

Aus der Medizinischen Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. K. Wilms

**Viruslastorientierte Interferon-a-2a-Therapie der  
chronischen Hepatitis C-Infektion  
in Kombination mit Ribavirin und Amantadin**

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

vorgelegt von  
Christoph Lingenauber  
aus Senden

Würzburg, Dezember 2003

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Klinker

Korreferent: Prof. Dr. med. M. Scheurlen

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 16.07.2004

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS		Seite
1	EINLEITUNG	1
2	ABKÜRZUNGEN	7
3	PATIENTEN UND METHODEN	9
3.1	Patientenauswahl	9
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	9
3.1.2	Behandlungsgruppen	10
3.2	Behandlung	10
3.2.1	Kollektiv 1 (zweifach-behandelte Patienten)	10
3.2.2	Kollektiv 2 (dreifach-behandelte Patienten)	11
3.3	Untersuchungen während der Therapie- und Kontrollphase	11
3.4	Bewertung der Wirksamkeit	13
3.5	Bewertung der Verträglichkeit	14
3.6	Ethik und Patientenaufklärung	14
3.7	Statistische Auswertung	15
4	ERGEBNISSE	16
4.1	Basischarakteristika der Patienten	16
4.1.1	Alter, Geschlecht und Gewicht	16
4.1.2	Begleitkrankheiten und –therapien	17
4.1.3	Infektionsweg	19
4.1.4	Lebersonographie	20
4.1.5	Leberhistologie	20
4.1.6	GPT-Werte bei Therapiebeginn	23
4.1.7	Symptome bei Therapiebeginn	25
4.1.8	Viruslast bei Therapiebeginn	26
4.1.9	Genotyp	27
4.1.10	Vortherapien und deren Ansprechen	28

4.2	Wirksamkeit	29
4.2.1	Virologisches Ansprechen	29
4.2.2	Virologisches Ansprechen im zeitlichen Verlauf	30
4.2.3	Therapieerfolg und Alter / Geschlecht	32
4.2.4	Therapieerfolg und Lebersonographie	34
4.2.5	Therapieerfolg und Leberhistologie	35
4.2.6	Verlauf der Transaminasen nach Therapieerfolg	37
4.2.7	Therapieerfolg und Viruslast bei Therapiebeginn	39
4.2.8	Therapieerfolg und Genotyp	41
4.2.9	Therapieerfolg und Vortherapie	42
4.3	Verträglichkeit	45
4.3.1	Nebenwirkungen der Therapien	45
4.3.2	Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen	46
4.3.3	Verlauf der hämatologischen Parameter	47
4.3.4	Gewichtsverlauf	49
5	DISKUSSION	50
6	ZUSAMMENFASSUNG	63
7	LITERATUR	65
8	ANHANG	86

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

## 1 Einleitung

Im Jahr 1989 wurde das Hepatitis-C-Virus (HCV) isoliert und vollständig kloniert. Seither gilt es als häufigster Verursacher der chronischen Non-A-Non-B-Hepatitis (1).

Weltweit sind schätzungsweise über 170 Millionen Menschen mit dem HCV-Virus infiziert (2, 3). In Deutschland wird die Prävalenz der HCV-Infektion in Blutspenderkollektiven mit 0,4 bis 0,7 % angenommen. Bei einer Chronifizierungsrate von 50 bis 85 % muss daher mit 500.000 bis 700.000 chronischen Hepatitis-C-Trägern gerechnet werden (4-6).

Die Primärinfektion mit HCV verläuft in zirka 75 Prozent der Fälle inapparent und die Mehrzahl der Infizierten gelangen erst nach Jahren im Stadium der chronischen Hepatitis C in ärztliche Behandlung. Klinische Symptome sind häufig mild und unspezifisch und treten oft nur intermittierend auf.

Biochemisch charakteristisch sind fluktuierende Transaminasenerhöhungen im chronischen Verlauf. Langfristig entwickeln etwa 20 bis 30 % der Patienten mit chronischer Hepatitis C eine Leberzirrhose (7-9).

Hepatozelluläre Karzinome (HCC) auf dem Boden einer HCV-assoziierten Leberzirrhose entstehen mit einer Inzidenz von 3 bis 6 % pro Jahr (10). Insbesondere für den HCV-Genotyp 1b ist das Risiko, an einem HCC zu erkranken, erhöht (11). Die Inzidenz des HCCs ist seit 1990 gestiegen (12). Die Hepatitis-C bedingte Leberzirrhose und das HCC sind mittlerweile die häufigste Indikation für die Lebertransplantation (13, 14).

Primäres Ziel der Therapie der Hepatitis-C-Virusinfektion ist die Viruselimination (antivirale Therapie). Weitere Therapieziele sind die Verhinderung von Fibrose und Zirrhose (antifibrotische Therapie) sowie die Senkung der HCC-Inzidenz (HCC-Prophylaxe). Wichtigstes Ziel der Hepatitis-C-Therapie ist letztlich die Senkung der HCV-bedingten Mortalität.

Da derzeit noch keine Impfung existiert, muss die Krankheit durch konsequente Prävention unter Kenntnis der Übertragungswege bekämpft werden.

Seit Anfang der 90er Jahre steht mit **Interferon-a** eine kausale Therapie der chronischen Virushepatitiden B und C zur Verfügung.

Neben der antiproliferativen/zytotoxischen Aktivität des Interferon-a sind bei der Hepatitis-C-Virusinfektion die direkte antivirale Wirkung im Sinne einer Replikationshemmung des Hepatitis-C-Virus und immunmodulatorische Effekte von Bedeutung. Eine wichtige Rolle bei der antiviralen Interferonwirkung spielt die Degradation der viralen RNA durch Aktivierung der 2',5'-Oligoadenylatsynthetase und die Hemmung der viralen Proteintranslation durch Aktivierung einer RNA-Proteinkinase (15, 16).

Die immunologische Wirkung des Interferon-a erfolgt über eine Modulation der Zytokinexpression, die zu einer Aktivierung von NK-Zellen, Makrophagen, einer Verstärkung der MHC Genexpression, sowie zu einer Stimulierung der TH1-Zellantwort und Suppression der TH2-Zellantwort führt (17, 18).

Bei einer primären Ansprechrate der Interferon-a-Monotherapie in der Behandlung der chronischen Hepatitis C von 50 bis 60 % ist eine hohe Rückfallrate von bis zu 50 % problematisch, so dass im Endeffekt etwa 25 bis 30 % der Patienten dauerhaft von der Therapie profitieren (19-23).

Durch Änderung der initial vorgeschlagenen Dosierung sowie der Therapiedauer wurde in klinischen Studien versucht, die Rate der Dauerheilungen (sustained response) zu erhöhen (20, 24-28).

Bislang bekannte prädiktive Faktoren für eine Remission der C-Hepatitis sind neben der Höhe der GPT, dem Alter und Geschlecht des Patienten der histologische Befund einer Zirrhose, der HCV-Genotyp und die Höhe der HCV-Viruslast (29, 30).

Anhand von Sequenzvergleichen kann das HCV in verschiedene Genotypen (1 bis 6) sowie eine große Zahl von Subtypen (1a, 1b, 2a, 2b, 2c, etc.) eingeteilt werden (31, 32).

Die Genotypen haben nach überwiegender Einschätzung kaum Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung, zeigen jedoch Unterschiede bezüglich der Sensitivität auf Interferon-a (32, 33).

Beim HCV-Genotyp 1 findet sich eine höhere Viruslast als bei anderen Genotypen (34). Mit der Höhe der HCV-RNA im Serum nimmt die Anzahl von Subtypen und Quasispezies des Hepatitis-C-Virus zu, was als mögliche Ursache für die verminderte Wirksamkeit von Interferon diskutiert wird (35, 36).

Zum Zeitpunkt der Erarbeitung des Protokolls für diese Studie, Ende des Jahres 1998, war die Standardtherapie die Dosierung mit dreimal 5-6 Mio IE Interferon-a wöchentlich für zunächst drei Monate, wobei nach einem Verschwinden des HCV aus dem Serum die Dosis auf dreimal drei Mio IE wöchentlich reduziert werden konnte und über eine Gesamtdauer von 12 Monaten fortgesetzt wurde. In Abhängigkeit von der kumulativ verabreichten Interferon-Dosis schwankte die Rate des kompletten Ansprechens zwischen 10 und 50 % (37, 38).

**Ribavirin** (1-β-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamid) ist ein Guanosinanalogon, das von eukaryotischen Zellen rasch aufgenommen wird und nach intrazellulärer Phosphorylierung eine virostatistische Aktivität gegen eine Vielzahl von DNA- und RNA-Viren aufweist (39).

In pharmakokinetischen Studien zeigte sich am Menschen, dass Ribavirin unvollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird und eine Bioverfügbarkeit von 44,6 % hat. Es kumuliert in den Erythrozyten und erreicht nach 2 bis 4 Wochen ein Fließgleichgewicht mit einem Konzentrationsverhältnis von Erythrozyt zu Plasma von 60:1. Ein Drittel des Medikamentes wird renal eliminiert (40, 41).

Als Wirkmechanismen werden eine Hemmung der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase mit konsekutivem intrazellulären Mangel an Guanosinnukleotiden, eine Hemmung der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase und des für die Proteinsynthese erforderlichen Cappings der mRNA sowie immunmodulatorische Wirkungen diskutiert (42-44).

Indikationen umfassen das respiratorische Syncytialvirus (RSV), Hanta- und Lassaviren (42, 45).

Eine Ribavirin-Monotherapie bei chronischer Hepatitis C führte in drei kontrollierten Studien bei einem Drittel der Patienten zu einer Normalisierung der Transaminasen ohne Viruselimination (43, 46, 47).

In-vitro-Studien lassen auf eine additive oder synergistische antivirale Wirkung von Ribavirin in Kombination mit Interferon auf die Virusreplikation schließen (48).



In einer ersten Pilotstudie zeigte sich 1994 eine mögliche Überlegenheit der Kombinationstherapie Interferon-a und Ribavirin gegenüber einer Interferon-a-Monotherapie (49). Bei Patienten, die auf eine vorhergehende Interferontherapie nicht angesprochen hatten (Non-Responder), oder Patienten, die im Verlauf nach einer primär erfolgreichen Interferontherapie wieder HCV-RNA positiv wurden (Relapser), konnte hierbei durch die Kombination von Interferon mit Ribavirin in 40 % eine anhaltende Normalisierung der Transaminasen und ein Verschwinden der HCV-RNA aus dem Serum festgestellt werden.

Besonders effektiv mit einer Steigerung der Ansprechraten von 4 auf 50 % hat sich in weiteren Studien eine erneute Behandlung von Relapse-Patienten erwiesen (43, 46, 50-52).

In einer Literaturanalyse von 23 Publikationen waren von 555 Patienten mit einer primären Non-Response auf Interferon unter der Kombination Interferon plus Ribavirin 34 % am Ende der Therapie HCV-RNA negativ, allerdings zeigten nur 7,4 % mindestens 6 Monate nach der Therapie ein komplettes Ansprechen (53).

**Amantadin** ist ein atypisches trizyklisches Amin, das in der Behandlung des Morbus Parkinson sowie der Influenza A-Prophylaxe Anwendung findet (54, 55). Es besitzt eine antivirale Aktivität gegen Toga-, Myxo-, Arena-, Flavi- und Corona-Viren (56-60).

Der molekulare Mechanismus ist nicht vollständig verstanden, beinhaltet jedoch wahrscheinlich eine Hemmung des viralen Uncouplings und Buddings und damit der Replikation durch eine Interaktion mit dem viralen M2-Protein (61, 62).

Amantadin interagiert sowohl mit Interferon-a als auch mit Ribavirin mit einem additiven oder synergistischen Effekt (63, 64).

Die antiviralen Fähigkeiten des Amantadins führten zu klinischen Studien, um die potentielle therapeutische Rolle von Amantadin alleine oder in Kombination mit Interferon-a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C zu evaluieren. Durch eine Amantadin-Monotherapie mit 200 mg täglich konnte in einer kleinen Pilotstudie bei 22 Patienten nach erfolgloser Interferontherapie ein bleibendes virologisches Ansprechen in 18 % erzielt werden (65).

In einer späteren Untersuchung jedoch wurde bei allen 18 Patienten, die nach erfolgloser Interferontherapie ebenfalls nur mit Amantadin behandelt wurden, HCV-RNA auch zu Therapieende nachgewiesen (66).

Auch in weiteren Studien konnte bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Interferon-Therapie oder nach einer Lebertransplantation durch eine Monotherapie mit Amantadin kein Einfluss auf die Hepatitis-C-Viruslast nachgewiesen werden (67-70).

Bei der Behandlung von 14 Interferon Non-Respondern mit Interferon a + Ribavirin war bei 4 Patienten die HCV-RNA 6 Monate nach Therapieende negativ, dagegen bei keinem von 9 Patienten unter Interferon a + Amantadin (71).

Unter einer Dreifachtherapie mit Interferon a + Ribavirin + Amantadin konnte bei 7 von 10 Interferon Non-Respondern ein virologisches Ansprechen am Ende der Therapie im Gegensatz zu 2 von 10 Patienten unter der Kombination Interferon a + Ribavirin gefunden werden. 6 Monate nach Therapieende war noch bei 3 Patienten unter Dreifachtherapie der Virusnachweis negativ (72).

Es stellte sich daher die Frage, ob möglicherweise die Dreifachkombination eine Therapieoption sein könnte für Patienten, die auf eine Therapie mit Interferon a nicht angesprochen haben (Non-Response) oder nach initialem Ansprechen wieder HCV-RNA-positiv wurden (Relapse). Zudem wäre es möglich, dass die Dreifachkombination eine Therapieoption bei Patienten darstellt, die mit Ribavirin plus Interferon vorbehandelt wurden und nicht auf die Kombinationstherapie angesprochen haben (Kombinations-Non-Response) oder nach Therapieende wieder HCV-RNA-positiv wurden (Kombinations-Relapse).

In der hier vorgestellten Studie sollte zum einen das Ansprechen auf eine Therapie mit Ribavirin plus Interferon-a untersucht werden. Zum anderen sollte bei Patienten, die bereits eine Therapie erhalten (Interferon alleine bzw. Interferon in Kombination mit Ribavirin) und kein bleibendes Ansprechen gezeigt hatten, die Effektivität und Verträglichkeit einer Dreifachkombination mit Interferon-a plus Ribavirin plus Amantadin untersucht werden.

Ziel der hier vorgestellten Studie war die Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer initialen kombinierten Interferon-a-2a/Ribavirin-Behandlung bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion (Kollektiv 1).

Bei mit Interferon oder Interferon in der Kombination mit Ribavirin vorbehandelten Patienten, die einen Non-Response oder Relapse gezeigt haben (Kollektiv 2), wurde die Effektivität und Verträglichkeit einer Dreifach-Therapie mit Interferon-a-2a plus Ribavirin plus Amantadin untersucht.

Insbesondere wurde der Einfluss prätherapeutischer Faktoren auf das spätere Therapieansprechen in beiden Kollektiven, der Verlauf virologischer und biochemischer Marker während und nach der Therapie sowie die Verträglichkeit der Therapieschemata untersucht.

## 2 Abkürzungen

AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-HBc	Antikörper gegen Hepatitis B-Core-Antigen
Anti-HCV	Antikörper gegen Hepatitis C-Virus
BT	Break-through
CDT	Carboxyl-defizientes Transferrin
Fe	Serum-Eisen (Normbereich 59-158 µg/dl)
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase (Normbereich bis 28 U/l)
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase (Normbereich bis 3 U/l)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Normbereich bis 18 U/l)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Normbereich bis 22 U/l)
HAI	Hepatitis activity index
Hb	Hämoglobin
HBs-Antigen	Hepatitis B-Surface-Antigen
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HHV	Humanes Herpes-Virus
HIV	Human Immunodeficiency-Virus
IE	Internationale Einheiten
IFN	Interferon
IVDA	intravenöser Drogenabusus
LDH	Laktat-Dehydrogenase (Normbereich 120-240 U/l)
LKM	Liver-Kidney-Mikrosomen
MHC	Major Histocompatibility Complex
Mio	Millionen
NR	Non-Response
PCR	Polymerasekettenreaktion
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RIA	Radio-Immunoassay
Riba	Ribavirin
RL	Relapse

RNA	Ribonukleinsäure
SMA	Antigen der glatten Muskulatur
SR	Sustained Response
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
WHO	Weltgesundheitsorganisation

### 3 Patienten und Methoden

#### 3.1 Patientenauswahl

##### 3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für Patienten wurden für beide Kollektive folgendermaßen festgelegt:

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"><li>• Patienten mit chronischer HCV-Infektion</li><li>• Sicherung der histologischen Diagnose innerhalb der letzten 12 Monate</li><li>• Positiver Anti-HCV-Test der 2. Generation</li><li>• Positiver HCV-RNA-Nachweis mittels PCR</li><li>• Alter 18 – 65 Jahre</li><li>• Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung</li><li>• Kontrazeption</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• fortgeschrittene Lebererkrankung mit folgenden hämatologischen und biochemischen Kriterien:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Hämoglobin &lt; 12 g/dl für Männer und &lt; 11 g/dl für Frauen</li><li>○ Leukozyten &lt; 3.000 /<math>\mu</math>l</li><li>○ Thrombozyten &lt; 60.000 /<math>\mu</math>l</li><li>○ Prothrombinzeit nach Quick &lt; 70%</li><li>○ Bilirubin &gt; 1,2 mg/dl</li><li>○ Albumin &lt; 3,5 g/dl</li><li>○ Serumkreatinin &gt; 1,4 mg/dl</li></ul></li><li>• dekompensierte Leberzirrhose</li><li>• HBsAg-Nachweis</li><li>• autoimmune Hepatitis (ANA, SMA, LKM, AMA)</li><li>• andere Autoimmunerkrankungen</li><li>• positiver HIV-Test</li><li>• Alkohol- oder Drogenabhängigkeit</li><li>• Malignom oder andere schwere Grund- oder Begleiterkrankung</li><li>• Schilddrüsenfunktionsstörungen</li><li>• Immunsuppressive Therapie</li><li>• endogene Depression (bekannte Suizidalneigung)</li><li>• therapiebedürftiges ZNS-Trauma oder Epilepsie</li><li>• Funktionsstörung des kardiovaskulären Systems</li><li>• schlecht eingestellter Diabetes mellitus (HbA1c &gt; 8%)</li><li>• schwere chronische Lungenerkrankung</li><li>• klinisch manifeste Gicht</li><li>• eingeschränkte Geschäftsfähigkeit</li><li>• Schwangerschaft und Stillperiode</li></ul>

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

### 3.1.2 Behandlungsgruppen

Die Untersuchung wurde prospektiv, offen, einarmig und nicht vergleichend durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte konsekutiv.

#### Kollektiv 1

Naive, nicht vortherafierte Patienten oder Patienten, bei denen eine Interferon-Monotherapie in der Vorgeschichte zu keinem dauerhaften Erfolg geführt hatte, erhielten eine Zweifach-Therapie bestehend aus Interferon  $\alpha$ -2a in Kombination mit Ribavirin.

#### Kollektiv 2

Diese Gruppe erhielt eine Dreifach-Therapie, bestehend aus Interferon  $\alpha$ -2a, Ribavirin und Amantadin. In das Kollektiv 2 wurden nur vorbehandelte Patienten aufgenommen, die eine Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie oder eine Interferon-Monotherapie erfolglos absolviert hatten.

## 3.2 Behandlung

### 3.2.1 Therapieschema Kollektiv 1

Das Therapieschema für die zweifach-behandelten Patienten sah die Gabe von 6 Mio. I.E. Interferon  $\alpha$ -2a (Roferon-A<sup>®</sup>-Fertiglösung, Roche), 3 Injektionen pro Woche subcutan in Kombination mit der täglichen oralen Ribaviringabe (1.000 mg bei < 75 kg bzw. 1.200 mg bei = 75 kg Körpergewicht) für die Monate 1 - 6 vor. Bei Therapieansprechen (HCV-RNA nach 3. Monat nicht nachweisbar) erfolgte von Monat 7 - 12 eine Weiterbehandlung mit Interferon  $\alpha$ -2a-Monotherapie. Bei Nichtansprechen wurde die Therapie mit dem Protokollschema für dreifach-behandelte Patienten fortgeführt.

### 3.2.2 Therapieschema Kollektiv 2

Die Patienten dieser Gruppe wurden mit folgender Dreifachkombination behandelt: 3 subcutane Injektionen pro Woche von je 6 Mio. I.E. Interferon  $\alpha$ -2a (Roferon-A<sup>®</sup>-Fertiglösung, Roche), täglich 1.000 – 1.200 mg Ribavirin (je nach Körpergewicht, s.o.) plus 100 mg Amantadin (Infex<sup>®</sup> Filmtablette, Merz) 2 mal täglich. War 6 Monate nach Beginn der Dreifachtherapie die HCV-RNA negativ, wurde mit Interferon  $\alpha$ -2a über weitere 6 Monate behandelt. War die HCV-RNA nach 6 Monaten Dreifachtherapie weiterhin positiv, erfolgte ein Therapieabbruch.

Zu Therapiebeginn bei nicht vorbehandelten Patienten war ein circa einwöchiger stationärer Aufenthalt obligat. Hier erfolgten die ersten Applikationen der Medikamente sowie die Beobachtung bzw. Behandlung der auftretenden Nebenwirkungen. In dieser Zeit sollte auch die Selbstinjektion erlernt werden.

Jeder Patient, der eine Kombinationstherapie nach obigem Schema begann und mindestens eine Interferon-Injektion erhielt, wurde in die Auswertung aufgenommen.

### 3.3 Untersuchungen während der Therapie- und Kontrollphase

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

#### *Anamnese und klinische Untersuchung*

vor Therapiebeginn und nach Woche 2, 4, 8 und nach Monat 3, 6, 9, 12 und 18

#### *Abdominelle Sonographie*

vor Therapiebeginn

#### *Leberhistologie*

vor Therapiebeginn



Grading und Staging nach Ishak (73) durch das Pathologische Institut der Universität Würzburg (Vorstand: Prof. Dr. Müller-Hermelink), Beurteilung nach dem HAI-Score

### *Laboruntersuchungen*

vor Therapiebeginn:

Hepatitis-Serologie: HBs-Antigen, Anti-HBc, Anti-HCV, HCV-RNA, HCV-RNA quantitativ

HCV-Genotypisierung

ANA-, AMA-, LKM-, SMA-Autoantikörper-Screening

HIV-Antikörper

Cytomegalie-Virusantikörper, Herpes-simplex-Virusantikörper, Varizella-zoster-Virusantikörper, Epstein-Barr-Virusantikörper, HHV-6-Antikörper

Differentialblutbild, Thrombozyten, Quickwert, PTT

Leberfermente GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, alk. Phosphatase, GLDH, LDH

Bilirubin

Cholinesterase, Gallensäuren im Serum

Serumelektrophorese, Albumin

quantitative Immunglobulinbestimmung IgG, IgM und IgA

Triglyzeride , Cholesterin

Serum

$\alpha$ -1-Fetoprotein,  $\alpha$ -1-Antitrypsin, Coeruloplasmin, Fe, Ferritin, CDT, TSH

Kontrolluntersuchungen nach Woche 2, 4, 8, Monat 3, 6, 9 und 12:

Differentialblutbild, Thrombozyten, Quickwert

Leberfermente GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, alk. Phosphatase, GLDH, LDH

Bilirubin, Gallensäuren

HCV-RNA quantitativ, falls unter Nachweisgrenze zusätzlich qualitativ

TSH (Monat 3, 6, 12)

Kontrolle nach Therapieende (Monat 18):

Differentialblutbild, Thrombozyten, Quickwert, PTT

Leberfermente GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, alk. Phosphatase, LDH, GLDH

Bilirubin, Gallensäuren

Serumelektrophorese, quantitative Immunglobulinbestimmung IgG, IgM, IgA

Triglyceride, Cholesterin  
HCV-RNA qualitativ  
Fe, Ferritin, CDT

Durchführung der Laborbestimmungen:

Die klinisch chemischen Parameter wurden im Hauptlabor der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. Ertl) bestimmt.

Die HCV-RNA-Messungen, Virusantikörper und HCV-Genotypisierung wurden durch das Institut für Virologie und Immunologie der Universität Würzburg (Vorstand: Prof. Dr. ter Meulen) durchgeführt. Für die HCV-Genotypisierung wurde der Test INNO-LiPA™ HCV II der Fa. Innogenetics verwendet. Qualitative HCV-RNA-Bestimmungen wurden mit dem Test Cobas Amplicor HCV 2.0, quantitative HCV-RNA-Bestimmungen mit dem Test Cobas Amplicor HCV Monitor 2.0 (Roche Diagnostics) durchgeführt.

Die Bestimmung der Gallensäuren im Serum wurden mittels kommerziellem RIA im Leber- und Infektionslabor (Leiter: Prof. Dr. Richter) durchgeführt.

### 3.4 Bewertung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der Therapie wurde anhand der HCV-RNA, die mittels PCR ermittelt wurde, bestimmt:

<b>Non-Response</b>	HCV-RNA nach 6 Monaten weiterhin nachweisbar
<b>Break-through</b>	Wiederauftreten von HCV-RNA unter laufender Therapie nach vorausgegangenem Ansprechen
<b>Relapse</b>	Wiederauftreten von HCV-RNA nach abgeschlossener Therapie mit Ansprechen
<b>Sustained Response</b>	Bleibende Elimination der HCV-RNA aus dem Serum 6 Monate nach Therapieende

Tabelle 2: Definitionen der verschiedenen Therapieerfolge

### 3.5 Bewertung der Verträglichkeit

Die Verträglichkeit der Therapie wurde durch klinische Beobachtung, biochemische sowie hämatologische Parameter beurteilt.

Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Therapie mit Interferon  $\alpha$ -2a in Kombination mit Ribavirin oder während der Therapie mit Interferon  $\alpha$ -2a in Kombination mit Ribavirin und Amantadin auftraten, wurden in einem standardisierten Dokumentationsbogen erfasst.

Als unerwünschtes Ereignis galt jede nachteilige Veränderung der Ausgangslage des Patienten im Vergleich zur Situation vor Behandlungsbeginn, unabhängig davon, ob das Ereignis im Zusammenhang mit der Behandlung stand oder nicht. Auch interkurrente Erkrankungen wurden eingeschlossen.

Jede symptomatische Behandlung, die zur Therapie des unerwünschten Ereignisses erforderlich war, wurde im Dokumentationsbogen festgehalten.

Bei Auftreten leichter oder mäßiggradiger unerwünschter Ereignisse konnte eine individuelle Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie erfolgen. Bei Auftreten ernsthafter Nebenwirkungen sollte die Studie abgebrochen werden.

### 3.6 Ethik und Patientenaufklärung

Die Untersuchung wurde in voller Übereinstimmung mit den Prinzipien der „Deklaration von Helsinki“ und ihren Ergänzungen von Tokio, Venedig und Hongkong, sowie den im Zusammenhang mit klinischen Untersuchungen geltenden lokalen Gesetzen und Vorschriften durchgeführt.

Das Protokoll der klinischen Studie „Viruslastorientierte Interferon  $\alpha$ -2a-Therapie der chronischen Hepatitis C-Infektion in Kombination mit Ribavirin und Amantadin“ wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Nissen eingereicht.

In ihrer Sitzung vom 01. Dezember 1998 erhob die Ethikkommission keine Einwände gegen die Durchführung der Studie (s. Anhang S. 86).

Vor Beginn der Therapie wurde vom behandelten Arzt eine schriftliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung von jedem Patient, der an dieser Untersuchung teilnehmen sollte, eingeholt (Patientenaufklärung und Einverständniserklärung s. Anhang S. 87 – 90).

### 3.7 Statistische Auswertung

Statistisch gesehen handelte es sich um eine prospektive, deskriptive Studie.

Metrische Parameter wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Bei der Verlaufsdarstellung von HCV-RNA, GPT, der hämatologischen Parameter und des Gewichts wurden Mittelwert und Standardfehler als Maß für die Streuung verwendet.

Die Basischarakteristika der Patienten wurden für quantitative Merkmale auf Verhältnisskalenniveau mit dem U-Test nach Mann und Whitney verglichen. Bei qualitativen Merkmalen wurde der Vergleich der Häufigkeiten mit dem Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson bzw. mit dem exakten Test nach Fisher durchgeführt. Bei der Betrachtung der HCV-Ausgangswerte wurde außerdem ein t-Test für die Mittelwertgleichheit eingesetzt.

Signifikante Unterschiede des Therapieansprechens hinsichtlich der verschiedenen Basischarakteristika wurden mit der einfaktoriellen ANOVA im Gruppenvergleich untersucht. Zur vergleichbaren Quantifizierung der Testergebnisse wurden p-Werte berechnet und das Signifikanzniveau bei 0,05 festgelegt.

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte unter Zuhilfenahme der statistischen Datenverarbeitungssoftware SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS GmbH, München).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Basischarakteristika der Patienten

Es wurden in die Studie 108 Patienten aufgenommen, davon 60 in das Kollektiv 1, die mit der Zweifach-Kombination behandelt wurden, sowie 48 Patienten in das Kollektiv 2 mit dem Dreifach-Therapiekonzept.

#### 4.1.1 Alter, Geschlecht und Gewicht

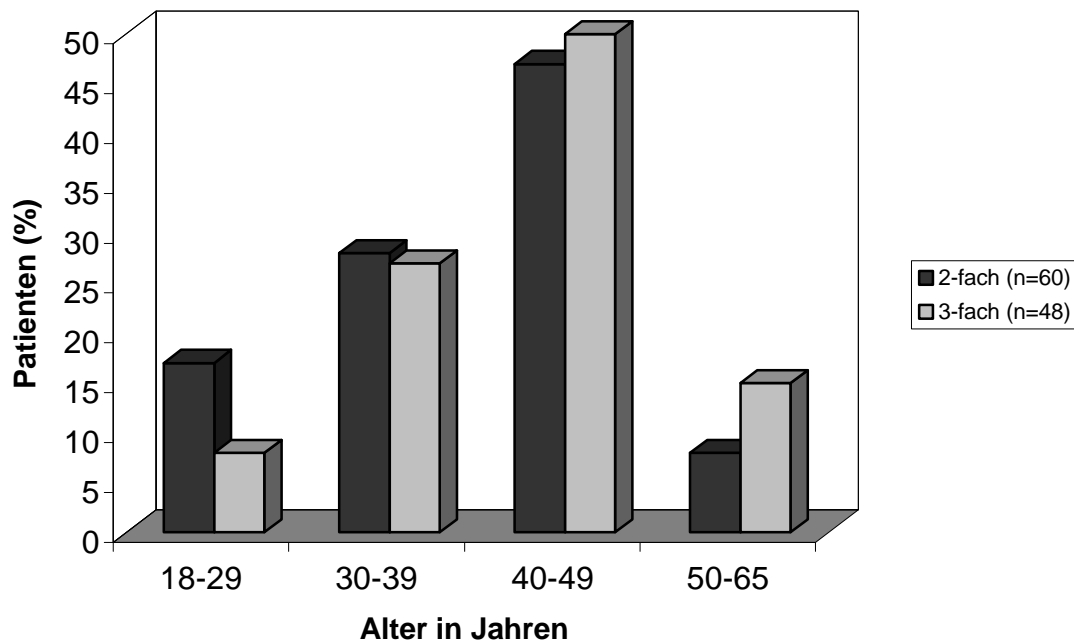


Abbildung 1: Altersverteilung in Kollektiv 1 (zweifach) und 2 (dreifach)

Wie in Abbildung 1 gezeigt, gab es hinsichtlich des Alters keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. So lag das durchschnittliche Alter in Kollektiv 1 bei  $38,72 \pm 9,43$  Jahren, in Kollektiv 2 geringfügig höher bei  $41,94 \pm 9,04$  Jahren. Es ergab sich damit kein signifikanter Unterschied ( $p=0,154$ ).

In beiden Gruppen fällt ein Überwiegen des männlichen Geschlechts auf (62 % im Kollektiv 1 und 75 % im Kollektiv der dreifach-behandelten Patienten).

Die Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Gruppen ist jedoch nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,143$ ).

Auch bei der Betrachtung des Ausgangsgewichts ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,766$ ). Die Patienten aus Kollektiv 1 wogen zu Beginn der Therapie durchschnittlich  $77,42 \pm 14,84$  Kilogramm, in Kollektiv 2 waren es  $78,79 \pm 16,3$  Kilogramm.

#### 4.1.2 Begleitkrankheiten und -therapien

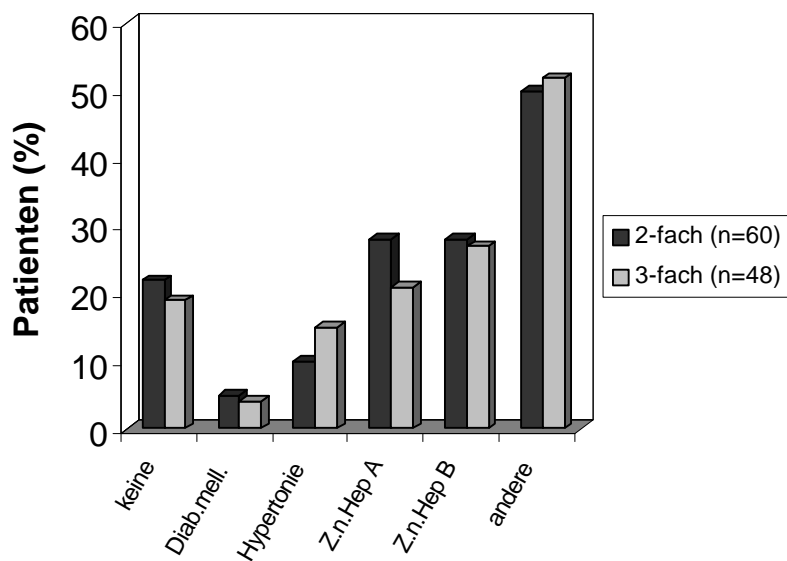


Abbildung 2: Begleitkrankheiten in Kollektiv 1 (2-fach) und 2 (3-fach)

In Abbildung 2 sind die Krankheiten, unter welchen die Patienten neben ihrer chronischen Hepatitis C zusätzlich litten, wie auch eine durchgemachte Hepatitis A oder Hepatitis B-Infektion aufgeführt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied. Bei den „anderen“ Krankheiten handelte es sich um diverse Krankheiten wie z.B. Fibromyalgie, Mb. Crohn, Mb. Little oder Psoriasis.

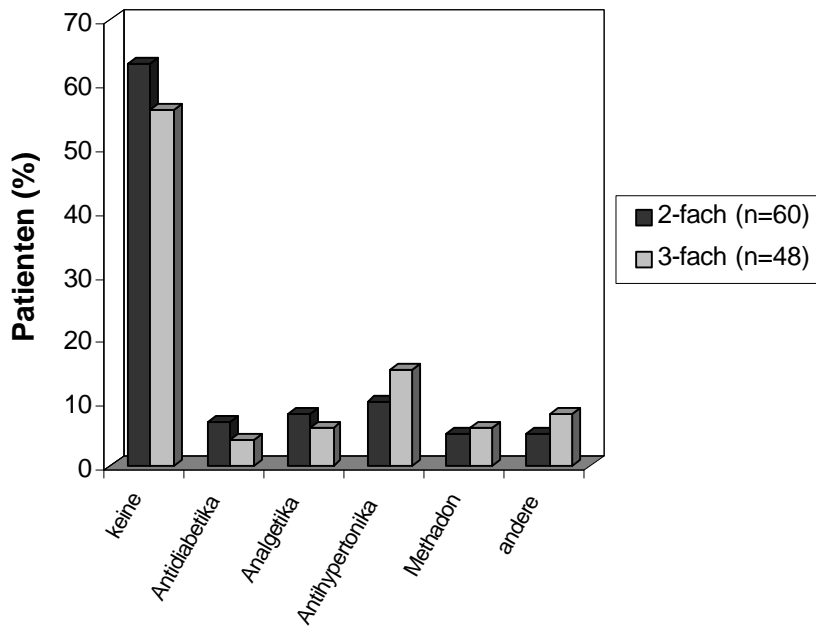


Abbildung 3: Begleittherapien in Kollektiv 1 (zweifach) und 2 (dreifach)

63 % bzw. 56 % der Patienten in Kollektiv 1/2 nahmen zu Beginn ihrer Hepatitis C-Therapie keine weiteren Medikamente ein (Abb. 3). Bei den „anderen“ Arzneimitteln handelte es sich z.B. um Protonenpumpenhemmer, Prostatamittel oder  $\beta$ -Mimetika. Es zeigte sich kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Eine Methadonsubstitution erfolgte bei jeweils drei Patienten der beiden Kollektive. Weiterhin gaben 43 % in Kollektiv 1 sowie 27 % in Kollektiv 2 einen regelmäßigen Alkoholkonsum in der Anamnese an, Raucher waren 52 % bzw. 40 % der Patienten in den jeweiligen Gruppen.

### 4.1.3 Infektionsweg

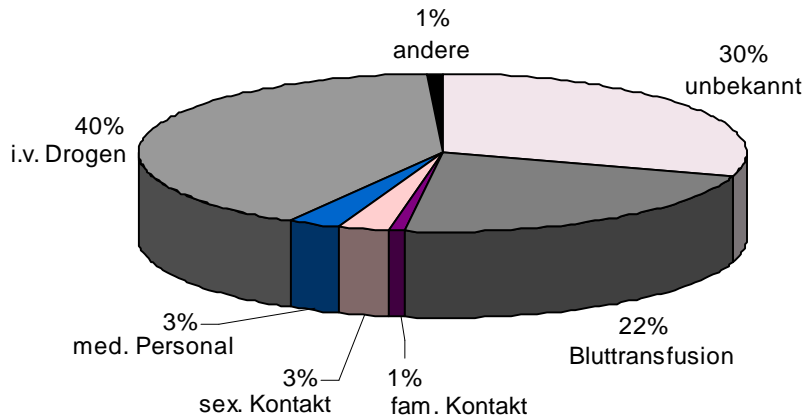


Abbildung 4: Verteilung der möglichen Infektionsquellen bei 108 Patienten mit chronischer Hepatitis C der beiden Kollektive

Das anamnestisch eruiertbare Übertragungsrisiko war, wie aus Abbildung 4 hervorgeht, bei 40% aller in die Studie aufgenommenen Patienten der intravenöse Drogenabusus. Eine frühere Bluttransfusion wurde in der Anamnese bei 22 % aller Patienten angegeben. Bei der Patientin, deren Infektionsquelle mit „andere“ angegeben ist, handelte es sich vermutlich um eine Virusübertragung bei einer illegalen Abruption. Bei 30 % der Patienten konnten keine bestimmten Risikofaktoren eruiert werden.

Ein Ikterus war nur bei 10 % (Kollektiv 1) bzw. 15 % (Kollektiv 2) der Patienten in der Vorgeschichte nachweisbar.



#### 4.1.4 Leberultrasonographie

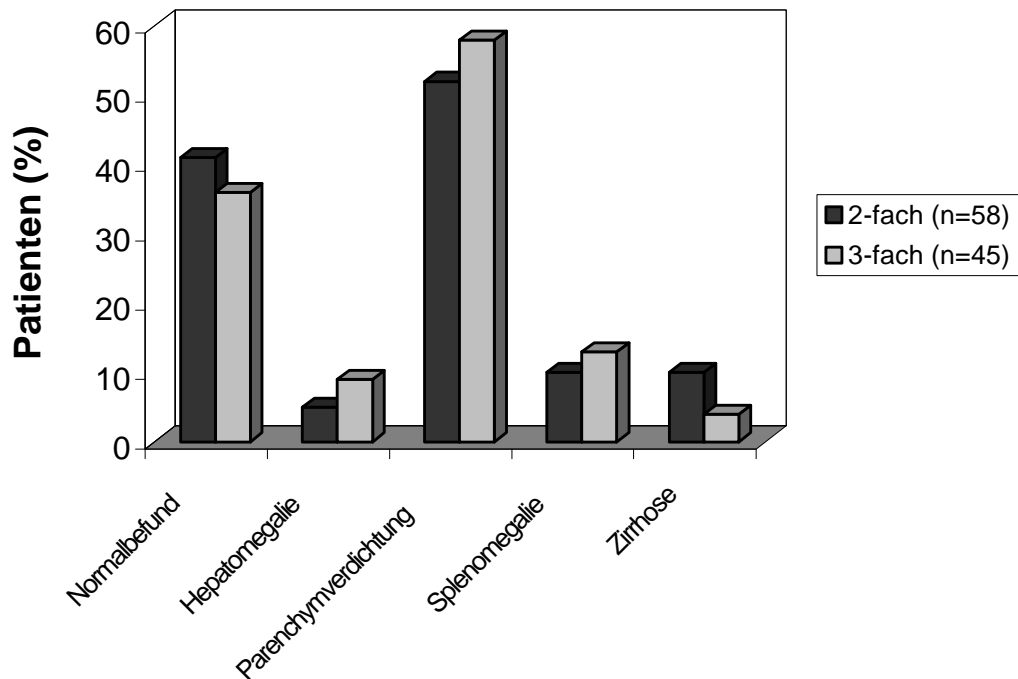


Abbildung 5: Prätherapeutischer Befund der Oberbauchsonographie bei 103 Patienten mit chronischer Hepatitis C der beiden Kollektive

Etwas über die Hälfte aller Patienten zeigte in der Ultraschalluntersuchung vor Therapiebeginn eine leichte bis mäßiggradige Verdichtung des Parenchyms (Abb 5). Zeichen für eine Zirrhose wurden sonographisch bei 10 % der zweifach-behandelten, bei 4 % der dreifach-behandelten Patienten festgestellt. Bei einem Drittel aller Patienten fielen im Ultraschall keine Besonderheiten auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Sonographiebefunde zwischen den beiden Therapiegruppen.

#### 4.1.5 Leberhistologie

Bei 56 der 60 (93 %) Patienten aus Kollektiv 1 und 45 der 48 (94 %) Patienten aus Kollektiv 2 wurde vor Beginn der Therapie eine Leberbiopsie vorgenommen. Die feingewebliche Untersuchung des gewonnenen Materials ergab in beiden Gruppen in den meisten Fällen eine milde chronische Hepatitis mit leichter Entzündungsaktivität. Eine Zirrhose wurde bei 9 von

56 Patienten des Kollektiv 1 festgestellt (16 %), sowie bei 8 von 45 Patienten des Kollektiv 2 (18 %).

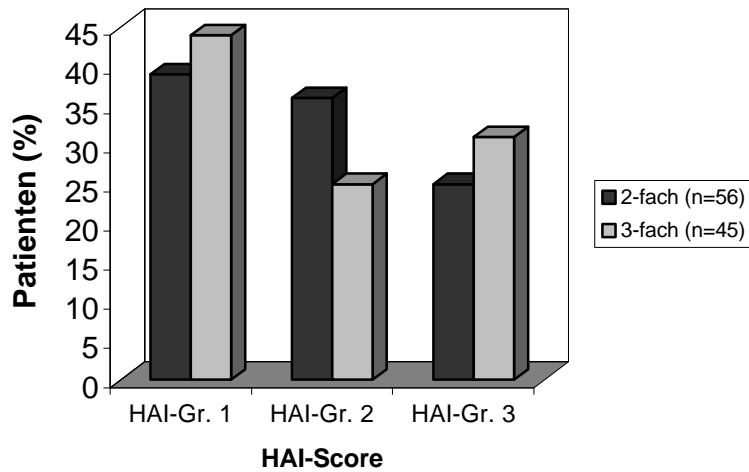


Abbildung 6: Grading bei 56 Patienten des Kollektiv 1 und 45 Patienten des Kollektiv 2 (HAI-Gr. 1: HAI-Score 1-3; HAI-Gr. 2: HAI-Score 4,5; HAI-Gr. 3: HAI-Score 6-8)

Die Beurteilung des Grading (Ausmaß der Entzündungsaktivität) wurde nach dem HAI-Score-System von Ishak (73) durchgeführt. Dabei lag der arithmetische Mittelwert für das Kollektiv 1 bei  $4,14 \pm 1,70$  Punkten, für das Kollektiv 2 bei  $4,09 \pm 1,92$  Punkten. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

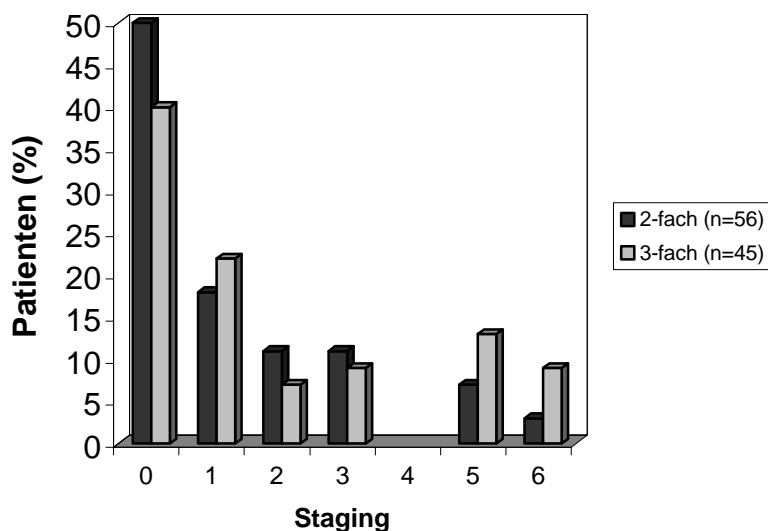


Abbildung 7: Staging bei 56 Patienten des Kollektiv 1 und 45 Patienten des Kollektiv 2

Die Evaluation des Stagings (Fibrosestadium) ergab einen Mittelwert von  $1,29 \pm 1,74$  Punkten in Kollektiv 1, sowie  $1,82 \pm 2,15$  Punkten in Kollektiv 2. Der damit etwas stärkere bindegewebige Umbau der Leberbiopsate aus Kollektiv 2 ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Bei 76 Patienten wurden die konjugierten Gallensäuren im Serum (i.S.) untersucht. Es ergab sich ein Mittelwert von  $5,89 \pm 15,41 \mu\text{mol/l}$  bei keinem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven.

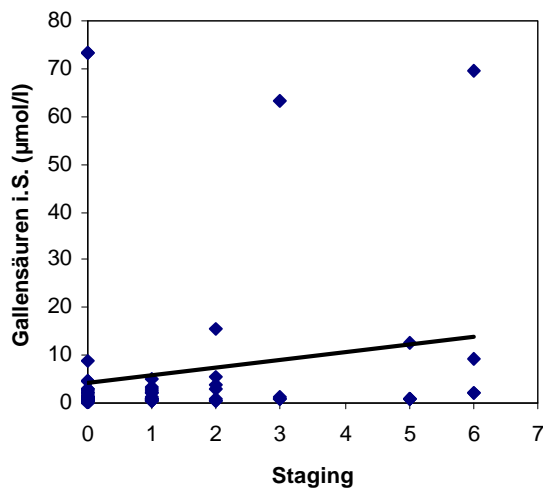


Abb. 8: Gallensäuren in Bezug auf Staging bei 76 Patienten

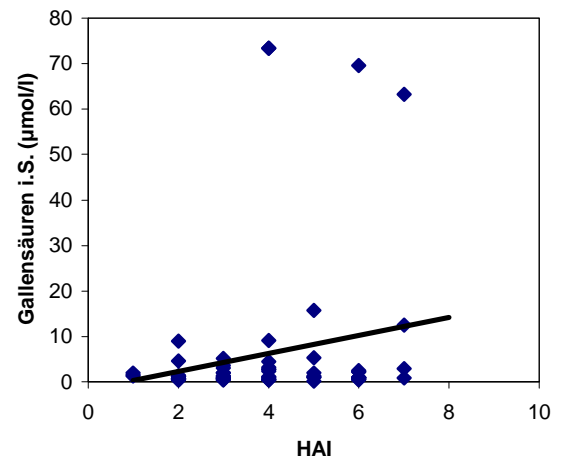


Abb. 9: Gallensäuren in Bezug auf HAI bei 76 Patienten

Sowohl bei vermehrtem bindegewebigen Umbau (Abb. 8) als auch bei stärkerer Entzündungsaktivität (Abb. 9) ist der Spiegel konjugierter Gallensäuren im Serum tendenziell erhöht. Eine eindeutige Korrelation lässt sich bei Bestimmtheitsmaßen von  $R^2=0,031$  und  $R^2=0,043$  jedoch nicht nachweisen.

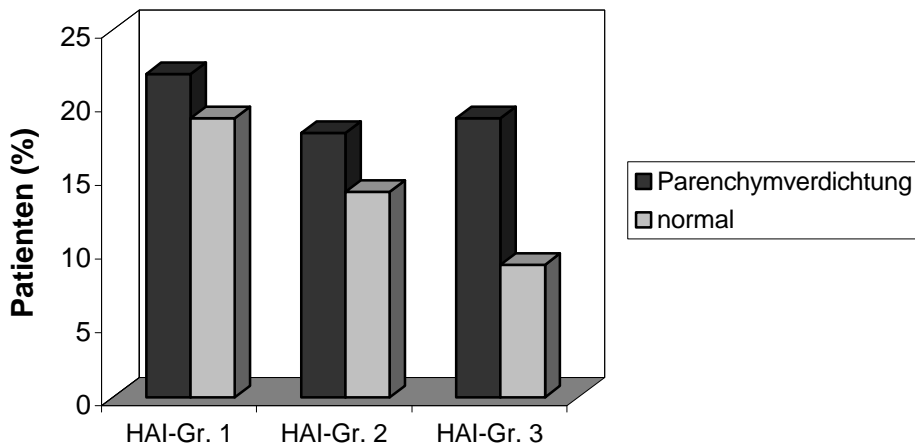


Abbildung 10: Sonographisch nachgewiesene Parenchymverdichtung bzw. Normalzustand bei unterschiedlichem HAI-Score bei insgesamt 96 Patienten

Im Vergleich zwischen Ultraschall und Histologie zeigt sich, dass bei höhergradigem HAI mehr Patienten sonographisch eine Parenchymverdichtung aufweisen. Signifikant ist dieser Unterschied jedoch nicht.

