

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	3
2.	Abstract	5
3.	Einleitung	6
3.1.	Allgemeine Bemerkungen zur HCV-Infektion	6
3.2.	Derzeit anerkannte Therapieoptionen	8
3.3.	Prognostische Faktoren	14
3.4.	Bedeutung des GOT/GPT-Quotienten	15
3.5.	Bedeutung der Viruslast	16
3.6.	Ziel der Untersuchung	19
4.	Material und Methodik	21
4.1.	Patienten	21
4.1.1.	Patientenkriterien	21
	a) Einschlusskriterien	21
	b) Ausschlusskriterien	21
4.1.2.	Demographische Daten des gesamten Patientenguts	22
	a) Geschlechterverteilung	22
	b) Altersverteilung	23
	c) Mögliche Infektionswege	24
	d) Mögliche HCV-Exposition durch berufliche Tätigkeit	25
	e) Prozentuale Verteilung der HCV-Genotypen	26
4.1.3.	Patientenverteilung	27
4.1.4.	Demographische Daten der Patienten bezogen auf die Einteilung in Therapiegruppen	28
4.2.	Therapieformen	29
4.3.	Therapieergebnisgruppen	32
4.4.	Dokumentation und Datenerhebung	33
4.5.	Statistik	38
5.	Resultate	39
5.1.	Bedeutung des DeRitis-Quotienten (GOT/GPT) als diagnostischer Marker für den Erfolg einer antiviralen Therapie	39
5.1.1.	Aussagekraft des DeRitis-Quotienten (GOT/GPT) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns als prognostischer Faktor	39

5.1.2.	Aussagekraft einer Umkehr des DeRitis-Quotienten von Werten GOT/GPT ≤ 1 zu Werten GOT/GPT > 1 unter antiviraler Therapie als prognostischer Faktor	43
5.1.3	Verhalten der verschiedenen Therapieformen bezüglich der Veränderungen des DeRitis-Quotienten	48
5.1.4.a)	Korrelation zwischen einer unter antiviraler Therapie auftretenden DeRitis-Umkehr und dem virologischen Ansprechen	51
5.1.4.b)	Korrelation zwischen einer unter antiviraler Therapie auftretenden DeRitis-Umkehr und dem biochemischen Ansprechen	57
5.2.	Viruslast als diagnostischer Marker für den Erfolg einer antiviralen Therapie	61
5.2.1.	HCV-Viruslast zum Zeitpunkt des Therapiebeginns	61
5.2.1.a)	Aussagekraft der HCV-Viruslast zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bezüglich eines biochemischen Therapieerfolgs	61
5.2.1.b)	Aussagekraft der HCV-Viruslast zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bezüglich eines virologischen Therapieerfolgs	65
5.2.2.	Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA	69
5.2.2.a)	Aussagekraft des Zeitpunktes der Negativierung der HCV-RNA bezüglich eines biochemischen Therapieerfolgs	69
5.2.2.b)	Aussagekraft des Zeitpunktes der Negativierung der HCV-RNA bezüglich eines virologischen Therapieerfolgs	75
6.	Diskussion der Ergebnisse	81
6.1.	Allgemeine Aspekte	81
6.2.	Bedeutung des DeRitis-Quotienten	82
6.3.	Bedeutung der Viruslast	88
7.	Literaturverzeichnis	92
8.	Danksagung	98
9.	Lebenslauf	99

1. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, biochemische und virologische Parameter zu eruieren, anhand derer es möglich ist, bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion sowohl bereits vor Beginn einer antiviralen Therapie, als auch unter Behandlung frühzeitig ein eventuelles Therapieansprechen beziehungsweise ein eventuelles Therapieversagen feststellen zu können.

Es sollte bewertet werden, ob biochemische Parameter, wie der DeRitis-Quotient, der das Verhältnis der Serumtransaminasen GOT/GPT darstellt, vor Therapiebeginn, beziehungsweise im Verlauf der antiviralen Therapie, einen geeigneten prognostischen Faktor in Hinblick auf das Therapieergebnis darstellt. Ebenso war es Ziel dieser Arbeit, die Viruslast vor der Therapie und deren Veränderung unter der Behandlung auf eine eventuelle Funktion als Prognosefaktoren zu überprüfen.

Zur Untersuchung wurden Patienten aus der Leberambulanz des Universitätsklinikums des Saarlandes mit chronischer Hepatitis-C-Infektion herangezogen, die sich einer antiviralen Therapie unterzogen haben. In der retrospektiv angelegten Auswertung wurde der Verlauf der Therapie anhand der bereits durchgeführten Diagnostik und Laboruntersuchungen, von der prätherapeutischen Zeit an bis zu 6 Monaten nach Beendigung der Behandlung, nachvollzogen und in Form einer Access-Datenbank festgehalten.

Es zeigte sich, dass der DeRitis-Quotienten vor Therapiebeginn keine prognostische Relevanz hatte. Allerdings zeigte sich, dass eine Umkehr des DeRitis-Quotienten von Werten $\text{GOT/GPT} \leq 1$ zu Werten $\text{GOT/GPT} > 1$ unter Therapie, wie sie vor allem bei der Kombinationsbehandlung aus Interferon-alpha und Ribavirin aufgrund der Ribavirin-induzierten Hämolyse auftritt, als ein prognostischer Faktor für einen dauerhaften biochemischen und virologischen Therapieerfolg betrachtet werden kann. Eine direkte Korrelation eines solchen Umkehrverhaltens mit einer zeitgleichen Negativierung der HCV-PCR konnte nicht nachgewiesen werden. Lediglich eine Transaminasennormalisierung konnte bestätigt werden.

Im Gegensatz zu zahlreichen Daten aus der Literatur konnte in dem hier untersuchten Kollektiv kein Einfluss der Höhe der Ausgangsviruslast auf einen dauerhaften biochemischen, noch auf einen dauerhaften virologischen Therapieerfolg nachgewiesen

werden. Im Weiteren war es uns möglich nachzuweisen, dass eine Negativierung der HCV-RNA innerhalb der ersten zwölf Wochen unter antiviraler Therapie unabhängig vom angewandten Therapieschema als prognostisch günstig sowohl für ein dauerhaftes biochemisches, als auch für ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen angesehen werden kann. Patienten, die unter antiviraler Therapie erst nach der vierten Therapiewoche HCV-RNA negativ wurden, zeigten signifikant häufiger Rückfälle (Wiederauftreten der HCV-RNA nach Ende der Behandlung), als Patienten, die schon innerhalb der ersten 28 Tage eine negative Viruslast aufwiesen. Somit war es anhand der HCV-RNA nach vier Therapiewochen möglich, die Patienten mit dauerhaftem Therapieerfolg von denjenigen mit potentiell rückfälligen Therapieverläufen zu unterscheiden.

2. Abstract

Evaluation of factors predicting response to antiviral therapy in patients with chronic HCV

The aim of this study was to identify chemical and virological parameters predictive for response or nonresponse before or as early as possible after the initiation of antiviral treatment of patients with chronic HCV.

It was investigated whether certain biochemical parameters like the DeRitis quotient, determined before or in the course of antiviral treatment, were appropriate to indicate virological and chemical therapy response. Besides it was investigated whether the viral load before and in the course of treatment functions as predictor of response.

The study focused on patients chronically infected with hepatitis C who had undergone antiviral therapy at the outpatients' department of the Hepatology Department of the University of the Saarland. In this retrospective study the course of therapy was reconstructed on the basis of the stated medical diagnosis and laboratory tests. The collected data was stored in an Access-database.

It turned out that the determination of the DeRitis quotient prior to treatment initiation had no use as response predictor. The reversal of the DeRitis quotient from values of $GOT/GPT \leq 1$ to $GOT/GPT > 1$, however, can be regarded as predicative of a durable beneficial response. This reversal is most likely in patients receiving combination treatment with interferon-alpha-2 and ribavirin. An immediate correlation between this reversal and a simultaneous negativation of HCV-RNA could not be verified, merely a normalisation of transaminases accompanying the reversal of the DeRitis quotient could be confirmed.

Furthermore it could be concluded that the amount of the pre-treatment viral load is neither a prognostic factor for sustained biochemical response nor does it represent a very efficient predictor of a sustained virological response. Nevertheless we were able to prove that a negativation of the viral load within the first twelve weeks of antiviral therapy has a predictive value for virological as well as biochemical therapy response (mono- or combination-therapy). This proved to be applicable independent of the type of antiviral treatment. A temporary clearance of the virus at week four of antiviral therapy occurred significantly more often in patients with sustained virologic response. The patients in the group who showed a positive viral load at week four or a later HCV-RNA negativation turned out to be typical relapser.

The results suggest that the viral load of patients with chronic hepatitis C at week four could distinguish responders from relapser to antiviral therapy.

3. Einleitung

3.1. Allgemeine Bemerkungen zur HCV-Infektion

Die Zahl der Menschen, die an einer Hepatitis infolge einer Hepatitis-C-Virus-Infektion erkranken, steigt weltweit kontinuierlich an. Laut der WHO sind derzeit mindestens 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C Virus chronisch infiziert, und jedes Jahr erhöht sich die Zahl der neu erkrankten Personen um 3 bis 4 Millionen. In der Bundesrepublik Deutschland leiden derzeit 500 000 - 800 000 Menschen an einer chronischen Hepatitis C und jährlich gibt es geschätzte 40 000 Neuinfektionen. Die Dunkelziffer der weltweit betroffenen Personen liegt wahrscheinlich noch deutlich höher.

Auch in der Klinik für Innere Medizin II (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin) des Universitätsklinikums des Saarlandes stellt die Gruppe der HCV positiven Personen ein großes Patientenkontingent dar.

In den letzten Jahren wurden erhebliche Fortschritte auf dem Gebiet der Therapie der Chronischen Hepatitis C (=CHC) gemacht, aber trotzdem sind die bisher erreichten Therapieergebnisse noch nicht zufriedenstellend. Aufgrund der großen Zahl der Infizierten, die alle das potentielle Risiko besitzen, eine Leberzirrhose (circa 20% in 10-20 Jahren Infektionsdauer) oder sogar ein Leberzellkarzinom (2-5%) zu entwickeln, sowie aufgrund der mit der HCV-Infektion verbundenen Begleiterkrankungen, wächst die Bedeutung einer effizienten Therapie der Hepatitis C.

Die Infektion mit einem Hepatitis-C-Virus, einem RNA-Virus aus der Gruppe der Flaviviren, führt zu dem Bild einer diffusen hepatozellulären Entzündung. Eine Hepatitis C kann akut und chronisch verlaufen. Die akute Hepatitis-C-Virus-Infektion verläuft häufig asymptomatisch. Die Symptome sind eher unspezifisch (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Grippesymptome). Selten kommt es zu cholestatischen Symptomen, Transaminasenerhöhungen und zu fulminanten Verläufen mit tödlichem Leberversagen. Ist eine HCV-Infektion nach 6 Monaten nicht ausgeheilt, so spricht man von einer chronischen Virusinfektion. Insgesamt kommt es nur in circa 30% aller akuten HCV-Infektionen zu einer spontanen Viruselimination und die Erkrankung heilt ohne Therapie völlig aus. Bei den restlichen 70% verläuft die Infektion chronisch und es kommt zur Viruspersistenz mit einer Hepatitis unter dem Bild geringer bis mäßiger Transaminasenerhöhungen. Von diesen chronischen Verläufen entwickeln circa 20% der Patienten innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose, die mit dem Risiko einer Dekompensation und Zirrhosekomplikation wie zum Beispiel einer hepatischen

Enzephalopathie oder Ösophagusvarizenblutung einhergehen. Cirka 3-5% aller Patienten mit einer durch Hepatitis C bedingten Leberzirrhose entwickeln jährlich ein primäres Leberzellkarzinom. Zusätzlich entwickeln einige der Patienten mit chronischer HCV-Infektion extrahepatische Manifestationen in Form von rheumatischen Erkrankungen wie Porphyria cutanea tarda oder Sjögren-Syndrom, oder es kommt zu Krankheitserscheinungen wie einer essentiellen Kryoglobulinämie, einer membranproliferativen Glomerulonephritis, einer Hashimoto Thyreoiditis oder anderen Autoimmunerkrankungen.

Nicht zuletzt aufgrund der damit verbundenen hohen Kosten für das Gesundheitssystem, stellt die erfolgreiche antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C eine große Herausforderung dar.

3.2. Derzeit anerkannte Therapieoptionen

Zu einer der ersten erfolgreichen Therapieansätze gehörte die antivirale Therapie mit Interferonen. Interferone sind Glykoproteine mit regulierender Wirkung für die Differenzierung von Zellen des Immunsystems. Es gibt drei Untergruppen von Interferonen, die alle vom menschlichen Körper selbst hergestellt werden können: Hauptsächlich Interferon-alpha, welches hauptsächlich von Monozyten gebildet wird, wird aufgrund der stärksten nachgewiesenen Wirkung therapeutisch angewandt. Weiterhin gibt es noch das von Fibroblasten gebildete Interferon-beta und das von T-Lymphozyten gebildete Interferon-gamma. Im Allgemeinen stimulieren Interferone die Funktion körpereigener Abwehrzellen, um im Falle einer Infektion einem Virusbefall entgegenwirken zu können. Interferone wirken immunmodulatorisch indem sie die Aktivität von Makrophagen, natürlichen Killerzellen, Monozyten, Granulozyten und zytotoxischen T-Lymphozyten erhöhen. Eine weitere Eigenschaft der Interferone ist die antiproliferative Wirkung. Auch wenn über den Wirkmechanismus noch spekuliert wird, so geht man heute davon aus, dass Interferone die Expression von zellulären Proto-Onkogenen unterdrücken und so einem tumorösen Geschehen entgegenwirken. Neben der Anwendung bei der chronischen Hepatitis C werden Interferone deshalb auch in der Behandlung von Leukämien, kutanen T-Zell-Lymphomen und myeloproliferativen Erkrankungen eingesetzt. Neben den natürlichen humanen Interferonen, gibt es mittlerweile zahlreiche gentechnisch hergestellte Interferone. Hier sind vor allem Interferon-alpha-2a und Interferon-alpha-2b zu nennen, die sich beide nur in einer Aminosäure unterscheiden. Weiterhin kommt das sogenannten Consensus-Interferon zum Einsatz. Es ist ein nicht natürliches Interferon, bestehend aus einer Konsensussequenz Interferone. Als Weiterentwicklung kommt das sogenannte PEG-Interferon zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um ein gentechnisch hergestelltes Interferon, das durch das Anhängen von Polyethylenglykolmolekülen an das ursprüngliche Interferonmolekül eine verlängerte Halbwertszeit hat, und somit auch bei nur einmaliger Gabe pro Woche gleichmäßigere Interferonspiegel gewährleisten kann. Im Vergleich zu nichtpegylierten Interferonen, deren Wirkung bereits 24 Stunden nach Applikation wieder aufgehoben ist und es aufgrund der so entstehenden Wirkungslücken bei dreimal wöchentlicher Applikation wieder zu einem Ansteigen der Viruslast kommen kann, gewährleisten die PEG-Interferone konstante Wirkspiegel und somit auch eine bessere Replikationskontrolle. Neben dem PEG-Interferon-2a, bei dem ein 40 kD großes Polyethylenglykolmolekül an das Interferon-2a gebunden ist, gibt es auch das PEG-Interferon-2b mit einem nur 12 kD großen Polyethylenglykolmolekül. Beide unterscheiden

sich darin, dass PEG-Interferon-2a eine längere Halbwertszeit und eine andere Galenik als PEG-Interferon-2b hat. PEG-Interferone haben also viele Vorteile gegenüber den herkömmlichen Interferonen. In Ausnahmefällen jedoch, z.B. in der (Primär-)Therapie von thrombozytopenischen Patienten, können auch native Interferone von Vorteil sein.

1998 (DAVIS et al. 1998; MC HUTCHINSON et al. 1998; POYNARD et al. 1998) etablierte sich das Guanodin-Analogon Ribavirin in Kombination mit Interferon, welches bereits bei Infektionen der Atemwege mit dem Respiratory-Syncytial-Virus im Kindesalter zum Einsatz kam, in der Therapie der chronischen Hepatitis C. Obwohl über den Wirkmechanismus noch diskutiert wird, geht man heute von zumindest fünf verschiedenen Mechanismen aus, die den Therapieerfolg begünstigen. Dabei unterscheidet man die direkten antiviralen Effekte von den indirekten immunmodulatorischen Effekten.

Zu den direkt antiviralen Wirkmechanismen zählt die Reduktion des intrazellulären GTP-Spiegels durch die kompetitive Hemmung des Enzyms Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Beobachtungen lassen vermuten, dass die Replikation vieler RNA-Viren von der GTP-Konzentration abhängt, wie die Zusammenhänge aber zu erklären sind, ist im Einzelnen noch nicht bekannt. Weiterhin gehört die Hemmung des sogenannten „capping“ der mRNA durch ebenfalls vermutlich kompetitive Hemmung der hierfür zuständigen Enzyme zu den direkt antiviralen Wirkmechanismen des Ribavirins. Auf diese Weise wird die mRNA funktionslos und die Virusreplikation gehemmt. Als dritter direkt antiviraler Wirkmechanismus ist die Induktion von Hypermutationen durch Ribavirin zu nennen. Ribavirin wird aufgrund seiner molekularen Struktur in die virale RNA inkorporiert. Diese Inkorporation führt jedoch nicht zum Abbruch der RNA-Synthese, sondern dazu, dass aufgrund der Ähnlichkeit des Ribavirinmoleküls mit dem Guanodin- und dem Adenosinmolekül entweder ein Uridin als entsprechende Base oder ein Cytidin in den Gegenstrang synthetisiert wird. Somit kommt es zu einer Anhäufung von in ihrer Replikationsfähigkeit eingeschränkten Mutanten. Bei in-vitro-Beobachtungen an Polioviren konnte eine deutlich geringere Infektiosität der Nachkommenviren infolge der gesteigerten Mutationsrate nachgewiesen werden (CROTTY et al. 2000). Der vierte direkt antivirale Wirkmechanismus des Ribavirins ist die direkte Hemmung der RNA-Polymerase (MAAG et al. 2001).

Der fünfte diskutierte Wirkmechanismus zählt zu den indirekten, immunmodulatorischen Effekten: Es konnte nachgewiesen werden, dass Ribavirin in stimulierten humanen T-Zellen das Zytokinprofil so verändert, dass es zur Sekretion von Interleukin-2 oder

Tumornekrosefaktor-alpha kommt, die die zelluläre Immunantwort begünstigen (ERIKSSON et al. 1977, HULTGREN et al. 1998, TAM et al. 1999).

Im Falle einer alleinigen Therapie mit Ribavirin kommt es in der Regel zwar zu einer kurzfristige Verbesserung der Transaminasenwerte, eine vollständige Viruselimination konnte allerdings nicht beobachtet werden.

Momentan besteht der Standard der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C in einer Kombination aus den beiden oben vorgestellten Wirkstoffen Interferon-alpha-2 und Ribavirin. Die Effizienz dieses Therapieansatzes wurde anhand vieler Studien belegt:

Sowohl MC HUTCHINSON et al. (1998), als auch POYNARD et al. (1998) bestätigten anhand der von ihnen durchgeführten Untersuchungen, dass eine Kombinationstherapie, bestehend aus Interferon-alpha-2b und Ribavirin, zur initialen Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C effektiver ist, als eine Interferon-Monotherapie.

So konnten MC HUTCHINSON et al. (1998) zeigen, dass es in 31% der Patienten, die sich über 24 Wochen einer Kombinationstherapie, bestehend aus 3 Millionen Einheiten Interferon-alpha-2b dreimal wöchentlich und einer täglichen Dosis von 1000 mg oder 1200 mg Ribavirin (je nach Körpergewicht), unterzogen haben, zu einem dauerhaften virologischen Therapieerfolg kam, verglichen mit nur 6% der Patienten, die über den gleichen Zeitraum mit der gleichen Dosis Interferon-alpha-2b alleine therapiert wurden. Unter den Patienten, die über 48 Wochen mit den entsprechenden Dosen behandelt wurden, konnte sogar in 38% der Fälle mit Kombinationstherapie und in nur 13% der Fälle mit Monotherapie ein dauerhafter virologischer Therapieerfolg verzeichnet werden. Auch bezüglich einer nachweisbaren histologischen Verbesserung zeigten die Patienten mit Kombinationstherapie verglichen mit der Monotherapie bessere Ergebnisse. Allerdings kam es häufiger unter der Kombinationstherapie als unter der Monotherapie zu nebenwirkungsbedingten Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen.

POYNARD et al. (1998) konnten im selben Jahr ähnliche Ergebnisse aufweisen: Während 43% der Patienten, die von ihnen mittels einer 48-wöchigen Therapie, bestehend aus 3 Millionen Einheiten Interferon-alpha-2b dreimal wöchentlich und einer täglichen Dosis von 1000 mg oder 1200 mg Ribavirin (je nach Körpergewicht) behandelt wurden, einen dauerhaften virologischen Therapieerfolg verzeichnen konnten, kam es in lediglich 19% der Patienten, die mittels 3 Millionen Einheiten Interferon-alpha-2b und einer täglichen Dosis eines Placebos behandelt wurden, zu einem erfolgreichen Ergebnis. Zu Unterbrechungen der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen kam es hier deutlich häufiger in der Gruppe über 48 Therapiewochen (Kombinationstherapie 19%,

Monotherapie 13%) verglichen mit der Gruppe über 24 Therapiewochen (Kombinationstherapie 8%).

Dass eine Kombinationstherapie aus Interferon-alpha-2 und Ribavirin auch zur Behandlung von Patienten, die bereits einen Rückfall nach initialer Interferon-Monotherapie erlitten haben, effektiver ist als die erneute alleinige Anwendung von Interferon, konnten DAVIS et al. (1998) im gleichen Jahr nachweisen: Bei 49% der Patienten, die über 24 Wochen mittels 3 Millionen Einheiten Interferon-alpha-2b dreimal wöchentlich und einer täglichen Dosis von 1000 mg oder 1200 mg Ribavirin (je nach Körpergewicht) behandelt wurden, konnte 6 Monate nach Therapieende keine HCV-RNA im Serum mehr nachgewiesen werden. Dies war in der Gruppe der Patienten, die 24 Wochen lang mit einer Therapie bestehend aus der gleichen Dosis Interferon-alpha-2b und einer täglichen Dosis eines Placebos behandelt wurden, in lediglich 5% der Fall.

1999 unterstrichen MC HUTCHINSON und POYNARD (1999) in einer gemeinsamen Studie die von ihnen im Vorjahr erarbeiteten Resultate: In 43% aller Patienten, die über 48 Wochen mit einer standardisierten Kombinationstherapie behandelt wurden, konnte ein dauerhafter virologischer Therapieerfolg verzeichnet werden, aber nur in 19% derjenigen Patienten, die lediglich mit Interferon und einem Placebo über den gleichen Zeitraum behandelt wurden.

Der erfolgreiche Einsatz der pegylierten Interferone als Weiterentwicklung der standardisierten Interferone im Rahmen der heute üblichen Kombinationstherapie konnte anhand mehrerer Studien belegt werden:

MANNS et al. (2001) konnten nachweisen, dass bei Patienten mit chronischer Hepatitis C durch die Behandlung mit Peginterferon-alpha-2b in einer Dosierung von 1,5 µg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich in Kombination mit 800 mg Ribavirin pro Tag für 48 Wochen eine Verbesserung der Ansprechraten möglich ist. Die größte Steigerung der virologischen Ansprechraten wurde bei Patienten mit einer Ribavirindosis von mindestens 10,6g/kg Körpergewicht erreicht. Es zeigte sich innerhalb der Studie dabei eine signifikant höhere dauerhafte virologische Ansprechraten, sowohl im Vergleich mit der Standardinterferon Ribavirin Kombinationstherapie, als auch im Vergleich zu einer PEG-Interferon alpha 2b Induktionstherapie mit der Gabe von 1,5µg/kg für 4 Wochen gefolgt von einer Gabe von 0,5µg/kg Körpergewicht in Kombination mit der körperrgewichtsadaptierten Gabe von Ribavirin.

In einer Studie von FRIED et al. (2002) mit PEG-Interferon alpha 2a und Ribavirin konnte ebenfalls eine Steigerung der virologischen Ansprechraten im Vergleich zur Therapie mit Standardinterferon nachgewiesen werden.

Die Abhängigkeit des Therapieansprechens vom Genotyp des Hepatitis-C-Virus zeigt sich auch beim Einsatz der pegylierten Interferone und in der Folge nach Zulassung der PEG-Interferon / Ribavirin Kombinationstherapie konnte eine Reduktion der Therapiedauer bei bestimmten HCV Genotypen ohne einer Verminderung der dauerhaften virologischen Ansprechraten erreicht werden:

Hadziyannis et al. (2004) konnten nachweisen, dass bei der Behandlung mit Peginterferon-alpha-2a plus Ribavirin bei Infektionen mit dem Genotyp 1 die virologischen Ansprechraten bei einer Therapie über 48 Wochen und mit körperrgewichtsadaptiertem Ribavirin (1000mg bis 75kg und 1200mg ab 75kg Körpergewicht) signifikant höher lagen als bei einer 24-wöchigen Therapie oder konstanten Ribavirindosierungen von 800mg pro Tag...Im Gegensatz dazu konnte die Therapie bei einer Infektion mit den Genotypen 2 oder 3 von 48 auf 24 Wochen reduziert werden, ohne dass es zu einer Reduktion des Anteils an Patienten mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen kommt.. Darüber hinaus konnte auch die Ribavirindosis bei Patienten mit einer Genotyp 2, 3 Infektion auf eine konstante Gabe von 800mg ohne ein Verlust der Ansprechraten reduziert werden. Für die Therapie mit PEG-Interferon alpha 2b konnte ebenfalls bei einer Infektion mit dem HCV Genotyp 2 oder 3 die Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen unter Beibehaltung der dauerhaften Ansprechraten reduziert werden. In der entsprechenden Studie von ZEUZEM et al. (2005) wurde dabei das Ribavirin allerdings körperrgewichtsadaptiert dosiert. Gegenwärtig wird auf der Grundlage der HCV RNA Konzentration vor Therapiebeginn und dem Abfall der HCV Viruslast unter Therapie sowie dem HCV Genotyp in Studien eine weitere Individualisierung der Therapiedauer mit Verkürzungen bis zu 12 Wochen aber auch einer Verlängerung bis 72 Wochen angestrebt.

Allerdings sind die Nebenwirkungen einer solchen Kombinationstherapie, wie oben bereits angedeutet, jedoch in vielen Fällen nicht unerheblich:

Neben Lokalreaktionen an der Injektionsstelle und grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Myalgien und Cephalgien, die dosisabhängig auftreten und mittels Paracetamol behandelt werden können, kommt es unter der Anwendung von Interferonen ebenfalls zu gastrointestinalen und neurotoxischen Nebenwirkungen, sowie zu Thrombo- und Leukozytopenien. Desweiteren kommt es unter Interferon nicht selten zum Neuauftreten oder zur Exazerbation einer bereits bestehenden Autoimmunerkrankung durch Induktion von Autoantikörpern. Weiterhin kam es nicht selten zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, die in einigen Fällen sogar bis zum Suizid führten. Aus diesem Grund wird von psychiatrischer Seite aus eine entsprechende fachmännische, psychiatrische

Betreuung der Patienten während der antiviralen Therapie diskutiert (LANG et al. 2003; SCHAEFER et al. 2003).

