

Aus der Sektion Medizin  
der Universität zu Lübeck

Promotionskommissionsvorsitz: Prof. Dr. K.-F. Klotz

---

**Therapie der chronischen Hepatitis C: Eine retrospektive vergleichende  
Analyse des Therapieansprechens unter Alltagsbedingungen in zwei  
Schwerpunktzentren im Vergleich zur publizierten Studienlage.**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Medizinischen Sektion -



vorgelegt von  
Dorothee Graff  
aus Hamburg  
Lübeck 2013

1. Berichterstatter: Priv. - Doz. Dr. med. Thomas Witthöft

2. Berichterstatter: Priv. – Doz. Dr. rer. nat. Karoline Gaede

Tag der mündlichen Prüfung: 04.06.2014

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.06.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

Seite

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1.	Definition .....	9
1.2.	Historischer Überblick .....	9
1.3.	Epidemiologie .....	10
1.4.	Ätiologie und Pathogenese .....	11
1.5.	Klinik und Morphologie .....	12
1.6.	Diagnostik .....	13
1.7.	Therapie .....	15
1.8.	Fragestellung .....	17
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>18</b>
2.1.	Patienten und Daten .....	18
2.2.	Gesamtkollektiv .....	19
2.2.1.	Geschlechtsverteilung .....	19
2.2.2.	Altersverteilung .....	20
2.2.3.	Gewichtsverteilung .....	20
2.2.4.	Verteilung des Body Mass Index (BMI) .....	21
2.2.5.	Infektionsdauer .....	21
2.2.6.	Verteilung anhand des Genotyps .....	21
2.2.7.	Verteilung nach Viruslast .....	22
2.2.8.	Verteilung nach Fibrosierungsgrad .....	23
2.2.9.	Verteilung nach Begleiterkrankungen .....	23

<b>2.3.</b>	<b>Testmethoden zur Bestimmung der quantitativen und qualitativen HCV-RNA.....</b>	<b>23</b>
2.3.1.	Roche COBAS AMPLICOR HCV MONITOR® Test, v2.0 .....	24
2.3.2.	Roche AMPLICOR HCV Monitor®, v2,0 .....	24
2.3.3.	Roche Cobas Taqman® HCV .....	25
2.3.4.	Roche COBAS AMPLICOR® HCV Test v2,0 .....	25
<b>2.4.</b>	<b>Statistische Analyse .....</b>	<b>26</b>
<b>2.5.</b>	<b>Matched Pairs .....</b>	<b>27</b>
<b>2.6.</b>	<b>Labormethoden .....</b>	<b>28</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1.</b>	<b>Komedikation .....</b>	<b>29</b>
<b>3.2.</b>	<b>Dosis .....</b>	<b>30</b>
<b>3.3.</b>	<b>Behandlungsdauer .....</b>	<b>33</b>
<b>3.4.</b>	<b>Labordaten .....</b>	<b>34</b>
<b>3.5.</b>	<b>Verträglichkeit .....</b>	<b>34</b>
3.5.1.	Klinische Verträglichkeit gesamt .....	35
3.5.2.	Klinische Symptome .....	37
<b>3.6.</b>	<b>Ende der Behandlung .....</b>	<b>38</b>
<b>3.7.</b>	<b>Virologisches Ansprechen .....</b>	<b>39</b>
3.7.1.	Rapid Virological Response .....	39
3.7.2.	Early Virological Response .....	40
3.7.3.	End of treatment Response .....	41
3.7.4.	Sustained Virological Response .....	42

<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>75</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>80</b>

## Abbildungsverzeichnis:

Grafik 1: Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine HCV-Infektion.....	15
Grafik 2: Komedikation zu Therapiebeginn.....	30
Grafik 3: Dosierungsschema.....	30
Grafik 4: Kumulierte Interferondosis (%; kategorisiert).....	32
Grafik 5: Kumulierte Ribavirindosis (%; kategorisiert).....	32
Grafik 6: Behandlungsdauer (Wochen).....	34
Grafik 7: Verträglichkeit (klinische Symptomatik gesamt).....	36
Grafik 8 : Verträglichkeit im gesamten Therapiezeitraum.....	37
Grafik 9: Abbruchgründe.....	39
Grafik 10: Early virological response.....	40
Grafik 11: End of treatment response.....	41
Grafik 12: Sustained virological response .....	43
Grafik 13: Sustained virological response nach Genotypen.....	43
Grafik 14: Virological response im Überblick.....	44
Grafik 15: Sustained virological response nach GOT-Werten.....	45
Grafik 16: Sustained virological response nach GPT-Werten.....	45
Grafik 17: Sustained virological response nach $\gamma$ -GT-Werten.....	46
Grafik 18: Sustained virological response nach Alter.....	46
Grafik 19: Sustained virological response nach BMI.....	47
Grafik 20: Sustained virological response nach Berufsstand.....	48

## **Abkürzungsverzeichnis**

BMI	Body Mass Index
d.h.	das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
E-CRF	Electronic-Case Report Form
etc.	et cetera
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme Linked Immunosobent Assay
ETR	End of Treatment Response
EVR	Early Virological Response
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCV	Hepatitis C Virus
ITT	Intention To Treat
i.v.	intravenös
nm	nanometer
PCR	Polymerase Chain Reaction
PRACTICE	Pegylated Interferons and Ribavirin:Analyssis of CHC Treatment in Centres of Excellences
PT	Population Per Protocol
RNS	Ribonukleinsäure
SVR	Sustained Virological Response
TSH	Thyreoida Stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organisation
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

(+)

positiv

z.B.

zum Beispiel



# **1. Einleitung**

## **1.1. Definition**

Die chronische Hepatitis C ist eine entzündliche Lebererkrankung unterschiedlicher Ätiologie, die im Gegensatz zur akuten Hepatitis C über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten ohne wesentliche Besserung persistiert und bei der positive HCV-RNA Parameter im Blut nachgewiesen werden können. Die chronische Hepatitis C verläuft zunächst meistens klinisch inapparent oder ist nur von unspezifischen Symptomen geprägt. Im Verlauf kann es jedoch zu schweren Leberschädigungen wie der Leberfibrose, der Leberzirrhose oder dem Leberzellkarzinom kommen, aber auch extrahepatische Manifestationen sind möglich. Die Lebensqualität sinkt und die Mortalitätsrate ist erhöht. Die Transmission erfolgt in erster Linie parenteral über Blut, Blutprodukte, „Needle-sharing“ bei drogenabhängigen Patienten oder über Nadelstichverletzungen bei medizinischem Personal [8, 35, 48, 50]

## **1.2. Historischer Überblick**

Der Virus der Hepatitis C wurde erst im Jahr 1989 entdeckt, nachdem Verlaufsformen der Leberentzündung auftraten, die nicht den seit den 70er Jahren bekannten Typen der Hepatitis A oder der Hepatitis B zugeordnet werden konnten.

Mit Hilfe gentechnischer Methoden gelang es schließlich das Erbmateriale des Hepatitis C Virus, zunächst als Non-A-Non-B- Virus bezeichnet, nachzuweisen.

Dieser ist ein 45 nm großes behülltes Einzel(+)-Strang-RNA-Virus der Gattung Hepacivirus der Familie Flaviviridae. Es lassen sich sechs verschiedene Genotypen und 30 Subtypen unterscheiden, von denen in Europa in erster Linie die Genotypen 1,2 und 3 vorkommen.

Bis zum heutigen Zeitpunkt steht im Gegensatz zur Hepatitis A und B weder ein passiver

noch ein aktiver Impfstoff zur Verfügung. Die Expositionsprophylaxe durch geeignete Verhaltensweisen ist daher von besonderer Bedeutung [8, 41, 35, 48, 50].

### **1.3 Epidemiologie**

Die Angaben zu den epidemiologischen Daten der Hepatitis C sind uneinheitlich, so dass hier die Daten aus dem „Epidemiologischen Bulletin 20/2010“ des Robert Koch Institutes verwendet wurden.

Weltweit sind etwa 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C Virus infiziert, in Deutschland sind es zwischen 400.000 und 500.000 [94, 50]. Die Prävalenz weltweit liegt mit 2,6 % deutlich über dem deutschen Wert mit 0,5 %.

Die Inzidenz der Hepatitis C lag in Deutschland im Jahr 2009 bei 6,6 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner; seit 2005 weist die bundesweit übermittelte Inzidenz einen sinkenden Trend auf, während es europaweit durch den hohen Anteil intravenöser Drogenkonsumenten sowie infolge einer Einwanderungswelle aus endemischen Ländern zu einem deutlichen Anstieg Hepatitis C infizierter Menschen gekommen ist [19, 71, 72, 95].

Ein Häufigkeitsgipfel zeigte sich in der Altersgruppe der 25- bis 29- jährigen mit einer mehr als doppelt so hohen Inzidenz an Neuerkrankungen bei Männern im Vergleich zu Frauen [8].

Bei über 70 % der Infizierten gelingt es dem Immunsystem nicht, das Virus zu eliminieren; die Infektionen verlaufen chronisch [8].

### **1.4. Ätiologie und Pathogenese**

Die ätiologische Einteilung der chronischen Hepatitis C erfolgt anhand serologischer Merkmale. Von Bedeutung sind hier das Anti-HCV, das HCV-RNS sowie der Autoantikörper Anti-LKM1 (Liver Kidney Microsomal Antikörper Typ 1), die eine Abgrenzung zu anderen Arten chronischer Hepatitiden ermöglichen.

Bei der immunologischen Abwehr des Hepatitis C Virus und der Entwicklung von Leberzellschäden sind die zellvermittelte Immunantwort sowie die Freisetzung von antiviralen Zytokinen der T-Zellen von Bedeutung; doch auch der Befall von Lymphozyten mit dem HCV scheint die Immunantwort zu beeinflussen.

Die Leberzellschädigung entsteht durch virusaktivierte CD4-positive T-Helferzellen, die durch Zytokinausschüttung HCV-spezifische zytotoxische CD8-positive T-Zellen aktivieren.

Die Entwicklung einer chronischen Infektion beruht auf einer unzulänglichen adaptiven Immunantwort, durch die es nur zu einer geringen und funktionell ineffektiven CD4- und CD8-T-Zellantwort kommt. HCV-Proteine können so mit dem angeborenen Immunsystem durch Blockade der Typ-1-Interferon-Antwort und Inhibierung der Signalwege für Interferon und seine Effektormoleküle interferieren; natürliche Killerzellen als immunologische Reaktion auf die HCV-Infektion werden vermehrt exprimiert.

Extrahepatische Manifestationen des Virus entstehen durch Gewebeschädigungen, welche durch die Bildung von Immunkomplexen ausgelöst werden. So stellen das vermehrte Auftreten von Glomerulonephritiden, Polyarteriitis nodosa sowie der Essenziellen Gemischten Kryoglobulinämie (EMC) Manifestationen der chronischen Hepatitis C dar.

Morphologische Veränderungen zeigen sich in panlobulären Infiltrationen mit mononukleären Zellen, Zellnekrosen, einer Hyperplasie der Kupffer-Zellen und einer unterschiedlich ausgeprägten Cholestase. Die Leberzellschädigung zeigt sich in Form von Zelldegenerationen und Nekrosen, ausgestanzten Zellen, ballonierten Zellen und azidophiler Degeneration von Hepatozyten mit Councilman- oder apoptotischen Körperchen. Oft treten jedoch nur geringgradige, histologisch unspezifische

Entzündungsreaktionen, wie die Zunahme von aktivierten sinusoidalen Zellen, eine Vermehrung von Lymphozyten oder Fettvakuolen sowie vereinzelte Gallengangsläsionen auf [10, 43, 35, 48, 50, 95].

## **1.5. Klinik und Morphologie**

Die Inkubationszeit der Hepatitis C schwankt zwischen zwei Wochen und sechs Monaten. Eine akute Infektion mit dem Virus verläuft zunächst häufig asymptomatisch und bleibt daher in der Regel unbemerkt. Gelegentlich treten unspezifische klinische Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Druckgefühl im Oberbauch, Juckreiz oder Gelenkschmerzen auf. Die typischen Merkmale einer Hepatitis wie Ikterus, Dunkelfärbung des Urins und Hellfärbung des Stuhls sind selten. Die Diagnose wird häufig als Zufallsbefund gestellt, da im Laborbefund die Transaminasen GPT und GOT in unterschiedlichem Maß ansteigen, ebenso wie das Bilirubin. Vorübergehend können eine Neutropenie und eine Lymphopenie auftreten, eine Erhöhung der Gammaglobulinfraktion in der Elektrophorese ist möglich. Auch der Nachweis von Antikörpern gegen Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM) wurde beschrieben, doch treten diese auch bei der Hepatitis D und der Autoimmunhepatitis auf.

Zur Beurteilung des Schweregrades der akuten Hepatitis kann die Prothrombinzeit herangezogen werden, bei der ein starker Abfall auf einen schweren Verlauf mit hepatozellulärer Nekrose und schlechter Prognose hindeutet. Eine spezifische serologische Diagnostik erfolgt mit Hilfe des Nachweises von Anti-HCV-Antikörpern, die jedoch in 5-10 % der Fälle fehlen können. Ein Bestätigungstest mit einem rekombinanten Immunblot (RIBA) kann das Testergebnis sichern.

Die Klassifikation des Schweregrades der chronischen Hepatitis C basiert auf klinischen, serologischen und histologischen Befunden. Die Einteilung erfolgt nach der Erkrankungsursache, dem Grad der entzündlichen Aktivität (Grading) und nach dem Stadium des bindegewebigen Umbaus (Staging). Das Grading erfolgt nach dem Ausmaß periportal Nekrosen und der Zerstörung der parenchymatösen Grenzlamelle periportal Hepatozyten durch Entzündungszellen und ermöglicht die deskriptive Beschreibung einer

chronischen Hepatitis in minimal, geringgradig, mäßiggradig oder schwer. Das Staging dient als Hinweis auf das Stadium der Erkrankung und wird auf einer numerischen Skala von 1 bis 6 (HAI) oder 0 bis 4 (METAVIR) angegeben.

Generell schreitet die Fibrogenese bei der chronischen Hepatitis C nur langsam voran, endet dann jedoch bei einem Viertel der Infizierten in einer Leberzirrhose mit anschließender Dekompensation. So stellt die Hepatitis C Infektion auch die häufigste Ursache einer Lebertransplantation dar [8, 38, 42, 44, 46, 95].

## **1.6. Diagnostik**

Die Diagnostik setzt sich aus mehreren einzelnen Schritten zusammen. Am Anfang der Diagnosefindung stehen zunächst meist klinische Symptome oder der Nachweis erhöhter Transaminasen im Blutbild.

Die Infektionen sind jedoch in ungefähr der Hälfte der Fälle symptomlos oder führen zu unspezifischen, grippeähnlichen Beschwerden. Ein Ikterus sowie die typische Entfärbung des Stuhls und Dunkelfärbung des Urins entwickeln sich nur bei unter 10 % der Infizierten.

Auch die körperliche Untersuchung ist häufig wenig ergiebig; zur allgemeinen Abgeschlagenheit und Müdigkeit können Gelenkschmerzen, Appetitlosigkeit und Schmerzen im rechten Oberbauch auftreten.

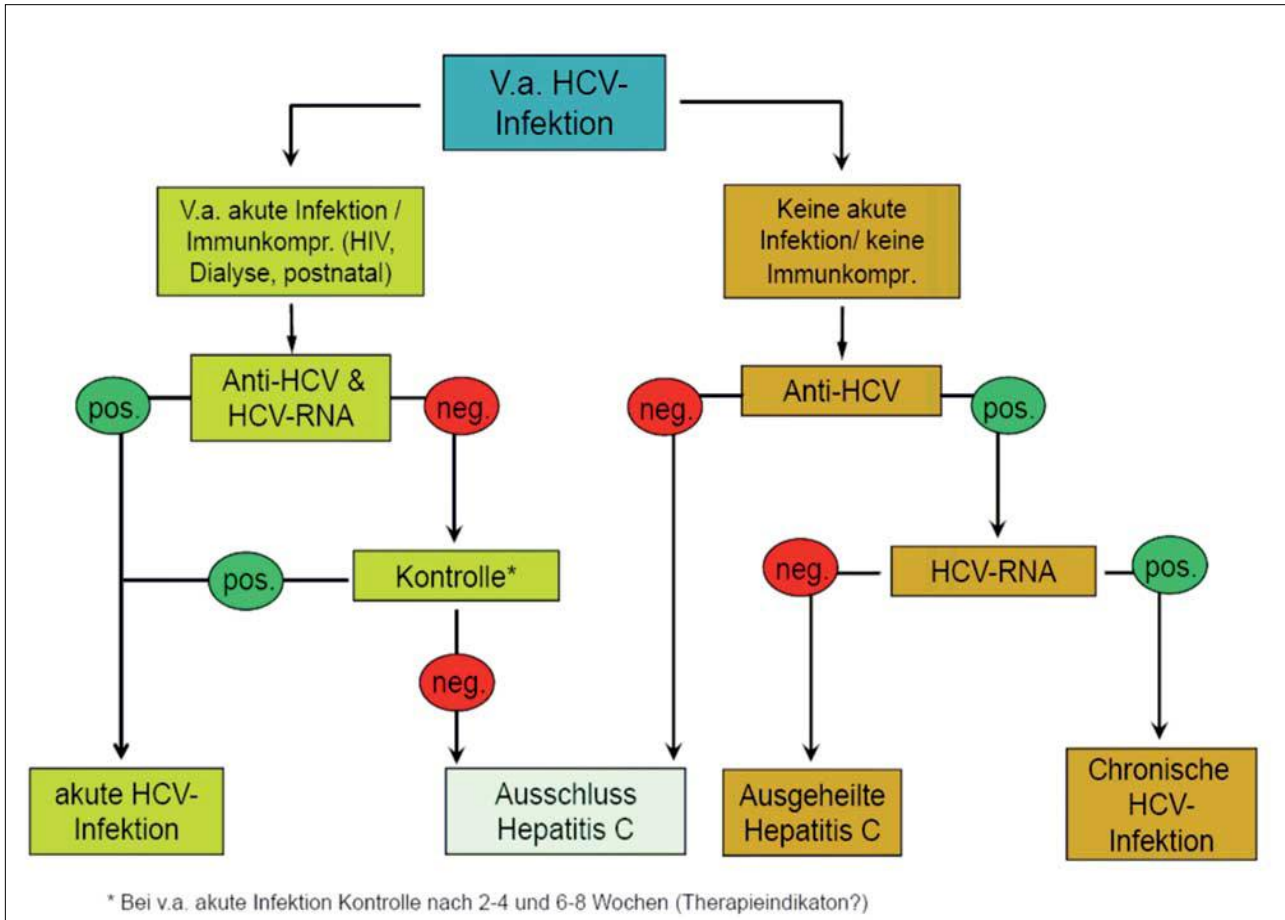
Im Labor zeigen sich die bereits erwähnten erhöhten Transaminasen GOT, GPT und  $\gamma$ -GT. Auch ein Anstieg des Bilirubins, Veränderungen in der Zahl der neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten sowie ein Abfall der Prothrombinzeit können Hinweis auf eine Infektion mit dem Hepatitis C Virus sein.

Aussagekräftig ist jedoch nur der direkte Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen das Hepatitis C Virus sowie der direkte Nachweis viraler RNS selbst. Zunächst werden mit Hilfe eines ELISA -Tests spezifische Antikörper, die etwa drei Monate nach Infektion im

Blut auftreten, nachgewiesen. Da die Antikörper jedoch noch Jahre nach der Infektion im Blut zirkulieren, lässt ihr Nachweis keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Aktivität der Krankheit zu. Fällt der ELISA-Test daher positiv aus, also sind Antikörper gegen das Hepatitis C Virus vorhanden, müssen ein quantitativer und ein qualitativer Bestätigungstest mit Hilfe einer PCR durchgeführt werden.

Das qualitative Testverfahren der HCV-RNS im Serum ist ein reiner Bestätigungstest, der das Vorhandensein des Virus belegt. Das quantitative Testverfahren erlaubt es, Aussagen zu treffen über Viruslast und Genotyp. Als Viruslast definiert man diejenige Anzahl an Hepatitis C Viren, die in einem Milliliter Körperflüssigkeit nachgewiesen werden können. Sie wird in International Unit/Milliliter (IU/ml) angegeben. Als Genotyp bezeichnet man die unterschiedlichen Variationen des Hepatitis C Virus (1-6, A-B). Sowohl die Bestimmung der Viruslast als auch die Kenntnis des Genotyps sind wichtige Parameter bei der Planung eines Therapieschemas.

Im letzten Schritt der Diagnosefindung wird meistens eine Leberbiopsie gemacht, die Aufschlüsse über den Grad der entzündlichen Aktivität (Grading) sowie des Stadiums eines bindegewebigen Umbaus (Staging) zulässt [8, 38, 39, 41, 48, 50, 77].



