

**Untersuchungen zu Prädiktoren für das
Therapieansprechen einer antiviralen
Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und
Ribavirin bei chronischer Hepatitis C Virusinfektion**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Bausenhardt, Felix, geb. Sohn

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schindler

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG.....	7
1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	7
1.2 DAS HEPATITIS C VIRUS	8
1.3 KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD.....	10
1.4 DIAGNOSE DER HCV INFEKTION	13
1.5 THERAPIE DER HCV INFEKTION.....	15
1.5.1 <i>Interferon alpha</i>	15
1.5.2 <i>Ribavirin</i>	17
1.5.3 <i>Kombinationstherapie von Interferon und Ribavirin</i>	19
1.5.4 <i>Therapieschema</i>	21
1.5.4.1 Dosis PegIFN alpha	22
1.5.4.2 Dosis Ribavirin	23
1.5.4.3 Therapielänge.....	25
1.5.4.4 Unerwünschte Nebenwirkungen.....	28
1.5.4.5 Kontraindikationen.....	32
1.6 PRÄDIKTIVE FAKTOREN FÜR DEN THERAPIEERFOLG	36
1.6.1 <i>Genotyp, Alter und Viruslast</i>	36
1.6.2 <i>Schnelles Therapieansprechen</i>	37
1.6.3 <i>Laborwerte</i>	37
1.6.3.1 Leberenzyme: Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und Alanin-Aminotransferase (ALT)	37
1.6.3.2 Zelluläre Blutbestandteile: Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin (Hb).....	38
1.6.4 <i>Geschlecht und Körpergewicht</i>	39
1.6.5 <i>Beendigung der Therapie nach Vorgabe</i>	40
1.6.6 <i>IL28B Genpolymorphismus</i>	40
1.6.7 <i>Interferon alpha 2a oder 2b</i>	41
1.6.8 <i>Histologie: Fibrose und Steatose</i>	41
1.6.9 <i>Modelle zur Vorhersage von Therapieerfolg</i>	42
1.7 DIE FRAGESTELLUNG DER VORLIEGENDE STUDIE	43
2 METHODE	44
2.1 DATENBASIS UND STICHPROBE	44
2.1.1 <i>Erhebungszeitraum und Datenbasis</i>	44
2.1.2 <i>Stichprobe und Ausschlusskriterien</i>	44
2.2 VORGEHEN BEI DER ANALYSE UND DATENAUFBEREITUNG	45
2.2.1 <i>Therapieansprechen und Therapieerfolg</i>	46
2.2.1.1 Schnelles virologisches Ansprechen	46
2.2.1.2 Sustained Virological Response (SVR)	47
2.2.2 <i>Laborwerte</i>	48
2.2.3 <i>Übertragungsweg</i>	48
2.2.4 <i>Vortherapie</i>	49
2.2.5 <i>BMI</i>	49
2.2.6 <i>Staging/Grading</i>	49
2.2.7 <i>Therapielänge (geplant/durchgeführt)</i>	50
2.2.8 <i>Antikörper</i>	50
2.2.9 <i>Autoimmune Hepatitis</i>	51
2.3 DATENAUSWERTUNG.....	52
3 ERGEBNISSE	53
3.1 IDENTIFIKATION POTENTIELL PRÄDIKTIVER FAKTOREN	55
3.2 LOGISTISCHES REGRESSIONSMODELL ZUR VORHERSAGE DES THERAPIEERFOLGS.....	61
3.2.1 <i>Modell 1: SVR in Abhängigkeit von Alter, Genotyp, Vortherapie und Ausgangswert GGT</i>	61
3.2.2 <i>Modell 2: Zusätzlicher Einfluss der Viruslast zu Therapiebeginn</i>	64

3.2.3	<i>Modell 3: Zusätzlicher Einfluss der Erkrankungsdauer</i>	65
3.3	ANALYSE DER LABORWERTE (ZELLULÄRE BLUTBESTANDTEILE UND LEBERENZYME) IM THERAPIEVERLAUF	66
3.3.1	<i>Hämoglobin</i>	67
3.3.2	<i>Thrombozyten</i>	72
3.3.3	<i>Leukozyten</i>	76
3.3.4	<i>Alanin-Aminotransferase (ALT)</i>	80
3.3.5	<i>Gamma-Glutamyltransferase (GGT)</i>	83
4	DISKUSSION	87
4.1	PRÄDIKTIVE FAKTOREN FÜR EIN SCHNELLES VIROLOGISCHES ANSPRECHEN	87
4.2	PRÄDIKTIVE FAKTOREN FÜR EINE SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE (SVR).....	91
4.2.1	<i>Analyse potentiell prädiktiver Faktoren</i>	92
4.2.2	<i>Logistisches Regressionsmodell zur Vorhersage des Therapieerfolgs vor Therapiebeginn</i>	94
4.3	DETAILLIERTE ANALYSE DER LABORWERTE IM THERAPIEVERLAUF.....	96
4.4	FAZIT.....	101
5	ZUSAMMENFASSUNG	103
6	LITERATUR	104
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	114
8	WEITERE ERKLÄRUNGEN	115
	DANKSAGUNG	116
	LEBENS LAUF	117

Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike information criterion
ALT	Alanin-Aminotransferasen
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ATP	Adenosin-Triphosphat
BMI	Körpermasseindex, <i>body mass index</i>
BT	Durchbruch, <i>break-through</i>
cEVR	Komplettes frühes virologisches Ansprechen, <i>complete early virologic response</i>
EOT	Therapieansprechen zum Therapieende, <i>end-of-treatment response</i>
EVR	Frühes virologisches Ansprechen, <i>early virologic response</i>
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GN	Glomerulonephritis
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GTP	Guanosin-Triphosphat
HAI	Histologischer Aktivitätsindex
Hb	Hämoglobin
HCC	Hepatozelluläres Karzinom, <i>hepatocellular carcinoma</i>
HCV	Hepatitis C Virus
IFN	Interferon
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IMPDH	Inosinmonophosphat-Dehydrogenase
IU	Internationale Einheit, <i>international unit</i>
LKM	Antikörper gegen Mikrosomen von Leber- und Nierenzellen, <i>liver-kidney-mikrosomal-antibodies</i>
LP/SLA	Antikörper gegen ein lösliches Leberprotein, <i>soluble liver antigen</i>
NR	Fehlendes Therapieansprechen, <i>non-response</i>
PCR	Polymerasekettenreaktion, <i>polymerase chain reaction</i>
PEG	Polyethylenglycol
PegIFN	Pegyliertes Interferon

RNA Ribonukleinsäure, *ribonucleic acid*
RTP Ribavirin5'-Triphosphat
RVR Rasches virologisches Ansprechen, *rapid virologic response*
SMA Antikörper gegen glatte Muskelfasern, *smooth muscle antigen*
SR Langsames virologisches Ansprechen, *slow response*
SVR Dauerhaftes virologisches Ansprechen, *sustained virological response*
TNF Tumornekrosefaktor
WHO Weltgesundheitsorganisation, *World Health Organisation*

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Seit seiner Entdeckung im Jahr 1989 wird das Hepatitis C Virus als ein Hauptgrund für chronische Lebererkrankungen weltweit gesehen. Die World Health Organisation (WHO) schätzt die weltweite Prävalenz des Virus auf 2,2 %; somit handelt es sich insgesamt um etwa 130 Millionen Hepatitis C Virus (HCV) Infizierte. Die Erkrankung tritt weltweit auf. Bei den Prävalenzen zeigen sich dabei starke geographische Unterschiede. Länder mit hohen Prävalenzraten finden sich hauptsächlich in Afrika oder Asien. Eine vergleichsweise niedrigere Prävalenz ist hingegen in Industrienationen zu finden. Zu den bevölkerungsreichen Ländern mit niedriger Prävalenz zählen unter anderem Kanada (0,8 %), Frankreich (1,1 %) und Australien (1,1 %) (Shepard *et al*, 2005). Dennoch ist Hepatitis C auch in Industrienationen der Hauptgrund für Lebertransplantationen.

Eine deutsche Studie von Palitzsch *et al*. zur Epidemiologie der Hepatitis C aus dem Jahr 1999 untersuchte die Prävalenz der Hepatitis C Virusinfektion in Deutschland (Palitzsch *et al*, 1999). Anlass für diese Studie war der Umstand, dass sich vor 1990 jährlich geschätzte 2000 bis 4000 Patienten durch kontaminierte Blutprodukte mit dem Hepatitis C Virus infizierten (Palitzsch *et al*, 1999); dies entsprach einer Wahrscheinlichkeit von 100:100.000 Empfängern von Blutprodukten. Erneute Schätzungen im Jahre 2003 zeigten eine deutlich reduzierte Wahrscheinlichkeit einer Infektion an Blutprodukten, mit einer Wahrscheinlichkeitsrate von 1:100.000 (Offergeld *et al*, 2003). Zur dieser Reduktion der Infektionsrate führte ein im Jahr 1990 eingeführtes Antikörperscreening von Blutprodukten. Eine weitere Verbesserung wurde durch das im Jahr 1999 eingeführte Verfahren des Hepatitis C Genomnachweises erreicht. Zum Genomnachweis werden Teile des Virusgenoms mittels Polymerasekettenreaktion (*polymerase chain reaction*, PCR) vervielfältigt und anschließend analysiert. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist sowohl eine qualitative als auch eine quantitative Aussage bezüglich einer bestehenden Infektion möglich (Sherman *et al*, 1993). Im Gegensatz zu früheren Studien griffen Palitzsch *et al*. (Palitzsch *et al*, 1999) nicht auf Daten von Blutspendern zu, sondern waren bestrebt, eine möglichst repräsentative Stichprobe für Deutschland zu erfassen. Insgesamt nahmen 5312 Personen an dieser Studie teil, die in 16 Bundesländern und sowohl in städtischen als auch in ländlichen Regionen akquiriert wurden. Die Teilnehmer wurden entweder auf öffentlichen Plätzen angesprochen oder zufällig anhand

ihres Wohnsitzes ausgewählt. In den meisten relevanten Merkmalen entsprachen die Stichproben dem Bundesdurchschnitt, jedoch zeigten sich Abweichungen in der Alters- und Geschlechtsverteilung. So waren beispielsweise Teilnehmer unter 40 Jahren unterrepräsentiert. Diese Abweichungen wurden aber in den vorgenommenen Analysen dem Bundesdurchschnitt statistisch angeglichen. In dieser Studie zeigte sich eine Prävalenz von 0,63 % im Bundesdurchschnitt.

1.2 Das Hepatitis C Virus

Nach heutigem Verständnis handelt es sich bei dem Hepatitis C Virus um einen 45 nm großen behüllten Einzelstrang-Ribonukleinsäure (*ribonucleic acid*, RNA)-Virus, das zu der Gattung der Hepaciviren aus der Familie der Flaviviridae gezählt wird (Houghton, 2009). Es werden weiterhin sechs bis sieben verschiedene, durch Zahlen gekennzeichnete Genotypen und mehr als 59 durch Kleinbuchstaben gekennzeichnete Subtypen unterschieden (Simmonds *et al*, 2005; Murphy *et al*, 2007). In Tabelle 1.1 sind die bekanntesten Genotypen und Subtypen zusammengestellt.

Tabelle 1.1

Bestätigte Geno- und Subtypen der Hepatitis C mit der stärksten Verbreitung (Simmonds et al, 2005).

Genotyp	Subtyp										
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
1	1a	1b	1c	-	-	-	-	-	-	-	-
2	2a	2b	2c	-	-	-	-	-	-	-	2k
3	3a	3b	-	-	-	-	-	-	-	-	3k
4	4a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	5a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	6a	6b	-	6d	-	-	6g	6h	-	-	6k

In der Studie von Palitzsch *et al*. (Palitzsch *et al*, 1999) fanden sich beim Großteil der Fälle, nämlich 82 %, Infektionen des Hepatitis C Virus Genotyp 1. Nur einzelne weitere Fälle entfielen auf die Genotypen 2, 3 und 4.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einem 1995 veröffentlichten Übersichtsartikel von Bukh, Miller und Purcell (Bukh *et al*, 1995). Laut dieser Studie ist die in Deutschland am häufigsten vertretene Variante der Genotyp 1 mit einem Anteil von 92 % aller Fälle. Die

Genotypen 2 und 3 konnten jeweils in 5 % der Fälle nachgewiesen werden. In der Studie von Berg et al. (Berg *et al*, 1997) zeigte sich ein leicht von diesen Ergebnissen abweichendes Verteilungsmuster. In dieser Studie wurde eine nicht repräsentative Stichprobe von 379 therapienaiven Hepatitis-C-infizierten Patienten aus verschiedenen Kliniken zusammengetragen, um die Verteilungsform der Hepatitis C Genotypen in Deutschland zu untersuchen. Wie in früheren Studien zeigte sich zwar auch hier, dass es sich beim Genotyp 1 mit einer Wahrscheinlichkeit von 70 % um den häufigsten Genotypen handelt. Genotyp 2 konnte in nur 3 % der untersuchten Fälle nachgewiesen werden; Genotyp 3 dagegen in 26 % der Fälle.

Wie bei der Prävalenz zeigen sich auch bei den Verteilungsmustern der verschiedenen Genotypen geographische Unterschiede. Übersichtsanalysen konnten eine weltweite Verbreitung des Genotyp 1 nachweisen (Bukh *et al*, 1995). Genotyp 1a und 1b sind gleichermaßen vorherrschend in Europa sowie in Nord- und Südamerika. In asiatischen Ländern hingegen dominiert der Genotyp 1b. Genotyp 1c macht im Indonesien 20 % des Typ I Genotyps aus, kann aber in anderen Länder praktisch nicht nachgewiesen werden. Besonders stark weichen die Verteilungsmuster der Genotypen auf dem afrikanischen Kontinent von den weltweit vorgefundenen Verteilungsformen ab. Typischerweise finden sich weltweit hauptsächlich die Genotypen 1, 2 und 3. In den meisten afrikanischen Ländern hingegen ist der Genotyp 4 die am häufigsten vorkommende Variante. In Südafrika hingegen herrscht Genotyp 5 vor (Bukh *et al*, 1995).

Es zeigen sich nicht nur geographische Unterschiede in der Prävalenz von Hepatitis C und dem Vorkommen der verschiedenen Genotypen, sondern auch Unterschiede, die durch den Übertragungsweg des Virus bedingt sind. Dieser Übertragungsweg ist parenteral, daher zeigen Gruppen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Kontaktes mit kontaminiertem Blut eine dementsprechend höhere Infektionswahrscheinlichkeit (Palitzsch *et al*, 1999). So ist die Wahrscheinlichkeit einer Hepatitis C Infektion für medizinisches Personal gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht (3,8 %). Erschreckend hohe Infektionsraten zeigen sich bei intravenös Drogenabhängigen in Deutschland. Eine zu Anfang der neunziger Jahre durchgeführte Studie zeigte zusätzlich, dass auch Patienten, bei denen eine Hämodialyse durchgeführt wurde, mit einer Infektionsrate von 23,1 % zu einer Hochrisikogruppe zählen (Schlipkötter *et al*, 1992). Bezogen auf die Infektionsart unterscheiden sich die Risikogruppen auch in der Genotypenverteilung von der Allgemeinbevölkerung. Eine nicht repräsentative Stichprobe (Berg *et al*, 1997) zeigte bei Patienten, die als Infektionsart intravenösen Drogenmissbrauch angaben, eine Infektion mit Genotyp 3 in 45,5 % und eine Infektion mit

Genotyp 1 in 50,6 % der Fälle. Dabei handelt es sich um einen höheren Prozentsatz an Genotyp 3 Infektionen, als sowohl nach dem Bundesdurchschnitt als auch nach der in dieser Studie erhobenen Stichprobe zu erwarten gewesen wäre.

1.3 Klinisches Erscheinungsbild

Bei einer Infektionsdauer von weniger als sechs Monaten wird definitionsgemäß von einer akuten, und bei einer Infektionsdauer von mehr als sechs Monaten von einer chronischen Hepatitis C Infektion gesprochen. Die akute Form verläuft überwiegend symptomarm und bleibt von dem Betroffenen meist unbemerkt. Bei 50 bis 80 % der Infizierten findet sich innerhalb von sechs Monaten keine spontane Viruselimination und die Infektion chronifiziert laut Definition (Sarrazin *et al*, 2010). Die Kenntnisse über den Verlauf der Erkrankung stammen beispielsweise von Tierversuchen an Schimpansen (Major *et al*, 1999) oder durch die Beobachtung des Verlaufs von Infektionen, die durch Nadelstichverletzungen bei der Behandlung von Patienten mit diagnostizierter Hepatitis C im medizinischen Umfeld verursacht wurden (Hoofnagle, 2002). Im Tierversuch konnte der typische Verlauf der Hepatitis C Infektion gezeigt werden (Abbildung 1.1). Die Versuchstiere wurden in einem Zeitraum von einem Jahr nach Infektion mit dem Hepatitis C Virus beobachtet. Von besonderem Interesse war dabei der Verlauf direkt nach der Infektion. Bereits in den ersten Wochen konnte das Virus mittels direktem Nachweis per PCR ermittelt werden. Im Anschluss zeigt sich eine schnelle Replikation des Virus bis zu Werten von über 10^6 Viruskopien pro ml. Ein Anstieg des Enzyms *Alanin-Aminotransferase* (ALT, früher auch *Glutamat-Pyruvat-Transaminase* GPT), das vorwiegend in Hepatozyten vorkommt und bei Schädigung dieser Zellen freigesetzt wird, setzte erst mit einigen Wochen Verzögerung ein. Viruslast sowie ALT erreichten nach ca. 6 Wochen ihren Höhepunkt. Der anschließende ALT-Abfall korrelierte mit einem Abfall der viralen Last im Serum und beide Werte normalisierten sich bei den Versuchstieren zu Woche 21. Hepatitis C Antikörper konnten von Woche 10 bis zur Beendigung der Studie nachgewiesen werden (Major *et al*, 1999). Der beste Überblick über den Verlauf aller relevanten Parameter findet sich in der Arbeit von Hoofnagle (Hoofnagle, 2002) und ist in Abbildung 1.1 dargestellt.

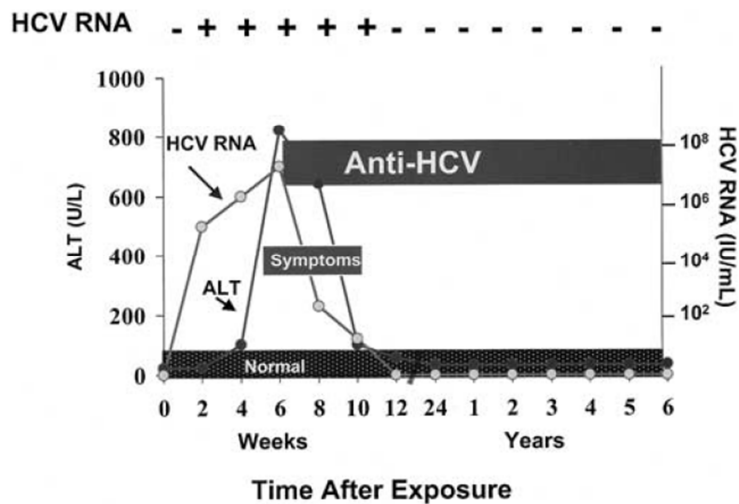


Abbildung 1.1. Verlauf von Viruslast (HCV RNA) und ALT sowie Antikörpernachweis im Tierversuch über 6 Jahre nach Infektion (Quelle: Hoofnagle, 2002).

Der Krankheitsverlauf beim Menschen entspricht in etwa den Erkenntnissen der Tierforschung. Nach einer Inkubationszeit von wenigen Wochen zeigen sich ein ALT Anstieg und unter Umständen Symptome der akuten Hepatitis C. Zu den ersten Symptomen zählen Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Myalgie, Fiber und Schmerzen im Bereich der Leber und in seltenen Fällen Ikterus (Maheshwari *et al*, 2008). Die akute Hepatitis C wird aufgrund der unspezifischen Symptome nur selten erkannt. Wie bereits erwähnt, ist die spontane Ausheilungsrate gering und der Übergang zur chronischen Hepatitis C häufig. Empirisch konnte ein Vorteil einer frühen Therapiedurchführung bei Patienten, die im Durchschnitt zwei Monate vor Therapiebeginn mit Hepatitis C infiziert wurden, gezeigt werden. Unter 24-wöchiger Monotherapie mit Interferon alpha 2b mit einer Dosis von 1,5 µg/kg Körpergewicht zeigte sich bei Patienten, die dank einer hohen Compliance nach Therapieschema behandelt wurden, am Ende der Behandlungszeit eine Viruslast unter der Nachweisgrenze (*end-of-treatment response*, EOT) von 94 % und ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (*sustained virological response*, SVR), d.h., eine nicht nachweisbare Viruslast 24 Wochen nach Therapieende, von 89 % (Wiegand *et al*, 2006). Daher wird laut deutscher Leitlinie (Sarrazin *et al*, 2010) eine frühe Monotherapie mit Interferon oder pegyliertem Interferon empfohlen.

Auch nach dem Übergang zur chronischen Hepatitis C bleibt die Infektion symptomarm. Bei den möglichen Symptomen handelt es sich um Ikterus (71 %), grippeähnliche Symptome (64 %), dunklen Urin und hellen Stuhl (36 %), Übelkeit und Erbrechen (36 %) und Leberschmerzen (26 %) (Maheshwari *et al*, 2008). Prognosen über den natürlichen Verlauf der Hepatitis C sind auf Grund des variablen Krankheitsverlaufs nur bedingt möglich und die

entsprechenden empirischen Erkenntnisse sind stark abhängig vom Untersuchungsdesign und der Stichprobe (Seeff, 2002). Die mit der Infektion einhergehende Leberfibrose zeigt einen linearen Verlauf über die Erkrankungsdauer und endet durchschnittlich nach einer Erkrankungsdauer von 30 Jahren in einer Leberzirrhose. Die Fibroseprogression ist dabei sehr variabel und normalverteilt. Eine auf der Geschwindigkeit der Fibroseprogression basierende Unterteilung der Patienten in drei Gruppen wurde vorgeschlagen (Poynard *et al*, 1997). So zeigen 33 % der Patienten eine Progression zur Zirrhose in weniger als 20 Jahren und 31% der Patienten werden innerhalb der nächsten 50 Jahre keine Zirrhose entwickeln. Dabei neigen ältere Patienten (>50 Jahre) zu einer schnelleren Progression (Poynard *et al*, 1997).

Hepatitis C ist außerdem nach der Hepatitis B der zweitwichtigste Faktor, der zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (*hepatocellular carcinoma*, HCC) führt. Es wird angenommen (Perz *et al*, 2006), dass sich das HCC aus der Leberzirrhose heraus entwickelt; einige Befunde (Di Bisceglie, 1997) sprechen aber auch für einen direkten kanzerogenen Effekt des Hepatitis C Virus. Eine individuelle Vorhersage zur Entstehungswahrscheinlichkeit des HCC ist derzeit nicht möglich, von einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit durch den Konsum von Alkohol kann aber ausgegangen werden. Im Durchschnitt entwickeln 7 % der Infizierten im Laufe der Erkrankung ein HCC. Die Wahrscheinlichkeit nach einer über fünf Jahre bestehenden Infektion liegt bereits bei 5 % (Di Bisceglie, 1997).

Neben direkten leberbezogenen Symptomen findet sich auch eine Vielzahl von extrahepatischen Manifestationen. Extrahepatische Manifestationen, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit einer Hepatitis C Infektion als gesichert gilt (Sarrazin *et al*, 2010), wurden in Tabelle 1.2 zusammengefasst. Eine Vielzahl weiterer extrahepatischer Manifestationen gelten als bekannt, für die ein kausaler Zusammenhang mit HCV Infektion aber nicht als gesichert angenommen werden kann. Dazu gehören endokrine Manifestationen wie autoimmune Schilddrüsenerkrankung (insbesondere Hashimoto-Thyreoiditis) und Wachstumshormon-Insuffizienz, rheumatische Manifestationen wie rheumatoide Gelenkbeschwerden und Sicca-Syndrom, hämatologische Manifestationen wie idiopathische Thrombozytopenie, autoimmun-hämolytische Anämie, dermatologische Manifestationen wie palpable Purpura, Porphyria cutanea tarda, Lichen planus und Pruritus, sowie sonstige Manifestationen wie subklinische kognitive Störungen, psychomotorische Verlangsamung, Myopathie, Kardiomyopathie/Myokarditis, idiopathische Pulmonalfibrose, sowie Schilddrüsen- und Prostatakarzinom. Nachgewiesen ist allerdings ein Zusammenhang der häufig vorkommenden Kryoglobulinämie mit einer Vielzahl von klinischen und biologischen

extrahepatischen Manifestationen. Bei diesen Symptomen handelt es sich beispielsweise um Arthralgie, arterielle Hypertension, Purpura und Vaskulitiden (Cacoub *et al*, 1999).

Tabelle 1.2

*Extrahepatische Manifestationen der Hepatitis C, deren kausaler Zusammenhang mit der HCV Infektion als gesichert angenommen werden kann (Quelle: Sarrazin *et al*, 2010).*

Betroffenes Organ-System / Formenkreis	Manifestation
<i>Endokriner Formenkreis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinresistenz / Diabetes mellitus
<i>Rheumatischer Formenkreis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Gemischte Kryoglobulinämie • Kryoglobulinämische Vaskulitis • Periphere Neuropathie • Membrano-proliferative Glomerulonephritis (GN) • Membranöse GN • Rheumafaktor Positivität
<i>Hämatologischer Formenkreis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphoproliferative Erkrankungen / Non-Hodgkin-Lymphome • Monoklonale Gammopathie
<i>Sonstiges</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Einschränkung der Leistungsfähigkeit (Müdigkeit, Abgeschlagenheit) • Depressive Symptome

1.4 Diagnose der HCV Infektion

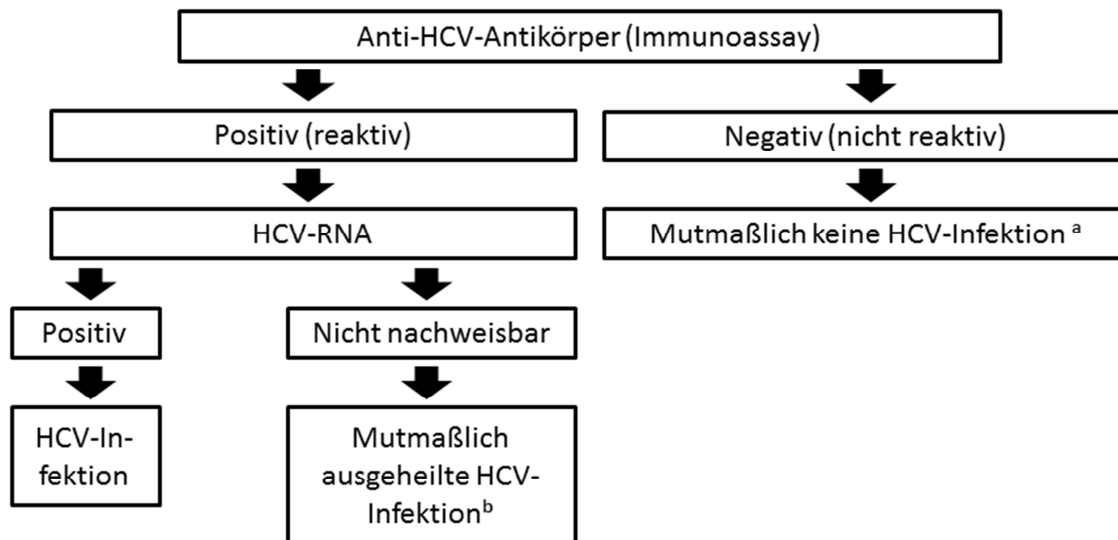
Bei Patienten mit erhöhten Transaminasen sowie klinischen Zeichen von chronischen Lebererkrankungen bzw. beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren wie beispielsweise dem Empfangen von Blutprodukten vor 1992, Drogenkonsum, oder einer Partnerschaft mit HCV Infizierten sollte nach Leitlinie (Sarrazin *et al*, 2010) eine HCV-Diagnostik durchgeführt werden.

Erste labortechnische Untersuchung ist dabei ein anti-HCV Immunoassay zum Nachweis von HCV-Antikörpern. Problematisch bei dieser Diagnose ist, dass HCV Antikörper erst Monate nach der Infektion nachgewiesen werden können. Ein direkter Virusnachweis durch einen HCV-RNA Nachweis ist bereits zu einem früheren Zeitpunkt

möglich und daher bei akuter HCV Infektion indiziert (Major *et al*, 1999). Bei einem negativen Ergebnis des anti-HCV Immunoassay kann von einer Richtigkeit des Ergebnisses in 95 % der Fälle ausgegangen werden. Bei positivem Testergebnis besteht jedoch lediglich ein positiv prädiktiver Wert von weniger als 20 %. Grund dafür ist die niedrige Prävalenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung. Daher sollte, wie in Abbildung 1.2 dargestellt, nach positivem Anti-HCV Test im Folgenden zur Bestätigung des Befundes ein Test zum direkten Virusnachweis und zur Bestimmung der viralen Last mittels HCV-RNA Amplifikation (Nachweisgrenze mindestens 50 IU HCV RNA/ml) vorgenommen werden (Sarrazin *et al*, 2010).

Die Bestimmung der viralen Last mittels HCV-RNA Amplifikation zeigt im Vergleich zwischen verschiedenen Laboren eine unterschiedliche Sensitivität und Spezifität. Diese Diagnoseungenauigkeit ist seit Anfang der 90 Jahre bekannt und trotz der Einführung zweier WHO HCV-RNA Standards besteht dieses Problem weiterhin (Hnatyszyn, 2005; Sarrazin *et al*, 2010). Folglich sollte therapiebegleitend zur Überprüfung des Therapieansprechens stets derselbe molekulare Test verwendet werden (Reddy *et al*, 2001).

Zur Therapieplanung ist des Weiteren die Bestimmung des Hepatitis C Genotyps von Bedeutung. Dabei ist der Genotyp ein wichtiger Faktor, um den Therapieerfolg unter Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin (siehe unten) vorherzusagen. So ist die Ansprechrate auf Kombinationstherapie bei Genotyp 2 und 3 im Vergleich zur Ansprechrate bei Genotyp 1 mehrfach erhöht (Hnatyszyn, 2005).



^a Bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion, immunkompromittierte Patienten und Kindern HCV-infizierter Mütter während der ersten 18 Monate nach der Geburt ist zusätzlich HCV RNA zu bestimmen.

^b In diesen Fällen kann ein Immunoblot unspezifische Reaktivitäten im Immunoassay aufdecken. Eine Wiederholung des HCV-RNA-Nachweises ist innerhalb der nächsten 6- 12 Monaten zu empfehlen.

Abbildung 1.2. Diagnoseschema zur Feststellung einer HCV Infektion (Quelle: Sarrazin *et al*, 2010).

1.5 Therapie der HCV Infektion

Auf Grund der oben beschriebenen Symptome und Komplikationen der akuten und chronischen Hepatitis C und der damit verbunden erhöhten Morbidität und Mortalität sollte eine medikamentöse Therapie stets in Erwägung gezogen werden. Vor Beginn einer solchen antiviralen Therapie sollten allerdings Nutzen, Kosten und Kontraindikationen abgeklärt und mit den Patienten besprochen werden (Sarrazin *et al*, 2010). Ein zügiger Beginn der Therapie ist zu empfehlen, da sich sowohl ein hohes Lebensalter als auch eine lange Erkrankungsdauer negativ auf den Therapieerfolg auswirken (Poynard *et al*, 1998).

1.5.1 Interferon alpha

Bereits bevor das Hepatitis C Virus als Ursache von Leberentzündungen (Hepatitis) und der damit verbundenen Erhöhung der ALT identifiziert wurde, kam Interferon im Rahmen der medikamentösen Therapie von non A und non B Hepatitis zum Einsatz. An einer kleinen

Stichprobe von zehn Probanden wurde eine Normalisierung der ALT im Therapieverlauf beobachtet. Nach Absetzen der Therapie stiegen die ALT allerdings wieder auf ähnliche Werte wie vor der Therapie an (Hoofnagle *et al.*, 1986; Cheng *et al.*, 2001). Nach Identifizierung des Hepatitis C Virus 1989 konnte dann gezeigt werden, dass Hepatitis C erfolgreich mit Interferon (IFN) alpha behandelt werden kann (Houghton, 2009). Allerdings zeigte sich in einer großen Anzahl von Fällen nach Beendigung der Therapie ein Rückfall (Davis *et al.*, 1989; Di Bisceglie *et al.*, 1989).

Bei dem anfänglich für die Therapie der Hepatitis C verwendeten medikamentösen Interferon alpha handelt es sich um ein Glykoprotein, welches ebenfalls einen Bestandteil der körpereigenen Abwehr gegen Virusinfekte, Tumore, Parasiten und Bakterien darstellt. Interferone sind Cytokine, die für die Koordination einzelner körpereigener Abwehrmechanismen gegen verschiedenste schädliche Einflüsse mitverantwortlich sind. Sie werden als körpereigenes Gewebshormon vorwiegend von Leukozyten, Monoblasten und Fibroblasten gebildet (Fensterl & Sen, 2009).

Erstmals berichteten Isaacs und Lindenmann 1957 von einem bis dato unbekanntem Makromolekül, welches von einer Influenza-infizierten Zelle produziert wurde. Dieses Makromolekül war in der Lage, die Virusvermehrung innerhalb der infizierten Zellen zu verhindern (eng. *interfere*), daher der Name Interferon (Isaacs & Lindenmann, 1957). Interferone haben noch weitere Funktionen: Sie aktivieren Immunzellen, wie z.B. T-Killerzellen und Makrophagen, sie vermehren die Bildung von auf der Zelloberfläche präsentierten Antigenen, wodurch die Erkennung durch T-Lymphozyten erleichtert wird, und sie verbessern die Fähigkeit nicht-infizierter Zellen, neue Virusinfektionen abzuwehren (Isaacs & Lindenmann, 1957).

Bei der interferonbasierten Therapie der HCV Infektion wird die pegylierte Form des Interferons alpha (PegIFN) verwendet. Dabei handelt es sich um ein Interferon, welches mit einem Polyethylenglycol (PEG)-Polymer verbunden wird. Es wurden zwei Arten von pegylierten Interferonen mit unterschiedlichen pharmakologischen und chemischen Eigenschaften entwickelt und untersucht (PegIFN alpha 2a und PegIFN alpha 2b). Bei PegIFN alpha 2a wird Interferon mit einem 40 kD großen verzweigten Polyethylenglycol pegyliert. Bei PegIFN alpha 2b hingegen wird Interferon mit einem 12 kD großen linearen Polyethylenglycol pegyliert (Bosques-Padilla *et al.*, 2003). Durch die daraus resultierende Größenzunahme des Moleküls wird die Halbwertszeit aufgrund einer verringerten Clearance erhöht, ohne dabei die biologische Aktivität des Moleküls zu vermindern. Durch die Pegylierung ist somit bei PegIFN alpha 2a und PegIFN alpha 2b eine wöchentliche

Verabreichung des Medikaments möglich. Hingegen müssen nicht pegylierte Interferone aufgrund der geringeren Halbwertszeit dreimal wöchentlich verabreicht werden (Di Bisceglie *et al*, 1989; Lindsay *et al*, 2001; Sarrazin *et al*, 2010). Auch bezüglich des Therapieerfolges zeigt sich ein klarer klinischer Vorteil der pegylierten Interferonformen im Vergleich zur nicht pegylierten Form. Dieser Vorteil besteht sowohl in einem besseren virologischen Ansprechen (EOT) als auch einer erhöhten Rate des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) (Lindsay *et al*, 2001).

1.5.2 Ribavirin

Ribavirin wurde in den siebziger Jahren erstmals synthetisiert und seine Bedeutung in der Behandlung von RNA- und DNA-Viren wurde umgehend erkannt. Ribavirin ist eine Prodrug, die erst durch die Verstoffwechslung in einen aktiven Wirkstoff umgewandelt wird. Der Metabolit des Ribavirin ähnelt Purin-Nukleosiden und ist somit ein Nukleosid-Analogon (Abbildung 1.3). Bei Ribavirin handelt es sich chemisch um 1-β-D-Ribofuanosyl-1-2-4-Triazol-3-Carboxamid. Wie andere Nukleosidinhibitoren wird Ribavirin schnell an 5' Hydroxylgruppen in Mono-, Di- und Triphosphat phosphoriliert. Der hauptsächlich intrazellulär zu findende Metabolit ist das Ribavirin 5'-Triphosphat (RTP), ein Guanosin-Analogon, welches antivirale Eigenschaften besitzt (Feld & Hoofnagle, 2005; Homma, Jayewardene, Gambertoglio, & Aweeka, 1999).

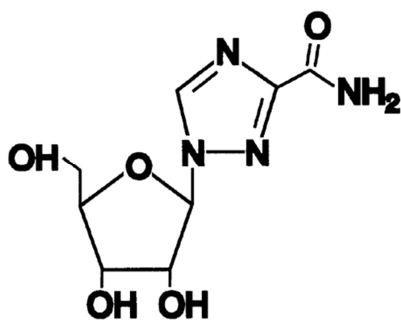


Abbildung 1.3. Strukturformel Ribavirin.

Den ersten zugelassenen Einsatz fand Ribavirin auf dem US Markt bei der Behandlung von Respiratorischen-Synzytial-Viren bei Kindern (Feld & Hoofnagle, 2005). Ribavirin wurde ebenfalls experimentell als Monotherapie bei Hepatitis C Infektionen eingesetzt. Bei Ribavirin-Monotherapie zeigte sich unter Therapie eine Verbesserung bezogen auf die Serum-

ALT Werte bei circa der Hälfte der behandelten Patienten. Dahingegen konnte selbst bei Verlängerung der Therapie auf bis zu 24 Monate keine Reduktion der viralen Last nachgewiesen werden (Di Bisceglie *et al*, 1995; Hoofnagle *et al*, 1996; Fried *et al*, 2008).

