

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der  
Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Einsele**

**Untersuchungen zur Effizienz und zum Nebenwirkungsspektrum einer  
Interferon-haltigen Therapie der chronischen Hepatitis C unter besonderer  
Berücksichtigung hämatologischer Veränderungen**

**Inaugural-Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der Julius-Maximilian-Universität zu Würzburg**

**vorgelegt von**

**Michaela Düll**

**aus Enheim**

**Würzburg, Mai 2010**

**Referent:** Prof. Dr. med. H. Klinker

**Korreferent:** Prof. Dr. med. R. Bargou

**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 15.04.2011

**Die Promovendin ist Ärztin**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>i</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Hepatitis C-Erreger und Hepatitis C-Genotypen .....	2
1.3 Klinik und Verlauf .....	3
1.4 Diagnostik .....	4
1.5 Therapie mit Interferon und Ribavirin.....	5
1.5.1 Standard-Interferon.....	6
1.5.2 Pegyliertes Interferon.....	7
1.5.3 Individualisierte Therapie.....	8
1.6 Nebenwirkungen der Therapie mit Interferon und Ribavirin .....	8
1.6.1 Allgemeine Nebenwirkungen .....	8
1.6.2 Hämatologische Nebenwirkungen .....	11
1.7 Fragestellung .....	16
<b>2 Patienten und Methoden</b> .....	<b>18</b>
2.1 Therapieschemata und Design .....	18
2.1.1 Kollektiv 1 .....	18
2.1.2 Kollektiv 2 .....	20
2.2 Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit .....	22
2.2.1 Wirksamkeit .....	22

2.2.2	Verträglichkeit .....	22
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1	Prätherapeutische Basisdaten .....	24
3.1.1	Alter .....	24
3.1.2	Geschlecht.....	24
3.1.3	Body-Mass-Index (BMI) vor Therapiebeginn .....	25
3.1.4	Übertragungswege .....	26
3.1.5	Hepatitis C-Genotypen .....	27
3.1.6	Leberhistologie .....	28
3.1.7	HBV-Koinfektion .....	29
3.1.8	HIV-Koinfektion.....	30
3.2	Therapieverlauf und therapeutisches Ansprechen .....	30
3.2.1	Therapiedauer .....	30
3.2.2	Virologisches Therapieansprechen / Viruslast.....	31
3.2.3	Entzündliche Aktivität / Transaminasen.....	34
3.3	Nebenwirkungen .....	35
3.3.1	Allgemeine Nebenwirkungen .....	35
3.3.2	Hämatologische Nebenwirkungen .....	37
3.3.3	Infektionen .....	55
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>64</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>79</b>

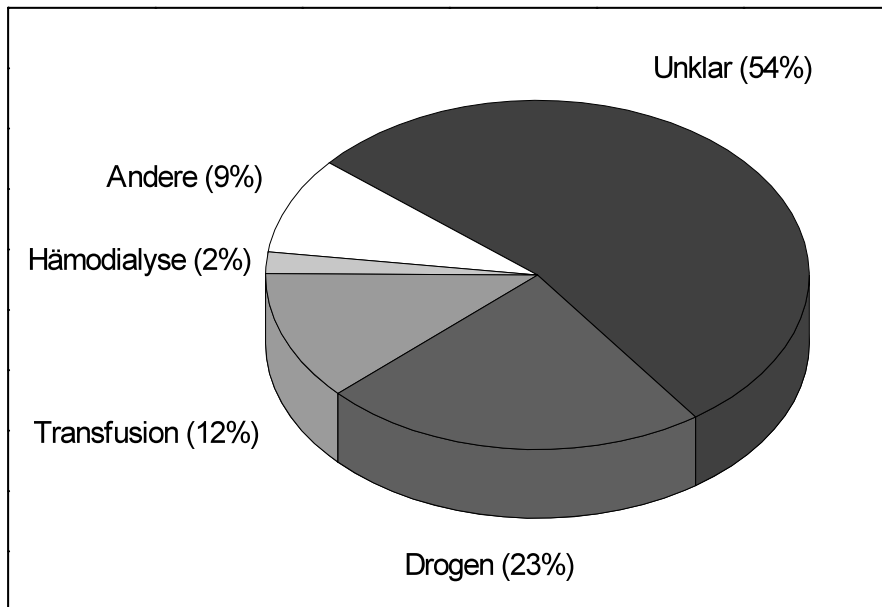
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>100</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>101</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Die Hepatitis C ist eine der häufigsten Lebererkrankungen. Schätzungen der World Health Organization zufolge waren bereits im Jahr 1996 weltweit über 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C-Virus infiziert [1]. Das entsprach ungefähr 3% der Weltbevölkerung. Für die amerikanische Bevölkerung schätzte das NIH den Anteil der HCV-Träger auf 1,8% [2]. In Europa ging die EASL 1999 von ca. fünf Millionen chronisch HCV-Infizierten aus. Die HCV-Prävalenz war in Osteuropa höher als in Westeuropa [3]. Im Jahr 2004 gab es in Deutschland ca. 400.000 - 500.000 HCV-positive Personen [4].

Die Übertragung des Hepatitis C-Virus erfolgt ausschließlich parenteral. Abbildung 1.1 zeigt die Verteilung der Risikofaktoren an einem Kollektiv von 747 Patienten in Deutschland zwischen 2000 und 2001. Nach dem zweiten Weltkrieg bis in die späten 80er Jahre wurde die Hepatitis C in Europa vor allem über Bluttransfusionen übertragen. Durch die Einführung verbesserter Kontrollverfahren ist das Übertragungsrisiko durch Bluttransfusionen heute sehr gering. Intravenöser Drogenabusus sowie Immigration treten als Risikofaktoren für die Verbreitung verschiedener, teilweise seltener Genotypen in Europa in den Vordergrund [5, 6]. Eine neue Studie in Deutschland, in die 10.326 Patienten einbezogen wurden, ergab, dass ca. 45,5% der Patienten durch i.v.-Drogenkonsum infiziert werden [7]. Weitere Risikogruppen für die Infektion mit dem Hepatitis C-Virus sind Hämodialysepatienten, Patienten mit Tätowierung und Gefängnisinsassen [8, 9].



**Abbildung 1.1: Risikofaktoren für die Hepatitis C-Infektion bei 747 Patienten in Deutschland zwischen 2000 und 2001 [6]**

## **1.2 Hepatitis C-Erreger und Hepatitis C-Genotypen**

Im Jahr 1974 wurde erstmals ein Hepatitis-Virus beschrieben, das nicht den bis dato bekannten Hepatitis A-Virus und Hepatitis B-Virus zuzuordnen war. Das Hepatitis C-Virus als Ursache dieser non-A-non-B-Hepatitis wurde 1989 identifiziert [2].

Das Hepatitis C-Virus ist ein Einzel(+)-Strang-RNA-Virus und gehört zur Familie der Flaviviridae. Es hat ein icosaederförmiges Kapsid, welches von einer Lipiddoppelschicht umhüllt ist. Das Genom unterteilt sich in ein 5'- und 3'-nichtkodierendes Ende, die für Translation und Replikation wichtig sind. Diese umrahmen zwei Bereiche, welche für Strukturproteine und Nicht-Strukturproteine kodieren [10].

Die Unterteilung des Hepatitis C-Virus in sechs Genotypen von Simmonds et al. 1994 ist die gebräuchlichste Einteilung [11]. Mittlerweile konnten diese Genotypen in eine Vielzahl von Subtypen unterteilt werden. Der häufigste Genotyp weltweit ist Genotyp 1b. In der westlichen Welt werden die meisten Infektionen durch die Genotypen 1a, 1b, 2a, 2b, 2c und 3a hervorgerufen. In Deutschland sind die drei häufigsten Genotypen 1a, 1b und 3a [5]. Bei Drogenkonsumenten unter 40 Jahren zeigte sich ein zunehmendes Auftreten von Genotyp 3a und 4a in Deutschland [6].

### **1.3 Klinik und Verlauf**

Die akute Hepatitis C verläuft meist symptomarm. Unwohlsein, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Ikterus können vorkommen. In seltenen Fällen sind die Symptome fulminant. Ungefähr 15% der HCV-Infektionen zeigen eine spontane Heilung.

Die Mehrzahl der akuten Hepatitis C-Infektionen geht in einen chronischen Verlauf über und kann dann zu unspezifischen Symptomen, wie Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und Parästhesien führen. Extrahepatische Manifestationen bei chronischer Hepatitis C, wie rheumatische Symptome, eine Keratokonjunktivitis sicca, eine Glomerulonephritis, ein Lymphom, eine Kryoglobulinämie, depressive Symptome, eine Prophyria cutanea tarda oder ein Lichen planus, können ebenfalls auftreten.

Meist zeigt die chronische Hepatitis C einen milden Verlauf mit minimaler Leberfibrose. Bei ca. 20% der Patienten mit chronischer Hepatitis C entwickelt sich jedoch innerhalb von 10 - 20 Jahren eine Leberzirrhose. Pro Jahr entsteht bei 1 - 4% der Patienten mit Leberzirrhose ein hepatozelluläres Karzinom [2, 3, 12, 13].



## 1.4 Diagnostik

Der Nachweis einer Hepatitis C-Infektion kann mit Hilfe serologischer Testverfahren erfolgen. Der Enzym-linked-Immunoassay (EIA) wird als Screeningtest eingesetzt. Die optische Dichte der Reaktionslösung ist proportional zum Antikörpertiter im Serum [14]. Immunoblotverfahren wurden früher als Bestätigungstests angewandt. Heute werden sie im klinischen Alltag nicht mehr eingesetzt [15].

Zur qualitativen Bestimmung der HCV-RNA stehen die PCR, „real-time“-PCR und TMA (transcription-mediated-amplification) zur Verfügung [16]. Die TMA weist virusspezifische RNA schon ab 10 IU/ml nach, die „real-time“-PCR ab 15 IU/ml. Die quantitative Bestimmung der Viruslast wird mit kompetitiver PCR, „real-time“-PCR oder branched DNA Assay bestimmt.

Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf eine akute Hepatitis C, wird auf HCV-Antikörper und HCV-RNA getestet [14,17]. Handelt es sich um eine akute Infektion, ist HCV-RNA oft noch ohne positive HCV-Antikörper nachweisbar. In einer Kontrolluntersuchung einige Tage bis Wochen später fällt dann auch der Test auf Antikörper positiv aus. Fallen sowohl die Tests auf Antikörper als auch auf Virus-RNA positiv aus, kann es sich um eine akute oder chronische Infektion handeln. Der alleinige Nachweis von Antikörpern ohne HCV-RNA entspricht einer ausgeheilten Infektion. Virologische Tests haben keinen prognostischen Wert hinsichtlich der Leberfibrose oder des Auftretens extrahepatischer Manifestationen [17].

Der Genotyp der Hepatitis C-Infektion wird durch eine direkte Entschlüsselung der NS5B oder E1 Regionen des HCV-Genoms festgelegt [18, 19].

Wichtige Laborparameter sind die Transaminasen GOT und GPT. Sie sind ein Indikator für die Entzündungsaktivität der Leber [20].

Die Leberbiopsie gibt Aufschluss über den Fibrosierungsgrad und die Entzündungsaktivität. Verschiedene Score-Systeme, wie die HAI-Einteilung von Knodell, das Scheuer-System, das METAVIR-System oder die Einteilung nach Is-

hak et al., sollten helfen, die Entzündungsaktivität und den Fibrosierungsgrad und somit die Schwere des Leberschadens genauer einzuschätzen [21]. Das HAI-Staging und HAI-Grading nach Ishak et al. sind sehr gebräuchliche Stadieneinteilungen. Das HAI-Staging unterteilt den Fibrosegrad in fünf Schweregrade. Zur Bestimmung des HAI-Gradings werden mehrere Merkmale untersucht und die Schwere der Entzündungsaktivität wird auf einem Scoresystem von null bis 18 wiedergegeben [22].

### **1.5 Therapie mit Interferon und Ribavirin**

Im Jahr 1986 wurde erstmals vermutet, dass Interferon alpha zur Therapie der chronischen Virus-Hepatitis eingesetzt werden kann. Eine Studie, bei der zehn Patienten mit Interferon alpha in unterschiedlicher Dosierung behandelt wurden, zeigte bei acht Patienten ein rasches Absinken der Transferasen und in drei Fällen konnte noch ein Jahr nach Therapieende eine Verbesserung des Biopsiebefundes der Leber nachgewiesen werden [23].

Interferone sind Zytokine, die antiviral, antiproliferativ und immunmodulatorisch wirken. Interferon alpha wird im Rahmen der Immunabwehr von Monozyten und transformierten B-Zellen gebildet und dient der Virusabwehr und Antigenstimulation. Interferon bindet an einen hoch affinen Rezeptor, der auf den meisten Zellen präsentiert wird. Interferon inhibiert so in infizierten Zellen die virale Replikation und aktiviert möglicherweise durch den beschleunigten Zelltod infizierter Zellen die antivirale Immunreaktion. Interferon bindet außerdem an Makrophagen, natürliche Killerzellen und zytotoxische T-Lymphozyten und induziert die MHC-I-Antigenexpression [24, 25].

Ribavirin ist ein Nucleosidanalogen. Es wirkt als kompetitiver Inhibitor von IMPDH und hemmt somit die GTP-Bildung, wodurch eine indirekte Störung der viralen RNA-Replikation hervorgerufen wird. Außerdem ist Ribavirin ein direkter Inhibitor der HCV-Polymerase und hat einen mutagenen Effekt auf die virale RNA. Es stimuliert die T-Zell-Reaktion und fördert die HCV-spezifische TNF-alpha Produktion [26, 27, 28, 29]. Der genaue Wirkmechanismus von Ribavirin

bei der Therapie der chronischen C-Hepatitis ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Der antivirale Effekt der Interferon- und Ribavirintherapie kann in verschiedene Phasen unterteilt werden. In den ersten 24 - 48 Stunden tritt ein starkes Abfallen der Viruslast auf, für welches Interferon verantwortlich gemacht wird. Es hemmt die Virusfreisetzung aus infizierten Hepatozyten und eliminiert zirkulierende Viruspartikel. In einer zweiten Phase, der eine Plateauphase vorausgehen kann, sinkt die Viruslast stetig und langsam ab. Diese Phase entsteht durch die verstärkte Immunantwort, die durch Interferon ausgelöst wird, und durch die Wirkung von Ribavirin [30].

### **1.5.1 Standard-Interferon**

1997 empfahl das NIH zur Behandlung der chronischen Hepatitis C die Therapie mit 3 x 3 Mio. Units Interferon alpha über 12 Monate [31]. Nach 48 Wochen Therapie mit Interferon alpha konnte bei 15 - 20% der Patienten ein virologisches Ansprechen erreicht werden [32, 33, 34, 35]. Ein andauerndes virologisches Ansprechen (sustained virological Response, SVR) wurde bei insgesamt ca. 6 -13% der Patienten erzielt [36, 37].

Gegen Ende der 90er Jahre konnten durch die Einführung der Kombinationstherapie von Interferon alpha mit Ribavirin die Ansprechraten deutlich verbessert werden. Eine dauerhafte virologische Remission konnte unter der Kombinationstherapie über 48 Wochen auf ca. 30% für Genotyp 1, 4, 5 und 6 und 65% für Genotyp 2 und 3 erhöht werden [36, 38]. Auch für Patienten mit Relapse nach vorangegangener Therapie war die erneute Therapie mit Interferon und Ribavirin der Monotherapie deutlich überlegen [39]. Patienten mit Genotyp 1 und hoher Ausgangsviruslast ( $> 2$  Mio. Copies/ml) profitierten von einer Therapie über 48 Wochen, wohingegen für Genotyp 1 mit niedriger Viruslast und raschen Therapieansprechen, sowie für Genotyp 2 und 3 eine Verkürzung der Therapie auf 24 Wochen möglich schien [3, 36, 38, 40]. Zur Verfügung standen Interferon alpha-2a, Interferon alpha-2b und Consensus-Interferon. Im unter-

suchten Patientenkollektiv wurde Interferon alpha-2b in einer Dosierung von 3x3 IU/Woche subkutan appliziert.

Einige Studien ließen vermuten, dass durch weitere Kombination mit Amantadin die Ausheilungsrate gesteigert werden könnte [41, 42, 43, 44]. Jedoch konnte gezeigt werden, dass Amantadin weder die RNA-Replikation noch die Freisetzung oder Infektiosität des Hepatitis C-Virus beeinträchtigt. In einer 2003 durchgeführten Studie stieg die sustained virological Response (SVR) zwar von 31% in der Interferon/Ribavirin-Therapiegruppe auf 39% für die Triple-Therapie an. Dies war jedoch kein signifikanter Unterschied [45, 44].

### **1.5.2 Pegyliertes Interferon**

Pegyliertes Interferon entsteht durch die Kopplung von Polyethylenglykol an rekombinantes Interferon. Dies führt zu einer verzögerten Proteolyse des Interferons, wodurch die Halbwertszeit des Medikaments steigt und die renale Clearance sinkt. Durch die erhöhte Substanzstabilität wird ein konstanter Wirkungsspiegel über eine Woche erreicht. Dies ermöglicht die einmalige Applikation pro Woche und verbessert so die Compliance.

Basierend auf zwei großen Studien wurde 2002 als Standardtherapie für die chronische Hepatitis C die Gabe von pegyliertem Interferon und Ribavirin über 48 Wochen für Genotyp 1 und 24 Wochen für Genotyp 2 und 3 festgelegt [2, 46, 47]. Es werden 2 pegylierte Interferone eingesetzt: Pegyliertes Interferon alpha-2b und pegyliertes Interferon alpha-2a. Die empfohlene, einmal wöchentlich applizierte Dosis beträgt für pegyliertes Interferon alpha-2a 180 µg und für pegyliertes Interferon alpha-2b 1,5 µg/kg Körpergewicht. Für Genotyp 1 ist die empfohlene Ribavirindosis 1000 – 1200 mg, wohingegen sich für Genotyp 2 und 3 eine Dosis von 800 mg als ausreichend erwies [48]. Die Chance für anhaltende virologische Response nach Therapie mit pegyliertem Interferon in Kombination mit Ribavirin liegt für Genotyp 1 bei ca. 45%, für Genotyp 2 und 3 bei ca. 80% und für Genotyp 4,5 und 6 bei ca. 50% [2, 46, 47].

### **1.5.3 Individualisierte Therapie**

Neue, Response-gesteuerte, therapeutische Strategien zielen auf die bessere, individuelle Anpassung des Therapieregimes an den Patienten. Es erfolgt eine Einteilung der Patienten anhand der Ansprechrates unter Therapie. Rasches virologisches Ansprechen (RVR) wird als negative Viruslast in Woche vier, komplettes frühes Ansprechen (cEVR) als negative Viruslast in Woche zwölf, partielles Ansprechen als Abfall der Viruslast um mehr als zwei Logstufen in Woche zwölf und Non-Response als HCV-RNA größer 30.000 IU/ml in Woche zwölf oder positive Viruslast in Woche 24 definiert. So scheint zum Beispiel für einen Patienten mit Genotyp 1, niedriger Ausgangsviruslast und raschem virologischem Ansprechen eine 24-wöchige Therapie ausreichend [49, 50]. Auch für Genotyp 2 und 3 ist bei raschem therapeutischem Ansprechen die Verkürzung der Therapiedauer auf 16 Wochen zu erwägen. Shiffman et al. wiesen 2007 jedoch einen signifikanten Unterschied im Bezug auf andauerndes therapeutisches Ansprechen zwischen der Therapie über 24 Wochen und 16 Wochen nach. Nur für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast war dieser Unterschied gering [51, 52]. Patienten mit Non-Response in Woche zwölf kann zu einem Therapieabbruch geraten werden, da die Chance für eine sustained Response sehr gering ist [47, 53, 54].

## **1.6 Nebenwirkungen der Therapie mit Interferon und Ribavirin**

### **1.6.1 Allgemeine Nebenwirkungen**

Häufige Nebenwirkungen der Interferontherapie sind grippeähnliche Symptome, wie Abgeschlagenheit, Fieber, Kopf-, Glieder- und Muskelschmerzen. Weitere typische Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Übelkeit, Schlafstörungen, Gereiztheit, depressive Zustände, Haarausfall, Rigor und Dermatitis. Interferon wird subkutan injiziert, wodurch es zu Rötungen und entzündlichen Veränderungen im Injektionsbereich kommen kann. Aufgrund des myelosuppressiven Effektes des Interferons können Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie auftreten [13, 46, 47, 55, 56].

Eine typische Ribavirinnebenwirkung ist die hämolytische Anämie [57]. Ribavirin führt zu einer verstärkten extravaskulären Hämolyse. Zusammen mit der durch Interferon ausgelösten Knochenmarksuppression führt dies vor allem in den ersten Therapiewochen zu einem deutlichen Absinken des Hämoglobins. Daher ist Ribavirin bei starker Anämie und bei ischämischen Gefäßerkrankungen, da diese durch eine Anämie verstärkt werden können, kontraindiziert [58]. Ribavirin hat teratogenes Potential. Frauen und Männer müssen unter Ribavirintherapie und bis sechs Monate nach Ribavirintherapie Kontrazeption einhalten. Es wird zudem ein karzinogener Effekt von Ribavirin angenommen [58, 59].

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Pegyliertes Interferon alpha-2a + Ribavirin (%)</b>	<b>Interferon alpha-2b + Ribavirin (%)</b>
Müdigkeit	54	55
Kopfschmerzen	47	52
Fieber	43	56
Muskelschmerzen	42	50
Schlafstörungen	37	39
Übelkeit	29	33
Haarausfall	28	34
Gelenkschmerzen	27	25
Reizbarkeit	24	28
Rigor	24	35
Juckreiz	22	20
Depression	22	30
Appetitlosigkeit	21	22
Dermatitis	21	18

**Tabelle 1.1: Unerwünschte Nebenwirkungen unter Therapie mit pegyliertem Interferon alpha-2a und Ribavirin verglichen mit Standard-Interferon alpha-2b und Ribavirin [47]**

Wie Tabelle 1.1 zu entnehmen ist, entspricht das Spektrum an unerwünschten Wirkungen für pegyliertes Interferon weitestgehend dem für nicht pegyliertes Interferon. Diese Nebenwirkungen zeigen bei der Therapie mit pegyliertem Interferon kein häufigeres Auftreten als unter Standard-Interferon [46, 47].

	Pegyliertes Interferon alpha-2a + Ribavirin (%)		Interferon alpha-2b + Ribavirin (%)	
<b>Therapieabbruch (Gesamt)</b>	10		11	
Unerwünschte Ereignisse	7		10	
Anormale Laborparameter	3		1	

<b>Dosisanpassung</b>	Pegyliertes Interferon (%)	Ribavirin (%)	Standard- Interferon (%)	Ribavirin (%)
Unerwünschte Ereignisse	11	21	11	22
Anämie	1	22	3	19
Neutropenie	20	1	5	< 1
Thrombozytopenie	4	< 1	< 1	0

**Tabelle 1.2: Therapieabbruch und Dosisanpassung aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen unter Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin oder unpegyliertem Interferon und Ribavirin [47]**

Einige Nebenwirkungen können entsprechend der Fachinformation eine Dosisreduktion des Interferons erforderlich machen. Die Häufigkeiten solcher Ereignisse sind in Tabelle 1.2 und Tabelle 1.3 aufgelistet. Ca. 32 - 42% der Patienten, die mit pegyliertem Interferon behandelt werden, und 27 - 34% der Patienten unter Standard-Interferontherapie benötigen eine Anpassung der Dosis. In

den meisten Fällen sind hämatologische Nebenwirkungen, wie Anämie, Neutropenie oder Thrombozytopenie für die Dosisreduktion verantwortlich.

Ca. 10% der Patienten brechen die Therapie frühzeitig aufgrund von Nebenwirkungen ab. Der Erfolg der Therapie bei frühzeitigem Therapieabbruch sinkt für Patienten mit frühem virologischem Ansprechen um ca. 12% (Tabelle 1.2, Tabelle 1.3) [46, 47, 40, 60].

	<b>Pegyliertes Interferon alpha-2b + Ribavirin (%)</b>	<b>Interferon alpha-2b + Ribavirin (%)</b>
<b>Therapieabbruch (Gesamt)</b>	14	13
Unerwünschte Ereignisse	12	12
Anormale Laborparameter	2	1
<b>Dosisanpassung</b>		
Unerwünschte Ereignisse	42	34
Anämie	9	13
Neutropenie	18	8

**Tabelle 1.3: Therapieabbruch und Dosisanpassung für die Therapie mit pegyliertem Interferon alpha-2b und Ribavirin oder Standard-Interferon alpha-2b und Ribavirin [46]**

## **1.6.2 Hämatologische Nebenwirkungen**

### **1.6.2.1 Anämie**

Die Anämie ist eine häufige Nebenwirkung der antiviralen Therapie. Das Risiko für ein Absinken des Hämoglobinwertes unter 10 g/dl oder für eine Anämie, die einen Therapieabbruch oder eine Dosisreduktion erforderlich macht, beträgt 9% [57]. Eine Anämie tritt typischerweise innerhalb des ersten Monats auf und erreicht ihren Höhepunkt zwischen der achten und 24. Therapiewoche. In diver-



sen klinischen Studien sank das Hämoglobin um durchschnittlich 3,6 g/dl [46, 47, 61, 62, 63, 64]. Nach Therapieende steigt der Hämoglobinwert wieder an. Die Retikulozyten scheinen hierbei nach Therapie mit pegyliertem Interferon schneller wieder anzusteigen als nach Therapie mit Standard-Interferon [65].

Die Anämie ist eine typische Nebenwirkung des Ribavirins. Ribavirin gelangt in die Erythrozyten, wird phosphoryliert und kann dann die Zellmembran nicht mehr passieren. Es kommt zu einem Abfall des intraerythrozytären ATP-Spiegels und einer geringeren Widerstandsfähigkeit der Zellen gegen oxidativen Stress. Dies zeigt sich in einem Anstieg der Malondialdehyde und der Retikulozytose. Die extravaskuläre Hämolyse im retikuloendothelialen System steigt [66]. Neben dem hämolytischen Effekt von Ribavirin wird auch eine Inhibition der Erythropoese vermutet [67, 68, 66]. Es scheint, dass der Einsatz von Viramide, ein Propharmakon, welches in der Leber in Ribavirin umgewandelt wird und dort akkumuliert, das Auftreten anämischer Zustände reduzieren könnte [69, 70, 71].

Auch Interferon selbst trägt zur Entwicklung der Anämie bei. Mehrere Mechanismen der Interferon-induzierten Anämie werden diskutiert. Es wird angenommen, dass Interferon die Proliferation hämatopoetischer Progenitorzellen hemmt und die Apoptose erythropoetischer Vorläuferzellen fördert. Ein Vergleich von Patienten, die mit Interferon und Ribavirin behandelt wurden, mit solchen unter Ribavirin-Monotherapie zeigte für die Patienten mit Ribavirin-Monotherapie eine stärkere Retikulozytose. Als weitere mögliche Ursachen einer Anämie durch Interferon kommen ein gesteigerter Zelltod erythrozytärer Zellen eine autoimmune hämolytische Reaktionen und eine reduzierte Nierenfunktion in Frage [62, 64, 66, 72, 73, 74, 75].

Um einer Interferon-induzierten Anämie entgegenzuwirken, kann Erythropoetin eingesetzt, die Interferondosis reduziert, oder eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten durchgeführt werden. Obwohl Erythropoetin effektiver als eine Dosisreduktion ist, ist die Notwendigkeit des Einsatzes von Erythropoetin abzuwägen, da jedes zusätzliche Medikament die Gefahr neuer Nebenwirkungen

birgt [62, 76]. So könnte EPO zu einer Steigerung der Thrombozytopenie führen [77]. Eine neue therapeutische Option stellt Darbepoetin alpha dar, das wie Erythropoetin wirkt, aber eine längere Halbwertszeit hat [78, 79, 80, 81, 82].