Grafik 1: Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine HCV-Infektion [35]

## 1.7. Therapie

Ziel einer antiviralen Therapie der Hepatitis C Infektion ist die Eradikation des Virus und damit die Verhinderung der Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms. Als primäres Therapieziel gilt der fehlende Nachweis der HCV-RNS im Blutserum sechs Monaten nach Therapieende („Sustained Virological Response“, SVR) [83, 84].

Innerhalb des letzten Jahrzehnts fand eine kontinuierliche Entwicklung der antiviralen Therapie der chronischen Virushepatitis statt. Die erste Substanz, die klinisch zum Einsatz kam, war das Interferon  $\alpha$ . Aus der anfänglichen Interferon-Monotherapie und der

späteren Kombinationstherapie von Interferon mit Ribavirin konnten wichtige Erkenntnisse für die weitere Entwicklung der antiviralen Therapie der Hepatitis C gewonnen werden.

Inzwischen haben die pegylierten Interferone die Standardinterferone bei der Behandlung ersetzt. Sie werden siebenmal langsamer eliminiert als die Standardinterferone, d.h., sie besitzen also eine deutlich längere Halbwertszeit und erreichen länger wirksame Konzentrationen im Serum, so dass eine einmalige Gabe pro Woche möglich ist. Im Gegensatz zu den teils sehr hohen Spitzenspiegeln mit vermehrten Nebenwirkungen und den Talspiegeln ohne pharmazeutische Substanz im Blut, wie sie bei den kurz wirksamen Interferonen auftraten, führt die Gabe von Peginterferon zu stabilen und länger pharmakologisch wirksamen vorhandenen Wirkspiegeln.

Der gegenwärtige Standard ist eine Kombinationstherapie aus Peginterferon  $\alpha 2a$  oder Peginterferon  $\alpha 2b$  und Ribavirin, bei Patienten mit Genotyp 1 Infektion für 48 Wochen und bei Patienten mit den Genotypen 2 oder 3 für 24 Wochen [9, 33, 46, 80,]. Die zwei pegylierten Interferone unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik und ihres Verträglichkeitsprofils. Die Quantifizierung der HCV-RNS im Serum in den Therapiewochen vier und 12 dient als Verlaufskontrolle des virologischen Ansprechens.

Neueste wissenschaftliche Erkenntnisse und klinische Erfahrungen in Bezug auf die Behandlung von Patienten mit dem Genotyp 1 zeigen deutlich höhere SVR Raten (bis zu 75 %) bei einer Triple-Therapie mit Ribavirin, pegyliertem Interferon  $\alpha$  und einem Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir). Auch die Behandlungsdauer konnte hier in bestimmten Fällen von 48 auf 24 bzw. 28 Wochen verringert werden. Diese neue Therapiestrategie wird bereits vom bng, dem „Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen“, empfohlen und wird wohl zukünftig Bestandteil der S3 Leitlinie zur Hepatitis C Behandlung werden [35].

Ein positives virologisches Ansprechen bis zu Woche vier ist als hoher prädiktiver Wert zu beurteilen, da Patienten, die in Woche vier virusfrei waren, eine 90 %ige Chance auf vollständige Heilung haben [82]. Liegt die Viruslast in Woche 12 um zwei log-Stufen niedriger, liegen die Chancen auf ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) noch immer bei einem Drittel. Kommt es bis zur 12. Behandlungswoche zum Abfall der Viruslast



unter die Nachweisgrenze, steigt die Chance einer erfolgreichen SVR sogar auf 68 %. Ein Ausbleiben der Virusreduktion um zwei log-Stufen stellt ein Abbruchkriterium der Medikation dar, weil das Ziel eines dauerhaften Ansprechens auf die Therapie nicht zu erreichen scheint.

## **1.8. Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich von Peginterferon- $\alpha$ 2a und Peginterferon- $\alpha$ 2b in Kombination mit Ribavirin bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C Erkrankung.

Vergleichend werden verschiedene Parameter und Einflussgrößen wie Ausgangsviruslast, SVR, Laborparameter, Nebenwirkungsprofil, Behandlungsdauer, Therapiedosis und Ko-Medikationen im Rahmen einer retrospektiven Studie betrachtet.

Die Ergebnisse werden mit komparablen, bereits veröffentlichten Untersuchungen verglichen. Abschließend wird die Frage behandelt, ob eine Therapie unter klinischen Alltagsbedingungen ähnliche Behandlungserfolge aufweist, wie eine Therapie unter den Bedingungen einer klinischen Studie.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patienten und Daten**

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl klinische als auch laborchemische Daten von Patienten der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Lübeck (Dres. K. Schmidt und T. Witthöft) sowie der Gastroenterologischen Praxis in Stade von Priv. -Doz. Dr. T. Witthöft erhoben.

Bei diesen Patienten wurde zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 31. Dezember 2007 eine Hepatitis C Behandlung mit Peginterferon  $\alpha$ -2a (40 KD) (PEGASYS<sup>®</sup> ; Roche, Welwyn Garden City, UK) plus Ribavirin (COPEGUS<sup>®</sup> ; Roche, Grenzach-Wyhlen, Germany) oder mit Peginterferon  $\alpha$ -2b (12 KD) (PEGINTRON ; Schering-Plough, Bruxelles, Belgium) plus Ribavirin (Rebetol<sup>®</sup>; Schering-Plough, jetzt MSD) durchgeführt.

Die Ergebnisse des Peginterferon-Vergleichs wurden retrospektiv erhoben; die Compliance der Patienten im Hinblick auf Dosis und Behandlungsdauer konnte im Einzelnen nicht kontrolliert werden, sondern muss sich auf die klinische Praxis des Behandlungszentrums zu der Zeit beschränken, in der die Patienten behandelt wurden.

Die Entscheidung zur Auswahl der Patienten ins Datenkollektiv lag einzig im Bereich des behandelnden Arztes; weitere Einschlusskriterien, außer der Diagnose einer chronischen Hepatitis C, wurden nicht gefordert

Die Datenerfassung erfolgte online über das e-CRF. Dies ist ein elektronischer Erhebungsbogen, in dem die dem Prüfplan der klinischen Studie entsprechenden und erforderlichen Unterlagen des jeweiligen Patienten dokumentiert und dann an den Auftraggeber der Studie in anonymisierter Form weitergeleitet werden.

Jeder Proband gab nach ausführlicher Aufklärung über den Studienverlauf und die mit der Teilnahme verbundenen Risiken eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen

Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Az 2007-483-f-S vom 27.11.2007) genehmigt.

## **2.2. Gesamtkollektiv**

Insgesamt wurden in der vorliegenden Untersuchung die Therapie von 202 Patienten mit chronisch replikativer Hepatitis C analysiert. Die Verteilung des Gesamtkollektivs unterteilt sich in eine Intention-To-Treat Population (ITT) und eine Population Per Protocol (PP). Die ITT-Gruppe umfasst alle Patienten, die mindestens einmal mit einem pegylierten Interferon behandelt wurden und von denen eine HCV-RNA Befunddokumentation bei Beginn vorlag (N=57 Pegasys, N=145 Pegintron). Die PP-Gruppe setzt sich aus den Patienten zusammen, die mindestens einmal mit einem pegylierten Interferon behandelt wurden und von denen HCV-RNA Befunddokumentationen bei Beginn und am Ende der Beobachtung vorlagen (N=56 Pegasys, N=145 Pegintron). Die dritte Gruppe ist die Gruppe der Matched Pairs, bei der es sich um Patientenpaare aus der PP-Population handelt, die jeweils Pegasys oder Pegintron erhalten haben und die sich in vorher festgelegten Kriterien ähneln (N=42). Die Kriterien, nach denen die Matched Pairs zusammengefasst wurden, sind im Abschnitt 2.5. näher aufgeführt. Die verschiedenen Gruppen wurden nach den Parametern Geschlecht, Alter, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Infektionsdauer, Genotyp, Viruslast, Fibrosierungsgrad und Begleiterkrankungen näher betrachtet. Diese stellen sich wie folgt dar:

### **2.2.1. Geschlechtsverteilung**

Insgesamt sind 106 (52,36 %) der Studienteilnehmer männlich und 96 (47,64 %) weiblich. In den Untergruppen ergibt sich folgendes Verteilungsmuster: in der Pegasys Kohorte der ITT-Gruppen liegt der Anteil männlicher Probanden bei 49,12 %, der weibliche Anteil bei 50,88 %; in der Pegintron Kohorte der ITT-Gruppe liegt der männliche Anteil mit 53,79 % etwas höher als der weibliche Anteil mit 46,21 %.

In der Pegasys Kohorte der PP-Gruppe liegt der Anteil der männlichen Probanden bei 48,21 %, der weiblichen bei 51,79 %; die Pegintron Kohorte der PP-Gruppe kommt auf Werte von 53,79 % bei den Männern und 46,21 % bei den Frauen. Bei der Gruppe der Matched Pairs liegt der Anteil weiblicher Patienten in der Pegasys Kohorte bei 57,14 %, der Anteil männlicher Patienten bei 42,86 %; in der Pegintron Kohorte liegt der Anteil weiblicher Patienten bei 42,86%, der Anteil männlicher Patienten bei 57,14 %.

### **2.2.2. Altersverteilung**

Die Studienteilnehmer sind zu Beginn der Untersuchungen im Mittel 39,68 Jahre alt, die Standardabweichung beträgt 12,13. Der Median liegt für alle Kohorten im Mittel bei 39,0 Jahren. Das Altersprofil der vier Untergruppen ist vergleichbar.

### **2.2.3. Gewichtsverteilung**

Die Gewichtsverteilung der Probanden ergibt in der Pegasys Kohorte der ITT-Gruppe einen Mittelwert von 72,39 kg; die Pegintron Kohorte kommt auf 73,57 kg.

Die Pegasys Kohorte der PP-Gruppe weist einen Mittelwert von 72,18 kg auf, die Pegintron Kohorte kommt auf ebenfalls 73,57 kg.

Die Standardabweichung liegt in der Pegasys Kohorte mit 15,59 etwas höher als in der Pegintron Kohorte mit 12,74.

In der Gruppe der Matched Pairs liegt das mittlere Gewicht in der Pegasys Kohorte bei 70,38 kg, in der Pegintron Kohorte bei 74,31 kg. Die Standardabweichung beträgt hier nur 9,05 bei Pegasys und 11,75 bei Pegintron.

#### **2.2.4. Verteilung nach Body-Mass-Index (BMI)**

Der mittlere BMI liegt bei 24,27. Die Verteilung der einzelnen BMI's ergibt in der Pegasys Kohorte einen Mittelwert von 24,33 und in der Pegintron Kohorte ein Ergebnis von 24,25. Die Standardabweichung liegt zwischen 4,45 (Pegasys ITT-Gruppe), 4,48 (Pegasys PP-Gruppe) und 3,32 (Pegintron Kohorte).

Der BMI berechnet sich nach folgender Formel:  $BMI = m \text{ (Körpermasse)} / l^2 \text{ (Körpergröße)}$ . Laut WHO (Weltgesundheitsorganisation) liegt der normale BMI zwischen  $18,5 \text{ kg/m}^2$  und  $24,99 \text{ kg/m}^2$ ; ab einem BMI von  $30 \text{ kg/m}^2$  sind übergewichtige Menschen behandlungsbedürftig.

#### **2.2.5. Infektionsdauer**

Die mittlere Infektionsdauer der Studienteilnehmer lag bei 13,5 Jahren. In der Pegasys Kohorte lag die Infektionsdauer mit 11,61 Jahren in der ITT-Gruppe und 11,50 Jahren in der PP Gruppe deutlich unter der Infektionsdauer der Pegintron Kohorte mit 15,39 Jahren in beiden Gruppen.

#### **2.2.6. Verteilung anhand des Genotyps**

Die Untersuchung des Genotyps teilte das Gesamtkollektiv in Probanden mit den Genotypen 1/4/5/6 oder dem Genotyp 2/3 ein. 113 Patienten konnten dem Genotyp 1/4/5/6 zugeordnet werden, 89 dem Genotyp 2/3.

In der genaueren Betrachtung der Genotypen 1/4/5/6 ergab sich in der Pegasys Kohorte der ITT-Gruppe eine Zahl von 33, in der PP-Gruppe 32; die Pegintron Kohorte kam auf einen Wert von 80 Probanden in beiden Gruppen.

Bei der Aufteilung im Genotyp 2/3 ergab sich folgendes Bild: die Pegasys Kohorte beider Gruppen beinhaltet je 24 Patienten, die Pegintron Kohorte je 65 Patienten.

### **2.2.7. Verteilung nach Viruslast**

Die Einteilung der Viruslast zu Beginn der Therapie erfolgte in Probanden mit einer geringen Viruslast ( $\leq 400.000$  IU/ml) und Probanden mit hoher Viruslast. 49 Patienten des Gesamtkollektivs wiesen zu Beginn eine geringe Viruslast auf, 153 Patienten zum gleichen Zeitpunkt eine hohe Viruslast.

Probanden mit dem Genotyp 1/4/5/6 wiesen in der Pegasys Kohorte beider Gruppen eine niedrige Viruslast bei je 8 Patienten und hohe Viruslasten bei 25 (ITT-Gruppe) bzw. 24 (PP-Gruppe) Patienten auf. Probanden mit dem Genotyp 2/3 wiesen in der Pegasys Kohorte beider Gruppen eine niedrige Viruslast bei je 8 Patienten und hohe Viruslasten bei je 16 Patienten auf.

In der Pegintron Kohorte mit dem Genotyp 1/4/5/6 wiesen in beiden Gruppen je 16 Patienten eine niedrige Viruslast auf, bei je 64 Patienten konnten hohe Viruslasten nachgewiesen werden. Beim Genotyp 2/3 der Pegintron Kohorte wiesen je 17 Patienten eine niedrige Viruslast und je 48 Patienten eine hohe Viruslast auf.

In der Gruppe der Matched Pairs beider Kohorten konnten eine niedrige Viruslast bei je 6 Patienten mit dem Genotyp 1/4/5/6 und je 5 Patienten mit dem Genotyp 2/3 festgestellt werden. Eine hohe Viruslast ergab sich beim Genotyp 1/4/5/6 bei je 21 Patienten und beim Genotyp 2/3 bei je 10 Patienten.

### **2.2.8. Verteilung nach Fibrosierungsgrad**

Ein Vergleich des Patientenkollektivs anhand des Fibrosierungsgrades ist nur bedingt möglich zu erheben, da eine histologische Untersuchung der Probanden in der Pegasys Kohorte nur bei 52,63 % (ITT-Gruppe) bzw. 51,79 % (PP-Gruppe) und in der Pegintron Kohorte sogar nur bei 0,69 % der Probanden erfolgt ist.

Keine oder minimale Fibrosierungen der Leber konnten bei 60 % der untersuchten Patienten der Pegasys Kohorte der ITT-Gruppe festgestellt werden; ein mäßiges Fibrosierungsstadium lag in dieser Gruppe bei 16,67 % der Patienten vor. Mäßige Fibrosierungen der Pegasys Kohorte in der PP-Gruppe traten bei 17,24 % der untersuchten Patienten auf.

Schwere Fibrosierungen wiesen hier nur 3,33 % (ITT-Gruppe) und 3,45 % (PP-Gruppe) der Patienten auf.

### **2.2.9. Verteilung nach Begleiterkrankungen**

Insgesamt wiesen 35 Patienten des Gesamtkollektivs Begleiterkrankungen auf. In der Pegasys Kohorte der ITT-Gruppe lag die Zahl der Betroffenen bei 47,37 %, in der PP-Gruppe bei 46,43 %; die Pegintron Kohorte hingegen kam in beiden Gruppen nur auf 5,52 %.

## **2.3. Testmethoden zur Bestimmung der quantitativen und qualitativen HCV-RNA**

Die Bestimmung der HCV-RNA Viruslast erfolgte mit teils verschiedenen Tests: verwendet wurden der Roche Cobas Taqman® HCV (quantitativ), der Roche COBAS AMPLICOR HCV MONITOR® Test, v2.0 (quantitativ), der Roche AMPLICOR HCV MONITOR®,

v2,0(qualitativ) sowie der Roche COBAS AMPLICOR® HCV Test v2,0 (qualitativ).

Die unter den Punkten 2.1. bis 2.4. genannten Beschreibungen der Testmethoden sind der Herstellerseite der Roche Pharma entnommen [47].

### **2.3.1. Roche COBAS AMPLICOR HCV MONITOR® Test, v2.0**

Der hochempfindliche und spezifische quantitative HCV-PCR-Test mit COBAS® AMPLICOR® hilft dem Arzt, die Virämie und das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung zuverlässig zu überwachen. Zur Testdurchführung wird die HCV-RNS zunächst aus 200 µl Serum oder Plasma manuell aufgereinigt. Nach Zugabe des Mastermixes erfolgen die Reverse Transkription, Amplifikation und Detektion auf dem COBAS® AMPLICOR®. Während der gesamten Reaktion werden drei Kontrollen mitgeführt (Negativkontrolle, niedrigkonzentrierte HCV-RNS, hochkonzentrierte HCV-RNS), die in jeder Probe die Qualität der Ergebnisse sicherstellen.

Die von Roche entwickelte AmpErase® schützt vor Kontaminationen mit Amplifikaten aus vorhergehenden PCRs. Bevor die eigentliche PCR startet, werden derartige DNS-Amplifikate spezifisch abgebaut, da sie Desoxy-Uracil enthalten.

### **2.3.2. Roche AMPLICOR HCV Monitor®, v2,0**

Der hochempfindliche und spezifische quantitative HCV-PCR-Test mit COBAS® AMPLICOR® hilft dem Arzt, die Virämie und das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung zuverlässig zu überwachen. Zur Testdurchführung wird die HCV-RNS zunächst aus 200 µl Serum oder Plasma manuell aufgereinigt. Nach Zugabe des Mastermixes erfolgen die Reverse Transkription, Amplifikation und Detektion auf dem COBAS® AMPLICOR®. Während der gesamten Reaktion werden drei Kontrollen mitgeführt (Negativkontrolle, niedrigkonzentrierte HCV-RNS, hochkonzentrierte HCV-RNS), die in jeder Probe die Qualität der Ergebnisse sicherstellen. Die von Roche



entwickelte AmpErase<sup>®</sup> schützt vor Kontaminationen mit Amplifikaten aus vorhergehenden PCRs. Bevor die eigentliche PCR startet, werden derartige DNS-Amplifikate spezifisch abgebaut, da sie Desoxy-Uracil enthalten.

### **2.3.3. Roche Cobas Taqman<sup>®</sup> HCV**

Die Real-Time PCR mit dem COBAS<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup> 48 HCV Test ermöglicht es, die Menge an HCV-RNS in einer Reaktion exakt zu berechnen. Für den Test muss die HCV-RNS aus 500 µl Plasma oder Serum manuell mit dem High Pure System aufgereinigt werden. Drei Kontrollen (Negativkontrolle, niedrigkonzentrierte HCV-RNS, hochkonzentrierte HCV-RNS) werden zusätzlich zu den Proben bei jeder Messung mitgeführt. Danach werden die Proben in das COBAS<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup> Instrument überführt, das automatisiert die Reverse Transkription, Amplifikation, Hybridisierung und Detektion der Proben durchführt. Die Sensitivität dieses Testes liegt bei 9,3 HCV-RNS IE/ml für EDTA-Plasma und 8,8 HCV-RNS IE/ml für Serum, der lineare Bereich für die quantitative Messung im COBAS<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup> Instrument reicht von 25 – 3,91 x 10<sup>8</sup> IE/ml. Quantifiziert werden die Genotypen 1 bis 6.

### **2.3.4. Roche COBAS AMPLICOR<sup>®</sup> HCV Test v2,0**

Der HCV-Test mit COBAS<sup>®</sup> AMPLICOR<sup>®</sup> ist ein standardisierter Test auf PCR-Basis, der einen schnellen, zuverlässigen und direkten Nachweis der Hepatitis C - Virämie gestattet. Er gewährleistet auch dann eine hochempfindliche, spezifische Detektion und Diagnostik, wenn herkömmliche Methoden ungeeignet sind, so zum Beispiel im frühen Krankheitsstadium, wenn der infizierte Patient noch anti-HCV negativ ist sowie nach passivem Antikörper-Transfer, zum Beispiel bei Neugeborenen.