Die Wirkungsweise von Ribavirin ist bis zum heutigen Tag nicht abschließend geklärt. Derzeit werden mehrere verschiedene Mechanismen zu Erklärung der antiviralen Eigenschaften von Ribavirin postuliert (Crotty *et al*, 2002). Zum einen konnte in vitro und in Zellkulturen nachgewiesen werden, dass Ribavirin Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) inhibiert und somit zum Abfall der intrazellulären Guanotin-Triphosphat (GTP)-Konzentration führt. Der intrazelluläre Abfall der GTP-Konzentration führt vermutlich zu einer Abnahme der Virusvermehrung, indem die virale Proteinbiosynthese abgeschwächt und die RNA Replikation des viralen Genoms reduziert wird (Streeter *et al*, 1973). Eine Vielzahl von Studien stellt allerdings diesen Wirkungsmechanismus als primären antiviralen Mechanismus in Frage. So zeigten beispielsweise Wray *et al*. (Wray *et al*, 1985) in einer Zellkulturstudie, dass sich die GTP-Werte nur bis zu einer Ribavirindosis von 25 μM reduzieren. Seine volle antivirale Wirkung zeigt Ribavirin aber erst bei höheren Dosierungen. Es werden daher weitere Wirkmechanismen angenommen, wie zum Beispiel die immunmodulierenden Eigenschaften von Ribavirin. In T-Lymphozyten wird die Zytokinantwort des Typen 1 (Interleukin (IL)-2, IFN- γ , Tumornekrosefaktor (TNF)- α) durch Ribavirin verstärkt, die Zytokinantwort von Typ 2 (IL-4, IL-5, IL-10) wird hingegen inhibiert. Dieser immunmodulatorische Prozess findet sowohl auf Ebene der Proteine als auch der mRNA-Expression statt (Tam *et al*, 1999).

Ribavirin wirkt ebenfalls als RNA-Virus-Mutagen, was als Hauptwirkungsmechanismus diskutiert wird (Crotty *et al*, 2002). Als Erklärungsmodell wird herangezogen, dass es sich speziell bei RNA-Viren um eine Quasispezies handelt, welche sich durch eine große, durch Mutationen verursachte genetische Diversität auszeichnet (Crotty *et al*, 2000). Einerseits benötigt das Virus eine hohe Mutationsrate, andererseits führt eine zu hohe Mutationsrate aber zu einer starken Akkumulation von genetischen Fehlern und in der Folge zu einem Untergang des Virus (*error catastrophe*). Ein zusätzliches Auftreten von Mutationen in der Virus RNA führt folglich früh zum Untergang des Virus (Domingo & Holland, 1997). Ribavirin-Triphosphat ist ein Struktur analogon von Adenosin-(ATP) und Guanotin-Triphosphat (GTP) und wird dadurch von virusspezifischen Polymerasen bei der Virusreplikation als solches in der viralen RNA eingebaut. Die daraus folgende Mutation reicht aus, um das Virus zu einem genetischen Meltdown zu bringen (Holland *et al*, 1990).

Das Nebenwirkungsspektrum von Ribavirin ist breit und aufgrund der teratogenen Wirkung ist eine begleitende Kontrazeption vorgeschrieben. Ausführlich wird das Nebenwirkungsspektrum bei der Kombinationstherapie von Ribavirin und pegyliertem Interferon diskutiert.

1.5.3 Kombinationstherapie von Interferon und Ribavirin

Die nächste wichtige Entwicklung in der medikamentösen Therapie der Hepatitis C war die Einführung einer Kombinationstherapie aus Interferon und Ribavirin. Zahlreiche Studien zeigten eine Überlegenheit der Kombinationstherapie bezüglich Kriterien wie SVR, operationalisiert als Virus-RNA 24 Wochen nach Therapieende unter der Nachweisgrenze, sowie einer Verbesserung der histologischen Leberbefunde, operationalisiert als Verringerung der Entzündung. Die Gründe für das verbesserte Ansprechen unter Kombinationstherapie sind nicht abschließend geklärt. Studien zur Monotherapie zeigten keinen Abfall der Viruslast bei der Gabe von Ribavirin und eine Verbesserung der ALT-Werte bei nur etwa der Hälfte der Patienten (Hoofnagle *et al*, 1996); nach Absetzen einer Interferontherapie zeigte sich ein erneuter Anstieg der ALT und der Viruslast (Di Bisceglie *et al*, 1989).

Eine differenzierte Untersuchung der medikamentösen Therapiemöglichkeiten von Fried *et al*. verglich drei Therapieregimes miteinander (Fried *et al*, 2002). In Gruppe 1 wurde PegIFN alpha 2a mit einem Placebo, in Gruppe 2 Interferon alpha 2b mit Ribavirin und in Gruppe 3 PegIFN alpha 2a mit Ribavirin verabreicht. Es zeigte sich bezogen auf die EOT response, operationalisiert als Virus-RNA unter Nachweisgrenze bei Beendigung der in diesem Fall 48 Wochen andauernden Therapie, ein Vorteil für die Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin. Speziell ergab sich für diese Gruppe eine Ansprechrate von 69 %, die damit ein besseres Ansprechen aufwies als sowohl die Kombinationstherapie aus nicht pegyliertem Interferon und Ribavirin mit einer Ansprechrate von 52 %, als auch die Monotherapie aus pegyliertem Interferon und Placebo mit einer Ansprechrate von 59 %.

Bezogen auf die SVR unterschieden sich alle Gruppen voneinander. Der schlechteste Therapieerfolg zeigte sich in der Gruppe mit Monotherapie (PegIFN alpha 2a) mit einer Ansprechrate von 29 %. Das beste Ergebnis zeigte sich unter der Kombinationstherapie aus PegIFN alpha 2a und Ribavirin mit einer Ansprechrate von 56 %. Die Ansprechrate der Gruppe, in der nicht pegyliertes Interferon alpha 2b mit Ribavirin verabreicht wurde, lag mit

44 % zwischen den Ergebnissen, die für die beiden anderen Gruppen beobachtet wurden. Zeigten die Patienten eine „early virological response“, operationalisiert als negative HCV RNA oder Abfall größer 2-log der HCV RNA zu Therapiewoche 12, konnte eine SVR in 75 % der Fälle nachgewiesen werden (Ferenci *et al*, 2005).

In der Studie von Fried *et al*. (Fried *et al*, 2002) wurden ebenfalls prognostische Faktoren für das Therapieansprechen untersucht. Es zeigte sich ein besseres Ansprechen auf Therapie bei den Hepatitis C Virus Genotypen 2 und 3 im Vergleich mit den Genotypen 1 und 4. Bereits bei der medikamentösen Therapie vor Einführung der Kombinationstherapie wurde ein schlechteres Therapieansprechen bei unterschiedlichen Genotypen beobachtet (Okada *et al*, 1992). Insbesondere Patienten mit HCV Genotyp 1 profitieren von der Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon im Vergleich zur Monotherapie oder zur Kombinationstherapie mit nicht pegyliertem Interferon (Fried *et al*, 2002).

In mehreren randomisierten Studien (Lindsay *et al*, 2001; Fried *et al*, 2002; Rumi *et al*, 2010) konnte, bezogen auf virologisches Ansprechen und SVR, ein Vorteil von PegIFN alpha 2a in Kombination mit Ribavirin gegenüber PegIFN alpha 2b mit Ribavirin festgestellt werden. Eine neuere Studie an einer koreanischen Population hingegen konnte keinen solchen Vorteil für PegIFN alpha 2a ermitteln (Jin *et al*, 2013). Der kontrovers diskutierte Vorteil für PegIFN alpha 2a hätte seinen Abschluss in der IDEAL Studie finden sollen (McHutchison *et al*, 2009). Diese war die erste groß angelegte randomisierte Studie, in der die beiden Interferonarten direkt verglichen wurden. In dieser Studie wurden 3,070 therapie-naive Patienten mit HCV Infektion des Genotyps 1 randomisiert den Versuchsbedingungen zugeordnet. Die Teilnehmer der Studie wurden in die Gruppen PegIFN alpha 2b in Standarddosis (1,5 µg pro Kilogramm Körpergewicht), PegIFN alpha 2b in niedriger Dosis (1 µg pro Kilogramm Körpergewicht) oder PegIFN alpha 2a (180 µg pro Woche) eingeteilt. Unter Therapie wurden bezogen auf das virologische Ansprechen prozentual geringe, aber dennoch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden. So zeigten sich für PegIFN alpha 2a bezogen auf das Therapieansprechen verglichen mit PegIFN alpha 2b in Standarddosis leichte Vorteile in Woche 12, 24 und 48 (EOT). Bezogen auf den für einen Therapieerfolg entscheidenden Faktor SVR zeigte sich jedoch kein statistisch bedeutsamer Unterschied (McHutchison *et al*, 2009).

Antonio Craxi (Craxì, 2010) verglich mehrere große Studien, unter anderem die deutsche PRACTICE Studie, die italienische PROBE Studie und die bereits oben erwähnte amerikanische IDEAL Studie, bezüglich des klinischen Vorteils von PegIFN alpha 2a miteinander. Alle Studien mit Ausnahme der IDEAL Studie zeigten einen Vorteil von PegIFN

alpha 2a gegenüber PegIFN alpha 2b. Ein klarer Grund für diesen klinischen Vorteil in den meisten Kohortenstudien konnte nicht gefunden werden. Es wird allerdings diskutiert, ob populations- und dosisabhängige Faktoren nicht eine wichtigere Rolle spielen als die Art des verabreichten PegIFN.

Ein großer Nachteil der Kombinationstherapie mit PegIFN und Ribavirin im Vergleich zu Monotherapie mit Interferon alpha 2a zeigt sich im stärker ausgeprägten Nebenwirkungsspektrum (siehe unten). Zudem können die oben erwähnten Erfolgsraten bei der medikamentösen Kombinationstherapie durch pegyliertes Interferon und Ribavirin nur bei einer leitliniengerechten Therapie erreicht werden. Bei einem verfrühten Abbrechen der Therapie zeigt sich lediglich eine SVR Rate von 12 %. Wird die Therapie hingegen mit reduzierter Dosis fortgesetzt, zeigen sich immerhin noch SVR-Raten von 65 % (Ferenci *et al.*, 2001).

1.5.4 Therapieschema

Für die Behandlung von Hepatitis C zugelassene Medikamente sind in Tabelle 1.3 zusammengefasst.

Tabelle 1.3.

Liste der für die Therapie von HCV Infektionen zugelassenen Medikamente und deren Dosierung (Stand: 07.04.2009, Quelle: Sarrazin et al., 2010).

Substanz	Zugelassene Dosierung
Alpha Interferone	
pegyliertes Interferon alpha 2a (Pegasys®)	180 µg 1 × pro Woche
pegyliertes Interferon alpha 2b (PEG-Intron®)	1,5 µg/kg Körpergewicht 1 × pro Woche
Interferon alpha 2a (Roferon®)	3 bis 4,5 Mio I.E. 3 × pro Woche
Interferon alpha 2b (Intron A®)	3Mio I.E. 3 × pro Woche
Ribavirin	
Ribavirin (Copegus®)	800 bis 1,200 mg aufgeteilt auf 2 Tagesdosen in Kombination mit PEG-Interferon oder Standardinterferon alpha
Ribavirin (Rebetol®)	600 bis 1,400 mg aufgeteilt auf 2 Tagesdosen in Kombination mit PEG-Interferon oder Standardinterferon alpha

1.5.4.1 Dosis PegIFN alpha

Die Dosierungen von PegIFN alpha 2a und PegIFN alpha 2b (vgl. Tabelle 3) unterscheiden sich aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Eigenschaften. Beide Medikamente werden einmal pro Woche eingenommen. Die Dosierung von PegIFN alpha 2a beträgt fix 180 µg, die Dosierung von PegIFN alpha 2b ist gewichtsadaptiert und beträgt 1,5 µg pro kg Körpergewicht (Sarrazin *et al*, 2010).

Bezogen auf Interferon alpha 2a konnte bei Monotherapie nachgewiesen werden, dass die pegylierte Form der nicht pegylierten Form überlegen ist. Ein Vergleich der Dosierungen von 45, 90, 180 und 270 µg ergab eine Empfehlung der 180 µg Dosis. Diese Dosierung war den übrigen Dosierungen im virologischen und biochemischen Ansprechen zum Ende der Behandlung nach 48 Wochen sowie in einer follow-up Untersuchung nach 72 Wochen überlegen. Niedrigere Dosierungen resultierten in schlechteren Ansprechraten, eine Dosis von 270 µg resultierte hingegen in keiner weiteren Verbesserung der Ansprechraten, aber in einem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen (Reddy *et al*, 2001).

Bei der Kombinationstherapie aus Ribavirin und PegIFN alpha 2a an einer schwer zu behandelnden Patientengruppe mit einem Körpergewicht über 85 kg, einer Viruslast über 800.000 IU/mL und einer Infektion mit dem Hepatitis C Virus des Genotyps 1 konnte ein leichter Vorteil von hohen (240 µg) Interferon Dosen gegenüber niedrigeren Dosen (180 µg) gezeigt werden. Des Weiteren wurden hohe (1,600 mg/Tag) und niedrige (1,200 mg/Tag) Ribavirindosen verabreicht. Das virologische Ansprechen nach 48 wöchiger Therapie zeigte keinen klaren Vorteil von hohen Dosen von Interferon bzw. Ribavirin. Nur die Gruppe, in der zugleich niedrige Dosen beider Medikamente verabreicht wurden, schnitt numerisch schlechter ab; dies wurde allerdings nicht inferenzstatistisch belegt. Bezogen auf die SVR zeigt sich deskriptiv ein Vorteil von hohen Dosen beider Medikamente, ein statistisch signifikanter Unterschied wurde allerdings nur für die Gruppe mit geringer Dosis beider Medikamente berichtet. Demgegenüber werden aber auch die am stärksten ausgeprägten Nebenwirkungen in der Gruppe mit hoher Dosis beider Medikamente berichtet (Fried *et al*, 2008).

1.5.4.2 Dosis Ribavirin

Bei der Dosierung von Ribavirin ist der HCV Genotyp zu beachten. In einer randomisierten Studie von Hadziyannis et al. wurden neben einer PegIFN alpha 2a Dosis von 180 µg pro Woche zusätzlich entweder 800 mg Ribavirin pro Tag, oder gewichtsadaptiert entweder 1,000 mg pro Tag bei einem Körpergewicht unter 75 kg bzw. 1,200 mg pro Tag bei einem Körpergewicht über 75 kg verabreicht. Analysen für Patienten mit Genotyp 1, Genotyp 2 und Genotyp 3 zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Es wurde ein Vorteil bezogen auf die SVR bei einer hohen bzw. gewichtsadaptierten Dosierung gegenüber niedriger Dosierung bei Genotyp 1 festgestellt. Bei Genotyp 2 und 3 zeigte sich hingegen kein Vorteil einer hohen Dosierung im Vergleich zu der Gruppe mit einer niedrigen, vom Gewicht des Patienten unabhängigen Dosis von 800 mg pro Woche (Hadziyannis et al., 2004).

In der Studie von Jacobson et al. zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Den Patienten wurde ebenfalls entweder eine niedrige fixe Dosis von 800 mg pro Tag verabreicht oder eine gewichtsadaptierte Dosis von entweder 800 mg (< 65 kg), 1,000 mg (65 bis 85 kg), 1,200 mg (85 bis 105 kg) oder 1,400 mg pro Tag (105 bis 125 kg Körpergewicht). Diese Ribavirindosierung erfolgte jeweils in Kombination mit PegIFN alpha 2b mit einer Dosierung von 1,5 µg pro kg pro Woche. Hier zeigte sich bei Patienten mit Genotyp 1 ein Vorteil bezüglich der SVR für die gewichtsadaptierte Dosierung von Ribavirin gegenüber der fixen geringen Dosierung. Der Vorteil wurde bei zunehmendem Gewicht der Patienten ausgeprägter. Bei Patienten mit einer HCV Infektion des Genotyps 2 oder 3 hingegen zeigte sich lediglich ein Trend zu einer verbesserten SVR bei gewichtadaptierter Dosierung (Jacobson *et al*, 2007).

In einer kleinen in Österreich durchgeführten Studie wurden die Genotypen 2 und 3 separat betrachtet. Um Dosiseffekte von Ribavirin zu untersuchen, wurden einer Gruppe mit hoher Dosierung 800 mg Ribavirin pro Tag verabreicht, einer Gruppe mit niedriger Dosierung dagegen nur 400 mg. In dieser Studie zeigten sich keine Vorteile einer höheren Dosierung bei Patienten mit Genotyp 3. Auf Grund der sehr geringen Fallzahl von Genotyp 2 Patienten ließ sich anhand dieser Studie kein klarer Rückschluss über die optimale Ribavirin-Dosierung bei HCV Infektion vom Genotyp 2 ziehen; rein numerisch zeigte sich in dieser Gruppe ein minimaler Vorteil von hoher Dosierung bezüglich der SVR (Ferenci *et al*, 2008a). Weitere Ergebnisse legen allerdings durchaus auch eine verbesserte SVR bei gewichtsadaptierter verglichen mit fixer Dosierung von Ribavirin bei HCV Infektion vom Genotyp 2/3 nahe (Shiffman *et al*, 2006).

Zusammengefasst wird aufgrund der nur geringfügig stärker ausgeprägten Nebenwirkungen bei höherer bzw. gewichtsadaptierter Dosierung (Jacobson *et al*, 2007) deshalb auch im Fall einer Genotyp 2/3 Infektion die gewichtsadaptierte Dosierung von Ribavirin empfohlen. Einschränkend sollte aber gerade bei Genotyp 2/3 beim Auftreten von Nebenwirkungen die Ribavirindosis folglich auch großzügiger reduziert werden als bei HCV Infektionen vom Genotyp 1 (Sarrazin *et al*, 2010). Bei solchen Infektionen des HCV Genotyp 1 ist der Erhalt der Ribavirindosis für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. So wirken sich eine Reduktion der Dosierung, eine Einnahmepause oder ein frühzeitiges Abbrechen der Therapie stark auf die SVR aus. Da Ribavirin-assoziierte Nebenwirkungen wie z.B. starker Hb-Abfall häufiger auftreten als Interferon-assoziierte Nebenwirkungen, wird die Ribavirindosis unter Therapie häufiger modifiziert als die Interferondosis (43 % vs. 27 %) (Reddy *et al*, 2007). Es wird empfohlen, bei einer Reduktion der Ribavirindosis und einer Therapielänge von 48 Wochen die kumulative Dosis von 60 % bzw. 80 % (je nach Studie) nicht zu unterschreiten. Ein Unterschreiten dieser Grenzwerte führt, ebenso wie ein verfrühtes Therapieende, zu einer Erhöhung des Rückfallrisikos. Bei Patienten mit raschem virologischen Ansprechen ist aber selbst eine Reduktion unter 60 % der kumulativen Dosierung Ribavirin nicht mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer SVR assoziiert (McHutchison *et al*, 2002; Reddy *et al*, 2007).

Bezogen auf die Einzeldosis von Ribavirin zeigt sich in der Regel ein Vorteil einer hohen Dosierung von 1,000 oder 1,200 mg pro Tag gegenüber 800 mg pro Tag. Eine Dosierung von 15 mg pro kg Körpergewicht sollte allerdings nicht überschritten werden. So zeigen sich bei Dosierungen von unter 15 mg pro kg Körpergewicht lediglich in 7,5 % der Fälle Ribavirin-assoziierte Anämien, bei Dosierungen über 15 mg pro kg Körpergewicht zeigen sich dagegen in 20 % der Fälle Anämien. Da Ribavirin für den Therapieerfolg von großer Bedeutung ist, sollte wenn notwendig die Ribavirindosis kleinschrittig (200 mg) reduziert werden (Snoeck *et al*, 2006). Die Messung der Ribavirinkonzentration im Patientenblut ist zwar möglich, aber nicht standardisiert. Ein allgemeingültiger Zielwirkungsspiegel steht nicht zur Verfügung (Sarrazin *et al*, 2010). Laut Leitlinie wird generell eine Dosierung von Ribavirin von 15 mg pro kg Körpergewicht bei Genotyp 1 und 4-6 und von 12-15 mg pro kg Körpergewicht bei Genotyp 2 und 3 empfohlen.

1.5.4.3 Therapielänge

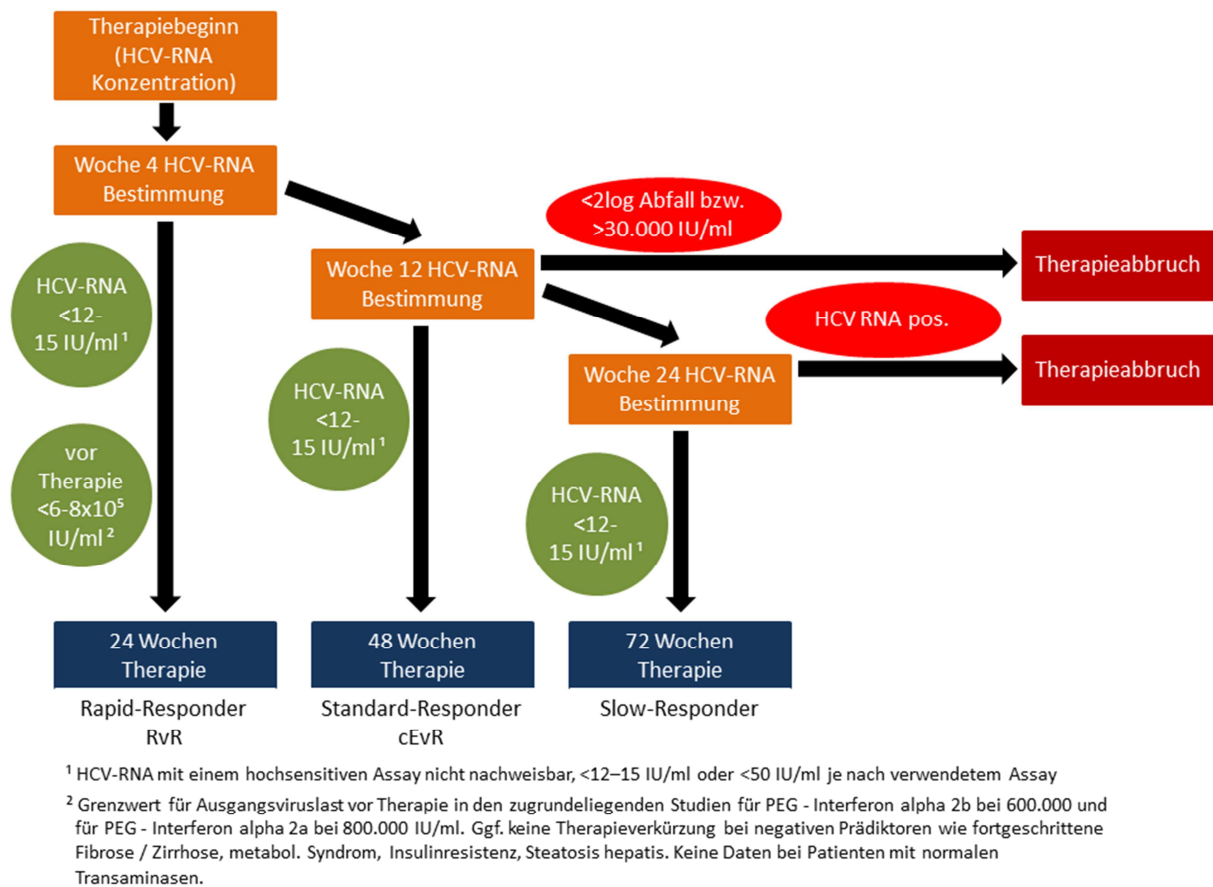


Abbildung 1.4. Therapieschema für die Ersttherapie von chronischen HCV-Infektionen des Genotyps 1. Quelle: Leitlinien zu Behandlung der Hepatitis C 2010 (Sarrazin *et al*, 2010).

Genotyp 1/4. In Abbildung 1.4 ist das leitliniengerechte Therapieschema für Erstbehandlungen von chronischen HCV Infektionen des Genotyps 1 veranschaulicht. Die Abbruchregeln zur Therapie von HCV Infektionen des Genotyps 4 entsprechen denen des Genotyps 1 (Sarrazin *et al*, 2010). Die vorgeschlagene Behandlungsdauer richtet sich dabei nach der Geschwindigkeit des Therapieansprechens; es wird hierbei unterschieden zwischen Patienten mit schnellem Ansprechen (Rapid Responder), normalem Ansprechen (Standard Responder) und langsamem Ansprechen (Slow Responder).

Die Standardtherapie mit einer Dauer von 48 Wochen sollte bei Patienten mit normalem Ansprechen, definiert als Abfall der HCV-RNA Konzentration unter die Nachweisgrenze (je nach verwendetem Assay <math><12-15</math> bzw. 50 IU/ml) bis zur Woche 12, durchgeführt werden (Berg *et al*, 2006; Sánchez-Tapias *et al*, 2006; Sarrazin *et al*, 2010).

Bei raschem virologischem Ansprechen, definiert als nicht nachweisbare HCV-RNA (<math><50</math> IU/ml) zur vierten Therapiewoche, und einer niedrigen viralen Ausgangslast (je nach

Veröffentlichung < 600,000-800,000 IU/ml) wird laut Leitlinie eine verkürzte Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen (Sarrazin *et al*, 2010). Mehrere Studien konnten klar zeigen, dass eine solche Verkürzung der Therapie ausschließlich dann sinnvoll ist, wenn bei niedriger viraler Ausgangslast ein rasches virologisches Ansprechen erreicht wird. Werden diese Voraussetzungen nicht erfüllt, zeigen sich bedeutend schlechtere Therapieergebnisse bezogen auf die SVR verglichen zur Standardtherapiedauer von 48 Wochen (Zeuzem *et al*, 2006; Ferenci *et al*, 2008b).

Patienten mit langsamem Therapieansprechen werden definiert durch einen Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 log₁₀-Stufen nach 12 Wochen Therapie, aber noch nachweisbarer HCV-RNA und einer folgenden Negativierung mit einem sensitiven Assay (je nach verwendetem Assay < 12-15 bzw. 50 IU/ml) bis Woche 24 (Sarrazin *et al*, 2010). Für diese Patientengruppe zeigt sich ein größerer Therapieerfolg bei einer Verlängerung der Therapie auf 72 Wochen (Berg *et al*, 2006). Sanchez-Tapias *et al*. (Sánchez-Tapias *et al*, 2006) konnten sogar einen Vorteil einer Therapieverlängerung auf 72 Wochen bei nachweisbarer Viruslast zur Woche 4 unter Therapie nachweisen. Laut Leitlinie wird folglich eine Verlängerung der Therapie bei langsamem virologischen Ansprechen befürwortet (Sarrazin *et al*, 2010).

Ob und zu welchem Zeitpunkt die Therapie abgebrochen werden sollte, weil keine Verbesserung des Therapieansprechens mit Weiterführung der Therapie assoziiert ist, wird widersprüchlich diskutiert. Davis *et al*. (Davis *et al*, 2003) schlagen beispielsweise einen Therapieabbruch nach Woche 12 vor, falls die virale Last unter Therapie verglichen zur Ausgangslast nicht um 2 log₁₀ Stufen gesunken ist. Ein Weiterführen der Therapie würde zu keiner nennenswerten Verbesserung der SVR führen. Hingegen zeigten Berg *et al*. (Berg *et al*, 2006) eine signifikante Verbesserung der SVR bei einer Therapieverlängerung auf 72 Wochen. Diese Verbesserung zeigt sich allerdings nur bei Patienten mit Genotyp 1 Infektion und einem langsamen virologischem Ansprechen, definiert als HCV RNA positiv zu Woche 12 aber negativ zur Woche 24.

Genotyp 2/3. Die Ansprechraten bei Infektionen mit Hepatitis des Genotyps 2/3 sind höher als bei Genotyp 1/4. So zeigt sich, verglichen zu HCV Infektionen mit Genotyp 1, nach Kombinationstherapie zur Therapiewoche 12 eine signifikant höhere Rate von frühem virologischen Ansprechen (definiert als Abfall um mehr als 2 log₁₀-Stufen zu Woche 12) (Davis *et al*, 2003). Zeigt sich hingegen kein frühes virologisches Ansprechen, ist die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften virologischen Ansprechens mit 0-3 % äußerst gering,

daher wird dann zum Abbruch der Therapie geraten. Sollte der HCV Virus auch nach 24wöchiger Therapie noch nachweisbar sein, sollte die Therapie ebenfalls abgebrochen werden (Davis *et al*, 2003; Sarrazin *et al*, 2010).

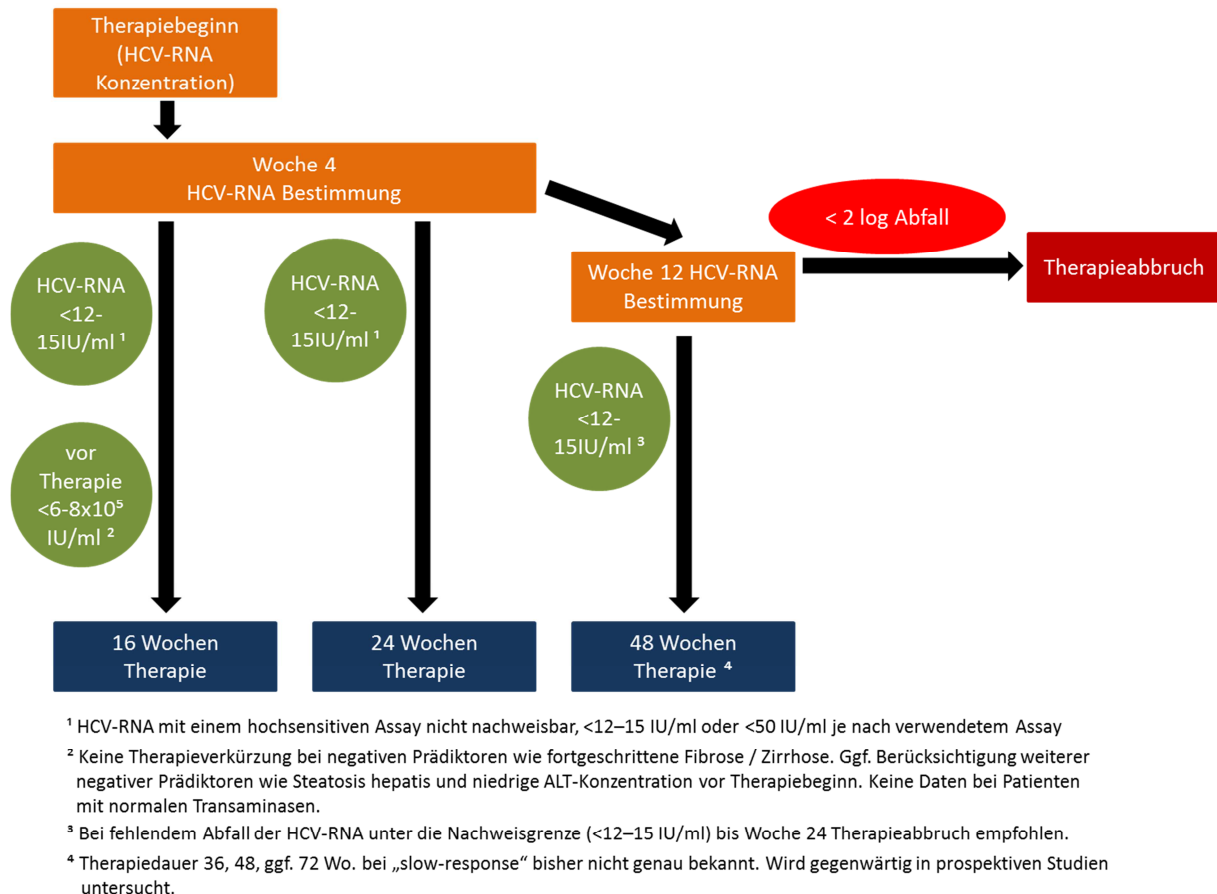


Abbildung 1.5. Therapieschema für die Ersttherapie von chronischen HCV-Infektionen des Genotyps 2/3. Quelle: Leitlinien zu Behandlung der Hepatitis C 2010 (Sarrazin *et al*, 2010).

Die ursprüngliche Therapiedauer von 48 Wochen mit Kombinationstherapie zeigte keinen bedeutsamen Vorteil zu einer Therapielänge von 24 Wochen. Dabei wurden bei Infektionen des Genotyps 2 verglichen mit Genotyp 3 höhere SVR-Raten erreicht. Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist die virale Last. Hier zeigten Patienten mit geringer viraler Ausgangslast erwartungsgemäß einen besseren Therapieerfolg als Patienten mit hoher viraler Ausgangslast (Zeuzem *et al*, 2004).

Eine weitere Reduktion der Therapielänge von 24 auf 16 Wochen zeigte hingegen ein deutlich schlechteres Therapieansprechen. So waren die Relapseraten in der Gruppe mit 16wöchiger Therapie deutlich höher als in der Gruppe mit 24wöchiger Therapie (31 % versus

18 %). Lediglich bei Patienten mit sehr geringer viraler Last (< 400.000 IU/ml zeigte sich kein Unterschied zwischen der 16wöchigen und der 24wöchigen antiviralen Therapie (Shiffman *et al*, 2007c). Daher wird generell eine Therapie von 24 Wochen empfohlen. Lediglich bei Patienten mit geringer viraler Ausgangslast, in diesem Fall definiert als < 800.000 IU/ml, und raschem virologischen Ansprechen kann eine verkürzte Therapiedauer von 16 Wochen in Erwägung gezogen werden. Neben raschem virologischen Ansprechen sind als weitere günstige prädiktive Faktoren das Vorliegen einer lediglich milden Fibrose und eine Infektion des Genotyps 2 für eine Therapieverkürzung wünschenswert (Zeuzem *et al*, 2004; Andriulli *et al*, 2006; Sarrazin *et al*, 2010).

Leitliniengerecht wird eine Verlängerung der Therapie (siehe Abbildung 1.5) empfohlen, wenn zur Woche 12 der Therapie der Abfall der viralen Last größer als 2 log-Stufen ist. Bei höherer viraler Last sollte die Therapie abgebrochen werden (Sarrazin *et al*, 2010). Eine Verlängerung der Therapie auf 48 Wochen kann derzeit nicht auf ausreichende empirische Belege gestützt werden. Es gibt im Gegenteil Hinweise darauf, dass selbst bei ungünstigen prädiktiven Faktoren wie hoher Fibrose und hoher Ausgangsviruslast eine Verlängerung der Therapie nicht zu einem besseren Therapieergebnis führt (Hadziyannis *et al*, 2004).

1.5.4.4 Unerwünschte Nebenwirkungen

Tabelle 1.4

Prozentuales Auftreten von Nebenwirkungen (>20 %) bei der Therapie chronischer HCV Infektionen mit PegIFN alpha 2 , verglichen mit IFN alpha 2b (Quelle: Russo & Fried, 2003).

	<i>Nebenwirkungen (in %)</i>	
	<i>PegIFN alpha 2a</i>	<i>Interferon alpha 2b</i>
Müdigkeit	54	55
Kopfschmerzen	47	52
Fieber	43	56
Muskelschmerzen	42	50
Rigor	24	35
Schlaflosigkeit	37	39
Übelkeit	29	33
Alopezie	28	34
Reizbarkeit	24	28
Arthralgie	27	25
Anorexia	21	22
Dermatitis	21	18
Depression	22	30

Tabelle 1.4 zeigt die häufigsten Nebenwirkungen (wahrscheinlicher als 20 %) separat für Therapien mit PegIFN alpha 2a und Interferon 2b. Bei Einführung des pegylierten Interferons in Kombinationstherapie mit Ribavirin (cf. Tabelle 1.5) zeigte sich ein generell sehr ähnliches Nebenwirkungsspektrum wie bei nicht pegyliertem Interferon alpha 2b mit Ribavirin. Es konnte allerdings ein leichter Anstieg der grippeähnlichen Symptome (Fieber, Muskelschmerz und Rigor), welche zu den häufigsten auftretenden Nebenwirkungen der Kombinationstherapie zählen, sowie von gastrotintestinalen Störungen (Übelkeit, Diarrhoe und Gewichtsverlust) bei Therapie mit pegyliertem Interferon nachgewiesen werden. Glücklicherweise bessern sich die eben beschriebenen Symptome im Regelfall nach dem ersten Monat der medikamentösen Therapie.

Tabelle 1.5

Prozentuales Auftreten von Nebenwirkungen (>20 %) bei der Therapie chronischer HCV Infektionen mit PegIFN alpha 2a und Ribavirin, verglichen mit IFN alpha 2b und Ribavirin (Quelle: Russo & Fried, 2003).

	<i>Nebenwirkungen (in %)</i>	
	<i>PegIFN alpha 2a und Ribavirin</i>	<i>Interferon alpha 2b und Ribavirin</i>
Müdigkeit	64	60
Kopfschmerzen	62	58
Fieber	46	33
Muskelschmerzen	56	50
Rigor	48	41
Schlaflosigkeit	40	41
Übelkeit	43	33
Alopezie	36	32
Reizbarkeit	35	34
Arthralgie	34	28
Anorexia	32	27
Gewichtsverlust	29	20
Depression	31	34
Injektionsreaktionen	58	36
Injektionsassoziierte Entzündung	25	18

Außer einer symptomatischen Therapie und nach Leitlinie einer Therapie mit Paracetamol bei grippeähnlichen Symptomen ist in der Regel kein Eingriff in die leitliniengerechte Therapie angezeigt (Fried, 2002). Hauptgründe für Dosismodifikationen oder eines Therapieabbruches sind die im Folgenden beschriebenen Blutbildveränderungen wie Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie.

