

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele

**Therapeutisches Drug Monitoring von Ribavirin bei Patienten mit chronischer  
Hepatitis C und Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus und  
dem Humanen Immundefizienz-Virus**

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Sophie Romberg, geb. Rasche  
aus Paderborn

Würzburg, Februar 2010

Referent: Prof. Dr. med. H. Klinker

Korreferent: Prof. Dr. med. A. Rethwilm

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2010

Die Promovendin ist Ärztin.

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2. HEPATITIS C</b> .....	<b>2</b>
2.1. EPIDEMIOLOGIE .....	2
2.2. DAS VIRUS .....	3
2.3. VERLAUF DER ERKRANKUNG.....	3
<b>3. THERAPIE DER HEPATITIS C</b> .....	<b>5</b>
3.1. DEFINITIONEN .....	5
3.2. INTERFERON .....	6
3.3. RIBAVIRIN .....	7
<b>4. HCV-HIV-KOINFEKTION</b> .....	<b>9</b>
4.1. EPIDEMIOLOGIE .....	9
4.2. THERAPIE DER HIV-INFEKTION .....	9
4.3. PROBLEMATIK DER KOINFEKTION.....	10
<b>5. THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING</b> .....	<b>12</b>
<b>6. ZIELSETZUNG DER ARBEIT</b> .....	<b>14</b>
<b>7. ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>15</b>
<b>8. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>17</b>
8.1. PATIENTENKOLLEKTIV.....	17
8.2. BESTIMMUNGSMETHODE RIBAVIRIN.....	19
8.2.1. Grundlagen der Hochdruckflüssigkeitschromatografie.....	19
8.2.2. Messung der Ribavirin-Plasmaspiegel .....	21
8.3. ERFASSTE LABORPARAMETER.....	23
<b>9. ERGEBNISSE</b> .....	<b>24</b>
9.1. RIBAVIRIN-SPIEGEL .....	24
9.1.1. Darstellung der Ribavirin-Spiegel.....	24
9.1.2. Inter- und intraindividuelle Schwankungen der Ribavirin-Spiegel.....	27
9.2. EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE RIBAVIRIN-SPIEGEL .....	28
9.2.1. Geschlecht .....	29
9.2.2. Alter.....	29
9.2.3. Body Mass Index.....	29

9.2.4.	Körpergewicht .....	30
9.2.5.	Genotyp .....	30
9.2.6.	Ribavirin-Dosierung .....	30
9.3.	THERAPIEANSPRECHEN.....	32
9.3.1.	Viruslasten und Responseraten.....	32
9.3.1.1.	<i>Alle Genotypen.....</i>	32
9.3.1.2.	<i>Genotyp 1 und 4.....</i>	35
9.3.1.3.	<i>Genotyp 2 und 3.....</i>	36
9.3.2.	Ribavirin-Spiegel und Therapieansprechen.....	37
9.3.2.1.	<i>Mittelwertsvergleiche der Ribavirin-Spiegel.....</i>	37
9.3.2.2.	<i>Hohe Ribavirin-Spiegel.....</i>	38
9.3.2.3.	<i>Niedrige Ribavirin-Spiegel.....</i>	39
9.3.3.	Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen .....	40
9.3.4.	Transaminasen .....	40
9.4.	NEBENWIRKUNGEN DER THERAPIE.....	42
9.4.1.	Hämoglobin .....	43
9.4.1.1.	<i>Darstellung der Hämoglobin-Werte.....</i>	43
9.4.1.2.	<i>Ribavirin-Spiegel und Hämoglobin-Werte.....</i>	46
9.4.1.3.	<i>Einflussfaktoren auf die Hämoglobin-Werte.....</i>	48
9.4.2.	Nierenwerte .....	49
9.5.	HIV-KOINFEKTION.....	50
9.5.1.	Ribavirin-Spiegel.....	50
9.5.2.	Therapieansprechen.....	53
9.5.2.1.	<i>Responseraten.....</i>	53
9.5.2.2.	<i>Transaminasen.....</i>	54
9.5.3.	Nebenwirkungen.....	55
9.5.3.1.	<i>Hämoglobin.....</i>	55
9.5.3.2.	<i>Kreatinin.....</i>	57
<b>10.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>59</b>
10.1.	HÖHE DER RIBAVIRIN-SPIEGEL .....	59
10.2.	EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE RIBAVIRIN-SPIEGEL .....	60
10.3.	THERAPIEANSPRECHEN.....	62
10.3.1.	Responseraten und Ribavirin-Spiegel .....	62

10.3.2.	Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen .....	65
10.3.3.	Transaminasen .....	66
10.4.	NEBENWIRKUNGEN .....	67
10.4.1.	Hämoglobin .....	67
10.4.2.	Nierenwerte .....	69
10.5.	HIV-KOINFEKTION.....	70
10.5.1.	Ribavirin-Spiegel und Therapieansprechen.....	70
10.5.2.	Nebenwirkungen.....	71
10.6.	THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING FÜR RIBAVIRIN .....	72
<b>11.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>77</b>
<b>12.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>80</b>

## 1. EINLEITUNG

Weltweit sind etwa 170 Millionen Menschen chronisch mit Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert. In Deutschland leben derzeit ca. 500.000 Menschen mit einer HCV-Infektion. Die Infektion mit dem HCV stellt insofern ein nicht unerhebliches Problem dar, da die Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle nicht ausheilt, sondern primär chronisch verläuft. Die chronische Entzündung der Leber kann zu einem zunehmenden Funktionsverlust, im schlimmsten Fall zu einer Leberzirrhose mit den dazu gehörigen Komplikationen führen. Außerdem tragen die HCV-infizierten Patienten ein erhöhtes Risiko an einem primären Leberzellkarzinom zu erkranken (31, 39).

Eine Heilung der chronischen HCV-Infektion im Sinne einer dauerhaften Elimination des Virus aus dem Körper ist mit einer mindestens sechs-monatigen Therapie mit Interferon möglich. Seit 1999 ist zur Therapie Ribavirin, ein Guanosinanalogen, zugelassen. Die Therapie mit Interferon in Kombination mit Ribavirin konnte die Therapieerfolge verbessern. Bei mehr als der Hälfte der Patienten ist die Therapie heute erfolgreich. Die Behandlung stellt jedoch eine nicht unerhebliche Belastung für die Patienten dar und ist mit Nebenwirkungen verbunden, am häufigsten mit einer Anämie. Es ist Gegenstand der Forschung, die Therapie der Hepatitis C weiter zu verbessern (29, 31).

Ein Ansatz besteht darin, die Behandlung mit Ribavirin weiter zu optimieren. In einzelnen Studien wurden Plasmakonzentrationsmessungen von Ribavirin durchgeführt (2, 11, 25). Hieraus erhofft man sich weitere Erkenntnisse für die Ribavirin-Therapie. Eine routinemäßige Plasmaspiegelmessung in Form eines Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) ist für Ribavirin bisher nicht etabliert. Bei anderen Medikamentengruppen, zum Beispiel Antidepressiva oder Antibiotika, wird ein TDM routinemäßig eingesetzt. Man bestimmt die Medikamenten-Plasmakonzentration und passt gegebenenfalls die Behandlungsdosis des Medikamentes an. Es können so optimale Wirkspiegel erreicht werden, bei denen gute Voraussetzungen für den Therapieerfolg vorliegen, ohne ein zu hohes Risiko für Nebenwirkungen einzugehen. Ob dieses Verfahren für Ribavirin sinnvoll eingesetzt werden kann und Vorteile für die Therapie mit sich bringt, ist Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit (24).

## 2. HEPATITIS C

### 2.1. EPIDEMIOLOGIE

Im Jahr 1988 gelang es, ein Hepatitis-Virus nachzuweisen, welches weder den Hepatitis A-Viren noch den Hepatitis B-Viren zugeordnet werden konnte: das Hepatitis-C-Virus (HCV). In den folgenden Jahren wurden Testsysteme entwickelt, mit denen eine HCV-Infektion nachgewiesen werden kann. Weltweit sind etwa 170 Millionen Menschen chronisch mit HCV infiziert, in Deutschland etwa 500.000. Die HCV-Prävalenz ist in den einzelnen Ländern sehr unterschiedlich, in Deutschland liegt sie bei 0,4 – 0,7 %. In Ägypten beispielsweise beträgt sie bis zu 20 %. Die Zahl der jährlichen Neuinfektionen in der Bundesrepublik kann nur grob auf mehrere Tausend pro Jahr geschätzt werden, da mit den derzeitigen Labortests eine chronische von einer akuten Erkrankung nicht unterschieden werden kann. Im Jahr 2005 wurden 10,1 Hepatitis-C-Fälle pro 100.000 Einwohner gemeldet.

Das Virus wird auf parenteralem Weg, das heißt über Blut-Blut-Kontakt, übertragen. Viele Erkrankungsfälle lassen sich durch den Erhalt von Blutprodukten erklären. Im Jahr 1991 wurde die Untersuchung aller Blut- und Organspender auf HCV-Antikörper eingeführt. Durch die Erweiterung der Testung auf HCV-RNA (engl: RNA = Ribonucleic Acid, dt.: RNS = Ribonukleinsäure) 1999 konnte das Übertragungsrisiko mittels Blut- oder Organspende minimiert werden. Eine HCV-Infektion durch medizinische Behandlungen ist bei uns extrem selten geworden, stellt in den nicht-industrialisierten Ländern jedoch noch immer ein großes Problem dar. In den Industrienationen ist heute die Gruppe der intravenösen Drogenkonsumenten durch den gemeinsamen Gebrauch von Injektionsbestecken am stärksten gefährdet. Die HCV-Durchseuchung beträgt in dieser Gruppe 60 – 80 %. Auch eine sexuelle Übertragung ist möglich, aber bei Virus-trägern in einer monogamen Beziehung selten. Die Übertragungsrate einer schwangeren Mutter auf das Kind liegt bei 3 – 5 %. Sie ist abhängig von der Viruskonzentration im Blut der Mutter und erfolgt zumeist während der Geburt. Bis zu 30 % der Hepatitis-C-Infektionen lassen sich nicht durch einen bekannten Übertragungsweg erklären. Hier kann es sich um unbekannte Infektionswege handeln oder es wurde vom Patienten kein Risikoereignis genannt (7, 31, 38, 39, 40, 41).

## 2.2. DAS VIRUS

Das Hepatitis-C-Virus ist ein RNA-Virus und gehört zu den Flaviviren. Es existieren mindestens sechs verschiedene Genotypen mit zahlreichen Subtypen. In Deutschland findet man vorwiegend Genotyp 1a, 1b, 2 und 3a. Bisher ist es nicht gelungen, einen effektiven Impfstoff gegen das HCV zu entwickeln. Ein Grund dafür ist die große genetische Variabilität des Virus. Auf dem Genom des Virus befinden sich Hypervariabilitätsregionen, die sich zwischen den einzelnen Viren zum Teil erheblich unterscheiden. Die viruskodierte RNA-Polymerase, ein Enzym, welches die Erbsubstanz des Virus kopiert, arbeitet sehr ungenau, so dass es während der Replikation zu zahlreichen Mutationen kommt. Innerhalb eines infizierten Individuums können so weitere genomisch leicht veränderte Viruspopulationen, sogenannte Quasispezies, entstehen. Hierdurch wird die Immunantwort des Körpers erschwert. Gegen Hypervariabilitätsregionen gebildete Antikörper können nach Mutationen eventuell nicht mehr binden und das Virus kann so der körpereigenen Abwehr entkommen (immune escape). Die komplexen immunologischen Vorgänge, mit denen der menschliche Körper auf die HCV-Infektion reagiert, sind nicht vollständig bekannt. Häufig ist die zelluläre Immunantwort durch T-Lymphozyten gering ausgeprägt, was wiederum meist mit einem chronischen Verlauf der Erkrankung assoziiert ist (29, 31, 39).

## 2.3. VERLAUF DER ERKRANKUNG

Die akute Infektion mit dem HCV wird von den Patienten meist nicht bemerkt oder als grippaler Infekt fehl gedeutet. Es finden sich oft unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit oder Oberbauchbeschwerden. Ein Ikterus tritt nur bei einem kleinen Teil der Patienten auf. Ganz selten kann es zu einem fulminanten Verlauf mit Leberversagen kommen. Von einer chronischen Erkrankung spricht man, wenn die RNA des Virus länger als sechs Monate im Blut nachweisbar ist. 60 – 80 % aller HCV-Infektionen verlaufen chronisch. Auch bei einer chronischen Hepatitis C leiden die Patienten meist unter ähnlichen unspezifischen Symptomen wie bei der akuten Infektion.

Die Leber kann jedoch durch die persistierende Entzündung nach und nach fibrotisch umgebaut werden bis hin zur Leberzirrhose. Nach 20 – 30 Jahren ist bei bis zu 30 % der Patienten mit chronischer Hepatitis C eine Leberzirrhose nachweisbar. Das kann zu

einem zunehmenden Funktionsverlust der Leber und zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Komplikationen führen, wie Pfortaderhochdruck, Aszites oder Ösophagusvarizenblutung. Die Patienten mit chronischer HCV-Infektion weisen ein erhöhtes Risiko auf, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln. Ist die Funktionsleistung der Leber nicht mehr ausreichend, kann eine Lebertransplantation notwendig werden.

Neben der Prävention der Infektion mit HCV ist es wichtig, das Fortschreiten der Lebererkrankungen der chronisch HCV-Infizierten zu verhindern. Schätzungen zufolge haben wir den Häufigkeitsgipfel der HCV-bedingten Lebererkrankungen noch nicht erreicht. Somit kommt der Therapie der chronischen Hepatitis C eine besondere Bedeutung zu (29, 31, 41).

### 3. THERAPIE DER HEPATITIS C

#### 3.1. DEFINITIONEN

Ein erfolgreiches virologisches Ansprechen auf die Therapie ist definiert als Senkung der HCV-RNA-Konzentration im Serum des Patienten (Viruslast = VL, gemessen in Genomkopien / ml) um mindestens zwei dekadische Logarithmen. Ziel der Hepatitis-C-Therapie ist die Eliminierung des HCV aus dem Blut. Ein Therapieerfolg ist also gekennzeichnet durch HCV-RNA-negatives Serum. Bleibt die HCV-RNA auch sechs Monate nach Therapieende nicht nachweisbar, spricht man von einem anhaltenden Therapieerfolg (Sustained Response = SR) und man kann von einer dauerhaften Ausheilung der Erkrankung ausgehen. Man unterscheidet beim Therapieansprechen Rapid Virological Response (RVR) von Early Virological Response (EVR). Bei RVR ist nach vier Wochen Therapie keine HCV-RNA mehr nachweisbar. Die EVR zeigt sich nach 12 Behandlungswochen. Hier wird in Complete Early Virological Response (cEVR) mit HCV-RNA negativem Serum nach 12 Wochen und in Partial Early Virological Response (pEVR) mit Viruslast-Abfall um zwei dekadische Logarithmen nach 12 Wochen, aber noch positivem Nachweis von HCV-RNA, differenziert.

Einen Relapse erleiden die Patienten, die unter der Behandlung und zum Ende der Therapie HCV-RNA-negativ waren, jedoch das Virus einige Zeit nach Beendigung der Therapie wieder im Serum aufweisen. Unter Breakthrough-Patienten versteht man diejenigen, bei denen nach negativem HCV-RNA-Nachweis während der Behandlung wieder HCV-RNA nachweisbar wird. Bei Patienten mit Non-Response (NR) bleibt der HCV-RNA-Nachweis positiv. Die Definitionen sind in Tabelle 1 aufgeführt (29).

<b>Therapieansprechen</b>	<b>HCV-RNA</b>
SR (Sustained Response)	24 Wochen nach Therapieende negativ
RVR (Rapid Virological Response)	nach 4 Wochen Therapie negativ
cEVR (Complete Early Virological Response)	nach 12 Wochen Therapie negativ
pEVR (Partial Early Virological Response)	nach 12 Wochen Therapie 2-log-Abfall
Relapse	unter Therapie negativ, nach Therapieende wieder positiv
Breakthrough	unter Therapie negativ, dann unter Therapie wieder positiv
NR (Nonresponse)	zu allen Zeitpunkten unter Therapie positiv

**Tabelle 1: Therapieansprechen und HCV-RNA**

### 3.2. INTERFERON

Interferone (IFN) sind körpereigene Zytokine, die von Leukozyten und Fibroblasten unter anderem als Reaktion auf Virusinfektionen gebildet werden. Sie werden in  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Interferone eingeteilt. Sie haben antivirale und immunmodulatorische Wirkungen. In der Hepatitis-C-Therapie werden IFN- $\alpha$ -2a und IFN- $\alpha$ -2b verwendet, die subkutan injiziert werden müssen. Durch Kopplung der Interferone an ein Methoxy-Polyethylenglykol-(PEG)-Molekül hat man eine Verlängerung der Halbwertszeit erreicht. Die PEG-Interferone weisen gleichmäßigere Wirkspiegel auf und zeigen bessere Ansprechraten als nicht pegyliertes IFN. Sie müssen nur einmal pro Woche appliziert werden. Das wiederum verbessert die Compliance der Patienten, d. h. die Zuverlässigkeit, mit der die therapeutischen Anweisungen befolgt werden. Mit der Standard-IFN-Monotherapie konnten Sustained-Response-Raten bis zu 20 % erreicht werden, im Vergleich dazu SR-Raten bis zu 40 % mit der PEG-IFN-Monotherapie. Die PEG-Interferone haben sich als Therapiestandard der chronischen Hepatitis C durchgesetzt (14, 17, 36).

Nebenwirkungen der IFN-Therapie sind meist grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Myalgien und Arthralgien. Häufig beobachtet man einen reversiblen Abfall der Thrombozyten und Leukozyten, insbesondere der neutrophilen Granulozyten. Ist der Abfall zu stark, kann ein Therapieabbruch notwendig sein (29, 31, 43).

Patienten mit dem Virusgenotyp 2 oder 3 zeigen gute Ansprechraten auf die Therapie. Die Behandlung wird in der Regel über 24 Wochen durchgeführt. Bei Patienten mit Genotyp 1 sind die Erfolgsraten deutlich geringer. Die Viruslast-Bestimmung zwölf Wochen nach Therapiebeginn ist wichtig für den Therapieerfolg. Zeigt sich hier ein erfolgreiches Ansprechen, wird die Therapie weitere 36 Wochen fortgeführt, so dass eine Therapiedauer von 48 Wochen erreicht wird. Ist der Abfall der VL zu gering, muss über einen Abbruch der Therapie diskutiert werden, da ein Therapieerfolg nicht wahrscheinlich ist. In der Therapie der übrigen HCV-Genotypen 4, 5, und 6 hat man wenig Erfahrung. Sie geben wie der Genotyp 1 Anlass zu einer schlechteren Prognose (26, 29, 31).

### 3.3. RIBAVIRIN

Ribavirin (RBV) ist ein Guanosinanalogen, das seit 1999 für die Therapie der chronischen Hepatitis C zugelassen ist. Eine Kombination der PEG-IFN-Behandlung mit Ribavirin zeigt deutlich verbesserte Therapieerfolge als eine Behandlung mit IFN allein. Ein dauerhaftes Therapieansprechen wird bei 49 – 56 % der Patienten erreicht. Bei Genotyp 1 liegen die Sustained-Response-Raten bei 40 – 46 %, bei Genotyp 2 und 3 bei 68 – 82 % (14, 36, 44, 52).

Ribavirin hemmt in vitro die Replikation zahlreicher Viren. Es wird unter anderem bei Infektionen mit dem Respiratorischen Syncytialvirus oder dem Lassa Fieber Virus eingesetzt. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig bekannt. Ribavirin wird von der RNA-Polymerase des HCV in die RNA als Substrat eingebaut. Dies führt nicht zu einem Kettenabbruch, aber zu zahlreichen Mutationen, so dass es wahrscheinlich zu einer sogenannten „RNA-Fehler-Katastrophe“ kommt (5). Eine weitere Wirkung ist die Modulation der Immunantwort. Das Zytokinprofil wird verändert, so dass es vorwiegend zur Sekretion von Th1-Zytokinen kommt, die die zelluläre Immunantwort fördern. Als Monotherapie ohne IFN ist RBV gegen das HCV nicht wirksam (3, 10, 26, 50).

Nach oraler Einnahme von RBV wird die maximale Serumkonzentration nach 1,5 Stunden erreicht. Nach einer schnellen Verteilungsphase folgt eine verlängerte Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von 79 Stunden nach Einzelgabe und 298 Stunden nach multipler Gabe. Ribavirin wird sehr gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit, welche den wirksamen Anteil des Medikaments am Wirkungsort angibt, erreicht aber nur 45 – 65 %. Dies ist wahrscheinlich auf einen First-Pass-Metabolismus in der Leber zurückzuführen. Die Bioverfügbarkeit kann durch Nierenfunktionsstörungen oder durch gleichzeitige Medikamenteneinnahme zum Essen erhöht werden. Ribavirin wird schnell phosphoryliert und letztlich über die Nieren ausgeschieden. Es reichert sich in den Erythrozyten mit einer geschätzten Halbwertszeit von 40 Tagen an. Die RBV-Konzentration in den Erythrozyten ist nach multipler Gabe 50 – 70 mal höher als im Serum. Nach ca. vier Wochen wird ein Steady State, ein Fließgleichgewicht, erreicht, in dem Aufnahme und Elimination des Medikamentes gleich groß sind (12, 16).

Ribavirin wird von zwei verschiedenen Pharmafirmen hergestellt. Rebetol® wird gewichtsadaptiert dosiert. Patienten mit einem Körpergewicht (KG) unter 65 kg erhalten 800 mg Rebetol® pro Tag, mit einem KG zwischen 65 kg und 85 kg 1000 mg pro Tag,

und mit einem KG über 85 kg 1200 mg pro Tag. Copegus® wird bei Genotyp 1 gewichtsadaptiert dosiert, 1000 mg pro Tag bei einem KG unter 75 kg und 1200 mg pro Tag bei einem KG größer oder gleich 75 kg. Alle Patienten mit Genotyp 2 und 3 nehmen 800 mg Copegus® pro Tag ein. Die Tagesdosis wird in eine morgendliche und eine abendliche Einnahme aufgeteilt (12, 42).

KG in [kg]	RBV-Dosis in [mg]	
	Rebetol®	
	alle Genotypen	
< 65	800	
65 - 85	1000	
> 85	1200	
	Copegus®	
	Genotyp 1	Genotyp 2 und 3
< 75	1000	800
>=75	1200	

**Tabelle 2: RBV-Dosierung im Rahmen der antiviralen Therapie der chronischen C-Hepatitis**

Die häufigste Nebenwirkung von RBV ist die Hämolyse. Bei 30 % der behandelten erwachsenen Patienten wird eine Hämoglobin- (Hb-) Abnahme von mehr als 4 g / dl beobachtet. Bei bis zu 14 % der Patienten fallen die Hb-Werte unter 10 g / dl. RBV soll auf 600 mg pro Tag reduziert werden, wenn der Hb-Wert innerhalb von vier Wochen um mehr als 2 g / dl fällt oder 10 g / dl unterschreitet. Ein Abbruch der Therapie ist erforderlich bei Hb-Werten unter 8,5 g / dl. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme sowie Depression, Reizbarkeit und Schlafstörungen. RBV sollte nicht angewendet werden bei schwerer Herzerkrankung, Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min), schwerer Leberfunktionsstörung und Hämoglobinopathien. Kinder und Jugendliche mit schweren psychiatrischen Störungen, insbesondere schwerer Depression mit Suizidgefahr, sollten kein RBV einnehmen. Bei Frauen sollte während der Behandlung mit RBV und bis vier Monate nach Beendigung der Einnahme eine Schwangerschaft unbedingt vermieden werden, da RBV teratogen wirkt (12, 29, 31).

## 4. HCV-HIV-KOINFEKTION

### 4.1. EPIDEMIOLOGIE

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) wird wie das Hepatitis-C-Virus auf parenteralem Weg übertragen. Nach Blut-Blut-Kontakt, beispielsweise Nadelstichverletzung, ist das Übertragungsrisiko für HCV größer. Das Risiko, sich durch Sexualkontakt zu infizieren, ist jedoch für HIV deutlich höher.

Die Prävalenz der HCV-Infizierten unter den HIV-positiven Patienten liegt bei 10 – 40 %. In Risikogruppen, wie den intravenös Drogenabhängigen, ist sie deutlich höher. In Deutschland leben etwa 6.000 Menschen mit einer HIV / HCV-Koinfektion (1, 31).

### 4.2. THERAPIE DER HIV-INFESTION

Zum Zeitpunkt der Datenaufnahme kamen in Deutschland drei Medikamentengruppen bei der Therapie der HIV-Infektion zum Einsatz. Sie hemmen viruseigene Enzyme, die für die Entstehung reifer Viren notwendig sind. Die Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), auch Nukleosidanaloga genannt, werden von der Reversen Transkriptase des Virus als Baustein in die Desoxyribonukleinsäure (DNA) eingebaut und führen zum Abbruch der Kettensynthese. Die Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) hemmen die Reverse Transkriptase, indem sie an das Enzym binden und es so funktionsunfähig machen. Die Einführung der Proteaseinhibitoren (PI), die die HIV-Protease hemmen, brachte den Durchbruch in der antiretroviralen Therapie. Eine Heilung im Sinne einer Elimination des Virus aus dem Körper ist bis heute nicht möglich. Mit der Hochaktiven Antiretroviralen Therapie (HAART) kann die Mortalität und Morbidität der Infektion aber erheblich gesenkt und das Auftreten von AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) verhindert werden. Die VL kann häufig bis unter die Nachweisgrenze gesenkt und die CD4-Abwehrzellen gesteigert werden. Bei der HAART werden mindestens drei Medikamente kombiniert. Die Medikamente müssen lebenslang eingenommen werden.