Zur Durchführung des qualitativen Tests wird die virale HCV-RNS zunächst aus 200 µl

Plasma oder Serum während der manuellen Aufreinigung freigesetzt. In der anschließenden automatischen Bearbeitung der Probe durch COBAS<sup>®</sup> AMPLICOR<sup>®</sup> Instrument erfolgt die Reverse Transkription, Amplifikation der komplementären DNS (cDNS) und abschließend deren Detektion. Die Nachweisgrenze des Tests liegt bei 50 IU/ml für Plasmaproben beziehungsweise bei 60 IU/ml für Serum, jeweils bei einer Spezifität von über 99,99 %. Bei positiven Proben kann nach dem COBAS<sup>®</sup> AMPLICOR<sup>®</sup> HCV Test die Genotypisierung mit dem LINEAR ARRAY HCV Genotyping Test erfolgen. Die von Roche entwickelte AmpErase<sup>®</sup> schützt vor Kontaminationen mit Amplifikaten aus vorhergegangenen PCRs. Bevor die eigentliche PCR startet, werden derartige DNS-Amplifikate spezifisch abgebaut, da sie Desoxy-Uracil enthalten.

#### **2.4. Statistische Analyse**

Die statistische Analyse erfolgte deskriptiv, um die klinische Routine der Ärzte widerzuspiegeln. Alle erhobenen statistischen Daten (Mittelwert, Median, Standardabweichung, 25.Perzentile, 75. Perzentile, Minimum, Maximum, Anzahl der Werte), Frequenzen und Proportionen wurden ausgewertet.

Univariable und multivariable statistische Regressionsanalysen wurden erhoben, um die unabhängigen bzw. abhängigen Faktoren zu belegen.

Alle Variablen, die in der univariablen Analyse einen Wert von  $P < 0,1$  erreichten, wurden in der multivariablen Analyse auf Signifikanz untersucht.

Der Mittelwert wurde berechnet als Quotient der Summe aller beobachteten Werte und der Anzahl aller zu untersuchender Werte. Die mathematische Grundlage der Berechnung ergibt sich aus:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Alle Rohdaten wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS<sup>®</sup> (Version SPSS<sup>®</sup> 12.0.2), der Testimate Version 6.4.27, der Matched Version 1.1 (SPSS<sup>®</sup> Inc., Chicago, IL, USA) sowie dem Statistikprogramm R ausgewertet. Die Tabellen und Grafiken wurden mit Open Office erstellt.

## 2.5. Matched Pairs

Die Gesamtheit der Patienten wurde unterteilt in eine ITT-Population (Patienten, die mindestens einmal mit einem pegylierten Interferon behandelt wurden und von denen eine HCV-RNA Befunddokumentation bei Beginn vorlag), eine PP-Population (nur Patienten, die mindestens einmal mit einem pegylierten Interferon behandelt wurden und von denen eine HCV-RNA Befunddokumentation bei Beginn und bei Ende der Beobachtung vorlag) sowie eine Gruppe aus Patientenpaaren der PP-Population, die sogenannten Matched-Pairs PP. Die Matched-Pairs PP erfüllten folgende Kriterien:

- ▲ Altersunterschied < 10 Jahre
- ▲ Gleicher HCV-Genotyp (nur Hauttyp)
- ▲ Gleiche Viruslastkategorie: LVL oder HVL (Cut-off: <400.000 IU/ml)
- ▲ BMI-Abweichung < 2 kg/m<sup>2</sup>
- ▲ Gleiche Anamnese der Hepatitis C incl. der Unterkategorien Monotherapie, IFN-RBV-Kombinationstherapie, PEG-RBV-Kombinationstherapie, virologische Nonresponse und nicht adäquate Vortherapie
- ▲ Gleiche Kriterien bezüglich Substitution
- ▲ Gleiche Kriterien bezüglich HIV-Koinfektion

Die verschiedenen Populationen wurden dann weiter unterteilt in Kohorten, die entweder mit Ribavirin und Peginterferon-α2a (Pegasys) oder Ribavirin und Peginterferon-α2b

(Pegintron) behandelt wurden.

Auf der Basis, Vergleichsmöglichkeiten der unterschiedlichen Kohorten und der Matched Pairs zu schaffen und Einflussfaktoren zu definieren, erfolgte zunächst eine Baseline-Untersuchung, bei der neben Geschlecht, Alter, Gewicht, BMI und Infektionsdauer auch Parameter wie Viruslast, Histologie und Begleiterkrankungen festgehalten wurden. Im Verlauf der Studie gingen dann auch verschiedene Laborparameter, die Ko-Medikationen, die Behandlungsdauer, die Dosen, die Entwicklung der Viruslast sowie die Verträglichkeit in die Auswertung mit ein.

## **2.6. Labormethoden**

Die Untersuchungen der klinischen Chemie erfolgten lokal am Institut für klinische Chemie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck oder im Bioscientia Labor von Dr. von Freich, Großmoorbogen 25, 21079 Hamburg.

Die Bestimmung der HCV-RNA fand im Institut für Mikrobiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck sowie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie u. Hygiene, Martinistraße 52, 20251 Hamburg statt.

### **3. Ergebnisse**

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Therapiemöglichkeit einer Hepatitis C Erkrankung unter den normalen Bedingungen des klinischen Alltags. Hierbei wurde auf die Daten zweier Zentren der PRACTICE-Studie zurückgegriffen, die 202 Patienten umfassen. Diese Daten werden dann im Teilabschnitt „Diskussion“ mit Ergebnissen diverser publizierter randomisierter Studien verglichen. Abschließend soll eine Aussage getroffen werden, ob die Therapieerfolge unter klinischen Alltagsbedingungen mit denen randomisierter Studien unter vermeintlichen Optimalbedingungen gleichzusetzen sind, bzw., ob Vor- oder Nachteile eines Behandlungsmodells bestehen.

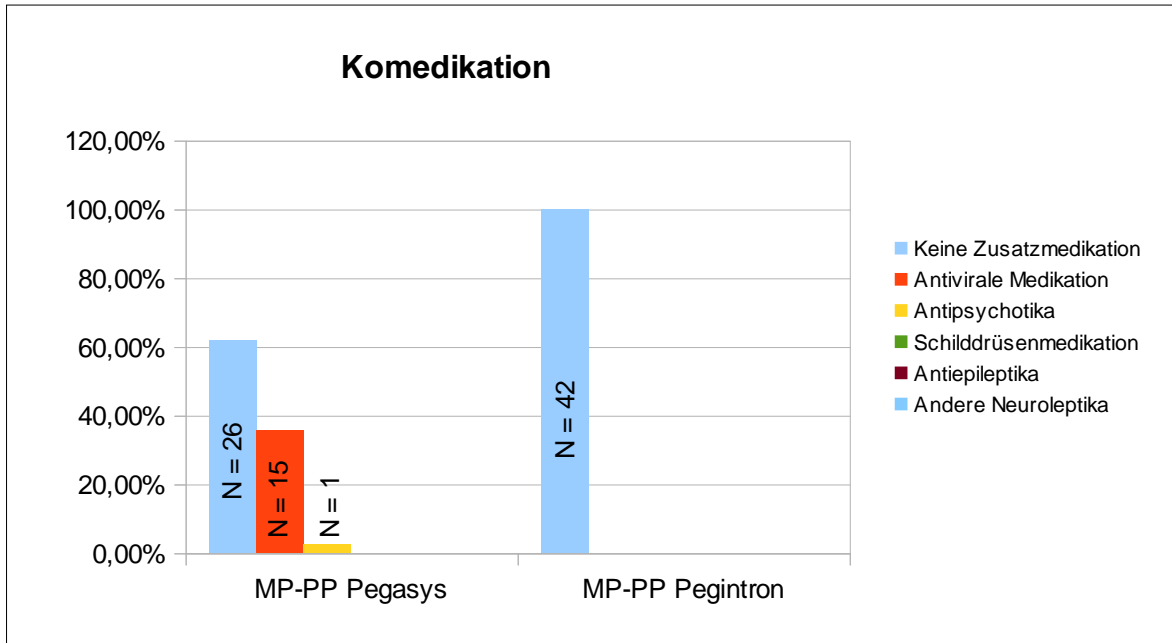
#### **3.1. Komedikation**

Die Begleitmedikation der unterschiedlichen Gruppen zeigte signifikante Unterschiede. Untersucht wurde die zusätzliche Einnahme von Antiinfektiva, Antiepileptica, Psychopharmaka, Thyreostatika und anderen auf das Nervensystem wirkenden Substanzen.

Keine Begleitmedikation benötigten in der Pegasys ITT-Population 57,89 % der Patienten und in der Pegasys PP-Population 57,14%, wohingegen in beiden Pegintron Populationen keine weitere Medikation eingenommen wurde. Auch bei den Matched-Pairs lag der Anteil der Patienten ohne Begleitmedikation bei 61,90 % in der Pegasys Kohorte; bei der Pegintron Kohorte waren es 100 %.

Vorreiter in den beiden Pegasys Populationen war die Verwendung von Antiinfektiva (33,33 % in der ITT-Gruppe, 33,93 % in der PP-Gruppe und 35,71 % bei den Matched Pairs), vor den Psychopharmaka (3,51 % in der ITT-Gruppe, 3,57 % in der PP-Gruppe und 2,38 % bei den Matched Pairs) und den Thyreostatika, Antiepileptica sowie anderen, auf das Nervensystem wirkenden Substanzen (alle mit Werten in der ITT-Gruppe von 1,75 %, in der PP-Gruppe von 1,79 % und bei .

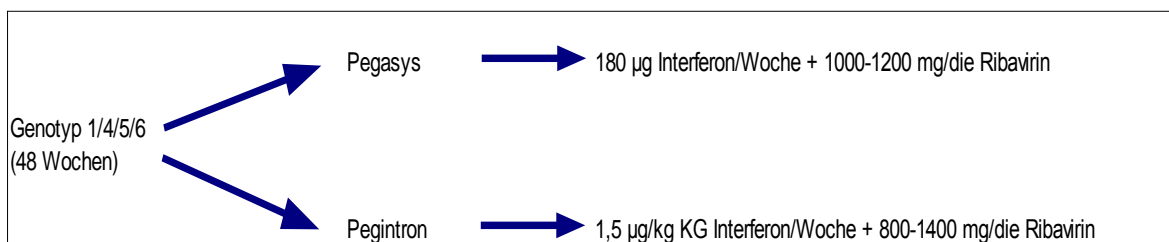
den Matched Pairs 0,00 %)

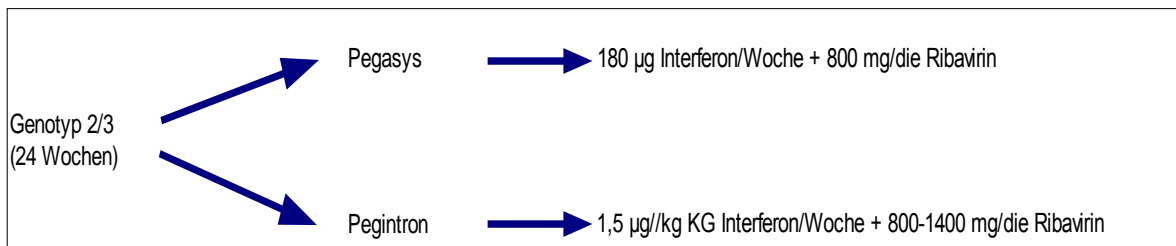


Grafik 2: Komedikation zu Therapiebeginn

### 3.2. Dosis

Die Betrachtung der benötigten verabreichten Dosen zielte auf den Vergleich der unterschiedlichen Pegasys bzw. Pegintron Kohorten sowie auf Unterschiede zwischen den jeweiligen Genotypen ab. Untersucht wurden die kategorisierte kumulierte Interferondosis und die kategorisierte kumulierte Ribavirindosis für Patienten auf der Basis des folgenden Dosierungsschemas, das den Richtlinien der Behandlung der chronischen Hepatitis C Erkrankung entnommen wurde [20, 66, 83, 97]:





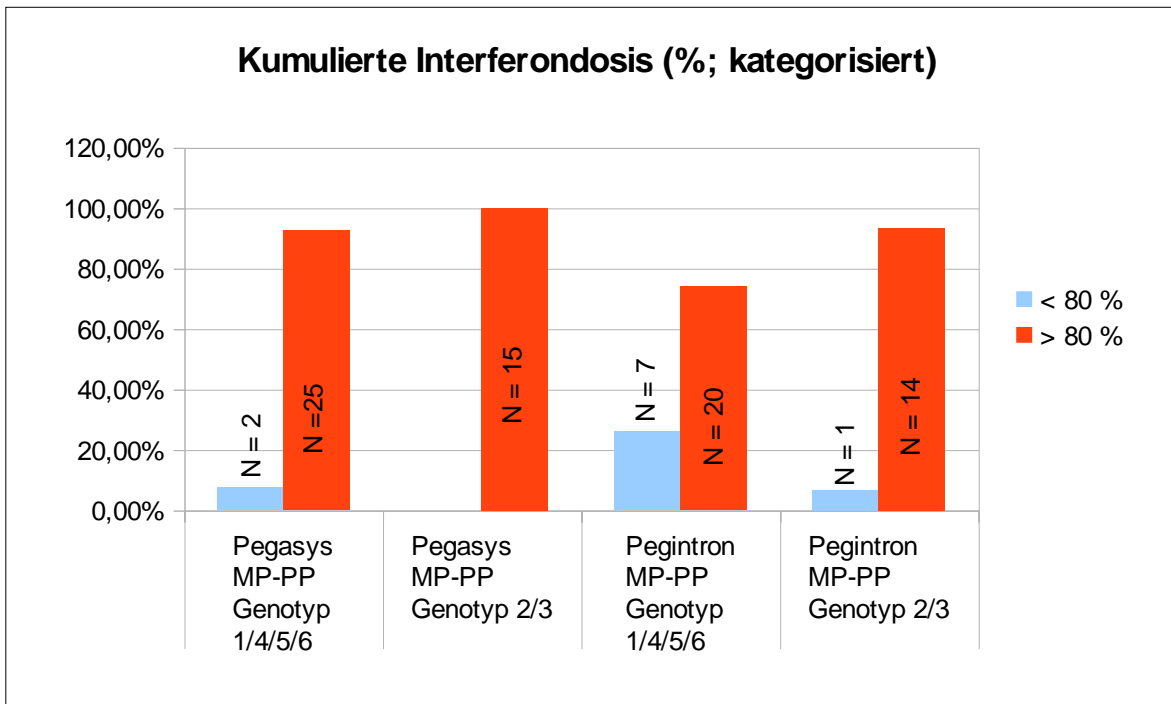
Grafik 3: Dosierungsschema

Beim Vergleich der kumulierten Ribavirindosis zeigte sich in der ITT-Gruppe der Pegasys Kohorte beim Genotyp 1/4/5/6, dass die Patienten im Mittel mit 89,53 % (in der PP Gruppe 89,73 %) der Dosis auskamen, während in der Pegintron Kohorte der gleichen Gruppe 100,49 % (in der PP-Gruppe ebenso) der kumulierten Ribavirindosis benötigt wurden. Bei den Matched Pairs betrug der Wert in der Pegasys Kohorte 89,97 %, in der Pegintron Kohorte 99,55 %.

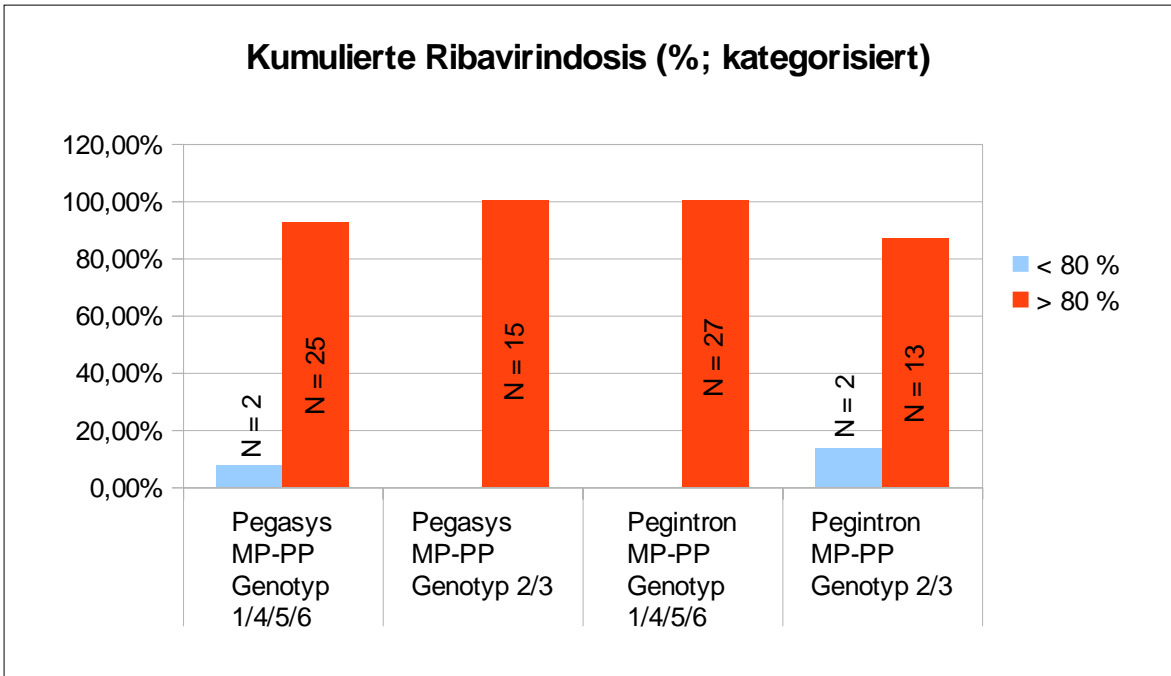
Betrachtet man die Daten beim Genotyp 2/3, so zeigt sich, dass in der Pegasys Kohorte der ITT-Gruppe 105,14 % (in der PP-Gruppe auch) der kumulierten Ribavirin Dosis benötigt wurden; in der Pegintron Kohorte lag der Wert der ITT-Gruppe bei 90,51 % (in der PP-Gruppe auch). Bei den Matched Pairs betrug der Wert in der Pegasys Kohorte 105,22 %, in der Pegintron Kohorte 88,74%.

Beim Vergleich der kumulierten Interferondosis zeigte sich in der ITT-Gruppe der Pegasys Kohorte beim Genotyp 1/4/5/6, dass die Patienten im Mittel mit 98,14 % (in der PP Gruppe 98,15 %) der Dosis auskamen, während in der Pegintron Kohorte der ITT-Gruppe 87,61% (in der PP-Gruppe ebenso) der kumulierten Interferondosis benötigt wurden. Bei den Matched Pairs betrug der Wert in der Pegasys Kohorte 98,26%, in der Pegintron Kohorte 93,68 %.

Betrachtet man die Daten beim Genotyp 2/3, so zeigt sich, dass in der Pegasys Kohorte der ITT-Gruppe 103,65 % (in der PP-Gruppe auch) der kumulierten Interferondosis benötigt wurden; in der Pegintron Kohorte lag der Wert der ITT-Gruppe bei 96,24 % (in der PP-Gruppe auch). Bei den Matched Pairs betrug der Wert in der Pegasys Kohorte 104,44 %, in der Pegintron Kohorte 93,46 %.



Grafik 4: Kumulierte Interferondosis (%; kategorisiert)



Grafik 5: Kumulierte Ribavirindosis (%; kategorisiert)

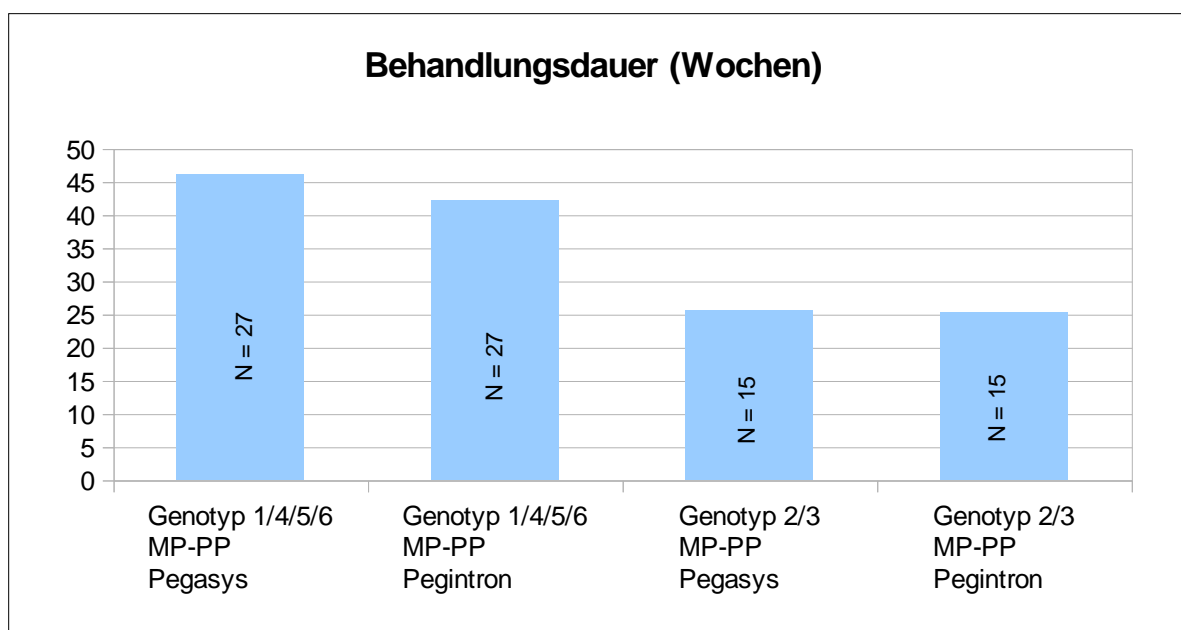
### 3.3. Behandlungsdauer



Die vorgesehene Behandlungsdauer im kombinierten Therapieschema Interferon/Ribavirin liegt bei einer Hepatitis C Erkrankung der Genotypen 1/4/5/6 bei 48 Wochen, bei Patienten mit dem Genotyp 2/3 bei 24 Wochen.