Unter der systemischen Zufuhr von Ribavirin ist häufig ein Hämoglobinabfall durch eine Hämolyse zu beobachten. Derzeit wird in prospektiven Studien geprüft, ob die zusätzliche Einnahme von Antioxidanzien, wie Vitamin C oder E, dieser durch Ribavirin bedingten Anämie entgegen wirken kann. Im Tierversuch wurde ferner eine teratogene Wirkung des Ribavirins festgestellt. Eine kanzerogene Wirkung der Substanz konnte bisher nicht ausgeschlossen werden.

Vor allem die Verschlechterung des Allgemeinzustandes und die hämatologischen Nebenwirkungen einer antiviralen Kombinationsbehandlung mit Interferon-alpha-2 und Ribavirin zwingen oftmals zur Reduktion der therapeutischen Dosis oder sogar zum vorzeitigen Abbruch der Therapie. POYNARD et al. (1998) beschrieben so zum Beispiel Abbruchraten bis zu 19% in einer Patientengruppe mit einer 48-wöchigen Kombinationstherapie. Generell gilt, dass bei einer Anämie mit einem Hämoglobingehalt <12 g/dl die Ribavirindosis reduziert werden sollte und bei einem Hämoglobinabfall $<8,5$ g/dl sollte Ribavirin abgesetzt werden. Weiterhin zwingt eine Leukopenie $<1,0 \times 10^9/l$, sowie eine Thrombozytopenie $<25 \times 10^9/l$ zum Beenden der Therapie. Weitere Abbruchkriterien sind ein akutes Nierenversagen, beginnende hepatische Dekompensation, sowie schwere systemische Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse oder therapierefraktäre Rhythmusstörungen (FRIED 2002; RUSSO, FRIED 2003; SOZA et al. 2002).

Aufgrund der großen Herausforderung, die die Behandlung dieser Infektionskrankheit darstellt, werden weitere Therapieansätze (zum Beispiel Amantadin, Thymosin alpha oder Histamin-Dichlorid) erprobt. Keiner diese Ansätze hat bisher zu einer der Kombinationstherapie vergleichbaren Erfolgsrate geführt.

Neue Studien allerdings mit einem Serin-Protease-Hemmstoff (LAMARRE et al. 2003, PORTAL-NUNEZ et al. 2003), der direkt antiviral wirken soll, indem er die Virusreplikation direkt hemmt, zeigen vielversprechende Ergebnisse.

Die oben angesprochene relativ hohe Rate (bis zu 19% (POYNARD et al. (1998))) und der Schweregrad der Nebenwirkungen, sowie die Ungewissheit über ein eventuelles Therapieversagen, bedeutet für die Betroffenen eine hohe physische und psychische Belastung.

Die Ermittlung von Prädiktoren, anhand derer sowohl vor, als auch unter laufender Therapie prognostische Aussagen über das Ergebnis einer antiviralen Behandlung gemacht werden könnten, würde diese Situation für die Patienten verbessern: wenn es

zum Beispiel möglich wäre, anhand dieser Faktoren bereits frühzeitig unter laufender Therapie diejenigen Patienten zu selektieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf die Behandlung ansprechen werden, könnte vielen Patienten eine weitere Behandlung und damit verbundene eventuelle Nebenwirkungen erspart werden. Weiterhin wäre es sinnvoll anhand von Prädiktoren sowohl vor als auch unter der Therapie, diejenigen Personen aus dem Patientengut zu selektieren, die zwar primär auf die Therapie ansprechen, aber im späteren Verlauf doch wieder rückfällig werden. Wenn es möglich wäre, diese Gruppe rechtzeitig zu identifizieren, so könnte man die entsprechenden Patienten eventuell länger oder mit höheren Dosen behandeln, um das Risiko für einen Rückfall nach Therapieende zu minimieren.

Neben der Vermeidung eventuell unnötig langer Behandlungszeiten und daraus resultierenden hohen Nebenwirkungsraten, könnte die physische und psychische Gesamtsituation vieler Patienten auf diesem Wege verbessert werden und die Behandlungskosten könnten niedriger gehalten werden.

Aus diesem Grunde stellt die Identifikation von prognostischen Faktoren für das Ansprechen auf eine antivirale Therapie in der Behandlung der chronischen Hepatitis C ein zentrales Anliegen dar.

3.3. Prognostische Faktoren

Die Frage, warum die gleiche antivirale Therapie bei verschiedenen Patienten zu unterschiedlichen Therapieergebnissen führt, ist erst ansatzweise geklärt:

Viele Arbeitsgruppen haben sich bereits mit Faktoren beschäftigt, die als prognostische Parameter bezüglich eines Ansprechens einer antiviralen Therapie bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion genutzt werden können. Während MARELLI et al. (1999) unter anderem junges Alter und kurze Krankheitsdauer als Faktoren nachwiesen, die ein Ansprechen einer Interferon-Therapie wahrscheinlich machen, nennt die Forschungsgruppe um MORITA et al. (1999) die Expression von IFN-Rezeptorgenen in der Leber als nützlichen prognostischen Parameter für einen Therapieerfolg. Bereits 1998 kann in einer Studie von MC HUTCHINSON et al. (1998) nachgewiesen werden, dass sich weibliches Geschlecht, bestimmte HCV-Genotypen (Genotyp 2, Genotyp 3), eine niedrige Ausgangsviruslast, sowie eine fehlende Leberzirrhose positiv auf eine 48-wöchige Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin auswirken. KANAI et al. (1992) und SIMMONDS et al. (1996) wiesen ebenfalls bessere Therapieerfolge bei der Behandlung mit Interferon bei Patienten nach, die mit einem HC-Virus ungleich des Genotyp 1 infiziert waren. DAVIS et al. (1998) konnten dies in ihrer 1998 veröffentlichten Arbeit nur insoweit bestätigen, dass lediglich die Patienten, die mittels Kombinationstherapie bestehend aus Interferon-alpha-2 und Ribavirin behandelt wurden und mit einem HC-Virus vom Genotyp 2 oder Genotyp 3 infiziert waren, bessere beziehungsweise dauerhafte Therapieerfolge aufwiesen. Weiterhin wurde die Notwendigkeit der Leberbiopsie, die oftmals aufgrund ihrer möglichen Nebenwirkungen (FRIEDMANN 2004) in Frage gestellt wird, von KASERER et al. (1998) untersucht und als nützlicher Parameter angesehen, um eine Prognose bezüglich des Ansprechverhaltens auf eine geplante antivirale Therapie zu geben, da mittels Leberbiopsie Faktoren wie Fibrosegrad, fehlende Leberverfettung und hepatischer Eisengehalt ermittelt werden können, die laut KASERER et al. (1998) als günstige Voraussetzungen für einen Therapieerfolg gewertet werden können. Ob eine Reduktion des Eisengehaltes mittels Phlebotomie, die sowohl vor als auch während der antiviralen Therapie durchgeführt wird, sich prognostisch günstig auf den Therapieverlauf auswirkt, wurde 2000 von der Arbeitsgruppe um FONTANA et al. (2000) diskutiert. Die aus einem niedrigen Eisengehalt resultierenden niedrigen Spiegel von Serumferritin und die niedrige Transferrinsättigung sind bereits von verschiedenen weiteren Studien als günstige Faktoren für ein verbessertes Ansprechverhalten auf Interferontherapie nachgewiesen worden (OLYNYK et al. 1995; BONKOVSKY et al. 1997).

3.4. Bedeutung des GOT/GPT-Quotienten

Auch biochemische Parameter wie der Verlauf der Serumtransaminasen und der DeRitis-Quotient, der das Verhältnis GOT/GPT und gleichzeitig auch ein Parameter für den Grad der Leberzellschädigung darstellt (WILLIAMS, HOOFNAGLE 1988), wurden bereits von mehreren Autoren untersucht (DERITIS et al. 1955; DERITIS et al. 1958; DERITIS et al. 1972; COHEN, KAPLAN 1979):

1955 und 1958 beschrieben DERITIS et al. (1955, 1958) erstmalig, dass sehr hohe Plasmaspiegel der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) typisch für die frühe Infektionsphase bei viralen Hepatitiden sind und dass die Werte höher sind, als es für andere Lebererkrankungen üblich ist. 1972 erweiterte die gleiche Arbeitsgruppe um DERITIS et al. (1972) ihre Aussage diesbezüglich, dass das Verhalten der Serumtransaminasen im weiteren Krankheitsverlauf viraler Hepatitiden, vor allem in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, sich nicht mehr so signifikant von dem Verhalten der Serumtransaminasen bei anderen Erkrankungen der Leber unterscheidet, sondern dass vor allem das Verhältnis GOT/GPT bei viralen Hepatitiden charakteristisch niedrig ist und somit diagnostisch wegweisend.

Die Arbeitsgruppe um COHEN und KAPLAN (1979) zeigte weiterhin, dass ein DeRitis-Quotient mit Werten GOT/GPT >2 signifikant für alkoholbedingte Hepatitiden sei. Ähnliche Studien, wie zum Beispiel von WILLIAMS und HOOFNAGEL (1988), zeigten weitere vergleichbare Ergebnisse, sowie eine Korrelation zwischen der Höhe des DeRitis-Quotienten und der Entwicklung einer Leberzirrhose: gewöhnlich ist der GOT/GPT-Quotient bei Patienten mit chronischer Hepatitis und einer bestehenden Zirrhose höher als bei solchen Patienten mit chronischer Hepatitis und fehlendem Nachweis von zirrhotischem Umbau (WILLIAMS, HOOFNAGEL 1988; GIANNINI et al. 2003).

Heutzutage ist der sichere Nachweis einer Leberzirrhose letztlich nur im Rahmen einer laparoskopisch entnommenen Leberbiopsie möglich.

Im Jahre 1983 wurde von dem Amerikaner Kary Mullis die Polymerasekettenreaktion (PCR) entwickelt. Zehn Jahre später wurde der erste standardisierte PCR-Diagnostik-Test (AmplicorTM HCV Roche Diagnostic Systems) zum Nachweis von HCV-RNA eingeführt. Seither wird die endgültige Diagnose einer viralen Hepatitis mittels dieser Möglichkeit des direkten Nachweises der HCV-RNA gestellt.

3.5. Bedeutung der Viruslast

Ebenso wie der DeRitis-Quotient wurden virologische Parameter, wie zum Beispiel Viruslast und Viruskinetik bereits von zahlreichen Autoren untersucht (NEUMANN et al. 1998; BERG et al. 2000a; BERG et al. 2000b; MAGALINI et al. 2000; NAKAMUTA et al. 2001; TORRE et al. 2001; LEE et al. 2002; BERG et al. 2003; HERRMANN et al. 2003):

Die Kinetik der Viruslast unter antiviraler Therapie wurde von NEUMANN et al. (1998) bereits als stark dynamisch beschrieben. Genau Untersuchungen bezüglich der Viruskinetik lieferte 2003 unter anderem auch eine Studie von HERRMANN et al. (2003): es zeigte sich eine typische mehrphasige Virusreduktion bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die antiviral behandelt wurden. Während die erste (1. Tag) und die zweite Phase (2.-21.Tag) in allen Patientengruppen ähnliche Resultate bezüglich des Virusabfalls lieferten, wiesen vor allem Patienten in demjenigen Kollektiv, das mit einer antiviralen Kombinationstherapie bestehend aus pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt wurden, im Gegensatz zu einem Patientenkollektiv, welches nur mit pegyliertem Interferon behandelt wurde, eine deutlich schnellere dritte Phase der Virusreduktion in der Zeitspanne vom 7.-28. Therapietag auf, die assoziiert war mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen. Anhand dieser Tatsachen schlossen HERRMANN et al. (2003) auf einen positiven Einfluss des Ribavirins in Kombination mit Interferon auf die Immunreaktion der Patienten.

Hiermit konnte HERRMANN et al. (2003) die Aussage von der italienischen Forschungsgruppe um TORRE et al. (2001) nur teilweise bestätigen: diese zeigten, dass bei dem Vergleich verschiedener Therapieansätze bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, Ribavirin, obwohl es synergistisch mit Interferon-alpha-2 wirkt, die Wirkung von Interferon-alpha-2 in der Frühphase der Behandlung anscheinend nicht verbessert, sondern den Interferoneffekt wahrscheinlich erst im späteren Verlauf entscheidend unterstützt. Somit unterstrichen TORRE et al. (2001) zwar ebenfalls die Aussage, dass Ribavirin synergistisch zu Interferon-alpha-2 wirkt, allerdings bewerteten TORRE et al. (2001) die Viruslastreduktion in den ersten 30 Stunden der Therapie als deutlich entscheidender als HERRMANN et al. (2003), die als die erste Phase der Viruslastreduktion vor allem die ersten 28 Tage als bedeutend ansahen. Sowohl die italienische, als auch die deutsche Arbeitsgruppe bestätigte somit die bereits 2000 von BERG et al. (2000b) erarbeiteten vergleichbaren Resultate. Bei dem Vergleich zweier Patientenkollektive, von denen das eine Kollektiv alleine mit Interferon –alpha-2 und das zweite Kollektiv mit Interferon-alpha-2 plus Ribavirin behandelt wurde, zeigte sich vor

allem in der Gruppe der Nonresponder, dass sich bei einer allgemein vorhandenen biphasischen Viruslastreduktion, der Effekt des Ribavirins vor allem in der zweiten Phase (2.-12.Woche) des Verlaufs manifestiert, während sich in der ersten Phase (1.Woche) keine entscheidenden Unterschiede im Verhalten der Viruslastreduktion zwischen der Gruppe der Interferon-Monotherapie und der Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie zeigten.

Der Einfluss von Ribavirin im Rahmen einer Kurzzeit-Kombinationstherapie mit Interferon-alpha-2 wurde ebenfalls 2000 von BERG et al. (2000a) untersucht: hier zeigte sich allerdings, dass die vermutete positive Wirkung des Ribavirins wahrscheinlich abhängig vom Genotyp des HC-Virus ist. So stellte sich heraus, dass eine Kurzzeit-Kombinationstherapie aus Interferon plus Ribavirin von 12 Wochen Dauer und anschließend folgender 40-wöchiger Interferon-Monotherapie bei Patienten, die mit dem HC-Virus Genotyp 1 infiziert sind, einen stärkeren initialen Virusabfall induziert, verglichen mit Patienten, denen von Beginn an über 52 Wochen eine Interferon-Monotherapie zuteil wurde. Weiterhin zeigte sich allerdings, dass sich beide Gruppen nicht wesentlich in Hinblick auf einen dauerhaften Therapieerfolg unterschieden. Lediglich Patienten, die mit einem HC-Virus ungleich Genotyp 1 infiziert waren, schienen von einer kurzzeitigen Kombinationstherapie Interferon-alpha-2 und Ribavirin zu profitieren, was sich in deutlich höheren Erfolgsquoten bezüglich eines dauerhaften Therapieansprechens widerspiegelte.

LEE et al. (2002) wiesen im Oktober 2002 in einer Studie nach, dass die Entscheidung, ob eine antivirale Therapie bei einem Patienten mit chronischer HCV-Infektion, der mit pegyliertem Interferon behandelt wird, fortgesetzt oder ob die Therapie wegen Nichtansprechen beendet wird, bereits in der 12. Behandlungswoche getroffen werden kann, wenn bis zu diesem Zeitpunkt die Virusreduktion weniger als $2\text{-log}(10)$ beträgt.

Diese Aussage konnten BERG et al. (2003) in einer Studie zum größten Teil bestätigen: auch hier konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion -jedoch unabhängig von der zuteil gewordenen antiviralen Therapie- eine Viruslast von 30.000 U/ml in Behandlungswoche 12 bereits prognostisch für ein nicht dauerhaftes Ansprechen der Patienten auf die antivirale Therapie ist und für ein frühzeitiges Abbrechen der Behandlung spricht.

MAGALINI et al. (2000) dagegen kamen anhand der von ihnen durchgeführten Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass neben niedrigen Ausgangsviruslasten und dem HCV-Genotyp, bereits das Ausmaß der Viruslastreduktion in den ersten drei Therapietagen entscheidend ist: Kommt es innerhalb dieser Zeitspanne nicht zu einer

Reduktion der Ausgangsviruslast um mindestens 85%, so kommt es auch innerhalb des ersten Monats nicht zu einer Viruslastnegativierung.

NAKAMUTA et al. (2001) gelangten sogar zu der Aussage, dass der Virusabfall innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn einer Interferon-Therapie prognostisch für das Therapieergebnis nach 6 Monaten nach Beendigung der antiviralen Therapie sei.

3.6. Ziel der Untersuchung

Unter der Absicht des bestmöglichen Patientenkomforts und dem Anliegen, eine antivirale Therapie für die Patienten so gering belastend wie möglich zu gestalten und das Auftreten von Nebenwirkungen so niedrig wie möglich zu halten, wurde das Ziel dieser Arbeit formuliert:

Es sollte geklärt werden, inwieweit der GOT/GPT-Quotient das Ansprechen auf eine antivirale Therapie vorhersagen kann. Dies sollte für das biochemische Ansprechen und das virologische Ansprechen getrennt voneinander untersucht werden.

Zudem war zu klären, in wiefern die Viruslast und ihr Verlauf unter Therapie Einfluss auf den Erfolg einer antiviralen Therapie hat. Auch dies sollte erneut getrennt für das biochemische und virologische Ansprechen untersucht werden.

Insgesamt 104 Therapieverläufe von 75 Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 18 bis 76 Jahren, die im Zeitraum von November 1992 bis April 2001 am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wurden, wurden zur Beantwortung der Fragestellungen, die sich wie folgt zusammenfassen lassen, herangezogen:

1. Kann der DeRitis-Quotient, als prognostischer Marker genutzt werden?
 - 1.1. Ist der DeRitis-Quotient zum Zeitpunkt des Therapiebeginns als prognostischer Faktor für einen Therapieerfolg zu werten?
 - 1.2. Ist eine Umkehr des DeRitis-Quotienten unter antiviraler Therapie von Werten GOT/GPT kleiner oder gleich 1 zu Werten GOT/GPT größer 1 als prognostisch positiver Faktor anzusehen?
 - 1.3. Wie beeinflussen verschiedene Therapieansätze das Verhalten des DeRitis-Quotienten?
 - 1.4. Korreliert eine eventuelle Umkehrung des DeRitis-Quotienten mit
 - a) dem virologischen Ansprechen?
 - b) dem biochemischen Ansprechen?

2. Kann der Verlauf der Viruslast, als prognostischer Marker genutzt werden?
 - 2.1. Ist die quantitative HCV-RNA zum Zeitpunkt des Therapiebeginns als prognostischer Faktor für einen Therapieerfolg zu werten?
 - a) Bezüglich eines biochemischen Therapieerfolgs?
 - b) Bezüglich eines virologischen Therapieerfolgs?
 - 2.2. Ist der Zeitpunkt des Negativwerdens der HCV-PCR, als prognostischer Faktor für einen Therapieerfolg zu werten?
 - a) Bezüglich eines biochemischen Therapieerfolgs?
 - b) Bezüglich eines virologischen Therapieerfolgs?

4. Material und Methodik

4.1. Patienten

Insgesamt wurden 77 Patienten mit chronischer Hepatitis C retrospektiv ausgewertet, die im Zeitraum von November 1992 bis April 2001 antiviral behandelt wurden. Da 23 Patienten zwei Therapienzyklen durchliefen und drei Patienten sogar drei Therapienzyklen, wurden insgesamt 106 Therapieverläufe ausgewertet. Zwei dieser Therapieverläufe mussten im Nachhinein von den Untersuchungen ausgeschlossen werden, da die Vollständigkeit der Daten dieser Therapieverläufe nicht gegeben war. Somit wurden also 75 Patienten beziehungsweise 104 Therapieverläufe ausgewertet.

4.1.1. Patientenkriterien

a) Einschlußkriterien

Untersucht wurden Patienten beiderlei Geschlechts, die alle älter als 18 Jahre waren und bei denen eine chronische Hepatitis C, gesichert durch einen positiven Antikörpertest und durch eine positive HCV-RNA, vorlag. Alle beobachteten Patienten erhielten mindestens einen antiviralen Therapiezyklus. Zur Aufnahme in die Auswertung war das Vorhandensein von prä- und posttherapeutischen Laborergebnissen sowie das Vorhandensein von regelmäßigen Laborkontrollen unter antiviraler Therapie notwendig. Die Auswahl der Patienten erfolgte zufällig.

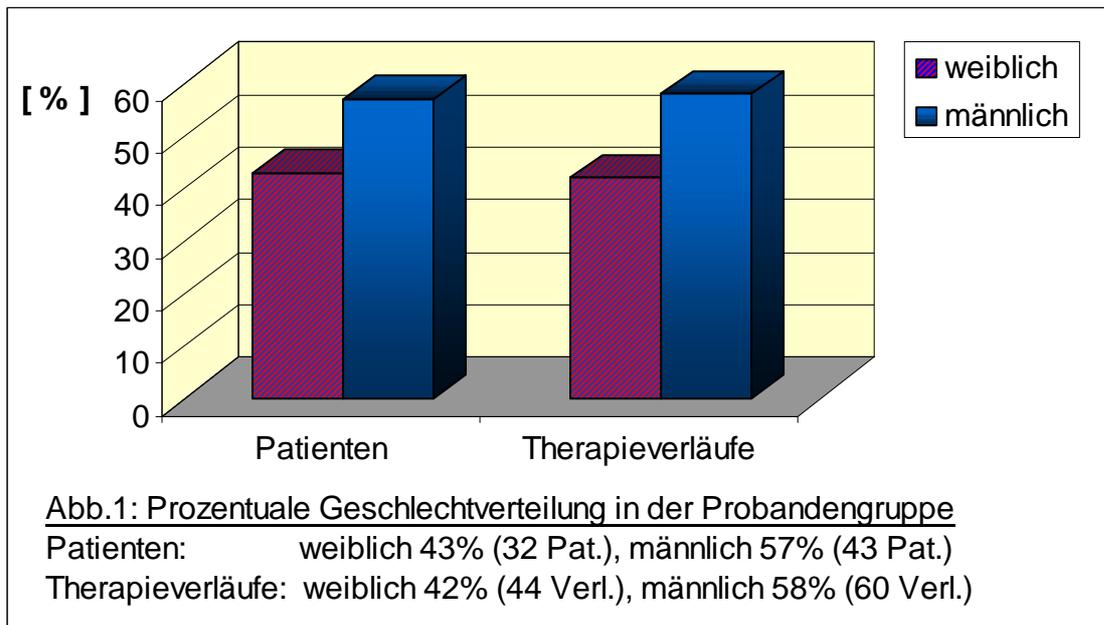
b) Ausschlußkriterien

Lediglich Patienten, deren Therapieverlauf aufgrund zu seltener Laborkontrollen oder fehlender Daten nicht vollständig dokumentiert werden konnte, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

4.1.2. Demographische Daten des gesamten Patientenguts

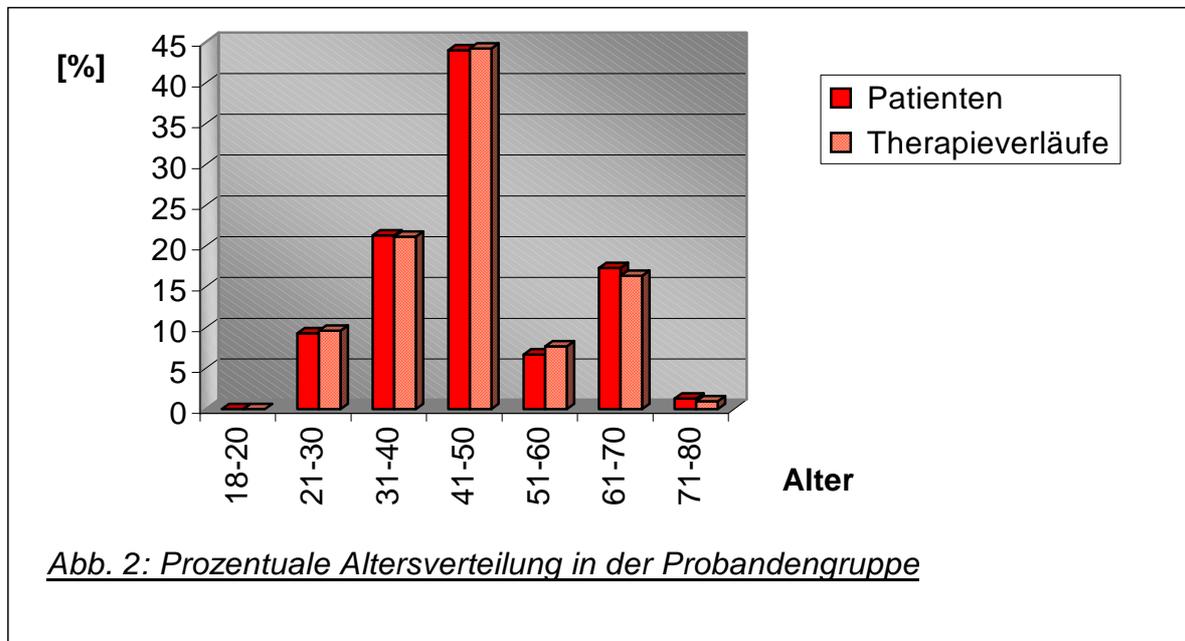
a) Geschlechtsverteilung

Abbildung 1 zeigt die Geschlechtsverteilung bezüglich der 75 Patienten und 104 Therapieerläufe.



b) Altersverteilung

Eine genaue prozentuale Verteilung in verschiedenen Altersgruppen in dem beobachteten Patientenkollektiv liefert Abbildung 2:



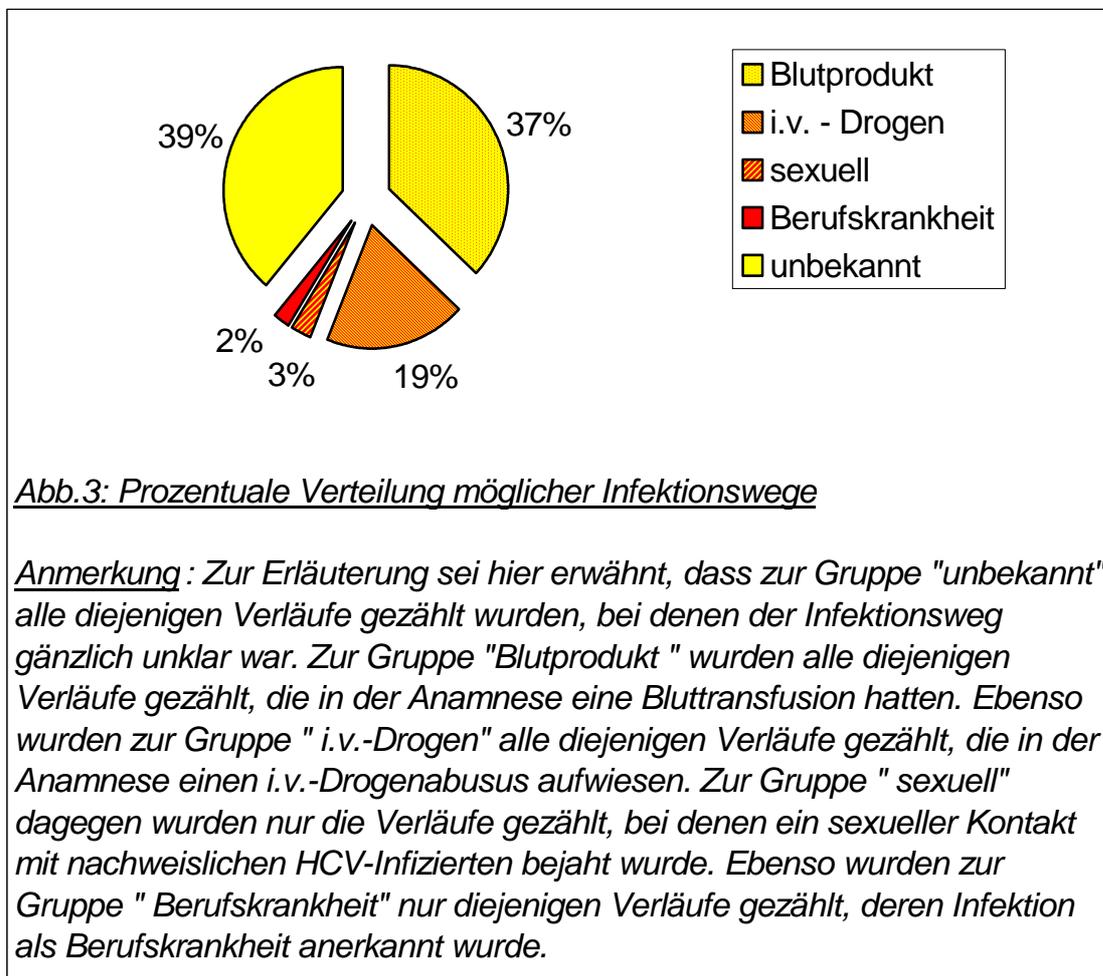
Alter	Patienten		Therapieverläufe	
	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl
18-20 Jahre	0%	0	0	0
21-30 Jahre	9%	7	10%	10
31-40 Jahre	21%	16	21%	22
41-50 Jahre	44%	33	44%	46
51-60 Jahre	7%	5	8%	8
61-70 Jahre	17%	13	16%	17
71-80 Jahre	1%	1	1%	1

Tabelle zu Abb.2: Altersverteilung

Der Altersmittelwert betrug bei den weiblichen Patienten durchschnittlich 45 Jahre und bei den männlichen Patienten durchschnittlich 47 Jahre.

c) Mögliche Infektionswege

Bei der Untersuchung der möglichen Infektionswege ergab sich die folgende Verteilung (Abbildung 3) bezüglich der untersuchten Therapieverläufe:



Infektionsweg	Patienten		Therapieverläufe	
	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl
unbekannt	39%	29	39%	41
Blutprodukt	37%	28	37%	38
i.v.-Drogen	17%	13	19%	20
sexuell	4%	3	3%	3
Berufskrankheit	3%	2	2%	2

Tabelle zu Abb.3: Mögliche Infektionswege

d) Mögliche HCV-Exposition durch berufliche Tätigkeit

Bei der Untersuchung der Risikofaktoren für eine Hepatitis-C-Infektion ergab sich bei der Betrachtung der Berufsanamnese folgende Berufsverteilung (Abbildung 4) bezüglich der untersuchten Therapieverläufe:

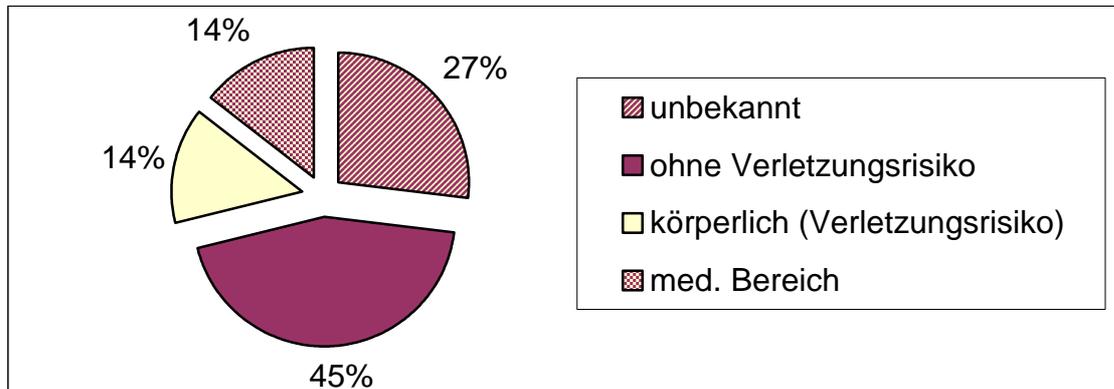


Abb.4: Prozentuale Berufsverteilung in der Probandengruppe

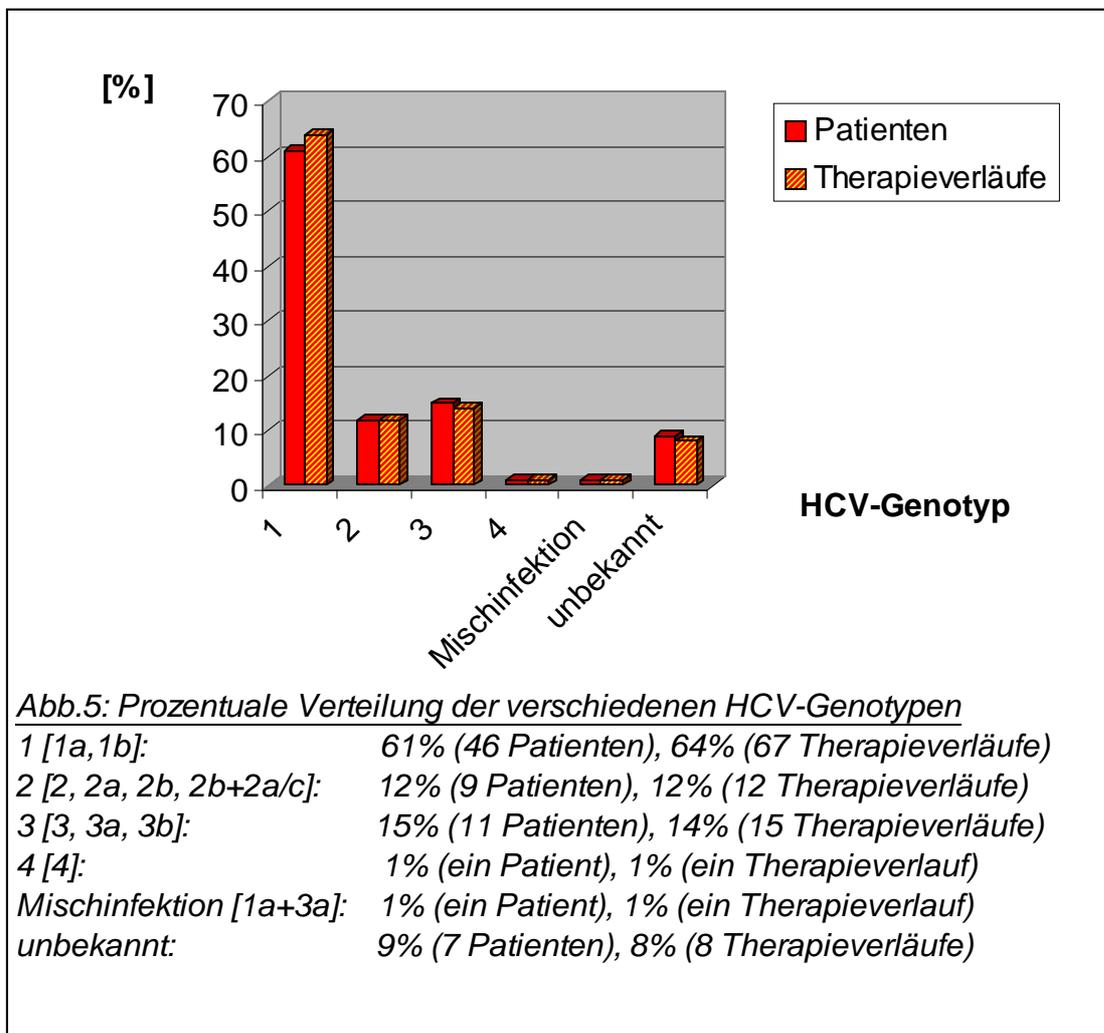
Anmerkung: Zur Erklärung sei hier erwähnt, dass zur Berufsgruppe "ohne Verletzungsrisiko" alle diejenigen Patienten gezählt wurden, die eine berufliche Tätigkeit ausüben, bei der es durch die eigentliche Arbeit zu keiner Verletzung kommen kann (Bürotätigkeit, Versicherungskaufmann, Verkäufer etc.), während zur Berufsgruppe "körperlich" alle diejenigen Patienten gezählt wurden, die alleine schon durch ihre berufliche Tätigkeit einem erhöhten Verletzungsrisiko ausgesetzt sind (Handwerker, Feuerwehrmann, Polizist etc.). Zu der Gruppe "medizinischer Bereich" wurden Patienten mit Berufen in Krankenhäusern oder anderen sozialen Einrichtungen (Pfleger, Arzt, Erzieher etc.), sowie Patienten mit Berufen in der Forschung (Medizinisch Technische Assistenten etc.) gezählt.

Berufliche Tätigkeit	Patienten		Therapieverläufe	
	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl
unbekannt	29%	22	27%	28
ohne Verletzungsrisiko	43%	32	45%	46
körperlich (Verletzungsrisiko)	13%	10	14%	15
Medizinischer Bereich	15%	11	14%	15

Tabelle zu Abb.4: Berufsverteilung in der Probandengruppe

e) Prozentuale Verteilung der HCV-Genotypen

Weiterhin wurde das Patientengut bezüglich der verschiedenen HCV-Genotypen analysiert. Über die Häufigkeit der unterschiedlichen HCV-Genotypen in der Probandengruppe informiert Abbildung 5.



Lediglich die Gruppe der Therapieverläufe der Patienten, die mit einem HC-Virus vom Genotyp 1 infiziert waren, wurde in die HCV-Subtypen 1a und 1b differenziert. So waren 11 Patienten (24%) [17 Therapieverläufe (25%)] mit dem Subtyp 1a infiziert, während bei 35 Patienten (76%) [50 Therapieverläufe (75%)] das HC-Virus vom Subtyp 1b detektiert werden konnte.

4.1.3. Patientenverteilung

Die Patienten wurde in zwei Kollektive unterteilt, die sich in der Art der antiviralen Therapie, Interferon-Monotherapie oder Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie, unterschieden. Die beiden Kollektive ließen sich bezüglich ihrer Therapieansätze noch in jeweils zwei weitere Untergruppen untergliedern:

Kollektiv I unterteilte sich in die Gruppe I-1 von Patienten, deren Interferon-Monotherapie mit einer geplanten Dosisreduktionssequenz verlief und in eine zweite Gruppe I-2, deren Interferondosen im Therapieverlauf stets konstant blieben.

Kollektiv II unterteilte sich in die Gruppe II-1 von Patienten, deren Kombinationstherapie mit Interferonhochdosis geplant war und in eine zweite Gruppe II-2, deren Kombinationstherapie konventionell (ohne geplante Hochdosistherapie) verlief.

In Tabelle 1 ist die daraus resultierenden Patientengruppierung und prozentuale Verteilung dargestellt:

Tabelle 1: Patientenverteilung

Gruppe	Therapieansatz	Anzahl [%]
I	Interferon - Monotherapie	49 [47%] davon:
I - 1	Interferon - Monotherapie (mit Dosisreduktion)	31 [30%]
I - 2	Interferon - Monotherapie (konstante Interferondosis)	18 [17%]
II	Interferon - Ribavirin - Kombinationstherapie	55 [52%] davon:
II - 1	Interferon - Ribavirin - Kombinationstherapie (Hochdosistherapie)	26 [25%]
II - 2	Interferon - Ribavirin - Kombinationstherapie (konventionelle Therapie)	29 [28%]

Welche Therapieansätze im Einzelnen zu den vier verschiedenen Therapiegruppen gezählt wurden, ist in Tabelle 3 (siehe 4.2. Therapieformen) aufgelistet.

4.1.4. Demographische Daten der Patienten bezogen auf die Einteilung in Therapiegruppen

Über genauere demographische Daten der Patienten bezogen auf die vier verschiedenen Therapiegruppen informiert Tabelle 2:

	I - 1	I - 2	II - 1	II - 2
Anzahl der Therapieverläufe	31	18	26	29
Geschlecht m/w	22 / 9	8 / 10	14 / 12	16 / 13
Alter (Jahre) (Mittelwert)	44,4	52	42,4	46,3

Tabelle 2:

Demographische Daten der Patienten in den vier Therapiegruppen:

I-1: Interferon-Monotherapie (mit Dosisreduktion)

I-2: Interferon-Monotherapie (konstante Dosis)

II-1: Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie (Hochdosistherapie)

II-2: Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie (konventionelle Therapie)

4.2. Therapieformen

Die Patienten in den Gruppen I-1 und I-2 wurden mit einer Interferon-alpha-Monotherapie behandelt. Interferon-alpha-2a und Interferon-alpha-2b waren die beiden in diesen Gruppen angewendeten Medikamente.

Die Patienten der Gruppen II-1 und II-2 wurden dagegen mit einer Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie behandelt. In dieser Gruppe wurde neben Interferon-alpha-2a und Interferon-alpha-2b unter anderem Consensus-Interferon zur Therapie angewandt.

In Tabelle 3 soll verdeutlicht werden, welche verschiedenen Kombinationen aus Interferon, Ribavirin und Therapiezeiten zu welcher der vier verschiedenen Therapiegruppen gezählt wurden.

Tabelle 3:

Gruppe I-1

(Interferon-Monotherapie mit Dosisreduktion) mit folgenden Therapieformen:

- 1.) 3*6 MU/wo IFN α 2a für 24 Wochen
3*3 MU/wo IFN α 2a für 24 Wochen
oder:
3*5 MU/wo IFN α 2b für 12 Wochen
3*3 MU/wo IFN α 2b für 12 Wochen

- 2.) 3*6 MU/wo IFN α 2a für 24 Wochen
3*3 MU/wo IFN α 2a für 12 Wochen
3*1,5 MU/wo IFN α 2a für 12 Wochen
oder:
3*5 MU/wo IFN α 2b für 24 Wochen
3*3 MU/wo IFN α 2b für 12 Wochen
3*1 MU/wo IFN α 2b für 12 Wochen

- 3.) 5 MU/d IFN α 2b für 3 Wochen
3*5 MU/wo IFN α 2b für 21 Wochen
oder:
10 MU/d IFN α 2b für 3 Wochen
3*5 MU/wo IFN α 2b für 21 Wochen
- 4.) 9 MU/d IFN α 2a für 3 Wochen
3*6 MU/wo IFN α 2a für 21 Wochen
3*3 MU/wo IFN α 2a für 24 Wochen
oder:
10 MU/d IFN α 2b für 3 Wochen
3*5 MU/wo IFN α 2b für 9 Wochen
3*3 MU/wo IFN α 2b für 36 Wochen

Gruppe I-2

(Interferon-Monotherapie mit konstanter Dosis) mit folgenden Therapieformen:

- 1.) 3*6 MU/wo IFN α 2a für 48 Wochen
oder:
3*3 MU/wo IFN α 2a für 24 Wochen

Gruppe II-1

(Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie mit Hochdosis) mit folgenden Therapieformen:

- 1.) 10 MU/d (9 MU/d) (7,5 MU/d) IFN α 2b ohne Ribavirin für 3 Wochen
3*5 MU/wo IFN α 2b + Ribavirin für 9 Wochen
3*3 MU/wo IFN α 2b + Ribavirin für 36 Wochen

- 2.) 7,5 MU/d IFN α 2b ohne Ribavirin für 3 Wochen
 3*5 MU/wo IFN α 2b + Ribavirin für 45 Wochen
 oder:
 10 MU/d (3 MU/d) IFN α 2b ohne Ribavirin für 3 Wochen
 3*3 MU/wo IFN α 2b + Ribavirin für 21 Wochen
- 3.) 18 μ g/d Con-IFN für 4 Wochen ohne Ribavirin
 9 μ g/d Con-IFN für 8 Wochen ohne Ribavirin
 3*9 μ g/wo Con-IFN für 36 Wochen + Ribavirin
- 4.) 9 MU/d IFN α 2a + Ribavirin für 3 Wochen
 3*6 MU/wo IFN α 2a + Ribavirin für 24 Wochen
 3*3 MU/wo IFN α 2a + Ribavirin für 21 Wochen

Gruppe II-2

(Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie mit standardisierter Therapiedosis):

- 1.) 3*5 MU/wo (3*3 MU/wo)(3*1 MU/wo) IFN α 2b + Ribavirin
 über verschiedene Zeiten
- 2.) 3*6 MU/wo (3*3 MU/wo)(3*1,5 MU/wo) IFN α 2a + Ribavirin
 über verschiedene Zeiten

4.3. Therapieergebnisgruppen

Um in den folgenden Kapiteln die Tabellen und Graphiken zu vereinfachen und übersichtlicher zu gestalten, sollen an dieser Stelle einige Begriffe definiert werden, die im weiteren Verlauf beibehalten und verwendet werden:

„Dauerhafter Therapieerfolg (biochemisch)“:

Länger als 6 Monate nach Therapieende lagen die Serumtransaminasenwerte im Normbereich

„Dauerhafter Therapieerfolg (virologisch)“:

Länger als 6 Monate nach Therapieende war mittels einer qualitativen PCR-Analyse keine HCV-RNA mehr nachweisbar

„Absoluter Therapieversager (biochemisch)“:

Zu keinem Zeitpunkt der Therapie und Nachbeobachtung erfolgt eine Normalisierung der Transaminasenwerte

„Absoluter Therapieversager (virologisch)“:

HCV-RNA war in jeder Probe der Therapie und der Nachbeobachtung positiv

„Rückfällige Verläufe (biochemisch)“:

Normalisierung der Transaminasenwerte unter Therapie, aber Rückfall zu erhöhten Werten bei Dosisreduktion und/oder innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapieende

„Rückfällige Verläufe (virologisch)“:

Kein Nachweis von HCV-RNA unter Therapie, aber Wiederauftreten von HCV-RNA unter Dosisreduktion oder innerhalb der ersten 6 Monate nach Therapieende

Für ein Ansprechen auf Therapie wurden jeweils folgende Kriterien zugrunde gelegt:

- *virologisches Ansprechen: negative HCV-RNA mittels PCR
(Nachweisgrenze 50 IU/ml mittels COBAS AMPLICOR™ HCV, Roche, Mannheim)*
- *biochemisches Ansprechen: m: GPT bis 23 U/l, GOT bis 17 U/l
w: GPT bis 19 U/l, GOT bis 15 U/l*

4.4. Dokumentation und Datenerhebung

Da die Studie retrospektiv angelegt ist, waren die zur Auswertung herangezogenen Daten bereits in Form von Originallaborwerten, Ambulanz- und Krankenhausberichten, sowie in Arztbriefen der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes vorhanden.

Die Daten aller untersuchten Therapieverläufe wurden anhand von vier verschiedenen Dokumentationsbögen erhoben, die folgende Parameter beinhalteten:

1. Dokumentationsbogen:

Epidemiologische Daten auf welche die antivirale Therapie keinen Einfluss nimmt:

- Geburtsdatum	- Vortherapie
- Geschlecht	- Datum der Erstvorstellung in der Leberambulanz
- Größe	- HIV Antikörperstatus
- Anzahl der Schwangerschaften	- Gegebenenfalls Zeitpunkt der HIV - Infektion / Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Herkunftsland	- Hepatitis A Virus Antikörperstatus
- Beruf	- Gegebenenfalls Zeitpunkt der Hepatitis A Virus – Infektion
- Zeitpunkt der HCV-Infektion / Zeitpunkt der Erstdiagnose	- Hepatitis B Virus Antikörperstatus
- vermuteter Infektionsweg HCV	- Gegebenenfalls Zeitpunkt der Hepatitis B Virus – Infektion
- HCV – Genotyp	- Alkoholkonsum

2. Dokumentationsbogen:

Daten, die sich auf die geplanten Therapieschemata beziehen:

- Interferon-Subtyp	- Ribavirindosis (geplant)
- Interferondosis (geplant)	- Therapiedauer (geplant)

3. Dokumentationsbogen:

Daten, die sich auf Begleit- und Vorerkrankungen beziehen:

- Diagnosen eventueller Begleit- oder Vorerkrankung (inklusive Beginn und Ende)	- eventueller Bezug zur HCV - Infektion
---	---

4. Dokumentationsbogen:

Daten, die sich auf den Verlauf der Therapie beziehen (Laborwerte etc.):

- Therapie
 - Therapiezyklus (gibt an, um die wievielte Therapie es sich handelt und zu welchem Zeitpunkt der Therapie die Kontrolle war (1.Tag, 3.Tag, 7.Tag, 3.Woche etc.))
 - Beginn der Therapie
 - Tatsächliche Interferondosis (zum entsprechenden Therapiezeitpunkt)
 - Eventuelle Interferondosisänderung
 - Tatsächliche Ribavirindosis (zum entsprechenden Therapiezeitpunkt)
 - Eventuelle Ribavirindosisänderung
 - Eventuelle Nebenwirkungen
 - Eventuelle Dosisänderungen bei Nebenwirkungen

- Personenbezogene Daten
 - Gewicht
 - Body mass index

- HCV-Diagnostik
 - HCV-RNA mittels qualitativer PCR
 - HCV-Viruslast in U/ml (Genomkopien/ml)
- Leberhistologie
 - Knodell-Score
 - Zirrhosegrad
 - ggf. Alterskorrelierter Kupferindex
 - ggf. Alterskorrelierter Eisenindex
- Serumparameter der Leberfunktion und Entzündung
 - Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)
 - Laktat-Dehydrogenase (LDH)
 - Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT)
 - Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)
 - γ -Glutamyl-Transferase (γ GT)
 - Alkalische Phosphatase (AP)
 - Gesamtes Bilirubin (indirektes+direktes)
 - Direktes Bilirubin
 - Cholinesterase
 - Amylase
 - Lipase
 - C-reaktives Protein (CRP)
 - Kryoglobuline
- Abschätzung des Zirrhosegrades
 - Child-Pugh-Score
- Tumormarker
 - α -1-Fetoprotein
- Nierenfunktionsdiagnostik
 - Kreatinin
 - Harnstoff

- Schilddrüsenfunktionsdiagnostik
 - Basales Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH basal)
 - Freies Trijodthyronin (fT3)
 - Freies Thyroxin (fT4)
 - Trijodthyronin (T3)
 - Thyroxin (T4)

- Hämatologische Diagnostik
 - Leukozytenzahl (absolut)
 - Erythrozytenzahl (absolut)
 - Hämoglobingehalt
 - Hämatokrit
 - Thrombozytenzahl (absolut)
 - Differentialblutbild

- Gerinnungsdiagnostik als Ausdruck der Lebersyntheseleistung
 - Quick
 - INR
 - Fibrinogen

- Serumproteine
 - Gesamteiweiß
 - Albumin
 - Serumelektrophorese
(Albumin [%], α -1-Globulin [%], α -2-Globulin [%], β -Globulin [%], γ -Globulin [%])
 - ggf. Haptoglobin
 - ggf. Coeruloplasmin

- Eisenstoffwechselstörung
 - Ferritin
 - Eisen
 - Transferrin

- Antikörperdiagnostik
 - ANA-Titer (Antinukleäre Antikörper)
 - AMA-Titer (Antimitochondriale Antikörper)
 - SMA-Titer (Antikörper gegen glatte Muskulatur)
 - Cardiolipin-Antikörperstatus
 - Anti-M2-Antikörperstatus
 - c-ANCA (Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit cytoplasmatischem Fluoreszenzmuster)
 - p-ANCA (Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster)
 - Mikrosomale Antikörper = Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (MAK)
 - TSH-Rezeptorautoantikörper (TRAK)
 - Thyreoidale Peroxidase (TPO)

- Stoffwechselfdiagnostik
 - Glukose im Serum

- sonstiges
 - Carbohydrat Deficient Transferrin (CDT)

Die therapiebezogenen Daten wurden jeweils zu bestimmten Therapiezeitpunkten erhoben:

- vor Therapie
- im Therapieverlauf nach Möglichkeit alle 4 Wochen
- am Therapieende
- mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie

4.5. Statistik

Die anhand der Dokumentationsbögen gewonnenen Daten wurden in eine Datenbank eingegeben, die mit Hilfe des Programms Microsoft Access erstellt wurde.

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Programmpaketes SPSS vorgenommen. Neben der deskriptiven Statistik (Angabe von Mittelwerten, Standardabweichung etc.) wurde der Fisher exact test, sowie der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. P-Werte zwischen dem 1% und 5%-Niveau wurden als signifikant bezeichnet ($p < 0,05$) und solche unter dem 1%-Signifikanzniveau als hochsignifikant ($p < 0,01$).

5. Resultate

5.1. Bedeutung des DeRitis-Quotienten (GOT/GPT) als diagnostischer Marker für den Erfolg einer antiviralen Therapie

5.1.1. Aussagekraft des DeRitis-Quotienten (GOT/GPT) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns als prognostischer Faktor

Bezüglich der Fragestellung, ob der DeRitis-Quotient zum Zeitpunkt des Therapiebeginns als prognostischer Faktor für einen eventuellen Therapieerfolg gewertet werden kann, wurden alle der 104 auswertbaren Therapieverläufe auf ihr Ansprechverhalten unter antiviraler Therapie untersucht.

Um detaillierte Aussagen bezüglich eines prognostischen Wertes des Quotienten aus GOT und GPT machen zu können, wurden die Therapieverläufe, deren DeRitis-Quotient zum Zeitpunkt „Therapiebeginn“ >1 waren und die Therapieverläufe, deren DeRitis-Quotienten zum Zeitpunkt „Therapiebeginn“ <1 oder $=1$ waren, getrennt voneinander bezüglich Ihres Ansprechverhaltens auf antivirale Therapie untersucht. Weiterhin wurden die Punkte „biochemisches Ansprechen“ (Transaminasennormalisierung) und „virologisches Ansprechen“ (Viruslastnegativierung) getrennt voneinander untersucht, um die Untersuchung möglichst übersichtlich zu gestalten.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in den Tabellen 4a und 4b dargestellt (zur Erklärung der einzelnen Therapieergebnisgruppen vgl. „Material und Methoden 4.3.“):

Tabelle 4a:

Biochemisches Ansprechverhalten bei Patienten mit „DeRitis >1“ und „DeRitis ≤1“ zum Zeitpunkt „Therapiebeginn“

(Auswertung der 104 Therapieverläufe)

	„DeRitis >1“ (Therapiebeginn)	„DeRitis ≤1“ (Therapiebeginn)
Gruppe	Anzahl [%]	Anzahl [%]
1. Dauerhafter Therapieerfolg (biochemisch)	2 [25%]	27 [33,3%]
2. Absoluter Therapieversager (biochemisch)	2 [25%]	18 [22,2%]
3. Rückfällige Verläufe (biochemisch)	4 [50%]	36 [44,4%]
Gesamt	8 [100%]	81 [100%]

Bemerkung:

Bei der Untersuchung auf das biochemische Ansprechverhalten mussten 15 der 104 Therapieverläufe ausgeschlossen werden, da die Datenlage bei diesen Verläufen nach Therapieende unvollständig war.