Zum heutigen Zeitpunkt stehen insgesamt sechs verschiedene antivirale Medikamentengruppen zur Verfügung. Zusätzlich zu den bereits genannten gibt es die Fusionsinhi-

bitoren, die die Fusion von Wirtszelle und Virus hemmen. Mittels CCR5-Corezeptor-Antagonisten kann das Anheften des Virus an die Körperzelle gehemmt werden. Die Integraseinhibitoren hemmen die viruseigene Integrase, welche für die Integration der viralen RNA in die humane DNA verantwortlich ist (22).

#### 4.3. PROBLEMATIK DER KOINFEKTION

Durch die HAART hat sich das Muster der Erkrankungen der HIV-Patienten verschoben. Die Mortalität und Morbidität durch Hepatitis-assoziierte Erkrankungen bei HIV / HCV-Koinfizierten hat zugenommen, da die HIV-positiven Patienten eine fast normale Lebenserwartung haben und das Auftreten von AIDS meist verhindert werden kann. Mit der HIV-bedingten Immunsuppression wird der Verlauf der Hepatitis C beschleunigt. Koinfizierte Patienten entwickeln früher und öfter eine Leberzirrhose als HCV-monoinfizierte Patienten.

Ob die Hepatitis-C-Erkrankung einen negativen Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion hat, wird kontrovers diskutiert. Nach dem Auftreten von AIDS jedoch ist die Überlebenszeit bei Koinfizierten kürzer als bei HIV-Monoinfizierten (1, 31, 47, 51).

Die Hepatitis-C-Therapie bei Koinfizierten ist somit von großer Bedeutung. Die erfolgreichsten Ansprechraten werden auch hier mit einer Kombinationstherapie mit PEG-IFN und RBV erreicht. Jedoch sind die Erfolgsraten schlechter als bei HCV-Monoinfizierten. Die SR-Raten nach 48-wöchiger Therapie betragen 27 – 40 %, für den Genotyp 1 14 – 29 %, für Genotyp 2 und 3 44 – 73 %. In den betreffenden Studien betrug die Dosierung von Ribavirin bei HIV-Koinfizierten allerdings lediglich 800 mg pro Tag (4, 6, 23, 47).

Eine gleichzeitige Therapie der HIV- und HCV-Infektion sollte gut überwacht werden, da sie mit erheblicher Toxizität verbunden sein kann. Bei fortgeschrittener Lebererkrankung und gleichzeitiger Behandlung mit IFN, RBV und HAART ist das Risiko, eine Leberdekompensation zu erleiden, erhöht. Vor allem bei der Verabreichung von NRTI ist Vorsicht geboten. Das Risiko einer Laktatazidose oder mitochondrialen Toxizität bei gleichzeitiger Gabe von NRTI und RBV ist erhöht, insbesondere bei Didanosin (12, 42). Außerdem sollten die NRTI Zidovudin und Stavudin gemieden werden, da RBV ihre

Phosphorylierung hemmt und daraus erhöhte HIV-RNA-Spiegel resultieren könnten (12, 31, 51).

Ein weiteres Problem stellt sicherlich die Komplexität beider Therapien dar. Es ist für den Therapieerfolg beider Erkrankungen besonders wichtig, die Medikamente regelmäßig in exakten Dosisintervallen und zum richtigen Zeitpunkt in Bezug auf die Mahlzeiten einzunehmen. Eine Kombination beider Therapieregime stellt hohe Anforderungen an den behandelnden Arzt und den Patienten.

## 5. THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING

Unter TDM versteht man die Messung der Medikamentenkonzentration im Plasma des Patienten und eine hierauf beruhende Dosisanpassung der Medikation. Man hat festgestellt, dass Patienten mit der gleichen Medikamentendosis und dem gleichen Körpergewicht verschiedene Medikamentenplasmakonzentrationen aufweisen können. Dies wird vor allem dadurch erklärt, dass die metabolisierenden Enzyme, die das Medikament abbauen oder eventuell erst in die wirksame Form überführen, von Mensch zu Mensch unterschiedlich aktiv sein können. Es konnten Unterschiede in den für diese Enzyme kodierenden Genen festgestellt werden. Außerdem können die Enzymaktivitäten durch Nieren- und Lebererkrankungen verändert werden und mit dem Alter abnehmen. Die Einnahme von weiteren Medikamenten kann die Metabolisierung des Medikamentes beschleunigen oder verlangsamen. Die Plasmakonzentration des Medikamentes ist durch die Dosis daher nicht immer vorhersehbar. Das TDM bietet die Möglichkeit, die Dosis individuell anzupassen und bei jedem Patienten die optimalen Plasmaspiegel zu erreichen.

Der Vorteil ist, dass eine Medikamentenkonzentration erreicht werden kann, bei der von einer hohen Erfolgsrate der Therapie ausgegangen wird. Gleichzeitig muss beachtet werden, dass mit hohen Medikamentenkonzentrationen häufig auch die Zahl der Nebenwirkungen steigt. Der Plasmaspiegel muss also so gering gehalten werden, dass das Risiko für Nebenwirkungen nicht zu hoch ist.

Es müssen aber gewisse Voraussetzungen erfüllt sein, damit ein TDM eingesetzt werden kann. Die pharmakologischen Effekte eines Medikaments müssen mit der Plasmakonzentration in Zusammenhang stehen. Sinnvoll ist ein TDM überhaupt erst bei großen interindividuellen Konzentrationsschwankungen unter den Patienten, da sonst die Therapie auch allein über die Medikamentendosis gut gesteuert werden könnte. Die intraindividuellen Schwankungen beim einzelnen Patienten sollten bei gleicher Dosierung eher gering sein. Ansonsten sind die Plasmaspiegel auch mittels TDM schwer einzustellen.

Ein Einsatzgebiet des TDM ist die medikamentöse Therapie in der Psychiatrie. Obligatorisch durchzuführen ist das TDM bei einer Behandlung mit Lithium, da die therapeutische Breite dieses Medikaments gering ist. Der Plasmaspiegelbereich, der erreicht werden muss, um eine Wirkung zu erzielen und auf Grund der Toxizitätsgefahr nicht überschrit-

ten werden darf, ist sehr schmal. Das TDM wird auch bei einigen trizyklischen Antidepressiva und typischen Antipsychotika eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass durch das TDM Kosten gesenkt werden können. Die Patienten erleiden weniger Nebenwirkungen, die einer Behandlung bedürfen, eventuell kann die Dosis reduziert werden und die Patienten können bei besserer Wirksamkeit früher entlassen werden.

Außerdem wird ein TDM standardmäßig bei Digitalis eingesetzt sowie bei einigen Antibiotika.

Ein relativ neues Einsatzgebiet für das TDM ist die HAART bei HIV-Patienten. Ein TDM in der HIV-Therapie wird bei PI und NNRTI durchgeführt. Ein TDM von NRTI wird nicht eingesetzt, da diese Medikamente im Körper erst in ihre Wirkform umgesetzt werden müssen. Die Messung der NRTI-Plasmakonzentration gibt also nicht die Menge des wirksamen Medikamentes an. Beim TDM von PI stellte man fest, dass eine Kombination des PI Ritonavir mit einem anderen PI eine deutliche Konzentrationserhöhung des zweiten PI bewirkt. Diesen sogenannten Boostereffekt nutzt man therapeutisch. Die Dosis des zweiten PI kann reduziert werden, was mit besserer Verträglichkeit verbunden ist. Außerdem kann das Einnahmeintervall verlängert werden. Das wiederum verbessert die Compliance des Patienten und so den Therapieerfolg.

Wichtige Indikationen für ein TDM sind Patienten mit einer Kombinationstherapie mehrerer Medikamente, die interagieren können. Wenn bei üblicher Dosierung verstärkt Nebenwirkungen auftreten oder die Therapie nicht ausreichend wirkt, kann ein TDM vorteilhaft sein und so zum Beispiel fehlerhafte Medikamenteneinnahme oder auch intestinale Resorptionsstörungen aufdecken. Bei Risikopatienten, wie stark über- oder untergewichtigen Patienten, Patienten mit Leberfunktionsstörungen, alten Menschen oder Kindern kann ein TDM die Therapie optimieren.

(18, 22, 24)

## **6. ZIELSETZUNG DER ARBEIT**

Ob ein Therapeutisches Drug Monitoring von Ribavirin zur Therapieoptimierung der Behandlung der chronischen Hepatitis C beiträgt, ist Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit. Anhand eines Patientenkollektivs von 155 konsekutiven Patienten mit chronischer Hepatitis C (siehe Kapitel 3.1.) sollte im Einzelnen retrospektiv untersucht werden:

- die Höhe der RBV-Plasmaspiegel dieses Kollektivs
- die inter- und intraindividuellen Plasmaspiegelschwankungen
- mögliche Einflussfaktoren auf die RBV-Spiegel wie Alter, Geschlecht oder Körpergewicht
- der Zusammenhang zwischen der Höhe der RBV-Spiegel und dem Therapieerfolg
- der Zusammenhang zwischen der Höhe der RBV-Spiegel und Nebenwirkungen, vor allem Anämie

Anhand der Ergebnisse sollte eine Aussage getroffen werden, ob ein TDM generell empfohlen werden kann oder nur für bestimmte Indikationen und Risikopatienten. Besonders eingegangen wurde auf die Patientengruppe mit einer HIV / HCV-Koinfektion.

## 7. ABKÜRZUNGEN

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (= Erworbenes Immundefizienzsyndrom)
BMI	Body Mass Index
cEVR	Complete Early Virological Response
DNA	Desoxy Ribonucleic Acid (= Desoxyribonukleinsäure)
EVR	Early Virological Response
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HAART	Hochaktive Antiretrovirale Therapie
Hb	Hämoglobin
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPLC	High Pressure/Performance Liquid Chromatography (= Hoch-Druck/Leistungs-Flüssigkeitschromatografie)
IFN	Interferon
KG	Körpergewicht
Krea	Kreatinin
M	Mittelwert
Max	Maximum
Min	Minimum
NNRTI	Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NR	Non-Response
NRTI	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NtRTI	Nukloetidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PEG	Polyethylenglykol
pEVR	Partial Early Virological Response
PI	Proteaseinhibitoren
r	Korrelationskoeffizient
RBV	Ribavirin

RNA	Ribonucleic Acid (= Ribonukleinsäure)
RP	Reversed-Phase
RVR	Rapid Virological Response
SD	Standardabweichung
SPE	Solid Phase Extraction (= Festphasenextraktion)
SR	Sustained Response (= Anhaltender Therapieerfolg)
St	Stuttgart
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
UV	Ultraviolett
VL	Viruslast
VR	Virological Response (= Virologisches Ansprechen)
Wü	Würzburg

## 8. MATERIAL UND METHODEN

### 8.1. PATIENTENKOLLEKTIV

Von Oktober 2004 bis Oktober 2006 wurden im Rahmen der routinemäßigen Behandlungstermine insgesamt 627 Blutproben von 155 konsekutiven Patienten mit chronischer Hepatitis C entnommen. Die Auswertung erfolgte retrospektiv. 107 Patienten wurden in der Infektionsambulanz der Universitätsklinik Würzburg behandelt. Von diesen Patienten wurden 420 Blutproben ausgewertet. 48 Patienten befanden sich in der Gemeinschaftspraxis Eiko Schnaitmann, Dr. med. Schaffert, Dr. med. Trein, Dr. med. Ißler in Stuttgart in Behandlung. Die Allgemeinarztpraxis mit den Schwerpunkten HIV und Hepatitis stellte 207 Blutproben für die Auswertungen zur Verfügung. Beide Einrichtungen sind Mitglieder des Kompetenznetzes Hepatitis<sup>1</sup>. Die Blutproben aus Stuttgart wurden an das wissenschaftliche Labor des Schwerpunktes Infektiologie der Universitätsklinik Würzburg geschickt, in dem alle Ribavirinmessungen durchgeführt wurden. Es wurden zwischen ein und 19 Proben pro Patient, im Mittel vier, untersucht. Die Proben wurden zu unterschiedlichen Therapiezeitpunkten abgenommen.

107 Patienten waren männlich, 48 weiblich. Im Mittel waren die Patienten zu Therapiebeginn 38 Jahre alt, der Jüngste 21 und der Älteste 72 Jahre. Durchschnittlich wogen sie zu Therapiebeginn 76 kg. Der Body Mass Index (BMI) lag zwischen 18 und 40 kg / m<sup>2</sup>, im Durchschnitt bei 25 kg / m<sup>2</sup>.

96 Patienten waren mit dem Genotyp 1 infiziert, 14 mit Genotyp 2, 42 mit Genotyp 3 und 3 mit Genotyp 4. Eine Koinfektion mit dem HI-Virus fand sich bei 15 Patienten, wovon 13 in der Allgemeinarztpraxis in Stuttgart behandelt wurden. Eine gleichzeitige Therapie gegen das HI-Virus wurde bei sechs der in Stuttgart behandelten Patienten durchgeführt.

Der Großteil der Patienten erhielt zwischen 800 und 1200 mg Ribavirin pro Tag. 27 Patienten nahmen 800 mg täglich ein, 67 Patienten 1000 mg und 38 Patienten 1200 mg. Zehn Patienten erhielten 200, 400 oder 600 mg. Unter diesen Patienten litt einer unter einer Niereninsuffizienz. Bei elf Patienten war während der Therapie eine Dosisreduzierung notwendig. Bei zwei Patienten wurde die Tagesdosis während der Therapie gesteigert.

---

<sup>1</sup> Das Kompetenznetz Hepatitis vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ist ein Zusammenschluss von Kliniken, niedergelassenen Ärzten und Patientenselbsthilfegruppen zur Erforschung von virusbedingten Leberentzündungen. Das Kompetenznetz entwickelt einheitliche Diagnose- und Therapiestandards und sammelt epidemiologische Daten.

gert. Bezogen auf das Körpergewicht lag die durchschnittliche Tagesdosis von RBV bei 13,4 mg / kg.

Die genauen Angaben zum Patientenkollektiv finden sich in Tabelle 3 und Tabelle 4. Die Merkmalsverteilungen der in Stuttgart und Würzburg behandelten Patienten waren bis auf die Verteilung der HIV-infizierten Patienten ähnlich. In Stuttgart war der Frauenanteil größer als in Würzburg und die Patienten waren durchschnittlich etwas leichter. Die niedrigen Tagesdosierungen fanden sich etwas häufiger bei den Stuttgarter Patienten. Eine Dosisänderung wurde verhältnismässig häufiger bei den Stuttgarter Patienten durchgeführt.

	Gesamt		Würzburg		Stuttgart	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
	<b>155</b>		<b>107</b>		<b>48</b>	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	107	69%	78	73%	29	60%
Weiblich	48	31%	29	27%	19	40%
<b>HCV-Genotyp</b>						
Genotyp 1	96	62%	66	62%	30	63%
Genotyp 2	14	9%	10	9%	4	8%
Genotyp 3	42	27%	30	28%	12	25%
Genotyp 4	3	2%	1	1%	2	4%
<b>RBV-Dosierung / d [mg]</b>						
200	3	2%	1	1%	2	4%
400	1	1%	0	0%	1	2%
600	6	4%	4	4%	2	4%
800	27	17%	17	16%	10	21%
1000	67	43%	50	47%	17	35%
1200	38	25%	28	26%	10	21%
Dosisänderung	13	8%	7	7%	6	13%
<b>HIV</b>						
HIV pos	15	10%	2	2%	13	27%
HIV neg	140	90%	105	98%	35	73%

**Tabelle 3: Patientenkollektiv**

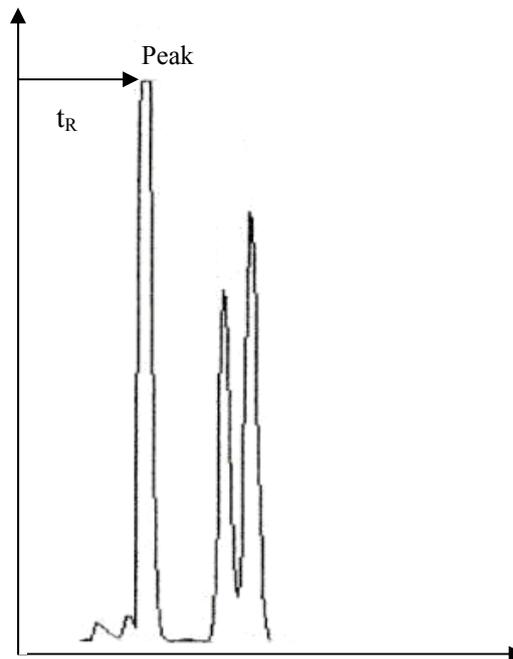
	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>M(Wü)</b>	<b>M(St)</b>
<b>Alter [Jahre]</b>	38,4	11,1	21	72	38,4	38,5
<b>Körpergewicht [kg]</b>	75,9	13,8	49	116	77,7	72,1
<b>BMI [kg / m<sup>2</sup>]</b>	24,6	3,9	18	40	25,2	23,3
<b>Dosierung RBV / Körpergewicht [mg /kg]</b>	13,4	2,6	1,9	20	13,4	13,4
<b>Anzahl Proben / Patient</b>	4,1	3,3	1	19	3,9	4,4
(M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum, Wü = Würzburg, St = Stuttgart)						

**Tabelle 4: Patientenkollektiv**

## 8.2. BESTIMMUNGSMETHODE RIBAVIRIN

### 8.2.1. Grundlagen der Hochdruckflüssigkeitschromatografie

Die Hochdruckflüssigkeitschromatografie (engl.: High Pressure Liquid Chromatography) oder Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (engl.: High Performance Liquid Chromatography), abgekürzt HPLC, ist ein Separationsverfahren, welches Stoffgemische in einzelne Bestandteile auftrennt und die Substanzen identifizieren und quantifizieren kann. Die Auftrennung basiert auf der unterschiedlichen Verteilung der Stoffe in zwei Phasen, der mobilen Phase und der stationären Phase. Die stationäre Phase besteht aus festen Teilchen, die mobile Phase ist eine Flüssigkeit. Die HPLC ist eine Säulenchromatographie, wobei die Säule mit der stationären Phase gefüllt ist. Die mobile Phase wird mit der zu untersuchenden Probe mit hohem Druck durch die Säule gepumpt. Besitzen die Bestandteile der Probe unterschiedliche chemische Eigenschaften, wechselwirken sie unterschiedlich stark mit der mobilen und der stationären Phase. Einige Bestandteile werden von der stationären Phase länger zurückgehalten und treten erst später aus der Säule aus. Beim Austritt aus der Säule werden die Stoffe durch einen Detektor nachgewiesen. Häufig wird ein UV- (Ultraviolett-) Detektor eingesetzt, der die Abschwächung von UV-Wellenlängen erfasst. Andere Detektoren sind zum Beispiel Fluoreszenzdetektoren oder elektrochemische Detektoren. Die Messwerte werden als Kurve in einem Chromatogramm dargestellt. Ein Beispiel für ein Chromatogramm zeigt Abbildung 1.



**Abbildung 1: Beispiel-Chromatogramm ( $t_R$  = Retentionszeit)**

Die Zeit vom Start der Analyse bis zur Detektion eines Stoffes (gekennzeichnet durch einen Ausschlag der Kurve = Peak) wird Retentionszeit genannt. Die Retentionszeit ist bei gleich bleibenden Bedingungen für einen Stoff immer gleich lang. Die Fläche unter den Peaks bzw. die Höhe der Peaks ist proportional der Konzentration des Stoffes. Zur genauen Quantifizierung des Stoffes wird der Probe vor der Analyse häufig eine bekannte Substanz zugesetzt. Diese sollte im Chromatogramm einen gut erkennbaren, vom zu messenden Stoff getrennten Peak aufweisen. Die Konzentration des zu messenden Stoffes kann in Relation zu dieser Substanz berechnet werden. Die Quantifizierung erfolgt also durch einen internen Standard, der der Probe zugefügt wird. Der interne Standard ist weniger anfällig für Fehler als der externe Standard, bei dem das Chromatogramm mit anderen Chromatogrammen von bekannten Konzentrationen verglichen wird.

Normalerweise trägt die Oberfläche der stationären Phase polare Gruppen. Als mobile Phase werden unpolare Flüssigkeiten verwendet. Häufiger wird jedoch die Reversed-Phase- (RP-) Chromatografie angewandt. Hier ist die stationäre Phase unpolar und die mobile Phase polar. Unpolare Moleküle werden bei der RP-Chromatografie auf der Säule länger retardiert als polare. Die mobile Phase, auch Eluent genannt, kann je nach

Polarität die Probenbestandteile unterschiedlich schnell aus der Säule lösen. Bei der RP-Chromatografie sinkt mit steigender Polarität die Elutionskraft des Eluenten.

Ein einfaches Stoffgemisch kann mit einem einzigen Eluenten gut aufgetrennt werden. Man nennt dies isokratische Trennung. Für ein Stoffgemisch, bei dem die einzelnen Bestandteile sehr unterschiedlich lange in der stationären Phase aufgehalten werden, werden eventuell mehrere Eluenten mit verschiedener Elutionskraft benötigt, um eine gute Trennung zu erreichen. Zuerst wird ein Eluent mit geringer Elutionskraft durch die Säule gepumpt. Nach und nach wird ein zweiter Eluent mit stärkerer Elutionskraft hinzugefügt. Dies wird Gradiententrennung genannt (49).

### 8.2.2. Messung der Ribavirin-Plasmaspiegel

Für die Entwicklung der Methode zur RBV-Plasmaspiegel-Bestimmung dienten die Arbeiten von Homma et al. (19) und Larrat et al. (25) als Grundlage.

Das per Venenpunktion entnommene Serum wurde abzentrifugiert und der Serumüberstand abpipettiert. Das Serum wurde bis zur Probenmessung bei -20 °C asserviert.

Zur Probenvorbereitung wurde eine Festphasenextraktion<sup>2</sup> (engl.: Solid Phase Extraction = SPE) durchgeführt.

*Materialien: Bakerbond spe 12G-Vakuumextraktionseinheit [Mallinckrodt Baker / Griesheim], SPE-Säule: Bond Elut LRC-PBA, 100 mg [Varian Deutschland GmbH / Darmstadt].*

50 µl des durch die SPE gewonnenen Eluats wurden auf die HPLC-Säule injiziert. Die Trennung erfolgte durch eine RP-Chromatografie im isokratischen Lauf bei einer Flussrate von 0,2 ml / min. Die Substanzen wurden durch einen UV-Detektor bei einer Wellenlänge von 230 nm nachgewiesen.

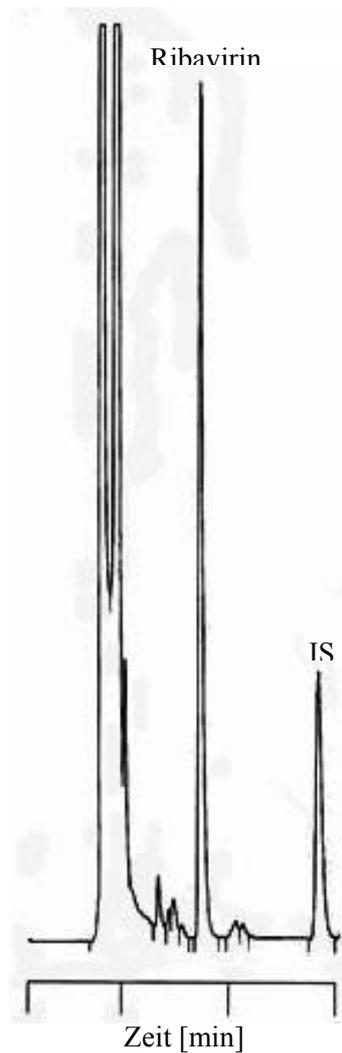
*Materialien: HPLC-Anlage System Gold [Beckmann-Coulter / Unterschleißheim], 126 Pumpenmodul, 168 Photodiodendetektor, 508 Automatischer Probengeber, 32 Karat Software für Windows NT zur Steuerung und Auswertung. Packungsmaterial der Säule: Reprosil-PUR C18-AQ 250 x 2 mm ID mit Partikelgröße 5 µm. Säulendimension: 250 x*

---

<sup>2</sup> Die Festphasenextraktion ist eine Probenvorbereitungsmethode, mit der eine Substanz aus einem Stoffgemisch aufkonzentriert oder isoliert werden kann. Die Probe ist in einem Lösemittel gelöst und wird durch ein Sorbens geleitet. Die zu analysierende Substanz reichert sich auf dem Sorbens an und wird anschließend durch ein weiteres Lösemittel wieder eluiert. Dieses Eluat kann nun weiter analysiert werden.

2 mm ID [Dr. Maisch-GmbH / Ammerbruch]. Laufmittel: 20 mM  $KH_2PO_4$ -Puffer: Acetonitril gradient grade 99 : 1 (v/v), pH 4,5.

Mit RBV-Lösungen verschiedener Konzentrationen wurden Eichproben und Eichchromatogramme erstellt. Der Kalibrationsbereich reichte von 100 ng / ml bis 6000 ng / ml. Die RBV-Konzentrationen wurden nach der Peak-Höhe mit Hilfe eines internen Standards berechnet. Ein Beispiel-Chromatogramm von RBV zeigt Abbildung 2.



