

**Innere Abteilung
des Krankenhauses Barmherzige Brüder München
Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München
(Chefarzt: apl. Prof. Dr. J. G. Wechsler)**

Therapie der chronischen Hepatitis C mit Interferon α 2a und Amantadin

Tobias Matzner

Vollständiger Ausdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumaier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. J. G. Wechsler
2. Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 14.04.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.11.2004 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	1
1.1 DIE HEPATITIS-C-ERKRANKUNG	1
1.2 VIROLOGIE UND MOLEKULARBIOLOGISCHE ASPEKTE.....	1
1.3 INFektionsMODUS UND EPIDEMIOLOGIE	4
1.4 DIAGNOSTIK DER HCV-INFEKTION	6
1.5 HISTOPATHOLOGIE DER HEPATITIS C	6
1.6 KLINISCHER VERLAUF.....	7
1.7 THERAPIE DER CHRONISCHEN HEPATITIS C	8
1.8 FRAGESTELLUNG DER ARBEIT UND DISKUSSION	10
2. PATIENTEN UND METHODEN.....	12
2.1 PATIENTEN	12
2.1.1 <i>Einschlusskriterien</i>	13
2.1.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	13
2.1.3 <i>Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten</i>	14
2.1.4 <i>Beurteilung und Einteilung des Patientenkollektivs:</i>	15
2.2 METHODEN.....	15
2.2.1 <i>Organisation des Therapieoptimierungsversuchs</i>	15
2.2.2 <i>Standardisiertes Therapieprotokoll der Studie</i>	16
2.2.2.1 Diagnostik vor Beginn der Therapie	16
2.2.2.2 Stationäre Einleitung der Therapie.....	17
2.2.2.3 Ambulante oder kurzstationäre Wiedervorstellung nach dreimonatiger Therapie.....	18
2.2.2.4 Ambulante oder kurzstationäre Wiedervorstellung nach sechsmonatiger Therapie	18
2.2.2.5 Ambulante oder kurzstationäre Wiedervorstellung nach neunmonatiger Therapie	18
2.2.2.6 Stationäre Einbestellung zur Abschlussuntersuchung nach zwölfmonatiger Therapie	19
2.2.2.7 Ambulante oder kurzstationäre Wiedervorstellung sechs Monate nach Beendigung der Therapie....	19
2.2.3 <i>Beschreibung der verwendeten Medikamente</i>	19
2.2.3.1 Interferon α 2a (Roferon-A Fertiglösung).....	19
2.2.3.2 Amantadin (Infex)	20
2.2.4 <i>Biochemische Laboruntersuchungen</i>	21
2.2.4.1 Messung der Enzymaktivitäten der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat- Transaminase, Gamma-Glutamyl-Transferase und der alkalischen Phosphatase.....	21
2.2.4.2 Messung der Konzentration des Bilirubins, Kreatinins und des thyroideastimulierenden Hormons .	21
2.2.5 <i>Virologische Untersuchungen</i>	21
2.2.6 <i>Histopathologische Untersuchungen</i>	22
2.2.7 <i>Definition von initialer, dauerhafter, partieller Response und Non-Response</i>	24
2.2.8 <i>Statistische Auswertung</i>	24
3. ERGEBNISSE.....	26

II

3.1	PATIENTEN	26
3.2	ERGEBNISANALYSE	26
3.2.1	<i>Körpergewicht, Körpergröße und Körpermassenindex im Patientenkollektiv</i>	27
3.2.2	<i>Potentieller Infektionsmodus</i>	27
3.2.3	<i>Histologischer Status zu Beginn der Therapie im Patientenkollektiv</i>	28
3.2.4	<i>Klinisch-chemische Laborparameter zu Beginn der Therapie</i>	28
3.2.5	<i>Biochemisches Ansprechen unter der Therapie</i>	29
3.2.5.1	Verlauf der Serumaktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase unter Therapie.....	29
3.2.5.1.1	Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung)	29
3.2.5.1.2	Zeitpunkt T1 (6 Wochen nach Therapiebeginn).....	30
3.2.5.1.3	Zeitpunkt T2 (3 Monate nach Therapiebeginn).....	32
3.2.5.1.4	Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn).....	34
3.2.5.1.5	Zeitpunkt T4 (9 Monate nach Therapiebeginn).....	36
3.2.5.1.6	Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn).....	38
3.2.5.1.7	Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).....	40
3.2.5.1.8	Zusammenfassende Beschreibung des Verlaufs der Aktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase von Zeitpunkt T0 - T6.	43
3.2.5.2	Verlauf der Serumaktivität der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase unter Therapie.....	45
3.2.5.2.1	Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung)	45
3.2.5.2.2	Zeitpunkt T1 (6 Wochen nach Therapiebeginn).....	45
3.2.5.2.3	Zeitpunkt T2 (3 Monate nach Therapiebeginn).....	48
3.2.5.2.4	Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn).....	50
3.2.5.2.5	Zeitpunkt T4 (9 Monate nach Therapiebeginn).....	52
3.2.5.2.6	Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn).....	54
3.2.5.2.7	Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).....	57
3.2.5.2.8	Zusammenfassende Beschreibung des Verlaufs der Serumaktivität der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase von T0-T6.	59
3.2.6	<i>Serokonversion bezüglich der HCV-RNA im Verlauf der Therapie</i>	62
3.2.6.1	Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung)	62
3.2.6.2	Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn).....	62
3.2.6.3	Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn).....	63
3.2.6.4	Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).....	65
3.2.7	<i>Erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie</i>	67
3.2.7.1	Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung)	68
3.2.7.2	Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn).....	68
3.2.7.3	Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn).....	69
3.2.7.4	Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).....	71
3.2.7.5	Zusammenfassende Beschreibung der Ansprechraten unter Therapieverlauf:.....	73
3.2.8	<i>Änderung des histologischen Befundes unter der Therapie</i>	74
3.2.8.1	Vergleich des histologischen Befundes zu den Zeitpunkten T0 und T5.....	74
3.2.8.2	Zusammenhang zwischen Response und histologischem Ausgangsstadium.....	76
3.2.8.3	Korrelationsanalysen zwischen GPT, GOT und den Knodellscores.....	77

III

3.2.8.3.1	Zusammenfassung der Ergebnisse der Spearmananalysen:.....	78
3.2.9	<i>Änderung und Verlauf der Gamma-Glutamyl-Transferase unter Therapie zu den Kontrollzeitpunkten T0, T2, T3, T5 und T6.....</i>	79
3.2.9.1	Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung).....	79
3.2.9.2	Zeitpunkt T2 (3 Monate nach Therapiebeginn).....	79
3.2.9.3	Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn).....	79
3.2.9.4	Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn).....	80
3.2.9.5	Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).....	80
3.2.9.6	Zusammenfassende Beschreibung des Verlaufs der Serumaktivität der Gamma-Glutamyl-Transferase von T0 – T6	80
3.2.10	<i>Änderung und Verlauf der alkalischen Phosphatase unter Therapie zu den Kontrollzeitpunkten T0, T3, T5 und T6.....</i>	82
3.2.10.1	Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung).....	82
3.2.10.2	Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn).....	82
3.2.10.3	Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn).....	82
3.2.10.4	Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).....	83
3.2.10.5	Zusammenfassende Beschreibung des Verlaufs der Serumaktivität der alkalischen Phosphatase unter Therapie.....	83
3.2.11	<i>Verlauf der Blutwerte Bilirubin, Kreatinin und thyroideastimulierendes Hormon</i>	85
3.2.11.1	Bilirubinverlauf zu den Kontrollzeitpunkten T0, T3, T5 und T6.....	85
3.2.11.1.1	Zeitpunkt T0 (Therapiebeginn).....	85
3.2.11.1.2	Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn).....	85
3.2.11.1.3	Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn).....	86
3.2.11.1.4	Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).....	86
3.2.11.1.5	Zusammenfassende Beschreibung des Bilirubinverlaufs unter Therapie	86
3.2.11.2	Kreatininverlauf zu den Kontrollzeitpunkten T0, T3, T5 und T6	87
3.2.11.2.1	Zeitpunkt T0 (Therapiebeginn).....	87
3.2.11.2.2	Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn).....	88
3.2.11.2.3	Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn).....	88
3.2.11.2.4	Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).....	88
3.2.11.2.5	Zusammenfassende Beschreibung des Kreatininverlaufs unter Therapie	88
3.2.11.3	Verlauf des thyroideastimulierenden Hormons zu den Zeitpunkten T0, T3, T5 und T6.....	89
3.2.11.3.1	Zeitpunkt T0 (Therapiebeginn).....	89
3.2.11.3.2	Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn).....	90
3.2.11.3.3	Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn).....	90
3.2.11.3.4	Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).....	90
3.2.11.3.5	Zusammenfassende Beschreibung des Verlaufs des thyroideastimulierenden Hormons	91
3.2.12	<i>Nebenwirkungen unter Therapie.....</i>	92
3.3	INTENTION TO TREAT ANALYSE:.....	93
3.3.1	<i>Ansprechraten auf die Therapie</i>	93
3.3.1.1	Zeitpunkt T3.....	93
3.3.1.2	Zeitpunkt T5.....	93

IV

3.3.1.3	Zeitpunkt T6.....	94
4.	VERWENDETE TESTS UND ERGEBNISSE	95
4.1	WILCOXON-TEST FÜR PAARWEISE DIFFERENZEN	95
4.2	MC NEMARS TEST FÜR SIGNIFIKANTE STATUSVERÄNDERUNGEN.....	96
4.3	VORZEICHENTEST NACH DIXON FÜR STATUSVERÄNDERUNGEN MIT KONSTANTEN.....	96
4.4	TEST NACH WILCOXON, MANN UND WHITNEY	97
4.5	KORRELATIONSANALYSEN NACH SPEARMAN	97
5.	DISKUSSION.....	98
5.1	GRUNDLAGEN.....	98
5.2	PATIENTEN UND KONZEPTION DES THERAPIEOPTIMIERUNGSVERSUCHS.....	99
5.3	INFEKTIONSMODUS.....	100
5.4	NEBENWIRKUNGEN UNTER THERAPIE.....	101
5.5	VERÄNDERUNG DER HISTOLOGIE UNTER THERAPIE	102
5.6	BIOCHEMISCHES ANSPRECHEN UNTER THERAPIE	103
5.7	SEROKONVERSION DER HCV-RNA UND ERFOLGREICHES ANSPRECHEN AUF DIE THERAPIE.....	105
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	109
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	112
8.	TABELLENVERZEICHNIS:	120
9.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	121
10.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	127

1. Einleitung

1.1 Die Hepatitis-C-Erkrankung

Das Hepatitis-C-Virus wurde im Jahre 1989 aufgrund molekularbiologischer Methoden identifiziert [16]. Erst viele Jahre später, im Jahr 1996, gelang die elektronenmikroskopische Darstellung des Virus. Seit der Entdeckung des Virus' hat sich herausgestellt, dass dieser Erreger für den größten Teil der posttransfusionellen NonA-, NonB-Hepatitis verantwortlich ist. Außerdem konnte das Virus auch bei den meisten sporadisch auftretenden NonA-, NonB-Hepatitisformen als Erreger nachgewiesen werden. Eine Besonderheit dieser Viruserkrankung ist, dass sie in bis zu 80% der Fälle [22;58;64] als chronische Hepatitis verläuft, und es nur in ganz seltenen Fällen zur Spontanheilung kommt. Die chronische Hepatitis C gehört heute zu den häufigsten chronischen Lebererkrankungen. Weltweit wird die Zahl der infizierten Personen auf etwa 60-180 Millionen geschätzt [22;31;58]. In Deutschland sind ungefähr 600000 - 800000 Patienten mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert [31]. Durch ihren chronisch-entzündlichen Verlauf führt diese Erkrankung in etwa 20% der Fälle zur Ausbildung einer Leberzirrhose [28;27] und die Inzidenz für das Auftreten eines Leberzellkarzinoms bei bestehender Zirrhose und Hepatitis-C-Erkrankung beträgt 1-3% pro Jahr [59], in einer anderen Studie sogar 3-6% [28]. Dadurch ist diese Erkrankung auch für einen erheblichen Teil von Lebertransplantationen verantwortlich. Die HCV-Infektion steht im Zusammenhang mit der Ausbildung extrahepatischer Krankheiten wie der Kryoglobulinämie, der membranösen Glomerulonephritis und der Panarteriitis nodosa. Außerdem scheinen eventuell auch andere extrahepatische Komplikationen wie das Sjögren Syndrom, der Lichen ruber planus, die Thyreoiditis, das Lymphom, die aplastische Anämie, die Lungenfibrose und die Porphyria cutanea tarda in Zusammenhang mit der Hepatitis C gebracht werden zu können [30].

1.2 Virologie und molekularbiologische Aspekte

Aufgrund großer Fortschritte in der molekularbiologischen Forschung ist es gelungen, die genaue Genomorganisation des Virus zu entschlüsseln. Das Hepatitis-C-Virus gehört zur Gruppe der Flaviviridae. Weitere Mitglieder dieser Virusfamilie sind die Flavi- und die Pestiviren, die wichtige tierpathogene Vertreter sind, aber nur noch entfernte Ähnlichkeit mit dem HCV aufweisen. Gemeinsames Merkmal dieser Virusfamilie ist ein umhülltes, einzelsträngiges RNA-Genom, das einen einzigen großen Leserahmen besitzt [73]. In bezug auf die Organisation des gesamten Genoms lassen sich Gemeinsamkeiten zwischen HCV- und Pestiviren finden, was sich auch durch die Hydrophobizitätsprofile der Polyproteine zeigt. Demgegenüber bestehen kaum Ähnlichkeiten zu den Flaviviren, die phylogenetisch weiter entfernt zu sein scheinen [14]. Doch auch innerhalb der

eigenen Gattung des HCV gibt es zum Teil erhebliche Unterschiede, was die Sequenzhomologie des Genoms betrifft. Deshalb wurde je nach Verwandtschaftsgrad der Sequenz eine Einteilung der verschiedenen, entdeckten HCV-Isolate in Genotypen und Subtypen vorgenommen. Dabei wurde ersichtlich, dass sich das HCV im Rahmen der Evolution zu verschiedenen Hauptgruppen entwickelt hat, die sich wiederum in Subtypen verzweigt haben. So kam man zur heute gültigen Einteilung, nach der mindestens sechs verschiedene HCV-Genotypen und eine große Zahl verschiedener Subtypen unterschieden werden können.

Tabelle 1: Nomenklatur von Simmonds et al. [73]

Typ	1			2			3		4	5	6
Subtyp	1a	1b	1c	2a	2b	2c	3a	3b	4a	5a	6a

Nach dieser Einteilung wurde durch mehrere große Studien deutlich [26;46], dass bestimmte Genotypen in verschiedenen geographischen Regionen unterschiedlich häufig vorkommen. So hat sich herausgestellt, dass der Genotyp 1 der am häufigsten gefundene Genotyp ist und mit seinen Subtypen 1a und 1b in Europa und in Nord- und Südamerika vorherrschend ist. In Asien sind die Genotypen 2 und 3 dominant. In Afrika findet sich vor allem der Genotyp 4 mit einer großen Anzahl von Subtypen. Die Genotypen 2 und 3 sind auch weltweit vertreten, der Genotyp 5 wurde in Südafrika, der Genotyp 6 in Hongkong und in Vietnam nachgewiesen. Nach neuen Untersuchungen ist heute bekannt, dass der Genotyp 3 bei i.v.-Drogenabhängigen überrepräsentiert ist [52].

Eine in einem deutschen Labor mittels DNA-ELISA unternommene Genotypenverteilung zeigte folgendes Ergebnis:

Tabelle 2: HCV-Genotypisierung [73]

Genotypen	1a	1b	2a	2b	3a	4
Pos. Seren	28	49	0	1	6	1
(n=85)	33%	58%	0%	1%	7%	1%

Das Genom des Hepatitis-C-Virus' besteht aus einer ungefähr 9,5 kb langen [14], einzelsträngigen RNA, die ein einziges großes Polyprotein von ca. 3010 Aminosäuren Länge kodiert [73]. Diesem kodierenden RNA-Abschnitt geht am 5'-Ende eine ca. 340 Nukleotide lange, nichtkodierende Region voraus, die auch innerhalb der verschiedenen HCV-Isolate hochkonserviert ist [9] und sich deswegen hervorragend für den direkten Virusnachweis mittels reverser Transkription und anschließender Polymerase-Kettenreaktion eignet. Auch die Pestiviren besitzen eine nichtkodierende Region in ihrem Genom, die im Vergleich zum HCV-Genom allerdings kaum Sequenzhomologie, sondern nur eine ähnliche Sekundärstruktur aufweist. Bei den Pestiviren ist dieser RNA-Abschnitt essentiell für den internen Translationsstart des Polyproteins. Die Bedeutung

der nichtkodierenden 5`Region des Hepatitis-C-Virus` für die Translation seines Polyproteins in infizierten Hepatozyten ist jedoch bisher noch unklar.

Auf diesen nichtkodierenden RNA-Abschnitt folgt der für das Polyprotein des Virus kodierende Teil der RNA. In dieser Region befinden sich die Sequenzen für die Strukturproteine Core, E1, E2 und das zuletzt identifizierte p7. Darauf folgen die Genomsequenzen für die Nichtstrukturproteine NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B [1]. Die in den einzelnen Sequenzen dieses RNA-Abschnittes verschlüsselten Proteine werden durch virale und wirtkodierte Proteasen aus dem Polyprotein abgespalten.

Das Core-Protein bildet sehr wahrscheinlich das virale Nukleokapsid. Untersuchungen haben gezeigt, dass das Core-Protein in unterschiedlichen Molekulargewichten translatiert wird, die mit dem jeweiligen Aufenthalt des Core in bestimmten Zellkompartimenten zusammenhängen könnten [73]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass bestimmte Abschnitte des Core-Proteins für eine Multimerisierung [43], andere für eine Phosphorylierung verantwortlich sind. Demnach scheint es sich beim Core-Protein um ein multifunktionelles Protein zu handeln, welches für die RNA-Bindung, die Multimerisierung und die Phosphorylierung verantwortlich ist. Das HCV-Core-Protein moduliert auch die Transkriptionsrate verschiedener zellulärer und viraler Promotoren [50].

Die Strukturproteine E1 und E2 werden im endoplasmatischen Retikulum modifiziert und stellen gemeinsam als Heterodimer die Strukturuntereinheit der viralen Hülle dar [25]. Alle diese Erkenntnisse gewann man aus in vitro Untersuchungen, denn ein direkter Nachweis der Strukturproteine Core, E1 und E2 in infektiösen Virionen ist bisher nicht gelungen.

Bei den Nichtstrukturproteinen NS2 und NS2-NS3 handelt es sich um Autoproteasen, die für die Prozessierung der HCV-Nichtstrukturproteine verantwortlich sind. Das NS4A ist ein wichtiger Kofaktor für NS3 und scheint auch eine Kofunktion bei der proteolytischen Prozessierung zu besitzen [73]. Das Nichtstrukturprotein NS5B besitzt eine RNA-abhängige RNA-Polymerase-Aktivität [2], während hingegen die Bedeutung der verbleibenden Nichtstrukturproteine noch weitgehend unbekannt ist.

Die Replikation des Hepatitis-C-Virus` findet vorwiegend in den Hepatozyten statt. Jedoch konnte man auch eine Replikation des Virus` in nichthepatischen Zellen, insbesondere in mononukleären Blutzellen, beobachten. Durch diese Tatsache lässt sich auch die Reinfektion mit dem Virus nach Lebertransplantation erklären.

Das Immunsystem der infizierten Patienten reagiert sowohl zellulär als auch humoral gegen das eingedrungene Virus. Zirkulierende Antikörper gegen verschiedene virale Proteine sind in der Regel zwischen der 7. und der 31. Woche nach der Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus nachweisbar. Bei chronischen Verläufen der Krankheit finden sich fast immer Antikörper gegen das Core-Protein und auch gegen das NS3, während Antikörper gegen die anderen verbleibenden viralen Antigene nicht immer nachweisbar sind [6]. Obwohl diese Antikörper neutralisierende

Eigenschaften besitzen können, haben sie keinen Einfluss auf die Viruspersistenz. Mehrere Studien wurden unternommen, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen dem Auftreten spezifischer Antikörper und dem Krankheitsverlauf herzustellen. Jedoch konnten bisher keine serologischen Marker gefunden werden, die sicher mit der Virusreplikation und dem chronischen oder dem ausheilenden Verlauf der Erkrankung assoziiert sind.

Auch eine zelluläre Immunantwort kann beobachtet werden. Hierbei richtet sich eine CD8-T-Zell vermittelte Immunantwort multispezifisch gegen eine Vielzahl von viralen HCV-Antigenen. Diese Reaktion scheint jedoch für eine Viruselimination nicht auszureichen. Außerdem wird bei HCV infizierten Patienten auch eine CD4-T-Zell-vermittelte Immunantwort beobachtet, die hauptsächlich gegen das Core-Protein gerichtet ist, aber gleichfalls nicht mit der Elimination des Virus korreliert. Jedoch konnte in einer Studie gezeigt werden, dass eine gegen das NS3-Protein gerichtete CD4-T-Zellantwort bei Patienten mit akut-selbstlimitierendem Verlauf mit der Viruseliminierung korreliert [24].

Der häufig chronische Verlauf der Hepatitis-C-Erkrankung beruht auf der hohen Variabilität des Virusgenoms. So konnte gezeigt werden, dass es im Bereich des viralen Strukturproteins E2 eine hypervariable Region gibt, die dafür verantwortlich ist, dass immer neue Virusvarianten im Blut auftauchen und sich so der körperlichen Immunabwehr durch B- und T-Zellen entziehen können. Bei Patienten mit akut-selbstlimitierendem Verlauf scheint es eine schnelle, gezielte Immunantwort gegen diese hypervariable Region zu geben, die zur Elimination des Virus führt. Danach verschwinden auch die gegen diese Region gerichteten Antikörper aus dem Blut der Patienten. Es konnte beobachtet werden, dass bei Patienten mit chronischem Verlauf jene Immunantwort gegen die hypervariable Region erst mehrere Monate später auftritt, und die Antikörper im Blut persistieren [73].

Diese neuen immunologischen Erkenntnisse führten zur intensiven Forschung nach einem geeigneten Impfstoff gegen das Hepatitis-C-Virus. In einem Versuch mit infizierten Schimpansen konnte mit Antikörpern gegen die Hüllproteine E1, E2 ein begrenzter immunologischer Schutz gewährleistet werden [15]. Der Schutz bestand jedoch nur gegen das HCV-Isolat, welches auch für die Expression der Antikörper verwendet worden war. Die Entwicklung eines einheitlichen Impfstoffs gegen das Hepatitis-C-Virus, wie es ihn für das Hepatitis-B-Virus und das Hepatitis-A-Virus gibt, ist bis zum heutigen Tag noch nicht gelungen.

1.3 Infektionsmodus und Epidemiologie

Das HCV wird auf parenteralem Weg übertragen. Der häufigste bekannte Infektionsweg war über lange Zeit die Ansteckung durch verseuchte Blutprodukte. Erst durch die heute entwickelten Screeningverfahren für Blutkonserven auf HCV-Antikörper konnte das Risiko sich über diesen Ansteckungsweg zu infizieren, drastisch gesenkt werden. Das Restrisiko einer Infektion nach

serologischer Antikörperbestimmung beträgt nach heutigen Berechnungen für Deutschland unter 1:30000 bis 1:50000. Das Restrisiko besteht im wesentlichen darin, dass zum Zeitpunkt des Screenings noch keine Antikörper im Serum des infizierten Spenders gebildet wurden [55]. Eine weitere wichtige Risikogruppe ist die Gruppe der i.v.-Drogenabhängigen. Durch den Gebrauch gemeinsamer Nadeln stieg die HCV-Antikörperprävalenz in dieser Gruppe auf über 50% [30;32]. Ob sich durch Aufklärungsarbeit im Aidszeitalter dieser Ansteckungsweg zurückgebildet hat, bleibt abzuwarten. Eine hohe HCV-Prävalenz findet sich ebenfalls in der Gruppe der hämophilen Patienten. Zur Substitution von Gerinnungsfaktoren sind lange Zeit gepoolte Seren verwendet worden, was bis 1985 zu sehr hohen Infektionsraten führte. In der Gesamtpopulation der Hämophilen findet man im Mittel bei etwa 76% HCV-Antikörper [32], wobei in einigen Studien weitaus höhere Prävalenzen von über 90% in der Gruppe der Hämophilen gefunden wurden [41;65]. Auch Dialysepatienten sind relativ häufig mit dem HCV infiziert. Da eine direkte Ansteckung durch die Dialysemaschine eher unwahrscheinlich ist, nimmt man an, dass die erhöhte Transfusionshäufigkeit in dieser Patientengruppe und eine Übertragung von Patient zu Patient durch andere Vorrichtungen für die relativ hohe HCV-Prävalenz von im Mittel etwa 16% verantwortlich sind [32]. Auch Zahnärzte tragen nicht unwesentlich zur Übertragung und Verbreitung des Hepatitis-C-Virus bei, indem die Patienten über nicht sterilisierte Bohrer und anderes zahnärztliches Instrumentar mit dem Virus infiziert werden.

Vor allem durch die Untersuchungen an Blutspendern konnte man auch erstmals die Prävalenz des Virus in der gesunden Normalbevölkerung abschätzen. Dabei stellte sich heraus, dass die HCV-Antikörper-Prävalenzen bei Blutspendern deutliche geographische Unterschiede aufwiesen. So lagen die Prävalenzen bei gesunden Blutspendern in Mittel- und Nordeuropa, sowie in den Vereinigten Staaten von Amerika bei unter 0,6%. In Südostasien zwischen 1,5% und 1,9%. Höhere Prävalenzen von 1,4% bis 2,1% fanden sich hingegen in nordafrikanischen und arabischen Staaten. Die mit 13% höchsten Prävalenzen wurden für die zentralafrikanischen Staaten Benin, Gabun und Kamerun angegeben [32].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Übertragung in hohem Maße parenteral über Blut, Blutprodukte, Organtransplantationen und Spritzen erfolgt. Jedoch wurde das Virus auch in Speichel- und Tränenflüssigkeit nachgewiesen, so dass auch andere Übertragungswege, wie oben schon erwähnt, durchaus in Frage kommen. Nach Einführung der Screeningtests und der damit eingetretenen Reduzierung des Risikos durch eine Bluttransfusion infiziert zu werden, stellt heute der Spritzentausch beim i.v.-Drogenkonsum den Hauptübertragungsweg dar. Im Gegensatz zum Hepatitis-B-Virus spielt die sexuelle und perinatale Übertragung beim Hepatitis-C-Virus eine nur untergeordnete Rolle. Trotz intensiver Nachforschungen bleibt die Infektionsquelle jedoch bei rund 40% der Infizierten unbekannt.

1.4 Diagnostik der HCV-Infektion

Da die Beschwerdesymptomatik HCV-infizierter Patienten häufig uncharakteristisch mit Anzeichen wie Müdigkeit oder rechtsseitigem Oberbauchschmerz verläuft, wird selten sofort eine spezifische HCV-Diagnostik durchgeführt. Klassischer Screeningtest zu Beginn der Diagnostik ist daher der Antikörpertest zur Bestimmung spezifischer HCV-Antikörper. Gleichzeitig werden Untersuchungen durchgeführt, die der Abdeckung von Differentialdiagnosen der Hepatitis-C-Erkrankung (andere virale Infektionen, hereditäre Stoffwechselerkrankungen sowie Autoimmunhepatitiden) dienen. Zur Suche nach HCV-spezifischen Antikörpern verwendet man Enzymimmunoassays der zweiten und dritten Generation. Die Tests der zweiten Generation erreichen eine Sensitivität von 80-100% [39;45] und weisen Antikörper 4-6 Wochen post infectionem nach. Mittels Nachweis spezifischer IgM-Antikörper, die allerdings nicht bei allen Patienten nachzuweisen sind, kann dieses diagnostische Fenster weiter eingengt werden. Antikörpertests der 3. Generation haben eine noch höhere Sensitivität durch zusätzliche rekombinante Proteine der NS5-Region des Hepatitis-C-Virus-Genoms, führen aber möglicherweise sogar zu falschen positiven Ergebnissen.

Zur Bestätigung positiver Testergebnisse wird in der Praxis der direkte qualitative HCV-RNA-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion durchgeführt. Hierfür verwendet man Primer, die gegen die hochkonservierte 5' nichtkodierende Region des Virusgenoms gerichtet sind. Im Jahre 1993 wurde der erste standardisierte RT-PCR-Diagnostiktest zum Nachweis der HCV-RNA eingeführt (Amplicor HCV, Roche Diagnostic Systems) [70]. In einer großen Studie konnte für diesen Test eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 97% nachgewiesen werden [71]. Mit der Polymerase-Kettenreaktion kann man innerhalb der ersten Woche post infectionem HCV-spezifische RNA nachweisen.

Wie oben schon erläutert, sind bislang zahlreiche verschiedene HCV-Isolate entdeckt worden und je nach Sequenzhomologie bestimmten Genotypen (1-6) zugeordnet worden. Entscheidend für die Genotypisierung der HCV-Isolate ist die Sequenzierung ihres Genoms. Für die Unterscheidung in Genotypen und Subtypen ist die Sequenzierung der 5' nichtkodierenden Region mittels PCR jedoch nicht ausreichend, weshalb weitere Genomregionen miteinander verglichen werden müssen. Des Weiteren kann die PCR-Methode dafür verwendet werden, die in vivo auftretenden verschiedenen Quasispezies mittels Unterschieden in der hypervariablen Region zu ermitteln.

1.5 Histopathologie der Hepatitis C

Man kennt verschiedene Verläufe der Hepatitis-C-Erkrankung, die mit bestimmten histopathologischen Bildern korrelieren. Den akuten Verlauf, der untergliedert wird in eine fulminante Form und eine klassisch akute Form. Bei der fulminanten Form der Hepatitis C handelt es sich um eine Ausnahme, die mit einem besonders aggressiven Verlauf der Erkrankung einhergeht

und innerhalb kurzer Zeit zu panazinären Nekrosen mit Kollaps des Lebergerüsts, bei insgesamt erstaunlich geringer entzündlicher Infiltration führt. Bei der klassisch akuten Form findet sich auf dem Höhepunkt der Erkrankung im histologischen Präparat ein Gemisch aus Leberzellschädigung, Leberzellnekrosen, verstärkter Leberzellregeneration, Cholestase und entzündlichem Verlauf. Die akute klassische Form der Erkrankung kann aber im Vergleich zur dritten Verlaufsform, dem chronischen Verlauf der Hepatitis C, nur selten beobachtet werden. Bei den meisten Patienten, die sich einer Leberpunktion zur Abklärung ihrer Krankheit unterziehen, findet man bei der Untersuchung des Gewebes die histologischen Zeichen für das chronische Stadium der Krankheit. Die Häufigkeit für die Entwicklung der chronischen Verlaufsform beträgt etwa 80%, und es zeigen sich im histologischen Bild in den Portalfeldern oft Lymphfollikel oder Pseudolymphfollikel, die nicht selten Gallengänge mit einschließen können.

Die Gallengangsepithelien werden von Lymphozyten durchsetzt, wobei insgesamt die Basalmembran intakt bleibt. Im Läppchen können sich rhomboide Hepatozyten und azidophile Nekrosen ohne lymphozytäres Begleitinfiltrat herausbilden. Die Hepatozyten können als Zeichen einer Schädigung eosinophile Zytoplasmakondensierungen aufweisen. Eine Besonderheit der chronischen Hepatitis C ist ferner eine grobtropfige Verfettung der Hepatozyten. Die chronische Verlaufsform wird nochmals untergliedert in eine chronisch persistierende Form und eine chronisch aktive Form, wobei das Auftreten von Mottenfraßnekrosen für die chronisch aktive Form der Hepatitis C charakteristisch ist.

Für die genauere Bewertung dieses sehr umfangreichen histologischen Bildes bei chronischer Hepatitis C wurde in diesem Therapieoptimierungsversuch der Aktivitätsindex nach Knodell et al. [8] verwendet. Er bewertet vier verschiedene Kategorien mit einem Scorewert, aus dem sich dann ein Gesamtscorewert errechnet. Kategorie 1 bewertet das Auftreten von periportalen Mottenfraßnekrosen oder Brückennekrosen als Zeichen einer Aktivität, Kategorie 2 bewertet das Auftreten von intralobulären Nekrosen als Zeichen des Ausmaßes der intralobulären Entzündung, Kategorie 3 bewertet die portale Entzündungsreaktion und Kategorie 4 das Ausmaß des Fibrosegrades im histologischen Präparat. Genaueres siehe unter Tabelle 5 Histologischer Aktivitätsindex nach Knodell et al. [8].

1.6 Klinischer Verlauf

Etwa 1-3 Wochen nach erfolgter Infektion kann man im Blut mittels Polymerase-Kettenreaktion das Virusgenom nachweisen. Der Antikörpernachweis kann erst einige Wochen später erfolgen. Bei einem Großteil der Patienten, die mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert sind, kommt es nach 15 - 150 Tagen zu einer Erhöhung der Aminotransferasen im Blut. Diese Phase der akuten Hepatitis C verläuft aber meistens asymptomatisch und wird vom Patienten nicht bemerkt. Ein klinisch manifester Verlauf der akuten Hepatitis C kommt nur in Ausnahmefällen vor und eine fulminant

verlaufende Hepatitis stellt eine Rarität dar, von der nur vereinzelt in Japan berichtet wurde. Die Erkrankung geht jedoch in 70-80% der Fälle in ein chronisches Stadium über [22;58;64]. In dieser Phase der Erkrankung zeigen etwa 40% der Patienten normale Transaminasenverläufe, wo hingegen die übrigen 60% schwankend erhöhte Transaminasenverläufe aufweisen [3]. Bei Patienten mit normalen Transaminasenwerten nimmt die Erkrankung in aller Regel einen milden Verlauf, während die Erkrankung bei bis zu 20% der Patient mit erhöhten Transaminasen in eine Leberzirrhose übergeht [53;56;57].

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose sind neben der Krankheitsdauer, fortgeschrittenes Alter (> 45) zum Zeitpunkt der Infektion [18] und ein täglicher Alkoholkonsum von über 20mg per diem [17]. Außerdem spielt der Infektionsweg (die Prognose bei posttransfusioneller Übertragung ist bedeutend schlechter als bei Übertragung durch i.v.-Drogenkonsum) und eine Koinfektion mit Hepatitis B oder HIV eine Rolle für den Verlauf der Erkrankung [18]. Keinen Einfluss auf den natürlichen Verlauf scheinen nach heutigem Wissensstand der Genotyp und die Höhe der Virämie zu besitzen. Ebenso korreliert das Ausmaß der Transaminasenerhöhung nur schlecht mit dem Schweregrad der histologischen Veränderungen in der Leber. Entwickelt sich im Verlauf der chronischen Hepatitis C einer Leberzirrhose, kommt es in 3,9% der Fälle pro Jahr zu einer hepatischen Dekompensation, wie etwa zu einer Varizenblutung, einem Aszites oder einer hepatischen Enzephalopathie. Die leberspezifische Mortalität beträgt in diesem Falle 1,9 - 5,5% pro Jahr. Nach 20 - 30-jährigem Verlauf kann es zum Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms kommen. Nach Entwicklung einer Leberzirrhose beträgt die jährliche Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms 1,3-3,3% [59]. Die Lebenserwartung eines Hepatitis-C-Patienten nach Entwicklung einer Leberzirrhose ist dadurch eingeschränkt, die Lebensqualität des Patienten ist jedoch schon bereits im präzirrhotischen Stadium der Erkrankung signifikant negativ beeinflusst [29].