### **1.6.2.2 Thrombozytopenie**

Eine Thrombozytopenie ist eine bekannte Nebenwirkung des Interferons. Unter Therapie mit pegyliertem Interferon alpha-2a und Ribavirin sinken die Thrombozyten vor allem in den ersten acht Therapiewochen ab, bleiben dann auf einem stabilen Niveau und steigen in den ersten vier Wochen nach Therapieende wieder auf Normalwerte an [47, 83]. Bei 3% der Patienten unter Therapie mit pegyliertem Interferon alpha-2b und Ribavirin und 4% der Patienten unter Therapie mit pegyliertem Interferon alpha-2a und Ribavirin wird eine Dosisreduktion aufgrund einer Thrombozytopenie erforderlich. Für die Monotherapie mit pegyliertem Interferon alpha-2a liegt diese Zahl bei 6%. Unter Standard-Interferon und Ribavirin hingegen ist eine Dosisanpassung aufgrund einer Thrombozytopenie in ca. 1% der Fälle nötig [46, 47].

Der Mechanismus, wie Interferon zu einem Abfallen der Thrombozyten führt, ist noch nicht vollständig geklärt. Angenommen wurden sowohl die Hemmung der Megakaryopoese sowie die Induktion einer autoimmunen Thrombozytopenie. Eine autoimmune Genese konnte in neueren Untersuchungen jedoch nicht bestätigt werden. Es konnte gezeigt werden, dass Interferon die zytoplasmatische Reifung von Megakaryozyten und die Thrombozytenproduktion hemmt. Zudem wird die Expression von Transkriptionsfaktoren, welche späte Stadien der Megakaryopoese regulieren, unterdrückt. Frühere Untersuchungen ließen auf eine direkte Hemmung des TPO-induzierten Megakaryozytenwachstums schließen [84, 85, 86, 87].

In ca. 1 - 6% der Fälle ist eine Dosisreduktion aufgrund einer Interferon-induzierten Thrombozytopenie nötig [46, 47]. Als mögliche therapeutische Option steht die Gabe von Thrombozytenkonzentraten zur Verfügung. Weiterhin

wird die Gabe von IL-11 oder von Thrombopoetin-Mimetika wie NIP-004 diskutiert [88, 89, 86].

### **1.6.2.3 Neutropenie und Lymphopenie**

Eine Neutropenie unter Therapie mit Interferon ist der häufigste Grund, der eine Dosisreduktion erforderlich macht. Eine Dosisreduktion aufgrund von Neutropenie wird häufiger unter Therapie mit pegyliertem Interferon als unter Standard-Interferontherapie erforderlich. Unter Behandlung mit pegyliertem Interferon alpha-2a und Ribavirin benötigen 20% der Patienten eine Dosisanpassungen aufgrund erniedrigter neutrophiler Granulozyten. Für pegyliertes Interferon alpha-2b und Ribavirin liegt diese Zahl bei 18% und für Standard-Interferon und Ribavirin bei 5 - 10% [46, 47, 59, 78]. Ein Therapieabbruch wegen Neutropenie ist selten nötig. Dosisreduktion und Therapieabbruch mindern die Aussichten auf einen Erfolg der Therapie [47, 49, 53, 58, 90, 91].

Nach einmaliger Injektion von pegyliertem Interferon sinken die neutrophilen Granulozyten um ca. 21% des Ausgangswertes und die Lymphozyten um ca. 31% [65]. Nach vier Wochen Therapie sind die neutrophilen Granulozyten unter Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin um 55% und unter Therapie mit Standard-Interferon und Ribavirin um 40% abgefallen. Für die Lymphozyten liegen entsprechende Werte bei 30% und 14% [83]. Das Absinken der neutrophilen Granulozyten ist unter Therapie mit pegyliertem Interferon über den ganzen Therapieverlauf hinweg stärker ausgeprägt als unter Standard-Interferontherapie. Auch unter Therapie mit pegyliertem Interferon sinken die neutrophilen Granulozyten jedoch nur selten unter  $0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  (in 3 - 5% der Fälle) [48].

Der myelosuppressive Effekt sowie die reversible Hemmung der Freisetzung von neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten gelten als Ursache für das Absinken der Leukozyten unter Interferontherapie [65, 78]. Typischerweise fallen die neutrophilen Granulozyten in den ersten beiden Therapiewochen rapide ab, erreichen dann einen stabilen Wert und steigen nach Therapieende schnell

wieder auf den Ausgangswert an [47, 56, 78]. Die Lymphozyten zeigen ein langsames Abfallen als die neutrophilen Granulozyten nach Therapiebeginn und erreichen ihr Minimum ca. in der zwölften Therapiewoche. Für Patienten unter Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin sinken die Lymphozyten zu diesem Zeitpunkt um 50 - 62% des Ausgangswertes [83].

Erfahrungen aus dem Einsatz von Interferon im Bereich der Tumorthherapie lassen ein gehäuftes Auftreten von infektiösen Ereignissen bei Neutropenie befürchten. Daher wird eine Dosisreduktion von pegyliertem Interferon alpha-2b bei neutrophilen Granulozyten unter 750/ $\mu$ l und ein Therapieabbruch bei Werten unter 500/ $\mu$ l empfohlen [92, 93, 94, 95].

Ein mögliches therapeutisches Vorgehen bei Neutropenie ist der Einsatz von G-CSF oder GM-CSF. Van Thiel et al. fanden unter Einsatz von Filgrastim (G-CSF) ein Ansteigen des mittleren Leukozytenwertes. Jedoch blieb der minimale Leukozytenwert unter Therapie unverändert. Neuere Studien zeigten ein gutes Ansteigen der neutrophilen Granulozyten unter Therapie mit Filgrastim [96, 97, 98, 99, 81, 82].

Strittig bleibt die Frage, ob in der Behandlung der chronischen Hepatitis C eine Dosisreduktion der Interferontherapie schon bei Absinken der neutrophilen Granulozyten unter 750/ $\mu$ l nötig ist. Studien von Soza et al., Cooper et al. und Renou et al. ließen vermuten, dass für Hepatitis C-Patienten unter Therapie mit Interferon das Infektionsrisiko in keiner eindeutigen Korrelation mit dem Auftreten von Neutropenien steht [100, 101, 102, 103]. Jedoch zeigen andere Untersuchungen durchaus einen Zusammenhang zwischen respiratorischen Infekten und neutropenen Ereignissen unter Interferontherapie [104].

## 1.7 Fragestellung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden anhand eines großen Gesamtkollektivs von Patienten mit chronischer Hepatitis, welche außerhalb fester Studienprotokolle behandelt wurden, die Therapieeffizienz sowie das Nebenwirkungsspektrum der Interferontherapie untersucht. Im Vordergrund stand dabei die Analyse der hämatologischen Nebenwirkungen, Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie. Insbesondere wurde hier der Frage nachgegangen, ob eine Neutropenie unter Interferontherapie das Auftreten schwerer Infektionen für Hepatitispatienten begünstigt.

Im Behandlungszeitraum der Patienten, deren Daten dieser Dissertation zugrunde liegen, fand der Wandel von der Therapie mit Standard-Interferon hin zur Therapie mit pegyliertem Interferon statt. Das Gesamtkollektiv der Patienten teilt sich daher in zwei Patientenkollektive, welche mit Standard-Interferon (Kollektiv 1) oder mit pegyliertem Interferon (Kollektiv 2) therapiert wurden. In beiden Kollektiven wurde die Interferontherapie in den meisten Fällen mit Ribavirin kombiniert.

Im Einzelnen soll die vorliegende Arbeit für beide Patientenkollektive zu folgenden Fragen Stellung nehmen:

- Bestanden Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, des BMI vor Therapie, des Übertragungsweges, einer HIV-Koinfektion, einer HBV-Koinfektion oder der Leberhistologie?
- Wie war der Verlauf der virologischen Aktivität (Viruslast) und der entzündlichen Aktivität (GOT und GPT)?
- Lagen Unterschiede hinsichtlich der Therapiedauer, sowie des virologischen und serologischen Therapieansprechens vor?
- Welche allgemeinen Nebenwirkungen traten unter Therapie auf? Wie häufig waren diese?

- Wie war der Verlauf des Hämoglobins, Hämatokrits und der Erythrozyten? Wie häufig trat eine Anämie unter Therapie auf? Welche Faktoren waren mit dem Auftreten einer Anämie assoziiert?
- Wie war der Verlauf der Thrombozyten? Wie hoch war das Risiko für eine Thrombozytopenie sowie für Blutungen unter Therapie? Welche Faktoren waren mit dem Auftreten einer Thrombozytopenie assoziiert?
- Wie war der Verlauf der Leukozyten, neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten? Wie hoch war das Risiko für eine Leukopenie, Neutropenie oder Lymphopenie unter Therapie? Welche Faktoren waren mit dem Auftreten einer Leukopenie, Neutropenie oder Lymphopenie assoziiert?
- Wie häufig und wann traten Infektionen unter Therapie auf? Welche Arten von Infektionen lagen vor?
- Bestanden Unterschiede für Patienten mit bzw. ohne Infektion im Bezug auf den Verlauf der Leukozyten, neutrophilen Granulozyten oder Lymphozyten?
- Welche Faktoren waren mit dem Auftreten einer Infektion unter Therapie assoziiert?

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Therapieschemata und Design**

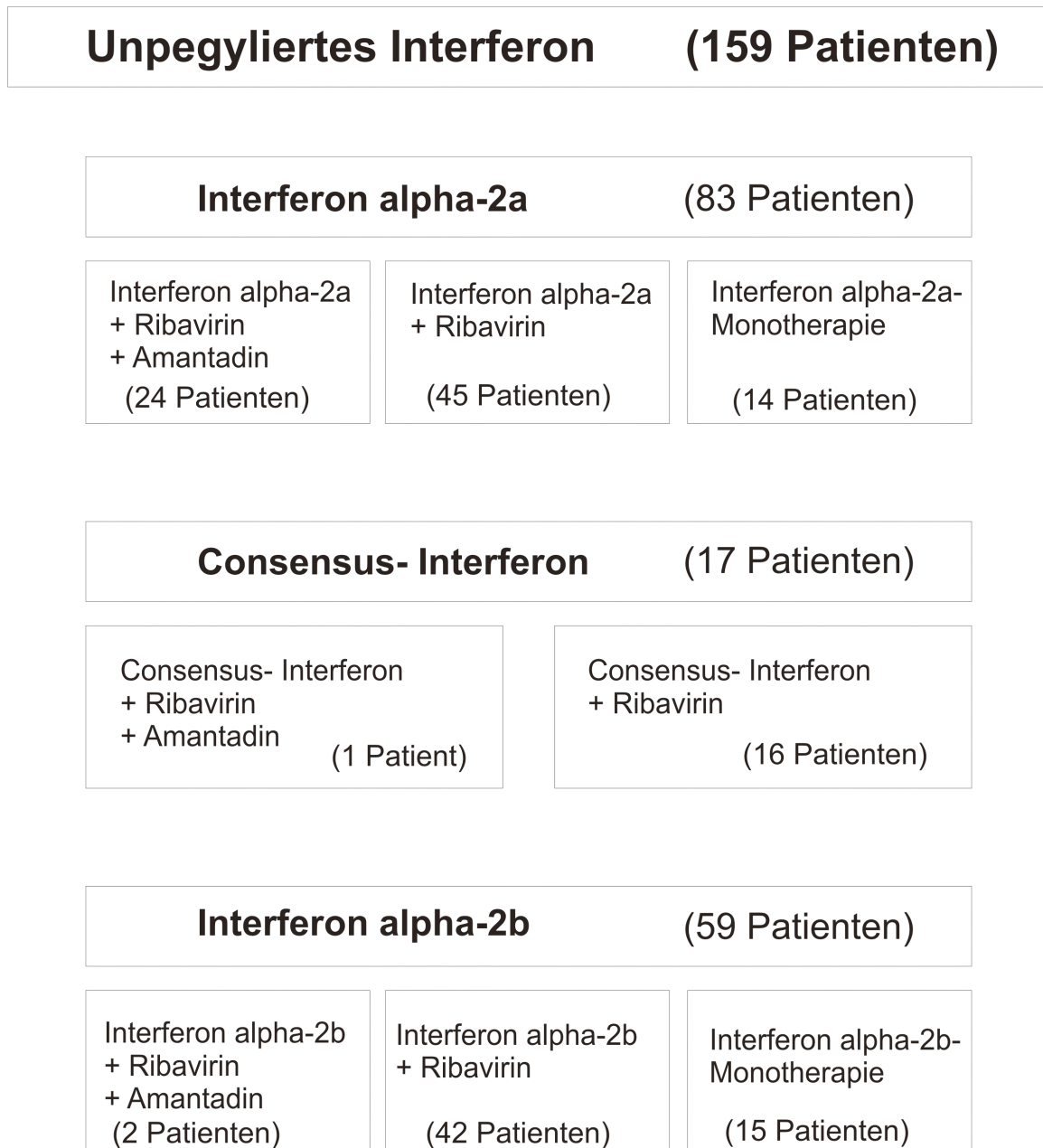
Im Rahmen dieser Dissertation wurden 331 von 384 Hepatitis-Patienten, die zwischen März 1996 und August 2004 in der Abteilung für Infektiologie der medizinischen Poliklinik der Universitätsklinik Würzburg Interferon alpha erhalten haben, retrospektiv untersucht. Die restlichen 53 Patienten waren nur unregelmäßig zu den Kontrollterminen erschienen und konnten in die Auswertung nicht einbezogen werden, da vor allem der zeitliche Ablauf des Auftretens von Nebenwirkungen sonst nur fehlerhaft erfasst worden wäre. Die meisten Patienten litten an einer Hepatitis C. Es wurden 23 Patienten in die Studie mit einbezogen, die Interferon alpha zur Therapie einer Hepatitis B erhielten. Zwei dieser Patienten hatten eine Hepatitis B-Hepatitis C-Koinfektion.

Die Patienten wurden während der Therapie regelmäßig in der Infektionsambulanz der Universitätsklinik Würzburg untersucht. Hierbei wurden die Laborwerte kontrolliert, Anamnese und klinische Untersuchung sowie ggf. weitergehende Untersuchungen erhoben. Die Labordiagnostik umfasste regelmäßig die Transaminasen, das kleine Blutbild, die LDH, die alkalische Phosphatase sowie das Eiweiß und die Nierenfunktionsparameter. Zu bestimmten Zeitpunkten wurde zusätzlich die Viruslast kontrolliert. Lag ein Verdacht für das Auftreten von Nebenwirkungen vor, wurde eine gezielte weitere Diagnostik durchgeführt. Im Rahmen der klinischen Untersuchung erfolgte auch eine Gewichtskontrolle.

#### **2.1.1 Kollektiv 1**

192 Hepatitis-Patienten wurden im hier untersuchten Zeitraum in der Abteilung für Infektiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universitätsklinik Würzburg mit unpegyliertem Interferon alpha behandelt. Die Daten von 159 Patienten, die regelmäßig zu Kontrollen erschienen, wurden in dieser Dissertation ausgewertet.

83 der einbezogenen Patienten erhielten Interferon alpha-2a. 17 Patienten wurden mit Consensus-Interferon und 59 Patienten mit Interferon alpha-2b therapiert.



**Abbildung 2.1: Therapieschemata mit unpegyliertem Interferon (Kollektiv 1)**



Teilweise wurden im Rahmen von speziellen Behandlungsprotokollen Kombinationstherapien mit Ribavirin und Amantadin verabreicht. Die genaue Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Therapiearme ist der Abbildung 2.1 zu entnehmen.

Die Europäische Consensus-Konferenz empfahl 1999 zur Behandlung nichtvorbehandelter Patienten mit chronischer Hepatitis C die Therapie mit Interferon alpha-2b und Ribavirin über sechs bis zwölf Monate [3].

Meist wurden 3 x 3 Mio. IE Interferon alpha-2b und 1000 bzw. 1200 mg Ribavirin verabreicht. Bei hoher Virämie oder anderen prognostisch ungünstigen Faktoren konnte auch eine höhere Initialdosis von 3 x 5 oder 3 x 6 IE gewählt werden. Patienten mit Genotyp 2 oder 3, sowie Patienten mit Genotyp 1 und geringer Virämie wurden über sechs Monate therapiert. Bei Genotyp 1 mit hoher Virämie (> 2 Mio. Copies/ml) wurde eine Therapie über zwölf Monate bevorzugt. Bei Kontraindikationen gegen Ribavirin empfahl sich eine Interferon-Monotherapie über zwölf Monate mit Überprüfung des Therapieerfolgs nach drei Monaten und Therapieabbruch bei ausbleibendem Erfolg [3]. Consensus-Interferon war in der Dosierung von 3 x 9 µg pro Woche zugelassen. Die empfohlene Interferon alpha-2a-Dosis lag bei 3 x 3 Mio. IE s.c. pro Woche über zwölf Monate. Alternativ konnte eine Induktionstherapie mit 3 x 6 Mio. IE pro Woche über zwölf Wochen und anschließender Reduktion der Interferondosis auf 3 x 3 Mio. IE pro Woche mit Therapiefortsetzung über 36 Wochen erwogen werden.

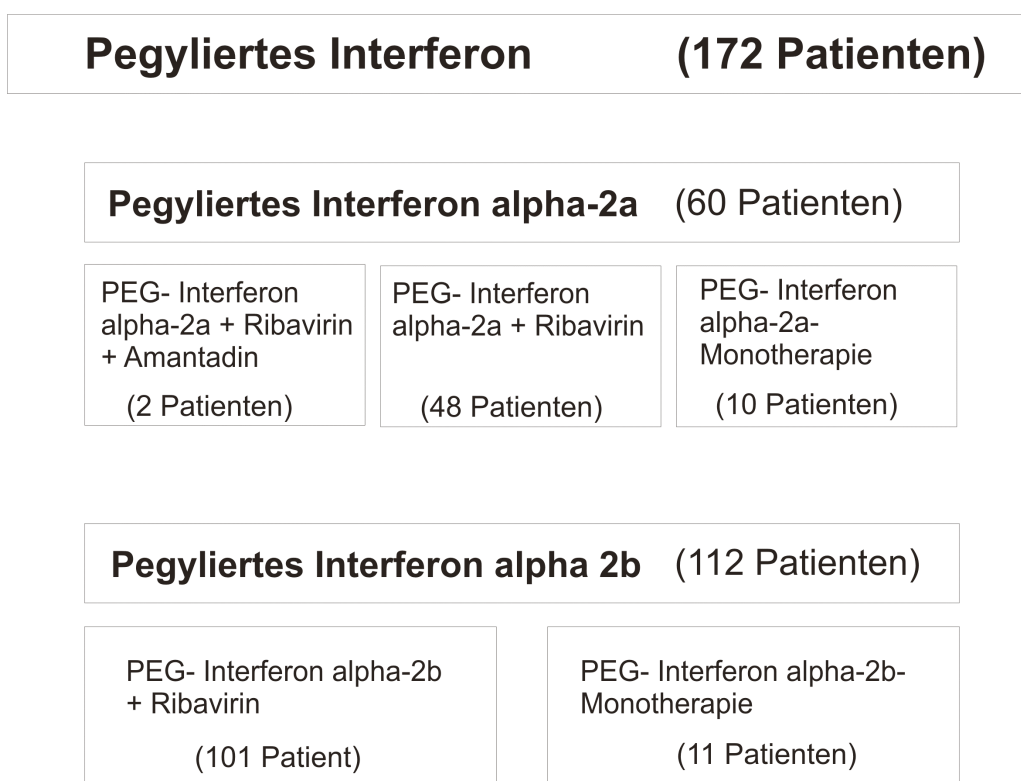
Eine weitere Therapieoption stellte die Kombination von Interferon, Ribavirin und Amantadin dar, da einigen Studien einen Vorteil für Patienten mit vorhergehender Nonresponse vermuten ließen [ 41, 42, 43, 44].

### **2.1.2 Kollektiv 2**

An der Universitätsklinik Würzburg wurden zwischen April 2000 und August 2004 192 Patienten mit pegyliertem Interferon behandelt, von denen 172 die

regelmäßigen Kontrolltermine wahrnahmen und in dieser Doktorarbeit ausgewertet werden konnten.

Als Therapieoptionen standen pegyliertes Interferon alpha-2a und pegyliertes Interferon alpha-2b zur Verfügung. 60 Patienten erhielten pegyliertes Interferon alpha-2a und 112 Patienten pegyliertes Interferon alpha-2b (Abbildung 2.2).



**Abbildung 2.2: Therapieschemata mit pegyliertem Interferon (Kollektiv 2)**

Pegyliertes Interferon alpha-2b wurde in der Dosierung 1,5 µg/kg s.c. einmal pro Woche verabreicht. Für pegyliertes Interferon alpha-2a war die verwendete Dosis 180 µg s.c. einmal pro Woche. Meist wurde pegyliertes Interferon in Kombination mit Ribavirin eingesetzt.

## **2.2 Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit**

### **2.2.1 Wirksamkeit**

Die Patienten im hier dargestellten Kollektiv wurden hinsichtlich des therapeutischen Ansprechens unter antiviraler Therapie analysiert.

Als Therapieansprechen gilt ein mindestens einmaliges Absinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze unter Therapie. Frühansprecher sind Patienten, bei denen bereits innerhalb der ersten zwölf Therapiewochen die Viruslast unter die Nachweisgrenze absinkt. Als andauernder Therapieerfolg im Sinne einer sustained Response ist der fehlende Nachweis von HCV-RNA sechs Monate nach Therapieende definiert.

### **2.2.2 Verträglichkeit**

Die Patienten unter antiviraler Therapie mit Interferon alpha wurden bei ihren Kontrollterminen zu Nebenwirkungen und Beschwerden befragt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die aufgetretenen Beschwerden zusammengestellt.

Im Mittelpunkt dieser Dissertation steht die Analyse der hämatologischen Nebenwirkungen. Leukopenie und Thrombozytopenie sind Nebenwirkungen des Interferons, während die Anämie vor allem durch Ribavirin verursacht wird. Differenziert wurde das Auftreten von Neutropenien und Lymphopenien analysiert.

Angelehnt an Einteilungen, wie sie in mehreren Studien verwendet wurden, sowie an gängige Zytopenie-Einteilungen wurden die hämatologischen Veränderungen in verschiedene Schweregrade eingestuft [100, 101, 104, 105, 106]:

<b>Neutrophile Granulozyten (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	<b>Neutropenie-Grad</b>
1,00 - 1,49	1
0,75 - 0,99	2
0,50 - 0,749	3
< 0,5	4

**Tabelle 2.1: Neutropenie-Einteilung nach Schweregrad**

<b>Leukozyten (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	<b>Leukopenie-Grad</b>
3,0 - 3,9	1
2,0 - 2,9	2
1,0 - 1,9	3
< 1,0	4

**Tabelle 2.2: Leukopenie-Einteilung nach Schweregrad**

<b>Lymphozyten (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	<b>Lymphopenie-Grad</b>
0,80 - 0,99	1
0,60 - 0,79	2
0,40 - 0,59	3
< 0,40	4

**Tabelle 2.3: Lymphopenie-Einteilung nach Schweregrad**

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Prätherapeutische Basisdaten

##### 3.1.1 Alter

Die Patienten im Kollektiv 1 waren im Schnitt 38,4 Jahre alt. Der älteste Patient im Kollektiv 1 war 64 Jahre, der Jüngste 17 Jahre alt. Im Kollektiv 2 lag der Mittelwert bei 37,9 Jahre (18 - 71 Jahre). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kollektiv 1 und 2 im Bezug auf das Alter der Patienten ( $p = 0,69$ ). Tabelle 3.1 zeigt das durchschnittliche Alter für männliche und weibliche Patienten im Kollektiv 1 und 2.

Kollektiv	Alter/Anzahl	Geschlecht	
		Männlich	Weiblich
Kollektiv 1	Alter (Jahre)	38,1	39,1
	Anzahl n	107	52
Kollektiv 2	Alter (Jahre)	36,7	39,8
	Anzahl n	104	68

Tabelle 3.1: Altersverteilung vor Therapie für männliche und weibliche Patienten im Kollektiv 1 und 2

##### 3.1.2 Geschlecht

Insgesamt überwog der Anteil männlicher Patienten mit 63,7% gegenüber weiblichen Patientinnen mit 36,3% deutlich. Bezogen auf das Patientenkollektiv 1 und 2 sieht die Geschlechtsverteilung ähnlich aus ( $p = 0,20$ ).

Kollektiv	Geschlecht	
	Männlich	Weiblich
Kollektiv 1	107 (67,3%)	52 (32,7%)
Kollektiv 2	104 (60,5%)	68 (39,5%)

Tabelle 3.2: Geschlechtsverteilung im Kollektiv 1 und 2

### 3.1.3 Body-Mass-Index (BMI) vor Therapiebeginn

Vor Therapiebeginn wurde bei insgesamt 261 Patienten der BMI bestimmt. Bei den restlichen Patienten konnte der BMI nicht bestimmt werden, da keine Angaben zur Körpergröße oder zum aktuellen Gewicht vorlagen.

127 Patienten waren normalgewichtig (BMI = 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>). 99 Patienten waren als übergewichtig einzustufen (BMI = 25,0 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>). 22 Patienten hatten eine Adipositas I. Grades (BMI = 30,0 - 34,9 kg/m<sup>2</sup>), sieben eine Adipositas II. Grades (BMI = 35,0 - 39,9) und zwei Patienten eine Adipositas III. Grades (BMI > 40,0 kg/m<sup>2</sup>) (Abbildung 3.1). Bei vier Patienten lag der BMI unter 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

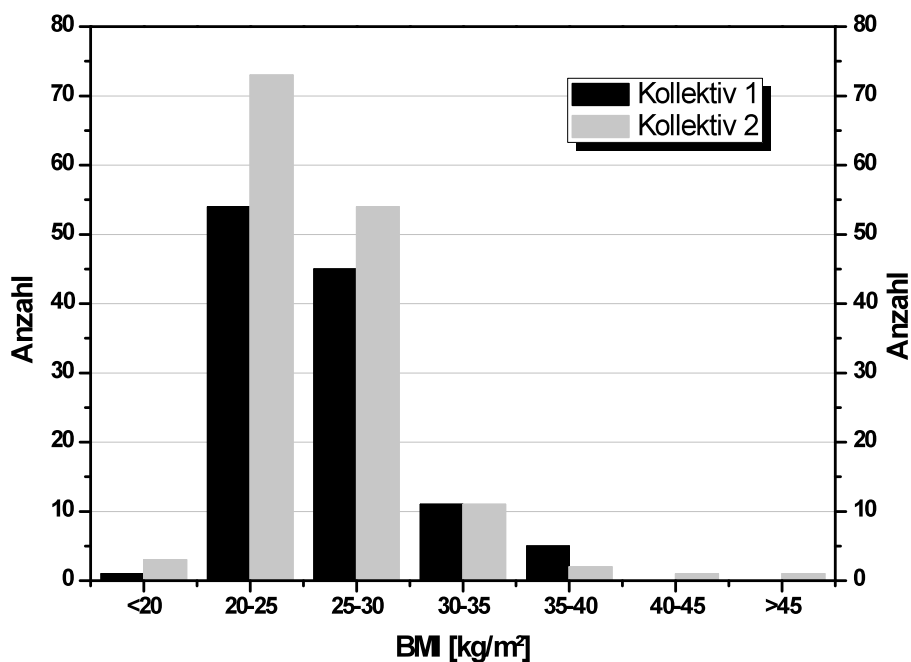


Abbildung 3.1: BMI-Verteilung vor Therapie für Patienten im Kollektiv 1 und 2

Zwischen Kollektiv 1 und 2 ergaben sich keine signifikant unterschiedlichen BMI-Werte vor Therapiebeginn (Kollektiv 1 = 25,8 kg/m<sup>2</sup>, Kollektiv 2 = 25,3 kg/m<sup>2</sup>, p = 0,33).