#### 4.1.6 GPT-Werte bei Therapiebeginn

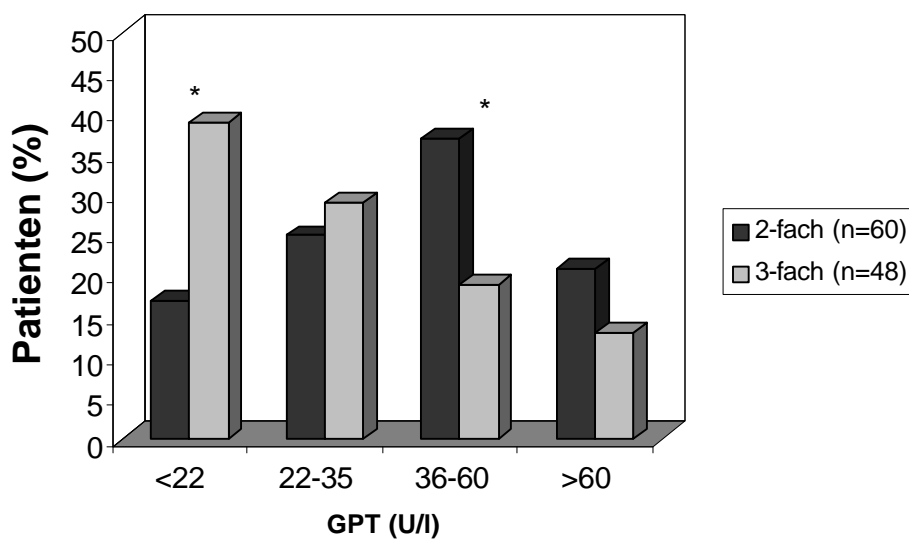


Abbildung 11: Vergleich der GPT-Werte zwischen den beiden Kollektiven zu Therapiebeginn (\* :  $p < 0,05$ )

Die Untersuchung der Glutamat-Pyruvat-Transaminasen (GPT) ergab einen Mittelwert von  $52,27 \pm 49,94$  U/l in Kollektiv 1 und  $32,44 \pm 22,64$  U/l in Kollektiv 2 ( $p=0,001$ ).

Die in Abbildung 11 dargestellte Verteilung der Patienten nach der GPT zeigt ein Überwiegen des Kollektiv 2 im niedrignormalen Bereich, während das therapeutisch nicht vorbehandelte Kollektiv 1 im pathologisch erhöhten Bereich überwiegt.

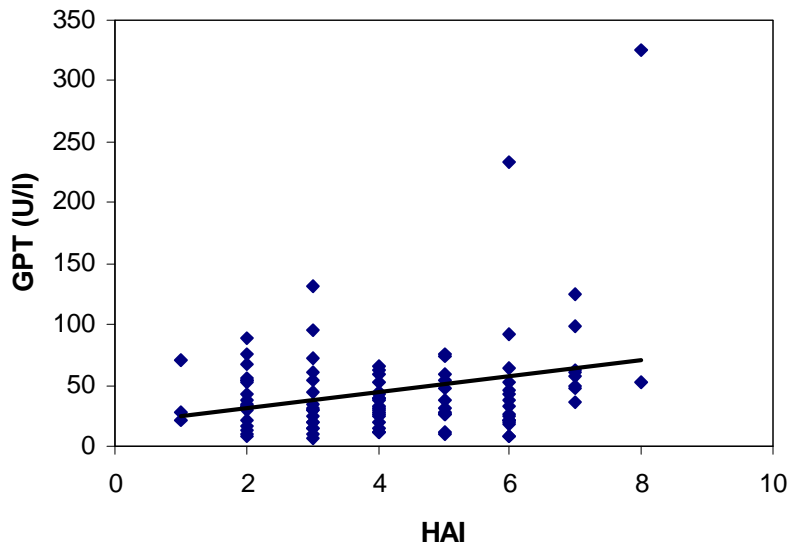


Abbildung 12: GPT in Bezug auf HAI bei 101 Patienten

Die Verteilung der GPT gegen den HAI (Abb. 12) zeigt, dass deutlich erhöhte GPT-Werte hauptsächlich bei Patienten mit stärkerer Entzündungsaktivität auftreten. Bei einem Bestimmtheitsmaß von  $R^2=0,07$  lässt sich aber keine strenge Korrelation nachweisen.

#### 4.1.7 Symptome bei Therapiebeginn

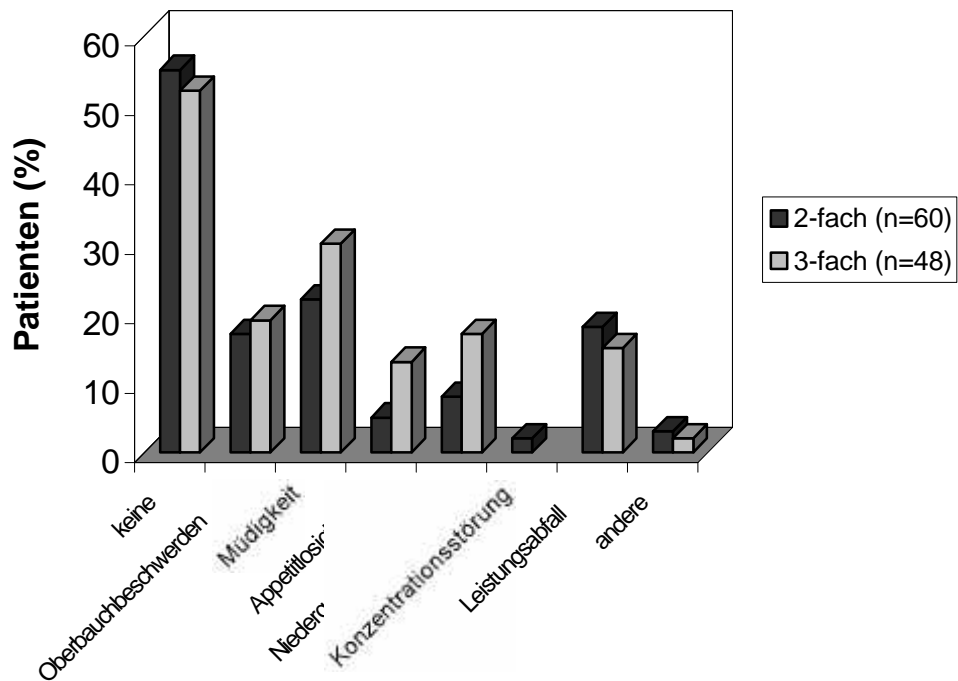


Abbildung 13: Symptome bei Therapiebeginn bei 60 Patienten des Kollektiv 1 und 48 Patienten des Kollektiv 2

Die von den Patienten genannten Beschwerden, die sie bereits vor der Therapie hatten, sind in Abbildung 13 dargestellt.

Trotz diverser Angaben waren in beiden Kollektiven jeweils über die Hälfte der Erkrankten symptomfrei. Bei keinem Krankheitszeichen konnte ein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

#### 4.1.8 Viruslast bei Therapiebeginn

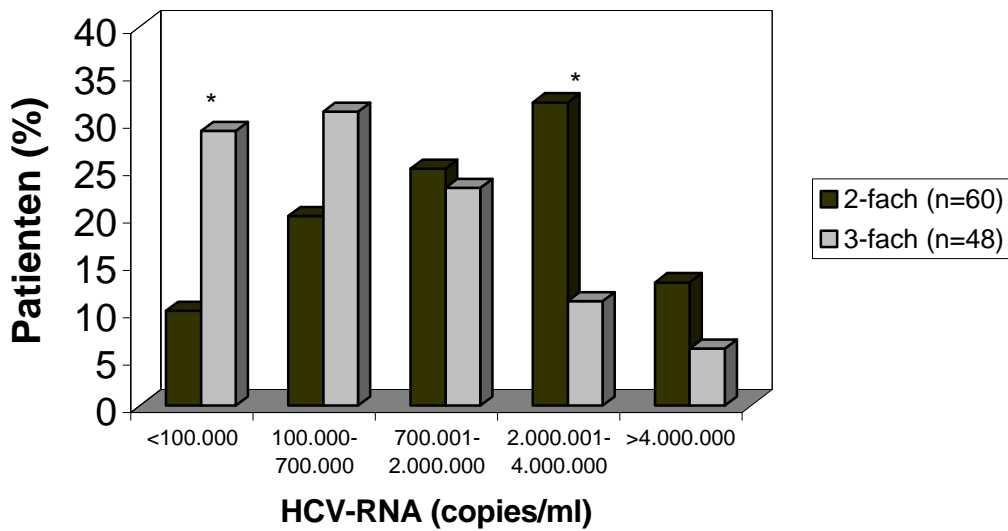


Abbildung 14: Prätherapeutische HCV-RNA der Patienten aus Kollektiv 1 und 2  
(\* :  $p < 0,05$ )

Die HCV-RNA vor Therapiebeginn lag im Mittel bei  $2,4 \pm 2,3 \times 10^6$  in Kollektiv 1 und bei  $1,2 \pm 1,6 \times 10^6$  copies/ml in Kollektiv 2. Der t-Test für die Mittelwertgleichheit ergab einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ). Im Bereich niedriger HCV-RNA überwogen Patienten mit Dreifach-Therapie, die (zum Teil kurz zuvor) bereits eine Vorbehandlung erhalten hatten. Im Bereich mit hoher HCV-RNA ( $> 2.000.000$  copies/ml) überwogen dagegen die zweifach-behandelten (und damit mit keiner Vortherapie versorgten) Patienten.

#### 4.1.9 Genotyp

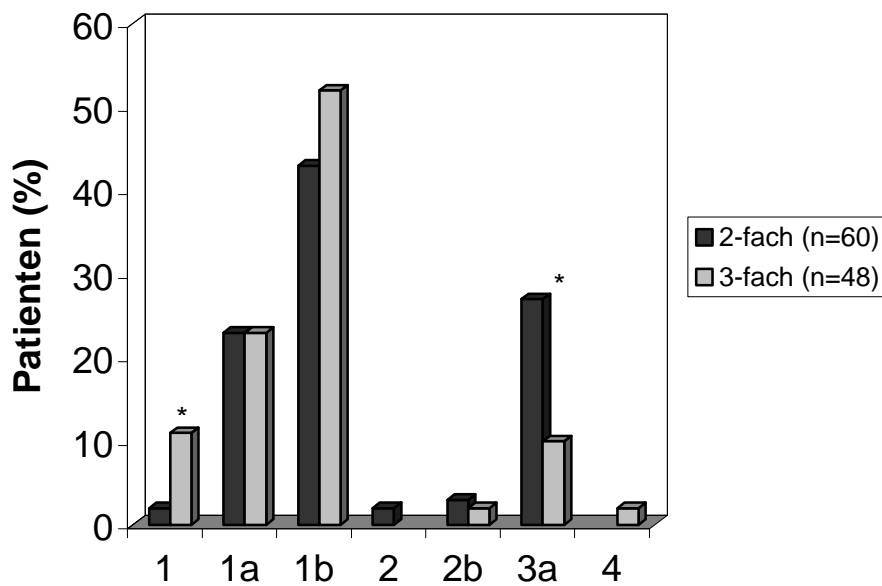


Abbildung 15: Genotypverteilung in Kollektiv 1 (zweifach) und Kollektiv 2 (dreifach)  
(\* :  $p < 0,05$ )

In Abbildung 15 sind die unterschiedlichen Genotypen der beiden Behandlungsgruppen gegeneinander dargestellt. Es fällt ein Überwiegen des Genotyp 1 auf. Aus methodischen Gründen konnte bei einem Patient aus Kollektiv 1 und 5 Patienten aus Kollektiv 2 eine weitere Differenzierung des Genotyp 1 in die verschiedenen Subtypen nicht vorgenommen werden. Auch der Genotyp 2 konnte bei einem 2-fach-behandelten Patienten nicht weiter differenziert werden. 19 Patienten des Kollektiv 1 und nur 7 Patienten des Kollektiv 2 waren mit einem prognostisch besseren Non-1-Genotyp (2, 2b, 3a oder 4) infiziert. Mit einem  $p=0,04$  ist dieser Unterschied signifikant. Auch hier ist wieder zu berücksichtigen, dass das Kollektiv 2 vorbehandelt wurde und dabei hauptsächlich Patienten mit dem ungünstigen Genotyp 1 in der vorherigen Therapie keine anhaltende Viruselimination erreichen konnten.



#### 4.1.10 Vortherapien und deren Ansprechen

Aus Kollektiv 1 wurden drei Patienten mit einer Mono-Interferon-Therapie vorbehandelt. In zwei Fällen konnte kein Ansprechen durch die Behandlung erreicht werden (Non-Response), bei einem Patient trat ein Relapse auf.

Im Kollektiv 2 wurden alle Patienten vortherapiert. Die eine Hälfte allein mit Interferon, die andere mit der Kombination aus Interferon und Ribavirin.

	<b>non-response</b>	<b>break-through</b>	<b>relapse</b>
<b>Interferon-Vortherapie (n=24)</b>	33% (8/24)	50% (12/24)	17% (4/24)
<b>Kombinations-Vortherapie (n=24)</b>	75% (18/24)	17% (4/24)	8% (2/24)

Tabelle 3: Vortherapien und deren Erfolg bei Patienten aus Kollektiv 2

Von den kombiniert-vorbehandelten Patienten wurden bereits 10 Patienten vorher mit einer Interferon-Primärtherapie behandelt, 8 Patienten mit Non-Response, 2 mit Break-through.

## 4.2 Wirksamkeit

### 4.2.1 Virologisches Ansprechen

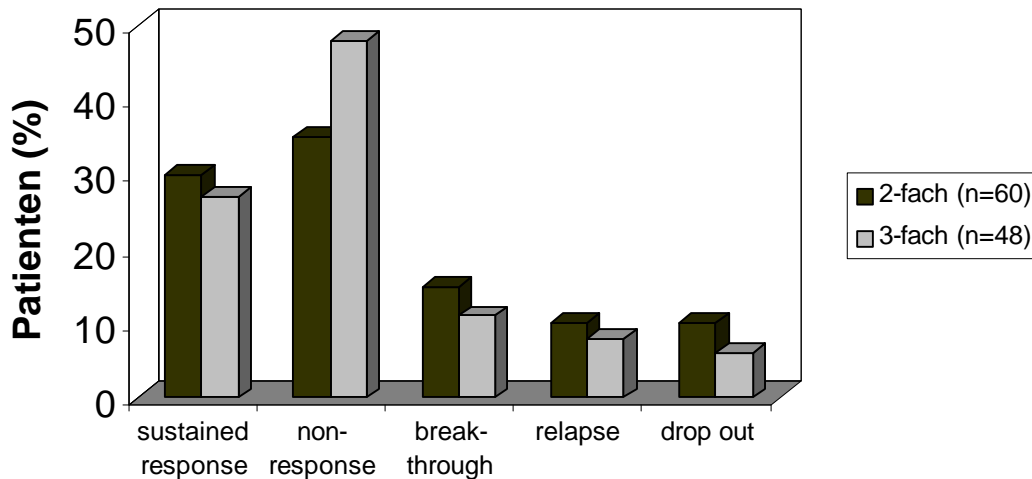


Abbildung 16: Therapieerfolg bei 60 Patienten aus Kollektiv 1 und 48 Patienten aus Kollektiv 2

Insgesamt sprachen von 108 behandelten Patienten 31 (29 %) dauerhaft auf die Therapie an. In Kollektiv 1 erreichten 18 Patienten (30 %) einen Sustained Response, in Kollektiv 2 gelang nach einer Dreifachtherapie bei 13 Patienten (27 %) eine anhaltende Remission.

Die Viruselimination gelang bei 21/60 bzw. 23/48 Patienten der jeweiligen Kollektive nicht. Ein Break-through trat bei 9/60 bzw. 5/48 Patienten auf, ein Relapse bei 6/60 bzw. 4/48 Patienten.

6 Patienten aus Kollektiv 1 sowie 3 Patienten aus Kollektiv 2 brachen aus unterschiedlichen Gründen (starke Nebenwirkungen, Umzug, keine Angabe) die Therapie ab und werden daher als Drop out-Patienten aufgeführt.

Sämtliche Behandlungserfolge zeigten, verglichen nach den unterschiedlichen Therapieschemata, keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.2.2 Virologisches Ansprechen im zeitlichen Verlauf

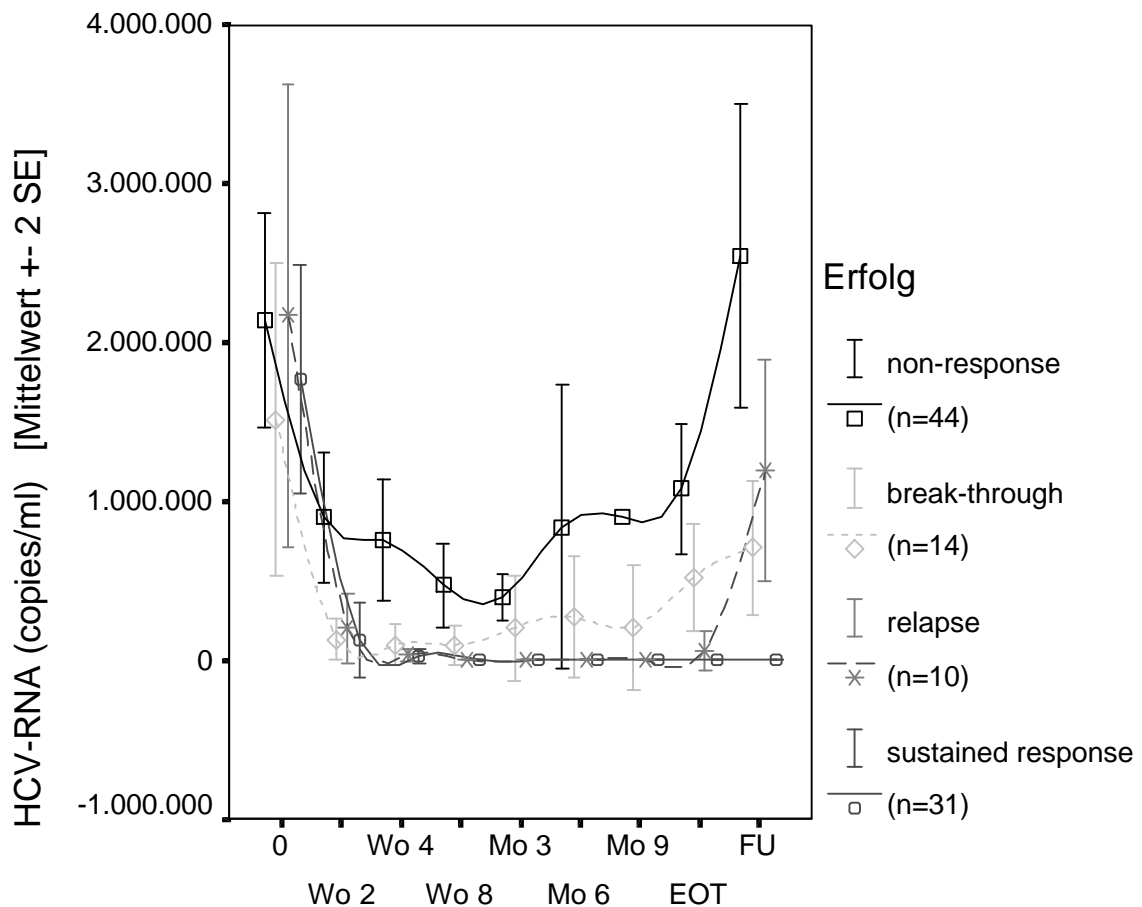


Abbildung 17: Verlauf der quantitativen HCV-RNA (copies/ml) bei 99 Patienten nach dem Ansprechen (Wo: Woche; Mo: Monat; EOT: end of treatment; FU: follow up)

Der Verlauf der HCV-RNA zeigt die deutliche Senkung der Viruslast in allen Response-Gruppen. Auch die Patienten, welche zu keinem Zeitpunkt eine vollständige Viruselimination erreichten, zeigten einen Viruslastabfall, der im Gegensatz zu den anderen Patienten jedoch weniger steil ausfiel. Die durchschnittlich geringste Menge an HCV-RNA wurde bei den Non-Respondern erst nach drei Monaten gemessen. Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung lag der Mittelwert hier mit  $2.547.058 \pm 479.438$  copies/ml sogar noch höher als vor Therapiebeginn ( $2.144.127 \pm 338.251$  copies/ml).

Patienten, die zumindest für eine Weile virusfrei waren, fielen im zeitlichen Verlauf schneller ab, der Mittelwert näherte sich bereits nach 2 bis 4 Wochen der Nullmarke.

Break-through-Patienten stiegen mit ihrer Viruslast ca. 2 bis 3 Monate nach Therapiebeginn wieder an, hatten aber zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung mit durchschnittlich  $706.475 \pm$

210.426 copies/ml weniger Viren im Serum als vor der Therapie ( $1.515.428 \pm 492.296$  copies/ml).

Diese Beobachtung lässt sich auch bei den Patienten mit einem Relapse machen, die mit  $2.175.030 \pm 729.116$  copies/ml prätherapeutisch sehr schnell eine Viruselimination erreichen konnten und einen Rückfall nach Therapieende erlitten, der eine mittlere Virenanzahl von  $1.191.000 \pm 349.050$  copies/ml zum Nachbeobachtungszeitpunkt zur Folge hatte.

Mit durchschnittlich  $1.766.645 \pm 360.199$  copies/ml begannen die Therapie schließlich diejenigen Patienten, welche die Behandlung mit einem Sustained Response abschließen konnten.

Der Abfall der HCV-RNA war in unterschiedlichen Zeiträumen bei den verschiedenen Ansprechgruppen nicht signifikant. Dies könnte in den relativ großen Zeitintervallen zwischen den einzelnen Messungen begründet sein.

Auf die genaue Kinetik der Viruselimination in den verschiedenen Responsegruppen soll im Folgenden eingegangen werden.

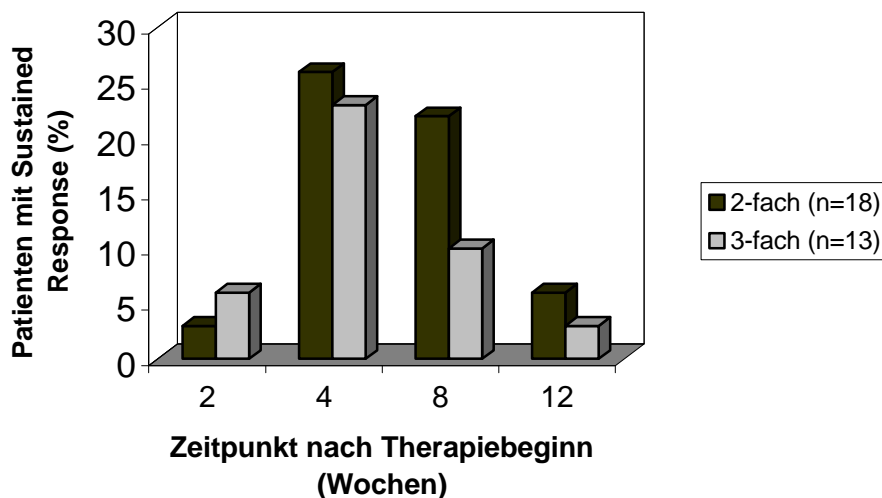


Abbildung 18: Erstmalige Viruselimination bei 18 Patienten mit einem Sustained Response aus Kollektiv 1 und 13 Patienten mit einem Sustained Response aus Kollektiv 2

Bei allen 31 Patienten mit einem anhaltenden Ansprechen war spätestens 3 Monate nach Therapiebeginn kein Virus mehr im Serum nachweisbar. Nach 4 Wochen waren jeweils 9 Patienten aus beiden Kollektiven virusfrei, nach 8 Wochen 16 Patienten aus Kollektiv 1 und 12 Patienten aus Kollektiv 2.

Die 9 Patienten aus Kollektiv 1 und die 5 Patienten aus Kollektiv 2 mit einem Break-through verteilen sich mit ihrer vorübergehenden Elimination auf einen längeren Zeitraum. 8 bzw. 3 Patienten wurden innerhalb der ersten 3 Monate virusfrei, jeweils ein Patient aus beiden Kollektiven nach 6 Monaten und eine 3-fach-behandelte Patientin erst nach 9 Monaten.

Bei den 6 bzw. 4 Relapsen verteilen sich die Zeitpunkte, in denen zum ersten Mal kein Virus mehr nachgewiesen werden konnte, gleichmäßig auf den Zeitraum 2 bis 12 Wochen nach Therapiebeginn.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven hinsichtlich der Kinetik der Viruselimination.