Tabelle 4b:

Virologisches Ansprechverhalten von Patienten mit „DeRitis >1“ und „DeRitis ≤1“ zum Zeitpunkt „Therapiebeginn“

(Auswertung der 104 Therapieverläufe)

	„DeRitis >1“ (Therapiebeginn)	„DeRitis ≤ 1“ (Therapiebeginn)
Gruppe	Anzahl [%]	Anzahl [%]
1. Dauerhafter Therapieerfolg (virologisch)	1 [13%]	26 [29%]
2. Absoluter Therapieversager (virologisch)	2 [25%]	32 [36%]
3. Rückfällige Verläufe (virologisch)	5 [63%]	31 [35%]
Gesamt	8 [100%]	89 [100%]

Bemerkung:

Bei der Untersuchung auf das virologische Ansprechverhalten mussten 7 der 104 Therapieverläufe ausgeschlossen werden, da die Datenlage bei diesen Verläufen nach Therapieende unvollständig war.

Aus den beiden Tabellen 4a und 4b geht folgendes hervor:

1. Es konnten weder zwischen der Gruppe der Therapieerläufe mit dauerhaftem biochemischen Therapieerfolg und der Gruppe der absoluten biochemischen Therapieversager signifikante Unterschiede bei unterschiedlichem Wert des DeRitis-Quotienten zu Therapiebeginn festgestellt werden ($p=1,0$), noch zwischen der Gruppe der Therapieerläufe mit dauerhaftem biochemischen Therapieerfolg und der Gruppe der rücfälligen biochemischen Verläufe ($p=1,0$). Ebenso zeigte sich bei den beiden untersuchten verschiedenen Ausgangs-DeRitis-Werten kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der absoluten biochemischen Therapieversagern und den rücfälligen biochemischen Verläufen ($p=1,0$).

Bezüglich des biochemischen Ansprechverhalten unter antiviraler Therapie gibt es also keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, deren DeRitis-Quotient zum Zeitpunkt „Therapiebeginn“ größer 1 war und Patienten, deren DeRitis-Quotient zum Zeitpunkt „Therapiebeginn“ kleiner oder gleich 1 war.

2. Es konnten weder zwischen der Gruppe der Therapieerläufe mit dauerhaftem virologischen Therapieerfolg und der Gruppe der absoluten virologischen Therapieversagern signifikante Unterschiede bei unterschiedlichem Wert des DeRitis-Quotienten zu Therapiebeginn festgestellt werden ($p=1,0$), noch zwischen der Gruppe der Therapieerläufe mit dauerhaftem virologischem Therapieerfolg und der Gruppe der rücfälligen virologischen Verläufe ($p=0,23$). Ebenso zeigte sich bei den beiden untersuchten verschiedenen Ausgangs-DeRitis-Werten kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der absoluten virologischen Therapieversagern und den rücfälligen virologischen Verläufen ($p=0,43$).

Bezüglich des virologischen Ansprechverhaltens unter antiviraler Therapie gibt es keine statistischen Unterschiede zwischen Patienten, deren DeRitis-Quotient zum Zeitpunkt „Therapiebeginn“ größer 1 war und Patienten, deren DeRitis-Quotient zum Zeitpunkt „Therapiebeginn“ kleiner oder gleich 1 war.

Abschließend lässt sich also bezüglich der Fragestellung 5.1.1. sagen, dass in der hier durchgeführten retrospektiven Untersuchung der DeRitis-Quotient zum Zeitpunkt des Therapiebeginns weder als prognostischer Faktor für einen biochemischen, noch für einen virologischen Therapieerfolg zu werten war.

5.1.2. Aussagekraft einer Umkehr des DeRitis-Quotienten von Werten GOT/GPT ≤ 1 zu Werten GOT/GPT > 1 unter antiviraler Therapie als prognostischer Faktor

Wie es bei der Mehrheit der Patienten mit viralen Hepatitiden typisch ist, war auch bei der von uns untersuchten Patientengruppe der GOT/GPT-Quotient vor Therapie trotz generell erhöhter Transaminasenwerte nur selten > 1 .

Bei 104 auswertbaren Therapieverläufen war der DeRitis-Quotient zum Zeitpunkt des Therapiebeginns in 93 (89%) Verläufen < 1 , in zwei (1,9%) Verläufen war GOT/GPT = 1 und in 9 (8,7%) Verläufen > 1 .

Auffallend war jedoch, dass bei der Untersuchung der DeRitis-Quotienten im Verlauf der antiviralen Therapie festzustellen war, dass es bei einigen der 95 Therapieverläufe, die zu Therapiebeginn DeRitis-Quotienten mit Werten ≤ 1 aufwiesen, unter Therapie zu einer Umkehrung des DeRitis-Quotienten zu Werten > 1 kam. Die 9 der 104 Therapieverläufe, die bereits zu Therapiebeginn Werte von GOT/GPT > 1 aufwiesen, wurden aus den folgenden Untersuchungen ausgeklammert, da es bei Ausgangswerten GOT/GPT > 1 zu keiner entsprechenden Umkehr mehr kommen konnte.

Unter der Definition, dass eine solche „Umkehrung“ dadurch gekennzeichnet sein sollte, dass an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen, die mindestens zwei Wochen auseinander lagen, GOT um mindestens 2 [U] größer als GPT sein sollte, kam es in 38 der 95 Fälle (40%) zu einer solchen Veränderung des DeRitis-Quotienten von Werten GOT/GPT ≤ 1 zu Werten GOT/GPT > 1 unter antiviraler Therapie.

Es bleibt zu vermerken, dass es bei manchen Patienten, die keine der Definition entsprechende Umkehrung des DeRitis-Quotienten unter antiviraler Therapie aufwiesen, zum Teil aber trotzdem zu kurzfristigen oder einmaligen Werten GOT/GPT > 1 kam oder sich die Transaminasenwerte GOT und GPT oftmals einander annäherten.

Um eine Aussage darüber machen zu können, ob eine solche Umkehrung des DeRitis-Quotienten als prognostisch positiver Faktor angesehen werden kann, wurden die 38 Therapieverläufe, die eine der Definition entsprechende Umkehrung des GOT/GPT-Quotienten aufwiesen, mit den 57 Therapieverläufen, bei denen es zu keiner Umkehrung kam, bezüglich ihres Ansprechverhaltens auf antivirale Therapie verglichen. Biochemisches und virologisches Ansprechverhalten wurde erneut getrennt voneinander untersucht.

Die Ergebnisse dieses Vergleiches sollen in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt werden.

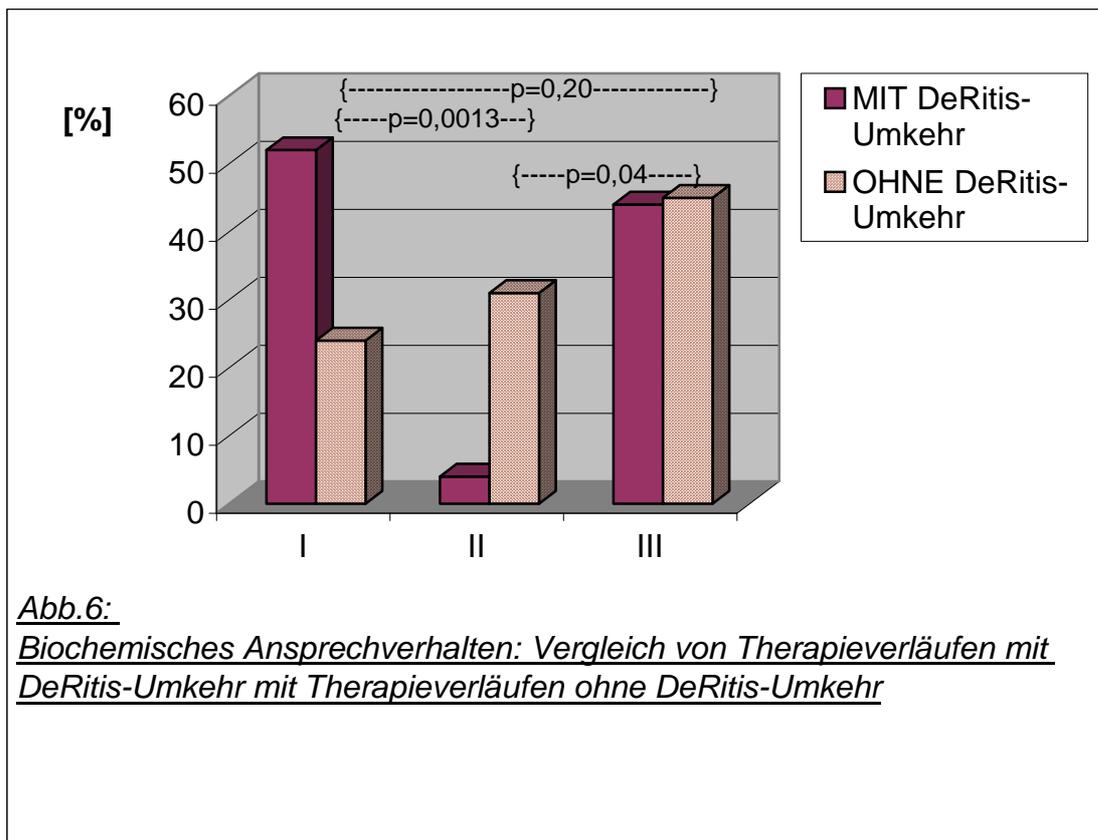


Abb.6:
Biochemisches Ansprechverhalten: Vergleich von Therapieverläufen mit DeRitis-Umkehr mit Therapieverläufen ohne DeRitis-Umkehr

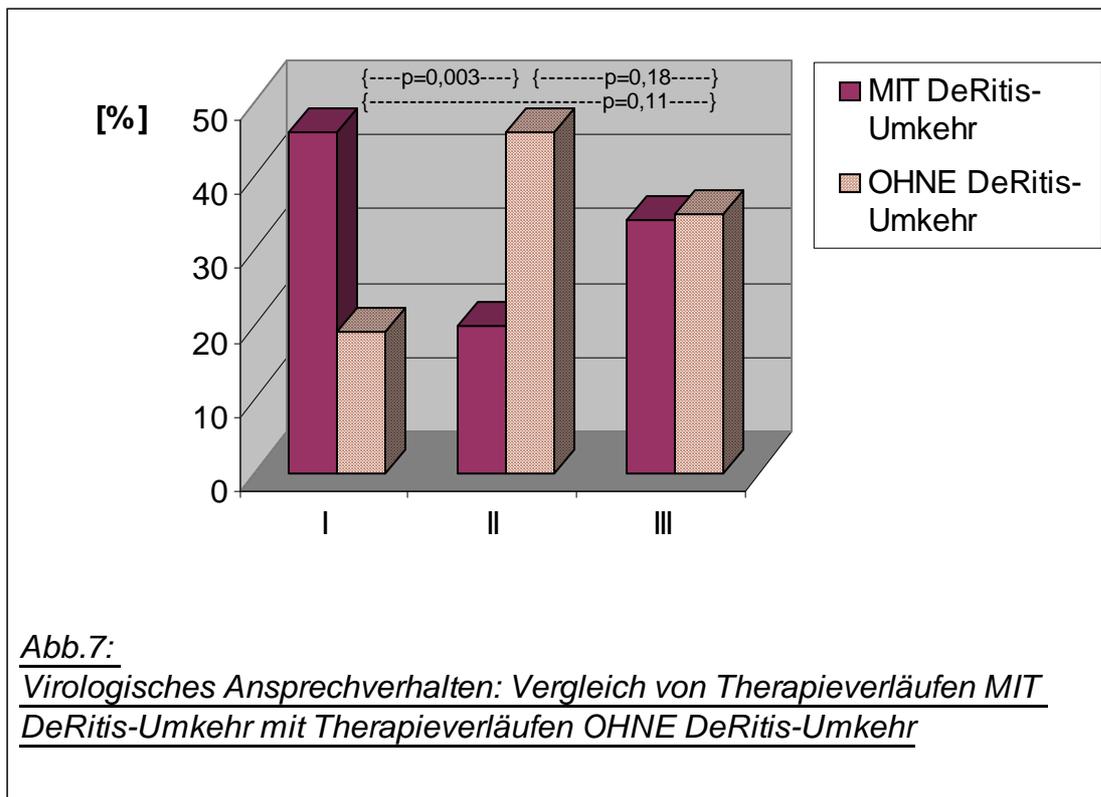
Biochemisches Ansprechverhalten	Mit DeRitis-Umkehr		Ohne DeRitis-Umkehr	
	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl
I Dauerhaftes biochemisches Ansprechen	52%	14	24%	13
II Kein biochemisches Ansprechen	4%	1	31%	17
III Rückfall nach anfänglichem biochemischen Ansprechen	44%	12	45%	24

Tabelle zu Abb.6:

Biochemisches Ansprechverhalten: Vergleich von Therapieverläufen mit DeRitis-Umkehr mit Therapieverläufen ohne DeRitis-Umkehr

Insgesamt wurden 11 Therapieverläufe mit DeRitis-Umkehr und 3 Therapieverläufe ohne DeRitis-Umkehr wegen fehlender posttherapeutischer Transaminasenwerte ausgeschlossen .

Betrachtet man das biochemische Ansprechverhalten (Abbildung 6) der beiden Gruppen einmal mit und einmal ohne DeRitis-Umkehrung, so stellt man fest, dass im Falle der Gruppe mit DeRitis-Umkehrung die Rate der Therapieverläufe mit „dauerhaft biochemischem Ansprechen“ mit 52% mehr als doppelt so hoch ist, verglichen mit 24% in der Gruppe ohne DeRitis-Umkehrung. Weiterhin fällt auf, dass in der Gruppe mit DeRitis-Umkehrung lediglich 4% der Therapieverläufe „kein biochemisches Ansprechen“ zeigen, während dies in der Gruppe ohne DeRitis-Umkehrung in 31% der Therapieverläufe der Fall ist. Bezüglich der Einteilung „Rückfall nach anfänglich biochemischen Ansprechen“ unterscheiden sich die beiden Gruppen mit und ohne DeRitis-Umkehrung nicht wesentlich.



Virologisches Ansprechverhalten	Mit DeRitis-Umkehr		Ohne DeRitis-Umkehr	
	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl
I Dauerhaftes virologisches Ansprechen	46%	16	19%	10
II Kein virologisches Ansprechen	20%	7	46%	25
III Rückfall nach anfänglichem virologischen Ansprechen	34%	12	35%	19

Tabelle zu Abb.7:

Virologisches Ansprechverhalten: Vergleich von Therapieerläufen mit DeRitis-Umkehr mit Therapieerläufen ohne DeRitis-Umkehr

Insgesamt wurden 3 Therapieerläufe mit DeRitis-Umkehr und 3 Therapieerläufe ohne DeRitis-Umkehr wegen fehlender posttherapeutischer HCV-PCR-Werte ausgeschlossen.

Betrachtet man das virologische Ansprechverhalten (Abbildung 7) der beiden Gruppen einmal mit und einmal ohne DeRitis-Umkehrung, so stellt man fest, dass im Falle der Gruppe mit DeRitis-Umkehrung die Rate der Therapieerläufe mit „dauerhaft virologischem Ansprechen“ mit 46% ebenfalls mehr als doppelt so hoch liegt, verglichen mit 19% in der Gruppe der Therapieerläufe ohne DeRitis-Umkehrung. Weiterhin fällt auf, dass in der Gruppe mit DeRitis-Umkehrung lediglich 20% „kein virologisches Ansprechen“ zeigen, während dies in der Gruppe ohne DeRitis-Umkehrung in 46% der Therapieerläufe der Fall ist. Bezüglich der Einteilung „Rückfall nach anfänglich virologischem Ansprechen“ unterscheiden sich die beiden Gruppen mit und ohne DeRitis-Umkehrung ebenfalls nicht wesentlich.

Hieraus lässt sich bezüglich der ursprünglichen Fragestellung, ob eine Umkehr des DeRitis-Quotienten unter antiviraler Therapie von Werten GOT/GPT ≤ 1 zu Werten GOT/GPT > 1 als prognostisch positiver Faktor anzusehen ist, folgendes festhalten:

1. Eine DeRitis-Umkehr ist demnach signifikant häufiger unter den Therapieerläufen mit dauerhaftem biochemischen Therapieerfolg, verglichen mit der Gruppe der absoluten biochemischen Therapieversagern ($p=0,006$). Weiterhin kam es ebenfalls signifikant häufiger in der Gruppe der rückfälligen biochemischen Therapieerläufe zu einer definitionsgemäßen DeRitis-Umkehr, verglichen mit der Gruppe der absoluten biochemischen Therapieversagern ($p=0,04$). Zwischen den Therapieerläufen mit dauerhaftem biochemischem Therapieerfolg und den rückfälligen biochemischen Therapieerläufen konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede bezüglich des DeRitis-Verhalten ausfindig gemacht werden ($p=0,20$).
2. Ebenso ist eine DeRitis-Umkehr signifikant häufiger in der Gruppe der Therapieerläufe mit dauerhaftem virologischen Therapieerfolg, verglichen mit der Gruppe der Therapieerläufe, die ein absolutes virologisches Therapieversagen aufweisen ($p=0,003$). Es konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen herausgearbeitet werden ($p=0,11$; $p=0,18$).

Bezüglich der Fragestellung 5.1.2., ob eine Umkehrung des DeRitis-Quotienten von Werten GOT/GPT ≤ 1 zu Werten GOT/GPT > 1 als prognostisch positiver Faktor betrachtet werden kann, lässt sich also abschließend festhalten, dass in der hier durchgeführten retrospektiven Untersuchung nachgewiesen werden konnte, dass die Wahrscheinlichkeit auf einen dauerhaften Therapieerfolg, sowohl biochemisch, als auch virologisch deutlich

höher war, wenn es unter antiviraler Therapie zu einer Umkehrung des DeRitis-Quotienten von Werten GOT/GPT ≤ 1 zu Werten GOT/GPT >1 kam.

Folglich kann eine solche Umkehrung des DeRitis-Quotienten unter antiviraler Therapie durchaus als prognostisch günstiger Faktor für einen dauerhaften Therapieerfolg angesehen werden.

5.1.3. Verhalten der verschiedenen Therapieformen bezüglich der Veränderungen des DeRitis-Quotienten

Beim Vergleichen der vier verschiedenen Therapieformen bezüglich des DeRitis-Verhalten gelangt man zu folgenden Ergebnissen (Abbildung 8):

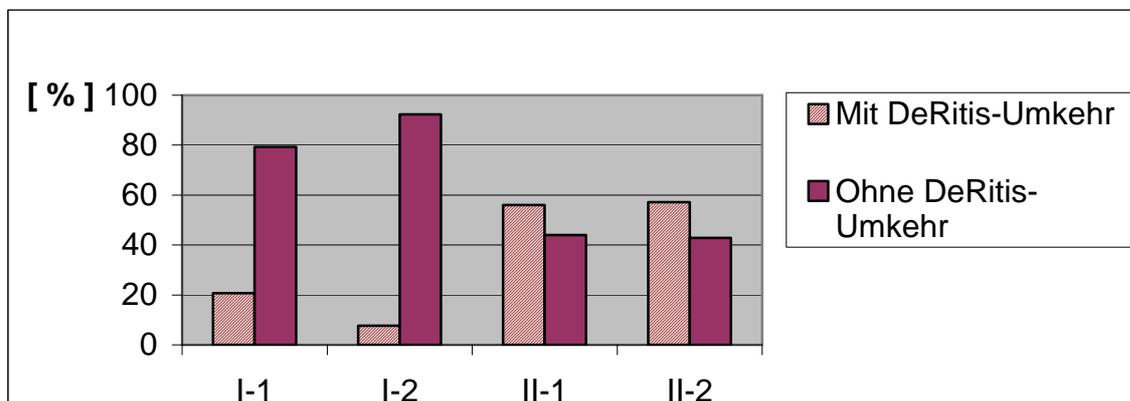


Abb.8:

Verhalten des DeRitis-Quotienten unter Therapie bezogen auf die verschiedenen Therapieformen

I-1: Interferon-Monotherapie (mit Dosisreduktion)

20,7% (6 Therapieerläufe) mit DeRitis-Umkehrung nach Definition (>1)

79,3% (23 Therapieerläufe) ohne DeRitis-Umkehrung (<1 oder $=1$)

I-2: Interferon-Monotherapie (konstante Therapie)

7,7% (1 Therapieerlauf) mit DeRitis-Umkehrung nach Definition (>1)

92,3% (12 Therapieerläufe) ohne DeRitis-Umkehrung (<1 oder $=1$)

II-1: Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie (Hochdosistherapie)

56% (14 Therapieerläufe) mit DeRitis-Umkehrung nach Definition (>1)

44% (11 Therapieerläufe) ohne DeRitis-Umkehrung (<1 oder $=1$)

II-2: Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie (konventionelle Therapie)

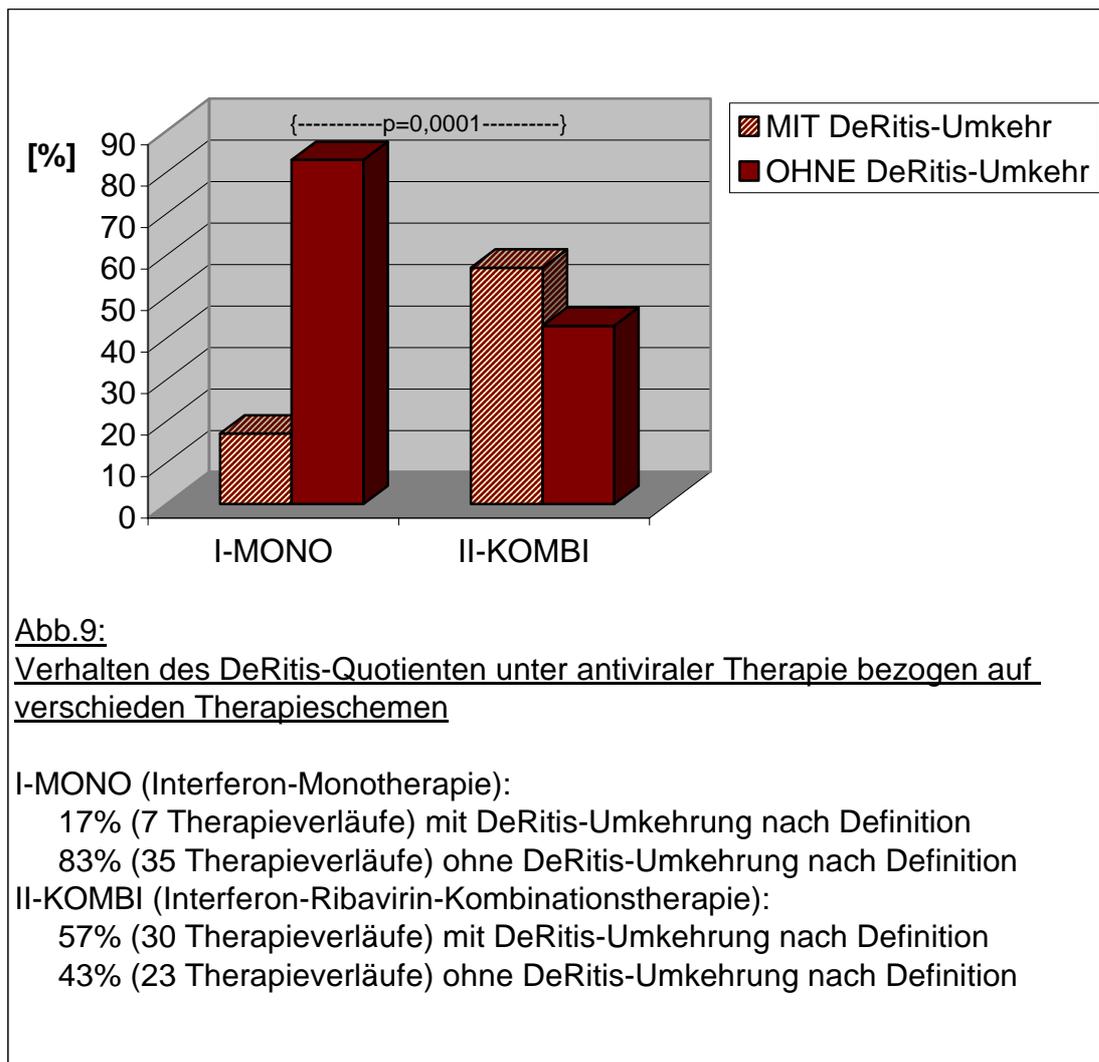
57,1% (16 Therapieerläufe) mit DeRitis-Umkehrung nach Definition (>1)

42,9% (12 Therapieerläufe) ohne DeRitis-Umkehrung (<1 oder $=1$)

Abbildung 8 zeigt, dass es deutliche Unterschiede im Verhalten des DeRitis-Quotienten unter den vier verschiedenen Therapieansätzen gibt:

Es wird deutlich, dass es hauptsächlich in den beiden Therapiegruppen, mit Kombinationstherapie zu einer definierten Umkehr des DeRitis-Quotienten kommt: Während es in der Gruppe I-1 mit Interferon-Monotherapie mit reduzierender Interferondosis in 20,7% und in der Gruppe I-2 mit Interferon-Monotherapie mit konstanter Interferondosis nur in 7,7% der Therapieverläufe zu einer definierten DeRitis-Umkehrung kommt, ist dies in der Gruppe II-1 mit Hochdosis-Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie in 56% und in der Gruppe II-2 mit konventioneller Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie in sogar 57,1% der Fall. Diese Unterschiede sind hoch signifikant ($p = 0,0005$). Unterschiede zwischen den beiden Interferon-Monotherapien I-1 und I-2, sowie zwischen den beiden Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapien II-1 und II-2 waren nicht signifikant.

Durch den Vergleich der beiden Hauptgruppen I-Interferon-Monotherapie und II-Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie konnte diese Erkenntnis noch eindrücklicher bestätigt werden (Abbildung 9):



Abschließend lässt sich bezüglich der Fragestellung 5.1.3. also sagen, dass sich die verschiedenen antiviralen Therapieansätze zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion bezogen auf ihr DeRitis-Verhalten insofern unterscheiden, dass es im Falle einer Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie (unabhängig vom Dosierungsschema) signifikant häufiger zum DeRitis-Umkehr kam, verglichen mit der Interferon-Monotherapie. Dies unterstreicht die Effektivität der Kombinationstherapie.

5.1.4.a) Korrelation zwischen einer unter antiviraler Therapie auftretenden DeRitis-Umkehr und dem virologischen Ansprechen

Um diesen Sachverhalt zu untersuchen, wurden Parameter wie GOT, GPT und qualitative Viruslast im Therapieverlauf analysiert.

Die folgenden Ergebnisse sind unter der Tatsache zu betrachten, dass eine vorhandene Korrelation angenommen wurde, wenn mit der DeRitis-Umkehrung eine Negativierung der HCV-PCR einherging. Weiterhin wurde in der Situation einer fehlenden DeRitis-Umkehrung und einem konstant positiven HCV-PCR-Ergebnisses von einer vorhandenen Korrelation ausgegangen.

Eine fehlende Korrelation wurde in analogen Situationen angenommen: Obwohl es zu einer DeRitis-Umkehrung kam, blieb die HCV-PCR positiv, oder obwohl es zu keiner DeRitis-Umkehr kam, erfolgte eine HCV-PCR-Negativierung.

Die Abbildungen 10 und 11 sind Beispiele für eine vorhandene Korrelation zwischen GOT/GPT-Verhältnis und qualitativer Viruslast.