### 3.1.4 Übertragungswege

Für 61% der Patienten konnten mögliche Übertragungswege gefunden werden. In 19 Fällen kamen zwei Übertragungswege in Betracht, bei einem Patienten sogar vier. Die prozentuale Verteilung der verschiedenen Übertragungswege kann Abbildung 3.2 entnommen werden.

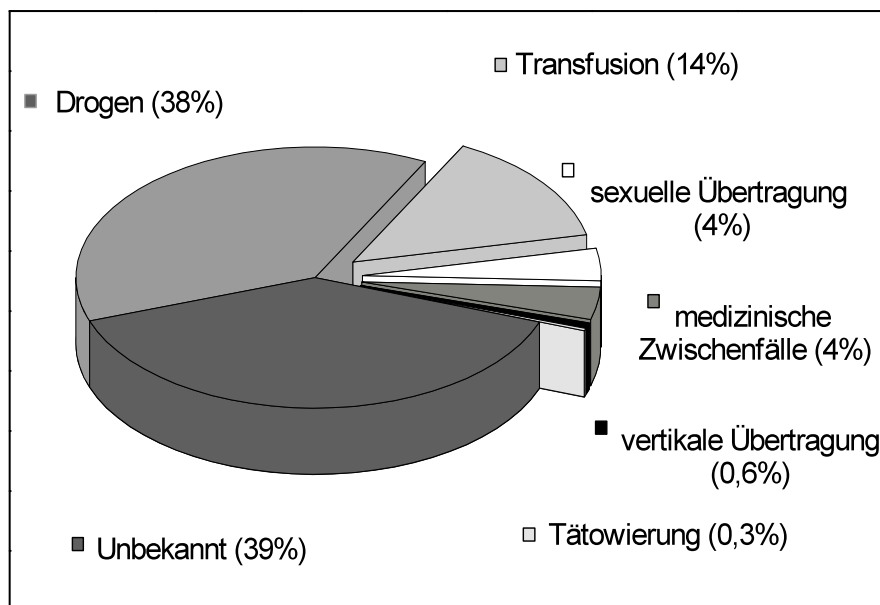


Abbildung 3.2: Übertragungswege der Hepatitis-Infektion im Gesamtkollektiv

Häufigster Übertragungsweg (38%) war das gemeinschaftliche Benutzen von Nadeln beim intravenösen Drogenabusus. In 14% der Fälle konnte die Hepatitisinfektion auf eine Übertragung durch Transfusion zurückgeführt werden. 4% des Gesamtkollektivs gaben sexuellen Kontakt mit Infizierten, 4% medizinische

Zwischenfälle, 0,6% eine vertikale Übertragung und 0,3% Tätowierungen als mögliche Ansteckungswege an.

### 3.1.5 Hepatitis C-Genotypen

Insgesamt 311 Patienten des Gesamtkollektivs waren mit dem Hepatitis C-Virus infiziert. Am häufigsten lag ein HCV-Genotyp 1 vor. Er konnte bei 182 Patienten nachgewiesen werden. Bei acht dieser Patienten konnte der Subtyp nicht näher bestimmt werden. 64 Patienten hatten eine Infektion mit Genotyp 1a, 109 Patienten mit Genotyp 1b und ein Patient eine Infektion mit Genotyp 1a und 1b. 72 Patienten waren an HCV-Genotyp 3, 35 Patienten an Genotyp 2, neun Patienten an Genotyp 4 und ein Patient an Genotyp 5 erkrankt. Dies entspricht der typischen Verteilung in Deutschland. Bei zwölf Patienten konnte aus methodischen Gründen eine Genotypisierung nicht vorgenommen werden. Tabelle 3.3 zeigt die Verteilung der Genotypen im Kollektiv 1 und 2.

<b>Genotyp</b>	<b>Kollektiv 1</b>	<b>Kollektiv 2</b>	<b>Gesamt</b>
Unbekannt	7 (4,7%)	5 (3,1%)	12 (3,9%)
1	93 (62,4%)	89 (54,9%)	182 (58,5%)
2	11 (7,4%)	24 (14,8%)	35 (11,3%)
3	34 (22,8%)	38 (23,5%)	72 (23,2%)
4	4 (2,7%)	5 (3,1%)	9 (2,9%)
5	0 (0%)	1 (0,6%)	1 (0,3%)

**Tabelle 3.3: Genotypen-Verteilung im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv**



### 3.1.6 Leberhistologie

Die meisten Patienten hatten zu Therapiebeginn keine wesentliche Fibrose und nur eine gering ausgeprägte Nekrose und Entzündung der Leber. Die Bestimmung des HAI-Grading-Scores und des HAI-Staging-Scores erfolgte nach dem 1995 von Ishak vorgeschlagenen Schema [22].

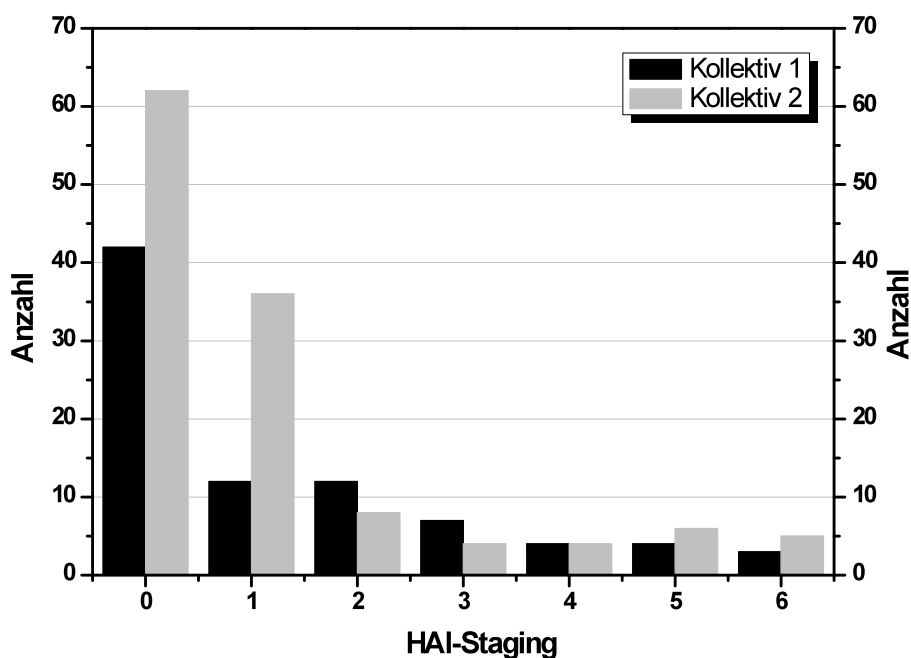


Abbildung 3.3: HAI-Staging vor Therapie im Kollektiv 1 und 2

Das HAI-Grading betrug im Mittel 3,9 im Kollektiv 1 und 4,1 im Kollektiv 2 ( $p = 0,56$ ). Das HAI-Staging war im Kollektiv 1 im Mittel bei 1,3 und im Kollektiv 2 bei 1,2 ( $p = 0,42$ ). Die genaue Verteilung des HAI-Stagings und HAI-Gradings ist Abbildung 3.3 und Abbildung 3.4 zu entnehmen.

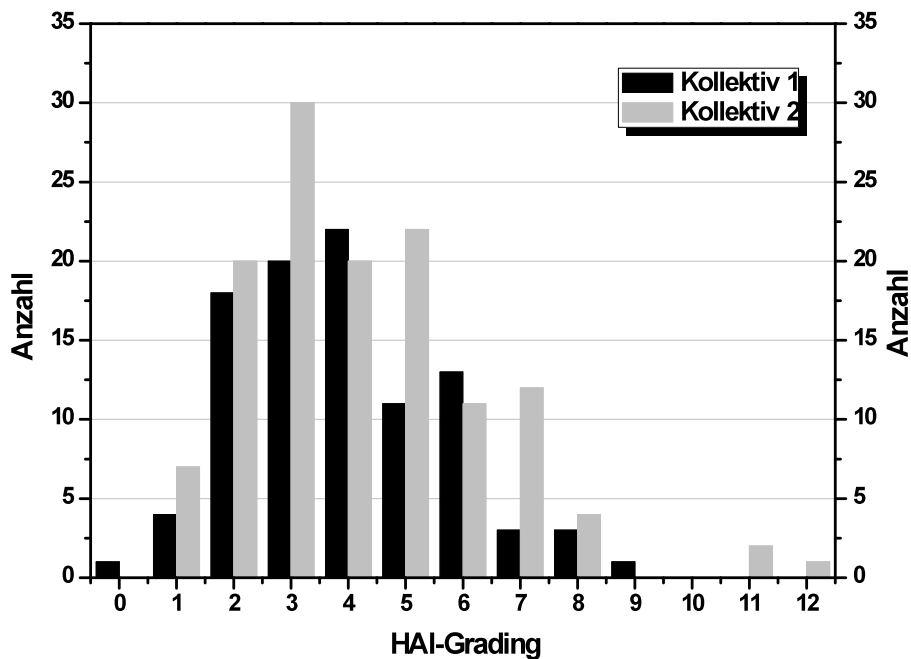


Abbildung 3.4: HAI-Grading vor Therapie im Kollektiv 1 und 2

### 3.1.7 HBV-Koinfektion

Insgesamt waren 23 Patienten mit einer HBV-Infektion behandelt worden. Zwei dieser Patienten hatten zudem eine HCV-Infektion. Bei einem Patienten lag gleichzeitig eine Infektion mit dem HB-Virus und mit dem HI-Virus vor.

Kollektiv	HBV	
	Positiv	Negativ
Kollektiv 1	10 (6,3%)	149 (93,7%)
Kollektiv 2	13 (7,6%)	159 (92,4%)
Gesamt	23 (6,9%)	308 (93,1%)

Tabelle 3.4: Anteil der HBV-Patienten im Kollektiv 1 und 2

Es bestand kein signifikanter Unterschied für HBV-Infektionen zwischen Kollektiv 1 und 2 ( $p = 0,65$ ).

### 3.1.8 HIV-Koinfektion

Bei 19 Hepatitis-Patienten lag zusätzlich eine Infektion mit dem HI-Virus vor. 16 dieser Patienten hatten pegyliertes Interferon und drei Standard-Interferon erhalten. Unter den Patienten, die mit pegyliertem Interferon therapiert wurden, waren sieben Patienten mit pegyliertem Interferon alpha-2a und neun Patienten mit pegyliertem Interferon alpha-2b. Alle HIV-Patienten mit pegyliertem Interferon hatten zusätzlich Ribavirin eingenommen. Unter den HIV-HCV-koinfizierten Patienten mit Standard-Interferontherapie hatte ein Patient Interferon alpha-2a und Ribavirin, ein Patient Consensus-Interferon und Ribavirin und ein Patient Interferon alpha-2b als Monotherapie erhalten. Es bestand ein signifikanter Unterschied für HIV-Infektionen zwischen Kollektiv 1 und 2 ( $p < 0,01$ ).

Kollektiv	HIV	
	Positiv	Negativ
Kollektiv 1	3 (1,9%)	156 (98,1%)
Kollektiv 2	16 (9,3%)	156 (90,7%)
Gesamt	19 (5,7%)	312 (94,3%)

Tabelle 3.5: Anteil der HIV-Patienten im Kollektiv 1 und 2

## 3.2 Therapieverlauf und therapeutisches Ansprechen

### 3.2.1 Therapiedauer

Die Therapiedauer im gesamten Patientenkollektiv lag zwischen minimal 20 und maximal 779 Tagen. Für Hepatitis B-Patienten betrug die mittlere Therapiedauer 204 Tage (29,1 Wochen). Für Hepatitis C-Patienten lag sie bei 232 Tagen

(33,2 Wochen) unter Therapie mit pegyliertem Interferon und bei 286 Tagen (40,9 Wochen) unter Therapie mit unpegyliertem Interferon, insgesamt bei 258 Tagen (36,8 Wochen). Abbildung 3.5 unterteilt Hepatitis C-Patienten beider Kollektive nach dem Genotyp und gibt die mittlere Therapiedauer wieder.

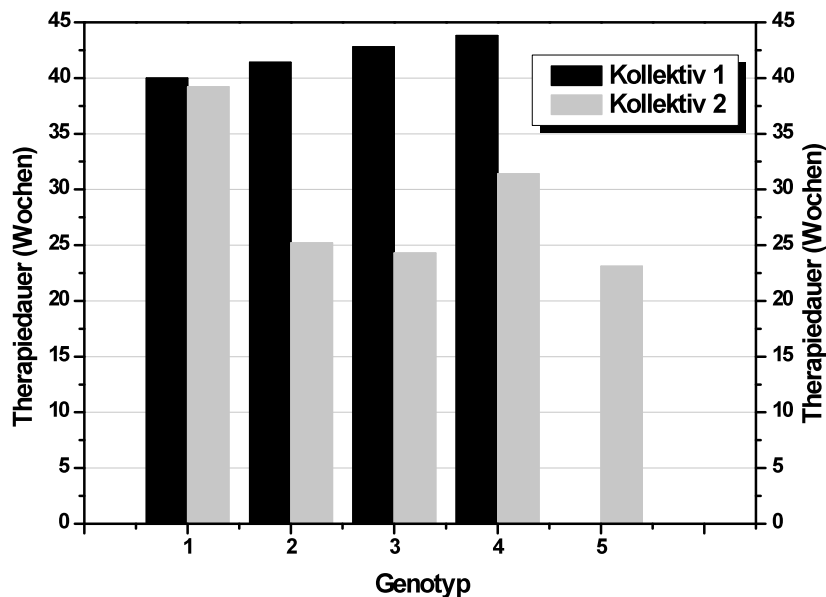


Abbildung 3.5: Therapiedauer in Wochen unterteilt nach Genotyp im Kollektiv 1 und 2

### 3.2.2 Virologisches Therapieansprechen / Viruslast

Im Kollektiv 2 hatten 71,7% der Hepatitis C-Patienten, welche zu den Kontrollen nach Therapieende erschienen waren, einen nachgewiesenen, anhaltenden Therapieerfolg. Demgegenüber wurde im Kollektiv 1 nur bei 46,7% eine sustained Response festgestellt. Eine mindestens einmalig unter Therapie aufgetretene komplette Remission (complete Response) erreichten im Kollektiv 1 105 Patienten (70,5%) und im Kollektiv 2 133 Patienten (84,2%).

Tabelle 3.6 und Tabelle 3.7 geben die Wahrscheinlichkeiten für eine complete Response und für eine sustained Response für die HCV-Genotypen wieder.

Bei 70 HCV-Patienten (46,7%) unter Therapie mit unpegyliertem Interferon und 92 HCV-Patienten (56,5%) mit pegyliertem Interferon fiel die Viruslast innerhalb der ersten zwölf Therapiewochen unter die Nachweisgrenze ab (Early Response). Patienten mit frühem Therapieansprechen und Genotyp 1 erzielten einen anhaltenden Therapieerfolg in 69,6%, wohingegen Patienten ohne frühes Therapieansprechen nur noch in 24,3% der Fälle eine sustained Response erreichten. Für Genotyp 2 und 3 lagen die Häufigkeiten bei 86,8% (SVR bei EVR) und 50% (SVR bei fehlender EVR).

Complete Response	Genotyp		
	1, 4, 5	2, 3	Unbekannt
Kollektiv 1	56 (56,1%)	43 (97,7%)	6 (85,7%)
Kollektiv 2	72 (76,6%)	57 (96,6%)	4 (80,0%)
Gesamtkollektiv	128 (66,7%)	100 (97,1%)	10 (83,3%)

**Tabelle 3.6: Virologisches Ansprechen während Therapie (complete Response) für HCV-Patienten im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv unterteilt nach Genotyp**

Sustained Response	Genotyp		
	1, 4, 5	2, 3	Unbekannt
Kollektiv 1	24 (31,2%)	29 (76,3%)	3 (60,0%)
Kollektiv 2	46 (63,0%)	43 (84,3%)	2 (66,7%)
Gesamtkollektiv	70 (46,7%)	72 (80,9%)	5 (62,5%)

**Tabelle 3.7: Anhaltendes Therapieansprechen (sustained Response) für HCV-Patienten im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv unterteilt nach Genotyp**

In Abbildung 3.6 ist der Verlauf der Viruslast unter Therapie dargestellt. Vor Therapie betrug die Viruslast im Kollektiv 1  $1064 \times 10^3$  IU/ml und im Kollektiv 2  $1758 \times 10^3$  IU/ml. Es zeigte sich ein starkes Absinken der Viruslast in den ersten vier Wochen. Anschließend ist ein leichtes Ansteigen der Viruslast zu sehen. Dies entsteht, da Werte negativer Viruslast nicht einbezogen waren. Die Werte für Patienten ohne Therapieerfolg überwiegen daher zu späten Zeitpunkten.

Für Patienten, die ein anhaltendes Therapieansprechen erzielten, war die Viruslast nach vierwöchiger Therapie um 98,6% abgefallen (von 1817 auf  $25 \times 10^3$  IU/ml). Für Patienten, bei denen später ein Relapse auftrat, lag dieser Wert bei 96,1% (von 1469 auf  $58 \times 10^3$  IU/ml) und für Patienten mit Non-Response bei 76,0% (von 1013 auf  $244 \times 10^3$  IU/ml). Nach 16 Therapiewochen war die Viruslast für Patienten mit sustained Response um 99,9% (auf  $0,18 \times 10^3$  IU/ml), für Patienten mit Relapse um 98,7% (auf  $19,7 \times 10^3$  IU/ml) und für Patienten mit Non-Response um 72,3% (auf  $281 \times 10^3$  IU/ml) abgesunken.

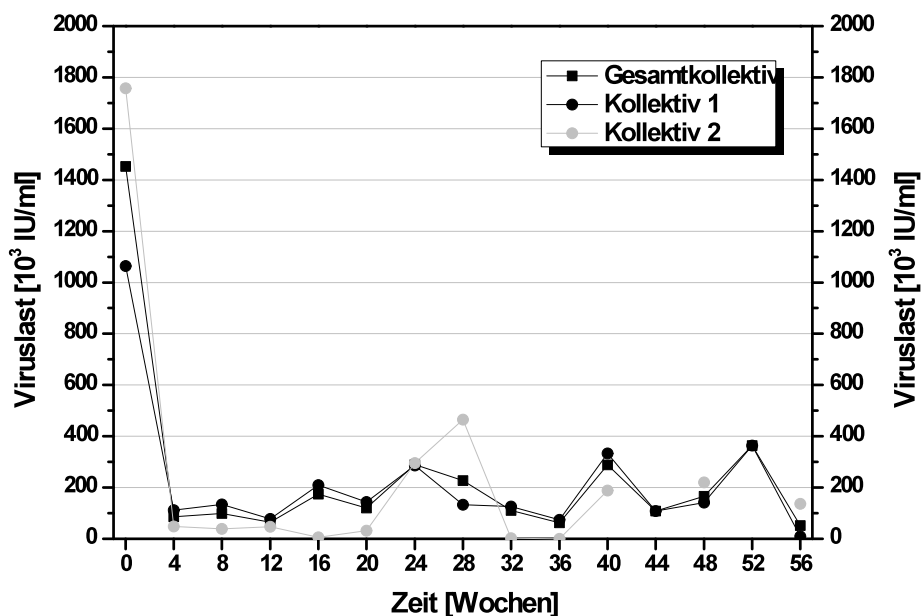


Abbildung 3.6: Verlauf der Viruslast unter Therapie im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv

### 3.2.3 Entzündliche Aktivität / Transaminasen

Vor Therapie betrug der Mittelwert der GOT im Kollektiv 1 100,26 U/l und im Kollektiv 2 81,11 U/l. Es bestand kein signifikanter Unterschied für die Kollektive ( $p = 0,07$ ). Nach acht Wochen Therapie war die GOT im Kollektiv 1 auf 55,07 U/L, im Kollektiv 2 auf 52,17 U/L gefallen. Der Verlauf der GOT ist in Abbildung 3.7 dargestellt.

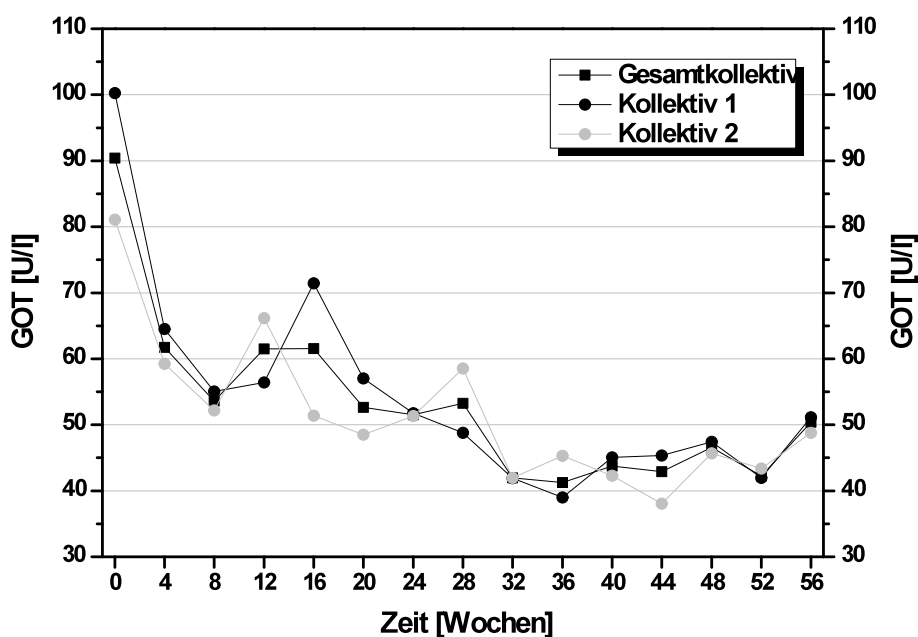


Abbildung 3.7: Verlauf der GOT unter Therapie im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv

Ebenso wie die GOT sank auch die GPT unter Therapie mit Interferon ab. Der Verlauf der GPT für das Kollektiv 1, 2 und das Gesamtkollektiv ist in Abbildung 3.8 dargestellt. Vor Therapie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Kollektiv 1 und 2 ( $p = 0,28$ ).

Durchschnittlich war die GPT nach acht Therapiewochen im Kollektiv 1 um 95,72 U/l (von 154,61 U/l vor Therapie auf 58,89 U/l in Woche acht) und im Kol-

lektiv 2 um 77,92 U/l (von 130,40 U/l vor Therapie auf 52,48 U/l in Woche acht) abgefallen.

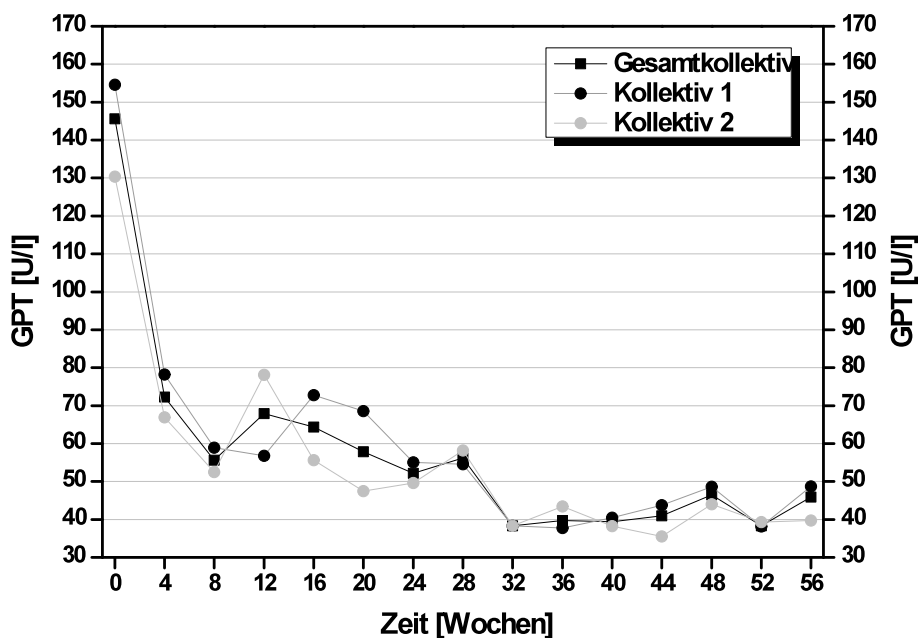


Abbildung 3.8: Verlauf der GPT unter Therapie im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv

### 3.3 Nebenwirkungen

#### 3.3.1 Allgemeine Nebenwirkungen

Oft kam es zu Nebenwirkungen unter der antiviralen Therapie. Tabelle 3.8 gibt die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen für das Kollektiv 1 und 2 wieder. Müdigkeit und Schmerzen traten bei einem Großteil der Patienten auf. Schlafstörungen, trockene Haut, Haarausfall, depressive Verstimmungen, grippeähnliche Nebenwirkungen, Appetitlosigkeit, Juckreiz und Gereiztheit waren ebenfalls häufige Nebenwirkungen.



<b>Allgemeine Nebenwirkungen</b>	<b>Kollektiv 1</b>	<b>Kollektiv 2</b>
Müdigkeit / Abgeschlagenheit (%)	67,3	69,8
Schmerzen (%)	68,6	72,1
Schlafstörungen (%)	34,6	22,1
Trockene Haut / Psoriasis (%)	37,7	45,3
Haarausfall (%)	31,4	28,5
Depressive Verstimmung (%)	30,8	30,2
Grippeähnliche Symptome (%)	27,7	44,8
Appetitlosigkeit (%)	22,0	19,2
Juckreiz (%)	23,3	32,6
Gereiztheit / Feindseligkeit (%)	22,0	29,1
Übelkeit / Erbrechen (%)	17,6	19,2
Schwindel / Kreislaufbeschwerden (%)	18,9	18,6
Husten (%)	11,3	13,4
Parästhesien / Polyneuropathie / Sinnesstörungen (%)	10,7	14,0
Durchfall (%)	10,7	7,0
Schweißausbrüche (%)	9,4	8,7
Magenschmerzen (%)	8,2	9,3
Mundtrockenheit (%)	7,5	9,3
Stimmungsschwankungen (%)	5,7	15,7
Exanthem / Enanthem (%)	5,0	12,2
Konzentrations-/ Merkschwächen (%)	9,4	8,1

**Tabelle 3.8: Nebenwirkungen unter der Therapie mit Standard-Interferon bzw. pegyliertem Interferon**

### 3.3.2 Hämatologische Nebenwirkungen

#### 3.3.2.1 Hämatokrit und Hämoglobin

Der Hämatokrit betrug im Mittel vor Therapie 44,58% im Kollektiv 1 und 42,98% im Kollektiv 2 ( $p < 0,01$ ). In Woche 16 sank der Hämatokritwert im Kollektiv 1 auf 39,68% und im Kollektiv 2 auf 36,87% ( $p < 0,01$ , Abbildung 3.9). Nach Therapieende stieg der Hämatokrit wieder auf den Ausgangswert an.