**Abbildung 2: Beispiel-Chromatogramm von RBV (IS = interner Standard, Ribavirin-Konzentration = 3000 ng / ml)<sup>3</sup>**

<sup>3</sup> In Anlehnung an Larrat et al. (25), S. 127.

### 8.3. ERFASSTE LABORPARAMETER

Folgende Laborparameter wurden für die Auswertungen erfasst: HCV-Viruslast (VL), Hämoglobin (Hb), Kreatinin (Krea), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT).

Die Viruslast der Würzburger Patienten wurde im virologischen Labor der Universität, die übrigen Werte im Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg bestimmt. Die Laborärzte Sindelfingen werteten die Parameter für die Praxis in Stuttgart aus.

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel und SPSS. Für die im Ergebnisteil folgenden Mittelwertsvergleiche war das Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . Bei den Korrelationsrechnungen war das Signifikanzniveau entweder  $p < 0,05$  oder  $p < 0,01$  und ist im Text angegeben.

## 9. ERGEBNISSE

### 9.1. RIBAVIRIN-SPIEGEL

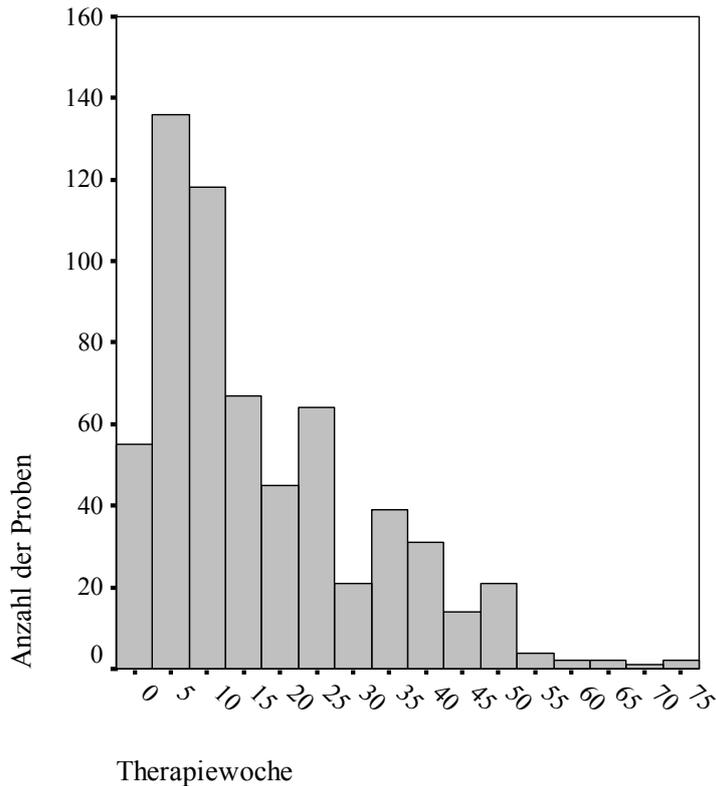
#### 9.1.1. Darstellung der Ribavirin-Spiegel

Es wurden insgesamt 622 Ribavirin-Plasmaspiegel von 155 Patienten ausgewertet. Der Mittelwert der Ribavirin-Spiegel lag bei 1817 ng / ml. In den ersten Therapiewochen waren die Spiegel noch niedriger und schwankten stärker, abhängig von der letzten Ribavirin-Einnahme. Nach circa vier Wochen waren die Spiegel im Steady State. So sind bei einigen Berechnungen nur die Proben ab der fünften Therapiewoche berücksichtigt worden, dies entspricht 473 Proben von 140 Patienten. Der Mittelwert der RBV-Spiegel ab der fünften Therapiewoche betrug 1980 ng / ml. Mittelwert (M), Standardabweichung (SD), Minimum (Min) und Maximum (Max) sind in Tabelle 5 aufgeführt.

<b>RBV-Spiegel [ng / ml]</b>	M	SD	Min	Max
Woche 1-4	1323	661	27	3102
ab Woche 5	1980	735	194	5480
alle Proben	1817	774	27	5480

**Tabelle 5: RBV-Mittelwerte**

Es wurden unterschiedlich viele Proben für die verschiedenen Therapiezeitpunkte ausgewertet. Die Verteilung ist in Abbildung 3 dargestellt. 52 % der Proben wurden in Therapiewoche eins bis 13 abgenommen, 75 % der Proben bis Woche 25.



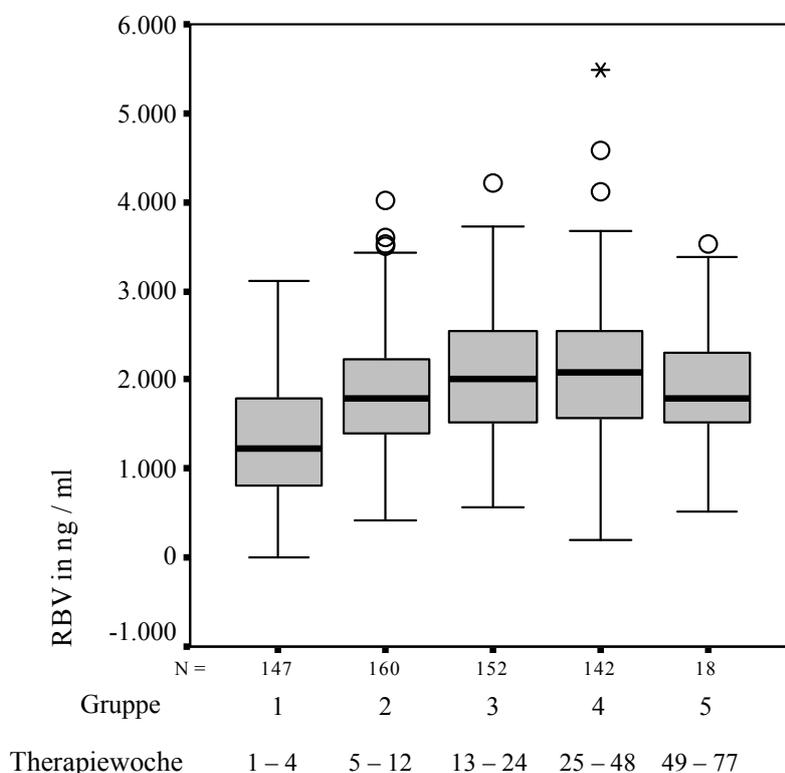
**Abbildung 3: Verteilung der Therapiewochen**

Die RBV-Spiegel sollten zu verschiedenen Therapiezeitpunkten verglichen werden. Zu diesem Zweck wurden die Therapiewochen in Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 6). Ab der fünften Therapiewoche waren die RBV-Spiegel im Steady State. Entsprechend zum Untersuchungszeitpunkt gültiger Therapierichtlinien wurde in der zwölften Woche je nach Therapieansprechen entschieden, ob die Behandlung bei den Patienten mit Genotyp 1-Infektion fortgeführt wurde. Mit Woche 24 endete üblicherweise die Therapie bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3- Infektion, mit Woche 48 die Therapie der Patienten mit Genotyp 1-Infektion. 18 Patienten des untersuchten Kollektivs erhielten eine längere Therapie.

Gruppe	Therapiewoche
1	1 - 4
2	5 - 12
3	13 - 24
4	25 - 48
5	49 - 77

**Tabelle 6: Gruppen Therapiewoche**

In Abbildung 4 sind die RBV-Spiegel als Boxplot dargestellt. Die Mediane der RBV-Konzentrationen steigen von Gruppe 1 bis 4 sukzessiv an. Der Median der Gruppe 5 (entspricht Therapiewoche 49 bis 77) fällt wieder ab.



**Abbildung 4: RBV-Spiegel zu verschiedenen Therapiezeitpunkten**

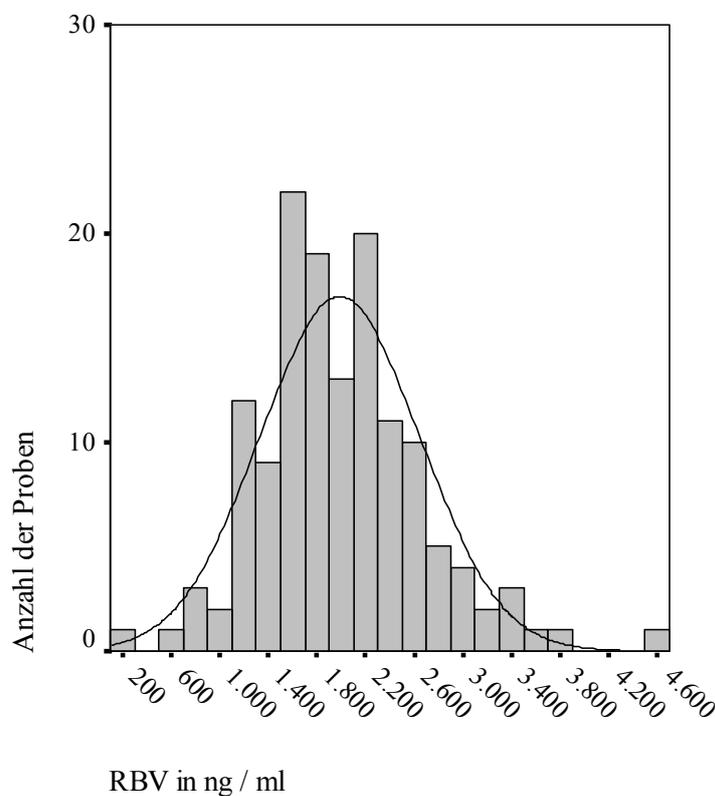
Die RBV-Mittelwerte zu den Therapiezeitpunkten sind in Tabelle 7 aufgeführt. Die Mittelwerte der Wochen eins bis vier und fünf bis zwölf unterschieden sich signifikant ( $p = 0,000$ ), wie auch die Mittelwerte der Wochen fünf bis zwölf und 13 bis 24 ( $p = 0,021$ ). Zwischen den RBV-Spiegeln der Wochen 13 bis 24 und 25 bis 48 fand sich kein signifikanter Unterschied. Die Fallzahl der Wochen 49 bis 77 ist für die Berechnung zu gering.

Therapiewoche	Anzahl	M(RBV [ng / ml])	SD
1 - 4	146	1323	661
5 - 12	160	1850	660
13 - 24	152	2027	697
25 - 48	142	2077	833
49 - 77	18	1964	751

**Tabelle 7: Mittelwerte der RBV-Spiegel zu verschiedenen Therapiezeitpunkten**

### 9.1.2. Inter- und intraindividuelle Schwankungen der Ribavirin-Spiegel

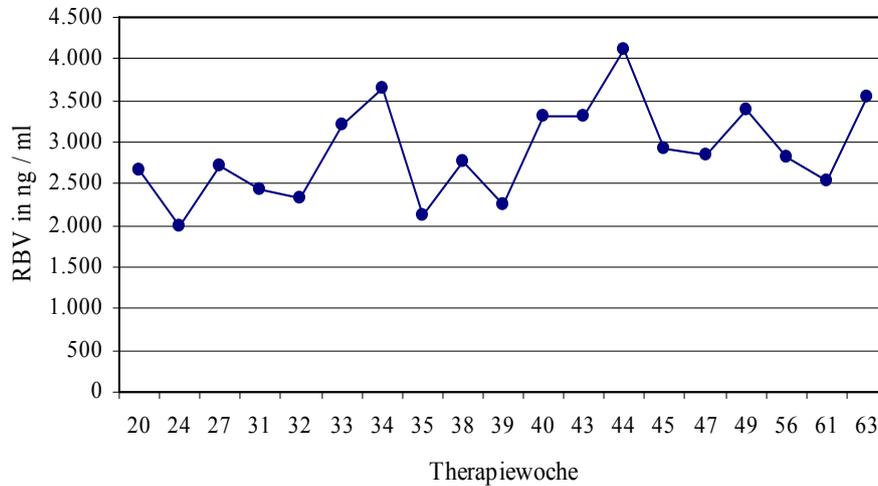
Da von einigen Patienten viele Blutproben zur Verfügung standen und von anderen nur wenige, wurde für einige Berechnungen von allen RBV-Werten eines Patienten ein Mittelwert gebildet. So wurde verhindert, dass manche Patienten mehr Einfluss auf das Ergebnis nahmen als andere. Der Mittelwert dieser Werte betrug 1988 ng / ml, die Standardabweichung 656. Hier wurden nur die RBV-Werte ab der fünften Therapiewoche berücksichtigt. Die Verteilung der Mittelwerte der RBV-Spiegel ist in Abbildung 5 dargestellt. 80 % der RBV-Werte lagen zwischen 1200 und 2700 ng / ml. In dem Bereich zwischen 1200 und 2700 ng / ml schwankte die Anzahl der Proben stark. Unterhalb oder oberhalb dieses Bereichs lagen sie selten.



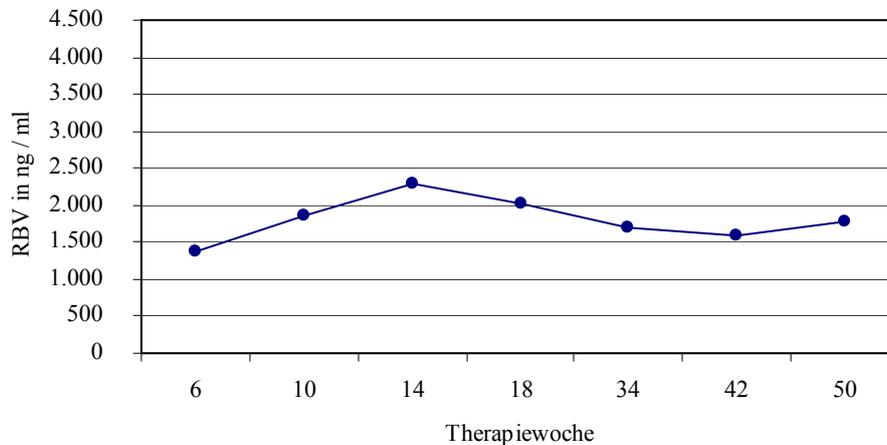
**Abbildung 5: Verteilung der Mittelwerte der RBV-Spiegel, ab Woche 5**

Die intraindividuellen Schwankungen der RBV-Spiegel waren unterschiedlich. Als Beispiel sind in Abbildung 6 die Ribavirin-Werte eines Patienten mit sehr großen Schwankungen dargestellt. Der niedrigste RBV-Wert betrug 1998 ng / ml, der höchste 4110 ng / ml, der Unterschied betrug maximal 2112 ng / ml. Abbildung 7 zeigt die

Spiegel eines Patienten mit relativ konstanten Werten. Zwischen minimalem (1386 ng / ml) und maximalem RBV-Spiegel (2283 ng / ml) lag die Differenz bei 897 ng / ml.



**Abbildung 6: RBV-Werte Patient 1**



**Abbildung 7: RBV-Werte Patient 2**

## 9.2. EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE RIBAVIRIN-SPIEGEL

In diesem Kapitel wurden nur die Spiegel im Steady State ab der fünften Therapiewoche verwendet, da die RBV-Spiegel im Steady State eine relativ konstante Höhe aufwiesen. Um den Zusammenhang zwischen den Ribavirin-Spiegeln und den Faktoren

Geschlecht, Alter und BMI zu untersuchen, wurde jeweils der Mittelwert der RBV-Werte eines Patienten verwendet.

### 9.2.1. Geschlecht

Die Mittelwerte der RBV-Konzentrationen unterschieden sich zwischen Männern und Frauen signifikant ( $p = 0,016$ ). Bei den männlichen Patienten waren die Spiegel im Durchschnitt  $1904 \text{ ng / ml}$  ( $SD = 611$ ,  $N = 97$ ) hoch, bei den Patientinnen  $2192 \text{ ng / ml}$  ( $SD = 711$ ,  $N = 43$ ).

### 9.2.2. Alter

Die Patienten wurden nach ihrem Alter in zwei Gruppen eingeteilt: von 21 bis 49 Jahre und von 50 bis 72 Jahre. Die RBV-Werte der älteren Patienten waren signifikant höher ( $M = 2254 \text{ ng / ml}$ ,  $SD = 645$ ,  $N = 26$ ) als die der jüngeren ( $M = 1933 \text{ ng / ml}$ ,  $SD = 644$ ,  $N = 114$ ) ( $p = 0,023$ ). Das Alter und die RBV-Spiegel korrelierten signifikant ( $p < 0,05$ ) miteinander. Der Korrelationskoeffizient  $r$  betrug  $0,20$ , das heißt es bestand ein geringer Zusammenhang zwischen höherem Alter und hohen RBV-Spiegeln.

### 9.2.3. Body Mass Index

Der Body Mass Index (Körpergewicht dividiert durch das Quadrat der Körpergröße) wurde folgendermaßen eingeteilt:

<b>BMI</b> [ $\text{kg / m}^2$ ]		Anzahl	<b>M (RBV [ng / ml])</b>	SD
< 19	untergewichtig	3	2915	1935
19 - 25	normalgewichtig	88	1961	561
26 - 30	übergewichtig	38	2030	675
> 30	adipös	10	1900	726

**Tabelle 8: BMI-Einteilung und RBV-Mittelwerte**

Der BMI wurde einmal für jeden Patienten zu Therapiebeginn berechnet. Drei Patienten waren untergewichtig, zehn adipös. Der Großteil hatte normales Gewicht oder Übergewicht. Wenn man die RBV-Mittelwerte der BMI-Gruppen vergleicht, fällt auf, dass der Mittelwert der Untergewichtigen ( $M = 2915 \text{ ng / ml}$ ,  $SD = 1935$ ) deutlich über den Mittelwerten der anderen Gruppen lag. Auf Grund der geringen Fallzahl kann der Wert jedoch nicht mit den anderen verglichen werden. Beim Mittelwertvergleich der übrigen

Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den RBV-Werten. Es konnte keine Korrelation zwischen dem BMI und den RBV-Spiegeln nachgewiesen werden ( $p = 0,8$ ).

#### 9.2.4. Körpergewicht

Für den Zusammenhang zwischen RBV-Spiegeln und Körpergewicht wurden nicht die RBV-Mittelwerte verwendet, da sich das Körpergewicht zwischen den Blutentnahmetermen änderte. Hier wurde jeder einzelne RBV-Wert ab der fünften Woche verwendet und mit dem Körpergewicht korreliert. RBV-Spiegel und KG korrelierten signifikant ( $p < 0,01$ ). Mit  $r = -0,15$  bestand ein sehr geringer negativer Zusammenhang zwischen den beiden Größen.

#### 9.2.5. Genotyp

Für den Vergleich der RBV-Spiegel der Genotypen wurde ebenfalls der Mittelwert der RBV-Werte eines Patienten gebildet. Beim Vergleich der Genotypen wurden hier und auch in folgenden Berechnungen häufig Genotyp 1 und 4 und Genotyp 2 und 3 zusammengefasst, da die Therapie der HCV-Infektion dieser Genotypen ähnliche Ergebnisse zeigt. Die Mittelwerte der RBV-Spiegel sind in Tabelle 9 aufgeführt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

<b>Genotyp</b>	Anzahl	<b>M (RBV [ng /ml])</b>	SD
1 und 4	95	2036	656
2 und 3	45	1900	648

**Tabelle 9: RBV-Mittelwerte nach Genotyp**

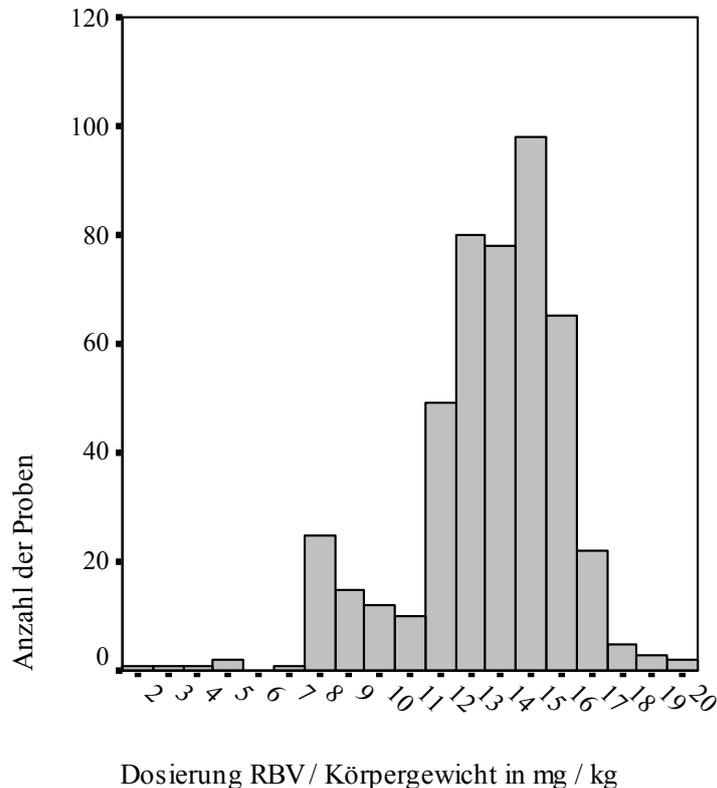
#### 9.2.6. Ribavirin-Dosierung

Die Ribavirin-Mittelwerte für die verschiedenen Tagesdosierungen von RBV sind in Tabelle 10 aufgelistet. Sie wurden aus den Ribavirin-Mittelwerten der einzelnen Patienten gebildet. Die Patienten, bei denen die Tagesdosis während der Therapie geändert wurde, sind nicht mit berücksichtigt worden. Die RBV-Spiegel zwischen einer RBV-Dosis von 1000 mg und 1200 mg unterschieden sich nicht signifikant. Die Fallgröße der übrigen Gruppen ist zu klein für den Vergleich.

Dosierung RBV [mg / d]	Anzahl	M (RBV [ng / ml])	SD
200	1	1622	
400	1	2160	
600	5	1547	162
800	21	1729	578
1000	61	2088	682
1200	38	2017	658

**Tabelle 10: RBV-Mittelwerte nach RBV-Tagesdosis**

Die RBV-Dosierung pro Körpergewicht war im Mittel 13,5 mg / kg (SD = 2,6), wenn die Proben ab der fünften Therapiewoche berücksichtigt wurden. Die Verteilung der Dosierungen ist in Abbildung 8 dargestellt. 77 % der Dosierungen pro Körpergewicht lagen zwischen 10 und 16 mg / kg.



**Abbildung 8: Verteilung RBV-Dosierung pro Körpergewicht**

Um die RBV-Spiegel zu vergleichen, wurden die Dosierungen pro Körpergewicht in Gruppen eingeteilt. 12 % der Dosierungen lagen unter 10 mg / kg, 11 % über 16 mg / kg (siehe Tabelle 11).

Gruppe	RBV-Dosierung / KG [mg / kg]	Anzahl	M (RBV [ng / ml])	SD
A	< 10	56	1938	806
B	10 - 16	360	1960	739
C	> 16	53	2168	601

**Tabelle 11: Einteilung RBV-Dosierung pro Körpergewicht und RBV-Mittelwerte**

Die RBV-Mittelwerte bei einer RBV-Dosierung unter 10 mg / kg und zwischen 10 und 16 mg / kg unterschieden sich nicht signifikant. Die RBV-Spiegel bei einer Dosierung über 16 mg / kg waren mit durchschnittlich 2168 ng / ml signifikant höher als bei einer Dosierung zwischen 10 mg / kg und 16 mg / kg. (T-Test für ungleiche Varianzen,  $T = -2,28$ ) ( $p = 0,025$ ). Die RBV-Spiegel und die Dosierungen pro Körpergewicht korrelierten nicht signifikant ( $p = 0,06$ ) miteinander. Für diese Berechnungen wurden alle einzelnen Blutproben ausgewertet, da sich die Dosierung pro Körpergewicht mit dem Gewicht änderte.

### 9.3. THERAPIEANSPRECHEN

#### 9.3.1. Viruslasten und Responderaten

##### 9.3.1.1. Alle Genotypen

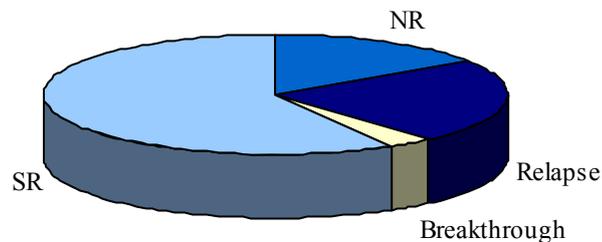
Die Viruslast wurde zu verschiedenen Therapiezeitpunkten bestimmt. In der vierten Therapiewoche wurde sie bei 36 Patienten gemessen, in der zwölften Woche bei 119 Patienten. Die übrigen VL-Messungen während der Therapie wurden für diese Auswertungen nicht erfasst.

Um ein anhaltendes Therapieansprechen feststellen zu können, muss die VL mindestens sechs Monate nach Therapieende bestimmt werden. Wenn hier keine HCV-RNA nachweisbar ist, geht man von einer Ausheilung der Hepatitis aus. Bei 122 der 155 Patienten war eine VL-Bestimmung mindestens sechs Monate nach Therapieende bekannt. 71 Patienten erreichten einen anhaltenden Therapieerfolg (Sustained Response = SR). Das entspricht 58 % des Kollektivs, bei denen das Therapieansprechen bekannt war. Bei 51 Patienten war die Therapie nicht erfolgreich. 19 davon sprachen nicht auf die Therapie an, das heißt die VL fiel nie unter die Nachweisgrenze (NR). Einen Relapse erlitten 28 Patienten. Hier konnte die HCV-RNA nach Therapieende wieder nachgewiesen werden. Bei vier Patienten wurde die HCV-RNA, nachdem sie nicht mehr nachweisbar war,

während der Therapie wieder positiv (Breakthrough). Die Responderaten sind in Tabelle 12 und Abbildung 9 aufgeführt.