Unter Kombinationstherapie besteht der häufigste Grund für eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch aufgrund von Blutbildveränderungen in der *Anämie*. Bei einer Monotherapie mit Interferon alpha stehen hingegen die Leukopenie und die Thrombozytopenie im Vordergrund. Sowohl das Standardinterferon als auch die pegylierte Form, besonders in Kombination mit Ribavirin, werden mit einer schnellen Suppression der Hämatopoese in Verbindung gebracht. Interferon unterdrückt die Invitroproliferation und Differenzierung von humanen pluripotenten hämatopoetischen Vorläuferzellen mit folgender Erhöhung der Retikulozytenzahlen (De Franceschi *et al*, 2000; Peck–Radosavljevic *et al*, 2002).

Zusätzlich zeigt sich in unterschiedlicher Ausprägung bei fast allen behandelten Patienten eine *hämolytische Anämie*. Ribavirin wird als Grund für die hämolytische Anämie angesehen, die durch eine herabgesetzte Abwehr gegen Antioxidantien und oxidativen Schaden der roten Blutzellen entsteht. Dies führt zur extravaskulären Hämolyse durch das reticuloendotheliale System. Ribavirin wird von den Erythrozyten aufgenommen und zu Ribavirintriphosphat umgewandelt. Da Erythrozyten nicht in der Lage sind, Ribavirintriphosphat abzubauen oder aus der Zelle zu transportieren, erhöht sich die Ribavirintriphosphatkonzentration gegenüber dem Plasma um das 60fache (De Franceschi *et al*, 2000; Peck–Radosavljevic *et al*, 2002).

Nach Leitlinie wird bei einem Abfall des Hämoglobinspiegels auf unter 10 g/dl eine möglichst schrittweise Reduktion der Ribavirindosis um 200 mg empfohlen. Um eine Dosisreduktion oder einen Abbruch der Therapie aufgrund von Anämie zu vermeiden, ist auch eine Gabe von Erythropoetin möglich. Ziel ist dabei die Erhaltung eines hohen Ribavirinspiegels, in der Hoffnung, die mit Dosisreduktion und Therapieabbruch assoziierten niedrigen Ansprechraten zu vermeiden. Eine Steigerung der SVR konnte aber bisher unter Erythropoetingabe nicht nachgewiesen werden (Shiffman *et al*, 2007b).

Die *Thrombozytopenie* ist eine häufige Komplikation von chronischen Lebererkrankungen, zu denen selbstverständlich auch die HCV Infektion gerechnet wird. Eine niedrige Konzentration von Thrombozyten ist dabei ein Indikator für eine fortgeschrittene Beeinträchtigung der Leberfunktion, beispielweise bei fortgeschrittener Zirrhose (Bashour *et al*, 2000). Gründe für die Thrombozytopenie bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sind vielfältig.

Zu den bekannten Faktoren zählen portale Hypertension und Hypersplenismus (McCormick & Murphy, 2000), eine verminderte Thrombopoetinproduktion in Abhängigkeit des Fibrosegrades der Leber (Adinolfi *et al*, 2001), sowie virusbedingte Knochenmarksuppression und Zerstörung der Thrombozyten aufgrund von autoimmunen

Prozessen (Olariu *et al*, 2010). Zusätzlich nimmt die Thrombozytenkonzentration unter Interferontherapie um 10-50 % ab. Dabei inhibiert Interferon die cytoplasmatische Reifung und Produktion von Blutplättchen der Megakaryozyten (Yamane *et al*, 2008). Ein Abfall der Thrombozytenkonzentration findet sich bereits 24 Stunden nach Therapiebeginn mit pegyliertem Interferon (Peck-Radosavljevic *et al*, 1998). Dennoch ist das Auftreten von thrombozytopenieassoziierten Blutungen unter Kombinationstherapie selten. Bei Fällen, in denen die Thrombozytenkonzentration unter 30,000 bis 50,000 Zellen/mm³ fällt, sollte eine Dosisreduktion oder der Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden (Russo & Fried, 2003; Sarrazin *et al*, 2010). Um einen starken Abfall der Thrombozytenkonzentration zu vermeiden, können Thrombopoetinagonisten verabreicht werden, welche allerdings für diese Indikation bisher nicht zugelassen sind (Sarrazin *et al*, 2010).

Sowohl unter Interferon-Monotherapie als auch unter Kombinationstherapie aus Interferon bzw. pegyliertem Interferon und Ribavirin zeigt sich typischerweise auch eine *Leukopenie*. Relevante Blutbildveränderungen finden sich besonders bei neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten (Russo & Fried, 2003). Neutropenien treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Therapien mit pegyliertem Interferon verglichen mit Standardinterferon auf und sind insbesondere bei Interferon-Monotherapie ein häufiger Grund für eine Dosisreduktion. Unter Therapie zeigt sich in den ersten Wochen der Therapie ein rapider Abfall der neutrophilen Granulozyten. Nach wenigen Wochen stabilisieren sich die Neutrophilenzahlen auf einem erniedrigten Niveau, welches unter Therapie größtenteils unverändert bleibt und sich nach Beendigung der Therapie schnell wieder normalisiert (Fried, 2002).

Eine genauere Darstellung der Effekte von Interferon und Ribavirin findet sich in der Untersuchung von Peck–Radosavljevic *et al*. (Peck–Radosavljevic *et al*, 2002). In dieser Studie wurde den Patienten initial eine hohe Dosis (9-10 Megaunits, MU) Interferon alpha verabreicht. Blutproben wurden vor und 24 Stunden nach Injektion auf Blutbildveränderungen untersucht. Nach 7 Tagen wurde eine Interferon-Monotherapie mit Interferon (Dosis von 5 MU IFN alpha 2b/ Tag) oder PegIFN alpha 2a (Dosis von 180 µg/ Woche) für 21 Tage durchgeführt. An Tag 22 begann die Kombinationstherapie aus Ribavirin und pegyliertem oder Standardinterferon bis zum Tag 49, an dem die letzte Blutprobe entnommen wurde.

Bei Interferon-Monotherapie mit pegyliertem oder Standardinterferon zeigte sich ein signifikanter Abfall der Leukozyten. Der Abfall von neutrophilen Granulozyten war größer als der Abfall von Lymphozyten. Dabei war die Ausprägung dieses Abfalls größer bei

Patienten, die pegyliertes Interferon im Vergleich zu Standardinterferon verabreicht bekamen. Monozyten, sowie basophile und eosinophile Granulozyten wurden in dieser Studie nicht erfasst. Bei der an Tag 22 der Studie beginnenden zusätzlichen Verabreichung von Ribavirin zeigte sich keine weitere Blutbildveränderung bezogen auf die Leukozyten für den Vergleich von Mono- und Kombinationstherapie (Peck–Radosavljevic *et al*, 2002).

Infektionen, die unter Therapie auftreten und mit einem starken Abfall der Leukozyten in Verbindung gebracht werden, sind äußerst selten. Dies wurde anhand von Patienten untersucht, die trotz Abfall der neutrophilen Granulozyten weiterhin nach Therapieschema behandelt wurden. Eine retrospektive Auswertung der entsprechenden Daten ergab einen Abfall der neutrophilen Granulozyten um 34,1 % bei Patienten ohne Infektionen unter Therapie und einen Abfall um 33,7 % bei Patienten mit Infektionen unter Therapie. Der prozentuale Abfall der Lymphozyten war in der Gruppe mit Infektionen also sogar geringer als in der Gruppe ohne Infektionen unter Therapie. Somit konnte kein Zusammenhang zwischen dem Abfall von Lymphozyten bzw. neutrophilen Granulozyten und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Infekts nachgewiesen werden (Soza *et al*, 2002). Laut Leitlinie wird deshalb empfohlen, unter Therapie ähnlich wie in der Onkologie niedrige Leukozyten bis 1000/ μ l und Neutrophilenzahlen bis 500/ μ l zu tolerieren (Sarrazin *et al*, 2010). Für die Wirksamkeit von Granulozyten-Wachstumsfaktoren unter Kombinationstherapie gibt es bislang keine klinischen Belege (Sarrazin *et al*, 2010).

1.5.4.5 Kontraindikationen

Kontraindikationen für eine Therapie mit Interferon und Ribavirin ergeben sich aus dem spezifischen Nebenwirkungsspektrum der entsprechenden Wirkstoffe. So fördert die Kombinationstherapie wie bereits beschrieben das Entstehen von Anämien, Neutropenien und Thrombozytopenien. Folglich sollte bei anämischen Patienten oder Patienten mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie (< 50.000/ μ l) oder Leukozytopenie (< 1.500/ μ l) vor Therapiebeginn die Indikation zur Therapie zurückhaltend gestellt werden (Sarrazin *et al*, 2010). Weitere in den Leitlinien aufgeführte Kontraindikationen sind

- Schwere Zytopenie
- Malignom mit ungünstiger Prognose
- Schwerwiegende / symptomatische kardiopulmonale Erkrankungen

- Schwere aktive Autoimmunerkrankungen
- Schwangerschaft, Stillen
- Kinder < 3 Jahre
- Aktueller Alkoholabusus
- Unkontrollierter Drogenabusus
- Unbehandelte schwere psychiatrische Erkrankungen
- Akute Suizidalität
- Schwere akute und chronische neurologische Erkrankung

Bezüglich der als Kontraindikation aufgeführten *Schwangerschaft und Stillzeit* zeigt sich im Tierversuch ein widersprüchliches Bild. Frühe Arbeiten von Ferm, Willhite und Kilham, 1978 (Ferm *et al*, 1978) wiesen die teratogene Wirkung von Ribavirin im Tierversuch nach. Als Versuchstiere dienten sowohl Hamster als auch Ratten. Beide Tierarten zeigten den größten teratogenen Effekt bei oraler Verabreichungsform, was vermuten lässt, dass ein teratogenes Agens durch Biotransformation im gastrointestinalen Trakt bzw. in der Leber entsteht. Bei Hamstern zeigten sich bereits bei geringer oraler Dosierung (2,5 und 3,75 mg/kg) Fehlbildungen der Extremitäten, Augen und des Gehirns. Ratten zeigten erst bei 10fach höherer Dosierung Fehlbildungen, die sich zumeist auf den Kopf beschränkten (Ferm *et al*, 1978). Weitere Studien an Mäusen bestätigen die gefundenen Ergebnisse und zeigen weiterhin, dass bereits eine einfache Ribavirininjektion eine teratogene Wirkung hat. Es zeigte sich außerdem, dass die Fehlbildungen mit einer Erhöhung der Dosis zunehmen und alle knöchernen Strukturen betreffen können (Kochhar *et al*, 1980). Im Gegensatz dazu zeigten sich allerdings im Versuch mit Pavianen, denen während verschiedener Gestationsperioden Ribavirindosen von 60 oder 120 mg/kg pro Tag verabreicht wurden, keine Auffälligkeiten des Nachwuchses (Johnson, 1990).

Mit Hilfe des Ribavirin-Schwangerschaftsregisters wurden 49 Frauen gefunden, welche ihr Kind ausgetragen haben und die im zeitlichen Zusammenhang mit der Schwangerschaft mit Ribavirin behandelt wurden. Dabei zeigten sich in drei Fällen Geburtsfehler. Dabei handelte es sich um einen Herzfehler in Form eines Ventrikelseptumdefekts mit einer Zyste des vierten Ventrikels, einen Torticollis und ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizit. Trotz der kleinen Stichprobe schließen die Autoren daher auf einen teratogenen Effekt von Ribavirin bei Menschen (Roberts *et al*, 2010). Folglich ist aufgrund der teratogenen Wirkung der Therapie der Ausschluss einer Schwangerschaft und eine sichere Kontrazeption Pflicht.

Bei Eintritt einer Schwangerschaft unter Ribavirintherapie sollte ein Schwangerschaftsabbruch erwogen werden (Sarrazin *et al*, 2010).

Hinsichtlich der Gabe von Interferon zeigte sich bei schwangeren Rhesusaffen nach 20 bis 500facher Dosierung verglichen mit der therapeutischen Dosierung beim Menschen eine erhöhte Abortrate (Polifka & Friedman, 2003). Kaninchen zeigten aber bei einer 17-170 oder 17-200fachen parenteralen Dosierung im Vergleich zur therapeutischen Dosierung beim Menschen keine teratogenen Effekte. Auch intramuskuläre Injektionen des 20–200fachen der Therapiedosis beim Menschen zeigten bei schwangeren Mäusen keinen teratogenen Effekt. Lediglich in Einzelfällen wird von Frauen berichtet, die während des ersten Trimenon mit Interferon behandelt wurden. In den über 20 bekannten Fällen konnte keine teratogene Wirkung von Interferon alpha nachgewiesen werden (Polifka & Friedman, 2003). Bei Beginn einer Interferon alpha Monotherapie sollte dennoch eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden und eine sichere Kontrazeption gewährleistet sein. Sollte nach Beginn der Therapie eine Schwangerschaft auftreten, so ist die Therapie zu beenden. Ein Schwangerschaftsabbruch ist nicht indiziert (Sarrazin *et al*, 2010).

Soziale Faktoren wie Compliance, soziale Integration oder Genussgewohnheiten sind ebenso wie *relevante Begleiterkrankungen* (z.B. koronare Herzerkrankungen, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, hämatologische Systemerkrankungen oder Hämoglobinopathien) vor Therapiebeginn abzuklären. Bei weiteren abklärungsbedürftigen extrahepatischen Erkrankungen handelt es sich beispielsweise um neurologische, psychiatrische, dermatologische und ophthalmologische Erkrankungen (Sarrazin *et al*, 2010).

Autoimmunerkrankungen können im Rahmen einer immunmodulatorischen Interferontherapie aktiviert werden. In seltenen Fällen ist das kombinierte Vorliegen einer Virushepatitis und einer autoimmunen Hepatitis denkbar. An einen solchen Fall sollte gedacht werden, falls sich sowohl stark erhöhte Autoantikörper-Titer (ANA, SMA, LKM, SLA/LP) und gleichzeitig eine erhöhte IgG Konzentration zeigt. Beim derzeitigen Stand der Dinge wird bei der eben beschriebenen Antikörperkonstellation von einer Interferontherapie abgeraten. Eine immunsuppressive Therapie wäre bei angenommener autoimmuner Hepatitis die Therapie der Wahl. Doch auch bei der Virushepatitis zeigt sich ein niedrigtitriger Autoantikörperanstieg (z.B. ANA, SMA); somit gestaltet sich die Abgrenzung zwischen autoimmuner Hepatitis und Virushepatitis als schwierig. Die Indikation zur Interferontherapie bei bekannter Autoimmunerkrankung wird insgesamt zurückhaltend gestellt, weil unter Interferontherapie eine Autoimmunerkrankung induziert oder exazerbiert werden kann (Sarrazin *et al*, 2010).

Patienten mit Hepatitis C Infektionen zeigen eine *Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen* auf unterschiedlichsten Ebenen. Die Beeinträchtigungen finden sich besonders in den Bereichen Aufmerksamkeit, höhere kognitive Funktionen, Lernen und Gedächtnis. Eine große Anzahl von Hepatitis C Patienten zeigt pathologische Ergebnisse bei Tests, in denen geteilte Aufmerksamkeit abverlangt wird. Mit Hilfe der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie konnte ein verringertes Bindungsvermögen von Dopamin- und Serotonintransportern verglichen zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Diese Beeinträchtigung des dopaminergen und serotonergen Systems erklärt auch das erhöhte Auftreten von *Depressionen* und *Angststörungen* (Weissenborn *et al*, 2006).

Im Allgemeinen ist eine psychiatrische Begleiterkrankung aber keine Kontraindikation für die Kombinationstherapie. So zeigte sich bei Patienten mit affektiven Störungen, Schizophrenie oder Persönlichkeitsstörungen unter Therapie mit Interferon und Ribavirin, gemessen mit der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, keine höhere Depressionsausprägung verglichen zur Kontrollgruppe ohne psychiatrische Begleiterkrankung. Lediglich vor Therapie konnten niedrigere Depressionsausprägungen bei psychisch gesunden Patienten gezeigt werden. Unter Therapie nahm aber die depressive Verstimmung bei Gesunden verstärkt zu und fand sich auf dem Niveau der psychisch vorerkrankten Patienten (Weissenborn *et al*, 2006).

Patienten während und nach Interferon alpha Therapie zeigen gehäuft psychiatrische Symptome wie Irritiertheit und Depression, in Verbindung mit einem verminderten Konzentrationsvermögen, einem Verlust von Motivation, Schlafproblemen und verminderter Libido. In Einzelfällen wurden Suizide beobachtet, die auf eine interferoninduzierte Depression zurückgeführt werden. Die neuropsychiatrischen Nebenwirkungen beschränken sich dabei nicht nur auf den Zeitraum der Therapie, sondern sollten auch nach Beendigung der Therapie noch beobachtet werden (Schaefer *et al*, 2002). Beim Auftreten einer Depression unter Therapie sollten Serotonin-Reuptake-Inhibitoren zum Einsatz kommen, um eine Weiterführung der Kombinationstherapie mit Ribavirin und Interferon zu ermöglichen (Schaefer *et al*, 2002; Sarrazin *et al*, 2010).

1.6 Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den sogenannten prädiktiven Faktoren, die einen Therapieerfolg vorhersagen können. Therapieerfolg kann auf verschiedene Arten definiert werden, wobei die SVR (keine nachweisbare Viruslast 6 Monate nach Therapieende) eines der wichtigsten Definitionsmerkmale darstellt. Andere Faktoren wie schnelles Ansprechen auf die Therapie oder die EOT werden aber ebenfalls als Kriterien für den Therapieerfolg betrachtet. Im Folgenden soll ein Überblick über Studien gegeben werden, die sich mit der Identifikation von prädiktiven Faktoren und der Vorhersage des Therapieerfolges bei Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin befassen. Obgleich sich die Ergebnisse dieser Studien zum Teil stark voneinander unterscheiden, wurden dennoch einige Faktoren in beinahe allen Studien als prädiktiv identifiziert.

1.6.1 Genotyp, Alter und Viruslast

Zu den am besten belegten Faktoren zählen der Genotyp, das Alter des Patienten und die Höhe der Viruslast vor Therapiebeginn (Foster *et al*, 2007; Itoh *et al*, 2011; Sarrazin *et al*, 2011). So zeigt sich generell ein besseres Therapieansprechen für Patienten mit HCV Infektionen des *Genotyps* 2 und 3 verglichen mit HCV Infektionen des Genotyps 1 und 4 (Poynard *et al*, 1998; Ferenci *et al*, 2005; Foster *et al*, 2007; Ferrara *et al*, 2009; Kim *et al*, 2012b).

Bezüglich des *Alters* zeigen junge Patienten ein besseres Ansprechen auf die medikamentöse Kombinationstherapie als Ältere. So zeigte sich ein besseres Therapieansprechen von Patienten unter 40 Jahren verglichen mit Patienten über 40 Jahren (Weich *et al*, 2011). Andere Autoren konnten ebenfalls entsprechende Ergebnisse nachweisen; die arbiträre Definition von Patienten < 40 Jahren als jüngere Gruppe und Patienten > 40 Jahre als ältere Gruppe ist dabei allerdings nicht bindend (Poynard *et al*, 1998; Foster *et al*, 2007; Shirakawa *et al*, 2008; Ferrara *et al*, 2009; Izumi *et al*, 2010; Itoh *et al*, 2011; Kim *et al*, 2012b).

Patienten mit geringerer *Viruslast vor Therapie* zeigen bessere Ansprechraten und eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer SVR. Wie beim Alter ist die Quantifizierung von hoher und niedriger Ausgangslast dabei allerdings uneinheitlich. Einige

Studien schlagen vor, Werte von < 800.000 Viruskopien IU/ml als Kriterium einer niedrigen Viruslast und Werte von > 800.000 Viruskopien IU/ml als Kriterium einer hohen Viruslast zu verwenden (Foster *et al*, 2007; Kim *et al*, 2012b). In der Arbeit von Poynard *et al*. wurden dagegen Patienten mit einer viralen Last von > 2 Millionen Viruskopien IU/ml einer Gruppe mit hoher und < 2 Millionen Kopien einer Gruppe mit niedriger viraler Last zugeordnet (Poynard *et al*, 1998). Trotz diesem höheren Grenzwert fand sich auch in dieser Studie ein größerer Therapieerfolg bei Patienten mit niedriger Viruslast. Weitere Arbeiten mit sehr variablen Definitionen von hoher und niedriger Viruslast weisen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen niedriger Viruslast und gutem Therapieansprechen nach (Itoh *et al*, 2011).

1.6.2 Schnelles Therapieansprechen

Das *schnelle Therapieansprechen* ist ebenfalls ein prädiktiver Faktor für den Therapieerfolg. So zeigte sich bei Patienten mit frühem virologischen Ansprechen, definiert als HCV RNA zur Woche 12 unter Therapie negativ oder Abnahme > 2 log₁₀ Stufen, ein klarer Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit des HCV RNA Abfalls und der Wahrscheinlichkeit, nach Therapie eine SVR zu erreichen (Ferrara *et al*, 2009). Umgekehrt stellt das Nichterreichen eines frühen virologischen Ansprechens zur Therapiewoche 12 einen negativen prädiktiven Faktor dar (Ferenci *et al*, 2005).

1.6.3 Laborwerte

1.6.3.1 Leberenzyme: Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und Alanin-Aminotransferase (ALT)

Besonders Leberenzyme werden von vielen Autoren als Prädiktoren für einen Therapieerfolg herangezogen. Hierbei spielen die Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und die Alanin-Aminotransferase (ALT, früher GPT) eine bedeutende Rolle.

Patienten mit hohen Ausgangswerten des vor allem in Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse, Milz und Dünndarm vorkommenden Enzyms *GGT* zeigen eine schlechtere Prognose. Somit wird ein hoher *GGT* Wert unter anderem als Prädiktor für ein fehlendes Therapieansprechen gewertet (Akuta *et al.*, 2007; Weich *et al.*, 2011). Die Arbeit von Akuta *et al.* zeigt, dass ein *GGT* Wert unter 109 UI/l sowohl als positiver prädiktiver Faktor für schnelles virologisches Ansprechen als auch für eine *SVR* gelten kann. Weitere Arbeiten bestätigen den Zusammenhang zwischen *GGT* Werten und Therapieerfolg (Izumi *et al.*, 2010).

Im Gegensatz zu *GGT* gelten *ALT* Werte zu Therapiebeginn nicht als verlässlicher Prädiktor für einen Therapieerfolg. So unterschieden sich Patienten mit normalem und erhöhtem *ALT* nicht in wichtigen Endpunkten wie *EOT* und *SVR*. Allerdings zeigte eine weitere Unterteilung der Patienten mit erhöhten *ALT* Ausgangswerten in eine Gruppe mit Patienten mit rapidem *ALT* Abfall (*ALT* Werte von bis zu 1,5fachem Normwert zu Woche 4) und einer Gruppe ohne rapiden *ALT* Abfall bessere Therapieerfolge bezüglich der *SVR* bei den Patienten mit rapidem *ALT* Abfall. Somit kann diesen Ergebnissen zufolge der frühe *ALT* Abfall als prädiktiver Faktor genutzt werden (Kim *et al.*, 2012b). Andere Arbeiten konnten jedoch keine Verbindung zwischen der *ALT* Normalisierung und dem Therapieerfolg feststellen (Poynard *et al.*, 1998). Somit ist die Forschungslage bezüglich des prädiktiven Werts des Enzyms *ALT* uneinheitlich.

1.6.3.2 Zelluläre Blutbestandteile: Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin (Hb)

Auch die *Leukozytenzahlen* wurden von verschiedenen Studien als prädiktiver Faktor identifiziert. So zeigten sich hohe Leukozytenzahlen ($> 4500/\mu\text{l}$) bei Patienten mit schnellem virologischen Ansprechen und *SVR* verglichen zu Patienten mit niedrigeren Leukozytenzahlen (Akuta *et al.*, 2007). Andere Studien fanden in einer Patientengruppe mit *SVR* höhere Leukozytenzahlen als in einer Gruppe ohne *SVR*. Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei der Analyse der Anzahl neutrophiler Granulozyten beobachtet werden.

Bezüglich der *Thrombozyten* wurde nur in sehr wenigen Studien ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Thrombozytenkonzentration und *SVR* gefunden, wobei Patienten mit hoher Thrombozytenkonzentration mit höherer Wahrscheinlichkeit eine *SVR* zeigen als Patienten mit niedriger Konzentration (Shirakawa *et al.*, 2008; Itoh *et al.*, 2011). Eine

allgemeine Abnahme der Thrombozyten unter Therapie ist allerdings wie bereits beschrieben gut dokumentiert (Fried, 2002; Schmid et al., 2005).

Bei Patienten, die unter Kombinationstherapie eine SVR erreichten, zeigten sich vereinzelt auch höhere *Hämoglobin* (Hb)-Ausgangswerte als bei Patienten, die keine SVR erreichten (Itoh *et al*, 2011). Dieser Zusammenhang wurde allerdings nur in wenigen Studien aufgezeigt und kann deshalb nicht als starker Prädiktor gewertet werden. Wie bereits beschrieben, ist die Anämie aber eine bekannte Nebenwirkung der Kombinationstherapie. Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Wirkstoffspiegels und dem Hb-Abfall bzw. dem Vorliegen einer Anämie. Folglich konnte demnach gezeigt werden, dass Patienten, die unter Therapie eine Anämie entwickelten, einen besseren Therapieerfolg erreichen als Patienten ohne Anämie (Ferrara *et al*, 2009; McHutchison *et al*, 2009).

1.6.4 Geschlecht und Körpergewicht

In einigen wenigen Arbeiten wird das *Geschlecht* als prädiktiver Faktor angesehen. Darunter sprechen einige Arbeiten Personen männlichen Geschlechts eine höhere Wahrscheinlichkeit zu, eine SVR zu erreichen als Personen weiblichen Geschlechts (Akuta *et al*, 2007; Itoh *et al*, 2011). Andere Arbeiten kommen aber zu gegenteiligen Ergebnissen und belegen bezogen auf den Therapieerfolg bei Kombinationstherapie einen Vorteil von Frauen gegenüber Männern (Poynard *et al*, 1998; Manns *et al*, 2001; Foster *et al*, 2007). Manns' Arbeit zeigte allerdings in einem zweiten Analyseschritt, dass nach Bereinigung in Bezug auf das *Körpergewicht* der Therapieerfolg für Frauen nicht mehr nachzuweisen war. Somit war der größere Therapieerfolg bei Frauen wahrscheinlich auf das geringere durchschnittliche Körpergewicht von Frauen im Vergleich zu Männern zurückzuführen. Tatsächlich zeigt sich bezogen auf das Körpergewicht bei Patienten mit hohem *Body Mass Index* (BMI) ein schlechterer Therapieerfolg verglichen mit Patienten, deren BMI in Normbereich liegt (Foster *et al*, 2007).

1.6.5 Beendigung der Therapie nach Vorgabe

Wird die Therapie unterbrochen oder frühzeitig beendet, wirkt sich dies entscheidend auf den Therapieerfolg aus. Da sich bei *leitliniengerechter Therapie* deutliche bessere Erfolge erzielen lassen als nicht bei Nichteinhaltung des Therapieschemas, sollte angestrebt werden, die Therapie leitliniengerecht zu Ende zu führen (Foster *et al.*, 2007; Sarrazin *et al.*, 2010). In besonderem Maße wirkt sich ein verfrühtes Abbrechen der Therapie negativ auf den Erfolg aus (Ferenci *et al.*, 2005). Aus den oben beschriebenen Erkenntnissen wurde eine 80 – 80 – 80 Regel abgeleitet. Diese Regel besagt, dass Patienten während der Therapie mindestens 80 % der vorgeschriebenen Ribavirindosierung und 80 % der Interferondosis einnehmen sollten, sowie 80 % der vorgeschriebenen Therapiedauer absolvieren sollten, um den Therapieerfolg nicht zu gefährden (Izumi *et al.*, 2010). Eine Arbeit von Shiffman *et al.* (Shiffman *et al.*, 2007a) konnte hingegen zeigen, dass auch eine Reduktion der vorgegebenen Ribavirindosierung auf 60 % das Therapieergebnis nicht signifikant verschlechtert. Die Einnahme der vollständigen Menge an Interferon scheint demnach bedeutsamer für den Therapieerfolg zu sein als die Einhaltung der Ribavirindosis.

1.6.6 IL28B Genpolymorphismus

Neuere Arbeiten konnten einen klaren Zusammenhang zwischen *Genpolymorphismus* und dem Therapieansprechen auf eine Kombinationstherapie nachweisen (Ge *et al.*, 2009). Im Anschluss an die IDEAL-Studie (McHutchison *et al.*, 2009) wurden 1671 Patienten mit Hepatitis C Virus Infektion vom Genotyp 1 genotypisiert und auf einen Zusammenhang von genetischer Disposition und Therapieansprechen bei Kombinationstherapie untersucht. Es zeigte sich ein Polymorphismus auf Chromosom 19, rs12979860, der einen starken Zusammenhang mit dem Erreichen einer SVR zeigt. Der Polymorphismus befindet sich 3 Kilobasen upstream des IL28B Gens, welches das Protein Interleukin 28B (Interferon- λ 3) kodiert. Patienten mit der Genvariante mit den homozygoten Allelen CC zeigen eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erreichen, als Patienten mit den homozygoten Allelen TT. Die Wahrscheinlichkeit, bei heterozygoten Allelen CT eine SVR zu erreichen, liegt zwischen den Wahrscheinlichkeiten, die aus den homozygoten Ausprägungen der Allele resultieren (Ge *et al.*, 2009). Der Interleukin 28B Polymorphismus zeigt sich

deshalb als bedeutsamer Prädiktor für den Therapieerfolg bei Patienten mit HCV Infektionen des Genotyps 1. Unglücklicherweise kann eine Bestimmung des Nukleotid-Polymorphismus des IL28B Gens derzeit im klinischen Umfeld nicht als Routineuntersuchung eingesetzt werden. Eine Besinnung auf die Untersuchung prädiktiver Faktoren, welche im Rahmen von Routineuntersuchungen im klinischen Umfeld erfasst werden, ist daher aus praktischen Gründen sinnvoll (Izumi *et al*, 2010).

1.6.7 Interferon alpha 2a oder 2b

Ob entweder *PegIFN alpha 2a* oder *PegIFN alpha 2b* eine Überlegenheit bezüglich Therapieansprechen und SVR zeigt, ist umstritten. So zeigten einige Studien beispielsweise Vorteile von *PegIFN alpha 2a* gegenüber *PegIFN alpha 2b* (Ferenci *et al*, 2005). Wie bereits beschrieben wurde daraufhin mit der IDEAL Studie eine groß angelegte Studie zur Untersuchung der Frage, ob eine der beiden verfügbaren pegylierten Interferonarten der anderen überlegen ist, durchgeführt. In dieser Studie wurde zwar unter Therapie ein marginaler Unterschied zwischen den pegylierten Interferonarten gefunden, bezogen auf die SVR zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede mehr (McHutchison *et al.*, 2009).

1.6.8 Histologie: Fibrose und Steatose

Das Vorliegen einer *Fibrose (Staging)* der Leber stellt ebenfalls einen negativen prädiktiven Faktor für den Therapieerfolg bei Kombinationstherapie dar. Besonders bei Patienten mit Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose zeigt sich ein schlechterer Therapieerfolg als bei Patienten mit nur milder oder nicht bestehender Fibrose (Poynard *et al*, 1998; Foster *et al*, 2007). Ebenso weisen Patienten, die eine SVR erreichen, einen niedrigeren modifizierten histologischen Aktivitätsindex (HAI), und damit geringere Ausprägungen an nekro-inflammatorischer Aktivität und Fibrose auf als Patienten ohne SVR (Ferrara *et al*, 2009).

Weitere Studien belegen, dass Patienten ohne *Steatose* ein besseres Therapieansprechen zeigen verglichen mit Patienten, bei denen eine *Steatose* nachgewiesen wurde (McHutchison *et al*, 2009). Auch zeigte sich in einer japanischen Studie eine *Steatose* von größer 30% als wichtigster Prädiktor für ein frühes Therapieansprechen (Izumi *et al*, 2010).

1.6.9 Modelle zur Vorhersage von Therapieerfolg

Dank den oben beschriebenen Faktoren ist es möglich, Modelle zu erstellen, um die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs vorherzusagen. Da bei unterschiedlichen Untersuchungen verschiedene prädiktive Faktoren bestimmt wurden, unterscheiden sich auch die entsprechenden Modelle in Art und Anzahl der einfließenden Parameter. Die einfließenden Parameter weisen dabei eine Varianz auf und sollen in Kombination mit der Varianz der übrigen Parameter zur Varianzaufklärung des Kriteriums beitragen. Als Kriterium dient im diesem Fall der Therapieerfolg, beispielsweise in Form von EOT oder, wichtiger, der SVR. Die Höhe der Varianzaufklärung des Kriteriums ist dabei das Gütemaß für das Modell – je mehr Kriteriumsvarianz durch die Prädiktoren aufgeklärt werden kann, desto genauere Vorhersagen sind durch die Modellparameter möglich.

Einfache Modelle beinhalten beispielsweise Faktoren wie den Genotyp, das Geschlecht, die virale Ausgangslast, die Thrombozytenzahl und das Alter, um Vorhersagen zum Therapieerfolg, operationalisiert durch die SVR, zu machen. Obgleich Faktoren wie Geschlecht und Thrombozytenzahlen nur in wenigen Arbeiten als prädiktive Faktoren bestätigt wurden, kann die Berücksichtigung dieser Faktoren bei der Modellierung dennoch hilfreich sein, um den Therapieerfolg vor Beginn der Therapie abzuschätzen (Itoh *et al*, 2011).

In einer groß angelegten Studie von Poynard *et al.* (Poynard *et al*, 2000) mit 1744 therapienaiven Patienten wurden mit Hilfe einer logistischen Regression unabhängige Faktoren identifiziert, welche mit einer SVR assoziiert sind. Die Studie beschäftigt sich ebenfalls mit der Frage, ob eine Interferon Monotherapie oder eine Kombinationstherapie aus Interferon und Ribavirin zu besseren Therapieergebnissen führt. Des Weiteren wurde untersucht, ob eine Therapielänge von 48 Wochen einer Therapielänge von 24 Wochen überlegen ist. Die Ergebnisse einer logistischen Regressionsanalyse zeigten dabei eine Reihe unabhängiger Faktoren, die mit einer SVR assoziiert sind. Dabei zeigten sich Vorteile für

- Kombinationstherapie gegenüber einer Interferon Monotherapie,
- eine Therapiedauer von 48 Wochen verglichen mit einer Therapiedauer von 24 Wochen,
- Infektionen mit dem Hepatitis C Virus des Genotyps 2 und 3 gegenüber 1 und 4,
- eine niedrige virale Ausgangslast definiert als 3.5×10^6 Kopien/mL gegenüber einer hohen viralen Ausgangslast,
- die Abwesenheit einer Fibrose,
- weibliches gegenüber männliches Geschlecht, und

- Alter unter 40 Jahren gegenüber Alter über 40 Jahren.

In unterschiedlichen Studien variieren die Faktoren, die eine SVR vorhersagen, allerdings stark. So zeigten sich in der Studie von Berg et al. (Berg *et al.*, 2003) in einer logistischen Regressionsanalyse nur zwei Faktoren, die signifikant zur Vorhersage der SVR beitragen, nämlich ein Vorteil von Genotyp 2 und 3 gegenüber 1 und 4, so wie niedrige virale Ausgangslast, definiert als $< 130,000$ IU/mL. Zusätzlich fanden die Autoren, dass sich GGT ebenfalls als prädiktiver Faktor eignet.

1.7 Die Fragestellung der vorliegende Studie

Zur weiteren Untersuchung der Frage nach den prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg von Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin bei Infektionen mit dem Hepatitis C Virus wurde die vorliegende Studie durchgeführt.¹ Durch eine breite Datenerfassung konnte eine Vielzahl von Faktoren erfasst werden, welche in früheren Arbeiten bereits mit einem guten Therapieansprechen in Form einer SVR und schnellem Abfall der Viruslast in Verbindung gebracht wurden (siehe oben). Zum einen wird hierbei besonderes Augenmerk auf Faktoren gelegt, die bereits vor Therapiebeginn zur Vorhersage des Therapieerfolges genutzt werden können. Nicht erfasst werden konnte dabei leider der IL28B Polymorphismus, da uns zu dieser Analyse keine Mittel zur Verfügung standen. Zum anderen wird eine detaillierte Analyse des Verlaufs der Laborparameter unter der Therapie vorgenommen, um auf diesem Wege die Entwicklung des Therapieansprechens sowie das Auftreten von Nebenwirkungen zu dokumentieren, sowie zusätzliche Faktoren und angemessene Meßzeitpunkte für eine weitere Vorhersage des Therapieerfolges während Therapiedurchführung zu identifizieren. Eine Besonderheit der vorliegenden Studie ist auch, dass neben therapienaiven Patienten ebenfalls Patienten mit aufgenommen wurden, bei denen bereits vorangegangene Therapien durchgeführt wurden.

¹ Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Datenerhebung 2011 abgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt waren die Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir, die seit Juni 2011 in der EU zur Behandlung von Hepatitis C Genotyp 1 zugelassen sind, noch nicht in klinischer Anwendung. Sie sind daher kein Bestandteil dieser Arbeit.

