et al. [17] kann die geringere Inzidenz für eine schwere Anämie (Hb  $< 10$  g/dl) bei Patientinnen  $< 40$  Jahre (33 %) als bei jenen darüber (53 %) als eine indirekte Evidenz für den Schutz von prämenopausalen Patientinnen vor einem klinisch signifikanten Hämoglobinverlust gesehen werden. Für den Unterschied zwischen prä- und postmenopausalen Frauen gibt es keine geeignete Erklärung. Grundsätzlich würde man das Gegenteil erwarten, denn Anämie ist bei prämenopausalen Frauen aufgrund von Eisenmangel verbreitet. Wie die Untersuchungen zeigten, waren weder genetische Faktoren noch die Absenz eines latenten Eisenmangels der Grund für die geringere Anämieinzidenz bei prämenopausalen Frauen. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen RBV-induzierter Anämie und den weiblichen Hormonen. Die protektiven Effekte von weiblichen Sexualhormonen gegen Anämie machen physiologisch Sinn als Gegengewicht zum Blutverlust bei der Menstruation.

## Conclusio

Unabhängig von der protektiven Wirkung von ITPA-Mutationen zeigen prämenopausale Patientinnen eine geringere Neigung, eine RBV-induzierte Anämie zu entwickeln.

## Literatur:

- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705–16.
- Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839–50.
- De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31: 997–1004.
- Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, et al. Inosine triphosphatase genetic variants are protective against anemia during antiviral therapy for HCV2/3 but do not decrease dose reductions of RBV or increase SVR. *Hepatology* 2011; 53: 389–95.
- Sumi S, Marinaki AM, Arenas M, et al. Genetic basis of inosine triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency. *Hum Genet* 2002; 111: 360–7.
- Cao H, Hegele RA. DNA polymorphisms in ITPA including basis of inosine triphosphatase deficiency. *J Hum Genet* 2002; 47: 620–2.
- Stepchenkova EI, Tarakhovskaya ER, Spitler K, et al. Functional study of the P32T ITPA variant associated with drug sensitivity in humans. *J Mol Biol* 2009; 392: 602–13.
- Arenas M, Duley J, Sumi S, et al. The ITPA c.94C>A and g.IVS2+21A>C sequence variants contribute to missplicing of the ITPA gene. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 96–102.
- Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008; 135: 451–8.
- Fellay J, Thompson AJ, Ge D, et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 2010; 464: 405–8.
- Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology* 2011; 53: 415–21.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
- Furusyo N, Ogawa E, Sudoh M, et al. Raloxifene hydrochloride is an adjuvant antiviral treatment of postmenopausal women with chronic hepatitis C: a randomized trial. *J Hepatol* 2012; 57: 1186–92.
- Tsubota A, Shimada N, Abe H, et al. Several factors including ITPA polymorphism influence ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5879–88.
- Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013; 57: 974–84.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)