1.7 Therapie der chronischen Hepatitis C

Entscheidend für die Therapiestrategie bei der chronischen Hepatitis C ist das Alter der betroffenen Personen. Denn die Hepatitis C ist in den meisten Fällen eine sehr langsam fortschreitende Erkrankung, die in der Regel erst nach 20-30 Jahren zu lebensbedrohlichen Konsequenzen führt. Patienten, die vor Beginn der Erkrankung jünger als 50 Jahre alt waren, haben ein mehr als sechsfach erhöhtes Risiko, an dieser Erkrankung zu sterben. Bei Personen, die bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre alt waren, und bei denen die Erkrankung schon länger als 15 Jahre vorliegt, oder die bereits eine Leberzirrhose entwickelt haben, steigt das Risiko sogar auf das Zwanzigfache der vergleichbaren Allgemeinbevölkerung an. Patienten die über 50 oder 60 Jahre alt sind, haben dagegen ein weitaus geringeres Risiko, an dieser Erkrankung zu sterben, weil mit zunehmendem Alter andere Krankheiten im Vordergrund stehen. Diese Erkenntnisse haben eine direkte

Konsequenz auf die Indikation für die antivirale Therapie. Bei Patienten, die jünger als 50 Jahre alt sind, ist eine antivirale Therapie auf jeden Fall indiziert, um das Virus so schnell wie möglich zu eliminieren. Hingegen muss bei älteren Patienten die Nebenwirkungsrate und die Kosten der Therapie zunehmend gegen ihren Nutzen abgewogen werden.

Als frühere Standardtherapie einer Hepatitis-C-Erkrankung wurde in deutschen und amerikanischen Konsensusempfehlungen eine Interferon-Monotherapie in einer Dosis von 3 mal 3 bis 3 mal 5 Mio. IE pro Woche über 6 bis 12 Monate empfohlen. Kommt es nach 3 Monaten nicht zum Ansprechen der Therapie wird die Behandlung mit Interferon α abgebrochen. Nach späteren Untersuchungen konnte man durch Dosiserhöhungen auf 3 mal 5 bis 6 Mio. IE die initialen Ansprechraten verbessern. Dennoch liegen die langfristigen Ansprechraten (6 Monate nach Therapieende HCV-negativ) bei einer Interferon-Monotherapie bei lediglich 10-15%. Als Nebenwirkungen der Interferontherapie sind in erster Linie grippeähnliche Symptome zu erwarten, wie z.B. Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit und Schwitzen. Diese treten besonders intensiv nach den ersten Injektionen auf und lassen sich in der Regel durch die Gabe von Paracetamol gut behandeln. Bei längerer Therapie können insbesondere Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust auftreten. Selten kann es auch zu Übelkeit und Erbrechen kommen. Ebenfalls treten in selteneren Fällen depressive Verstimmungen, Hauttrockenheit und mäßiger Haarausfall auf. Alle Nebenwirkungen verschwinden in der Regel innerhalb kurzer Zeit nach Absetzen der Behandlung völlig.

Interferon ist ein Zytokin, das von unterschiedlichen Zellen gebildet wird und auch in verschiedenen Formen im Körper zu finden ist. So lassen sich das Interferon α , welches von Monozyten und transformierten B-Zelllinien gebildet wird, das Interferon β , das von Fibroblasten produziert wird und das Interferon γ , welches von T-Lymphozyten gebildet wird, unterscheiden. Interferone haben antivirale und immunmodulatorische Wirkung. Für die Interferon-Monotherapie wurde über lange Zeit synthetisches Interferon $2a$ und $2b$ verwendet. Neuerdings sind in verschiedenen Ländern auch natürliches Interferon und synthetisches Konsensusinterferon, ein Interferon das die Eigenschaften von mehreren Interferonarten vereint, für die Therapie zugelassen. Die Therapie mit Consensus Interferon könnte nach ersten erfolgversprechenden Studien eine neue Option bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C darstellen [38;40;63].

Eine weitere, heute schon zugelassene Therapiestrategie ist die Kombination von Interferon α $2b$ mit Ribavirin, einem Nukleosidanalogen. Diese Therapieform konnte die Ansprechraten bei Patienten, die zuvor bei einer Interferon-Monotherapie einen Rückfall erlitten haben (Relapse-Patienten), auf 49% steigern [19]. Auch bei naiven Patienten erwies sich dieser Therapieansatz als sehr wirkungsvoll, und die Ansprechraten konnten mit der Kombinationstherapie mehr als verdoppelt werden.

Ein anderer Therapieansatz ist, die kurzen Halbwertszeiten des Interferons zu verlängern und somit die Virusreplikation konstant zu unterdrücken. Hierfür wurden Langzeitinterferone entwickelt, bei denen das Interferon an Polyethylenglykol gebunden wird und nach subkutaner Injektion etwa eine Woche lang freigesetzt wird. Erste Ergebnisse zweier großer randomisierter Studien [31] mit Langzeitinterferonen scheinen darauf hinzuweisen, dass mit dieser Methode die Ansprechraten noch weiter verbessert werden können.

Auch Ursodesoxycholsäure (UDCA) wurde kombiniert mit Interferon für die Therapie der Hepatitis C eingesetzt, führte aber nur zu geringen Verbesserungen, da die Transaminasen nur vorübergehend gesenkt werden konnten [21].

Auf der Suche nach neuen Therapieoptionen ist Amantadin zur Therapie der chronischen Hepatitis C eingesetzt worden. Diese Substanz wird zur Prophylaxe sowie Behandlung der Influenza A-Grippe und zur Behandlung der Parkinsonschen Erkrankung eingesetzt. Der antivirale Wirkmechanismus dieser Substanz beruht, so wird angenommen, auf einer Verhinderung der Viruspenetration und der Freisetzung der Nukleinsäuren bereits eingedrungener Viren. In zwei Studien kam es unter Amantadinmonotherapie in einer Dosierung von 200 mg/Tag zu einer deutlichen Reduktion der Transaminasenkonzentration im Blut. Eine Studie, in der die Kombinationstherapie von Amantadin (200mg täglich) und Interferon α 2a in einer Dosierung von 4,5 Mio. IE 3 mal wöchentlich bei bisher unbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C im Vergleich zur Interferon-Monotherapie angewendet, findet bereits nach 3-monatiger Therapiedauer in der Kombinationsgruppe eine Ansprechrate von 65% gegenüber 49% in der Interferon-Monotherapiegruppe [10]. Bei der Anwendung von Amantadin können gelegentlich Schwindel, Nervosität, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen auftreten. In seltenen Fällen sind Schlafstörungen sowie Stimmungsveränderungen, Alpträume und Wahnwahrnehmungen beobachtet worden. Nach Absetzen der Therapie sind alle diese Nebenwirkungen vollkommen rückläufig.

1.8 Fragestellung der Arbeit und Diskussion

In dieser Arbeit wird in einem Therapieoptimierungsversuch nach standardisiertem Therapieprotokoll als Qualitätskontrolle untersucht, ob das Therapieschema einer Kombinationstherapie aus 200 mg Amantadin und Interferon α 2a in einer Dosierung von 6 Mio. IE über 6 Monate und anschließender Interferon-Monotherapie über weitere 6 Monate, die initialen als auch die langfristigen Ansprechraten verbessern kann. Außerdem soll in der Arbeit erörtert werden, welche Effekte auf biochemische und serologische Parameter unter dem Therapieschema auftreten. Des Weiteren wird untersucht, welche histologischen Veränderungen nach Abschluss der Therapie im Vergleich zum Ausgangsstadium beobachtet werden können. Zuletzt sollen auch etwaige

Blutbildveränderungen und andere Nebenwirkungen, die unter Therapie auftreten, überprüft werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden klinische, klinisch-chemische, virologische und histologische Daten von allen Patienten mit chronischer Hepatitis C gesammelt, die zwischen dem 19.10.1998 bis zum 24.11.1999 in der Inneren Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in München an der Interferon-Amantadin-Studie teilgenommen haben. In dieser prospektiv angelegten Studie wurden die Patienten nach einem fest vorgegebenen Therapieschema behandelt. Die Daten zur Auswertung des Therapieprotokolls wurden retroelektiv erfasst.

Die Patienten, die an diesem Therapieoptimierungsversuch teilnahmen, kamen aus dem gesamten bayerischen Raum und zum Teil auch aus anderen Teilen Deutschlands. Insgesamt wurden 67 Patienten im Therapieprotokoll aufgeführt. Die Patienten wurden aufgrund ihrer vormaligen Therapieerfahrungen in die drei folgenden Gruppen eingeteilt:

- Patienten, die noch keine Interferon-Therapie erhalten hatten, wurden in die Gruppe 1 der naiven Patienten eingeteilt ($n = 28$; $28/67 = 41,8\%$).
- Patienten, die schon eine Interferon-Therapie erhalten hatten, aber nur vorübergehend auf die Therapie ansprachen, wurden der Gruppe 2 der Relapse-Patienten zugeteilt ($n = 15$; $15/67 = 22,4\%$).
- Patienten, die zuvor nicht auf eine Interferon-Therapie angesprochen haben, gehörten der Gruppe 3 der Non-Responder an ($n = 24$; $24/67 = 35,8\%$).

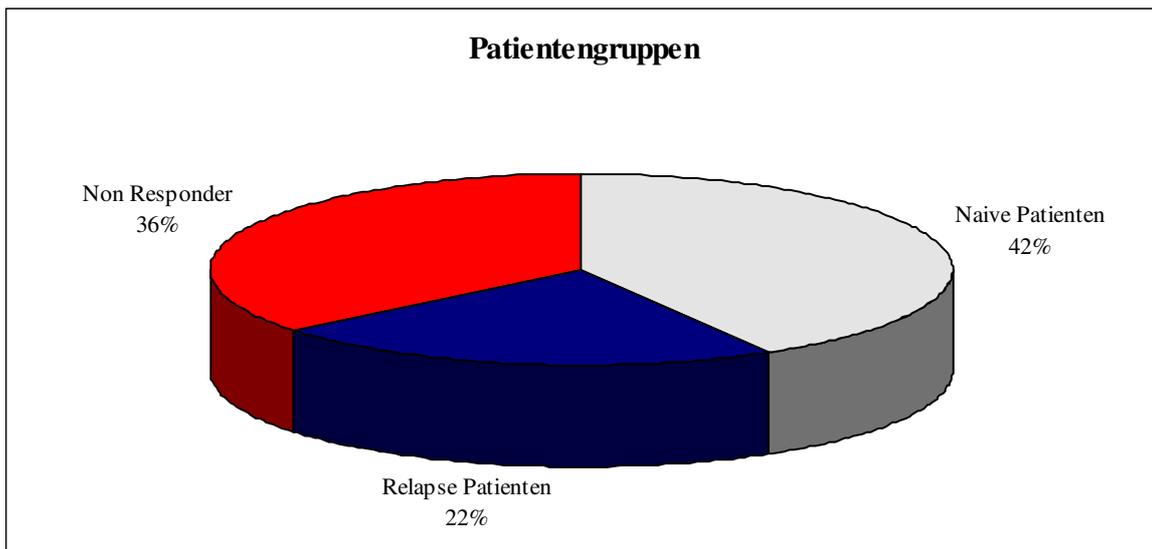


Abbildung 1: Patientengruppen im Gesamtkollektiv ($n=67$)

2.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden nur Patienten behandelt, bei denen es sich eindeutig um eine chronische Hepatitis C handelte. Hierfür wurde verlangt, dass bei diesen Patienten ein HCV-Antikörpernachweis mittels ELISA innerhalb der letzten drei Monate erfolgt war, und die Transaminasen bei zwei Bestimmungen während der letzten 6 Monate vor Therapiebeginn über dem Normbereich lagen. Außerdem musste vor Therapiebeginn eine bestehende Virämie im Blut des Patienten durch einen HCV-RNA-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion festgestellt werden.

Eine weitere Voraussetzung für die Teilnahme an diesem Therapieoptimierungsversuch nach standardisiertem Therapieprotokoll war die histologische Sicherung der Diagnose chronische Hepatitis C innerhalb der letzten 12 Monate. Außerdem gehörten zu den allgemeinen Einschlusskriterien, dass die Patienten zwischen 18 und 75 Jahre alt waren und eine schriftliche Einverständniserklärung zu Beginn des Therapieoptimierungsversuchs unterzeichneten.

Es wurden Patienten mit chronischer Hepatitis C in das Therapieprotokoll aufgenommen, die bisher noch unbehandelt gewesen sind, aber auch Patienten, die auf eine Vortherapie mit Interferon α nicht angesprochen haben (Non-Responder), sowie Patienten, die nach initialem Ansprechen auf eine Interferon α -Monotherapie einen Rückfall erlitten haben (Relapse-Patienten).

Die Patienten wurden unabhängig von der Infektionsanamnese behandelt.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Es wurden keine Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose (Child C) in das Therapieprotokoll aufgenommen. Auch durften keine anderen chronischen Lebererkrankungen, wie ein Alpha 1-Antitrypsin-Mangel, ein Morbus Wilson oder eine Hämochromatose bekannt sein. Zum Ausschluss aus dem Therapieprotokoll führte auch eine bekannte Autoimmunerkrankung, insbesondere eine autoimmune Hepatitis mit dem Nachweis autoimmuner Antikörper (ANA = Antinukleäre Antikörper, SMA = Smooth-Muscle Antikörper, SLA = Soluble-Liver Antikörper, LKM = Liver-Kidney-Membrane Antikörper) oder der Nachweis einer anderen viralen Hepatitis, bestätigt durch den Nachweis antiviraler Antigene (z.B. HbsAg positiv). Außerdem konnten Patienten, die an einer Schilddrüsenfunktionsstörung mit unnormalen TSH-Werten oder nachgewiesenen antithyroidalen Antikörpern TAK (Thyreoglobulin-Antikörper) oder MAK (Mikrosomale Antikörper) nicht an dem Therapieoptimierungsversuch teilnehmen. Die Patienten durften keine Leukozytenkonzentrationen unter 2500/ml Blut und keine Thrombozytenkonzentrationen von weniger als 70000/ml Blut aufweisen.

Um die nötige Compliance für die Durchführung des standardisierten Therapieprotokolls zu gewährleisten, konnten auch Patienten mit aktuellem Alkohol- oder Drogenabusus nicht in diesen Therapieversuch aufgenommen werden.

Zu den weiteren Ausschlusskriterien gehörten der Nachweis einer HIV-Infektion, Malignome oder andere schwere Grund- oder Begleiterkrankungen ebenso wie das Bestehen einer Schwangerschaft oder der Zeitpunkt der Stillperiode. Auch Patienten mit eingeschränkter Geschäftsfähigkeit oder Geschäftsunfähigkeit wurden in das Therapieprotokoll nicht aufgenommen.

2.1.3 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Das Durchschnittsalter im Patientenkollektiv betrug zu Beginn der Studie 50,04 Jahre. Von den 67 in der Studie untersuchten Patienten waren 31 männlich, was einem Anteil von 46,3% entspricht, und 36 weiblich, was einem Anteil von 53,7% gleichkommt.

Tabelle 3: Altersverteilung im Patientenkollektiv zu Beginn der Therapie (n=67)

Geschlecht	Mittelwert	s	Minimum	Maximum	Spannweite	Median
Männlich	47,29 a	12,83 a	29 a	72 a	43 a	42 a
Weiblich	52,42 a	11,88 a	26 a	72 a	46 a	55 a
Gesamt	50,04 a	12,50 a	26 a	72 a	46 a	50 a

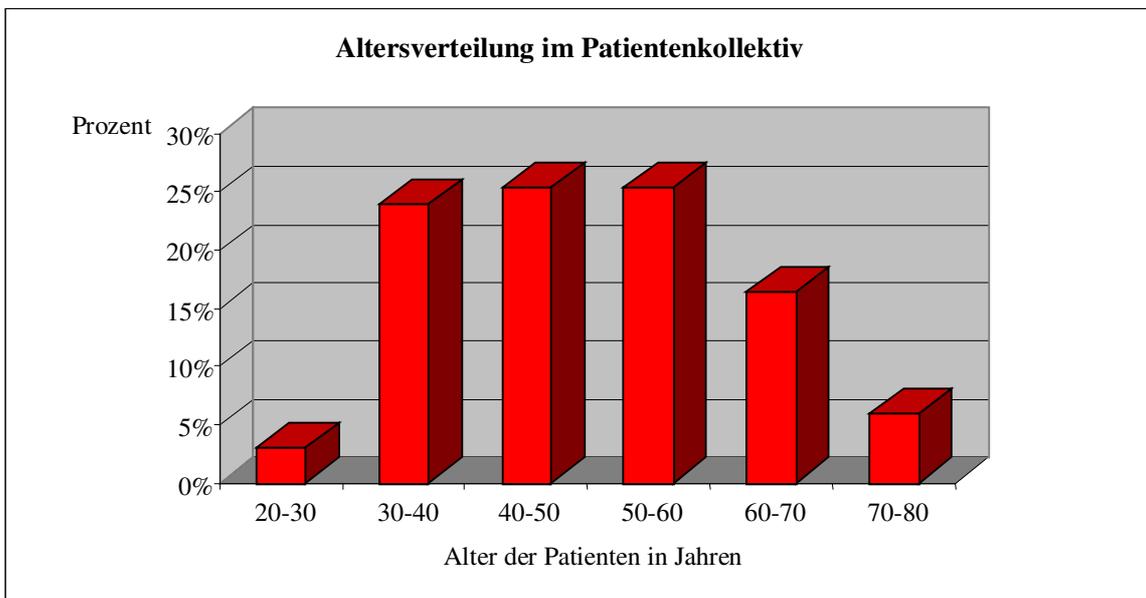


Abbildung 2: Altersverteilung im Patientenkollektiv zu Therapiebeginn (n=67)

2.1.4 Beurteilung und Einteilung des Patientenkollektivs:

Für die Intention To Treat-Analyse wurden alle 12 Patienten, die aus der Studie vorzeitig ausschieden, als neuerliche Non-Responder auf die Kombinationstherapie Interferon α 2a und Amantadin angesehen und dementsprechend in die Ergebnisse der Intention To Treat-Analyse mit einbezogen.

Für die genauere Untersuchung der Ergebnisse wurde in einer Ergebnisanalyse, aufgrund der großen Anzahl an fehlenden Werten, auf diese 12 Patienten verzichtet und mit einem Gesamtkollektiv von 55 Patienten kalkuliert ($67-12 = 55$). Die Daten dieser 55 Patienten wurden retroelektiv erfasst, wobei auch Patienten mit fehlenden Parametern in die Auswertung mit einbezogen wurden, um keine Selektion im negativen wie im positiven Sinne zu vollziehen.

2.2 Methoden

2.2.1 Organisation des Therapieoptimierungsversuchs

Bei dieser Studie handelt es sich um einen Therapieoptimierungsversuch. Die Patienten wurden im Rahmen einer prospektiv konzipierten Studie nach einem vorgegebenen Therapieschema mit festgesetzten Untersuchungsterminen und Kontrollblutabnahmen (siehe 2.2.2) behandelt. Es wurden alle Patienten in das Therapieprotokoll aufgenommen, die die oben beschriebenen Kriterien erfüllten und nach erfolgter Aufklärung ihr Einverständnis für die Therapie gegeben haben. Aufgrund der retroelektiven Auswertung der Daten konnte keine Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen werden. Eine Placebokontrolle kam aus ethischen Gründen nicht in Frage, da zu Beginn des Therapieversuchs der therapeutische Gewinn durch eine Therapie mit Interferon bereits als sicher galt. Gegen den Vergleich unserer Therapiegruppe mit einer Interferon-Monotherapie-Gruppe sprachen zahlreiche Publikationen, die zu Beginn unseres Versuchs schon zu dieser Fragestellung durchgeführt wurden. Wir haben uns deshalb zu einem historischen Vergleich mit den Daten und Ergebnissen der Literatur entschlossen.

Wie oben schon erwähnt, erfolgte die Auswertung der Daten retroelektiv, da zum Zeitpunkt der Auswertung ein Teil der Patienten die Behandlung schon beendet hatte, ein anderer Teil sich jedoch noch unter Therapie befand. Die Datenerhebung erfolgte aus Ambulanzakten, stationären Akten, Arztbriefen, labor-chemischen, virologischen und histopathologischen Befunden und zum geringeren Teil auch über die Kontaktaufnahme mit den Hausärzten der Patienten. Die Auswertung der Daten erfolgte im Sinne explorativen Testens. Die Bewertung des Therapieerfolges der Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin soll an Hand eines historischen Vergleichs stattfinden.

2.2.2 Standardisiertes Therapieprotokoll der Studie

Der Therapieoptimierungsversuch wurde anhand eines standardisierten Therapieprotokolls durchgeführt (siehe Tabelle 4). Die Patienten erhielten als Medikation für die ersten 6 Monate 6 Mio. IE Interferon α 2a (Roferon A, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Germany) 3mal/Woche subkutan und zusätzlich täglich 200 mg Amantadin (Infex, Merz + Co. GmbH Co., Frankfurt a.M., Germany). Nach 6 Monaten wurde Amantadin abgesetzt und Interferon α 2a für weitere 6 Monate in einer Dosierung von 3 Mio. IE. 3mal/Woche subkutan verabreicht.

Die Untersuchung und Befragung der Patienten, sowie die Kontrolle der Laborparameter erfolgte ebenfalls nach dem einheitlich festgelegten Studienprotokoll.

Tabelle 4 : Studienprotokoll des Therapieoptimierungsversuchs

Medikation	6 Mio. IE Interferon α 2a 3mal/Woche tgl. 200 mg Amantadin			3 Mio. IE Interferon α 2a 3mal/Woche			Kontrolle
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	
Zeitpunkt	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Monat	0	1,5	3	6	9	12	18
Besuch	X	X	X	X	X	X	X
Labor	A/B/C/D	A/B	A/B	A/B/C	A/B	A/B/C	A/B/C
LP	X					X	
<ul style="list-style-type: none"> • Besuch: Befragung, körperliche Untersuchung • Labor A: GOT,GPT, gamma GT, AP, • Labor B : Bilirubin, Kreatinin, TSH, • Labor C: HCV-RNA • Labor D: anti-HCV, HbsAg, anti-HBc, anti-delta, anti-HIV, ANA, AMA, LKM, SMA • LP: Ultraschall-geführte Leberpunktion 							

2.2.2.1 Diagnostik vor Beginn der Therapie

Vor Therapiebeginn wurden bei den Patienten, die anhand der Ein- und Ausschlusskriterien für den Therapieoptimierungsversuch geeignet waren, sogenannte Ersterhebungsdaten festgehalten. Bestandteil der Ersterhebungsdaten sind demographische Daten wie Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht. Danach wurde bei allen Patienten eine gründliche Anamnese unter besonderer Berücksichtigung des potentiellen Infektionsmodus erhoben. Die Patienten wurden außerdem nach eventuell bestehendem Drogenkonsum, HIV-Infektion, Ikterus und anderen möglichen Begleiterkrankungen gefragt. Ferner wurde eine umfassende körperliche Untersuchung durchgeführt und das übliche internistische Routinelabor bestimmt.

Dabei erfolgte die Messung der Serumkonzentration von Gesamtbilirubin, die Enzymaktivitäten der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT), der

alkalischen Phosphatase (AP) und der Gamma-Glutamyl-Transferase (gGT). Es wurde die Serumaktivität des thyroideastimulierenden Hormons (TSH) und die Serumkonzentration von Kreatinin bestimmt. Man unternahm die Abnahme eines Blutbildes mit Hämatokrit, Hämoglobin-, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration, und es fand eine virologische Diagnostik mit den Parametern Anti-HCV-Antikörper, HCV-RNA, HbsAg und Anti-HIV-Antikörpern statt.

Zum Ausschluss von autoimmunen Lebererkrankungen erfolgte die Bestimmung Antinukleärer Antikörper (ANA), Liver-Kidney-Membrane Antikörpern der Gruppe 1 (LKM 1), Solube-Liver Antikörper (SLA), Antimitochondrialer Antikörper (AMA) und Smooth-Muscle Antikörper (SMA). Um rechtzeitig zur stationären Therapieeinleitung alle Parameter bereit zu haben, erfolgte die Abnahme des Blutes für Parameter, deren Auswertung längere Zeit in Anspruch nimmt (z.B. RNA-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion), im Rahmen eines kurzstationären Aufenthaltes oder einer ambulanten Vorstellung kurz vor der stationären Aufnahme zur Therapieeinleitung. Während diesem kurzstationären Aufenthalt wurde bei den meisten der Patienten eine Leberbiopsie, mittels sonographisch gesteuerter Punktion durchgeführt. Bei den restlichen Patienten lagen schon vorher Leberbiopsien vor, die in den letzten 6 Monaten durchgeführt worden waren.

Ferner wurden die Patienten ausführlich über die Wirkungen, Nebenwirkungen und Erfolgsaussichten der bevorstehenden Therapie mit Interferon α 2a und Amantadin aufgeklärt.

2.2.2.2 Stationäre Einleitung der Therapie

Nach erneuter Abnahme des internistischen Routinelabors und des Blutbildes erfolgte anschließend - unter stationärer Kontrolle - die Einleitung der Kombinationstherapie. Die Einleitung unter stationärer Kontrolle war nötig, da man auf diese Weise die bei den Patienten häufig zu Beginn der Therapie auftretenden Nebenwirkungen beobachten und behandeln konnte. Zudem hatte man die Möglichkeit, die Patienten optimal in die Eigeninjektionstechnik für die Verabreichung des Interferons einzuweisen. Es erfolgte außerdem nochmals eine genaue Aufklärung der Patienten über mögliche unter Therapie auftretende Nebenwirkungen.

Die Patienten wurden alle auf die im Therapieschema vorgegebene Interferondosis von dreimal wöchentlich 6 Mio. IE Interferon α 2a (Roferon A Injection) subkutan eingestellt. Um die Belastung durch die eventuell auftretenden Nebenwirkungen zu minimieren, wurde das Interferon abends vor dem Schlafengehen injiziert. Waren die Nebenwirkungen trotzdem zu belastend für den jeweiligen Patienten, wurde empfohlen Paracetamol in einer Dosis von 1000 mg oral einzunehmen.

Zusätzlich erhielten die Patienten ihre täglich Dosis Amantadin. Es wurde 2 mal täglich (um 8 Uhr und um 16 Uhr) Amantadin (Infex) als Tablette (a 100 mg) unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit oral verabreicht.

Vor Entlassung aus dem Krankenhaus wurden die Patienten auf die unbedingte Notwendigkeit der Compliance ausdrücklich hingewiesen. Die Therapie sollte nun für zunächst drei Monate fortgesetzt werden, wobei zwischen dem ersten und dem zweiten Monat nach der Therapieeinleitung eine Kontrolluntersuchung beim Hausarzt des Patienten stattfinden sollte. Bei dieser Untersuchung wurde die Serumaktivität der Transaminasen GOT und GPT, der Gamma-Glutamyl-Transferase und der alkalischen Phosphatase bestimmt. Des Weiteren sollte die Konzentration des Gesamtbilirubins, des thyroideastimulierenden Hormons und des Kreatinins im Blut des Patienten untersucht und festgehalten werden.

2.2.2.3 Ambulante oder kurzstationäre Wiedervorstellung nach dreimonatiger Therapie

Nach dreimonatiger Therapie wurden die Patienten entweder ambulant vorstellig oder kamen für eine kurzstationäre Wiedervorstellung in die Klinik. Hierbei wurde Blut abgenommen und die Serumaktivitäten der Transaminasen (GOT, GPT, gGT, AP) und die Konzentration des Gesamtbilirubins, des thyroideastimulierenden Hormons und des Kreatinins bestimmt. Außerdem wurden die Patienten nach möglichen aufgetretenen Nebenwirkungen befragt und die Compliance durch gezielte Befragung seitens des aufnehmenden Arztes kontrolliert. Bei einem Patienten wurde wegen eines akuten depressiven Schubes die Interferondosis vorzeitig von 6 Mio. IE auf 3 Mio. IE herabgesetzt. Bei allen anderen Patienten wurde die Therapie unverändert fortgesetzt.

2.2.2.4 Ambulante oder kurzstationäre Wiedervorstellung nach sechsmonatiger Therapie

Sechs Monate nach Therapiebeginn erfolgte eine erneute ambulante oder kurzstationäre Vorstellung. Hier kam es gemäß dem Therapieschema zur Dosisreduktion des Interferons von 6 Mio. IE auf 3 Mio. IE und das Amantadin wurde abgesetzt. Zur Überprüfung des Therapieverlaufs wurden neben den Werten, die auch schon bei den letzten Kontrollen überprüft worden waren, zusätzlich die HCV-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion bestimmt. Wie schon bei der Dreimonatskontrolle wurden die Patienten nach eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen gefragt und auch die Compliance durch gezielte Befragung seitens des aufnehmenden Arztes überprüft. Ein kleiner Teil dieser Untersuchungen erfolgte bei den Hausärzten der Patienten, und die entsprechenden Daten wurden der Inneren Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder zugesandt.

2.2.2.5 Ambulante oder kurzstationäre Wiedervorstellung nach neunmonatiger Therapie

Neun Monate nach Therapiebeginn wurden erneut die Serumaktivität der Transaminasen und die Konzentration des Gesamtbilirubins, des Kreatinins und des thyroideastimulierenden Hormons gemessen und im Therapieanalysebogen des jeweiligen Patienten festgehalten. Die Dosis des Interferons wurde laut Therapieschema mit 3 Mio. IE beibehalten. Wiederum wurden die Patienten

nach möglichen Nebenwirkungen unter Therapie gefragt und auch die Compliance durch Befragung überprüft. Bei einigen Patienten erfolgte diese Neunmonatskontrolle auch bei ihren Hausärzten, von denen die Werte dann an das Krankenhaus übermittelt wurden.

2.2.2.6 Stationäre Einbestellung zur Abschlussuntersuchung nach zwölfmonatiger Therapie

Nach 12-monatiger Therapie wurden die Patienten zur Abschlussuntersuchung stationär aufgenommen. Bei dieser Untersuchung wurde innerhalb eines internistischen Routinelabors wiederum die Serumaktivität der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, der Glutamat-Pyruvat-Transaminase, der Gamma-Glutamyl-Transferase, der alkalischen Phosphatase und die Konzentration des Kreatinins, des Gesamtbilirubins sowie des thyroideastimulierenden Hormons abgenommen. Außerdem bestimmte man die HCV-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion. Des Weiteren wurde bei den Patienten eine sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion durchgeführt, um die eventuell unter Therapie aufgetretenen histologischen Veränderungen zu überprüfen. In einer ausführlichen Anamnese wurden die Patienten über mögliche Nebenwirkungen befragt und auch die Compliance überprüft. Vor der Entlassung wurden die Patienten darauf hingewiesen, sich nach 6 Monaten wieder zur Nachkontrolle ambulant oder kurzstationär vorzustellen.

2.2.2.7 Ambulante oder kurzstationäre Wiedervorstellung sechs Monate nach Beendigung der Therapie

Sechs Monate nach Therapieende wurde bei den Patienten eine Nachkontrolle durchgeführt. Hierbei wurde im Rahmen eines internistischen Routinelabors die Serumaktivität der Lebertransaminasen, die Konzentration des Gesamtbilirubins, des Kreatinins sowie des thyroideastimulierenden Hormons diagnostiziert. Außerdem wurde ein weiteres Mal zur Überprüfung der Virämie die HCV-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion bestimmt.

2.2.3 *Beschreibung der verwendeten Medikamente*

2.2.3.1 Interferon α 2a (Roferon-A)

Das im Therapieprotokoll verwendete rekombinante Interferon α 2a (Roferon-A, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Germany) ist ein gentechnisch hergestelltes Interferon. Es befindet sich bereits seit mehreren Jahren im Handel. Roferon-A ist zur Behandlung verschiedener Krankheiten zugelassen, so der chronischen Hepatitis C und B. Roferon-A Fertiglösung liegt als gebrauchsfertige Injektionslösung in Ampullen zu 3, 4, 5, 6 und 9 Millionen Internationalen Einheiten (IE) vor. Die Applikation erfolgt subkutan. Die häufigsten Nebenwirkungen von Interferon α 2a (Roferon-A) sind grippeähnliche Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Myalgien,

Kopf- und Gelenkschmerzen, Schweißausbrüche, Müdigkeit, Abgeschlagenheit sowie Tachykardien, die etwa 30 - 60 Minuten nach der Applikation auftreten. Diese grippeartigen Symptome sind zu Beginn der Therapie besonders ausgeprägt und lassen im weiteren Verlauf der Behandlung meist nach. Bei länger andauernder Therapie treten insbesondere Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Anorexie sowie Gewichtsverlust von etwa 5% des Ausgangsgewichts auf. Selten werden auch Übelkeit und Erbrechen, Diarrhöen und andere Darmstörungen sowie Benommenheit, Vergesslichkeit, Polyneuropathien und Depressionen beobachtet. Ebenfalls kann es in seltenen Fällen zu Hauttrockenheit und mäßiger Alopezie kommen. Bei etwa 20% der Patienten können vorübergehend Hypertonie oder Hypotonie sowie Herzrhythmusstörungen auftreten. Vereinzelt werden auch Reaktionen, wie etwa eine Rötung oder eine Schwellung, an der Einstichstelle beobachtet.

Bis auf einen Patienten wurde den Patienten Interferon gemäß dem Therapieschema in einer Dosierung von 6 Mio. IE 3 mal pro Woche für die ersten 6 Monate und von 3 Mio. IE 3 mal wöchentlich für die letzten 6 Monate der Therapie verabreicht. Bei dem einen Patienten handelte es sich um einen Responder auf die Therapie, bei dem die Interferondosis schon nach 3 Monaten aufgrund eines akuten depressiven Schubes auf 3 Mio. IE 3 mal wöchentlich herabgesetzt werden musste.

2.2.3.2 Amantadin (Infex)

Amantadin ist ein Virusstatikum, das zur Chemoprophylaxe und Chemotherapie der Virusgrippe Typ A zugelassen ist. Weiterhin wird es zur Therapie von Parkinsonsyndromen eingesetzt. In unserem Therapieoptimierungsversuch behandelten wir die Patienten mit dem Medikament Infex (Merz + Co. GmbH Co., Frankfurt a.M., Germany), welches Amantadin als Amantadinsulfat beinhaltet. Durch die Gabe von Amantadin soll die Vermehrung des Hepatitis-C-Virus gehemmt und die erhöhten Lebertransaminasen bei Hepatitis C gesenkt werden. Als Nebenwirkungen können bei Amantadinverabreichung gelegentlich Schwindel, Nervosität, Gedächtnis-, Konzentrations- und Schlafstörungen sowie in seltenen Fällen Stimmungsveränderungen, Alpträume und Wahnwahrnehmungen auftreten. Obwohl es keine Hinweise auf ein teratogenes oder mutagenes Potential von Interferon α und Amantadin beim Menschen gibt, kann ein diesbezügliches potentiell Risiko nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, und das Vorliegen einer Schwangerschaft galt als Ausschlusskriterium für den Therapieoptimierungsversuch.

2.2.4 Biochemische Laboruntersuchungen

Soweit die biochemischen Untersuchungen im klinisch-chemischen Labor des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder erfolgten, wurden die folgenden Verfahren verwendet.

2.2.4.1 Messung der Enzymaktivitäten der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gamma-Glutamyl-Transferase und der alkalischen Phosphatase

Die Enzymaktivitäten der GOT, GPT, gGT und AP im Serum wurden mit dem Laborautomaten BM/ Hitachi 717 von Boeringer Mannheim mit einem UV-Test nach der „Optimierten Standard-Methode“ der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie bestimmt. Als Normalwerte wurden für die GOT Aktivitäten zwischen 5 und 17 Units pro Liter (U/l) und für die GPT zwischen 5 und 22 U/l verwendet. Für die gGT lag der Normwertbereich zwischen 6 U/l und 28 U/l und für die AP zwischen 60 U/l und 170 U/l.

2.2.4.2 Messung der Konzentration des Bilirubins, Kreatinins und des thyroideastimulierenden Hormons

Die Messung der totalen Bilirubinkonzentration im Serum wurde mit dem Analysensystem OSR (Olympus System Reagent) 6112 für totales Bilirubin durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen photometrischen Farbstest. Als Normwertbereich galt dabei der Wertebereich von 0,1 mg/dl bis 1,0 mg/dl.