Bei der Pegasys Kohorte der ITT- und PP-Population mit den Genotypen 1/4/5/6 ergaben sich durchschnittliche Behandlungsdauern von 44,4 Wochen (ITT), 44,3 Wochen (PP) und 46,14 Wochen (Matched Pairs) sowie verhältnismäßig hohe Standardabweichungen mit Werten von 8,78 (ITT), 8,9 (PP) und 4,99 (Matched Pairs). Die Behandlungsdauer der Patienten mit den Genotypen 2/3 lag im Mittel bei 25,33 Wochen mit einer kleinen Standardabweichung von 1,17 (Matched Pairs 25,52 Wochen,  $\pm 1,39$ ).

Die Pegintron Kohorte der ITT- und PP-Population mit den Genotypen 1/4/5/6 wies eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 39,7 Wochen mit einer Standardabweichung von 12,23 auf (Matched Pairs 42,13,  $\pm 10,34$ ). Die Behandlungsdauer der Patienten mit den Genotypen 2/3 betrug 25,45 Wochen; die Standardabweichung war gering und lag bei nur 0,89 (Matched Pairs 25,25 Wochen,  $\pm 1,25$ ).



Grafik 6: Mittlere Behandlungsdauer (Wochen)

### **3.4. Labordaten**

Die Auswertung der Labordaten bezieht sich auf Veränderungen der Ausgangswerte bis hin zur 24. Woche der Nachbeobachtung.

Untersucht wurden das Hämoglobin, die Thrombozyten, die Leukozyten, die Neutrophilen, die Leberwerte GOT, GPT und  $\gamma$ -GT, Kreatinin, Glucose, das Gesamt-Bilirubin und der Schilddrüsenwert TSH basal.

Die Daten hierzu befinden sich im Anhang.

### **3.5. Verträglichkeit**

Die Betrachtung der Untersuchungen zur Verträglichkeit der unterschiedlichen Interferone Pegasys (Interferon  $\alpha$ 2-a) und PegINTRON (Interferon  $\alpha$ 2-b) bezieht sich zum einen auf eine Verlaufskontrolle aller klinischen Symptome im Gesamtzeitraum der Studie (Eingangsuntersuchung, bis zur 12. Woche, > 12. Woche, Gesamtzeitraum und 24. Woche der Nachbeobachtung), zum anderen auf eine differenzierte Untersuchung einzelner Symptome, die in einem nachgewiesenen Kausalzusammenhang mit der Medikamenteneinnahme stehen.

#### **3.5.1. Klinische Verträglichkeit gesamt**

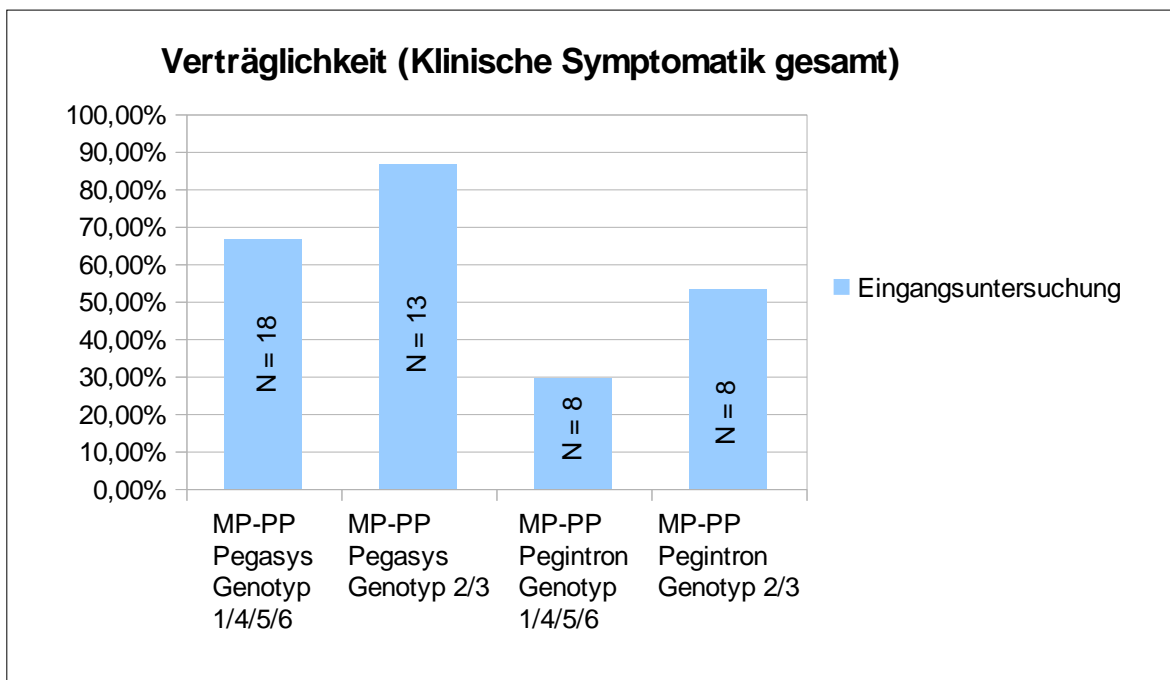
Die Untersuchung der klinischen Verträglichkeit zeigt signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Genotypen sowie auch zwischen den beiden Kohorten Pegasys und PegINTRON:

Bei der Pegasys Kohorte der ITT- und PP-Population mit den Genotypen 1/4/5/6 gaben bei der Eingangsuntersuchung 69,7 % (ITT), 71,88 % (PP) und 66,67 % (Matched Pairs) der Patienten an, unter klinischen Symptomen zu leiden. Im weiteren Verlauf nahmen diese Werte bis zur 12. Woche auf 48,8 % (ITT), 46,88 % (PP) bzw. 48,15 % (Matched Pairs) ab, nach der 12. Woche lagen sie dann bei 46,67 % (ITT), 48,28 % (PP) bzw. 50,00 % (Matched Pairs). In der Woche 24 der Nachbeobachtung klagten noch 15,63 % (Matched Pairs 14,81 %) über das Bestehen klinischer Symptome.

Vergleichend zeigten sich bei den Genotypen 2/3 vor allem zu Beginn hohe Zahlen betroffener Patienten, die jedoch im Verlauf deutlich sanken. So gaben hier in der Eingangsuntersuchung 87,5 % (Matched Pairs 86,67 %) der Patienten an, unter klinischen Symptomen zu leiden; bis zur 12. Woche waren es noch immer 70,83 % (Matched Pairs 80,00 %). Während des Zeitraums der 12. Woche bis zum Behandlungsende sank die Zahl der Betroffenen jedoch auf 8,33 % (Matched Pairs 13,33 %) und in Woche 24 der Nachbeobachtung klagten nur noch 4,17 % (Matched Pairs 0,00 %) der Patienten über Symptome.

Im Gegensatz hierzu ist die Pegintron Kohorte zu betrachten: Hier ergeben sich in der ITT- und der PP-Population der Genotypen 1/4/5/6 in der Eingangsuntersuchung Werte von 41,25 % (Matched Pairs 29,63 %), bis zur Woche 12 sank die Zahl auf 31,25 % (Matched Pairs 18,52 %), nach der 12. Woche waren nur noch 2,82 % (Matched Pairs 0,00 %) betroffen; in Woche 24 der Nachbeobachtung zeigte sich ein geringer Anstieg auf 3,75 % (Matched Pairs 0,00 %).

Bei den Genotypen 2/3 gaben bei der Eingangsuntersuchung 53,85 % (Matched Pairs 53,33 %) der Patienten klinische Symptome an, bis zur 12. Woche waren es nur noch 43,08 % (Matched Pairs 46,67 %); nach der 12. Woche bis zum Behandlungsende sank die Zahl Betroffener dann auf 4,62 % (Matched Pairs 0,00 %) und auf einen Wert von 1,54 % (Matched Pairs 0,00 %) in Woche 24 der Nachbeobachtung.



Grafik 7: Verträglichkeit innerhalb der Matched Pairs

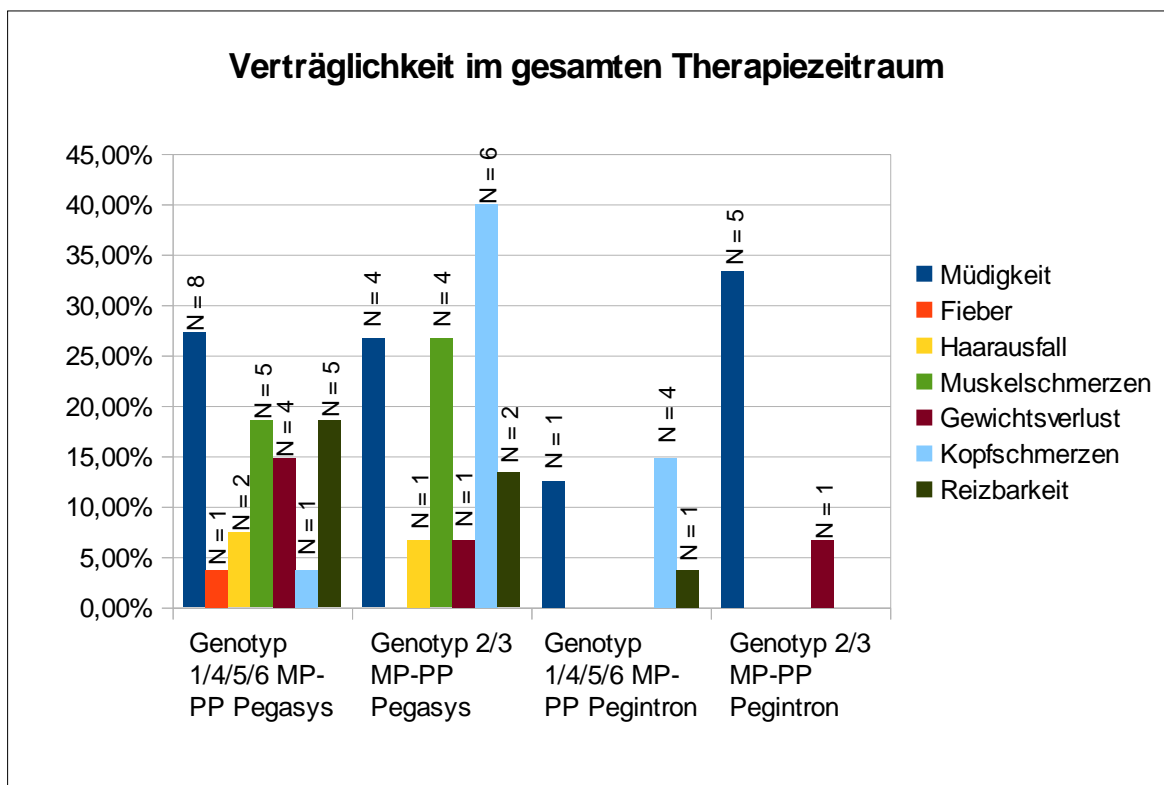
### 3.5.2. Klinische Symptome

Die Auswertung der klinischen Begleitsymptome ergab bei einigen Patienten ein erhöhtes Auftreten von Müdigkeit, Fieber, Haarausfall, Muskelschmerzen, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen oder Reizbarkeit.

In der Pegasys Kohorte der Matched Pairs mit dem Genotyp 1/4/5/6 ergab sich eine Häufung von Fällen mit Muskelschmerzen, Müdigkeit, erhöhter Reizbarkeit und Gewichtsverlust; die Pegasys Kohorte der Matched Pairs mit dem Genotyp 2/3 hingegen gab v.a. Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Müdigkeit an.

In der Pegintron Kohorte zeigten sich insgesamt weniger Fälle klinischer Symptome: so gaben bei den Matched Pairs der Pegasys Kohorte mit dem Genotyp 1/4/5/6 nur vereinzelte Patienten an, unter Müdigkeit, Muskelschmerzen oder erhöhter Reizbarkeit zu leiden. Die Matched-Pairs mit dem Genotyp 2/3

beklagten häufig Müdigkeit. Eine Gewichtsabnahme trat in wenigen Fällen auf.



Grafik 8: Verträglichkeit im gesamten Therapiezeitraum

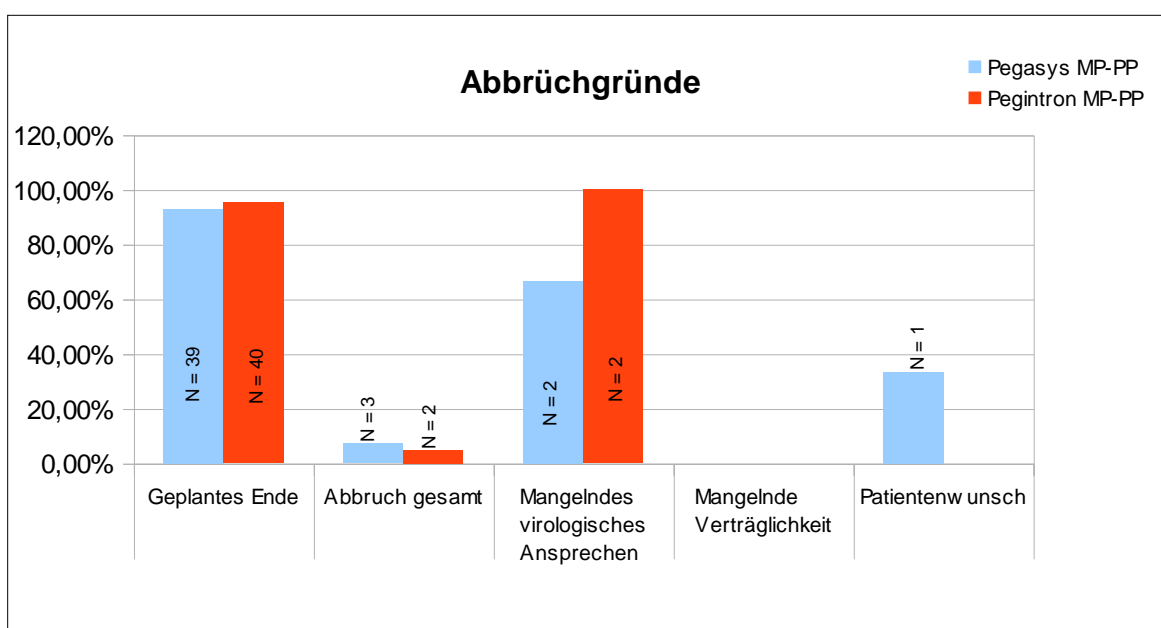
### 3.6. Ende der Behandlung

Die Untersuchung der Patientendaten in Bezug auf die Anzahl der Patienten, deren Behandlungsende geplant verlief, derjenigen, welche die Therapie vorzeitig beendeten und auch die möglichen Gründe eines Abbruchs, werden im Folgenden erläutert. Die Anzahl der Patienten, deren Behandlung geplant beendet wurde, schwankt nur geringfügig zwischen den Kohorten und zwischen den Gruppen: so vollzogen in der Pegasys Kohorte 91,23 % der ITT-Gruppe und 91,07 % der PP-Gruppe ein geplantes Therapieende, in der Pegintron Kohorte waren es 91,03 % in beiden Gruppen. Die Anzahl der Matched Pairs in der Pegasys Kohorte lag mit 92,86 % und in der Pegintron Kohorte mit 95,24 % noch über den genannten Werten.

Ein vorzeitiger Abbruch der Behandlung erfolgte in der Pegasys Kohorte bei 8,77 % der ITT-Gruppe, 8,93 % der PP-Gruppe und 7,14 % der Matched Pairs; in der Pegintron-Kohorte lagen diese Werte in beiden Gruppen bei 9,66 % und bei den Matched Pairs bei nur 4,76 %.

Hauptgrund für einen Therapieabbruch stellte ein mangelndes virologisches Ansprechen dar, welches in der Pegasys Kohorte bei 80,00 % in beiden Gruppen (bei den Matched Pairs 66,67 %) und in der Pegintron Kohorte sogar bei 100 % in allen Gruppen der Fall war.

Mangelnde Verträglichkeit konnte nur bei der Pegintron Kohorte mit 15,38 % in den ITT- und PP-Gruppen festgestellt werden; ein Therapieabbruch auf Patientenwunsch erfolgte hingegen einzig in 20 % der Fälle in der Pegasys Kohorte der ITT- und PP-Gruppen (bei den Matched Pairs in 33,33 % der Fälle).



Grafik 9: Abbruchgründe

### 3.7. Virologisches Ansprechen

Die Ergebnisse des virologischen Ansprechens unterteilen sich in ein „Rapid Virological Response“ in Woche 4, ein „Early Virological Response“ in Woche 12, ein „End of Treatment Response“ und ein „Sustained Virological Response“.

### **3.7.1. Rapid Virological Response (RVR)**

Die Definition einer positiven „Rapid Virological Response“ sieht ein qualitatives negatives HCV-PCR Ergebnis und/oder eine Viruslast  $< 50$  IU/ml in Woche 4 der Behandlung vor.

Da die Anzahl des Patientenkollektivs bei dieser Untersuchung nur sehr gering war, scheint die Aussagekraft fraglich.

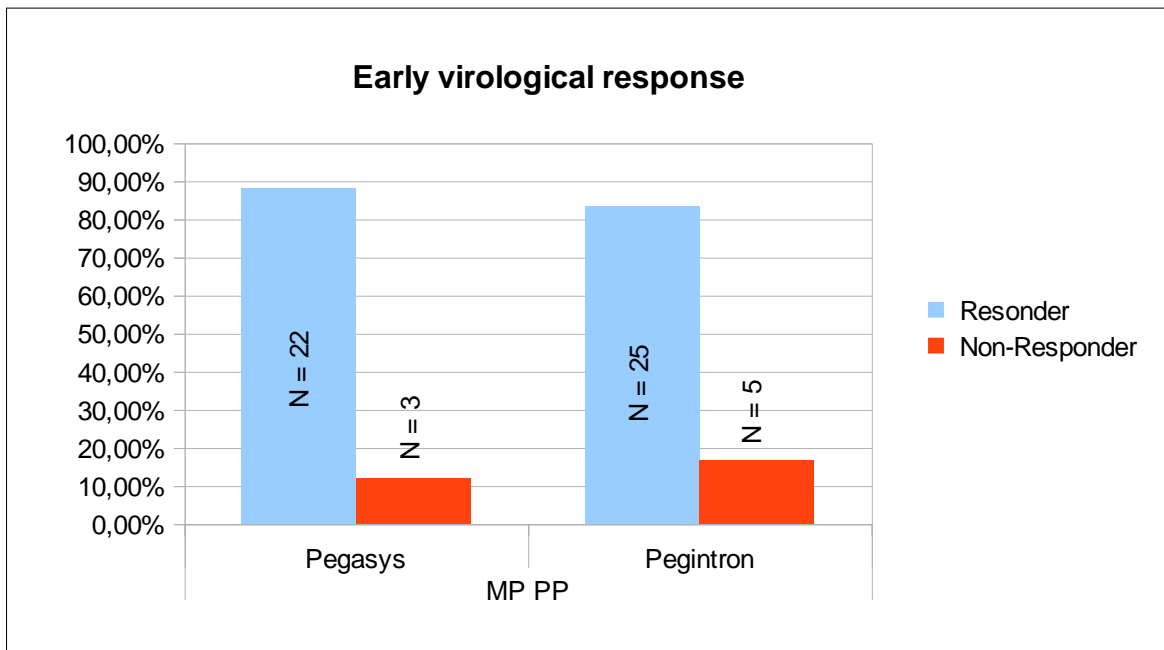
In der Pegasys Kohorte beider Gruppen zeigten sich zu diesem Zeitpunkt keine Responder; ein Non-Responder trat hier auf. Die Pegintron-Kohorte wies 6 Patienten als Responder und keinen Non-Responder nach.