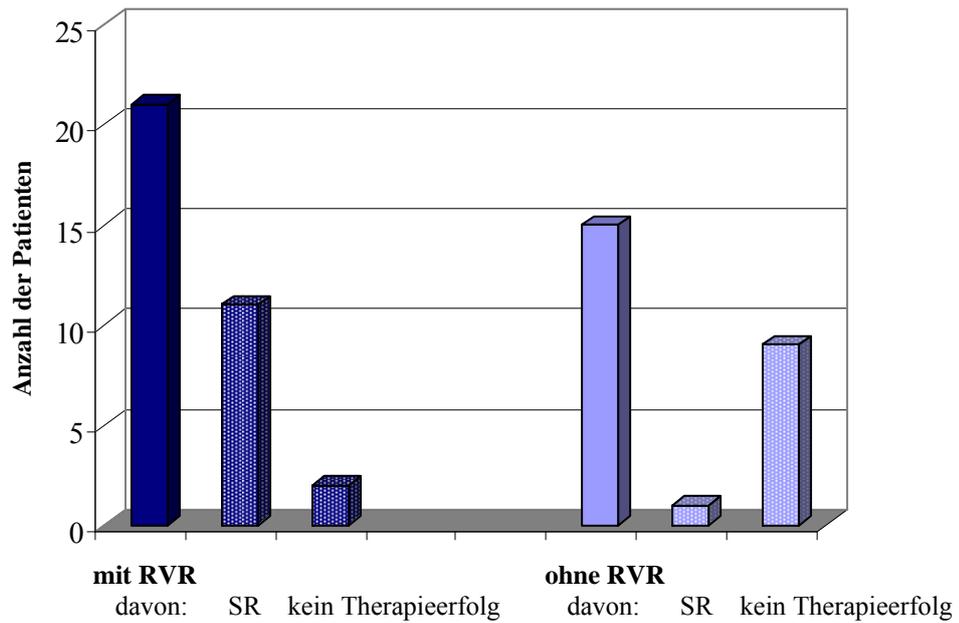
	<b>%</b>	<b>Anzahl</b>
Response bekannt		122
<b>SR</b>	<b>58%</b>	<b>71</b>
<b>kein Therapieerfolg:</b>	<b>42%</b>	<b>51</b>
<i>NR</i>	<i>16%</i>	<i>19</i>
<i>Relapse</i>	<i>23%</i>	<i>28</i>
<i>Breakthrough</i>	<i>3%</i>	<i>4</i>

**Tabelle 12: Responderaten, alle Genotypen**



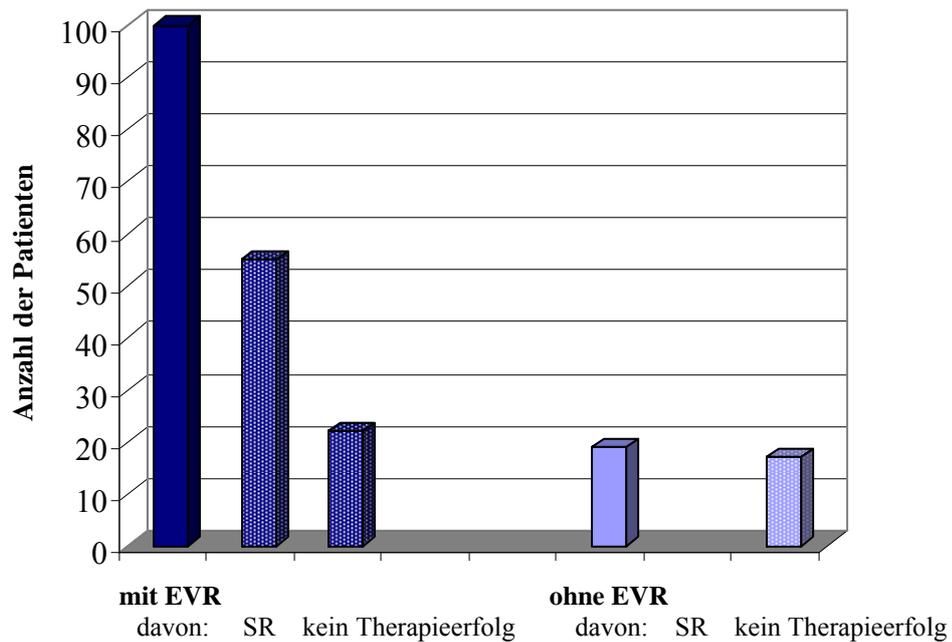
**Abbildung 9: Responderaten, alle Genotypen**

Von den 36 Patienten, bei denen die VL in der vierten Therapiewoche bestimmt wurde, zeigten 21 ein erfolgreiches virologisches Ansprechen, das heißt die VL war um mindestens zwei dekadische Logarithmen gesunken. Bei 15 Patienten war die VL zu diesem Zeitpunkt noch nicht entsprechend gefallen. Von den 21 Patienten mit RVR in Therapiewoche vier hatten elf Patienten einen anhaltenden Therapieerfolg, zwei Patienten keinen Therapieerfolg. Bei acht Patienten war der Therapieerfolg nicht bekannt. Von den 15 Patienten ohne RVR in Therapiewoche vier konnte bei einem Patient eine SR verzeichnet werden, bei neun kein Therapieerfolg (fünf unbekannt). Dies ist in Abbildung 10 dargestellt.



**Abbildung 10: Virologic Response in Therapiewoche 4 und Therapieerfolg**

Von den 119 Patienten, bei denen die VL in der zwölften Therapiewoche bestimmt wurde, zeigten 100 ein virologisches Ansprechen (pEVR). 55 davon hatten einen anhaltenden Therapieerfolg. Bei 22 Patienten brachte die Therapie keinen dauerhaften Erfolg (23 unbekannt). Von den 19 Patienten, die in der zwölften Therapiewoche keine VR zeigten, erreichte kein Patient einen anhaltenden Erfolg. Bei 17 war die Therapie nicht erfolgreich (zwei unbekannt). Dies ist in Abbildung 11 veranschaulicht.



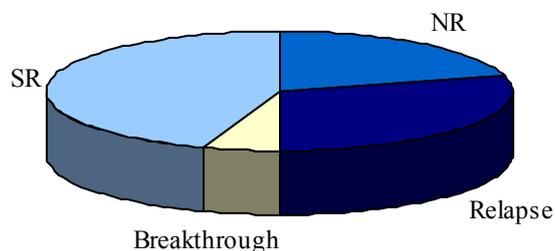
**Abbildung 11: Virologic Response in Therapiewoche 12 und Therapieerfolg**

#### 9.3.1.2. Genotyp 1 und 4

99 Patienten waren mit Genotyp 1 oder 4 infiziert. Bei 76 Patienten war das Therapieansprechen bekannt. 34 Patienten erreichten einen anhaltenden Therapieerfolg. Die SR-Rate lag somit bei 45 %. Bei 42 Patienten war die Therapie nicht erfolgreich. 16 Patienten waren Non-Responder, 22 erlitten einen Relapse und vier einen Breakthrough. Die Responderaten sind in Tabelle 13 aufgelistet und in Abbildung 12 dargestellt.

	%	Anzahl
Response bekannt		76
<b>SR</b>	<b>45%</b>	<b>34</b>
<b>kein Therapieerfolg:</b>	<b>55%</b>	<b>42</b>
<i>NR</i>	<i>21%</i>	<i>16</i>
<i>Relapse</i>	<i>29%</i>	<i>22</i>
<i>Breakthrough</i>	<i>5%</i>	<i>4</i>

**Tabelle 13: Responderaten, Genotyp 1 und 4**



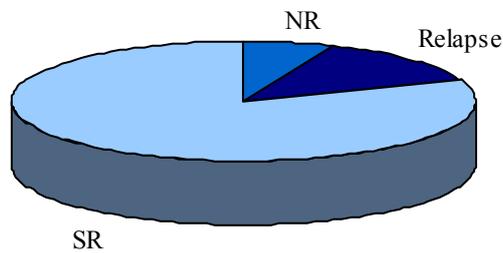
**Abbildung 12: Responderaten, Genotyp 1 und 4**

### 9.3.1.3. Genotyp 2 und 3

Bei 46 der 56 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 war eine VL-Bestimmung mindestens sechs Monate nach Therapieende bekannt. 37 Patienten erreichten eine SR, das entspricht 80 %. Neun Patienten konnten kein Therapieansprechen vorweisen, davon zeigten drei NR, sechs erlitten einen Relapse (siehe Tabelle 14 und Abbildung 13).

	<b>%</b>	<b>Anzahl</b>
Response bekannt		46
<b>SR</b>	<b>80%</b>	<b>37</b>
<b>kein Therapieerfolg:</b>	<b>20%</b>	<b>9</b>
<i>NR</i>	<i>7%</i>	<i>3</i>
<i>Relapse</i>	<i>13%</i>	<i>6</i>
<i>Breakthrough</i>	<i>0%</i>	<i>0</i>

**Tabelle 14: Responderaten, Genotyp 2 und 3**



**Abbildung 13: Responderaten, Genotyp 2 und 3**

### 9.3.2. Ribavirin-Spiegel und Therapieansprechen

#### 9.3.2.1. Mittelwertsvergleiche der Ribavirin-Spiegel

Die RBV-Spiegel im Steady State ab der fünften Therapiewoche lagen bei den SR-Patienten im Durchschnitt bei 2010 ng / ml. Bei den Patienten ohne Therapieerfolg waren sie durchschnittlich 2057 ng / ml hoch. Der Unterschied war nicht signifikant.

In den ersten vier Wochen waren die RBV-Spiegel der SR-Patienten mit 1582 ng / ml signifikant höher als die RBV-Werte der Patienten ohne Therapieerfolg mit 1209 ng / ml ( $p = 0,027$ ).

Für die Berechnung der RBV-Werte wurde jeweils der Mittelwert der Proben eines Patienten für den jeweiligen Therapiezeitraum verwendet.

Wurden nur die Proben der vierten Therapiewoche berücksichtigt, lagen die RBV-Werte der SR-Patienten bei 1657 ng / ml, die der Patienten ohne Erfolg bei 1370 ng / ml (Unterschied nicht signifikant). Die Auswertung der Proben der zwölften Woche ergab RBV-Spiegel für SR-Patienten von 2108 ng / ml, für Patienten ohne Erfolg von 2000 ng / ml. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant.

Die Werte sind in Tabelle 15 aufgelistet.

	SR			kein Therapieerfolg			
Therapiewoche	M (RBV [ng /ml])	SD	Anzahl	M (RBV [ng / ml])	SD	Anzahl	p
ab Woche 5	2010	693	63	2057	645	47	0,72
1-4	1582	595	40	1209	723	25	0,03
4	1657	578	33	1370	646	14	0,14
12	2108	807	27	2000	676	14	0,67

**Tabelle 15: RBV-Mittelwerte von Patienten mit anhaltendem und ohne Therapieerfolg**

Ein signifikanter Unterschied zwischen den RBV-Werten der Patienten mit und der Patienten ohne Therapieerfolg findet sich also nur bei den RBV-Mittelwerten der ersten vier Wochen.

### 9.3.2.2. Hohe Ribavirin-Spiegel

Es wurden die Responderaten für Patienten mit hohen RBV-Spiegeln errechnet. In den ersten vier Wochen zeigten 19 % der Patienten RBV-Spiegel größer oder gleich 2000 ng / ml. Von diesen 16 Patienten haben acht Patienten einen anhaltenden Therapieerfolg erreicht, bei drei Patienten war die Therapie nicht erfolgreich, bei fünf Patienten war die Response unbekannt. Das ergab eine SR-Rate von 73 %. Wurden nur die RBV-Spiegel der vierten Therapiewoche verwendet, ergab das auch eine SR-Rate von 73 %.

Im Steady State ab Woche fünf zeigten 20 % der Patienten RBV-Werte über 2500 ng / ml. Bei 13 der 27 Patienten war die Therapie erfolgreich, bei elf Patienten nicht. Die SR-Rate lag bei 54 %. Betrachtete man nur die RBV-Spiegel der Woche zwölf, lag die SR-Rate bei 67 %.

Für die Therapiezeiträume wurden die Mittelwerte der RBV-Spiegel der Patienten verwendet. Die genauen Werte sind Tabelle 16 zu entnehmen.

Hohe RBV-Spiegel zu Beginn der Therapie zeigten demnach hohe Erfolgsraten, während hohe RBV-Spiegel zu einem späteren Zeitpunkt weniger hohe Erfolgsraten vorweisen konnten.

Therapiewoche	RBV $\geq$ 2000 ng / ml				
	%	Anzahl			
	SR	Gesamt	SR	kein Erfolg	Unbekannt
1-4	73%	16	8	3	5
4	73%	13	8	3	2
	RBV $\geq$ 2500 ng / ml				
	%	Anzahl			
	SR	Gesamt	SR	kein Erfolg	Unbekannt
ab Woche 5	54%	27	13	11	3
12	67%	11	6	3	2

**Tabelle 16: SR-Raten bei RBV-Spiegeln größer oder gleich 2000 ng / ml und größer oder gleich 2500 ng / ml**

### 9.3.2.3. Niedrige Ribavirin-Spiegel

Genauso wurden SR-Raten für niedrige RBV-Spiegel berechnet. 27 % der Patienten hatten RBV-Werte von unter 1000 ng / ml in den ersten vier Wochen der Therapie. Die SR-Rate der Patienten mit RBV-Werten unter 1000 ng / ml ergab 38 %. Acht der 23 Patienten erreichten eine SR (zwei unbekannt). Betrachtete man nur die RBV-Werte der Woche vier, die unter 1000 ng / ml lagen, so lag die SR-Rate bei 45 %.

Im Steady State ab Woche fünf lagen bei 26 % der Patienten die RBV-Werte unter 1500 ng / ml. Die SR-Rate bei diesen Patienten lag bei 61 %. Wurden nur die RBV-Spiegel unter 1500 ng / ml der zwölften Woche verwendet, wurde eine SR-Rate von 50 % erreicht. Die genauen Werte sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Niedrige RBV-Werte zu Beginn der Therapie waren demnach mit niedrigen SR-Raten verbunden. Bei niedrigen RBV-Spiegeln zu einem späteren Therapiezeitpunkt wurden jedoch ähnliche SR-Raten erreicht wie bei hohen RBV-Spiegeln.

Therapiewoche	RBV < 1000 ng / ml				
	%	Anzahl			
	SR	Gesamt	SR	kein Erfolg	Unbekannt
1-4	38%	23	8	13	2
4	45%	14	5	6	3
	RBV < 1500 ng / ml				
	%	Anzahl			
	SR	Gesamt	SR	kein Erfolg	Unbekannt
ab Woche 5	61%	27	14	9	4
12	50%	13	5	5	3

**Tabelle 17: SR-Raten bei RBV-Spiegeln unter 1000 ng / ml und unter 1500 ng / ml**

### 9.3.3. Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen

Von den 107 männlichen Patienten war bei 85 die Response bekannt. 51 Patienten hatten ein anhaltendes Therapieansprechen. Das ergab eine SR-Rate von 60 %. Bei 37 der 48 weiblichen Patienten war der Therapieerfolg bekannt. Ein anhaltender Erfolg konnte bei 20 Patientinnen verzeichnet werden. Hier wurde eine SR-Rate von 54 % erreicht.

Die Patienten mit SR waren zu Therapiebeginn im Durchschnitt 37 Jahre (SD = 11; N = 71) alt, die Patienten ohne Therapieerfolg 43 Jahre (SD = 10; N = 51). Der Unterschied war signifikant ( $p = 0,002$ ).

Nicht signifikant waren die folgenden Vergleiche:

Patienten mit anhaltendem Therapieerfolg wogen zu Therapiebeginn durchschnittlich 74 kg (SD = 14; N = 70), während Patienten ohne Erfolg 77 kg (SD = 13; N = 51) wogen. Der BMI war bei Patienten mit SR zu Therapiebeginn  $24 \text{ kg} / \text{m}^2$  (SD = 4; N = 71), bei Patienten ohne Erfolg  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  (SD = 3; N = 50). Die RBV-Dosis pro Tag betrug bei SR-Patienten im Mittel 950 mg (SD = 184, N = 68), bei Patienten ohne Therapieerfolg 1004 mg (SD = 184, N = 47). Die mittlere RBV-Dosis pro Körpergewicht aller Proben der Patienten mit SR betrug  $13,4 \text{ mg} / \text{kg}$  (SD = 2,5), die Dosis der Proben der Patienten ohne Erfolg ebenfalls  $13,4 \text{ mg} / \text{kg}$  (SD = 2,7).

### 9.3.4. Transaminasen

Die Transaminasen GOT und GPT sollten bei Männern normalerweise unter  $50 \text{ U} / \text{l}$  liegen, bei Frauen unter  $35 \text{ U} / \text{l}$ .

Die GOT lag vor Therapiebeginn im Durchschnitt bei  $61 \text{ U} / \text{l}$  und während der Therapie durchschnittlich bei  $42 \text{ U} / \text{l}$ . Bei den männlichen Patienten fiel die GOT von  $61 \text{ U} / \text{l}$  vor der Therapie auf  $41 \text{ U} / \text{l}$  während der Therapie. Bei den weiblichen Patienten betrug sie vor der Therapie  $63 \text{ U} / \text{l}$ , während der Therapie  $45 \text{ U} / \text{l}$ . Die Werte sind Tabelle 18 zu entnehmen.

	M(GOT [U/l])	SD	Min	Max	Anzahl
<b>Gesamt</b>					
vor Therapie	61	36	21	233	154
gesamter Therapiezeitraum	42	28	13	225	519
<b>Männer</b>					
vor Therapie	61	33	22	209	106
gesamter Therapiezeitraum	41	26	14	225	348
<b>Frauen</b>					
vor Therapie	63	42	21	233	48
gesamter Therapiezeitraum	45	32	13	174	171

**Tabelle 18: GOT-Werte vor und während der Therapie**

Die GPT-Werte betragen vor der Therapie durchschnittlich 102 U / l, während der Therapie 49 U / l. Die genauen Werte, für Männer und Frauen getrennt, sind in Tabelle 19 aufgeführt.

	M(GPT [U/l])	SD	Min	Max	Anzahl
<b>Gesamt</b>					
vor Therapie	102	71	12	447	154
gesamter Therapiezeitraum	49	46	7	366	549
<b>Männer</b>					
vor Therapie	106	66	24	391	106
gesamter Therapiezeitraum	48	42	8	360	372
<b>Frauen</b>					
vor Therapie	95	80	12	447	48
gesamter Therapiezeitraum	49	54	7	366	177

**Tabelle 19: GPT-Werte vor und während der Therapie**

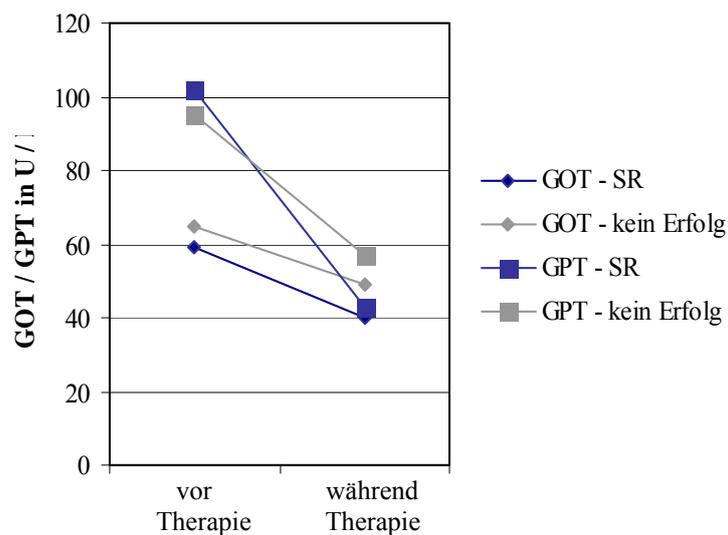
GOT-Werte und RBV-Werte korrelierten signifikant ( $p < 0,05$ ) mit  $r = -0,09$ . Die Korrelation der GPT-Werte mit den RBV-Werten war etwas höher ( $r = -0,14$ ,  $p < 0,01$ ). Der Zusammenhang zwischen den RBV-Spiegeln und den Leberwerten war somit sehr gering.

Die Patienten mit SR hatten GOT-Werte von durchschnittlich 59 U / l und GPT-Werte von 102 U / l vor Therapiebeginn. Bei den Patienten ohne Therapieerfolg lagen GOT und GPT vor Therapiebeginn bei 65 U / l und 95 U / l. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Während der Therapie fielen GOT und GPT bei den SR-Patienten auf 40 U / l und 43 U / l. Bei den Patienten ohne Erfolg betrug GOT und GPT während der Therapie 49 U / l und 57 U / l. Die Werte von GOT und GPT während der Therapie unterschieden sich signifikant zwischen den Patienten mit und denen ohne Therapieer-

folg (für GPT: T-Test für ungleiche Varianzen,  $T = -3,10$ ) (GOT:  $p = 0,004$ ; GPT:  $p = 0,002$ ). Die Werte sind in Tabelle 20 aufgelistet. Eine Darstellung findet sich in Abbildung 14.

	SR			kein Therapieerfolg		
	M (GOT [U / l])	SD	Probenzahl	M (GOT [U / l])	SD	Probenzahl
vor Therapie	59	37	70	65	39	51
gesamter Therapiezeitraum	40	30	231	49	29	185
	SR			kein Therapieerfolg		
	M (GPT [U / l])	SD	Probenzahl	M (GPT [U / l])	SD	Probenzahl
vor Therapie	102	63	70	95	71	51
gesamter Therapiezeitraum	43	38	241	57	58	201

**Tabelle 20: GOT und GPT vor und während der Therapie von Patienten mit anhaltendem und ohne Therapieerfolg**



**Abbildung 14: GOT und GPT bei Patienten mit anhaltendem und ohne Therapieerfolg**

#### 9.4. NEBENWIRKUNGEN DER THERAPIE

In diesem Kapitel sind alle Blutwerte ab der ersten Therapiewoche berücksichtigt worden. Die Fachliteratur (siehe Kapitel 5) zeigt, dass die Anämie, die häufigste Nebenwirkung von RBV, gerade in den ersten Therapiewochen gehäuft auftritt.

#### 9.4.1. Hämoglobin

##### 9.4.1.1. Darstellung der Hämoglobin-Werte

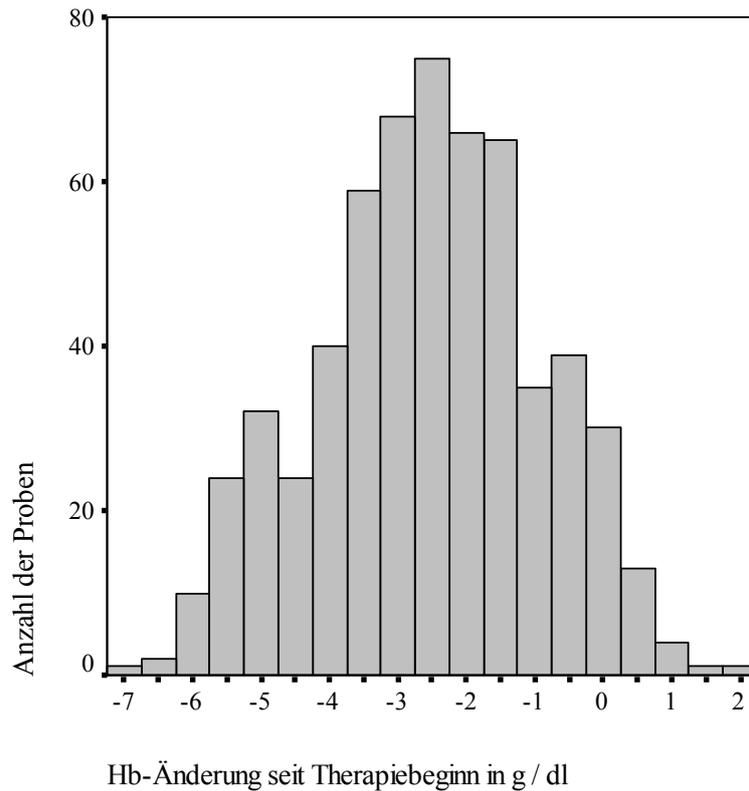
Der Abfall der Hämoglobin-Werte ist eine bekannte, häufig auftretende Nebenwirkung der Behandlung mit Ribavirin. Der Normbereich für das Hämoglobin reicht bei Männern von 14 g / dl bis 18 g / dl, bei Frauen von 12 g / dl bis 16 g / dl.

Der Mittelwert der Hb-Werte vor Therapiebeginn betrug 15,3 g / dl. Der Mittelwert aller Hb-Werte während der Therapie lag bei 12,6 g / dl. Betrachtete man nur die Hb-Werte der männlichen Patienten lag der Hb vor Therapie bei 15,9 g / dl und während der Therapie bei 13,1 g / dl. Bei den Patientinnen fiel er von 14,0 g / dl vor der Therapie auf 11,6 g / dl während der Therapie. Die Werte sind in Tabelle 21 aufgeführt.