Die Kreatininkonzentration wurde mit dem enzymatischen in vitro Test zur direkten quantitativen Bestimmung von Kreatinin in Humanserum, -plasma und -urin mit dem klinischen Analyseautomaten von Roche/Hitachi 717 ermittelt. Hierbei wurde von einem Normwertbereich zwischen 0,6 mg/dl und 1,1 mg/dl ausgegangen.

Die TSH-Konzentration wurde mit dem Testverfahren AxSYMhTSH Ultrasensitiv 2, einem Mikropartikel-Enzymimmunoassay, mit dem AxSYM Analysegerät ermittelt. Dabei war der Normwertbereich zwischen 0,32 mg/dl und 5,0 mg/dl festgelegt.

2.2.5 Virologische Untersuchungen

Die virologischen Untersuchungen erfolgten in erster Linie durch das Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Die HCV-RNA wurde durch eine sogenannte „nested“ Polymerase-Kettenreaktion in der konservierten 5`nicht-translatierten Region (5`-NTR) des HCV-Genoms nachgewiesen. Zur Isolation der HCV-RNA aus dem Serum verwendete man QIAamp Viral RNA Isolation-Kit der Firma Quiagen. Für die RT-Reaktion fand der SuperScript-RT 2-Kit der Firma Gibco Anwendung.

2.2.6 Histopathologische Untersuchungen

Die Leberbiopsien wurden mittels sonographisch gesteuerter Leberpunktion an den Patienten während eines stationären Aufenthalts durchgeführt. Für die Punktion wurde eine Crown-Nadel mit einem Durchmesser von 18 Gauge, einer Länge von 16 Zentimetern und einer Notch von 17 Millimetern verwendet. Es handelte sich dabei um das Fabrikat „Automatic cutting needle with ultrasound tip & depth markings ACN 816“ von Manan Medical Products Inc. Die so gewonnenen Leberbiopsien wurden anschließend zur Befundung an das Pathologische Institut der Ludwig-Maximilians-Universität in München geschickt. Zur Erstellung der histologischen Ergebnisse wurden in der Studie die einzelnen Befunde nach dem semiquantitativen histologischen Aktivitätsindex nach Knodell et al.[8] beurteilt. Dabei wurden die Befunde auf die Kriterien periportale Nekrosen und Brückennekrosen, intralobuläre Degeneration und fokale Nekrose, portale Entzündung sowie Fibrose hin untersucht und je nach Vorkommen und Ausmaß mit einem bestimmten Punktwert belegt.

Tabelle 5: Histologischer Aktivitätsindex nach Knodell et al.[8]

I. Periportale und / oder Brückennekrosen	Score	II. Intralobuläre Degeneration und fokale Nekrose	Score	III. Portale Entzündung	Score	IV. Fibrose	Score
A. Keine	0	A. Keine	0	A. Keine portale Entzündung	0	A. Keine Fibrose	0
B. Geringe Mottenfraßnekrosen	1	B. Gering (azidophile Körperchen, Ballonierung und / oder verstreute Herde von hepatozellulärer Nekrose in weniger als 1 / 3 der Lobuli oder Noduli)	1	B. Gering (Verstreuung der Entzündungszellen in weniger als 1 / 3 der Portalfelder)	1	B. Portale Fibrose	1
C. Mäßige Mottenfraßnekrosen (i.e. weniger als 50% der Umgebung der meisten Portalfelder)	3	C. Mäßig (1 / 3 bis 2 / 3 der Lobuli oder Noduli sind betroffen)	3	C. Mäßig (Entzündungszellen in 1 / 3 bis 2 / 3 der Portalfelder)	3	C. Brückenfibrose (portal - portal oder portal - zentral)	3
D. Deutliche Mottenfraßnekrosen (i.e. mehr als 50% der Umgebung der meisten Portalfelder)	4	D. Deutlich (mehr als 2 / 3 der Lobuli oder Noduli sind betroffen)	4	D. Deutlich (dichte Ansammlung von Entzündungszellen in über 2 / 3 der Portalfelder)	4	D. Zirrhose	4
E. Mäßige Mottenfraßnekrosen und Brückennekrose	5						
F. Deutliche Mottenfraßnekrose und Brückennekrose	6						
G. Multilobuläre Nekrose	10						

2.2.7 Definition von initialer, dauerhafter, partieller Response und Non-Response

Bei der Beurteilung des Therapieerfolges der Kombinationstherapie wurde aufgrund der bekanntlich hohen Rückfallraten bei Therapie der chronischen Hepatitis C die Response des Patienten unter Therapie folgendermaßen definiert:

Man spricht von einer initialen Response, wenn es nach 6-monatiger Therapie zur Normalisierung der Transaminasen (GPT und GOT) und zum Verschwinden der HCV-RNA im Serum des Patienten kommt.

Als dauerhafte Response (Sustained Response) wird in diesem Therapieoptimierungsversuch eine Normalisierung der Transaminasen GPT und GOT und das Verschwinden der HCV-RNA im Serum des Patienten 6 Monate nach dem Therapieende bezeichnet.

Unter partieller Response versteht man in dieser Studie das initiale Ansprechen auf die Therapie mit normalen Transaminasenwerten und Verschwinden der HCV-RNA im Serum des Patienten nach spätestens 6-monatiger Therapie (siehe oben), auf welches dann aber im weiteren Verlauf der Therapie wieder ein Anstieg der Transaminasen in pathologisch hohe Werte und ein Wiederauftreten der HCV-RNA im Serum des Patienten folgt.

Non-Response liegt vor, wenn nach einem 6-monatigen Therapieverlauf keine Normalisierung der Serumaktivitäten der Transaminasen GOT und GPT auftritt, und immer noch HCV-RNA im Serum des Patienten mittels Polymerase-Kettenreaktion gefunden werden kann.

2.2.8 Statistische Auswertung

In diesem Abschnitt der Studie soll untersucht werden, ob und wann die Kombinationstherapie von Interferon α 2a und Amantadin eine Verbesserung der definierten Verlaufsparemeter im Vergleich zu den Ausgangswerten erbrachte. Hierfür wurde vor allem auf die deskriptive Statistik Wert gelegt und damit auf die gründliche Darstellung des Verlaufes der verschiedenen Laborparameter unter der Therapie.

Des weiteren soll nachgewiesen werden, ob es zu einer signifikanten Veränderung des histologischen Leberbefundes nach Beendigung der Therapie bei den Patienten kam, die sich sowohl vor als auch nach der Therapie einer Leberbiopsie unterzogen haben. Ferner soll überprüft werden, ob es einen Zusammenhang zwischen einer Response und einem bestimmten histologischen Ausgangsstadium gibt. Außerdem soll bewertet werden, ob es eine Korrelation zwischen dem histologischen Aktivitätsgrad und den Werten der Lebertransaminasen GOT und GPT gibt.

Zuletzt soll evaluiert werden, ob es zu einer signifikanten Veränderung der Blutwerte TSH, Bilirubin und Kreatinin unter der Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin kam.

Als Signifikanzniveau wurde in dieser Studie von einem p-Wert $< 0,05$ ausgegangen.

Für diskrete und stetige Messwerte wurde der Wilcoxon-Test für paarweise Differenzen, beziehungsweise der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney zu Hilfe genommen. Korrelationsanalysen erfolgten mit dem Korrelationskoeffizienten Rho nach Spearman.

Für Daten, die als Häufigkeiten vorliegen, wurde der Mc Nemar-Test verwendet. Nur für Daten mit Konstanten wurde ersatzweise der Vorzeichentest nach Dixon und Mood verwendet.

Wenn von Mittelwerten oder Mittel gesprochen wird, so ist das arithmetische Mittel gemeint. Entsprechende Ergebnisse werden im Text als Mittelwert plusminus Standardabweichung angegeben.

Die Abkürzung s bedeutet Standardabweichung der Stichprobe, n bedeutet Umfang der Stichprobe. Die statistische Auswertung der Studie erfolgte mit dem Programm EDA entwickelt von der LMU-München und mit dem Programm SAS-System.

Die Daten und Ergebnisse unseres Therapieoptimierungsversuchs werden in dieser Studie anhand eines historischen Vergleichs mit Daten und Ergebnissen aus der Literatur verglichen und diskutiert.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Im Rahmen dieser Therapieoptimierung nach standardisiertem Therapieprotokoll zur Qualitätskontrolle wurden zwischen dem 19.10.1998 und dem 26.10.2000 67 Patienten mit chronischer Hepatitis C mit der oben beschriebenen Kombinationstherapie aus Interferon α 2a und Amantadin behandelt. Von diesen 67 Patienten vollendeten 55 ($55/67 = 82,01\%$) die Therapie, während 12 Patienten ($12/67 = 17,91\%$) sich nach Einleitung der Therapie nicht wieder im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder vorstellten und damit die Therapie vorzeitig abbrachen. Ein Patient vollendete zwar die Therapie gemäß dem vorgegebenem Zeitplan, erhielt aber schon nach dreimonatiger Therapie wegen starker Nebenwirkungen die Dosisreduktion des Interferons α 2a von 6 Mio. IE auf 3 Mio. IE.

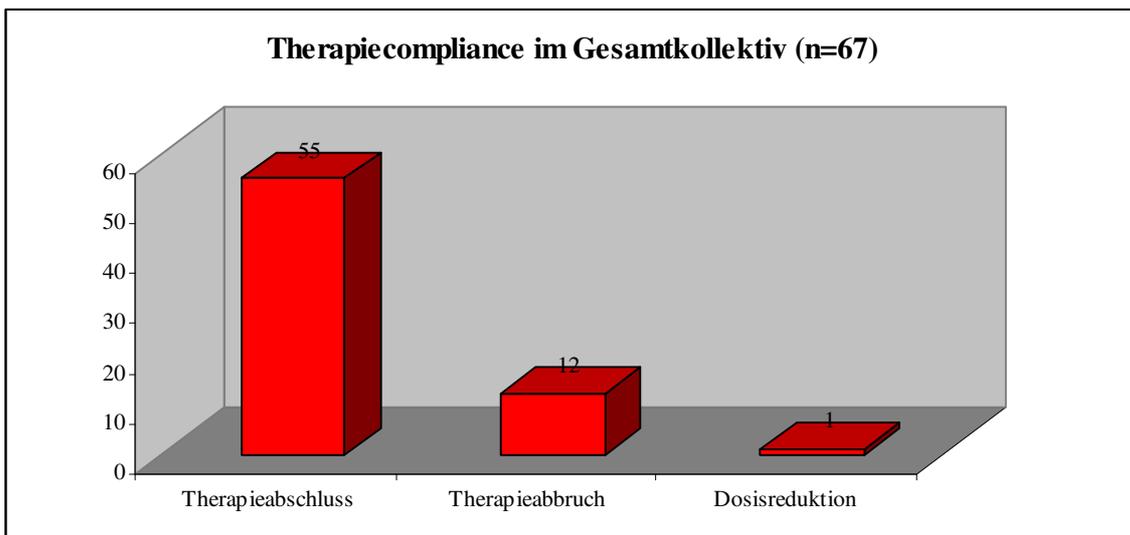


Abbildung 3: Therapiecompliance im Patientenkollektiv (n=67)

3.2 Ergebnisanalyse

Für die nun folgende Ergebnisanalyse entschloss man sich, auf die 12 Patienten zu verzichten, die direkt nach Einleitung der Therapie aus der Studie ausschieden, um exaktere Ergebnisse liefern zu können. Es ist zu betonen, dass es dabei zu keiner Selektion kommen konnte, da nur Patienten von der Auswertung ausgeschlossen wurden, von denen außer den Ausgangswerten bei Therapieeinleitung keine weiteren Parameter bekannt waren. Es wurden also keine Patienten mit schlechterem oder besserem Ansprechen selektiert. Somit ergab sich für die Ergebnisanalyse ein Gesamtkollektiv von 55 Patienten ($67-12 = 55$). Dieses Gesamtkollektiv wurde wiederum in die

drei Gruppen (naive Patienten = Gruppe 1 , frühere Relapser = Gruppe 2 und frühere Non-Responder = Gruppe 3) unterteilt. Zur Gruppe 1 gehörten 24 Patienten ($24/55 = 43,6\%$), zur Gruppe 2 zählten 12 Patienten ($12/55 = 21,8\%$) und die Gruppe 3 bestand aus 19 Patienten ($19/55 = 34,5\%$).

3.2.1 Körpergewicht, Körpergröße und Körpermassenindex im Patientenkollektiv

Die Patienten waren im Mittel 171,25 cm groß und hatten ein Gewicht von etwa 72,07 kg, was einem gemitteltem Bodymaßindex von $24,62 \text{ kg/m}^2$ entspricht.

Tabelle 6: Körpergröße, Körpergewicht und Körpermassenindex im Kollektiv

	Männer (n = 27)		Frauen (n= 28)		Gesamt (n = 55)	
	Gewicht	Größe	Gewicht	Größe	Gewicht	Größe
Mittelwert	81,55 kg	178,96 cm	62,93 kg	163,82 cm	72,07 kg	171,25 cm
s	11,65 kg	7,45 cm	10,76 kg	6,79 cm	14,55 kg	10,4 cm
Minimum	62 kg	168 cm	50 kg	142 cm	50 kg	142 cm
Maximum	108 kg	196 cm	86 kg	176 cm	108 kg	196 cm
Spannweite	46 kg	28 cm	36 kg	34 cm	58 kg	54 cm
Median	80 kg	178 cm	62 kg	163,5 cm	72 kg	170 cm

3.2.2 Potentieller Infektionsmodus

Im Patientenkollektiv des Therapieprotokolls konnten folgende Risikofaktoren als potentielle Übertragungswege des Hepatitis-C-Virus' eruiert werden (siehe Abb.4):

Bei 17 der insgesamt 55 Patienten ($17/55 = 30,9\%$) wurde eine Bluttransfusion in der Vorgeschichte durchgeführt und als potentielle Übertragungsquelle diagnostiziert. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 30,9%. Bei 16,4% der Patienten ($9/55 = 16,4\%$) konnte als Risikofaktor für die Übertragung des Virus' intravenöser Drogenmissbrauch festgestellt werden. 2 Patienten ($2/55 = 3,6\%$) infizierten sich als Angehörige medizinischer Berufe über einen Nadelstich mit dem Hepatitis-C-Virus. Weitere 2 Patienten ($2/55 = 3,6\%$) lebten mit einem Hepatitis-C-Virus-Träger zusammen und infizierten sich sehr wahrscheinlich über den Partner als Risikoquelle. Für die verbleibenden 25 Patienten ($25/55 = 45,5\%$) konnte kein plausibler Infektionsmodus festgestellt werden.

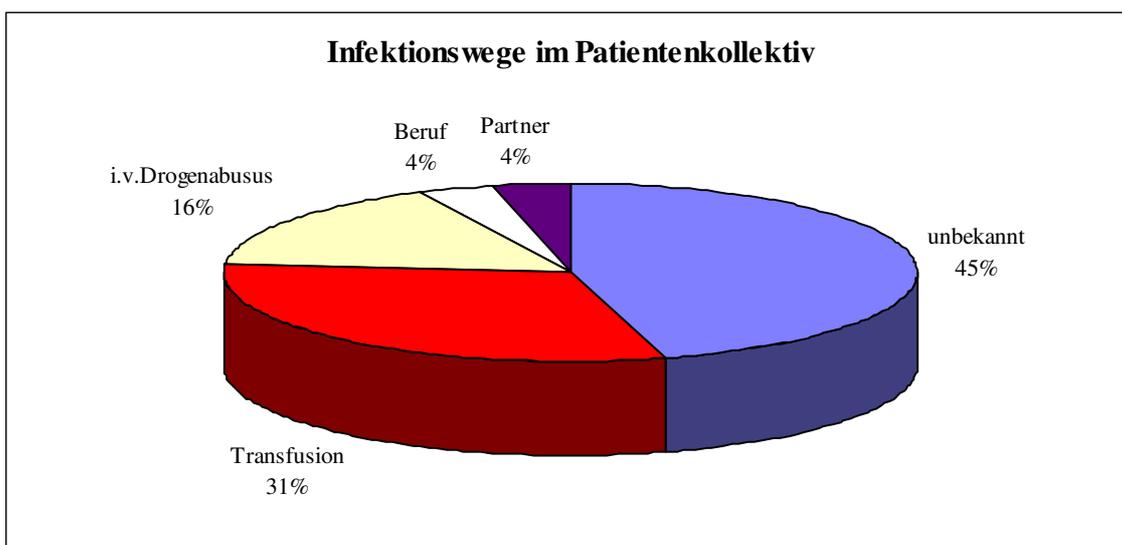


ABBILDUNG 4: INFEKTIONSWEGE IM PATIENTENKOLLEKTIV (N=55)

3.2.3 Histologischer Status zu Beginn der Therapie im Patientenkollektiv

Tabelle 7: Histologischer Aktivitätsindex nach Knodell et al.[8] zu Beginn der Therapie

n=53	Mittelwert	s	Minimum	Maximum	Median
1.Periportale und / oder Brückennekrosen	0,53	0,7	0	3	0
2.Intralobuläre Degeneration und fokale Nekrose	0,32	0,47	0	1	0
3.Portale Entzündung	2,74	0,76	1	4	3
4.Fibrose	1,96	1,37	0	4	1
Gesamtscorwert	5,55	2,39	1	10	5

3.2.4 Klinisch-chemische Laborparameter zu Beginn der Therapie

In der folgenden Tabelle werden die klinisch-chemischen Laborparameter zu Beginn der Therapie aufgeführt. Hierbei beschränkt sich die Auflistung auf die Laborparameter, die während des Therapieoptimierungsversuchs anhand des oben beschriebenen Therapieprotokolls regelmäßig überprüft und ausgewertet worden sind.

Tabelle 8: Laborparameter zu Beginn des Therapieoptimierungsversuchs

n = 55	Mittelwert	s	Minimum	Maximum	Median
GOT	31,11 U/l	22,90 U/l	7 U/l	124 U/l	23 U/l
GPT	54,45 U/l	45,13 U/l	8 U/l	224 U/l	41 U/l
gGT	42,47 U/l	41,48 U/l	3 U/l	181 U/l	29 U/l
AP	110,69 U/l	34,20 U/l	58 U/l	224 U/l	104 U/l
Kreatinin	0,79 mg/dl	0,21 mg/dl	0,25 mg/dl	1,46 mg/dl	0,78 mg/dl
Bilirubin	0,80 mg/dl	0,36 mg/dl	0,3 mg/dl	2,2 mg/dl	0,7 mg/dl
TSH-basal	1,04 mg/dl	0,56 mg/dl	0,15 mg/dl	2,52 mg/dl	0,88 mg/dl

3.2.5 Biochemisches Ansprechen unter der Therapie

Im folgenden Abschnitt soll das biochemische Ansprechen der Patienten des Therapieoptimierungsversuchs bezüglich der Kombinationstherapie aus Interferon α 2a und Amantadin evaluiert werden. Die Kontrollzeitpunkte werden gemäß dem Therapieprotokoll mit T0 - T6 bezeichnet, wobei T0 dem Zeitpunkt der Therapieeinleitung, T1 dem Zeitpunkt 6 Wochen nach Therapiebeginn, T2 dem Zeitpunkt 3 Monate nach Therapiebeginn, T3 dem Zeitpunkt 6 Monate nach Therapiebeginn, T4 dem Zeitpunkt 9 Monate nach Therapiebeginn, T5 dem Zeitpunkt 12 Monate nach Therapiebeginn und damit dem Ende der Therapie und schließlich T6 dem Zeitpunkt 18 Monate nach Therapiebeginn, beziehungsweise 6 Monate nach Therapiebeendigung entspricht.

3.2.5.1 Verlauf der Serumaktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase unter Therapie

3.2.5.1.1 Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung)

Zu Beginn der Therapie zum Kontrollzeitpunkt T0 wurden bei 49 Patienten ($49/55 = 89,1\%$) erhöhte Serumaktivitäten der Glutamat-Pyruvat-Transaminase gemessen. Lediglich bei 6 Patienten ($6/55 = 10,9\%$) konnten unmittelbar vor Einleitung der Therapie noch Serumaktivitäten für die GPT gemessen werden, die im Normwertbereich von 5 U/l – 22 U/l lagen. Jedoch waren zum Zeitpunkt der Indikationsstellung und im Laufe der vorhergehenden sechs Monaten bei allen 6 Patienten wiederholt pathologisch erhöhte Werte der Serumaktivität des Enzyms GPT beobachtet worden, so dass man sich trotzdem für eine Aufnahme jener Patienten in das Therapieprotokoll entschloss.

Die mittlere GPT-Aktivität im Serum betrug zu Beginn der Therapie 54,45 U/l, die Standardabweichung $\pm 45,13$ U/l. Dabei lag der maximale Wert im Patientenkollektiv bei 224 U/l und der minimale Wert bei 8 U/l.

3.2.5.1.2 Zeitpunkt T1 (6 Wochen nach Therapiebeginn)

Nach sechs Wochen (T1) Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin erreichten 36 von 54 Patienten ($36/54 = 66,7\%$) normale Enzymaktivitäten für die GPT und sprachen somit in bezug auf die Serumaktivität der GPT auf die Therapie an. Bei 18 Patienten ($18/54 = 33,3\%$) wurden weiterhin erhöhte Werte für die Serumaktivität des Enzyms gemessen. Von diesen 18 konnte bei 13 Patienten eine Verminderung der GPT-Aktivität um mehr als die Hälfte beobachtet werden. Das entsprach in Relation zum Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt T1 von 54 Patienten einem Prozentsatz von 24,1% ($13/54 = 24,1\%$). Von einem Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

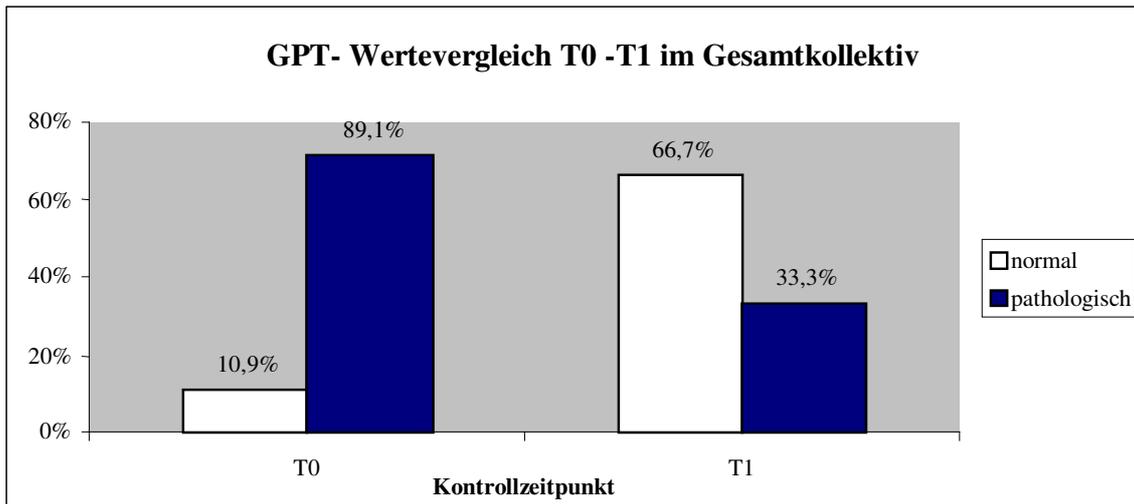


Abbildung 5: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) und T1 (nach 6 Wochen Therapie) im Gesamtkollektiv (T0 n=55 und T1 n=54)

Betrachtet man die Statusveränderungen unter Therapie bezüglich der Einteilung in Normwerte und pathologisch erhöhte Werte der GPT im Vergleich zum Zeitpunkt T0, so konnten 30 der insgesamt 54 ($30/54 = 55,6\%$) zu beiden Zeitpunkten erfassten Patienten ihren Status verbessern und Normalwerte erreichen. Kein Patient verschlechterte seinen Status. Somit kam es im Gesamtkollektiv zu einer signifikanten Statusverbesserung (McNemars Test, $p = 0,001$) zwischen Zeitpunkt T0 und Zeitpunkt T1.

Die mittlere Enzymaktivität sank nach sechswöchiger Therapie von 54,45 U/l zum Zeitpunkt T0 auf 22,51 U/l zum Zeitpunkt T1 bei einer Standardabweichung von $\pm 17,12$ U/l. Das Maximum lag bei 92 U/l, das Minimum bei 6 U/l. Es kam zu einer signifikanten Abnahme (Wilcoxon, $p = 0,000$) der

Serumaktivität der GPT von Zeitpunkt T0 zum Zeitpunkt T1 unter der Kombinationstherapie aus Interferon α 2a und Amantadin.

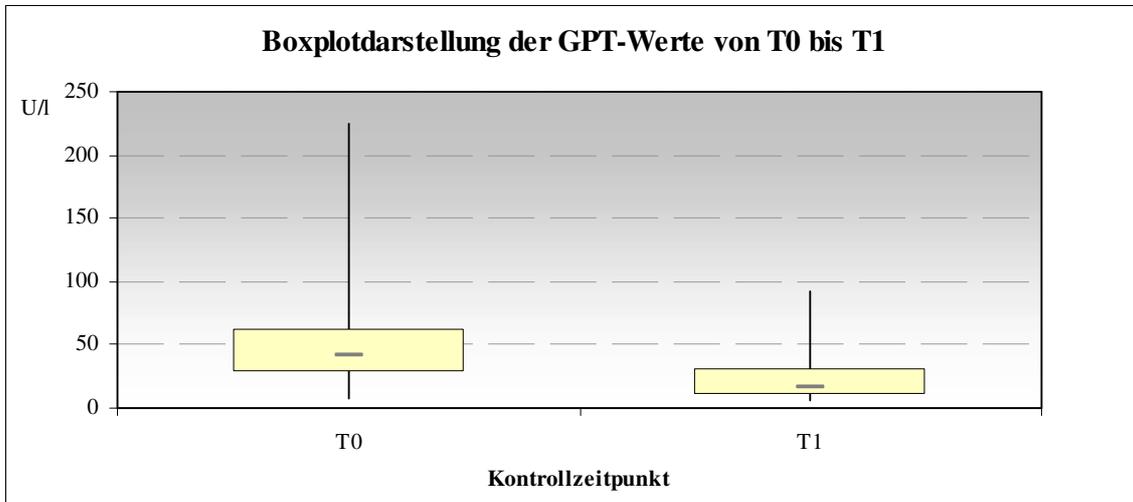


Abbildung 6: Boxplotdarstellung der GPT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) und T1 (nach 6 Wochen Therapie) im Gesamtkollektiv

Ansprechraten und mittlere GPT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen:

In der Gruppe 1 der naiven Patienten erreichten zum Zeitpunkt T1 17 von 23 Personen ($17/23 = 73,9\%$) normale Werte für die Serumaktivität der GPT. Somit lag die Ansprechrate für die GPT in dieser Gruppe über dem Prozentsatz des Gesamtkollektivs von $66,7\%$. Der Mittelwert der GPT-Aktivität sank von $54,08$ U/l (T0) auf $18,7$ U/l. Von einem naiven Patienten konnten zum Zeitpunkt T1 keine Werte erhoben werden.

In der Gruppe 2 der Relapse-Patienten erreichten zum Zeitpunkt T1 9 von 12 Patienten ($9/12 = 75\%$) normale Enzymaktivitäten, und die Ansprechrate lag auch hier über der des Gesamtkollektivs. Der Mittelwert der GPT-Aktivität sank von 53 U/l (T0) auf $19,33$ U/l.

Von den insgesamt 19 Non-Respondern in der Gruppe 3 hatten 10 ($10/19 = 52,6\%$) zum Zeitpunkt T1 normale GPT-Werte, somit lag die Ansprechrate in diesem Kollektiv deutlich unter der des Gesamtkollektivs von $66,7\%$. Die mittlere GPT-Aktivität sank von $55,84$ U/l (T0) auf $29,16$ U/l. Dieser Abfall der Aktivität war im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 eher gering.

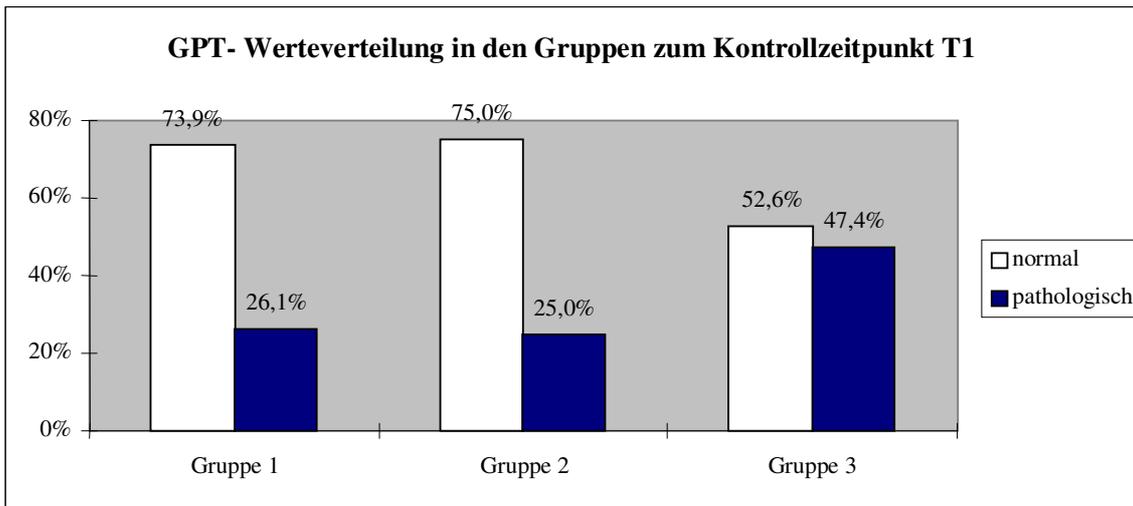


Abbildung 7: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=23$), 2 (Relapser $n=12$), 3 (Non-Responder $n=19$) zum Kontrollzeitpunkt T1 (nach 6 Wochen Therapie).

3.2.5.1.3 Zeitpunkt T2 (3 Monate nach Therapiebeginn)

Nach drei Monaten Kombinationstherapie von Interferon α 2a und Amantadin zum Kontrollzeitpunkt T2 wurden bei 38 von 53 Patienten ($38/53 = 71,7\%$) normale Serumaktivitäten für die Glutamat-Pyruvat-Transaminase gemessen. Die Ansprechrate bezüglich der Serumaktivität der GPT verbesserte sich also von 66,7% zum Zeitpunkt T1 auf 71,7% zum Zeitpunkt T2. Hingegen zeigten 15 Patienten von 53 ($15/53 = 28,3\%$) weiterhin erhöhte GPT-Werte. Von 2 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Werte erhoben werden.

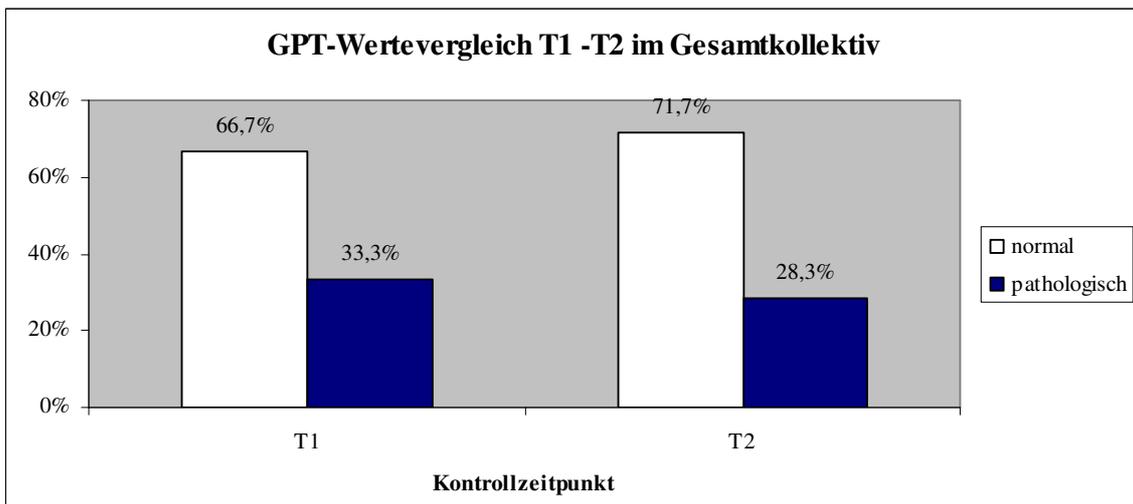


Abbildung 8: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T1 (nach 6 Wochen Therapie) und T2 (nach 3 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv (T1 $n=54$ und T2 $n=53$).

Es kam zwischen dem Zeitpunkt T1 und Zeitpunkt T2 zu keiner signifikanten Statusveränderung.

Die mittlere Enzymaktivität der GPT zum Zeitpunkt T2 betrug 23,91 U/l bei einer errechneten Standardabweichung von $\pm 25,74$ U/l und blieb damit fast unverändert im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T1 von 22,51 U/l. Der kleinste Wert lag bei 5 U/l, der größte Wert lag bei 113 U/l. Die Abnahme der Werte zum Zeitpunkt T2 blieb aber im Vergleich zum Ausgangswert T0 vor Therapiebeginn weiterhin signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$).

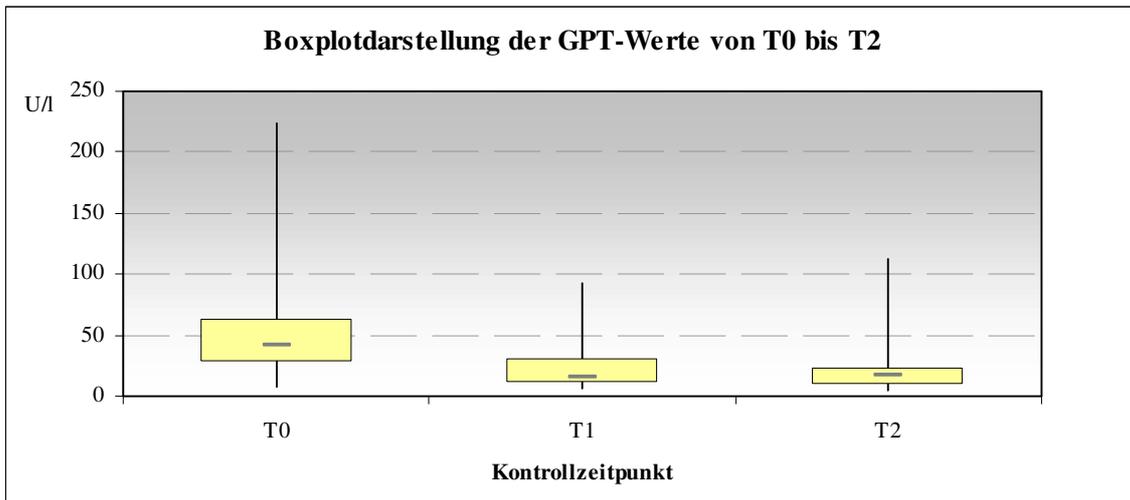


Abbildung 9: Boxplotdarstellung der GPT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T2 (nach 3 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv

Ansprechraten und mittlere GPT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen:

In Gruppe 1 konnten von einem naiven Patienten keine Daten in die Auswertung mit einfließen. So wiesen 18 der verbleibenden 23 Patienten ($20/23 = 87,0\%$) normale Transaminasenwerte bezüglich der GPT auf. Die Ansprechrate in dieser Gruppe verbesserte sich also gegenüber dem Zeitpunkt T1 (73,9%) und lag über dem Prozentsatz des Gesamtkollektivs von 71,7%. Die mittlere GPT-Aktivität sank von 18,7 U/l (T1) auf 16,48 U/l.