### **3.7.2. Early Virological Response (EVR)**

Die Definition der „Early Virological Response“ sieht ein qualitatives negatives HCV-PCR Ergebnis und/oder einen Abfall der Viruslast um  $> 2$  log-Stufen und/oder eine Viruslast  $< 50$  IU/ml vor.

Bei dieser Follow-up- Untersuchung nahmen aus der Pegasys Kohorte 31 Patienten aus der ITT-Gruppe und 30 Patienten aus der PP-Gruppe teil; in der Pegintron Kohorte waren es in beiden Gruppen 94. Die folgenden Prozentzahlen beziehen sich nur auf dieses verkleinerte Kollektiv.

Die Zahl der Responder lag hier in der Pegasys Kohorte der ITT-Gruppe bei 80,65 %, in der PP-Gruppe bei 80,00 % und bei den Matched Pairs bei 88,00 %. Die Pegintron Kohorte zeigte ähnliche Werte mit 77,66 % Respondern in beiden Gruppen (Matched Pairs 83,33 %). Die Zahlen der Matched Pairs lagen bei 88 % (Pegasys) und 83,33 % (Pegintron).



Grafik 10: Early virological response

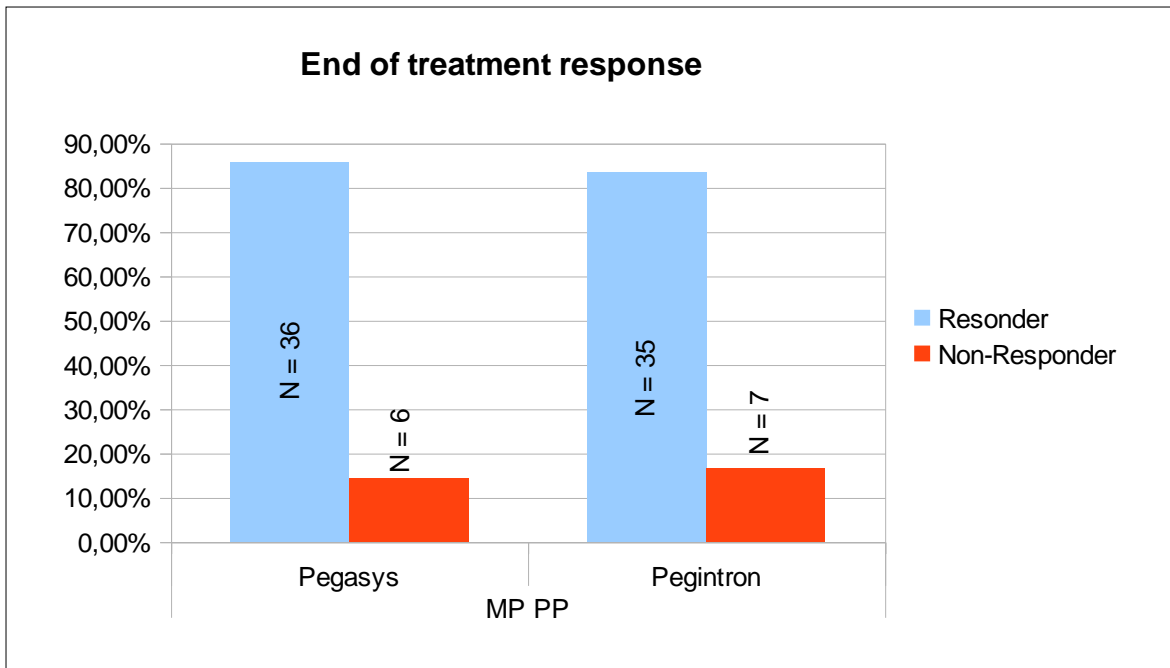
### 3.7.3. End of treatment Response (EOT)

Die Definition der „End of Treatment Response“ sieht ein qualitatives negatives HCV-PCR Ergebnis und/oder eines unter der Nachweisgrenze und/oder < 50 IU/ml vor.

Bei dieser Follow-up Untersuchung nahm das gesamte Patientenkollektiv teil.

In der Pegasys Kohorte ergab sich in der ITT-Gruppe eine Responderzahl von 84,21 %, in der PP-Gruppe waren es 83,93 %. Die Pegintron Kohorte zeigte Werte von 81,38 % in beiden Gruppen. Die Zahlen der Matched Pairs lagen noch höher bei 85,71 % (Pegasys) und 83,33 % (Pegintron).





Grafik 11: End of treatment response

#### 3.7.4. Sustained Virological Response (SVR)

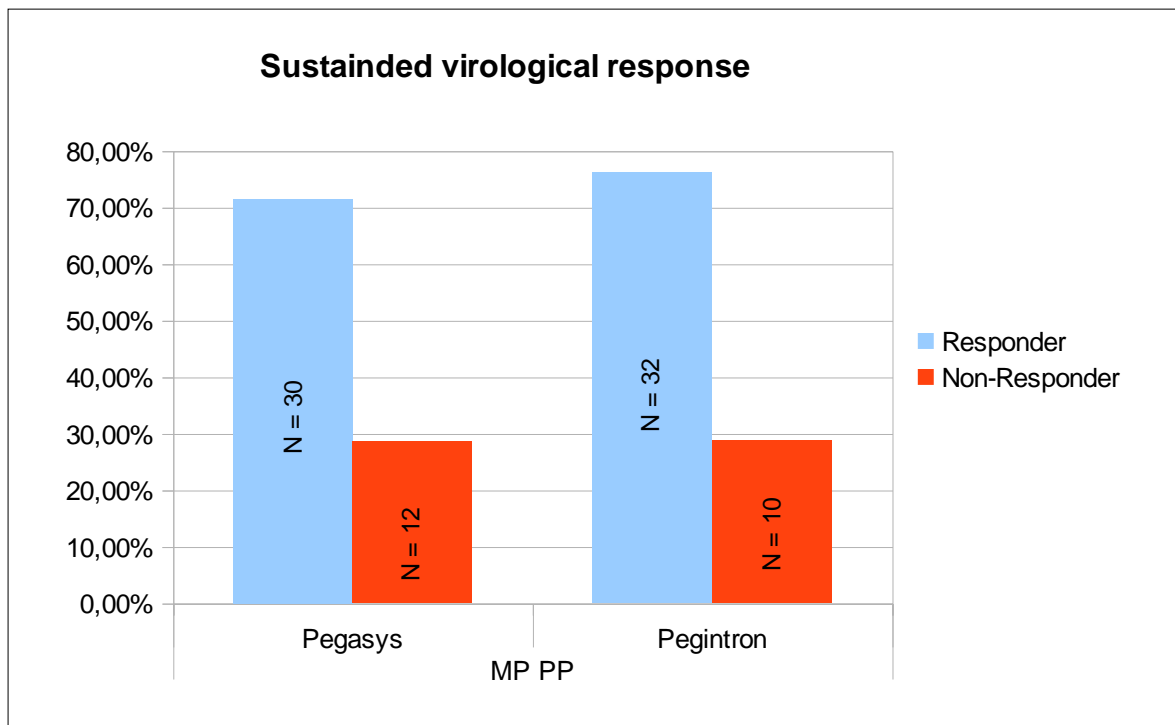
Die Definition der „Sustained Virological Response“ sieht ein qualitatives negatives HCV-PCR Ergebnis und/oder eines unter der Nachweisgrenze und/oder < 50 IU/ml vor [70].

Bei dieser Follow-up Untersuchung nahm das gesamte Patientenkollektiv teil; ein Patient aus der ITT-Gruppe der Pegasys Kohorte konnte nur noch einer Patient-lost-to-follow-up Gruppe zugeordnet werden.

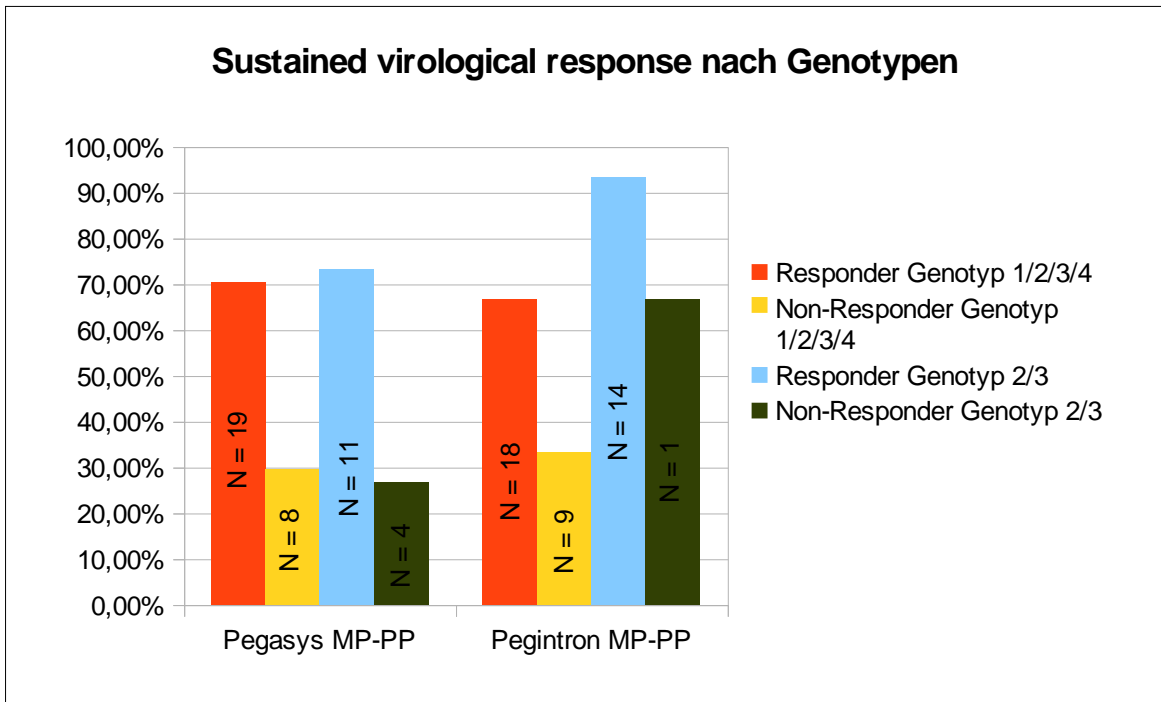
Die Werte der Responder in der Pegasys Kohorte der ITT-Gruppe lagen bei 70,18 %, in der PP-Gruppe bei 71,43 %. In der Pegintron-Kohorte ergaben sich Zahlen von 75,86 % in beiden Gruppen. Die Responder bei den Matched Pairs lagen bei 71,43 % (Pegasys) und 76,19 % (Pegintron).

Die genauere Betrachtung der „Sustained Virological Response“ der verschiedenen Genotypen zeigte deutliche Unterschiede: So ergaben sich in der Pegasys Kohorte der ITT-Gruppe mit dem Genotyp 1/4/5/6 Responderzahlen von 66,67 %, beim Genotyp 2/3 waren es 75,00 %; die PP-Gruppe kam auf Werte von 68,75 % beim Genotyp 1/4/5/6 und auf 75,00 % beim Genotyp 2/3.

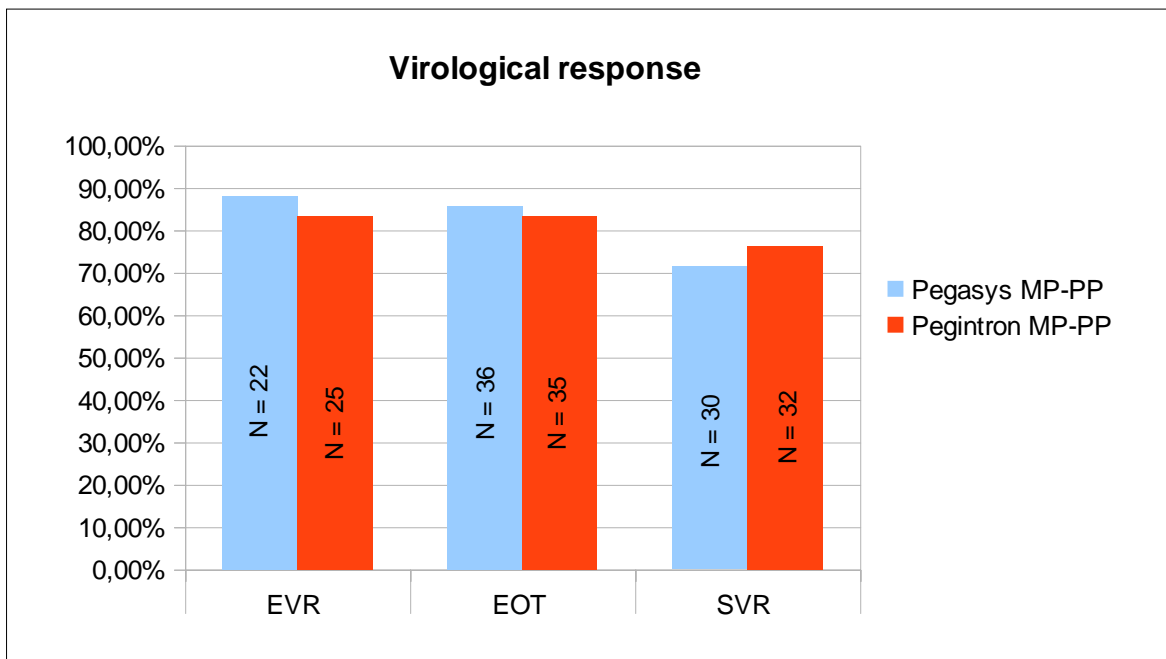
Ein ähnliche Tendenz ergaben auch die Zahlen in der Pegintron Kohorte: die ITT-Gruppe mit dem Genotyp 1/4/5/6 kam auf Werte von 61,25 %, die Patienten mit dem Genotyp 2/3 hingegen auf 93,85 %. Die PP-Gruppe ergab die gleichen Zahlen.



Grafik 12: Sustained virological response



Grafik 13: Sustained virological response nach Genotypen

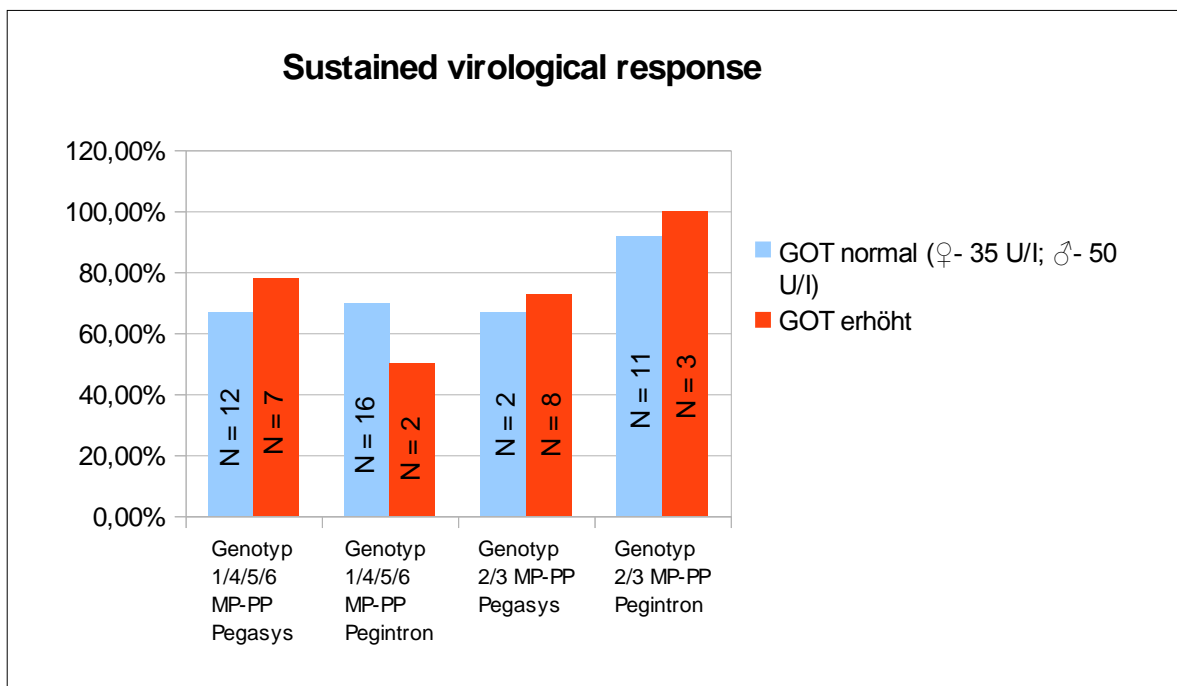


Grafik 14: Virological response im Überblick

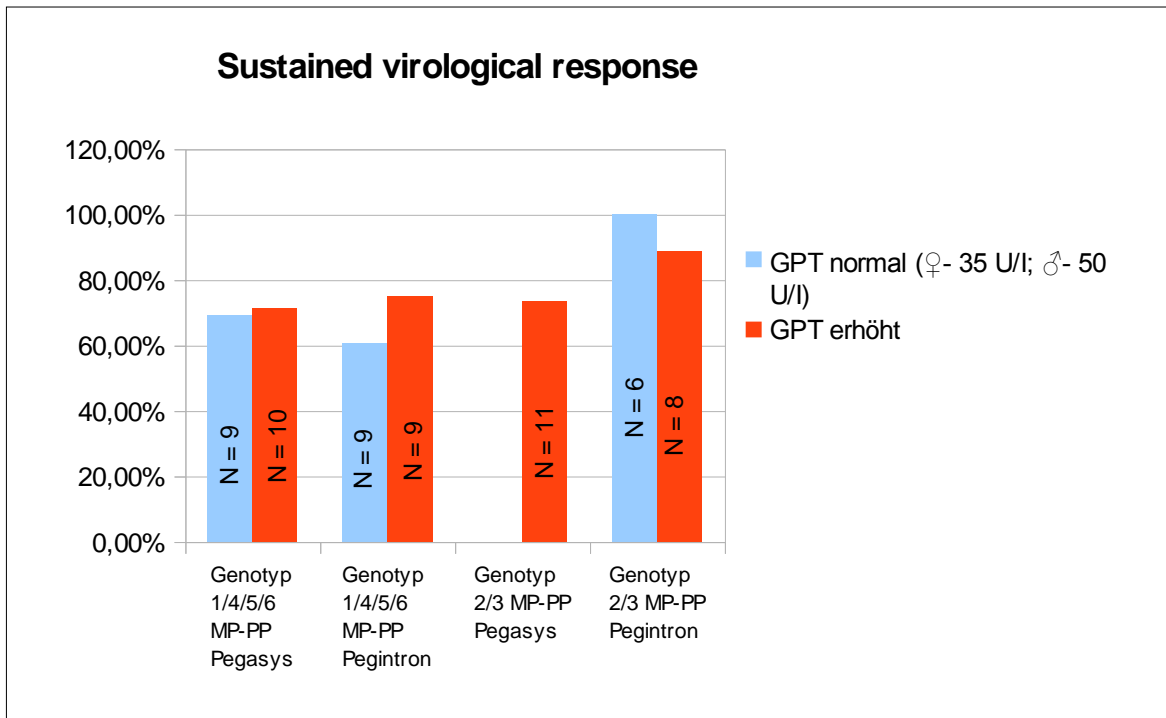
Weiterhin wurde die „Sustained Virological Response“ in Abhängigkeit von der

GPT, der GOT, der  $\gamma$ -GT, dem Serumferritin, dem Alter, dem Körpergewicht, dem BMI, dem Übertragungsweg, möglichen Drogen-/Alkoholabusus und möglicher psychiatrischer Erkrankungen untersucht.

Erhöhte Responderzahlen in der „Sustained Virological Response“ zeigten sich überwiegend bei erhöhtem GPT und erhöhtem GOT.