#### 4.2.3 Therapieerfolg und Alter / Geschlecht

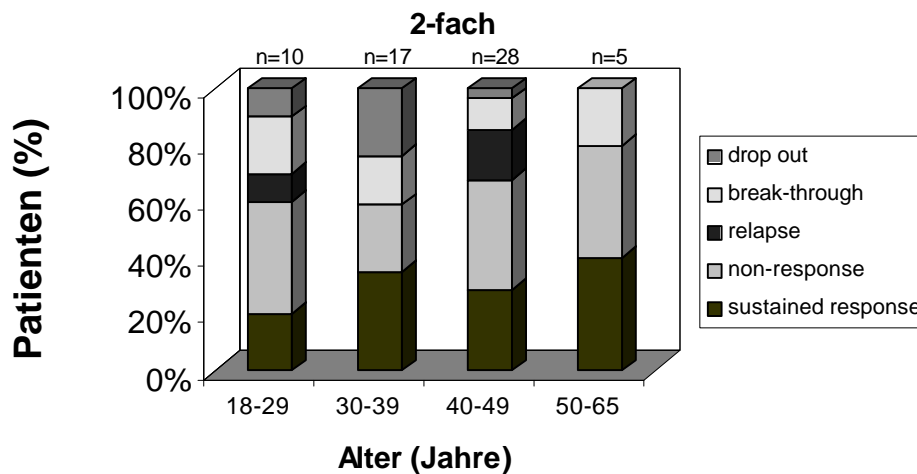


Abbildung 19: Erfolg nach den einzelnen Altersgruppen bei 60 Patienten mit Zweifach-Therapie

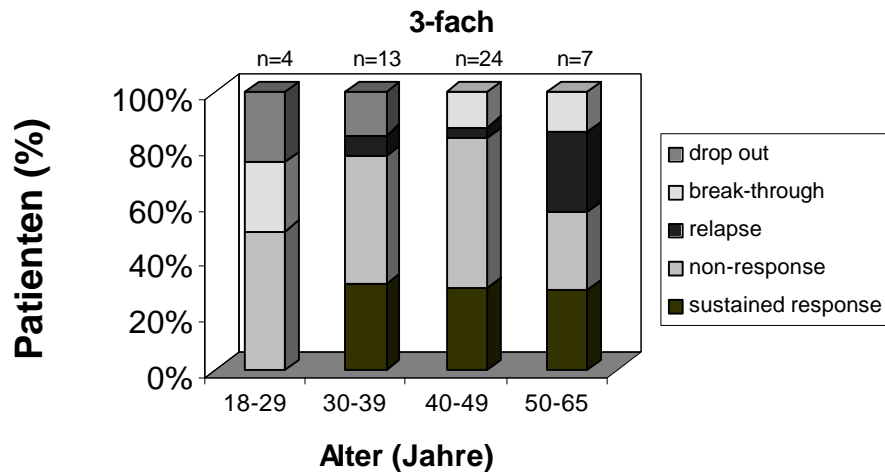


Abbildung 20: Erfolg nach den einzelnen Altersgruppen bei 48 Patienten mit Dreifach-Therapie

Bei einer Betrachtung des Erfolges der Zweifach- und Dreifach-Therapie bezogen auf die verschiedenen Altersstufen der Patienten (Abbildungen 19 und 20) zeigt sich, dass ein Sustained Response auch bei einigen älteren Patienten auftrat. In der jüngsten Altersgruppe, der allerdings insgesamt nur 14 Patienten zuzuordnen waren, konnten lediglich 2 Patienten ein anhaltendes Therapieansprechen erreichen.

Auffällig war das vermehrte Auftreten eines Drop-outs in jüngeren Altersstufen, während von den Patienten zwischen 40 und 49 Jahren nur ein Patient mit Zweifach-Behandlung, in der Gruppe zwischen 50 und 65 Jahren überhaupt kein Patient vorzeitig die Therapie abbrach.

Ein Gruppenvergleich mit der einfaktoriellen ANOVA ergab keine statistischen Unterschiede zwischen den einzelnen Altersklassen hinsichtlich des Therapieerfolgs ( $p=0,558$  in Kollektiv 1 und  $p=0,253$  in Kollektiv 2).

Eine Beurteilung des Erfolges der Therapie hinsichtlich des Geschlechts zeigt in Kollektiv 1 einen Sustained Response bei 19 % (7/37) der männlichen Patienten und bei 48 % (11/23) der weiblichen Patienten. 46 % (17/37) der Männer und 17 % (4/23) der Frauen in Kollektiv 1 beendeten die Therapie mit einem Non-Response. Diese Unterschiede sind auch statistisch signifikant ( $p=0,045$ ).

Im Kollektiv 2 konnten 25 % (9/36) der männlichen und 33 % (4/12) der weiblichen Patienten in eine Vollremission gebracht werden. Eine Non-Response muss bei 53 % (19/36) der Männer und bei 33 % (4/12) der Frauen festgestellt werden. Diese Ergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Verteilung der Patienten in Break-through, Relapse und Drop-out ist bezüglich des Geschlechts in beiden Kollektiven gleich.

#### 4.2.4 Therapieerfolg und Leberultrasonographie

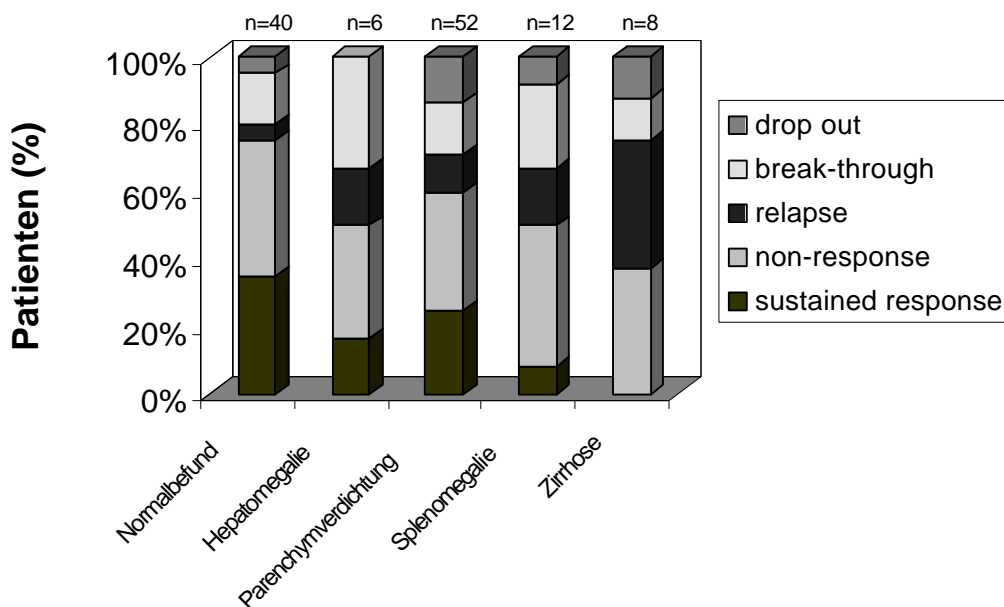


Abbildung 21: Ansprechen von 103 Patienten aus Kollektiv 1 und 2 nach sonographischem Befund

Von den Patienten, die ihre Therapie mit einem Sustained Response abschließen konnten, zeigten 14 Patienten in der prätherapeutischen Oberbauchsonographie einen Normalbefund, 13 Patienten eine Parenchymverdichtung. Wie in Abbildung 21 dargestellt, war ein Break-through wie auch ein Relapse mit keinem Ultraschallbefund korreliert. Kein Patient mit sonographischen Anzeichen einer Leberzirrhose erreichte einen Sustained Response. Nach der Therapieart fanden sich keine Unterschiede.

#### 4.2.5 Therapieerfolg und Leberhistologie

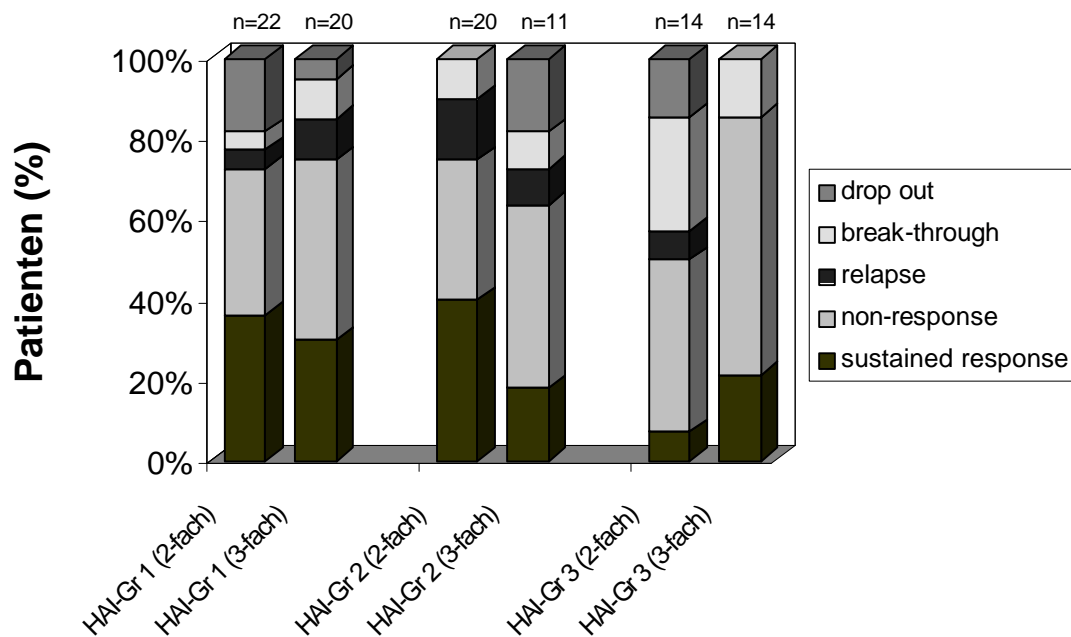


Abbildung 22: Ansprechen von 56 Patienten aus Kollektiv 1 und 45 Patienten aus Kollektiv 2 nach dem histologischen Befund

Betrachtet man das Responseverhalten der Patienten hinsichtlich der vor Therapie durchgeführten Histologie in Abbildung 22, so ist eine abfallende Tendenz von Sustained Respondern mit zunehmender Entzündungsaktivität zu erkennen. 8 Patienten aus Kollektiv 1 und 6 Patienten aus Kollektiv 2, die der HAI-Gruppe 1 zugerechnet werden, konnten gegenüber 1 bzw. 3 Patienten aus der HAI-Gruppe 3 eine anhaltende Viruselimination erreichen. Dennoch gab es auch in dieser Gruppe mit der histologisch höchsten entzündlichen Aktivität Patienten, bei denen zumindest vorübergehend kein Virus mehr im Serum nachgewiesen werden konnte. In Kollektiv 1 waren es 4 Patienten mit einem Break-through und 2 mit einem Relapse, in Kollektiv 2 waren es 2 Break-through-Patienten.

Mit der einfaktoriellen ANOVA konnten signifikanten Unterschiede weder nach den verschiedenen HAI-Gruppen, dem Ansprechen, noch nach den beiden Kollektiven festgestellt werden.



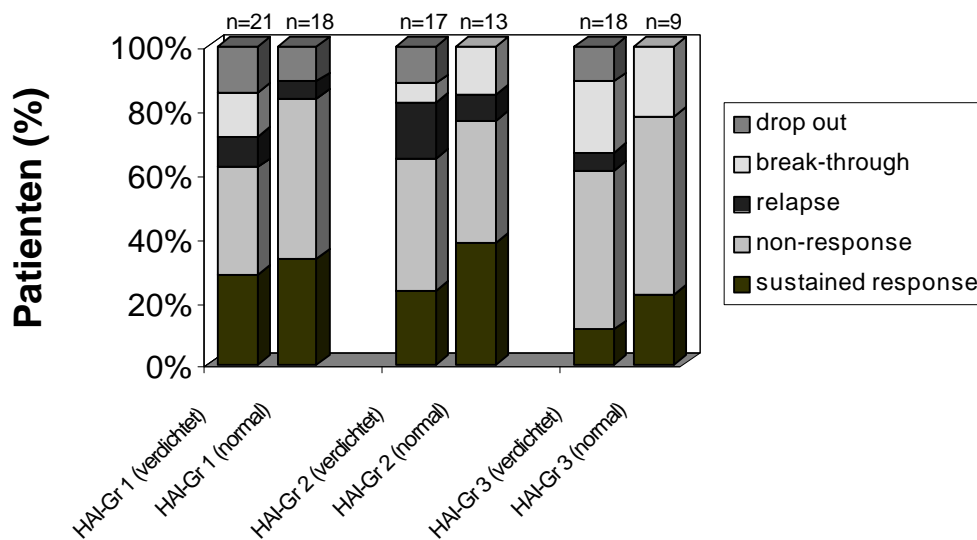


Abbildung 23: Ansprechen von 56 Patienten aus Kollektiv 1 und 40 Patienten aus Kollektiv 2 nach sonographisch nachgewiesener Parenchymverdichtung bzw. Normalzustand bei unterschiedlichem HAI-Score

Wie in Abbildung 23 dargestellt, trat ein Sustained Response in allen drei HAI-Gruppen tendenziell häufiger bei Patienten mit normaler Echogenität in der Oberbauchsonographie auf als bei Patienten mit verdichtetem Leberparenchym. Patienten mit Non-Response und Break-through erscheinen gleichverteilt. Relapser und Drop-outs finden sich hauptsächlich in den Patientengruppen mit Parenchymverdichtung.

Bei der Verteilung nach HAI-Gruppen, Verdichtung, Ansprechen und Kollektivzugehörigkeit fand sich keine Signifikanz (einfaktorielle ANOVA).

#### 4.2.6 Verlauf der Transaminasen nach Therapieerfolg

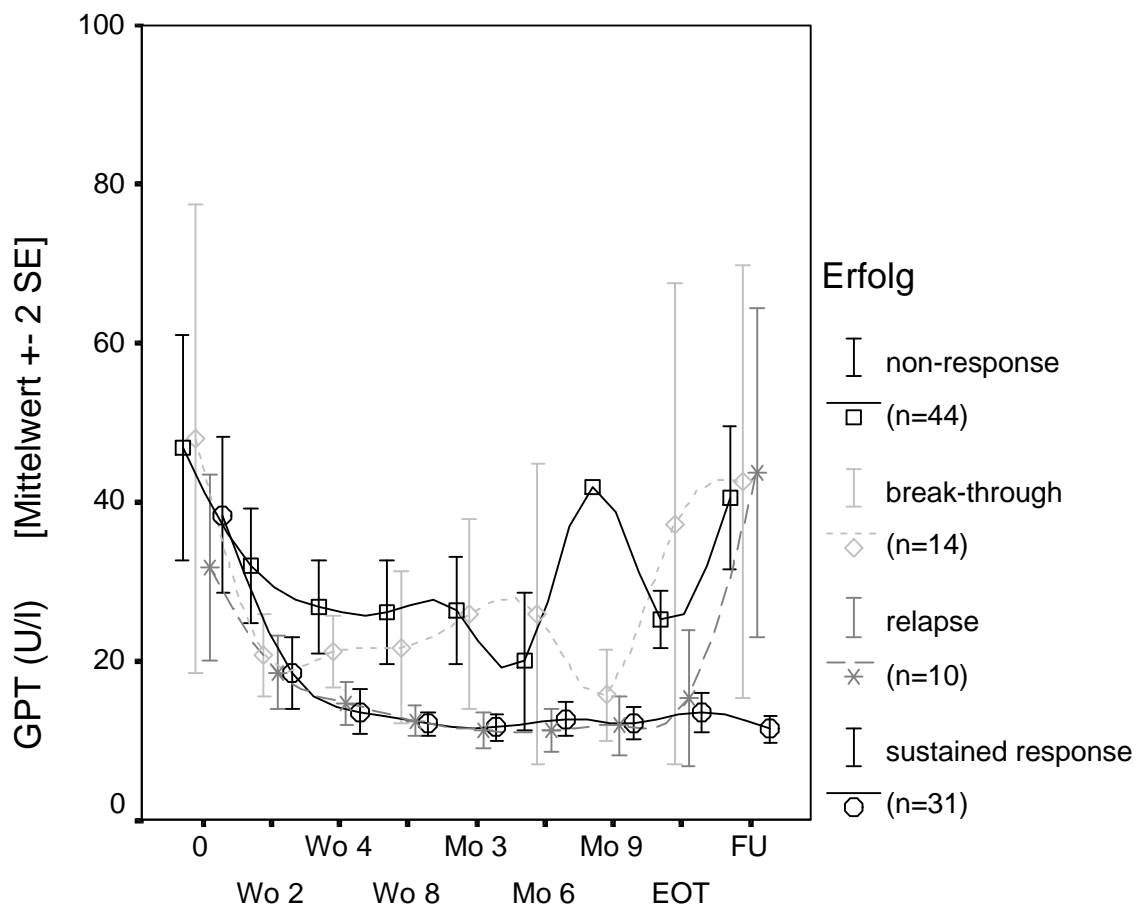


Abbildung 24: Verlauf der GPT-Werte (U/l) bei 99 Patienten nach dem virologischen Ansprechen (Wo: Woche; Mo: Monat; EOT: end of treatment; FU: follow up)

Bei einer Betrachtung des Verlaufs der Glutamat-Pyruvat-Transaminasen (Abb. 24), fällt auf, dass nur die Patienten mit einem Sustained Response ein halbes Jahr nach Therapieende mit durchschnittlich  $11,40 \pm 0,85$  U/l im Normbereich liegende Werte aufweisen. Vor der Therapie lag bei diesen Patienten das Mittel bei  $38,39 \pm 4,87$  U/l. Bereits 2 Wochen nach Therapiebeginn befanden sich die GPT-Werte hier unter 20 U/l.

Einen ähnlichen Verlauf zeigten die Patienten mit einem Relapse, die mit mittleren Werten von  $31,70 \pm 5,85$  U/l die Therapie begannen und ebenfalls zwischen der zweiten Woche bis zum Ende der Behandlung mit ihrer GPT im Normbereich lagen. Neben dem Wiederauftreten von HCV-RNA stiegen zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung auch die GPT-Werte wieder an ( $43,70 \pm 10,33$  U/l).

Patienten mit einem Break-through fielen von anfangs  $48,00 \pm 14,78$  U/l nach zwei Wochen in den Normbereich ab, zeigten dann aber einen schwankenden Verlauf und wiesen ein halbes Jahr nach Therapieende ein Mittel von  $42,60 \pm 13,67$  U/l auf.

Patienten mit einem Non-Response fielen mit ihren anfänglichen GPT-Werten von  $46,86 \pm 7,10$  U/l etwas ab, blieben jedoch außer im Monat 6 ( $20,00 \pm 4,35$  U/l) immer im pathologisch erhöhten Bereich und wiesen nach der Therapie im Durchschnitt  $40,56 \pm 4,51$  U/l auf.

Der Durchschnitt der GPT-Werte des gesamten Kollektiv 1 betrug  $52,27 \pm 49,94$  U/l zu Therapiebeginn gegenüber  $32,44 \pm 22,64$  U/l des Kollektiv 2 (siehe 4.1.6). Diese signifikant unterschiedlichen Werte glichen sich bis zur Therapienachbeobachtung mit durchschnittlich  $30,24 \pm 32,88$  U/l der zweifach-behandelten und  $26,68 \pm 19,90$  U/l der dreifach-behandelten Patienten aneinander an.

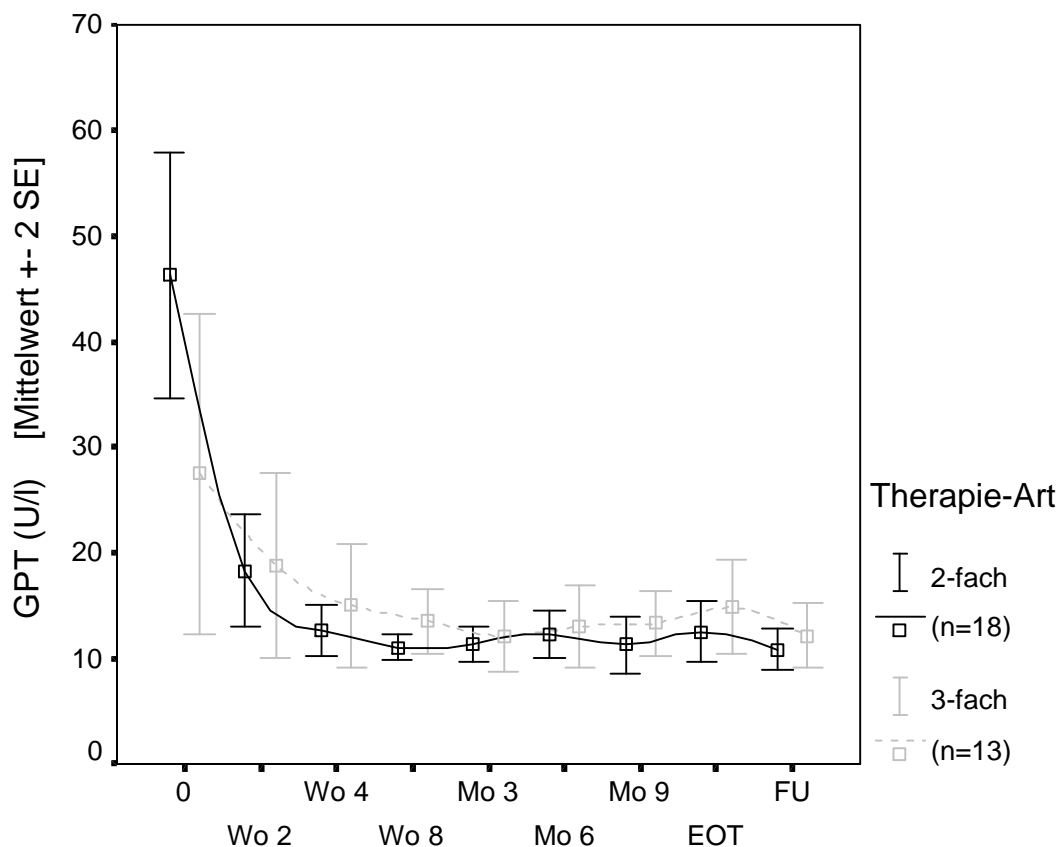


Abbildung 25: Verlauf der GPT-Werte (U/l) bei 18 Patienten mit einem Sustained Response aus Kollektiv 1 und 13 Patienten mit einem Sustained Response aus Kollektiv 2 (Wo: Woche; Mo: Monat; EOT: end of treatment; FU: follow up)

Wie bei den gesamten Kollektiven (siehe 4.1.6) wiesen auch die zweifach-behandelten Patienten mit einem Sustained Response mit  $46,27 \pm 5,83$  U/l höhere GPT-Werte auf als die

dreifach-behandelten Patienten mit Vollremission ( $27,46 \pm 7,56$  U/l). Dennoch waren die Werte bereits in Woche 2 angeglichen und lagen ab der vierten Woche bei den Patienten des Kollektiv 1 im Durchschnitt sogar etwas unter denen des Kollektiv 2. Es gelang bei den Patienten, die eine Zweifach-Kombinationstherapie erhielten, ein schnelleres Absenken der GPT-Werte in den normalen Bereich.

Die Differenz zu Therapiebeginn und der Verlauf zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven.

Die Ergebnisse der GOT im Verlauf entsprechen den Ergebnissen der GPT.

#### 4.2.7 Therapieerfolg und Viruslast bei Therapiebeginn

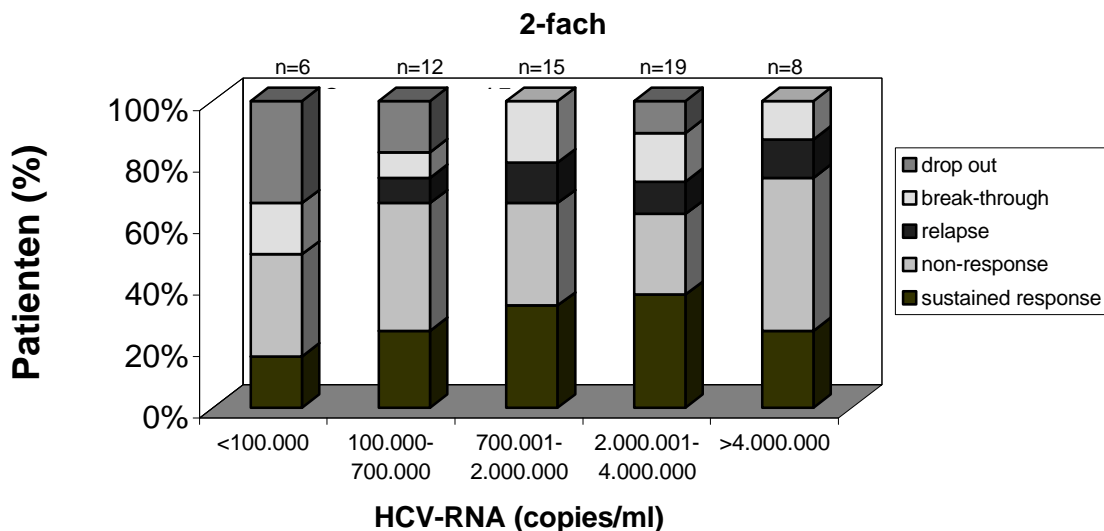


Abbildung 26: Ansprechen der Zweifach-Therapie bei 60 Patienten nach der prätherapeutischen Viruslast

In Kollektiv 1 fanden sich Patienten mit einem Sustained Response sowohl in den Gruppen mit geringer als auch in den Gruppen mit hoher prätherapeutischer Viruslast (Abb. 26). Selbst von den 8 Patienten, welche die Therapie mit über 4.000.000 copies/ml begannen, konnten zwei in eine Vollremission gebracht werden.

Die Verteilung von Patienten mit Non-Response, Relapse oder Break-through war unabhängig von der prätherapeutischen Viruslast.

Das Ansprechen der Kombinationstherapie in Kollektiv 1 zeigte keine Abhängigkeit zur Viruslast vor Therapiebeginn, signifikante Unterschiede waren in keiner Hinsicht zu beobachten.