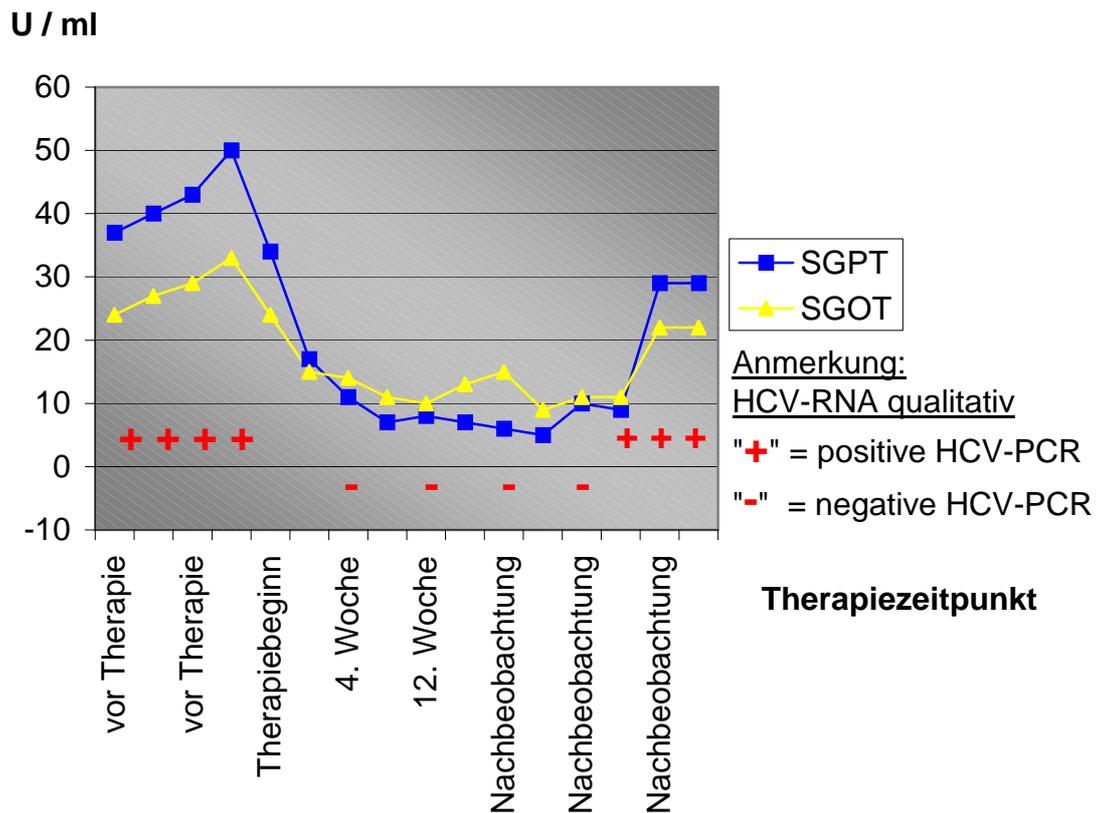
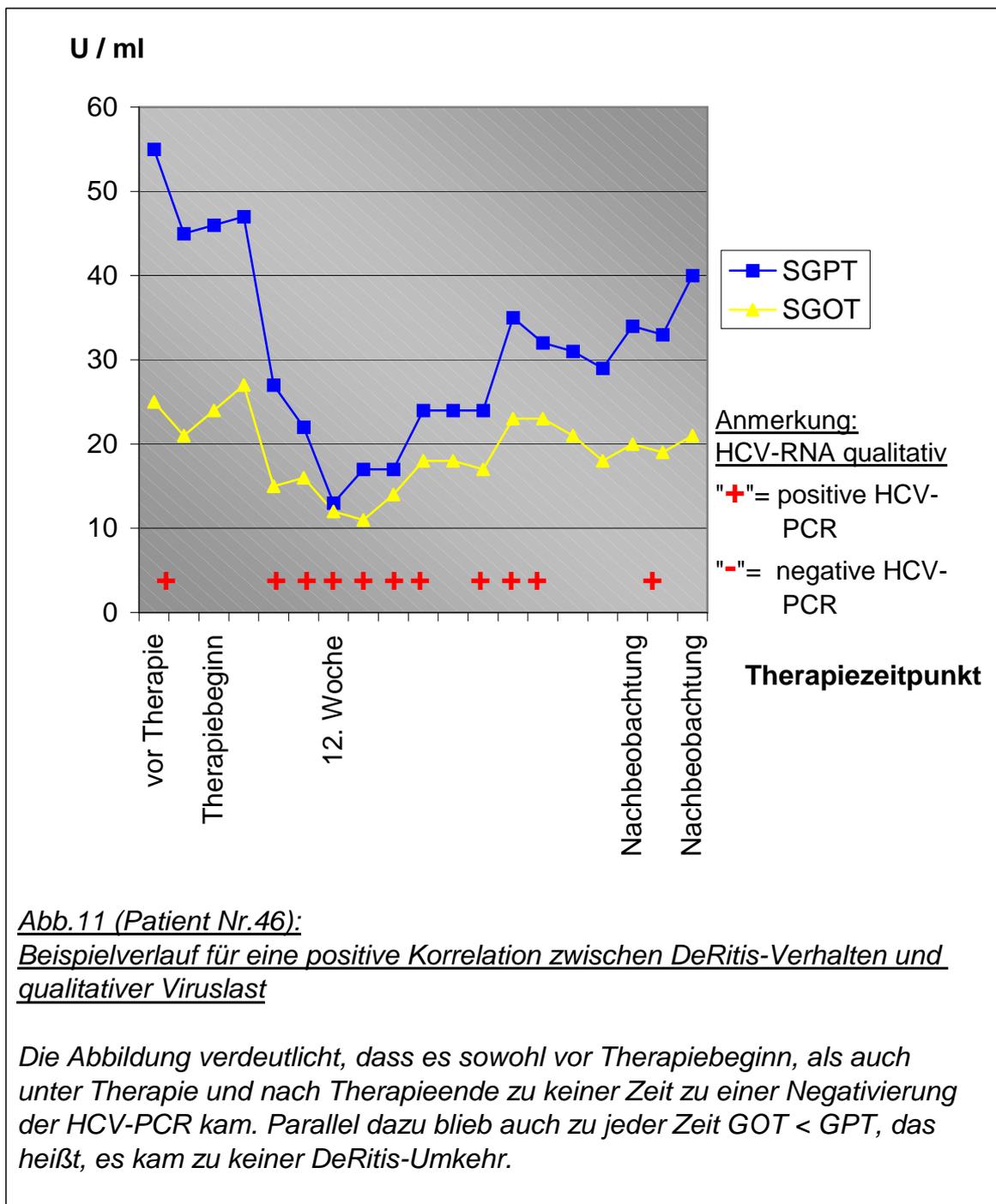


Abb.10 (Patient Nr.42):

Beispielverlauf für eine positive Korrelation zwischen DeRitis-Verhalten und qualitativer Viruslast

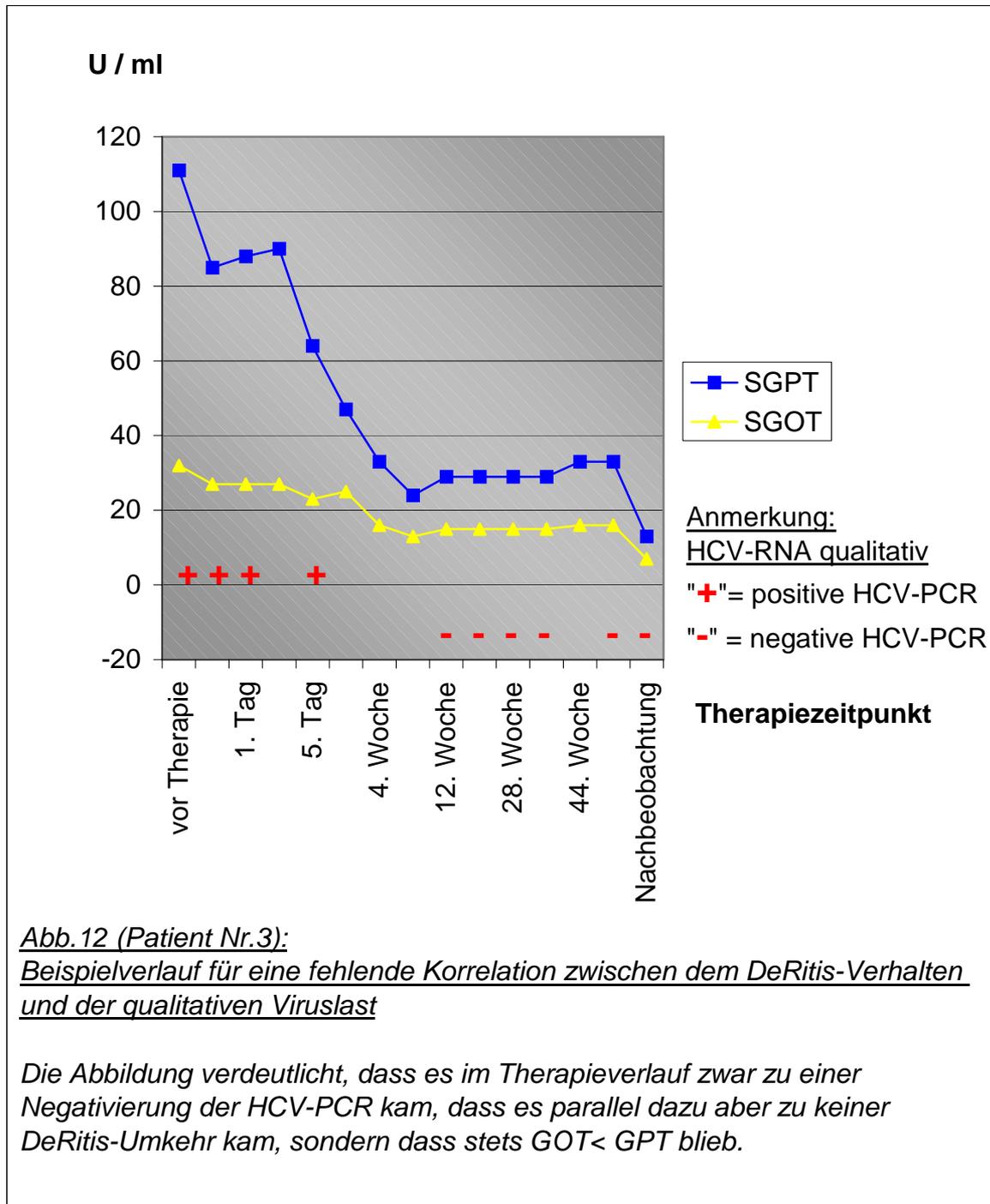
In der Abbildung wird deutlich, dass bei positiver HCV-PCR vor Therapiebeginn $GPT > GOT$ (und somit $DeRitis < 1$) ist. Im Verlauf der Therapie kommt es zu einer Negativierung der qualitativen Viruslast und fast zeitgleich zu Werten $GOT > GPT$ (und somit $DeRitis > 1$). Ähnliche Verhältnisse zeigen sich in dem Zeitintervall nach Therapieende: fast zeitgleich mit einem erneuten Positivwerden der HCV-PCR kommt es ebenfalls erneut wieder zu Werten $GPT > GOT$ (und somit $DeRitis < 1$).



Während es im Therapieverlauf der Abbildung 10 zu einer Negativierung der HCV-PCR und parallel dazu zu einer DeRitis-Umkehr kam, blieb eine Negativierung der HCV-PCR in Abbildung 11 aus und es konnte auch keine DeRitis-Umkehr nachgewiesen werden. Beide Abbildungen sind als Beispiele für das Vorhandensein einer Korrelation zwischen DeRitis-Verhalten und qualitativer Viruslast anzusehen.

Insgesamt verhielten sich 28 Therapieverläufe wie bei dem Patienten mit der Fallnummer 42 (Abbildung 10) und 24 Therapieverläufe wie bei dem Patienten mit der Fallnummer 46 (Abbildung 11).

Die Abbildungen 12 und 13 sind Beispiele für eine fehlende, dass heißt nicht vorhandene Korrelation zwischen GOT/GPT-Verhältnis und der qualitativen Viruslast.



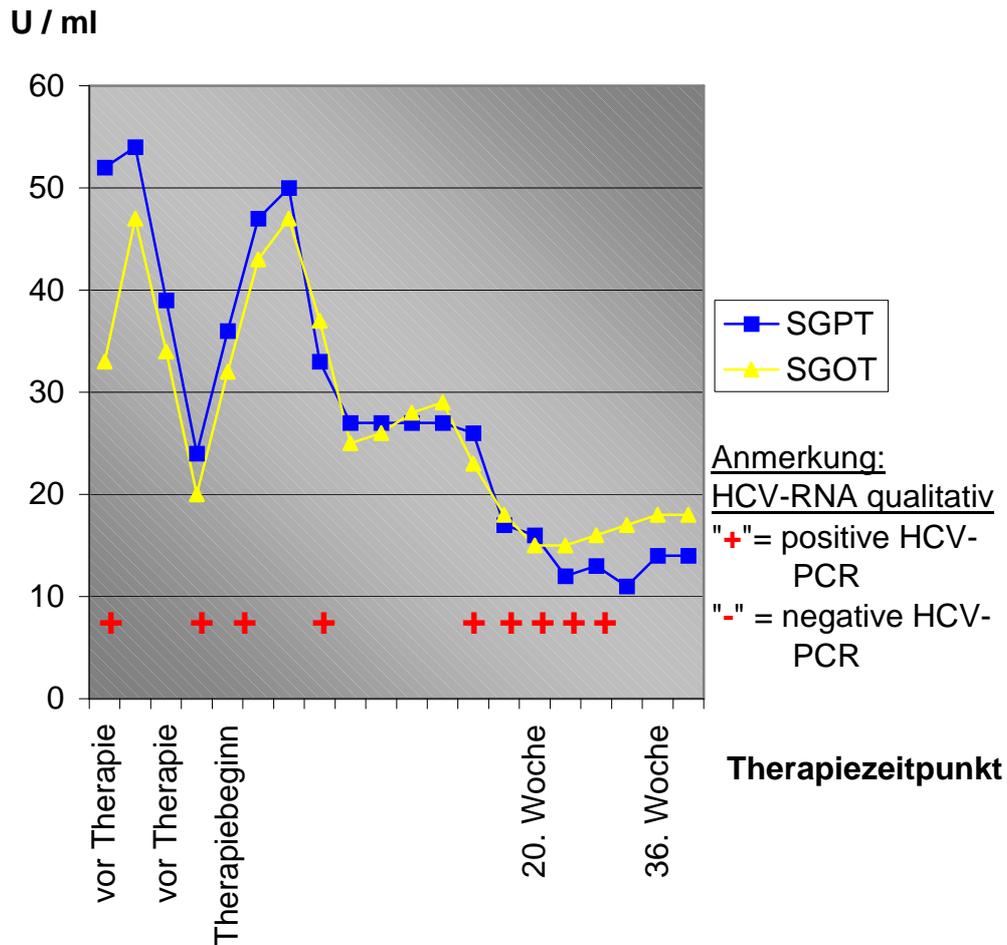


Abb.13 (Patient Nr.26):

Beispielverlauf für eine fehlende Korrelation zwischen DeRitis-Verhalten und der qualitativen Viruslast

Die Abbildung verdeutlicht, dass es im Therapieverlauf zwar mehrfach zu einer DeRitis-Umkehr kam und GOT > GPT wurde, dass aber parallel dazu eine Negativierung der HCV-PCR ausblieb.

Im Therapieverlauf des Patienten mit der Fallnummer 3 (Abbildung 12) wurde die HCV-PCR unter antiviraler Therapie negativ. Parallel dazu konnte aber keine DeRitis-Umkehrung mit GOT>GPT beobachtet werden.

Interessanterweise fällt bei der Betrachtung der Abbildung 12 jedoch auf, dass es zwar tatsächlich zu keiner Umkehr des DeRitis-Quotienten gemäß der oben angegebenen Definition kommt, dass allerdings trotzdem sehr gut zu erkennen ist, wie sich die beiden Transaminasenwerte GOT und GPT einander annähern. Dies zeigt, wie auch oben bereits beschrieben, dass es in einem Großteil der Therapieverläufe, die zwar keine der Definition entsprechende Umkehrung aufweisen, trotzdem zu kurzfristigen, minimalen Veränderungen des GOT/GPT-Verhältnis kommen kann.

Zur Erläuterung des Therapieverlaufs des Patienten mit der Fallnummer 26 (Abbildung 13) ist folgendes zu sagen: Obwohl es in diesem Therapieverlauf mehrfach zu Änderungen des DeRitis-Quotienten kam, konnte parallel dazu keine Negativierung der HCV-PCR verzeichnet werden.

Abbildung 12 und 13 sind beide als Beispiele für eine fehlende Korrelation zwischen DeRitis-Verhalten und HCV-Replikation anzusehen.

Insgesamt verhielten sich 9 Therapieverläufe wie bei dem Patienten mit der Fallnummer 3 (Abbildung 12) und 34 Therapieverläufe wie bei dem Patienten mit der Fallnummer 26 (Abbildung 13).

Bei 52 (28+24) der 95 Therapieverläufe (54,7%) konnte ein solcher Therapieverlauf, wie bei den Patienten mit den Fallnummern 42 und 46 (Abbildung 10 und Abbildung 11) dargestellt, verzeichnet werden. Das heißt, dass in 54,7% der Fälle eine bestehende Korrelation zwischen dem DeRitis-Verhalten und der qualitativen Viruslast im Verlauf nachgewiesen werden konnte.

Bei 43 (9+34) der 95 Therapieverläufen (45,3%) konnte ein solcher Therapieverlauf, wie bei den Patienten mit den Fallnummern 3 und 26 (Abbildung 12 und Abbildung 13) dargestellt, verzeichnet werden. Das heißt, dass in 45,3% der Fälle keine Korrelation zwischen dem DeRitis-Verhalten und der qualitativen Viruslast nachgewiesen werden konnte.

Abschließend lässt sich bezüglich der Fragestellung 5.1.4.a) also sagen, dass es nicht möglich war, anhand der hier durchgeführten retrospektiven Beobachtungen, eine Korrelation zwischen dem DeRitis-Verhalten und der Virusreplikation nachzuweisen.

5.1.4.b) Korrelation zwischen einer unter antiviraler Therapie auftretenden DeRitis-Umkehr und dem biochemischen Ansprechen

Um diese Fragestellung zu bearbeiten, wurden alle diejenigen Therapieverläufe, die eine der Definition entsprechende Umkehr des DeRitis-Quotienten aufwiesen (37 Therapieverläufe), dahingehend untersucht, ob es gleichzeitig auch zu einer Normalisierung der Transaminasenwerte kam. Weiterhin wurden alle diejenigen Therapieverläufe, die keine der Definition entsprechende Umkehr des DeRitis-Quotienten aufwiesen (58 Therapieverläufe), ebenfalls auf eine Transaminasennormalisierung untersucht.

Als Korrelation wurde definiert, wenn es unter Therapie nicht nur zu einer Umkehr des DeRitis-Quotienten, sondern auch zu einer Normalisierung der Transaminasenwerte kam, oder wenn es weder zu einer Umkehr, noch zu einer Normalisierung der Transaminasen kam. Eine fehlende Korrelation wurde analog definiert.

Von einer Normalisierung der Transaminasenwerte wurde nur ausgegangen, wenn an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen, die mindestens zwei Wochen auseinander lagen, sowohl der GOT- als auch der GPT-Wert in den angegebenen Normbereichen lagen.

Die folgenden Tabellen 5 und 6 sollen die so erhaltenen Ergebnisse veranschaulichen:

Tabelle 5:

Tabelle 5 zeigt, bei wie vielen der 37 Therapieerläufe mit definitionsgemäßer Umkehrung des DeRitis-Quotienten unter Therapie und bei wie vielen der 58 Therapieerläufe ohne DeRitis-Umkehrung unter Therapie es im Therapieerlauf zu einer Normalisierung der Transaminasenwerte kam.

<i>DeRitis-Umkehr</i>	<i>TA-Normalisierung</i>	<i>Anzahl [Prozent]</i>	<u><i>Davon</i></u> <i>„Rückfällige biochemische Verläufe“: Anzahl [Prozent]</i>	<u><i>Davon</i></u> <i>„Dauerhaftes biochemisches Ansprechen“: Anzahl [Prozent]</i>
<i>Ja</i> <i>37 Therapieerläufe</i>	<i>Ja</i>	<i>36 [97 %]</i>	<i>8 [22 %]</i>	<i>28 [78 %]</i>
	<i>Nein</i>	<i>1 [3 %]</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<i>Nein</i> <i>58 Therapieerläufe</i>	<i>Ja</i>	<i>35 [60 %]</i>	<i>22 [63 %]</i>	<i>13 [38 %]</i>
	<i>Nein</i>	<i>23 [40 %]</i>	<i>-</i>	<i>-</i>

Dies bedeutet, dass in der Gruppe der Therapieerläufe mit DeRitis-Umkehr in 97% der Fälle eine Korrelation zwischen einer Umkehrung des DeRitis-Quotienten und einer Normalisierung der Transaminasen nachgewiesen werden konnte, während diese Korrelation in der Gruppe der Therapieerläufe ohne DeRitis-Umkehr in lediglich 40% nachgewiesen werden konnte.

Tabelle 6:

Tabelle 6 zeigt, bei wie vielen der insgesamt untersuchten 95 Therapieverläufe eine Korrelation zwischen dem DeRitis-Verhalten und einer Transaminasennormalisierung nachgewiesen werden konnte

<i>Korrelation DeRitis-Verhalten / Transaminasennormalisierung</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Prozent</i>
<i>Vorhanden</i>	<i>59 (36+23) von 95</i>	<i>62%</i>
<i>Nicht vorhanden</i>	<i>36 (1+35) von 95</i>	<i>38%</i>

Betrachtet man bezüglich der obigen Fragestellung die Gesamtheit der 95 Therapieverläufe (Tabelle 6), so gelangt man zu der Aussage, dass in 62% eine Korrelation zwischen einer Umkehrung des DeRitis-Quotienten und einer Normalisierung der Transaminasenwerte nachgewiesen werden konnte. In 38% konnte eine solche Korrelation nicht gezeigt werden.

Auffällig an den bezüglich dieser Fragestellung durchgeführten Untersuchungen ist die Tatsache, dass diese Korrelation mit 97% signifikant häufiger in der Gruppe der Patienten, bei denen es unter Therapie tatsächlich zu einem Vorzeichenwechsel des DeRitis-Quotienten kam, nachgewiesen werden konnte, als in der Gruppe der Therapieverläufe, bei denen es zu keiner Vorzeichenumkehrung kam und in der lediglich 40% der Fälle eine Korrelation aufwiesen ($p=0,0001$) (vgl. Tabelle 5).

Weiterhin geht aus der Tabelle 5 hervor, dass es in den 97% der Fälle, die eine DeRitis-Umkehr aufwiesen, auch zu einer Normalisierung der Transaminasenwerte kam, die dann in 78% der Fälle auch zu einem dauerhaften biochemischen Ansprechen führte. Im Gegensatz dazu kam es in lediglich 60% der Fälle, die keine DeRitis-Umkehr aufwiesen zu normalen Transaminasenwerten, die dann in auch nur 38% zu einem dauerhaften biochemischen Ansprechen führten.

Hieraus lässt sich erkennen, dass es signifikant häufiger zu einem dauerhaften biochemischen Ansprechen mit Transaminasen im Normbereich kam, wenn es unter antiviraler Therapie zu einer Umkehrung des DeRitis-Quotienten von Werten GOT/GPT ≤ 1 zu Werten GOT/GPT >1 kommt ($p<0,0001$).

Abschließend lässt sich also bezüglich der Fragestellung 5.1.4.b) sagen, dass anhand der hier durchgeführten retrospektiven Beobachtung eine Korrelation zwischen dem DeRitis-Verhalten und einer eventuellen Normalisierung der Transaminasenwerte nachgewiesen werden konnte. Weiterhin konnte mit dieser Untersuchung auch der bereits unter Punkt 5.1.2. festgestellte Sachverhalt, nämlich dass, wenn es unter antiviralen Therapie zu einer Änderung des DeRitis-Quotienten von Werten GOT/GPT ≤ 1 zu Werten GOT/GPT > 1 kommt, die Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes biochemisches Ansprechen deutlich höher ist, als wenn der Quotient GOT/GPT ≤ 1 bleibt, bestätigt werden.

5.2. Viruslast als diagnostischer Marker für den Erfolg einer antiviralen Therapie

5.2.1. HCV-Viruslast zum Zeitpunkt des Therapiebeginns

5.2.1.a) Aussagekraft der HCV-Viruslast zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bezüglich eines biochemischen Therapieerfolgs

Bei der Untersuchung auf das biochemische Ansprechverhalten mussten 15 der 104 Therapieverläufe ausgeschlossen werden, da diese Patienten nach Therapieende nicht mehr zur Nachkontrolle der Transaminasenwerte erschienen sind oder aus sonstigen Gründen keine posttherapeutischen Transaminasenwerte vorliegen.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die verbleibenden 89 Therapieverläufe auf ihr biochemisches Ansprechverhalten untersucht und in jeweils drei verschiedene Therapieergebnisgruppen eingeteilt (siehe Tabelle 7a).

Tabelle 7a:

Biochemisches Ansprechverhalten der untersuchten 89 Therapieverläufe:

Gruppe	Anzahl (%)
<i>1. Dauerhafter Therapieerfolg (biochemisch)</i>	<i>29 (33%)</i>
<i>2. Absolute Therapieversager (biochemisch)</i>	<i>20 (22%)</i>
<i>3. Rückfällige Verläufe (biochemisch)</i>	<i>40 (45%)</i>

Um Aussagen zu einer eventuellen prognostischen Bedeutung der HCV-Viruslast bezüglich des biochemischen Ansprechverhaltens treffen zu können, wurden im folgenden die Therapieverläufe orientiert an der Viruslast zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (oder einem maximal 3 Monate vor Therapiebeginn gemessenen HCV-RNA-Wert) in verschiedene Gruppen eingeteilt (Tabelle 8).

Es mussten außerdem weitere 27 Verläufe ausgeschlossen werden, da es entweder keinen quantitativen Ausgangs-HCV-RNA-Wert gab, sondern nur einen qualitativen Wert, oder weil der gemessene quantitative Wert länger als 3 Monate vor dem Therapiebeginn lag und somit definitionsgemäß nicht mehr als „Ausgangs-HCV-RNA“ angesehen werden konnte. Die verbleibenden 62 Therapieverläufe konnten bezüglich ihrer Ausgangsviruslast untersucht werden (Tabelle 8).