2 Methode

2.1 Datenbasis und Stichprobe

2.1.1 Erhebungszeitraum und Datenbasis

Für die vorliegende Studie wurden die Daten von 293 Patienten (185 Männer, 107 Frauen) mit einem durchschnittlichem Alter vom 46.7 Jahren erhoben. Alle Patienten wurden in der medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses Tübingen versorgt. Die der Datenerhebung zu Grunde liegende Patientenliste war das Ergebnis einer Datenbankabfrage. In das Suchkriterium für diese Datenbankabfrage wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnose der Hepatitis C Virus Infektion gestellt wurde und die im Zeitraum vom 2009 und 2010 in der Hepatitis-Ambulanz der medizinischen Klinik vorstellig wurden.

Die vorliegenden Akten der Patienten wurden gesichtet und es wurde je nach Datenlage über die Aufnahme des jeweiligen Patienten in die vorliegende Untersuchung entschieden. Patienten mit stark unvollständigen Akten oder nicht nachvollziehbarem Therapieschema wurden von der Stichprobe ausgeschlossen, ebenso sieben Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie nicht beendet haben. Anhand der Akten wurde für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, unter anderem Alter, Geschlecht, BMI, Genotyp, Erkrankungsdauer, Übertragungsweg, Dauer der aktuellen Therapie, Anzahl der Vortherapien, Leberhistologie, Immunpathologie, Medikamente und Medikamentendosis, sowie die Viruslast bei Beginn, während und mindestens ein halbes Jahr nach Beendigung der Therapie dokumentiert. Eine Beschreibung der erfassten Gesamtstichprobe anhand verschiedener deskriptiver Merkmale ist im Ergebnisteil dieser Arbeit in Tabelle 3.1 aufgeführt.

2.1.2 Stichprobe und Ausschlusskriterien

Von den insgesamt 293 erfassten Patienten wurde bei 141 Patienten bereits mehr als eine Therapie durchgeführt. Für die Beurteilung des Therapieverlaufes und des Therapieerfolges

wurde in der vorliegenden Studie jedoch ausschließlich der Verlauf der letzten dokumentierten Behandlung einbezogen. Da die vorliegende Arbeit das Ziel hat, den Therapieerfolg bei Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin vorherzusagen, wurden für die folgenden Analysen ausschließlich die 235 Patienten herangezogen, die zuletzt eine solche Kombinationstherapie erhielten (siehe Tabelle 3.2 im Ergebnisteil dieser Arbeit für eine deskriptive Beschreibung). Ob es sich dabei jeweils um therapienaive Patienten oder um Patienten mit bereits erfolgter Vortherapie handelt, wurde als Faktor von hoher klinischer Bedeutsamkeit bei der folgenden Datenauswertung berücksichtigt.

Bei 58 der erfassten Patienten wurde dagegen als letzte dokumentierte Therapie eine Langzeit-Monotherapie mit Interferonen durchgeführt, mit einer durchschnittlichen Dosis von 0.76 pg/kg/we für geplante drei Jahre. Diese Therapie wurde vor allem bei Patienten durchgeführt ($N = 53$), bei denen eine vorangehende Kombinationstherapie bereits erfolglos durchgeführt worden war. Diese Patienten mit Langzeit-Monotherapie wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen (siehe Tabelle 3.2 im Ergebnisteil dieser Arbeit für eine deskriptive Beschreibung).

2.2 Vorgehen bei der Analyse und Datenaufbereitung

In zwei Analyseschritten wurde ermittelt, wie sich potentielle prädiktive Faktoren auf den Therapieerfolg auswirken. Im ersten Analyseschritt wurde untersucht, welche Faktoren sich als eventuell prädiktiv für das virale Ansprechen und für die SVR, definiert als HCV RNA unter der Nachweisgrenze sechs Monate nach Therapieende, erwiesen (siehe Teil 3.1 dieser Arbeit). Im zweiten Teil wurden diese Faktoren genutzt, um ein Regressionsmodell zu identifizieren, das eine bestmögliche Vorhersage des Therapieerfolgs erlaubt (siehe Teil 3.2). Schließlich wurden Veränderungen von Blutwerten und Leberwerten im Therapieverlauf detailliert untersucht und dokumentiert (siehe Teil 3.3). Im Folgenden werden zunächst einige dafür wichtige Definitionskriterien und Abgrenzungen eingeführt.

2.2.1 Therapieansprechen und Therapieerfolg

2.2.1.1 Schnelles virologisches Ansprechen

Das virale Ansprechen wurde gemäß Leitlinie (Sarrazin *et al*, 2010) zunächst in fünf Gruppen eingeteilt.

- **Rapid** (*Rapid-Responder*): Rasches virologisches Ansprechen (rapid virologic response, RVR): rascher Abfall der HCV-RNA mit fehlender Nachweisbarkeit mit einem sensitiven Assay (< 50 IU/ml) zu Woche 4 der Therapie.
- **Complete** (*Standard-Responder*): Komplettes frühes virologisches Ansprechen (complete early virologic response, cEVR): Abfall der HCV-RNA mit fehlender Nachweisbarkeit mit einem sensitiven Assay (< 50 IU/ml) zu Woche 12 der Therapie.
- **Early** (*Early-Responder*): Frühes virologisches Ansprechen (early virologic response, EVR): Abfall der HCV-RNA zu Woche 12 der Therapie um mindestens 2 log₁₀-Stufen im Vergleich zur Ausgangsviruslast vor Therapiebeginn oder unter einen absoluten Wert von 30,000 IU/ml.
- **Slow** (*Slow-Responder*): Langsames virologisches Ansprechen (slow response, SR): Abfall der HCV-RNA zu Woche 12 um mindestens 2 log₁₀-Stufen im Vergleich zur Ausgangsviruslast oder unter 30,000 IU/ml, aber noch nachweisbare HCV-RNA und Negativierung mit einem sensitiven Assay (< 50 IU/ml) bis zu Woche 24 der Therapie.
- **Breakthrough**: Durchbruch (break-through, BT): Anstieg der HCV-RNA-Konzentration um ≥ 1 log₁₀-Stufe unter Therapie oder fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut während der Therapie, gefolgt von einem positiven HCV-RNA-Befund noch unter Behandlung.
- **Non** (*Non-Responder*): Fehlendes Therapieansprechen (Non-Response, NR): Abfall der HCV-RNA-Konzentration um weniger als 2 log₁₀-Stufen bis zu Woche 12 der Therapie oder persistierende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut zu Woche 24 der Therapie.

Von den 235 Patienten mit Kombinationstherapie konnten 230 anhand dieses Schemas klassifiziert werden; 5 Patienten konnten aufgrund fehlender Werte keiner Gruppe zugeordnet werden. Für die verbleibenden Patienten ergab sich das in Tabelle 2.1 dargestellte Verteilungsmuster. Aufgrund der kleinen Gruppengrößen wurden diese sechs Kategorien für

die weitere Analyse zu zwei Überkategorien zusammengefasst: eine mit *schnellem* (rapid, complete) und eine *ohne schnelles Therapieansprechen* (early, slow, breakthrough, und non) (siehe Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1

Verteilung der untersuchten Stichprobe (N=235) auf die verschiedenen Formen viralen Ansprechens gemäß Leitlinie (Sarrazin et al, 2010). 5 Patienten konnten aufgrund fehlender Werte keiner Gruppe zugeordnet werden.

		Art des viralen Ansprechens					
	Rapid	Complete	Early	Slow	Breakthrough	Non	
Anzahl	53	102	28	8	15	24	
		Schnelles Ansprechen		Kein schnelles Ansprechen			
Anzahl	155		75				

Anmerkung. Für Patienten mit fehlenden Werten zu einem vorgegeben Beurteilungszeitpunkt wurde jeweils soweit sinnvoll von einer noch vorhandenen Viruslast zum jeweiligen Zeitpunkt ausgegangen.

Eine weitere mögliche Einteilung des Therapieansprechens orientiert sich am Vorhandensein einer *nachweisbaren Viruslast* (≤ 600 IU/ml) zu einem gegebenen frühen Meßzeitpunkt *vier Wochen nach Therapiebeginn*. Demnach wurde eine weitere Unterteilung vorgenommen in Patienten, bei denen die Viruslast bereits vier Wochen nach Therapiebeginn unter die Nachweisgrenze gefallen war ($N = 100$) und solche, bei denen die Viruslast vier Wochen nach Therapiebeginn noch über der Nachweisgrenze lag ($N = 84$). Bei 51 Patienten lag zu diesem Zeitpunkt kein Meßwert vor, demnach konnten diese nicht in die entsprechenden Analysen einbezogen werden.

2.2.1.2 Sustained Virological Response (SVR)

Das wohl wichtigste Kriterium für das Therapieansprechen ist die sustained virological response (SVR). Diese ist definiert als nicht nachweisbare Viruslast 6 Monate nach Therapieende. Aufgrund des langen Zeitraums von 6 Monaten zwischen Therapieende und Meßzeitpunkt zur Erfassung der SVR wurde die Viruslast zu eben beschriebenem Zeitpunkt für eine hohe Zahl der Patienten nicht dokumentiert ($N = 54$). Von den verbleibenden

Patienten erreichten 90 Patienten eine SVR, bei 91 Patienten trat dieser andauernde Therapieerfolg nicht ein.

2.2.2 Laborwerte

Eine Datenbankabfrage der Laborwerte lieferte alle im Universitätskrankenhaus Tübingen erfassten Laborwerte der Patienten. Besonders relevant für Fragestellungen dieser Studie sind Laborwerte, deren Veränderung bekanntermaßen mit der Kombinationstherapie assoziiert ist. Bekanntlich gibt es eine unerwünschte Reduktion des Hb-Wertes, der Thrombozyten und der Leukozyten, sowie eine Verringerung von ALT/GPT und Gamma-GT als möglicherweise relevante Prädiktoren. Weitere analysierte Laborwerte waren Untergruppen der Leukozyten, nämlich Monozyten, Lymphozyten und neutrophile Granulozyten. Für die Analyse der Laborwerte wurde der Ausgangswert vor Therapiebeginn erfasst, sowie Werte nach 4, 12, 24, 36, 48, 72 und 96 Wochen. Zu diesen Meßzeitpunkten wurde ebenfalls die virale Last erfasst. Da den Patienten nicht exakt zur Woche 4, 12, 24, 36, 48, 72 und 96 Blutproben entnommen wurden, wurden den einzelnen Meßzeitpunkten bestimmte Zeiträume zugewiesen. Blutproben, die zwischen dem 7. und 56. Tag nach Therapiebeginn erfasst wurden, sind somit als Woche 4 definiert, Proben zwischen dem 57. und 140. Tag als Woche 12, zwischen dem 141. und 210. Tag als Woche 24, zwischen dem 211. und 294. Tag als Woche 36, zwischen dem 295. und 378. Tag als Woche 48, zwischen dem 379. und 588. Tag als Woche 72 und zwischen dem 589. und 756. Tag als Woche 96.

2.2.3 Übertragungsweg

Bei allen Patienten wurde die Diagnose Hepatitis C mittels RNA PCR bestätigt. Der Übertragungsweg konnte mit Hilfe der Akten nicht in allen Fällen eruiert werden. Die Angaben der Patienten, die Informationen zum Infektionsweg geben konnten, sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

2.2.4 Vortherapie

Nicht bei allen Patienten lagen Angaben zu vorangegangenen Therapien vor. Von den Patienten, bei denen eine vorangegangene Therapie dokumentiert wurde, war ein Teil therapienaiv (132 Patienten), die übrigen 141 Patienten wurden bereits vortherapiert, wobei die Anzahl der Vortherapien zwischen einer und vier Therapieversuchen schwankte. In den weiteren Analysen wurde nur noch unterschieden, ob die Patienten therapienaiv waren oder ob bereits eine medikamentöse Therapie durchgeführt wurde.

2.2.5 BMI

Der BMI wurde bei allen Patienten berechnet, bei denen sowohl Gewicht als auch Größe in den Akten vermerkt wurde. Es wurden nur Gewichtsangaben verwendet, die unmittelbar vor Beginn der Therapie erfasst wurden.

2.2.6 Staging/Grading

Eine Leberbiopsie wurde bei 87 Patienten mit Kombinationstherapie und bei 50 Patienten mit Langzeit-Interferon-Monotherapie durchgeführt. Erfasst und analysiert wurden Fibrose (Staging), Entzündung (Grading), sowie Leberverfettung. Staging und Grading wurden mit Hilfe des HAI Scores klassifiziert und ausgewertet. Bezüglich des Grading kann der HAI Score Werte von 1 bis 18 annehmen, bezüglich des Staging Werte von 0 bis 6. Eine detaillierte Übersicht über diese Einteilung findet sich in Tabelle 3.1. Bei den Angaben zur Leberverfettung gingen Prozentwerte in die Analyse ein.

2.2.7 Therapielänge (geplant/durchgeführt)

Drei verschiedene Therapielängen wurden bei Kombinationstherapie geplant und zwar in einer Länge von 24, 48 oder 72 Wochen. Bei einem Großteil der Patienten wurde die Therapie in der geplanten Länge durchgeführt (41 Patienten bei 24 Wochen, 125 Patienten bei 48 Wochen und 47 Patienten bei einer Therapielänge von 72 Wochen). Die Länge der Therapie war dabei abhängig von Genotyp und Ansprechen auf Therapie. Bei schlechtem Ansprechen (Nachweis von Viruslast nach 24 Wochen) wurde die Therapie für 72 Wochen veranschlagt. Lediglich bei 5 Patienten wurde eine Therapiedauer von < 24 Wochen dokumentiert, bei 4 Patienten fehlen diesbezügliche Angaben.

2.2.8 Antikörper

Bei 195 Patienten mit Kombinationstherapie wurde zur Diagnose eine Immunpathologie durchgeführt. Eine Vielzahl von Antikörpern wurde dabei untersucht. Gerade bei autoimmunen Hepatitiden zeigt sich in einigen Fällen eine Erhöhung der IgG Werte. Des Weiteren werden autoimmune Hepatitiden mit einer Erhöhung spezifischer Antikörper assoziiert. Dazu zählen Antikörper gegen glatte Muskelfasern (smooth muscle antigen, SMA), antinukleäre Antikörper (ANA), Antikörper gegen Mikrosomen von Leber- und Nierenzellen (Liver-Kidney-Mikrosomen-Antikörper, LKM), antimitochondriale Antikörper (AMA), und Antikörper gegen ein lösliches Leberprotein (liver protein/soluble liver antigen, LP/SLA).

Tabelle 2.2

Anzahl von Patienten mit erhöhten (positiv) bzw. normwertigen (negativ) spezifischen Antikörpern ANA, SMA, LKM, AMA, und LP/SLA.

	Spezifische Antikörper				
	ANA	SMA	LKM	AMA	LP/SLA
Anzahl positiv	43	24	0	2	0
Anzahl negativ	152	171	194	192	195

Anmerkung. Aufgeführt sind insgesamt 195 Patienten, bei denen eine Immunpathologie durchgeführt wurde. Angaben bezüglich LKM und AMA fehlen jeweils für einen der Patienten.

Zur weiteren Analyse wurden Patienten, bei denen mindestens einer der oben genannten Antikörper als erhöht diagnostiziert wurde, als antikörper-positiv, und Patienten bei denen keiner der oben genannten Antikörper als erhöht diagnostiziert wurde, als antikörper-negativ klassifiziert (siehe Tabelle 2.2). Lediglich bei acht Patienten zeigten sich erhöhte Werte bei zwei relevanten Antikörpern (ANA + SMA) zugleich.

2.2.9 Autoimmune Hepatitis

Zur Diagnose der autoimmunen Hepatitis wird häufig ein von der International Autoimmune Hepatitis Group definierter Score (Hennes *et al*, 2008) herangezogen. In diesen Score fließen sowohl erhöhte Antikörper wie ANA, SMA, LKM oder SLA/LP, sowie erhöhte IgG Werte mit ein. Ein weiteres Diagnosekriterium ist die Beurteilung der Leberhistologie. In einem Teil des von uns untersuchten Kollektivs liegen zwar histologische Untersuchungen vor, die hier festgestellten Veränderungen des Leberparenchyms stehen aber nach der pathologischen Beurteilung stets mit einer viralen Hepatitis in Einklang. Gleichzeitig erfolgte keine Einschätzung, ob diese Veränderungen auch mit einer autoimmunen Hepatitis vereinbar sind. Daher ist die Verwendung der histologischen Untersuchung zur Diagnosestellung einer autoimmunen Hepatitis für unser Kollektiv nur bedingt möglich. Das vierte und letzte herangezogene Kriterium zur Diagnose einer autoimmunen Hepatitis ist der Ausschluss einer viralen Hepatitis. Dieses Kriterium erfüllt per Definition keiner der von uns untersuchten Patienten.

In der vorliegenden Studie wurde daher ein liberales Kriterium herangezogen: Patienten, die sowohl eine Erhöhung eines oder mehrerer der oben genannten relevanten spezifischen Autoantikörper und gleichzeitig eine Erhöhung der IgG Werte aufweisen, wurden als Patienten klassifiziert, die *potentiell* unter einer Kombination aus viraler und autoimmuner Hepatitis leiden. In der folgenden Analyse finden sich diese unter der Bezeichnung „Antikörper und IgG positiv“ wieder. In einem weiteren Analyseschritt wurde untersucht, ob und in welcher Form sich das Vorliegen dieses Kriteriums auf den Therapieerfolg auswirkt.

2.3 Datenauswertung

Zur Datenauswertung wurde die freie Software R-Statistics (Version 3.1.2) verwendet. Im ersten Analyseschritt wurde eine Vielzahl von demographischen und laborchemischen Parametern zur Identifikation von potentiell prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg analysiert. Dabei wurde die Gesamtstichprobe bezogen auf drei unterschiedliche Kriterien des Therapieansprechens in Patienten mit positivem bzw. mit negativem Therapieerfolg eingeteilt und diese beiden resultierenden Gruppen wurden bezüglich jedes möglichen prognostischen Parameters miteinander verglichen. Die verwendeten Testverfahren wurden in Abhängigkeit des jeweils vorliegenden Datenniveaus ausgewählt. So wurden bei Vorliegen von intervallskalierten Daten *t*-Tests für unabhängige Stichproben, bei Rangdaten oder fraglichem Intervallskalenniveau Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests, und bei Häufigkeiten Chi-Quadrat-Tests, jeweils zum α -Niveau von .05, durchgeführt. Somit zeigen *p*-Werte unter 5% einen bedeutsamen Unterschied zwischen den zu analysierenden Gruppen an.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Analysen wurden im Anschluss logistische Regressionsmodelle zur Vorhersage des Therapieerfolges erstellt. Das Vorgehen bei diesen Analysen wird an entsprechender Stelle ausführlich erläutert werden.

Schließlich wurde die Entwicklung verschiedener Laborwerte unter Therapie mit Hilfe von Varianzanalysen und ggf. mit nachgeschalteten bonferroni-korrigierten *t*-Tests analysiert.

3 Ergebnisse

Eine Beschreibung der deskriptiven Merkmale der nach den in Teil 2 dieser Arbeit umschriebenen Kriterien erhobenen Gesamtstichprobe von $N = 293$ Patienten findet sich in Tabelle 3.1. Interessant ist dabei die Betrachtung der Verteilung der verschiedenen Genotypen auf die Gesamtstichprobe: Hier zeigt sich ein Muster, das in etwa der von Berg et al. (Berg *et al.*, 1997) berichteten Genotypenverteilung in einer deutschen Stichprobe entspricht, mit einem nur leicht geringeren Vorkommen des Genotyps 3 (18.6 gegenüber 26%) in der vorliegenden Stichprobe. Die relativ gute Übereinstimmung ist als Hinweis auf eine gute Repräsentativität der hier erhobenen Stichprobe zu werten. Zudem ist anzumerken, dass ein großer Anteil der erhobenen Patienten bereits eine Vortherapie erhalten hat.

Tabelle 3.1

Deskriptive Beschreibung der Gesamtstichprobe (N=293) hinsichtlich Alter, Geschlecht, Genotyp, und Übertragungsweg.

Gesamtstichprobe				
$N = 293$				
Alter				
$MW = 46.7$ Jahre ($SD = 12.1$)				
Geschlecht				
Weiblich	$N = 107$			
Männlich	$N = 186$			
Genotyp		Subtyp (sofern bekannt)		
		<i>a</i>	<i>a/b</i>	<i>b</i>
1	$N = 213$ (73.2%)	$N = 52$	$N = 4$	$N = 153$
2	$N = 17$ (5.8%)	$N = 7$	$N = 0$	$N = 4$
3	$N = 54$ (18.6%)	$N = 52$	$N = 0$	$N = 0$
4	$N = 7$ (2.4%)	$N = 0$	$N = 0$	$N = 0$
Unbekannt	$N = 2$			
Übertragungsweg				
IV Drogen	$N = 83$			
Iatrogen	$N = 34$			
Familiär	$N = 3$			
Beruflich	$N = 1$			
Unbekannt	$N = 172$			

In Tabelle 3.2 werden diese Patienten getrennt nach Therapieform (Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin bzw. Langzeit-Monotherapie mit Interferonen) hinsichtlich Fallzahlen, dem Vorliegen einer Vortherapie und ihrer histologischen Klassifikation beschrieben.

Tabelle 3.2

Deskriptive Beschreibung der Gesamtstichprobe (N=293) hinsichtlich Therapieform, Vortherapie und Histologie.

Therapieform				
Kombinationstherapie (N = 235)				
Vorliegen einer Vortherapie				
<i>Therapienaiv</i>	<i>Vortherapie</i>	<i>Unbekannt</i>		
N = 131	N = 89	N = 15		
Sustained virological response				
<i>SVR erreicht</i>	<i>SVR nicht erreicht</i>	<i>Unbekannt</i>		
N = 90	N = 91	N = 54		
Histologie (N = 89, nicht erhoben: N = 146)				
Staging nach Ishak (sofern bekannt)				
<i>Minimal</i>	<i>Mild</i>	<i>Mäßig</i>	<i>Schwer</i>	
N = 7	N = 47	N = 30	N = 3	
Grading nach Ishak				
<i>Keine Fibrose</i>	<i>Minimale Fibrose</i>	<i>Mäßige Fibrose</i>	<i>Schwere Fibrose</i>	<i>Zirrhose</i>
N = 6	N = 31	N = 16	N = 24	N = 12
Therapieform Monotherapie (N = 58)				
Vorliegen einer Vortherapie				
<i>Therapienaiv</i>	<i>Vortherapie</i>	<i>Unbekannt</i>		
N = 3	N = 53	N = 2		
Sustained virological response				
<i>SVR erreicht</i>	<i>SVR nicht erreicht</i>	<i>Unbekannt</i>		
N = 2	N = 29	N = 27		
Histologie (N = 50, nicht erhoben: N = 8)				
Staging nach Ishak				
<i>Minimal</i>	<i>Mild</i>	<i>Mäßig</i>	<i>Schwer</i>	
N = 1	N = 28	N = 21	N = 0	
Grading nach Ishak				
<i>Keine Fibrose</i>	<i>Minimale Fibrose</i>	<i>Mäßige Fibrose</i>	<i>Schwere Fibrose</i>	<i>Zirrhose</i>
N = 1	N = 9	N = 8	N = 16	N = 16

Notiz: Staging nach Ishak: Minimal (1-3), mild (4-8), mäßig (9-12), schwer (13-18). Grading nach Ishak: Keine Fibrose (0), minimale Fibrose (1-2), mäßige Fibrose (3), schwere Fibrose (4-5), Zirrhose (6).

3.1 Identifikation potentiell prädiktiver Faktoren

Zur Identifikation potentiell prädiktiver Faktoren für das Erreichen eines Therapieerfolges wurden drei separate Kriterien herangezogen: (1) das Erreichen (rapid/complete) vs. das Ausbleiben (early/slow/breakthrough) eines schnellen Therapieansprechens (vgl. Zuordnung in Tabelle 2.1), (2) der Nachweis einer Viruslast unter Nachweisgrenze 4 Wochen (≤ 600 IU/ml) nach Therapiebeginn (ja vs. nein), und (3) das Erreichen einer SVR (ja vs. nein). In Bezug auf diese drei Kriterien für den Behandlungserfolg wurde jeweils eine Reihe von 32 Variablen untersucht, darunter potentiell prädiktive demographische Variablen (wie z.B. Alter, Geschlecht, BMI), Laborwerte (wie z.B. Hb, Thrombozyten, ALT), und klinische Variablen (wie z.B. Erkrankungsdauer, Vortherapie, Steatose).

Je nach Art der jeweiligen Variablen wurde anhand von parametrischen (Welch's Zwei-Stichproben t -Test) oder nichtparametrischen Verfahren (χ^2 -tests, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests) untersucht, inwiefern sich die Patientengruppe, die eine positive Ausprägung des relevanten Kriteriums erreichte, in den untersuchten potentiell prädiktiven Variablen von der Patientengruppe unterschied, die eine negative Ausprägung des relevanten Kriteriums erreichte. Tabelle 3.3 stellt Mittelwert/Standardabweichung bzw. Fallzahlen für die beiden Patientengruppen mit schnellem Ansprechen vs. dem Ausbleiben eines schnellen Ansprechens sowie die zugehörigen Teststatistiken dieser Tests dar. Analog dazu sind die Ergebnisse für die Patientengruppen mit vs. ohne nachweisbarer Viruslast (≤ 600 IU/ml) nach Therapiewoche 4 in Tabelle 3.4 und die Ergebnisse für die Patientengruppen mit vs. ohne SVR in Tabelle 3.5 dargestellt.

Tabelle 3.3

Analyse der potentiell prädiktiven Faktoren in Abhängigkeit des schnellen (rapid, complete responders) vs. keinen schnellen (early, slow, breakthrough, non-responder) Therapieansprechen. Faktoren, die sich als potentiell prädiktiv erweisen, sind in Fettdruck dargestellt.

	Schnelles Ansprechen N = 155	Kein schnelles Ansprechen N = 75	Testwert	df	p
Neg. Woche 4 ja / nein (N)	93 / 38	7 / 46	$\chi^2 = 50.78$	1.00	< .001
SVR ja / nein (N)	78 / 40	12 / 51	$\chi^2 = 36.38$	1.00	< .001
Alter MW (SD)	43.03 (11.91)	48.77 (10.60)	$t = 3.70$	162.84	< .001
Geschlecht m / w (N)	97 / 58	51 / 23	$\chi^2 = 0.88$	1.00	.35
BMI <25 / >25 (N)	68 / 50	26 / 33	$\chi^2 = 2.90$	1.00	.09
Genotyp 1/4 / 2/3 (N)	99 / 56	64 / 11	$\chi^2 = 11.28$	1.00	< .001
Erkrankungsdauer MW (SD)	6.25 (5.58)	8.76 (7.23)	$t = 2.53$	105.34	< .05
Antikörper neg / pos (N)	97 / 39	34 / 28	$\chi^2 = 5.17$	1.00	< .05
IGA MW (SD)	204.29 (78.84)	247.33 (123.24)	$t = 2.48$	81.72	< .05
IGG MW (SD)	1546.24 (413.52)	1484.10 (389.99)	$t = 1.00$	120.54	.32
IGM MW (SD)	144.92 (74.21)	161.48 (102.06)	$t = 1.13$	88.46	.26
Antikörper u. IgG neg / pos (N)	122 / 14	55 / 7	$\chi^2 = 0.04$	1.00	.83
Therapiedauer 24 / 48 / 72 (N)	28 / 82 / 33	11 / 41 / 14	$\chi^2 = 0.45$	2.00	.80
Vorthherapie naiv / Vorthherapie (N)	100 / 47	31 / 40	$\chi^2 = 11.85$	1.00	< .001
Interferondosis pg/ kg/ we MW (SD)	2.14 (0.63)	1.99 (0.54)	$t = 1.80$	143.29	.07
Interferonart 2a / 2b (N)	96 / 55	42 / 30	$\chi^2 = 0.57$	1.00	.45
Ribavirindosis mg/kg/da MW (SD)	13.48 (2.62)	13.70 (1.74)	$t = 0.74$	186.74	.46
Viruslast < 800.000 / >800.000 (N)	53 / 102	19 / 56	$\chi^2 = 1.85$	1.00	.17
Hb Ausgangswert MW (SD)	14.86 (1.63)	15.01 (1.65)	$t = 0.63$	139.07	.53
Hb Abnahme W12 MW (SD)	2.59 (1.38)	2.36 (2.04)	$t = 0.81$	92.05	.42
Thrombozyten Ausg. MW (SD)	227.70 (72.46)	222.07 (83.08)	$t = 0.49$	125.01	.62
Thromboz. Abn. W12 MW (SD)	74.65 (53.55)	51.62 (66.63)	$t = 2.45$	108.59	< .05
Leukozyten Ausg. MW (SD)	7227.10 (2250.69)	7122.50 (2303.78)	$t = 0.32$	137.88	.75
Leukozyten Abn. W12 MW (SD)	3989.08 (1895.75)	3236.31 (2416.14)	$t = 2.22$	101.74	< .05
ALT Ausg. MW (SD)	87.97 (81.33)	94.80 (63.64)	$t = 0.68$	172.30	.50
ALT Abn. W12 MW (SD)	42.92 (90.22)	39.02 (62.33)	$t = 0.36$	167.44	.72
GGT Ausg. MW (SD)	63.02 (72.53)	130.41 (169.66)	$t = 3.02$	73.45	< .01
GGT Abn. W12 MW (SD)	7.04 (66.71)	22.25 (98.24)	$t = 1.06$	81.39	.29
TSH Ausg. MW (SD)	1.98 (2.32)	1.50 (1.28)	$t = 1.50$	127.20	.14
Grading Entzündung MW (SD)	7.60 (2.91)	7.84 (3.48)	$t = 0.35$	81.02	.73
			$W = 872.5$.79
Staging MW (SD)	2.91 (1.90)	3.36 (1.87)	$t = 1.13$	84.87	.26
			$W = 812$.25
Steatose MW (SD)	10.32 (14.55)	17.35 (20.58)	$t = 1.64$	64.29	.11

Tabelle 3.4

Analyse der potentiell prädiktiven Faktoren in Abhängigkeit der Viruslast unter Nachweisgrenze (≤ 600 IU/ml) 4 Wochen nach Therapiebeginn. Faktoren, die sich als potentiell prädiktiv erweisen, sind in Fettdruck dargestellt.

	Viruslast unter Nachweis- grenze nach Woche 4 <i>N</i> = 100	Viruslast über Nachweis- grenze nach Woche 4 <i>N</i> = 84	Testwert	<i>df</i>	<i>p</i>
Schnelles Ansprechen ja / nein (<i>N</i>)	93 / 7	38 / 46	$\chi^2 = 50.78$	1.00	< .001
SVR (ja / nein)	52 / 21	24 / 49	$\chi^2 = 21.52$	1.00	< .001
Alter <i>MW</i> (<i>SD</i>)	41.97 (10.80)	47.83 (11.31)	$t = 3.58$	173.52	< .001
Geschlecht m / w (<i>N</i>)	65 / 35	53 / 31	$\chi^2 = 0.07$	1.00	.79
BMI <25 / >25 (<i>N</i>)	43 / 32	31 / 41	$\chi^2 = 3.00$	1.00	.08
Genotyp 1/4 / 2/3 (<i>N</i>)	50 / 50	78 / 6	$\chi^2 = 39.60$	1.00	< .001
Erkrankungsdauer <i>MW</i> (<i>SD</i>)	6.83 (6.21)	6.91 (6.37)	$t = 0.08$	165.03	.93
Antikörper neg / pos (<i>N</i>)	58 / 32	45 / 21	$\chi^2 = 0.24$	1.00	.36
IGA <i>MW</i> (<i>SD</i>)	204.94 (81.64)	228.60 (98.22)	$t = 1.57$	123.27	.12
IGG <i>MW</i> (<i>SD</i>)	1577.48 (407.75)	1467.52 (366.16)	$t = 1.73$	144.16	.08
IGM <i>MW</i> (<i>SD</i>)	150.74 (73.37)	147.78 (96.35)	$t = 0.21$	115.98	.84
Antikörper u. IgG neg / pos (<i>N</i>)	78 / 12	61 / 5	$\chi^2 = 1.30$	1.00	.25
Therapiedauer 24 / 48 / 72 (<i>N</i>)	22 / 52 / 18	9 / 46 / 21	$\chi^2 = 4.57$	2.00	.10
Vortherapie naiv / Vortherapie (<i>N</i>)	63 / 28	46 / 35	$\chi^2 = 2.86$	1.00	.09
Interferondosis pg/ kg/ we <i>MW</i> (<i>SD</i>)	2.14 (0.62)	2.00 (0.56)	$t = 1.62$	164.97	.11
Interferonart 2a / 2b (<i>N</i>)	62 / 36	43 / 40	$\chi^2 = 2.42$	1.00	.12
Ribavirindosis mg/kg/da <i>MW</i> (<i>SD</i>)	13.23 (2.73)	13.84 (1.90)	$t = 1.70$	159.07	.09
Viruslast < 800.000 / >800.000 (<i>N</i>)	42 / 58	15 / 69	$\chi^2 = 12.45$	1.00	< .001
Hb Ausgangswert <i>MW</i> (<i>SD</i>)	14.83 (1.56)	15.03 (1.37)	$t = 0.92$	173.59	.36
Hb Abnahme W12 <i>MW</i> (<i>SD</i>)	2.39 (1.33)	2.90 (1.54)	$t = 2.25$	154.99	< .05
Thrombozyten Ausg. <i>MW</i> (<i>SD</i>)	230.76 (81.79)	222.76 (69.16)	$t = 0.70$	173.96	.48
Thrombozyten Abn. W12 <i>MW</i> (<i>SD</i>)	75.23 (58.85)	62.30 (49.52)	$t = 1.54$	164.34	.13
Leukozyten Ausg. <i>MW</i> (<i>SD</i>)	7455.42 (2338.70)	7018.25 (1904.67)	$t = 1.37$	173.92	.17
Leukozyten Abn. W12 <i>MW</i> (<i>SD</i>)	4057.96 (2043.25)	3796.71 (1613.63)	$t = 0.92$	162.43	.36
ALT Ausg. <i>MW</i> (<i>SD</i>)	79.06 (72.93)	86.50 (54.17)	$t = 0.78$	171.85	.44
ALT Abn. W12 <i>MW</i> (<i>SD</i>)	37.73 (78.61)	37.91 (46.20)	$t = 0.02$	143.19	.99
GGT Ausg. <i>MW</i> (<i>SD</i>)	59.02 (73.79)	108.92 (154.43)	$t = 2.53$	102.27	< .05
GGT Abn. W12 <i>MW</i> (<i>SD</i>)	9.47 (61.50)	12.62 (96.63)	$t = 0.23$	121.84	.81
TSH Ausg. <i>MW</i> (<i>SD</i>)	2.03 (2.86)	1.68 (1.23)	$t = 0.84$	72.90	.40
Grading Entzündung <i>MW</i> (<i>SD</i>)	7.15 (2.41)	7.62 (3.84)	$t = 0.59$	55.28	.56
			$W = 394$.69
Staging <i>MW</i> (<i>SD</i>)	2.81 (1.69)	3.16 (1.80)	$t = 0.77$	42.07	.45
			$W = 394$.41
Steatose <i>MW</i> (<i>SD</i>)	4.00 (5.07)	15.65 (15.85)	$t = 3.72$	40.18	< .001

Tabelle 3.5

Analyse der potentiell prädiktiven Faktoren in Abhängigkeit der sustained virological response (SVR, nicht nachweisbare Viruslast 6 Monate nach Therapieende). Faktoren, die sich als potentiell prädiktiv erweisen, sind in Fettdruck dargestellt.