Von 12 Patienten im Kollektiv der Relapser hatten zum Zeitpunkt T2 9 Patienten ($9/12 = 75\%$) normale Serumaktivitäten der GPT, so dass sich der Prozentsatz der Patienten mit Normalwerten verglichen zum Zeitpunkt (T1) in diesem Kollektiv nicht veränderte und weiterhin über der Gesamtansprechraten (siehe oben) lag. Der Mittelwert der GPT stieg in dieser Gruppe leicht an von 19,33 U/l (T1) auf 22,58 U/l.

In der Gruppe der Non-Responder konnten von einem Patienten keine Daten erhoben werden, so dass 18 Patienten zum Zeitpunkt T2 in diesem Kollektiv bewertet wurden. 9 Patienten der insgesamt 18 Non-Responder wiesen normale GPT-Werte auf, was einem Prozentsatz von 50% ($9/18 = 50\%$) entspricht. Somit verminderte sich die Ansprechrate geringfügig von 52,6% zum Zeitpunkt T1 auf 50% zum Zeitpunkt T2 und lag weiterhin deutlich unter der des Gesamtkollektivs von 71,7% zum Kontrollzeitpunkt T2. Der GPT-Mittelwert stieg in dieser Gruppe von 29,16 auf 34,28 U/l.

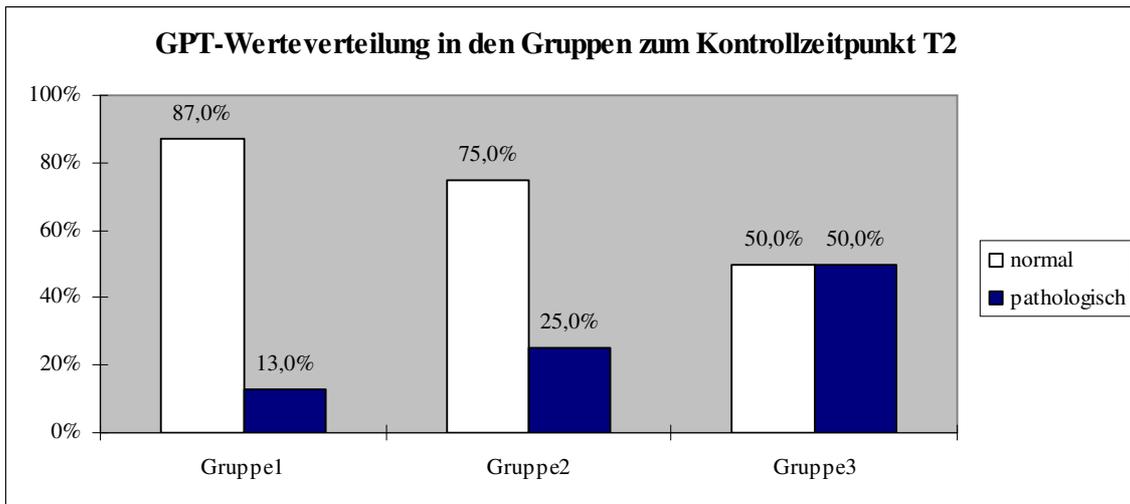


Abbildung 10: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=23$), 2 (Relapser $n=12$) und 3 (Non-Responder $n=18$) zum Kontrollzeitpunkt T2 (nach 3 Monaten Therapie).

3.2.5.1.4 Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn)

Nach 6-monatiger Einnahme von Interferon α 2a und Amantadin zeigten 33 von 55 Patienten ($33/55 = 60\%$) normale Werte für die GPT. Demgegenüber wiesen 22 Patienten ($22/55 = 40\%$) erhöhte Serumaktivitäten für die Glutamat-Pyruvat-Transaminase auf. Somit sank die Ansprechrate zum Zeitpunkt T3 auf 60% gegenüber 71,7% zum Zeitpunkt T2.

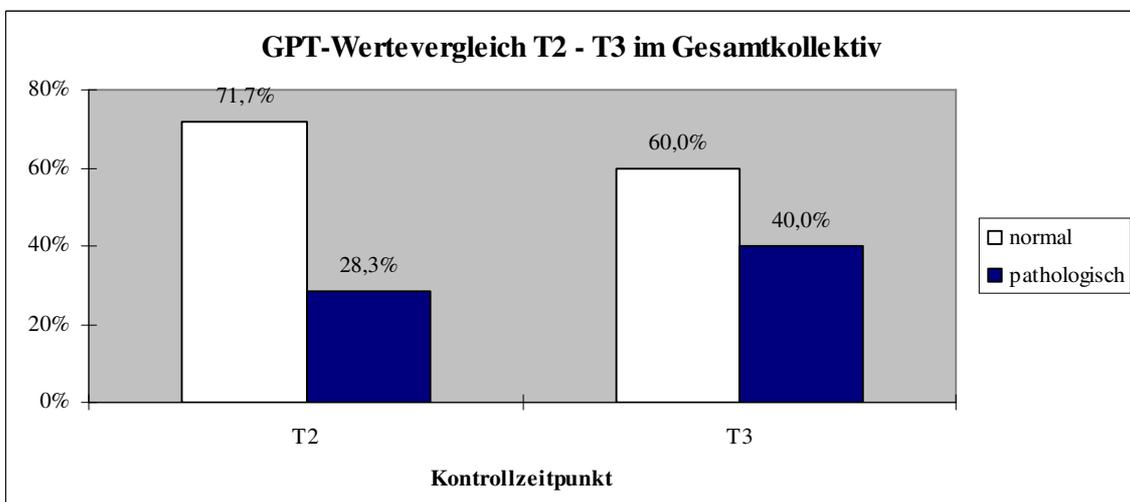


Abbildung 11: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T2 (nach 3 Monaten Therapie) und T3 (nach 6 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv (T2 $n=53$ und T3 $n=55$).

Zwischen dem Kontrollzeitpunkten T2 und T3 kam es zu keiner signifikanten Statusveränderung im Patientenkollektiv.

Die mittlere Enzymaktivität nach 6 Monaten Therapie stieg von 23,91 (T2) auf 28,65 U/l, bei einer Standardabweichung von $\pm 26,82$ U/l. Der Maximalwert lag bei 128 U/l, das Minimum bei 6 U/l. Es kam zwischen T2 und T3 zu einem knapp signifikanten Anstieg der GPT-Werte (Wilcoxon, $p = 0,032$). Die Abnahme der Enzymaktivität der GPT zum Zeitpunkt T3 blieb im Vergleich zum Ausgangswert T0 weiterhin signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$).

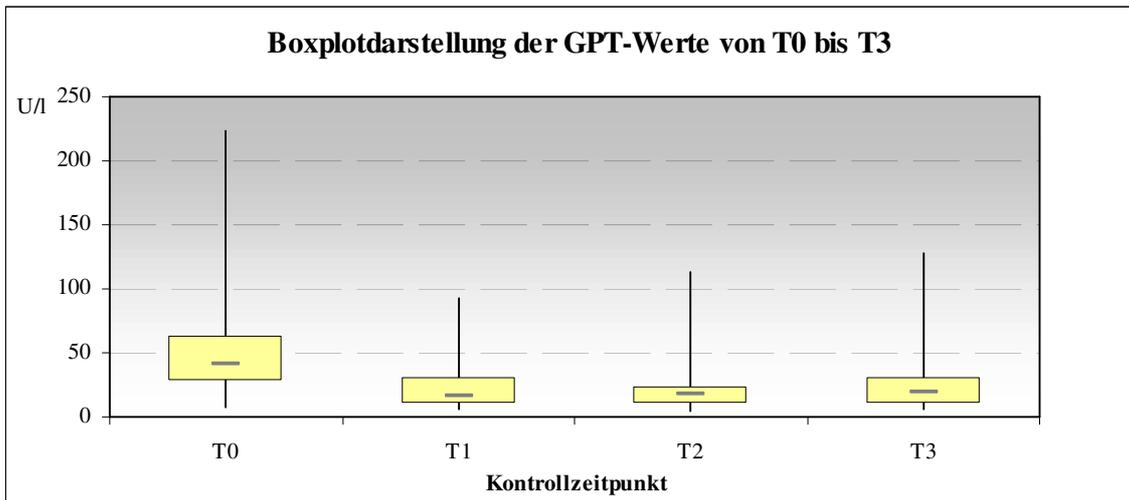


Abbildung 12: Boxplotdarstellung der GPT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T3 (nach 6 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv

Ansprechraten und mittlere GPT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen:

In der Gruppe der naiven Patienten wiesen 16 von 24 Patienten ($16/24 = 66,7\%$) normale Serumaktivitäten für die GPT auf, wo hingegen 8 von 24 Patienten ($8/24 = 33,3\%$) erhöhte Transaminasenwerte aufzeigten. Die Ansprechrate sank demnach im Vergleich zu T2 von 87% auf nur noch 66,7%. Die mittlere Enzymaktivität der GPT erhöhte sich in dieser Gruppe erstmals von 16,48 U/l (T2) auf 22 U/l.

Im Kollektiv der Relapse-Patienten zeigten 8 der insgesamt 12 Patienten ($8/12 = 66,7\%$) Normwerte für die GPT-Aktivität. Die Ansprechrate in dieser Gruppe sank vom Zeitpunkt T2 im Vergleich zum Zeitpunkt T3 von 75% auf 66,7%. Der GPT-Mittelwert stieg von 22,58 U/l (T2) auf 26,92 U/l. In der dritten Patientengruppe der Non-Responder erreichten 9 der insgesamt 19 Patienten ($9/19 = 47,4\%$) GPT-Werte, die im Normbereich lagen. Somit sank die Normwertrate mit 47,7% unter den Wert von 50% zum Zeitpunkt T2 und lag weiterhin deutlich unter den Raten der anderen Gruppen und damit auch unter der des Gesamtkollektives von 60%. Der Mittelwert der GPT stieg von 34,28 (T2) auf 38,16 U/l.

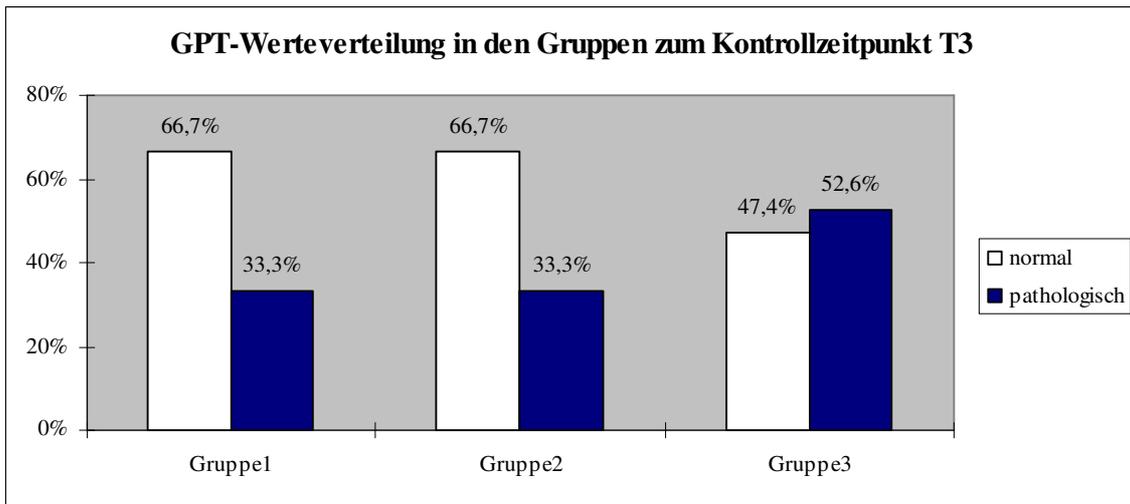


Abbildung 13: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=24$), 2 (Relapser $n=12$) und 3 (Non-Responder $n=19$) zum Kontrollzeitpunkt T3 (nach 6 Monaten Therapie).

3.2.5.1.5 Zeitpunkt T4 (9 Monate nach Therapiebeginn)

Zum Kontrollzeitpunkt T4 nach neunmonatiger Therapie konnten von insgesamt 51 Patienten GPT-Werte in die Auswertung mit einfließen, wohingegen von 4 Patienten keine Daten erhoben werden konnten. Die Werte zum Zeitpunkt T4 lagen für die Glutamat-Pyruvat-Transaminase bei 22 der insgesamt 51 Patienten ($22/51 = 43,1\%$) innerhalb des Normbereichs von unter 22 U/l. Bei 29 Patienten ($29/51 = 56,9\%$) war die Serumaktivität der GPT erhöht. Somit war die Normwertrate im Vergleich zu Kontrollzeitpunkt T3 im Gesamtkollektiv von ursprünglich 60% auf 43,1% deutlich gesunken.

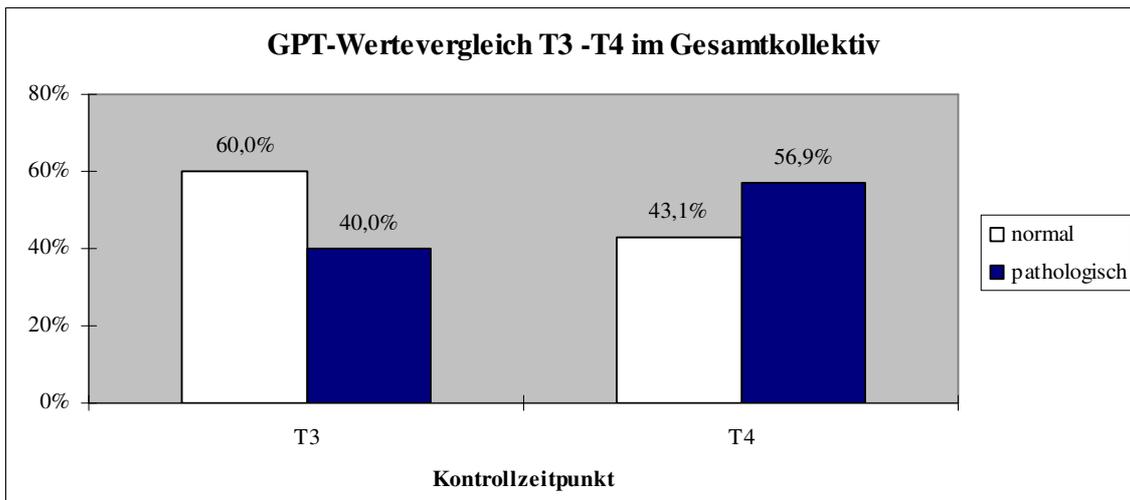


Abbildung 14: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T3 (nach 6 Monaten Therapie) und T4 (nach 9 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv (T3 $n=55$ und T4 $n=51$).

Für die Untersuchung der Statusveränderungen unter Therapie von Zeitpunkt T3 zu T4 konnten 51 Patientenwerte miteinander verglichen werden. 3 Patienten ($3/51 = 5,9\%$) konnten ihre Werte von vormals pathologisch erhöhten Werten auf den Normwertbereich senken. Hingegen mussten 11 Patienten ($11/51 = 21,6\%$) zum Kontrollzeitpunkt T4 eine Statusveränderung in den pathologisch erhöhten Wertebereich erleiden. Insgesamt entsprach dies einer knapp signifikanten Statusveränderung unter Therapie von Kontrollzeitpunkt T3 zu T4 (McNemars Test, $p = 0,033$).

Die mittlere Enzymaktivität nach 9 Monaten Therapie, die seit T3 in einer alleinigen Gabe von 3 Mio. IE Interferon bestand, erhöhte sich von 28,65 U/l (T3) auf 37,63 U/l bei einer errechneten Standardabweichung von $\pm 39,07$ U/l. Der höchste Werte war 177 U/l, der niedrigste wurde mit 5 U/l bestimmt. Im Vergleich zu T3 kam es zum Zeitpunkt T4 zu einem signifikanten Anstieg der GPT-Werte (Wilcoxon, $p = 0,001$). Dennoch konnte zum Kontrollzeitpunkt T4 im Vergleich zum Ausgangswert T0 weiterhin ein statistisch signifikanter Abfall der GPT-Werte festgestellt werden (Wilcoxon, $p = 0,021$).

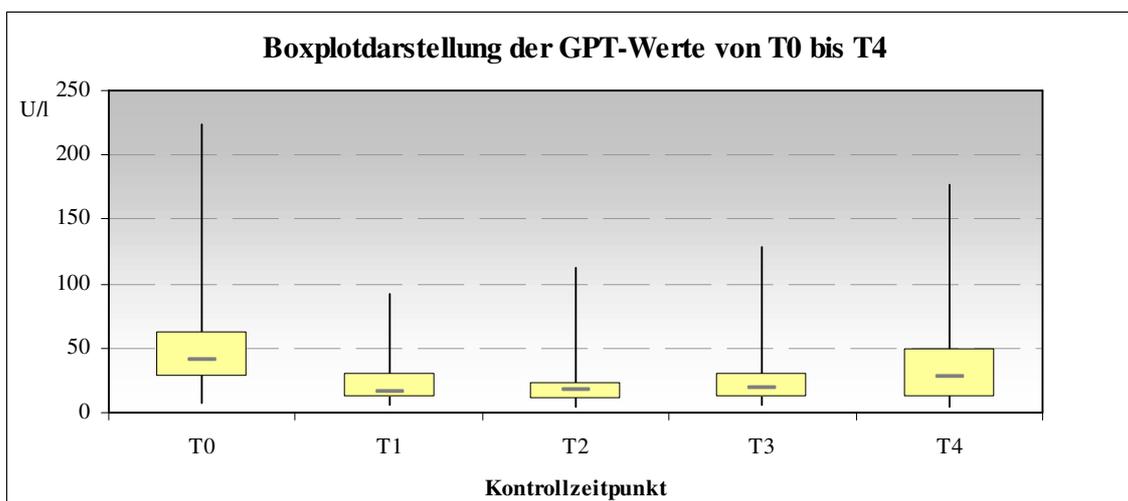


Abbildung 15: Boxplotdarstellung der GPT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T4 (nach 9 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv

Normwertraten und mittlere GPT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen:

In der Gruppe der naiven Patienten konnten zum Zeitpunkt T4 von 21 Patienten Daten erhoben werden. Dabei stellte sich heraus, dass 12 Patienten ($12/21 = 57,1\%$) Normalwerte bezüglich der Glutamat-Pyruvat-Transaminase erreichten. Somit sank die Normwertrate für die GPT-Aktivität von 66,7% zum Zeitpunkt T3 auf 57,1% zum Zeitpunkt T4. Die Normwertrate dieser Gruppe lag aber immer noch deutlich über den Raten der zwei anderen Vergleichsgruppen. Der GPT-Mittelwert stieg von 22 U/l (T3) auf 32,90 U/l. Von 3 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Betrachtet man die Gruppe der insgesamt 11 zum Zeitpunkt T4 erfassten Relapse-Patienten, so zeigten 5 dieser 11 Patienten ($5/11 = 45,5\%$) normale GPT-Werte. Bei 6 Patienten ($6/11 = 54,5\%$)

lagen die GPT-Werte über dem Normbereich. Die Normwertrate nahm seit dem Zeitpunkt T3 von 66,7% auf 45% ab. Die mittlere GPT-Aktivität erhöhte sich von 26,92 U/l (T3) auf 31,36 U/l. Von einem Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Von den 19 Non-Responder-Patienten zeigten 5 Patienten ($5/19 = 26,3\%$) normale Serumaktivitäten der GPT. Die Normwertrate verminderte sich von 47,4% zum Zeitpunkt T3 auf 26,3% zum Zeitpunkt T4, und damit zeigte diese Gruppe der Non-Responder weiterhin die niedrigste Normwertrate aller Gruppen. Der Mittelwert der GPT-Aktivität stieg von 38,16 U/l (T3) auf 46,47 U/l.

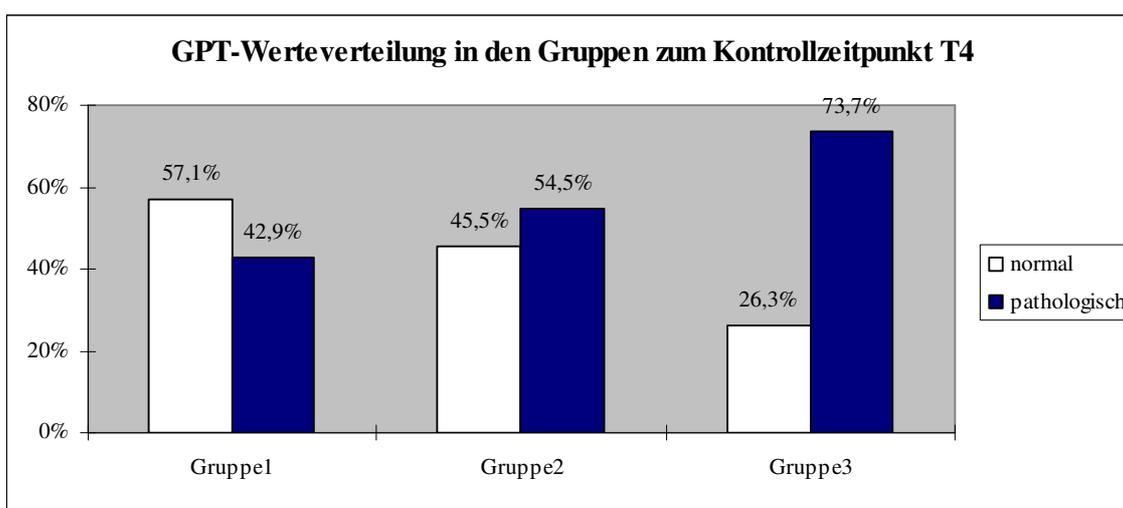


Abbildung 16: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=21$), 2 (Relapser $n=11$) und 3 (Non-Responder $n=19$) zum Kontrollzeitpunkt T4 (nach 9 Monaten Therapie).

3.2.5.1.6 Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn)

Nach 12-monatiger Therapie und anschließender Beendigung der Medikation zeigten 30, der insgesamt 55 zum Zeitpunkt T5 erfassten Patienten, normale Werte für die GPT, was einem Prozentsatz von 54,5% ($30/55 = 54,5\%$) entspricht. 25 Patienten ($25/55 = 45,5\%$) wiesen erhöhte Werte bezüglich der Serumaktivität der GPT auf. Somit lag die Normwertrate zum Zeitpunkt T5 nach Beendigung der Therapie bei 54,5% und erhöhte sich leicht im Vergleich zum Zeitpunkt T4 (43,1%).

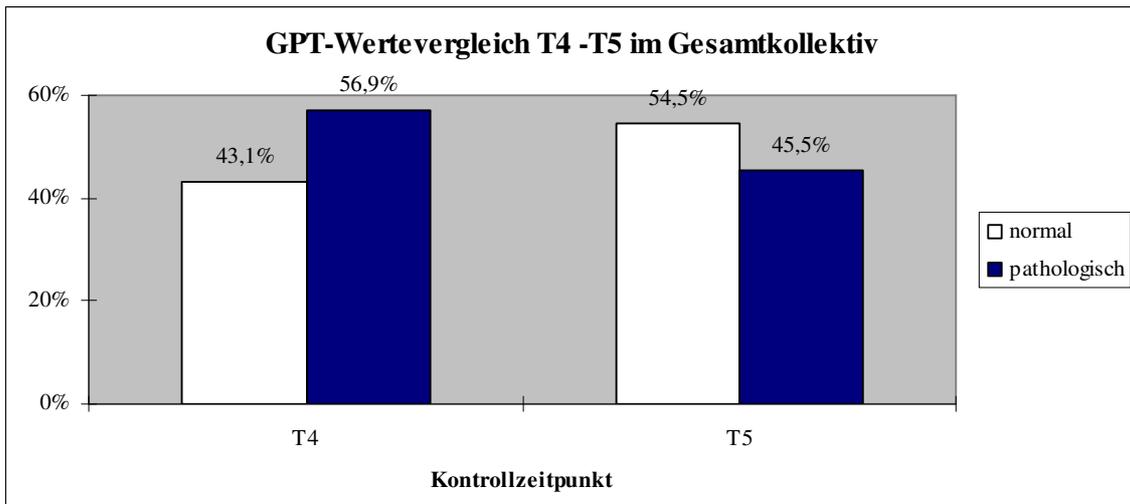


Abbildung 17: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T4 (nach 9 Monaten Therapie) und T5 (nach 12 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv (T4 n=51 und T5 n=55).

Es kam zu keiner signifikanten Statusveränderung zwischen T4 und T5.

Zum Kontrollzeitpunkt T5 sank die mittlere Enzymaktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase von 37,63 U/l (T4) auf 29,31 U/l bei einer Standardabweichung von $\pm 25,28$ U/l. Das Maximum lag bei 128 U/l, als Minimalwert wurden 6 U/l gemessen. Es konnte zum Zeitpunkt T5 bei Beendigung der Therapie ein signifikanter Abfall der GPT-Werte im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 nachgewiesen werden (Wilcoxon, $p = 0,000$).

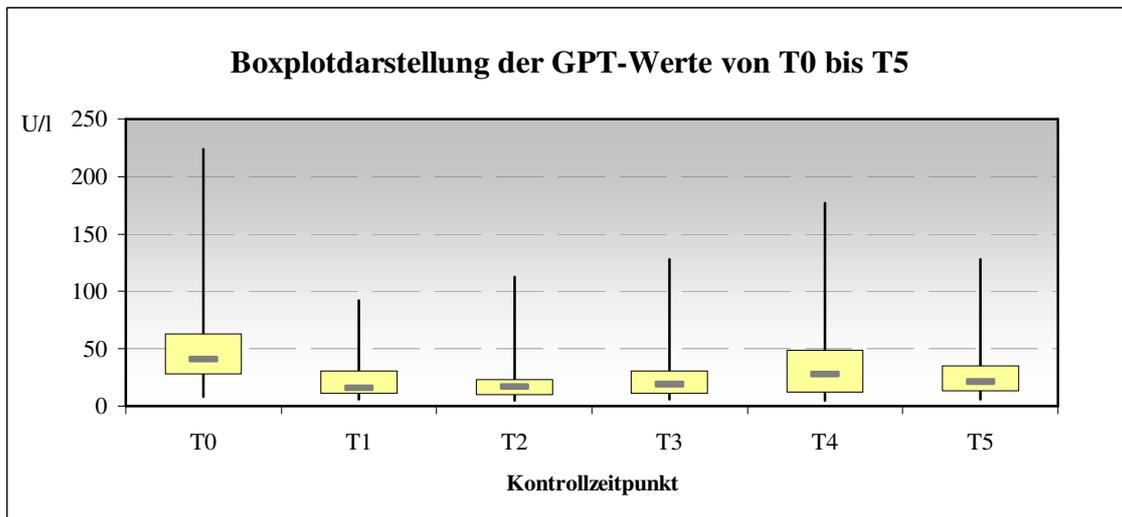


Abbildung 18: Boxplotdarstellung der GPT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T5 (nach 12 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv.

Normwertraten und mittlere GPT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen:

Von den 24 Patienten der Gruppe 1 zeigten 16 ($16/24 = 66,7\%$) GPT-Werte, die im Normbereich von unter 22 U/l lagen. Die Normwertrate erhöhte sich im Vergleich zu Kontrollzeitpunkt T4 von 57,1% auf 66,7%. Die mittlere Aktivität der GPT sank von 32,90 U/l (T4) auf 23,04 U/l.

In der Gruppe 2 der Relapse-Patienten zeigten 8 von insgesamt 12 Patienten ($8/12 = 66,7\%$) normale GPT-Werte. Die Normwertrate steigerte sich im Vergleich zu Kontrollzeitpunkt T4 wieder von 45,5% auf 66,7%. Der GPT-Mittelwert sank in dieser Gruppe von 31,36 U/l (T4) auf 22,67 U/l.

Im dritten Kollektiv der Non-Responder hatten zum Zeitpunkt T5 6 von insgesamt 19 Patienten ($6/19 = 31,6\%$) normale GPT-Werte. Somit erhöhte sich die Normwertrate im Vergleich zu Kontrollzeitpunkt T4 leicht von 26,3% auf 31,6%, jedoch lag dieser Wert weiter deutlich unter den Normwertraten der Gruppen 1 und 2. Die mittlere GPT-Aktivität sank von 46,47 U/l (T4) auf 41,42 U/l.

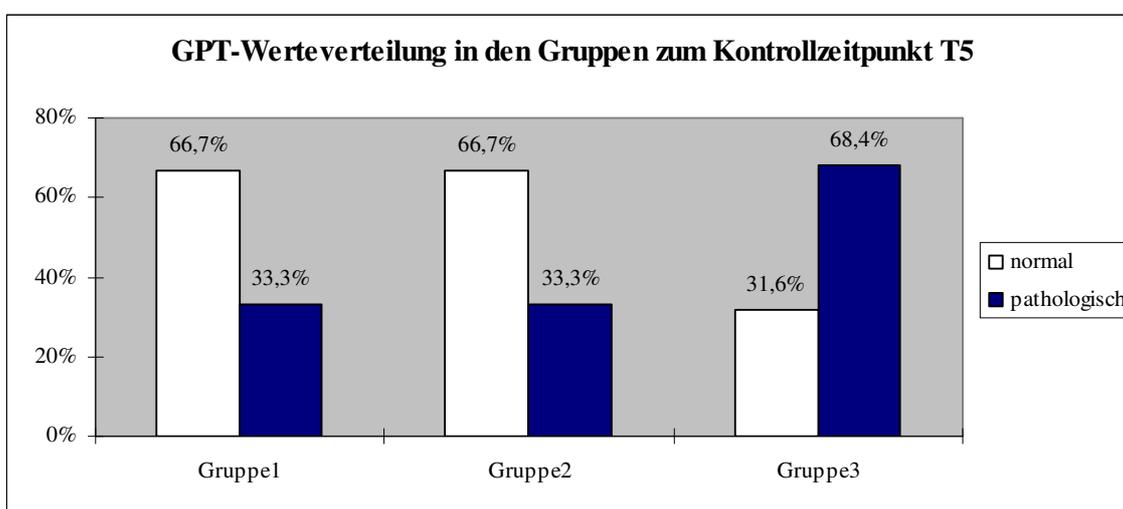


Abbildung 19: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=24$), 2 (Relapser $n= 12$) und 3 (Non-Responder $n=19$) zum Kontrollzeitpunkt T5 (nach 12 Monaten Therapie).

3.2.5.1.7 Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie)

6 Monate nach Therapieende zum Zeitpunkt T6 erreichten 16 der insgesamt 50 erfassten Patienten ($16/50 = 32\%$) normale Serumaktivitäten bezüglich der GPT. Demgegenüber zeigten 34 Patienten ($34/50 = 68,0\%$) zu diesem Zeitpunkt erhöhte GPT-Werte. Dies bedeutete einen Abfall der Normwertrate seit Beendigung der Therapie zum Zeitpunkt T5 von damals 54,5% auf 32% im Gesamtkollektiv. Von 5 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erfasst werden.

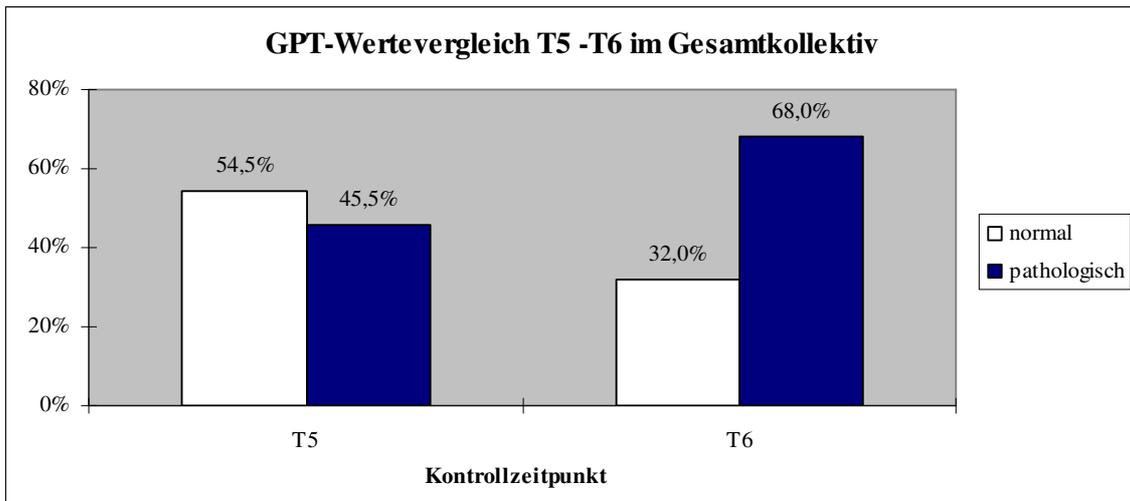


Abbildung 20: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T5 (nach 12 Monaten Therapie) und T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv (T5 n=55 und T6 n=50).

Für die Untersuchung der Statusveränderung seit Therapieende zum Zeitpunkt T5 im Vergleich zum Zeitpunkt T6 konnten von 50 Patienten Daten miteinander verglichen werden. 13 Patienten ($13/50 = 26\%$) zeigten seit Beendigung der Therapie einen Rückfall in den pathologisch erhöhten Wertebereich. Keiner der 50 Patienten verbesserte seinen Status hin zum Normwertbereich. Insgesamt entsprach dies einer signifikanten Statusveränderung (McNemars Test, $p = 0,001$) in Richtung des pathologischen Wertebereichs von T5 zu T6 nach Beendigung der medikamentösen Therapie.

Die mittlere Enzymaktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase stieg im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T5 von 29,31 U/l auf 50,78 U/l zum Zeitpunkt T6 bei einer Standardabweichung von $\pm 47,3$ U/l. Der kleinste Wert lag im Patientenkollektiv bei 7 U/l, der maximale Wert wurde mit 186 U/l bestimmt. Im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T5 kam es zu einer signifikanten Erhöhung der GPT-Werte (Wilcoxon, $p = 0,002$). Demnach war jetzt die Abnahme der GPT-Werte seit Therapiebeginn (T0) im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T6 nicht mehr signifikant.