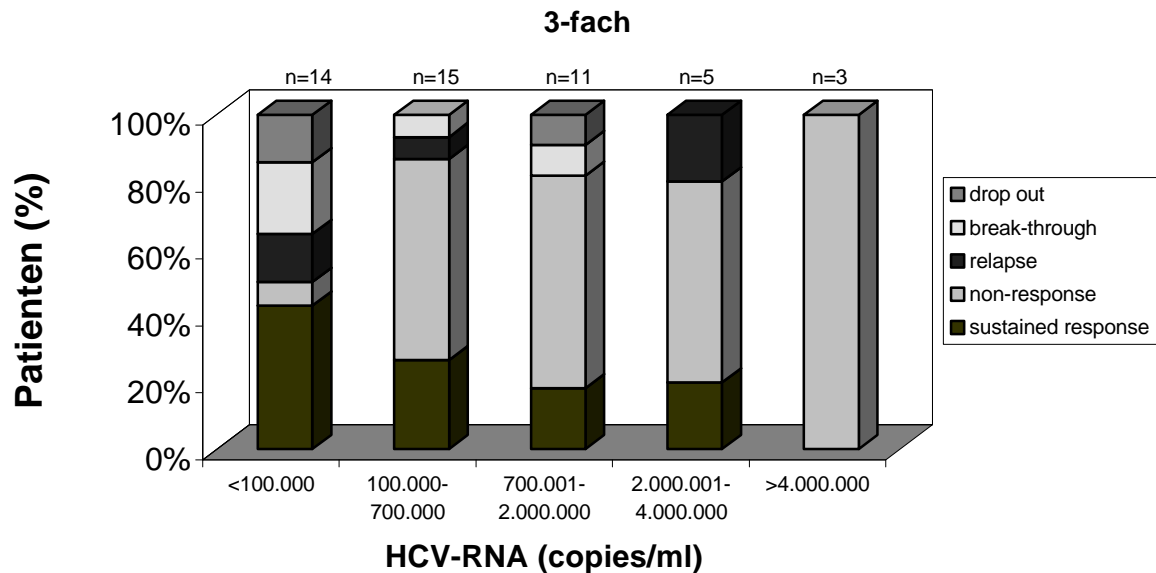


Abbildung 27: Ansprechen der Dreifach-Therapie bei 48 Patienten nach der prätherapeutischen Viruslast

Im Kollektiv 2 fanden sich Patienten mit einem Sustained Response vor allem in den Gruppen mit prätherapeutisch geringer Viruslast (Abb. 27). 10 der 13 Patienten mit anhaltendem Erfolg hatten zu Beginn der Dreifach-Therapie weniger als 700.000 copies/ml. Keiner der Patienten mit anfangs über 4.000.000 copies/ml konnte die Viren eliminieren. Auch Relapse und Break-through traten hauptsächlich in den Gruppen mit niedriger HCV-RNA auf.

In der einfaktoriellen ANOVA zeigen sich signifikante Unterschiede sowohl zwischen den Arten des Ansprechens hinsichtlich der Gruppen ( $p=0,020$ ) als auch zwischen den Gruppen hinsichtlich des Ansprechens ( $p=0,022$ ).

Damit ergibt sich in Kollektiv 2 eine klare Abhängigkeit des Responses von der vortherapeutischen Viruslast.

#### 4.2.8 Therapieerfolg und Genotyp

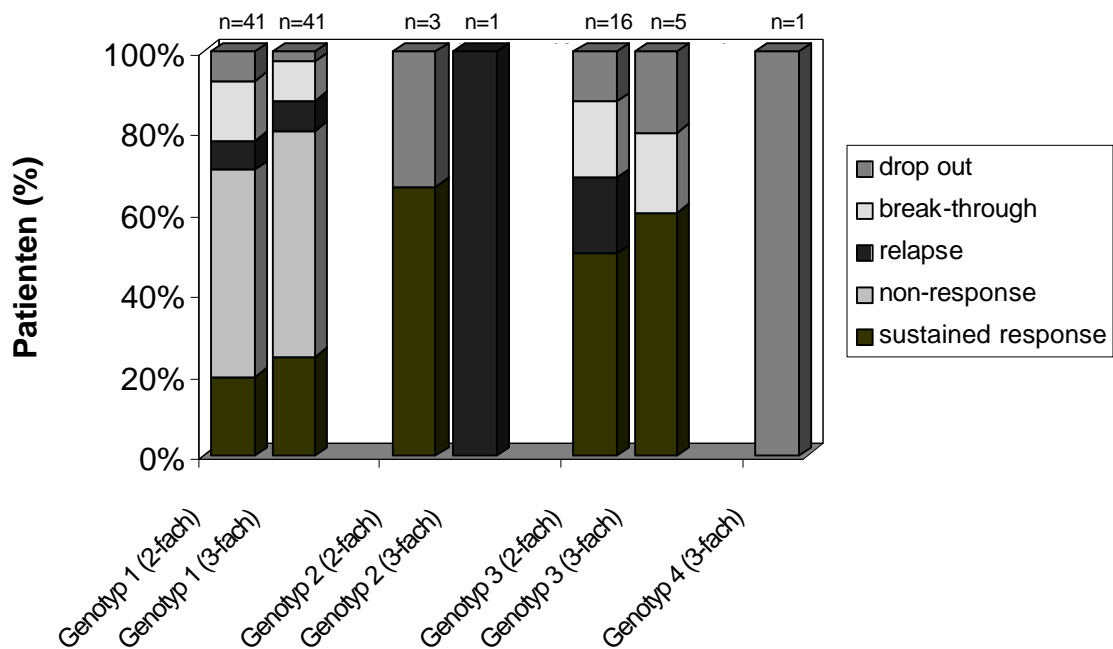


Abbildung 28: Ansprechen der Therapien nach dem Genotyp bei 60 Patienten aus Kollektiv 1 und 48 Patienten aus Kollektiv 2

Patienten mit Genotyp 1 (1, 1a und 1b) zeigten in beiden Kollektiven in über der Hälfte der Fälle keine Viruselimination. Bei 8 bzw. 10 Patienten gelang eine anhaltende Vollremission, auch das Verhältnis von Relapse und Break-through zwischen den zwei Kollektiven war ungefähr gleich (Abb. 28).

Von den Patienten mit Genotyp 3 zeigten 50 % in Kollektiv 1 und 60 % in Kollektiv 2 einen Sustained Response. Außer drei Drop-outs waren alle übrigen Patienten mit Genotyp 3 während ihrer Therapie bis zu ihrem Rückfall virusfrei.

Bei Patienten mit Genotyp 2 fanden sich zwei Patienten aus dem Kollektiv 1 mit einem Sustained Response, ein Patient mit Relapse aus Kollektiv 2. Die Patientenzahl mit den Genotypen 2 und 4 in den betrachteten Kollektiven war jedoch zu niedrig, als dass zu möglichen Tendenzen eine Aussage gemacht werden könnte.

Ein signifikanter Unterschied im Ansprechen zwischen den zweifach und den dreifach behandelten Patientengruppen nach den Genotypen besteht nicht.

#### 4.2.9 Therapieerfolg und Vortherapie

Die drei mit einer Interferon-Monotherapie vorbehandelten Patienten in Kollektiv 1 erzielten nach der Kombinationstherapie das gleiche Ergebnis wie nach der Monotherapie. Zwei Patienten mit Non-Response konnten auch nach der Kombinationstherapie zu keinem Zeitpunkt eine Viruselimination erreichen. Ein Relapser beendete zwar erneut seine Therapie erfolgreich, bevor er dann in der Nachbeobachtungszeit einen Rückfall erlitt.

In Kollektiv 2 waren alle Patienten vorbehandelt. Die eine Hälfte der Patienten erhielt dabei eine Interferon-Mono-Therapie, die andere Hälfte eine Kombination aus Interferon und Ribavirin.

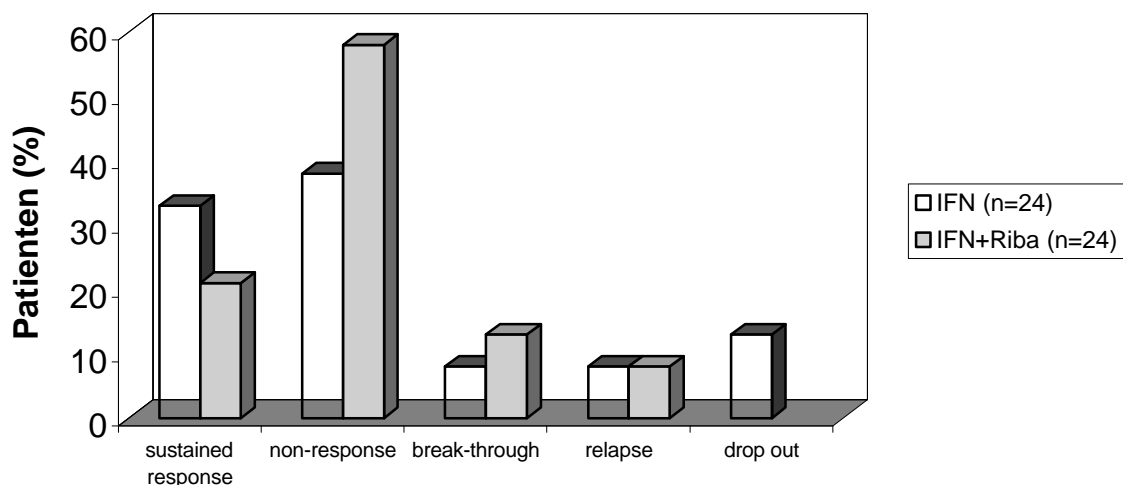


Abbildung 29: Ansprechen der Dreifach-Therapie bei 48 Patienten nach einer Vortherapie mit Mono- (IFN) oder Kombinationsbehandlung (IFN + Riba)

Von den 13 Patienten mit einem Sustained Response wurden 8 Patienten einfach und 5 Patienten kombiniert vortherapiert. Bei den Patienten mit einem Non-Response erhielten 14 eine Kombinations-Vortherapie und 9 eine IFN-Mono-Vortherapie. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Die Verteilung der Patienten mit einem Break-through und einem Relapse verhält sich gleich. Alle 3 Drop out-Patienten des Kollektiv 2 wurden mit Interferon alleine vorbehandelt, so dass neben Amantadin auch das Ribavirin für sie eine neue, unbekannte Substanz darstellte.

IFN Vortherapie Ergebnisse	<i>Dreifach-Therapie-Ergebnisse</i>				
	<i>sustained response</i>	<i>non- response</i>	<i>break- through</i>	<i>relapse</i>	<i>drop out</i>
NR (n = 8)	0	5	1	1	1
BT (n =12)	5	3	1	1	2
RL (n =4)	3	1	0	0	0
<i>insg. (n=24)</i>	8	9	2	2	3

Tabelle 4: Vergleich der Ergebnisse der IFN-Monotherapie-Vorbehandlung mit dem Ansprechen der Dreifach-Therapie (SR: sustained response, NR: non-response, BT: break-through, R: relapse, DO: drop out)

Keiner der 8 Patienten, welche die Interferon-Vortherapie mit einem Non-Response beendeten, konnte durch die Dreifach-Behandlung in einen anhaltenden virologischen Response gebracht werden (Tab. 4). 5 dieser Patienten schlossen die Therapie erneut mit einem Non-Response ab, jeweils ein Patient mit einem Break-through bzw. mit einem Relapse, während ein Patient die neue Behandlung vorzeitig abbrach (DO).

Patienten, die unter Interferon einen Break-through zeigten (n=12), konnten in 5 Fällen mit der Dreifach-Therapie in einen Sustained Response geführt werden. 3 Patienten sprachen in dieser Untergruppe nicht an (NR), jeweils ein Patient wieder mit Break-through bzw. Relapse. Drop out-Patienten gab es hier 2.

Von den ehemaligen 4 Relapsen konnten mit der Dreifach-Behandlung 3 Patienten eine dauerhafte Viruselimination (SR) erzielen, bei dem anderen Patienten gelang diesmal kein Ansprechen (NR).

IFN + Riba Vortherapie Ergebnisse	<i>Dreifach-Therapie-Ergebnisse</i>				
	<i>sustained response</i>	<i>non- response</i>	<i>break- through</i>	<i>relapse</i>	<i>drop out</i>
NR (n = 18)	1	14	3	0	0
BT (n = 4)	4	0	0	0	0
RL (n = 2)	0	0	0	2	0
<i>insg. (n=24)</i>	5	14	3	2	0

Tabelle 5: Vergleich der Ergebnisse der Kombinationstherapie-Vorbehandlung (IFN + Riba) mit dem Ansprechen der Dreifach-Therapie (SR: sustained response, NR: non-response, BT: break-through, R: relapse, DO: drop out)

Von den 18 Patienten mit einem Non-Response der früheren Kombinationstherapie (Tab. 5) konnte mit der Dreifach-Behandlung nur bei einem Patient ein Sustained Response erreicht



werden, 14 Patienten zeigten wiederum kein Ansprechen, 3 Patienten erlitten einen Break-through.

Dagegen erzielten alle 4 ehemaligen Break-through-Patienten eine anhaltende Elimination auf die neue Therapieoption.

Die beiden Patienten mit einem Relapse der Kombinationstherapie wiesen auch diesmal nach erfolgreichem Abschluss der Dreifach-Therapie zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung wieder Viren im Serum auf (RL).

Die Unterschiede des Ansprechens nach dem Erfolg der Vortherapie unterliegen keiner statistischen Signifikanz.

## 4.3 Verträglichkeit

### 4.3.1 Nebenwirkungen der Therapien

Art der NW	Wo 2		Wo 4		Wo 8		Mo 3		Mo 6		Mo 9		Mo 12		Nachbeob	
	2-fach (n=60)	3-fach (n=48)	2-fach (n=60)	3-fach (n=47)	2-fach (n=60)	3-fach (n=45)	2-fach (n=59)	3-fach (n=45)	2-fach (n=52)	3-fach (n=43)	2-fach (n=32)	3-fach (n=26)	2-fach (n=22)	3-fach (n=25)	2-fach (n=38)	3-fach (n=40)
Fieber	10	2	2	3	1	1	0	3	2	2	1	1	0	0	0	1
Kopfschmerzen	8	4	5	5	6	4	3	4	7	3	1	0	0	1	1	2
Muskelschmerzen	5	3	6	0	5	2	4	4	3	3	4	1	1	2	0	1
Gelenkschmerzen	2	3	3	3	1	3	6	1	1	6	1	4	0	4	2	2
Müdigkeit	15	7	16	7	16	4	12	2	7	7	4	3	3	3	2	1
Appetitlosigkeit	3	6	2	2	3	4	3	3	2	1	2	1	1	1	0	0
Haarausfall	0	0	0	1	2	1	13	0	8	0	3	0	3	0	2	0
Übelkeit/Erbrechen	3	0	3	4	1	0	2	1	2	0	1	1	0	0	0	0
Schwindel	5	3	4	4	2	4	3	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Diarrhoe	0	0	2	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0
Obstipation	0	0	1	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	1
Schlafstörungen	8	3	5	6	5	4	7	2	3	4	2	3	3	2	1	2
Depression	6	5	3	4	5	1	11	3	4	5	3	3	0	0	1	2
Sehstörungen	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hautjucken	3	2	3	1	4	0	4	0	3	1	1	1	0	0	0	0
Exanthem	1	1	2	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0
Hyperthyreose	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Hypothyreose	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	2
Induktion von AutoAK	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1

Tabelle 6: Unerwünschte Wirkungen der Zweifach- bzw. Dreifach-Therapie im zeitlichen Verlauf

In Tabelle 6 sind die verschiedenen Nebenwirkungen gezeigt, die bei den Patienten der jeweiligen Kollektive zu verschiedenen Zeitpunkten während der Therapie und im Rahmen der Nachbeobachtung auftraten.

Die grippeähnlichen Symptome wie Fieber und Kopfschmerzen traten vor allem zu Therapiebeginn auf und besserten sich sehr schnell (Fieber) bzw. nach einigen Monaten (Kopfschmerzen). Auch die Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schwindel und Schlafstörungen waren in den ersten Monaten ausgeprägter als nach mehreren Monaten.

Haarausfall trat erst nach ungefähr drei Monaten auf. Hierbei waren vor allem Patienten aus Kollektiv 1 betroffen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen ist bei der Müdigkeit und der Depression nach 8 bis 12 Wochen festzustellen. Beide unerwünschten Wirkungen wurden vermehrt von zweifach-behandelten Patienten angegeben. Patienten, die im ersten halben Jahr auch Amantadin verordnet bekamen, fühlten sich aktiver und „besser gelaunt“.

Aus anderen, selten vorkommenden Nebenwirkungen (Sehstörungen, Exanthem, Hyper-, Hypothyreose, Diarrhoe, Obstipation) lässt sich weder eine zeitliche Tendenz noch eine Therapieabhängigkeit ableiten. Aus Gründen der Vollständigkeit sind diese dennoch mitaufgeführt.

#### 4.3.2 Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen

Wegen einer auftretenden Leukozytopenie wurde bei drei Patienten vorübergehend die Interferondosis reduziert. Dabei handelte es sich um einen Patienten aus Kollektiv 1 und zwei Patienten aus Kollektiv 2.

Die Ribaviringabe wurde aufgrund eines Hämoglobinabfalls bei 4 zweifach-behandelten und bei 3 dreifach-behandelten Patienten für einige Wochen verringert bzw. ganz ausgesetzt.

Weder die Leukopenie noch die Anämie waren bei einem Patienten so ausgeprägt, dass aus diesem Grund die Therapie komplett abgebrochen werden musste.

#### 4.3.3 Verlauf der hämatologischen Parameter

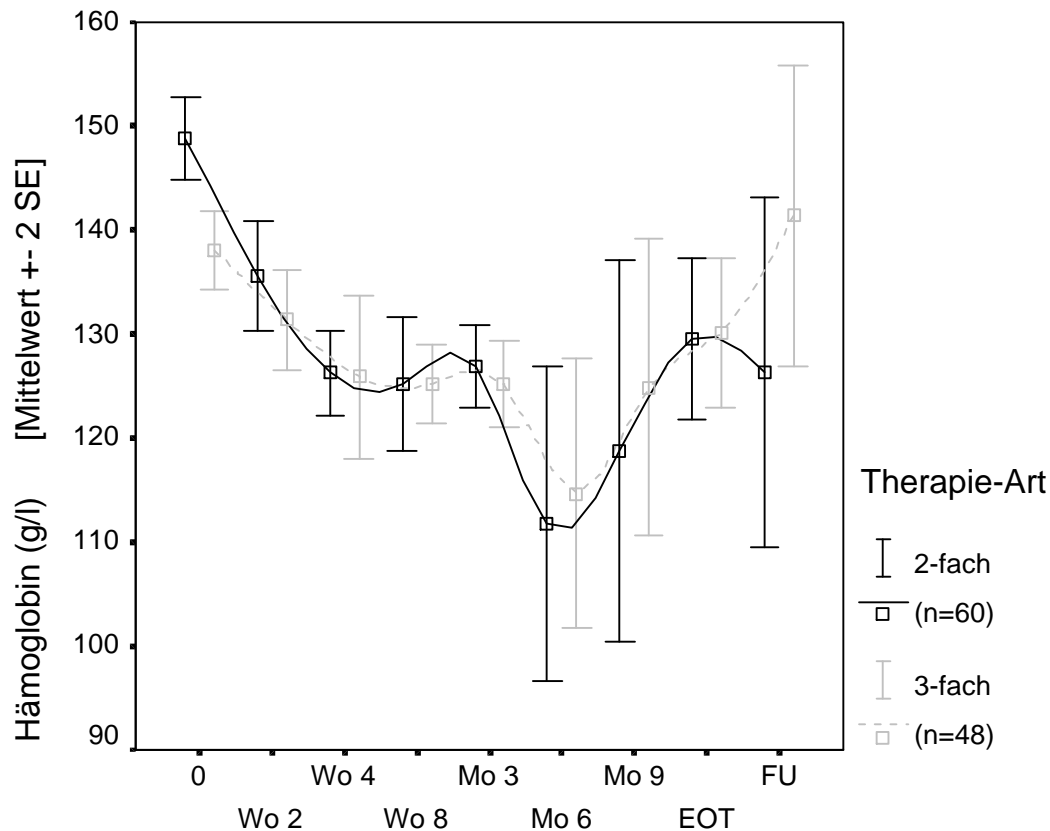


Abbildung 30: Darstellung der Hämoglobinwerte (in g/l) nach der Therapie-Art im zeitlichen Verlauf (Wo: Woche; Mo: Monat; EOT: end of treatment; FU: follow up)

Die Patienten des Kollektiv 1 begannen die Zweifach-Therapie mit einem mittleren Hämoglobinwert von  $148,93 \pm 1,82$  g/l, die Patienten des Kollektiv 2 die Dreifach-Therapie mit  $138,16 \pm 1,80$  g/l. Beide Kollektive fielen mit ihren Durchschnittswerten bereits in den ersten Wochen ab, bewegten sich hierbei aber bis einschließlich Monat 3 nach Therapiebeginn im Normbereich (Abb. 30). Den Tiefpunkt ihrer Hämoglobinwerte erreichten beide Kollektive in Monat 6 mit  $112,31 \pm 7,35$  g/l bzw.  $114,65 \pm 6,47$  g/l. Danach wurden beide Kollektive im Falle der Weiterbehandlung auf eine Interferon-Monotherapie umgestellt und mit dem Absetzen von Ribavirin (und Amantadin) stiegen auch die Hb-Werte wieder an. Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung lag bei Kollektiv 1 schließlich ein durchschnittlicher Wert von  $126,35 \pm 8,42$ g/l vor, bei Kollektiv 2 von  $141,41 \pm 7,24$ .

Es liegt kein signifikanter Unterschied im Verlauf zwischen den beiden Therapiearten vor ( $p=0,788$ ).

Betrachtet man die jeweiligen Hämoglobinwerte nach dem Ansprechen der Therapien im zeitlichen Verlauf, sind ebenso keine Unterschiede zu erkennen.

Bei den Leukozyten wiesen die Patienten des Kollektiv 1 initial einen Durchschnittswert von  $6.551,67 \pm 245,42/\mu\text{l}$  auf, die Patienten des Kollektiv 2 von  $4.558,33 \pm 189,01/\mu\text{l}$ . Die Patienten mit der Zweifach-Therapie fielen mit ihren Leukozyten rasch ab und erreichten bereits in Woche 8 nach Therapiebeginn ihren Tiefpunkt mit  $3.910,00 \pm 145,27$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$ . Die Patienten des Kollektiv 2 dagegen zeigten einen langsameren Abfall mit dem geringsten Wert von  $3.573,08 \pm 193,00$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  im 6. Monat. Ein kontinuierlicher Anstieg der weißen Blutkörperchen während des Rests der Therapien führte zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung zu Werten von  $7.188,24 \pm 524,31$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  in Kollektiv 1 und  $6.373,53 \pm 291,82$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  in Kollektiv 2. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen fand sich nur zu Therapiebeginn und nach 2 Wochen, im weiteren Verlauf jedoch nicht mehr. Keine Unterschiede gab es zwischen den verschiedenen Response-Gruppen.

Auch bei den Thrombozyten waren bei Kollektiv 1 die initialen Werte höher als bei Kollektiv 2.  $213.525,42 \pm 9.499,07$  Thrombozyten/ $\mu\text{l}$  der Zweifach-Behandelten stehen  $165.562,50 \pm 8.120,05$  Thrombozyten/ $\mu\text{l}$  der Dreifach-Behandelten gegenüber ( $p < 0,001$ ). Dieser Unterschied erklärt sich aus der thrombozytopenisch wirkenden Vortherapie, welche die Patienten aus Kollektiv 2 teilweise unmittelbar zuvor erhielten. Im Verlauf der Therapie bewegten sich die Mittelwerte der Blutplättchen relativ synchron im Normbereich und fielen auch an ihrem Tiefpunkt (Monat 9) nicht in den pathologisch erniedrigten Bereich ab;  $171.250,00 \pm 16.200,04$  Thrombozyten/ $\mu\text{l}$  in Kollektiv 1 und  $161.150,00 \pm 12.909,66$  Thrombozyten/ $\mu\text{l}$  in Kollektiv 2. Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung wiesen die Patienten mit Kombinationstherapie  $202.507,06 \pm 15.108,74$  Thrombozyten/ $\mu\text{l}$  auf, die Patienten mit Dreifach-Therapie  $190.514,62 \pm 13.954,70$  Thrombozyten/ $\mu\text{l}$ .

Von den Ausgangswerten abgesehen gibt es keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen, auch nicht nach dem Ansprechen.