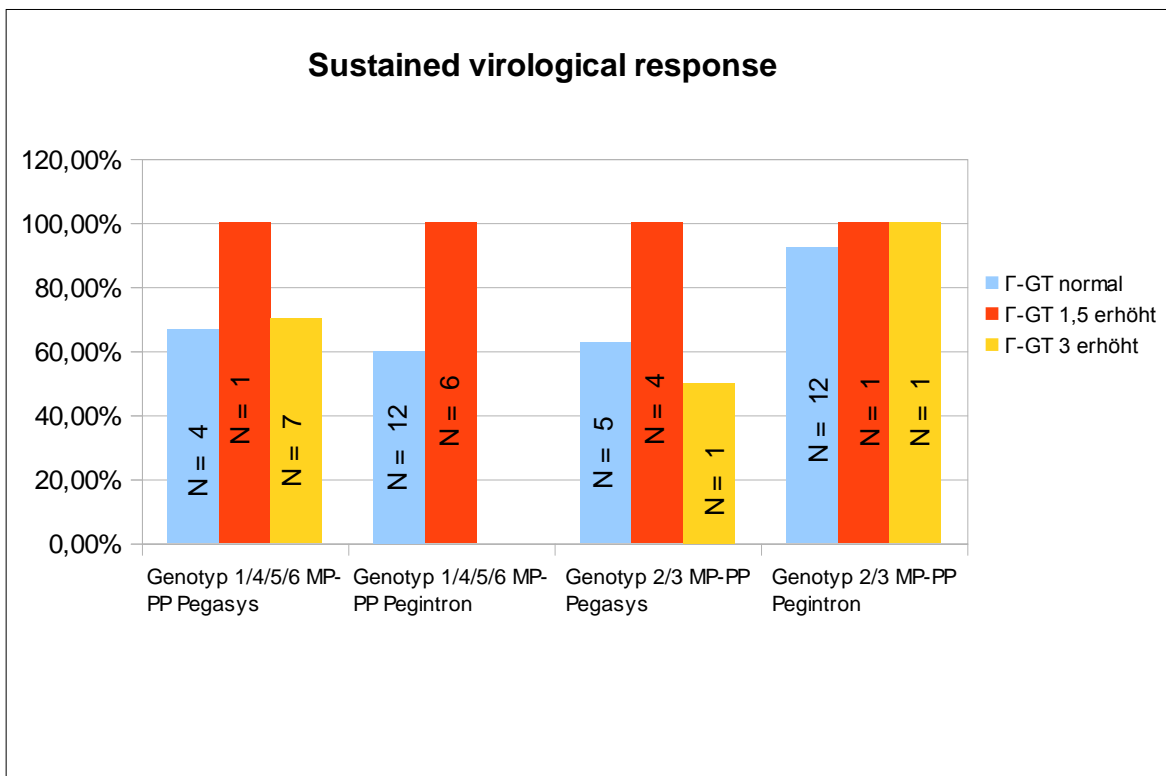


Grafik 15: Sustained virological response nach GOT-Werten

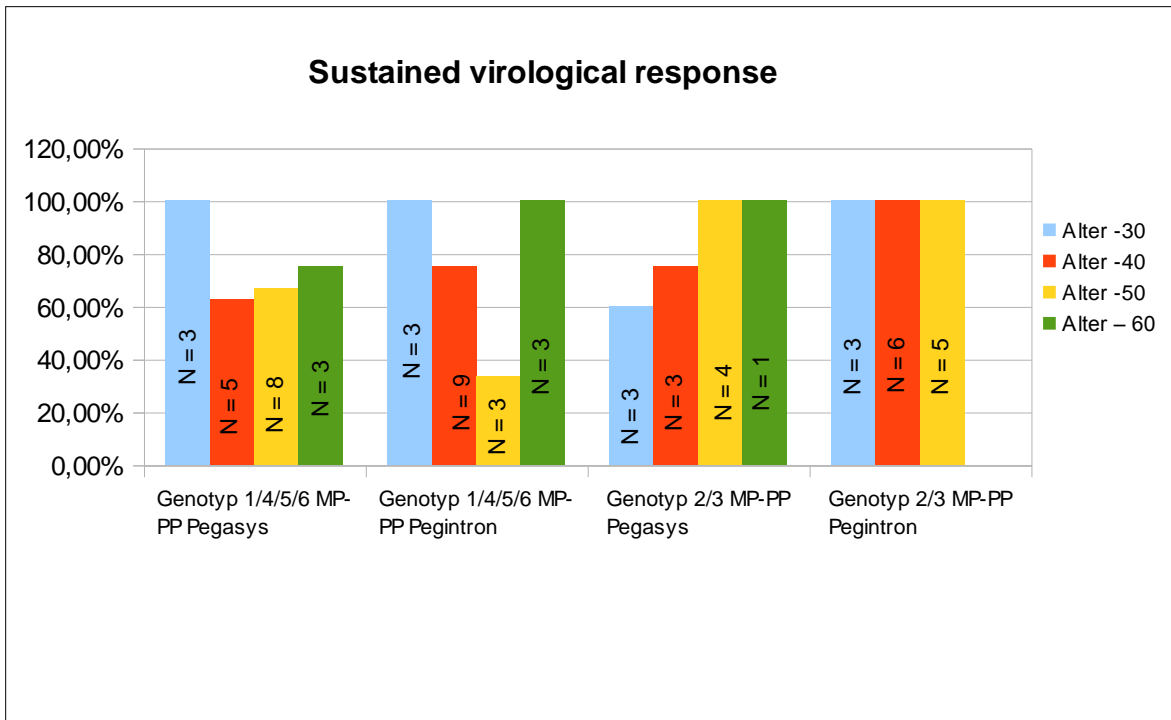


Grafik 16: Sustained virological response nach GPT-Werten

Leicht gesteigerte  $\gamma$ -GT-Werte wirkten sich positiv aus. Die Bedeutung des Alters unterschied sich innerhalb der Gruppen deutlich, so dass hier keine generelle Tendenz festgestellt werden konnte.

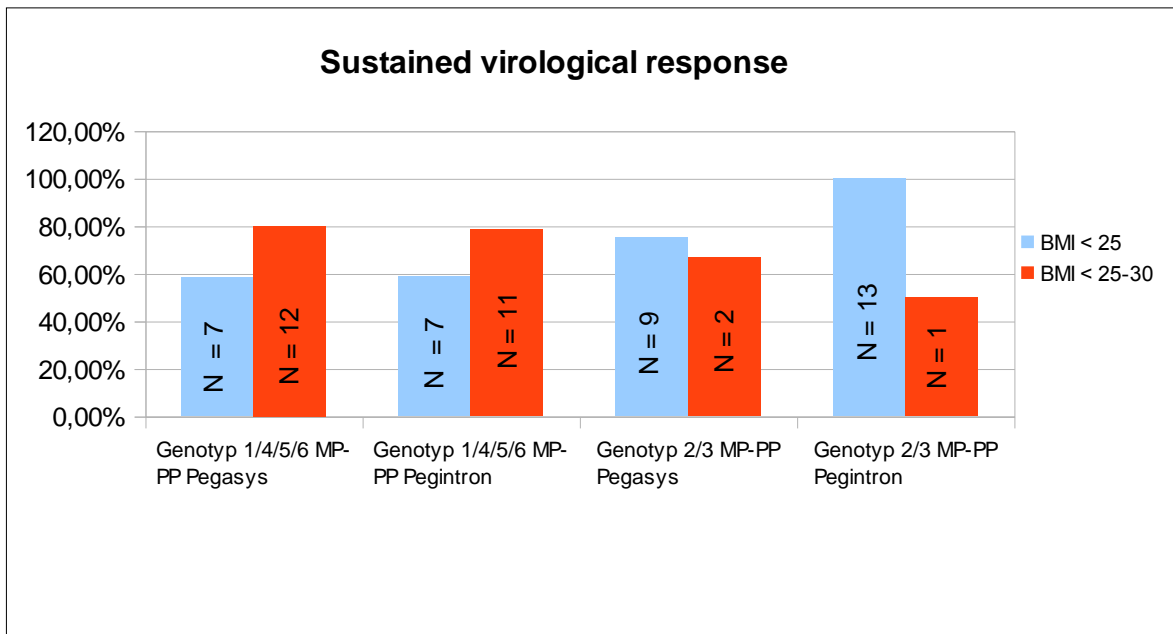


Grafik 17: Sustained virological response nach  $\gamma$ -GT-Werten

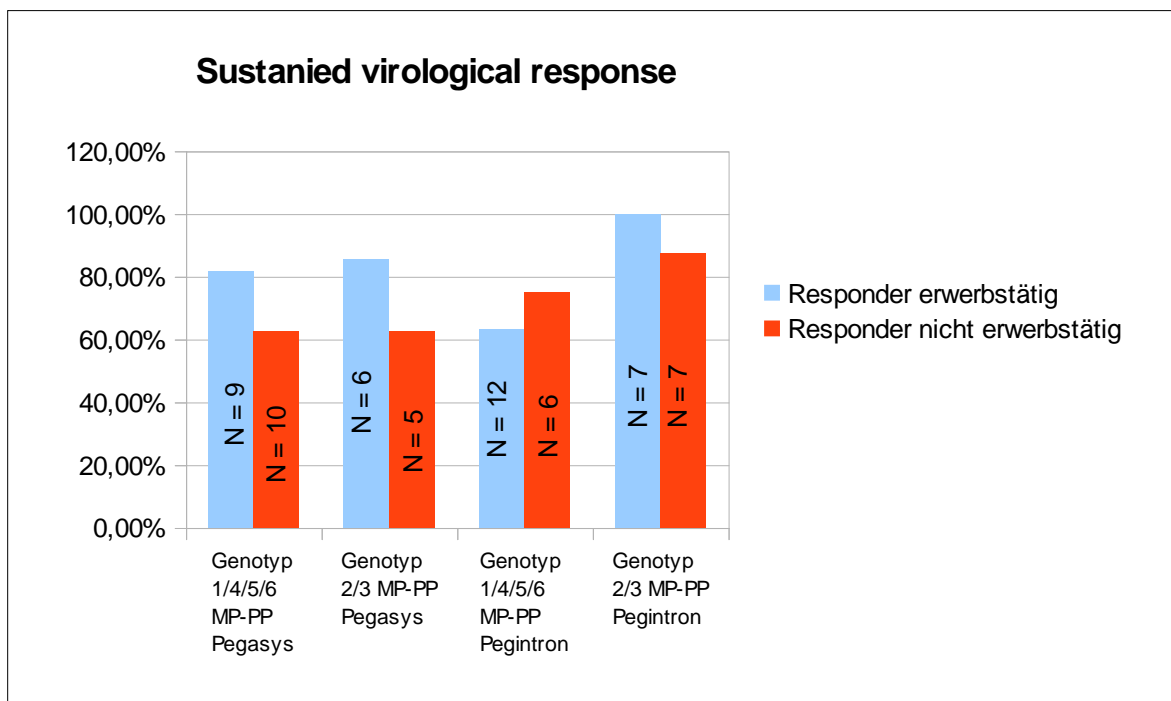


Grafik 18: Sustained virological response nach Alter

Bei der Betrachtung des BMI differierten die Ergebnisse zwischen den Genotypen: Beim Genotyp 1/4/5/6 schien sich ein etwas höherer BMI von 25 bis 30 als positiv zu erweisen, wohingegen beim Genotyp 2/3 eher ein niedrigerer BMI von <25 zu einer Steigerung der SVR führte. Serumferritinwerte > 200 µg/l ergaben stark erhöhte Werte in der Gruppe der Non-Responder. Auch der Berufsstand scheint von Bedeutung. Hier zeigte sich ein überwiegend positives Outcome von erwerbstätigen Patienten gegenüber nicht erwerbstätigen Patienten.



Grafik 19: Sustained virological response nach BMI



Grafik 20: Sustained virological response nach Berufsstand

Alkohol-/Drogenabusus, psychiatrische Krankheiten und die Art des

Übertragungsweges lieferten keine aussagekräftigen Ergebnisse, da die Anzahl des Untersuchungskollektivs hier zu gering war.

#### **4. Diskussion**

Die hier analysierten Daten beziehen sich auf die Kohortenstudie PRACTICE, die über einen Zeitraum von sieben Jahren durchgeführt wurde. Es wurden in der Untersuchung Patienten mit chronisch replikativer Hepatitis C mit pegyliertem Interferon und Ribavirin unter klinischen realen Bedingungen behandelt. Es ergaben sich verschiedene positive und negative Einflussfaktoren, deren Bedeutung im Folgenden näher betrachtet und mit den zuvor erhobenen Daten anderer Studien verglichen werden soll.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob eine Hepatitis C Behandlung unter normalen, alltäglichen klinischen Bedingungen an zwei Schwerpunktzentren der Hepatitis C Behandlung ähnliche Therapieerfolge ermöglicht, wie unter den besonderen Bedingungen von klinischen Studien mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien.



Zunächst ist festzustellen, dass gute SVR-Raten erreicht werden konnten, unabhängig der zusätzlichen Behandlung von Patienten, deren Alter, Gewicht, Begleiterkrankungen und Laborwerten den Ausschluss aus einer klinischen Studie bedeutet hätten. In anderen Studien konnte bereits eine Vielzahl der Faktoren der Baseline-Charakteristika, wie der HCV-Genotyp, die Viruslast, das Alter, der Fibrosegrad, die Leberwerte und die verabreichten Ribavirindosen als beeinflussende Parameter für ein Therapieansprechen ermittelt werden [3, 5, 21, 22, 25, 29, 54, 55, 57, 58, 60, 62, 78, 98].

Anders als in den bisherigen Studien ergibt sich bei der Analyse der Patientendaten in Bezug auf die EVR, EOT und SVR kein bedeutsamer Unterschied zwischen der Behandlung mit Ribavirin und Peginterferon- $\alpha$ 2a im Vergleich zu Ribavirin und Peginterferon- $\alpha$ 2b [1, 32, 75]. Betrachtet man die Patienten, die aufgrund ähnlicher Baseline-Charakteristika zu Matched-Pairs zusammen geschlossen wurden, so ergeben sich bei der EVR und bei der EOT zunächst höhere Responderraten bei Ribavirin und Peginterferon- $\alpha$ 2a; bei der SVR hingegen zeigt schließlich die Kombination aus Ribavirin und Peginterferon- $\alpha$ 2b in der Tendenz den besseren Erfolg. Dies differiert mit den Ergebnissen der Mehrzahl anderer Studien [2, 12, 26, 29, 58, 70, 98], welche die Ursache eines besseren Abschneidens des Peginterferons- $\alpha$ 2a in einer günstigeren Pharmakokinetik gegenüber dem Peginterferon- $\alpha$ 2b begründet sahen [9]. Einzig in der IDEAL-Studie konnten bei Patienten mit dem Genotyp 1/4/5/6 ähnliche Erfolgsraten zwischen den beiden pegylierten Interferonen erreicht werden [58, 61, 62, 63]. Gleiche Tendenzen zeigen sich jedoch bei der Betrachtung der SVR in Bezug auf den Genotyp. Hier ergaben sich deutlich höhere SVR-Raten bei Patienten mit dem Genotyp 2/3 als bei Patienten des Genotyps 1/4/5/6 [14, 27, 76, 86, 87, 91, 92, 94].

Die Daten randomisierter klinischer Studien beeinflussen maßgeblich die Behandlungsleitlinien und informieren Arzt und medizinisches Personal über die Rahmenmöglichkeiten einer individualisierten Therapie. Trotzdem besteht bei Einschluss einer Studienpopulation die Notwendigkeit, Beschränkungen und Rahmenvoraussetzungen zu schaffen, die vergleichbare Handlungs- und

Ablaufmuster gewähren. Auch die Unterstützung und die Betreuung durch Follow-up- Untersuchungen schafft normalerweise eine höhere Behandlungs-Compliance der Patienten, die wiederum ein wichtiger Einflussfaktor auf den Behandlungserfolg ist. Diese Sonderbedingungen und Beschränkungen spiegeln daher nicht die Anforderungen des klinischen Alltags mit weniger strukturierten Behandlungsmustern, variablen Zugangs- und Unterstützungsmöglichkeiten sowie einem viel breiterem Patientenkollektiv wider. Kohortenstudien wie die PRACTICE-Studie sind daher wichtig, um zu zeigen, wie gut klinische Studienergebnisse mit den realen Bedingungen in Krankenhäusern und Praxen zu vergleichen sind.

Die hier erreichten SVR-Raten belaufen sich auf gesamt 73 %, wovon 64,0 % Patienten mit dem Genotyp 1/4/5/6 und 84,4 % Patienten mit dem Genotyp 2/3 waren.

Diese Ergebnisse liegen deutlich über den Heilungsraten führender klinischer Studien, die SVR-Raten zwischen 42-46 % bei Genotyp 1 infizierten Patienten und 76-82 % bei Genotyp 2/3 infizierten Patienten erreichten. Auch vergleichende retrospektive Untersuchungen unter realen, klinischen Alltagsbedingungen erreichten hier nur Gesamt-SVR-Werte von 49-66 %, mit Raten zwischen 37-61 % bei Genotyp 1 infizierten Patienten und bis zu 70 % bei Genotyp 2/3 infizierten Patienten [14, 27, 59, 76, 86, 91, 92, 94].

Bei der Betrachtung der Abbruchraten fällt ebenso eine deutliche Diskrepanz zu den führenden klinischen Angaben mit Abbruchraten von 14-21 % sowie auch zu anderen klinischen Kohortenstudien, die Ribavirin in Kombination mit einem Peginterferon im klinischen Alltag testeten und Werte von 11-33 % publizierten, auf [14,25, 29, 58, 86, 91, 92, 94]. In dieser Teilpopulation der PRACTICE-Studie lag die Gesamt-Abbruchrate bei nur 9,2 % und beweist damit, dass die Effizienz und die Therapietoleranz von Ribavirin und Peginterferon im klinischen Alltag gleich oder sogar besser sein kann als unter streng strukturierten Studiengrenzen

Um einen gültigen Vergleich zwischen den zwei pegylierten Interferonen zu schaffen, ist es wichtig, Patienten nicht nur nach ähnlichen

Baselinecharakteristika, sondern auch nach den jeweiligen Ribavirindosen zu Matched Pairs zusammenzufassen. Die wichtigsten Einflussfaktoren auf die SVR sind der Genotyp und die Viruslast, aber auch andere Baselineparameter wie Alter, BMI und einige Laborwerte scheinen bedeutsam zu sein.

Die Ribavirindosis scheint sowohl wichtig für einen frühen Abfall der Viruslast und für die EVR, aber auch als Präventionsindikator für ein Therapieversagen und eine spätere SVR ist sie von Bedeutung. Es konnte bewiesen werden, dass die Höhe der Ribavirin-Startdosis ein prädiktiver Faktor für die SVR ist. Dies konnte auch in anderen aktuellen Studien wie der STAT C (specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C) bestätigt werden [3, 21, 29, 31, 55, 57, 78, 99].

Auch bei der Untersuchung des Alters in Bezug auf ein Erreichen der SVR, konnte eine Altersgrenze von > 40 Jahren als negativer Einflussfaktor ausgemacht werden. Die Behandlung ergab hier einen SVR Vorteil der Patienten < 40 Jahren von 39,5 % gegenüber den Patienten > 40 Jahren. Vergleichsstudien [25, 56, 71, 79, 82] und Kohortenanalysen [52, 86] zeigten ebenso signifikant geringere SVR-Raten ab einem Alter zwischen 40 und 45 Jahren bei Kombinationstherapien von Ribavirin und Interferonen.

In wegweisenden klinischen Untersuchungen konnte das Vorhandensein einer Leberzirrhose mit einer verringerten SVR assoziiert, das Fehlen fibrotischer Leberveränderungen hingegen als ein positiver SVR Vorhersagewert interpretiert werden [2]. In diesem Patientenkollektiv wurde nur in 50 % der Fälle eine Leberbiopsie durchgeführt, wobei der Anteil derjenigen Patienten mit Leberzirrhose bei 3,39 % lag. Aufgrund dieser geringen Prozentzahl von Patienten mit schwerwiegenden fibrotischen Leberveränderungen konnte der Einfluss dieser auf die SVR nicht hinreichend ermittelt werden. In anderen klinischen Studien, die zum Teil bis zu 15 % Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen hatten, konnte der negative Einfluss einer vorhandenen Leberzirrhose anhand signifikanter Werte jedoch schon hinreichend belegt werden [2, 16, 29, 39, 58, 91, 92, 94].

Erhöhte  $\gamma$ -GT Werte konnten ebenso bereits in vielen univariablen und

multivariablen Untersuchungen in Verbindung mit einer Fettleber, fortgeschrittenen Fibrosestadien und einem Diabetes mellitus festgestellt werden [51, 81]. Normale oder dreifach erhöhte  $\gamma$ -GT Werte in der Baseline-Untersuchung konnten auch in dieser Untersuchung als starker negativer Einflussfaktor gewertet werden. Leicht erhöhte  $\gamma$ -GT Spiegel vor Behandlungsbeginn konnten hingegen als positiver Faktor für das Ansprechen einer Therapie mit konventionellen Interferonen sowie auch bei Kombinationstherapien mit Ribavirin und pegylierten Interferonen belegt werden. Der Behandlungserfolg leicht erhöhter  $\gamma$ -GT Spiegel lag hier bei 15,5 % gegenüber Patienten mit einem normalen  $\gamma$ -GT Wert und 18,1 % über dem SVR Wert bei Patienten mit einem dreifach erhöhtem  $\gamma$ -GT Spiegel [5, 6, 67, 88, 89].