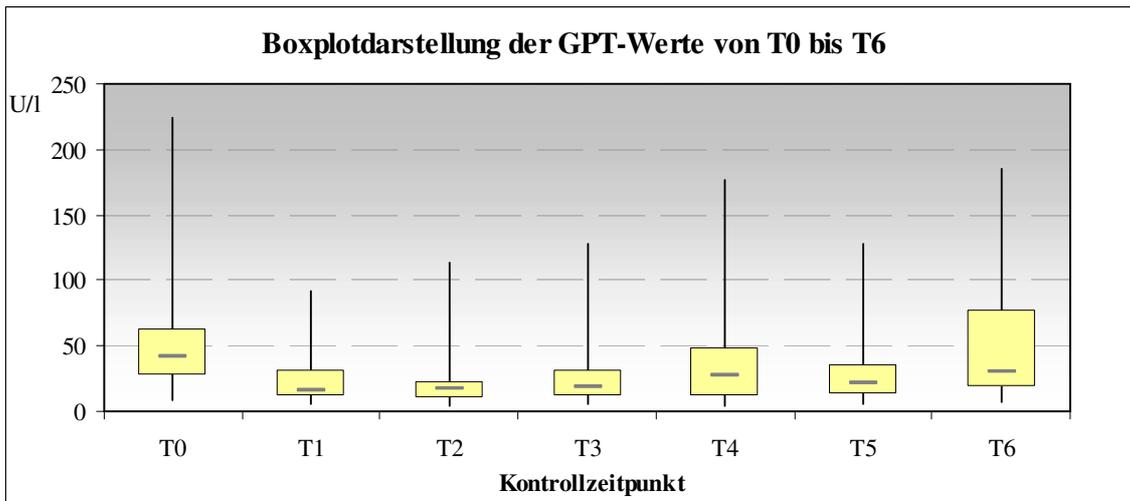


Abbildung 21: Boxplotdarstellung der GPT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv

Normwertraten und mittlere GPT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen:

In der Gruppe 1 zeigten von 22 erfassten Patienten 9 Patienten ($9/22 = 40,9\%$) sechs Monate nach Therapieende normale Transaminasenwerte bezüglich der GPT auf. Dies bedeutete einen Abfall der Normwertrate in diesem Kollektiv bezüglich der GPT-Werte im Vergleich zum Zeitpunkt T5 von $66,7\%$ auf $40,7\%$ nach Beendigung der Therapie. Der GPT-Mittelwert stieg in dieser Gruppe deutlich von $23,04$ U/l (T5) auf $46,32$ U/l, lag aber immer noch unter dem Ausgangswert von $54,08$ U/l (T0). Von 2 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Insgesamt konnten von 11 Relapse-Patienten zum Zeitpunkt T6 Daten zur Auswertung erhoben werden. Davon erreichten 5 Patienten ($5/11 = 45,5\%$) normale Serumaktivitäten der GPT. Somit nahm die Normwertrate im Vergleich zu Kontrollzeitpunkt T5 von $66,7\%$ auf $45,5\%$ ab. Die mittlere GPT-Aktivität stieg deutlich von $22,67$ U/l (T5) auf $40,73$ U/l, lag aber immer noch unter dem Ausgangswert von 53 U/l (T0). Von einem Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

In der Gruppe der Non-Responder konnten zu diesem Zeitpunkt 17 Patientenwerte erfasst werden. 2 Patienten ($2/17 = 11,8\%$) zeigten zum Zeitpunkt T6 normale GPT-Werte. Die Normwertrate sank somit unter den Wert vom Zeitpunkt T5 von $31,6\%$ auf jetzt $11,8\%$ und lag damit deutlich unter der des Gesamtkollektives. Der Mittelwert der GPT-Aktivität stieg von $41,42$ U/l (T5) auf $63,06$ U/l und lag damit als einziger Wert aller 3 Gruppen über dem Ausgangsmittelwert (T0) von $55,84$ U/l. Von 2 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

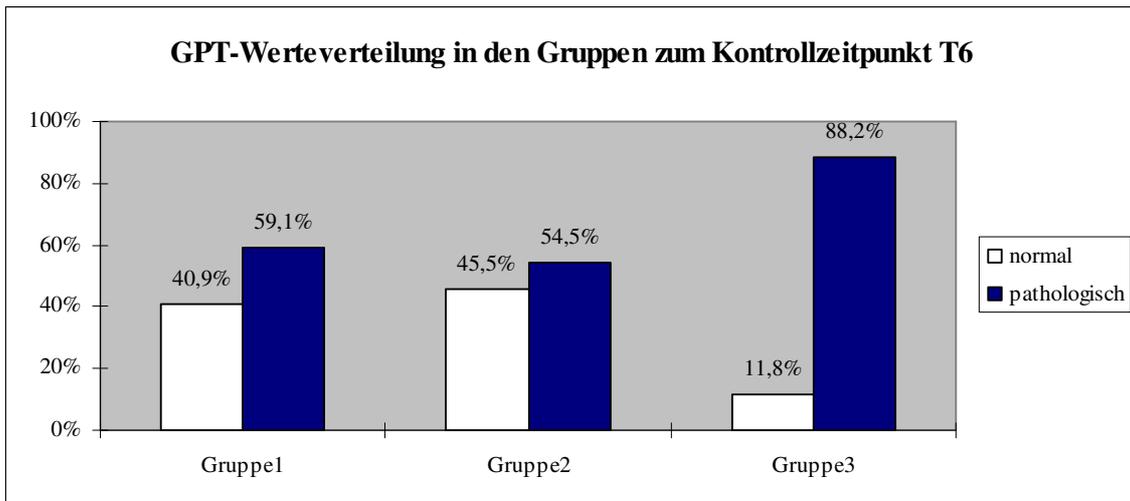


Abbildung 22: Normale und pathologische GPT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive n=21), 2 (Relapser n=11) und 3 (Non-Responder n=17) zum Kontrollzeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).

3.2.5.1.8 Zusammenfassende Beschreibung des Verlaufs der Aktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase von Zeitpunkt T0 - T6.

Zum Zeitpunkt T1 nach 6 Wochen Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin konnte man einen überzufälligen Abfall (Wilcoxon, $p = 0,000$) der Transaminasenaktivität im Blut der Patienten erkennen. Unter weiterem Therapieverlauf bis zum Zeitpunkt T2 nach 3-monatiger Therapie blieben die Werte im Gesamtkollektiv im Vergleich zu Kontrollzeitpunkt T1 fast unverändert und waren weiterhin signifikant erniedrigt (Wilcoxon, $p = 0,000$) im Vergleich zum Ausgangswert T0. Auch zum Zeitpunkt T3 veränderte sich das Mittel aller GPT-Werte nur geringfügig im Vergleich zu Zeitpunkt T2 und stieg nur leicht an. Im Vergleich zum Zeitpunkt T0 blieben die Werte überzufällig erniedrigt (Wilcoxon, $p = 0,000$).

Nach Beendigung der Amantadingabe und vor allem nach Dosisreduktion des Interferon α 2a von 6 Mio. IE auf 3 Mio. IE zum Zeitpunkt T3 stiegen die GPT-Werte im Mittel bis zum Zeitpunkt T4 wieder signifikant an (Wilcoxon, $p = 0,001$), blieben aber im Vergleich zum Ausgangswert T0 überzufällig erniedrigt (Wilcoxon, $p = 0,021$). Im weiteren Verlauf bis zum Zeitpunkt T5 kam es wieder zu einem leichten Abfall der GPT-Werte im Gesamtkollektiv, und somit blieb die Transaminasenaktivität nach Beendigung der Therapie (12.Monat) signifikant erniedrigt gegenüber dem Ausgangswert zum Zeitpunkt T0 (Wilcoxon, $p = 0,000$).

Sechs Monate nach Therapieende kam es wieder zu einem deutlichen Anstieg (Wilcoxon, $p = 0,002$) der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Gesamtkollektiv. Dieser Anstieg nach Beendigung der Therapie war so stark, dass der Abfall der Transaminasenaktivität zum Zeitpunkt T6 im Vergleich zum Ausgangswert T0 nicht mehr signifikant war.

Tabelle 9 : Verlauf der GPT-Aktivität unter Therapie anhand der Basisstatistik:

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Fallzahl	55	54	53	55	52	55	50
Mittelwert	54,45 U/l	22,52 U/l	23,91 U/l	28,65 U/l	37,63 U/l	29,31 U/l	50,78 U/l
s	45,13 U/l	17,12 U/l	25,74 U/l	26,82 U/l	38,19 U/l	25,28 U/l	47,3 U/l
Minimum	8 U/l	6 U/l	5 U/l	6 U/l	5 U/l	6 U/l	7 U/l
1.Quartil	28 U/l	11 U/l	9,75 U/l	11 U/l	12 U/l	13,25 U/l	19 U/l
Median	41 U/l	16 U/l	17 U/l	19 U/l	28 U/l	21 U/l	29,5 U/l
2.Quartil	63 U/l	31 U/l	23,25 U/l	31,25 U/l	49 U/l	35,5 U/l	77 U/l
Maximum	224 U/l	92 U/l	113 U/l	128 U/l	177 U/l	128 U/l	186 U/l

Abbildung 18 veranschaulicht den Verlauf der GPT-Werte im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Patientengruppen :

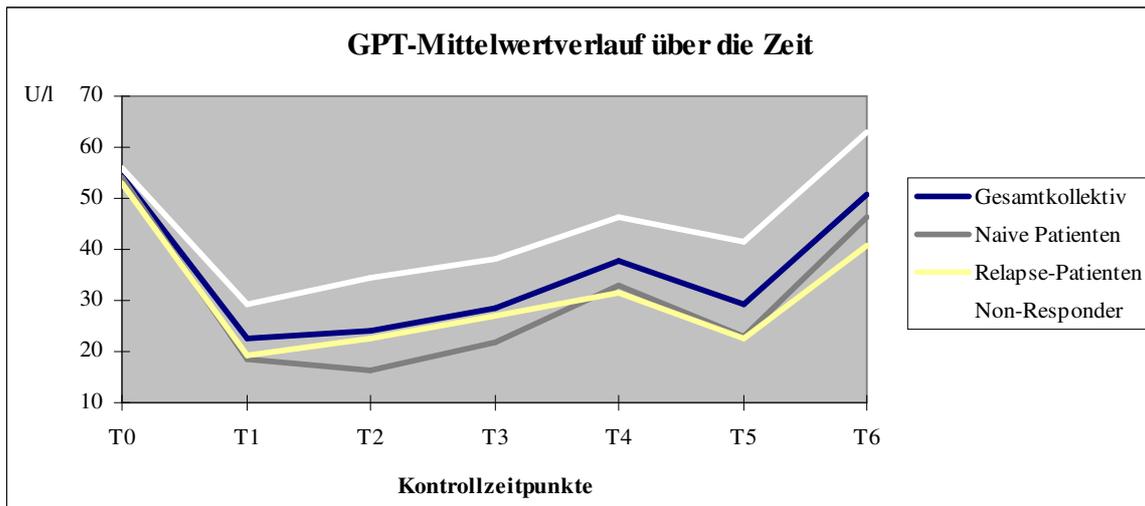


Abbildung 23: Mittelwertverlauf der GPT-Aktivität zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv und in den Patientengruppen.

Betrachtet man die einzelnen Gruppen, so fällt auf, dass die Gruppe 3 der Non-Responder weit hinter den Ergebnissen der beiden anderen Gruppen zurückbleibt. Die mittlere GPT-Aktivität konnte zu Beginn der Therapie nicht annähernd soweit gesenkt werden, wie in den beiden anderen Gruppen und blieb auch im weiteren Verlauf der Therapie deutlich über den Werten der Gruppen 1 und 2.

In der Gruppe 3 der Non-Responder kam es außerdem im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen nach Beendigung der Therapie zu einem Anstieg der GPT-Aktivität über den Wert der Ausgangsaktivität hinaus. Auch die Ansprechraten bezüglich der Normalisierung der GPT-Aktivität

blieben in der Gruppe 3 deutlich unter den Ansprechraten der Gruppen 1 und 2 zurück und lagen somit auch deutlich unter den Ansprechraten des Gesamtkollektivs.

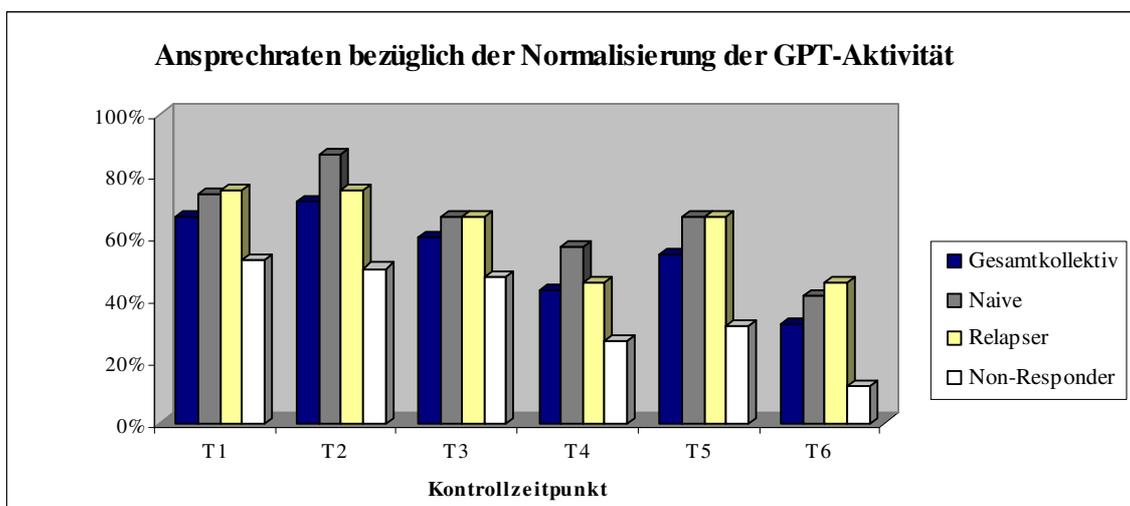


Abbildung 24: Ansprechraten in Prozent bezüglich der Normalisierung der GPT-Aktivität im Gesamtkollektiv und in den Gruppen 1=Naive, 2=Relapser und 3=Non-Responder.

3.2.5.2 Verlauf der Serumaktivität der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase unter Therapie

3.2.5.2.1 Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung)

Zu Beginn der Therapie zum Kontrollzeitpunkt T0 wurden bei 39 Patienten ($39/55 = 70,9\%$) erhöhte Serumaktivitäten der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase gemessen. Bei 16 Patienten ($16/55 = 29,1\%$) konnten unmittelbar vor Einleitung der Therapie noch Serumaktivitäten der GOT gemessen werden, die im Normwertbereich von 5 U/l – 17 U/l lagen. Jedoch waren zum Zeitpunkt der Indikationsstellung und im Laufe der vorhergehenden sechs Monaten bei allen 16 Patienten wiederholt pathologisch erhöhte Werte der Serumaktivität des Enzyms GOT beobachtet worden, so dass man sich trotzdem für eine Aufnahme jener Patienten in die Studie entschloss.

Die durchschnittliche Aktivität der GOT im Serum betrug demnach zu Beginn der Therapie 31,11 U/l, die Standardabweichung $\pm 10,02$ U/l. Dabei lag der maximale Wert im Patientenkollektiv bei 124 U/l und der minimale Wert bei 7 U/l.

3.2.5.2.2 Zeitpunkt T1 (6 Wochen nach Therapiebeginn)

Nach sechs Wochen (T1) Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin erreichten 36 von 53 erfassten Patienten ($36/53 = 67,9\%$) normale Enzymaktivitäten für die Glutamat-Oxalazetat-Transaminase und sprachen somit in bezug auf die Serumaktivität der GOT auf die Therapie an. Bei 17 Patienten ($17/53 = 32,1\%$) wurden weiterhin erhöhte Werte für die Serumaktivität des Enzyms gemessen. Die Ansprechrate lag somit bezüglich der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase im

gesamten Patientenkollektiv bei 67,9%. Von 2 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

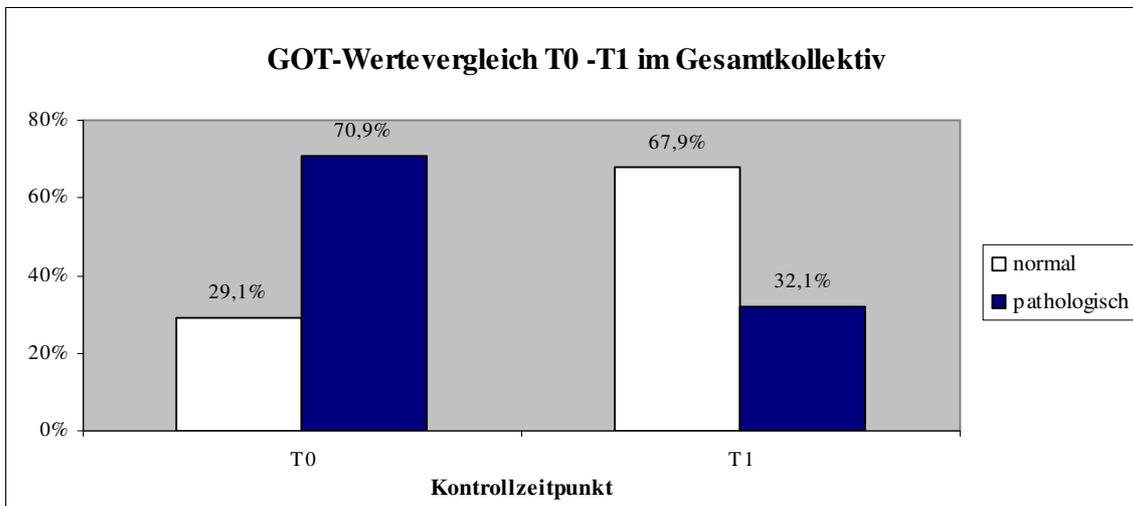


Abbildung 25: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) und T1 (nach 6 Wochen Therapie) im Gesamtkollektiv (T0 n=55 und T1 n=53).

Betrachtet man die Statusveränderungen unter Therapie bezüglich der Einteilung in Normwerte und pathologisch erhöhte Werte der GOT im Vergleich zum Zeitpunkt T0, so konnten 22 der insgesamt 53 ($22/53 = 41,5\%$) zu beiden Zeitpunkten erfassten Patienten ihren Status verbessern und Normalwerte erreichen. Nur 2 Patienten ($2/53 = 3,8\%$) mussten im Vergleich zu T0 einen Anstieg der Transaminase in einen pathologischen Wertebereich erleiden. Insgesamt lag im Gesamtkollektiv eine signifikante Statusveränderung (McNemars Test, $p = 0,001$) zwischen Zeitpunkt T0 und Zeitpunkt T1 vor.

Die mittlere Enzymaktivität sank nach sechswöchiger Therapie von 31,11 U/l zum Zeitpunkt T0 auf 17,3 U/l bei einer Standardabweichung von $\pm 10,02$ U/l. Das Maximum lag bei 53 U/l, das Minimum bei 7 U/l. Es kam zu einer statistisch signifikanten Abnahme (Wilcoxon, $p = 0,000$) der Serumaktivität der GOT zwischen den Kontrollzeitpunkten T0 und T1.

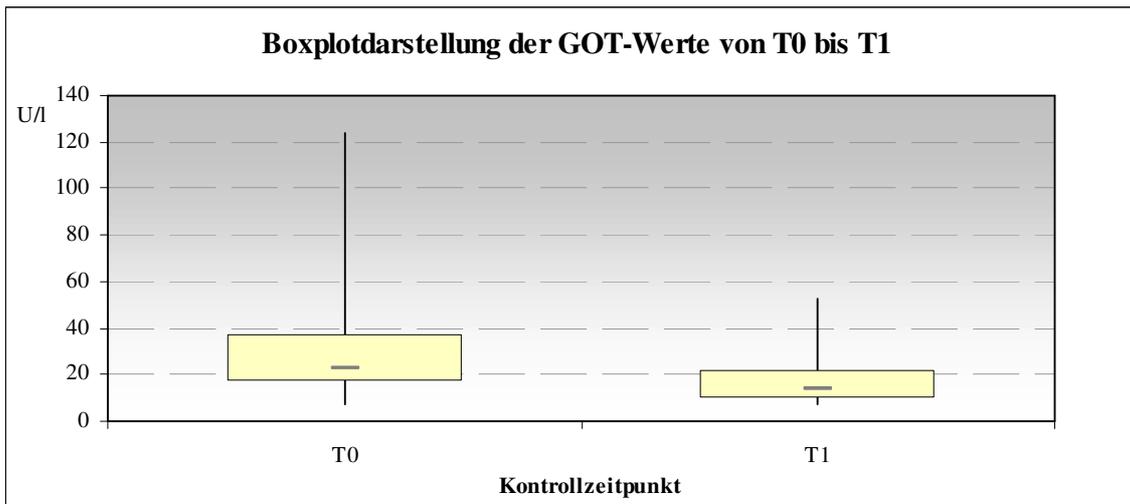


Abbildung 26: Boxplotdarstellung der GOT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) und T1 (nach 6 Wochen Therapie) im Gesamtkollektiv

Ansprechraten und mittlere GOT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen :

In der Gruppe 1 erreichten zum Zeitpunkt T1 17 von 23 Personen ($17/23 = 73,9\%$) normale Werte für die Serumaktivität der GOT. Die Ansprechrate für die GOT lag in dieser Gruppe über dem Prozentsatz des Gesamtkollektivs von 67,9%. Der Mittelwert der GOT-Aktivität sank von 31,42 U/l (T0) auf 16,7 U/l. Von einem naiven Patienten konnten zum Zeitpunkt T1 keine Werte erhoben werden.

In der Gruppe 2 erreichten 9 von 12 Patienten ($9/12 = 75\%$) normale Enzymaktivitäten zum Zeitpunkt T1 und die Ansprechrate lag auch in dieser Gruppe über der des Gesamtkollektivs von 67,9%. Die mittlere GOT-Aktivität sank von 28,67 U/l (T0) auf 14,67 U/l.

Von den insgesamt 18 zum Zeitpunkt T1 erfassten Non-Respondern in der Gruppe 3, hatten 10 ($10/18 = 55,6\%$) normale GOT-Werte. Somit lag die Ansprechrate in dieser Gruppe deutlich unter der des Gesamtkollektivs von 67,9%. Der Mittelwert der GPT-Aktivität fiel von 32,28 U/l (T0) auf 19,83 U/l.

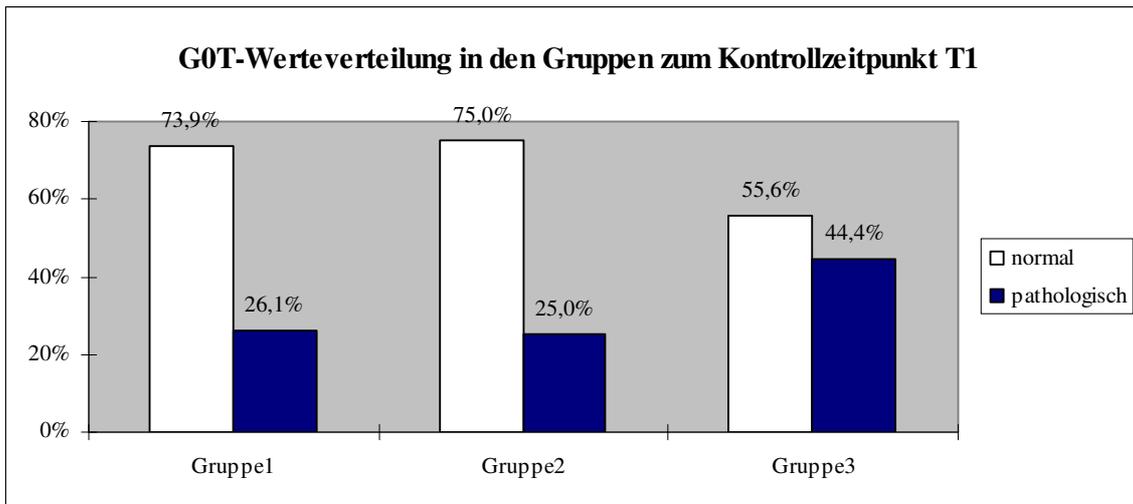


Abbildung 27: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=23$), 2 (Relapser $n=12$) und 3 (Non-Responder $n=18$) zum Kontrollzeitpunkt T1 (nach 6 Wochen Therapie).

3.2.5.2.3 Zeitpunkt T2 (3 Monate nach Therapiebeginn)

Nach drei Monaten Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin zum Kontrollzeitpunkt T2 wurden bei 35 von 53 Patienten ($35/53 = 66\%$) normale Serumaktivitäten für die Glutamat-Oxalazetat-Transaminase gemessen. Die Ansprechrate bezüglich der Serumaktivität der GOT veränderte sich kaum von 67,9% zum Zeitpunkt T1 auf 66% zum Zeitpunkt T2. Hingegen zeigten 18 von 53 Patienten ($18/53 = 34\%$) weiterhin erhöhte GOT-Werte. Von 2 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Werte erhoben werden.

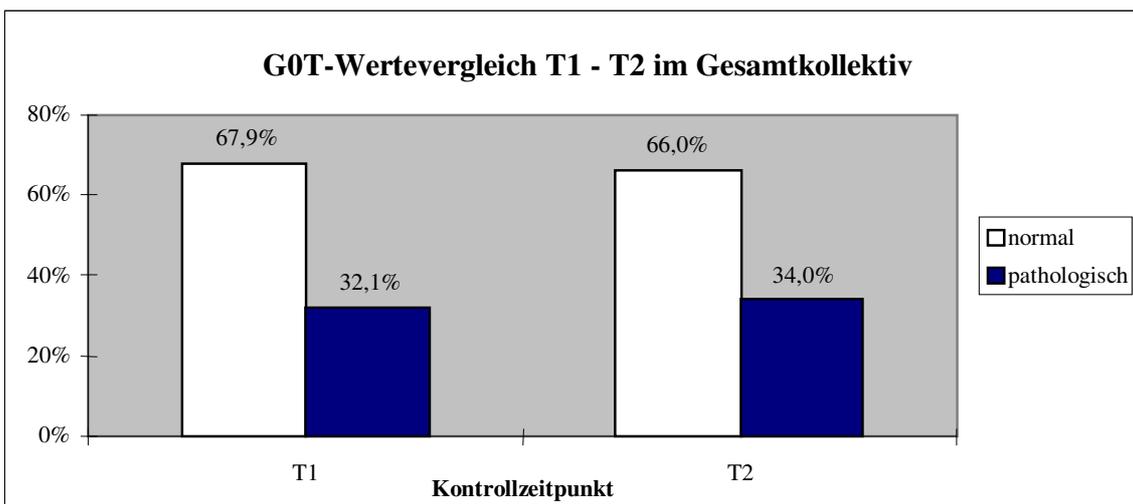


Abbildung 28: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T1 (nach 6 Wochen Therapie) und T2 (nach 3 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv (T1 $n=53$ und T2 $n=53$).

Insgesamt kam es zwischen Zeitpunkt T1 und Zeitpunkt T2 zu keiner signifikanten Statusveränderung.

Die mittlere Enzymaktivität der GOT zum Zeitpunkt T2 betrug 19,48% ($s = 17,38$ U/l) und blieb damit fast unverändert im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T1 (17,30 U/l). Der kleinste Wert lag bei 6 U/l, der größte Wert wurde mit 100 U/l bestimmt. Die Abnahme der Werte zum Zeitpunkt T2 im Vergleich zum Ausgangswert T0 blieb weiterhin signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$).

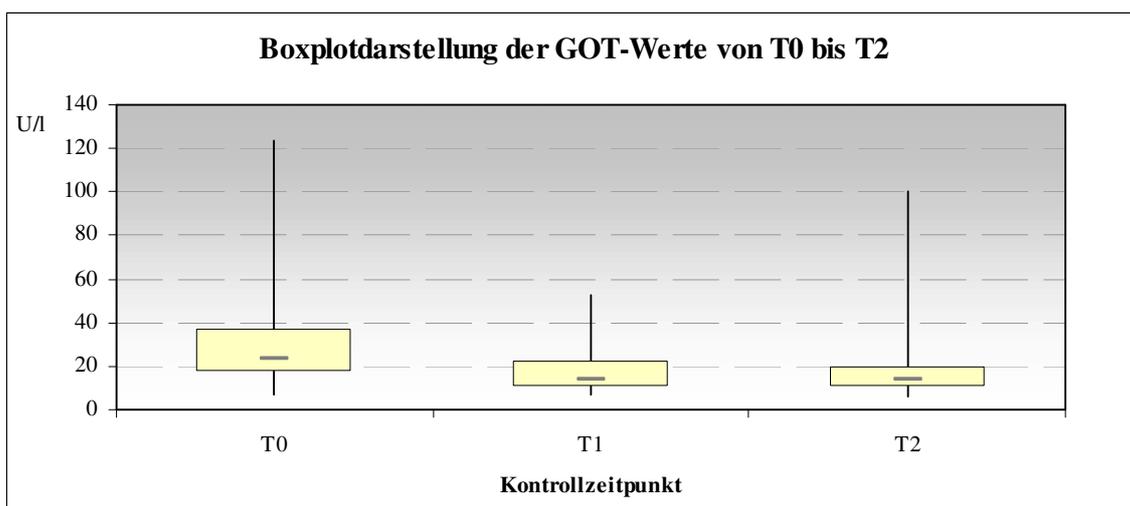


Abbildung 29: Boxplotdarstellung der GOT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T2 (nach 3 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv.

Ansprechraten und mittlere GPT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen:

In der Gruppe 1 konnten von einem naiven Patienten keine Daten in die Auswertung mit einfließen. 18 der verbleibenden 23 Patienten wiesen ($18/23 = 78,3\%$) normale Transaminasenwerte bezüglich der GOT auf. Die Ansprechrate verbesserte sich also im Vergleich zum Zeitpunkt T1 (73,9%) auf 78,3% und lag deutlich über der Ansprechrate des Gesamtkollektivs von 66%. Der GPT-Mittelwert sank in dieser Gruppe von 16,7 U/l (T1) auf 15,22 U/l.

Von 12 Patienten im Kollektiv der Relapser hatten zum Zeitpunkt T2 9 Patienten ($9/12 = 75\%$) normale Serumaktivitäten der GOT, so dass sich der Prozentsatz der Patienten mit Normalwerten verglichen zum Zeitpunkt T1 in diesem Kollektiv nicht veränderte und weiterhin über der Gesamtansprechrate (siehe oben) lag. Der Mittelwert der GPT-Aktivität stieg in dieser Gruppe von 14,67 U/l (T1) auf 17,92 U/l.

In der Gruppe der Non-Responder konnten von einem Patienten keine Daten erhoben werden, so dass 18 Patienten zum Zeitpunkt T2 in diesem Kollektiv bewertet wurden. 8 Patienten der insgesamt 18 Non-Responder wiesen normale GOT-Werte auf, was einem Prozentsatz von 44,4% ($8/18 = 44,4\%$) entspricht. Somit verminderte sich die Ansprechrate geringfügig von 55,6% zum

Zeitpunkt T1 auf 44,4% zum Zeitpunkt T2 und lag deutlich unter der des Gesamtkollektivs von 66% zum Kontrollzeitpunkt T2. Die mittlere GPT-Aktivität stieg von 19,83 U/l (T1) auf 25,67 U/l.

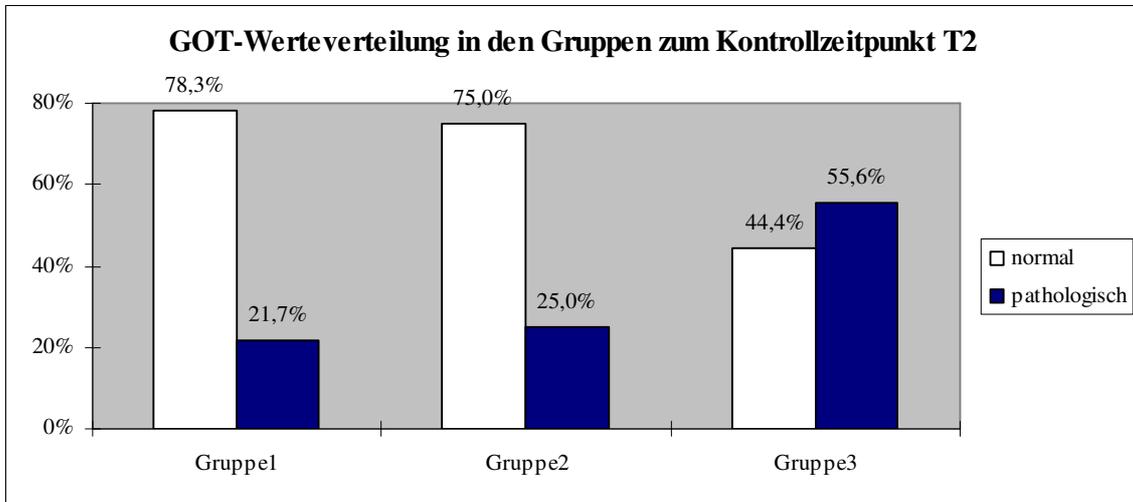


Abbildung 30: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=23$), 2 (Relapser $n=12$) und 3 (Non-Responder $n=18$) zum Kontrollzeitpunkt T2 (nach 3 Monaten Therapie).

3.2.5.2.4 Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn)

Nach 6-monatiger Einnahme von Interferon α 2a und Amantadin zeigten 35 von 55 Patienten ($35/55 = 63,6\%$) normale Werte für die GOT. Demgegenüber wiesen 20 Patienten ($20/55 = 36,4\%$) erhöhte Serumaktivitäten für die Glutamat-Pyruvat-Transaminase auf. Somit sank die Ansprechrate zum Zeitpunkt T3 auf 63,6% gegenüber 66% zum Zeitpunkt T2.

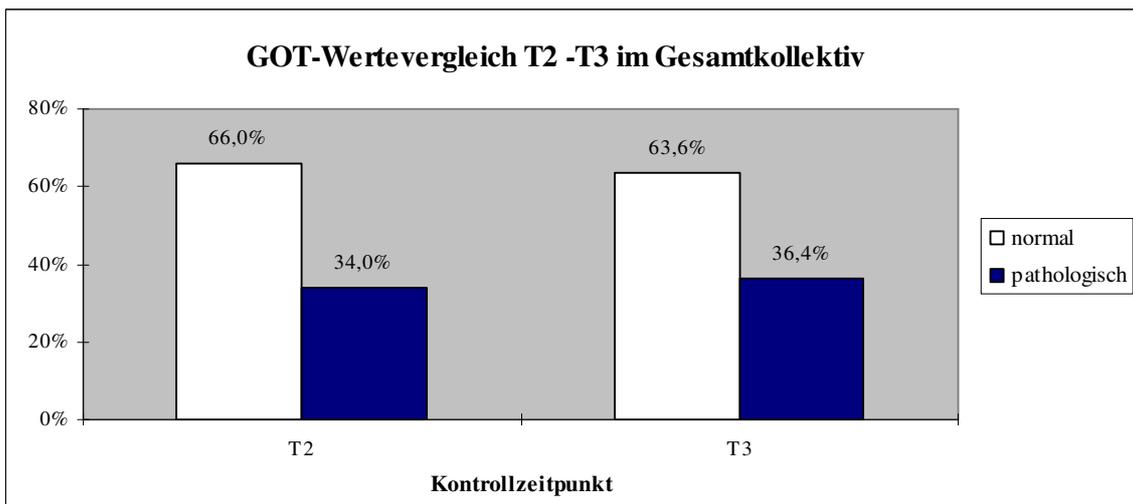


Abbildung 31: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T2 (nach 3 Monaten Therapie) und T3 (nach 6 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv ($n=55$).

Die mittlere Enzymaktivität nach 6 Monaten Therapie stieg von 19,38 U/l (T2) auf 20,58 U/l bei einer Standardabweichung von $\pm 15,98$ U/l. Der Maximalwert lag bei 78 U/l, das Minimum bei 7 U/l. Die Abnahme der Enzymaktivität der GPT zum Zeitpunkt T3 blieb im Vergleich zum Ausgangswert T0 weiterhin signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$).

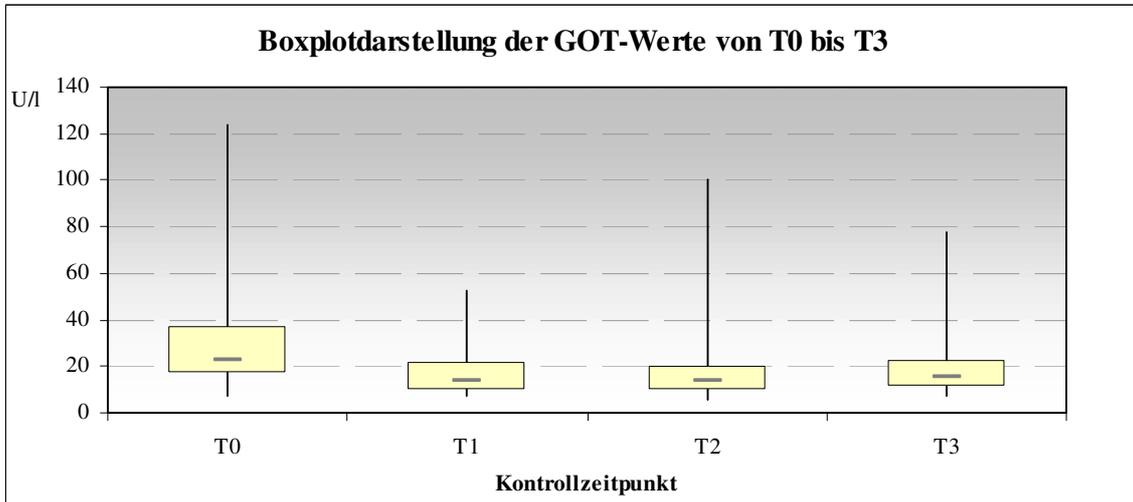


Abbildung 32: Boxplotdarstellung der GOT-Werte in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T3 (nach 6 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv.