	Sustained Virological Response N = 90	Kein Sustained Virological Response N = 91	Testwert	df	P
Schnelles Ansprechen ja / nein (N)	78 / 12	40 / 51	$\chi^2 = 36.38$	1.00	< .001
Neg. Woche 4 ja / nein (N)	52 / 24	21 / 49	$\chi^2 = 21.52$	1.00	< .001
Alter MW (SD)	43.22 (11.73)	48.85 (11.26)	$t = 3.29$	178.53	< .01
Geschlecht m / w (N)	52 / 38	59 / 31	$\chi^2 = 1.15$	1.00	.28
BMI <25 / >25 (N)	41 / 30	31 / 35	$\chi^2 = 1.59$	1.00	.21
Genotyp 1/4 / 2/3 (N)	59 / 31	77 / 14	$\chi^2 = 8.80$	1.00	< .01
Erkrankungsdauer MW (SD)	6.02 (5.63)	8.11 (7.36)	$t = 2.07$	157.10	< .05
Antikörper neg / pos (N)	49/ 28	50 / 28	$\chi^2 = 0.00$	1.00	.95
IGA MW (SD)	205.99 (79.86)	232.99 (112.78)	$t = 1.68$	129.08	.09
IGG MW (SD)	1583.62 (440.08)	1475.59 (400.78)	$t = 1.57$	147.77	.12
IGM MW (SD)	156.25 (95.33)	136.05 (70.65)	$t = 1.48$	139.98	.14
Antikörper u. IgG neg / pos (N)	65 / 12	74 / 4	$\chi^2 = 4.58$	1.00	< .05
Therapiedauer 24 / 48 / 72 (N)	14 / 53 / 17	9 / 46 / 24	$\chi^2 = 2.62$	2.00	.27
Vorthherapie naiv / Vorthherapie (N)	62 / 25	35 / 51	$\chi^2 = 16.41$	1.00	< .001
Interferondosis pg/ kg/ we MW (SD)	2.15 (0.61)	2.12 (0.60)	$t = 0.30$	158.00	.76
Interferonart 2a / 2b (N)	54 / 34	59 / 29	$\chi^2 = 0.62$	1.00	.43
Ribavirindosis mg/kg/da MW (SD)	13.80 (2.36)	13.62 (2.00)	$t = 0.52$	158.89	.60
Viruslast < 800.000 / >800.000 (N)	38 / 52	21 / 70	$\chi^2 = 7.55$	1.00	< .01
Hb Ausgangswert MW (SD)	14.70 (1.61)	14.84 (1.53)	$t = 0.57$	168.35	.57
Hb Abnahme W12 MW (SD)	2.48 (1.55)	2.46 (1.72)	$t = 0.09$	157.80	.93
Thrombozyten Ausg. MW (SD)	229.60 (66.67)	213.65 (81.36)	$t = 1.40$	163.41	.16
Thrombozyten Abn. W12 MW (SD)	61.55 (55.79)	68.84 (62.39)	$t = 0.78$	157.54	.43
Leukozyten Ausg. MW (SD)	7193.29 (2288.58)	6934.65 (2089.36)	$t = 0.77$	167.24	.44
Leukozyten Abn. W12 MW (SD)	3764.46 (2090.62)	3635.00 (1940.97)	$t = 0.41$	160.78	.68
ALT Ausg. MW (SD)	89.18 (96.83)	93.54 (57.44)	$t = 0.36$	136.60	.72
ALT Abn. W12 MW (SD)	47.55 (101.22)	42.92 (53.36)	$t = 0.37$	125.94	.71
GGT Ausg. MW (SD)	61.24 (77.16)	113.15 (151.31)	$t = 2.65$	110.05	< .01
GGT Abn. W12 MW (SD)	3.37 (54.05)	15.41 (91.47)	$t = 0.95$	111.01	.34
TSH Ausg. MW (SD)	1.80 (1.72)	1.96 (2.58)	$t = 0.37$	96.36	.71
Grading Entzündung MW (SD)	7.08 (2.72)	8.47 (3.44)	$t = 1.85$	56.94	.07
			W = 440		.13
Staging MW (SD)	2.58 (1.91)	3.55 (1.84)	$t = 2.06$	44.25	< .05
			W = 408		< .05
Steatose MW (SD)	12.50 (16.20)	15.68 (19.90)	$t = 0.64$	39.90	.52

Zunächst zeigen die Ergebnisse dieser Analysen auf, dass die drei verwendeten Kriterien für den Therapieerfolg nicht unabhängig voneinander zu betrachten sind. So zeigen Patienten mit einem schnellen Therapieansprechen auch signifikant eher eine Viruslast unter der Nachweisgrenze (≤ 600 IU/ml) zu Woche 4 nach Therapiebeginn und erreichen eher eine SVR (siehe Tabelle 3.3). Entsprechend zeigen Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 4 nach Therapiebeginn ein schnelleres Therapieansprechen und erreichen eher eine SVR (Tabelle 3.4), und Patienten die eine SVR erreichen, zeigen auch eher eine Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Woche 4 nach Therapiebeginn und ein schnelles Therapieansprechen (Tabelle 3.5). Somit scheinen die verwendeten Indikatoren des Therapieerfolges untereinander starke Zusammenhänge aufzuweisen.

Diese Relatiertheit der unterschiedlichen Indikatoren wurde im Folgenden genutzt, um die aussichtsreichsten potentiellen prädiktiven Faktoren für einen Therapieerfolg zu identifizieren. Genauer werden solche Variablen als potentiell hoch prädiktiv für den Therapieerfolg angesehen, die in Bezug auf alle untersuchten Kriterien für den Therapieerfolg stabile Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen aufweisen (siehe fett gedruckte Zeilen in Tabelle 3.6). Tatsächlich zeigte eine Reihe der untersuchten Variablen bezogen auf alle drei Kriterien des Therapieerfolges signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit positivem bzw. negativem Therapieerfolg. Dazu zählen Alter, Genotyp, und der GGT Ausgangswert (vgl. Tabelle 3.6). Positives Ansprechen / Therapieerfolg war in diesen Fällen mit einem jüngeren durchschnittlichen Alter, Vorliegen des Genotyps 2/3, und einem geringeren GGT Ausgangswert assoziiert. Zusätzlich zeigte sich das Vorliegen einer Vortherapie als potentiell aussichtsreicher Prädiktor, da es in Bezug auf zwei Kriterien („schnelles Therapieansprechen“ und „SVR“) zu hochsignifikanten Unterschieden ($p < .001$) und in Bezug auf das Vorhandensein einer Viruslast zu Woche 4 nach Therapiebeginn zu einem marginal signifikanten Unterschied führte. Erwartungsgemäß zeigt sich jeweils ein schlechteres Ansprechen bei Patienten, die bereits einer Vortherapie unterzogen wurden.

Etwas weniger stabile Unterschiede zeigten sich in Bezug auf die Viruslast zu Therapiebeginn, die lediglich hinsichtlich der beiden Kriterien „Viruslast unter der Nachweisgrenze zu Therapiewoche 4“ und „SVR“ zwischen den Patientengruppen mit positivem vs. negativem Ansprechen unterschied. Hierbei wies ein relativ größerer Anteil der Patienten, die später ein positives Ansprechen zeigen sollten, eine geringe Viruslast zu Therapiebeginn auf als in der Patientengruppe mit schlechtem Therapieerfolg. Auch die Erkrankungsdauer war in Bezug auf zwei der drei Kriterien aussagekräftig: Patienten, die ein positives Ansprechen bezüglich der Kriterien „schnelles vs. kein schnelles

Therapieansprechen“ und „SVR“ zeigten, hatten durchschnittlich eine geringere Erkrankungsdauer als Patienten, die ein negatives Ansprechen in diesen Kriterien zeigten.

Tabelle 3.6

Statistische Bedeutsamkeit der potentiell prädiktiven Faktoren für die drei Kriterien (Therapieansprechen, Viruslast unter Nachweisgrenze zu Woche 4 und SVR). Faktoren, die sich als potentiell prädiktiv erweisen, sind in Fettdruck dargestellt.

	Schnelles Therapieansprechen (ja/nein)	Viruslast unter Nachweisgrenze nach Woche 4	Sustained virological response
Schnelles Ansprechen ja / nein (N)	NA	***	***
Neg. Woche 4 ja / nein	***	NA	***
SVR ja / nein	***	***	NA
Alter	***	***	**
Geschlecht m / w			
BMI <25 / >25	.	.	
Genotyp 1/4 / 2/3	***	***	**
Erkrankungsdauer	*		*
Antikörper neg / pos	*		
IGA	*		.
IGG		.	
IGM			
Antikörper u. IgG neg / pos			*
Therapiedauer 24 / 48 / 72			
Vortherapie naiv / Vortherapie	***	.	***
Interferondosis pg/ kg/ we	.		
Interferonart 2a / 2b			
Ribavirindosis mg/kg/da		.	
Viruslast < 800.000 / >800.000		***	**
Hb Ausgangswert			
Hb Abnahme W12		*	
Thrombozyten Ausgangswert			
Thrombozyten Abnahme W12	*		
Leukozyten Ausgangswert			
Leukozyten Abnahme W12	*		
ALT Ausgangswert			
ALT Abnahme W12			
GGT Ausgangswert	**	*	**
GGT Abnahme W12			
TSH Ausgangswert			
Grading Entzündung			.
Staging			*
Steatose		***	

Notiz: Signifikanz: . $p < .10$, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Schließlich zeigte eine Reihe von Variablen lediglich in Bezug auf eines der untersuchten Kriterien signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit gutem vs. schlechtem Therapieansprechen. Dazu gehören das Vorkommen von Antikörpern bzw. Antikörpern und IgG, der Mittelwert von IgA, die Abnahme von Hb, Thrombozyten und Leukozyten zu Woche 12, sowie das Ausmaß an Staging und Steatose. Da diese Variablen jeweils nur in Bezug auf jeweils eines der drei untersuchten Kriterien zwischen den Patientengruppen unterschieden, ist ihr potentiell prädiktiver Wert für den Therapieerfolg als eher gering einzuschätzen.

3.2 Logistisches Regressionsmodell zur Vorhersage des Therapieerfolgs

3.2.1 Modell 1: SVR in Abhängigkeit von Alter, Genotyp, Vortherapie und Ausgangswert GGT

Insgesamt zeigen die bislang erfolgten Analysen eine Reihe von potentiell prädiktiven Faktoren für den Therapieerfolg auf. Als aussichtsreichste Prädiktoren erwiesen sich dabei Alter, Genotyp, der GGT Ausgangswert und das Vorliegen einer Vortherapie (vgl. Tabelle 3.6), da sie bezüglich der erfassten Kriterien für den Therapieerfolg (Therapieansprechen, Viruslast unter Nachweisgrenze zu Therapiewoche 4, und das Erreichen einer SVR) zu den statistisch bedeutsamsten Unterschieden führten. In einem ersten Schritt wurde demnach ein logistisches Regressionsmodell zur Vorhersage des Therapieerfolgs mit diesen Faktoren als Prädiktorvariablen erstellt. Hier wurde als Kriteriumsvariable das Vorliegen einer SVR herangezogen, da dieses natürlicherweise sowohl das „härteste“ Kriterium als auch den letztendlich angestrebten Therapieausgang darstellt.

Dabei wurden zwei Modellvarianten überprüft. In der ersten Variante wurden Alter und Ausgangswert GGT als intervallskalierte Variablen zur Vorhersage der SVR herangezogen. In der zweiten Variante wurden diese Variablen auf eine binäre Kodierung reduziert. Beim Alter diente dabei der Median der Stichprobe ($Mdn = 47.44$ Jahre) als Grenzwert für die Einteilung. Diese Einteilung gewährleistet nicht nur relativ vergleichbare Fallzahlen für die beiden Gruppen, sondern liegt gleichzeitig etwa mittig zwischen den Mittelwerten für die Patienten mit späterer SVR und ohne SVR (vgl. Tabelle 3.5). Für die binäre Klassifikation des GGT

Wertes wurden die typischen Grenzwerte (Frauen ≥ 40 U/l; Männer ≥ 55 U/l) eingesetzt und somit der Ausgangswert als erhöht vs. nicht erhöht klassifiziert.

Zur Modellierung konnten nur Patienten eingeschlossen werden, bei denen Daten für alle entsprechenden Vorhersagefaktoren vollständig vorhanden waren. Somit reduzierte sich die Zahl der Patienten bei dem Vorhersagemodell mit den Faktoren Alter, Genotyp, Vortherapie und GGT Ausgangswert auf $N = 145$. Eine deskriptive Beschreibung dieses Kollektivs findet sich in Tabelle 3.7.

Tabelle 3.7

Fallzahlen des für die Modellierung verwendeten Patientenkollektivs ($N = 145$) hinsichtlich SVR und Vorhersagefaktoren.

		Sustained virological response (SVR)	
		<i>Erreicht</i>	<i>Nicht erreicht</i>
Gesamt		$N = 74$	$N = 71$
Prädiktor			
Genotyp	<i>1/4</i>	$N = 50$	$N = 63$
	<i>2/3</i>	$N = 24$	$N = 8$
Vortherapie	<i>Therapienaiv</i>	$N = 53$	$N = 29$
	<i>Vortherapie</i>	$N = 21$	$N = 42$
Alter	<i>< 47.44</i>	$N = 47$	$N = 25$
	<i>> 47.44</i>	$N = 27$	$N = 46$
GGT	<i>Normgerecht</i>	$N = 45$	$N = 22$
	<i>Erhöht</i>	$N = 29$	$N = 49$

Im Vergleich zu einem Modell ohne Prädiktoren (Deviance $D = 200.95$, $df = 144$, AIC = 202.95) leisteten beide Modelle eine gute Vorhersage der SVR. Dabei zeigte sich aber eine geringere residuale Devianz (und somit eine bessere Vorhersage der Kriteriumsvariablen SVR) für das Modell mit binärer Klassifikation aller Variablen (Deviance $D = 160.72$, $df = 140$, AIC = 170.72) als für das Model mit intervallskalierter Klassifikation von Alter und GGT Ausgangswert (Deviance $D = 164.09$, $df = 140$, AIC = 174.09). Deshalb wird im Folgenden auf das Modell mit binärer Klassifikation aller Prädiktorvariablen genauer eingegangen (siehe Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8

Prädiktoren mit ihren zugehörigen Beta-Gewichten, Odds Ratios und deren 95% CI sowie Signifikanz für ein logistisches Regressionsmodell zur Vorhersage des Therapieerfolges in Form einer sustained virological response (SVR) bei HCV Infektion für Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin. (N = 145).

	Beta (SE)	Odds ratio	95% CI für Odds Ratio		p
			Untergrenze (2,5 %)	Obergrenze (97.5%)	
Konstant	-1.86 (0.40)	0.16	0.07	0.33	< .001***
Alter (< 47.44 Jahre)	1.05 (0.39)	2.85	1.35	6.17	.007**
Genotyp (2/3)	1.45 (0.52)	4.27	1.61	12.44	.005**
Vortherapie (nein)	0.98 (0.39)	2.68	1.26	5.79	.011*
GGT Ausgangswert (nicht erhöht)	1.21 (0.40)	3.37	1.57	7.46	.002**

Notiz: Deviance $D = 160.72$, $df = 140$, $AIC = 170.72$. Vergleich mit Nullmodell: $\chi^2 = 40.23$; $df = 4$, $p < .001$ ***. Signifikanz: * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Dieses Modell zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit (Odds), eine SVR zu erreichen, bei Patienten mit einem Alter unter 47.44 Jahren um den Faktor 2.85 zunimmt. Für Patienten mit dem Genotyp 2/3 nimmt diese Wahrscheinlichkeit um den Faktor 4.27 zu; dies stellt damit den stärksten Prädiktor dar. Therapienaive Patienten haben im Vergleich zu Patienten, die bereits eine Vortherapie erhalten haben, eine um den Faktor 2.68 erhöhte Wahrscheinlichkeit eine SVR zu erreichen. Ebenso erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine SVR bei Patienten mit einem GGT Ausgangswert unter der Norm um den Faktor 3.37.

Mit diesem Modell ist nun es möglich, zu Therapiebeginn vorherzusagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient eine SVR erreichen wird, wenn die genaue Konstellation der eingeschlossenen prädiktiven Faktoren bekannt ist. Tabelle 3.9 zeigt alle möglichen Kombinationen dieser prädiktiven Faktoren und die dazugehörige Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erreichen. Hierbei wurden die Prädiktoren so sortiert, dass günstigere Merkmalsausprägungen generell den ungünstigeren vorangehen.

Tabelle 3.9

Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten und Standardfehler (SE) für das Erreichen einer sustained virological response (SVR) des in Tabelle 3.5 dargestellten Regressionsmodelles für alle möglichen Ausprägungskombinationen der eingeschlossenen Prädiktoren.

Genotyp	Prädiktoren			Kriterium	
	Vortherapie	Alter	GGT Ausgangswert	Wahrscheinlichkeit SVR	SE
2/3	Naiv	< 47.44 Jahre	normgerecht	0.94	0.032
2/3	Naiv	< 47.44 Jahre	erhöht	0.84	0.076
2/3	Naiv	> 47.44 Jahre	normgerecht	0.86	0.073
2/3	Naiv	> 47.44 Jahre	erhöht	0.64	0.124
2/3	Vortherapie	< 47.44 Jahre	normgerecht	0.86	0.075
2/3	Vortherapie	< 47.44 Jahre	erhöht	0.65	0.124
2/3	Vortherapie	> 47.44 Jahre	normgerecht	0.69	0.131
2/3	Vortherapie	> 47.44 Jahre	erhöht	0.40	0.128
1/4	Naiv	< 47.44 Jahre	normgerecht	0.80	0.062
1/4	Naiv	< 47.44 Jahre	erhöht	0.54	0.097
1/4	Naiv	> 47.44 Jahre	normgerecht	0.58	0.091
1/4	Naiv	> 47.44 Jahre	erhöht	0.29	0.083
1/4	Vortherapie	< 47.44 Jahre	normgerecht	0.60	0.103
1/4	Vortherapie	< 47.44 Jahre	erhöht	0.31	0.084
1/4	Vortherapie	> 47.44 Jahre	normgerecht	0.34	0.093
1/4	Vortherapie	> 47.44 Jahre	erhöht	0.13	0.047

3.2.2 Modell 2: Zusätzlicher Einfluss der Viruslast zu Therapiebeginn

Im ersten Teil dieser Analyse fanden sich zusätzlich zu den zuvor behandelten Prädiktoren noch weitere potentiell vorhersagekräftige Variablen. Dazu zählt beispielsweise die Viruslast zu Therapiebeginn, die in Bezug auf zwei der drei Kriterien (Viruslast unter vs. über Nachweisgrenze zu Woche 4 unter Therapie und Erreichen vs. Nicht-Erreichen einer SVR) signifikant zwischen positivem vs. negativem Ansprechen unterschied. Dieser Faktor wurde demnach als zusätzlicher Prädiktor in das oben beschriebene Modell aufgenommen.

Auch dieser Faktor kann entweder als intervallskaliert betrachtet werden oder aber binär als Viruslast gering (< 800.000 Viruskopien pro ml) vs. hoch (> 800.000 Viruskopien pro ml) klassifiziert werden (Von Wagner *et al*, 2005; Fried *et al*, 2008).² Eine erneute logistische Regression für die Stichprobe von $N = 145$ zeigte, dass weder die intervallskalierte ($p = .27$) noch die binär klassifizierte Viruslast zu Therapiebeginn ($p = .34$) signifikant zur Vorhersage

² Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch bei einer alternativen Einteilung der Stichprobe in eine Gruppe mit geringer Viruslast, definiert als < 2 Mio. Viruskopien pro ml) und in eine Gruppe mit hoher Viruslast (> 2 Mio. Viruskopien pro ml). Diese Einteilung entspricht etwa einem Mediansplit der Stichprobe.

des Therapieerfolgs in Form einer SVR beitrug. Trotz zusätzlicher Einbeziehung der Viruslast zu Therapiebeginn blieben in diesen Analysen weiterhin sämtliche zuvor eingeschlossene Faktoren (Genotyp, Vortherapie, Alter, und GGT Ausgangswert) als signifikante Prädiktoren des Therapieerfolgs erhalten. Zudem zeigte ein Vergleich der um den Faktor Virus-Ausgangslast erweiterten und der ursprünglichen Modellversion (Deviance $D = 160.72$) insgesamt keine signifikant verbesserte Vorhersage des Therapieerfolgs (Viruslast intervallskaliert: Deviance $D = 159.50$; $\chi^2 = 1.23$; $df = 1$, $p = .27$; Viruslast binär skaliert: Deviance $D = 159.82$; $\chi^2 = 0.90$; $df = 1$, $p = .34$).

3.2.3 Modell 3: Zusätzlicher Einfluss der Erkrankungsdauer

Eine zweite potentiell vorhersagekräftige Variable, die in den vorangehenden Analysen identifiziert wurde, ist die Erkrankungsdauer. Sowohl hinsichtlich des Vorliegens von schnellem vs. keinem schnellen Therapieansprechen als auch hinsichtlich des Erreichens einer SVR zeigten sich signifikant unterschiedliche Erkrankungsdauern. Deshalb wurde auch dieser Faktor als zusätzlicher intervallskalierter Prädiktor in das zuvor beschriebene Modell integriert. Hierbei zeigte sich bei einer wegen teils fehlender Angaben zur Erkrankungsdauer reduzierten Stichprobengröße von $N = 135$, dass die Erkrankungsdauer keinen zusätzlichen signifikanten Beitrag zur Vorhersage des Therapieerfolgs in Form einer SVR leistete ($p = .40$). Gleichzeitig nahm aber auch der prädiktive Wert des Alters ab: dieser Prädiktor leistete im erweiterten Modell knapp keine signifikante Vorhersage mehr ($p = .07$). Dies deutet darauf hin, dass die beiden Faktoren „Alter“ und „Erkrankungsdauer“ nicht unabhängig voneinander sind, was auch aus klinischer Sicht durchaus zu erwarten wäre. Eine Produkt-Moment-Korrelation dieser beiden Faktoren bestätigte diese Vermutung, $r = .20$, $t(133) = 2.40$, $p < .05$. Insgesamt bewirkte die Inklusion des Faktors Erkrankungsdauer (Deviance $D = 147.87$) keine verbesserte Vorhersage des Therapieerfolgs im Vergleich zu einem Modell ohne diesen Faktor (Deviance $D = 148.60$), $\chi^2 = 0.72$, $df = 1$, $p = .39$.

Im Folgenden wurde im Sinne eines hierarchischen Modellierungsschemas untersucht, welcher der beiden Faktoren „Alter“ und „Erkrankungsdauer“ einen größeren Beitrag zur Vorhersage des Therapieerfolgs leistet. Zu diesem Zweck wurde zunächst ein weiteres Regressionsmodell angepasst, in dem der Faktor „Alter“ vollständig durch den Faktor „Erkrankungsdauer“ ersetzt wurde. Auch hier verfehlte der Prädiktor „Erkrankungsdauer“ das

Signifikanzniveau deutlich ($p = .41$) und insgesamt leistete dieses Modell (Deviance $D = 151.25$) keine bessere Vorhersage als das zugrundeliegende Modell, das lediglich die drei Faktoren Vortherapie, Genotyp und GGT Ausgangswert ($D = 151.94$) umfasste; $\chi^2 = 0.70$, $df = 1$, $p = .40$. Im Vergleich dazu zeigte das Modell mit dem Faktor „Alter“ statt „Erkrankungsdauer“ (das dem unter Punkt 3.2.1 ausführlich vorgestellten Modell entspricht), auch mit der reduzierten Stichprobengröße eine marginal bessere Varianzaufklärung ($D = 148.60$) als das zugrundeliegende Modell mit drei Faktoren, $\chi^2 = 3.35$, $df = 1$, $p = .067$. Somit ist der Faktor „Alter“ dem Faktor „Erkrankungsdauer“ bei der Vorhersage des Therapieerfolges vorzuziehen; eine Berücksichtigung beider Faktoren zugleich äußert sich nicht in besseren prädiktiven Werten.

3.3 Analyse der Laborwerte (zelluläre Blutbestandteile und Leberenzyme) im Therapieverlauf

Ziel der vorangehenden Analyse war, mittels logistischer Regression ein Modell zur Vorhersage des Therapieerfolges bei Kombinationstherapie zu erstellen, das die vor Therapiebeginn verfügbaren prädiktiven Faktoren beinhaltet. Aber auch im Therapieverlauf ergibt sich eine Reihe von Veränderungen, die eventuell einen zusätzlichen Beitrag zur Vorhersage des Therapieerfolges leisten können. Deshalb soll im Folgenden eine detaillierte Analyse des Verlaufs der erfassten Laborwerte für Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, ALT und GGT unter Therapie erfolgen. Wie im ersten Teil dieser Arbeit ausgeführt, gehört ein Abfall der routinemäßig erfassten Hb, Thrombozyten und Leukozyten zu den bekannten Nebenwirkungen der HCV-Kombinationstherapie. Die folgenden Analysen sollen das Auftreten dieser Nebenwirkungen im Therapieverlauf dokumentieren. Zudem könnten diese Werte, sowie das Vorkommen der Leberenzyme ALT und GGT bzw. deren Entwicklung unter Therapie ebenfalls mit dem letztendlich erreichten Therapieerfolg assoziiert sein. Deshalb könnte diese Analyse weitere potentielle prädiktive Faktoren, die im frühen Therapieverlauf beobachtbar werden, aufzeigen und insbesondere Aufschluss auf die angemessenen Meßzeitpunkte für die Erfassung dieser Faktoren geben.

3.3.1 Hämoglobin

Der Verlauf der Hb-Werte unter Therapie ist in Abbildung 3.1 für die drei verschiedenen Therapiedauern (24, 48, 72 Wochen) aufgeführt. Wie aus dieser Abbildung ersichtlich wird, sinkt der Hb-Wert nach Therapiebeginn rapide ab und steht im weiteren Therapieverlauf im Zusammenhang mit der Länge der antiviralen Therapie. So sinkt der Hb-Wert für alle Therapiedauern bis zu Woche 24 numerisch beständig ab. Bei länger dauernder Therapie scheint sich der Hb-Wert dann auf einem relativ stabilen Wert einzupendeln. Nach jeweiliger Beendigung der Therapie steigt der Hb-Wert für alle Therapiedauern wieder unmittelbar und deutlich an.

Um diesen subjektiven Eindruck statistisch abzusichern, wurde im folgenden Analyseschritt eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren Therapiedauer (24 Wochen, 48 Wochen und 72 Wochen) und Meßzeitpunkt (Ausgangswert, Woche 4, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48 und Woche 72) für den Hb-Wert durchgeführt. Der Meßzeitpunkt zur Woche 96 wurde hierbei und in allen weiteren Analysen nicht berücksichtigt, da aufgrund des langen Zeitintervalls von Beginn der Therapie bis zu Woche 96 nach Therapiebeginn nur noch sehr wenige Blutproben von Patienten zur Verfügung standen. Auch ist eine detaillierte Analyse der Laborwerte für die Patientengruppe mit einer Therapielänge von 24 Wochen im Folgenden aufgrund der kleinen Gruppengröße und einer hohen Quote fehlender Werte leider nicht möglich.

Die ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Meßzeitpunkt, sowie eine signifikante Interaktion von Meßzeitpunkt und Therapiedauer (siehe Tabelle 3.10). Der Haupteffekt für Meßzeitpunkt beschreibt eine Veränderung des Hb-Werts unter Therapie, die Interaktion zeigt einen unterschiedlichen Verlauf des Hb über die Meßzeitpunkte hinweg in Abhängigkeit von der Therapielänge, die vermutlich den Wiederanstieg der Hb-Werte unmittelbar nach dem jeweiligen Therapieende widerspiegelt. Um diese Interaktion genauer aufzuklären, wurden im Folgenden die Daten der 48 Wochen-Therapiedauer und die Daten der 72 Wochen-Therapiedauer getrennt analysiert; aufgrund geringer Fallzahlen war keine weitere Analyse der 24 Wochen-Therapiedauer möglich.

HB-Verlauf bei Kombinationstherapie

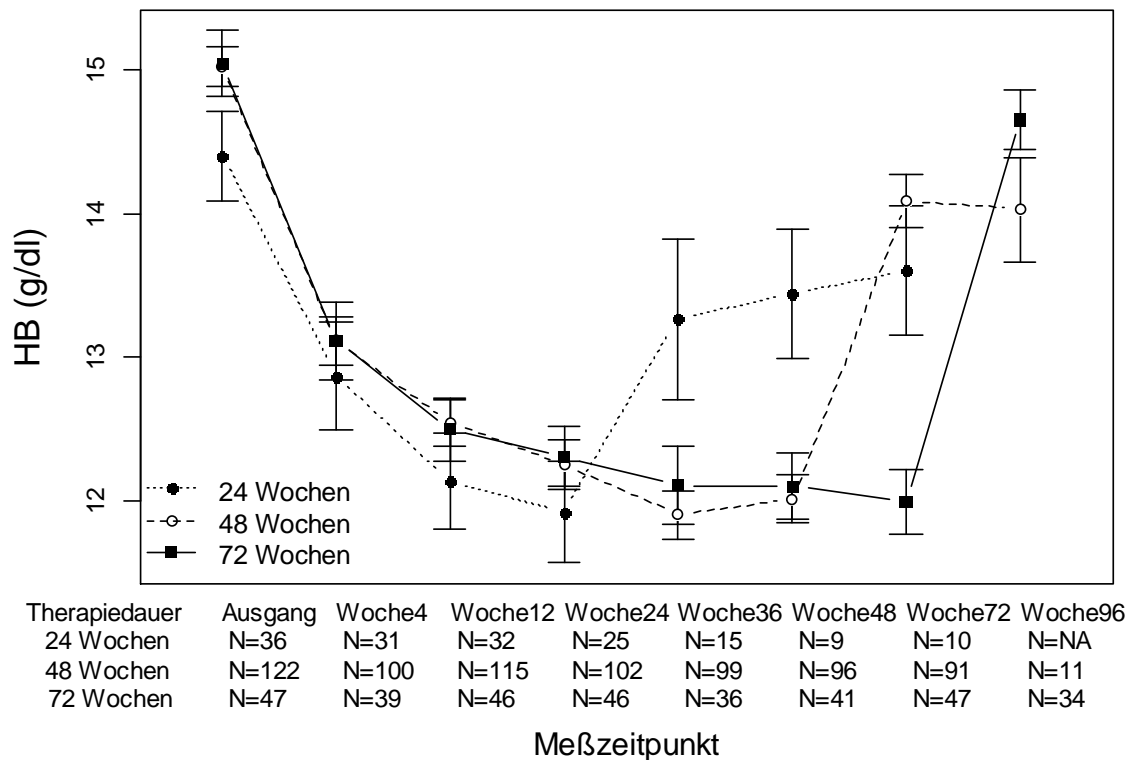


Abbildung 3.1. Hämoglobin (Hb)-Werte ($MW \pm 1 SE$ des Mittelwertes) im Therapieverlauf in Abhängigkeit der Therapiedauer.

Tabelle 3.10

Kennwerte der zweifaktoriellen ANOVA für die Entwicklung der Hämoglobin (Hb)-Werte in Abhängigkeit von Therapiedauer und Meßzeitpunkt.

	Freiheitsgrade		Mittlere Quadratsumme		<i>F</i>	<i>p</i>	Signifikanz
	Effekt	Fehler	Effekt	Fehler			
Therapiedauer	2	81	19.20	877.37	0.89	.42	-
Meßzeitpunkt	6	486	16.89	430.95	3.17	.005	**
Therapiedauer × Meßzeitpunkt	12	486	101.50	430.95	9.54	<.001	***

Somit wurde zunächst eine detailliertere Analyse des Hb-Verlaufs unter Therapie für die Patientengruppe durchgeführt, die eine Kombinationstherapie mit 48 Wochen Dauer

erhalten hatte. Die einfaktorielle Varianzanalyse zeigte hierbei einen signifikanten Haupteffekt des Faktors Meßzeitpunkt, $F(6, 348) = 107.35$; $p < .001$, d.h., die Hb-Werte veränderten sich im Therapieverlauf bedeutsam. Paarweise Bonferroni-korrigierte t -Tests zum Vergleich der einzelnen Meßzeitpunkte (vgl. Tabelle 3.11) zeigen unter Therapie einen konsistent gegenüber dem Ausgangswert verringerten Hb-Wert. Insgesamt besteht ein signifikanter Abfall der Hb-Werte bis Woche 12. Ab Woche 12 bleiben die Werte auf einem niedrigen Niveau und steigen nach Beendigung der Therapie (Woche 72) wieder an. Obgleich sie sich dem Ausgangsniveau annähern, wird dieses auch in Woche 72 noch nicht wieder erreicht.

Tabelle 3.11

Ergebnisse (p -Werte) der Bonferroni-korrigierten paarweisen t -Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Hb-Werte zwischen den verschiedenen Meßzeitpunkten für die Patientengruppe mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

Meßzeitpunkt	Meßzeitpunkt					
	Ausgang	Woche 4	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48
Woche 4	< .001***					
Woche 12	< .001***	.27				
Woche 24	< .001***	.006**	1			
Woche 36	< .001***	< .001***	.11	1		
Woche 48	< .001***	< .001***	.47	1	1	
Woche 72	.001**	.001**	< .001***	< .001***	< .001***	< .001***

Eine analoge Varianzanalyse für Patienten mit 72 Wochen Therapie zeigt ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt des Faktors Meßzeitpunkt, $F(6, 126) = 31.22$; $p < .001$. Paarweise Bonferroni-korrigierte t -Tests zeigen auch hier einen signifikanten Abfall aller Hb-Werte unter Therapie gegenüber dem Ausgangswert (vgl. Tabelle 3.12). Ab Woche 4 erreicht der Hb-Wert ein relativ stabiles Maß; und unterscheidet sich lediglich vom in Woche 72 gemessenen Hb-Wert, der insgesamt den niedrigsten gemessenen Wert unter Therapie darstellt. Insgesamt ist der Abfall der Hb-Werte ab Woche 12 allerdings nicht mehr statistisch bedeutsam. Im Gegensatz zu der 48-wöchigen Therapiedauer findet hier also im Analysezeitraum (0-72 Wochen) kein Wiederanstieg der Hb-Werte statt. Wie in Abb. 3.1

ersichtlich, scheint dieser aber nach Therapieende zum Meßzeitpunkt Woche 96 aufzutreten, der sich außerhalb des hier analysierten Zeitraumes befindet.

Tabelle 3.12

Ergebnisse (p-Werte) der Bonferroni-korrigierten paarweisen t-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Hb-Werte zwischen den verschiedenen Meßzeitpunkten für die Patientengruppe mit 72-wöchiger Kombinationstherapie.

Meßzeitpunkt	Meßzeitpunkt					
	Ausgang	Woche 4	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48
Woche 4	< .001***					
Woche 12	< .001***	1				
Woche 24	< .001***	.37	1			
Woche 36	< .001***	.12	1	1		
Woche 48	< .001***	.08	1	1	1	
Woche 72	< .001***	.02**	1	1	1	1

Wie bereits im ersten Abschnitt des Ergebnisteils dieser Arbeit in Tabelle 3.5 aufgeführt wurde, unterschieden sich die Patientengruppen mit und ohne SVR weder bezogen auf den Hb-Ausgangswert noch bezogen auf den Hb-Abfall zur Woche 12 voneinander. In dieser Analyse wurden die Daten von Patienten aller Therapiedauern (24, 48 und 72 Wochen) berücksichtigt. Um nun potentielle Unterschiede im Hb-Verlauf unter Therapie bezüglich des späteren Therapieansprechens noch detaillierter zu untersuchen, wurde für eine weitere Analyse die größte Patientengruppe (Kombinationstherapie mit 48 Wochen Therapiedauer) herangezogen. Eine zweifaktorielle ANOVA mit den Faktoren Meßzeitpunkt und Erreichen einer SVR (ja/nein) ergab lediglich einen Haupteffekt des Meßzeitpunkts (siehe Tabelle 3.13). Demnach verändern sich die Hb-Werte unter Therapie, analog zu dem oben aufgeführten Ergebnismuster: ein rapider Abfall nach Therapiebeginn stabilisiert sich etwa zu Woche 12 und die Werte steigen nach Therapieende wieder an (siehe Abbildung 3.2). Das Vorliegen einer SVR nach Beendigung der Therapie geht allerdings nicht mit einer signifikanten Veränderung des Hb-Wertes einher. Lediglich für den Hb-Wert zu Woche 4 zeigt sich post-hoc unkorrigiert ein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen Patienten, die eine SVR erreichen und Patienten, die keine SVR erreichen, $t(48.35) = 3.44, p = .001$.