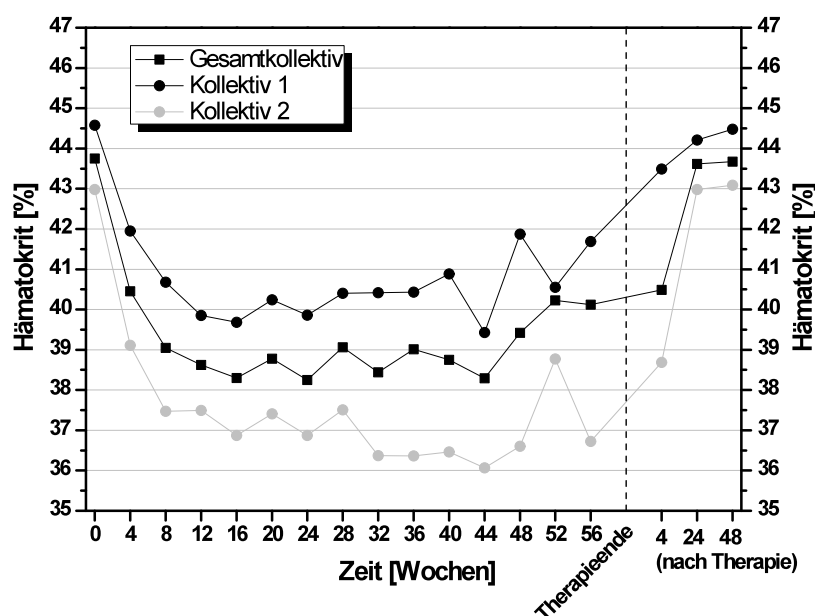


Abbildung 3.9: Verlauf des Hämatokrits ab Therapiebeginn bis 48 Wochen nach Therapieende im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv

Vergleicht man den Verlauf des Hämatokrits im Kollektiv 1 für Patienten unter Monotherapie ( $n = 19$ ) mit Patienten unter Kombinationstherapie ( $n = 140$ ) lag, wie zu erwarten war, ein stärkeres Absinken für Patienten mit Kombinationstherapie vor (Abbildung 3.10). Beim Vergleich der Werte vor Therapiebeginn mit den Werten in der zwölften Woche nach Therapiebeginn zeigte sich ein Absin-

ken von 45,00% auf 42,24% (Differenz: 2,76%) für die Monotherapie und von 44,49% auf 39,33% (Differenz: 5,16%) für die Kombinationstherapie.

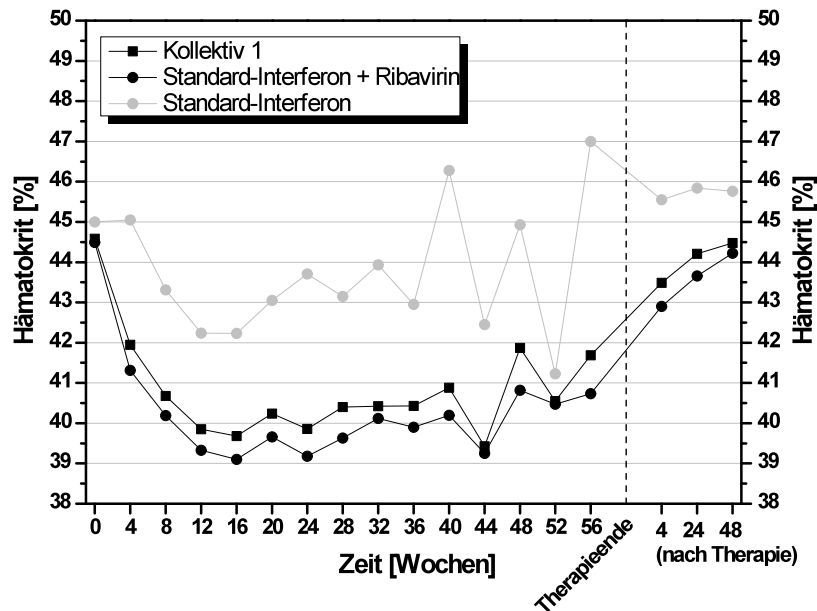
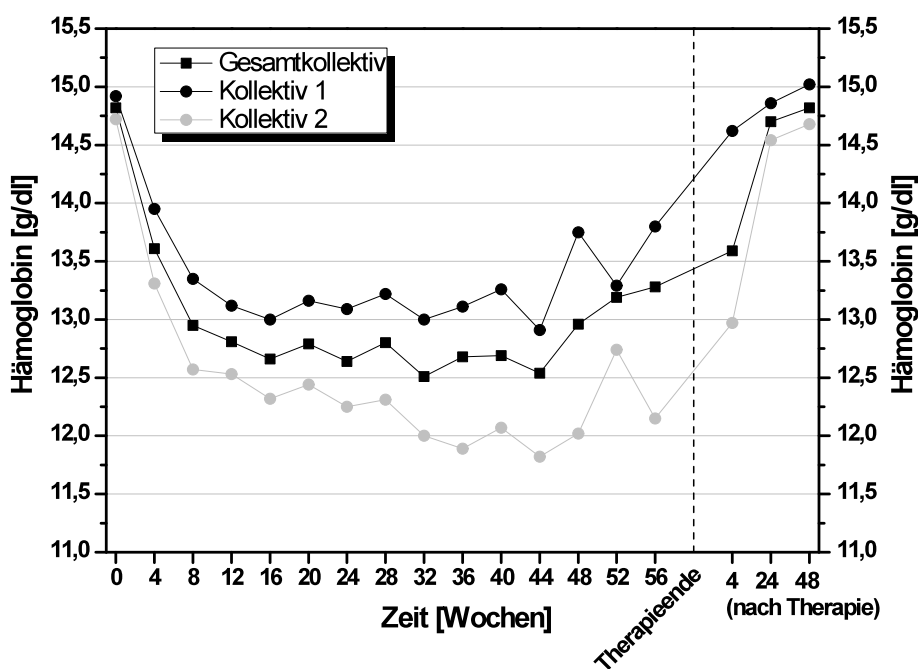


Abbildung 3.10: Verlauf des Hämatokrits ab Therapiebeginn bis 48 Wochen nach Therapieende im Kollektiv 1 unterteilt in Standard-Interferontherapie mit bzw. ohne Ribavirin

Das Hämoglobin zeigte einen ähnlichen Verlauf wie der Hämatokrit mit einem raschen Absinken nach Therapiebeginn und einem schnellen Wiederanstieg nach Therapieende (Abbildung 3.11). Vor Therapie lag der Hämoglobinwert im Kollektiv 1 durchschnittlich bei 14,92 g/dl und im Kollektiv 2 bei 14,72 g/dl ( $p = 0,17$ ). In Woche 16 nach Therapiebeginn lag das Hämoglobin im Kollektiv 1 bei 12,99 g/dl und im Kollektiv 2 bei 12,30 g/dl ( $p < 0,01$ ). Im Mittel betrug das Hämoglobin unter Therapie im Kollektiv 1 13,39 g/dl und im Kollektiv 2 12,68 g/dl ( $p < 0,01$ ). Dies entspricht einem durchschnittlichen Hämoglobinabfall um 1,54 g/dl im Kollektiv 1 und um 2,04 g/dl im Kollektiv 2.

Eine Anämie wurde definiert als ein Hämoglobinwert unter 10 g/dl. Elf Patienten (6,9%) im Kollektiv 1 und 18 (10,5%) in Kollektiv 2 hatten eine Anämie unter

Therapie ( $p = 0,33$ ). Patienten mit Anämie unter Therapie waren im Schnitt 44,3 Jahre alt, Patienten ohne Anämie 37,5 Jahre ( $p < 0,01$ ). Für Frauen betrug das Anämierisiko 16,67%, für Männer 4,74% ( $p < 0,01$ ). Hinsichtlich Genotyp, HIV-Infektion, HBV-Infektion, HCV-Grading, HCV-Staging und Therapiedauer fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Anämie und Patienten ohne Anämie.



**Abbildung 3.11: Verlauf des Hämoglobins ab Therapiebeginn bis 48 Wochen nach Therapieende im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv**

Die Anämie ist eine typische Nebenwirkung der Ribavirin-Therapie. Abbildung 3.12 zeigt den Verlauf des Hämoglobins im Kollektiv 1 unterteilt nach Therapie mit bzw. ohne Ribavirin. Vor Therapiebeginn betrug der Mittelwert des Hämoglobins für Patienten mit Kombinationstherapie 14,88 g/dl und für Patienten mit Monotherapie 15,11 g/dl. In Woche zwölf lag das Hämoglobin im Schnitt bei 12,87 g/dl für die Kombinationstherapie und bei 14,27 g/dl für die Monotherapie (Differenz: Kombinationstherapie: 2,01 g/dl, Monotherapie: 0,85 g/dl).

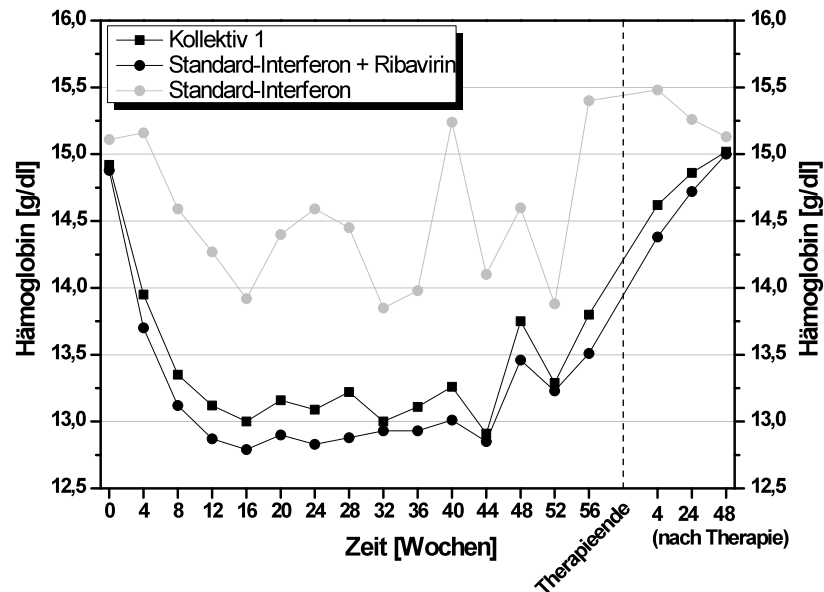


Abbildung 3.12: Verlauf des Hämoglobins ab Therapiebeginn bis 48 Wochen nach Therapieende im Kollektiv 1 unterteilt in Standard-Interferontherapie mit bzw. ohne Ribavirin

### 3.3.2.2 Erythrozyten

Der Mittelwert der Erythrozyten für Patienten unter unpegyliertem Interferon lag vor Therapiebeginn bei 4,93 Mio./ $\mu$ l und für Patienten unter pegyliertem Interferon bei 4,71 Mio./ $\mu$ l ( $p < 0,01$ ). Unter Therapie sanken die Erythrozyten in Woche 16 auf 4,11 Mio./ $\mu$ l (Abbildung 3.13, Mittelwert in Woche 16: Kollektiv 1: 4,27 Mio./ $\mu$ l, Kollektiv 2: 3,95 Mio./ $\mu$ l,  $p = 0,42$ ). Der Verlauf der Erythrozyten unter Therapie ist Abbildung 3.13 zu entnehmen.

Im Vergleich zwischen Kombinationstherapie und Monotherapie im Kollektiv 1 lagen die Erythrozyten unter Monotherapie im Mittel deutlich höher (Abbildung 3.14, Mittelwert vor Therapie: Monotherapie: 4,90 Mio./ $\mu$ l, Kombinationstherapie: 4,94 Mio./ $\mu$ l, Mittelwert in Woche zwölf: Monotherapie: 4,76 Mio./ $\mu$ l, Kombinationstherapie: 4,23 Mio./ $\mu$ l).

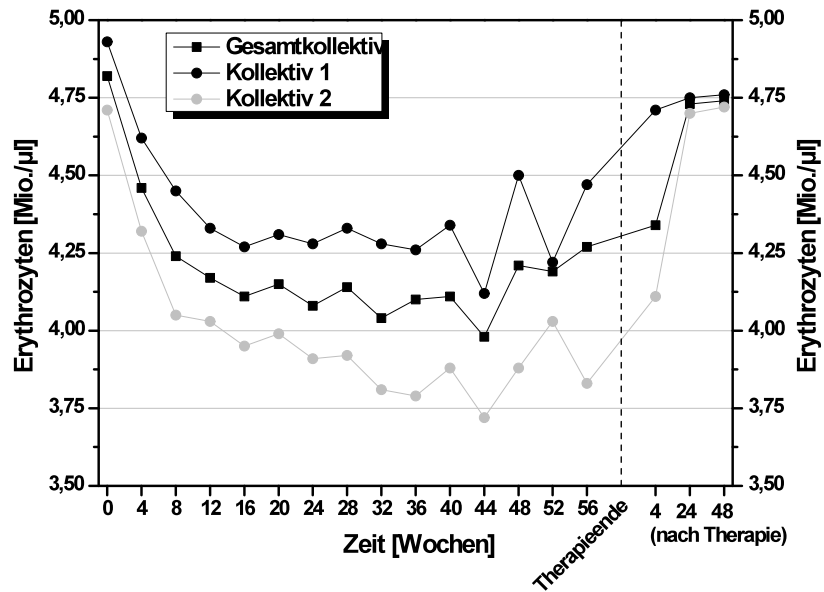


Abbildung 3.13: Verlauf der Erythrozyten ab Therapiebeginn bis 48 Wochen nach Therapieende im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv

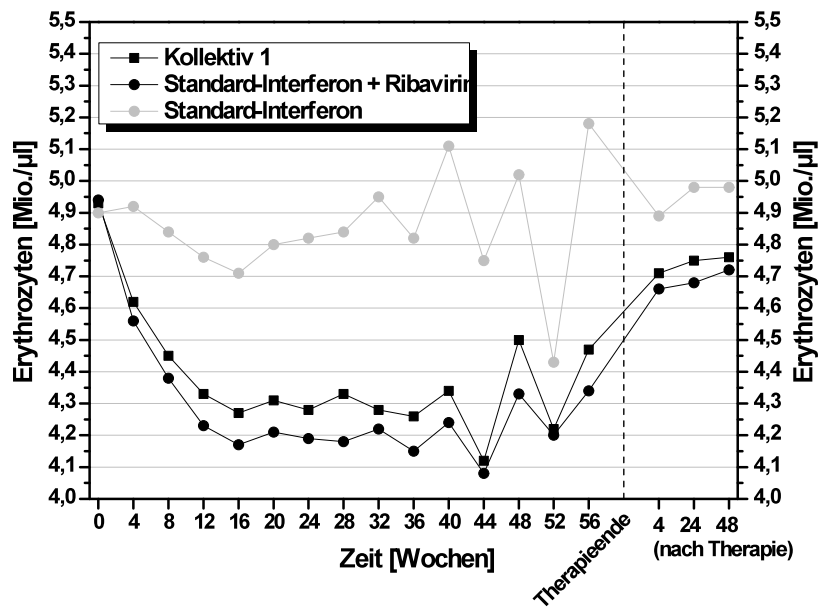


Abbildung 3.14: Verlauf der Erythrozyten ab Therapiebeginn bis 48 Wochen nach Therapieende im Kollektiv 1 unterteilt in Standard-Interferontherapie mit bzw. ohne Ribavirin

### 3.3.2.3 Thrombozyten

Vor Therapie lagen die Thrombozyten im Schnitt bei  $210,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  (Kollektiv 1:  $205,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Kollektiv 2:  $215,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p = 0,20$ ). Unter Therapie waren die Thrombozyten in Woche 16 auf  $162,0 \times 10^3/\mu\text{l}$  abgesunken (Kollektiv 1:  $177,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Kollektiv 2:  $146,52 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p = 0,38$ , Abbildung 3.15). Der minimale Wert der Thrombozyten lag im Kollektiv 1 bei  $163 \times 10^3/\mu\text{l}$  (Woche 56;  $n = 6$ ) und im Kollektiv 2 bei  $131 \times 10^3/\mu\text{l}$  (Woche 56;  $n = 19$ ). Dies entspricht 79,5% und 60,8% des Ausgangswertes.

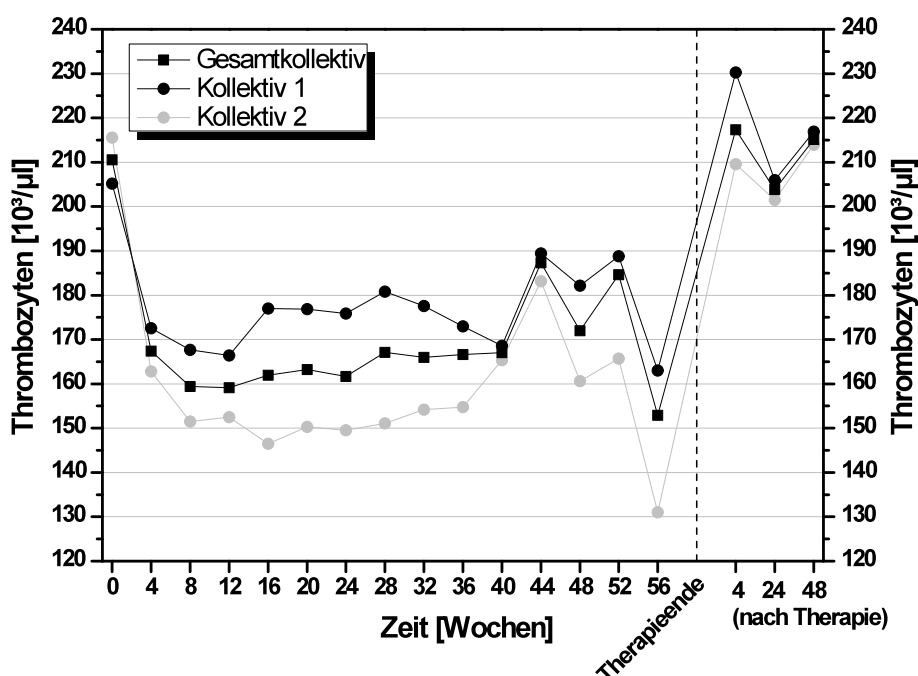


Abbildung 3.15: Verlauf der Thrombozyten ab Therapiebeginn bis 48 Wochen nach Therapieende im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv

Unterteilt man die Patienten im Kollektiv 1 nach Kombinationstherapie mit Ribavirin und Monotherapie, so traten deutlich niedrigere Thrombozytenwerte unter Monotherapie auf (Werte in Woche 16 im Kollektiv 1: Kombinationstherapie:  $180,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Monotherapie:  $150,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Patienten unter Monotherapie mit

Standard-Interferon und Patienten im Kollektiv 2 hatten ähnliche Thrombozytenwerte unter Therapie (Wert in Woche 16 im Kollektiv 2:  $146,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Im Mittel sanken die Thrombozyten unter Kombinationstherapie mit Standard-Interferon und Ribavirin um 11,0% des Ausgangswertes, unter Monotherapie mit Standard-Interferon um 23,7% und im Kollektiv 2 um 23,9%.

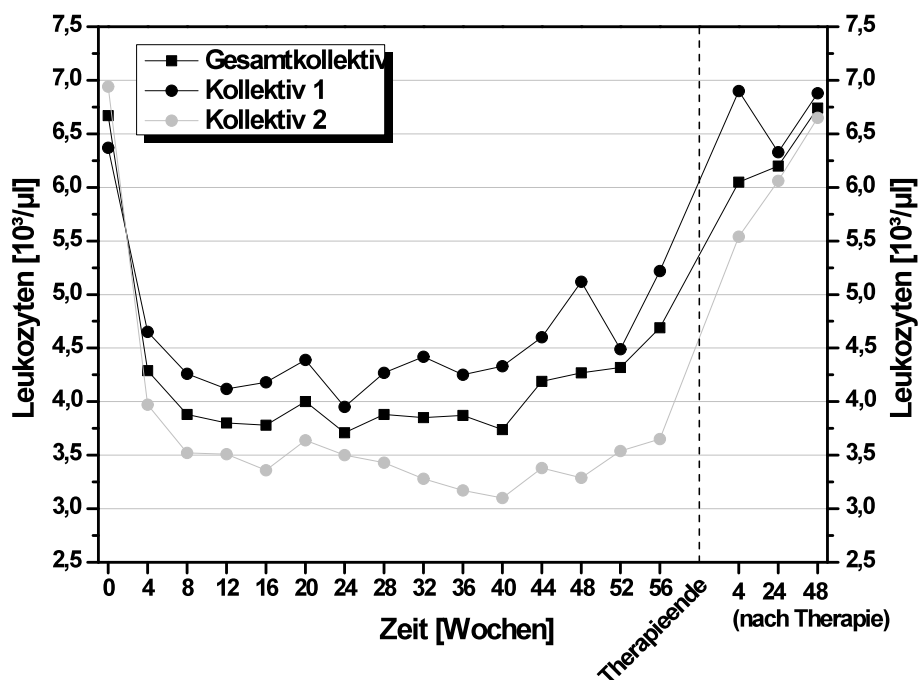
Bei 19 Patienten des Gesamtkollektivs zeigte sich ein Auftreten von Blutungen, meist in Form von Nasenbluten. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Kollektiv 1 und 2 ( $p = 0,59$ ). Vor Therapie lagen die Thrombozyten bei  $196 \times 10^3/\mu\text{l}$  für Patienten mit Auftreten von Blutungen unter Therapie und bei  $211 \times 10^3/\mu\text{l}$  für Patienten ohne Blutung. Die Thrombozyten sanken unter Interferontherapie für Patienten mit Blutung stärker ab als für Patienten ohne Blutung (Mittelwert unter Therapie: Patienten mit Blutungen:  $138 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Patienten ohne Blutungen:  $166 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,06$ ). Bei 182 Patienten, 82 im Kollektiv 1 und 101 im Kollektiv 2, trat eine Thrombozytopenie (Thrombozyten  $< 140 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) auf ( $p = 0,22$ ). Im Vergleich zwischen Patienten mit bzw. ohne Thrombozytopenie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf Geschlecht, HBV-Infektion, HIV-Infektion, Blutungen, Therapiedauer, HAI-Totalis und Genotyp. Signifikante Unterschiede lagen im Bezug auf Alter und HAI-Staging vor. Patienten mit Thrombozytopenie waren im Schnitt älter (40,0 Jahre versus 35,8 Jahre,  $p < 0,01$ ) und hatten einen höheren Staging-Score (1,54 versus 0,82,  $p < 0,01$ ).

#### **3.3.2.4 Leukozyten**

Vor Therapie lagen die Leukozyten im Mittel bei  $6,67 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Sie waren im Kollektiv 1 niedriger als im Kollektiv 2 (Kollektiv 1:  $6,37 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Kollektiv 2:  $6,94 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p = 0,02$ ). In Woche acht lagen die Leukozyten im Kollektiv 1 bei  $4,26 \times 10^3/\mu\text{l}$  und im Kollektiv 2 bei  $3,52 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Es ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ). In Woche zwölf waren die Leukozyten im Kollektiv 1 auf 64,7% des Ausgangswertes ( $4,12 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) und im Kollektiv 2 auf 50,6% abgesunken ( $3,51 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p < 0,01$ ). Im Mittel sanken die Leukozyten unter Therapie um 40% auf  $4,02 \times 10^3/\mu\text{l}$  (Kollektiv 1: um 31% auf  $4,43 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Kollektiv 2:



um 48% auf  $3,64 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p < 0,01$ ). Der Verlauf der Leukozyten ist in Abbildung 3.16 dargestellt.



**Abbildung 3.16: Verlauf der Leukozyten ab Therapiebeginn bis 48 Wochen nach Therapieende im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv**

Insgesamt kam es zu 1218 Leukopenien unter Therapie. Diese waren verteilt auf 272 Patienten. Eine Leukopenie war als ein Absinken der Leukozyten unter  $4,0 \times 10^3/\mu\text{l}$  definiert (Tabelle 2.2). Im Kollektiv 2 hatten deutlich mehr Patienten eine Leukopenie als im Kollektiv 1 (90% versus 74%,  $p < 0,01$ ). In Therapiewoche zwölf hatten 62,7% aller untersuchten Patienten eine Leukopenie, 54,5% im Kollektiv 1 und 70,1% im Kollektiv 2. Die Verteilung der leukopenen Ereignisse auf die Zeit ist Abbildung 3.17 zu entnehmen. Leukopene Ereignisse wurden gemäß Tabelle 2.2 in vier Schweregrade eingeteilt. Kein Patient hatte unter Therapie ein Absinken der Leukozyten unter  $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Meist trat eine Leukopenie 1. Grades oder 2. Grades auf. 33 Patienten, fünf im Kollektiv 1 und 28 im

Kollektiv 2, hatten eine Leukopenie 3. Grades. Die Anzahl leukopener Ereignisse unter Therapie unterteilt nach Schweregrad ist in Tabelle 3.9 dargestellt.

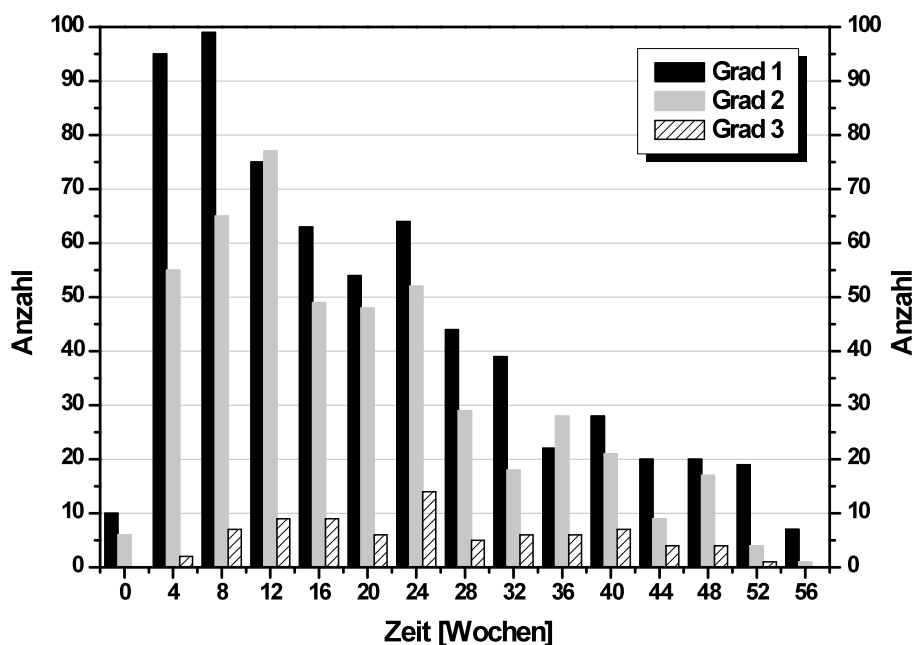


Abbildung 3.17: Anzahl der Fälle aufgetretener Leukopenie pro Therapiewoche unterteilt nach Schweregrad

Leukopenie	Kollektiv 1	Kollektiv 2	Gesamt
Grad 1	334	325	659
Grad 2	170	309	479
Grad 3	7	73	80
Grad 4	0	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>551</b>	<b>707</b>	<b>1218</b>

Tabelle 3.9: Anzahl leukopener Ereignisse unter Therapie unterteilt nach Schweregrad

Tabelle 3.10 vergleicht die Patienten, die unter Therapie mindestens eine Leukopenie hatten (Leu1), mit denen, bei denen keine Leukopenie auftrat (Leu2).