Ansprechraten und mittlere GOT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen:

In der Gruppe der naiven Patienten wiesen 15 von 24 Patienten ($15/24 = 62,5\%$) normale Serumaktivitäten für die GOT auf. Die Ansprechrate sank im Vergleich zu T2 von 87,3% auf 62,5%. Die mittlere Enzymaktivität der GOT erhöhte sich in dieser Gruppe von 15,22 U/l (T2) auf 17,25 U/l.

Im Kollektiv der Relapse-Patienten zeigten 9 der insgesamt 12 Patienten ($9/12 = 75\%$) Normwerte für die GOT-Aktivität. Somit blieb die Ansprechrate in dieser Gruppe von 75% im Vergleich zum Zeitpunkt T2 unverändert. Der GOT-Mittelwert stieg leicht von 17,92 U/l (T2) auf 18,92 U/l.

In der dritten Patientengruppe der Non-Responder erreichten 11 der insgesamt 19 Patienten ($11/19 = 57,9\%$) GOT-Werte, die im Normbereich lagen. Somit stieg die Ansprechrate von 44,4% zum Zeitpunkt T2 auf 57,9% zum Zeitpunkt T3, lag aber weiterhin deutlich unter den Ansprechraten der beiden anderen Gruppen und damit auch unter der des Gesamtkollektivs (63,6%). Die mittlere Aktivität der GOT blieb mit 25,84 U/l fast unverändert gegenüber dem Wert von T2 (25,67 U/l).

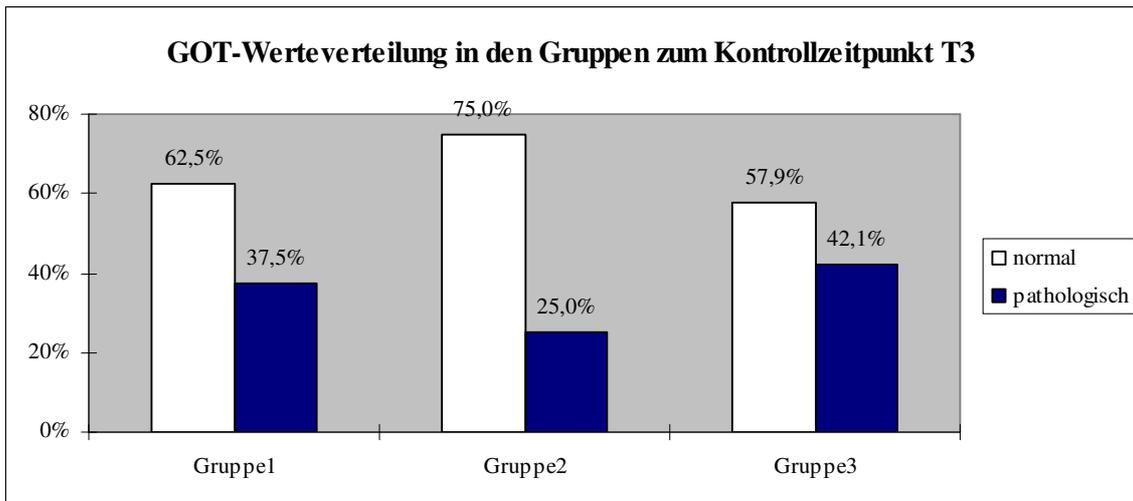


Abbildung 33: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=24$), 2 (Relapser $n=12$) und 3 (Non-Responder $n=19$) zum Kontrollzeitpunkt T3 (nach 6 Monaten Therapie).

3.2.5.2.5 Zeitpunkt T4 (9 Monate nach Therapiebeginn)

Zum Kontrollzeitpunkt T4 nach neunmonatiger Therapie konnten von insgesamt 50 Patienten GOT-Werte in die Auswertung mit einfließen, wohingegen von 5 Patienten keine Daten erhoben werden konnten. Die Werte zum Zeitpunkt T4 lagen für die Glutamat-Oxalazetat-Transaminase bei 24 der insgesamt 50 Patienten ($24/50 = 48\%$) innerhalb des Normbereichs von unter 19 U/l. Bei 26 Patienten ($26/50 = 52\%$) waren die Serumaktivitäten der GOT erhöht. Somit sank die Normwertrate im Vergleich zu Kontrollzeitpunkt T3 im Gesamtkollektiv deutlich von ursprünglich 63,6% auf 48%.

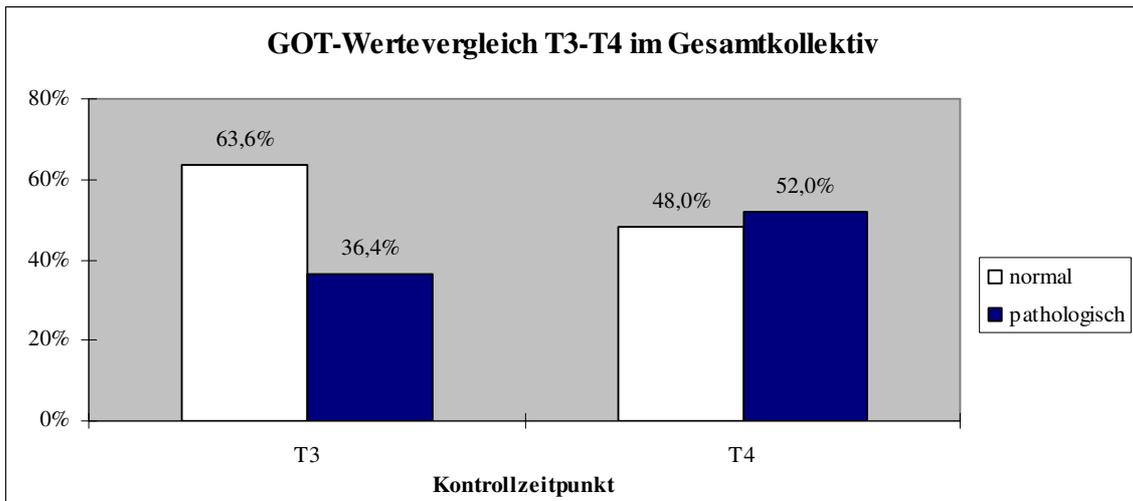


Abbildung 34: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T3 (nach 6 Monaten Therapie) und T4 (nach 9 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv (T3 n=55 und T4 n=50).

Es konnte keine signifikante Statusveränderung zwischen Kontrollzeitpunkt T3 und T4 festgestellt werden.

Die mittlere Enzymaktivität stieg nach neun Monaten Therapie, die seit Kontrollzeitpunkt T3 in einer alleinigen Gabe von 3 Mio. IE Interferon 3 mal pro Woche bestand, von 20,58 U/l (T3) auf 23,9 U/l bei einer errechneten Standardabweichung von $\pm 18,57$ U/l. Der Maximalwert lag bei 93 U/l, der Minimalwert wurde mit 7 U/l bestimmt. Im Vergleich zu T3 kam es zum Zeitpunkt T4 zu einem signifikanten Anstieg der GOT-Werte (Wilcoxon, $p = 0,027$). Es konnte zum Kontrollzeitpunkt T4 im Vergleich zu T0 kein statistisch signifikanter Abfall der GOT-Werte mehr festgestellt werden.

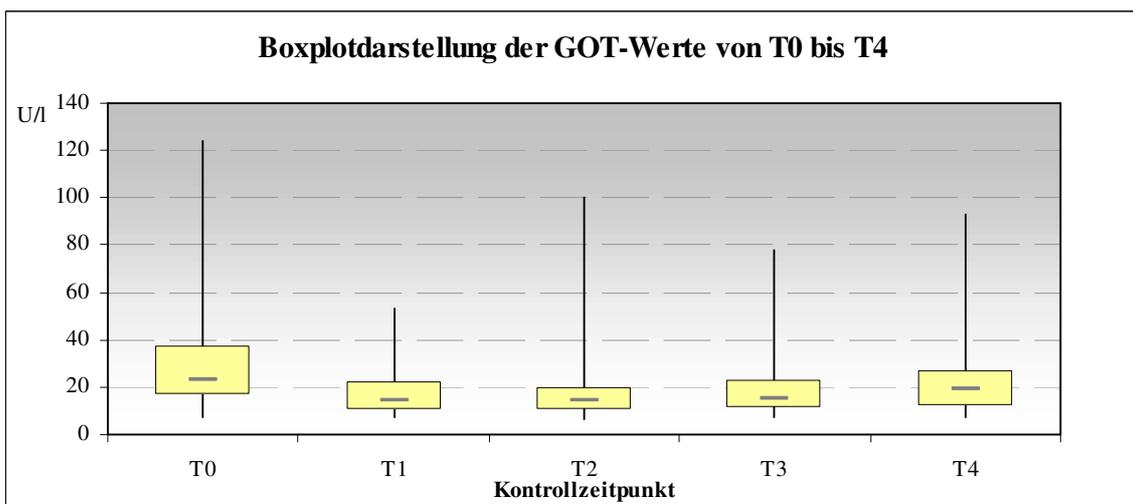


Abbildung 35: Boxplotdarstellung der GOT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T4 (nach 9 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv.

Normwertraten und mittlere GOT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen:

In der Gruppe der naiven Patienten konnten zum Zeitpunkt T4 von 21 Patienten Daten erhoben werden. Dabei stellte sich heraus, dass 12 Patienten ($12/21 = 57,1\%$) Normalwerte bezüglich der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase erreichten. Somit sank die Normwertrate bezüglich der GOT-Aktivität in dieser Gruppe von zuvor 62,5% (T3) auf 57,1% zum Zeitpunkt T4. Der GOT-Mittelwert stieg in dieser Gruppe von 17,25 U/l (T3) auf 21,95 U/l. Von 3 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Betrachtet man die Gruppe der insgesamt 11 zum Zeitpunkt T4 erfassten Relapse-Patienten, so zeigten 5 dieser 11 Patienten ($5/11 = 45,5\%$) erhöhte GOT-Werte. Die Normwertrate nahm somit seit dem Zeitpunkt T3 von 75% auf 54,5% ab. Die mittlere GOT-Aktivität stieg in dieser Gruppe von 18,92 U/l (T3) auf 20 U/l. Von einem Patienten konnten zu diesem Kontrollzeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Von den 18 erfassten Non-Responder-Patienten zeigten 6 Patienten ($6/18 = 33,3\%$) normale Serumaktivitäten der GOT. Die Normwertrate verminderte sich von 57,9 (T3) auf 33,3% zum Zeitpunkt T4, und damit zeigte die Gruppe der Non-Responder weiterhin die niedrigste Normwertrate aller 3 Gruppen. Der Mittelwert der GOT-Aktivität stieg von 25,84 U/l (T3) auf 29,28 U/l und lag damit deutlich über den Mittelwerten der Gruppen 1 und 2.

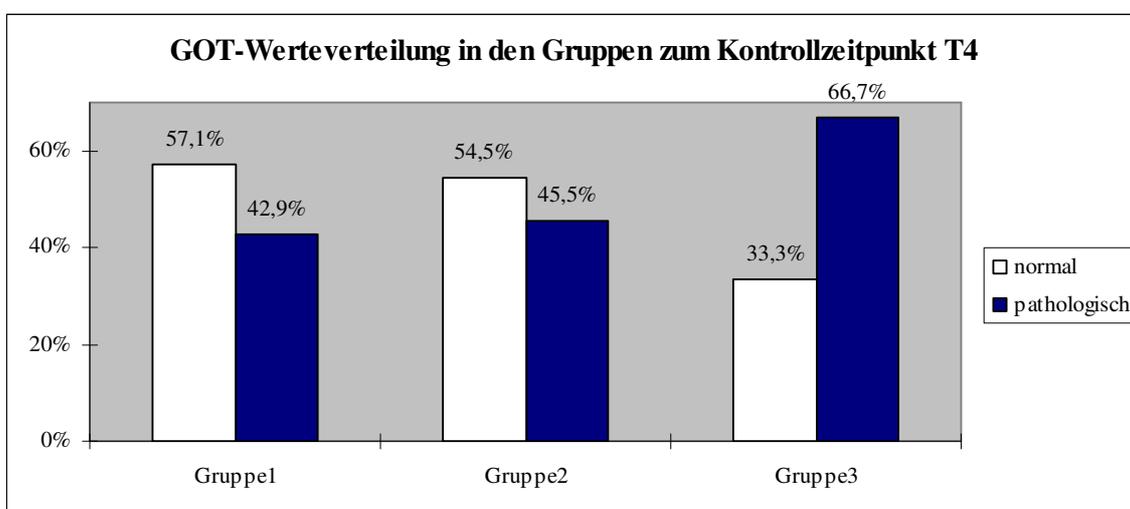


Abbildung 36: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=21$), 2 (Relapser $n=11$) und 3 (Non-Responder $n=18$) zum Kontrollzeitpunkt T4 (nach 9 Monaten Therapie).

3.2.5.2.6 Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn)

Nach 12 Monaten Therapie und anschließender Beendigung der Medikation zeigten 33 der insgesamt 55 zum Zeitpunkt T5 erfassten Patienten normale Werte für die GOT, was einem Prozentsatz von 60% ($33/55 = 60\%$) entspricht. 22 Patienten ($22/55 = 40\%$) wiesen erhöhte Werte

bezüglich der Serumaktivität der GOT auf. Somit lag die Normwertrate zum Zeitpunkt T5 nach Beendigung der Therapie für die GOT-Aktivität bei 60% und steigerte sich leicht im Vergleich zum Zeitpunkt T4 (48%).

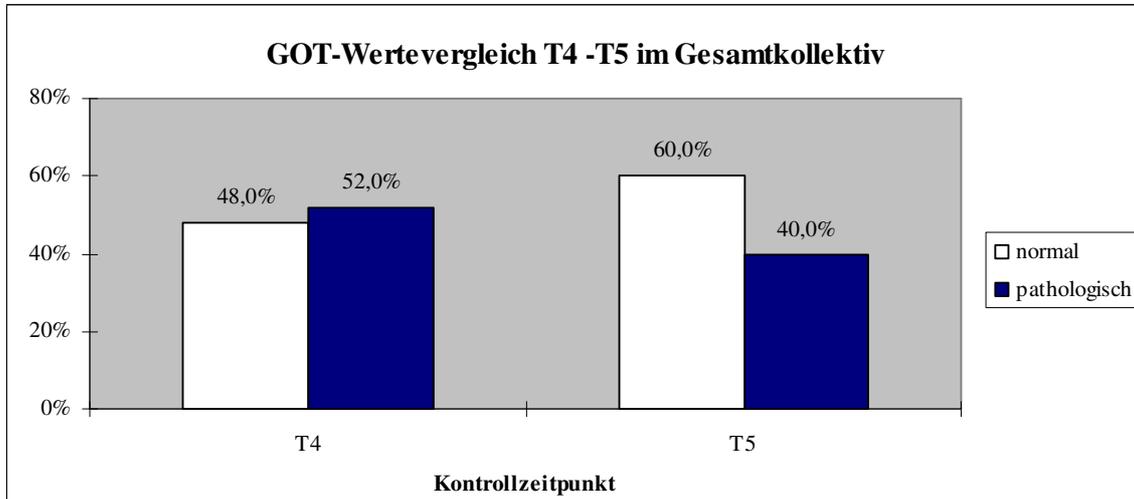


Abbildung 37: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T4 (nach 9 Monaten Therapie) und T5 (nach 12 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv (T4 n=50 und T5 n=55).

Es kam zu keiner signifikanten Statusveränderung zwischen den Kontrollzeitpunkten T4 und T5.

Zum Kontrollzeitpunkt T5 sank die mittlere Enzymaktivität der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase von 24,16 U/l (T4) auf 20,22 U/l bei einer Standardabweichung von $\pm 14,42$ U/l. Das Maximum lag bei 78 U/l, wo hingegen als Minimalwert 8 U/l gemessen wurden. Es kam zu einem signifikanten Abfall der GOT-Werte (Wilcoxon, $p = 0,019$) im Vergleich zum letzten Kontrollzeitpunkt T4. Somit konnte zum Zeitpunkt T5 bei Beendigung der Therapie wieder ein signifikanter Abfall der GOT-Werte im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 nachgewiesen werden (Wilcoxon, $p = 0,000$).

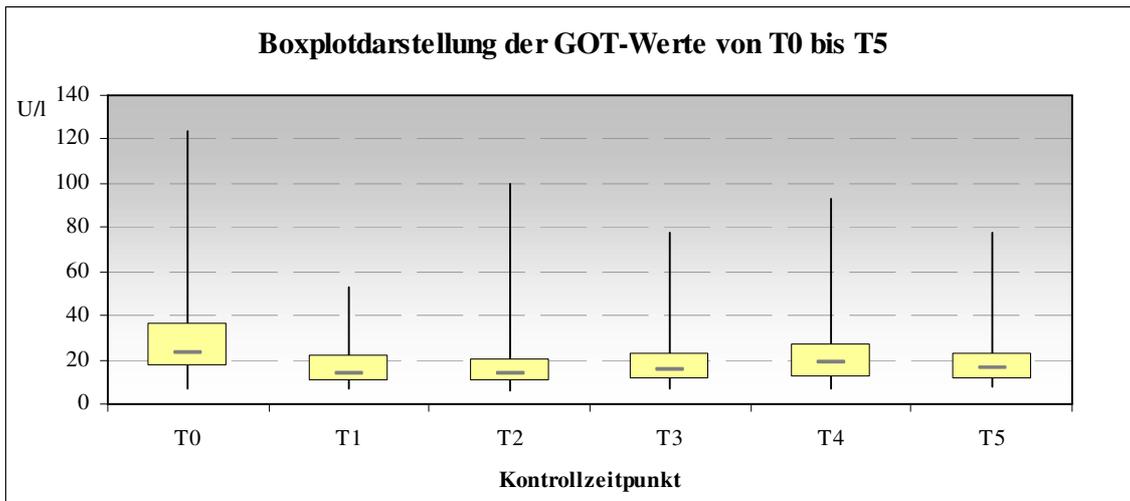


Abbildung 38: Boxplotdarstellung der GOT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T5 (nach 12 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv.

Normwertraten und mittlere GOT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen:

Von den 24 Patienten der Gruppe 1 zeigten 14 ($14/24 = 58,3\%$) GOT-Werte, die im Normbereich von unter 19 U/l lagen. Die Normwertrate erhöhte sich im Vergleich zu Kontrollzeitpunkt T4 von 57,1% auf 58,3%. Der GOT-Mittelwert sank in dieser Gruppe von 21,95 U/l (T4) auf 18,54 U/l.

In der Gruppe 2 der Relapse-Patienten zeigten 10 von insgesamt 12 Patienten ($10/12 = 83,3\%$) normale GOT-Werte. Die Normwertrate steigerte sich im Vergleich zu Kontrollzeitpunkt T4 von 54,5% auf 83,3%. Die mittlere GOT-Aktivität sank von 20 U/l (T4) auf 15,17 U/l.

Im dritten Kollektiv der Non-Responder hatten zum Zeitpunkt T5 9 von insgesamt 19 Patienten ($9/19 = 47,4\%$) normale GOT-Werte. Somit erhöhte sich die Normwertrate von 33,3% (T4) auf 47,4%, jedoch lag dieser Wert deutlich unter den Normwertraten der Gruppen 1 und 2. Der Mittelwert der GOT-Aktivität sank von 29,28 U/l (T4) auf 25,53 U/l.

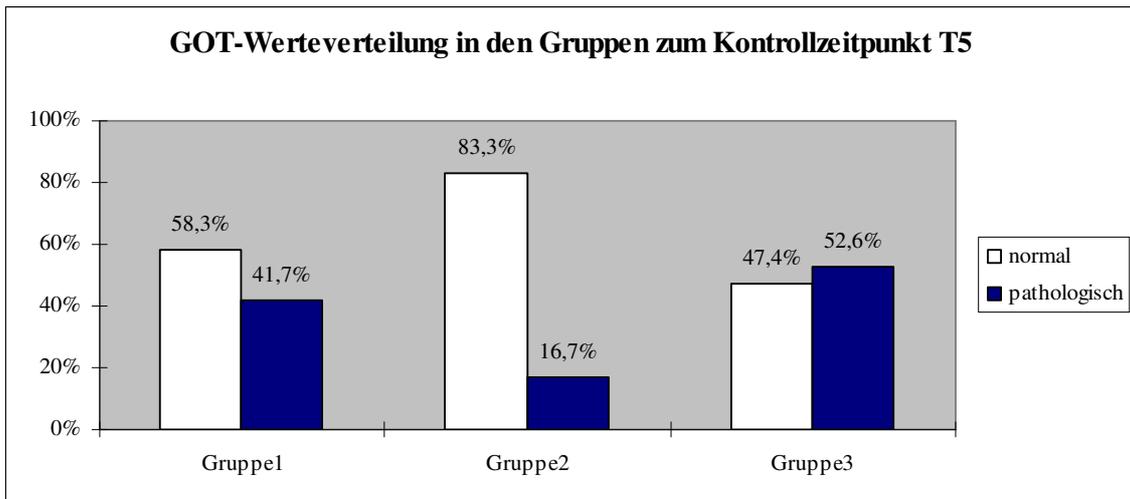


Abbildung 39: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=24$), 2 (Relapser $n=12$) und 3 (Non-Responder $n=19$) zum Kontrollzeitpunkt T5 (nach 12 Monaten Therapie).

3.2.5.2.7 Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie)

6 Monate nach Therapieende (Zeitpunkt T6) erreichten 22 der insgesamt 50 erfassten Patienten ($22/50 = 44\%$) normale Serumaktivitäten bezüglich der GOT-Aktivität. Demgegenüber zeigten 28 Patienten ($28/50 = 56\%$) zu diesem Zeitpunkt erhöhte GOT-Werte. Dies bedeutete einen Abfall der Normwertrate seit Beendigung der Therapie zum Zeitpunkt T5 von damals 60% auf 44% im Gesamtkollektiv. Von 5 Patienten konnten zu diesem Kontrollzeitpunkt keine Daten erhoben werden.

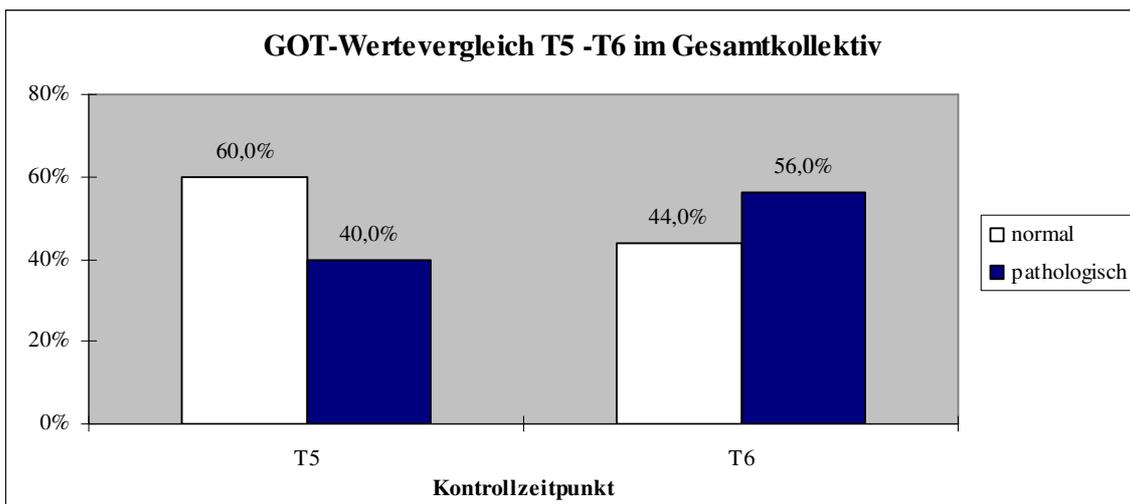


Abbildung 40: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T5 (nach 12 Monaten Therapie) und T6 (6 Monaten nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv (T5 $n=55$ und T6 $n=50$).

Für die Untersuchung der Statusveränderung seit Therapieende zum Zeitpunkt T5 im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T6 konnten von 50 Patienten Daten miteinander verglichen werden. 12 Patienten (12/50 = 24%) mussten seit Beendigung der Therapie einen Rückfall in den pathologisch erhöhten Wertebereich erleiden. 3 der 50 Patienten (3/50 = 6%) verbesserten ihren Status hin zum Normwertbereich. Insgesamt entsprach dies einer signifikanten Statusveränderung in Richtung des pathologischen Wertebereichs von T5 zu T6 nach Beendigung der medikamentösen Therapie (McNemars Test, $p = 0,020$)

Die mittlere Enzymaktivität der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase stieg im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T5 von 20,22 U/l auf 30,36 U/l bei einer Standardabweichung von $\pm 25,84$ U/l. Der kleinste Wert lag im Patientenkollektiv bei 8 U/l, der maximale Wert wurde mit 120 U/l bestimmt. Im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T5 kam es zu einer signifikanten Erhöhung der GOT-Werte (Wilcoxon, $p = 0,011$). Nach dieser neuerliche Erhöhung war jetzt die Abnahme der GOT-Werte seit Therapiebeginn (T0) im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T6 nicht mehr signifikant.

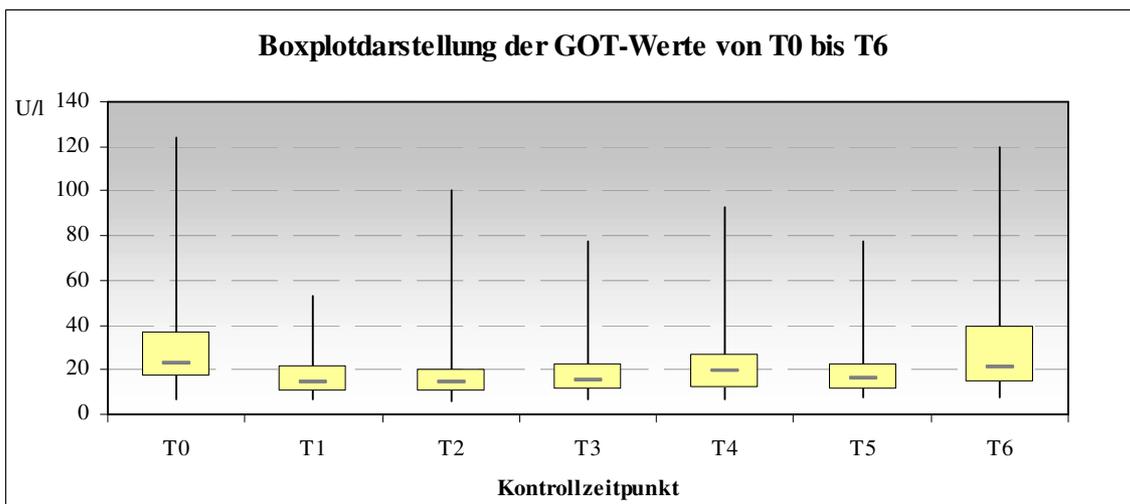


Abbildung 41: Boxplotdarstellung der GOT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv.

Normwertraten und mittlere GOT-Aktivität in den einzelnen Patientengruppen:

In der Gruppe 1 zeigten von den 22 erfassten Patienten 11 Patienten (11/22 = 50%) sechs Monate nach Therapieende normale Transaminasenwerte bezüglich der GOT auf. Dies bedeutete einen Abfall der Normwertrate in diesem Kollektiv bezüglich der GOT-Aktivität im Vergleich zum Zeitpunkt T5 von 58,3% auf 50% nach Beendigung der Therapie. Der GOT-Mittelwert stieg von 18,54 U/l (T5) auf 30,82 U/l und lag damit geringfügig unter dem Ausgangswert von 31,42 U/l (T0).

Insgesamt konnten von 11 Relapse-Patienten zum Zeitpunkt T6 Daten zur Auswertung erhoben werden. Davon erreichten 6 Patienten ($6/11 = 54,5\%$) normale Serumaktivitäten der GOT. Somit nahm die Normwertrate im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T5 von $83,3\%$ auf $54,5\%$ deutlich ab. Die mittlere GOT-Aktivität stieg in dieser Gruppe von $15,17$ U/l (T5) auf $23,27$ U/l, lag jedoch noch unter dem Ausgangswert (T0) von $28,67$ U/l. Von einem Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

In der Gruppe der Non-Responder konnten zu diesem Zeitpunkt 17 Patientenwerte erfasst werden. 5 Patienten ($5/17 = 29,4\%$) zeigten zum Zeitpunkt T6 normale GOT-Werte. Die Normwertrate sank somit unter den Wert von Zeitpunkt T5 von $47,4\%$ auf jetzt $29,4\%$ und lag damit deutlich unter der des Gesamtkollektivs. Der GOT-Mittelwert stieg in dieser Gruppe von $25,53$ U/l (T5) auf $34,35$ U/l und lag damit als einziger Wert aller drei Gruppen über seinem Ausgangswert (T0) von $32,26$ U/l. Von 2 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

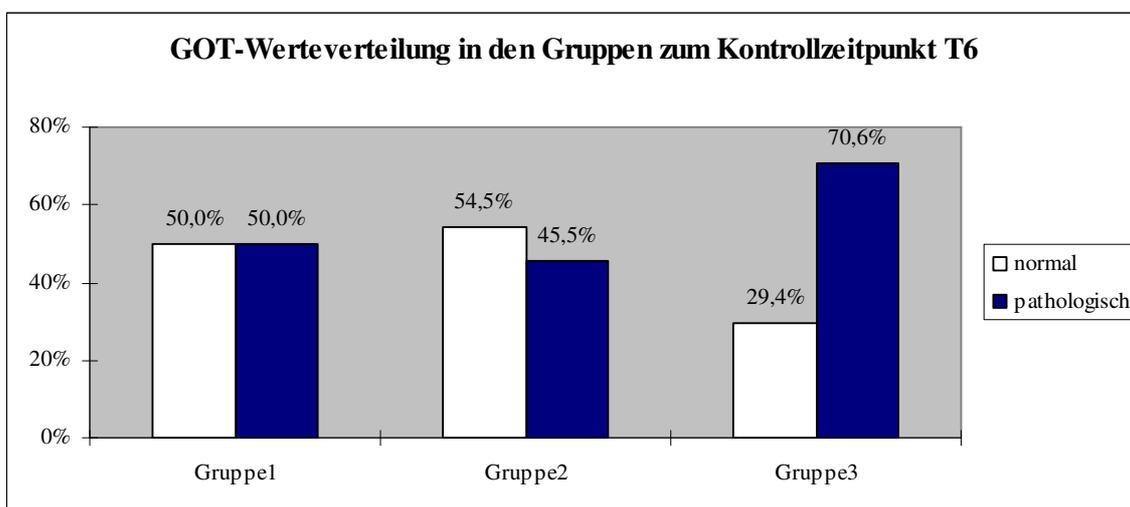


Abbildung 42: Normale und pathologische GOT-Aktivität in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=22$), 2 (Relapser $n=11$) und 3 (Non-Responder $n=17$) zum Kontrollzeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).

3.2.5.2.8 Zusammenfassende Beschreibung des Verlaufs der Serumaktivität der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase von T0-T6.

Zum Zeitpunkt T1 nach 6 Wochen Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin konnte man einen signifikanten Abfall (Wilcoxon, $p = 0,000$) der Transaminase im Blut der Patienten erkennen. Im weiteren Therapieverlauf blieben nach 3-monatiger Therapie (Zeitpunkt T2) die Werte im Gesamtkollektiv im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T1 fast unverändert und waren weiterhin signifikant erniedrigt (Wilcoxon, $p = 0,000$) im Vergleich zum Ausgangswert T0. Auch zum Zeitpunkt T3 veränderte sich das Mittel aller GOT-Werte nur geringfügig im Vergleich zu

Zeitpunkt T2, indem es leicht anstieg. Im Vergleich zum Zeitpunkt T0 blieben die Werte signifikant erniedrigt (Wilcoxon, $p = 0,000$).

Nach Beendigung der Amantadingabe und vor allem nach Dosisreduktion des Interferon α 2a von 6 Mio. IE auf 3 Mio. IE zum Zeitpunkt T3 stiegen die GOT-Werte im Mittel bis zum Zeitpunkt T4 signifikant an (Wilcoxon, $p = 0,027$) und waren auch im Vergleich zum Ausgangswert T0 nicht mehr signifikant erniedrigt. Im weiteren Verlauf bis zum Zeitpunkt T 5 kam es wieder zu einem Abfall der GOT-Werte im Gesamtkollektiv und somit war der Abfall der GOT-Werte im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 wieder signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$). Sechs Monate nach Therapieende kam es erneut zu einem signifikanten Anstieg (Wilcoxon, $p = 0,011$) der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase im Mittel des Gesamtkollektivs. Dieser Anstieg nach Beendigung der Therapie war so stark, dass der Abfall im Vergleich zum Ausgangswert T0 nicht mehr signifikant war.

Tabelle 10: Verlauf der GOT-Aktivität unter Therapie anhand der Basisstatistik:

	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Fallzahl	55	53	53	55	50	55	50
Mittelwert	31,11 U/l	17,30 U/l	19,38 U/l	20,58 U/l	24,16 U/l	20,22 U/l	30,36 U/l
s	22,90 U/l	10,03 U/l	17,38 U/l	15,98 U/l	18,67 U/l	14,42 /l	25,84U/l
Minimum	7 U/l	7 U/l	6 U/l	7 U/l	7 U/l	8 U/l	8 U/l
1.Quartil	17 U/l	10 U/l	10 U/l	11 U/l	12 U/l	11 U/l	14 U/l
Median	23 U/l	14 U/l	14 U/l	15 U/l	19 U/l	16 U/l	21 U/l
2.Quartil	37 U/l	22,25U/l	20,25 U/l	22,75 U/l	27 U/l	23 U/l	40 U/l
Maximum	124 U/l	53 U/l	100 U/l	78 U/l	93 U/l	78 U/l	120 U/l

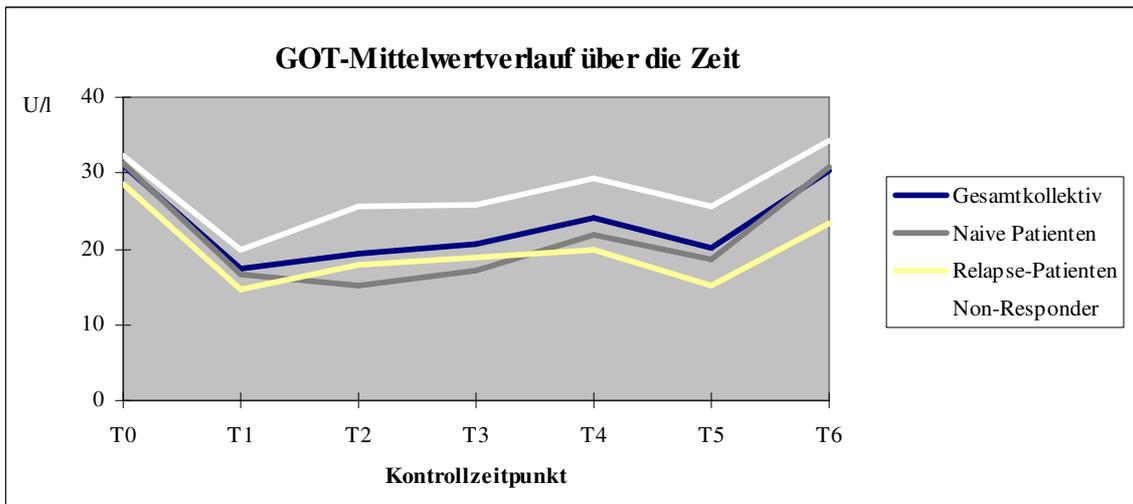


Abbildung 43: Mittelwertverlauf der GOT-Aktivität zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv und in den Patientengruppen.