HB-Verlauf bei 48 Wochen Kombinationstherapie

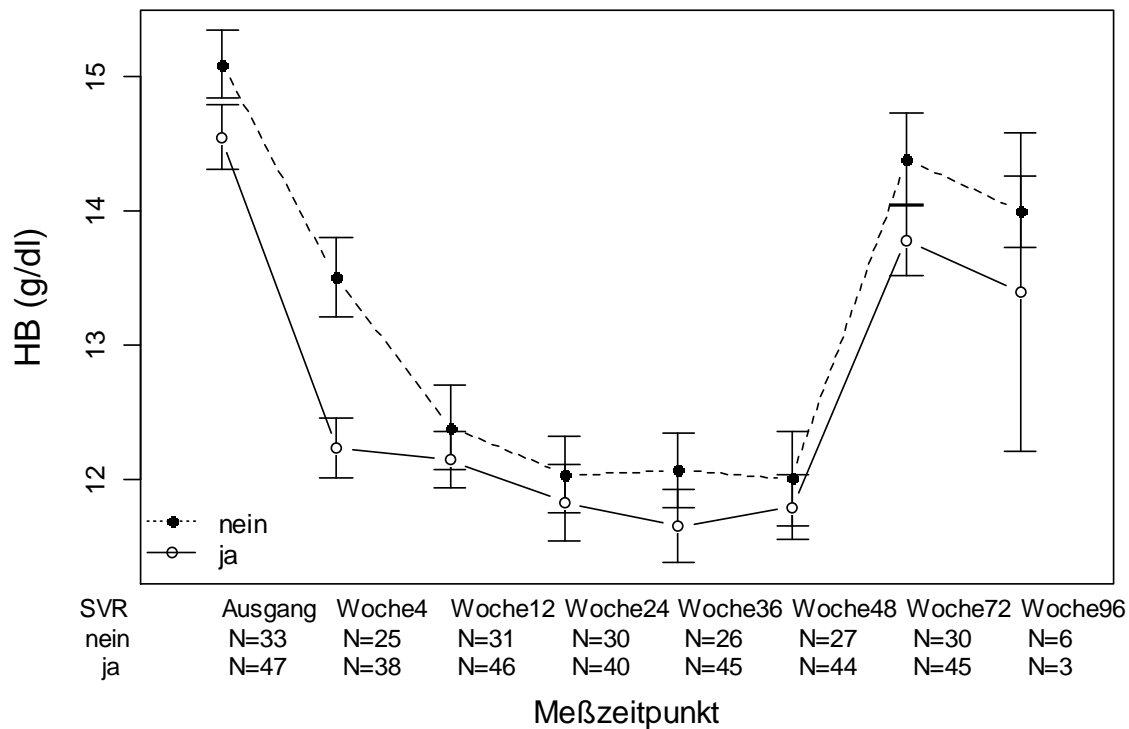


Abbildung 3.2. Hämoglobin (Hb)-Werte ($MW \pm 1 SE$ des Mittelwertes) im Therapieverlauf in Abhängigkeit des Erreichens einer Sustained Virological Response (SVR: ja vs. nein) für Patienten mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

Tabelle 3.13

Kennwerte der zweifaktoriellen ANOVA für die Entwicklung der Hämoglobin (Hb)-Werte in Abhängigkeit von Therapiedauer und Sustained Virological Response (SVR) für die Patientengruppe mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

	Freiheitsgrade		Mittlere Quadratsumme		<i>F</i>	<i>p</i>	Signifikanz
	Effekt	Fehler	Effekt	Fehler			
SVR	1	45	37.2	504.75	3.31	.08	-
Meßzeitpunkt	6	270	177.1	232.07	34.35	<.001	***
SVR × Meßzeitpunkt	6	270	8.3	232.07	1.60	.15	-

3.3.2 Thrombozyten

Thrombozyten-Verlauf bei Kombinationstherapie

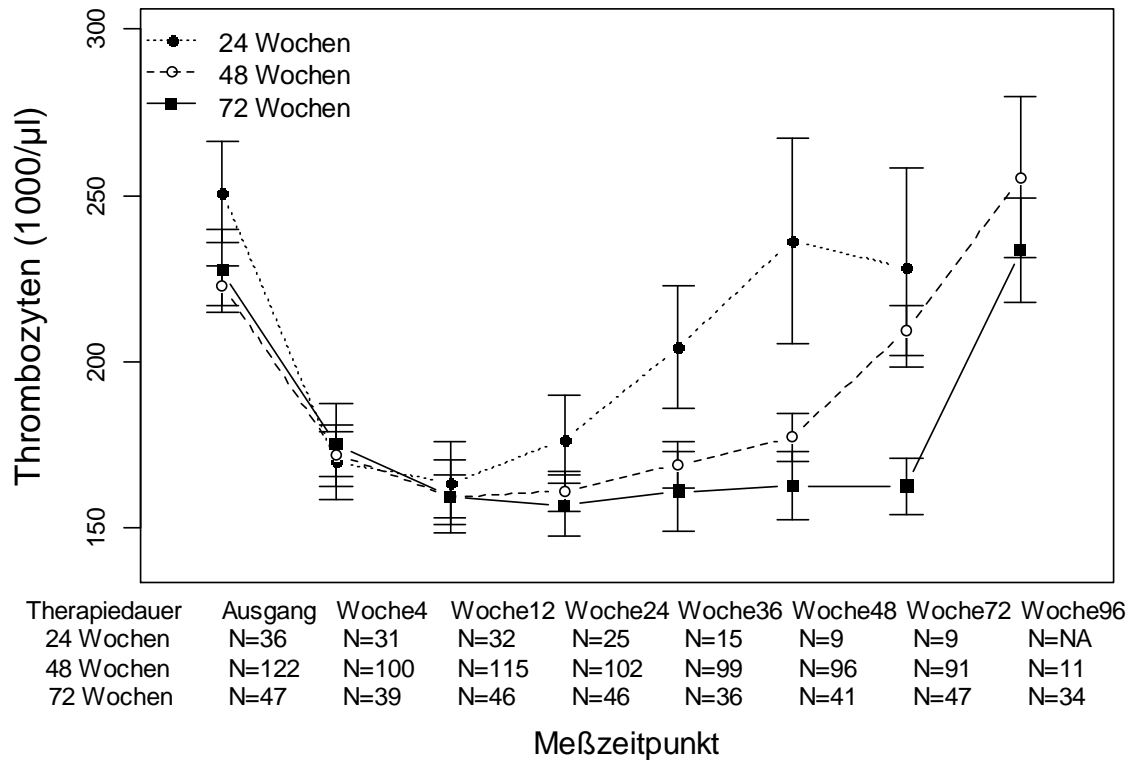


Abbildung 3.3. Thrombozyten-Werte ($MW \pm 1 SE$ des Mittelwertes) im Therapieverlauf in Abhängigkeit der Therapiedauer.

Der Verlauf der Thrombozytenzahl unter Therapie für die drei verschiedenen Therapiedauern ist in Abbildung 3.3 dargestellt. Eine entsprechende zweifaktorielle ANOVA für die Faktoren Therapiedauer und Meßzeitpunkt zeigt einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Meßzeitpunkt sowie eine signifikante Interaktion von Meßzeitpunkt und Therapiedauer (vgl. Tabelle 3.14). Vergleichbar zu den Ergebnissen für den Hb-Wert sinkt auch die Thrombozytenzahl nach Therapiebeginn rapide ab, und scheint jeweils nach Therapieende wieder anzusteigen.

Tabelle 3.14

Kennwerte der zweifaktoriellen ANOVA für die Entwicklung der Thrombozyten-Werte in Abhängigkeit von Therapiedauer und Meßzeitpunkt.

	Freiheitsgrade		Mittlere Quadratsumme		<i>F</i>	<i>p</i>	Signifi- kanz
	Effekt	Fehler	Effekt	Fehler			
Therapiedauer	2	81	22991	2289676	0.41	.67	-
Meßzeitpunkt	6	486	18838	630863	2.42	.03	*
Therapiedauer × Meßzeitpunkt	12	486	55459	630863	3.56	<.001	***

Um diese Interaktion statistisch aufzuklären, wurden zwei weitere ANOVAs für die Patientengruppe mit 48 Wochen Therapiedauer und für die Patientengruppe mit 72 Wochen Therapiedauer berechnet. Beide Analysen zeigten signifikante Effekte des Meßzeitpunkts (48 Wochen: $F(6, 348) = 29.41$; $p < .001$; 72 Wochen: $F(6, 126) = 12.94$; $p < .001$). Paarweise Bonferroni-korrigierte *t*-Tests für das 48-Wochen Therapieschema belegen einen signifikanten Abfall der Thrombozytenkonzentration zwischen dem Ausgangswert und Therapiewoche 4. Ab Woche 4 blieben die Werte auf einem niedrigen Niveau und stiegen nach Beendigung der Therapie (Woche 72) wieder auf das Niveau des Ausgangswertes an (siehe Tabelle 3.15). Für das 72-Wochen Therapieschema zeigt sich in einer analogen Analyse ebenfalls ein Abfall der Thrombozytenkonzentration zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 4 Wochen Therapie. Ab Woche 4 zeigte sich keine weitere Veränderung der Thrombozytenkonzentration mehr (vgl. Tabelle 3.16). Der Anstieg nach Therapieende (Abbildung 3.3) ist in dieser Analyse nicht ersichtlich, da die Analyse nur die Meßzeitpunkte bis Woche 72 umfasst.

Tabelle 3.15

Ergebnisse (*p*-Werte) der Bonferroni-korrigierten paarweisen *t*-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Thrombozyten-Werte zwischen den verschiedenen Meßzeitpunkten für die Patientengruppe mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

Meßzeitpunkt	Meßzeitpunkt					
	Ausgang	Woche 4	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48
Woche 4	< .001***					
Woche 12	< .001***	1				
Woche 24	< .001***	1	1			
Woche 36	< .001***	1	1	1		
Woche 48	< .001***	1	1	1	1	
Woche 72	1	.003**	< .001***	< .001***	< .001***	.02*

Tabelle 3.16

Ergebnisse (*p*-Werte) der Bonferroni-korrigierten paarweisen *t*-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Thrombozyten-Werte zwischen den verschiedenen Meßzeitpunkten für die Patientengruppe mit 72-wöchiger Kombinationstherapie.

Meßzeitpunkt	Meßzeitpunkt					
	Ausgang	Woche 4	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48
Woche 4	.02*					
Woche 12	< .001***	1				
Woche 24	< .001***	1	1			
Woche 36	< .001***	1	1	1		
Woche 48	< .001***	1	1	1	1	
Woche 72	< .001***	1	1	1	1	1

Thrombozyten-Verlauf bei 48 Wochen Kombinationstherapie

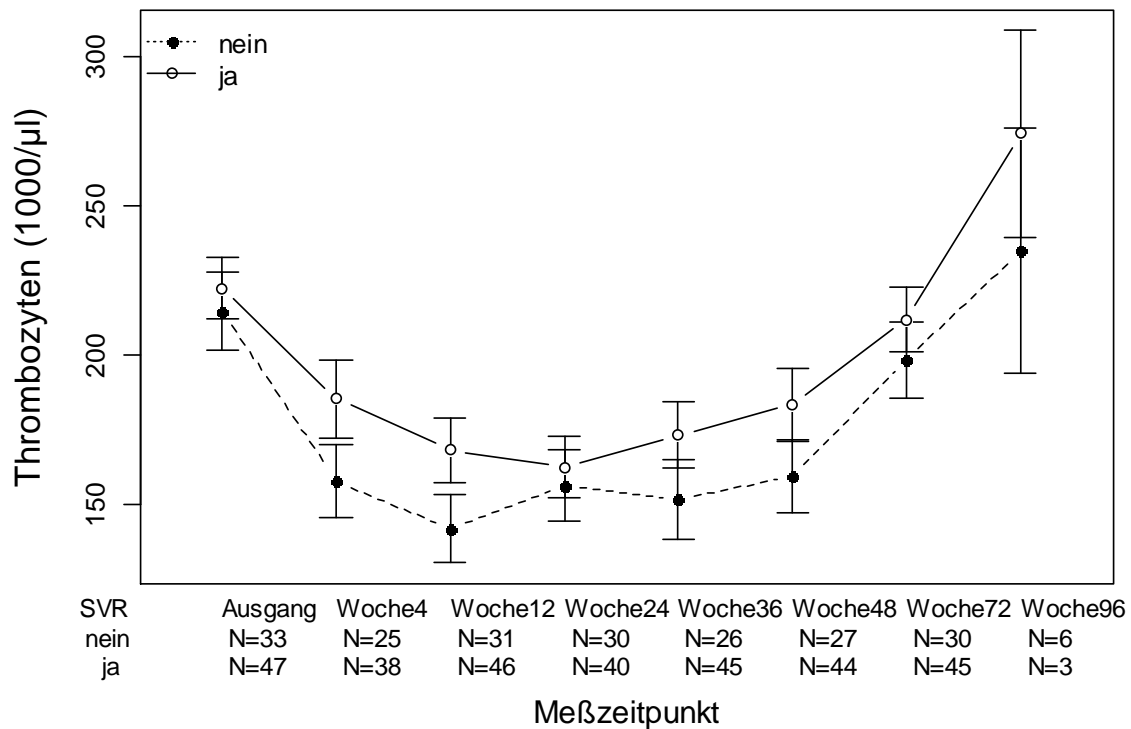


Abbildung 3.4. Thrombozyten-Werte ($MW \pm 1 SE$ des Mittelwertes) im Therapieverlauf in Abhängigkeit des Erreichens einer Sustained Virological Response (SVR) für Patienten mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

Der Verlauf der Thrombozytenzahl wurde für die Patienten mit 48-wöchiger Therapie getrennt nach dem Vorliegen einer SVR analysiert (vgl. Abbildung 3.4). Eine ANOVA mit den Faktoren Meßzeitpunkt und SVR zeigte lediglich einen Haupteffekt für den Faktor Meßzeitpunkt, entsprechend der in den vorherigen Analysen berichteten Veränderung der Thrombozytenkonzentration unter Therapie (Tabelle 3.17). Das Vorliegen einer SVR ging nicht mit einer Veränderung der Thrombozytenkonzentration einher.

Tabelle 3.17

Kennwerte der zweifaktoriellen ANOVA für die Entwicklung der Thrombozyten-Werte in Abhängigkeit von Therapiedauer und Sustained Virological Response (SVR) für die Patientengruppe mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

	Freiheitsgrade		Mittlere Quadratsumme		F	p	Signifikanz
	Effekt	Fehler	Effekt	Fehler			
SVR	1	45	30709	1015237	1.36	.25	-
Meßzeitpunkt	6	270	107864	342642	14.17	<.001	***
SVR × Meßzeitpunkt	6	270	13213	342642	1.74	.11	-

3.3.3 Leukozyten

Leukozyten-Verlauf bei Kombinationstherapie

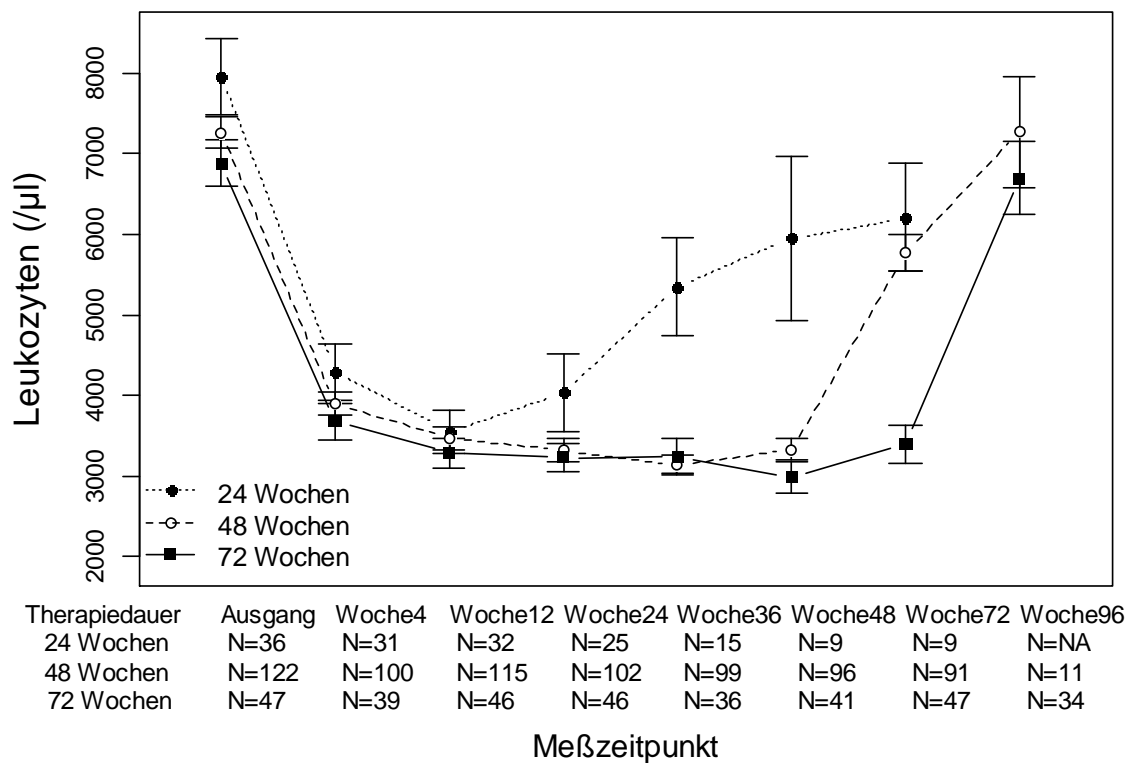


Abbildung 3.5. Leukozyten-Werte ($MW \pm 1 SE$ des Mittelwertes) im Therapieverlauf in Abhängigkeit der Therapiedauer.

Abbildung 3.5 zeigt den Verlauf der Leukozytenzahl unter Therapie für die drei verschiedenen Therapiedauern. Eine entsprechende zweifaktorielle ANOVA für die Faktoren Therapiedauer und Meßzeitpunkt zeigt erneut einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Meßzeitpunkt sowie eine signifikante Interaktion von Meßzeitpunkt und Therapiedauer (vgl. Tabelle 3.18). Auch die Leukozytenzahl sinkt nach Therapiebeginn rapide ab, und scheint jeweils nach Therapieende wieder anzusteigen.

Tabelle 3.18

Kennwerte der zweifaktoriellen ANOVA für die Entwicklung der Leukozyten-Werte in Abhängigkeit von Therapiedauer und Meßzeitpunkt.

	Freiheitsgrade		Mittlere Quadratsumme		<i>F</i>	<i>p</i>	Signifi- kanz
	Effekt	Fehler	Effekt	Fehler			
Therapiedauer	2	81	23824713	684947973	1.41	.25	-
Meßzeitpunkt	6	486	18397114	527276415	2.83	.01	*
Therapiedauer × Meßzeitpunkt	12	486	121935238	527276415	9.37	<.001	***

Zur genaueren Analyse der beobachteten Interaktion wurden zwei weitere ANOVAs für die Patientengruppe mit 48 Wochen Therapiedauer und für die Patientengruppe mit 72 Wochen Therapiedauer berechnet. Beide Analysen zeigten signifikante Effekte des Meßzeitpunkts (48 Wochen: $F(6, 348) = 152.58$; $p < .001$; 72 Wochen: $F(6, 126) = 47.19$; $p < .001$). Paarweise Bonferroni-korrigierte *t*-Tests für das 48-Wochen Therapieschema belegen einen signifikanten Abfall der Leukozytenkonzentration zwischen dem Ausgangswert und Therapiewoche 4. Ab Woche 4 blieben die Werte auf einem niedrigen Niveau, mit einem kleinen Abfall zu Woche 36, und stiegen nach Beendigung der Therapie (Woche 72) wieder an. Sie erreichten die Ausgangswerte zu diesem Messzeitpunkt allerdings nicht (siehe Tabelle 3.19). Für das 72-Wochen Therapieschema zeigt sich in einer analogen Analyse ebenfalls ein Abfall der Leukozytenkonzentration zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 4 Wochen Therapie. Ab Woche 4 zeigte sich keine weitere Veränderung (vgl. Tabelle 3.20).

Der Anstieg nach Therapieende (Abbildung 3.5) ist in dieser Analyse nicht ersichtlich, da die Analyse nur die Meßzeitpunkte bis Woche 72 umfasste.

Tabelle 3.19

Ergebnisse (p-Werte) der Bonferroni-korrigierten paarweisen t-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Leukozyten-Werte zwischen den verschiedenen Meßzeitpunkten für die Patientengruppe mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

Meßzeitpunkt	Meßzeitpunkt					
	Ausgang	Woche 4	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48
Woche 4	< .001***					
Woche 12	< .001***	1				
Woche 24	< .001***	.29	1			
Woche 36	< .001***	.03*	1	1		
Woche 48	< .001***	.36	1	1	1	
Woche 72	< .001***	< .001***	< .001***	< .001***	< .001***	< .001***

Tabelle 3.20

Ergebnisse (p-Werte) der Bonferroni-korrigierten paarweisen t-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Leukozyten-Werte zwischen den verschiedenen Meßzeitpunkten für die Patientengruppe mit 72-wöchiger Kombinationstherapie.

Meßzeitpunkt	Meßzeitpunkt					
	Ausgang	Woche 4	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48
Woche 4	< .001***					
Woche 12	< .001***	1				
Woche 24	< .001***	1	1			
Woche 36	< .001***	1	1	1		
Woche 48	< .001***	.75	1	1	1	
Woche 72	< .001***	1	1	1	1	1

Leukozyten-Verlauf bei 48 Wochen Kombinationstherapie

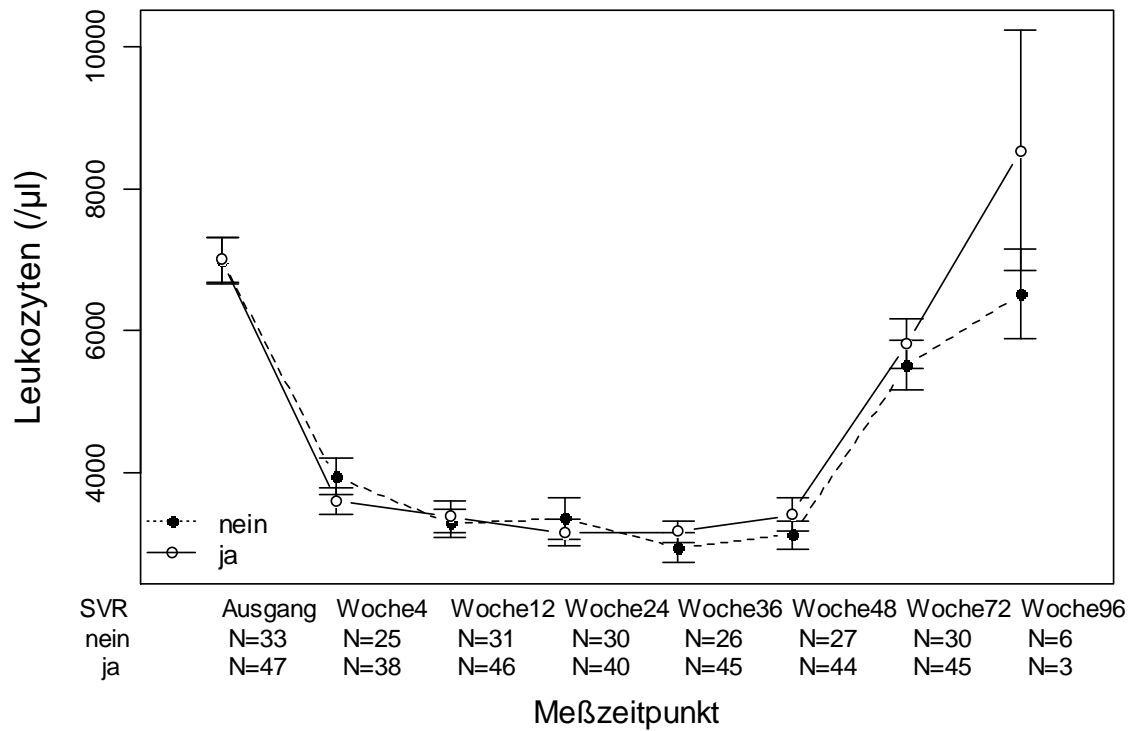


Abbildung 3.6. Leukozyten-Werte ($MW \pm 1 SE$ des Mittelwertes) im Therapieverlauf in Abhängigkeit des Erreichens einer Sustained Virological Response (SVR) für Patienten mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

Auch der Verlauf der Leukozytenzahl wurde für die Patienten mit 48-wöchiger Therapie getrennt nach dem Vorliegen einer SVR analysiert (vgl. Abbildung 3.6). Eine ANOVA mit den Faktoren Meßzeitpunkt und SVR zeigte lediglich einen Haupteffekt des Meßzeitpunkts, der die in den vorherigen Analysen berichtete Veränderung der Thrombozytenkonzentration unter Therapie widerspiegelt (Tabelle 3.21). Das Vorliegen einer SVR ging nicht mit einer Veränderung der Leukozytenkonzentration einher.

Tabelle 3.21

Kennwerte der zweifaktoriellen ANOVA für die Entwicklung der Leukozyten-Werte in Abhängigkeit von Therapiedauer und Sustained Virological Response (SVR) für die Patientengruppe mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

	Freiheitsgrade		Mittlere Quadratsumme		F	p	Signifikanz
	Effekt	Fehler	Effekt	Fehler			
SVR	1	45	1540283	353812706	0.20	.66	-
Meßzeitpunkt	6	270	256016165	304502533	37.83	<.001	***
SVR × Meßzeitpunkt	6	270	6852120	304502533	1.01	.42	-

3.3.4 Alanin-Aminotransferase (ALT)

ALT-Verlauf bei Kombinationstherapie

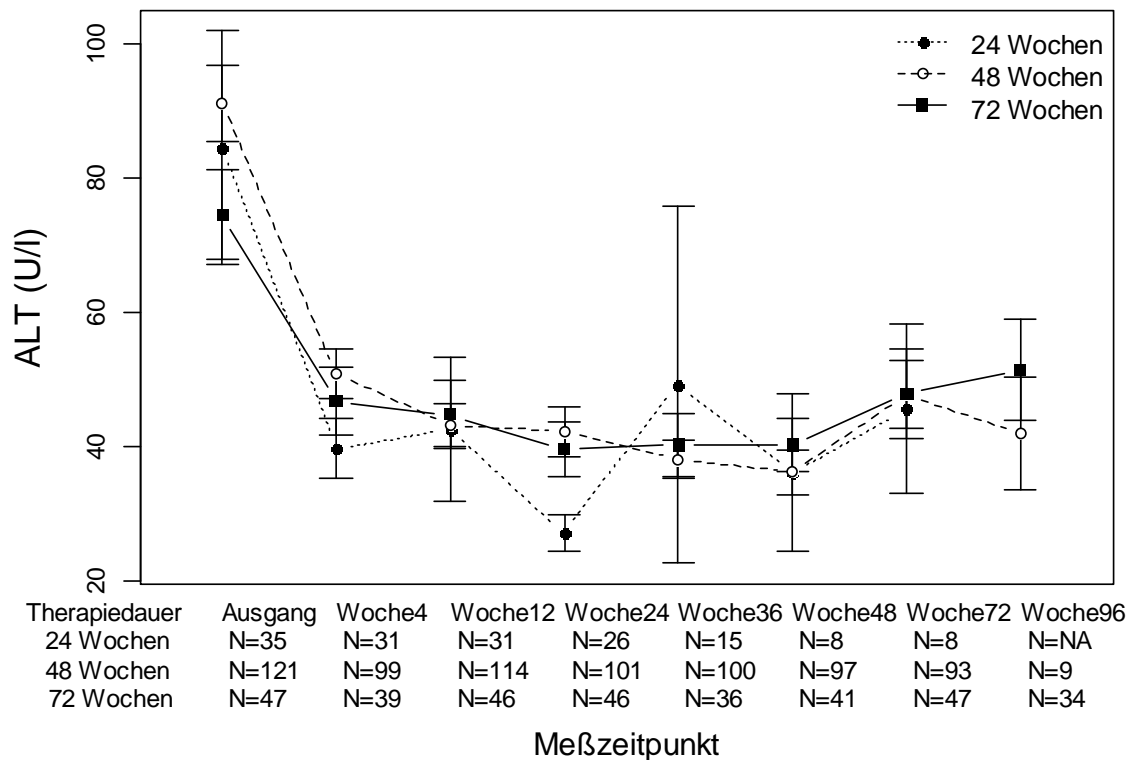


Abbildung 3.7. Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte ($MW \pm 1 SE$ des Mittelwertes) im Therapieverlauf in Abhängigkeit der Therapiedauer.

Abbildung 3.7 zeigt den Verlauf des ALT-Wertes während Therapie in Abhängigkeit der Therapiedauer. Im Gegensatz zu den zuvor untersuchten Blutwerten scheint der ALT-Wert nach Beendigung der Therapie nicht unmittelbar wieder anzusteigen. In einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Therapiedauer und Meßzeitpunkt für den ALT-Wert zeigten sich allerdings weder signifikante Haupteffekte für die Faktoren Meßzeitpunkt und Therapielänge, noch eine Interaktion dieser beiden Faktoren. Dieser Analyse zufolge haben Therapiedauer und Meßzeitpunkt somit keinen Einfluss auf den ALT-Wert im Allgemeinen und auch nicht differentiell im Verlauf der Therapie (vgl. Tabelle 3.22). Ein Blick auf die Standardfehler in Abbildung 3.7 lässt allerdings vermuten, dass der fehlende Haupteffekt des Meßzeitpunktes auf den ALT-Wert zumindest teilweise durch Ausreißerwerte in der Patientengruppe mit 24-wöchiger Therapie bedingt ist. Tatsächlich zeigen separate ANOVAs mit dem Faktor Meßzeitpunkt für die beiden anderen Therapiedauern durchaus statistisch bedeutsame Abnahmen der ALT-Werte über die Therapiedauer hinweg (48 Wochen: $F(6, 366) = 19.48$; $p < .001$; 72 Wochen: $F(6, 126) = 9.10$; $p < .001$). Nachgeschaltete paarweise Bonferroni-korrigierte t -Tests für diese Effekte des Meßzeitpunkts zeigen auf, dass diese jeweils ausschließlich auf eine unmittelbare Abnahme der ALT-Werte nach Therapiebeginn zurückzuführen sind (alle $p < .01$), während sich die übrigen Meßzeitpunkte nicht voneinander unterscheiden.

Tabelle 3.22

Kennwerte der zweifaktoriellen ANOVA für die Entwicklung der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte in Abhängigkeit von Therapiedauer und Meßzeitpunkt.

	Freiheitsgrade		Mittlere Quadratsumme		F	p	Signifi- kanz
	Effekt	Fehler	Effekt	Fehler			
Therapiedauer	2	83	3803	284814	0.55	.58	-
Meßzeitpunkt	6	498	1403	326147	0.36	.91	-
Therapiedauer × Meßzeitpunkt	12	498	4386	326147	0.56	.88	-

ALT-Verlauf bei 48 Wochen Kombinationstherapie

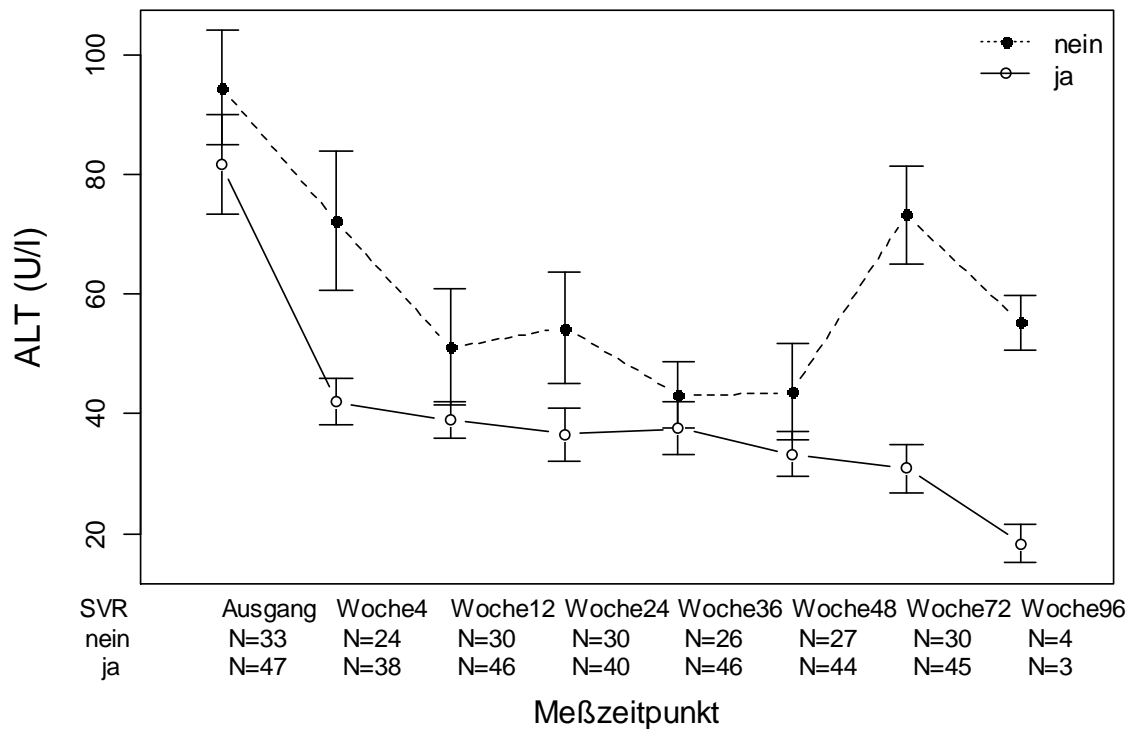


Abbildung 3.8. Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte ($MW \pm 1 SE$ des Mittelwertes) im Therapieverlauf in Abhängigkeit des Erreichens einer Sustained Virological Response (SVR) für Patienten mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

Eine weitere Analyse des ALT-Verlaufs unter Therapie für die Patientengruppe mit 48-wöchiger Therapie wurde hinsichtlich des Vorliegens einer SVR durchgeführt (vgl. Abbildung 3.8). In einer ANOVA mit den Faktoren Meßzeitpunkt und SVR zeigten sich Haupteffekte beider Faktoren sowie eine signifikante Interaktion (Tabelle 3.23). So zeigte die Patientengruppe mit SVR generell geringere ALT Werte als die Patientengruppe ohne SVR. Insgesamt nahmen die ALT-Werte im Verlauf der Therapie ab. Nach Therapieende zeigte sich jedoch eine Zunahme der ALT-Werte bei den Patienten ohne SVR, während die ALT-Werte in der Patientengruppe mit SVR weiter absanken. Dieses Muster spiegelte sich in signifikanten Einzelvergleichen je nach SVR zu Woche 4, $t(28.45) = 2.47, p = .02$, und zu Woche 72, $t(42.98) = 4.63, p < .001$, wieder.

Tabelle 3.23

Kennwerte der zweifaktoriellen ANOVA für die Entwicklung der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte in Abhängigkeit von Therapiedauer und Sustained Virological Response (SVR) für die Patientengruppe mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

	Freiheitsgrade		Mittlere Quadratsumme		<i>F</i>	<i>p</i>	Signifi- kanz
	Effekt	Fehler	Effekt	Fehler			
SVR	1	46	17372	108470	7.37	.009	**
Meßzeitpunkt	6	276	29068	155083	8.62	<.001	***
SVR × Meßzeitpunkt	6	276	9389	155083	2.79	.01	*

3.3.5 Gamma-Glutamyltransferase (GGT)

Der Verlauf der GGT-Konzentration über die Therapiedauer wies insbesondere für die Patientengruppen mit 24- und 72-wöchiger Therapie eine relativ große Streuung der Datenwerte auf (vgl. Fehlerbalken in Abbildung 3.9). Dementsprechend lieferte eine zweifaktorielle Varianzanalyse für die Faktoren Therapiedauer und Meßzeitpunkt bezogen auf die GGT Konzentration keine signifikanten Effekte (vgl. Tabelle 3.24). Auf Grund der nicht nachweisbaren Effekte für Therapiedauer und Meßzeitpunkt wurde keine weiterführende Analyse durchgeführt.

GGT-Verlauf bei Kombinationstherapie

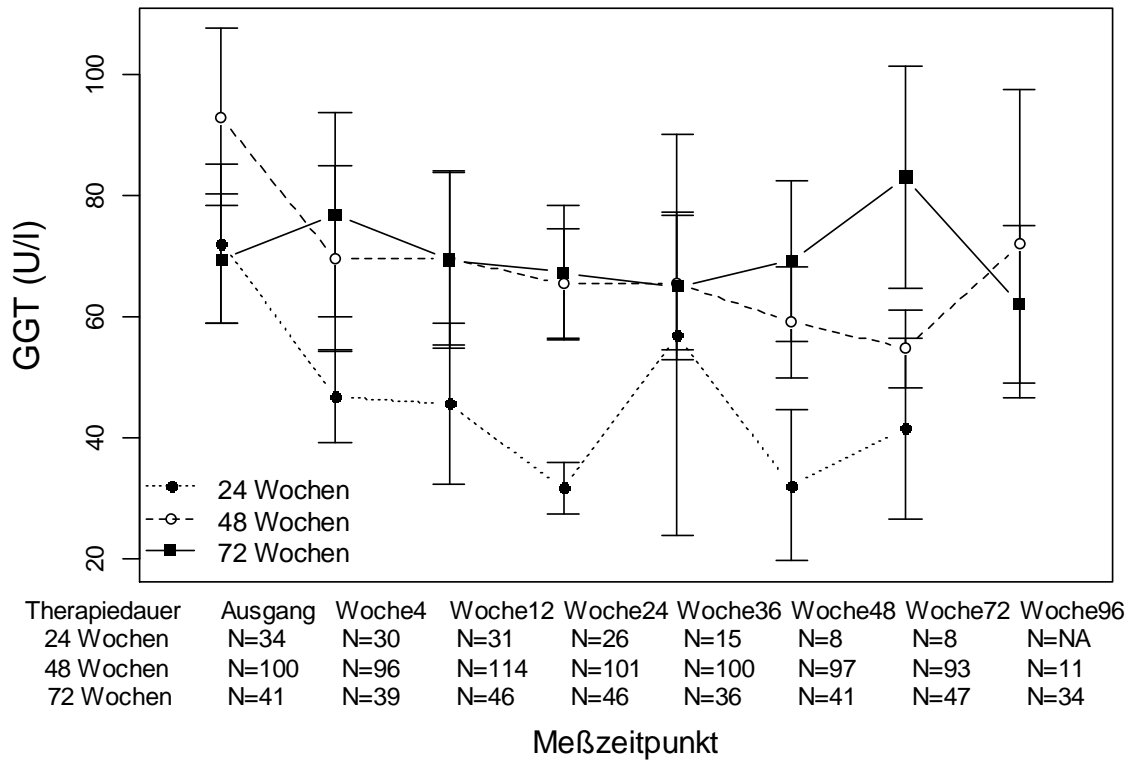


Abbildung 3.9. Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte ($MW \pm 1 SE$ des Mittelwertes) im Therapieverlauf in Abhängigkeit der Therapiedauer.

Tabelle 3.24

Kennwerte der zweifaktoriellen ANOVA für die Entwicklung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte in Abhängigkeit von Therapiedauer und Meßzeitpunkt.

	Freiheitsgrade		Mittlere Quadratsumme		<i>F</i>	<i>p</i>	Signifikanz
	Effekt	Fehler	Effekt	Fehler			
Therapiedauer	2	67	64436	1167667	1.85	.17	-
Meßzeitpunkt	6	402	67	445876	0.01	1	-
Therapiedauer × Meßzeitpunkt	12	402	3467	445876	0.26	.99	-

In einer weiteren Analyse wurde aber der GGT-Verlauf unter Therapie für die Patientengruppe mit 48-wöchiger Therapie untersucht, wobei eine Trennung dieser Gruppe in Patienten mit und ohne später beobachtete SVR vorgenommen wurde (vgl. Abbildung 3.10). Die ANOVA mit den Faktoren Meßzeitpunkt und SVR zeigte einen Haupteffekt des Meßzeitpunktes sowie eine signifikante Interaktion zwischen Meßzeitpunkt und dem Vorliegen einer SVR (Tabelle 3.25).