	Leu1	Leu2	Signifikanz (p)
Alter (Jahre)	38,9	34,9	0,01
Weibliches Geschlecht (%)	39,0	23,7	0,04
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,8	24,6	0,05
Hepatitis B (%)	5,5	13,6	0,04
Hepatitis G/GB (%)	14,0	15,1	0,83
HIV (%)	8,1	0,0	0,03
Ferritin vor Therapie (ng/ml)	208,1	163,6	0,23
Hepatitis C-Viruslast vor Therapie (10 <sup>3</sup> IU/ml)	1532,3	929,4	0,04
Eisen vor Therapie (µg/dl)	128,5	136,3	0,33
TSH vor Therapie (mU/l)	1,18	1,08	0,45
GPT vor Therapie (U/l)	140,1	167,8	0,30
GOT vor Therapie (U/l)	89,6	94,3	0,74
Hämoglobin vor Therapie (g/dl)	14,7	15,2	0,02
Hämatokrit vor Therapie (%)	43,5	45,0	0,00
Leukozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	6,4	8,2	0,00
Neutrophile Granulozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	3,6	4,8	0,00
Lymphozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	2,0	2,5	0,00
Thrombozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	210,1	212,5	0,82
Erythrozyten vor Therapie (10 <sup>6</sup> /µl)	4,8	5,1	0,00
Therapiedauer (d)	254,0	241,3	0,37
Complete Response (%)	74,0	74,1	1,0
Sustained Response (%)	55,6	54,4	0,87

**Tabelle 3.10: Vergleich von Patienten mit Leukopenie (Leu1) mit Patienten ohne Leukopenie (Leu2) hinsichtlich Basischarakteristika, prätherapeutische Laborwerte und Therapieansprechen**

Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Leukopenie und Patienten ohne Leukopenie fanden sich hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, einer HIV-Koinfektion sowie der Viruslast, des Hämoglobins, des Hämatokrits, der Leukozyten, der neutrophilen Granulozyten, der Lymphozyten und der Erythrozyten vor Therapiebeginn.

Bei 18,4% der Patienten mit Leukopenie trat auch eine Neutropenie auf. Patienten ohne Leukopenie hatten nur selten eine Neutropenie. Ebenso hatten Patienten mit Leukopenie häufiger eine Lymphopenie als Patienten ohne Leukopenie. Infektionen traten unter Patienten mit Leukopenie und Patienten ohne Leukopenie ähnlich häufig auf (Tabelle 3.11).

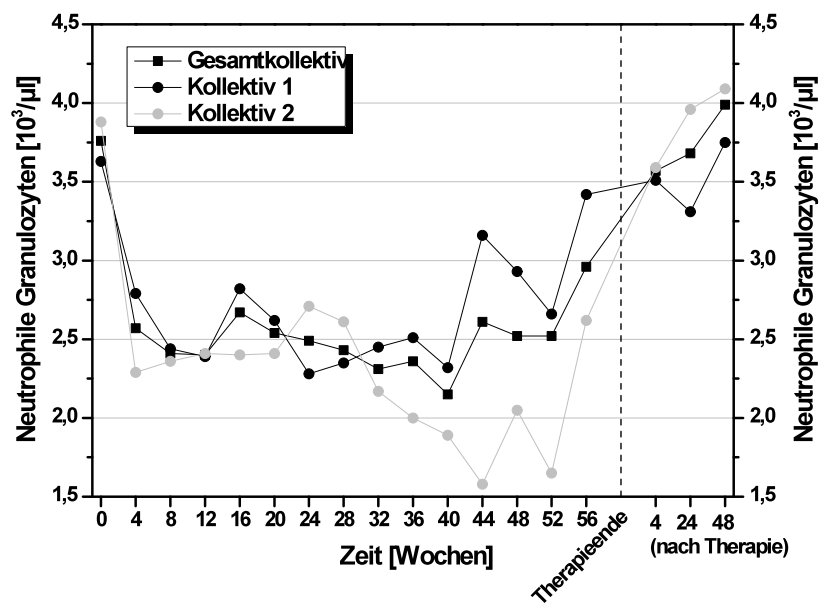
	Leu1	Leu2	Signifikanz (p)
Infektion (%)	15,3	16,2	1,00
Neutropenie (%)	18,4	1,7	0,00
Lymphopenie (%)	29,6	11,9	0,01

**Tabelle 3.11: Infektionen und hämatologische Nebenwirkungen für Patienten mit Leukopenie (Leu1) bzw. ohne Leukopenie (Leu2)**

### 3.3.2.4.1 Neutrophile Granulozyten

Neutrophile Granulozyten sanken unter Therapie rasch ab (Abbildung 3.18). Zu Beginn der Therapie betrugen sie im Kollektiv 1  $3,63 \times 10^3/\mu\text{l}$  und im Kollektiv 2  $3,88 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $p = 0,15$ ). In Woche acht lagen sie bei 67,2% des Ausgangswertes im Kollektiv 1 und bei 60,8% im Kollektiv 2 ( $2,44 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $2,36 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p = 0,66$ ). In Woche 16 betrug dieser Wert 66,7% und 61,9% ( $2,82 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $2,40 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p = 0,15$ ). Ab Therapiewoche 32 zeigte sich ein stärkeres Absinken der neutrophilen Granulozyten im Kollektiv 2 als im Kollektiv 1. In Therapiewoche 44 zum Beispiel lagen die neutrophilen Granulozyten bei 87,1% des Ausgangswertes im Kollektiv 1 und bei 40,7% im Kollektiv 2 ( $3,16 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $1,58 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Jedoch war die Anzahl der auf neutrophile Granulozyten unter-

suchten Patienten ab Woche 32 gering, da viele Patienten schon vorher die Therapie beendet hatten (Kollektiv 1:  $n \leq 26$ , Kollektiv 2:  $n \leq 17$ ). Im Mittel fielen die neutrophilen Granulozyten unter Therapie mit Standard-Interferon auf  $2,58 \times 10^3/\mu\text{l}$  und unter Therapie mit pegyliertem Interferon auf  $2,26 \times 10^3/\mu\text{l}$  ab ( $p = 0,01$ ). Dies entspricht einem Absinken um 29% und 42% des Wertes vor Therapie.



**Abbildung 3.18:** Verlauf der neutrophilen Granulozyten ab Therapiebeginn bis 48 Wochen nach Therapieende im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv

Eine Neutropenie unter Therapie war als das Absinken der neutrophilen Granulozyten unter  $1,5 \times 10^3/\mu$  definiert (Tabelle 2.1). Tabelle 3.12 zeigt die Anzahl der Neutropenien unter Therapie unterteilt nach Schweregrad.

Bei 51 Patienten, 26 im Kollektiv 1 und 25 im Kollektiv 2, trat unter Therapie mindestens einmal eine Neutropenie auf (15% im Gesamtkollektiv, 16% im Kollektiv 1 und 14% im Kollektiv 2,  $p = 0,65$ ). 16 Patienten im Kollektiv 1 und 16 Patienten im Kollektiv 2 hatten unter Therapie genau eine Neutropenie. Neun

Patienten, sechs im Kollektiv 1 und drei im Kollektiv 2, hatten zwei Neutropenien. Acht Patienten, drei im Kollektiv 1 und fünf im Kollektiv 2, hatten drei Neutropenien und zwei Patienten, ein Patient im Kollektiv 1 und ein Patient im Kollektiv 2, hatten fünf Neutropenien. Insgesamt traten somit 84 Neutropenien auf. Abbildung 3.19 zeigt die Verteilung der Neutropenien über die Zeit.

Neutropenie	Kollektiv 1	Kollektiv 2	Gesamt
Grad 1	39	32	71
Grad 2	3	9	12
Grad 3	0	1	1
Grad 4	0	0	0
<b>Gesamt</b>	<b>42</b>	<b>42</b>	<b>84</b>

Tabelle 3.12: Anzahl neutropener Ereignisse unter Therapie unterteilt nach Schweregrad

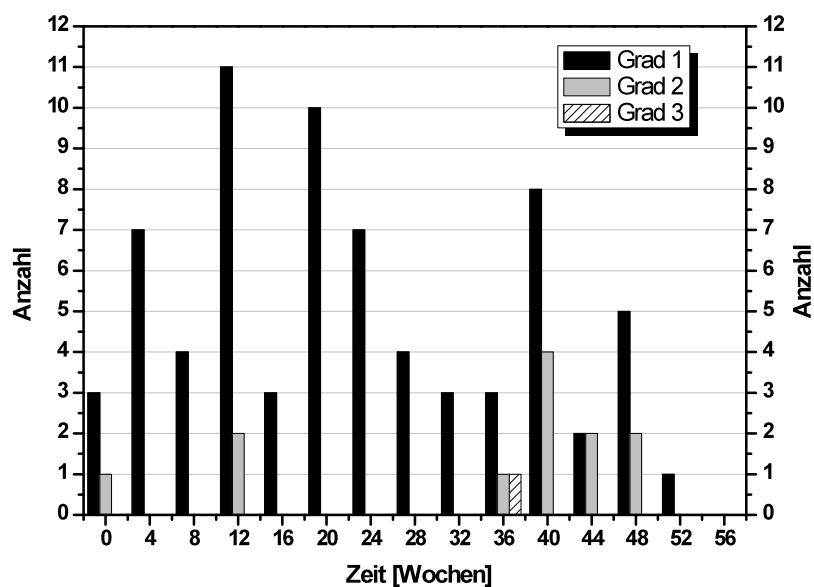


Abbildung 3.19: Anzahl der Fälle aufgetretener Neutropenie pro Therapiewoche unterteilt nach Schweregrad

	Neu1	Neu2	Signifikanz (p)
Alter (Jahre)	39,1	38,0	0,49
Weibliches Geschlecht (%)	31,4	37,1	0,53
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,2	25,2	0,01
Hepatitis B (%)	7,8	6,8	0,77
Hepatitis G/GB (%)	10,5	14,8	0,62
HIV (%)	13,0	5,3	0,09
Ferritin vor Therapie (ng/ml)	234,3	195,1	0,17
Hepatitis C-Viruslast vor Therapie (10 <sup>3</sup> IU/ml)	1692,0	1391,8	0,42
Eisen vor Therapie (µg/dl)	126,0	130,5	0,62
TSH vor Therapie (mU/l)	1,25	1,15	0,41
GPT vor Therapie (U/l)	140,0	146,7	0,82
GOT vor Therapie (U/l)	97,1	89,2	0,58
Hämoglobin vor Therapie (g/dl)	14,9	14,8	0,69
Hämatokrit vor Therapie (%)	43,9	43,7	0,84
Leukozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	6,3	6,7	0,17
Neutrophile Granulozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	3,2	3,9	0,00
Lymphozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	1,8	2,1	0,02
Thrombozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	199,3	212,6	0,23
Erythrozyten vor Therapie (10 <sup>6</sup> /µl)	4,8	4,8	0,69
Therapiedauer (d)	294,2	244,4	0,00
Complete Response (%)	76,5	73,6	0,73
Sustained Response (%)	51,0	56,4	0,53

**Tabelle 3.13: Vergleich von Patienten mit Neutropenie (Neu1) mit Patienten ohne Neutropenie (Neu2) hinsichtlich Basischarakteristika, prätherapeutische Laborwerte und Therapieansprechen**

Vergleicht man die einzelnen Therapiewochen, so traten in Woche zwölf am meisten Fälle von Neutropenie auf. Zu diesem Zeitpunkt waren neun Patienten im Kollektiv 1 und vier im Kollektiv 2 neutropen.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Neutropenie und Patienten ohne Neutropenie für die Therapiedauer. Der BMI, die neutrophilen Granulozyten und die Lymphozyten vor Therapie waren ebenfalls signifikant unterschiedlich (Tabelle 3.13).

	Neu1	Neu2	Signifikanz (p)
Infektion (%)	19,6	15,4	0,45
Leukopenie (%)	98,0	79,3	0,00
Lymphopenie (%)	58,8	20,4	0,00

**Tabelle 3.14: Infektionen und hämatologische Nebenwirkungen für Patienten mit Neutropenie (Neu1) bzw. ohne Neutropenie (Neu2)**

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Neutropenie und Patienten ohne Neutropenie hinsichtlich aufgetretener Infektionen festgestellt werden. Patienten mit Neutropenie hatten häufiger eine Leukopenie unter Therapie als Patienten ohne Neutropenie. Das Gleiche galt auch für Lymphopenien bei Patienten mit bzw. ohne Neutropenie (Tabelle 3.14).

### 3.3.2.4.2 Lymphozyten

Der Verlauf der Lymphozyten zeigte ähnlich wie die anderen Blutzellen ein schnelles Absinken nach Therapiebeginn (Abbildung 3.20). Zu Therapiebeginn war der Mittelwert im Kollektiv 1  $2,01 \times 10^3/\mu\text{l}$  und im Kollektiv 2  $2,11 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $p = 0,23$ ). In Woche acht lagen diese Werte bei  $1,38 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $1,42 \times 10^3/\mu\text{l}$



( $p = 0,70$ ) und in Woche 16 bei  $1,48 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $1,29 \times 10^3/\mu\text{l}$  ( $p = 0,24$ , Abbildung 3.20). Im Mittel sanken die Lymphozyten unter Therapie um 33% des Ausgangswertes ab (Kollektiv 1: um 28% auf  $1,45 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Kollektiv 2: um 40% auf  $1,33 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p < 0,01$ ).

Eine Lymphopenie wurde in dieser Arbeit als das Absinken der Lymphozyten unter  $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$  festgelegt (Tabelle 2.3). 87 Patienten (46 im Kollektiv 1 (29%), 41 im Kollektiv 2 (24%),  $p = 0,29$ ) waren unter Therapie mindestens einmal lymphopen. Das Auftreten lymphopener Ereignisse bezogen auf die Therapiewochen ist Abbildung 3.21 zu entnehmen. Insgesamt traten 197 lymphopene Ereignisse im Patientenkollektiv auf. In Woche zwölf hatten 26,7% der untersuchten Patienten eine Lymphopenie.

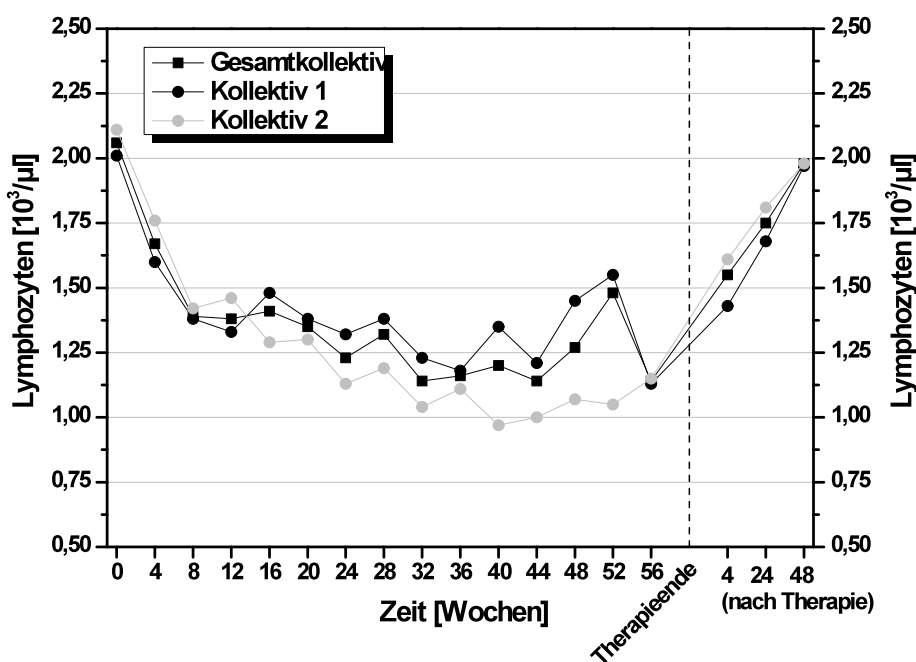


Abbildung 3.20: Verlauf der Lymphozyten ab Therapiebeginn bis 48 Wochen nach Therapieende im Kollektiv 1, 2 und im Gesamtkollektiv

In Tabelle 3.15 sind die aufgetretenen Lymphopenien unterteilt nach Schweregrad dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit (Lym1) und Patienten ohne Lymphopenie (Lym2) zeigten sich hinsichtlich des Alters, der Lymphozyten vor Therapiebeginn und der Therapiedauer (Tabelle 3.16).

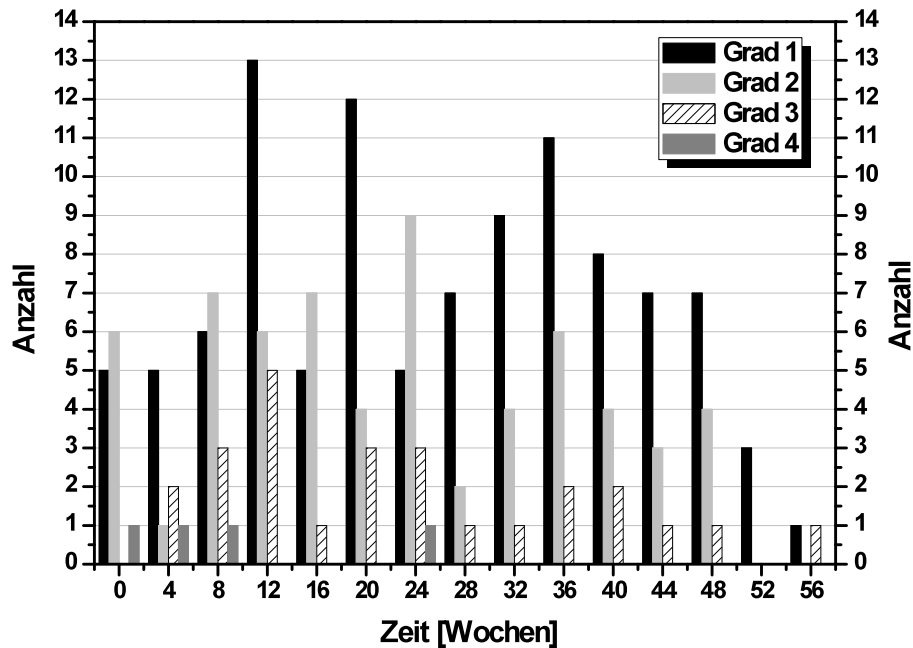


Abbildung 3.21: Anzahl der Fälle aufgetretener Lymphopenie pro Therapiewoche unterteilt nach Schweregrad

Lymphopenie	Kollektiv 1	Kollektiv 2	Gesamt
Grad 1	61	43	104
Grad 2	27	36	63
Grad 3	12	14	26
Grad 4	3	1	4
<b>Gesamt</b>	<b>103</b>	<b>94</b>	<b>197</b>

Tabelle 3.15: Anzahl lymphopener Ereignisse unter Therapie unterteilt nach Schweregrad

	Lym1	Lym2	Signifikanz (p)
Alter (Jahre)	40,2	37,4	0,04
Weibliches Geschlecht (%)	36,8	36,1	0,90
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,1	25,3	0,17
Hepatitis B (%)	4,6	7,8	0,46
Hepatitis G/GB (%)	14,7	14,0	0,84
HIV (%)	5,1	7,0	0,79
Ferritin vor Therapie (ng/ml)	188,9	205,2	0,80
Hepatitis C-Viruslast vor Therapie (10 <sup>3</sup> IU/ml)	1342,2	1499,5	0,94
Eisen vor Therapie (µg/dl)	122,6	132,6	0,15
TSH vor Therapie (mU/l)	1,26	1,13	0,18
GPT vor Therapie (U/l)	122,5	154,2	0,19
GOT vor Therapie (U/l)	79,6	94,4	0,22
Hämoglobin vor Therapie (g/dl)	14,8	14,8	0,98
Hämatokrit vor Therapie (%)	43,8	43,7	0,93
Leukozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	6,4	6,8	0,26
Neutrophile Granulozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	3,7	3,8	0,80
Lymphozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	1,7	2,2	0,00
Thrombozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	205,8	212,3	0,48
Erythrozyten vor Therapie (10 <sup>6</sup> /µl)	4,8	4,8	0,94
Therapiedauer (d)	291,0	237,8	0,00
Complete Response (%)	79,3	72,1	0,20
Sustained Response (%)	56,3	55,1	0,89

**Tabelle 3.16: Vergleich von Patienten mit Lymphopenie (Lym1) mit Patienten ohne Lymphopenie (Lym2) hinsichtlich Basischarakteristika, prätherapeutische Laborwerte und Therapieansprechen**

Kein signifikanter Unterschied fand sich zwischen Patienten mit Lymphopenie und Patienten ohne Lymphopenie hinsichtlich aufgetretener Infektionen. Patienten mit Lymphopenie hatten häufiger eine Leukopenie und eine Neutropenie (Tabelle 3.17).

	<b>Lym1</b>	<b>Lym2</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
Infektion (%)	18,4	15,2	0,50
Leukopenie (%)	92,0	78,7	0,01
Neutropenie (%)	34,5	8,6	0,00

**Tabelle 3.17: Infektionen und hämatologische Nebenwirkungen für Patienten mit Lymphopenie (Lym1) bzw. ohne Lymphopenie (Lym2)**

### 3.3.3 Infektionen

Insgesamt traten unter Therapie 81 Infektionsereignisse auf. Diese waren verteilt auf 53 Patienten. Der Prozentsatz der Patienten, die unter Therapie mindestens einen Infekt hatten, lag im Kollektiv 1 bei 17,6%, im Kollektiv 2 bei 14,5%, insgesamt bei 16,0%. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied für das Auftreten eines Infektes zwischen Patienten unter pegyliertem und Patienten unter unpegyliertem Interferon ( $p = 0,46$ ). Die Anzahl aufgetretener Infekte bezogen auf die Zeit kann Abbildung 3.22 entnommen werden. Im Kollektiv 1 traten 0,54 Infektionen pro 100 Therapiewochen, im Kollektiv 2 0,84 Infektionen pro 100 Therapiewochen auf.

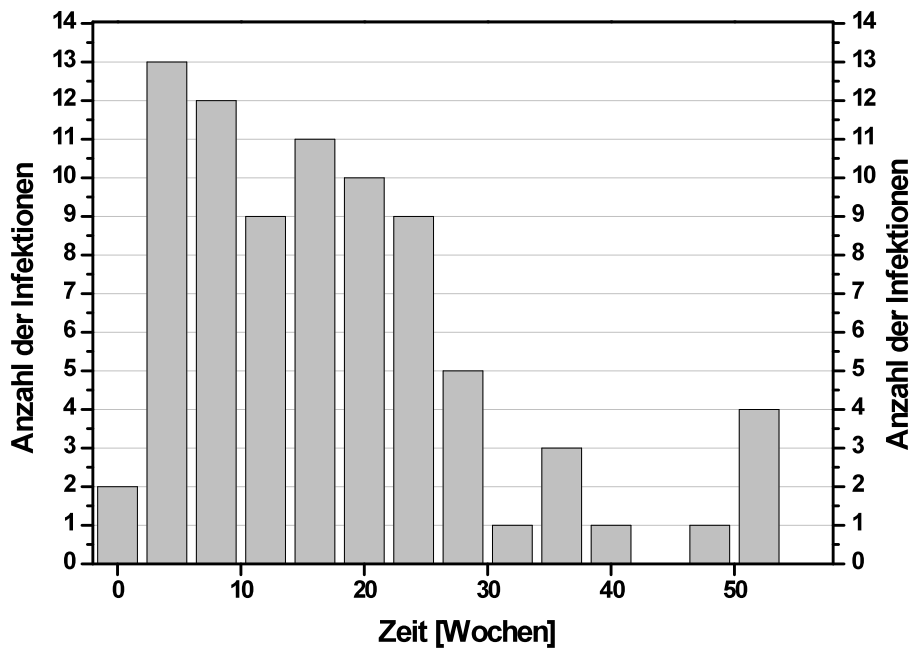


Abbildung 3.22: Anzahl der Infektionen pro Therapiewoche im Gesamtkollektiv

Die Entzündungen betrafen häufig den Respirationstrakt. Sieben Patienten unter Therapie mit unpegyliertem und fünf Patienten unter Therapie mit pegyliertem Interferon erkrankten an einer Bronchitis. Es kamen Entzündungen im Bereich der Mundhöhle, des Rachens, der Lunge, des Urogenitaltraktes, der Nasennebenhöhlen, der Ohren, sowie ophthalmologische Infektionen, Harnwegsinfekte, Abszesse und andere Infektionen vor (Tabelle 3.18). Für keine der Infektarten zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens bei Patienten mit bzw. ohne Neutropenie.

<b>Infektionen</b>	<b>Kollektiv 1</b>	<b>Kollektiv 2</b>
Pneumonie	0	1
Bronchitis	7	5
Pharyngitis	2	6
Tonsillitis	3	2
Gingivitis / Zahnwurzelabszess	3	5
Sinusitis	1	3
Otitis media	1	1
Harnwegsinfekt	3	1
Ophthalmologische Entzündung	3	4
Abszess	1	2
Gastrointestinaler Infekt	1	0
Andere	6	4

**Tabelle 3.18: Anzahl der Patienten mit Infekt unter Interferontherapie unterteilt nach Infektarten**

Im Vergleich zwischen Patienten mit Infektion und Patienten ohne Infektion zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der in Tabelle 3.19 aufgelisteten Merkmale.

Es bestanden ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Leukopenie, Neutropenie oder Lymphopenie unter Therapie (Tabelle 3.20).