Betrachtet man die einzelnen Gruppen, so fällt auf, dass in der Gruppe 3 der Non-Responder der Abfall der GOT-Aktivität im Mittel deutlich geringer ausfällt als in den Gruppen 1 und 2. In der Gruppe 3 der Non-Responder kam es außerdem im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen nach Beendigung der Therapie zu einem Anstieg der mittleren GOT-Aktivität über den Mittelwert der Ausgangsaktivität (T0) hinaus. Auch die Ansprechraten blieben in der Gruppe 3 deutlich unter den Ansprechraten der Gruppen 1 und 2.

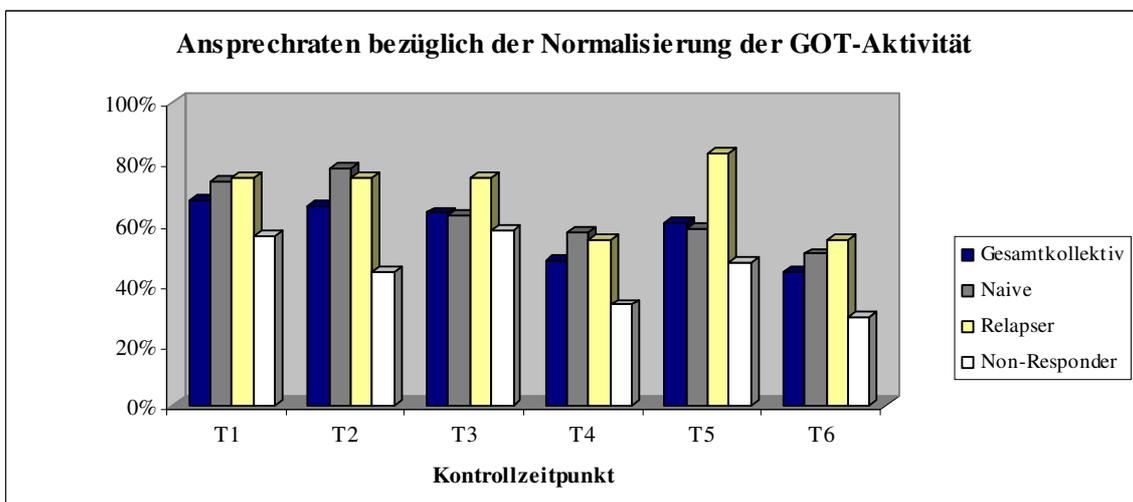


Abbildung 44: Ansprechraten in Prozent bezüglich der Normalisierung der GOT-Aktivität im Gesamtkollektiv und in den Gruppen 1=Naive, 2=Relapser und 3=Non-Responder.

3.2.6 Serokonversion bezüglich der HCV-RNA im Verlauf der Therapie

3.2.6.1 Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung)

Zu Beginn der Therapie konnte bei allen 55 erfassten Patienten HCV-RNA im Blut mittels Polymerase-Kettenreaktion festgestellt und diagnostiziert werden.

3.2.6.2 Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn)

Nach sechsmonatiger Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin konnte noch bei 42 der insgesamt 55 ($42/55 = 76,4\%$) erfassten Patienten HCV-RNA im Blut nachgewiesen werden. Hingegen zeigten 13 Patienten ($13/55 = 23,6\%$) eine Serokonversion und damit ein initiales Ansprechen auf die Kombinationstherapie. Die Virus-RNA konnte hier mittels Polymerase-Kettenreaktion nicht mehr nachgewiesen werden. Dies entspricht einer primären Ansprechrates von 23,6% bei einem errechneten 95%-Konfidenzintervall von 13,2% - 37,0% nach 6 Monaten Kombinationstherapie.

Betrachtet man die Statusveränderungen im Patientenkollektiv, so konnten 13 Patienten (23,6%) ihren Status verändern und eine Serokonversion in bezug auf die HCV-RNA erreichen. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Statusveränderung seit Beginn der Therapie (Vorzeichentest n. Dixon, $p = 0,001$).

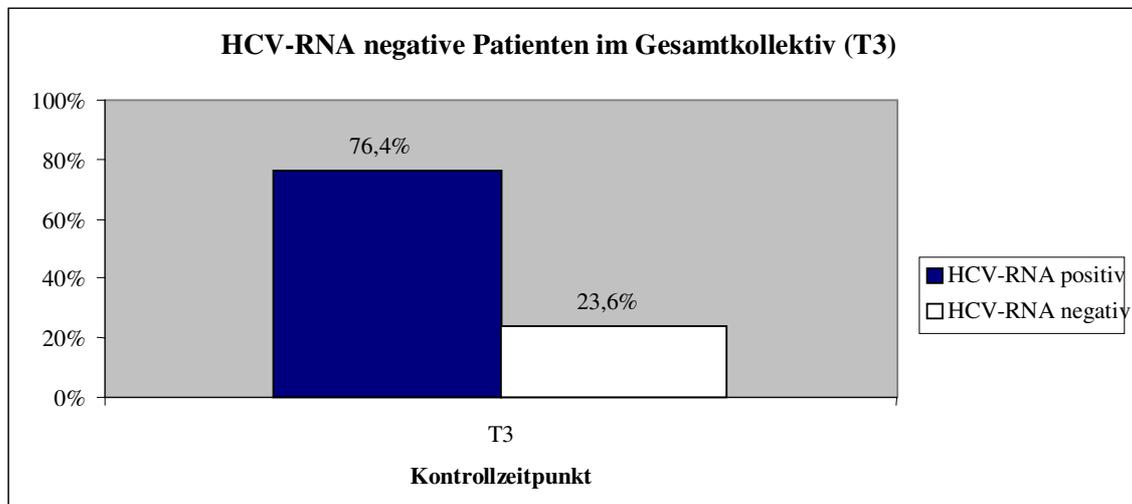


Abbildung 45: HCV-RNA negative Patienten in Prozent zum Kontrollzeitpunkt T3 (nach 6 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv ($n=55$).

Ansprechrates in den einzelnen Patientengruppen:

In der Gruppe 1 der naiven Patienten konnte bei 7 von insgesamt 24 erfassten Patienten ($7/24 = 29,2\%$) kein Nachweis einer HCV-RNA erbracht werden. Hingegen konnte bei den restlichen 17 Patienten ($17/24 = 70,8\%$) zum Zeitpunkt T3 weiterhin HCV-RNA im Blut mittels Polymerase-Kettenreaktion nachgewiesen werden. Somit bestand in dieser Gruppe eine Ansprechrates bezüglich

der Serokonversion der Virus-RNA von 29,2% und diese lag damit über der Ansprechrate des Gesamtkollektivs von 23,64%.

In der Gruppe der 12 Relapse-Patienten war zum Zeitpunkt T3 bei 4 Patienten ($4/12 = 33,3\%$) keine Virus-RNA im Blut diagnostiziert worden. Demgegenüber konnte bei den restlichen 8 Patienten ($8/12 = 66,7\%$) weiterhin HCV-RNA im Blut gefunden werden. In diesem Kollektiv konnte folglich eine Ansprechrate von 33,3% zum Zeitpunkt T3 erreicht werden und diese lag damit ebenfalls über der Ansprechrate des Gesamtkollektivs.

In der Gruppe der insgesamt 19 Non-Responder konnte bei 2 Patienten ($2/19 = 10,5\%$) ein Verschwinden der HCV-RNA aus dem Blut diagnostiziert werden. Bei den restlichen 17 Patienten ($17/19 = 89,5\%$) konnte zum Zeitpunkt T3 weiterhin Virus-RNA im Blut nachgewiesen werden. Die Ansprechrate in diesem Kollektiv war also mit 10,5% gegenüber der des Gesamtkollektivs von 23,6% deutlich vermindert.

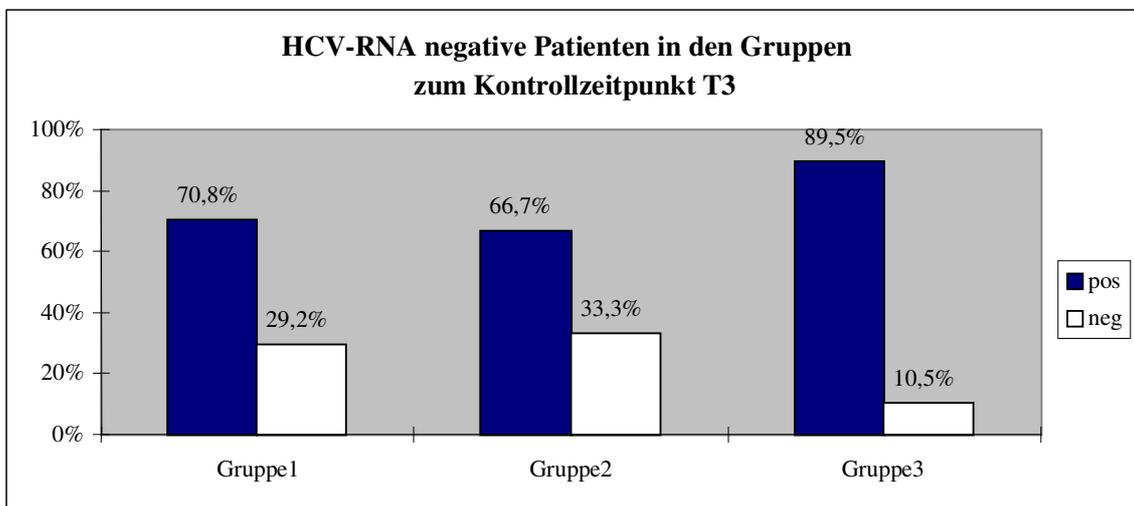


Abbildung 46: HCV-RNA negative Patienten in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=24$), 2 (Relapser $n=12$) und 3 (Non-Responder $n=19$) zum Kontrollzeitpunkt T3 (nach 6 Monaten Therapie).

3.2.6.3 Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn)

Nach zwölf Monaten Therapie konnte bei 41 Patienten der insgesamt 55 erfassten Patienten ($41/55 = 74,5\%$) HCV-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion im Blut nachgewiesen werden. Dem gegenüber konnte bei 14 Patienten ($14/55 = 25,5\%$) keine HCV-RNA mehr im Blut diagnostiziert werden. Somit stieg die Ansprechrate bezüglich der Serokonversion der HCV-RNA leicht von 23,6% (T3) auf 25,5% bei einem errechneten 95%-Konfidenzintervall von 39,0% - 14,7%.

Seit dem letzten Messergebnis zum Kontrollzeitpunkt T3 erlitten 2 Patienten einen Rückfall bezüglich des RNA-Nachweises, bei 3 Patienten kam es zum Verschwinden der HCV-RNA seit dem Kontrollzeitpunkt T3. Dies entsprach keiner statistisch signifikanten Statusveränderung

zwischen T3 und T5. Die Statusveränderung im Vergleich zum Ausgangsstatus zum Zeitpunkt T0 blieb weiterhin signifikant (Vorzeichentest nach Dixon, $p = 0,000$).

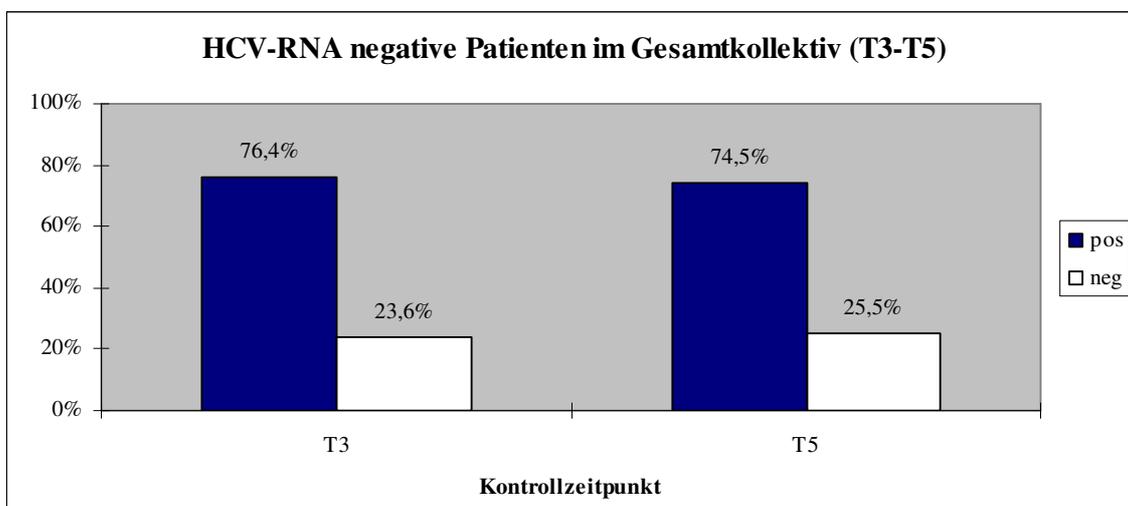


Abbildung 47: HCV-RNA negative Patienten in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T3 (nach 6 Monaten Therapie) und T5 (nach 12 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv ($n=55$).

Ansprechraten in den einzelnen Patientengruppen:

In der Gruppe 1 der 24 naiven Patienten wurde zum Kontrollzeitpunkt T5 bei 8 Patienten ($8/24 = 33,4\%$) keine Virus-RNA im Blut nachgewiesen. Hingegen konnte bei den restlichen 16 Patienten ($16/24 = 66,6\%$) zum Zeitpunkt T5 weiterhin HCV-RNA im Blut mittels Polymerase-Kettenreaktion diagnostiziert werden. Somit stieg die Ansprechrate bezüglich der Serokonversion der Virus-RNA in dieser Gruppe von $29,2\%$ (T3) auf $33,4\%$.

In der Gruppe der 12 Relapse-Patienten war zum Zeitpunkt T5 bei 4 Patienten ($4/12 = 33,3\%$) keine Virus-RNA im Blut nachgewiesen worden. Demgegenüber konnte bei den restlichen 8 Patienten ($8/12 = 66,7\%$) weiterhin HCV-RNA im Blut gefunden werden. Die Ansprechrate von $33,3\%$ blieb in diesem Kollektiv gegenüber der von Zeitpunkt T3 unverändert.

In der Gruppe der insgesamt 19 Non-Responder konnte bei 2 Patienten ($2/19 = 10,5\%$) ein Verschwinden der HCV-RNA aus dem Blut diagnostiziert werden. Bei den restlichen 17 Patienten ($17/19 = 89,5\%$) konnte zum Zeitpunkt T5 weiterhin Virus-RNA im Blut nachgewiesen werden. Die Ansprechrate von $10,5\%$ in diesem Kollektiv veränderte sich im Vergleich zu Zeitpunkt T3 nicht und war gegenüber der des Gesamtkollektivs von $25,5\%$ weiterhin deutlich vermindert.

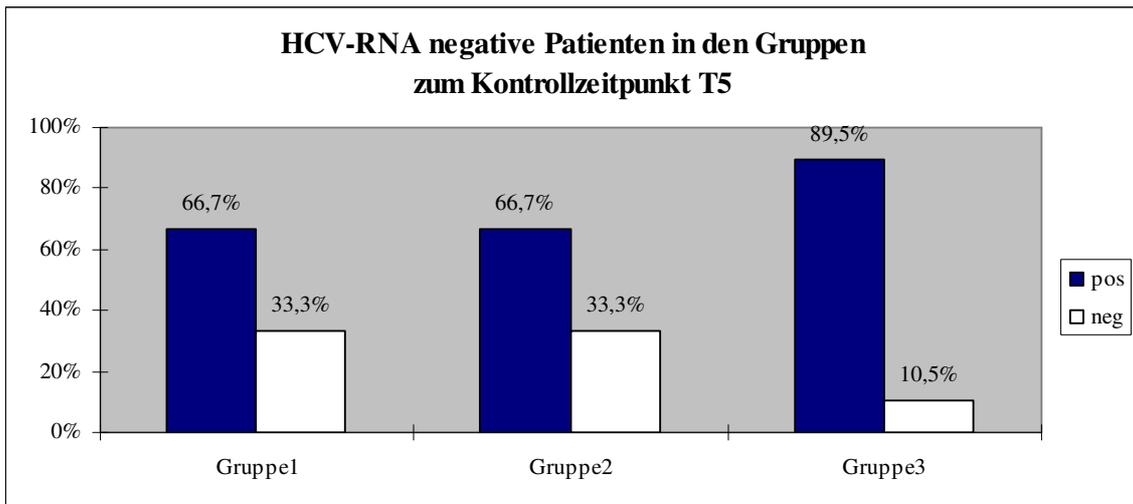


Abbildung 48: HCV-RNA negative Patienten in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=24$), 2 (Relapser $n=12$) und 3 (Non-Responder $n=19$) zum Kontrollzeitpunkt T5 (nach 12 Monaten Therapie).

3.2.6.4 Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie)

Sechs Monate nach Beendigung der Therapie konnte bei 50 Patienten eine HCV-RNA Diagnostik durchgeführt werden. Von 5 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden. Bei 42 Patienten ($42/50 = 84\%$) wurde HCV-RNA im Blut nachgewiesen. Bei 8 Patienten ($8/50 = 16\%$) erfolgte kein Virus-RNA-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion. Somit sank die Ansprechrate in bezug auf den HCV-RNA-Nachweis von 25,5% zum Zeitpunkt T5 auf 16% bei einem errechneten 95%-Konfidenzintervall von 7,2% - 29,1%.

6 Patienten mussten bezüglich der HCV-RNA einen Rückfall erleiden. Dies entsprach einer signifikanten Statusveränderung (Vorzeichentest nach Dixon, $p = 0,041$) seit Beendigung der Therapie zwischen den Kontrollzeitpunkten T5 und T6. Im Vergleich zum Ausgangsstadium zum Zeitpunkt T0 konnte aber weiterhin eine statistisch signifikante Statusveränderung (Vorzeichentest nach Dixon, $p = 0,013$) festgestellt werden.

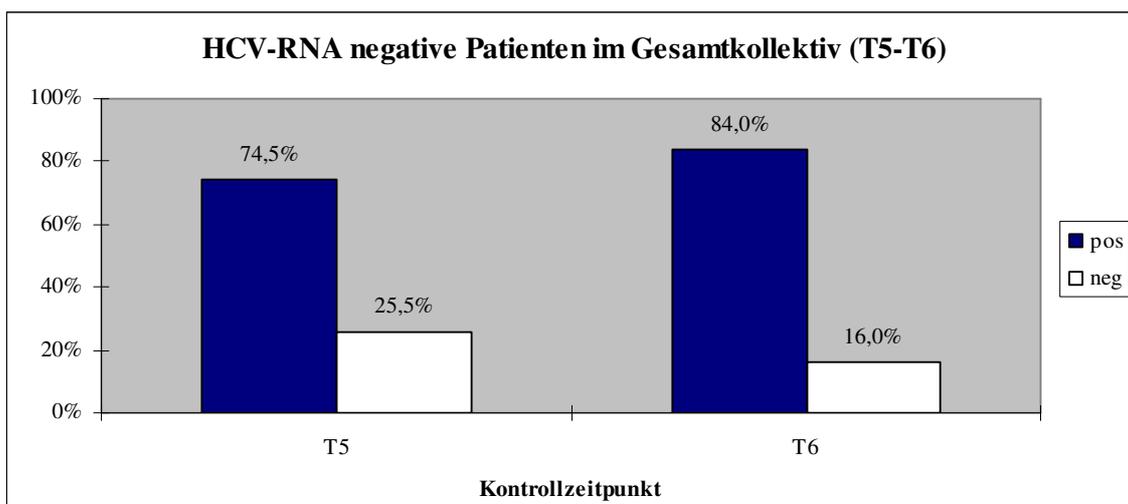


Abbildung 49: HCV-RNA negative Patienten in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T5 (nach 12 Monaten Therapie) und T6 (6 Monaten nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv (T5 n=55 und T6 n= 50).

Ansprechraten in den einzelnen Patientengruppen:

In der Gruppe 1 der naiven Patienten konnten zum Zeitpunkt T6 von 22 Patienten bezüglich der HCV-RNA Daten erhoben werden. Bei 5 Patienten ($5/22 = 22,7\%$) konnte kein Nachweis von Virus-RNA diagnostiziert werden. Hingegen konnte bei den restlichen 17 Patienten ($17/22 = 77,3\%$) zum Zeitpunkt T6 weiterhin HCV-RNA im Blut mittels Polymerase-Kettenreaktion nachgewiesen werden. Somit stieg die Ansprechrate in dieser Gruppe deutlich von 33,3% (T5) auf 22,7%, lag aber immer noch über der Ansprechrate des Gesamtkollektivs von 16%. Von 2 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

In der Gruppe der Relapse-Patienten konnte zum Zeitpunkt T6 bei 11 Patienten eine HCV-RNA-Diagnostik mittels Polymerase-Kettenreaktion durchgeführt werden. Bei 3 Patienten ($3/11 = 27,3\%$) konnte keine Virus-RNA diagnostiziert werden. Demgegenüber konnte bei den restlichen 7 Patienten ($8/11 = 72,7\%$) weiterhin HCV-RNA im Blut nachgewiesen werden. Die Ansprechrate in diesem Kollektiv im Vergleich zum Zeitpunkt T5 sank also geringfügig von 33,3% auf 27,3% zum Zeitpunkt T6 und lag deutlich über der Ansprechrate des Gesamtkollektivs von 16%. Von einem Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

In der Gruppe der Non-Responder konnten von insgesamt 17 Patienten Daten bezüglich der HCV-RNA erhoben werden. Von 2 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten in die Auswertung mit einfließen. Diese beiden Patienten waren noch zum Zeitpunkt T5 HCV-RNA negativ gewesen. Somit konnte sechs Monate nach Beendigung der Therapie zum Kontrollzeitpunkt T6 bei allen 17 ausgewerteten Patienten HCV-RNA im Blut mittels Polymerase-Kettenreaktion nachgewiesen werden, und damit unterschied sich dieses Kollektiv in bezug auf die Serokonversionsraten deutlich gegenüber den Gruppen 1 und 2. Auch wenn man annimmt, dass die

zwei Patienten, bei denen keine Daten erhoben werden konnten, weiterhin eine Serokonversion aufgezeigt hätten, läge die Ansprechrate von dann 10,5% weiterhin deutlich unter den Ansprechraten der beiden anderen Gruppen.

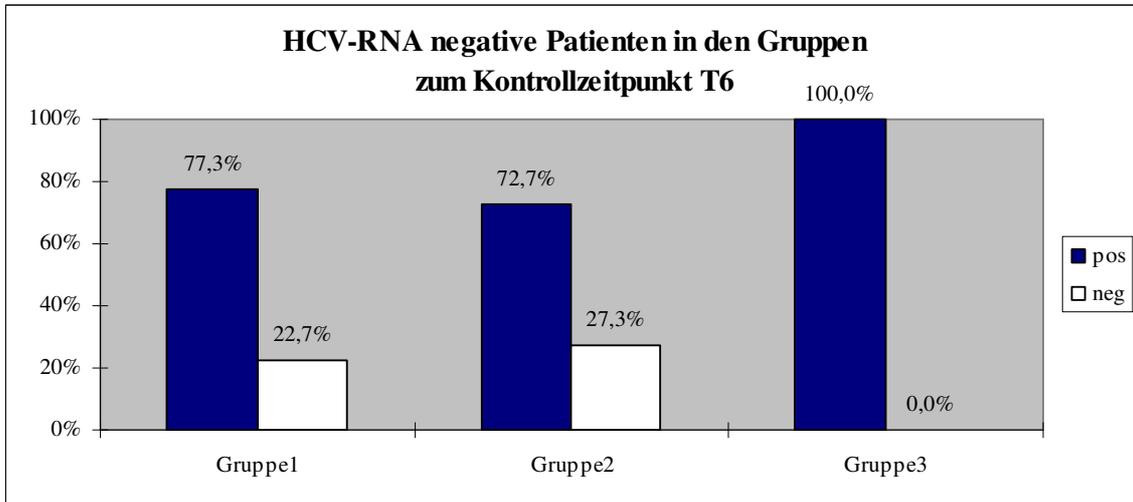


Abbildung 50: HCV-RNA negative Patienten in Prozent in den Gruppen 1 (Naive n=22), 2 (Relapser n=11) und 3 (Non-Responder n=17) zum Kontrollzeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie)

Darstellung der Ansprechraten bezüglich der HCV-RNA Serokonversion von T0-T6 im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Patientengruppen:

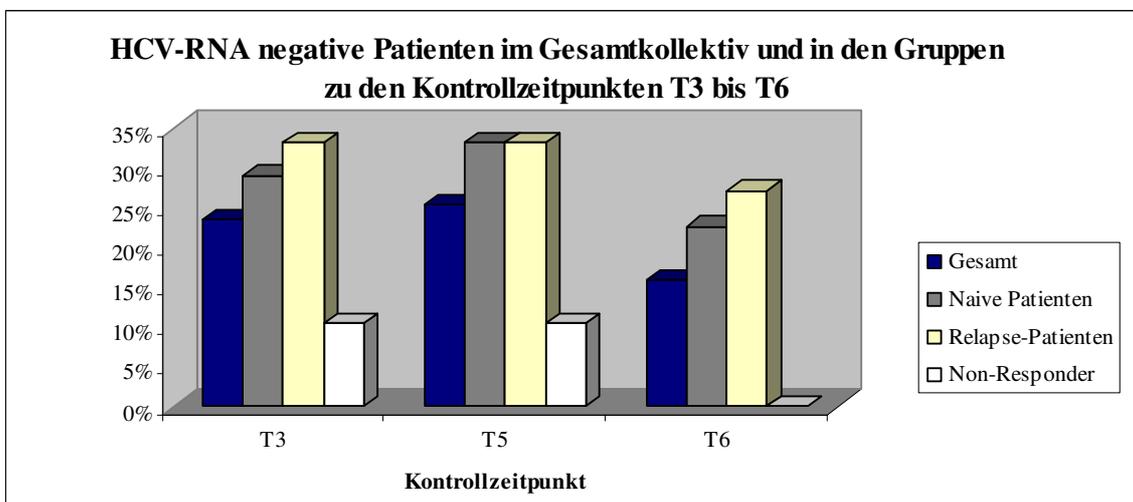


Abbildung 51: HCV-RNA negative Patienten in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T3 (nach 6 Monaten Therapie), T5 (nach 12 Monaten Therapie) und T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv und in den Gruppen 1=Naive, 2=Relapser und 3=Non-Responder

3.2.7 Erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie

In diesem Therapieoptimierungsversuch wurde ein Ansprechen auf die Therapie anhand des Therapieprotokolls mit einer Serokonversion der Patienten bezüglich der HCV-RNA und einer

Normalisierung der Transaminasen GPT und GOT definiert. Dabei wurde die Ansprechrates nach 6 Monaten Therapie mit initialer Response, die Ansprechrates nach 12 Monaten Therapie mit Response und diejenige zum Zeitpunkt T6, sechs Monate nach Beendigung der Therapie mit dauerhafter oder Sustained Response bezeichnet. Somit konnte aus den vorhergehenden Ergebnissen folgende definierte Ansprechrates unter Therapieverlauf festgestellt werden.

3.2.7.1 Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung)

Unmittelbar vor Beginn der Studie erfüllte keiner der insgesamt 55 Patienten die Kriterien, der oben definierten Response.

3.2.7.2 Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn)

Nach 6 Monaten Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin erfüllten 13 der insgesamt 55 erfassten Patienten ($13/55 = 23,6\%$) die Kriterien, die als ein Ansprechen auf die Therapie definiert worden waren. Diese 13 Patienten zeigten, sowohl eine Serokonversion, also ein Verschwinden der HCV-RNA aus dem Serum, als auch eine Normalisierung der Transaminasen GPT und GOT. Damit lag die initiale Response nach 6 Monaten Therapie bei 23,6% bei einem errechneten 95%-Konfidenzintervall von 13,2% - 37,0%. 42 Patienten ($42/55 = 76,4\%$) konnten die Responsekriterien allerdings nicht erfüllen und gehörten zu den sogenannten Non-Respondern auf die Therapie.

Zwischen den Zeitpunkten T0 und T3 kam es zu einer statistisch signifikanten Statusverbesserung im Sinne eines initialen Ansprechens (Vorzeichentest nach Dixon, $p = 0,001$).

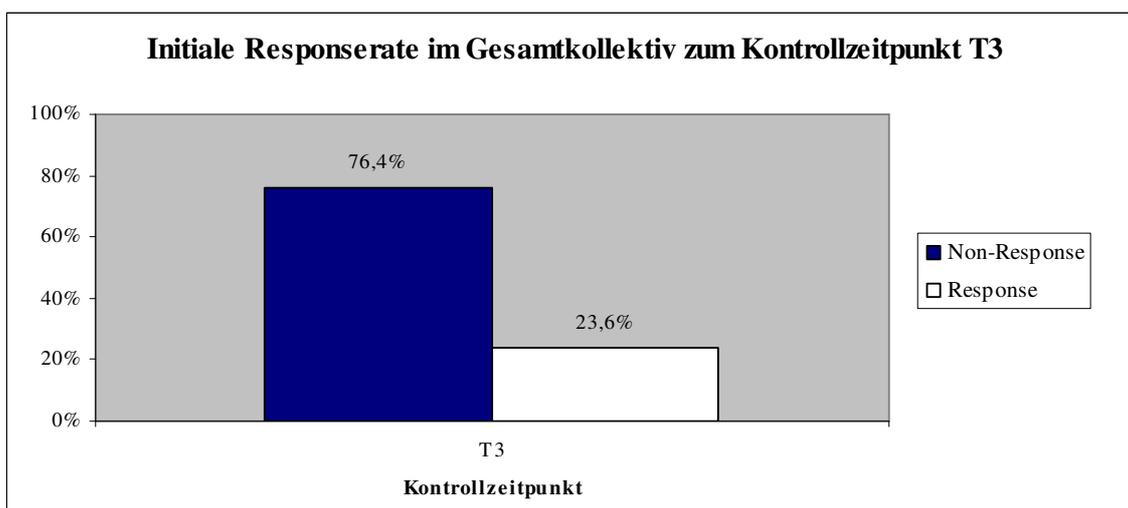


Abbildung 52: Erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie in Prozent zum Kontrollzeitpunkt T3 (nach 6 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv ($n=55$).

Responseraten in den einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt T3:

In der Gruppe 1 der naiven Patienten erfüllten zum Zeitpunkt T3 sechs Monate nach Therapiebeginn 7 von insgesamt 24 Patienten ($7/24 = 29,2\%$) die Kriterien einer Response.

Im zweiten Kollektiv der Relapse-Patienten erreichten 4 von insgesamt 12 Patienten ($4/12 = 33,3\%$) die Kriterien einer Response zum Zeitpunkt T3.

In der letzten Patientengruppe der vormaligen Non-Responder erlangten nur 2 von insgesamt 19 Patienten ($2/19 = 10,5\%$) den Status der Response zu diesem Zeitpunkt. Diese Gruppe sprach somit auf die Therapie deutlich schlechter an als die beiden anderen Gruppen.

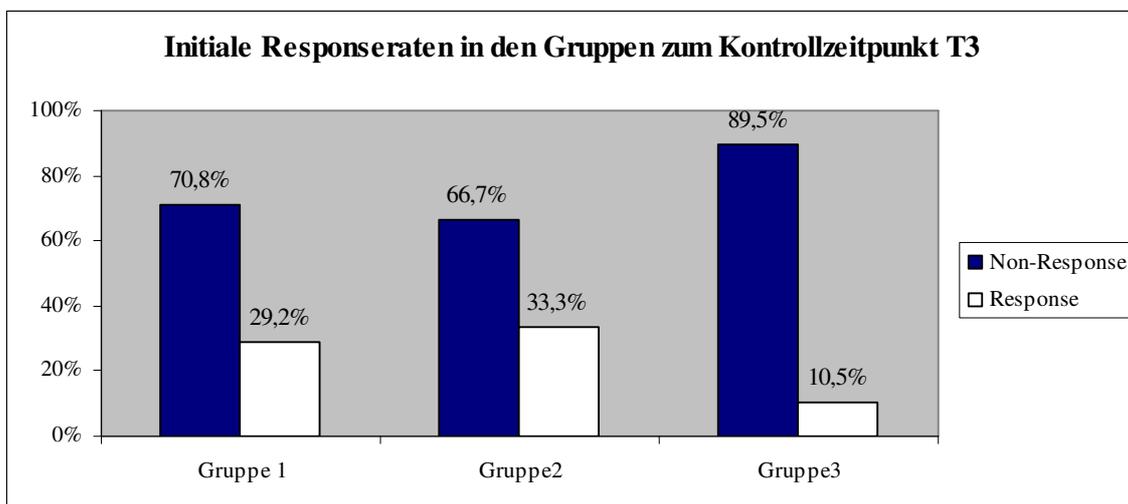


Abbildung 53: Erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=24$), 2 (Relapser $=12$) und 3 (Non-Responder $n=19$) zum Kontrollzeitpunkt T3 (nach 6 Monaten Therapie).

3.2.7.3 Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn)

Nach 12 Monaten Therapie zeigten 14 der insgesamt 55 Patienten ($14/55 = 25,5\%$) sowohl ein Verschwinden der HCV-RNA aus dem Blut als auch eine Normalisierung der Transaminasen GPT und GOT. Demgegenüber konnten 41 Patienten ($41/55 = 74,5\%$) die Kriterien einer Response nicht erfüllen. Damit stieg die Rate der Patienten, die auf die Therapie ansprachen, leicht von 23,6% (T3) auf 25,4% bei einem errechneten 95%-Konfidenzintervall von 14,7% - 39%.

Zwischen Zeitpunkt T3 und Zeitpunkt T5 bestand unter Verwendung des Vorzeichentests nach Dixon keine Signifikanz. Die Statusveränderung im Vergleich zum Ausgangsstadium blieb weiterhin signifikant (Vorzeichentest nach Dixon, $p = 0,000$).

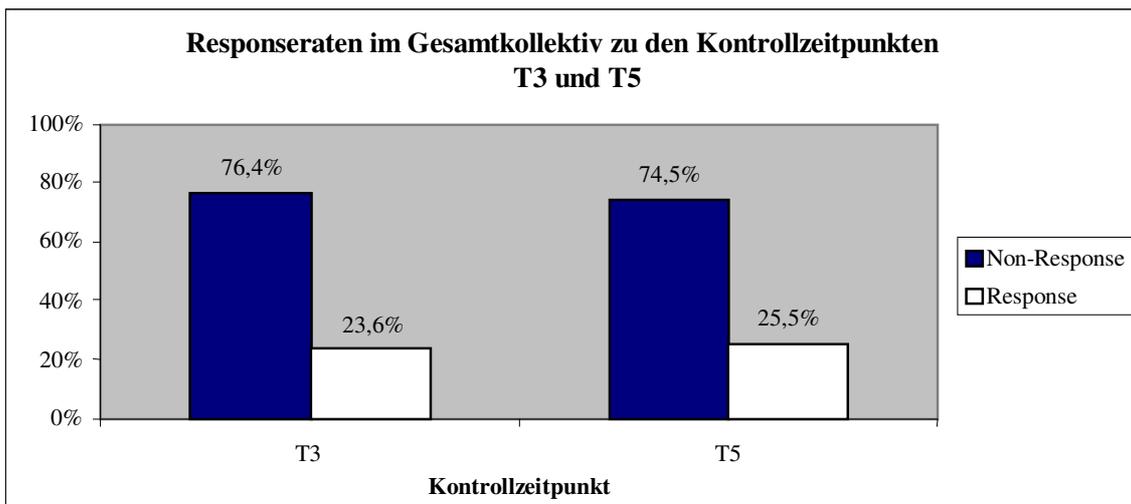


Abbildung 54: Erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie zu den Kontrollzeitpunkten T3 (nach 6 Monaten Therapie) und T5 (nach 12 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv (n=55).