Thrombozytopenie wurde in anderen Studien in Zusammenhang mit einem gehäuften Auftreten portaler Hypertension und fortgeschrittener Leberfibrose belegt [52, 55]. Schon bei Backus [2] konnte festgestellt werden, dass Thrombozytenwerte  $< 150\ 000/\mu\text{l}$  ein starker negativer Prädiktor für das Erreichen der SVR sind. Auch wenn Thrombozytopenie und Hepatitis C häufig mit Hypersplenismus auftraten, gibt es Hinweise, dass auch andere Faktoren wie die Thrombozytenproduktion und der Thrombozytenabbau der fibrotischen Leber ebenfalls beeinflussende Faktoren sind [53, 74]. In diesem Patientenkollektiv wurde nicht der Einfluss der absoluten Thrombozytenzahl auf die SVR ermittelt, sondern nur die Veränderung des Mittelwertes der Thrombozyten im Verlauf der Therapie. Diese Verlaufskontrollen bis zur 48. Behandlungswoche zeigten eine deutliche Abnahme der Thrombozytenzahl, die sich in Woche 24 der Nachbeobachtung aber als rückläufig erwies. Ein Einfluss der Thrombozytenzahl auf die Entwicklung der SVR scheint hier daher möglich.

Niedrige Cholesterinspiegel in Verbindung mit einer Hepatitis C Infektion konnten in mehreren Studien als unabhängiger negativer Prognosewert festgestellt und mit schweren Lebererkrankungen in Verbindung gebracht werden, die mit einer schlechteren Ansprechrate auf die Hepatitis C Behandlung korrelierten [2, 10, 13, 18, 28, 51, 59]. Dies konnte hier mangels Daten zum Verlaufs-Cholesterin nicht weiter bestätigt werden.

Bei den Leberenzymen GPT und GOT zeigten sich bessere SVR-Raten bei erhöhten Ausgangswerten im Vergleich zu Patienten mit Normalwerten in der Eingangsuntersuchung (11,8 % SVR Vorteil bei GPT, 3,5 % SVR Vorteil bei GOT) [21, 22, 25, 29, 58, 63, 78, 98].

Auch die erhobenen Daten zum Einfluss des BMI auf die SVR ergaben, dass leicht adipöse Patienten mit einem BMI zwischen 25 und 30 höhere Erfolgschancen haben, als normal oder untergewichtige Patienten (4,8 % SVR Vorteil gegenüber Patienten mit einem BMI < 25, 7,5 % SVR Vorteil gegenüber Patienten mit einem BMI > 30) [5,22, 25, 55, 57, 78, 98].

Die SVR in Abhängigkeit vom Berufsstand ergab, dass die SVR bei erwerbstätigen Patienten über der SVR von erwerbslosen Patienten lag.

Ob psychiatrischen Begleiterkrankungen, Drogen- bzw. Alkoholabusus oder die Art des Übertragungsweges einen Einfluss auf den Behandlungserfolg haben, konnte aufgrund der zu geringen Anzahl betroffener Patienten nicht abschließend geklärt werden. Die Tendenz lässt allerdings vermuten, dass Patienten ohne psychiatrische Begleiterkrankungen und ohne Suchtverhalten bessere Chancen auf das Erreichen der SVR haben, als Patienten mit psychiatrischen Krankheiten oder Drogen- und/oder Alkoholabusus. Ursache dessen mag zum einen sein, dass das durch das Hepatitis C Virus bereits angegriffene Immunsystem durch weitere Belastungen zusätzlich geschwächt wird, zum anderen ließe sich vermuten, dass die Therapiecompliance bei Patienten ohne psychiatrische Erkrankungen oder Suchtverhalten besser und zuverlässiger ist, als bei Patienten mit labilen Lebensumständen. Dieser Einflussfaktor auf die Compliance wurde bereits in diversen anderen Untersuchungen bestätigt und zeigte, dass vor allem ein gesundes und normales Maß an Ängstlichkeit die Compliance fördert, wohingegen ein Übermaß oder ein Verlust von Angst diese deutlich minderte [7, 30, 90].

Ein weiterer, bisher wenig untersuchter negativer Einflussfaktor scheint ein erhöhtes Serumferritin bei Behandlungsbeginn zu sein. Hier konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem Serumferritin < 200 µg/l einen um 69,8 %

höheren Behandlungserfolg hatten, als Patienten mit einem Serumferritin von > 200 µg/l. Die Bedeutung dieser Feststellung ist aufgrund des kleinen Untersuchungskollektivs von nur 27 Patienten noch nicht abschließend geklärt; zukünftig stellt sich allerdings die Frage, ob das Serumferritin nicht ebenfalls zu den bereits seit langer Zeit bekannten Einflussfaktoren (z.B. γ-GT, GOT; Genotyp) auf die SVR in der Therapie der Hepatitis C hinzuzuzählen wäre.

Auch wenn retrospektive Studien kein Ersatz für prospektive klinische Studien sein können, so sind sie doch ein wichtiges Instrument, um Behandlungsmöglichkeiten über lange Zeiträume mit unterschiedlichen Patientenkollektiven und Ärztegruppen unter alltäglichen klinischen Bedingungen zu untersuchen. Zudem stellen sie eine besondere Möglichkeit dar, herauszufinden, ob Erfolge aus klinischen Studien auch auf die „*real life*“ Daten des Klinikalltags anzuwenden sind.

Die große Stärke der PRACTICE-Studie ist ihr langer Zeitraum mit einer Beobachtung von sieben Jahren. Die Studie besteht aus einer vollständig unselektionierten Patientenkohorte mit chronischer Hepatitis C Erkrankung, die unter normalen, klinischen Bedingungen behandelt wurde und damit in Kontrast zu den hoch selektiven und kontrollierten randomisierten klinischen Studien steht. Die Daten, die aus solchen unselektionierten Kohortenstudien entnommen werden können, spiegeln die Möglichkeiten der klinischen Routine wesentlich realer wider, als klinische Studien mit ihren optimierten Rahmenbedingungen.

Die Schaffung von Matched Pairs bei den Patienten ermöglicht den Vergleich der Behandlungsgruppen und soll dazu dienen, aufkommende Interpretationsprobleme bei Baseline-Daten zu lösen. Dennoch ist es trotz Matched Pairs nicht möglich, Unterschiede zwischen verschiedenen Zentren und Fehler bei der Zuordnung zur Behandlungsgruppe komplett auszuschließen.

Die Verantwortung der Übermittlung der jeweiligen Daten zur Datenzentrale der PRACTICE-Studie oblag einzig dem behandelnden Arzt. Dennoch bestätigten die beteiligten Zentren, dass behandelte Patienten mit Hepatitis C Erkrankung während des Studienzeitraumes ohne Vorauswahl in die Dokumentation

eingegangen sind. Wie bei allen Studien besteht jedoch die Möglichkeit fehlender Daten, da nur solche in die Auswertung einfließen, die auch vom Arzt dokumentiert wurden. Auch wenn die Kerndaten für die Auswertung der Hepatitis C Therapie zu einem hohen Prozentsatz vorlagen, so gab es für einige Parameter nur sehr begrenzte Werte. Dies spiegelt wiederum den großen Unterschied zu klinischen Studien wider, bei denen viele verschiedene Parameter systematisch erhoben und gesammelt werden; im Gegensatz dazu steht wieder die klinische Alltagssituation, wo nur die vom behandelnden Arzt für wichtig erachteten und routinemäßig relevanten Laborwerte bestimmt werden.

Trotz der beschränkten Datenlage konnte festgestellt werden, dass die Behandlung der Patienten in den zwei Zentren der PRACTICE-Studie (UKSH-Lübeck und Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Stade) als erfolgreich einzuschätzen ist und sogar höhere SVR-Raten im Vergleich zur publizierten Studienlage zu finden waren [14, 27, 76, 85]. Dies mag zunächst verwundern, da man unter den vermeintlich optimierten Bedingungen klinisch randomisierter Studien die besseren Ergebnisse erwarten würde; es scheint jedoch vielmehr so zu sein, dass neben den bereits ausführlich genannten positiven und negativen Einflussfaktoren die individuelle Betreuung des Hepatitis C erkrankten Patienten der erfolgsversprechende Faktor ist. Unter den Voraussetzungen der klinischen Alltagssituation hat der behandelnde Arzt im besten Fall die Möglichkeit, die Therapie der persönlichen Situation des Patienten (z.B. lebt der Patient alleine, wie ist das soziale Umfeld, wie weit wohnt der Patient vom Ort der Therapie entfernt) anzupassen und so ein höheres Maß an Flexibilität und Wohlbefinden zu schaffen [91, 92, 93]. Die Gefahr einer Selektionsbias in der Datenübermittlung wurde reduziert, indem nur Patienten in die Auswertung eingegangen sind, deren Therapieverlauf vollständig dokumentiert worden ist.

Indikationen und Risiken zusätzlicher Untersuchungen, wie z.B. einer Leberbiopsie, werden konsequenter und in Abhängigkeit des Nutzens für den einzelnen Patienten geprüft und nicht nach den festgesetzten Schemata randomisierter klinischer Studien vollzogen. Auch die Möglichkeit, Empfehlungen oder Ratschläge hinsichtlich zusätzlicher Therapieoptionen, z.B. im Rahmen von

Selbsthilfegruppen oder zusätzlicher medikamentöser oder homöopathischer Unterstützung, auszusprechen, obliegt im klinischen Alltag einzig der Entscheidung des behandelnden Arztes. Die oben genannten Schemata klinischer Studien hingegen beinhalten vielfach kostenintensive Untersuchungen und aufwendige Labordiagnostik, die bei Studienpatienten demnach häufiger vollzogen werden, da die Kosten in diesem Falle nicht die Krankenkassen oder das Krankenhaus selbst übernehmen, sondern meist die Pharmaindustrie. So könnte nun anzunehmen sein, dass dies ausschließlich positive Effekte haben würde, doch häufig sind diese Untersuchungen auch mit den bereits oben genannten medizinischen Risiken (z.B. Infektionen) verbunden. Auch scheint eine sinnvolle Nutzenabwägung einer Teilnahme des jeweiligen Patienten in einer Studie nicht immer zu erfolgen, da vielfach das Alter des Patienten oder sein Gesundheitszustand nicht in ausreichendem Maße in die Planung eingehen, sondern vielmehr der finanzielle Benefit durch Einschluss oder Randomisierung eines neuen Patienten im Vordergrund steht. Die Sinnhaftigkeit einer Teilnahme in einer randomisierten Studie kann auch durch vorher festgelegte Einschlusskriterien für den individuellen Patienten im Vorwege nicht sicher gewährleistet werden. So stellt es für alte oder kranke Patienten doch vielfach eine weitaus größere Belastung dar, die zeitaufwändigen und teils auch mit weiten Anreisen verbundenen Follow-up-Visiten wahrzunehmen, als dass der individuelle Nutzen einer intensivierten Behandlung diese Belastung rechtfertigen könnte. Auch besteht durch zusätzliche Untersuchungen stets die Möglichkeit, weitere Angst zu schüren, indem auffällige oder pathologische Laborwerte oder andere Untersuchungsergebnisse aufgedeckt werden, die mit der eigentlichen Krankheit nicht in Bezug stehen und womöglich auch gar keine Bedeutung für den Ausgang der Therapie haben [37, 40, 45].

Klinisch randomisierte Studien stellen somit eher ein Hindernis dar, weil das Hauptkriterium dort in einer möglichst hohen Vergleichbarkeit der in die Studie integrierten Patienten liegt. Auch eine mögliche Assoziation des Patienten als Teilnehmer einer randomisierten klinischen Studie ein „Versuchskaninchen“ der medizinischen Wissenschaft oder auch der Pharmaindustrie zu sein, könnte ein negativer Einflussfaktor auf den Erfolg der Behandlung darstellen und somit auch



Grund des schlechteren Abschneidens gegenüber der klinischen Alltagssituation sein.

Auch die Mutmaßung, dass Teilnehmer randomisierter Studien im Schnitt älter und somit auch häufiger nicht erwerbstätig sind, mag von Bedeutung sein. So wäre es denkbar, dass es bei Patienten, die mehr freie Zeit zur Verfügung haben, zu einer verstärkten Auseinandersetzung mit der Krankheit, sowie möglichen Risiken und Komplikationen kommt. Diese Assoziationen führen zu vermehrten Angstgefühlen und negativen Zukunftsgedanken, die ein erfolgreiches Anschlagen der medikamentösen Therapie einschränken könnten. Jüngere berufstätige Patienten hingegen haben tendenziell weitere Verpflichtungen in Beruf und Familie, die ihren Fokus erfordern und somit die emotionale und psychologische Auseinandersetzung mit ihrer Krankheit einschränken.

Patienten klinisch randomisierter Studien sind durch häufige Follow-up Untersuchungen, Telefonmonitorings etc. viel stärker dazu angehalten, sich mit der Erkrankung zu befassen und mögliche Symptome oder Veränderungen intensiver wahrzunehmen und zu beobachten. Unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen und eine erhöhte Reizbarkeit, die bei einer Medikation mit Interferonen und Ribavirin auftreten können, werden häufiger perzipiert und als direkte Folge der Krankheit oder der Therapie verstanden.

Diese Form der erhöhten Sensibilität gegenüber der eigenen Erkrankung und der Wahrnehmung körpereigener Symptome beruht auf Mechanismen wie Konditionierung und Erwartungshaltung; aber auch physiologische Komponenten, die bereits beim Nocebo-Effekt eine entscheidende Rolle spielen, könnten hier von Bedeutung sein. Der Nocebo-Effekt bezeichnet eine Reaktion auf ein Medikament oder eine andere Maßnahme ohne spezifische Wirkung. Im Gegensatz zum Placebo-Effekt erfolgt hier jedoch eine Negativwirkung. Studien haben gezeigt, dass der in der Darmschleimhaut gebildete Transmitter Cholecystokinin Schmerzreaktionen im Gehirn auslösen kann, die in erhöhtem Maße mit Phobien und Ängsten einhergehen. Gehäufte Auftretsraten von Nebenwirkungen kommen laut Studienlage vermehrt bei Patienten vor, die eine gewisse Erwartungshaltung

gegenüber der eintretenden Negativreaktion haben und führen zu einer vermehrten Ausschüttung des Botenstoffes [4, 15, 17, 23, 24, 64, 80, 85].

Zwar könnte die intensive Betreuung innerhalb randomisierter Studien auch zu einer verbesserten Compliance des Patienten gegenüber der Behandlung und der Medikation führen, doch scheinen hier im Gesamtkollektiv die negativen Einflussgrößen zu überwiegen.

Die im Jahr 2011 zugelassene Tripletherapie bei der Behandlung einer chronischen Hepatitis C Infektion mit dem Genotyp 1 wurde in dieser Arbeit nicht untersucht und soll daher nur aus Gründen der Vollständigkeit abschließend erwähnt werden.

Hierbei handelt es sich um ein neues Therapieregime aus der Standardtherapie mit Peginterferon alpha und Ribavirin sowie einem zusätzlichen Proteasehemmer Telaprevir oder Boceprevir. Die Anwendung der Tripletherapie bei Ersttherapie der Hepatitis C Infektion konnte in der ADVANCE Studie, der SPRINT-2 Studie und der ILLUMINATE Studie eine Verbesserung der SVR-Raten von 25-30 % gegenüber den herkömmlichen Therapien erreichen. Bei vortherapierten Patienten konnte in der RESPOND-2 Studie und der REALIZE Studie gezeigt werden, dass eine Verbesserung der SVR-Raten gegenüber der Standardtherapie um 26-62 % möglich ist. Der deutlichen Verbesserung der Wirksamkeit der Tripletherapie gegenüber der Standardtherapie stehen jedoch auch einige negative Aspekte gegenüber. Beide Proteaseinhibitoren werden über das Cytochrom P-450 System der Leber verstoffwechselt und interagieren mit vielen anderen Medikamenten. Diese Interaktionen können sowohl zu Steigerungen als auch zu Reduktionen der jeweiligen Medikamentenspiegel führen. Kommt es infolge dessen zu einer Senkung des Spiegels von Telaprevir oder Boceprevir im Blut steigt das Risiko der Entwicklung von Resistenzen. Aufgrund der Selektion von Resistenzen mit hoher Replikationseffektivität und langer Persistenz soll eine Fortführung der Therapie mit einem Proteaseinhibitor vermieden werden, wenn es zu einem mangelndem virologischen Ansprechen kommt. Hierfür wurden bei Einführung der Tripletherapie zusätzliche Stoppregeln festgelegt, die sich für Boceprevir und Telaprevir

unterscheiden und auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Ein weiteres Problem bei der Umsetzung der Tripletherapie ist das verstärkte Nebenwirkungsprofil, wodurch es zu einer Erhöhung der Abbruchraten während der Behandlung kommt. Die wesentliche Nebenwirkung vom Telaprevir bezieht sich auf einen ekzematösen Hautausschlag, den sogenannten „rash“, der in Einzelfällen zu einer systemischen Eosinophilie in Form des DRESS-Syndroms oder eines Stevens-Johnson-Syndroms führte. Eine Verstärkung der Anämie und gastrointestinaler Beschwerden traten ebenfalls vermehrt auf. Bei Boceprevir stehen Geschmacksstörungen und eine ähnliche Zunahme der Anämie im Vordergrund.

Trotz dieser Negativaspekte überwiegen letztendlich jedoch die Vorteile eines erhöhten Therapieansprechens und die Möglichkeit einer Therapieverkürzung auf 24 - 28 Wochen bei Patienten einer Ersttherapie als auch bei Patienten einer Re-Therapie nach erneutem Anstieg der Viruslast. Somit hat die Tripletherapie mit einem Proteaseinhibitor die duale Therapie als Standardtherapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion des Genotyps 1 abgelöst. Eine Ausweitung der Zulassung von Boceprevir oder Telaprevir zur Behandlung anderer Genotypen ist nicht zu erwarten, da sich hier bereits in Phase-1-Studien keine signifikante Effektivität zeigte [34].

Eine weitere Behandlungsoption einer HCV-Infektion mit dem Genotyp 1 stellt die Kombinationstherapie mit Feldaprevir plus Deleobuvir plus Ribavirin dar, die bereits in einer klinischen Phase 2b-Studie (SOUND-C2-Studie) gute SVR-Raten von bis zu 69 % und ein niedriges Nebenwirkungsprofil erreichen konnte [96].

In 2014 wird eine weitere multizentrische, internationale Phase-II-Studie zur Beurteilung der Verträglichkeit und des langfristigen Therapieansprechens unter Daclatasavir (NS5A-Inhibitor) und Ribavirin bei Therapie-naiven Patienten mit HCV Genotyp-1 beginnen.

Auch hier zeichnet sich somit eine Entwicklung hin zur Interferon-freien Therapie der chronischen Hepatitis C mit dem Genotyp 1 ab.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung zweier Zentren der Kohortenstudie PRACTICE basiert auf der Annahme, dass die Effizienz und die Toleranz einer Therapie mit Peginterferon- $\alpha$ 2a oder Peginterferon- $\alpha$ 2b in Kombination mit Ribavirin in der klinischen Alltagsroutine gleiche oder bessere Erfolge in der Behandlung der Hepatitis C Erkrankung erreichen kann, als unter den Bedingungen klinisch randomisierter Studien. Die Analyse bezog sich auf einen Zeitraum von 7 Jahren und die Daten von 202 Patienten.

Ein weiterer Schwerpunkt lag auf einer Analyse der Einflussfaktoren auf die Sustained Virological Response, also eines qualitativ negativen HCV-PCR Ergebnisses oder eines Nachweises der Viruslast  $< 50$  IU/ml.

Um ein möglichst hohes Maß an Vergleichbarkeit zu schaffen, wurden die Patienten anhand von Baseline-Charakteristika zu Matched-Pairs zusammengefasst und im Verlauf auf Abbruchraten, Verträglichkeit der Medikation, Laborparameter und vor allem auf das Ansprechen der Therapie hin untersucht. Der Erfolg der Therapie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten anhand der Rapid Virological Response, Early Virological Response, End of treatment Response und vor allem der Sustained Virological Response ermittelt.

Viele der bereits aus anderen Studien bekannten Einflussfaktoren auf ein möglichst positives Therapieansprechen, wie der Genotyp, die Viruslast zu Beginn, der Fibrosegrad, das Alter, der BMI, die Ribavirindosis und die Leberwerte konnten hinsichtlich ihrer großen Bedeutung bestätigt werden. Andere Faktoren wie das Serumferritin, der Infektionsweg, psychiatrische Zusatzerkrankungen, Suchtverhalten oder psychologische Einflüsse wie Erwerbstätigkeit und Berufsstand schienen im untersuchten Patientenkollektiv ebenfalls Geltung zu haben. Ob diese zusätzlichen Erkenntnisse für die Behandlung der Hepatitis C in Zukunft von Belang sein werden, müssen weitere Daten zeigen.