Tabelle 8

*Einteilung der 62 Therapieverläufe nach ihrer HCV-Viruslast (Messzeitpunkt Therapiebeginn oder maximal 3 Monate vor Therapiebeginn)
(biochemische Fragestellung)*

HCV-Viruslast (Kopien / ml)	Anzahl (%)
bis 1 000 000	43 (69%)
≥ 1 000 000	19 (31%)

In Tabelle 9 soll nun im folgenden dargestellt werden, wie sich die beiden Gruppen mit verschiedener Ausgangs-Viruslast bezüglich ihres biochemischen Ansprechverhaltens unterscheiden:

Tabelle 9:

Biochemisches Ansprechverhalten bei unterschiedlichem quantitativem Wert der Ausgangs-HCV-RNA

<u>Ausgangs- HCV-RNA</u> (Kopien / ml)	1. Dauerhafter Therapieerfolg (biochemisch)	2. Absolute Therapie- versager (biochemisch)	3. Rückfällige Verläufe (biochemisch)	Gesamt
bis 1 000 000	18 (42%)	9 (21%)	16 (37%)	43 (100%)
≥ 1 000 000	7 (37%)	2 (11%)	10 (53%)	19 (100%)

Bezüglich der Fragestellung 5.2.1.a), ob die Viruslast vor Therapiebeginn als prognostischer Faktor bezüglich eines biochemischen Therapieerfolgs angesehen werden kann, lässt sich anhand der Tabelle 9 also festhalten, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns <1 000 000 Kopien/ml HCV-RNA hatten und Patienten mit \geq 1 000 000 Kopien/ml HCV-RNA, gab. Weder zwischen den beiden Patientengruppen „Dauerhafter Therapieerfolg (biochemisch)“ und „Absolute Therapieversager (biochemisch)“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,69$), noch zwischen den beiden Gruppen „Dauerhafter Therapieerfolg (biochemisch)“ und „Rückfällige Verläufe (biochemisch)“ ($p=0,56$). Ebenso wenig zeigte sich eine Signifikanz zwischen den beiden Therapieergebnisgruppen „Absolute Therapieversager (biochemisch)“ und „Rückfällige Verläufe (biochemisch)“ bezüglich unterschiedlicher Werte der Ausgangs-Viruslast ($p=0,28$). Somit ließen sich anhand des quantitativen HCV-RNA-Wertes zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit einem Grenzwert von 1 000 000 Genomkopien/ml keine prognostischen Aussagen über einen eventuellen biochemischen Therapieerfolg treffen.

5.2.1.b) Aussagekraft der HCV-Viruslast zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bezüglich eines virologischen Therapieerfolgs

Bei der Untersuchung auf das virologische Ansprechverhalten mussten 7 der 104 Therapieverläufe ausgeschlossen werden, da die Patienten nach Therapieende nicht mehr zur Nachkontrolle der HCV-RNA erschienen sind oder aus sonstigen Gründen keine posttherapeutischen HCV-PCR-Ergebnisse vorliegen.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die verbleibenden 97 Therapieverläufe auf ihr virologisches Ansprechverhalten untersucht und in jeweils drei verschiedene Therapieergebnisgruppen eingeteilt (siehe Tabelle 7b).

Tabelle 7b:

Virologisches Ansprechverhalten der untersuchten 97 Therapieverläufe:

Gruppe	Anzahl (%)
<i>1. Dauerhafter Therapieerfolg (virologisch)</i>	<i>27 (28%)</i>
<i>2. Absolute Therapieversager (virologisch)</i>	<i>34 (35%)</i>
<i>3. Rückfällige Verläufe (virologisch)</i>	<i>36 (37%)</i>

Um Aussagen zu einer eventuellen prognostischen Bedeutung des Ausgangswerts der HCV-RNA bezüglich des virologischen Ansprechverhaltens treffen zu können, wurden im folgenden die Therapieverläufe orientiert an der Viruslast zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (oder einem maximal 3 Monate vor Therapiebeginn gemessenen HCV-RNA-Wert) in verschiedene Gruppen eingeteilt (Tabelle 10).

Es mussten außerdem, wie schon bei der biochemischen Untersuchung, weitere 27 Verläufe ausgeschlossen werden, da es entweder keinen quantitativen Ausgangs-HCV-RNA-Wert gab, sondern nur einen qualitativen Wert, oder weil der gemessene quantitative Wert länger als 3 Monate vor dem Therapiebeginn lag und somit definitionsgemäß nicht mehr als „Ausgangs-HCV-RNA“ angesehen werden konnte.

Die verbleibenden 70 Therapieverläufe konnten bezüglich ihrer Ausgangs-Viruslast untersucht werden (Tabelle 10).

Tabelle 10

*Einteilung der 70 Therapieverläufe nach ihrem Ausgangs-HCV-PCR-Wert (Messzeitpunkt Therapiebeginn oder maximal 3 Monate vor Therapiebeginn)
(virologische Fragestellung)*

Ausgangs-HCV-RNA (Kopien / ml)	Anzahl (%)
bis 1 000 000	48 (69%)
≥ 1 000 000	22 (31%)

Bemerkung:

Tabelle 10 unterscheidet sich von der oben aufgeführten Tabelle 8 diesbezüglich, dass es sich bei den ausgeschlossenen Therapieverläufen um unterschiedliche Verläufe handelt, die ausgeklammert wurden.

In Tabelle 11 soll nun im folgenden dargestellt werden, wie sich die beiden Gruppen mit verschiedenen Ausgangs-HCV-RNA-Werten bezüglich ihres virologischen Ansprechverhaltens unterscheiden:

Tabelle 11:

Virologisches Ansprechverhalten bei unterschiedlichem quantitativem Wert der Ausgangs-HCV-RNA

<u>Ausgangs-HCV-RNA</u> (Kopien / ml)	1. Dauerhafter Therapieerfolg (virologisch)	2. Absolute Therapieversager (virologisch)	3. Rückfällige Verläufe (virologisch)	Gesamt
bis 1 000 000	15 (31%)	14 (29%)	19 (40%)	48 (100%)
≥ 1 000 000	8 (36%)	9 (41%)	5 (23%)	22 (100%)

Bezüglich der Fragestellung 5.2.1.b), ob die Ausgangsviruslast als prognostischer Faktor für einen virologischen Therapieerfolg angesehen werden kann, lässt sich anhand der Tabelle 11 also festhalten, dass es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns $<1\ 000\ 000$ Kopien/ml HCV-RNA hatten und Patienten mit $\geq 1\ 000\ 000$ Kopien/ml HCV-RNA, gab: Weder zwischen den beiden Patientengruppen „Dauerhafter Therapieerfolg (virologisch)“ und „Absolute Therapieversager (virologisch)“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=1,00$), noch zwischen den beiden Gruppen „Dauerhafter Therapieerfolg (virologisch)“ und „Rückfällige Verläufe (virologisch)“ ($p=0,80$). Ebenso wenig zeigte sich eine Signifikanz zwischen den beiden Therapieergebnisgruppen „Absolute Therapieversager (virologisch)“ und „Rückfällige Verläufe (virologisch)“ bezüglich unterschiedlicher Werte der Ausgangsviruslast ($p=0,61$). Somit lassen sich anhand des quantitativen HCV-PCR-Wertes zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit einem Grenzwert von $1\ 000\ 000$ Genomkopien/ml keine prognostischen Aussagen über einen eventuellen virologischen Therapieerfolg treffen.

Abschließend lässt sich also bezüglich der Fragestellung 5.2.1., ob die Ausgangsviruslast als prognostischer Faktor angesehen werden kann, festhalten, dass es in der hier durchgeführten retrospektiven Untersuchung nicht möglich war, die HCV-Viruslast vor Therapiebeginn mit einem Grenzwert von $1\ 000\ 000$ Genomkopien/ml als prognostischen Faktor, weder für ein virologisches noch für ein biochemisches Ansprechen, zu identifizieren.

5.2.2. Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA

Zur Beantwortung der folgenden Fragestellungen 5.2.2.a) und 5.2.2.b), wurden die 104 Therapieverläufe erneut auf ihr biochemisches und virologisches Ansprechverhalten getrennt untersucht und in jeweils drei verschiedene Therapieergebnisgruppen eingeteilt (siehe Tabelle 7a (biochemisch)(s.o.) und 7b (virologisch) (s.o.)).

5.2.2.a) Aussagekraft des Zeitpunktes der Negativierung der HCV-RNA bezüglich eines biochemischen Therapieerfolgs

Wie bereits oben angesprochen mussten auch aus dieser Untersuchung 15 der 104 Therapieverläufe ausgeschlossen werden, da zu wenige posttherapeutische Transaminasenwerte vorlagen, um sie bezüglich ihres biochemischen Ansprechverhaltens einteilen zu können. Es mussten außerdem weitere 2 der 104 Verläufe ausgeschlossen werden, da der Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA nicht genau eruiert werden konnte.

Um Aussagen zu einer eventuellen prognostischen Bedeutung des Zeitpunktes der Negativierung der HCV-PCR unter antiviraler Therapie, bezüglich des biochemischen Ansprechverhaltens treffen zu können, wurden im folgenden die verbleibenden 87 Therapieverläufe orientiert an dem Zeitpunkt, an dem die HCV-PCR erstmalig als negativ bestimmt wurde, in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt (Abbildung13a).

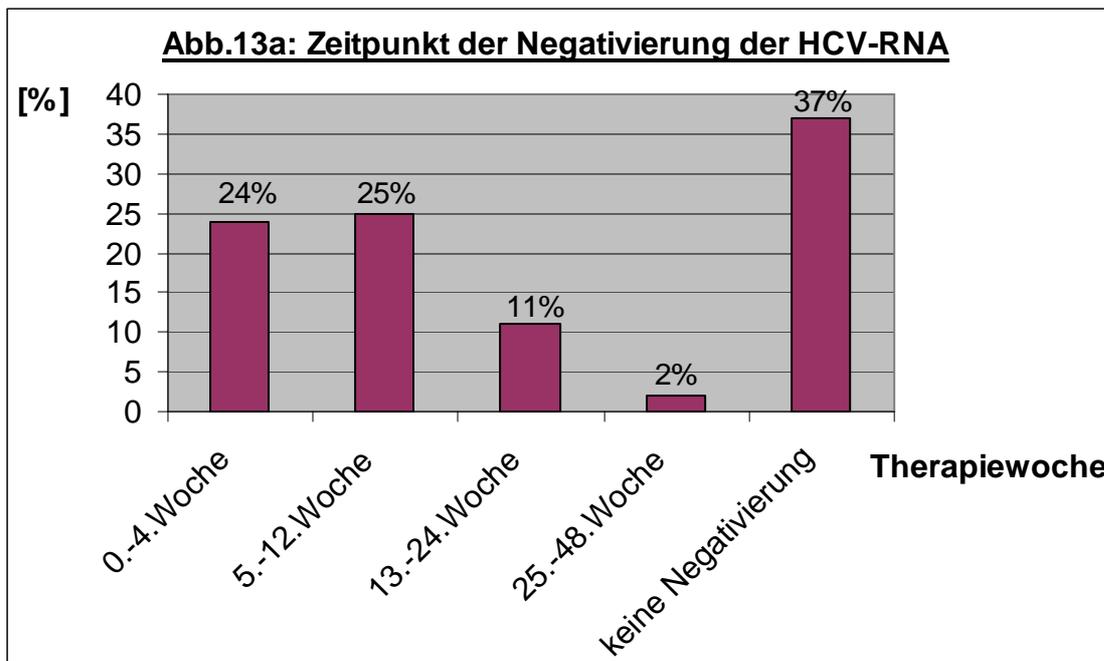


Abb.13a: Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA (Therapiewoche)

Einteilung der ausgewerteten 87 Therapieverläufe nach dem Zeitpunkt der erstmaligen Negativierung der HCV-RNA unter antiviraler Therapie (biochemische Fragestellung)

In den Tabellen 13a und 13b soll nun im folgenden dargestellt werden, wie sich die fünf Gruppen mit verschiedenen Zeitpunkten der Negativierung der HCV-RNA bezüglich ihres biochemischen Ansprechverhaltens unterscheiden.

Tabelle 13a und 13b unterschieden sich nicht in den Absolutwerten sondern nur in den Prozentwerten, weil in Tabelle 13a die Gesamtzahl der Patienten, die im jeweiligen Zeitraum HCV-RNA negativ wurden, als Grundmenge genommen wurde (Zeile der Tabelle) und in Tabelle 13b die jeweilige Patientengruppe als Grundmenge (Spalte der Tabelle) diente.

Ziel dieser unterschiedlichen Blickweise ist es, die Fragestellung einmal von der Seite der verschiedenen Therapieergebnisgruppen aus und einmal von der Seite der verschiedenen Zeitpunkte der Negativierung aus zu betrachten.

So beantwortet Tabelle 13a die Frage, in wie vielen Fällen es zu einem dauerhaften Therapieerfolg kam, wenn die Viruslast in einem bestimmten Zeitraum nicht mehr nachweisbar war. Umgekehrt beantwortet Tabelle 13b die Frage, in wie vielen Fällen die Viruslast zu einem bestimmten Zeitraum negativ wurde bei Patienten mit dauerhaftem Therapieerfolg.

Tabelle 13a:

Biochemisches Ansprechverhalten bei unterschiedlichem Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA. (Prozentwerte sind auf die Gesamtzahl der Patienten bezogen, die zum jeweiligen Zeitpunkt HCV-RNA negativ wurden.)

Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA (Therapiewoche)	1. Dauerhafter Therapieerfolg (biochemisch)	2. Absolute Therapieversager (biochemisch)	3. Rückfällige Verläufe (biochemisch)	Gesamt
0. – 4. Woche	13 (62%)	3 (14%)	5 (24%)	21 (100%)
5. – 12. Woche	11 (50%)	4 (19%)	7 (33%)	22 (100%)
13. – 24. Woche	4 (40%)	- (-)	6 (60%)	10 (100%)
25. – 48. Woche	1 (50%)	- (-)	1 (50%)	2 (100%)
Keine Negativierung	- (-)	13 (41%)	19 (59%)	32 (100%)

Anhand der Tabelle 13a kann folgendes festgehalten werden:

- Unter allen Therapieverläufen, bei denen es unter antiviraler Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen zu einer Negativierung der HCV-PCR kam, konnte in mehr als der Hälfte der Fälle (56% (24 von 43)) ein dauerhafter biochemischer Therapieerfolg erzielt werden.
- Unter allen Therapieverläufen, bei denen es unter antiviraler Therapie erst nach mindestens 12 Wochen Behandlung zu einer Negativierung der HCV-PCR kam, kam es in 42% der Fälle (5 von 12) trotzdem noch zu einem dauerhaften biochemischen Therapieerfolg.
- Unter allen Therapieverläufen, bei denen es unter antiviraler Therapie niemals zu einer Negativierung der HCV-PCR kam, konnte wie erwartet in keinem der Fälle ein dauerhafter biochemischer Therapieerfolg nachgewiesen werden.

Tabelle 13b:

Biochemisches Ansprechverhalten bei unterschiedlichem Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA. (Prozentwerte sind auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Therapieansprechgruppe bezogen.)

Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA (Therapiewoche)	1. Dauerhafter Therapieerfolg (biochemisch)	2. Absolute Therapieversager (biochemisch)	3. Rückfällige Verläufe (biochemisch)
0. – 4. Woche	13 (45%)	3 (15%)	5 (13%)
5. – 12. Woche	11 (38%)	4 (20%)	7 (18%)
13. – 24. Woche	4 (14%)	- (-)	6 (16%)
24. – 48. Woche	1 (3%)	- (-)	1 (3%)
Keine Negativierung	- (-)	13 (65%)	19 (50%)
Gesamt	29 (100%)	20 (100%)	38 (100%)

Anhand der Tabelle 13b kann folgendes festgehalten werden:

- Vor allem in der Gruppe „Dauerhafter Therapieerfolg (biochemisch)“ war auffällig, dass hier 83% der Therapieerläufe (45% + 38%) innerhalb der ersten 12 Wochen eine Negativierung der HCV-RNA aufwiesen.
- In der Gruppe „Absolute Therapieversager (biochemisch)“ war auffällig, dass bei 65% der Therapieerläufe nie eine Negativierung der HCV-RNA nachgewiesen werden konnte.
- In der Gruppe „Rückfällige Verläufe (biochemisch)“ zeigte sich, dass bei 69% (16% + 3% + 50%) es entweder erst nach der 12. Woche zu einer Negativierung der HCV-RNA kam oder gar keine Negativierung unter antiviraler Therapie nachgewiesen werden konnte.

Wenn man diese Daten kumulativ betrachtet, ergibt sich folgendes Schaubild (Abbildung 14):

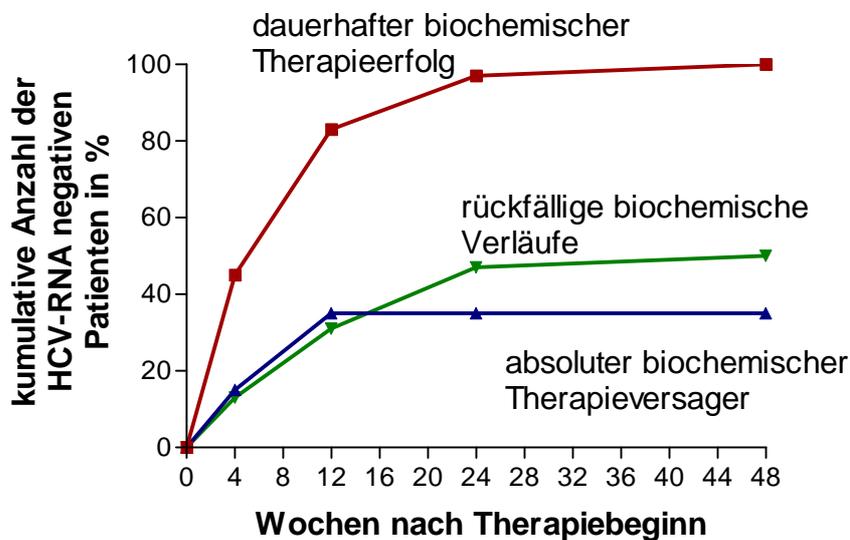


Abb.14:

Kumulative Anzahl der HCV-RNA negativen Patienten im Verhältnis zur Therapiezeit

Bezüglich der Fragestellung 5.2.2.a), ob der Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA als prognostischer Faktor für einen biochemischen Therapieerfolg angesehen werden kann, kann hier also abschließend gesagt werden, dass Patienten, bei denen unter antiviraler Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen eine Negativierung der HCV-RNA nachgewiesen werden kann, die Chancen auf einen biochemischen dauerhaften Therapieerfolg signifikant höher lagen ($p < 0,0001$) als bei Patienten, die erst nach mindestens 12 Wochen antiviraler Therapie eine negative HCV-RNA aufweisen konnten. Dagegen war die Wahrscheinlichkeit für ein absolutes biochemisches Therapieversagen ($p = 0,20$) und die Wahrscheinlichkeit für biochemisch rückfällige Verläufe ($p = 0,12$) in der Gruppe der Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen negative HCV-RNA-Werte aufwiesen, nicht signifikant geringer, verglichen mit den Patienten, bei denen es erst nach mindestens 12 Wochen Therapie zu negativen HCV-RNA-Werten kam.

Betrachtet man bereits nach vier Wochen antiviraler Therapie die einzelnen Therapieergebnisgruppen, so gelangt man zu der Feststellung, dass sich die Gruppe der Patienten mit rückfälligen biochemischen Therapieerläufen bezüglich dem Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA ebenfalls nicht signifikant von der Gruppe der Patienten mit einem dauerhaften biochemischen Therapieerfolg unterscheiden ($p = 0,24$).

Weiterhin verdeutlicht Abbildung 14, dass nach Ablauf der 12. Therapiewoche keine wesentlichen Veränderungen bezüglich des Therapieergebnisses mehr auftreten.

Abschließend lässt sich also sagen, dass somit der Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA unter antiviraler Therapie durchaus als prognostischer Faktor für einen biochemischen Therapieerfolg betrachtet werden kann:

Kommt es innerhalb der ersten 12 Wochen unter antiviraler Therapie zu einer Negativierung der HCV-RNA, so stehen die Chancen auf einen dauerhaften biochemischen Therapieerfolg günstig.

Somit ist es also in einem Großteil der Fälle möglich, anhand des Zeitpunktes „12 Wochen nach Therapiebeginn“, diejenigen Patienten ausfindig zu machen, bei denen ein dauerhafter biochemischer Therapieerfolg wahrscheinlich ist.

5.2.2.b) Aussagekraft des Zeitpunktes der Negativierung der HCV-RNA bezüglich eines virologischen Therapieerfolgs

(Einteilung in drei verschiedene Therapieergebnisgruppen vgl. Tabelle 7a und 7b)

Wie bereits oben angesprochen mussten auch aus dieser Untersuchung 7 der 104 Therapieverläufe ausgeschlossen werden, da zu wenige posttherapeutische HCV-RNA Bestimmungen vorlagen, um sie bezüglich ihres virologischen Ansprechverhaltens einteilen zu können. Es mussten außerdem weitere 2 der 104 Verläufe ausgeschlossen werden, da der Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA nicht genau eruiert werden konnte.

Um Aussagen zu einer eventuellen prognostischen Bedeutung des Zeitpunktes der Negativierung der HCV-RNA bezüglich des virologischen Ansprechverhaltens treffen zu können, wurden im folgenden die verbleibenden 95 Therapieverläufe orientiert an dem Zeitpunkt, an dem die HCV-RNA erstmalig als negativ bestimmt wurde, in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt (Abbildung 13b).

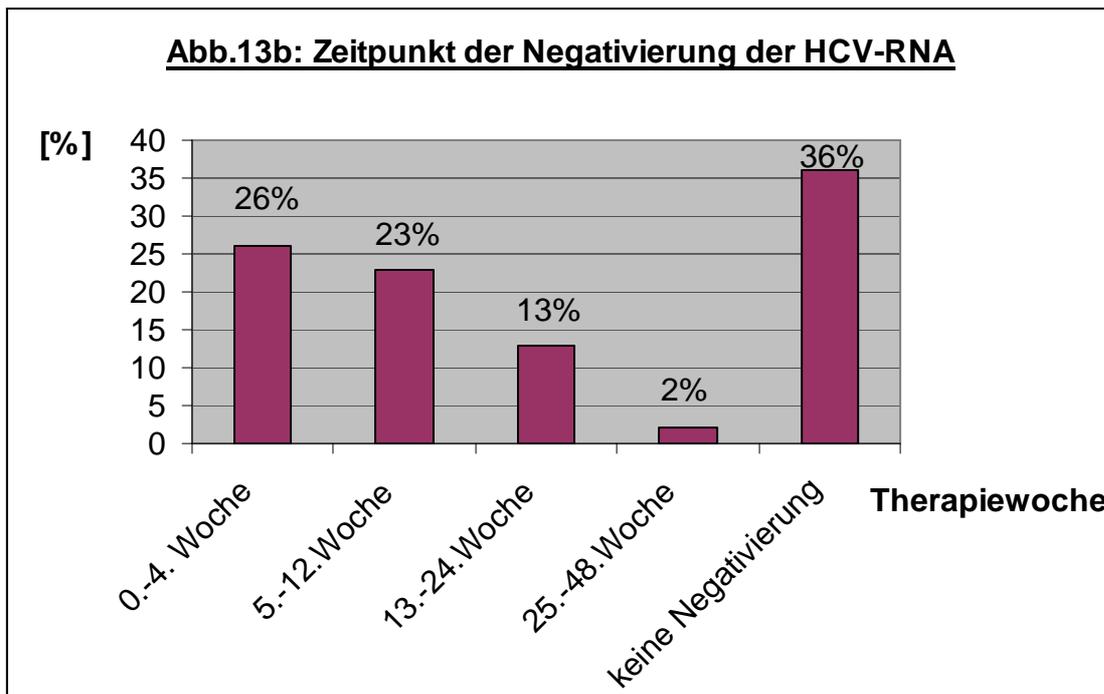


Abb.13b: Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA

Einteilung der ausgewerteten 95 Therapieverläufe nach dem Zeitpunkt der erstmaligen Negativierung der HCV-RNA unter antiviraler Therapie (virologische Fragestellung)

Bemerkung:

Abbildung 13b unterscheidet sich von der oben aufgeführten Abbildung 13a diesbezüglich, dass es sich bei den ausgeschlossenen Therapieverläufe um unterschiedliche Verläufe handelt, die ausgeklammert wurden

In den Tabellen 15a und 15b soll nun im folgenden dargestellt werden, wie sich die fünf Gruppen mit verschiedenen Zeitpunkten der Negativierung der HCV-RNA-Werten bezüglich ihres virologischen Ansprechverhaltens unterscheiden.

Tabelle 15a und 15b unterscheiden sich nicht in den Absolutwerten sondern nur in den Prozentwerten weil in Tabelle 15a die Gesamtzahl der Patienten, die im jeweiligen Zeitraum HCV-RNA negativ wurden, als Grundmenge genommen wurde (Zeile der Tabelle) und in Tabelle 15b die jeweilige Patientengruppe als Grundmenge (Spalte der Tabelle) diente.

Ziel dieser unterschiedlichen Blickweise ist es erneut wieder, die Fragestellung einmal von der Seite der verschiedenen Therapieergebnisgruppen aus und einmal von der Seite der verschiedenen Zeitpunkte der Negativierung aus zu betrachten.

Analog zu Tabelle 13a und 13b werden so unterschiedliche Fragestellungen beantwortet.

Tabelle 15a:

Virologisches Ansprechverhalten bei unterschiedlichem Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA. (Prozentwerte sind auf die Gesamtzahl der Patienten bezogen, die zum jeweiligen Zeitpunkt HCV-RNA negativ wurden.)

Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA (Therapiewoche)	1. Dauerhafter Therapieerfolg (virologisch)	2. Absolute Therapieversager (virologisch)	3. Rückfällige Verläufe (virologisch)	Gesamt
0. – 4. Woche	16 (64%)	- (-)	9 (36%)	25 (100%)
5. – 12. Woche	6 (27%)	- (-)	16 (73%)	22 (100%)
13. – 24. Woche	5 (42%)	- (-)	7 (58%)	12 (100%)
25. – 48. Woche	- (-)	- (-)	2 (100%)	2 (100%)
Keine Negativierung	- (-)	34 (100%)	- (-)	34 (100%)

Anhand der Tabelle 15a lässt sich folgendes festhalten:

- Unter allen Therapieverläufen, bei denen es unter antiviraler Therapie innerhalb der ersten 12 Wochen zu einer Negativierung der HCV-RNA kam, konnte in fast der Hälfte der Fälle (47% (22 von 47)) ein dauerhafter virologischer Therapieerfolg erzielt werden.
- Unter allen Therapieverläufen, bei denen es unter antiviraler Therapie erst nach mindestens 12 Wochen Behandlung zu einer Negativierung der HCV-RNA kam, kam es in 36% der Fälle (5 von 14) trotzdem noch zu einem dauerhaften virologischen Therapieerfolg, während 64% der Fälle (9 von 14) einen Rückfall zu positiven HCV-RNA-Werten verzeichneten.

Tabelle 15b:

Biochemisches Ansprechverhalten bei unterschiedlichem Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA. (Prozentwerte sind auf die Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Therapieansprechgruppe bezogen.)

Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA (Therapiewoche)	1. Dauerhafter Therapieerfolg (virologisch)	2. Absolute Therapieversager (virologisch)	3. Rückfällige Verläufe (virologisch)
0. – 4. Woche	16 (59%)	- (-)	9 (26%)
5. – 12. Woche	6 (22%)	- (-)	16 (47%)
13. – 24. Woche	5 (19%)	- (-)	7 (21%)
24. – 48. Woche	- (-)	- (-)	2 (6%)
Keine Negativierung	- (-)	34 (100%)	- (-)
Gesamt	27 (100%)	34 (100%)	34 (100%)

Anhand der Tabelle 15b lässt sich folgendes festhalten:

- Vor allem in der Gruppe „Dauerhafter Therapieerfolg (virologisch)“ war auffällig, dass hier 81% (59% + 22%) der Therapieerläufe innerhalb der ersten 12 Wochen eine Negativierung der HCV-RNA aufwiesen.
- In fast ähnlicher Häufigkeit konnte aber auch bei den „Rückfälligen Verläufen (virologisch)“ bei 73% (26% + 47%) der Therapieerläufe innerhalb der ersten 12 Wochen unter antiviraler Therapie eine Negativierung nachgewiesen werden.
- Es zeigte sich also bei den 12-Wochen-Werten praktisch kein Unterschied zwischen den Patienten mit „Dauerhaftem virologischen Therapieerfolg“ und den Patienten mit „Rückfälligen virologischen Therapieerläufen“.