	<b>M (Hb [g / dl])</b>	SD	Min	Max	Anzahl
<b>Gesamt</b>					
vor Therapie	15,3	1,5	11,1	18,1	154
gesamter Therapiezeitraum	12,6	1,9	7,4	17,6	590
<b>Männer</b>					
vor Therapie	15,9	1,1	12,9	18,1	106
gesamter Therapiezeitraum	13,1	1,8	7,4	17,6	401
<b>Frauen</b>					
vor Therapie	14,0	1,2	11,1	17,1	48
gesamter Therapiezeitraum	11,6	1,6	8,2	15,6	189

**Tabelle 21: Hb-Werte vor und während der Therapie**

Der Hb-Wert ist während der Therapie durchschnittlich um 2,6 g / dl (SD = 1,6) gesunken, maximal um 7,1 g / dl. Gestiegen ist der Hb-Wert um maximal 2,0 g / dl. Die Verteilung der Hb-Änderung vom Hb-Wert zu Therapiebeginn ist in Abbildung 15 dargestellt.



**Abbildung 15: Verteilung der Hb-Änderung seit Therapiebeginn**

Bei 77 Patienten lagen die Hb-Werte ein- oder mehrmals unter 12 g / dl, das entspricht 50 % des untersuchten Kollektivs. 13 Patienten lagen mit ihrem Hb unter 10 g / dl, entsprechend 8 %. Ein Patient hatte einmalig einen Hb-Wert von unter 8 g / dl.

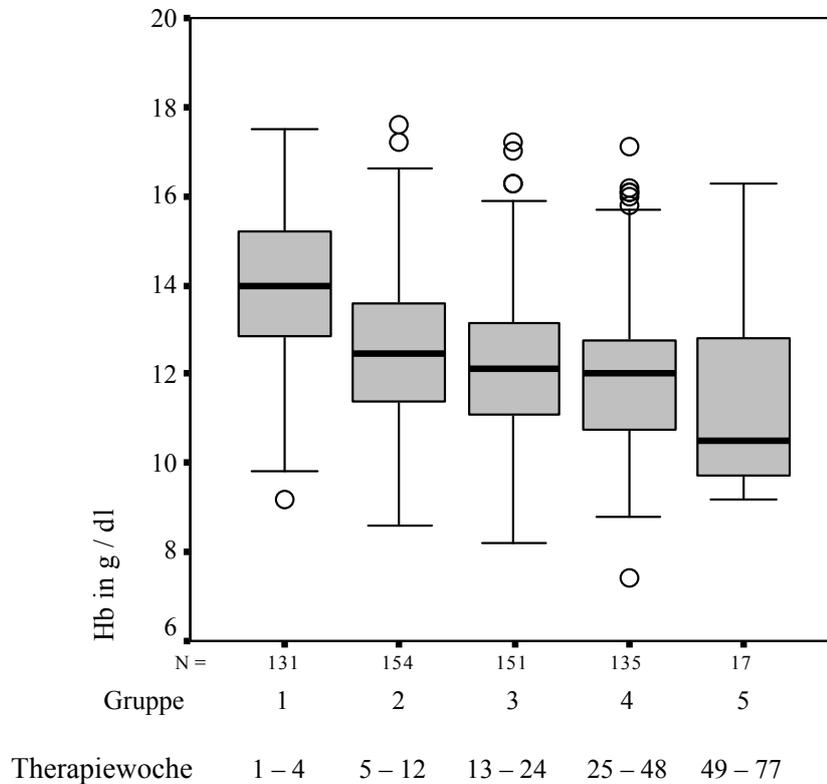
Um die Hb-Werte zu verschiedenen Therapiezeitpunkten zu vergleichen, wurde hier die bereits oben genannte Einteilung der Therapiewochen verwendet:

Gruppe	Therapiewoche
1	1 - 4
2	5 - 12
3	13 - 24
4	25 - 48
5	49 - 77

**Tabelle 22: Gruppen Therapiewoche**

In Abbildung 16 sind die Hb-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten als Boxplot abgebildet. Umso fortgeschrittener die Therapie, umso niedriger waren die Hb-Werte. Der Median der Hb-Werte von Therapiewoche eins bis vier ist deutlich höher als der der

Therapiewoche fünf bis zwölf. Einen ebenso deutlichen Abfall sieht man von Woche 25 bis 48 auf Woche 49 bis 77.



**Abbildung 16: Hb-Werte zu verschiedenen Therapiezeitpunkten**

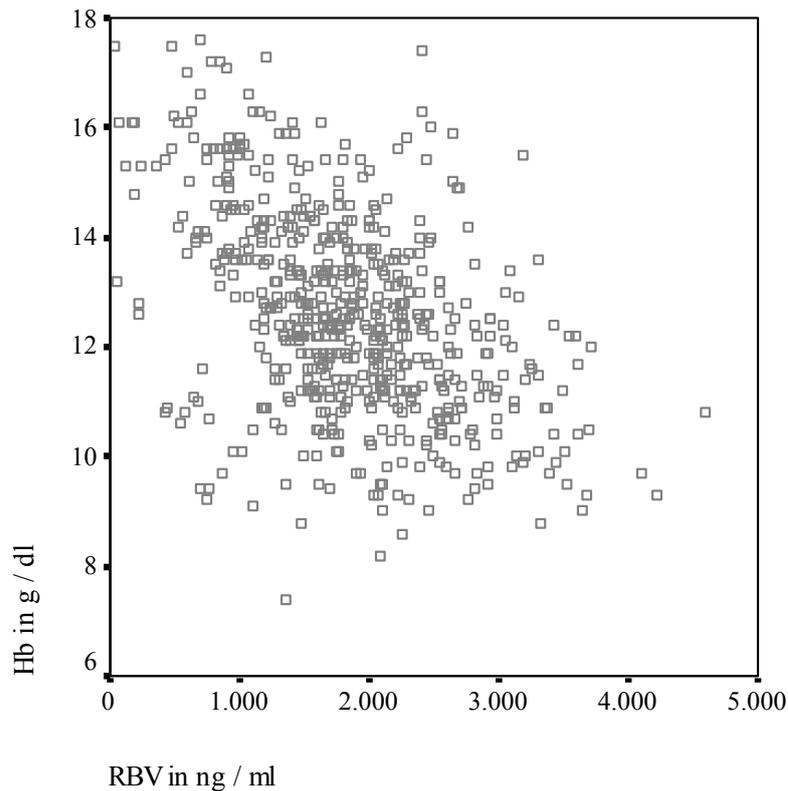
Die Mittelwerte der Hb-Werte zu den verschiedenen Therapiezeitpunkten sind in Tabelle 23 aufgeführt. Die Mittelwerte fielen sukzessiv von der ersten bis zur fünften Gruppe. Es unterschieden sich jedoch nur die Mittelwerte zwischen Therapiewoche eins bis vier und Therapiewoche fünf bis zwölf signifikant ( $p = 0,000$ ). Woche 49 bis 77 weist für den Vergleich eine zu geringe Fallzahl auf.

Therapiewoche	Anzahl	M (Hb [g /dl])	SD
1 - 4	131	13,9	1,6
5 - 12	154	12,6	1,6
13 - 24	151	12,2	1,7
25 - 48	135	11,9	1,8
49 - 77	17	11,2	2,0

**Tabelle 23: Mittelwerte der Hb-Werte zu verschiedenen Therapiezeitpunkten**

#### 9.4.1.2. Ribavirin-Spiegel und Hämoglobin-Werte

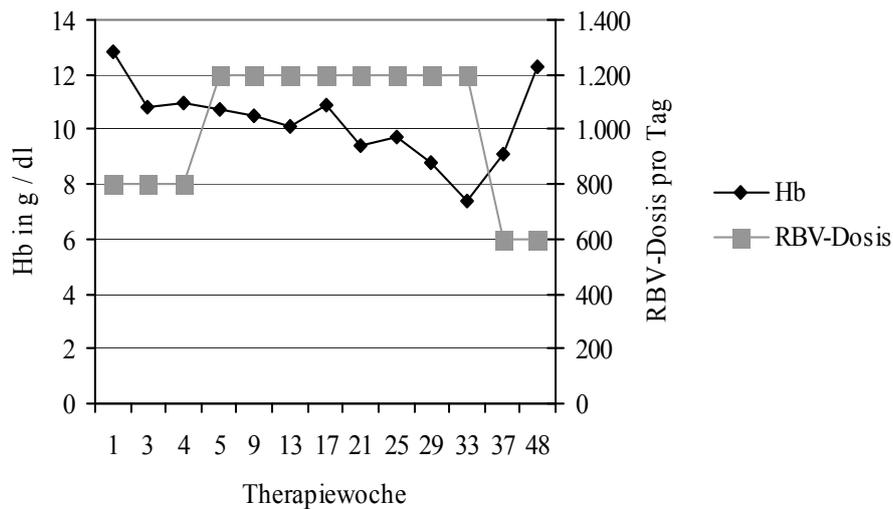
Hb-Werte und RBV-Spiegel korrelierten signifikant ( $p < 0,01$ ), der Korrelationskoeffizient betrug  $r = -0,47$ . Damit wurde ein mäßig hoher Zusammenhang zwischen Hb- und RBV-Werten nachgewiesen. Höhere RBV-Spiegel waren mit niedrigeren Hb-Werten assoziiert. Der Zusammenhang ist in Abbildung 17 dargestellt.



**Abbildung 17: Hb-Werte und RBV-Spiegel**

Auch RBV-Spiegel und die Höhe der Hb-Veränderung korrelierten signifikant ( $p < 0,01$ ) miteinander ( $r = -0,46$ ).

Bei elf Patienten musste aufgrund fallender Hb-Werte die Ribavirin-Dosis reduziert werden. In Abbildung 18 ist anhand der Werte eines Patienten gezeigt, wie die Hb-Werte nach einer Dosisreduzierung wieder anstiegen.



**Abbildung 18: Hb-Werte und RBV-Dosierung pro Tag, Patient 3**

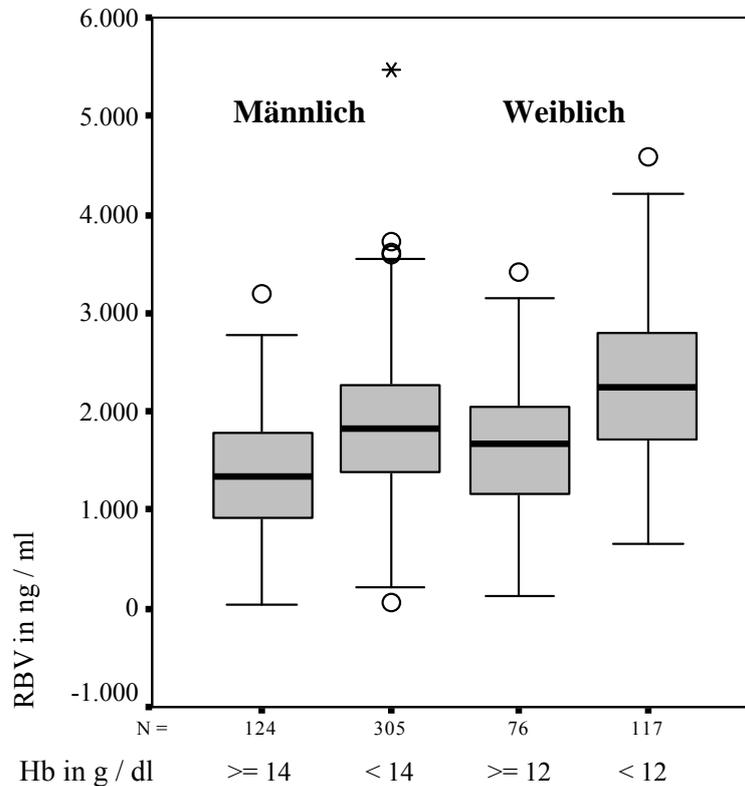
Um die RBV-Spiegel bei Hb-Werten im Normbereich<sup>4</sup> und Hb-Werten unter dem Normbereich zu vergleichen, wurde das Kollektiv in männliche und weibliche Patienten aufgeteilt, da die Hb-Werte bei Frauen grundsätzlich niedriger sind. Bei den männlichen Patienten waren die RBV-Spiegel bei Hb-Werten größer oder gleich 14 g / dl im Durchschnitt 1369 ng / ml hoch. Bei Hb-Werten unter 14 g / dl lagen die durchschnittlichen RBV-Werte signifikant höher bei 1857 ng / ml ( $p = 0,000$ ). Bei den weiblichen Patienten betragen die durchschnittlichen RBV-Spiegel bei Hb-Werten größer oder gleich 12 g / dl 1621 ng / ml, bei Hb-Werten unter 12 g / dl betragen sie 2314 ng / ml. Auch dieser Unterschied war signifikant ( $p = 0,000$ ). Die Werte sind in Tabelle 24 aufgeführt. Daraus folgt, dass Patienten, die Hb-Werte unter der Norm aufwiesen, durchschnittlich höhere RBV-Spiegel hatten.

Patienten	Hb [g / dl]	M (RBV [ng / ml])	SD
männlich	$\geq 14$	1369	643
	$< 14$	1857	718
weiblich	$\geq 12$	1621	681
	$< 12$	2314	791

**Tabelle 24: RBV-Mittelwerte bei verschiedenen Hb-Werten, nach Geschlecht getrennt**

<sup>4</sup> Die obere Normgrenze wurde bei diesen Berechnungen außer Betracht gelassen. Bei drei Patienten lag der Hb-Wert vor Beginn der Therapie um 0,1 g / dl über der Normgrenze. Während der Therapie lag kein Hb-Wert über dem Normbereich.

Die RBV-Spiegel der männlichen und weiblichen Patienten, nach den oben genannten Hb-Werten getrennt, sind in Abbildung 19 als Boxplot dargestellt. Die RBV-Spiegel bei Hb-Werten unter dem Normbereich waren höher als bei Hb-Werten im Normbereich. Außerdem ist zu sehen, dass die RBV-Werte der weiblichen Patienten höher lagen.



**Abbildung 19: RBV-Spiegel bei verschiedenen Hb-Werten, nach Geschlecht getrennt**

Sieben von den 13 Patienten, die Hb-Werte unter 10 g / dl aufwiesen, hatten RBV-Spiegel unter 2000 ng / dl. 21 von 49 Patienten mit RBV-Spiegeln über 2500 ng / dl konnte Hb-Werte größer oder gleich 12 g / dl aufweisen.

#### 9.4.1.3. Einflussfaktoren auf die Hämoglobin-Werte

Außer der RBV-Spiegel nahmen noch andere Faktoren Einfluss auf die Hb-Werte. Die Korrelation von Hb-Werten und Körpergewicht ergab einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,43$  ( $p < 0,01$ ). Es bestand also ein mäßig hoher Zusammenhang zwischen hohem KG und hohen Hb-Werten.

Auch bei der Korrelation von Hb-Werten und Alter zeigte sich ein mäßig hoher Zusammenhang ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,01$ ). Hohe Hb-Werte waren demnach mit jungem Alter assoziiert.

Die Hb-Werte während der Therapie korrelierten deutlich mit den Hb-Werten zu Therapiebeginn ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,01$ ).

Auch Hb-Werte und RBV-Dosierung pro Körpergewicht korrelierten signifikant ( $p < 0,01$ ) miteinander ( $r = -0,15$ ). Jedoch war der Zusammenhang sehr gering. Der Korrelationskoeffizient war mit  $r = -0,15$  deutlich geringer als der Koeffizient der Korrelation von Hb-Werten und RBV-Spiegeln mit  $r = -0,47$ .

#### 9.4.2. Nierenwerte

Ribavirin wird über die Nieren ausgeschieden. Daher wurde untersucht, ob die Behandlung Einfluss auf die Nierenwerte zeigte.

Der Normbereich für Kreatinin reicht für Männer bis 1,2 mg / dl, für Frauen bis 1,0 mg / dl. Vor Therapiebeginn lag der Kreatinin-Wert im Durchschnitt bei 0,86 mg / dl und fiel während der Therapie geringfügig auf 0,84 mg / dl. Betrachtete man die Kreatinin-Werte für Männer und Frauen getrennt, so war die gleiche Tendenz zu sehen. Bei den Proben der männlichen Patienten lag das Kreatinin vor der Therapie bei 0,91 mg / dl, während der Therapie bei 0,89 mg / dl. Bei den Proben der weiblichen Patienten betrug das Kreatinin vor der Therapie 0,74 mg / dl, während der Therapie 0,73 mg / dl. Die Werte sind in Tabelle 25 aufgeführt.

	<b>M (Krea [mg / dl])</b>	SD	Min	Max	Anzahl
<b>Gesamt</b>					
vor Therapie	0,86	0,18	0,50	1,40	153
gesamter Therapiezeitraum	0,84	0,16	0,40	1,41	543
<b>Männer</b>					
vor Therapie	0,91	0,15	0,60	1,32	105
gesamter Therapiezeitraum	0,89	0,14	0,60	1,41	367
<b>Frauen</b>					
vor Therapie	0,74	0,17	0,50	1,40	48
gesamter Therapiezeitraum	0,73	0,14	0,40	1,08	176

**Tabelle 25: Kreatinin vor und während der Therapie**

Aus dieser Statistik herausgenommen wurde der niereninsuffiziente Patient mit Dialysepflichtigkeit. Bei ihm lag der Kreatinin-Wert vor der Therapie bei 7,8 mg / dl. In der

vierten Therapiewoche stieg er auf 12,8 mg / dl. Mehr Werte standen zum Zeitpunkt der Datenaufnahme noch nicht zur Verfügung.

Vor der Therapie lagen die Kreatinin-Werte bei zwei Männern und einer Frau über der Normgrenze von 1,2 mg / dl bzw. 1,0 mg / dl. Während der Therapie stiegen die Werte bei vier Männern und vier Frauen über den Normbereich.

Der Zusammenhang zwischen RBV-Spiegeln und Kreatinin-Werten zeigte eine sehr geringe negative Korrelation mit  $r = -0,16$  ( $p < 0,01$ ).

Die GFR wurde mittels MDRD-Formel<sup>5</sup> berechnet. Bei dem Patienten mit der Niereninsuffizienz fiel die GFR von 8 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> vor Therapiebeginn auf 4 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> in der vierten Therapiewoche. Bei zwei Patientinnen betrug die GFR nach der MDRD-Formel vor Beginn der Therapie unter 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Bei einer der beiden Patientinnen lagen die GFR-Werte auch während der Therapie zum Teil unter 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Auch bei einem männlichen Patienten fiel die GFR während der Therapie unter 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>.

## 9.5. HIV-KOINFEKTION

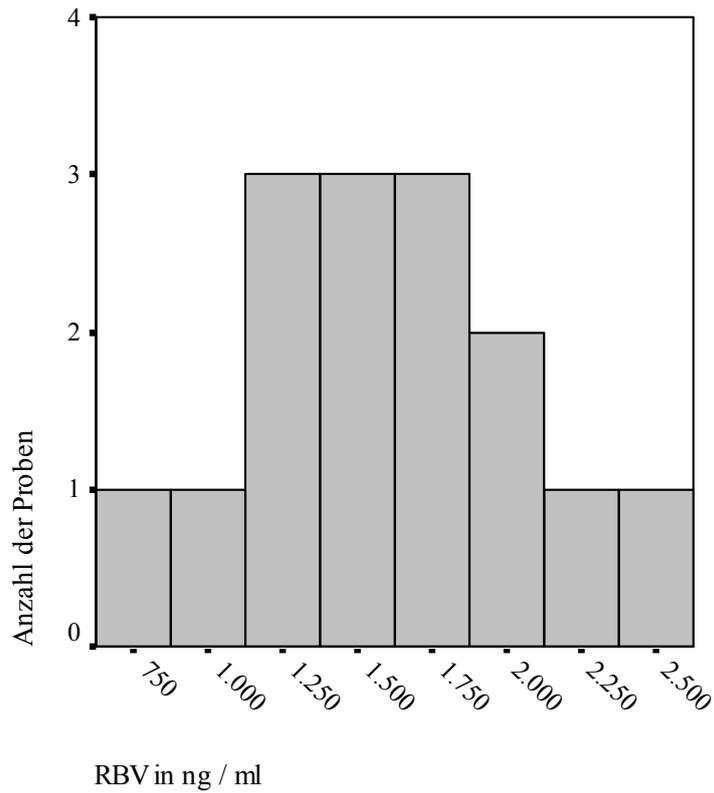
### 9.5.1. Ribavirin-Spiegel

Die RBV-Spiegel der HIV-positiven Patienten betragen im Durchschnitt 1625 ng / ml (SD = 473, N = 15). Für diesen Wert wurden jeweils die Mittelwerte der Proben ab der fünften Woche eines Patienten gebildet. Die Verteilung der Spiegel der 15 Patienten ist in Abbildung 20 dargestellt. Der niedrigste RBV-Wert betrug 733 ng / ml, der höchste 2621 ng / ml.

---

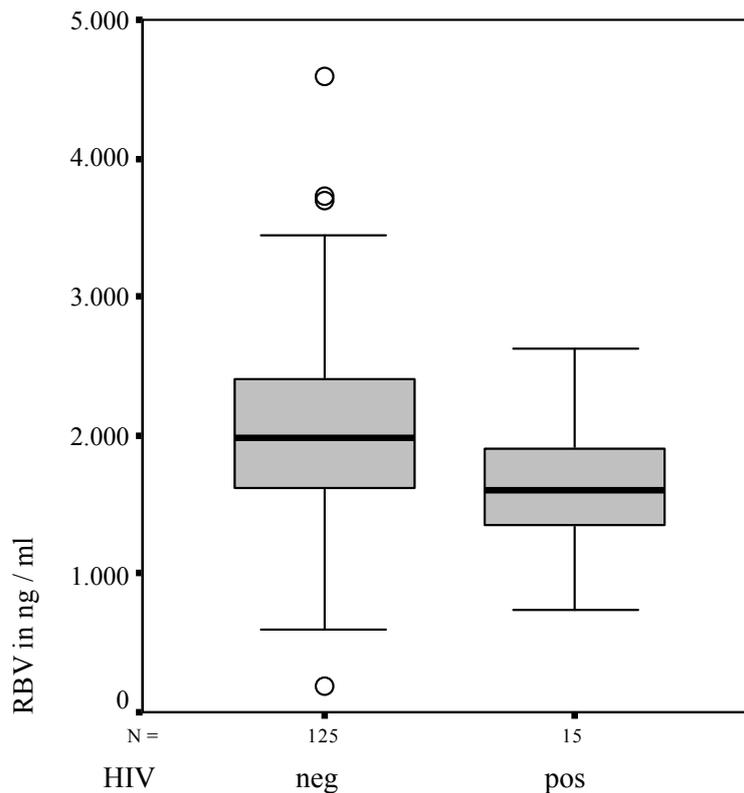
<sup>5</sup> Die MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) dient der annähernden Berechnung der GFR:

$GFR = 186 \times (\text{Kreatinin im Serum})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ nur bei Frauen}) \times (1,21 \text{ nur bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe})$



**Abbildung 20: Verteilung der RBV-Mittelwerte bei HIV-positiven Patienten, ab Woche 5**

Der Mittelwert der RBV-Spiegel ab der fünften Woche der HIV-negativen Patienten lag bei 2037 ng / ml (SD = 660, N = 125). Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 21.



**Abbildung 21: RBV-Spiegel bei HIV-negativen und HIV-positiven Patienten**

Die durchschnittlichen RBV-Spiegel der HIV-positiven Patienten ohne HIV-Therapie betragen 1737 ng / ml (SD = 571, N = 9), die der Patienten mit antiretroviraler Therapie 1457 ng / ml (SD = 216, N = 6).

Ein Patient erhielt als antiretrovirale Therapie drei verschiedene NRTI. Der Mittelwert seiner RBV-Spiegel betrug 1676 ng / ml. Ein Patient wurde mit zwei NRTI und einem NNRTI behandelt. Der RBV-Spiegel war im Mittel 1074 ng / ml hoch. Vier Patienten bekamen zwei NRTI und zwei PI. Der RBV-Mittelwert dieser Patienten lag bei 1497 ng / ml (SD = 104).

Die RBV-Dosis pro Tag betrug bei den HIV-positiven Patienten im Durchschnitt 853 mg (SD = 187, N = 15). Die kleinste Dosis war 400 mg, die höchste 1200 mg, wobei 1200 mg im Verlauf auf 600 mg reduziert werden musste. Bei insgesamt drei Patienten musste während der Therapie die Dosis reduziert werden. Die RBV-Dosis pro Tag bei Patienten mit gleichzeitiger HIV-Therapie lag durchschnittlich bei 860 mg (SD = 190, N = 6). Die RBV-Dosierung pro KG lag bei den HIV-positiven Patienten im

Durchschnitt bei 13,9 mg / kg, im Gegensatz zu 13,5 mg / kg bei den HIV-negativen Patienten.

## 9.5.2. Therapieansprechen

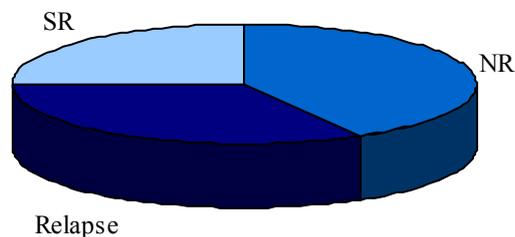
### 9.5.2.1. Responseraten

Von den 15 Patienten mit einer HIV-Koinfektion war bei zwölf Patienten der Therapieerfolg bekannt. Drei Patienten erreichten einen anhaltenden Therapieerfolg. Die SR-Rate ist somit 25 %. Neun Patienten hatten keinen Therapieerfolg, davon zeigten fünf NR und vier Patienten erlitten einen Relapse.

Von den sechs Patienten mit antiretroviraler Therapie konnte ein Patient eine SR erreichen. Bei den übrigen fünf Patienten war die Therapie nicht erfolgreich. Die SR-Rate betrug 17 %. Die genauen Werte sind in Tabelle 26 aufgelistet. In Abbildung 22 sind die Responseraten bei HIV-positiven Patienten dargestellt.