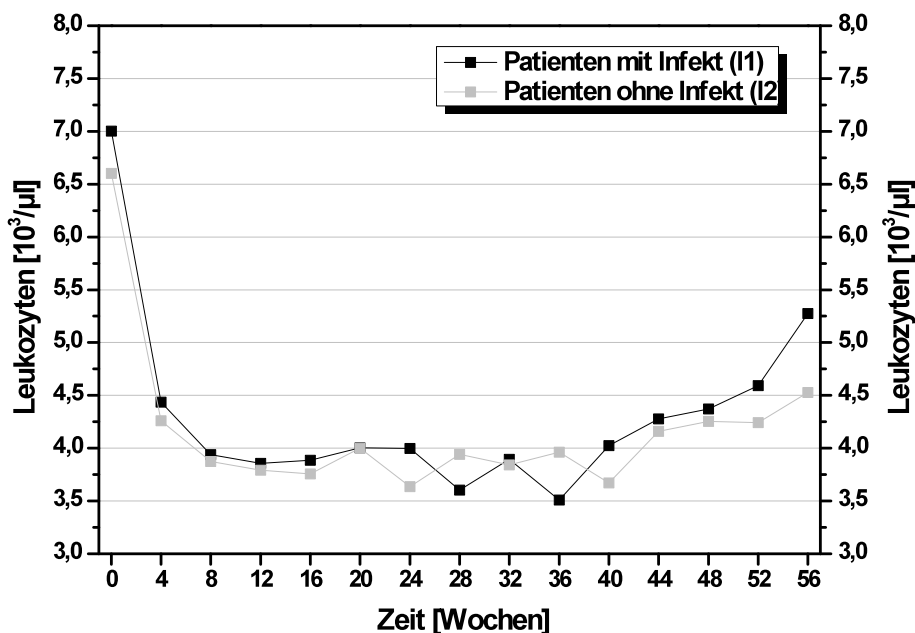
	I1	I2	Signifikanz (p)
Alter (Jahre)	39,5	37,9	0,24
Weibliches Geschlecht (%)	45,3	34,5	0,16
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,5	25,6	0,98
Hepatitis B (%)	3,8	7,6	0,55
Hepatitis G/GB (%)	10,9	14,9	0,64
HIV (%)	13,0	5,3	0,09
Ferritin vor Therapie (ng/ml)	182,8	203,8	0,52
Hepatitis C-Viruslast vor Therapie (10 <sup>3</sup> IU/ml)	1430,2	1457,3	0,93
Eisen vor Therapie (µg/dl)	123,6	131,0	0,38
TSH vor Therapie (mU/l)	1,12	1,17	0,67
GPT vor Therapie (U/l)	134,8	147,7	0,66
GOT vor Therapie (U/l)	87,8	90,9	0,83
Hämoglobin vor Therapie (g/dl)	14,7	14,8	0,64
Hämatokrit vor Therapie (%)	43,5	43,8	0,58
Leukozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	7,0	6,6	0,35
Neutrophile Granulozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	4,1	3,7	0,17
Lymphozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	2,2	2,0	0,37
Thrombozyten vor Therapie (10 <sup>3</sup> /µl)	207,9	211,0	0,78
Erythrozyten vor Therapie (10 <sup>6</sup> /µl)	4,8	4,8	1,00
Therapiedauer (d)	254,6	251,2	0,84
Complete Response (%)	73,6	74,1	1,00
Sustained Response (%)	48,9	43,7	0,62

**Tabelle 3.19: Vergleich von Patienten mit Infekt (I1) mit Patienten ohne Infekt (I2) hinsichtlich Basischarakteristika, prätherapeutische Laborwerte und Therapieansprechen**

	I1	I2	Signifikanz (p)
Leukopenie (%)	83,2	82,0	1,00
Neutropenie (%)	18,9	14,8	0,41
Lymphopenie (%)	30,2	25,5	0,50

**Tabelle 3.20: Hämatologische Nebenwirkungen für Patienten mit Infekt (I1) bzw. ohne Infekt (I2)**

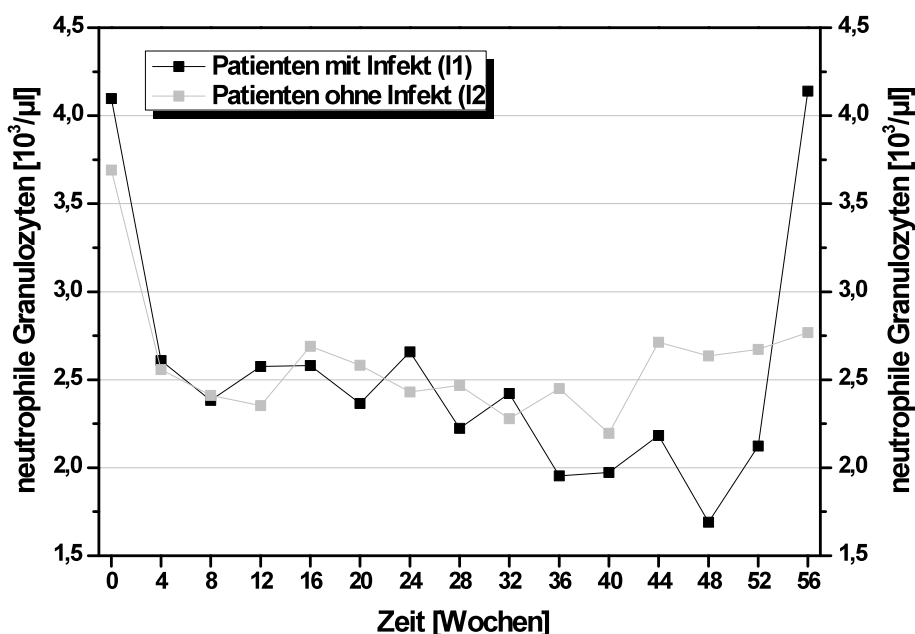
Die Leukozyten unter Therapie für Patienten mit Infekt (I1) bzw. ohne Infekt (I2) sind in Abbildung 3.23 dargestellt und zeigen für beide Gruppen einen ähnlichen Verlauf. Vor Therapie lagen die Leukozyten für Infekt-Patienten im Mittel bei  $7,00 \times 10^3/\mu\text{l}$  und für Patienten ohne Infekt bei  $6,60 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Die Mittelwerte in Woche 16 betragen  $3,89 \times 10^3/\mu\text{l}$  (I1) und  $3,75 \times 10^3/\mu\text{l}$  (I2).



**Abbildung 3.23: Verlauf der Leukozyten im Gesamtkollektiv für Patienten mit Infekt bzw. ohne Infekt**



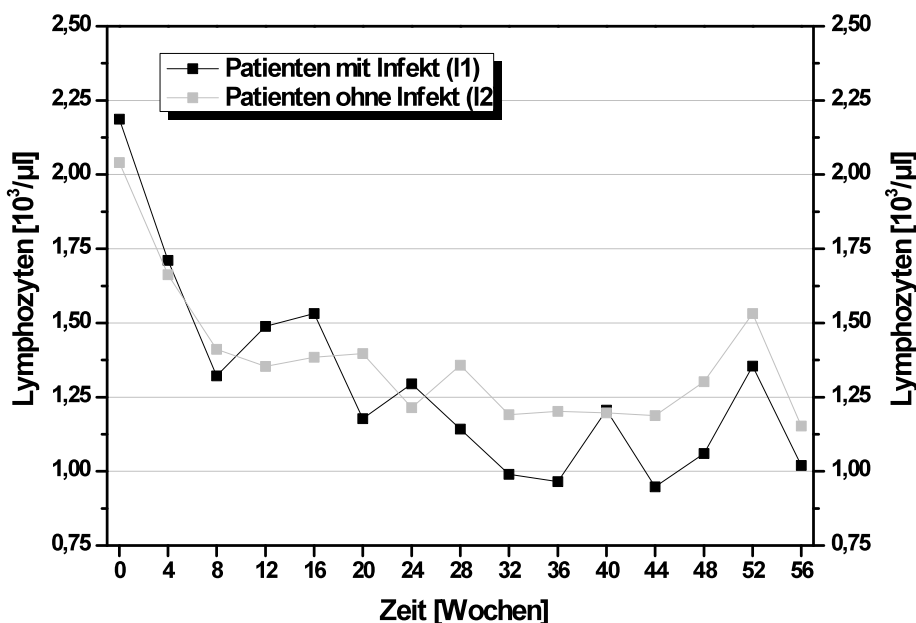
Abbildung 3.24 zeigt den Verlauf der neutrophilen Granulozyten für Patienten, die unter Therapie einen Infekt hatten, verglichen mit solchen, die keinen Infekt hatten. Vor Therapie lagen die neutrophilen Granulozyten für Infekt-Patienten bei  $4,10 \times 10^3/\mu\text{l}$  und für Patienten ohne Infektion bei  $3,69 \times 10^3/\mu\text{l}$ , in Woche 16 bei  $2,58 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $2,69 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Ab Woche 36 bis Woche 52 hatten Infekt-Patienten niedrigere neutrophile Granulozyten als Patienten ohne Infektion. Jedoch war die Anzahl der untersuchten Infekt-Patienten ab Woche 36 gering ( $n \leq 7$ ). Drei der zehn Patienten, welche eine Neutropenie und eine Infektion unter Therapie hatten, hatten diese zeitgleich.



**Abbildung 3.24: Verlauf der neutrophilen Granulozyten im Gesamtkollektiv für Patienten mit Infekt bzw. ohne Infekt**

Die Lymphozyten unter Therapie für Infekt-Patienten und Patienten ohne Infekt zeigten einen ähnlichen Verlauf wie die neutrophilen Granulozyten (Abbildung 3.25). Vor Beginn der Therapie lag der Mittelwert der Lymphozyten für Infekt-Patienten bei  $2,19 \times 10^3/\mu\text{l}$  und für Patienten ohne Infektion bei  $2,04 \times 10^3/\mu\text{l}$ ,

unter Therapie in Woche 16 bei  $1,53 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $1,38 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Ab Woche 28 sanken die Lymphozyten bei Infekt-Patienten stärker ab, wobei die Anzahl der untersuchten Infekt-Patienten jedoch gering war ( $n \leq 9$ ). Sechs der 16 Patienten, die eine Lymphopenie und einen Infekt unter Therapie hatten, hatten beides zeitgleich. Bei zwei dieser sechs Patienten trat zum selben Zeitpunkt eine Neutropenie auf. Diese zwei Patienten hatten eine Bronchitis bzw. eine Otitis media. Neutrophile Granulozyten betragen zu diesem Zeitpunkt  $1,48 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $1,03 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Lymphozyten  $0,94 \times 10^3/\mu\text{l}$  und  $0,93 \times 10^3/\mu\text{l}$ .



**Abbildung 3.25:** Verlauf der Lymphozyten im Gesamtkollektiv für Patienten mit Infekt bzw. ohne Infekt

Die Tabellen 3.21 bis 3.23 vergleichen Leukozyten, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten der Infekt-Patienten zum Zeitpunkt der Infektion (A) mit den Werten zu infektfreien Zeitpunkten (B) und den Werten für Patienten ohne Infektion (C). Die Mittelwerte für Infekt-Patienten zum Zeitpunkt der Entzündung waren für alle drei Zellarten niedriger als die Mittelwerte zu anderen Zeitpunkten.

	Patienten mit Infekt		Patienten ohne Infekt (C)	Gesamt
	Zu Infekt-Zeitpunkten (A)	Zu infektfreien Zeitpunkten (B)		
<b>Leukozyten</b>				
Mittelwert ( $10^3/\mu\text{l}$ )	4,32	4,42	4,30	4,32
Standardabweichung	1,94	2,19	1,87	1,93
Standardfehler	0,24	0,12	0,04	0,04
Anzahl (n)	65	354	1956	2375

**Tabelle 3.21: Leukozyten unter Therapie für Patienten mit Infekt zu Infektionszeitpunkten (A), zu infektfreien Zeitpunkten (B) und für Patienten ohne Infekt (C)**

	Patienten mit Infekt		Patienten ohne Infekt (C)	Gesamt
	Zu Infekt-Zeitpunkten (A)	Zu infektfreien Zeitpunkten (B)		
<b>Neutrophile Granulozyten</b>				
Mittelwert ( $10^3/\mu\text{l}$ )	2,74	2,87	2,85	2,85
Standardabweichung	1,25	1,51	1,31	1,34
Standardfehler	0,22	0,12	0,05	0,04
Anzahl (n)	31	155	818	1004

**Tabelle 3.22: Neutrophile Granulozyten unter Therapie für Patienten mit Infekt zu Infektionszeitpunkten (A), zu infektfreien Zeitpunkten (B) und für Patienten ohne Infekt (C)**

	Patienten mit Infekt		Patienten ohne Infekt (C)	Gesamt
	Zu Infekt-Zeitpunkten (A)	Zu infektfreien Zeitpunkten (B)		
<b>Lymphozyten</b>				
Mittelwert ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1,43	1,57	1,58	1,57
Standardabweichung	0,81	0,82	0,64	0,68
Standardfehler	0,15	0,07	0,02	0,02
Anzahl (n)	31	155	819	1005

**Tabelle 3.23: Lymphozyten unter Therapie für Patienten mit Infekt zu Infektionszeitpunkten (A), zu infektfreien Zeitpunkten (B) und für Patienten ohne Infekt (C)**

Die Werte wurden mit dem Post-Hoc-Test auf Signifikanz geprüft (Tabellen 3.24 bis 3.26). Weiterhin wurden die Werte als prozentualer Anteil des Wertes vor Therapie errechnet. Für die prozentuale Abweichung der Lymphozyten vom Ausgangswert zeigte sich ein schwach signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Infekt-Patienten zum Infektionszeitpunkt verglichen mit den Werten der Patienten ohne Infektion ( $p = 0,04$ ). Im Bezug auf die prozentuale Abweichung der neutrophilen Granulozyten und Leukozyten, sowie auf die absoluten Werte aller drei Zelltypen ergaben sich keine signifikante Unterschiede für die drei Gruppen (A: Infekt-Patienten zum Infektionszeitpunkt, B: Infekt-Patienten zu infektfreien Zeitpunkten, C: Patienten ohne Infektion).

		Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz (p)
<b>Leukozyten</b> ( $10^3/\mu\text{l}$ )	A – B	-0,099	0,260	0,92
	A – C	0,014	0,243	1,00
	B – C	0,113	0,111	0,57

**Tabelle 3.24: Vergleich der Leukozyten für Infekt-Patienten zu Infektionszeitpunkten (A), zu infektfreien Zeitpunkten (B), und Patienten ohne Infekt (C)**

		Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz (p)
<b>Neutrophile Granulozyten</b> ( $10^3/\mu\text{l}$ )	A – B	-0,127	0,264	0,88
	A – C	-0,112	0,246	0,89
	B – C	0,015	0,118	0,99

**Tabelle 3.25: Vergleich der neutrophilen Granulozyten für Infekt-Patienten zu Infektionszeitpunkten (A), zu infektfreien Zeitpunkten (B), und Patienten ohne Infekt (C)**

		Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz (p)
<b>Lymphozyten</b> ( $10^3/\mu\text{l}$ )	A – B	-0,140	0,133	0,54
	A – C	-0,150	0,124	0,45
	B – C	-0,010	0,059	0,99

**Tabelle 3.26: Vergleich der Lymphozyten für Infekt-Patienten zu Infektionszeitpunkten (A), zu infektfreien Zeitpunkten (B), und Patienten ohne Infekt (C)**

## 4 Diskussion

Mit Einführung des pegylierten Interferons in Kombination mit Ribavirin als Standardtherapie für die Hepatitis C konnte die Mehrzahl der Patienten geheilt werden [2, 46, 47]. Jedoch ist diese hohe Erfolgsrate nur zu erreichen, wenn das vorgegebene Therapieschema eingehalten wird. Ca. 30% der Patienten benötigen nach Empfehlungen der gültigen Fachinformation eine Dosisreduktion unter Therapie und ca. 10% brechen die Therapie vorzeitig ab. Dies kann die Erfolgsquote um bis zu 12% mindern [40, 46, 47, 60].

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von insgesamt 331 Interferon-Therapien hinsichtlich Therapieverlauf, Therapieansprechen und Nebenwirkungen, im Besonderen hämatologische Nebenwirkungen, ausgewertet. 159 Patienten wurden mit Standard-Interferon therapiert (Kollektiv 1) und 172 Patienten mit pegyliertem Interferon (Kollektiv 2). Die meisten HCV-Patienten erhielten zusätzlich Ribavirin (Abbildung 2.1, Abbildung 2.2).

Beide Kollektive zeigten keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf das Alter, das Geschlecht, den BMI, den HCV-Genotyp, den HAI-Staging-Score und den HAI-Grading-Score. Das durchschnittliche Alter betrug zu Therapiebeginn 38,2 Jahre (38,4 Jahre im Kollektiv 1, 37,9 Jahre im Kollektiv 2, Tabelle 3.1). Der Anteil der männlichen Patienten überwog sowohl im Kollektiv 1 mit 67,3% als auch im Kollektiv 2 mit 60,5% (Tabelle 3.2). Der BMI betrug vor Therapie im Kollektiv 1 25,8 kg/m<sup>2</sup> und im Kollektiv 2 25,3 kg/m<sup>2</sup>. Die meisten Patienten waren normalgewichtig (Abbildung 3.1). Häufigster bekannter Übertragungsweg war das gemeinsame Benutzen einer Nadel beim intravenösen Drogenabusus. Häufig war der Übertragungsweg jedoch nicht eruierbar (Abbildung 3.2). Die Verteilung der HCV-Genotypen im Gesamtkollektiv ist in Tabelle 3.3 aufgelistet und entspricht der typischen Verteilung in Deutschland [5]. Die häufigsten Genotypen waren Genotyp 1a (20,6%), 1b (35,4%) und 3a (22,8%). Der HAI-Grading-Score vor Therapie lag im Schnitt bei 3,9 im Kollektiv 1 und 4,1 im Kollektiv 2, der HAI-Staging-Score bei 1,3 und 1,2. 23 Patienten, zehn im Kollektiv

1 und 13 im Kollektiv 2, waren HBV positiv. Bei zwei dieser Patienten lag eine HBV-HCV-Koinfektion vor (Tabelle 3.4).

Ein signifikanter Unterschied zwischen Kollektiv 1 und 2 zeigte sich für das Merkmal HIV-Infektion. Insgesamt wurden 19 Patienten, die zusätzlich an einer HIV-Infektion erkrankt waren, in die Auswertung eingeschlossen. Drei dieser Patienten wurden mit Standard-Interferon therapiert, 16 mit pegyliertem Interferon (Tabelle 3.5,  $p < 0,01$ ).

Eine Strukturgleichheit zwischen Kollektiv 1 und 2 war daher weitestgehend gegeben.

Die EASL empfahl 1999 für Genotyp 1, vor allem bei hoher Ausgangs-Viruslast, eine Interferontherapie über 48 Wochen. Für Genotyp 2 und 3 wurde eine Therapie über 24 Wochen angeraten. Genotyp 4 und 5 sind in Europa selten und sollten wie Genotyp 1 behandelt werden [3, 48]. Die mittlere Therapiedauer in der vorliegenden Arbeit lag für Genotyp 1, 4 und 5 im Kollektiv 1 bei 40,1 Wochen und im Kollektiv 2 bei 38,6 Wochen. Patienten mit Genotyp 2 und 3 wurden im Mittel 42,5 Wochen mit Standard-Interferon bzw. 24,7 Wochen mit pegyliertem Interferon therapiert. Für Genotyp 2 und 3 zeigte sich eine große Spannweite hinsichtlich der Therapiedauer im Kollektiv 1 (Minimum: 3,1 Wochen, Maximum: 111,3 Wochen). 24 Patienten aus dieser Gruppe hatten eine Therapie über mehr als neun Monate. Für die restlichen Patienten lag die mittlere Therapiedauer bei 25,4 Wochen. Alle Daten dieser Arbeit wurden zwischen 1996 und 2004 erhoben. Besonders zu Beginn dieses Zeitraumes wurden auch Patienten mit Genotyp 2 und 3 teilweise, entsprechend damaligen Therapieleitlinien, über 48 Wochen therapiert. Erst 1999 wurde eine Therapiedauer von 24 Wochen als Standard für Genotyp 2 und 3 festgelegt [107, 3]. Dies erklärt die ungewöhnlich lange mittlere Therapiedauer und die große Spannweite hinsichtlich der Therapiedauer für Genotyp 2 und 3 im Kollektiv 1.

Ein andauernder Therapieerfolg (sustained virological Response) nach Monotherapie mit Standard-Interferon lag in Studien bei ca. 15 - 20% [32, 33, 35, 37, 108, 109]. Durch die Kombination mit Ribavirin konnte dieser auf ca. 20 - 30%

für Genotyp 1 und ca. 65 - 80% für Genotyp 2 und 3 gesteigert werden [36, 39, 110, 111]. Die Ergebnisse von zwei großen Studien zeigen den erheblichen Vorteil der Therapie mit pegyliertem Interferon in Kombination mit Ribavirin gegenüber der Monotherapie mit pegyliertem Interferon und der Standard-Interferontherapie in Kombination mit Ribavirin.

Manns et al. untersuchten 2001 1530 Patienten. Die Patienten wurden mit pegyliertem Interferon alpha-2a und Ribavirin, mit niedrig dosiertem pegyliertem Interferon alpha-2b (1,5 µg/kg pro Woche über 4 Wochen, dann 0,5 µg/kg pro Woche) und Ribavirin oder mit Standard-Interferon alpha-2b (3 x 3 MU/Woche) und Ribavirin (1000 - 1200 mg/Tag) über 48 Wochen therapiert. Die Chance auf anhaltendes Therapieansprechen war signifikant höher in der Patientengruppe mit höher dosiertem pegyliertem Interferon in Kombination mit Ribavirin (54%) als in den anderen Gruppen (47% in beiden Gruppen) [46].

Fried et al. bestätigten 2002 diese Ergebnisse in einer Studie an 1121 Patienten. Die Patienten erhielten pegyliertes Interferon alpha-2a (180 µg/Woche) und Ribavirin (1000 bzw. 1200 mg/Tag), pegyliertes Interferon alpha-2a (180 µg/Woche) und täglich ein Plazebopräparat oder Standard-Interferon alpha-2a (3 x 3 MU/Woche) und täglich Ribavirin. Fried et al. fanden bei 56% der Patienten mit pegyliertem Interferon und Ribavirin ein anhaltendes Therapieansprechen. Für Patienten unter Kombinationstherapie aus Standard-Interferon und Ribavirin lag diese Zahl bei 44% und für die Monotherapie mit pegyliertem Interferon bei 29% [47].

Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Bezogen auf den Genotyp lag die Wahrscheinlichkeit für eine Ausheilung der Hepatitis C nach Therapie mit pegyliertem Interferon in Kombination mit Ribavirin zwischen 42% und 60% für Genotyp 1 und zwischen 70% und 90% für Genotyp 2 und 3 [46, 47, 48, 110, 112, 113, 114].

Ähnliche Ergebnisse konnten bei der Auswertung des hier untersuchten Patientenkollektivs ermittelt werden. Deutlich zeigte sich der Vorteil der Behandlung mit pegyliertem Interferon gegenüber der Therapie mit Standard-Interferon im

Bezug auf anhaltenden Therapieerfolg (Kollektiv 1: 46,7%, Kollektiv 2: 71,7%,  $p < 0,01$ ). Patienten mit HCV-Genotyp 2 und 3 hatten bessere Chancen auf anhaltendes virologisches Ansprechen als Genotyp 1,4 oder 5 (80,9% versus 46,7% im Gesamtkollektiv, 76,3% versus 31,2% im Kollektiv 1, 84,3% versus 63,0% im Kollektiv 2, Tabelle 3.7).

Für Patienten mit Genotyp 1, bei denen innerhalb der ersten zwölf Therapiewochen die Viruslast unter die Nachweisgrenze absank, lag die Wahrscheinlichkeit eine sustained Response zu erreichen bei 69,6%. Für die Patienten mit Genotyp 1 ohne frühes therapeutisches Ansprechen betrug diese Wahrscheinlichkeit nur 24,3%. Für Genotyp 2 und 3 lagen diese Zahlen bei 86,8% und 50%. Dies bestätigt die Ergebnisse mehrerer Studien, die zeigen, dass das Erreichen eines frühzeitigen Therapieansprechens vor allem für Genotyp 1 ein guter Prädiktor für eine sustained Response ist [30, 47, 53, 115, 116]. Der negative Vorhersagewert (Fehlen einer sustained Response bei nicht erreichter early Response) liegt in Studien bei 97 - 100% [47, 53, 116]. Im hier analysierten Patientenkollektiv fiel der negative Vorhersagewert für Genotyp 1 mit 81,6% und für Genotyp 2 und 3 mit 50% deutlich niedriger aus. Ursächlich für diesen Unterschied könnte die strengere Definition einer early Response im hier analysierten Kollektiv sein. Als early Response galt das Absinken der Viruslast unter die Nachweisgrenze in Therapiewoche zwölf. In der Literatur wurde bereits das Absinken der Viruslast um zwei Log-Stufen zum selben Zeitpunkt als early virological Response gewertet.

Der Verlauf der Transaminasen unter Therapie zeigt ein deutliches Absinken der GOT und GPT, welches rasch nach Therapiebeginn einsetzt (Abbildung 3.7, Abbildung 3.8). Vor Therapie lag die GOT im Mittel bei 90,41 U/l. Die GPT betrug 145,62 U/l. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kollektiv 1 und 2 zu diesem Zeitpunkt (GOT: Kollektiv 1: 100,26 U/l, Kollektiv 2: 81,11 U/l;  $p = 0,07$ , GPT: Kollektiv 1: 154,61 U/l, Kollektiv 2: 130,40 U/l;  $p = 0,28$ ). Das Absinken der Transaminasen entsprach dem serologischen Therapieansprechen, das schnell nach Therapiebeginn einsetzte.



Im hier beschriebenen Kollektiv spiegeln sich die typischen Nebenwirkungen der antiviralen Therapie gut wieder. Häufige Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Schlafstörungen, trockene Haut, Haarausfall, depressive Verstimmung und grippeähnliche Symptome (Tabelle 3.8). Müdigkeit und Schmerzen, zumeist in Form von Kopfschmerzen, kamen bei ca. 70% der Patienten vor. Ähnliche Zahlen beschrieben Manns et al. und Fried et al. [46, 47].

Verschiedene Faktoren können die Chance auf einen Therapieerfolg beeinflussen. Als wichtigster Faktor gilt die Fähigkeit des Patienten, die empfohlene Ribavirin- und Interferondosis einzuhalten [58]. Ca. 10 - 14% der mit pegyliertem Interferon und Ribavirin therapierten Patienten und 11 - 13% der mit Standard-Interferon und Ribavirin behandelten Patienten brechen die Therapie frühzeitig ab [46, 47]. Etwas höhere Werte finden sich in anderen Studien [48, 61]. Eine Dosisreduktion wird in 32 - 42% (Peg-IFN + RBV) bzw. 27 - 34% (Standard-IFN + RBV) aller Fälle, meist aufgrund hämatologischer Nebenwirkungen, nötig [46, 47, 56].

Im hier beschriebenen Kollektiv hatten 9% eine Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), 55% eine Thrombozytopenie (Thrombozyten <  $140 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) und 82% eine Leukopenie (Leukozyten <  $4,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ ).

Die Anämie ist eine typische Nebenwirkung der antiviralen Therapie und eine häufige Ursache für eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch [46, 47, 61]. Im hier analysierten Kollektiv zeigte sich ein deutliches Absinken des Hämoglobins, des Hämatokrits sowie der Erythrozytenzahl in den ersten acht Therapiewochen. Anschließend blieben die Werte unter Therapie auf einem gleichbleibend niedrigen Niveau und stiegen nach Therapieende wieder an. Im Mittel sank das Hämoglobin im Kollektiv 2 stärker als im Kollektiv 1. Ein ähnlicher Verlauf des Hämoglobins konnte in mehreren Studien bereits gezeigt werden, wobei das Absinken des Hämoglobins im hier dargestellten Kollektiv im Vergleich eher gering ausfiel [36, 39, 40, 47, 48, 61, 65, 83, 117]. Peck-Radosavljevic et al. fanden 2002 ebenfalls im Vergleich mit Standard-Interferon ein stärkeres

Absinken des Hämoglobins unter pegyliertem Interferon, obwohl der EPO-Spiegel in dieser Gruppe stärker anstieg. Sie hielten eine unterschiedliche Beeinflussung der Produktion des EPO-Proteins für eine mögliche Erklärung [65]. Eine Anämie trat insgesamt bei 9% der im Rahmen dieser Arbeit analysierten Patienten auf (Kollektiv 1: 6,9%, Kollektiv 2: 10,5%,  $p = 0,33$ ). Hadziyannis et al. fanden 2004 ein ähnliches Risiko für eine Anämie unter Therapie (3,4 - 6,4% für Standard-Interferon/Ribavirin und 10 - 15% für pegyliertes Interferon/Ribavirin) [48]. Im Kollektiv 1 zeigte sich für Patienten unter Kombinationstherapie mit Ribavirin ein deutlich stärkeres Absinken des Hämoglobins als für Patienten unter Monotherapie. Dies wird durch die Ribavirin-induzierte Hämolyse verursacht [66]. Sulkowski et al. zeigten, dass vor allem Frauen, ältere Patienten und Patienten mit reduzierter Nierenfunktion ein erhöhtes Anämierisiko unter HCV-Therapie mit Interferon haben [118, 119]. Auch im hier vorliegenden Kollektiv fand sich ein fast vierfach höheres Anämierisiko für Frauen verglichen mit Männern. Patienten mit Anämie waren im Schnitt deutlich älter als Patienten ohne Anämie. Die Nierenfunktion wurde im hier analysierten Kollektiv nicht ausgewertet.