Wenn man diese Daten kumulativ betrachtet, ergibt sich folgendes Schaubild (Abbildung 15):

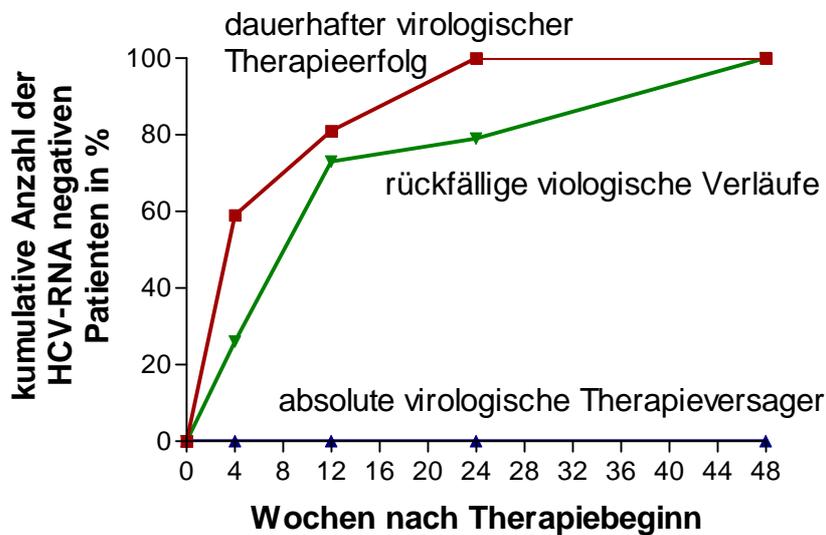


Abb. 15:

Kumulative Anzahl der HCV-RNA negativen Patienten im Verhältnis zur Therapiezeit

Bezüglich der Fragestellung 5.2.2.b), ob der Zeitpunkt der Negativierung der HCV-PCR als prognostischer Faktor für einen virologischen Therapieerfolg angesehen werden kann, kann hier also abschließend gesagt werden, dass Patienten, bei denen unter antiviraler Therapie erst frühestens nach 12 Wochen eine Negativierung der HCV-PCR nachgewiesen werden kann, die Chancen auf einen dauerhaften virologischen Therapieerfolg signifikant kleiner sind ($p < 0,0001$), als bei Patienten, bei denen es innerhalb der ersten 12 Wochen antiviraler Therapie zu einer Negativierung der HCV-PCR kommt.

Zudem konnten in der Gruppe der Patienten, die in den Wochen 0-12 erstmalig einen negativen Messwert der HCV-PCR aufwiesen, keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden, wenn man die Gruppen „Dauerhafter Therapieerfolg (virologisch)“ und „Rückfälliger Verlauf (virologisch)“ vergleicht ($p = 0,549$).

Betrachtet man allerdings bereits nach 4 Wochen antiviraler Therapie die einzelnen Therapieergebnisgruppen, so gelangt man zu der Feststellung, dass sich die Gruppe der Patienten mit rückfälligen virologischen Verläufen signifikant von der Gruppe der Patienten mit dauerhaftem Therapieerfolg (virologisch) bezüglich dem Zeitpunkt der Negativierung der HCV-PCR unterschieden ($p = 0,018$): Patienten, die rückfällige virologische

Therapieverläufe aufwiesen, wurden deutlich später unter antiviraler Therapie HCV-PCR negativ, als diejenigen Patienten, die einen dauerhaften virologischen Therapieerfolg erreichten. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass die Dauer der antiviralen Therapie dieser Patienten zu kurz gewesen sein könnte.

Hier sei auf die Tatsache hingewiesen, dass sich diese Feststellung bei gleicher Fragestellung bezüglich des biochemischen Ansprechens (5.2.2.a)) nicht treffen lassen konnte.

Weiterhin verdeutlicht Abbildung 15, dass nach Ablauf der 12. Therapiewoche keine wesentlichen Veränderungen bezüglich des Therapieergebnisses mehr auftreten.

Abschließend lässt sich also sagen, dass somit der Zeitpunkt der Negativierung der HCV-RNA unter antiviraler Therapie durchaus als prognostischer Faktor für einen virologischen Therapieerfolg betrachtet werden kann:

Kommt es innerhalb der ersten 12 Wochen unter antiviraler Therapie zu keiner Negativierung der HCV-RNA, so stehen die Chancen auf einen dauerhaften virologischen Therapieerfolg ungünstig und die Wahrscheinlichkeit für ein virologisches Therapieversagen ist hoch.

Somit ist es also in einem Großteil der Fälle möglich, anhand des Zeitpunktes „12 Wochen nach Therapiebeginn“, diejenigen Patienten ausfindig zu machen, bei denen ein absolutes virologisches Therapieversagen wahrscheinlich ist.

Aus einer negativen HCV-RNA zum Zeitpunkt „12 Wochen nach Therapiebeginn“ lässt sich aber keine Vorhersage auf ein dauerhaftes virologisches Ansprechen treffen, weil die Patienten mit rückfälligen Verläufen in gleicher Häufigkeit zu diesem Zeitpunkt HCV-RNA negativ waren.

Kommt es allerdings innerhalb der ersten 4 Wochen bereits zur Negativierung der HCV-RNA so ist ein dauerhaftes virologisches Ansprechen sehr wahrscheinlich, da Patienten mit rückfälligen virologischen Verläufen hier signifikant seltener negativ waren.

Somit ist also in einem Großteil der Fälle anhand des Zeitpunktes „4 Wochen nach Therapiebeginn“ möglich, die Patienten mit rückfälligen virologischen Therapieerläufen von denjenigen mit dauerhaftem virologischen Therapieerfolg zu unterscheiden.

6. Diskussion der Ergebnisse

6.1. Allgemeine Aspekte

Beobachtet man Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion unter antiviraler Therapie, so stellt man fest, dass diese Therapie aufgrund ihrer meist sehr langen Dauer von 6 bis 12 Monaten je nach Therapieansatz und der starken und meist sehr nebenwirkungsreichen angewandten Medikamenten Interferon-alpha und Ribavirin, eine oftmals sowohl physische als auch psychische Belastung für den einzelnen Patienten darstellt. Aus diesem Grund wird bereits von psychiatrischer Seite aus eine entsprechende Betreuung der Patienten während der antiviralen Therapie empfohlen (LANG et al. 2003, SCHAEFER et al. 2003).

Heute wird als Standard in der Behandlung der chronischen Hepatitis C die Kombination der beiden Medikamente Peg-Interferon-alpha und Ribavirin angesehen. Während die antivirale Wirkung von nativen Interferonen schon in den sechziger Jahren untersucht wurde (ISAACS et al. 1958; ISAACS, BARON 1960) und sich das Interferon bereits wenig später in der Behandlung der chronischen Hepatitis C etabliert hatte (SCHVARCZ 1989), wurde der positive immunmodulatorische Einfluss des Ribavirins bei der antiviralen Therapie erst später erkannt und anhand vieler Studien belegt (POYNARD et al. 1998; MC HUTCHINSON, POYNARD 1999). Heute gilt die Kombination der beiden Medikamente Peg-Interferon-alpha und Ribavirin als Standard in der Therapie der Hepatitis C (FRIED et al. 2002; Manns MP et al. 2001). Hierbei hängt bei der Standardtherapie die Dauer der Behandlung von dem Genotyp des HC-Virus ab: Infektionen mit dem Genotyp 1 werden über 48 Wochen therapiert, während bei Infektionen mit dem Genotyp 2 oder 3 eine Therapiedauer von 24 Wochen ausreichend ist (HADZIYANNIS et al. 2004; ZEUZEM et al. 2005).

Betrachtet man den Therapieansatz einer solchen Kombinationstherapie aus Interferon-alpha und Ribavirin, so stellt vor allem das Ausmaß der Nebenwirkungen eine unter Umständen bedeutende körperliche Beeinträchtigung dar. Diese Nebenwirkungen reichen laut Literatur von kutanen Nebenwirkungen (KIRSNER et al. 1995; KERL et al. 2003) über neuropsychiatrische Erkrankungen (VALENTINE et al. 1998; LANG et al. 2003; SCHAEFER et al. 2003) und Autoimmunerkrankungen (SCHMITT et al. 1999) bis hin zu schweren hämatologischen Veränderungen wie der Interferon-alpha-induzierte Leukopenie mit erhöhtem Infektionsrisiko und der ribavirinbedingten Hämolyse mit

Dyspnoe und Leistungsabfall in verschiedenen Ausprägungsgraden (DIBISCEGLIE et al. 1992; VAN VLIERBERGH et al. 2001).

Weiterhin stellt nicht zuletzt die Ungewissheit bezüglich des Erfolges einer antiviralen Therapie eine zusätzliche seelische Belastung für die betroffenen Patienten dar.

Aus diesem Grund ist es sinnvoll, prognostische Faktoren ausfindig zu machen, anhand derer man die Patienten bereits vor Therapiebeginn einer gewissen Risikogruppe zuordnen kann, um ihre Chancen bezüglich eines Therapieerfolges exakter abschätzen zu können. Weiterhin ist es sinnvoll, Faktoren zu ermitteln, anhand derer der behandelnde Arzt so frühzeitig wie möglich unter laufender antiviraler Therapie ein eventuelles Therapieversagen erkennen kann, um seinen Patienten eine weitere aufwändige Therapie mit allen damit verbundenen Nebenwirkungen und dem Gesundheitswesen weitere unnötige Kosten zu ersparen.

Ziel dieser Arbeit war es somit, biochemische und virologische Parameter zu eruieren, anhand derer es möglich ist, bei Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion sowohl bereits vor Beginn einer antiviralen Therapie, als auch unter Behandlung frühzeitig ein eventuelles Therapieansprechen beziehungsweise ein eventuelles Therapieversagen feststellen zu können.

6.2. Bedeutung des DeRitis-Quotienten

Im Einzelnen war zu klären, ob der DeRitis-Quotient als Prognosefaktor für einen Therapieerfolg gelten könnte.

Dabei zeigte sich, dass die Höhe des DeRitis-Quotienten vor Therapiebeginn keinerlei Rückschlüsse auf einen Therapieerfolg, weder biochemisch noch virologisch, zuließ, dass aber eine Umkehr des DeRitis-Quotienten unter Therapie von Werten GOT/GPT ≤ 1 zu Werten GOT/GPT > 1 häufiger zu einem Ansprechen auf antivirale Therapie, als zu einem Therapieversagen führt. Dieses Ansprechen war hochsignifikant sowohl für das biochemische ($p=0,04$), als auch für das virologische Therapieergebnis ($p=0,003$).

Während eine Korrelation zwischen einer DeRitis-Umkehr unter antiviraler Therapie und einer Negativierung der HCV-RNA nicht nachgewiesen werden konnte, zeigte sich aber eine Korrelation zwischen einer DeRitis-Umkehr und einer Normalisierung der Transaminasen.

Auffallend war, dass es unter Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie signifikant häufiger zu einer DeRitis-Umkehr kam, verglichen mit der Interferonmonotherapie

($p=0,0005$), was sich mit den insgesamt höheren Therapieerfolgen zur Deckung bringen ließ.

Vergleicht man die Aussage, dass dem prätherapeutisch bestimmten Wert des DeRitis-Quotienten keine prognostische Funktion zugewiesen werden konnte, mit der bisherigen Literatur zu diesem Thema, so stellt man fest, dass einige Autoren dem GOT/GPT-Quotienten zwar schon eine prognostische Funktion zusprechen, allerdings nicht in Bezug auf den Therapieerfolg, sondern in Bezug auf die Entwicklung einer Leberfibrose. Zahlreiche Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen DeRitis-Quotient und Fibrose deutlich machen (COHEN, KAPLAN 1979; WILLIAMS, HOOFNAGLE 1988; SHETH et al. 1998; REEDEY et al. 1998; POHL et al. 2001). Der prädiktive Wert konnte durch die Hinzunahme anderer Parameter wie Thrombozytenzahlen, wie zum Beispiel bei POHL et al. (2001) verbessert werden. ANDERSON et al. (2000) beschränkten sich in ihrer Studie im Gegensatz zu POHL et al. (2001) nur auf die Untersuchung der Transaminasen GOT und GPT und legen bei ihrer Arbeit keinen Wert auf die Thrombozytenanzahl, konnten aber trotzdem mit ihren Auswertungen die prognostische Funktion des DeRitis-Quotienten noch verstärken, indem sie Werte $\text{GOT/GPT} \geq 1$ sogar als hochsignifikant für das Vorliegen einer Leberzirrhose nachweisen konnten. Ein weiterer Unterschied dieser Arbeit im Vergleich zu der von uns vorgenommenen Analyse liegt darin, dass ANDERSON et al. (2000) den DeRitis-Quotienten bei Patienten mit chronischer Hepatitis C über mehrere Jahre hinweg untersucht hat, und die Patienten sich in diesem Zeitraum auch keiner antiviralen Therapie unterzogen haben, während wir uns vor allem mit dem prätherapeutisch einmalig bestimmten GOT/GPT-Quotienten in Hinblick auf ein eventuelles Therapieansprechen beschäftigt haben. Trotzdem haben alle diese oben genannten Arbeiten nur den Zusammenhang mit der Fibrose analysiert. Bezüglich der Fragestellung inwieweit der DeRitis-Quotient eine prognostischen Funktion in Hinblick auf den Therapieerfolg innehat, fehlt die Datenlage in der Literatur.

Die Tatsache, dass wir keinen Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen DeRitis-Quotienten und dem Therapieansprechen finden konnten, könnte folgende Ursache haben:

Der DeRitis-Quotient ist ein Surrogatmarker für einen Leberzellschaden. Die Tatsache, dass er in diesem Kollektiv keinen prädiktiven Faktor darstellt, spricht dafür, dass das aktuelle Ausmaß der Leberschädigung keinen oder nur einen geringen Einfluss auf den Therapieerfolg hat. Einschränkend wäre denkbar (insbesondere bei einem multifaktoriellen Ansatz zur Erklärung des Therapieerfolges) dass sich in einem kleinen Kollektiv ein

einzelner Faktor statistisch nicht sicher identifizieren lässt, wenn der Einfluss des Faktors gering ist.

Eine weitere Erklärung für die Tatsache, dass die von uns vorgenommene Auswertung einer einmaligen Bestimmung des Transaminasenquotienten vor Beginn einer antiviralen Therapie keine Hinweise auf das Therapieergebnis liefert, könnte theoretisch eventuell mit folgender Überlegung erklärt werden: Die Transaminasen GOT und GPT sind Parameter, die sehr schnell auf verschiedenen Faktoren reagieren. So kann z.B. die Einnahme bestimmter Medikamente, z.B. H₂-Blocker (z.B. Ranitidin) oder HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin) bereits zu einer Veränderung der Leberenzyme führen. Ebenso haben neben der Leber auch einige andere Organe, wie z.B. Herz und Skelettmuskel, relativ hohe GOT-Aktivitäten, so dass auch Ereignisse wie z.B. ein Myokardinfarkt oder eine i.m.-Injektion bereits entscheidenden Einfluss auf die Höhe des DeRitis-Quotienten haben, gerade wenn man versucht, mittels einmaliger Bestimmungen zu definitiven Aussagen zu gelangen. Eine sichere Methode, alle möglichen Einflussfaktoren auf den GOT/GPT-Quotienten auszuschalten, gibt es sicherlich nicht. Eine Option für eine Studie, die hier ansetzen könnte, wäre es, vor Beginn einer antiviralen Therapie, soweit wie möglich alle transaminasenerhöhende Medikamente abzusetzen oder durch andere Wirkstoffklassen zu ersetzen, die keinen solchen Einfluss ausüben, und den Quotienten aus GOT und GPT nicht nur einmalig prätherapeutisch zu messen, sondern mehrmals (wie es auch bei den weiteren Fragestellungen zum Thema DeRitis in dieser Arbeit erfolgt ist), um dann den sich ergebenden Mittelwert bezüglich einer prognostischen Funktion zu untersuchen. Dies wäre ein Versuch, einen repräsentativen, möglichst unbeeinflussten Quotienten zu erhalten.

Die Existenz entsprechender Isoenzyme der Transaminasen ist nicht gesichert. Sollte man rein theoretisch mittels biochemischer Untersuchungen einmal in der Lage sein, ähnlich zu den Verhältnissen bei der Kreatinkinase (CK-MM, CK-MB, CK-BB, CK-MiMi), verschiedene Isoenzyme der GOT zu differenzieren, so ließe sich die Frage nach einer prognostischen Funktion des prätherapeutischen DeRitis-Quotienten gezielter bearbeiten. Ob dies jemals möglich sein wird, ist zum jetzigen Zeitpunkt rein spekulativ und theoretisch.

Anhand der von uns durchgeführten Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die Wahrscheinlichkeit sowohl für einen dauerhaften biochemischen, als auch virologischen Therapieerfolg einer antiviralen Therapie hoch ist, wenn es unter der Therapie zu einer Umkehr des DeRitis-Quotienten von Werten GOT/GPT ≤ 1 zu Werten

GOT/GPT >1 kommt. Weiterhin konnten wir nachweisen, dass es vor allem in der Gruppe der Patienten mit Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie signifikant häufiger zu einer solchen DeRitis-Umkehr kam. Dies korreliert mit dem häufigeren Therapieerfolg unter Kombinationstherapie. Auch hier ist die Datenlage was vergleichbare Arbeiten angeht spärlich. Inwieweit sich eine solche Umkehr des Transaminasenquotienten unter Therapie auf das Ansprechen der antiviralen Behandlung auswirkt, wurde in dieser Form bisher noch nicht untersucht.

Interessanterweise gibt es jedoch eine Vielzahl von Studien, die den Anstieg des DeRitis-Quotienten und speziell GOT/GPT-Werte >1 mit einem Fortschreiten der Erkrankung und der Entwicklung einer Leberzirrhose in Verbindung bringen (GIANNINI et al. 1999; ANDERSON et al. 2000; PARK et al. 2000; POHL et al. 2001; GIANNINI et al. 2002; GIANNINI et al. 2003;).

Der entscheidende Unterschied zwischen diesen Arbeiten und der von uns durchgeführten Untersuchungen liegt darin, dass in all diesen Studien der Verlauf des DeRitis-Quotienten beobachtet und ausgewertet wurde, ohne dass sich die Patienten in diesem Zeitraum einer antiviralen Therapie unterzogen haben.

Ein Erklärungsversuch für die von uns erhaltenen Ergebnisse, dass ein Anstieg des GOT/GPT-Quotienten unter antiviraler Therapie als prognostisch eher günstig zu werten ist und dass eine solche Veränderung deutlich häufiger bei der Kombinationstherapie auftritt, lautet wie folgt:

Ein Transaminasenanstieg steht im Allgemeinen für eine Zerstörung von Leberzellen, wobei ein GOT-Anstieg hier auf größeres Ausmaß an Schädigung hinweist. Dies liegt an der Tatsache, dass es sich bei der GOT um ein mitochondriales Enzym handelt, und folglich es bei einem Anstieg dieses Parameters zu ausgeprägteren Zelldestruktionen mit Zerstörung der Zellorganellen kommen muss, als wenn nur die zytosolisch lokalisierte GPT ansteigt.

Die Immunmodulation durch die Therapie führt zu einer verbesserten Immunerkennung der infizierten Zelle. Dadurch steigt der DeRitis-Quotient und die infizierten Zellen werden zerstört. Als Konsequenz kann die Infektion ausheilen. Diese Überlegung wird unterstützt durch die Tatsache, dass man in der Ära der ersten Behandlungsformen der Hepatitis C, versucht hat, die Erkrankung mit Glukokortikoiden zu therapieren, weil man festgestellt hatte, dass sich so die Transaminasenwerte weitestgehend normalisieren ließen. Unter dem Blickwinkel des heutigen Wissenstandes bezüglich der immunsuppressiven Wirkung der Glukokortikoide und der viralen Pathogenese der Hepatitis C, ist es nicht verwunderlich, dass es unter einer solchen Therapie zu hochreplikativen Verläufen ohne

Ausheilung der Erkrankung kam. Die Patienten wiesen zwar relativ unauffällige GOT- und GPT-Werte auf, aber es kam zu einer regelrecht explosionsartigen Virusvermehrung durch eine Unterdrückung der körpereigenen Abwehr.

Alle diese Überlegungen könnten die Tatsache erklären, dass eine Umkehr des DeRitis-Quotienten unter antiviraler Therapie als prognostisch günstig für ein biochemisches und virologisches Therapieansprechen nachgewiesen werden konnte. Somit kann der Verlauf dieses Quotienten, der als das sogenannte „flare up“-Phänomen bekannt ist, im klinischen Alltag zusätzlich genutzt werden.

Wie bereits angesprochen konnten wir zusätzlich nachweisen, dass es deutlich häufiger unter Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie als unter Interferon-Monotherapie zu einer Umkehr des DeRitis-Quotienten von Werten $\text{GOT/GPT} \leq 1$ zu Werten $\text{GOT/GPT} > 1$ kam.

Bezüglich des Verlaufs des DeRitis-Quotienten unter verschiedenen antiviralen Therapien gibt es in der Literatur bisher ebenfalls keine vergleichbaren Studien.

Die Frage, warum es ausgerechnet in der Gruppe derjenigen Patienten, die sich einer Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie unterzogen haben, zu dem besagten Umkehrverhalten des GOT/GPT-Quotienten unter der Therapie kam, lässt sich mit folgender Überlegung klären:

Alle Patienten wurden retrospektiv und zufällig ausgewählt. Unterschiede bezüglich des Patientenkollektivs könnten insofern eine Rolle spielen, da in der Interferon-Ribavirin-Kombinationsgruppe neben unbehandelten Patienten, auch Patienten aufgenommen wurden, die bereits eine gescheiterte Interferon-alpha-Monotherapie abgeschlossen hatten. Beide Gruppen unterschieden sich neben diesem Punkt wesentlich in der Tatsache der angewandten antiviralen Therapie. Folglich könnte hier die Erklärung für das unterschiedliche DeRitis-Verhalten liegen:

In der Gruppe der Kombinationstherapie wird neben dem Interferon zusätzlich das sowohl direkt antiviral als auch indirekt immunmodulatorisch wirkende Ribavirin eingesetzt.

Der Einsatz einer Ribavirin-Monotherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in der Arbeit von DI BISCEGLIE et al. (1992) zeigte, dass nach 6-monatiger Monotherapie alle Patienten einen Abfall der GPT-Werte und ein Bruchteil der Patienten sogar eine Normalisierung der GPT-Werte aufwies. Allerdings stiegen in allen Fällen die Werte in der nachtherapeutischen Beobachtungszeit annäherungsweise wieder auf die prätherapeutischen Ausgangswerte an. Ebenso ließ sich zwar ein signifikanter Abfall der HCV-Viruslast verzeichnen, aber keiner der Patienten wurde HCV-RNA negativ. Ebenso wenig zeigte sich eine Verbesserung der histologischen Befunde. Der Anstieg des DeRitis-Quotienten von Werten $\text{GOT/GPT} \leq 1$ zu Werten $\text{GOT/GPT} > 1$ könnte also Ausdruck einer

zunehmenden Zerstörung der infizierten Hepatozyten sein. Diese Wirkung scheint in einer Interferon-Monotherapie nicht so ausgeprägt zu sein, was erklären könnte, warum ein solches Umkehrverhalten des GOT/GPT-Quotienten bei einer Interferon-Monotherapie deutlich seltener zu beobachten ist.

Die zusätzliche Anwendung von Ribavirin, eine beobachtete DeRitis-Umkehr und ein dauerhafter Therapieerfolg können theoretisch wie folgt zusammenhängen:

Es wäre zu überlegen, ob die DeRitis-Umkehr als Surrogatmarker für den Ribavirineffekt angesehen werden kann. Dies würde bedeuten, die Umkehr des GOT/GPT-Quotienten ist direkte Folge der Ribavirinanwendung und mündet als Folge ihrerseits in einen dauerhaften Therapieerfolg.

Ein zweiter Interpretationsansatz um die Zusammenhänge zwischen Ribavirinanwendung, DeRitis-Umkehr und dauerhaftem Therapieerfolg zu beschreiben, wäre das Erklärungsmodell, welches eine DeRitis-Umkehr als Epiphänomen bei der Ausheilung der chronischen Hepatitis C beschreibt. Dies würde bedeuten, dass eine DeRitis-Umkehr und ein dauerhafter Therapieerfolg oftmals Hand in Hand gehen, dass sie aber nicht zwingendermaßen kausal miteinander verknüpft sein müssen.

Ein dritter und wesentlicher Interpretationsansatz ist die Tatsache, dass es unter Anwendung der Kombinationstherapie zu einer ribavirininduzierten Hämolyse kommt. Hierbei gehen Erythrozyten zu Grunde und es kommt zu einer Freisetzung des im Gegensatz zum GPT nicht leberspezifischen Enzyms GOT aus dem Zytoplasma und den Zellorganellen der roten Blutkörperchen. Dieser Hämolyse-induzierter Anstieg der GOT wird regelmäßig unter der Gabe von Ribavirin beobachtet, führt als Nebeneffekt zu einer Umkehr des DeRitis-Quotienten und ist durch die Abhängigkeit von der Gabe des Ribavirins typischerweise unter Anwendung der Kombinationstherapie nicht aber der Interferonmonotherapie zu finden.

Um den Effekt von Ribavirin auf den DeRitis-Quotienten zu untersuchen, müsste folgende Subgruppenanalyse gemacht werden: Patienten mit dauerhaftem Therapieerfolg nach Monotherapie und Patienten mit dauerhaftem Therapieerfolg nach Kombinationstherapie müssten auf eine DeRitis-Umkehr untersucht werden. Wenn die DeRitis-Umkehr als Surrogatmarker für den Ribavirineffekt sprechen könnte, würde man unter den Patienten mit dauerhaftem Therapieerfolg nach Kombinationsbehandlung einen höheren Anteil an DeRitis-Umkehrungen erwarten, als nach Monotherapie. Aufgrund der niedrigen Fallzahl, insbesondere in der Monotherapiegruppe von Patienten mit dauerhaftem Therapieansprechen, konnte diese Analyse im vorliegenden Patientenkollektiv nicht gemacht werden. Da sich aufgrund der aktuellen Studienlage eine Interferon-

Monotherapie verbietet, ist die Gewinnung neuer Daten mittels Monotherapie ethisch nicht vertretbar. Gegenstand weiterer Studien könnte somit ebenfalls lediglich der Vergleich bereits bestehender älterer Monotherapie-Daten mit aktuellen Kombinationstherapie-Daten sein.