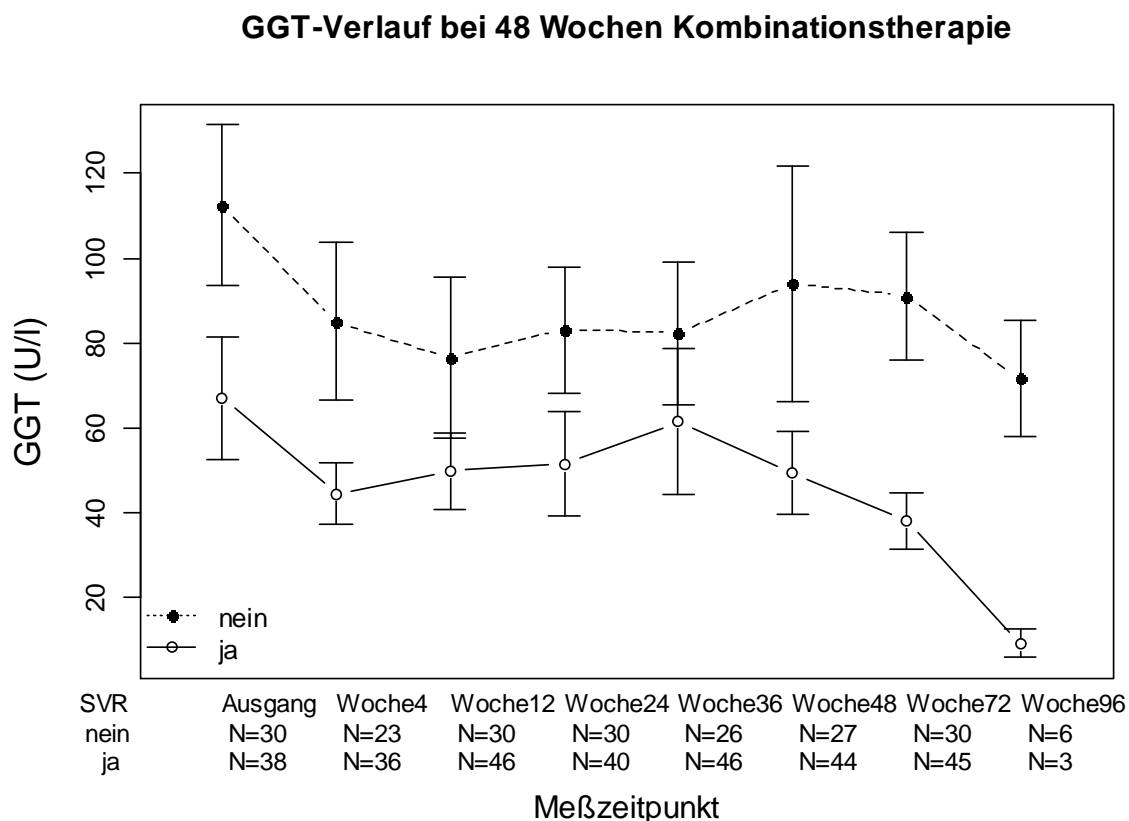


Abbildung 3.10. Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte ($MW \pm 1 SE$ des Mittelwertes) im Therapieverlauf in Abhängigkeit des Erreichens einer Sustained Virological Response (SVR) für Patienten mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

Zunächst unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich ihres GGT-Ausgangswertes (siehe auch Tabelle 3.5), was ebenfalls unterstreicht, dass dieser Laborwert einen potentiell hohen prädiktiven Wert für den Therapieerfolg aufweist. Interessanterweise zeigte sich in der Folge sowohl in der Gruppe mit als auch in der Gruppe ohne SVR zunächst ein leichter Abfall des GGT-Wertes bis Woche 4 bzw. 12 der Therapie, danach jedoch ein

relativ stabiles Plateau, in dem die beiden Gruppen relativ vergleichbare GGT-Konzentrationen aufweisen. Erst zum Therapieende und danach tritt wieder ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf: In der Gruppe ohne SVR zeigt sich ein erneuter Anstieg des GGT, in der Gruppe mit SVR ein fortgesetzter GGT-Abfall. Dieser Eindruck bestätigte sich durch angeschlossene unkorrigierte *t*-Tests zur Aufklärung der beobachteten Interaktion: Unter Therapie zeigten sich lediglich zu Woche 4, $t(28.66) = 2.03$, $p = .05$, und zu Woche 72, $t(40.49) = 3.25$, $p < .01$, statistisch signifikante Unterschiede in Abhängigkeit der SVR. Bezogen auf den Ausgangswert zeigten sich bei Patienten mit 48-wöchiger Therapiedauer tendenziell geringere GGT-Werte für Patienten welche eine SVR erreichten als für Patienten, die keine SVR erreichten, $t(57.54) = 1.91$, $p = .06$.

Tabelle 3.25

Kennwerte der zweifaktoriellen ANOVA für die Entwicklung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT)-Werte in Abhängigkeit von Therapiedauer und Sustained Virological Response (SVR) für die Patientengruppe mit 48-wöchiger Kombinationstherapie.

	Freiheitsgrade		Mittlere Quadratsumme		<i>F</i>	<i>p</i>	Signifi- kanz
	Effekt	Fehler	Effekt	Fehler			
SVR	1	35	40457	550495	2.57	.12	-
Meßzeitpunkt	6	210	18373	253745	2.53	.02	*
SVR × Meßzeitpunkt	6	210	16852	253745	2.32	.03	*

4 Diskussion

Im Idealfall sollte vor Beginn einer antiviralen Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin abschätzbar sein, mit welcher Wahrscheinlichkeit diese Therapie erfolgreich sein wird. Wie im Eingangsteil dieser Arbeit beschrieben, wurde bereits eine Vielzahl von Faktoren identifiziert, welche einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben könnten. Dabei kann Therapieerfolg auf verschiedene Weisen definiert werden. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, welche Faktoren sich günstig auf ein schnelles virologisches Ansprechen und auf das Erreichen einer SVR auswirken.

4.1 Prädiktive Faktoren für ein schnelles virologisches Ansprechen

Schnelles virologisches Ansprechen wird in dieser Studie auf zwei Arten definiert. Zum einen wurden die leitliniengemäßen Ansprecharten „rapid“ und „complete“ zur Kategorie „schnelles Therapieansprechen“ und „early“, „late“, „breakthrough“ und „non-respond“ zur Kategorie „kein schnelles Therapieansprechen“ zusammengefasst. Ein umfassender Vergleich zwischen schnellem und keinem schnellem Ansprechen ist in Tabelle 3.3 dargestellt. Es zeigen sich dabei Unterschiede im Alter, Genotyp, Erkrankungsdauer, Antikörper, IGA, Vortherapie, Abnahme der Thrombozytenkonzentration und der Leukozytenkonzentration zur Woche 12 sowie im GGT Ausgangswert.

In Tabelle 3.4 sind die Ergebnisse einer ähnlichen Analyse zusammengefasst. Hier wurde ein gutes virologisches Ansprechen allerdings operationalisiert als Viruslast unter der Nachweisgrenze (≤ 600 IU/ml) zur Therapiewoche 4, ein schlechtes Ansprechen als Viruslast über der Nachweisgrenze zur Therapiewoche 4. In diesen Analysen zeigen sich leicht unterschiedliche Ergebnisse. So zeigen sich hier signifikante Unterschiede im Therapieansprechen in Abhängigkeit von Alter, Genotyp, Ausgangsviruslast, Hb-Abnahme zu Woche 12, GGT Ausgangswert, und Steatose.

Zusammenfassend zeigten sich mehr signifikante Unterschiede für den Vergleich zwischen „schnellem“ und „keinem schnellen“ Therapieansprechen als für die Analyse in Abhängigkeit der Viruslast zu Woche 4 unter Therapie. Verschiedene Gründe könnten zu

diesem Ergebnis beigetragen haben. So liegt dem Vergleich zwischen schnellem und keinem schnellem Ansprechen eine größere Stichprobe ($N = 230$) zugrunde als dem Vergleich zwischen der Patientengruppe mit Viruslast unter vs. über Nachweisgrenze zu Woche 4 unter Therapie ($N = 184$). Dies ist auf die Einteilung der Ansprecharten zurückzuführen. Wurde beispielsweise vier Wochen nach Therapiebeginn keine Viruslast für einen Patienten bestimmt, so war es nicht möglich festzulegen, ob er zu Woche 4 noch eine Viruslast über Nachweisgrenze zeigte oder nicht. Solche Patienten mussten somit von der Analyse ausgeschlossen werden. Bei der Unterteilung in schnelles und kein schnelles Therapieansprechen wurde bei einem fehlenden Meßzeitpunkt hingegen konservativ angenommen, dass der Patient noch eine nachweisbare Viruslast zeigte. Der nächstmögliche Meßzeitpunkt wurde dann verwendet, um den Patienten in die entsprechende Responderkategorie einzuteilen. Somit ergibt sich unter dieser Vorgehensweise eine größere Stichprobe und dementsprechend auch eine größere statistische Power für die Einteilung in schnelles bzw. kein schnelles Therapieansprechen.

In beiden Analysen zeigen sich aber dennoch starke Übereinstimmungen hinsichtlich einer Reihe potentiell prädiktiver Faktoren. Dazu zählt beispielsweise das Alter des Patienten, das sich bezüglich beider Kriterien als prognostischer Faktor herausstellt. Zusätzlich findet sich beim Vergleich zwischen schnellem und keinem schnellem Therapieansprechen auch bezogen auf den Faktor Erkrankungsdauer ein signifikanter Unterschied. Generell zeigt sich bei jüngeren Patienten ein besseres Therapieansprechen als bei älteren Patienten; einhergehend mit einer kürzeren Erkrankungsdauer. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Schlussfolgerungen früherer Arbeiten (Ferrara et al., 2009; Foster et al., 2007; Itoh et al., 2011; Izumi, Asahina, & Kurosaki, 2010; Kim et al., 2012; Poynard et al., 1998; Shirakawa et al., 2008).

Ein weiterer bekannter Faktor für die Vorhersage des Therapieerfolgs ist der Genotyp des Hepatitis C Virus. Wie bereits beschrieben, zeigt sich ein besserer Therapieerfolg bei Infektionen mit Genotyp 2 und 3 verglichen mit Infektionen des Genotyps 1 und 4 (Poynard et al., 1998; Ferenci et al., 2005; Foster et al., 2007; Ferrara et al., 2009; Kim et al., 2012a). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit Infektionen des Genotyp 2 und 3 ein schnelleres Therapieansprechen als Patienten mit Genotyp 1 und 4. Dieses Ergebnis zeigt sich sowohl für die Einteilung in schnelles und kein schnelles Therapieansprechen als auch für die Einteilung hinsichtlich der Viruslast unter vs. über Nachweisgrenze zu Woche 4 der Therapie.

Schwieriger zu interpretieren sind hingegen die Ergebnisse der Analyse der Immunglobuline und der Antikörper. Hier zeigen sich bezüglich der beiden verwendeten

Kriterien für Therapieansprechen unterschiedliche Befunde. Im Vergleich von schnellem und keinem schnellem Therapieansprechen zeigten sich Unterschiede in den IgA-Werten und dem Vorhandensein von Antikörpern. Dabei wiesen Patienten mit schnellem Ansprechen geringere IgA-Werte und mit größerer Wahrscheinlichkeit keine Antikörper auf als Patienten mit keinem schnellem Ansprechen. Für die Einteilung bezüglich nachweisbarer vs. nicht nachweisbarer Viruslast zu Woche 4 nach Therapiebeginn zeigten sich diese Effekte nicht. Deshalb und im Hinblick auf die veröffentlichte Literatur sind insbesondere die Ergebnisse zu den IgA-Werten eher als Zufallsbefund zu werten, da dieser Faktor bislang nicht in der Literatur als relevanter Prädiktor beschrieben wurde. Auch das Vorhandensein von Antikörpern ist isoliert als wenig aufschlussreich zu betrachten. Wie unter den Punkten 2.28 und 2.29 beschrieben, könnte aber die Kombination aus Antikörpern und erhöhten IgG-Werten auf das Vorliegen einer autoimmunen Hepatitis hindeuten. Dieser kombinierte Faktor erwies sich lediglich im Hinblick auf das spätere Erreichen einer SVR als potentiell relevant, nicht aber in Bezug auf schnelles Therapieansprechen. Dies wird deshalb an anderer Stelle dieser Arbeit (vgl. 4.2.1) erneut aufgegriffen.

Ein wichtiges Ergebnis zeigt sich in dem schlechteren Therapieerfolg bei Patienten, welche bereits eine vorangegangene Therapie erfolglos abgeschlossen hatten. Diese Ergebnis zeigt sich klar im Vergleich zwischen schnellem und keinem schnellem Therapieansprechen, und als Trend im Vergleich zwischen den Patienten, bei welchen zu Woche 4 keine Viruslast nachgewiesen werden konnte vs. Patienten mit nachgewiesener Viruslast zur Woche 4. Die klinische Erfahrung legt nahe, dass Patienten ohne hinreichenden Erfolg in vorangegangenen Therapieversuchen auch in weiteren Therapieversuchen schlechtere Ansprechraten zeigen werden als therapienaive Patienten. Dies zeigt sich auch in den vorliegenden Daten. Meines Wissens versuchte allerdings bislang keine veröffentlichte Studie, das Vorliegen einer Vortherapie dezidiert in ein Modell zur Vorhersage des Therapieerfolgs mit einzubeziehen. Die große Bedeutsamkeit dieses Faktors im klinischen Umfeld wird bereits an dem hohen Anteil vorstelliger Patienten mit Vortherapie in der vorliegenden Stichprobe (vgl. Tabelle 3.2) ersichtlich. Deshalb erscheint dieses Ergebnis als sehr relevant und wird deshalb auch in dem im Folgenden (vgl. 4.2.2) vorgestellten Regressionsmodell aufgegriffen.

Wie im Eingangsteil dieser Arbeit beschrieben, wurde der Einfluss der Viruslast vor Therapie auf den Therapieerfolg dagegen bereits in zahlreichen Studien beschrieben (Foster *et al*, 2007; Itoh *et al*, 2011; Kim *et al*, 2012a). In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit niedriger Virusausgangslast nach 4 Wochen Therapie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit keine nachweisbare Viruslast mehr als Patienten mit hoher Ausgangsviruslast. Kein

entsprechender Unterschied wurde aber bei einer Einteilung in Patienten mit schnellem und keinem schnellem Therapieansprechen gefunden. Somit ist die Befundlage der vorliegenden Studie hinsichtlich der Rolle der Ausgangs-Viruslast bezüglich des schnellen Therapieansprechens gemischt. In der Literatur wird dieser Wert aber als wichtiger prognostischer Faktor gehandelt. Dieser Faktor wurde deshalb im Weiteren auch zur Vorhersage der SVR erneut aufgegriffen und auf seine Vorhersagekraft überprüft (vgl. 4.2.2).

Laborparameter sind dagegen nur in geringem Ausmaß zur Prognose des Therapieerfolgs einsetzbar. Ein stärkerer Hb-Abfall konnte nur bei Patienten ohne nachweisbare Viruslast zu Woche 4 der Therapie im Vergleich zu Patienten mit nachweisbarer Viruslast zu Woche 4 festgestellt werden, nicht aber in Bezug auf schnelles vs. kein schnelles Therapieansprechen. Die prädiktive Bedeutung eines hohen Hb-Ausgangswerts konnte entgegen anderer Arbeiten nicht nachgewiesen werden (vgl. Itoh et al., 2011). Auch beim Thrombozyten-Ausgangswert zu Therapiebeginn zeigten sich keine Unterschiede bezogen auf das schnelle Therapieansprechen. Im Vergleich zwischen schnellem und nicht schnellem Therapieansprechen zeigte sich allerdings eine stärkere Thrombozyten-Abnahme zur Woche 12 bei Patienten mit schnellem Ansprechen. Auch die Leukozyten-Ausgangswerte eignen sich nicht, um ein schnelles Therapieansprechen vorherzusagen, denn es fanden sich keine dementsprechenden Unterschiede in Abhängigkeit von der Art des Therapieansprechens. Allerdings konnte eine größere Leukozyten-Abnahme bis zu Woche 12 bei Patienten mit schnellem verglichen mit keinem schnellem Therapieansprechen gefunden werden. Insgesamt deuten die vorliegenden Ergebnisse also darauf hin, dass die Ausgangswerte der zellulären Blutbestandteile sich nicht hinreichend zur Vorhersage eines schnellen Therapieansprechens eignen, eine starke Abnahme dieser Parameter in den ersten Therapiewochen allerdings durchaus mit einem schnellen Therapieansprechen einhergehen kann (vgl. 1.6.3.2 und auch 4.3 dieser Arbeit).

In einer früheren Studie hat sich der ALT-Wert als prognostischer Faktor erwiesen (Kim et al., 2012). In der vorliegenden Arbeit zeigten sich dagegen keine Unterschiede der ALT-Ausgangswerte oder der ALT-Abnahme bis zu Therapiewoche 12 hinsichtlich des schnellen Therapieansprechens. Somit sind unsere Ergebnisse konsistent mit anderen Arbeiten, die ebenfalls keinen prognostischen Wert für ALT nachweisen konnten (Poynard et al., 1998).

Der GGT Ausgangswert hingegen zeigt in der vorliegenden Untersuchung einen Einfluss auf das schnelle virologische Ansprechen. So zeigten sich bei beiden hier verwendeten Definitionen des schnellen virologischen Ansprechens deutlich höhere GGT Werte bei Patienten mit keinem schnellem Ansprechen verglichen mit Patienten, die schnelle

Ansprechraten aufweisen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit weiteren Arbeiten, die eine Bedeutung des GGT für das Therapieansprechen aufzeigen (Akuta *et al.*, 2007; Izumi *et al.*, 2010; Weich *et al.*, 2011).

Histologisch konnten keine Unterschiede im Staging hinsichtlich des schnellen viralen Ansprechens festgestellt werden, obwohl in früheren Studien mehrfach solche Zusammenhänge zwischen Therapieerfolg und Staging aufgezeigt wurden (Foster *et al.*, 2007; Poynard *et al.*, 1998). Hingegen zeigten Patienten mit einer Viruslast unter Nachweisgrenze zu Woche 4 der Therapie geringere Steatose-Werte als Patienten mit einer Viruslast über Nachweisgrenze zu Therapiewoche 4. Ein solcher Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Steatose und einem schnellen Therapieansprechen wurde teilweise auch in anderen Arbeiten beschrieben (Izumi *et al.*, 2010). Bei der hier vorliegenden Studie ist allerdings einschränkend anzumerken, dass nur bei einer kleinen Patientengruppe (89 Patienten bei Kombinationstherapie) das Leberparenchym histologisch bewertet wurde. Das hier vorliegende nicht signifikante Ergebnis bezüglich des Stagings kann somit durchaus auf eine zu kleine verfügbare Stichprobe zurückzuführen sein.

4.2 Prädiktive Faktoren für eine sustained virological response (SVR)

Das weitaus wichtigere Kriterium für den Therapieerfolg ist allerdings die SVR. Daher wurde eine Vielzahl der hier berichteten Analysen speziell für dieses Kriterium durchgeführt. In einem ersten Schritt wurde wie beim schnellen virologischen Ansprechen ermittelt, welche der erfassten Faktoren im Zusammenhang mit der SVR stehen. Dabei zeigten sich signifikante Ergebnisse für die Faktoren Alter, Genotyp, Erkrankungsdauer, Antikörper und IGG, Vortherapie, Viruslast, GGT Ausgangswert und Staging (vgl. 4.2.1). In einem zweiten Analyseschritt wurden die Ergebnisse der vorangehenden Analysen genutzt, um ein sinnvolles und aussagekräftiges logistisches Modell zur Vorhersage des Therapieerfolges zu erstellen (vgl. 4.2.2). Im letzten Schritt (vgl. 4.3) wurde eine detaillierte Analyse des Verlaufs von verschiedenen Laborwerten unter Therapie vorgenommen.

4.2.1 Analyse potentiell prädiktiver Faktoren

Wie bereits berichtet, handelt es sich beim Alter um einen gut belegten prognostischen Faktor. Im Einklang mit früheren Studien (Foster *et al*, 2007; Itoh *et al*, 2011; Sarrazin *et al*, 2011) und auch für die SVR zeigen unsere Ergebnisse ein besseres Therapieansprechen für jüngere Patienten. Der Faktor Erkrankungsdauer weist ebenfalls einen bedeutsamen Zusammenhang mit der SVR auf. Die Faktoren Patientenalter und Erkrankungsdauer sind allerdings positiv korreliert und können deshalb nicht als unabhängige Prädiktoren betrachtet werden (siehe auch die folgenden Ausführungen zum Vorliegen einer Vortherapie). Aufgrund des gut dokumentierten Einflusses des Patientenalters auf den Therapieerfolg, der auch in der vorliegenden Stichprobe klar für alle drei Kriterien des Therapieerfolgs ersichtlich war, wurde demnach das Alter primär in ein logistisches Modell zur Vorhersage der SVR aufgenommen (vgl. 4.2.2). In einem weiteren Analyseschritt wurde zusätzlich auch die Rolle der Erkrankungsdauer als potentieller, sekundärer Prädiktor untersucht.

Auch der Faktor Genotyp zeigt einen Einfluss auf die SVR. Wie bereits beschrieben zeigen mehr Patienten mit dem Genotyp 2 oder 3 eine SVR als Patienten des Genotyps 1 oder 4. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in früheren Arbeiten (Poynard *et al*, 1998; Ferenci *et al*, 2005; Foster *et al*, 2007; Ferrara *et al*, 2009; Kim *et al*, 2012a). Deshalb wurde auch dieser Faktor in das logistische Regressionsmodell zur Vorhersage des Therapieerfolges aufgenommen.

Überraschend zeigte auch die Kombination aus nachgewiesenen für die Diagnose der autoimmunen Hepatitis relevanten Antikörpern und IgG einen Effekt auf die SVR. Dieser Faktor wurde in die Analyse aufgenommen, da in dieser Studie auch der mögliche Einfluss einer autoimmunen Lebererkrankung auf die Therapie der Hepatitis C untersucht werden sollte. Das Vorliegen einer autoimmunen Lebererkrankung kann bei der bestehenden Datenlage allerdings nur über die Erhöhung des IgG und das gleichzeitige Vorliegen von relevanten Antikörpern vermutet werden. Diese eingeschränkte Diagnose ist nicht beweisend für eine Autoimmunerkrankung der Leber. Dennoch ist das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung bei einem gemeinsam vorliegenden erhöhten IgG und erhöhten Antikörpern wahrscheinlicher als bei Nichterfüllung dieser beiden Kriterien in Kombination. Das Vorliegen einer autoimmunen Hepatitis würde vermutlich bedeuten, dass der Einsatz von insbesondere Interferon die Symptome der Erkrankung exazerbiert. Es zeigt sich allerdings eine höhere Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von sowohl erhöhtem IgG und einem relevanten Antikörper in der Patientengruppe mit SVR als in der Patientengruppe ohne SVR.

Nach diesen Ergebnissen würde sich das Vorliegen von Diagnosekriterien der autoimmunen Hepatitis positiv auf den Therapieerfolg auswirken. Dieses Ergebnis ist als eher unplausibel zu werten und hat sich in der vorliegenden Studie auch nicht in vergleichbarer Weise bezüglich der beiden Kriterien für rasches virologisches Ansprechen gezeigt. Außerdem ist einschränkend anzumerken, dass bei den insgesamt 181 Patienten, für die das Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen einer SVR aufgezeichnet wurde, lediglich in 16 Fällen die Kombination aus erhöhtem IgG und erhöhten Antikörpern verzeichnet wurde. Deshalb wurde dieser Faktor im Weiteren nicht in das logistische Modell zur Vorhersage des Therapieerfolgs aufgenommen.

Wie bei der Analyse zum schnellen virologischen Ansprechen zeigte sich auch im Hinblick auf die SVR ein starker Effekt der Vortherapie. So zeigten Patienten, bei denen bereits eine Vortherapie erfolglos durchgeführt wurde, eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erreichen als therapienaive Patienten. Der Faktor Vortherapie ist damit einer der wichtigsten hier gefunden prognostischen Faktoren und wurde in die logistische Regressionsanalyse aufgenommen.

Auch für die virale Ausgangslast zeigte sich bezogen auf die SVR ein Vorteil für Patienten mit niedriger viraler Ausgangslast verglichen mit Patienten, welche eine hohe Viruslast zu Therapiebeginn aufweisen. Auch in Bezug auf eines der beiden Kriterien für schnelles Therapieansprechen (Viruslast unter vs. über Nachweisgrenze zu Woche 4 unter Therapie) zeigte sich ein solcher hochsignifikanter Einfluss. Wie die Erkrankungsdauer wurde deshalb die Rolle der viralen Ausgangslast als weiterer potentiell prädiktiver Faktor in einem sekundären logistischen Regressionsmodell zur Vorhersage des Therapieerfolgs eingehend untersucht (Poynard *et al*, 1998; Foster *et al*, 2007; Itoh *et al*, 2011; Kim *et al*, 2012a).

Laborwerte wie Hb, Thrombozyten, Leukozyten und ALT eigneten sich bei vorliegender Datenlage nicht zur Vorhersage einer SVR. Lediglich GGT scheint zur Vorhersage einer SVR geeignet. Patienten mit SVR weisen dabei einen niedrigeren GGT Wert auf als Patienten, bei denen keine SVR vorlag. Eine solche Rolle von GGT wurde auch in der Forschungsliteratur bereits mehrfach beschrieben (Akuta *et al*, 2007; Izumi *et al*, 2010; Weich *et al*, 2011). Da dieses Ergebnis auch in der vorliegenden Studie konsistent über alle drei Kriterien für den Therapieerfolg vorlag, wurde dieser Faktor ebenfalls primär in einem Modell zur Vorhersage des Therapieerfolgs berücksichtigt.

Zuletzt zeigte sich ein höheres Staging für Patienten, die keine SVR erreichten im Vergleich zu Patienten mit SVR. Ein fortgeschrittener fibrotischer Umbau der Leber wurde bereits in früheren Arbeiten als möglicher Prädiktor identifiziert (Poynard *et al*, 1998; Foster *et al*, 2007). Dabei zeigt sich ein klarer Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und

fibrotischen Umbauprozessen. Aufgrund der relativ geringen Fallzahlen mit erfolgtem Staging und da sich das Staging nur in Bezug auf die SVR, nicht aber in Bezug auf die übrigen Kriterien als möglicher Prädiktor für das Therapieansprechen erwiesen hat, wurde deshalb die Erkrankungsdauer in die Modellierung aufgenommen, die typischer Weise einen positiven Zusammenhang mit dem Staging aufweisen.

4.2.2 Logistisches Regressionsmodell zur Vorhersage des Therapieerfolgs vor Therapiebeginn

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte eine Reihe von Faktoren identifiziert werden, die vielversprechend für eine Prognose des Therapieerfolgs bei Hepatitis C Virus Infektion durch Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin erscheinen. Einige Faktoren zeigten in Bezug auf alle verwendeten Kriterien für schnelles Therapieansprechen und guten Therapieerfolg einen potentiell hohen prädiktiven Wert. Diese Faktoren sind das Alter, der Genotyp der HCV-Infektion, das Vorliegen einer Vortherapie sowie der GGT-Ausgangswert. Ein in den Tabellen 3.8 und 3.9 dargestelltes logistisches Regressionsmodell nutzt deshalb diese Faktoren zur Vorhersage des Therapieerfolgs in Form des Erreichens einer SVR.

Der Genotyp der HCV Infektion stellt sich dabei als stärkster Prädiktor heraus: bessere Therapieerfolge werden bei Infektionen des Genotyps 2/3 erzielt als bei Infektionen des Genotyps 1/4 (Poynard *et al*, 1998; Ferenci *et al*, 2005; Foster *et al*, 2007; Ferrara *et al*, 2009; Kim *et al*, 2012b). Weiterhin wirken sich GGT-Werte vor Therapiebeginn, die nicht über die geschlechtstypischen Grenzwerte erhöht sind, und ein Alter von etwa 47 Jahren oder weniger, positiv auf den Therapieerfolg aus. Auch diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Arbeiten (Akuta *et al*, 2007; Schaefer *et al*, 2007). Eine Variable, die bislang keine besondere Beachtung bei der Modellierung des Therapieerfolgs bei HCV-Infektionen gefunden hat, ist das Vorliegen einer erfolglos abgeschlossenen Vortherapie. Dieser Faktor wirkt sich deutlich negativ auf das Erreichen einer SVR aus.

Insgesamt (siehe Tabelle 3.9) zeigt dieses Modell, dass für Patienten mit einer günstigen Konstellation aller eingeschlossenen Prädiktoren eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit (94%) besteht, eine SVR zu erreichen. Dagegen beträgt diese Wahrscheinlichkeit bei einer ungünstigen Konstellation aller eingeschlossenen Merkmale beispielsweise lediglich 13%. Diese Ergebnisse sind natürlich nur mit Bedacht zu interpretieren, da trotz der insgesamt

großen untersuchten Datenbasis viele Patientendaten aufgrund fehlender Meßwerte bei Prädiktoren und/oder Kriterium nicht in die Anpassung des Modells einfließen konnten. Des Weiteren sind die teilweise großen Konfidenzintervalle für die geschätzten Gewichte der Prädiktorvariablen zu berücksichtigen (vgl. Tabellen 3.8 und 3.9); somit können die wahren Wahrscheinlichkeiten für das Erreichen einer SVR natürlich stark um die in Tabelle 3.9 dargestellten Werte variieren.

Einige weitere vor Therapiebeginn erfassbaren Variablen wirkten sich auf mindestens zwei der erfassten Kriterien für Therapieansprechen und Therapieerfolg aus. Der Einfluss dieser Variablen wurde durch die Anpassung weiterer Modellvarianten überprüft. Dazu gehören die Viruslast zu Therapiebeginn sowie die Erkrankungsdauer. Besonders die Viruslast vor Therapiebeginn hatte sich auch in früheren Studien (Poynard *et al.*, 1998; Foster *et al.*, 2007; Shiffman *et al.*, 2007c; Itoh *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2012a) als aussagekräftiger Prädiktor des Therapieerfolges erwiesen. Interessanterweise konnte die Viruslast zu Therapiebeginn für die vorliegende Stichprobe nicht signifikant zur Prognose des Therapieerfolges beitragen. Dies war weder der Fall, wenn die absolut gemessene Viruslast als Prädiktor eingesetzt wurde, noch wenn eine binäre Klassifikation in eine hohe vs. geringe Viruslast vorgenommen wurde (vgl. Fried *et al.*, 2008; Von Wagner *et al.*, 2005). Auch ein Mediansplit der Patientengruppe nach gemessener Viruslast bewirkte keine Verbesserung des prädiktiven Wertes. Somit kann dieser Faktor, im Gegensatz zu den Ergebnissen früherer Studien, nicht zur Vorhersage des Therapieerfolges genutzt werden. Die Gründe für dieses abweichende Ergebnis sind unklar. Eventuell spielt auch hier die reduzierte Größe der Stichprobe nach Ausschluss fehlender Meßwerte eine Rolle. Möglicherweise ist die Virusausgangslast auch nicht unabhängig von den bereits oben beschriebenen Modellparametern zu betrachten.

Auch für die Erkrankungsdauer konnte kein zusätzlicher signifikanter Beitrag zur Vorhersage des Therapieerfolges gefunden werden. Auch dieser Faktor hatte sich im Gegensatz dazu in frühen Arbeiten bereits als nützlicher Prädiktor für den Therapieerfolg herausgestellt. Dabei zeigte sich bei zunehmender Erkrankungsdauer eine Zunahme der Leberfibrose und ein schlechterer Therapieerfolg (Snoeck *et al.*, 2006; Shiffman *et al.*, 2007c; Gheorghe *et al.*, 2009). In der vorliegenden Arbeit zeigte die weitergehende Analyse aber relativ klar, dass die Erkrankungsdauer vor allem im Zusammenhang mit den bereits eingeschlossenen Faktoren „Vortherapie“ sowie „Alter“ steht. Dementsprechend stieg der prädiktive Wert der Erkrankungsdauer an, wenn ein logistisches Regressionsmodell ohne den Faktor „Vortherapie“ erstellt wurde. Insgesamt ist aber eine genauere Prognose mit dem

Faktor Vortherapie als mit dem Faktor „Erkrankungsdauer“ möglich. Außerdem kann im klinischen Kontext das Vorliegen einer Vortherapie i.d.R. besser beurteilt werden als die genaue Dauer der bestehenden Erkrankung. Wie in der Einleitung dargestellt und wie für die vorliegende Stichprobe berichtet, ist der Übertragungsweg und damit einhergehend der Erkrankungszeitpunkt bei HCV-Infektionen häufig nicht genau festzustellen. Das Vorliegen einer Vortherapie hingegen ist in der Regel dem behandelnden Arzt wohl bekannt. Auch lässt sich anhand der hier untersuchten Stichprobe feststellen, dass ein relativ großer Anteil der im klinischen Alltag mit Kombinationstherapie behandelten Patienten bereits eine oder mehrere Vortherapien absolviert hat (~40% der hier erfassten Stichprobe). Dementsprechend ist eine Berücksichtigung dieses Faktors bei der Prognose des Therapieerfolges auch vom praktischen Standpunkt her der Erkrankungsdauer vorzuziehen.

4.3 Detaillierte Analyse der Laborwerte im Therapieverlauf

Wie in der Einleitung beschrieben konnte eine Vielzahl von Arbeiten einen Zusammenhang zwischen den Laborausgangswerten bzw. den Laborwertveränderungen unter Therapie und dem Therapieerfolg feststellen (e.g., Akuta et al., 2007; Ferrara et al., 2009; Fried, Shiffman, Reddy, & Smith, 2002b; Itoh et al., 2011; Izumi et al., 2010; S. R. Kim et al., 2012; McHutchison et al., 2009; Shirakawa et al., 2008; Weich et al., 2011). So kann es beispielsweise als Nebenwirkung der Interferon-Therapie zu Leuko- und Thrombozytopenie kommen, während die Anämie eine bekannte Nebenwirkung der Ribaviringabe darstellt. Da hierbei die gewählten Meßzeitpunkte sowie die Kriterien zur Einteilung dieser Werte in Untergruppen von Studie zu Studie verschieden sind, dies aber einen starken Einfluss auf die Ergebnisse der zugeordneten Analysen haben kann, wurden in der vorliegenden Studie wichtige Laborwerte wie Hb, Thrombozyten, Leukozyten, ALT und GGT sowie ihr Verlauf einer genaueren Analyse unterzogen, um potentiell prädiktive Laborwerte und geeignete Meßzeitpunkte zu identifizieren.

Diese Analysen wurden stets nach demselben Schema durchgeführt: Im ersten Analyseschritt wurden alle Patienten eingeschlossen, welche für 24, 48 oder 72 Wochen eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin bekamen. Dargestellt wurde der Verlauf des entsprechenden Laborwertes über die Meßzeitpunkte für die verschiedenen Therapiedauern. Anschließend durchgeführte Varianzanalysen mit den Faktoren

Therapiedauer und Meßzeitpunkt gaben Aufschluss über die Haupteffekte der Faktoren und deren mögliche Interaktion. Paarweise *t*-tests für eine Therapiedauer von 48 und 72 Wochen belegten gegebenenfalls, wie sich die entsprechenden Laborwerte über die Meßzeitpunkte hinweg veränderten.

Zuletzt wurde jeweils überprüft, wie sich der entsprechende Laborwert in Abhängigkeit von einer späteren SVR über die einzelnen Meßzeitpunkte hinweg entwickelt hat. Aufgrund der Gruppengröße wurden nur Patienten in diese Analyse eingeschlossen, die 48 Wochen mit pegyliertem Interferon und Ribavirin therapiert wurden. Auch hierzu wurde eine Varianzanalyse durchgeführt, um die Haupteffekte des Meßzeitpunkts und der SVR sowie deren Interaktion zu bestimmen. Post-hoc *t*-Tests wurden für einzelne Meßzeitpunkte durchgeführt, um zu bestimmen, ob sich zu einem bestimmten Meßzeitpunkt ein Laborwert in Abhängigkeit der SVR unterscheidet.

Beim ersten derart untersuchten Laborparameter handelt es sich um den Hb-Wert. Hierbei zeigte sich eine Veränderung der Hb-Werte unter Therapie, die sich je nach Therapiedauer unterschiedlich äußerte. Generell sinken die Hb-Werte nach Therapiebeginn rapide ab und steigen direkt nach Beendigung der Therapie wieder an. Somit findet sich der erste Anstieg bei Patienten mit 24-wöchiger Therapie. Auf Grund der wenigen vollständigen Datensätze konnte für diese Patientengruppe aber keine weiterführende Analyse durchgeführt werden. Für Patienten mit 48-wöchiger Therapie zeigte eine anschließende Varianzanalyse einen Effekt des Faktors Meßzeitpunkt. Anschließende paarweise *t*-Tests bestätigten einen bedeutsamen Abfall des Hb-Wertes zwischen dem Ausgangswert und dem Hb-Wert, der zu Woche 4 gemessen wurde. Anschließend bleibt der Hb-Wert während andauernder Therapie relativ stabil. Lediglich nach Beendigung der Therapie findet sich ein erneuter Anstieg des Hb-Wertes zwischen Woche 48 und 72. Zur Woche 72 hat der Hb-Wert allerdings noch nicht wieder den Ausgangswert erreicht.

Ein ähnliches Bild findet sich bei Patienten mit 72-wöchiger Therapie. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Abfall zwischen dem Hb-Ausgangswert und dem Hb-Wert nach 4 Wochen. Weitere Unterschiede bestehen zwischen Woche 4 und Woche 48 sowie Woche 72, die einen weiteren Hb-Abfall anzeigen. Ein Anstieg nach Beendigung der Therapie konnte nicht nachgewiesen werden, da die statistische Analyse nur Werte bis zur Woche 72 einschließt. Nach visueller Inspektion ist aber ein erneuter Anstieg des Hb-Wertes zur Woche 96 deutlich sichtbar.