	HIV-positive Patienten gesamt		HIV-positive Patienten mit antiretroviraler Therapie	
	%	Anzahl	%	Anzahl
Response bekannt		12		6
<b>SR</b>	<b>25%</b>	<b>3</b>	<b>17%</b>	<b>1</b>
<b>kein Therapieerfolg:</b>	<b>75%</b>	<b>9</b>	<b>83%</b>	<b>5</b>
<i>NR</i>	<i>42%</i>	<i>5</i>	<i>50%</i>	<i>3</i>
<i>Relapse</i>	<i>33%</i>	<i>4</i>	<i>33%</i>	<i>2</i>

**Tabelle 26: Responseraten bei Patienten mit HIV-Koinfektion und Patienten mit gleichzeitiger antiretroviraler Therapie**



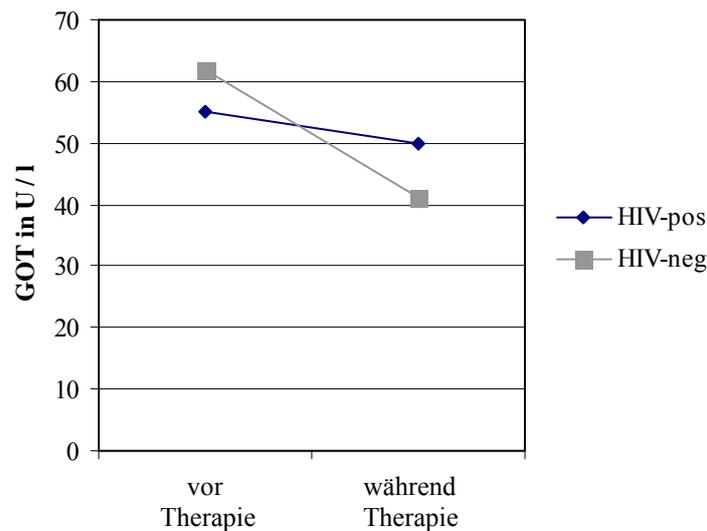
**Abbildung 22: Responseraten bei Patienten mit HIV-Koinfektion**

### 9.5.2.2. Transaminasen

Bei den HIV-koinfizierten Patienten betrug die GOT vor Therapiebeginn 55 U / l, während der Therapie betrug sie durchschnittlich 50 U / l. Bei den Patienten ohne HIV-Infektion lag die GOT vor der Therapie bei 62 U / l, während der Therapie bei 41 U / l. Die Werte sind Tabelle 27 zu entnehmen und in Abbildung 23 veranschaulicht.

	M(GOT [U/l])	SD	Min	Max	Anzahl
<b>HIV-pos</b>					
vor Therapie	55	26	33	132	15
gesamter Therapiezeitraum	50	27	19	122	64
<b>HIV-neg</b>					
vor Therapie	62	37	21	233	139
gesamter Therapiezeitraum	41	28	13	225	455

**Tabelle 27: GOT-Werte vor und während der Therapie bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten**

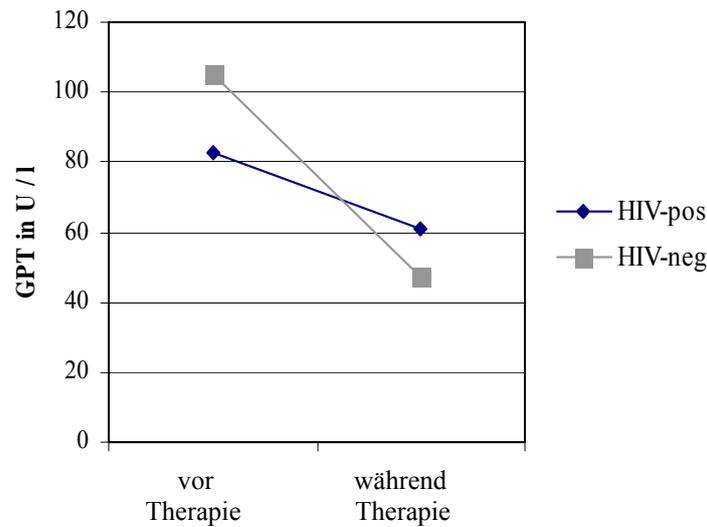


**Abbildung 23: GOT-Werte vor und während der Therapie bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten**

Die GPT betrug bei den HIV-positiven Patienten vor der Therapie 83 U / l, während der Therapie 61 U / l. Bei den HIV-negativen Patienten betrug sie vor der Therapie 105 U / l, während der Therapie 47 U / l. Die Werte sind in Tabelle 28 aufgeführt und in Abbildung 24 dargestellt.

	M(GPT [U / l])	SD	Min	Max	Anzahl
<b>HIV-pos</b>					
vor Therapie	83	42	32	207	15
gesamter Therapiezeitraum	61	54	12	306	75
<b>HIV-neg</b>					
vor Therapie	105	73	12	447	139
gesamter Therapiezeitraum	47	45	7	366	474

**Tabelle 28: GPT-Werte vor und während der Therapie bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten**



**Abbildung 24: GPT-Werte vor und während der Therapie bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten**

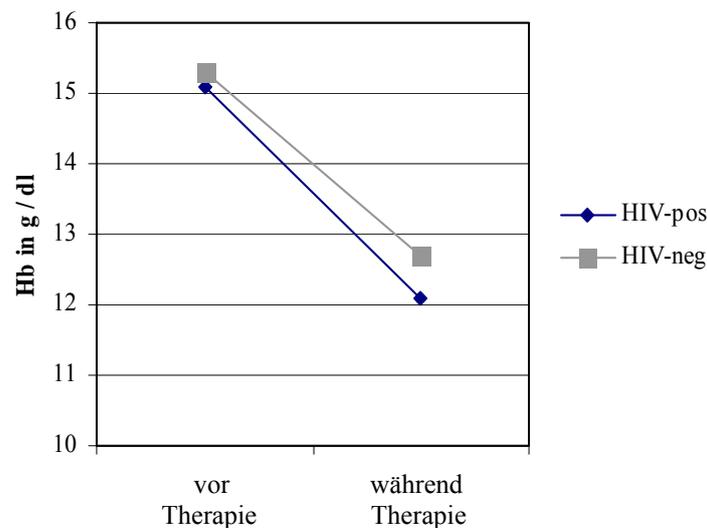
### 9.5.3. Nebenwirkungen

#### 9.5.3.1. Hämoglobin

Der Hb-Wert der HIV-positiven Patienten betrug vor Therapiebeginn im Durchschnitt 15,1 g / dl. Während der Therapie fiel er auf 12,1 g / dl. Bei den Patienten ohne HIV-Infektion betrug der Hb vor Therapie 15,3 g / dl, während der Therapie 12,7 g / dl. Die Werte sind in Tabelle 29 aufgeführt und in Abbildung 25 dargestellt.

	M (Hb [g / dl])	SD	Min	Max	Anzahl
<b>HIV-pos</b>					
vor Therapie	15,1	1,7	12,6	17,7	15
gesamter Therapiezeitraum	12,1	1,8	7,4	17,5	79
<b>HIV-neg</b>					
vor Therapie	15,3	1,4	11,1	18,1	139
gesamter Therapiezeitraum	12,7	1,9	8,2	17,6	511

**Tabelle 29: Hb-Werte vor und während der Therapie bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten**



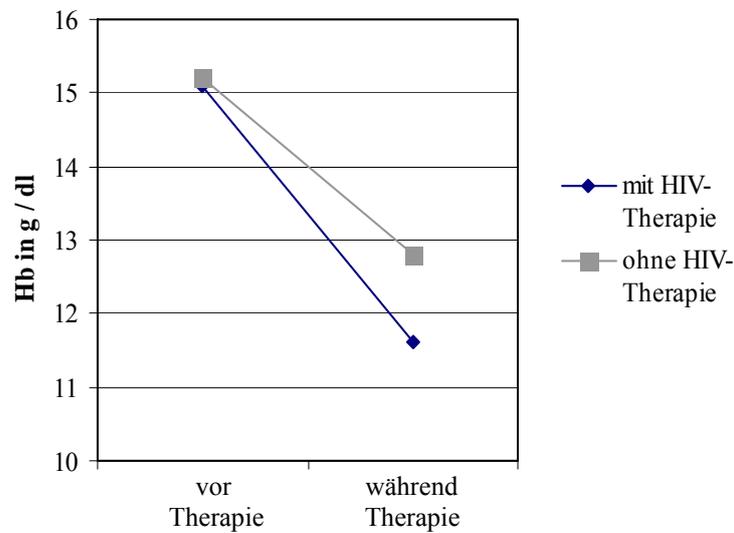
**Abbildung 25: Hb-Werte vor und während der Therapie bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten**

Die Korrelation von RBV-Spiegeln und Hb-Werten bei den HIV-Koinfizierten war nicht signifikant ( $p = 0,26$ ).

Ein Vergleich der Hb-Werte der Patienten mit gleichzeitiger HIV-Therapie und der HIV-positiven Patienten ohne HIV-Therapie ist in Tabelle 30 aufgelistet und in Abbildung 26 veranschaulicht.

	M (Hb [g / dl])	SD	Min	Max	Anzahl
<b>mit HIV-Therapie</b>					
vor Therapie	15,1	2,1	12,6	17,7	6
gesamter Therapiezeitraum	11,6	1,9	7,4	17,5	49
<b>ohne HIV-Therapie</b>					
vor Therapie	15,2	1,4	13,4	17,0	9
gesamter Therapiezeitraum	12,8	1,4	10,4	15,3	30

**Tabelle 30: Hb-Werte vor und während der Therapie bei HIV-positiven Patienten mit und ohne HIV-Therapie**



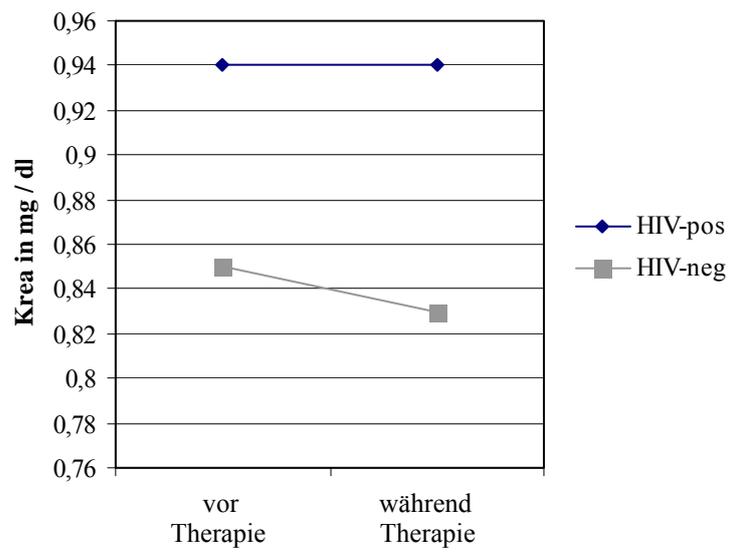
**Abbildung 26: Hb-Werte vor und während der Therapie bei HIV-positiven Patienten mit und ohne HIV-Therapie**

#### 9.5.3.2. Kreatinin

Bei den HIV-Koinfizierten lagen die Kreatinin-Werte vor und während der Therapie durchschnittlich bei 0,94 mg / dl. Bei den HIV-negativen Patienten betrug das Kreatinin vor der Therapie 0,85 mg / dl, während der Therapie 0,83 mg / dl. Die Werte sind in Tabelle 31 aufgelistet. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 27.

	M (Krea [mg / dl])	SD	Min	Max	Anzahl
<b>HIV-pos</b>					
vor Therapie	0,94	0,21	0,60	1,32	15
gesamter Therapiezeitraum	0,94	0,15	0,50	1,23	73
<b>HIV-neg</b>					
vor Therapie	0,85	0,17	0,50	1,40	138
gesamter Therapiezeitraum	0,83	0,16	0,40	1,41	470

**Tabelle 31: Kreatinin-Werte vor und während der Therapie bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten**



**Abbildung 27: Kreatinin-Werte vor und während der Therapie bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten**

## 10. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine Evaluierung eines Therapeutischen Drug Monitorings von Ribavirin während der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C. Insgesamt wurden 627 Blutproben von 155 konsekutiven Patienten mit chronischer Hepatitis C unter antiviraler Therapie retrospektiv ausgewertet. Untersucht wurden Höhe und Schwankungen der Ribavirin-Plasmaspiegel. Außerdem wurde der Einfluss von Faktoren wie Alter, Geschlecht und Körpergewicht auf die Höhe der Spiegel untersucht. Der Zusammenhang zwischen der Höhe der RBV-Spiegel und dem Therapieansprechen beziehungsweise den Nebenwirkungen der Therapie sollte dargestellt werden.

### 10.1. HÖHE DER RIBAVIRIN-SPIEGEL

Der Mittelwert der RBV-Spiegel im Steady State dieses Patientenkollektivs betrug 1980 ng / ml. Wurden die Proben nach Therapiewochen in Gruppen eingeteilt, zeigte sich, dass die RBV-Werte von Beginn der Therapie von der Gruppe 1 mit Therapiewoche eins bis vier (RBV-Mittelwert: 1323ng / ml) bis zur Gruppe 3 mit Therapiewoche 13 bis 24 (RBV-Mittelwert: 2027 ng / ml) anstiegen. Danach blieben die RBV-Spiegel auf dem gleichen Niveau.

Die interindividuelle Variabilität der RBV-Spiegel dieses Patientenkollektivs war hoch. In Abbildung 5 (Seite 27) ist die Verteilung der RBV-Mittelwerte der Patienten dargestellt. Die RBV-Werte schwankten in dem Bereich von 1200 – 2700 ng / ml stark.

Auch die intraindividuellen Schwankungen der RBV-Werte waren bei einigen Patienten sehr hoch. Abbildung 6 (Seite 28) zeigt die RBV-Spiegel eines Patienten mit Schwankungen von 1998 bis 4110 ng / ml. Bei anderen Patienten waren die Spiegel im Steady State relativ konstant. Die RBV-Werte des Patienten, die in Abbildung 7 (Seite 28) dargestellt sind, lagen zwischen 1386 und 2283 ng / ml.

Larrat et al. (25) untersuchten ein Kollektiv von 24 Patienten mit einer IFN- und RBV-Kombinationstherapie, bei denen die RBV-Spiegel in der zwölften und in der 24. Therapiewoche bestimmt wurden. Die Patienten erhielten 1000 mg RBV bei einem Körpergewicht unter 75 kg und 1200 mg bei einem Körpergewicht über 75 kg. Die RBV-Plasmaspiegel betragen in der zwölften Woche 2670 ng / ml (SD = 1060) und in der 24. Woche 3240 ng / ml (SD = 1350). Hier war die Tendenz zu sehen, dass die RBV-Spiegel von der zwölften bis zur 24. Woche anstiegen. Die Werte waren insgesamt

höher als die RBV-Werte der vorliegenden Arbeit, wobei die RBV-Dosierung mit der Differenzierung zwischen 1000 mg und 1200 mg auch höher war. Auch bei dem Patientenkollektiv von Larrat et al. variierten die RBV-Spiegel interindividuell sehr stark.

Dumortier et al. (11) führten eine Studie durch, in der 17 Patienten eine Peg-IFN und RBV-Kombinationstherapie erhielten. Die RBV-Dosierung betrug 800 mg für Patienten mit einem KG unter 65 kg, 1000 mg bei einem KG zwischen 65 kg und 85 kg und 1200 mg bei einem KG über 85 kg. Während der Therapie wurden 1,8 Proben pro Patient ausgewertet. Der Mittelwert der RBV-Spiegel lag bei 2230 ng / ml. Die Werte reichten von 1140 – 4920 ng / ml. Auch hier war eine große interindividuelle Variabilität zu sehen.

Rendòn et al. (37) werteten die Daten einer Studie mit 98 HIV / HCV-koinfizierten Patienten aus. Die Patienten erhielten eine PEG-IFN und RBV (800 – 1200 mg) Kombinationstherapie. RBV-Plasma-Spiegel wurden in der vierten und in der zwölften Therapiewoche bestimmt. In der vierten Therapiewoche lagen die durchschnittlichen RBV-Werte bei 2710 ng / ml (SD = 1070), in der zwölften Woche bei 2720 ng / ml (SD = 890). Auch hier waren die interindividuellen Schwankungen hoch. Die intraindividuellen Unterschiede der Plasmaspiegel waren nicht signifikant. Die oben beschriebene Tendenz zu höheren RBV-Spiegeln bei fortgeschrittener Therapie wurde hier nicht bestätigt.

## 10.2. EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE RIBAVIRIN-SPIEGEL

Die RBV-Spiegel der weiblichen Patienten der vorliegenden Arbeit waren mit 2192 ng / ml im Durchschnitt höher als die der männlichen Patienten mit 1904 ng / ml.

Außerdem konnte eine Assoziation zwischen höherem Alter und höheren RBV-Spiegeln nachgewiesen werden. Der RBV-Mittelwert der Patienten ab 50 Jahre lag mit 2254 ng / ml höher als der Patienten unter 50 Jahre mit 1933 ng / ml. Jedoch bestand mit  $r = 0,2$  nur eine geringe Korrelation zwischen der Höhe der RBV-Spiegel und dem Alter der Patienten.

Bei Patienten mit normalem Körpergewicht, Übergewicht oder Adipositas konnten keine Unterschiede der RBV-Spiegel festgestellt werden. Untergewichtige Patienten könnten die Tendenz zu höheren RBV-Werten haben, jedoch sind hier mehr Daten

nötig. Der Zusammenhang zwischen höheren RBV-Spiegeln und niedrigerem KG war mit  $r = -0,15$  als sehr gering einzustufen.

Die Höhe der RBV-Spiegel unterschied sich nicht zwischen den Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 oder 4-Infektion und den Patienten mit einer Genotyp 2 oder 3-Infektion.

Die RBV-Werte der Patienten, die 1000 mg pro Tag einnahmen und der Patienten, die 1200 mg pro Tag erhielten, unterschieden sich ebenfalls nicht. Für die übrigen Dosierungen von RBV sind mehr RBV-Spiegel zur Berechnung nötig. Wurde die RBV-Dosis auf das Körpergewicht bezogen, so waren die RBV-Spiegel bei einer Dosierung über 16 mg / kg mit 2168 ng / ml höher als bei einer niedrigeren Dosierung. Allerdings korrelierten die Höhe der RBV-Spiegel und die Dosierung pro Körpergewicht nicht signifikant.

Jen et al. (20) untersuchten die Ergebnisse aus vier Studien, in denen 1105 Patienten mit IFN und RBV (1000 mg bei einem KG unter 75 kg, 1200 mg bei einem KG über 75 kg) behandelt wurden. Es wurden insgesamt 3450 RBV-Spiegel zu verschiedenen Therapiezeitpunkten ausgewertet. Jen et al. untersuchten den Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die RBV-Clearance. Die RBV-Clearance wurde berechnet aus der RBV-Tagesdosis geteilt durch den Steady State RBV-Spiegel multipliziert mit 24. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass männliche Patienten eine höhere RBV-Clearance hatten als weibliche Patienten. Damit wird das Resultat der vorliegenden Arbeit bestätigt, dass die RBV-Spiegel der Frauen über denen der Männer liegen. Außerdem konnten Jen et al. zeigen, dass die RBV-Clearance bei älteren Patienten ab 40 Jahren abnahm. Das bedeutet, dass ältere Patienten tendenziell höhere RBV-Spiegel aufweisen und ist ebenfalls konform mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Aus den Daten der vier Studien geht weiter hervor, dass die RBV-Clearance mit dem Körpergewicht stieg, das heißt, dass Patienten mit größerem KG niedrigere RBV-Spiegel hatten. Nach Jen et al. war das Körpergewicht der stärkste Einflussfaktor auf die RBV-Clearance.

Rendòn et al. (37) beschreiben die RBV-Dosierung pro Körpergewicht als signifikanten Einflussfaktor auf die RBV-Spiegel.

### 10.3. THERAPIEANSPRECHEN

#### 10.3.1. Responseraten und Ribavirin-Spiegel

Von den 155 Patienten, deren RBV-Spiegel dieser Arbeit zugrunde liegen, konnten 71 Patienten einen anhaltenden Therapieerfolg vorweisen. Bei 33 Patienten war der Therapieerfolg nicht bekannt. So wurde insgesamt eine Sustained-Response-Rate von 58 % erreicht. Die Patienten mit Genotyp 1- und Genotyp 4-Infektion zeigten eine SR-Rate von 45 %, wohingegen die Patienten mit Genotyp 2- und Genotyp 3-Infektion eine SR-Rate von 80 % erreichen konnten. Diese Ergebnisse passen in die Statistik anderer Patientenkollektive und Studien, die insgesamt SR-Raten von 49 – 56 % aufweisen, für den Genotyp 1 40 – 46 % und für Genotyp 2 und 3 68 – 82 % (14, 44, 52).

Beim Vergleich der RBV-Spiegel der Patienten mit anhaltendem Therapieerfolg und der Patienten ohne Therapieerfolg konnte nur für die RBV-Mittelwerte der Woche eins bis vier ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In den ersten vier Therapiewochen wiesen die Patienten mit SR höhere RBV-Spiegel auf.

Um den Zusammenhang zwischen RBV-Spiegeln und Therapieerfolg weiter zu untersuchen, wurden die Responseraten bei besonders hohen und bei besonders niedrigen RBV-Spiegeln berechnet. Für den Therapiezeitraum Woche eins bis vier und für die Therapiewoche vier wurden die SR-Raten der Patienten untersucht, die RBV-Werte größer oder gleich 2000 ng / ml aufwiesen. Die SR-Raten ergaben 73 %, also eine deutliche Steigerung gegenüber der gesamten SR-Rate von 58 %. Für den durchschnittlichen Steady State ab Woche fünf und die Woche zwölf wurden die SR-Raten bei RBV-Werten größer oder gleich 2500 ng / ml errechnet, da die RBV-Werte in diesem Zeitraum insgesamt höher waren. Die SR-Raten ergaben 54 % für den Steady State und 67 % für die zwölfte Therapiewoche. In der zwölften Woche konnte eine Steigerung verzeichnet werden, allerdings geringer als in den früheren Therapiewochen. Mit den hohen RBV-Spiegeln im Steady State konnte keine Steigerung der Erfolgsrate erreicht werden.

Außerdem wurden die SR-Raten für RBV-Spiegel unter 1000 ng / ml in den Wochen eins bis vier und Woche vier ermittelt. Die SR-Raten ergaben 38 und 45 %, deutlich unter der gesamten SR-Rate von 58 %. Für den Steady State und Therapiewoche zwölf wurden SR-Raten von 61 % und 50 % bei RBV-Werten unter 1500 ng / ml erreicht. Auch in der zwölften Woche war die SR-Rate niedriger als die gesamte SR-Rate, aber

die Differenz war geringer als die für die früheren Therapiewochen. Die niedrigen RBV-Spiegel im Steady State konnten keine Verringerung der SR-Rate bewirken.

Die Ergebnisse zeigen, dass hohe RBV-Spiegel mit höheren Responderaten assoziiert sind und sehr niedrige RBV-Spiegel mit schlechteren Erfolgsraten. Außerdem wird deutlich, dass die RBV-Spiegel in den frühen Therapiewochen entscheidend sind. Eine Steigerung oder Senkung der RBV-Spiegel zu späteren Therapiezeitpunkten scheint keinen großen Einfluss auf den Therapieerfolg zu nehmen.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass insgesamt wenige Patienten sehr hohe oder sehr niedrige RBV-Werte zeigten. Hier ist eine Bestätigung der Ergebnisse in Studien mit größeren Patientenzahlen wünschenswert. Außerdem ist zu beachten, dass bei einem zum Teil großen Anteil dieser Patienten die Response nicht bekannt war.

Auch andere Studien zeigen den Zusammenhang zwischen RBV-Spiegeln und Therapieerfolg (2, 20, 25, 48).

Larrat et al. (25), die RBV-Messungen in der zwölften und 24. Therapiewoche bei 24 Patienten untersuchten, konnten bei Patienten mit anhaltendem Therapieerfolg signifikant höhere RBV-Spiegel feststellen als bei Patienten ohne Therapieerfolg. Der Unterschied konnte sowohl in der zwölften als auch in der 24. Woche gezeigt werden.

Jen et al. (20) untersuchten den Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und RBV-Spiegeln der vierten Therapiewoche bei 929 Patienten. Die SR-Raten wurden bei RBV-Konzentrationen, die jeweils um 500 ng / ml gesteigert wurden, errechnet. Bei RBV-Spiegeln unter 1000 ng / ml ergab die SR-Rate 31,8 %, bei RBV-Spiegeln zwischen 2000 ng / ml und 2500 ng / ml 39,8 % und bei RBV-Spiegeln über 4000 ng / ml 62,5 %.

Arase et al. (2) führten eine Studie in Japan durch mit 68 Patienten, die eine IFN und RBV (600 – 800 mg) Kombinationstherapie erhielten. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und RBV-Spiegeln der achten Therapiewoche und konnten zeigen, dass die höchste SR-Rate bei RBV-Werten über 3000 ng / ml erreicht wurde.