#### 4.3.4 Gewichtsverlauf

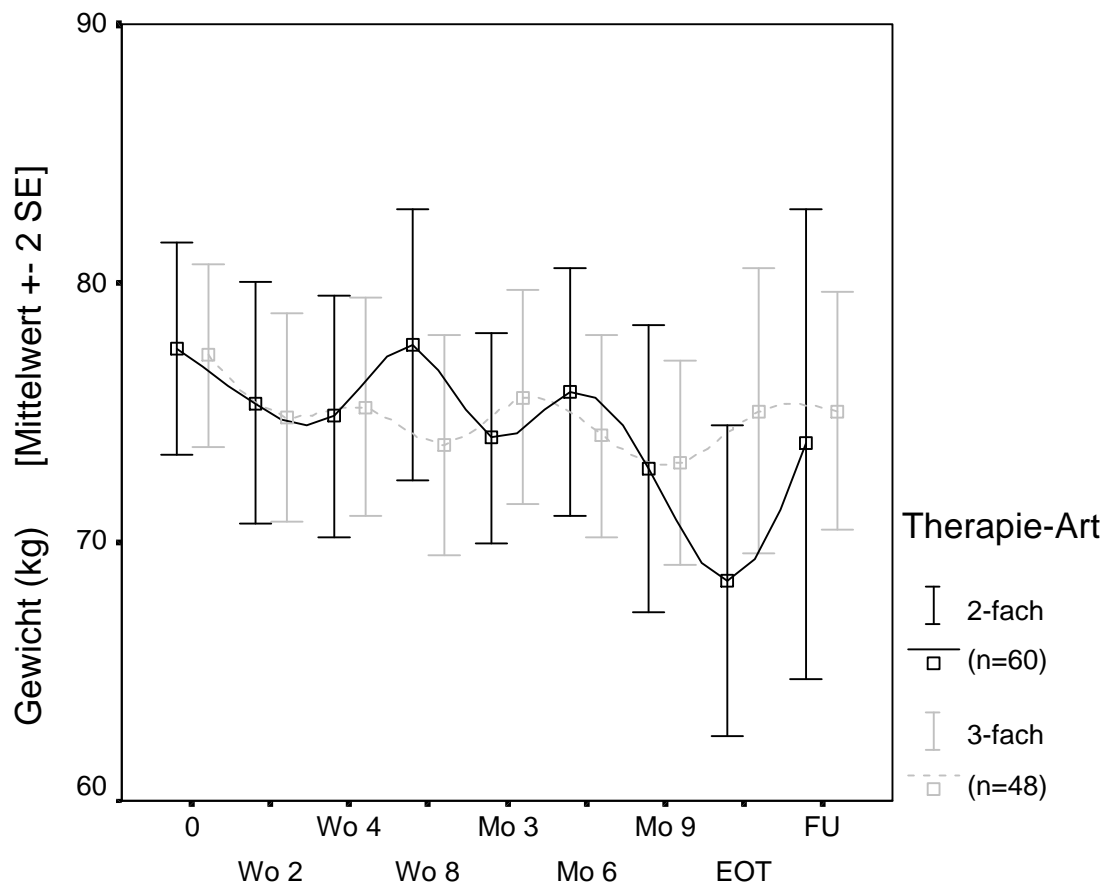


Abbildung 31: Darstellung der Gewichts in Kilogramm nach der Therapie-Art im zeitlichen Verlauf (Wo: Woche; Mo: Monat; EOT: end of treatment; FU: follow up)

Das Körpergewicht der Patienten nahm in beiden Gruppen im Verlauf ab. Der Gewichtsverlust war bei Kollektiv 1 ausgeprägter als bei Kollektiv 2.

Das durchschnittliche Gewicht der Patienten mit Kombinationsbehandlung fiel von anfänglich  $77,47 \pm 2,04$  kg auf  $68,50 \pm 2,99$  kg am Ende der Therapie. Bei den Patienten mit der Dreifach-Behandlung fand sich lediglich ein Abfall von  $77,21 \pm 1,77$  kg auf  $73,04 \pm 1,97$  kg in Monat 9 zu vermerken. Ein halbes Jahr nach Therapieende lag der Mittelwert des Gewichts bei  $73,79 \pm 4,54$  kg in Kollektiv 1 und bei  $75,07 \pm 2,29$  kg in Kollektiv 2.

Der unterschiedliche Gewichtsverlauf nach der Therapie-Art ist statistisch nicht signifikant.

Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion war zu Beginn der vorliegenden Studie die Gabe von Interferon-a. Hierbei konnte nur bei 25 bis 30 % der Patienten eine dauerhafte Viruselimination erreicht werden (19-23). Verschiedene kleinere Studien wiesen zu dieser Zeit bereits auf eine Verbesserung der Ansprechraten durch eine Kombination des Interferons mit Ribavirin hin (43, 46, 49-53).

Ende 1998 wurden im Jahrestreffen der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) in Chicago die Ergebnisse zweier internationaler Multicenter-Studien von McHutchison et al. und Poynard et al. vorgestellt, deren Ergebnisse einen der größten Fortschritte in der Therapie der chronischen Hepatitis C darstellten (74, 75).

Von den insgesamt 1.744 zuvor unbehandelten („Interferon-naiven“) Patienten erreichten Patienten mit einer 24- bzw. 48-wöchigen Interferon-a-Monotherapie in nur 6 bzw. 16 % ein negatives HCV-RNA-Ergebnis 24 Wochen nach Beendigung der Therapie. In der 24- bzw. 48-wöchigen Kombinationsbehandlung mit 3x3 MU Interferon-a plus Ribavirin (1.000-1.200 mg/dl) lagen die entsprechenden Erfolgsraten bei 33 bzw. 41 %.

Der Erfolg der Kombinationstherapie beruht neben einer Verbesserung der primären Ansprechrate auch auf einer Verhinderung des Rückfalls nach Therapieende (74, 75).

In einer multizentrischen, kontrollierten, doppelblinden und randomisierten Studie von Davis et al. an 345 Relapse-Patienten konnte bei 49 % der Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Interferon a-2b und Ribavirin eine dauerhafte Viruselimination erreicht werden im Vergleich zu 5 % der nur mit Interferon-a therapierten Patienten (76).

Bei Interferon-Non-Respondern ist eine erneute Therapie mit Interferon in einer längeren oder höheren Dosierung nur bei 2 – 3 % der Patienten erfolgreich (77).

Die anfänglichen Hoffnungen, Interferon-Non-Responder könnten von einer Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie profitieren, haben sich nicht bestätigt. Die Ansprechraten lagen im Durchschnitt bei unter 7 % (53, 78-80).

Die Erfolgsquoten bei den zweifach-behandelten Patienten in unserer Studie fügen sich sehr gut in diesen Zusammenhang ein:

30 % der Patienten konnten ein halbes Jahr nach Therapieende ein bleibendes Ansprechen aufweisen. Die beiden Patienten mit einem Non-Response nach IFN zeigten mit der neuen Kombinationstherapie auch weiterhin keine Viruselimination, der Patient mit einem Relapse nach IFN wies zum Ende der Nachbeobachtung erneut einen Relapse auf.

Die europäische Gesellschaft zum Studium der Leber (European Association for the Study of the Liver, EASL) veröffentlichte im Mai 1999 ein Consensus Statement als Ergebnis ihrer internationalen Konsensuskonferenz im Februar 1999 in Paris (81). Hierbei setzte man die kombinierte Therapie aus Interferon-a und Ribavirin als neue Standardtherapie der chronischen Hepatitis C fest aufgrund der signifikant höheren Ansprechraten der Kombinationstherapie gegenüber der Interferon-Monotherapie bei naiven Patienten in den großen kontrollierten Studien.

Trotz dieses Fortschritts kann noch immer über die Hälfte der Patienten mit chronischer Hepatitis C nicht zu einer dauerhaften Viruselimination gebracht werden. Insbesondere die schlechte Ansprechraten der primären Interferon-Non-Responder auf die neue Kombinationstherapie sorgt weiterhin für eine intensive Suche nach weiteren Medikamenten und Therapieoptionen für dieses ungünstige Patientenkollektiv.

Die größte Hoffnung weckte dabei das trizyklische Amin Amantadin, das in einer ersten Studie von Jill P. Smith 1997 als Monotherapie bei 22 Patienten einen Sustained Response von 18 % erzielen konnte (65).

Diese Daten konnten in späteren Amantadin-Monotherapien bei Patienten mit Non-Response (67, 68, 82), bei unbehandelten Patienten (66, 70, 83), sowie bei Patienten mit Lebertransplantation und rekurrenter Hepatitis C (69, 84) nicht bestätigt werden. In keiner dieser Studien konnte ein Patient zu einem anhaltenden Response gebracht werden.

Des Weiteren wurde versucht, mit der Kombination Interferon-a plus Amantadin bei naiven Patienten bzw. bei Interferon-Non-Respondern zu einem dauerhaften Erfolg zu gelangen. Die Ansprechraten sind in Tabelle 7 aufgeführt:



Studie	Jahr	n	Vorthherapie	Dosisschema	ETR	SR
Khalili et al. (71)	1998	9	IFN-NR	IFN 3 ME TIW x 24 Wochen; AMA 200 mg/d x 24 Wochen.	0/9 (0 %)	0/9 (0 %)
Zeuzem et al. (85)	2000	59	naiv	IFN 6 ME TIW x 24 Wochen, IFN 3 ME TIW x 24 Wochen; AMA 200 mg/d x 48 Wochen.	20/59 (34 %)	6/59 (10 %)
Younossi et al. (86)	2001	59	IFN-NR	IFN 3 ME TIW x 24 Wochen; AMA 200 mg/d x 24 Wochen.	11/59 (19 %)	0/59 (0 %)
Teuber et al. (87)	2001	26	IFN-NR	IFN 6 ME TIW x 24 Wochen, IFN 3 ME TIW x 24 Wochen; AMA 200 mg/d x 48 Wochen.	1/26 (4 %)	0/26 (0 %)
Gaeta et al. (88)	2001	21	IFN-NR	IFN 4,5 ME QD x 4 Wochen, IFN 6 ME TIW x 20 Wochen; AMA 200 mg/d x 24 Wochen.	0/21 (0 %)	0/21 (0 %)
Mangia et al. (89)	2001	99	naiv	IFN 6 ME TIW x 48 Wochen, AMA 200 mg/d x 48 Wochen.	45/99 (45 %)	29/99 (29 %)

Tabelle 7: Ergebnisse verschiedener Studien zur Kombination von Interferon-a und Amantadin (n=Patientenanzahl, IFN-NR=Interferon-Nonresponse, AMA=Amantadin, ME=Millionen Einheiten, TIW=dreimal pro Woche, QD=taglich, ETR=End-of-Treatment Response, SR=Sustained Response)

Die Ergebnisse der Kombination Interferon-a plus Amantadin sind bei den Patienten nach einem Non-Response auf eine vorherige Interferon-Therapie schlecht. Bei keinem dieser Patienten konnte ein anhaltendes Ansprechen erreicht werden.

Naive (nicht vorbehandelte) Patienten konnten dagegen teilweise zu einer Dauerheilung gebracht werden. Jedoch liegen die Erfolgsquoten von Zeuzem et al. (85) mit 10 % SR im Bereich der Interferon-Monotherapie und auch bei Mangia et al. (89) mit 29 % SR unterhalb des Ansprechens der momentanen Standardtherapie mit Interferon-a plus Ribavirin.

1998 veröffentlichten Brillanti et al. in einem Abstract erste Ergebnisse einer Dreifach-Therapie bei IFN-Non-Respondern mit Interferon a plus Ribavirin plus Amantadin, bei der 6 Monate nach Therapieende noch 3 von 10 Patienten virusnegativ waren (72).

Die Ergebnisse weiterer Studien, die den Erfolg dieser Dreifach-Kombination untersuchten, sind im Folgenden tabellarisch aufgeführt (Tab. 8):

Studie	Jahr	n	Vorthherapie	Dosisschema	ETR	SR
Carlsson et al. (90)	2000	23	IFN+RIBA -NR/RL	IFN 3 ME TIW x 24 Wochen; RIBA 1000 mg/d x 24 Wochen; AMA 200 mg/d x 24 Wochen.	6/23 (26 %)	1/23 (4 %)
Cornberg et al. (91)	2000	14	IFN-NR	IFN 10 ME QD x 2 Wochen, IFN 5 ME QD x 2 Wochen, IFN 3 ME QD x 8 Wochen, IFN 3 ME TIW x 36 Wochen; RIBA 1200 mg/d x 48 Wochen; AMA 200 mg/d x 48 Wochen.	7/14 (50 %)	6/14 (43 %)
Adinolfi et al. (92)	2000	13	IFN-NR	IFN 3 ME QD x 4 Wochen, IFN 3 ME TIW x 44 Wochen; RIBA 1000 mg/d x 48 Wochen; AMA 200 mg/d x 48 Wochen.	9/13 (69 %)	5/13 (38 %)
Weegink et al. (93)	2000	28	IFN/ IFN+RIBA -RL	IFN 18 ME QD x 2 Wochen; RIBA 1200 mg/d x 2 Wochen; AMA 100 mg/d x 2 Wochen.	14/28 (50 %)	NA
Younossi et al. (94)	2000	20	IFN-NR	IFN 3 ME TIW x 48 Wochen; RIBA 1200 mg/d x 48 Wochen; AMA 200 mg/d x 48 Wochen.	3/20 (15 %)	NA
Brillanti et al. (95)	2000	40	IFN-NR	IFN 5 ME TIW x 48 Wochen; RIBA 1000 mg/d x 48 Wochen; AMA 200 mg/d x 48 Wochen.	27/40 (67 %)	19/40 (48 %)
Berg et al. (96)	2001	14	IFN-NR	IFN 9 ME TIW x 6 Wochen, IFN 6 ME TIW x 6 Wochen, IFN 3 ME TIW x 36 Wochen; RIBA 1200 mg/d x 48 Wochen; AMA 200 mg/d x 48 Wochen.	2/14 (14 %)	0/14 (0 %)

Tabelle 8: Ergebnisse verschiedener Studien zur Kombination von Interferon-a, Ribavirin und Amantadin (n=Patientenanzahl, IFN-NR=Interferon-Nonresponse, AMA=Amantadin, ME=Millionen Einheiten, TIW=dreimal pro Woche, QD=taglich, ETR=End-of-Treatment Response, SR=Sustained Response, NA=keine Daten vorhanden)

Auffällig ist die große Streuung der Ergebnisse bezuglich eines Sustained Responses. Während Carlsson et al. (90) und Berg et al. (96) fast keinen Patienten mit der Dreifach-

Kombination in einen dauerhaften Response bringen konnten, gelang Brillanti et al. bei 48 % der behandelten Patienten eine anhaltende Viruselimination (95).

Von den 48 Patienten des Kollektiv 2 aus unserer Studie waren am Ende der Therapie 17 Patienten virusfrei (EOT-Response von 35 %), zum Nachbeobachtungszeitpunkt zeigten 13 (27 %) einen Sustained Response.

Fasst man alle Patienten der oben aufgeführten Studien mit Dreifachtherapie zusammen, ergibt sich, dass 68 von insgesamt 152 Patienten bei Therapieabschluss virusnegativ waren (EOT-Response von 45 %). Von den 104 Patienten, von denen Nachbeobachtungsdaten vorhanden sind, waren es ein halbes Jahr nach Behandlungsende noch 31 (SR von 30 %).

Natürlich muss dabei berücksichtigt werden, dass es sich hierbei um verschiedene Therapieschemata handelt mit unterschiedlichen Interferon-Dosierungen und Behandlungszeiträumen.

Damit liegen die Ansprechraten in unserer Studie in einer in der Literatur beschriebenen Größenordnung.

Der postulierte antivirale Effekt des Amantadins wurde von Martin et al. in vitro durch einen dosisabhängigen HCV-RNA-Abfall in isolierten mononuklearen Blutzellen von Patienten mit chronischer Hepatitis C, die mit Amantadin kultiviert wurden, bestätigt (97).

Als optimale Dosierung ergab sich dabei eine Verabreichung von 100 mg Amantadin zweimal täglich. Dies entspricht der Dosis, welche die Patienten aus Kollektiv 2 in unserer Studie erhielten. Im Gegensatz zu Interferon hat Amantadin keinen Effekt auf die 2',5'-Oligoadenylsynthetase. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass Amantadin in vitro keine direkte oder spezifische Hemmwirkung auf die HCV-Protease, -Helikase, -ATPase, -Polymerase sowie auf die ribosomale Translation hat (98).

Die Beobachtung einer Ansammlung von Amantadin in der Leber mit einer Leber-Blut-Ratio von 19 könnte einen zusätzlichen Effekt des Medikaments erklären (99).

Eventuell mag auch die Induktion der Produktion von Interleukinen für diese Wirkung eine Rolle spielen (100).

In unserer Studie unterschieden sich die beiden Kollektive in ihrer Ausgangslage in einigen wichtigen Punkten wie etwa in den GPT-Werten, Viruslast oder Verteilung der Genotypen. Die Ursache hierfür ist die Vorbehandlung des Kollektiv 2, teilweise unmittelbar vor

Einschluss in die vorliegende Studie. Eine Strukturgleichheit der beiden Gruppen ist daher nicht gegeben. Es handelt sich bei den Patienten mit der Dreifach-Therapie um das wesentlich schwieriger zu behandelnde Kollektiv, da die Patienten bereits mit der früheren Therapie keinen anhaltenden Erfolg erzielen konnten. Im Folgenden sollen verschiedene Charakteristika und Prädiktoren unserer Untersuchung mit Literaturangaben verglichen werden.

Der Altersdurchschnitt in unserer Studie lag bei den zweifach-behandelten Patienten bei 39 Jahren, bei den dreifach-behandelten bei 42 Jahren. Eine ähnliche Altersstruktur war auch bei den Multicenter-Studien von McHutchison et al. (74) und Poynard et al. (75) vorhanden (41 bzw. 44 Jahre im Mittel). Das Robert-Koch-Institut zeigt bei den Daten zur altersspezifischen Morbidität der chronischen Hepatitis C für Deutschland einen ausgeprägten Gipfel im 3. und 4. Lebensjahrzehnt (101).

Somit weisen unsere Patienten einen guten Repräsentanzwert hinsichtlich des Alters auf. Dass ein Alter von unter 40 Jahren mit einem besseren Therapieansprechen verbunden ist, ergab sich nur bei Poynard et al. (75). McHutchison et al. (74), Reichard et al. (50) und Davis et al. (76) konnten ebenso wie wir keinen solchen Zusammenhang feststellen.

Ein Überwiegen des männlichen Geschlechts (65 - 70 %) fällt in sämtlichen großen Studien auf (50, 74-76, 95) und ist auch in unseren beiden Kollektiven mit 62 % bzw. 75 % zu beobachten. Ein besseres Therapieansprechen der Kombination Interferon-a und Ribavirin bei Frauen trat sowohl bei Poynard et al. (75) als auch in unserer Untersuchung mit einem signifikanten Unterschied auf (48 % SR bei Frauen gegenüber nur 19 % SR bei Männern). Im Kollektiv 2 unserer Untersuchung dagegen fand sich dieser Zusammenhang ebenso wenig wie in anderen Untersuchungen von Zweifach- bzw. Dreifachkombinationen (50, 74, 76, 95).

Das durchschnittliche Körpergewicht der in Studien behandelten Patienten lag bei Therapiebeginn zwischen 74 und 80 kg (50, 74-76), in unseren Kollektiven bei 77 kg. Das anfängliche Körpergewicht ist kein prädikativer Faktor für das Therapieansprechen.

Hinsichtlich der Infektionsquellen gehen wir bei unseren Patienten in 40 % der Fälle von einem intravenösen Drogenabusus aus, in 22 % von einer früheren Bluttransfusion. Diese Verteilung der Risikofaktoren spiegelt sich auch in den anderen Studien wider (74-76).

Zu den selteneren Übertragungswegen gehört der sexuelle/familiäre Kontakt, der bei unseren Patienten in 3 % bzw. 1 % der Fälle für die Transmission verantwortlich sein könnte. Der „Public Health Service“ der Vereinigten Staaten bezifferte die Gefahr einer HCV-Übertragung durch sexuellen- oder familiären Kontakt auf schätzungsweise 5 % (102); für die Bundesrepublik liegt sie eher noch niedriger (103).

Ferner haben sich wahrscheinlich 3 % unserer Patienten als medizinisches Personal durch Nadelstichverletzungen bzw. Spritzen einer infizierten Blutkonserve ins Auge angesteckt. Das Risiko einer HCV-Übertragung durch eine kontaminierte Venenverweilkanüle liegt bei durchschnittlich 2 – 3 % (104, 105).

Bei 30 % der von uns in die Untersuchung aufgenommenen Patienten ließen sich keine der bekannten Risikofaktoren eruieren. In dieser Höhe bewegen sich auch in den großen Studien die Anzahl der Patienten mit unbekannter Transmissionsquelle (74-76).

Da die Verteilung der Patienten in die verschiedenen Therapiekollektive nicht von ihrem Infektionsweg, sondern von ihrer Vorbehandlung abhing, wurde auf eine Differenzierung der Infektionsquellen hinsichtlich der Therapieart verzichtet.

Die histologische Untersuchung vor Therapiebeginn ergab bei 16 % der Patienten aus Kollektiv 1 und 18 % der Patienten aus Kollektiv 2 eine Zirrhose. Bei den Patienten der drei großen „Interferon plus Ribavirin“-Studien hatten nur zwischen 2 % und 7 % eine Zirrhose (74-76). In der Dreifachkombinations-Studie von Brillanti et al. dagegen wurde sogar bei 25 % der 40 Patienten ein zirrotischer Umbau der Leber festgestellt (95).

Das Staging erbrachte mit durchschnittlich 1,29 und 1,82 Punkten in unseren beiden Kollektiven sehr ähnliche Fibrosestadien wie in den anderen Untersuchungen (1,32 bei Poynard et al. und 1,2 bei Davis et al.).

Wurden jedoch bei der Beurteilung des Gradings bei uns nur Mittelwerte von 4,14 und 4,09 Punkten in den jeweiligen Kollektiven gefunden, schätzten die Pathologen die durchschnittliche Entzündungsaktivität der prätherapeutischen Leberbiopsate in den großen Studien zwischen 6,7 und 7,3 Punkten ein (74-76).

Es ließ sich in der vorliegenden Studie die Tendenz beobachten, dass mit zunehmendem Entzündungsgrad und gleichzeitiger Parenchymverdichtung die Rate der Patienten mit dauerhaftem Ansprechen abnahm. In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Ergebnisse. Während bei McHutchison et al. und Poynard et al. eine geringe Fibrose und niedriges Grading positive prädikative Faktoren für einen Sustained Response sind (74, 75),

sehen Reichard et al., Davis et al. und Brillanti et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem histologischen Ergebnis und dem Therapieansprechen (50, 76, 95).

In Regensburg gingen im Jahr 2000 Lock et al. der Frage nach, ob man mit Transaminasen als „Surrogatmarkern“ auf eine prätherapeutische Histologie verzichten könnte (106). Die Ergebnisse verdeutlichten, dass die Höhe von GPT grob mit der histologischen Entzündungsaktivität korreliert, jedoch keine Rückschlüsse auf das Fibroestadium erlaubt. Da jedoch auch bei einigen Patienten mit niedrigen Transaminasen eine starke Entzündung der Leber vorliegen kann, würde ein Verzicht der Histologie teilweise zu einer deutlichen Fehleinschätzung der tatsächlichen Entzündungs- und Umbauvorgänge in der Leber führen. Ein Ansteigen der GPT-Werte bei stärkerer Entzündungsaktivität konnte auch bei unseren Patienten (siehe Abb. 12) sowie in weiteren publizierten Studien nachgewiesen werden (107-109).

Bei insgesamt 1.509 Patienten, die sowohl vor als auch nach der Therapie biopsiert wurden, konnten Poynard et al., McHutchison et al. und Davis et al. einen histologischen Effekt der Kombinationstherapie aus Interferon-a und Ribavirin nachweisen (110).

Nach 24 Wochen Behandlung konnte bei 42 % der Patienten mit Kombinationstherapie gegenüber nur 24 % der Patienten mit Interferon-Monotherapie eine Reduktion der Fibrose bei der zweiten Biopsie beobachtet werden. Nach 48 Wochen Therapie trat eine Verbesserung sogar bei 68 bzw. 64 % der Patienten auf. Ein Fortschreiten der Leberfibrose konnte v.a. bei Patienten mit anhaltendem virologischen Ansprechen sowie bei Patienten mit deutlicher Faservermehrung zu Therapiebeginn verhindert werden. Da in unserer Studie keine posttherapeutische Histologie durchgeführt wurde, können wir keine Aussage über den histologischen Effekt der Kombinations- bzw. der Dreifach-Therapie in unseren Kollektiven machen.

Die GPT-Werte zu Therapiebeginn lagen mit 52 U/l in Kollektiv 1 und 32 U/l in Kollektiv 2 in ähnlich erhöhten Bereichen wie in anderen Studien (2- bis 3-fach erhöht). Nur Patienten mit einem virologischen Sustained Response hatten zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung Transaminasen im Normbereich. Auch in vielen anderen Studien konnte eine signifikante Korrelation zwischen fehlendem Virusnachweis und Senkung der GPT-Werte festgestellt werden (50, 65, 74-76, 85, 89, 90, 95). Unabhängig vom Response lagen zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung die mittleren GPT-Werte bei 30 U/l in Kollektiv 1 und 27 U/l in Kollektiv 2. Prozentual konnten also hauptsächlich die Transaminasen der 2-fach-behandelten Patienten reduziert werden. Brillanti et al. wiesen dagegen einen Abfall der GPT-Werte bei Patienten

mit Response und Non-Response in der Dreifach-Therapie nach, nicht jedoch in der Kombinationstherapie ohne Amantadin (95).

Die von unseren Patienten vor der Therapie angegebenen Beschwerden wie Müdigkeit, Leistungsabfall, Niedergeschlagenheit, Oberbauchbeschwerden oder Appetitlosigkeit decken sich sehr gut mit den in der Literatur beschriebenen klinischen Symptomen (111).

Dass diese unspezifischen Beschwerden meist nur mild und intermittierend auftraten und über die Hälfte der Patienten überhaupt keine Symptome verspürte, ist für den klinischen Verlauf der chronischen Hepatitis C ebenfalls sehr charakteristisch (112).

Die HVC-RNA-Werte zu Therapiebeginn lagen bei unseren Kollektiven im Mittel bei 2,4 bzw. 1,2 Millionen copies/ml. Damit handelt es sich um geringere Viruslasten als bei den großen Studien, in denen die durchschnittlichen Werte zwischen 4,3 und 5,7 Millionen copies/ml betragen (74-76). Das Therapieansprechen war in Kollektiv 1 von der anfänglichen Virenanzahl im Serum relativ unabhängig, während bei Patienten aus Kollektiv 2 eine geringere Virusbelastung zu Therapiebeginn mit einem signifikant besseren Ansprechen verbunden war. Auch in der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Ergebnisse. Reichard et al. (50), Zeuzem et al. (85) und Mangia et al. (89) sahen in ihren Studien mit Interferon-a plus Ribavirin bzw. Amantadin keinen Zusammenhang zwischen Virämie und Therapieansprechen. Bei McHutchison et al., Poynard et al. und Davis et al. (74-76) waren prätherapeutische HCV-Titer von unter 2 Millionen copies/ml mit signifikant höheren Sustained Response-Raten kombiniert. Auch die Amantadin-Monotherapie von Smith (65) konnte vor allem Patienten mit geringer Virenbelastung zu einer anhaltenden Negativierung bringen.