Abschließend lassen sich die geschilderten Zusammenhänge wie folgt zusammenfassen: Unter Interferon-alpha-Monotherapie kommt es zu einer Verbesserung der Immunerkennung von infizierten Hepatozyten und folglich zu einer leichten Erhöhung der GOT-Werte, was als das sogenannte „flare-up“-Phänomen beschrieben wird. Verglichen damit kommt es unter einer Interferon-alpha-Ribavirin-Kombinationstherapie zu einer noch stärkeren Zerstörung der Leberzellen, folglich zu einem deutlicheren „flare-up“-Phänomen und zu einer verbesserten Ausheilung. Dies findet Ausdruck in der häufigeren Konversion des DeRitis-Quotienten unter Kombinationstherapie verglichen mit der Interferonmonotherapie.

6.3. Bedeutung der Viruslast

Es war zu klären, ob die Viruslastkinetik als Prognosefaktor für einen Therapieerfolg gelten könnte.

Dabei zeigte sich, dass die Ausgangsviruslast vor Therapiebeginn keinerlei Rückschlüsse auf ein Therapieansprechen, weder biochemisch noch virologisch, zuließ, dass aber eine negative HCV-PCR innerhalb der ersten 12 Wochen der antiviralen Therapie, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einem dauerhaften biochemischen und virologischen Therapieerfolg einherging. Kam es bereits innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung zu einer Negativierung der Viruslast, so war ein späterer Rückfall zu erneut positiven HCV-RNA-Ergebnissen unwahrscheinlich. Somit war der Zeitpunkt der Negativierung der Viruslast durchaus als prognostischer Faktor für einen Therapieerfolg zu werten.

In der von uns durchgeführten retrospektiven Analyse zeigte sich, dass der quantitativen Ausgangsviruslast keine prognostische Funktion bezüglich des Therapieresultates, weder biochemisch noch virologisch, zugesprochen werden konnte.

In der Literatur finden sich zu diesem Punkt verglichen mit unseren Ergebnissen gegenläufige Aussagen. Zahlreiche Autoren (DAVIS et al. 1998; MC HUTCHINSON et al. 1998; LEE et al. 2002; BERG et al. 2003) vertreten die Meinung, dass eine niedrige

Viruslast zum Zeitpunkt des Therapiebeginns als prognostisch positiver Faktor für einen Therapieerfolg gewertet werden kann.

MC HUTCHINSON et al. (1998) veröffentlichten zu dieser Fragestellung in einer Studie über die Kombinationstherapie, dass deutlich bessere Resultate mit der Behandlung erzielt werden konnten, wenn die Patienten unter anderem eine Ausgangsviruslast von weniger als 2×10^6 Kopien/ml Serum aufwiesen.

Die Erklärung für dieses unterschiedliche Ergebnis könnte eventuell in den unterschiedlich gewählten Grenzen liegen: während MC HUTCHINSON et al. (1998) 2×10^6 Kopien/ml Serum als Grenze wählt, so haben wir in unserer Arbeit Patienten mit einer Ausgangsviruslast von $<1 \times 10^6$ Kopien/ml oder $\geq 1 \times 10^6$ Kopien/ml betrachtet, weil in dem von uns zufällig ausgewählten Klientel zu wenige Patienten eine Ausgangsviruslast von $>2 \times 10^6$ Kopien/ml aufwiesen und diese niedrige Anzahl nicht zu repräsentativen Ergebnissen geführt hätte. Eine weitere Erklärung könnte in eventuellen Testproblemen liegen. Heute gibt es „International units“ an denen die Tests mit ihren Resultaten geeicht sind. Früher hatte jedes Testverfahren eigene Einheiten und eine „Kopie“ in einem Testverfahren konnte in einem anderen Testverfahren etwas ganz anderes bedeuten.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen DAVIS et al. (1998). Auch sie konnten nachweisen, dass ein dauerhafter virologischer Therapieerfolg deutlich häufiger auftrat, wenn die Ausgangsviruslast ebenfalls 2×10^6 Kopien/ml Serum nicht überschritten wurde. DAVIS et al. (1998) differenzierte seine Aussage sogar noch weiter, nämlich indem er sogar unabhängig vom entsprechenden Genotyp günstigere Therapieerfolge bei einer Ausgangsviruslast von $< 2 \times 10^6$ Kopien/ml Serum nachweisen konnte.

Eine Erklärung für dieses von unseren Resultaten differentes Ergebnis könnte unter anderem darin liegen, dass bei DAVIS et al. (1998) mit 18% viele der beobachteten Patienten bereits vor Therapiebeginn eine Leberfibrose oder Zirrhose aufwiesen, während dies bei den von uns beobachteten Patienten in nur 8% der Fall war.

So könnten also gewisse Unterschiede in den Resultaten durchaus im eventuell unterschiedlich fortgeschrittenen Erkrankungsstadium der beiden Patientenkollektive liegen. Auch hier liegt der entscheidende Unterschied zu der von uns durchgeführten Untersuchung jedoch in den unterschiedlich gewählten Grenzwerten. Ein Erklärungsansatz, dass ein Grenzwert von 2×10^6 Kopien/ml Serum eine prognostische Funktion bezüglich des Therapieansprechens innehat und dies für einen Grenzwert von 1×10^6 Kopien/ml nicht nachgewiesen werden konnte, könnte wie folgt lauten:

Je höher die Ausgangsviruslast, desto höher wird das Risiko für ein Therapieversagen. Als Erklärungsmodell könnte man sich die Viruslast und das prozentuale Risiko für ein

Therapieversagen als Exponentialfunktion gegeneinander aufgetragen vorstellen, wie es folgende Skizze darstellt:

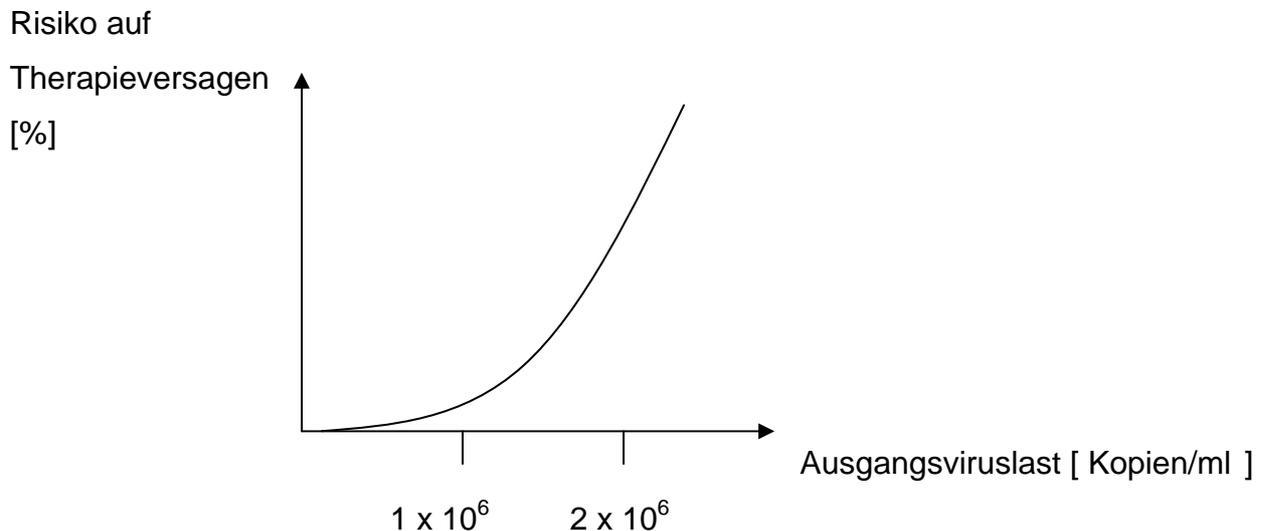


Abb.16.: Erklärungsmodell bei verschiedenen Ausgangsviruslasten

(Bemerkung: Die Skizze dient lediglich als Erklärungsversuch und beruht nicht auf nachgewiesenen Daten)

Anhand der unterschiedlichen Steigungen zu den unterschiedlichen Grenzwerten könnte erklärt werden, dass bei einem niedriger gewählten Grenzwert keine signifikanten Unterschiede zwischen Ausgangswerte $< 1 \times 10^6$ Kopien/ml und $> 1 \times 10^6$ Kopien/ml festzustellen sind, wie in der an dieser Stelle geringen Steigung erkenntlich ist, verglichen mit einer deutlich höheren Steigung am mit 2×10^6 Kopien/ml höher gewählten Grenzwert. Vielleicht sind unsere Patientenzahlen auch insgesamt zu gering, um einen deutlichen Unterschied zwischen verschiedenen Ausgangsviruslasten nachzuweisen. Ähnliche Analysen mit höheren Fallzahlen könnten Gegenstand weiterer Studien sein.

Anhand der von uns durchgeführten Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass günstige Chancen sowohl auf einen sowohl biochemischen, als auch virologischen Therapieerfolg bestehen, wenn es innerhalb der ersten 12 Wochen der Therapie zu einer Negativierung der Viruslast kommt. Weiterhin konnten zum Zeitpunkt „4 Wochen nach Therapiebeginn“ signifikante Unterschiede ($p=0,018$) zwischen der Gruppe der Patienten mit dauerhaftem virologischen Therapieerfolg und der Gruppe der Patienten mit rückfälligen virologischen Therapieerläufen nachgewiesen werden: Patienten, die rückfällige virologische Verläufe aufwiesen, wurden unter antiviraler Therapie signifikant

($p=0,018$) später HCV-RNA negativ, als diejenigen Patienten, die einen dauerhaften virologischen Therapieerfolg erreichten. Wenn es innerhalb der ersten 4 Wochen bereits zu einer HCV-RNA-Negativierung kam, so war die Wahrscheinlichkeit für einen erneuten virologischen Rückfall sehr gering:

Dies bedeutet, dass sich nach 4 Wochen Therapie die „rückfälligen virologischen Therapieverläufe“ von den Patienten mit „dauerhaftem virologischen Therapieerfolg“ unterscheiden lassen.

Es ist nicht möglich, diese Unterscheidung zwischen Patienten mit dauerhaftem Therapieerfolg und Patienten mit rückfälligen Therapieverläufen, wenn man die HCV-Viruslasten zum Zeitpunkt 12 Wochen vergleicht (LEE et al. 2002; BERG et al. 2003). In der Literatur findet man häufig Studien, die darauf abzielen, die Patienten mit einem „dauerhaften Therapieerfolg“ mit Hilfe der Bestimmung einer Viruslast zum Zeitpunkt 12 Wochen, von denjenigen abzugrenzen, die „absolute Therapieversager“ sind (LEE et al. 2002; BERG et al. 2003). So konnten LEE et al. (2002) beispielsweise in ihrer Studie nachweisen, dass ein Virusabfall um weniger als $2\text{-log}(10)$ von der Ausgangsviruslast zum Zeitpunkt der Woche 12 mit einem positiven prädiktiven Wert von 98% prädisponierend für ein virologisches Nichtansprechen ist. BERG et al. (2003) bestätigten mit einer Studie, dass ein virologisches Nichtansprechen unabhängig vom angewandten therapeutischen Regime zum Zeitpunkt der Woche 12 nach Therapiebeginn vorhergesagt werden kann, wenn es bis dato nicht zu einer Viruslast von <30.000 IU/ml Serum gekommen ist.

Das bedeutet, dass der „12-Wochen-Wert“ es möglich macht, absolute Therapieversager positiv zu identifizieren.

Mit einem „4-Wochen-Wert“ dagegen ist es eher möglich, die potentiellen „rückfälligen virologischen Therapieverläufe“ herauszufiltern. Dies bietet therapeutische Vorteile, denn so wäre man in der Lage, Patienten mit potentielle rückfälligen Therapieverläufen frühzeitig intensiver oder länger zu behandeln.

In den heutigen Therapieleitlinien ist der sogenannte „12-Wochen-Wert“ bei HCV-Genotyp-1 anerkannt (EASL 1999; LEE et al. 2002; HADZIYANNIS et al. 2004). Wenn es innerhalb dieser Zeit zu keinem Therapieansprechen kommt, so sollte die Therapie abgebrochen werden. Mit der von uns gemachten Untersuchung lassen sich zwei weitere Aussagen machen:

Wenn es bereits innerhalb der ersten 4 Wochen zu einer Negativierung der Viruslast kommt, so bestehen gute Chancen, dass der Therapieerfolg von Dauer ist und sich kein späterer Rückfall einstellt. Die zweite Aussage, die gemacht werden kann ist, dass wenn

es innerhalb der Wochen 4-12 erst zu einer Negativierung der HCV-RNA kommt, dass dann das Risiko auf einen späteren Rückfall deutlich höher liegt.

Den großen Nutzen den diese Aussage mit sich bringt, ist, dass die behandelnden Ärzte so die Möglichkeit haben, potentielle Patienten frühzeitig zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit im späteren Therapieverlauf einen Rückfall erleiden werden. Es wäre also möglich, dieses Klientel an Patienten nach der Feststellung dieses erhöhten Risikos eventuell höher dosiert beziehungsweise über einen längeren Zeitraum zu therapieren, als es die gängigen Therapieschemata vorschlagen.

Es bleibt Gegenstand weiterer Studien, den definitiven Profit des „4-Wochen-Wertes“ zu untersuchen. Es wäre so zum Beispiel interessant, zu erfahren, ob dieses Klientel von Patienten mit potentielle rückfälligen Therapieverläufen durch eine verschärfte oder verlängerte Therapie tatsächlich profitiert und sich das Risiko auf einen erneuten Rückfall so verringert.

Da die von uns erhobenen Daten retrospektiv und in einem Klientel von Patienten mit Interferon-Monotherapie und Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie gewonnen wurden, wäre es sinnvoll diese Feststellung mittels prospektiver Studien bei der heutigen gängigen Kombinationstherapie zu bestätigen.

7. Literaturverzeichnis

1. Anderson FH, Zeng L, Rock NR, Yoshida EM (2000) An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C. *Hepatology Research* **18**:63-71
2. Berg T, Hoffmann RM, Teuber G, Leifeld L, Lafrenz M, Baumgarten R, Spengler U, Zeuzem S, Pape GR, Hopf U (2000a) Efficacy of a short-term ribavirin plus interferon alpha combination therapy followed by interferon alone in previously untreated patients with chronic hepatitis C: a randomized multicenter trial. *Liver* **20**:427-436
3. Berg T, Kaul T, Naumann U, Wiedenmann B, Hopf U (2000b) Effect of ribavirin on dynamics of hepatitis C viremia in interferon alpha-treated patients with response or no response. *Zeitschrift für Gastroenterologie* **38**:881-886
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
5. Bonkovsky HL, Banner BF, Rothmann AL (1997) Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* **25**:759-768
6. Cohen JA, Kaplan MM (1979) The SGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease. *Digestive Disease and Science* **24**:835-838
7. 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. *Nature Medicine* **6**:1375-1379
8. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffmann ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J (1998) Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis c. *The New England Journal of medicine* **339**:1493-1499
9. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G (1955) Transaminase activity of human serum in viral hepatitis; preventive note. *Minerva Medica* **46**:1207-1209
10. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G (1958) Transaminase activity in liver disease. *Lancet* **11**:214-215
11. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G (1972) Serum-transaminase activities in liver disease. *The Lancet* **1**:685-687

12. Di Bisceglie AM, Shindo M, Fong TL, Fried MW, Swain MG, Bergasa NV, Axiotis CA, Waggoner JG, Park Y, Hoofnagle JH (1992) A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis c. *Hepatology* **16**:649-654
13. EASL (1999), International Consensus Conference on Hepatitis C. *Journal of Hepatology* **31**:3-8
14. Eriksson B, Helgstrand E, Johannsson NG, Larsson A, Misiorny A, Noren JO ; Philipson L, Stenberg K, Stening G, Stridh S, Öberg B (1977) Inhibition of influenza virus ribonucleic acid polymerase by ribavirin triphosphate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **11**:946-951
15. Fontana RJ, Israel J, LeClair P, Banner BF, Tortorelli K, Grace N, Levine RA, Fiarman M, Thiim M, Tavill AS, Bonkovsky HL (2000) Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis c: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology* **31**:730-736
16. Fried MW (2002) Side effects of therapy of hepatitis c and their management. *Hepatology* **36** (Suppl):237-244
17. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL. Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaus D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* **347**(13):975-82
18. Friedmann LS (2004) Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why? *Current Gastroenterology Reports* **6**:30-36
19. Giannini E, Botta F, Fasoli A, Ceppa A, Risso D, Lantieri PB, Celle G, Testa R (1999) Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Digestive Disease and Science* **44**:1249-1253
20. Giannini E, Botta F, Testa E, Romagnoli P, Polegato S, Malfatti F, Fumagalli A, Chiarbonello B, Risso D, Testa R (2002) The 1-year and 3-month prognostic utility of the AST/ALT ratio and model for end-stage liver disease score in patients with viral liver cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology* **97**:2855-2860
21. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, Romagnoli P, Testa E, Ceppa P, Testa R (2003) Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Archives of international Medicine* **163**:218-224
22. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, 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. *Annals of Internal Medicine* **140**:346-355
23. Herrmann E, Lee JH, Marinos G, Modi M, Zeuzem S (2003) Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* **37**:1351-1258
24. Hultgren C, Milich DR, Weiland O, Sallberg M (1998) The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th)1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune response. *Journal of General Virology* **79**:2381-2391
25. Isaacs A, Burke DC, Fadeeval L (1958) Effect of interferon on growth of viruses on the chick chorion. *British Journal of experimental Pathology* **39**:447-451
26. Isaacs A, Baron S (1960) Antiviral action of interferon in embryonic cells. *The Lancet* **2**:946-947
27. Kanai K, Kako M, Okamoto H (1992) HCV genotypes in chronic hepatitis c and response to interferon. *The Lancet* **339**:1543
28. Kaserer K, Friedler R, Steindl P, Müller CH, Wrba F, Ferenci P (1998) Liver biopsy is a useful predictor of response to interferon therapy in chronic hepatitis c. *Histopathology* **32**:454-461
29. Kerl K, Negro F, Lubbe J (2003) Cutaneous side-effects of treatment of chronic hepatitis c by interferon alfa and ribavirin. *British Journal of Dermatology* **149**: 656
30. Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdel FA (1995) Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *British Journal of Dermatology* **132**:474-478
31. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, Beaulieu P, Bolger G, Bonneau P, Bos M, Cameron DR, Cartier M, Cordingley MG, Faucher AM, Goudreau N, Kawai SH, Kukolj G, Lagace L, LaPlante SR, Narjes H, Poupart MA, Rancourt J, Sentjens RE, St George R, Simoneau B, Steinmann G, Thibeault D, Tsantrizos YS, Weldon SM, Yong CL, Llinas-Brunet M (2003) An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. *Nature* **426**:129-31
32. Lang JP, Meyer N, Doffoel M (2003) Benefits of a preventive psychiatric accompaniment in patients hepatitis c virus seropositive (HCV): prospective study concerning 39 patients. *Encephale* **29**:362-365
33. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, Zeuzem S, Fried MW, Wright TL, Pockros PJ, Haussinger D, Smith CI, Lin A, Pappas SC (2002) Prognostic factors and early

- predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *Journal Hepatology* **37**:500-506
34. Maag D, Castro C, Hong Z, Cameron C.E. (2001) Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase (NS5B) as a mediator of the antiviral activity of ribavirin. *Journal of Biological Chemistry* **276**:46094-46098
 35. Magalini A, Puoti M, Putzolu V, Quiros-Roldan E, Forleo MA, Rossi S, Zaltron S, Spinetti A, Zanini B, Zonaro A, Solfrini R, Carosi G (2000) Decrease of HCV-RNA after three days of daily interferon treatment is predictive of the virological response at one month. *Journal of Clinical laboratory analysis* **14**:120-124
 36. Manns MP, Mc Hutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffmann 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. *The Lancet* **358**(9286):958-65.
 37. Marelli A., Nardecchia L, De Gennaro F, Reggiani A, Quinzani M, Bodini P (1999) Therapy of chronic hepatitis c with alpha-interferon in 182 patients. Evaluation of results, response predictive factors and side effects. *Minerva Medica* **90**:405-412
 38. McHutchison JD, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK (1998) Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis c. *The New England Journal of Medicine* **339**:1485-1492
 39. McHutchison JG, Poynard T (1999) Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Seminars in liver disease* **19**:57-65
 40. Morita K, Tanaka K, Saito S, Kitamura T, Kiba T, Fujii T, Numata K, Sekihara H. Expression of Interferon receptor genes in the liver as a predictor of interferon response in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Medical Virology* **58**:359-365
 41. Nakamuta M, Fukutomi T, Shimohashi N, Kinukawa N, Uchimura K, Tada S, Motomura K, Enjoji M, Kato M, Iwamoto H, Tanabe Y, Imari Y, Sakamoto S, Sakai H, Nawata H (2001) Kinetics of the hepatitis c virus during interferon therapy as a marker of therapeutic response. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **16**:29-33
 42. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS (1998) Hepatitis c viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* **282**:103-107

43. Olynyk JK, Reddy KR, DiBisceglie AM, Jeffers LJ, Parker TI, Radick JL, Schiff ER, Bacon BR (1995) Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis c. *Gastroenterology* **108**:1104-1109
44. Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH (2000) Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **15**:386-390
45. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T (2001) Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis c virus infection. *The American Journal of Gastroenterology* **96**:3142-3146
46. Portal-Nunez S, Gonzalez-Navarro CJ, Garcia-Delgado M, Vizmanos JL, Lasarte JJ, Borrás-Cuesta F (2003) Peptide inhibitors of hepatitis C virus NS3 protease. *Antiviral chemistry and chemotherapy* **14**:225-233
47. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J (1998) Randomized trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks of treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *The Lancet* **352**:1426-1432
48. Reedy DW, Loo AT, Levine RA (1998) AST/ALT ratio ≥ 1 is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis c. *Digestive Disease and Science* **43**:2156-2159
49. Russo MW, Fried MW (2003) Side effects of the therapy for chronic hepatitis c. *Gastroenterology* **124**: 1711-1719
50. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, Soyka M, Grunze H, Koenig A, Loeschke K (2003) Adherence and mental side effects during hepatitis c treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* **37**:443-451
51. Schmitt K, Hompesch BC, Oeland K, von Staehr WG, Thurmann PA (1999) Autoimmune thyroiditis and myelosuppression following treatment with interferon-alpha for hepatitis c. *International Journal of clinical Pharmacology and Therapeutics* **37**:165-167
52. Schvarcz R, Weiland O, Wejstal R, Norkrans G, Fryden A, Foberg U (1989) A randomized controlled open study of interferon alpha-2b treatment of chronic non-A,

- non-B posttransfusion hepatitis: no correlation of outcome to presence of hepatitis C virus antibodies. *Scandinavian Journal of infectious diseases* **21**:617-625
53. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S (1998) AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis c virus infection. *The American Journal of Gastroenterology* **93**:44-48
54. Simmonds P, Mellor J, Craxi A, Sanchez-Tapias, Alberti A, Prieto J, Colombo M, Rumi MG, Lo Iacano O, Ampurdanes-Mingall S, Forns-Bernhardt X, Chemello L, Civeira MP, Frost C, Dusheiko G (1996) Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis c types in western European patients. *Journal of Hepatology* **24**:517-524
55. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, Park YS, Liang TJ, Hoofnagle JH (2002) Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis c. *Hepatology* **36**: 1273-1279
56. Tam R.C., Pai B, Bard J, Lim C, Averett DR, Phan UT, Milovanovic T (1999) Ribavirin polarizes human T cell response towards a Type 1 cytokine profile. *Journal of Hepatology* **30**: 376-382
57. Torre F, Giusto R, Grasso A, Brizzolara R, Campo N, Sinelli N, Balestra V, Piciotto A (2001) Clearance kinetics of hepatitis C virus under different antiviral therapies. *Journal of Medical Virology* **64**:455-459
58. Tromm A, Greving I, Griga T, Mankel K, Huppe D (2000) Interferon-alpha-2b + ribavirin for the treatment of chronic hepatitis c in non-responders to interferon-alpha-monotherapy. *Zeitschrift für Gastroenterology* **38**:159-164
59. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P (1998) Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Seminars in oncology* **25**:39-47
60. Van Vlierbergh H, Delanghe JR, De Vos M, Leroux-Roel G; BASL Steering Committee (2001) Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. *Journal of Hepatology* **34**:911-916
61. Williams ALB, Hoofnagle JH (1988) Ratio of serum aspartat to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. *Gastroenterology* **95**:734-739
62. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J (2005) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *Journal of Hepatology* **40**(6):993-9

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt vor allem Herrn Dr. med. Johannes Fischinger für die Betreuung und Hilfestellung bei der Durchführung dieser Arbeit, sowie für die freundliche Zusammenarbeit und die jederzeit bereitwillige Unterstützung. Für das mir entgegengebrachte Vertrauen möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Ich danke weiterhin Herrn Privat-Dozent Dr. med. Christoph Sarrazin für die freundliche und konstruktive Beratung.

Frau Professor Dr. med. Barbara Gärtner, die mir bei der Einarbeitung in das Themengebiet mit unermüdlichem Einsatz zur Seite stand und mir wertvolle Hilfestellung leistete, danke ich für die Beratung bei der Anwendung möglicher statistischer Testverfahren, sowie für die konstruktiven Diskussionen.

Herrn Dr. med. Urban Sester danke ich für die Erstellung der ACCESS-Datenbank, die dieser Arbeit zugrunde liegt.

Ich danke den Mitarbeiterinnen des Sekretariats und des Archivs der Inneren Medizin II, die mir bei dem Herausfinden der notwendigen Daten in der Ambulanz geholfen haben.

Ganz herzlichen Dank an Frau Petra Steinhauer für das Korrekturlesen und Verbessern der englischen Übersetzung.

Schließlich möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich stets ermuntert haben, diese Arbeit fertigzustellen.

Meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung und ihr Vertrauen das Studium der Medizin und diese Arbeit ermöglicht haben, möchte ich ganz besonders danken.

Mein Ehemann Christian hat mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Seine moralische Unterstützung und seine positive Einstellung trugen im Wesentlichen zum Gelingen dieser Arbeit bei. Deshalb gilt ihm mein größter Dank.

9. Lebenslauf

Name: Lellig, Claudia geb. Hallebach
Geburtsdatum und –ort: 4. September 1977 in Trier/Ehrang
Vater: Gerhard Hallebach
Mutter: Ingeburg Hallebach geb. Zenner
Staatsangehörigkeit: deutsch
Anschrift: Ockfener Str. 34, 54439 Saarburg
Verheiratet mit: Lellig, Christian (*13.07.1970) seit 13.07.2001
Kinder: Sohn Florian Lellig (*02.10.2005)

Ausbildung:

1984-1988	Grundschule Pater-Eberschweiler Püttlingen
1988-1997	Staatliches Realgymnasium Völklingen
1997	Abitur
ab Okt. 1997	Studium der Humanmedizin Universität des Saarlandes/Homburg
2000	Ärztliche Vorprüfung
2001	1. Staatsexamen
2003	2. Staatsexamen
ab April 2003	Wechsel zur Gutenberg Universität Mainz
April 2004	3. Staatsexamen

Praktisches Jahr 2003-2004:

1. Terial: Chirurgie	Krankenanstalt Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier
2. Terial: Gynäkologie	Krankenanstalt Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier
3. Terial: Innere Medizin	Krankenanstalt Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier

Berufserfahrung:

ab 1. Mai 2004	Ärztin im Praktikum, Innere Medizin St. Josef Krankenhaus, Hermeskeil
ab 1. Oktober 2004	Assistenzärztin, Innere Medizin St. Josef Krankenhaus, Hermeskeil