Dass die frühen Therapiewochen und -monate für den Therapieerfolg entscheidend sind, zeigt auch die Untersuchung des virologischen Ansprechens in der vierten und in der zwölften Therapiewoche der vorliegenden Arbeit. Von den 21 Patienten, die in der vierten Woche eine Virologic Response (VR) zeigten, war von 13 Patienten der Therapieerfolg bekannt. Elf Patienten erreichten eine SR, also 85 %. Von den Patienten, die

keine VR in der vierten Woche vorweisen konnten, erreichten nur 10 % den anhaltenden Erfolg (siehe Abbildung 10, Seite 34). Von den Patienten, die in der zwölften Woche eine VR zeigten, erreichten 71 % einen anhaltenden Erfolg. Kein Patient derjenigen, die in der zwölften Woche kein virologisches Ansprechen zeigten, konnte eine SR erreichen (siehe Abbildung 11, Seite 35). Auch hier soll einschränkend erwähnt werden, dass nicht bei allen Patienten der Therapieerfolg bekannt war.

Ein Therapieerfolg ohne VR in der zwölften Woche ist sehr unwahrscheinlich. Für Patienten mit einer Genotyp 1-Infektion ist der HCV-RNA-Abfall in der zwölften Woche entscheidend, ob die Therapie weiter fortgeführt wird. Es gibt allerdings Versuche, durch Steigerung der IFN-Dosis oder durch Verlängerung der Therapie doch einen anhaltenden Erfolg zu erreichen. Ein erfolgreicher Abfall in der zwölften Woche ist andererseits keine Garantie für eine SR. Der positive Vorhersagewert für eine SR beträgt 65 – 72 % (9, 14). Bei Patienten mit Genotyp 2- oder 3-Infektion wird die VR in der zwölften Woche aus Kostengründen nicht standardmäßig überprüft, da der Großteil der Patienten die VR erreicht. Um die Kosten einer unnötig fortgeführten Therapie und unnötige Medikamentennebenwirkungen zu vermeiden, wäre es wünschenswert, über einen Therapieabbruch bereits vor der zwölften Woche entscheiden zu können.

Auch das Vorhandensein von virologischem Ansprechen in der vierten Woche zeigte deutlich bessere SR-Raten. Patienten ohne VR in der vierten Woche zeigten zwar niedrigere Responseraten, jedoch kann das Fehlen der VR in der vierten Woche nicht als Entscheidung für einen Therapieabbruch angenommen werden, da immer noch einige Patienten den anhaltenden Erfolg erreichten. Studien zeigen, dass mit einem frühen virologischen Ansprechen in der vierten Therapiewoche die Therapiezeit verkürzt werden kann ohne schlechtere Erfolgsraten. Allerdings ist die Nichtnachweisbarkeit von HCV-RNA in der vierten Woche stärker mit dem Therapieerfolg assoziiert als lediglich der Abfall um mehr als zwei dekadische Logarithmen (8, 13).

Mangia et al (30) führten eine Studie mit 283 Patienten mit einer Genotyp 2- oder 3-Infektion durch. Die Standardtherapiegruppe wurde 24 Wochen behandelt. Die Therapiedauer der zweiten Gruppe wurde je nach Ansprechen in der vierten Woche variiert. Die Patienten, die keine HCV-RNA in der vierten Woche mehr vorwiesen, wurden nur 12 Wochen behandelt, die übrigen Patienten 24 Wochen. Die SR-Rate der zweiten individualisierten Gruppe ergab 77 %, die der Standardtherapiegruppe 76 %.

Zeuzem et al. (53) untersuchten 235 Patienten mit einer Genotyp 1-Infektion und niedriger Viruslast vor Therapie (HCV-RNA < 600.000 IU / ml). Die Patienten wurden nur 24 Wochen behandelt. Verglichen mit einer Kontrollgruppe, die 48 Wochen Therapie erhielt, waren die Therapieerfolge schlechter. Die SR-Rate der Patienten, die in der vierten Woche keine HCV-RNA mehr aufwiesen und 24 Wochen therapiert wurden, war der SR-Rate der Standardtherapiegruppe mit 48 Wochen Therapie jedoch ähnlich.

#### 10.3.2. Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit hatten weibliche Patienten schlechtere Responseraten als männliche Patienten (SR-Rate 54 % und 60 %). Die Patienten mit Therapieerfolg waren zu Therapiebeginn mit 37 Jahren durchschnittlich jünger als die Patienten ohne Therapieerfolg (43 Jahre). Das Körpergewicht und der BMI zu Beginn der Therapie unterschieden sich nicht zwischen den SR-Patienten und den Patienten ohne Erfolg. Ebenso ergab die RBV-Dosis pro Tag und die RBV-Dosis pro Körpergewicht zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Jen et al. (20) beschreiben neben dem Genotyp und den RBV-Plasmaspiegeln die HCV-Viruslast zu Therapiebeginn als entscheidenden Faktor für den Therapieerfolg. Bei den Patienten mit Genotyp 1 waren niedrige Viruslasten zu Beginn mit höheren Erfolgsraten assoziiert. Auch sie stellten fest, dass höheres Alter mit schlechteren Erfolgsraten verbunden ist. Das Geschlecht war kein entscheidender Einflussfaktor.

Gheorghe et al. (15) führten eine Studie mit 234 Patienten mit Genotyp 1-Infektion und Peg-IFN und RBV-Therapie durch. Auch sie konnten höhere SR-Raten bei männlichen Patienten feststellen. Übergewicht nahm keinen Einfluss auf den Therapieerfolg. Bessere Therapieerfolge konnten außerdem bei milder Fibrose der Leber oder keiner Fibrose und bei sehr niedrigen Viruslasten zu Therapiebeginn (VL < 250.000 IU / ml) erreicht werden.

Jen et al. (21) konnten zeigen, dass die RBV-Dosis Einfluss auf den Therapieerfolg nahm. Bei dieser Studie wurden insgesamt 1367 Patienten in verschiedene Behandlungsgruppen mit verschiedenen RBV-Dosierungen aufgeteilt. Die erste Patientengruppe erhielt eine feste RBV-Tagesdosis von 800 mg. Bei der zweiten und dritten Patientengruppe wurde die RBV-Tagesdosis nach dem Körpergewicht variiert (zweite Gruppe: 1000 mg RBV bei einem KG kleiner oder gleich 75 kg, 1200 mg bei einem KG über 75 kg; dritte Gruppe: 800 mg bei einem KG unter 65 kg, 1000 mg bei einem KG

zwischen 65 kg und 85 kg, 1200 mg bei einem KG über 85 kg). Die vierte Gruppe erhielt täglich 13 mg RBV pro kg Körpergewicht (entspricht in etwa der Dosierung der dritten Gruppe). Die Patienten mit einer Dosierung von 800 mg pro Tag erreichten eine SR-Rate von 58,3 %. Die Gruppe mit der Differenzierung 1000 mg oder 1200 mg RBV pro Tag erreichte 66,8 %, die Gruppe mit der Differenzierung 800 mg, 1000 mg und 1200 mg RBV 64,6 %. Die Patienten mit einer RBV-Dosis von 13 mg pro kg KG konnten eine SR-Rate von 65 % verzeichnen. Die Responderaten waren bei Patienten mit geringerer RBV-Dosierung niedriger. Die Patienten mit einer Dosierung von 800 mg RBV pro Tag hatten eine deutlich niedrigere Responderate. Die übrigen SR-Raten waren jedoch ähnlich. Die Unterschiede der Responderaten waren bei Patienten mit Genotyp 1-Infektion wesentlich größer als bei Genotyp 2 oder 3.

Es konnte gezeigt werden, dass hohe RBV-Spiegel mit besseren Therapieerfolgen assoziiert sind. Demnach müssten Frauen und ältere Patienten, die höhere RBV-Spiegel aufweisen, bessere Erfolgchancen haben. Das war in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht der Fall. Junge Menschen können auf Grund ihrer besseren Immunkompetenz möglicherweise grundsätzlich bessere Chancen auf einen Therapieerfolg vorweisen. Shiratori et al. (45) untersuchten virale und Patientenfaktoren, die den Erfolg einer IFN-Monotherapie beeinflussen können. Die Ergebnisse waren unabhängig einer RBV-Einnahme. Jüngere Patienten konnten in dieser Studie bessere Erfolge erreichen. Die Gründe für die schlechteren Erfolge der weiblichen Patienten bleiben jedoch unklar. Shiratori et al. (45) konnten in ihrer Studie sogar zeigen, dass Frauen bessere Erfolgchancen aufwiesen.

### 10.3.3. Transaminasen

Die Leberwerte sanken während der Therapie entsprechend dem Therapieansprechen. Die GOT lag vor Therapiebeginn durchschnittlich bei 61 U / l, der Durchschnitt während der Therapie betrug 42 U / l. Die GPT, der für Lebererkrankungen wichtigere Parameter, lag vor der Therapie bei 102 U / l, während der Therapie bei 49 U / l. Die GPT war vor der Therapie deutlich stärker erhöht als die GOT. Die Senkung der erhöhten Transaminasen während der Therapie zeigen auch andere Studien (28, 32, 34, 52). Die Leberwerte der männlichen und weiblichen Patienten waren sowohl vor als auch während der Therapie sehr ähnlich. Bezog man die für Männer und Frauen unterschied-

lichen Normwerte mit ein, so waren die Leberwerte der weiblichen Patienten vor und während der Therapie verhältnismäßig höher als die der männlichen Patienten. Die Werte der Männer sanken während der Therapie durchschnittlich in den Normbereich. Die durchschnittlichen Werte der Frauen lagen auch während der Therapie über dem Normbereich.

Die Korrelation der Leberwerte mit den RBV-Spiegeln zeigte nur einen sehr geringen negativen Zusammenhang.

Wurden die GOT- und GPT-Werte der Patienten mit SR und ohne Therapieerfolg verglichen, so waren die Leberwerte der Patienten mit SR während der Therapie niedriger als der Patienten ohne Therapieerfolg. Die höheren Leberwerte der weiblichen Patienten während der Therapie könnten dadurch erklärt werden, dass von den Frauen ein geringerer Anteil die SR erreichte als bei den Männern.

## 10.4. NEBENWIRKUNGEN

### 10.4.1. Hämoglobin

Die Hämoglobin-Werte sanken während der Therapie durchschnittlich um 2,6 g / dl. Der Hb-Verlust war bei Männern und Frauen ähnlich. Bei beiden Gruppen fiel der Hb während der Therapie im Durchschnitt unter den Normbereich. Wurden die Therapiewochen in Gruppen eingeteilt, so fielen die Hb-Werte von Woche eins bis vier auf Woche fünf bis zwölf signifikant ab. Danach gab es keine signifikanten Hb-Änderungen mehr (siehe Abbildung 16, Seite 45). Auch hier scheinen die frühen Therapiewochen von Bedeutung zu sein. RBV-Spiegel und Hb-Werte korrelierten mit  $r = -0,47$ . So lassen hohe RBV-Spiegel niedrige Hb-Werte erwarten.

Auch andere Studien zeigen den Hb-Abfall während der HCV-Therapie. In einer japanischen Studie untersuchten Nomura et al. (33) 88 Patienten, die eine IFN und RBV (600 mg und 800 mg) Kombinationstherapie erhielten. Sie konnten einen kontinuierlichen Hb-Abfall von 14,2 g / dl vor Beginn der Therapie auf 11,2 g / dl in der zwölften Woche feststellen. Danach gab es keine wesentlichen Hb-Änderungen mehr.

Rendòn et al. (37) beschrieben einen Hb-Abfall um 2,5 g / dl in der vierten Therapiewoche und um 2,7 g / dl in der zwölften Therapiewoche. Der Hb-Abfall war mit höheren RBV-Spiegeln verbunden.

Der Zusammenhang zwischen höheren RBV-Spiegeln und stärkeren Hb-Abfällen ist bekannt und durch Studien belegt (2, 20, 21). Ribavirin reichert sich in den Erythrozyten mit einer Halbwertszeit von ca. 40 Tagen an und führt mit einer vielfach höheren Konzentration von Ribavirin in den Erythrozyten als im Serum zu einer Hämolyse. Bei zu starkem Hb-Abfall wird die RBV-Tagesdosis reduziert. Der Nutzen dieser Dosisreduzierung ist in Abbildung 18 (Seite 47) mit einem Beispiel gezeigt. Bei diesem Patienten sank der Hb bei einer RBV-Dosierung von 1200 mg pro Tag auf 7,4 g / dl. Durch eine Reduzierung der RBV-Dosis auf 600 mg täglich konnte der Hb wieder bis auf 12,3 g / dl gesteigert werden. Mit der Dosisreduktion muss allerdings ein erhöhtes Risiko einer Non-Response in Kauf genommen werden.

Die RBV-Spiegel der Proben, bei denen der Hb-Wert im Normbereich lag, waren bei den Männern im Durchschnitt 1369 ng / ml hoch, bei den Frauen 1621 ng / ml. Die RBV-Spiegel der Proben, bei denen der Hb-Wert unter dem Normbereich lag, waren signifikant höher.

Es gibt auch andere Einflussfaktoren auf die Hb-Werte. Die Hb-Werte korrelierten mit  $r = 0,43$  mit dem Körpergewicht. Hier wurde ein mäßig hoher Zusammenhang zwischen hohem KG und hohen Hb-Werten gezeigt.

Ein geringerer Zusammenhang bestand zwischen Hb-Werten und Alter des Patienten ( $r = -0,27$ ). Tendenziell hatten jüngere Patienten höhere Hb-Werte.

Deutlich abhängig waren die Hb-Werte vom Hb-Ausgangswert. War dieser hoch, so waren auch die Hb-Werte während der Therapie höher.

Zwischen Hb-Werten und RBV-Dosierung pro kg Körpergewicht konnte nur ein sehr geringer negativer Zusammenhang festgestellt werden.

In der Literatur finden sich den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zum Teil widersprechende Daten. Rendòn et al. (37) zeigten an Hand ihrer Ergebnisse, dass RBV-Dosierung, Geschlecht und Körpergewicht nicht mit der Entwicklung einer Anämie assoziiert waren.

Nomura et al. (33) beschreiben einen Zusammenhang zwischen stärkeren Hb-Abfällen und weiblichem Geschlecht, Alter über 60 Jahre und einer RBV-Dosierung von mehr als 12 mg / kg KG.

Lindahl et al. (27) konnten in ihrer Studie mit 108 Patienten keinen Zusammenhang zwischen RBV-Dosierung pro KG und Hämoglobin-Abfall feststellen (RBV-Dosierung 800 – 1200 mg).

#### 10.4.2. Nierenwerte

Die Kreatinin-Werte sanken während der Therapie durchschnittlich um 0,02 mg / dl. Der Abfall war bei Männern und Frauen etwa gleich. Der Durchschnitt lag vor und während der Therapie im Normbereich. Betrachtete man die einzelnen Patienten, so lagen nur wenige Patienten mit dem Kreatinin über dem Normbereich. Bei Betrachtung der GFR lagen auch hier nur wenige Patienten unter 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Zwischen RBV-Spiegeln und Kreatinin-Werten konnte nur eine sehr geringe negative Korrelation nachgewiesen werden ( $r = -0,16$ ). Da RBV über die Niere ausgeschieden wird, würde man erwarten, dass bei Nierenfunktionsstörungen, die mit höheren Kreatinin-Werten verbunden sind, die RBV-Spiegel steigen. Möglicherweise konnte dies hier nicht nachgewiesen werden, da der Großteil der Patienten eine normale Nierenfunktion hatte und höhere RBV-Spiegel erst ab bestimmten Kreatinin-Werten entstehen.

Jen et al. (20) konnten zeigen, dass das Kreatinin geringen Einfluss auf die RBV-Clearance nahm.

Maeda et al. (28) beschreiben eine Studie mit 19 japanischen Patienten. Auch sie konnten keine Korrelation von Serum-Kreatinin und RBV-Clearance feststellen. Allerdings wiesen sie eine Korrelation von Kreatinin-Clearance und RBV-Clearance nach. Die Patienten hatten alle normale Kreatinin-Werte. Maeda et al. halten es für sicherer und effektiver, die RBV-Dosierung nach der Nierenfunktion und dem Körpergewicht vorzunehmen anstatt nur nach dem Körpergewicht.

Um einen sicheren Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und RBV-Spiegeln nachweisen zu können, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig. Außerdem wäre es wünschenswert, mehr Daten von niereninsuffizienten Patienten unter HCV-Therapie zu erhalten.

## 10.5. HIV-KOINFEKTION

Grundsätzlich ist zu erwähnen, dass die Zahl der HIV-positiven Patienten ( $n = 15$ ) und die Zahl der Patienten mit antiretroviraler Therapie ( $n = 6$ ) sehr gering sind. Für statistische Vergleiche sind größere Fallzahlen notwendig. Die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Zahlen können Tendenzen aufzeigen, müssen aber durch Studien mit größeren Fallzahlen weiter untersucht werden.

### 10.5.1. Ribavirin-Spiegel und Therapieansprechen

Die RBV-Spiegel der Patienten mit einer HIV-Koinfektion betragen durchschnittlich  $1625 \text{ ng / ml}$ . Die Spiegel der Patienten mit einer HCV-Monoinfektion waren mit  $2037 \text{ ng / ml}$  höher (siehe Abbildung 21, Seite 52). Die RBV-Spiegel der Patienten mit gleichzeitiger antiretroviraler Therapie lagen mit  $1457 \text{ ng / ml}$  tiefer als die Spiegel der Patienten ohne HIV-Therapie ( $1737 \text{ ng / ml}$ ). Es erhielten insgesamt sechs Patienten eine HAART während der HCV-Therapie. Der Mittelwert der RBV-Spiegel des Patienten, der nur mit NRTI behandelt wurde, lag bei  $1676 \text{ ng / ml}$ . Der Mittelwert des Patienten, der mit NRTI und NNRTI behandelt wurde, lag bei  $1074 \text{ ng / ml}$ . Die RBV-Werte der vier Patienten, die NRTI und PI erhielten, betragen durchschnittlich  $1497 \text{ ng / ml}$ . Man kann diese Werte jedoch nicht statistisch vergleichen, da die Fallzahlen zu gering sind.

Rendón et al. (37) beschreiben in der Studie mit 98 HIV-koinfizierten Patienten durchschnittliche RBV-Werte von etwa  $2700 \text{ ng / ml}$ . Sie konnten höhere RBV-Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Einnahme von Zidovudin, ein NRTI, nachweisen. Bei den übrigen NRTI Abacavir, Tenofovir<sup>6</sup>, Lamivudin und Stavudin konnten keine Unterschiede der RBV-Spiegel festgestellt werden. Es ist wünschenswert, dass mehr RBV-Spiegel von HIV / HCV-koinfizierten Patienten ausgewertet werden und auf mögliche Interaktionen mit den verschiedenen HIV-Therapeutika untersucht werden.

Im Allgemeinen wird bei HIV / HCV-Koinfizierten eine RBV-Dosis von  $800 \text{ mg}$  täglich empfohlen, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Es gibt jedoch Studien, die mit einer gewichtsbasierten Dosierung von  $1000 \text{ mg}$  oder  $1200 \text{ mg}$  täglich bessere SR-Raten erreichten (46). Die HIV-positiven Patienten der vorliegenden Arbeit erhielten

---

<sup>6</sup> Tenofovir zählt genau genommen zu den NtRTI (Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren). Im Gegensatz zu den NRTI besitzen sie im Molekül bereits eine Phosphatgruppe und müssen im Stoffwechsel nicht mehr in ein Monophosphat umgewandelt werden.

zum Teil mehr als 800 mg RBV, der Durchschnitt betrug auf Grund von Dosisreduzierungen jedoch 853 mg. Die RBV-Dosierung pro KG lag bei den HIV-positiven Patienten im Durchschnitt bei 13,9 mg / kg, im Gegensatz zu 13,5 mg / kg bei den HIV-negativen Patienten. Die niedrigeren RBV-Spiegel bei den koinfizierten Patienten lassen sich also nicht durch die niedrigere RBV-Dosierung erklären. Bei 20 % der HIV-Infizierten war eine Dosisreduzierung notwendig, im Gegensatz zu 6 % der HCV-Monoinfizierten.

Die SR-Rate der HIV-Koinfizierten insgesamt betrug in dieser Arbeit 25 %, die der Patienten mit gleichzeitiger HIV-Therapie 17 %. Im Vergleich werden in der Literatur SR-Raten von 27 % bis über 40 % beschrieben (4, 6, 46, 47). In einer Studie über 62 koinfizierte Patienten beschreiben Poizot-Martin et al. (35) eine mögliche Auswirkung von PI auf den Therapieerfolg der HCV-Behandlung. Die Patienten mit einer HAART, die ein PI beinhaltet, erreichten eine SR-Rate von nur 11,1 %, die Patienten, die ohne PI behandelt wurden, hingegen 44,4 %.

Es war die Tendenz zu sehen, dass die Transaminasen GOT und GPT bei den HIV-negativen Patienten während der Therapie stärker sinken als bei den HIV-koinfizierten Patienten. Das kann damit zusammenhängen, dass die Patienten ohne HIV-Infektion bessere Erfolgsraten aufwiesen.

#### 10.5.2. Nebenwirkungen

Die Hämoglobin-Werte vor Therapiebeginn und während der Therapie unterschieden sich zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Patienten nicht wesentlich. Der Hb-Abfall war bei den HIV-positiven Patienten mit 3,0 g / dl geringfügig größer als bei den HIV-negativen (2,6 g / dl). Vergleich man die Hb-Werte der HIV-positiven Patienten mit oder ohne HIV-Therapie, war der Hb-Abfall bei den Patienten mit antiretroviraler Therapie mit 3,5 g / dl höher als bei den Patienten ohne diese Therapie (2,4 g / dl). Dies könnte durch die zusätzliche Medikamenteneinnahme und damit zusätzlichen Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten erklärt werden. In dieser Arbeit korrelierten die RBV-Spiegel und die Hb-Werte der HIV-positiven Patienten bei dem kleinen Kollektiv von 15 Patienten nicht signifikant miteinander.

Rendòn et al. (37) beschreiben jedoch anhand ihres Kollektivs von 98 Patienten den Zusammenhang zwischen RBV-Spiegeln und Hb-Abfall.

Die Kreatinin-Werte der HIV-negativen Patienten waren insgesamt etwas geringer als die der HIV-positiven. Bei beiden Patientengruppen änderten sich die Werte während der Therapie nicht wesentlich. Hier sei noch einmal erwähnt, dass fast alle Patienten eine normale Nierenfunktion aufwiesen.

#### 10.6. THERAPEUTISCHES DRUG MONITORING FÜR RIBAVIRIN

Sind nun die Voraussetzungen für ein Therapeutisches Drug Monitoring für Ribavirin vorhanden und erscheint es sinnvoll? Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gilt als allgemeine Voraussetzung für ein TDM eine hohe interindividuelle und eine niedrige intraindividuelle Variabilität. Die interindividuellen Schwankungen der RBV-Spiegel sind hoch, wie in der vorliegenden Arbeit und in weiteren Studien gezeigt. Die intraindividuellen Schwankungen sind bei einigen Patienten der vorliegenden Arbeit relativ hoch. Es gibt jedoch auch Patienten mit konstanten Werten. Eine mögliche Erklärung für die starke Variabilität bei einigen Patienten könnte mangelnde Compliance und unregelmäßige Medikamenteneinnahme sein. Im Vergleich konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass die Spiegel im Steady State konstant sind. Hier ist weitere Bestätigung nötig.

Eine weitere Voraussetzung, damit ein TDM für RBV sinnvoll ist, ist ein sicherer Zusammenhang zwischen der Höhe der RBV-Plasmaspiegel und dem Therapieerfolg. Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, dass hohe RBV-Spiegel über 2000 ng / ml in den frühen Therapiewochen mit besseren Erfolgsraten assoziiert sind. Sehr niedrige RBV-Spiegel unter 1000 ng / ml in den ersten Wochen zeigen deutlich schlechtere Response-raten. Beim Vergleich der RBV-Spiegel der Patienten mit anhaltendem und ohne Therapieerfolg konnte nur in der Gesamtbetrachtung der ersten vier Wochen ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Der Zusammenhang zwischen höheren RBV-Spiegeln und stärkeren Hb-Abfällen ist sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in anderen Studien nachgewiesen.

Zwei japanische Studien machen eine Aussage über den optimalen Bereich der RBV-Plasmaspiegel. Maeda et al. (28) halten den Bereich von 2500 ng / ml bis 3500 ng / ml für optimal. Bei RBV-Werten über 3500 ng / ml wurden häufig Hb-Abfälle unter

10 g / dl beobachtet. Im Bereich von 2500 ng / ml bis 3500 ng / ml waren Hb-Abfälle zwar häufig, jedoch nicht so stark.

Arase et al. (2) beschreiben den Bereich von 3000 ng / ml bis 3500 ng / ml als optimalen Bereich. Bei RBV-Spiegeln über 3000 ng / ml wurden bessere SR-Raten erreicht. Bei Werten über 3500 ng / ml kam es häufiger zu Therapieabbrüchen und Dosisreduzierungen.

In der vorliegenden Arbeit konnte nicht nachgewiesen werden, dass bei den Patienten ohne Therapieerfolg die RBV-Dosierung geringer war als bei den Patienten mit Therapieerfolg, weder die RBV-Tagesdosis noch die RBV-Dosierung pro KG. Die RBV-Spiegel waren stärker mit dem Therapieerfolg assoziiert als die RBV-Dosierung.

Die RBV-Dosierung pro KG korrelierte mit den Hb-Werten deutlich geringer als die RBV-Spiegel mit den Hb-Werten korrelierten. Somit stehen die RBV-Spiegel auch stärker in Zusammenhang mit der häufigsten Nebenwirkung der Therapie als die RBV-Dosierung.