Thrombozyten sinken unter Therapie mit Interferon im Mittel um 10 - 50% ab. Bei starkem Absinken der Thrombozyten können Blutungen auftreten [55, 65, 83, 120, 121, 122, 123]. Selten wird eine Dosisreduktion aufgrund einer Thrombozytopenie unter Interferontherapie nötig [46, 47, 48, 64].

Im hier ausgewerteten Kollektiv zeigte sich ein ähnliches Absinken der Thrombozyten unter Monotherapie mit Standard-Interferon wie unter Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon um ca. 24% des Wertes vor Therapie. Ein geringeres Absinken um ca. 11% fand sich für Patienten unter Kombinationstherapie aus Standard-Interferon und Ribavirin.

Einen ähnlichen Verlauf der Thrombozyten fanden Schmid et al. 2005. Für die Monotherapie mit Standard-Interferon sanken die Thrombozyten um 25%, für die Kombinationstherapie aus Standard-Interferon und Ribavirin um 8% und für die Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin um 21 bzw.

23% [83]. Die Thrombozyten sinken unter Interferontherapie aufgrund geringerer Thrombozytenproduktion durch die Hemmung der Proliferation und Differenzierung von megakaryozytären Progenitorzellen im Knochenmark [87, 124, 125]. Der Anstieg des TPO scheint unter Interferon abgeschwächt zu werden und kann dem Thrombozytenmangel nicht ausreichend entgegenwirken [65]. Ursächlich für das geringere Absinken der Thrombozyten unter Therapie mit Standard-Interferon und Ribavirin verglichen mit der Monotherapie mit Standard-Interferon könnte das stärkere Ansteigen von EPO als Reaktion auf den hämolytischen Effekt des Ribavirins unter Kombinationstherapie sein. TPO und EPO haben einen kombinierten Effekt auf die Proliferation megakaryozytärer Progenitorzellen, wodurch die Thrombozyten steigen könnten [126, 127, 128]. Jedoch zeigte eine Studie ein stärkeres Absinken der Thrombozyten unter Gabe von EPO bei Patienten mit pegyliertem Interferon und Ribavirin [77]. Weitere Studien sind nötig, um das unterschiedliche Absinken der Thrombozyten unter Mono- und Kombinationstherapie zu erklären.

Pegyliertes Interferon scheint einen stärkeren und kontinuierlicheren, suppressiven Effekt als Standard-Interferon auf megakaryozytäre Progenitorzellen zu haben [83]. Dies führt zu einem stärkeren Absinken der Thrombozyten unter pegyliertem Interferon mit Ribavirin als unter Standard-Interferon mit Ribavirin [47, 83]. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich im hier vorliegenden Kollektiv.

Im hier dargestellten Kollektiv hatten Patienten mit Blutungsereignissen, meist in Form von Nasenbluten, niedrigere mittlere Thrombozytenwerte als Patienten ohne Blutung. Der Unterschied war nicht signifikant. Betrachtet man umgekehrt das Auftreten einer Blutung bei Patienten mit bzw. ohne Auftreten einer Thrombozytopenie unter Therapie ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Homoncik et al. untersuchten 2005 das Auftreten von Blutungen unter Interferontherapie. Sie fanden trotz gesunkener Thrombozytenwerte eine verbesserte Funktion der Thrombozyten unter Interferontherapie, vermutlich durch eine gesteigerte Freisetzung des von-Willebrand-Faktors. Dieser Effekt war jedoch nicht für Patienten mit Zirrhose nachweisbar, bei denen meist schon vor Therapie der von-Willebrand-Faktor erhöht war [129].

Vergleicht man HAI-Staging und Grading im hier vorliegenden Kollektiv für Patienten mit Blutung und Patienten ohne Blutung, so zeigt sich ein leicht höherer Wert für Patienten mit Blutung (HAI-Staging: 2,0 für Patienten mit Blutung, 1,2 für Patienten ohne Blutung, HAI-Grading: 4,2 für Patienten mit Blutung, 4,1 für Patienten ohne Blutung). Dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Für Patienten mit Thrombozyten unter bzw. über  $140 \times 10^9/\mu\text{l}$  zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des HAI-Stagings nicht jedoch für den HAI-Grading-Score. Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied für das Alter der Patienten.

Insgesamt schienen ältere Patienten, mit fortgeschrittenem Leberschaden ein höheres Thrombozytopenie-Risiko zu haben. Jedoch scheint kein erhöhtes Risiko für eine Blutung bei thrombopenen Patienten zu bestehen.

Im hier analysierten Kollektiv sanken Leukozyten, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten unter Therapie schnell ab. Im Mittel fielen die Leukozyten im Kollektiv 1 um 31% und im Kollektiv 2 um 48%, die neutrophilen Granulozyten um 29% und 42% und die Lymphozyten um 28% und 40%. Verglichen mit der Literatur war dies ein moderater Abfall der Blutzellen unter Therapie [83, 100, 130]. Im hier untersuchten Kollektiv hatten die meisten Patienten mindestens einmal eine Leukopenie unter Therapie. Leukopenien waren im Kollektiv 2 häufiger als im Kollektiv 1 (Kollektiv 1: 74%, Kollektiv 2: 90%,  $p < 0,01$ ). Der Anteil neutropener Patienten hingegen war im Kollektiv 1 größer als im Kollektiv 2 (16% versus 14%,  $p = 0,65$ ). Eine Lymphopenie unter Therapie hatten im Kollektiv 1 29% und im Kollektiv 2 24% der Patienten ( $p = 0,29$ ).

Auffällig ist das relativ seltene Auftreten einer Neutropenie im hier untersuchten Kollektiv verglichen mit Studien von Soza et al., Cooper et al., Antonini et al. und Puoti et al. [100, 101, 103, 104]. Die Patienten in diesen Studien waren im Schnitt älter, der Anteil männlicher Patienten etwas höher und die neutrophilen Granulozyten vor Therapie niedriger. Zudem hatten die Patienten einen deutlich fortgeschritteneren Leberschaden. In der Literatur wurde bereits eine Assoziation von Alter, niedrigen neutrophilen Granulozyten vor Therapie und fortgeschrit-

tenem Leberschaden mit einem erhöhten Zytopenierisiko gezeigt. [65, 131, 132, 133]. Vor allem für jüngere Patienten mit geringem Leberschaden und normalen, prätherapeutischen neutrophilen Granulozyten könnte das Neutropenierisiko daher deutlich geringer sein als das in den Studien beschriebene Risiko. Es ist jedoch auch zu bedenken, dass neutropene Ereignisse im hier vorliegenden Kollektiv zum Teil nicht registriert wurden, da die erste Kontrolle des Blutbildes erst in der vierten Woche nach Therapiebeginn gemacht wurde und nicht bei jedem Patienten ein Differentialblutbild abgenommen wurde.

In der Literatur wird ein häufigeres Auftreten von neutropenen Ereignissen unter Therapie mit pegyliertem Interferon im Vergleich mit Standard-Interferon beschrieben [65, 101, 104, 134]. Im hier vorliegenden Kollektiv traten neutropene Ereignisse unter Therapie mit Standard-Interferon und Ribavirin hingegen häufiger auf als unter Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Dies könnte auf die längere Therapiedauer im Kollektiv 1 zurückzuführen sein. Vergleicht man nur die Therapiewoche vier, so hatten 4% der Patienten im Kollektiv 1 und 11% der Patienten im Kollektiv 2 eine Neutropenie ( $p = 0,24$ ). Zudem traten Leukopenien häufiger unter Therapie mit pegyliertem Interferon als mit Standard-Interferon auf. Dieser Unterschied war signifikant und bestätigt die Ergebnisse von Cooper et al., Puoti et al., Torriani et al. und Peck-Radosavljevic et al.

Hämatologische Nebenwirkungen sind häufige Gründe, die Dosis der Interferontherapie zu reduzieren bzw. die Interferontherapie abubrechen [46, 47]. Für den Einsatz des Interferons zur Behandlung akuter Leukämien besteht ein erhöhtes Risiko bakterieller Infekte während neutropener Zustände [93, 94, 95]. Daher wird eine Reduktion der Interferondosis bei Absinken der neutrophilen Granulozyten unter  $0,75 \times 10^3/\mu\text{l}$  und ein Therapieabbruch bei Werten unter  $0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  empfohlen [92].

Es scheint jedoch, dass neutropene **Hepatitis**-Patienten unter Interferontherapie kein erhöhtes Risiko haben, einen Infekt zu erleiden. Soza et al. fanden 2002 in einer Studie, die 119 Patienten unter Standard-Interferon und Ribavirin einschloss, keine Assoziation zwischen dem Auftreten von Neutropenien und

Infektionen. Niedrige prätherapeutische Retikulozyten und niedriges Ferritin schienen jedoch mit dem Auftreten von Infektionen assoziiert [100]. Renou et al. konnten 2002 in einem Kollektiv von 14 Patienten unter Standard-Interferon und Ribavirin ebenfalls keine Assoziation zwischen Neutropenie und Infektionen nachweisen. Als mögliche Begründung hierfür wurde eine relative Lymphozytose bei Neutropenie vermutet [102]. Navarro et al. untersuchten 2005 209 Patienten und Antonini et al. 2008 319 Patienten mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Eine Studie von Cooper et al. im Jahr 2006 umfasste 192 Patienten, welche mit pegyliertem Interferon oder Standard-Interferon therapiert wurden [101, 103, 135]. In allen drei Studien fand sich keine Korrelation zwischen Neutropenie und Infektionen unter Interferontherapie bei HCV-Patienten. Antonini et al. berichteten von einem häufigeren Auftreten von Infektionen bei älteren Patienten. Als Ursache hierfür erwogen sie die geringere chemotaktische und phagozytische Makrophagenaktivität und die reduzierte Entzündungsreaktion bei älteren Menschen [136, 137]. Cooper et al. und Antonini et al. zeigten zudem kein erhöhtes Infektionsrisiko bei HIV-HCV-Koinfektion unter antiviraler Therapie mit Interferon [101, 103].

Puoti et al. berichteten 2004 in einer Studie an 255 Patienten unter Standard-Interferon bzw. pegyliertem Interferon von einer Assoziation zwischen Neutropenie und respiratorischen Infektionen. Zusätzlich fand sich ein erhöhtes Risiko für nicht-respiratorische Infektionen unter Therapie mit pegyliertem Interferon [104]. Dieses sei möglicherweise durch eine Akkumulation des Polyethylenglycols in fokalen Entzündungsherden und eine Abschwächung der phagozytären Aktivität erklärbar [138].

Chen et al. publizierten 2007 den Fall eines Patienten mit interstitieller Pneumonitis nach HCV-Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin und stellten die Frage, ob die Pegylierung des Interferons zu einer höheren pulmonalen Toxizität führe [139].

Webster et al. untersuchten 2006 vier Fälle von Entzündungen mit *Staphylococcus aureus* unter Interferontherapie für HCV-Patienten. Alle Patienten wur-

den mit pegyliertem Interferon behandelt [140]. Alle vier Patienten waren unter Therapie anämisch, drei hatten eine Thrombozytopenie, zwei eine Niereninsuffizienz, zwei eine Leberzirrhose und keiner eine Neutropenie. Weitere Fallbeispiele und Studien lassen ebenfalls eine erhöhte Infektionsrate bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren, wie Leberzirrhose, vermuten [131, 141, 142, 143, 144]. Iacobellis et al. fanden bei HCV-Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose unter Interferontherapie eine Assoziation von Infektionen mit verminderter Leberfunktion und mit niedrigen neutrophilen Granulozyten. Tekin et al. beschrieben 2008 die Fälle von zwei Patienten mit Leberzirrhose, Neutropenie und Infektion [145]. Cooper et al. und Soza et al. fanden jedoch keine Assoziation zwischen den Merkmalen Zirrhose und Infektion [100, 101].

Im hier dargestellten Kollektiv waren Patienten mit Leukopenie im Schnitt älter, häufiger weiblichen Geschlechts und seltener mit Hepatitis B, jedoch häufiger mit HIV infiziert als Patienten ohne Leukopenie. Zudem war vor Therapie die Viruslast höher, der Hämatokrit, das Hämoglobin, die Erythrozyten, die Leukozyten, die neutrophilen Granulozyten und die Lymphozyten hingegen niedriger (Tabelle 3.10). Es konnte kein signifikant häufigeres Auftreten von Infekten bei leukopenen Patienten nachgewiesen werden (Tabelle 3.11).

Neutropenien waren im hier untersuchten Patientenkollektiv meist milde (Tabelle 3.12). Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit Neutropenie und Patienten ohne Neutropenie unter Therapie für die prätherapeutischen Werte der neutrophilen Granulozyten, des BMI und der Lymphozyten (Tabelle 3.13). Soza et al. zeigten 2002 die Assoziation des Vorkommens einer Neutropenie mit der ethnischen Herkunft, sowie mit den prätherapeutischen Merkmalen Gewicht, Hämatokrit, Thrombozyten, Bilirubin, Eisensättigung und Lymphozyten. In der Studie von Soza et al. korrelierte niedriges Gewicht mit dem Auftreten einer Neutropenie [100]. Im Gegensatz dazu war der Mittelwert des BMI vor Therapie im hier beschriebenen Kollektiv für Patienten mit Neutropenie höher als für Patienten ohne Neutropenie. Betrachtet man die Effektivität der Therapie, bestand wie in der Studie von Soza et al. kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Neutropenie und solchen ohne Neutropenie (Ta-

belle 3.13) [100]. Die Therapiedauer war im hier vorliegenden Kollektiv für Patienten mit bzw. ohne Neutropenie signifikant unterschiedlich. Eine längere Therapiedauer schien das Auftreten einer Neutropenie zu begünstigen. Patienten mit Neutropenie zeigten häufig auch ein Absinken der Leukozyten, Lymphozyten und Thrombozyten (Tabelle 3.14). Hierfür ergab sich ein signifikanter Unterschied. Für die Erythrozyten traf dies nicht zu (Tabelle 3.13). Dies scheint darauf zurückzuführen, dass das Absinken der Leukozyten und Thrombozyten vor allem ein Effekt des Interferons ist, während das Absinken der Erythrozyten hauptsächlich durch Ribavirin verursacht wird [65, 66]. Eine relative Lymphozytose für Neutropenie-Patienten, wie Renou et al. sie vermuteten, trat im hier untersuchten Kollektiv nicht auf [102].

Signifikante Unterschiede fanden sich in der vorliegenden Arbeit für Patienten mit Lymphopenie gegenüber solchen ohne Lymphopenie hinsichtlich des Alters, den Lymphozyten vor Therapiebeginn sowie der Therapiedauer (Tabelle 3.16).

Nudo et al. zeigten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Zytopenien unter Interferontherapie bei älteren Patienten [131]. Kein signifikanter Unterschied bestand im hier analysierten Kollektiv hinsichtlich des Therapieerfolges (Tabelle 3.16). Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne Lymphopenie für das Auftreten einer Neutropenie oder einer Leukopenie, nicht jedoch für Infektionen unter Therapie (Tabelle 3.17).

Insgesamt scheinen vor allem eine lange Therapiedauer und eine niedrige Zellzahl vor Therapie das Risiko einer Neutropenie oder Lymphopenie zu erhöhen. Shiffman et al. zeigten, dass bei schnellem therapeutischen Ansprechen und geringer Viruslast vor Therapie eine verkürzte Therapiedauer ebenso gute Erfolgsaussichten liefert wie eine längere Therapiedauer [52]. Im Bezug auf das Auftreten von Neutropenie und Lymphopenie könnte daher gegebenenfalls eine kürzere Therapiedauer von deutlichem Vorteil sein.

53 Patienten (16%) im hier vorliegenden Kollektiv, 28 Patienten (18%) im Kollektiv 1 und 25 Patienten (15%) im Kollektiv 2, hatten eine Infektion unter Therapie. Es fand sich kein signifikanter Unterschied für das Auftreten von Infektio-



nen zwischen Patienten mit Standard-Interferon und Patienten mit pegyliertem Interferon. Das häufigere Auftreten von Infektionen bei pegyliertem Interferon, wie es Puoti et al. beschrieben, lag im hier dargestellten Kollektiv somit nicht vor [104]. Cooper et al. und Antonini et al. berichteten ebenfalls über keinen signifikanten Unterschied für das Auftreten von Infektionen zwischen Patienten unter Standard-Interferontherapie und Patienten unter pegyliertem Interferon. Antonini et al. fanden sogar einen Trend zu einem geringeren Infektionsrisiko für Patienten mit pegyliertem Interferon [101, 103]. Dieser Trend ist im hier vorliegenden Kollektiv nur bedingt nachvollziehbar. Zwar war der prozentuale Anteil von Infektionspatienten im Kollektiv 1 höher (18% versus 15%), jedoch war die Anzahl von Infektionen bezogen auf die Therapiedauer im Kollektiv 2 höher (0,84 Infektionen pro 100 Therapiewochen versus 0,54 Infektionen pro 100 Therapiewochen).

Am häufigsten kamen im hier vorliegenden Kollektiv banale, respiratorische Entzündungen und Entzündungen im Mundbereich vor (Tabelle 3.18). Entzündungen traten vor allem zu Beginn der Therapie auf (Abbildung 3.22). Ein etwas häufigeres Auftreten von Infektionen, jedoch ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Art der Infektionen und des Infektionszeitpunkts finden sich in den Studien von Cooper et al., Antonini et al., Puoti et al. und Soza et al. [100, 101, 103, 104]. Puoti et al. zeigten ein erhöhtes Auftreten respiratorischer Infekte bei Patienten mit Neutropenie [104]. Im hier vorliegenden Kollektiv traf dies nicht zu. Insgesamt kamen 13 respiratorische Infektionen vor, sieben im Kollektiv 1 und sechs im Kollektiv 2. Das Risiko, einen respiratorischen Infekt zu erleiden, betrug für Patienten mit Neutropenie wie auch für Patienten ohne Neutropenie 4%.

Es zeigten sich außerdem keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Infekt und Patienten ohne Infekt hinsichtlich der in Tabelle 3.19 dargestellten Merkmale. Die Chancen auf Therapieerfolg und die Therapiedauer waren für Patienten mit Infekt und Patienten ohne Infekt ähnlich. Antonini et al. beschrieben ein häufigeres Auftreten von Infektionen bei älteren Patienten. Antonini et al. und Cooper et al. vermuteten zudem kein höheres Infektionsrisiko für Patienten mit HIV-Koinfektion [101, 103]. Infekt-Patienten waren im hier vorlie-

genden Kollektiv im Schnitt etwas älter als Patienten ohne Infekt. HIV-positive Patienten erlitten zu 32% (6/19) mindestens einen Infekt unter der Behandlung mit Interferon. Im Vergleichskollektiv lag diese Zahl bei 15% (47/312). Dies ließe ein höheres Infektionsrisiko für HIV-Patienten vermuten. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,10$ ). Auch war umgekehrt der prozentuale Anteil HIV-positiver Patienten in der Gruppe der Infekt-Patienten größer als in der Gruppe der Patienten ohne Infekt. Der Unterschied war aber ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,09$ ).

Im hier dargestellten Kollektiv ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Neutropenien und Infektionen. Dies galt auch für Lymphopenien und Infektionen sowie für Leukopenien und Infektionen (Tabelle 3.11, Tabelle 3.14, Tabelle 3.17, Tabelle 3.20). Leukozyten, neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten zeigten einen ähnlichen Verlauf für Patienten mit Infekt wie für Patienten ohne Infekt (Abbildungen 3.23 – 3.25). Es wurden zudem Leukozyten, neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten für Infekt-Patienten zum Infektionszeitpunkt mit den Werten zu infektfreien Zeitpunkten und mit den Werten für Patienten ohne Infekt verglichen. Es zeigte sich ein schwach signifikanter Unterschied zwischen den Werten zu Infektionszeitpunkten und den Werten für Patienten ohne Infektion hinsichtlich des prozentualen Wertes der Lymphozyten bezogen auf den Wert vor Therapie. Beim Vergleich der absoluten Werte lag jedoch kein signifikanter Unterschied vor (Tabelle 3.21 - 3.26). Dies unterstützt somit teilweise die Vermutung von Renou et al., die das niedrige Infektionsrisiko für Neutropenie-Patienten auf eine relative Lymphozytose zurückführen. Im Falle eines Infekts würde diese Lymphozytose fehlen. Die Lymphozyten wären somit, bezogen auf den Wert vor Therapie, zum Infektionszeitpunkt erniedrigt [102].

Acht der 53 Infektionspatienten im hier vorliegenden Kollektiv hatten sowohl eine Neutropenie wie auch eine Lymphopenie unter Therapie. Neutropenie und Lymphopenie traten jedoch nur bei zwei Patienten zeitgleich mit dem Infektionsereignis auf. Das Risiko, bei zeitgleicher Neutropenie und Lymphopenie an einer Infektion zu erkranken, betrug somit 25% (2/8). Beide Patienten waren

männlich, 47 und 60 Jahre alt, an Genotyp 1b erkrankt, HIV-negativ, hatten einen niedrigen Grading- und Staging-Score und erreichten keine sustained Response. Sie erkrankten an einer Bronchitis und einer Otitis media. Eine deutliche Einschränkung der Leberfunktion, erhöhtes Alter oder eine zusätzliche HIV-Infektion, die als Begründungen für das zeitgleiche Auftreten von Neutropenie, Lymphopenie und Infektion hätten vermutet werden können, fanden sich nicht.

Insgesamt war im hier vorliegenden Kollektiv keine Korrelation zwischen Leukopenie, Neutropenie oder Lymphopenie mit Infektionen unter Therapie feststellbar. Ob ein relativer Lymphozytenmangel das Auftreten von Infektionen begünstigen könnte, kann nicht sicher beantwortet werden.

Eine Dosisreduktion der Interferontherapie, in dem Maße wie sie für den Einsatz bei hämatologischen Patienten angeraten wird, ist für die Anwendung bei Hepatitis-Patienten in Frage zu stellen. Eine größere Toleranz des Absinkens der Leukozyten ohne Dosisreduktion scheint somit möglich, wodurch die Erfolgsquote der Interferontherapie gesteigert werden könnte.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Behandlungsabläufe von Patienten mit chronischer Hepatitis C unter Therapie mit Standard-Interferon (Kollektiv 1) bzw. mit pegyliertem Interferon (Kollektiv 2) ausgewertet. Die meisten Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit Ribavirin. Es bestand Strukturgleichheit für die Kollektive hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI vor Therapie, Übertragungsweg der Hepatitis, Hepatitis B-Infektion, HAI-Grading-Score und HAI-Staging-Score. Ein signifikanter Unterschied bestand für das Merkmal HIV-Koinfektion.

Nach Therapiebeginn zeigte sich ein schnell einsetzendes serologisches und virologisches Ansprechen. Patienten unter Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin hatten die besten Chancen auf ein anhaltendes Therapieansprechen. Eine early virological Response war ein guter Prädiktor für das Erreichen einer sustained virological Response.

Die meisten Patienten berichteten über Nebenwirkungen unter Therapie. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Müdigkeit und Schmerzen, v.a. in Form von Kopfschmerzen. Diese kamen jeweils bei ca. 70% der Patienten vor.

Eine Anämie trat bei ca. 9% der Patienten auf. Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozyten sanken im Kollektiv 2 stärker ab als im Kollektiv 1. Unter Kombinationstherapie mit Ribavirin sank das Hämoglobin zudem mehr ab als unter Interferon-Monotherapie, was auf den hämolytischen Effekt des Ribavirins zurückzuführen ist.

Thrombozyten fielen unter Kombinationstherapie im Kollektiv 1 deutlich geringer ab als im Kollektiv 2, was durch einen stärkeren myelosuppressiven Effekt des pegylierten Interferons bedingt sein könnte. Im Kollektiv 1 sanken die Thrombozyten unter Monotherapie stärker ab als unter Kombinationstherapie.

Leukopenien traten häufiger unter Therapie mit pegyliertem Interferon auf. Insgesamt zeigte sich im hier analysierten Kollektiv ein geringes Risiko für eine

Neutropenie oder Lymphopenie. Vor allem ältere Patienten mit niedrigen neutrophilen Granulozyten bzw. Lymphozyten vor Therapie schienen ein erhöhtes Risiko für eine Neutropenie bzw. Lymphopenie zu haben. Das Therapieansprechen und die Therapiedauer waren für Patienten mit bzw. ohne Leukopenie, Neutropenie oder Lymphopenie ähnlich. Für Infektionen fand sich ebenfalls kein signifikant erhöhtes Risiko bei Patienten mit Leukopenie, Neutropenie oder Lymphopenie.

16% der Patienten im Gesamtkollektiv hatten eine Infektion unter Therapie. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Kollektiv 1 und 2 für Infektionen unter Therapie. Patienten mit bzw. ohne Infektion wurden hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht, BMI, Hepatitis B-Infektion, Hepatitis G/GB-Infektion und HIV-Infektion verglichen. Zudem wurden die prätherapeutischen Laborwerte Ferritin, Viruslast, Eisen, TSH, GPT, GOT, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten und Erythrozyten gegenübergestellt und Therapiedauer und Therapieansprechen für Patienten mit bzw. ohne Infektion erhoben. Für keines dieser Kriterien lag ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Infektion und Patienten ohne Infektion vor.

Die meisten Infektionen waren unkomplizierte, respiratorische Infektionen. Diese traten für Patienten mit Neutropenie und Patienten ohne Neutropenie gleich häufig auf. HIV-Patienten hatten ein höheres Infektionsrisiko. Jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Beim Vergleich des prozentualen Absinkens der Lymphozyten vom Ausgangswert zeigte sich ein schwach signifikanter Unterschied zwischen den Werten zu Infektionszeitpunkten und den Werten für Patienten ohne Infektion. Für die absoluten Werte war der Unterschied nicht signifikant. Für neutrophile Granulozyten und Leukozyten fanden sich keine Unterschiede zwischen den Werten für Infekt-Patienten zum Infektionszeitpunkt, den Werten zu infektfreien Zeitpunkten und den Werten für Patienten ohne Infektion.