Im Hinblick auf Effizienz und Toleranz der Hepatitis C Therapie unter alltäglichen klinischen Bedingungen konnte belegt werden, dass die Erfolgsraten deutlich über diejenigen führender klinisch randomisierter Studien lagen. Verglichen werden konnten die hier erreichten SVR-Raten von 64 % beim Genotyp 1/4/5/6 gegenüber Erfolgsraten von 42-46 % anderer randomisierter Studien sowie 84,4 % beim Genotyp 2/3 gegenüber 76-82 % bei anderen Veröffentlichungen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Behandlung des an Hepatitis C erkrankten Patienten innerhalb randomisierter klinischer Studien keinesfalls als erfolgreicher zu betrachten ist als unter einer guten Routinebehandlung der klinischen Alltagssituation. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die Möglichkeit einer individuellen, auf den einzelnen betroffenen Patienten angepassten Therapie im Allgemeinen den größeren Behandlungserfolg verspricht als die starren Rahmenbedingungen und Therapiemuster klinisch randomisierter Studien.

## Literaturverzeichnis

1. Ascione A, Tartaqlione MT, Lampasi F *et al.* Peginterferon Alpha-2a plus ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin in naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a prospective randomised trial. *J Hepatol* 2008; 48: S370.
2. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Predictors of response of US veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2007; 46: 37–47.
3. Bain VG, Lee SS, Peltekian K *et al.* Clinical trial: exposure to ribavirin predicts EVR and SVR in patients with HCV genotype 1 infection treated with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 43-50
4. Barsky A *et al.*: Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon . In: *Journal of the American Medical Association*: 2002; 287: S. 622–627.
5. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E *et al.* Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37: 600–609.
6. Berg T, von Wagner M, Nasser S *et al.* Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086–1097.
7. Blanz B *et al.*: The impact of cognitive-emotional factors as determinants of the compliance in adolescents with diabetes mellitus. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, Vol 22(3); 1993; 264-275.

8. Braunwald E, et al.; *Harrisons, Innere Medizin, Band 2*, 17. Auflage, 2008 S.2385-2430
9. Bruno R, Sacchi P, Ciappina V *et al.* Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis c: a randomized, controlled study. *Antivir Ther* 2004; 9: 491–497.
10. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM *et al.* Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 792–796.
11. Copegus (ribavirin) Summary of Product Characteristics. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=11755> (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)).
12. Craxi A, Piccinino F, Alberti A *et al.* Predictors of SVR in naive HCV G1patients in real life practice. The PROBE. *J Hepatol* 2008; 48: S291.
13. Dai C, Chuang W, Ho C *et al.* Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: a community-based study. *J Hepatol* 2008; 49: 9–16.
14. De Kaita K, Wong S, Renner E, Minuk GY. Treatment outcomes in a centralized speciality clinic for hepatitis C virus are comparable with those from clinical trials. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 87-90.
15. Dhume V G *et al.*: Placebo-induced side effects in healthy volunteers. In: *Clinician* 39; 1975; S. 289–290.

16. Diago M, Oliveira A, Sola´ R et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alpha2a (40 kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 899–906.
17. Drici M D et al.: Influence of the behaviour pattern on the nocebo response of healthy volunteers. In: *BR J Clin Pharmacol* 39; 1995; S. 204–206.
18. Economou M, Milionis H, Filis S et al. Baseline cholesterol is associated with the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 586–591.
19. Esteban JL, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148-162
20. Farrell GC. New hepatitis C guidelines for the Asia-Pacific region: APASL consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 22: 607–610.
21. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-433.
22. Ferenci P. Predictors of response to therapy for chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004; 24(Suppl.2): 25-31.
23. Flaten M A et al.: Drug-Related Information Generates Placebo and Nocebo Responses That Modify the Drug Response. In: *Psychosom Med* 61; 1999; S.250–255.
24. Flaten M A et al.: Pharmacological classical conditioning in humans. In: *Hum Psychopharmacol* 12; 1997; S. 369–377.



25. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–982.
26. Gheorghe L, Grigorescu M, Iacob S *et al.* Effectiveness and tolerability of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in Romanian patients with chronic hepatitis C: from clinical trials to clinical practice. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14: 109–115.
27. Gheorghe L, Iacob S, Sporea I *et al.* Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patients treated with weight-based dosing regimen of PegIFN alpha-2b ribavirin in real life healthcare setting. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 23-29.
28. Gopal K, Johnson TC, Gopal S *et al.* Correlation between beta-lipoprotein levels and outcome of hepatitis C treatment. *Hepatology* 2006; 44: 335–340.
29. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR *et al.* Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–355.
30. Haynes RB: Determinants of Compliance: The diseases and the mechanics of treatment. *Compliance in health care*. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1979; 49–62
31. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G *et al.* Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839-1850.
32. Hofman WP, Bock h, Weber C *et al.* Effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C treated by private practice gastroenterologists. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 25-31.

33. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2007.04969.x/abstract>  
(Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
34. <http://www.deutsche-leberstiftung.de/hilfe/informationen-fuer-aerzte/s-00311282015.pdf> (Tag des Zugriffs: 16.11.2013)
35. [http://www.dgvs.de/media/Leitlinie\\_Hepatitis\\_C\\_2010\\_ZfG.pdf](http://www.dgvs.de/media/Leitlinie_Hepatitis_C_2010_ZfG.pdf)  
(Tag des Zugriffs: 19.02.2013 )
36. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home\\_Page.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp)  
(Tag des Zugriffs: 19.02.2013 )
37. [http://www.gesundheitsforschungbmbf.de/\\_media/Empfehlungen\\_zur\\_Begutachtung\\_2012.pdf](http://www.gesundheitsforschungbmbf.de/_media/Empfehlungen_zur_Begutachtung_2012.pdf) (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
38. <http://www.hepatitis-c.de/testverfahren.htm> (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
39. <http://www.hepatitis.de/HepatitisCQQid-205-226.html> (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
40. <http://www.igmr.uni-bremen.de/deutsch/personen/pdfhart/heilv1.pdf>  
(Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
41. <http://www.kompetenznetz-hepatitis.de/> (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
42. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/10081>  
(Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
43. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/11755>  
(Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
44. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/3237>  
(Tag des Zugriffs: 19.02.2013)

45. <http://www.online-zfa.de/media/archive/2003/05/10.1055-s-2003-40715.pdf>  
(Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
46. [http://www.rki.de/clin\\_109/nn\\_468106/DE/Content/InfAZ/H/HepatitisC/Informationen\\_\\_Betroffene.html](http://www.rki.de/clin_109/nn_468106/DE/Content/InfAZ/H/HepatitisC/Informationen__Betroffene.html) (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
47. [http://www.roche.de/diagnostics/infektionsdiagnostik/hepatitis\\_intern\\_test\\_HepatitisC.htm](http://www.roche.de/diagnostics/infektionsdiagnostik/hepatitis_intern_test_HepatitisC.htm) (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
48. <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/deutsch/unternehmen/kliniken/klinikergastroenterologiehepatologieundinfektiologie/behandlungsschwerpunkte/leber/virushepatitis/hepatisc/page.html> (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
49. <http://www.uniklinikum-saarland.de/profil/freunde-des-uks/klinische-studien/>  
(Tag des Zugriffs: 19.02.2013 )
50. [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/viral\\_cancers/en/index2.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html)  
(Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
51. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 190–195.
52. Idrees M, Riazuddin S. A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon alpha plus ribavirin therapy in naive chronic hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 5.
53. Karasu Z, Tekin F, Ersoz G et al. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1535–1539.
54. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008; 49: 634-651.

55. Loustaud-Ratti V, Alain S, Rousseau A *et al.* Ribavirin exposure after the first dose is predictive of sustained virological reponse in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008; 47: 1453-1461.
56. Lu SN, Wang JH, Liu SL *et al.* Thrombocytopenia as a surrogate for cirrhosis and a marker for the identification of patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 107: 2212-2222.
57. Maanard M, Gagnieu MC, Pradat P, Souvignet C, Trepo C. Prediction of sustained virological response by ribavirin plasma concentration at week 4 during pegylated-interferon/ribavirin combination therapy in HCV patients. *J Hepatol* 2007; 46: S234.
58. Maggi G, Bottelli R, Gola D *et al.* Serum cholesterol and chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 436–440.
59. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965.
60. McCone J, Hu K, McHutchison JG *et al.* Sustained Virologic Response (SVR) and Predictors of Response in African American (AA) Patients in the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy Versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) Phase 3b Study. *Hepatology* 2008; 48: Abstract 268
61. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML *et al.* Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580–593.
62. McHutchison JG, Manns M, Patel K *et al.* Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype 1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-1069.

63. McHutchison J, Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2008; 15: 475–481.
64. Morselli P L: Monosodium glutamate and the Chinese restaurant syndrome. In: *Nature* 227;1970; S. 611–612.
65. Mulhall BP, Younossi Z. Impact of adherence on the outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S23–S27.
66. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C. *NIH Consens Statement* 2002; 19: 1–46.
67. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Bastie A *et al.* Factors affecting treatment responses to interferon-alpha in chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1996; 174: 1–7.
68. PEGASYS (pegylated interferon alfa-2a) Summary of Product Characteristics. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=10081> (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
69. PegIntron (pegylated interferon alfa-2b) Summary of Product Characteristics. Available at: <http://www.spfiles.com/mgpeg-intron.pdf> (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
70. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P *et al.* Efficacy and safety of two-dose regimes of peginterferon alpha-2a in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1298-1305.

71. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an “a la carte” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group *Hepatology* 2000; 31: 211–218.
72. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Euro Surveill* 2008; 13: 18880
73. Rebetol (ribavirin) Summary of Product Characteristics. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=3237> (Tag des Zugriffs: 19.02.2013).
74. Rios R, Sangro B, Herrero I, Quiroga J, Prieto J. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1311–1316.
75. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM *et al.* Randomized study comparing Peginterferon-alfa2a plus Ribavirin and Peginterferon-alfa2b plus Ribavirin in naïve patients with chronic hepatitis C: final results of the Milan Safety Tolerability (MIST) study. *Hepatology* 2008; 48: Abstract 212.
76. Sagir A, Heintges T, Akyazi Z *et al.* Therapy outcome in patients with chronic hepatitis C: role of therapy supervision by expert hepatologists. *J Viral Hepat* 2007; 14: 633-638.
77. Sarrazin C, Berg T, Ross RS *et al.* Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol* 2010; 48(2): 289–351.
78. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR *et al.* Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007; 132: 103-112.

79. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR *et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124–134.
80. Siegel S: Morphine analgesic tolerance: it's situation specificity supports Pavlovian conditioning model. In: *Science* 193; 1976; S. 323–325.
81. Silva IS, Ferraz ML, Perez RM *et al.* Role of gamma-glutamyltransferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 314–318.
82. Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 699–709.
83. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147–1171.
84. Swain M, Lai M, Shiffman ML *et al.* Sustained virologic response resulting from treatment with peginterferon alfa-2a alone or in combination with ribavirin is durable and constitutes a cure: an ongoing 5-year follow-up. *Gastroenterology* 2007; 132: 741A.
84. Tangrea J A *et al.*: Risk factors for the development of placebo adverse reactions in multicenter clinical trial. In: *Ann Epidemiol* 4; 1994; S. 327–331.
85. Thomson BJ, Kwong G, Ratib S *et al.* Response rates to combination therapy for chronic HCV infection in a clinical setting and derivation of probability tables for individual patient management. *J Viral Hepatol* 2008; 15: 271–278.

86. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-450.
87. Villela-Nogueira CA, Perez RM, de Segadas Soares JA, Coelho HS. Gamma-glutamyl transferase (GGT) as an independent predictive factor of sustained virologic response in patients with hepatitis C treated with interferon-alpha and ribavirin. *Clin Gastroenterol* 2005; 39: 728–730.
88. von Wagner M, Huber M, Berg T et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522–527.
89. Weck F et al.: Dysfunctional beliefs about symptoms and illness in patients with hypochondriasis. *Psychosomatics*; 53; 2012; 148-154
90. Witthöft T, Hueppe D, John C et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in germany: the PRACTICE study. *J Viral Hepat* 2010; 459-68.
91. Witthöft T, Hueppe D, John C et al. Estimating the likelihood of sustained virological response in chronic hepatitis C therapy. *J Viral Hepat* 2011; 81-90.
92. Witthöft T, Link R, Christensen S et al. Patient adherence: The influence of nonvirological factors in a real world setting. *Z Gastroenterol*, 2012;51;151
93. Witthöft T, Möller B, Wiedmann KH et al. Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: the German Open Safety Trial. *J Viral Hepat* 2007; 14: 788–796.



94. World Health Organization. Viral cancers. Available at [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/viral\\_cancers/en/index2.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html) (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)
95. Yee HS, Currie SL, Darling JM, Wright TL. Management and treatment of hepatitis C viral infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center program and the National Hepatitis C Program office. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2360–2378.
96. Zeuzem S, et al.: Faldaprevir and Deleobuvir for HCV Genotype 1 Infection. *N Eng J Med* 2013; 369: 630-9.
97. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J *et al.* Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 2000; 343: 1666–1672.
98. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004; 140: 370-381.
99. Zeuzem S. Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen 2004. Available from [http://www.kompetenznetz-hepatitis.de/aerzteforum/standard-therapie\\_hepc\\_zeuzem.pdf](http://www.kompetenznetz-hepatitis.de/aerzteforum/standard-therapie_hepc_zeuzem.pdf). (Tag des Zugriffs: 19.02.2013)

## 7. Anhang

Ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster wurde am 27.11.2007 genehmigt und liegt unter dem Aktenzeichen 2007-483-f-S. vor.

Die nachfolgenden Daten beziehen sich auf die Laborergebnisse in Woche 24 der Nachbeobachtung gegenüber dem Ausgangswert.

Patientengruppe	Hämoglobin (g/dl)	Hämoglobin (g/dl)
	Mittelwert	SD
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegasys	-0,52	1,47
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegasys	-0,52	1,47
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegasys	-0,64	1,51
Genotyp 2/3 ITT Pegasys	-0,34	1,24
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-0,34	1,24
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-0,51	1,06
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegintron	-0,2	1,42
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegintron	-0,4	1,42
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegintron	-0,94	1,52
Genotyp 2/3 ITT Pegintron	0,13	1,8
Genotyp 2/3 PP Pegintron	0,13	1,8
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-0,13	1,55

Patientengruppe	Thrombozyten (/µl)	Thrombozyten (/µl)
	Mittelwert	SD
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegasys	-18200	90531
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegasys	-18200	90531
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegasys	-20654	97124
Genotyp 2/3 ITT Pegasys	-6333	41701
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-6333	41701
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-15600	30526
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegintron	-56920	237061
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegintron	-56920	237061
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegintron	-33000	71856
Genotyp 2/3 ITT Pegintron	-12063	82933
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-12063	82933
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-6333	71507

Patientengruppe	Neutrophile (%)	Neutrophile (%)
	Mittelwert	SD
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegasys	0,92	12,57
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegasys	0,92	12,57
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegasys	0,56	13,1
Genotyp 2/3 ITT Pegasys	0,3	10,58
Genotyp 2/3 PP Pegasys	0,3	10,58
Genotyp 2/3 PP Pegasys	0,72	10,76
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegintron	-0,2	14,73
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegintron	-0,2	14,73
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegintron	-4,04	13,96
Genotyp 2/3 ITT Pegintron	0,03	16,59
Genotyp 2/3 PP Pegintron	0,03	16,59
Genotyp 2/3 PP Pegintron	0,21	19,31

Patientengruppe	GPT (U/l)	GPT (U/l)
	Mittelwert	SD
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegasys	-37,73	48,65
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegasys	-37,73	48,65
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegasys	-38,27	51,22
Genotyp 2/3 ITT Pegasys	-61,43	92,61
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-61,43	92,61
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-54,57	102,87
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegintron	-17,01	11,98
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegintron	-17,01	11,98
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegintron	-16,37	10,45
Genotyp 2/3 ITT Pegintron	-16,85	8,32
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-16,85	8,32
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-17,57	6,85

<b>Patientengruppe</b>	<b>Bilirubin gesamt (mg/dl)</b>
	<b>Mittelwert</b>
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegasys	0,06
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegasys	0,05
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegasys	0,08
Genotyp 2/3 ITT Pegasys	-0,13
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-0,13
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-0,12
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegintron	-0,15
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegintron	-0,15
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegintron	-0,13
Genotyp 2/3 ITT Pegintron	-0,1
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-0,1
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-0,1

<b>Patientengruppe</b>	<b>Kreatinin (mg/dl)</b>
	<b>Mittelwert</b>
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegasys	0
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegasys	-0,01
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegasys	-0,02
Genotyp 2/3 ITT Pegasys	0,01
Genotyp 2/3 PP Pegasys	0,01
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-0,02
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegintron	-0,04
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegintron	-0,04
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegintron	-0,07
Genotyp 2/3 ITT Pegintron	-0,07
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-0,07
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-0,04

Patientengruppe	<b>Г-GT (U/l)</b>	<b>Г-GT (U/l)</b>
	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegasys	-32,16	135,83
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegasys	-32,16	135,83
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegasys	-31,44	146,85
Genotyp 2/3 ITT Pegasys	-18,95	47,9
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-18,95	47,9
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-9,23	48,57
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegintron	-8,29	22,64
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegintron	-8,29	22,64
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegintron	-10,02	28,74
Genotyp 2/3 ITT Pegintron	-7,55	13,48
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-7,55	13,48
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-7,17	15,26

Patientengruppe	<b>Leukozyten (/µl)</b>	<b>Leukozyten (/µl)</b>
	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegasys	-537	2571
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegasys	-537	2571
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegasys	-728	2596
Genotyp 2/3 ITT Pegasys	-1003	1040
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-1003	1040
Genotyp 2/3 PP Pegasys	-1236	1026
Genotyp 1/4/5/6 ITT Pegintron	-474	1965
Genotyp 1/4/5/6 PP Pegintron	-474	1965
Genotyp 1/4/5/6 MP-PP Pegintron	-879	2243
Genotyp 2/3 ITT Pegintron	-275	2145
Genotyp 2/3 PP Pegintron	-275	2145
Genotyp 2/3 PP Pegintron	807	2297

## **8. Danksagung**

An dieser Stelle danke ich Prof. Dr. Hendrik Lehnert, Direktor der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, für die Überlassung der Daten.

Meinem Doktorvater, Priv. Doz. Dr. Thomas Witthöft, möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und die vielen fachlichen Ratschläge über den gesamten Zeitraum der Dissertation danken.

Für die biometrische Beratung bedanke ich mich bei Dr. Reinhard Vonthein vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck.

Uwe Marquardt danke ich für die Hilfe bei EDV-Problemen.

Meiner Familie und meinem Freund danke ich für ihre Liebe und Unterstützung, ihre Ratschläge und dafür, dass sie immer für mich da sind.

## 9. Lebenslauf



### Persönliche Angaben:

Name: Vera Dorothee Graff  
Geburtstag: 26.07.1985  
Geburtsort: Hamburg  
Anschrift: Isestraße 5, 20144 Hamburg

### Schulbildung:

1991 - 1995: Grundschule Goosacker, Hamburg  
1995 - 2004: Gymnasium Christianeum, Hamburg  
Abschluss: Abitur

### Studium/Ausbildung:

2004 - 2005: Studium der Rechtswissenschaften an der Universität Mainz  
2005 - 2006: Ausbildung zum Rettungssanitäter beim Arbeiter-Samariter-Bund, Hamburg  
2006 - 2007: Studium der Humanmedizin an der Universität Göttingen  
2007 - heute: Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck  
März 2010: Ärztliche Vorprüfung

#### Famulaturen:

Augenheilkunde: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
HNO: Marienkrankenhaus, Hamburg  
Praxis Dr. Nadjmi, Hamburg  
Kardiologie: Krankenhaus Sundsvall, Schweden  
Notfallmedizin: Asklepios Klinik Nord, Hamburg  
Orthopädie: Schoen-Klinik, Hamburg-Eilbek  
Praxis Orthoclinic, Hamburg

#### Praktisches Jahr:

Innere Medizin: Lungenclinic Großhansdorf  
Chirurgie: Amalie-Sieveking-Krankenhaus, Hamburg  
HNO: Bundeswehrkrankenhaus, Hamburg

#### Berufstätigkeit:

10/2008 - 02/2013: Tätigkeit als Study Nurse in der Kardiologischen  
Hochschulambulanz des Universitätsklinikums Lübeck

#### Zeitlicher Rahmen der Dissertation:

04/2011: Annahme als Doktorandin bei Priv.-Doz. Dr. med. T. Witthöft  
04/2011 - 02.2013: Statistische und schriftliche Auswertung  
02/2013: Abgabe der Dissertation