Das Hepatitis-C-Virus kann durch Vergleich von Aminosäuresequenzen in mindestens 6 verschiedene Genotypen unterteilt werden (31, 32). In der Bundesrepublik Deutschland beträgt die Prävalenz von HCV-Genotyp 1a ca. 20 bis 25 %, HCV-1b 50 %, HCV-2a und 2b jeweils ca. 5 % und von HCV-3a 15 %. Die übrigen Genotypen zeigen lediglich sporadisches Auftreten und sind epidemiologisch für Deutschland nicht von Bedeutung (113).

In nahezu exakt demselben Verhältnis wie die bundesweite Prävalenz tritt die Genotypverteilung bei unseren Patienten auf (siehe Abb. 15). Die einzige Patientin mit dem „afrikanischem“ Typus 4 stammt ursprünglich aus Ägypten.

In sämtlichen Studien, die das Therapieansprechen hinsichtlich des Genotyps untersuchten, war der Prozentsatz einer anhaltenden Viruselimination bei Patienten mit einem Genotyp

non-1 etwa doppelt so hoch wie bei Patienten, die mit Genotyp 1 infiziert waren. Dieser Zusammenhang trat auf bei Kombination von IFN-a und Ribavirin (50, 74-76), IFN-a und Amantadin (85, 89), sowie in Dreifachstudien mit IFN-a, Ribavirin und Amantadin (90, 93, 95). Ein Sustained Response konnte in unserer Untersuchung bei 22 % aller Patienten mit einem Genotyp 1 beobachtet werden (20 % bei den 2-fach- und 24 % bei den dreifach-behandelten Patienten). Dagegen konnte die Hälfte aller Patienten (53 % des Kollektiv 1 und 43 % des Kollektiv 2), bei denen ein non-1 Genotyp nachgewiesen wurde, eine Vollremission erreichen.

Von 3 Fällen abgesehen handelte es sich in Kollektiv 1 um naive, nicht vorbehandelte Patienten. Dagegen wurden alle 48 Patienten des Kollektiv 2 mit Interferon-a mono- bzw. mit Interferon-a und Ribavirin kombiniert vortherapiert. Mit Ausnahme eines Patienten („der eine sehr geringe Viruslast zu Therapiebeginn hatte,“) konnten alle Patienten mit einem Non-Response in ihrer Vortherapie keinen Sustained Response mit der antiviralen Dreifach-Behandlung erreichen. Nur Patienten, die in ihrer jeweiligen vorherigen Therapie einen partiellen Response (Break-through oder Relapse) gezeigt hatten, konnten von der Dreifach-Therapie profitieren und zu einem Sustained Response gelangen. Von 22 früheren Patienten mit Break-through/Relapse waren es schließlich 12 Patienten (56 %), die durch die Kombination aus Interferon-a, Ribavirin und Amantadin zu einer Dauerheilung gebracht werden konnten. Bei Patienten mit Break-through oder Relapse nach einer Ersttherapie scheint die Dreifach-Kombination dort als eine weitere Option. Nicht sinnvoll scheint diese Kombination in der Behandlung bei Patienten mit einem Non-Response auf eine vorherige Therapie.

Carlsson et al. beschrieben bei ihrer Dreifachtherapie von vorbehandelten Patienten ähnliche Erfahrungen (90). Von seinen 23 Teilnehmern hatten 13 einen Non-Response und 10 einen Relapse auf die frühere Interferon-Ribavirin-Therapie gezeigt. 5 der 6 EOT-Responder waren ehemalige Relapser, nur einer hatte in seiner ersten Therapie kein Ansprechen gezeigt. Der einzige Patient mit einem Sustained Response schließlich kam auch aus der Relapse-Gruppe.

Von der Verträglichkeit her stimmen die Nebenwirkungen, die bei unseren Patienten aufgetreten sind, mit Angaben aus anderen Studien gut überein (50, 65, 74-76, 85, 89, 90, 95). Die typischen unerwünschten Wirkungen des Interferon-a wie grippeähnliche Symptome (Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen), Übelkeit, Durchfall, Alopezie und Induktion von Autoimmunerkrankungen traten ebenso auf wie Nebenwirkungen, die auf Ribavirin



zurückzuführen sind (Schlafstörungen, Hautausschlag, Pruritus). Dabei handelte es sich jedoch in den meisten Fällen um milde und nur vorübergehend auftretende Beschwerden, aufgrund derer niemand seine Therapie abbrechen musste.

Ein Interferon-a-bedingter Abfall der Leukozyten und Thrombozyten trat in beiden Kollektiven auf und führte bei 3 Patienten aufgrund einer transienten Leukopenie zu einer Reduktion der Interferondosis.

Ribavirin akkumuliert in den Erythrozyten und führt zu einer Hämolyse (46). In den meisten anderen Studien erreichte der Hämoglobin-Abfall um durchschnittlich 3 g/dl in der vierten Therapiewoche seinen Tiefpunkt (74-76), bei unseren Patienten dagegen erst ein halbes Jahr nach Therapiebeginn um ungefähr die selben Werte (3,6 bzw. 2,4 g/l). Bei insgesamt 7 Patienten musste eine anämiebedingte Ribavirin-Reduzierung erfolgen. Nach Therapieende stiegen bei allen Patienten die Leukozyten-, Thrombozyten- und Hämoglobin-Werte wieder in den physiologischen Bereich an.

Bei den psychischen Nebenwirkungen fiel in unserer Studie ein gruppenabhängiger Unterschied auf. Patienten mit Amantadin in ihrem Therapieschema berichteten seltener über Depression und Müdigkeit als Patienten, die nur Interferon-a und Ribavirin bekamen. In der Untersuchung von Brillanti et al. traten Kopfschmerzen und Schlafstörungen zwar häufiger auf als in der Kontrollgruppe ohne Amantadin (95), doch in den meisten Studien mit Amantadin traten wesentlich weniger Nebenwirkungen und eine bessere Verträglichkeit auf (85, 87, 90-93). Zeuzem et al. (85) und Teuber et al. (87) untersuchten die Lebensqualität der Patienten in ihren Studien, indem sie eine Interferon-Amantadin-Therapie einer Interferon-Monotherapie gegenüberstellten. Die zusätzlich mit Amantadin behandelten Patienten gaben an, dass sie bereits unter der Therapie weniger müde und wesentlich vitaler waren als die Vergleichsgruppe. Dieser Zustand hielt ebenso wie der gesteigerte Tatendrang und die Verringerung der Depressionen über das Ende der Therapie hinaus an. In ähnlicher Weise konnte in einer Studie über Multiple Sklerose gezeigt werden, dass unter Amantadin auch bei zentralnervösen Krankheiten die Müdigkeit abnahm (114).

Zeuzem et al. (85) diskutierten, dass das gute Ansprechen der Dreifach-Therapie von Brillanti et al. (95) auf die Verbesserung der Lebensqualität durch das Amantadin zurückzuführen sei, da sich durch die geringeren Nebenwirkungen die Compliance der Patienten verbesserte und sie sich eher an das Therapieregime hielten.

Auf eine Verbesserung der Compliance hofft man auch bei den neuentwickelten pegylierten Interferonen, die nur noch einmal pro Woche appliziert werden müssen. Der Hauptvorteil bei diesen Verbindungen aus Interferon-a und Polyethylenglykol (PEG) als Seitenkette ist jedoch die verbesserte Pharmakokinetik mit einer zunehmenden Wirkdauer (115).

Konventionelles Interferon-a hat eine Halbwertszeit von circa vier Stunden, sodass nach einer subkutanen Injektion bereits 16 bis 20 Stunden später keine ausreichenden Wirkspiegel mehr vorliegen. Aufgrund der hohen viralen Replikationsrate mit einer Produktion von etwa  $10^{12}$  HCV-Viruspartikel pro Tag sind durchgängig hohe Wirkspiegel zur konstanten Hemmung der Virusreplikation und zur Vermeidung einer Mutantenselektion günstig. Dies wird durch eine verzögerte Resorption des PEG-Interferons von der subkutanen Injektionsstelle und vor allem durch eine verzögerte Elimination erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit wird durch die Pegylierung auf mehr als 70 Stunden verlängert. Dadurch werden relativ lange Wirkspiegel für eine Woche mit einem Maximum am dritten Tag nach der Injektion erreicht. Deshalb ist nur noch eine subkutane Injektion pro Woche nötig. Subjektive und objektive Nebenwirkungen, wie zum Beispiel notwendige Dosisreduktionen oder Therapieabbruch, sind nach derzeitigen Erkenntnissen bei Gabe des PEG-Interferons vergleichbar mit denen bei einem Standard-Interferonpräparat (116, 117).

Zur Tagung der European Association for the Study of Liver Diseases (EASL) im Jahr 2000 in Rotterdam wurden mehrere große, internationale, randomisierte und kontrollierte Studien zur Wirksamkeit des PEG-Interferons im Vergleich zu Standardinterferon vorgestellt (113, 114). Mit 25 bzw. 39 % wurde eine dauerhafte Viruselimination etwa doppelt so häufig erreicht wie in der Kontrollgruppe (12 bzw. 19 %).

Die Kombination von PEG-Interferon mit Ribavirin kann die Ansprechraten im Vergleich zur Kombination von Interferon-a und Ribavirin weiter steigern. Zu dieser Frage wurden mehrere große, internationale, kontrollierte Multicenterstudien durchgeführt. Auf der AASLD 2000 wurden die Ergebnisse einer Studie von circa 1.500 Patienten zur dauerhaften Ansprechrate der Kombinationstherapie vorgestellt (118).

Hier erhöhte sich die Ansprechrate bei Vergleich der Kombination von Standardinterferon a-2b 3 x 3 Mio. IE mit Ribavirin 1.000/1.200 mg mit der Kombination von PEG-Interferon a-2b 1,5 µg/kg KG mit Ribavirin 800 mg von 47 % auf 54 % signifikant. Eine Anpassung der Ribavirindosis an das Körpergewicht der Patienten kann die Ansprechrate möglicherweise weiter erhöhen.

Die rasche Weiterentwicklung der Therapie der chronischen Virushepatitis C in den letzten Jahren fand ihre Fortsetzung in der Prüfung und Zulassung von pegyliertem Interferon. Ob

eine Hinzunahme von Amantadin zur momentan üblichen Standardtherapie aus PEG-Interferon und Ribavirin eine weitere therapeutische Option darstellen kann, sollte in weiteren kontrollierten Studien untersucht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ansprechraten einer Kombinationstherapie aus Interferon-a und Ribavirin sowie einer Dreifachtherapie aus Interferon-a, Ribavirin und Amantadin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht und gegenübergestellt.

In Kollektiv 1 erhielten 60 überwiegend naive Patienten für 6 Monate dreimal wöchentlich 6 Mio. I.E. Interferon a-2a und täglich 1.000-1.200 mg Ribavirin. Konnte nach 3 Monaten keine HCV-RNA mehr nachgewiesen werden, wurde mit einer halbjährigen Interferon-Monotherapie weiterbehandelt.

48 Patienten (Kollektiv 2) mit erfolgloser Vortherapie (Interferon-a alleine bzw. in Kombination mit Ribavirin) wurden über 6 Monate mit 6 Mio. I.E. Interferon a-2a dreimal pro Woche, 1.000-1.200 mg Ribavirin täglich und 200 mg Amantadin ebenfalls täglich behandelt. Bei Viruselimination wurde mit Interferon a-2a für ein weiteres halbes Jahr therapiert.

Behandlungsziel war in beiden Gruppen der fehlende Nachweis von HCV-RNA ein halbes Jahr nach Therapieende (Sustained Response).

Von einer Strukturgleichheit der beiden Gruppen konnte aufgrund signifikant unterschiedlicher GPT-Werte, Viruslast und Genotypverteilung nicht ausgegangen werden. Eine Ursache spielte die Vorbehandlung des Kollektiv 2. Es handelte sich wegen des früheren Therapieversagens dabei um die wesentlich schwieriger zu behandelnden Patienten.

Ein anhaltendes Ansprechen konnte bei 30 % der Patienten aus Kollektiv 1 und bei 27 % der Patienten aus Kollektiv 2 erreicht werden.

Dabei ergab sich keine Abhängigkeit von Alter und Gewicht, ein besseres Ansprechen bei weiblichem Geschlecht nur in Kollektiv 1. Dagegen zeigten beide Gruppen eine geringere Responderate bei zunehmender Entzündungsaktivität der Leber in der histologischen Untersuchung. Die GPT-Werte waren bei Nachbeobachtung kollektivunabhängig nur bei

Patienten mit Sustained Response im Normbereich. Eine geringere Virämie zu Therapiebeginn führte bei den dreifach behandelten Patienten zu einem besseren Ansprechen, wohingegen die Viruslast in Kollektiv 1 keine Rolle spielte. In beiden Gruppen war ein non-1 Genotyp ein positiver prädiktiver Faktor mit durchschnittlich 50 % Sustained Response gegenüber nur 22 % bei Genotyp 1.

Da in Kollektiv 2 mit einer einzigen Ausnahme nur Patienten, die auf ihre vorherige Therapie mit einem Break-through oder Relapse reagierten, zu einem anhaltendem Ansprechen gebracht werden konnten, ist die Kombination aus Interferon- $\alpha$ , Ribavirin und Amantadin als Re-Therapie nur eine Option bei Patienten mit einem früheren partiellen, vorübergehenden Erfolg.

Bei einer guten Verträglichkeit mit weniger Auftreten von depressiven Auslenkungen und Reduktion der Müdigkeit der Patienten, könnte eine Aufnahme des Amantadins jedoch auch bei unbehandelten Patienten in das initiale Therapieschema überlegt werden.

## 7 Literatur

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al.  
Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome  
Science 1989; 244: 359-62
  
2. WHO  
Hepatitis C: global prevalence  
Wkly Epidemiol Rec 1997; 72: 341-44
  
3. Heintges T, Niederau C, Häussinger D.  
Epidemiologie und Übertragungswege der HCV-Infektion  
Häussinger D, Niederau C. Hepatitis C. Blackwell, Berlin, 1997; 71-104
  
4. Kühnl P, Seidl S, Stangl W, Beyer J, Sibrowski W, Flik J.  
Antibody to hepatitis C virus in German blood donors  
Lancet 1989; 2: 324
  
5. Zeuzem S, Roth WK, Herrmann G.  
Virushepatitis C  
Z Gastroenterol 1995; 33: 117-132
  
6. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al.  
The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States  
N Engl J Med 1992; 327: 1899-1905

7. DiBisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter JH.  
Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis.  
Hepatology 1991; 14: 969-74
  
8. Seef LB, Buskell BZ, Wright EC et al.  
Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis  
The National Heart, Lung and Blood Institute Study Group  
N Engl J Med 1992; 327: 1906-11
  
9. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL.  
Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C  
N Engl J Med 1995; 332: 1463-66
  
10. Petry W, Erhardt A, Niederau C, Häussinger D.  
Hepatozelluläres Karzinom bei HCV-Infektion  
Häussinger D, Niederau C. Hepatitis C. Blackwell, Berlin, 1997; 183-219
  
11. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, Asti M, Rossi S, Larghi A, Cerino A, Podda M, Monde MU.  
Hepatitis C Virus Genotypes and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: A Prospective Study  
Hepatology 1997; 25: 754-58
  
12. El SH, Mason AC.  
Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States  
N Engl J Med 1999; 340: 745-50

13. Fishman JA, Rubin RH, Koziel MJ et al.  
Hepatitis C virus and organ transplantation  
Transplantation 1996; 62: 147-54
  
14. Detre KM, Belle SH, Lombardero M.  
Liver transplantation for chronic viral hepatitis  
Viral Hepat Rev 1997; 2: 219-28
  
15. Dorr RT.  
Interferon-alpha in malignant and viral diseases. A review  
Drugs 1993; 45: 177-211
  
16. Gale M, Katze MG.  
Molecular mechanisms of interferon resistance mediated by viral-directed inhibition  
of PKR, the interferon-induced protein-kinase  
Pharmacol Ther 1998; 78: 29-46
  
17. Tilg H.  
New insights into the mechanism of interferon alpha: An immunoregulatory and  
anti-inflammatory cytokine  
Gastroenterology 1997; 112:1017-21
  
18. Taylor JL, Grossberg SE.  
The effects of interferon-alpha on the production and action of other cytokines  
Semin Oncol 1998; 25: 23-9



19. Blum HE, Maier KP, Strohmeyer G.  
Aktuelle Therapie der chronischen Virushepatitis  
Dtsch med Wschr 1995; 120:295-300
  
20. Ryff JC.  
Usefulness of interferon for treatment of hepatitis C  
J Hepatol 1995; 22 (suppl. 1): 101-9
  
21. Carithers RLJ, Emerson SS.  
Therapy of hepatitis C: Meta-analysis of interferon alfa-2b trials  
Hepatology 1997; 26: 83S-8S
  
22. Lee WM.  
Therapy of hepatitis C: Interferon alfa-2a trials  
Hepatology 1997; 26: 89S-95S
  
23. Poynard T, Leroy V, Cohard M et al.  
Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C:  
Effects of dose and duration  
Hepatology 1996; 24: 778-89
  
24. Lindsay KL, Davis GL, Schiff ER, Bodenheimer HC, Balart LA, Dienstag JL,  
Perillo RP, Tamburro CH, Goff JS, Everson GT, Silva M, Katkov WN, Goodman Z,  
Lau JYN, Maertens G, Gogate J, Sanghvi B, Albrecht J and the Hepatitis  
Interventional Therapy Group  
Response to Higher Doses of Interferon alfa-2b in Patients With Chronic Hepatitis  
C: A Randomized Multicenter Trial  
Hepatology 1996; 24: 1934-40

25. Alberti A, Chemello L, Bonetti P, Casain C, Diodati G, Cavaletto L, Frezza M, Donata C, Belussi F, Casarin P, Pozzato G, Ruol A and the TVVH Study Group  
Treatment with interferon(s) of community-acquired chronic hepatitis and cirrhosis type C  
J Hepatol 1993; 17 (Suppl. 3): 123-6
  
26. di Marco V, lo Iacono O, Camma `C, Almasio PL, Vaccaro A, Fuschi P, Giunta M, Fabiano C, Craxi A.  
A randomized controlled trial of high-dose maintenance interferon therapy in chronic hepatitis C  
J Med Virol 1997; 51: 17-24
  
27. Bosch E, Tapia L, Quiroga JA, Carrena V.  
An escalating dose regime of recombinant interferon-alpha 2a in the treatment of chronic hepatitis C  
J Hepatol 1993; 17: 146-9
  
28. Gerken G, Teuber G, Goergen B, Meyer zum Büschenfelde KH.  
Interferon-alpha retreatment in chronic hepatitis C  
J Hepatol 1995; 22 (Suppl.): 118-21
  
29. Serfaty L, Giral P, Loria A, Andreani T, Legendre C, Poupon R.  
Factors predictive of the response to interferon in patients with chronic hepatitis C  
J Hepatol 1994; 21: 12-17
  
30. Pagliaro L, Craxi A, Camma C, Tine F, Di Marco V, lo Iacono O, Almasio P.  
Interferon-a for Chronic Hepatitis C: An Analysis of Pretreatment Clinical Predictors of Response  
Hepatology 1994; 19: 820-8

31. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS.  
Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region  
J Gen Virol 1993; 74: 2391-9
  
32. Zeuzem S, Franke A, Lee JH, Herrmann G, Rüster B, Roth WK.  
Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates and their correlation to viremia, liver function tests, and histology  
Hepatology 1996; 24: 1003-9
  
33. Benvegna L, Pontisso P, Cavalletto D, Noventa F, Chemello L, Alberti A.  
Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis  
Hepatology 1997; 25: 211-5
  
34. Lau JF, Mizokami M, Kolberg JA.  
Application of six hepatitis C virus genotyping systems to sera from chronic hepatitis C patients in the United States  
J Inf Dis 1995; 171: 281-9
  
35. Toyoda H, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriyaama S, Sone Y, Kinoshita M, Hadama T.  
Quasispecies nature of hepatitis C virus and response to alpha interferon: significance as a predictor of direct response to interferon  
J Hepatol 1997; 26: 6-13

36. Chayama K, Tsubota M, Okamoto K, Hashimoto M, Miyano Y, Koike H, Kobayashi M, Koida I, Arase Y, Saitoh S, Suzuki Y, Murashima N, Ikeda K, Kumada H.  
Pretreatment Virus Load and Multiple Amino Acid Substitutions in the Interferon Sensitivity-Determining Region Predict the Outcome of Interferon Treatment in Patients With Chronic Genotyp 1b Hepatitis C Virus Infection  
*Hepatology* 1997; 25: 745-9
37. Hakozaiki Y, Shirahama T, Katou M, Nakagawa K, Oba K, Mitamura K.  
A controlled study to determine the optimal dose regimen of interferon alpha 2b in chronic hepatitis C  
*Amer J Gastroent* 1995; 90: 747-52
38. Bonkovski HL, Clifford BD, Smith LJ, Allan C, Banner B.  
High-dose interferon-alpha 2b for re-treatment of non-responders or relapsing patients with chronic hepatitis C - a controlled randomized trial  
*Dig Dis Sci* 1996; 41: 149-54
39. Sidwell R, Huffman JH, Khare L, Allen LB, Witlowski JT, Robins RK.  
Broad-spectrum activity of virazole: 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide  
*Science* 1972; 117: 705-6
40. Lertora J, Regee A, Lacour J et al.  
Pharmacokinetics and long-term tolerance of ribavirin in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus  
*Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 442

41. Laskin O, Longstreth J, Hart C et al.  
Ribavirin disposition in high-risk patients for acquired immunodeficiency syndrome  
Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 546
  
42. Andrei G, DeClercq E.  
Molecular approaches for the treatment of hemorrhagic fever virus infections  
Antiviral Res 1993; 22: 45-75
  
43. Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillon A, Rassam S, Fryden A, Reesink H, Bassendine M, Norkrans G, Cuypers T, Lelie N, Telfer P, Watson J, Weegink C, Sillikens P, Weiland O.  
Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study  
J Hepatol 1996; 25: 591-8
  
44. Ning Q, Brown D, Parodo J, Cattral M, Gorczynski R, Cole E, Fung L, Ding JW, Liu MF, Rotstein O, Phillips MJ, Levy G.  
Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th 1 cytokine response but inhibits Th 2 cytokine response  
J Immunol 1998; 160: 3487-93
  
45. Ottolini MG, Hemming VG.  
Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection. Background and clinical experience 40 years after discovery  
Drugs 1997; 54: 867-84

46. Bodenheimer HC jr, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seef LB.  
Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial  
Hepatology 1997;26: 473-7
  
47. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, Swain M, Kleiner DE, Mahaney K, Hoofnagle JH.  
Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial  
Ann intern Med 1995;123: 897-903
  
48. Hayden FG, Schlepushkin AN, Pushkarshava NL.  
Combined interferon, rimantadine hydrochloride and ribavirin inhibition of influenza virus replication in vitro  
Antimicrob Agents Chemother 1984; 25: 53-57
  
49. Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, Miglioli M, Barbara L.  
A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C  
Gastroenterology 1994; 107: 812-7
  
50. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O.  
Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group  
Lancet 1998; 351: 83-7

51. Hoofnagle JH, Iau D, Conjeevaram H et al.  
Prolonged therapy of chronic hepatitis C with Ribavirin  
J Viral Hepat 1996; 3: 247-252
  
52. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al.  
Retreatment of relapse after interferon therapy for chronic hepatitis C: An international randomized controlled trial of interferon plus Ribavirin vs interferon alone  
Hepatology 1997; 26: 247 A
  
53. Wedemeyer H, Jäckel E, Wedemeyer J, Manns MP et al.  
Ist eine Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C mit Interferon alpha und Ribavirin bei primären Interferon-Nonrespondern indiziert? – Eine Analyse der eigenen Erfahrungen und eine Zusammenfassung der Literatur  
Z Gastroenterol 1998; 36: 819-27
  
54. Aoki FY, Sitar DS.  
Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride  
Clin Pharmacol 1988; 14: 35-51
  
55. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J.  
A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection  
N Engl J Med 1982; 307: 580-4
  
56. Oxford JS, Schild GC.  
In vitro inhibition of rubella virus by 1-adamantanamine hydrochloride  
Arch Gesamte Virusforsch 1965; 17: 313-29

57. Kato N, Eggers HJ.  
Inhibition of uncoating of fowl plague virus by 1-adamantanamine hydrochloride  
Virology 1969; 37: 632-41
  
58. Pfau CJ, Trowbridge RS, Welsh RM, Staneck LD.  
Arena-viruses: inhibition by amantadine hydrochloride  
J Gen Virol 1972; 14: 209-11
  
59. Koff WC, Elm JL, Halstead SB.  
Inhibition of dengue virus replication by amantadine hydrochloride  
Antimicrob Agents Chemother 1980; 18: 125-9
  
60. Leibowitz JL, Renecker SJ.  
The effect of amantadine on mouse hepatitis virus replication  
Adv Exp Med Biol 1993; 342: 117-22
  
61. Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH.  
The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine  
EMBO J 1985; 4: 3021-4
  
62. Wang C, Takeuchi K, Pinto LH, Lamb RA.  
Ion channel activity of influenza A virus M2 protein: characterization of the  
amantadine block  
J Virol 1993; 67: 5585-94



63. D'Agostini C, Palamara AT, Favalli C, Sivilia M et al.  
Efficacy of combination therapy with amantadine, thymosin alpha 1 and alpha/beta interferon in mice infected with influenza A  
Int J Immunopharmacol 1996; 18: 95-102
  
64. Hayden FG.  
Combination antiviral therapy for respiratory virus infections  
Antiviral Res 1996; 29: 45-8
  
65. Smith JP.  
Treatment of chronic hepatitis C with amantadine  
Dig Dis Sci 1997; 42: 1681-7
  
66. Mangia A, Facciorusso D, Lezzi G, Villani MR et al.  
Amantadine in HCV chronic infection: a 6 months follow up study  
J Hepatol 1998; 28: 105 A
  
67. Olmeda M, Kahlili M, Perrillo RP.  
Amantadine monotherapy in patients with chronic hepatitis C  
Dig Dis Week, New Orleans 1998; Abstr. 116
  
68. Tabone M, Ercole E, Zaffino C, Sallio BF, Pera A, Bonino F.  
Amantadine hydrochloride decreases serum ALT activity without effects on serum HCV-RNA in chronic hepatitis C patients  
Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30: 611-3

69. Lynch P, Peters M, Lowell JA, Shenoy S, Howard T, Caldwell C.  
Amantadine therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation  
Hepatology 1998; 28 (Suppl.): 347 A
  
70. Senturk H, Mert A, Akdogan M et al.  
Amantadine monotherapy of chronic hepatitis C patients infected with genotyp 1b  
Hepatology 1998; 28 (Suppl.): 373 A
  
71. Khalili M, Olmeda M, Yantsos V, Perrillo RP.  
Pilot study of Intron-A and ribavirin vs Intron-A and amantadine in interferon non-responders with chronic hepatitis C  
Dig Dis Week, New Orleans 1998; Abstr. 106
  
72. Brillanti S, Foli M, Di Tomasi M et al.  
Response to triple antiviral therapy in interferon non-responders with chronic hepatitis CEASL 1998; Abstr. P/C06/026
  
73. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Calles F, De Groote J et al.  
Histological grading and staging of chronic hepatitis  
J Hepatol 1995; 22: 696-9
  
74. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al.  
Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group  
N Engl J Med 1998; 339: 1485-92

75. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S et al.  
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. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT)  
Lancet 1998; 352: 1426-32
76. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Stuart C, Trepo C, Shiffman L, Zeuzem S et al.  
Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group  
N Engl J Med 1998; 339: 1493-9
77. Alberti A, Chemello L, Noventa F, Cavalletto L, De SG.  
Therapy of hepatitis C: Re-treatment with alpha interferon  
Hepatology 1997; 26: 137S-42S
78. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M et al.  
Interferon-alpha-2b and ribavirin in combination for chronic hepatitis C patients not responding to interferon-alpha alone: An Italian multicenter, randomized, controlled, clinical study  
Am J Gastroenterol 1998; 93: 2445-51
79. Salmeron J, Ruiz-Extremera A, Torres C et al.  
Interferon versus ribavirin plus interferon in chronic hepatitis C previously resistant to interferon: A randomized trial  
Liver 1999; 19: 275-80

80. Cheng SJ, Bonis P, Lau J, Pham NQ, Wong JB.  
Interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C who did not respond to previous interferon therapy: A meta-analysis of controlled and uncontrolled trials  
*Hepatology* 2001; 33: 231-40
  
81. Consensus Panel  
EASL international consensus conference on hepatitis C  
*J Hepatol* 1999; 30: 956-61
  
82. Younossi ZM, Perrillo RP.  
The roles of amantadine, rimantidine, ursodeoxycholic acid, and NSAIDs, alone or in combination with alpha interferons, in the treatment of chronic hepatitis C  
*Semin Liver Dis* 1999; 19 (Suppl. 1): 95-102
  
83. Andant C, Lamoril J, Deybach JC, Jouet P, Soule JC.  
Amantadine for chronic hepatitis C: pilot study in 14 patients  
*Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1319-22
  
84. Angelico M, Orlando G, Di Paolo D, Palmieri G, Anselmo A, Strati F et al.  
Amantadine monotherapy is ineffective in liver transplant recipients with recurrent HCV-related chronic hepatitis  
*J Hepatol* 1999; 30 (Suppl. 1): 139 A
  
85. Zeuzem S, Teuber G, Naumann U, Berg T, Raedle J, Hartmann S, Hopf U.  
Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alfa2a with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C  
*Hepatology* 2000; 32: 835-41

86. Younossi ZM, Mullen KD, Zakko W, Hodnick S, Brand E et al.  
A randomized, double-blind controlled trial of interferon alpha-2b and ribavirin vs. interferon alpha-2b and amantadine of treatment of chronic hepatitis C non-responder to interferon monotherapy  
J Hepatol 2001; 34: 128-33
87. Teuber G, Berg T, Naumann U, Raedle J, Brinkmann S, Hopf U, Zeuzem S.  
Randomized, placebo-controlled, double-blind trial with interferon-alpha with and without amantadine sulphate in primary interferon-alpha non-responders with chronic hepatitis C  
J Viral Hepat 2001; 8: 276-83
88. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Stanzone M, Ascione T, Pasquazzi C, Taliani G et al.  
Interferon-alpha plus amantadine in chronic hepatitis C resistant to interferon alone: a pilot randomized study  
J Viral Hepat 2001; 8: 284-6
89. Mangia A, Minerva N, Annese M, Leandro G, Villani MR, Santoro R, Caretta V et al.  
A randomized trial of amantadine and interferon versus interferon alone as initial treatment for chronic hepatitis C  
Hepatology 2001; 33: 989-93
90. Carlsson T, Lindahl K, Schvarcz R, Wejstal R, Uhnöo I, Shev S, Reichard O.  
HCV-RNA levels during therapy with amantadine in addition to interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse or response/relapse to interferon and ribavirin  
J Viral Hepat 2000; 7: 409-13

91. Cornberg M, Jaeckel E, Schueler A, Koerbel J, Wedemeyer H, Mansuroglu T, Trautwein C, Manns M.  
Treatment of chronic hepatitis C in nonresponder patients with high daily induction dosing of interferon-alfa, ribavirin and amantadine/placebo  
AASLD 51st Annual Meeting, Dallas October 2000; Abstract Nr 768
  
92. Adinolfi LE, Marracino M, Tonziello A, Utili R, Andreana A et al.  
Interferon induction plus ribavirin and amantadine as a novel approach for treatment of interferon nonresponder chronic hepatitis C patients  
AASLD 51st Annual Meeting, Dallas October 2000; Abstract Nr 770
  
93. Weegink C, Sentjens R, Rebers S, Beld M, Reesink H.  
Eighteen MU interferon daily induction therapy in combination with ribavirin and amantadine for patients with a virological relapse of chronic hepatitis C: HCV-RNA kinetics and adverse events  
AASLD 51st Annual Meeting, Dallas October 2000; Abstract Nr 1135
  
94. Younossi ZM, Mullen KD, Hodnick S, Barnes DS, Carey W, Yen-Lieberman B, Easley K.  
Triple combination of interferon alpha2b, ribavirin and amantadine for chronic hepatitis C treatment failures  
AASLD 51st Annual Meeting, Dallas October 2000; Abstract Nr 1140
  
95. 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: 630-4

96. Berg T, Naumann U, Wiedenmann B, Hopf U.  
Pilot study of interferon-alpha high-dose induction therapy in combination with ribavirin plus amantadine for nonresponder patients with chronic hepatitis C  
*Z Gastroenterol* 2001; 39: 145-51
97. Martin J, Navas S, Fernandez M et al.  
In vitro analysis of amantadine and interferon-a-2a on hepatitis C virus markers in cultured peripheral blood mononuclear cells from hepatitis C virus-infected patients  
*Antiviral Res* 1999; 42: 59-70
98. Jubin R, Murray MG, Howe AYM et al.  
Amantadine and rimantadine have no direct inhibitory effects against hepatitis C viral protease, helicase, ATPase, polymerase, and internal ribosomal entry site-mediated translation  
*J Infect Dis* 2000; 181: 331-4
99. Aoki FY, Sitar DS.  
Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride  
*Clin Pharmacol* 1988; 12: 35-51
100. Wandinger KP, Hagenah JM, Kluter H, Rothermundt M et al.  
Effects of amantadine treatment on in vitro production of interleukin-2 in de-novo patients with idiopathic Parkinson's disease  
*J Neuroimmunol* 1999; 98: 214-20
101. Robert-Koch-Institut  
Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health –  
Virushepatitiden  
*Epidemiologisches Bulletin* 1999; 17: 122-4

102. Dienstag JL.  
Sexual and perinatal transmission of hepatitis C  
Hepatology 1997; 26 (Suppl. 3): S66-S77
103. Meisel H, Reip A, Faltus B, Lu M, Porst H, Kirschner A et al.  
Transmission of hepatitis C virus to children and husbands by women infected with contaminated anti-D-immunoglobulin  
Lancet 1995; 345: 1209-11
104. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda H et al.  
Hepatitis C virus infection in medical personal after needlestick accident  
Hepatology 1992; 16: 1109-14
105. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G.  
Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers  
Am J Infect Control 1995; 23: 273-7
106. Lock G, Knöll A, Hauer S, Gelbmann C, Hellerbrand C, Steghöfer M et al.  
Leberhistologie bei Hepatitis C: Korrelation mit verschiedenen biochemischen und virologischen Parametern  
Med Klin 2000; 95: 603-7
107. Haber M, West A, Haber A et al.  
Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C  
Am J Gastroenterol 1995; 90: 1250-7



108. McCormick SE, Goodman ZD, Maydonovitch CL et al.  
Evaluation of liver histology, ALT elevation and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C  
Am J Gastroenterol 1996; 91: 1516-22
109. Shakil O, Conry-Cantilena C, Alter HJ et al.  
Volunteer blood donor with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic and histologic features  
Ann Intern Med 1995; 123: 330-7
110. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, Albrecht J.  
Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C  
Hepatology 2000; 32: 1131-7
111. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL.  
Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C  
N Engl J Med 1995; 332: 1463-6
112. Maier KP.  
Hepatitis – Hepatitisfolgen  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2000: 154/5
113. Zeuzem S, Ruster B, Roth WK.  
Clinical evaluation of a new polymerase chain reaction assay (Amplicor HCV) for detection of hepatitis C virus  
Z Gastroenterol 1994; 32: 342-7

114. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, Halper J et al.  
Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel  
trial of amantadine, pemoline and placebo  
Neurology 1995; 45: 1956-61
115. Xu et al.  
Single dose safety/tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD)  
following administration of ascending subcutaneous doses of pegylated interferon  
(PEG-IFN) and interferon a-2a (IFN a-2a) to healthy subjects  
Hepatology 1998; 28: 702A
116. Trepo C, Lindsay K, Niederau C et al.  
Pegylated interferon alpha-2b (PEG-intron) monotherapy is superior to interferon  
alpha-2b (intron A) for the treatment of chronic hepatitis C  
J Hepatol 2000; 32 (Suppl. 3): 29
117. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al.  
Evaluation of the safety and efficacy of once-weekly PEG/interferon alpha-2a  
(Pegasys) for chronic hepatitis C. A multinational, randomized study  
J Hepatol 2000; 32 (Suppl. 3): 29
118. Manns MP et al.  
Clinical results of peginterferon alpha-2b and ribavirin in naive patients with  
hepatitis C  
AASLD 51st Annual Meeting, Dallas October 2000

Ethik-Kommission  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Würzburg



Ethik-Kommission der Med. Fakultät • Josef-Schneider-Str. 2 • 97080 Würzburg

97080 Würzburg  
Josef-Schneider-Straße 2, Bau 11  
Telefon (0931) 201 3856  
Telefax (0931) 201 3860

Herrn  
Dr. P. Langmann  
Medizinische Univ.-Klinik  
- Hepatologie/Infektiologie -  
Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

Studien-Nr. 109/98      Unsere Zeichen: Gr/Schm  
(bei Rückfragen immer angeben)

Würzburg, den 11.12.1998

Ihre Studie zum Thema: „Viruslastorientierte Interferon-alfa 2a – Therapie der chronischen Hepatitis C-Infektion in Kombination mit Ribavirin und Amantadin“


Sehr geehrter Herr Doktor Langmann,

in der Sitzung der Ethik-Kommission vom 1. Dezember 1998 wurde o. g. Studie auf der Basis folgender Unterlagen beraten: Antrag vom 12. November 1998, Studienprotokoll, Patienteninformation und Einverständniserklärung, Fachinformation für Amantadin und Referon, Versicherungsbestätigung. Nach Vorlage einer revidierten Fassung der Patienteninformation und Einverständniserklärung bestehen seitens der Kommission keine Bedenken gegen die Durchführung der geplanten klinischen Studie.

Sie werden gebeten, Ihrem Antrag und Studienprotokoll entsprechend vorzugehen und die im Fragebogen zum Antrag aufgeführten Angaben bzw. Auflagen sowie die Deklaration des „Weltärztebundes von Helsinki und Tokio“ hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung am Menschen zu beachten.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft unser Votum nur die ethische Beurteilung des Projektes und der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern, so daß alle zivil- und haftrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, von dieser Seite zu tragen sind.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. G. Nissen  
Vorsitzender  
der Ethik-Kommission

## PATIENTENAUFKLÄRUNG

*Sehr geehrte Patientin,  
sehr geehrter Patient,*

bei Ihnen wurde durch die vorangegangenen Untersuchungen eine chronische Hepatitis-C-Virusinfektion festgestellt. Das Hepatitis-C-Virus führt sehr oft, in bis zu 80%, zu einer chronischen Leberentzündung. Im Verlauf des Entzündungsprozesses gehen viele Leberzellen zugrunde und werden schließlich durch Bindegewebe ersetzt. Dieser Prozeß führt oft zu Allgemeinbeschwerden wie Müdigkeit und vermehrter Abgeschlagenheit, aber auch zu Oberbauchbeschwerden mit Druckgefühl und Abneigung gegen verschiedene Speisen. Langfristig kann es zu einer sogenannten Leberzirrhose mit deutlicher Leistungsminderung des Organs kommen. Darüber hinaus ist bekannt, daß bei Patienten mit langem (15-30 Jahre) Hepatitisverlauf gehäuft Leberkrebs auftritt.

Nachdem es lange Zeit keinerlei Behandlung dieser chronischen Virusinfektion gab, steht nun seit einigen Jahren eine Behandlung mit "Interferon alfa" zur Verfügung. Unter einer solchen Therapie kommt es oft, allerdings nicht in jedem Fall, zu einem Stillstand der Entzündung, im Idealfall auch zum Verschwinden des Virus. Interferon alfa ist zur Behandlung chronischer Virushepatitiden B und C seit einigen Jahren zugelassen und inzwischen vielfach erprobt. Alternative Behandlungen sind bislang nicht allgemein verfügbar.

Ein dauerhafter Therapieerfolg wird nur in bis zu 20% der mit Interferon behandelten Patienten erzielt. Ein dauerhafter Therapieerfolg wird häufiger dann erzielt, wenn eine niedrige Virusmenge des Hepatitis-C-Virus im Blut nachweisbar ist. Die Erfolgsrate läßt sich möglicherweise durch eine zu Beginn der Therapie kombinierte Behandlung mit Ribavirin und Interferon-alfa steigern. Bei der in Ihrem Falle vorliegenden Hepatitis-C-Virusinfektion ist eine hohe Virusmenge im Blut nachweisbar. Deshalb soll die Ihnen vorgeschlagene Behandlung mit Interferon alfa-2a, 3 mal wöchentlich 6 Mio IE, bei Ihnen mit einer täglichen Einnahme von Ribavirin (oral täglich 2-3 Kapseln morgens und 3 Kapseln abends) über 6 Monate kombiniert werden, anschließend wird mit 6 MioIE Interferon-alfa (3 x wöchentlich) über weitere 6 Monate behandelt.

Bei Nichtansprechen (3 Monate nach Therapiebeginn positiver Virusnachweis), oder einer erfolglosen Vortherapie mit Ribavirin + Interferon soll eine Kombinationstherapie mit Ribavirin + Inteferon-alfa + Amantadin durchgeführt werden. Hierzu werden 3 x 6 MioIE Interferon alfa-2a, mit einer täglichen Einnahme von Ribavirin (oral täglich 2-3 Kapseln morgens und 3 Kapseln abends) plus Amantadin (1 Kapsel morgens und mittags, nicht nach 16 Uhr)



kombiniert. Die Dreifachkombination wird über 6 Monate durchgeführt, anschließend erfolgt die weitere Behandlung mit Interferon-alfa 3 x 6 MioIE für weitere 6 Monate.

Die Therapie soll im Rahmen einer klinischen Untersuchung zur Therapieoptimierung beobachtet werden. Vor, während und nach der Therapie sind Blutuntersuchungen vorgesehen. Einzelheiten der Untersuchungen werden ausführlich mit Ihnen besprochen.

Die Interferontherapie kann, abgesehen von den ersten drei bis fünf Tagen zum Erlernen der Selbstinjektion in der Klinik, zu Hause selbständig durchgeführt werden. Während des kurzen Klinikaufenthaltes werden intensive praktische Anleitungen erfolgen.

An der Injektionsstelle kann es zu lokalen Entzündungen mit Rötung, Juckreiz und evtl. Verhärtungen kommen. Die allgemeinen Nebenwirkungen einer Interferontherapie sind vergleichbar mit den Krankheitserscheinungen, wie sie bei einer Grippe auftreten (Fieber, Kopf- und Gliedschmerzen, Müdigkeit). Diese Symptome treten vor allem nach den ersten Injektionen für jeweils einige Stunden auf, nach wenigen Wochen hat sich der Organismus in den allermeisten Fällen an das Medikament gewöhnt. Andere Nebenwirkungen wie leichter Haarausfall oder Blutbildveränderungen, insbesondere eine Verminderung der Blutplättchen, sind selten und nach Absetzen des Medikamentes rückbildungsfähig. Gelegentlich können Taubheitsgefühl, Juckreiz oder Zitterigkeit auftreten. Bei Auftreten von Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Gabe von Interferon zusammenhängen, sollten Sie sich mit dem Sie betreuenden Arzt oder dessen Vertretung in Verbindung setzen.

Ribavirin ist ein Medikament, das die Virusvermehrung hemmt und in Deutschland als Inhalationsspray (Virazole®), zur Behandlung von Infektionen der Atemwege zugelassen ist. Ribavirin-Kapseln, wie sie in dieser Studie verwendet werden, sind in Deutschland bislang nicht zugelassen. Das Medikament wurde bereits in mehreren Studien angewendet und im allgemeinen gut vertragen. Häufigste Nebenwirkung bei fast 20% der Patienten ist eine Blutarmut, die durch einen Abfall der roten Blutkörperchen bedingt ist. Sie tritt bei älteren Patienten häufiger auf als bei jüngeren, ist in der Regel nur leicht ausgeprägt und bildet sich nach Absetzen von Ribavirin rasch zurück. Gegebenenfalls wird eine Dosisreduktion durchgeführt oder das Medikament abgesetzt. Patienten, die an Nieren- oder Herzerkrankungen leiden sollen deshalb nicht mit Ribavirin behandelt werden.

An weiteren Nebenwirkungen wurde Juckreiz, Husten, Muskelschmerzen, Depression, Nervosität oder Schlaflosigkeit beobachtet.

Unter der Kombinationstherapie von Interferon-alfa mit Ribavirin kommt es möglicherweise zu einer vermehrten Müdigkeit, Depression, Verringerung der Konzentrationsfähigkeit und Appetitlosigkeit.

Ribavirin hat im Tierversuch eine frucht- und erbgutschädigende Wirkung gezeigt. Da die Auswirkung von Ribavirin beim Menschen in dieser Hinsicht beim Menschen nicht untersucht ist, muß folgende Vorsichtsmaßnahme beachtet werden:

Frauen und Männer müssen während der Behandlung und für 6 Monate nach Abschluß der Behandlung eine akzeptierte Methode der Empfängnisverhütung praktizieren. Frauen, die an der Studie teilnehmen wollen dürfen nicht schwanger sein oder stillen.

Amantadin wird seit vielen Jahren zur Therapie der Parkinson'schen Erkrankung (Schüttellähmung) eingesetzt und ist allgemein gut verträglich. Gelegentlich können Schlafstörungen, Unruhezustände, Ausbildung von Unterschenkelödemen mit dem Bild einer „marmorierten Haut“, selten auch Schwindel, Mundtrockenheit und Kreislaufregulationsstörungen auftreten. Eine gleichzeitige Verabreichung zusammen mit anderen Mitteln zur Parkinson - Behandlung, Anticholinergica, anderen zentral wirksamen Medikamenten (z.B. Memantine) oder anderen Medikamenten, die die renale Ausscheidung beeinflussen (z.B. Thiazid-Diuretika) darf nicht erfolgen.

Während der Studie soll auf den Konsum von Alkohol verzichtet werden.

Nach den Vorschriften des geltenden Arzneimittelgesetzes wurde für Sie eine Patientenversicherung bei der Colonia-Versicherung, Colonia-Allee 10-20, 51067 Köln, Vers.-Nr. abgeschlossen. Zur Wahrung des Versicherungsschutzes ist es erforderlich, daß eine andere medizinische Behandlung während der Dauer der Untersuchung nur in Abstimmung mit dem behandelnden Arzt erfolgt. Eventuell in Zusammenhang mit der Behandlung stehende Gesundheitsschäden müssen unverzüglich dem Versicherer gemeldet werden.

Wenn Sie an dieser klinischen Untersuchung teilnehmen möchten, unterschreiben Sie bitte diese Patientenaufklärung. Falls Sie weiterführende Fragen haben, wird Ihnen diese Ihr betreuender Arzt ausführlich beantworten. Sie bestätigen gleichzeitig durch Ihre Unterschrift, daß Sie umfassend über die Behandlung informiert wurden. Sie können selbstverständlich jederzeit Ihre Zustimmung zur Teilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne daß Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Eine Kopie dieser Patientenaufklärung wurde mir ausgehändigt:

Würzburg, den .....

---

Unterschrift d. Patienten  
(Name in Druckbuchstaben)

---

Unterschrift d. Arztes  
(Name in Druckbuchstaben)



# EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Ich, *Name*..... *Vorname*.....,  
geb. ...., wurde vollständig über das Wesen und die Bedeutung der  
Therapieoptimierung "Viruslastorientierte Interferon-alfa 2a – Therapie der chronischen  
Hepatitis C- Infektion in Kombination mit Ribavirin und Amantadin" aufgeklärt.

Ich bin darüber informiert, daß meine persönlichen Daten beim behandelnden Arzt verbleiben;  
ihre Weitergabe darf nur in verschlüsselter Form erfolgen, damit sich für Dritte kein Hinweis auf  
meine Identität ergeben kann.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, daß ich über die vorgenannte Therapieoptimierung und  
ihre Durchführung, einschließlich der dafür notwendigen ärztlichen Untersuchungen vom behan-  
delnden Arzt und mittels eines Patientenaufklärungsblattes informiert worden bin, und daß ich  
mich damit einverstanden erkläre.

Ich weiß, daß ich jederzeit meine Einwilligung ohne Angaben von Gründen zurückziehen kann,  
ohne daß dieses irgendeinen Einfluß auf meine Behandlung hat.

Eine Kopie dieser Einverständniserklärung wurde mir ausgehändigt.

## I: Initiale Kombinationstherapie mit Ribavirin und Interferon-alfa 2a

Würzburg, den

\_\_\_\_\_  
Unterschrift d. Patienten

\_\_\_\_\_  
Unterschrift d. Arztes

## II: Kombinationstherapie mit Ribavirin + Interferon-alfa 2a + Amantadin

Würzburg, den

\_\_\_\_\_  
Unterschrift d. Patienten

\_\_\_\_\_  
Unterschrift d. Arztes

## **Danksagung**

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Klinker danke ich vielmals für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und die freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. M. Scheurlen danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Bei Herrn Dr. med. P. Langmann möchte ich mich herzlich für die sehr gute und stets präsente Betreuung, sowie die kritischen Anmerkungen und konstruktiven Anregungen bedanken.

Allen Mitarbeitern der Leber-/Infektionsambulanz danke ich schließlich für die gute kollegiale Zusammenarbeit.



# Lebenslauf

## **Persönliche Daten:**

Name: Christoph Lingenauer  
Geburtsdatum: 09.02.1976  
Geburtsort: Ulm  
Familienstand: ledig

## **Schulbildung:**

1982 – 1986 Grundschule Senden  
1986 – 1995 Illertal-Gymnasium Illerzell  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## **Zivildienst:**

Betreuung und Pflege geistig behinderter Kinder in einer Schule mit Tagesstätte, Oktober 1995 bis Oktober 1996

## **Hochschulausbildung:**

Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg von November 1996 bis Juni 2003

Vorklinischer Abschnitt (November 1996 bis September 1998)

Physikum im August/September 1998

Klinischer Abschnitt (November 1998 bis Juni 2003)

1. Staatsexamen im August 1999

2. Staatsexamen im März 2002

3. Staatsexamen im Mai 2003

## **Berufstätigkeit:**

Arzt im Praktikum in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Landsberg am Lech seit Oktober 2003