Insgesamt fand sich im hier untersuchten Kollektiv keine Assoziation von Infektionen unter Interferontherapie mit Leukopenien oder Neutropenien. Ein Absinken der neutrophilen Granulozyten scheint daher in größerem Maße ohne Do-

sisreduktion tolerierbar zu sein als bisher empfohlen. Ein relativer Lymphozytenmangel könnte mit dem Auftreten von Infektionen assoziiert sein. Für den absoluten Lymphozytenmangel fand sich diese Assoziation jedoch nicht.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] WHO. Hepatitis C: Global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72:341-44
- [2] NIH Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002. (June 10-12, 2002). *Gastroenterology* 2002;123:2082-2099
- [3] EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, Paris, 26-28 February 1999, Consensus Statement. *Hepatology* 1999;30: 956-961
- [4] Robert Koch-Institut: Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2004. *Epid. Bull* 46: 421–436 (2004)
- [5] Juan I. Esteban, Silvia Sauleda, Josep Quer. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Hepatology* 48 (2008) 148-162
- [6] Schröter M, Zollner B, Schafer P, Reimer A, Muller M, Laufs R, et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol* 2002;40:1866–1888
- [7] Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S, Schmidt W, Ullrich J, Sbrijer I, Heyne R, Schober A, John C, Hey KH, Bokemeyer B, Kallinowski B, Möller B, Pape S, Gutmann M, Alshuth U, Niederau C. Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany - an analysis of 10 326 patients in hepatitis centres and outpatient units. *Gastroenterol.* 2008 Jan;46(1):34-44
- [8] Niu MT, Coleman PJ, Alter MJ Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and staff. *Am J Kidney Dis.* 1993;22:568–573
- [9] Dominitz JA, Boyko EJ, Koepsell TD, Heagerty PJ, Maynard C, Sporleder JL. et al. Elevated prevalence of hepatitis C infection in users of United States veteran medical centers. *Hepatology.* 2005;41(1):88–96

- [10] Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):5-19. Review
- [11] Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, Bonino F, Bradley DW, Brechot C, Brouwer JT, Chan SW, Chayama K, Chen DS, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology*. 1994 May;19(5):1321-4
- [12] Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov; 36 (5 Suppl 1):S35-46
- [13] Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*. 2003 Dec 20; 362(9401):2095-100
- [14] Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S65-73
- [15] Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, Soussy CJ, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700-1702
- [16] Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology*. 2002 May;122(6):1554-68
- [17] Françoise Lunel Fabiani, Stéphane Chevaliez, Jean-Michel Pawlotsky. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2007 May 7;13(17): 2461-2466
- [18] Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:54-60
- [19] Peter Simmonds, Jens Bukh, Christophe Combet, Gilbert Deléage, Nobuyuki Enomoto, Stephen Feinstone, Phillippe Halfon, Geneviève Inchauspé, Carla Kuiken, Geert Maertens, Masashi Mizokami, Donald G. Murphy, Hiroaki Okamoto, Jean-Michel Pawlotsky, François Penin, Erwin Sablon, Tadasu Shin-I, Lieven J. Stuyver, Heinz-Jürgen Thiel, Sergei Viazov, Amy J. Weiner



and Anders Widell. Consensus Proposals for a Unified System of Nomenclature of Hepatitis C Virus Genotypes *Hepatology* 2005; 42: 962-973

- [20] Sanai FM, Benmoussa A, Al-Hussaini H, Ashraf S, Alhafi O, Abdo AA, Alameri HF, Akbar HO, Bzeizi KI. Is serum alanine transaminase level a reliable marker of histological disease in chronic hepatitis C infection? *Liver Int.* 2008 Aug;28(7):1011-8. Epub 2008 Apr 1
- [21] Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology.* 2000 Jan;31(1):241-6
- [22] Ishak K et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 1995;22:696-99
- [23] Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1986 Dec 18;315(25):1575-8
- [24] Jay H. Hoofnagle, Leonard B. Seeff. Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C, *N Engl. J Med* 2006;355:2444-51
- [25] Pawlotsky JM. Current and future concepts in hepatitis C therapy. *Semin Liver Dis.* 2005;25:72-83
- [26] Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology.* 2002 May;35(5):1002-9
- [27] He Q, Flaherty J, Cheney CP, Tam RC, Koziel MK. Enhancement of hepatitis C virus-specific type 1 cytokine and T cell proliferative responses by ribavirin and levovirin (ICN17261) in vitro. *Hepatology* 2000;32:394A

- [28] Rigopoulou EI, Abbott WGH, Williams R, Lau JYN, Naoumov NV. Direct evidence for the immunomodulatory action of ribavirin on T-cell reactivity to hepatitis C virus (HCV). *Hepatology* 2000;32:374A
- [29] Crotty S, Maag D, Arnold JJ, Zhong W, Lau JY, Hong Z, Andino R, Cameron CE. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. *Nat Med* 2000; 6:1375-1379
- [30] Evaldo Stanislau Affonso der Araújo, Cláudia Courtoque, Antonio Alci Barone. Hepatitis C Treatment: Shorter a Better? *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2007;11(1):118-124
- [31] National Institute of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:Suppl 1:2-10
- [32] Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med.* 1997 Jan 30;336(5):347-56
- [33] Tine F, Magrin S, Craxi A, Pagliaro L. Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis: a meta-analysis of randomised clinical trials. *J Hepatol.* 1991;13:192-9
- [34] Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, Couzigou P, Payen JL, Sajus M, Costa JM. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. Multicenter Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Jun 1;332(22):1457-62 (Erratum in: *N Engl J Med* 1996 Apr 25;334(17):1143)
- [35] Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology.* 1996 Oct;24(4):778-89
- [36] McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998 Nov 19;339(21):1485-92

- [37] Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3 Suppl 1):83S-88S
- [38] The ALGOVIRC Project Group; Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology*. 2000 Jan;31(1):211-8
- [39] Interventional Therapy Group; Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *International Hepatitis N Engl J Med*. 1998 Nov 19;339(21):1493-9
- [40] International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT); Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1426-32
- [41] Brillanti S, Levantesi F, Masi L, Foli M, Bolondi L. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon nonresponsive chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 630-634
- [42] Teuber G, Pascu M, Berg T, Lafrenz M, Pausch J, Kullmann F, Ramadori G, Arnold R, Weidenbach H, Musch E, Junge U, Wiedmann KH, Herrmann E, Zankel M, Zeuzem S. Randomized, controlled trial with IFN-alpha combined with ribavirin with and without amantadine sulphate in nonresponders with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 39: 606-613
- [43] Mangia A, Leandro G, Helbling B, Renner EL, Tabone M, Sidoli L, Caronia S, Foster GR, Zeuzem S, Berg T, Di Marco V, Cino N, Andriulli A. Combination therapy with amantadine and interferon in naive patients with chronic hepati-

tis C: meta-analysis of individual patient data from six clinical trials. *J Hepatol* 2004; 40: 478-483

- [44] Berg T, Kronenberger B, Hinrichsen H, Gerlach T, Buggisch P, Herrmann E, Spengler U, Goeser T, Nasser S, Wursthorn K, Pape GR, Hopf U, Zeuzem S. Triple therapy with amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1359-67
- [45] Eike Steinmann, Thomas Whitfield, Stephanie Kallis, Raymond A. Dwek 2, Nicole Zitzmann, Thomas Pietschmann, Ralf Bartenschlager. Antiviral effects of amantadine and iminosugar derivatives against hepatitis C virus. *Hepatology*. 2007 Aug;46(2):330-8
- [46] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):958-65
- [47] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975-82
- [48] PEGASYS International Study Group, Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose *Ann. Intern Med*. 2004 Mar 2;140(5):346-55
- [49] Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, Stauber R, Bischof M, Bauer B, Datz C, Löschenberger K, Formann E, Stauer K, Steindl-Munda P; Austrian Hepatitis Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with

rapid virological response. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):451-8. Epub 2008 May 27

- [50] 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 pre-treatment viremia, *J Hepatology* 2006;44:97-103
- [51] Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon Alfa 2b and Ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *New Engl. Journal of Medicine* 2005;325:2609-17
- [52] Mitchell L. Shiffman, M.D., Fredy Suter, M.D., Bruce R. Bacon, M.D., David Nelson, M.D., Hugh Harley, M.B., B.S., Ricard Solá, M.D., Stephen D. Shafran, M.D., Karl Barange, M.D., Amy Lin, M.S., Ash Soman, M.B., B.S., Stefan Zeuzem, M.D., for the ACCELERATE Investigators. Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin for 16 or 24 Weeks in HCV Genotype 2 or 3. *New Engl. Journal of Medicine* 2007; 357:124-13
- [53] Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peg-interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(3):645-652
- [54] Gary L. Davis. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology*. Volume 36,S1,November 2002,S145-S151
- [55] Mark W. Russo, Michael W. Fried. Side Effects of Therapy for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:1711-1719
- [56] Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S237-44
- [57] Chang CH, Chen KY, Lai MY, Chan KA. Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anemia in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Sep;16(9):1623-32

- [58] Heathcote J., Main J. Treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat* 2005; 12: 223-235
- [59] Ward RP, Kugelmas M. Using pegylated interferon and ribavirin to treat patients with chronic hepatitis C. *Am Fam Physician*; 2005 Aug 15;72(4):655-62
- [60] Ferenci P, Shiffman ML, Fried MW, et al. Early prediction of response to 40 kDa peginterferon alfa-2a (Pegasys) plus ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C (CHC). *Hepatology* 2001;34:351A. abstract
- [61] Gaeta GB, Precone DF, Felaco FM, Bruno R, Spadaro A, Stornaiuolo G, Stanzone M, Ascione T, De Sena R, Campanone A, Filice G, Piccinino F. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in 'real world' patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Sep;16(9):1633-9
- [62] Dieterich DT, Spivak JL. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management. *Clin Infect Dis*; 2003 Aug 15;37(4):533-41
- [63] Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naïve patients. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl 1):67-75
- [64] Kris V. Kowdley, MD. Hematologic Side Effects of Interferon and Ribavirin Therapy. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S3-S8
- [65] Markus Peck-Radosavljevic, Martina Wichlas, Monika Homonicik-Kraml, Anna Kreil, Harald Hofer, Wolfgang Jessner, Alfred Gangl, Peter Ferenci. Rapid Suppression of Hematopoiesis by Standard or Pegylated Interferon- $\alpha$ . *Gastroenterology* 2002;123:141-151
- [66] De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, Noventa F, Stanzial AM, Solero P, Corrocher R. : Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):997-1004

- [67] Canonico PG, Kastello MD, Spears CT, Brown JR, Jackson EA, Jenkins DE. Effects of ribavirin on red blood cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1984 Jun 30;74(2):155-62
- [68] Van Vlierbergh H, Delanghe JR, De Vos M, Leroux-Roel G. Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. BASL Steering Committee; *J Hepatol.* 2001 Jun;34(6):911-6
- [69] Lin C-C, Philips L, Xu C et al. Pharmacokinetics and safety of viramidine, a prodrug of ribavirin, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 265–75
- [70] Lin C-C, Yeh L-T, Vitarella D et al. Viramidine, a prodrug of ribavirin, shows better liver-targeting properties and safety profiles than ribavirin in animals. *Antivir Chem Chemother* 2003; 14: 145–52
- [71] Gish R, Arora S, Nelson D et al; In: Abstracts of the Thirty-ninth Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Safety and efficacy of viramidine in combination with pegylated interferon alfa-2a for treatment of hepatitis C in therapy-naive patients. Berlin, Germany, 2004. Abstract 479, pp. 141–2. , Geneva, Switzerland
- [72] Kurschel E, Metz-Kurschel U, Niederle N, et al. Investigations on subclinical and clinical nephrotoxicity of interferon alpha-2B in patients with myeloproliferative syndroms. *Renal Failure.* 1991;13:87-93
- [73] Sacchi S, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Immune-mediated and unusual complications during interferon alfa therapy in chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol.* 1995;13:2401-2407
- [74] Tarumi T, Sawada K, Sato N, et al. Interferon-alpha induced apoptosis in human erythroid progenitors. *Exp Hematol.* 1995;23:1310-1318
- [75] Kato K, Kamezaki K, Shimoda K, et al. Intracellular signal transduction of interferon on the suppression of haematopoietic progenitor cell growth. *Br J Haematol.* 2003;123:528-535

- [76] Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-11
- [77] Homoncik M, Sieghart W, Formann E, Schmid M, Ferenci P, Gangl A, Jilma B, Peck-Radosavljevic M. Erythropoietin treatment is associated with more severe thrombocytopenia in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006 Oct;101(10):2275-82
- [78] Janus P. Ong, MD, and Zobair M. Younossi, MD, MPH, Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Anemia, neutropenia, and thrombocytopenia, *Cleveland clin J of medicine*, 2004 May, 71 Suppl 3:17-21
- [79] Glaspy JA. Hematopoietic management in oncology practice. Part 2. Erythropoietic factors. *Oncology (Huntingt)* 2003;17:1724.1739
- [80] Younossi ZM, Ong JP, Collantes R, et al. Darbepoetin alfa for ribavirin-induced anemia in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin: a preliminary analysis. *Gastroenterology* 2004;126 Suppl 2.Abstract
- [81] Younossi ZM, Nader FH, Bai C, Sjogren R, Ong JP, Collantes R, Sjogren M, Farmer D, Ramsey L, Terra K, Gujral H, Gurung C, Srishord M, Fang Y. A phase II dose finding study of darbepoetin alpha and filgrastim for the management of anaemia and neutropenia in chronic hepatitis C treatment. *J Viral Hepat.* 2008 May;15(5):370-8. Epub 2008 Jan 10
- [82] Rochelle S, Collantes, MD, MPH and Zobair M, Younossi, MD, MPH. The Use of Growth Factors to Manage the Hematologic Side Effects of PEG-Interferon Alfa and Ribavirin. *J Clin Gastroenterol* 2005 Jan;39:S9-S13
- [83] Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, Ferenci P, Peck-Radosavljevic M. Suppression of haematopoiesis during therapy of



chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut*. 2005 Jul;54(7):1014-20

- [84] Sagir A, Wettstein M, Heintges T, Haussinger D. Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha2b plus ribavirin in hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2002;47:562-3
- [85] Christodoulou D, Christou L, Zervou E, Katsanos K, Kitsanou M, Tsianos EV. Antiplatelet antibodies in patients with chronic viral hepatitis receiving interferon-alpha. *Hepatogastroenterology*. 2007 Sep;54(78):1761-5
- [86] Yamane A, Nakamura T, Suzuki H, Ito M, Ohnishi Y, Ikeda Y, Miyakawa Y. Interferon-alpha 2b-induced thrombocytopenia is caused by inhibition of platelet production but not proliferation and endomitosis in human megakaryocytes. *Blood*. 2008 Aug 1;112(3):542-50. Epub 2008 Jun 3
- [87] Wang Q, Miyakawa Y, Fox N, Kaushansky K. Interferon-alpha directly represses megakaryopoiesis by inhibiting thrombopoietin-induced signaling through induction of SOCS-1. *Blood*; 2000 Sep 15;96(6):2093-2099
- [88] Rustgi VK, Lee P, Finnegan S, Ershler W. Safety and efficacy of recombinant human IL-11 (oprelvekin) in combination with interferon/ribavirin in hepatitis C patients with thrombocytopenia. *Hepatology* 2002;36(4 PT 2):361A. Abstract
- [89] Dieterich DT, Wasserman R, Bräu N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, Sulkowski MS. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol*. 2003 Nov;98(11):2491-9
- [90] McHutchison JG, Manns MP, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069
- [91] Raptopoulou M, Tsantoulas D, Vafiadi I, et al. The effect of adherence to therapy on sustained response in daily or three times a week interferon al-

pha-2b plus ribavirin treatment of naïve and nonresponder chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2005;12:91-95

- [92] Schering. Dosage and administration. <http://www.spfiles.com/peg-intron.pdf>, Stand März 2009
- [93] Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl D):65-80
- [94] Viscoli C. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl 4):82-87
- [95] Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern med* 1966;64:328-340
- [96] Shiffman ML, Hofmann CM, Luketic VA, Sanyal AJ. Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor alone or in combination with interferon-alpha-2b for treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1998 Mar;28(3):382-9
- [97] Carreno V, Martin J, Pardo M, Brotons A, Anchia P, Navas S, Fernandez M, et al. Randomized controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulation factor for the treatment of chronic hepatitis c. *Cytokine* 2000;12:165-170
- [98] Fukuda A, Kobayashi H, Teramura K, Yoshimoto S, Ohsawa N. Effects of interferon-alpha on peripheral neutrophil counts and serum granulocyte colony-stimulation factor levels in chronic hepatitis C patients. *Cytokines Cell Mol Ther* 2000;12:165-170
- [99] Van Thiel DH, Faruki H, Friedlander L, Fagiuoli S, Caraceni P, Molloy PJ, Kania RJ, Wright HI. Combination treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatogastroenterology.* 1995 Nov-Dec;42(6):907-12

- [100]Alejandro Soza, James E. Everhart, Marc G. Ghany, Edward Doo, Theo Heller, Kittichai Promrat, Yoon Park, T. Jake Liang, Jay H. Hoofnagle. Neutropenia During Combination Therapy of Interferon Alfa and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1273-1279
- [101]Curtis L. Cooper, Saif Al-Bedwawi, Craig Lee, Gary Garber. Rate of Infectious Complications during Interferon-Based Therapy for Hepatitis C is not related to Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 2006;42:1674-8
- [102]Renou C, Harafa A, Bouabdallah R, Dematte. Severe neutropenia and post-hepatitis C cirrhosis treatment: is interferon dose adaptation at once necessary? *Am J Gastroenterol.* 2002 May;97(5):1260-3
- [103]Antonini MG, Babudieri S, Maida I, Baiguera C, Zanini B, Fenu L, Dettori G, Manno D, Mura MS, Carosi G, Puoti M. Incidence of neutropenia and infections during combination treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin. *Infection* 2008 Jun;36(3):250-5. Epub 2008 May 3
- [104]Puoti M, Babudieri S, Rezza G, Viale P, Antonini MG, maida I, Rossi S, Zanini B, Putzolu V, Fenu L, Baiguera C, Sassu S, Carosi G, Mura MS. Use of pegylated interferons is associated with an increased incidence of infections during combination treatment of chronic hepatitis C: a side effect of pegylation? *Anivir Ther.* 2004 Aug;9(4):627-30
- [105]Schwartzberg LS. Neutropenia: etiology and pathogenesis. *Clin Cornerstone.* 2006;8 Suppl 5:5-11
- [106]Cancer Therapy Evaluation Program DCTD, NCI, NIH, DHHS. Common Toxicity Criteria, Version 2.0, March 1998, Publish Date: April 30, 1999
- [107]Hopf U, Niederau C, Kleber G, Fleig WE. Behandlung der chronischen Virushepatitis B/D und der akuten und chronischen Virushepatitis C. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 1997;35:971-986

- [108] Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1457-62. [Erratum, *N Engl J Med* 1996;334:1143]
- [109] Lin R, Roach E, Zimmerman M, Strasser S, Farrell GC. Interferon alfa-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates: results of the first multicentre Australian trial. *J Hepatol* 1995;23:487-96
- [110] Danial E. Baker, PharmD, FASCP, FASHP. Pegylated Interferons;; *Rev Gastroenterol Disord*. 2001;1(2):87-99
- [111] The ALGOVIRC Project Group; Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology*. 2000 Jan;31(1):211-8
- [112] Gheorghe L, Iacob S, Sporea I, Grigorescu M, Sirli R, Damian D, Gheorghe C, Iacob R. Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patients treated with weight-based dosing regimen of PegIFN alpha-2b ribavirin in real-life healthcare setting. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007 Mar;16(1):23-9
- [113] Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, Gianfranco E, Vrolijk JM, Esteban JI, Hezode C, Lagging M, Negro F, Soulier A, Verheij-Hart E, Hansen B, Tal R, Ferrari C, Schalm SW, Neumann AU; DITTO-HCV Study Group. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2005 Aug;43(2):250-7
- [114] Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*. 2004 Dec;127(6):1724-32

- [115] Peter Ferenci, Michael W. Fried, Mitchell L. Shiffman, Coleman I. Smith, George Marinos, Fernando L. Gonçales, Dieter Häussinger, Moises Diago, Giampero Carosi, Daniel Dhumeaux, Antonio Craxi, Monique Chaneac, K. Rajender Reddy. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *Journal of Hepatology* September 2005 (Vol. 43, Issue 3, Pages 425-433)
- [116] Fried MW, Hadziyannis SJ. Treatment of chronic Hepatitis C Infection with Peginterferons plus Ribavirin. *Seminars in liver disease*/Volume 24, Supplement 2, 2004: 47-54
- [117] Mauel Ramos-Casal, MD, PhD, Mario García-Carrasco, MD, PhD, Francisco López-Medrano, MD, Olga Trejo, MD, Xavier Forns, MD PhD, Armando López-Guillermo, MD, PhD, Carles Muñoz, MD, Miguel Ingelmo, MD, PhD, Josp Font, MD, PhD. Severe autoimmune Cytopenias in Treatment-Naive Hepatitis C Virus Infections, Clinical Description of 35 Cases. *Medicine*, Volume 82, Number 2, March 2003
- [118] Sulkowski MA, Wasserman R, Brooks L, et al. Changes in hemoglobin during therapy with interferon ALKA-2S plus ribavirin in IFN-naive and experienced patients. *Hepatology* 2000;32(Suppl):368A
- [119] Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, et al. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral. Hepatol.* 2004;11:243-250
- [120] Shrestha R, McKinley C, Bilir BM, Everson GT. Possible idiopathic thrombocytopenic purpura associated with natural alpha interferon therapy for chronic hepatitis C infection. *AM J Gastroenterol* 1995;90:1146-47
- [121] Lopez Morante AJ, Sáez-Royuela F, Casanova Valero F, Yuguero del Moral L, Martín Lorente JL, Ojeda Giménez C. Immune thrombocytopenia after alpha interferon therapy in a patient with chronic hepatitis C. *AM J Gastroenterol* 1992;87:809-810

- [122] Hoofnagle JH. Thrombozytopenia during interferon alfa therapy. JAMA 1991 Aug 14; 266(6):849
- [123] Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, Nyberg LM, McHutchison J, Viernes E. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. AM J Gastroenterol. 2002 Aug;97(8): 2040-5
- [124] Lengfelder E, Berger U, Hehlmann T. Interferon alpha in the treatment of polycythemia vera. Ann Hematol 2000;79:103-109
- [125] Ganser A, Carlo-Stella C, Greher J, et al. Effect of recombinant interferons alpha and gamma on human bone marrow-derived megakaryocytic progenitor cells. Blood 1987;70:1173-9
- [126] Peck-Radosavljevic M, Kreil A, Hofer H, et al. Increased thrombopoietin and erythropoietin serum levels and recovery of platelet counts during IFN-ribavirin combination therapy. Hepatology 1999;30:261A
- [127] Broudy VC, Lin NL, Kaushansky K. Thrombopoietin (c-mpl ligand) acts synergistically with erythropoietin, stem cell factor, and interleukin-11 to enhance murine megakaryocyte colony growth and increases megakaryocyte ploidy in vitro. Blood 1995;85:1719-26
- [128] Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. Blood 2000;95:2983-9
- [129] Homoncik M, Ferlitsch A, Ferenci P, Formann E, Jilma B, Gangl A, Panzer S, Peck-Radosavljevic M. Short- and long-term effects of therapy with interferon-alpha and pegylated interferon-alpha/ribavirin on platelet plug formation and von Willebrand factor release in patients with chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Jan 1;21(1):49-55
- [130] Wong S, Kaita K, Gauthier T, Jones S, Minuk GY. A comparative trial of recombinant interferon alpha 2a versus alpha 2b on myelosuppression in healthy adult volunteers. Hepatogastroenterology 1996;43:301-305

- [131] Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N, Deschênes M. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Can J Gastroenterol*. 2006 Sep;20(9):589-92
- [132] Taya N, Torimoto Y, Shindo M, Hirai K, Hasebe C, Kohgo Y. Fas-mediated apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients with hepatitis C. *Br J Haematol*. 2000 Jul;110(1):89-97
- [133] Kusaba N, Kumashiro R, Ogata H, Sata M, Tanikawa K. In vitro study of neutrophil apoptosis in liver cirrhosis. *Intern. Med* 1998;37:11-17
- [134] Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Pässe S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. *N Engl J Med* 2004 July; 351:438
- [135] Juarez-Navarro A, Vera-de-Leon L, Navarro JM, Chirino-Sprung R, Diaz-Hernandez M, Casillas-Davila L, Dehesa-Violante M. Incidence and severity of infections according to the development of neutropenia during combined therapy with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin in chronic hepatitis C infection. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005 Jun;27(5):317-322.
- [136] Dale DC, Guerry IV D, Wewerka JR, et al. Chronic neutropenia. *Medicine (Baltimore)* 1979;58:128-144
- [137] Fulop T, Labri A, Douziech N, Fortin C, Guerard KP, Lesur O, Khalil A, Dupuis G. Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging. *Aging Cell* 2004;3:217-226
- [138] Laverman P, Dams ET, Storm G, Hafmans TG, Croes HJ, Oyen WJ, Corstens FH & Boerman OC. Microscopic localization of PEG-liposomes in a rat model of focal infection *Journal of Control Release* 2001;75:347-355

- [139]Chen YC, Lu SN, Lin MC. Interstitial pneumonitis after combination therapy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *Chang Gung Med J.* 2007 Jan-Feb;30(1):92-7
- [140]Webster D, Ahmed R, Tandon P, Chui L, McDonald RR, Obariany A, Antonishyn N, Doucette K. Staphylococcus aureus bacteremia in patients receiving pegylated interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *J Viral Hepat.* 2007 Aug;14(8):564-9
- [141]Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: A controlled study. *J Hepatol* 2007;46:206–212
- [142]Yang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Dai CY, Huang JF, Lin ZY, Chen SC, Wang LY, Chuang WL, Yu ML. Bacterial infection and neutropenia during peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C with and without baseline neutropenia in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 May 1;29(9):1000-1010
- [143]Miquel Navasa, Xavier Forns\*Liver Unit, Hospital Clinic, Institut de Malalties Digestives, IDIBAPS, Barcelona, Spain. Antiviral therapy in HCV decompensated cirrhosis: To treat or not to treat? *Journal of Hepatology* 46 (2007) 185–188
- [144]Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005;42:255-262
- [145]Tekin F, Gunsar F, Karasu Z, Akarca U, Ersoz G. Safety, tolerability, and efficacy of pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin in HCV-related decompensated cirrhotics. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1081-1085



## **Danksagung**

Nach der Zeit des Schreibens möchte ich mich bei denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein großer Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. H. Klinker für die sehr gute und freundliche Betreuung während des Sammelns und Auswerten der Daten und für die Hilfe und konstruktive Kritik beim Schreiben.

Ebenfalls möchte ich Herrn Prof. Dr. med. R. Bargou für die Übernahme des Korreferates danken.

Herrn A. Spahn vom Rechenzentrum der Universität Würzburg danke ich für die statistische Betreuung und Auswertung meiner Daten.

Bei Frau A. Klöppelt vom MVZ Dr. Ober – Dr. Scharrer in Fürth möchte ich mich bedanken, dass sie mir seitdem ich berufstätig bin immer wieder kurzfristig freie Tage zum Schreiben und Überarbeiten der Doktorarbeit ermöglicht hat.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meiner Familie, vor allem bei meinem Bruder Matthias, für die Unterstützung in allen Phasen der Arbeit. Ein großer Dank auch an meinen Freundeskreis, insbesondere Gisela, Anja, Katja und Julia, für die vielen guten Tipps und fürs Korrekturlesen.

Ebenfalls geht ein besonderer Dank an meinen Freund Severin für seine Geduld, Unterstützung und große Hilfe beim Schreiben.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Michaela Erika Düll

Anschrift:

Geburtsdatum: 21. November 1980

Geburtsort: Ochsenfurt

Familienstand:

Staatsangehörigkeit: deutsch

Konfession: evangelisch

### Berufliche Tätigkeit:

Seit Oktober 2007 Assistenzärztin im Bereich der Augenheilkunde im augenärztlichen medizinischen Versorgungszentrum Dr. Ober – Dr. Scharrer, Fürth

### Studium:

Juni 2007: Ärztliche Prüfung (Universität Würzburg)

Feb 2006- Jan 2007: Praktisches Jahr in den Abteilungen Chirurgie (Universitätsklinik Sevilla, Spanien), Innere Medizin (Station Volhard und Station Schottmüller, Universitätsklinik Würzburg), Augenheilkunde (Universitätsklinik Würzburg)

April 2003- Feb 2006: klinische Ausbildungssemester (Universität Würzburg)

März 2003: Ärztliche Vorprüfung (Universität Würzburg)

April 2001- März 2003: vorklinische Ausbildungssemester (Universität Würzburg)

### **Schulische Ausbildung**

Sep 1991 - Juni 2000: Gymnasium Marktbreit, allgemeine Hochschulreife

Sep 1987 - Juli 1991: Grundschule Martinsheim

---

Michaela Düll