Die Analyse des Hb-Verlaufs in Abhängigkeit der SVR wurde wie bereits beschrieben nur für Patienten mit 48-wöchiger Therapie durchgeführt. Hier zeigte sich lediglich ein

Haupteffekt für den Meßzeitpunkt und keine Interaktion zwischen Meßzeitpunkt und SVR. Eine Interaktion wäre beispielsweise bei einem stärkeren Abfall des Hb-Wertes bei vorhandener SVR zu erwarten, falls ein schneller Abfall mit einem positiven Therapieergebnis in Verbindung gebracht werden könnte. Anschließende post-hoc *t*-Tests zeigten lediglich einen geringen Unterschied der Hb-Werte in Abhängigkeit der SVR zur Woche 4. Somit findet sich eine geringfügig schnellere Abnahme des Hb-Wertes bei Patienten mit SVR verglichen mit Patienten ohne SVR nur zur Woche 4. Dieser geringe Effekt konnte durch die Varianzanalyse nicht belegt werden.

Bei der Analyse der Thrombozyten findet sich ebenfalls das erwartete Ergebnis. Zunächst zeigt sich eine Veränderung der Thrombozytenkonzentration über die erhobenen Meßzeitpunkte, die ebenfalls mit den verschiedenen Therapiedauern interagiert. Letzteres spiegelt wiederum einen Wiederanstieg der Thrombozyten nach dem jeweiligen Therapieende an. Für Patienten mit 48-wöchiger Therapie unterscheidet sich die Thrombozyten-Ausgangskonzentration von allen Meßzeitpunkten bis zu Woche 48; nicht aber vom Meßzeitpunkt 72 Wochen nach Therapiebeginn. Somit fällt der Ausgangswert nach Therapiebeginn rapide ab und bleibt während der Therapie auf einem geringen Niveau, steigt aber nach Therapieende wieder auf den Ausgangswert an. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich bei der Analyse für Patienten mit 72-wöchiger Therapie; der bei visueller Inspektion sichtbare Anstieg nach Therapieende ist allerdings wegen geringer Fallzahlen nicht durch die entsprechende statistische Analyse abgedeckt.

Die Analyse des Thrombozyten-Verlaufs in Abhängigkeit der SVR für Patienten mit 48-wöchiger Therapie zeigte lediglich einen anfänglichen Abfall und Wiederanstieg nach Therapieende. Hinsichtlich des Vorliegens der SVR konnte zu keinem Meßzeitpunkt ein signifikanter Unterschied in der Thrombozytenkonzentration nachgewiesen werden. Die Thrombozytenkonzentration bzw. ihr Verlauf unter Therapie scheint deshalb nicht zur Vorhersage des Therapieerfolgs geeignet.

Der Verlauf der Leukozytenkonzentration zeigt in weiten Teilen ein ähnliches Bild wie der Hb-Verlauf. Auch hier zeigt sich ein Abfall der Leukozytenkonzentration nach Beginn der Therapie und ein Wiederanstieg nach jeweiliger Beendigung der Therapie. Bei Patienten mit 48-wöchiger Therapie findet dabei ein Leukozytenabfall zwischen dem Ausgangswert und dem Meßwert nach 4 Wochen statt. Nach einer relativ stabilen Phase findet sich ein signifikanter Wiederanstieg nach Beendigung der Therapie zwischen Woche 48 und Woche 72. Für die Patienten mit 72-wöchiger Therapie zeigt sich ebenfalls ein Leukozytenabfall zwischen dem Ausgangswert und dem Meßzeitpunkt zu Woche 4 der Therapie. Erneut war

der Wiederanstieg nach Therapie zu Woche 96 zwar numerisch beobachtbar, wurde aber nicht durch die durchgeführten Analysen abgebildet, da der letzte eingeschlossene Meßzeitpunkt 72 Wochen nach Beginn der Therapie liegt und die Therapie definitionsgemäß zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen war. Die Analyse des Verlaufs der Leukozytenkonzentration in Abhängigkeit der SVR für Patienten mit 48-wöchiger Therapie zeigt lediglich einen Haupteffekt für den Faktor Meßzeitpunkt. Zu keinem Meßzeitpunkt unterschieden sich Patienten mit und ohne SVR in der Leukozytenkonzentration. Demnach scheint dieser Laborwert nicht für die Vorhersage des Therapieansprechens oder -erfolges geeignet.

Bei diesen beschriebenen Blutbildveränderungen handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen der Kombinationstherapie (Sarrazin *et al*, 2010). Frühere empirische Arbeiten konnten ähnliche Ergebnisse für Hb, Leukozyten und Thrombozyten nachweisen (Fried, 2002; Schmid *et al*, 2005). Das Muster der Blutbildveränderungen dieser früheren Arbeiten stimmt mit dem hier vorliegenden Verlauf überein. Zusammenfassend zeigt sich ein signifikanter Abfall von Hb, Leukozyten und Thrombozyten während des ersten Monats der Therapie. Danach zeigt sich nur noch ein geringer Abfall bzw. eine Stabilisierung auf niedrigem Niveau bis zum Therapieende. Nach Therapie steigen die Werte in der Regel wieder bis zur Normalisierung an.

Genauere Analysen der Patienten mit 48-wöchiger Therapie untersuchten den prädiktiven Wert der zellulären Blutbestandteile. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die Werte der zellulären Blutbestandteile vor Therapie nicht eignen, um einen Therapieerfolg vorauszusagen. Lediglich Veränderungen unter Therapie könnten eventuell geringfügig zur Vorhersage beitragen. Genauer zeigte sich, wie bereits in anderen Studien beschrieben (Ferrara *et al*, 2009; McHutchison *et al*, 2009), ein stärkerer Abfall des Hb-Werts vom Ausgangswert zum ersten Meßzeitpunkt nach Therapiebeginn für die Patienten mit späterem Erreichen einer SVR als für diejenigen ohne späteres Erreichen einer SVR. Bei Thrombozyten und Leukozyten finden sich allerdings keine solchen Effekte. Dementsprechend könnte ein guter Therapieerfolg insbesondere mit einem verstärkten Abfall der Hb-Konzentration direkt nach Therapiebeginn in Zusammenhang gebracht werden. Zusammengenommen können aber weder die Ausgangswerte der zellulären Blutbestandteile noch deren Veränderungen unter Therapie als starke prädiktive Faktoren gewertet werden.

Auch für das ALT zeigte sich, unter Vernachlässigung der Patienten mit 24-wöchiger Therapiedauer, ein Abfall unter antiviraler Kombinationstherapie. Sowohl für die 48-wöchige als auch die 72-wöchige Therapie zeigte sich jeweils eine signifikante Abnahme des ALT-

Werts zwischen dem Ausgangszeitpunkt und der 4. Therapiewoche. Danach konnte keine anschließende Veränderung mehr nachgewiesen werden, d.h. weder ein weiterer Abfall noch ein Wiederanstieg nach Therapieende. Ein leicht anderes Bild zeigt aber die Analyse des ALT-Verlaufs in Abhängigkeit der SVR bei Patienten mit 48-wöchiger Therapie. Auch hier findet sich für die ersten Meßzeitpunkte nach Beginn der Therapie eine Abnahme der ALT-Werte; diese ist jedoch in der Gruppe mit späterer SVR rapider und stärker ausgeprägt. Unter der weiteren Therapie verbleiben die ALT-Werte etwa auf einem stabilen Niveau. Nach Therapieende dissoziieren die beiden Patientengruppen weiter: Während bei der Patientengruppe ohne SVR ein Wiederanstieg des ALT zu beobachten ist, sinken die Werte der Patientengruppe mit SVR sogar weiter ab. Dieses Muster spiegelt sich in signifikant unterschiedlichen ALT-Werten zu Woche 4 und zu Woche 72 wieder.

Das hier vorliegende Ergebnis steht im Einklang mit einer aktuellen Arbeit von Kim et al. (Kim et al., 2012). Hier wurde die schnelle Normalisierung von ALT als Prädiktor gewählt. Wie auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich der größte Unterschied des ALT-Abfalls bezogen auf die SVR sehr früh unter Therapie, nämlich zu Woche 4. Dies ist konsistent mit den bisher beschriebenen Laborwertveränderungen unter Therapie: Generell scheinen sich prognostisch relevante Veränderungen der Laborwerte bereits sehr früh im Therapieverlauf (um die Woche 4) zu zeigen. Des Weiteren deuten die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass ein sofortiger Wiederanstieg des ALT nach Therapieende eventuell als Hinweis auf das Ausbleiben eines anhaltenden Therapieerfolgs gewertet werden kann; während ein fortgesetzter ALT-Abfall nach Therapieende durchaus als positives Zeichen für einen guten Therapieerfolg gewertet werden kann.

Bezogen auf GGT konnte aufgrund der relativ großen Streuung der Meßwerte kein Zusammenhang mit Therapiedauer oder Meßzeitpunkt nachgewiesen werden. Lediglich die Darstellung des GGT-Wertes in Abhängigkeit der SVR für Patienten mit 48-wöchiger Therapie zeigt die Bedeutung des GGT für die Vorhersage des Therapieerfolgs. Eine Interaktion zwischen SVR und Meßzeitpunkt zeigt ein ähnliches Muster wie für die ALT-Werte an: Die GGT-Werte von Patienten mit und ohne SVR unterschieden sich tendenziell bereits im Ausgangswert und unter Therapie zu Woche 4 und zu Woche 72 signifikant voneinander. Beide Patientengruppen zeigen einen numerischen Abfall des GGT zu Woche 4, der ähnlich ausgeprägt ist bei Patienten, die eine SVR erreichen, wie bei den Patienten ohne Erreichen der SVR. Nach Therapieende findet sich aber bei Patienten mit SVR ein weiterer Abfall und bei Patienten ohne SVR ein Wiederanstieg des GGT.

GGT ist im besonderen Maß für die Therapievorhersage von Bedeutung. Entscheidend für die Prognose scheint aber hierbei der Ausgangswert vor Therapie zu sein, denn unter Therapie zeigen sowohl Patienten mit als auch ohne SVR initial einen deutlichen Abfall. Diese Ergebnis steht im Einklang mit früheren Arbeiten (Akuta et al., 2007; Weich et al., 2011) und spricht dafür, diesen prädiktiven Faktor bereits vor Therapiebeginn zu erfassen. Somit kann dieser Wert frühzeitig für eine Prognose des Therapieerfolgs verwendet werden, wie es auch in dem unter Punkt 4.2.2 diskutierten Vorhersagemodell implementiert wurde. Zusätzlich erlaubt eine genaue Beobachtung des GGT-Wertes nach Therapieende eventuell einen frühen Aufschluss über das Erreichen eines anhaltenden Therapieerfolgs.

4.4 Fazit

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit eine Reihe von Faktoren auf, die vor Therapiebeginn erfasst und erfolgreich zur Vorhersage des Therapieerfolgs von Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin bei HCV Infektion genutzt werden können. Dazu zählen der Genotyp, das Vorliegen einer Vortherapie, das Alter der Patienten sowie der GGT Ausgangswert. Im Gegensatz zu einigen früheren Studien scheint die Erkrankungsdauer mit einhergehender Fibrose eine eher geringere Rolle zu spielen, und insbesondere für die Viruslast zu Therapiebeginn konnte kein prädiktiver Wert festgestellt werden. Mehrere Varianten eines logistischen Regressionsmodelles zur Vorhersage des Therapieerfolgs in Form von SVR wurden miteinander verglichen und das am besten geeignete Modell wurde identifiziert und ausführlich dargestellt. Zusätzlich wurden eingehende Analysen des Verlaufes der Laborwerte für Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, ALT und GGT unter Therapie durchgeführt, um die Nebenwirkungen und Wirkungen der Therapie zu dokumentieren und mögliche weitere prognostische Faktoren zu identifizieren. Hierbei scheinen die zellulären Blutbestandteile generell eher wenig mit dem Therapieerfolg zusammenzuhängen. Lediglich für den Hb-Wert wurde vier Wochen nach Therapiebeginn eine tendenziell stärkere Abnahme bei Patienten mit SVR als bei Patienten ohne SVR beobachtet. Die Entwicklung der ALT- und GGT-Werte hingegen könnte, insbesondere in der initialen Therapiephase (d.h., bis etwa 4 Wochen nach Therapiebeginn) sowie direkt nach Therapieende, durchaus einen stärkeren Aufschluss über den Therapieerfolg geben: Besonders starkes und rasches Absinken dieser Werte auf die medikamentöse Therapie

geht tendenziell mit dem Erreichen einer SVR einher. Bei nicht erfolgreicher Therapie zeigt sich nach Therapieende ein erneuter Anstieg des ALT Wertes bei Progress der Leberschädigung durch das Hepatitis C Virus.

5 Zusammenfassung

Das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie bei chronischer Hepatitis C ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Bei Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin zeigt sich ein Therapieerfolg in Form eines dauerhaften virologischen Ansprechens lediglich bei durchschnittlich etwa 55 % der Patienten (Ferenci *et al*, 2005). Ziel der vorliegenden Arbeit ist deshalb die Identifikation von prognostischen Faktoren vor und während der Therapie, die zur Vorhersage des Therapieerfolges beitragen können.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 293 Patienten erfasst, die an der Universitätsklinik Tübingen eine medikamentöse Therapie zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C erhalten haben. 235 der Patienten wurden mit pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt. Ein positives Ergebnis der Therapie wird auf verschiedene Arten definiert und beinhaltet ein schnelles virologisches Ansprechen (rapid und complete responder), eine nicht nachweisbare Viruslast zur Woche 4 und ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virological response, SVR). Nach Prüfung einer Vielzahl von demographischen und laborchemischen Parametern zeigten sich Alter, Genotyp, Vortherapie und GGT Ausgangswert als wichtige prädiktive Faktoren. Ein logistisches Regressionsmodell zur Vorhersage des Therapieerfolgs wurde unter Berücksichtigung dieser Prädiktoren erstellt. Anhand des Modelles wurde eine Einschätzung für den Therapieerfolg durchgeführt. Dabei variiert die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges deutlich, von prognostizierten 94% bei Patienten mit Genotyp 2/3, ohne Vortherapie, unter 47 Jahren und normgerechtem GGT Ausgangswert, bis zu einer Erfolgswahrscheinlichkeit von 13% bei Patienten mit Genotyp 1/4, mit Vortherapie, Alter über 47 Jahren und erhöhtem GGT Ausgangswert. Jede mögliche Kombination der hier erfassten prädiktiven Faktoren wurde mit der damit assoziierten Erfolgswahrscheinlichkeit tabellarisch dargestellt, um eine sinnvolle Abschätzung des Therapieerfolges vor Therapiebeginn zu ermöglichen.

Eine Vorhersage des Therapieerfolgs während der Therapie anhand verschiedener untersuchter Blutbildveränderungen ist nach den vorliegenden Ergebnissen nur bedingt möglich. Lediglich die Verläufe von Hb-Wert, GGT und ALT scheinen hierbei indikativ für das dauerhafte Therapieansprechen zu sein.

6 Literatur

Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Cesaro G, Ragone E, Durante Mangoni E, Ruggiero G (2001) Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* **113**: 590–595.

Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H (2007) Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol I. *J Hepatol* **46**: 403–410, doi:10.1016/j.jhep.2006.09.019.

Andriulli A, Dalgard O, Bjørø K, Mangia A (2006) Short-term treatment duration for HCV-2 and HCV-3 infected patients. *Dig Liver Dis* **38**: 741–748, doi:10.1016/j.dld.2006.06.006.

Bashour FN, Teran JC, Mullen KD (2000) Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* **95**: 2936–2939, doi:10.1016/S0002-9270(00)01117-5.

Berg T, Hopf U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E (1997) Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: Correlation with clinical and virological parameters. *J Hepatol* **26**: 484–491, doi:10.1016/S0168-8278(97)80411-4.

Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, Wiedenmann B, Hopf U, Zeuzem S (2003) Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* **37**: 600–609, doi:10.1053/jhep.2003.50106.

Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S (2006) Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* **130**: 1086–1097, doi:10.1053/j.gastro.2006.02.015.

Di Bisceglie AM (1997) Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **26**: 34S – 38S, doi:10.1046/j.1440-1746.1998.01752.x.

Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, Swain M, Kleiner DE, Mahaney K, Hoofnagle JH (1995) Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* **123**: 897–903.

Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melman M, Murray L, Waggoner J, Goodman Z, Banks SM, Hoofnagle JH (1989) Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* **321**: 1506–1510, doi:10.1056/NEJM198911303212204.

Bosques-Padilla F, Rafael T-E, Octavio C-R, Carlos C-H, Margarita D-V, Héctor M-G, Raúl P-G, Cabrera-Valdespino A (2003) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial. *Ann Hepatol* **2**: 135–139.

Bukh J, Miller RH, Purcell RH (1995) Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* **15**: 41–63, doi:10.1055/s-2007-1007262.

Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, Opolon P (1999) Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. **42**: 2204–2212.

Cheng SJ, Bonis PA, Lau J, Pham NQ, Wong JB (2001) Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: a meta-analysis of controlled and uncontrolled trials. *Hepatology* **33**: 231–240, doi:10.1053/jhep.2001.20675.

Craxì A (2010) PEG IFN alfa-2a vs. alfa-2b: and the winner is ...? *J Hepatol* **52**: 133–135, doi:10.1016/j.jhep.2009.10.020.

Crotty S, Cameron C, Andino R (2002) Ribavirin's antiviral mechanism of action: lethal mutagenesis? *J Mol Med* **80**: 86–95, doi:10.1007/s00109-001-0308-0.

Crotty S, Maag D, Arnold JJ, Zhong W, Lau JY, Hong Z, Andino R, Cameron CE (2000) The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat Med* **6**: 1375–1379, doi:10.1038/82191.

Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, Carey W, Jacobson IM, Payne J, Dienstag JL (1989) Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* **321**: 1501–1506, doi:10.1056/NEJM198911303212203.

Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J (2003) Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **38**: 645–652, doi:10.1053/jhep.2003.50364.

Domingo E, Holland JJ (1997) RNA virus mutations and fitness for survival. *Annu Rev Microbiol* **51**: 151–178.

Feld JJ, Hoofnagle JH (2005) Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* **436**: 967–972, doi:10.1038/nature04082.

Fensterl V, Sen GC (2009) Interferons and viral infections. *Biofactors* **35**: 14–20, doi:10.1002/biof.6.

Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer T-M, Maieron A, Strasser M, Fischer G, Hofer H, Bischof M, Stauber R, Gschwantler M, Steindl-Munda P, Staufer K, Löschenberger K (2008a) A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology* **47**: 1816–1823, doi:10.1002/hep.22262.

Ferenci P, Fried MW, Shiffman M, Smith CI, Marinos G, Goncales Jr. FL, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, Reddy KR (2005) Predicting

sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *JHepatol* **43**: 425–433, doi:10.1016/j.jhep.2005.04.009.

Ferenci P, Laferl H, Scherzer T-M, Maieron A, Brunner H, Stauber R, Bischof M, Bauer B, Datz C, Löschenberger K, Formann E, Staufer K, Steindl-Munda P (2008b) Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* **135**: 451–458, doi:10.1053/j.gastro.2008.04.015.

Ferenci P, Shiffman M, MW, Fried M, MS, Sulkowski M, D, Haeussinger D, Zarski J-P, Goncales F (2001) Early prediction of response to 40KDA peginterferon alfa-2a (PEGASYS) plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **16**: 351A, doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01122.x.

Ferm VH, Willhite C, Kilham L (1978) Teratogenic effects of ribavirin on hamster and rat embryos. *Teratology* **17**: 93–101, doi:10.1002/tera.1420170117.

Ferrara F, Ventura P, Vegetti A, Guido M, Abbati G, Corradini E, Fattovich G, Ferrari C, Tagliazucchi M, Carbonieri A, Orlandini A, Faggiuoli S, Boninsegna S, Minola E, Rizzo G, Belussi F, Felder M, Massari M, Pozzato G, Bonetto S, Rovere P, Sardini C, Borghi A, Zeneroli ML, Toniutto P, Rossi E, Pietrangelo A (2009) Serum ferritin as a predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* **104**: 605–616, doi:10.1038/ajg.2008.126.

Foster GR, Fried MW, Hadziyannis SJ, Messinger D, Freivogel K, Weiland O (2007) Prediction of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* **42**: 247–255, doi:10.1080/00365520600955526.

De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, Noventa F, Stanzial a M, Solero P, Corrocher R (2000) Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* **31**: 997–1004, doi:10.1053/he.2000.5789.

Fried MW (2002) Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* **36**: 237–244, doi:10.1053/jhep.2002.36810.

Fried MW, Jensen DM, Rodriguez-Torres M, Nyberg LM, Di Bisceglie AM, Morgan TR, Pockros PJ, Lin A, Cupelli L, Duff F, Wang K, Nelson DR (2008) Improved outcomes in patients with hepatitis C with difficult-to-treat characteristics: randomized study of higher doses of peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Hepatology* **48**: 1033–1043, doi:10.1002/hep.22448.

Fried MW, Shiffman M, Reddy K, Smith C, Marinos G, Goncales F, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxì A, Lin A, Hoffman J, Yu J (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **347**: 975–982.

Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna K V, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB (2009) Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* **461**: 399–401, doi:10.1038/nature08309.

Gheorghe L, Iacob S, Grigorescu M, Sporea I, Sirli R, Damian D, Gheorghe C, Iacob R (2009) High sustained virological response rate to combination therapy in genotype 1 patients with histologically mild hepatitis C. *J Gastrointest liver Dis* **18**: 51–56.

Hadziyannis SJ, Sette Jr. H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer Jr. H, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM (2004) Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* **140**: 346–357.

Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes H, Lohse AW (2008) Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* **48**: 169–176, doi:10.1002/hep.22322.

Hnatyszyn HJ (2005) Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther* **10**: 1–11.

Holland JJ, Domingo E, De la Torre JC, Steinhauer DA (1990) Mutation frequencies at defined single codon sites in vesicular stomatitis virus and poliovirus can be increased only slightly by chemical mutagenesis. *J Virol* **64**: 3960–3962, doi:0022-538X/90/083960-03\$02.00/0.

Homma M, Jayewardene a L, Gambertoglio J, Aweeka F (1999) High-performance liquid chromatographic determination of ribavirin in whole blood to assess disposition in erythrocytes. *Antimicrob Agents Chemother* **43**: 2716–2719.

Hoofnagle JH (2002) Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* **36**: 21–29, doi:10.1053/jhep.2002.36227.

Hoofnagle JH, Lau D, Conjeevaram H, Kleiner D, Di Bisceglie AM (1996) Prolonged therapy of chronic hepatitis C with ribavirin. *J Viral Hepat* **3**: 247–252.

Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA (1986) Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* **315**: 1575–1578, doi:10.1056/NEJM198612183152503.

Houghton M (2009) The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol* **51**: 939–948, doi:10.1016/j.jhep.2009.08.004.

Isaacs A, Lindenmann J (1957) Virus interference. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **147**: 258–267, doi:10.1098/rspb.1957.0049.

Itoh Y, Nishimura T, Hashimoto H, Yamaguchi K, Niimi T, Yokomizo C, Fujii H, Minami M, Yasui K, Mitsuyoshi H, Okanoue T, Takehara T, Hiasa Y, Onji M, Yoshikawa T (2011) Simple formula to predict response to peginterferon alpha2b and ribavirin combination therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients with high viral loads. *Hepatol Res* **41**: 126–132, doi:10.1111/j.1872-034X.2010.00750.x.

Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M (2010) Predictors of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors. *Hepat Res Treat* **2010**: 703602, doi:10.1155/2010/703602.

Jacobson IM, Brown RS, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, Becker S, Wakil AE, Pound D, Godofsky E, Strauss R, Bernstein D, Flamm S, Pauly MP, Mukhopadhyay P, Griffel LH, Brass CA (2007) Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* **46**: 971–981, doi:10.1002/hep.21932.

Jin Y-J, Lee J-W, Lee J Il, Park SH, Park CK, Kim YS, Jeong S-H, Kim YS, Kim JH, Hwang SG, Rim KS, Yim HJ, Cheong JY, Cho SW, Lee JS, Park YM, Jang JW, Lee CK, Sohn JH, Yang JM, Han S (2013) Multicenter comparison of PEG-IFN α 2a or α 2b plus ribavirin for treatment-naïve HCV patient in Korean population. *BMC Gastroenterol* **13**: 74, doi:10.1186/1471-230X-13-74.

Johnson EM (1990) The Effects of ribavirin on development and reproduction: A critical review of published and unpublished studies in experimental animals. *Int J Toxicol* **9**: 551–561, doi:10.3109/10915819009078763.

Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, Kim KI, Ide YH, Deng L, Shoji I, Tanaka Y, Hasegawa Y, Ota M, Hotta H (2012a) Prediction of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C genotype 1b and high viral load. *J Gastroenterol* **47**: 1143–1151, doi:10.1007/s00535-012-0578-z.

Kim YJ, Jang BK, Kim ES, Park KS, Cho KB, Chung WJ, Hwang JS (2012b) Rapid normalization of alanine aminotransferase predicts viral response during combined peginterferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C patients. *Korean J Hepatol* **18**: 41–47.

Kochhar D, Penner J, Knudsen T (1980) Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* **52**: 99–112.

Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman M, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK (2001) A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* **34**: 395–403, doi:10.1053/jhep.2001.26371.

Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ (2008) Acute hepatitis C. *Lancet* **372**: 321–332, doi:10.1016/S0140-6736(08)61116-2.

Major ME, Mihalik K, Fernandez J, Seidman J, Kleiner D, Kolykhalov a a, Rice CM, Feinstone SM (1999) Long-term follow-up of chimpanzees inoculated with the first infectious clone for hepatitis C virus. *J Virol* **73**: 3317–3325.

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

McCormick PA, Murphy KM (2000) Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* **14**: 1009–1031, doi:10.1053/bega.2000.0144.

McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman M, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS (2009) Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* **361**: 580–593, doi:10.1056/NEJMoa0808010.

McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud J, Albrecht JK (2002) Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1–infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **123**: 1061–1069, doi:10.1053/gast.2002.35950.

Murphy D, Chamberland J, Dandavino R, Sablon E (2007) A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa. *Hepatology* **46**: 623–623.

Offergeld R, Stark K, Hamouda O (2003) Infektionen bei Blutspendern. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* **46**: 775–779, doi:10.1007/s00103-003-0678-2.

Okada SI, Akahane Y, Suzuki H, Okamoto H, Mishiro S (1992) The degree of variability in the amino terminal region of the E2 / NS1 protein of hepatitis C virus correlates with responsiveness to interferon therapy in viremic patients. *Hepatology* **16**: 619–624.

Olariu M, Olariu C, Olteanu D (2010) Thrombocytopenia in chronic hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis* **19**: 381–385.

Palitzsch K-D, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Schölmerich J, Jilg W (1999) Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **11**: 1215–1220.

Peck–Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik–Kraml M, Kreil A, Hofer H, Jessner W, Gangl A, Ferenci P (2002) Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon- α . *Gastroenterology* **123**: 141–151, doi:10.1053/gast.2002.34175.

Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Pidlich J, Sims P, Meng G, Zacherl J, Garg S, Datz C, Gangl A, Ferenci P (1998) Blunted thrombopoietin response to interferon alfa-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C. *Hepatology* **28**: 1424–1429, doi:10.1002/hep.510280535.

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP (2006) The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* **45**: 529–538, doi:10.1016/j.jhep.2006.05.013.

Polifka JE, Friedman JM (2003) Developmental toxicity of ribavirin/IFalpha combination therapy: is the label more dangerous than the drugs? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* **67**: 8–12, doi:10.1002/bdra.10020.

Poynard T, Bedossa P, Opolon P (1997) Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* **349**: 825–832, doi:10.1016/S0140-6736(96)07642-8.

Poynard T, Hutchison JM, Goodman Z, Ling M-H, Albrecht J (2000) Is an “a la carte” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* **31**: 211–218.

Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J (1998) Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* **352**: 1426–1432.

Reddy KR, Shiffman M, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, Wright TL, Fried M (2007) Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* **5**: 124–129, doi:10.1016/j.cgh.2006.10.008.

Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, Purdum PP, Jensen D, Smith C, Lee WM, Boyer TD, Lin A, Pedder S, DePamphilis J (2001) Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **33**: 433–438, doi:10.1053/jhep.2001.21747.

Roberts SS, Miller RK, Jones JK, Lindsay KL, Greene MF, Maddrey WC, Williams IT, Liu J, Spiegel RJ (2010) The ribavirin pregnancy registry: findings after 5 years of enrollment, 2003-2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* **88**: 551–559, doi:10.1002/bdra.20682.

Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D’Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M (2010) Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **138**: 108–115, doi:10.1053/j.gastro.2009.08.071.

Russo MW, Fried MW (2003) Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **124**: 1711–1719, doi:10.1016/S0016-5085(03)00394-9.

Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, Crespo J, Andrade R, Martínez-Bauer E, Pérez R, Testillano M, Planas R, Solá R, García-Bengoechea M, Garcia-Samaniego J, Muñoz-Sánchez M, Moreno-Otero R (2006) Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* **131**: 451–460, doi:10.1053/j.gastro.2006.05.016.

Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HHJ, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S (2010) Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion / Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: The German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol* **48**: 289–351, doi:10.1055/s-0028-1110008.

Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, Herrmann E, Lötsch J, Berg T (2011) Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* **54**: 415–421, doi:10.1016/j.jhep.2010.07.041.

Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, Grunze H, Lieb K (2002) Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **26**: 731–746.

Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M, Sarkar R, Friebe A, Heinz A, Kluschke M, Ziemer M, Gutsche J, Weich V, Halangk J, Berg T (2007) Hepatitis C treatment in ‘difficult-to-treat’ psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology* **46**: 991–998, doi:10.1002/hep.21791.

Schlipkötter U, Gladziwa U, Cholmakov K, Weise A, Rasshofer R, Lorbeer B, Luz N, Deinhardt F, Roggendorf M (1992) Prevalence of hepatitis C virus infections in dialysis patients and their contacts using a second generation enzyme-linked immunosorbent assay. *Med Microbiol Immunol* **181**: 173–180.

Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, Ferenci P, Peck-Radosavljevic M (2005) Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut* **54**: 1014–1020, doi:10.1136/gut.2004.057893.

Seeff LB (2002) Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* **36**: S35–S46, doi:10.1053/jhep.2002.36806.

Shepard CW, Finelli L, Alter MJ (2005) Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* **5**: 558–567, doi:10.1016/S1473-3099(05)70216-4.

Sherman KE, O’Brien J, Gutierrez AG, Harrison S, Urdea M, Neuwald P, Wilber J (1993) Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections. *J Clin Microbiol* **31**: 2679–2682.

Shiffman M, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, Lok ASF, Bonkovsky HL, Di Bisceglie AM, Lee WM, Dienstag JL, Gretch DR (2007a) Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **132**: 103–112, doi:10.1053/j.gastro.2006.11.011.

Shiffman M, Pappas S, Greenbloom S, Sola R, Nyberg L, Bronowicki J-P, Crawford D, Lin A, Hooper G, Zeuzem S (2006) Effect of drug exposure on sustained virological response (SVR) in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 treated with Peginterferon alpha-2a (40kd) plus ribavirin for 16 or 24 weeks. *Hepatology* **44**: 317A – 318A.

Shiffman M, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ (2007b) Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* **46**: 371–379, doi:10.1002/hep.21712.

Shiffman M, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, Shafran SD, Barange K, Lin A, Soman A, Zeuzem S (2007c) Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* **357**: 124–134, doi:10.1056/NEJMoa066403.

Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E (2008) Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* **48**: 1753–1760, doi:10.1002/hep.22543.

Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky J-M, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel H-J, Viazov S, Weiner AJ, Widell A (2005) Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* **42**: 962–973, doi:10.1002/hep.20819.

Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K (2006) Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* **62**: 699–709, doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02741.x.

Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, Park Y, Liang TJ, Hoofnagle JH (2002) Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* **36**: 1273–1279, doi:10.1053/jhep.2002.36502.

Streeter DG, Witkowski JT, Khare GP, Sidwell RW, Bauer RJ, Robins RK, Simon LN (1973) Mechanism of action of 1- β -D-Ribofuranosyl-1, 2, 4-Triazole-3-Carboxamide agent, a new broad-spectrum antiviral agent. *Proc Natl Acad Sci USA* **70**: 1174–1178.

Tam RC, Pai B, Bard J, Lim C, Averett DR, Phan UT, Milovanovic T (1999) Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile. *J Hepatol* **30**: 376–382, doi:10.1016/S0168-8278(99)80093-2.

Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S (2005) Peginterferon- α -2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **129**: 522–527, doi:10.1053/j.gastro.2005.05.008.

Weich V, Herrmann E, Chung TL, Sarrazin C, Hinrichsen H, Buggisch P, Gerlach T, Klinker H, Spengler U, Bergk A, Zeuzem S, Berg T (2011) The determination of GGT is the most reliable predictor of nonresponsiveness to interferon-alpha based therapy in HCV type-1 infection. *J Gastroenterol* **46**: 1427–1436, doi:10.1007/s00535-011-0458-y.

Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, Trebst C, Hecker H, Berding G (2006) Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut* **55**: 1624–1630, doi:10.1136/gut.2005.080267.

Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, Kauffmann W, Kallinowski B, Cornberg M, Jaeckel E, Wedemeyer H, Manns MP (2006) Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* **43**: 250–256, doi:10.1002/hep.21043.

Wray SK, Gilbert BE, Noall MW, Knight V (1985) Mode of action of ribavirin: effect of nucleotide pool alterations on influenza virus ribonucleoprotein synthesis. *Antiviral Res* **5**: 29–37.

Yamane A, Nakamura T, Suzuki H, Ito M, Ohnishi Y, Ikeda Y, Miyakawa Y (2008) Interferon-alpha 2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. *Blood* **112**: 542–550, doi:10.1182/blood-2007-12-125906.

Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J (2006) Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* **44**: 97–103, doi:10.1016/j.jhep.2005.10.003.

Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J (2004) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* **40**: 993–999, doi:10.1016/j.jhep.2004.02.007.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik Tübingen in der Abteilung Innere Medizin I unter Betreuung von PD Dr. med. Christoph Berg durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Christoph Berg, Oberarzt der Inneren Medizin I Abteilung für Hepatologie, Gastroenterologie, Infektiologie.

Die Erfassung der retrospektiven Daten erfolgte aus der Datenbank und den Akten der Medizinischen Abteilung I bzw. der Hepatitisambulanz unter Absprache mit PD Dr. med. Christoph Berg und wurde im Anschluss eigenständig durch mich durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte ebenfalls eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 22.03.2016

Felix Bausenhardt

8 Weitere Erklärungen

Hiermit versichere ich, dass ich bei keiner anderen Hochschule ein Promotionsverfahren oder entsprechendes Prüfungsverfahren beantragt habe und die Arbeit bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Promotionsverfahren vorgelegt wurde.

Weiterhin ist mir bekannt, dass falsche oder unvollständige Angaben zur Folge haben können, dass die Fakultät ein Verfahren zur Entziehung eines eventuell verliehenen akademischen Titels gegen mich einleiten wird.

Weiterhin versichere ich, dass mir die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren nicht kommerziell vermittelt wurde. Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuer oder Betreuerinnen für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die für mich meine mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen ganz oder teilweise erledigt. Ich bestätige des Weiteren, dass mir die Rechtsfolge der Inanspruchnahme eines gewerblichen Promotionsvermittlers oder einer gewerblichen Promotionsvermittlerin und die Rechtsfolge bei Unwahrhaftigkeiten in dieser Erklärung (Ausschluss der Annahme als Doktorand oder Doktorandin, Ausschluss der Zulassung zum Promotionsverfahren, Abbruch des Promotionsverfahrens und Rücknahme des erlangten Grades wegen Täuschung gemäß § 18) bekannt sind.

Ein Strafverfahren läuft derzeit nicht gegen mich.

Tübingen, den 22.03.2016

Felix Bausenhardt

Danksagung

Ich möchte mich hiermit herzlich für die Betreuung dieser Doktorarbeit durch PD Dr. med. Christoph Berg und seine zahlreichen hilfreichen Anregungen bedanken.

Weiterhin danke ich meiner Frau Karin, die mich während der gesamten Entstehung dieser Arbeit unterstützt hat.

Lebenslauf

Name	Felix Bausenhart geb. Sohn, Dipl.-Psych.
Geburtsdatum	06.05.1980 in 37269 Eschwege
Aug 09, 1986 – Jul 06, 1990	Grundschule in Weißenborn
Aug 20, 1990 – Jul 07, 1996	Gymnasium: Friedrich-Wilhelm-Schule Eschwege
Sep 01, 1996 – Jul 31, 1997	Brooklands College Weybridge (England)
Sep 08, 1997 – Jun 08, 2000	Oberstufengymnasium Eschwege
Aug 01, 2000 – Jun 30, 2001	Werraland-Werkstätten Eschwege (Werkstatt für körperlich und geistig Behinderte)
Jan 07, 2002 – Dez 20, 2006	Studium der Psychologie an der Eberhard-Karls Universität Tübingen
Mär 01, 2006 – Sep 01, 2006	Praktikum an der Universidad de Coruña (Spanien)
Dez 20, 2006	Diplom in Psychologie
Apr 01, 2007 – Mai 23, 2013	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls Universität Tübingen
Mär 01, 2008 – Mär 31, 2008	Pflegepraktikum im Complejo Hospitalario Universitario la Coruña (Spanien)
Mai 23, 2013	Abschluss des Studiums der Humanmedizin (Staatsexamen)
Seit Nov 01, 2014	Assistenzarzt für Orthopädie und Unfallchirurgie Universitätsklinikum Tübingen