Da in dieser Arbeit keine Korrelation zwischen RBV-Spiegeln und RBV-Dosierung pro KG nachgewiesen werden konnte, kann von der RBV-Dosierung nicht zuverlässig auf die Plasmakonzentrationen geschlossen werden. Eine Dosierung von Ribavirin auf der Basis von Plasmakonzentrationen erscheint deshalb sinnvoll.

Ein TDM ist mit Kosten verbunden. Es wurde gezeigt, dass die frühen Therapiewochen entscheidend für den Therapieerfolg sind. Hohe RBV-Spiegel zu frühen Therapiezeitpunkten können die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg steigern. Durch ein TDM in den ersten Therapiewochen können schnell hohe RBV-Spiegel erreicht werden. Hohe RBV-Spiegel in den ersten Wochen sind mit frühem virologischem Ansprechen assoziiert (37). Wie oben beschrieben, kann bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in der vierten Woche die Therapiedauer verkürzt werden ohne Einbuße des Therapieerfolges. Durch ein TDM könnten mehr Patienten einem individualisierten Therapieregime zugeführt werden. Letztendlich werden durch verkürzte Therapiezeit Kosten eingespart.

Gerade für bestimmte Patientenkollektive ist ein TDM für RBV vorteilhaft. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Frauen mit höherem Alter und niedrigem Körpergewicht eher zu hohen RBV-Spiegeln neigen. Bei einer solchen Konstellation könnten durch ein TDM Nebenwirkungen vermieden werden. Ebenso könnte bei Pati-

enten mit Risikofaktoren für niedrige RBV-Spiegel ein TDM die Therapieeffizienz verbessern.

Patienten mit einer HIV / HCV-Koinfektion erreichen längst nicht so gute Erfolgsraten der HCV-Therapie wie die HCV-monoinfizierten Patienten. Ein Grund könnte die allgemein übliche niedrige Dosis von RBV sein. Es gibt Studien (46), die mit höherer RBV-Dosierung bessere Erfolgsraten zeigen konnten. Man ist jedoch vorsichtig, da vermehrt mit Nebenwirkungen und Komplikationen zu rechnen ist. Die höhere Rate von RBV-Dosisreduzierungen von 20 % bei den Koinfizierten gegenüber 6 % bei den HCV-Monoinfizierten bestätigt dies. Man braucht mehr Daten von koinfizierten Patienten, um die geeignete Dosis festzulegen. In Bezug auf die geeigneten RBV-Plasmaspiegel geben Rendòn et al. (37) den Bereich von 2700 ng / ml bis 2800 ng / ml als therapeutischen Bereich für die RBV-Spiegel an. Der Bereich ist sehr eng. Um durch die Höhe der RBV-Spiegel gute Erfolgschancen zu erreichen, muss mit Nebenwirkungen gerechnet werden. Um bei dieser hohen Nebenwirkungswahrscheinlichkeit den optimalen Bereich der RBV-Spiegel zu erreichen, wäre ein TDM durchaus nützlich. Allerdings wäre eine intraindividuelle Stabilität der RBV-Spiegel Voraussetzung. Andere Studien zeigen, wie oben erwähnt, dass die Patienten, die gleichzeitig eine HCV-Therapie und eine antiretrovirale Therapie durchführen, ein hohes Potenzial an Medikamentenwechselwirkungen aufzeigen. Gerade bei diesen Patienten ist ein TDM zur Sicherheit der Therapie sehr sinnvoll. Es ist wünschenswert, eine größere Zahl an RBV-Spiegeln von Patienten mit verschiedenen Kombinationstherapien der HAART auszuwerten.

Auch für weitere Patientenkollektive kann ein TDM für RBV von Bedeutung sein. Bei Patienten mit HCV-Infektion und fortschreitender Lebererkrankung kann eine Lebertransplantation notwendig sein. Die Reinfektion des Transplantats mit dem HCV senkt jedoch die Erfolgschancen einer Transplantation. Dumortier et al. (11) führten eine Studie durch, bei der RBV-Plasmaspiegel bei einer Gruppe von Lebertransplantierten und bei einer Kontrollgruppe gemessen wurden. Die RBV-Dosierung bei den transplantierten Patienten betrug durchschnittlich 8,79 mg pro Körpergewicht, bei der Kontrollgruppe 12,98 mg pro KG. Es wurden ähnliche RBV-Spiegel von 2230 ng / ml bei den transplantierten Patienten und von 2430 ng / ml bei den Patienten der Kontrollgruppe erreicht. Die Autoren führen die hohen RBV-Spiegel bei niedriger Dosierung auf die schlechtere Nierenfunktion der Lebertransplantierten zurück. Das Risiko der Patienten,

zu hohe RBV-Werte zu erreichen, bei denen Nebenwirkungen zu erwarten sind, ist groß. Für eine sichere und effektive Therapie bei Patienten nach einer Lebertransplantation oder Patienten mit einer Niereninsuffizienz ist ein TDM notwendig, da es hier zu wenig Daten gibt, um eine RBV-Dosierung sicher zu gestalten.

Folgende Voraussetzungen für ein TDM mit Ribavirin sind somit erfüllt:

- Es besteht eine geeignete Methode für eine sichere Messung der RBV-Plasmaspiegel.
- Die interindividuellen Plasmaspiegelschwankungen von RBV sind groß.
- Es besteht ein Zusammenhang zwischen RBV-Spiegeln und Therapieerfolg.
- Es besteht ein Zusammenhang zwischen RBV-Spiegeln und der häufigsten Nebenwirkung Anämie.
- Einschränkung: Die intraindividuellen Plasmaspiegelschwankungen sind zum Teil groß.

Ein TDM für RBV bietet folgende Vorteile:

- Durch ein TDM in den ersten Therapiewochen kann die Therapieeffizienz durch schnell erreichte hohe RBV-Spiegel gesteigert werden. Hierdurch können eventuell durch verkürzte Therapiedauer Kosten gespart und Nebenwirkungen vermieden werden.
- Für bestimmte Patientenkollektive bietet es folgende Vorteile:
  - o Bei Patienten mit einem Risiko für niedrige RBV-Spiegel kann die Therapieeffizienz gesichert werden.
  - o Bei Patienten mit einem Risiko für hohe RBV-Spiegel kann die Sicherheit der Therapie gesteigert werden. Insbesondere bei niereninsuffizienten Patienten ist eine Kontrolle notwendig.
  - o Die Therapie bei HIV / HCV-koinfizierten Patienten kann optimiert werden. Insbesondere Patienten mit gleichzeitiger antiretroviraler Therapie profitieren von größerer Therapiesicherheit.

Auf Grund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann ein Therapeutisches Drug Monitoring für Ribavirin in den ersten Therapiemonaten empfohlen werden, um die Chancen auf einen Therapieerfolg zu steigern und das Risiko einer Anämie zu senken. Für bestimmte Patientenkollektive, wie HIV-koinfizierte Patienten, Patienten nach

Lebertransplantation und Patienten mit einer Niereninsuffizienz ist ein TDM in den ersten Monaten besonders wichtig, um die geeignete RBV-Dosis zu bestimmen.

## 11. ZUSAMMENFASSUNG

Weltweit sind etwa 170 Millionen Menschen chronisch mit Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert, in der Bundesrepublik Deutschland leben ca. 500.000 HCV-Infizierte. Ein großes Problem bereitet die hohe Chronifizierungsrate der Erkrankung mit 60 – 80 %. Die Therapieerfolge konnten deutlich gesteigert werden, seitdem die Behandlung aus Interferon in Kombination mit Ribavirin besteht. Es gibt jedoch noch immer viele Patienten, die unzureichend auf die Therapie ansprechen. Es ist Gegenstand der Forschung, die Behandlung der chronischen Hepatitis C weiter zu optimieren.

In der vorliegenden Arbeit wurden 622 Ribavirin-Plasmaspiegel von 155 konsekutiven Patienten mit Hepatitis C unter antiviraler Therapie retrospektiv ausgewertet. Ziel dieser Arbeit war es, ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) für RBV zu evaluieren, bei dem die Dosierung von RBV auf der Basis von RBV-Plasmakonzentrationen angepasst wird.

Der Durchschnitt der RBV-Spiegel im Steady State betrug 1980 ng / ml bei großer interindividueller Variabilität. Einige Patienten wiesen große intraindividuelle Schwankungen der RBV-Spiegel auf. Andere Patienten zeigten stabile Spiegel. Als Einflussfaktoren für hohe RBV-Spiegel konnten weibliches Geschlecht und höheres Alter identifiziert werden. Die Spiegel lagen bei den weiblichen Patienten im Durchschnitt bei 2192 ng / ml, bei den männlichen Patienten bei 1904 ng / ml. Die Patienten im Alter von 50 – 72 Jahre hatten RBV-Werte von durchschnittlich 2254 ng / ml, die Patienten im Alter von 21 – 49 Jahre 1933 ng / ml. Ein lediglich sehr geringer Zusammenhang bestand zwischen RBV-Spiegeln und dem Körpergewicht (KG) und zwischen RBV-Spiegeln und der RBV-Dosierung pro KG. Keinen Einfluss zeigte der Body Mass Index (BMI) und der Genotyp.

Die Erfolgsrate der Therapie betrug insgesamt 58 %, für den Genotyp 1 und 4 45 %, für den Genotyp 2 und 3 80 %. Bei RBV-Spiegeln größer als 2000 ng / ml in den ersten Therapiewochen steigerte sich die Erfolgsrate auf 73 %. Bei RBV-Spiegeln unter 1000 ng / ml in den ersten Wochen sank die Zahl der Therapieerfolge auf 38 %. Bei den RBV-Mittelwerten des Steady States ab der fünften Therapiewoche bis zum Ende der Therapie konnten hohe oder niedrige RBV-Spiegel nur geringe Änderungen der Erfolgsraten bewirken.

Mehr männliche Patienten konnten einen Therapieerfolg erreichen. Die Patienten mit Therapieerfolg waren durchschnittlich jünger. In BMI, KG und RBV-Dosierung unterschieden sich die Patienten mit oder ohne Therapieerfolg nicht.

Die häufigste Nebenwirkung der Therapie mit RBV ist die Anämie. Der durchschnittliche Hb-Abfall der Patienten betrug 2,6 g / dl. Stärkere Hb-Abfälle waren mit höheren RBV-Spiegeln verbunden. Auch Einfluss auf die Hb-Werte nahmen der Ausgangs-Hb-Wert und das Körpergewicht. Geringeren Einfluss hatte das Alter des Patienten und sehr geringen Einfluss die RBV-Dosierung pro KG.

15 Patienten waren mit HIV koinfiziert. Von diesen Patienten wurde bei sechs gleichzeitig eine antiretrovirale Therapie durchgeführt. Die RBV-Spiegel der HIV-Koinfizierten waren niedriger, im Durchschnitt 1625 ng / ml. Der Therapieerfolg betrug 25 %, der Erfolg der Patienten mit gleichzeitiger HAART 17 %. Die Leberwerte der HIV-positiven Patienten sanken während der Therapie nicht so stark wie bei den HIV-negativen Patienten. Die Hb-Werte während der Therapie waren bei den HIV-positiven Patienten geringfügig niedriger, die Kreatinin-Werte geringfügig höher als bei den HIV-negativen Patienten.

Da Therapieerfolg und Nebenwirkungen nicht so stark mit der RBV-Dosierung zusammenhängen wie mit den RBV-Spiegeln, scheint ein TDM für RBV durchaus sinnvoll, insbesondere in den ersten Therapiemonaten. Gerade die ersten Therapiewochen und Monate sind sowohl für den Therapieerfolg als auch die Anämie entscheidend.

Da HIV-koinfizierte Patienten mehr Nebenwirkungen erleiden und es Hinweise auf Medikamenteninteraktionen zwischen RBV und den HIV-Therapeutika gibt, ist die RBV-Plasmaspiegelmessung gerade bei diesem Kollektiv sehr wichtig.

Ein TDM für RBV bietet zusammenfassend folgende Vorteile:

- Durch ein TDM in den ersten Therapiewochen kann die Therapieeffizienz durch schnell erreichte hohe RBV-Spiegel gesteigert werden.
- Für bestimmte Patientenkollektive bietet es folgende Vorteile:
  - o Bei Patienten mit einem Risiko für niedrige RBV-Spiegel kann die Therapieeffizienz gesichert werden.
  - o Bei Patienten mit einem Risiko für hohe RBV-Spiegel kann die Sicherheit der Therapie gesteigert werden.

- Die Therapie bei HIV / HCV-koinifzierten Patienten kann optimiert werden. Insbesondere Patienten mit gleichzeitiger antiretroviraler Therapie profitieren von größerer Therapiesicherheit.

Um die Folgekrankheiten der chronisch HCV-Infizierten zu vermeiden, kommt der Therapie der chronischen Hepatitis C eine große Bedeutung zu. Auf Grund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann zur Steigerung der Sicherheit und Effektivität der HCV-Therapie ein Therapeutisches Drug Monitoring für Ribavirin in den ersten Therapiemonaten empfohlen werden.

## 12. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Anderson K. B., Guest J. L., Rimland D., *Hepatitis C Virus Coinfection Increases Mortality in HIV-Infected Patients in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: Data from the HIV Atlanta VA Cohort Study*. Clin Infect Dis, 2004; 39: 1507 – 1513.
- 2 Arase Y., Ikeda K., Tsubota A., et al., *Significance of Serum Ribavirin Concentration in Combination Therapy of Interferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C*. Intervirology, 2005; 48: 138 – 144.
- 3 Bougie I., Bisailon M., *Initial Binding of the Broad Spectrum Antiviral Nucleoside Ribavirin to the Hepatitis C Virus RNA Polymerase*. The Journal of Biological Chemistry, 2003; 278: 52471 – 52478.
- 4 Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S., et al., *Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial*. Jama, 2004; 292: 2909 – 2913.
- 5 Contreras A. M., Hiasa Y., He W., et al., *Viral RNA Mutations Are Region Specific and Increased by Ribavirin in a Full-Length Hepatitis C Virus Replication System*. Journal of Virology, 2002; 76: 8505 – 8517.
- 6 Chung R. T., Andersen J., Volberding P., et al., *Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-Coinfected Persons*. N Engl J Med, 2004; 351: 451 – 459.
- 7 Consensus Panel, *EASL International Consensus Conference on Hepatitis C*. Journal of Hepatology, 1999; 30: 956 – 961.
- 8 Crespo M., Esteban J.-I., Ribera E., et al., *Utility of week-4 viral response to tailor treatment duration in hepatitis C virus genotype 3/HIV-coinfected patients*. AIDS, 2007; 21: 477 – 481.
- 9 Davis G. L., Wong J. B., McHutchison J. G., et al., *Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003; 38: 645 – 652.
- 10 Dixit N. M., Layden-Almer J. E., Layden T. J., Perelson A. S., *Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis c virus infection*. Nature, 2004; 432: 922 – 924.

- 11 Dumortier J., Ducos E., Scoazec J.-Y., et al., *Plasma ribavirin concentrations during treatment of recurrent hepatitis C with peginterferon  $\alpha$ -2b and ribavirin combination after liver transplantation*. Journal of Viral Hepatitis, 2006; 13: 538 – 543.
- 12 Essex, *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Rebetol 200 mg Hartkapseln*. Oktober 2005.
- 13 Ferenci P., Fried M. W., Shiffman M. L., et al., *Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin*. Journal of Hepatology, 2005; 43: 425 – 433.
- 14 Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R., et al., *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2002; 347: 975 – 982.
- 15 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 and Ribavirin in Real-Life Healthcare Setting*. J Gastrointestin Liver Dis, 2007; 16: 23 – 29.
- 16 Glue P., *The clinical pharmacology of ribavirin*. Semin Liver Dis, 1999; 19: 17 – 24.
- 17 Heathcote J., Zeuzem S., *Pegylated interferon monotherapy for chronic hepatitis C*. Semin Liver Dis, 2004; 24: 39 – 45.
- 18 Hiemke C., Baumann P., Laux G., Kuss H.-J., *Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie. Konsensus-Leitlinie der AGNP*. Psychopharmakotherapie, 2005; 5: 166 – 182.
- 19 Homma M., Jayewardene A. L., Gambertoglio J., Aweeka F., *High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Ribavirin in Whole Blood To Assess Disposition in Erythrocytes*. Antimicrob Agents Chemother, 1999; 43: 2716 – 2719.
- 20 Jen J. F., Glue P., Gupta S., et al., *Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C*. Ther Drug Monit, 2000; 22: 555 – 565.

- 21 Jen J., Laughlin M., Chung C., et al., *Ribavirin dosing in chronic hepatitis C: Application of population pharmacokinetic-pharmacodynamic models*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2002; 72: 349 – 361.
- 22 Karow T., Lang-Roth R., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden*. 2004; 12. Auflage: 801 – 807.
- 23 Kim A. I., Dorn A., Bouajram R., Saab S., *The Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a meta-analysis*. *HIV Med*, 2007; 8: 312 – 321.
- 24 Klinker H., Langmann P., *Therapeutisches Drug Monitoring in der HIV-Therapie*. *AIDS und HIV-Infektionen*, 2003; 41: 1 – 17.
- 25 Larrat S., Stanke-Labesque F., Plages A., et al., *Ribavirin Quantification in Combination Treatment of Chronic Hepatitis C*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003; 47: 124 – 129.
- 26 Layden-Almer J. E., Cotler S. J., Layden T. J., *Viral kinetics in the treatment of chronic hepatitis C*. *Journal of Viral Hepatitis*, 2006; 13: 499 – 504.
- 27 Lindahl K., Schvarcz R., Bruchfeld A., Ståhle L., *Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anaemia*. *Journal of Viral Hepatitis*, 2004; 11: 84 – 87.
- 28 Maeda Y., Kiribayashi Y., Moriya T., et al., *Dosage Adjustment of Ribavirin Based on Renal Function in Japanese Patients with Chronic Hepatitis C*. *Ther Drug Monit*, 2004; 26: 9 – 15.
- 29 Maier K.-P., *Akute und chronische Hepatitis C. Epidemiologie – Diagnostik – Therapie*. Thieme, 2002; 2. Auflage.
- 30 Mangia A., Santoro R., Minerva N., et al., *Peginterferon Alfa-2b and Ribavirin for 12 vs. 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3*. *N Engl J Med*, 2005; 352: 2609 – 2617.
- 31 Manns M. P., Wedemeyer H., *Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie*. Uni-Med, 2003; 1. Auflage.
- 32 Murakami Y., Koyabu T., Kawashima A., et al., *Zinc Supplementation Prevents the Increase of Transaminase in Chronic Hepatitis C Patients during Combination Therapy with Pegylated Interferon  $\alpha$ -2b and Ribavirin*. *J Nutr Sci Vitaminiol*, 2007; 53: 213 – 218.

- 33 Nomura H., Tanimoto H., Kajiwara E., et al., *Factors contributing to ribavirin-induced anemia*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2004; 19: 1312 – 1317.
- 34 Perelson A. S., Herrmann E., Micol F., Zeuzem S., *New Kinetic Models for the Hepatitis C Virus*. Hepatology, 2005; 42: 749 – 754.
- 35 Poizot-Martin I., Marimoutou C., Benhaim S., et al., *Efficacy and Tolerance of HCV Treatment in HIV-HCV Coinfected Patients: The Potential Interaction of PI Treatment*. HIV Clin Trials, 2003; 4: 262 – 268.
- 36 Reichard O., Norkrans G., Frydén A., et al., *Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group*. Lancet, 1998; 35: 83 – 87.
- 37 Rendón A. L., Núñez M., Romero M., et al., *Early Monitoring of Ribavirin Plasma Concentrations May Predict Anemia and Early Virologic Response in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005; 39: 401 – 405.
- 38 Robert Koch Institut, *Epidemiologisches Bulletin*. 2002; 24: 195 – 198.
- 39 Robert Koch Institut, *Epidemiologisches Bulletin*. 2006; 46: 399 – 410.
- 40 Robert Koch Institut, *Hepatitis C, RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte*.  
[http://www.rki.de/cln\\_049/nn\\_468106/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Mbl\\_HepatitisC.html](http://www.rki.de/cln_049/nn_468106/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_HepatitisC.html) (09.09.2007) 1 - 8.
- 41 Robert Koch Institut, *Hepatitis C. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 15*, 2003; 1 – 19.
- 42 Roche, *Fachinformation: Copegus® 200 mg Filmtabletten*. Juli 2005.
- 43 Roche, *Zusammenfassung und Merkmale des Arzneimittels: Pegasys® 135/180 Mikrogramm*. Februar 2005.
- 44 Shepherd J., Brodin H., Cave C., et al., *Pegylated interferon  $\alpha$ -2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation*. Health Technology Assessment, 2004; 8.
- 45 Shiratori Y., Omata M., *Predictors of the efficacy of interferon therapy for patients with chronic hepatitis C before and during therapy: how does this modify*

- the treatment course?*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2000; 15: E141 – E151.
- 46 Sulkowski M. S., Benhamou Y., *Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfected patients*. Journal of Viral Hepatitis, 2007; 14: 371 – 386.
- 47 Torriani F. J., Rodriguez-Torres M., Rockstroh J. K., 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.
- 48 Tsubota A., Akuta N., Suzuki F., et al., *Viral dynamics and pharmacokinetics in combined interferon alfa-2b and ribavirin therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high pretreatment viral load*. Intervirology, 2002; 45: 33 – 42.
- 49 Unger K. K., *Handbuch der HPLC, Leitfaden für Anfänger und Praktiker*. GIT Verlag, 1989.
- 50 Vo N. V., Young K.-C., Lai M. M. C., *Mutagenic and Inhibitory Effects of Ribavirin on Hepatitis C Virus RNA Polymerase*. Biochemistry, 2003; 42: 10462 – 10471.
- 51 Wasmuth J.-C., Rockstroh J., *HIV und HCV*. <http://www.hiv.net/2010/buch/hepc.htm>. (14.10.2007) 1 - 12.
- 52 Witthöft T., Möller B., Wiedmann K. H., et al., *Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: The German Open Safety Trial*. Journal of Viral Hepatitis, 2007; 14: 788 – 796.
- 53 Zeuzem S., Buti M., Ferenci P., et al., *Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia*. J Hepatol, 2006; 44: 97 – 103.

## **DANKSAGUNG**

Bereits in meinem dritten vorklinischen Semester trat ich mit der Infektiologie in Kontakt, als ich eine Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft in der Infektionsambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg annahm. Die dort behandelten Patienten litten überwiegend an einer Virushepatitis- oder HIV-Infektion. In den knapp vier Jahren, die ich dort gearbeitet habe, konnte ich erste Einblicke in den Fachbereich erlangen. Nach anfänglichem Respekt wuchs mein Interesse und ich entschied mich dazu, meine Dissertation über ein Thema aus dem Bereich der Infektiologie zu schreiben. Nach Gesprächen mit Prof. Dr. med. H. Klinker entstand daraus das Thema über die Therapie der chronischen Hepatitis C.

Ich möchte Prof. Dr. med. H. Klinker für die Bereitstellung des interessanten Themas und die gute Zusammenarbeit danken. Ebenso möchte ich den Mitarbeitern der Infektionsambulanz, der Station Schottmüller und des Leberlabors der Universitätsklinik Würzburg und genauso dem Praxisteam der Allgemeinarztpraxis Eiko Schnaitmann, Dr. med. Schaffert, Dr. med. Trein, Dr. med. Ißler in Stuttgart für jegliche Hilfe danken. Besonderer Dank gilt den Patienten, die ihre Blutproben zur Verfügung gestellt und die Arbeit so erst ermöglicht haben.

## **LEBENS LAUF**

Name	Romberg, geb. Rasche
Vorname	Sophie
Geburtsdatum	13.08.82
Geburtsort	Erwitte
Staatsangehörigkeit	deutsch

## **Schulbildung**

Grundschule	Grundschule Billrothstraße Nürnberg September 1988 – Juli 1992
Gymnasium	Willstätter-Gymnasium Nürnberg September 1992 – Juni 2001
Abschluss	Abitur Mai 2001

## **Studium**

Pflegepraktikum	Martha-Maria-Krankenhaus Nürnberg August, September 2001
Beginn des Medizinstudiums	Bayerische Julius-Maximilians- Universität Würzburg Oktober 2001
Ärztliche Vorprüfung (Alte ÄAppO)	September 2003
Famulatur Chirurgie	Kaiserin Elisabeth-Spital Wien August, September 2004
Famulatur Allgemeinmedizin	Praxis Dr. med. Dieter Quent Würzburg März 2005

Famulatur Radiologie	Missionsärztliche Klinik Würzburg September, Oktober 2005
Famulatur Dermatologie	Praxis Dr. med. Peter Daues Würzburg März 2006
Famulatur Anästhesie	Universitätsklinik Würzburg September 2006
Mitarbeiter der Infektionsambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg	November 2002 – Juli 2006
Arbeit an der Promotion in der Infektionsambulanz der Universität Würzburg	ab Oktober 2004
Praktisches Jahr	Februar 2007 – Januar 2008
1. Innere Medizin	Spital des Seebezirks, Murten Schweiz Februar 2007 – Juni 2007
2. Dermatologie und Venerologie	Universitätsklinik Würzburg Juni 2007 – Oktober 2007
3. Chirurgie	Universitätsklinik Würzburg Oktober 2007 – Januar 2008
Schreiben der Dissertation und Vorbereitung auf den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	Februar 2008 – Oktober 2008
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Neue ÄAppO)	November 2008
<b>Berufsleben</b>	
Assistenzärztin Innere Medizin	St. Vincenz Krankenhaus Paderborn ab März 2009

---

Datum und Unterschrift