Responseraten in den einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt T5:

In der Gruppe 1, der naiven Patienten erfüllten zum Zeitpunkt T5 bei Beendigung der Therapie 8 der insgesamt 24 erfassten Patienten ($8/24 = 33,3\%$) die Kriterien einer Response. Somit verbesserte sich die Ansprechrate in dieser Gruppe von 29,2% (T3) auf 33,3%.

Im zweiten Kollektiv der Relapse Patienten erreichten 4 von insgesamt 12 erfassten Patienten ($4/12 = 33,3\%$) die Kriterien einer Response zum Zeitpunkt T5. Die Ansprechrate blieb damit unverändert im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T3.

In der letzten Patientengruppe der vormaligen Non Responder erlangten 2 von 19 erfassten Patienten ($2/19 = 10,5\%$) den Status der Response zu diesem Zeitpunkt. Auch in dieser Gruppe blieb die Ansprechrate im Vergleich zum letzten Kontrollzeitpunkt T3 somit unverändert und lag mit 10,5% weiterhin deutlich unter den Ansprechraten der Gruppen 1 und 2.

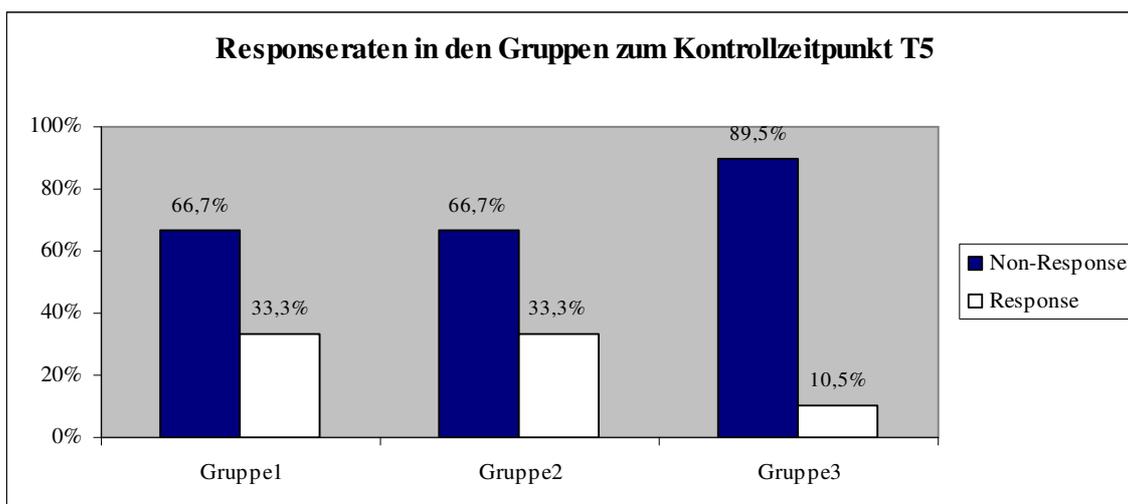


Abbildung 55: Erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=24$), 2 (Relapser $n=12$) und 3 (Non-Responder $n=19$) zum Kontrollzeitpunkt T5 (nach 12 Monaten Therapie).

3.2.7.4 Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie)

Sechs Monate nach Beendigung der Therapie konnten von 50 Patienten Daten für die Berechnung der dauerhaften Ansprechrates (Sustained Response) erhoben werden. Von 5 Patienten konnten zu diesem Kontrollzeitpunkt keine Daten in die Auswertung mit einfließen. Zum Kontrollzeitpunkt T6 erfüllten 8 der insgesamt 50 erfassten Patienten ($8/50 = 16\%$) die Responsekriterien und zeigten somit eine Sustained Response auf die Therapie. Hingegen konnten die restlichen 42 Patienten ($42/50 = 84\%$) die Kriterien einer Response nicht erfüllen. Somit kam es seit Beendigung der Therapie zu einem deutlichen Rückgang der Ansprechrates von $25,5\%$ (T5) auf 16% im Gesamtkollektiv bei einem errechneten Konfidenzintervall von $7,2\% -29,1\%$.

Im Vergleich zum Zeitpunkt T5 bei Beendigung der Therapie hatten alle 8 Patienten schon zuvor die Kriterien einer Response erfüllt. Diese 8 Patienten ($8/50 = 16\%$) können als langfristige Responder auf die Therapie betrachtet werden. Hingegen erlitten 6 Patienten ($6/50 = 12\%$) einen Rückfall seit dem Kontrollzeitpunkt T5 und müssen als sogenannte Relapse-Patienten des Therapieoptimierungsversuchs betrachtet werden. Die restlichen 36 Patienten ($36/50 = 72\%$) müssen als Non-Responder auf die Therapieform angesehen werden.

Es kam zu einer statistisch signifikanten Statusveränderung (Vorzeichentest nach Dixon, $p = 0,041$) zwischen den Kontrollzeitpunkten T5 und T6 nach Beendigung der Therapie. Dennoch blieb die Statusverbesserung im Vergleich zum Ausgangsstadium T0, an dem kein Patient die Kriterien einer Response erfüllte, weiterhin statistisch signifikant (Vorzeichentest n. Dixon, $p = 0,013$).

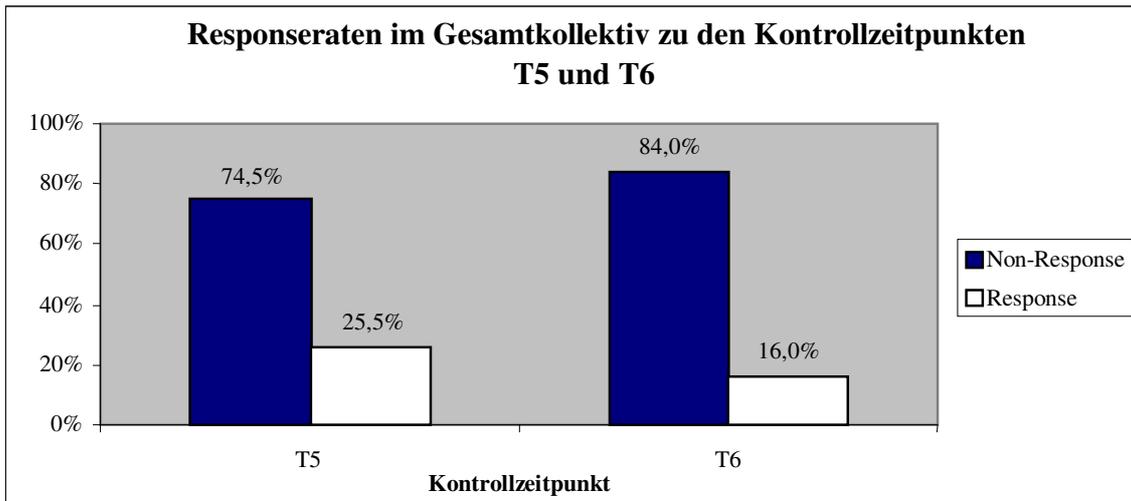


Abbildung 56: Erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T5 (nach 12 Monaten Therapie) und T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv (T5 n=55 und T6 n=50).

Responseraten in den einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt T6:

In der Gruppe 1 der naiven Patienten erfüllten zum Zeitpunkt T6 noch 5 der insgesamt 22 erfassten Patienten ($5/22 = 22,7\%$) die Kriterien einer Response auf die Therapie. Damit sank die Ansprechrate in dieser Gruppe von 33,3% (T5) auf 22,7%. Von 2 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Im zweiten Kollektiv der Relapse Patienten konnten 3 von insgesamt 11 erfassten Patienten ($3/11 = 27,3\%$) die Kriterien einer Response zum Zeitpunkt T6 erfüllen, so dass die Ansprechrate in dieser Gruppe von 33,3% (T5) auf 27,3% sank. Von einem Patienten konnten zum Kontrollzeitpunkt T6 keine Daten erhoben werden.

In der Gruppe 3 der Non-Responder konnten von 17 der insgesamt 19 Patienten Daten erhoben werden. Von 2 Patienten konnten keine Werte in die Berechnung mit einfließen. Diese zwei Patienten hatten noch zum Kontrollzeitpunkt T5 eine Response gezeigt. Von den zum Zeitpunkt T6 erfassten Patienten der Gruppe 3 konnte keiner die Kriterien einer Sustained Response erfüllen. Selbst wenn man davon ausgeht, dass jene zwei Patienten mit Responseverhalten zum Zeitpunkt T5 auch bei Kontrollzeitpunkt T6 eine Response gezeigt hätten, läge die Ansprechrate dieses Kollektivs von dann 10,5% immer noch weit unter den Ansprechraten der Gruppen 1 und 2.

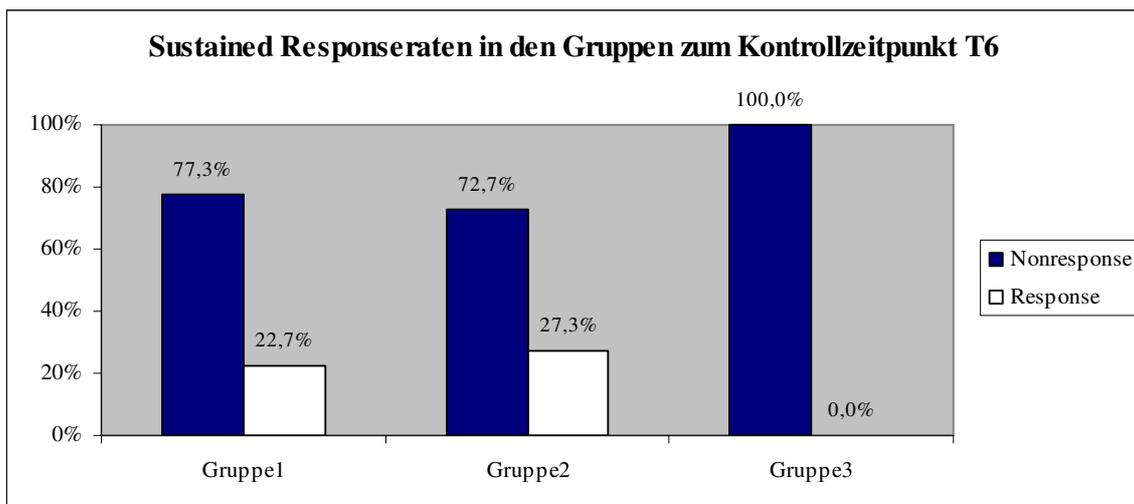


Abbildung 57: Dauerhaftes erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie in Prozent in den Gruppen 1 (Naive $n=22$), 2 (Relapser $n=11$) und 3 (Non-Responder $n=17$) zum Kontrollzeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie).

3.2.7.5 Zusammenfassende Beschreibung der Ansprechraten unter Therapieverlauf:

Zum Kontrollzeitpunkt T3 konnte bei 23,6% der Patienten ein Verschwinden der HCV-RNA aus dem Blut und Normalwerte für die Transaminasen Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase diagnostiziert werden. Dies entspricht also einer initialen Responderate zum Zeitpunkt T3 sechs Monate nach Therapiebeginn von 23,6% im Gesamtkollektiv. In den einzelnen Gruppen lagen die Ansprechraten zu diesem Zeitpunkt bei 29,2% (Gruppe 1), bei 33,3% (Gruppe 2) und bei 10,5% (Gruppe 3). Zum Zeitpunkt T5 bei Beendigung der Therapie stieg die Ansprechraten leicht von 23,6% auf 25,5% im Gesamtkollektiv. In der Gruppe 1 lag die Ansprechraten zum Zeitpunkt T5 bei 33,3%, in Gruppe 2 ebenfalls bei 33,3% und in Gruppe 3 bei nur 10,5%. Zum Kontrollzeitpunkt T6 kam es zu einer deutlichen Rückfalltendenz im Patientenkollektiv und die Sustained Response oder dauerhafte Ansprechraten sank auf 16% im Gesamtkollektiv sechs Monate nach Beendigung der Therapie. In den einzelnen Gruppen lagen die Ansprechraten zu diesem Kontrollzeitpunkt bei 22,7% (Gruppe 1), 27,3% (Gruppe 2) und bei 0% (Gruppe 3).

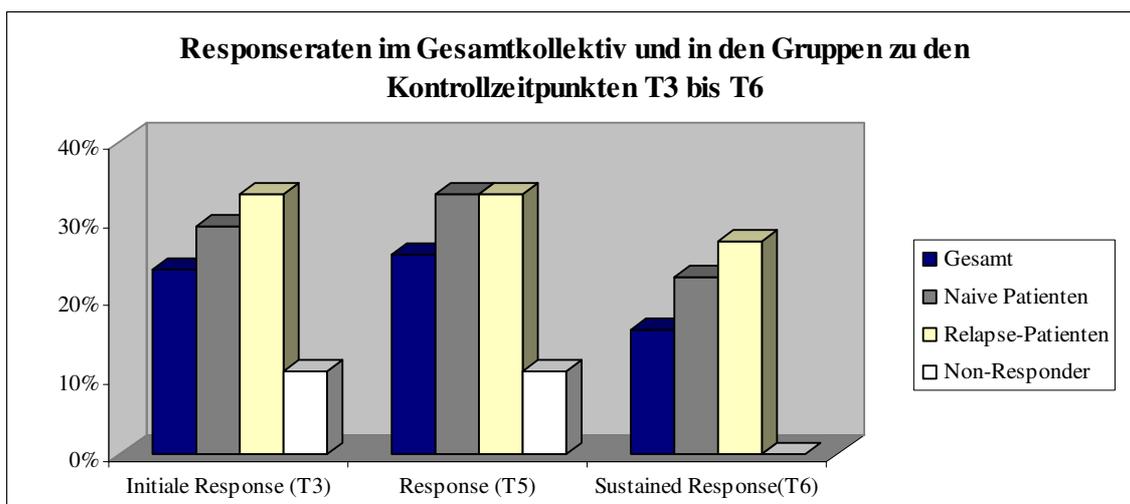


Abbildung 58: Erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie in Prozent zu den Kontrollzeitpunkten T3 (nach 6 Monaten Therapie), T5 (nach 12 Monaten Therapie) und T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv und in den Gruppen 1 (Naive), 2 (Relapser) und 3 (Non-Responder)

3.2.8 Änderung des histologischen Befundes unter der Therapie

3.2.8.1 Vergleich des histologischen Befundes zu den Zeitpunkten T0 und T5

Eine chronische Hepatitis C zeigt typische Veränderungen im histologischen Befund. Deswegen wurde bei allen Patienten unmittelbar vor Beginn der Therapie zum Zeitpunkt T0 und nach 12-monatiger Therapie bei anschließender Beendigung der Therapie (T5) eine Leberbiopsie durchgeführt. Um eventuelle Veränderungen unter dem Therapiekonzept feststellen zu können, bewertete man alle Patienten an Hand des histologischen Aktivitätsindex nach Knodell et al.(56) in den Kategorien Periportale und / oder Brückennekrosen (1), Intralobuläre Degeneration und fokale Nekrose (2), Portale Entzündung (3) und Fibrose (4) zu beiden Untersuchungszeitpunkten T0 und T5 und errechnete aus den Kategorien 1- 4 einen Gesamtscorewert zu den jeweiligen Zeitpunkten T0 und T5. Diese Gesamtscorewerte wurden anschließend miteinander verglichen, um eventuelle Veränderungen unter der Therapie feststellen zu können.

Unmittelbar vor Beginn der Therapie zum Zeitpunkt T0 konnten von 53 Patienten Leberbiopsien durchgeführt werden und in die Auswertung mit einfließen. Von zwei Patienten konnte zu diesem Zeitpunkt keine Punktion durchgeführt werden. Aus diesen 53 erfassten Patientendaten errechnete sich zum Zeitpunkt T0 ein mittlerer Gesamtscorewert von 5,55 bei einer Standardabweichung von $\pm 2,39$. Der Minimal scorewert lag bei 1, der Maximalscorewert bei 10.

Zwölf Monate nach Therapiebeginn zum Zeitpunkt T5 konnte von 49 Patienten eine Leberbiopsie ausgewertet werden. Von sechs Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben

werden. Für diese 49 Patienten errechnete sich ein mittlerer Gesamtscorewert von 4,04 bei einer Standardabweichung von $\pm 2,85$. Der Minimalwert lag bei 0, der Maximalwert bei 10.

Vergleicht man die mittleren Gesamtscorewerte der Zeitpunkte T0 und T5 miteinander, so konnte man ein Absinken des Wertes von 5,55 zum Zeitpunkt T0 auf 4,04 zum Zeitpunkt T5 zwölf Monate nach der Therapie beobachten. Es bestand ein deutlich signifikanter Abfall (Wilcoxon, $p = 0,000$) zwischen den Gesamtscorewerten von T0 und den Gesamtscorewerten von T5.

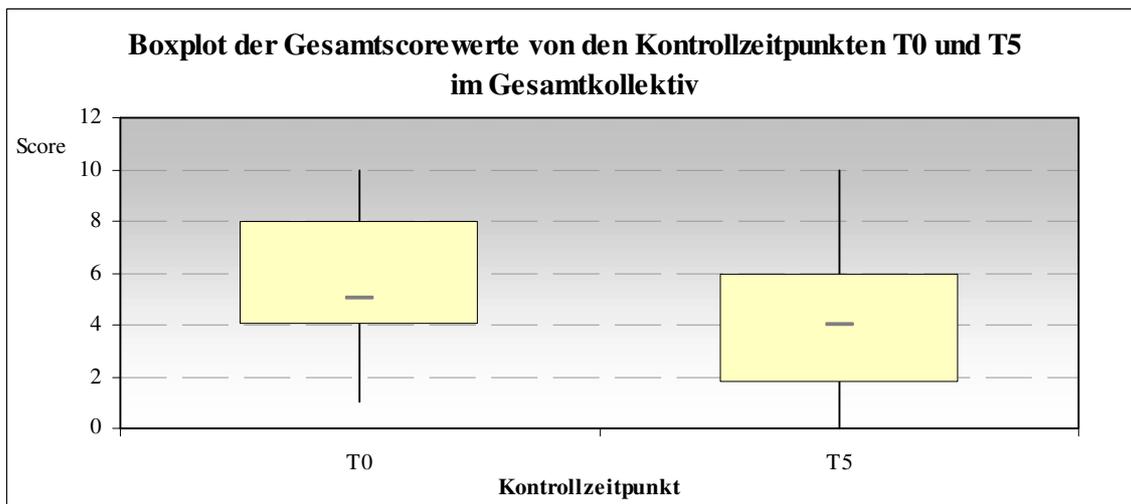


Abbildung 59: Boxplotdarstellung der Gesamtscorewerte nach Knodell et al.(56) zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) und T5 (nach 12 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv (T0 $n=53$ und T5 $n=49$).

Aufgegliedert in die oben aufgezeigten Kategorien 1-4, aus denen sich der Gesamtscorewert errechnet, zeigte sich folgende Werteverteilung:

In der Kategorie 1 (Periportale und /Brückennekrosen) errechnete sich für den Zeitpunkt T0 ein Mittelwert von 0,53 bei einer Standardabweichung von $\pm 0,7$. Demgegenüber wurde zum Zeitpunkt T5 ein Mittelwert von 0,35 bei einer Standardabweichung von $\pm 0,6$ errechnet. Somit konnte in dieser Kategorie ein Absinken des mittleren Wertes unter Therapie beobachtet werden. Der Unterschied der Werte lag geringfügig unter dem Signifikanzniveau.

In der Kategorie 2 (Intralobuläre Degeneration und fokale Nekrose) errechnete sich für den Zeitpunkt T0 ein Mittelwert von 0,32 bei einer Standardabweichung von $\pm 0,47$. Hingegen wurde zum Zeitpunkt T5 ein Mittelwert von 0,1 bei einer Standardabweichung von $\pm 0,31$ festgestellt. Somit konnte ein Absinken auch in dieser Kategorie diagnostiziert werden. Der Abfall der Werte von T0 und T5 war hier signifikant (Wilcoxon, $p = 0,003$).

In der Kategorie 3 (Portale Entzündung) wurde für den Zeitpunkt T0 ein Mittelwert von 2,74 bei einer Standardabweichung von $\pm 0,76$ errechnet. Zum Zeitpunkt T5 errechnete sich hingegen ein Mittelwert von 1,98 bei einer Standardabweichung von $\pm 1,13$. Auch hier beobachtete man ein

Absinken des Mittelwertes unter der Therapie. Der Werteunterschied zwischen T0 und T5 war signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$).

In der Kategorie 4 (Fibrose) errechnete sich für den Zeitpunkt T0 ein Mittelwert von 1,96 bei einer Standardabweichung von $\pm 1,37$. Hingegen wurde zum Zeitpunkt T5 ein Mittelwert von 1,61 bei einer Standardabweichung von $\pm 1,49$ festgestellt. Somit konnte auch in dieser Kategorie ein Absinken beobachtet werden. Der Unterschied der Werte von T0 und T5 war signifikant (Wilcoxon, $p = 0,019$).

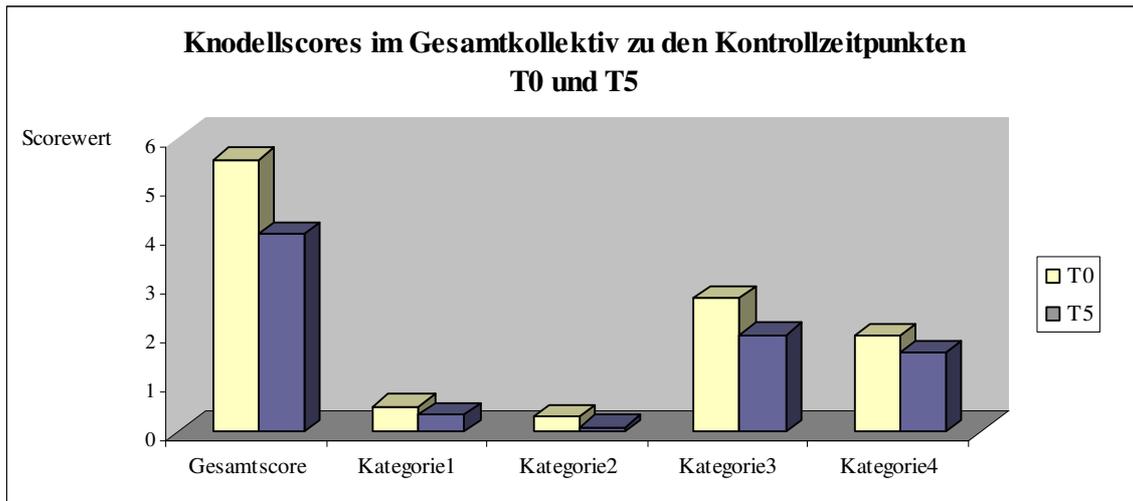


Abbildung 60: Vergleich der Knodellscorewerte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) und T5 (nach 12 Monaten Therapie) im Gesamtkollektiv (T0 n=53 und T5 n=49)

3.2.8.2 Zusammenhang zwischen Response und histologischem Ausgangsstadium

Außerdem wurde in diesem Therapieoptimierungsversuch untersucht, ob es Zusammenhänge zwischen einem bestimmten histologischen Ausgangsstadium (Scorewerte) und einem Ansprechen (Response) auf die Therapie gibt. Es konnte in dieser Studie beobachtet werden, dass weder eine bestimmter Gesamtscorewert noch ein bestimmter Scorewert in den Einzelkategorien mit einem Ansprechen auf die Therapie zusammenhängt. Hierfür wurde der Wilcoxon Test für unabhängige Variable von Mann/Whitney durchgeführt, der im Folgenden aufgeführt wird. Als unabhängige Variablen wurden einerseits die Responseraten zu den Kontrollzeitpunkten T3 und T5 und andererseits die Knodellscorewerte zum Kontrollzeitpunkt T0, also zu Beginn der Therapie verwendet. Die Knodellscorewerte waren wie schon oben beschrieben der Gesamtscorewert und die Scorewerte in den 4 Einzelkategorien Periportale und / Brückennekrosen (Kategorie1), Intralobuläre Degeneration und fokale Nekrose (Kategorie 2), Portale Entzündung (Kategorie 3) und Fibrose (Kategorie 4).

Tabelle 11: Wilcoxon-Test für unabhängige Variable von Mann/Whitney:

Variable 1	Variable 2	p-Wert	Fallzahl n
Response T3	Scorewert T0 Gesamt	0,273	53
Response T3	Scorewert T0 Kategorie 1	0,733	53
Response T3	Scorewert T0 Kategorie 2	0,926	53
Response T3	Scorewert T0 Kategorie 3	0,438	53
Response T3	Scorewert T0 Kategorie 4	0,160	53
Response T5	Scorewert T0 Gesamt	0,259	53
Response T5	Scorewert T0 Kategorie 1	0,952	53
Response T5	Scorewert T0 Kategorie 2	0,425	53
Response T5	Scorewert T0 Kategorie 3	0,809	53
Response T5	Scorewert T0 Kategorie 4	0,120	53

3.2.8.3 Korrelationsanalysen zwischen GPT, GOT und den Knodellscores

In den histologischen Untersuchungen war außerdem von Interesse, ob eindeutige Korrelationen zwischen den Transaminasenwerten für die GOT und die GPT einerseits und einem bestimmten Scorewert andererseits zum jeweiligen Zeitpunkt bestehen. Dafür führte man eine Korrelationsanalyse nach Spearman durch :

Tabelle 12: Korrelationsanalyse nach Spearman zum Kontrollzeitpunkt T0:

Variable 1	Variable 2	p-Wert
GOT T0 (n = 55)	Scorewert T0 Gesamt (n = 53)	0,000
GOT T0 (n = 55)	Scorewert T0 Kategorie 1 (n = 53)	0,000
GOT T0 (n = 55)	Scorewert T0 Kategorie 2 (n = 53)	0,401
GOT T0 (n = 55)	Scorewert T0 Kategorie 3 (n = 53)	0,054
GOT T0 (n = 55)	Scorewert T0 Kategorie 4 (n = 53)	0,001
GPT T0 (n = 55)	Scorewert T0 Gesamt (n = 53)	0,000
GPT T0 (n = 55)	Scorewert T0 Kategorie 1 (n = 53)	0,000
GPT T0 (n = 55)	Scorewert T0 Kategorie 2 (n = 53)	0,480
GPT T0 (n = 55)	Scorewert T0 Kategorie 3 (n = 53)	0,020
GPT T0 (n = 55)	Scorewert T0 Kategorie 4 (n = 53)	0,007

Tabelle 13: Korrelationsanalyse nach Spearman zum Kontrollzeitpunkt T5:

Variable 1	Variable 2	p-Wert
GOT T5 (n = 55)	Scorewert T5 Gesamt (n = 49)	0,000
GOT T5 (n = 55)	Scorewert T5 Kategorie 1 (n = 49)	0,000
GOT T5 (n = 55)	Scorewert T5 Kategorie 2 (n = 49)	0,014
GOT T5 (n = 55)	Scorewert T5 Kategorie 3 (n = 49)	0,000
GOT T5 (n = 55)	Scorewert T5 Kategorie 4 (n = 49)	0,000
GPT T5 (n = 55)	Scorewert T5 Gesamt (n = 49)	0,000
GPT T5 (n = 55)	Scorewert T5 Kategorie 1 (n = 49)	0,000
GPT T5 (n = 55)	Scorewert T5 Kategorie 2 (n = 49)	0,125
GPT T5 (n = 55)	Scorewert T5 Kategorie 3 (n = 49)	0,003
GPT T5 (n = 55)	Scorewert T5 Kategorie 4 (n = 49)	0,000

3.2.8.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Spearmananalysen:

Die p-Werte der Spearmankorrelationsanalysen für die in der folgenden Zusammenfassung beschriebenen Korrelationen sind in den Tabelle 13 und 14 angegeben.

Sowohl die GOT-Werte als auch die GPT-Werte zum Zeitpunkt T0 korrelierten signifikant mit dem Gesamtscorewert vom Kontrollzeitpunkt T0. Untersuchte man die Zusammenhänge der Transaminasenwerte mit den einzelnen Kategorien 1-4 zum Zeitpunkt T0, so korrelierten beide Transaminasenwerte mit dem Scorewert der Kategorie 1, dem Wert für die Beurteilung des Auftretens von periportalen und / oder Brückennekrosen und mit dem Scorewert der Kategorie 4 für die Beurteilung des Fibrosegrades. Die GPT-Werte korrelierten außerdem mit dem Scorewert der Kategorie 3 für die Beurteilung der portalen Entzündung (siehe Tabelle 13).

Zum Zeitpunkt T5 konnten für beide Transaminasenwerte signifikante Korrelationen mit dem Gesamtscorewert für diesen Zeitpunkt errechnet werden. Außerdem korrelierten beide Transaminasen GPT und GOT mit den Scorewerten für die Kategorien 1, 3 und 4. Für die Kategorie 2, dem Scorewert für die Beurteilung der intralobulären Degeneration sowie des Auftretens fokaler Nekrosen, konnte nur mit dem GOT-Wert, nicht aber mit dem GPT-Wert eine signifikante Korrelation festgestellt werden (siehe Tabelle 14).

3.2.9 Änderung und Verlauf der Gamma-Glutamyl-Transferase unter Therapie zu den Kontrollzeitpunkten T0, T2, T3, T5 und T6

3.2.9.1 Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung)

Zum Kontrollzeitpunkt T0 unmittelbar vor Therapiebeginn zeigten 28 Patienten im Gesamtkollektiv von 55 Patienten ($28/55 = 50,9\%$) Werte für die Serumaktivität der gGT, die über der oberen Normwertgrenze von 28 U/l lagen. Bei 27 Patienten ($27/55 = 49,1\%$) lagen die Werte im Normwertbereich von 6 U/l – 28 U/l.

Die durchschnittliche Aktivität der gGT im Serum betrug demnach zu Beginn der Therapie 42,47 U/l, die Standardabweichung $\pm 41,48$ U/l. Dabei lag der maximale Wert im Patientenkollektiv bei 181 U/l und der minimale Wert bei 3 U/l.

3.2.9.2 Zeitpunkt T2 (3 Monate nach Therapiebeginn)

Nach drei Monaten Kombinationstherapie von Interferon α 2a und Amantadin zum Kontrollzeitpunkt T2 wurden bei 39 von 53 Patienten ($39/53 = 73,6\%$) normale Serumaktivitäten für die gGT gemessen. Die Rate der Patienten mit Normalwerten bezüglich der Serumaktivität der gGT verbesserte sich von 50,9% zum Zeitpunkt T0 auf 71,7% zum Zeitpunkt T2. Hingegen zeigten 14 Patienten von 53 ($14/53 = 26,4\%$) erhöhte gGT-Werte. Von 2 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Werte erhoben werden.

Die mittlere Enzymaktivität der gGT zum Zeitpunkt T2 fiel von 42,47 U/l (T0) auf 29,11 U/l bei einer errechneten Standardabweichung von $\pm 28,12$ U/l. Der kleinste Wert lag bei 4 U/l, der größte Wert lag bei 140 U/l. Im Vergleich zum Ausgangswert T0 vor Therapiebeginn kam es zu einem signifikanten Abfall der gGT-Werte (Wilcoxon, $p = 0,000$) seit Beginn der Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin.

3.2.9.3 Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn)

Nach 6-monatiger Einnahme von Interferon α 2a und Amantadin zeigten 41 von 55 Patienten ($41/55 = 74,5\%$) normale Werte für die gGT. Demgegenüber wiesen 14 Patienten ($14/55 = 25,5\%$) erhöhte Serumaktivitäten für die Glutamat-Pyruvat-Transaminase auf. Somit verbesserte sich die Ansprechrate bezüglich der Normalisierung der gGT von 73,6% (T2) auf 74,5% zum Kontrollzeitpunkt T3.

Die mittlere Enzymaktivität nach 6 Monaten Therapie stieg geringfügig von 29,11 U/l (T2) auf 29,58 U/l bei einer Standardabweichung von $\pm 32,41$ U/l. Der Maximalwert lag bei 174 U/l, das Minimum bei 4 U/l. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den GPT-Werten von T2 und T3. Die Abnahme der Enzymaktivität der gGT zum Zeitpunkt T3 blieb im Vergleich zu T0 weiterhin statistisch signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$).

3.2.9.4 Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn)

Nach 12-monatiger Therapie zeigten 43 der insgesamt 55 zum Zeitpunkt T5 erfassten Patienten normale Werte für die gGT, was einem Prozentsatz von 78,2% ($43/55 = 78,2\%$) entspricht. Nur 12 Patienten ($12/55 = 21,8\%$) wiesen erhöhte Werte bezüglich der Serumaktivität der gGT auf. Somit lag die Ansprechrate bezüglich der gGT zum Zeitpunkt T5 nach Beendigung der Therapie bei 78,2% und verbesserte sich unter weiterer Therapie leicht im Vergleich zum Zeitpunkt T3 (74,5%). Zum Kontrollzeitpunkt T5 sank die mittlere Enzymaktivität der gGT von 29,58 U/l (T3) auf 25,62 U/l bei einer Standardabweichung von $\pm 23,49$ U/l. Das Maximum lag bei 98 U/l, der Minimalwert bei 5 U/l. Es kam zu einem signifikanten Abfall der gGT-Werte zwischen den Zeitpunkten T3 und T5. Weiterhin konnte zum Zeitpunkt T5 bei Beendigung der Therapie ein signifikanter Abfall der gGT-Werte im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 nachgewiesen werden (Wilcoxon, $p = 0,000$).

3.2.9.5 Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie)

6 Monate nach Therapieende zum Zeitpunkt T6 erreichten 33 der insgesamt 50 erfassten Patienten ($33/50 = 66\%$) normale Serumaktivitäten bezüglich der gGT. Demgegenüber zeigten 17 Patienten ($17/50 = 34\%$) zu diesem Zeitpunkt wieder erhöhte gGT-Werte. Dies bedeutete einen Abfall der Normwertrate seit Beendigung der Therapie zum Zeitpunkt T5 von damals 78,2% auf 66% im Gesamtkollektiv. Von 5 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Die mittlere Enzymaktivität der gGT stieg zum Kontrollzeitpunkt T6 von 25,62 U/l (T5) auf 30,12 U/l bei einer Standardabweichung von $\pm 24,62$ U/l. Der kleinste Wert lag im Patientenkollektiv bei 3 U/l, der maximale Wert wurde mit 104 U/l bestimmt. Im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T5 kam es zu einer signifikanten Erhöhung der gGT-Werte (Wilcoxon, $p = 0,016$). Trotzdem blieb der Abfall der gGT-Werte im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 auch sechs Monate nach Beendigung der Therapie weiterhin signifikant (Wilcoxon, $p = 0,023$).

3.2.9.6 Zusammenfassende Beschreibung des Verlaufs der Serumaktivität der Gamma-Glutamyl-Transferase von T0 – T6

Zum Zeitpunkt T2 nach 3 Monaten Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin konnte man einen signifikanten Abfall (Wilcoxon, $p = 0,000$) der Transaminase im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 im Blut der Patienten erkennen. Im weiteren Therapieverlauf bis zum Zeitpunkt T3 (nach 6-monatiger Therapie) blieben die Werte im Gesamtkollektiv im Vergleich zu Kontrollzeitpunkt T2 fast unverändert und weiterhin signifikant erniedrigt (Wilcoxon, $p = 0,000$) im Vergleich zum Ausgangswert T0. Zum Zeitpunkt T5 bei Beendigung der Therapie verminderte sich die mittlere gGT-Aktivität, und der Abfall der Transaminase blieb verglichen zum Ausgangswert vor Beginn der Therapie weiterhin signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$). Sechs Monate nach Therapieende kam es im Gesamtkollektiv wieder zu einem signifikanten Anstieg (Wilcoxon, $p =$

0,016) der gGT-Werte im Mittel. Im Vergleich zu den beiden Transaminasen GOT und GPT war der Anstieg aber weniger stark, und der Abfall gegenüber dem Ausgangsstadium zum Kontrollzeitpunkt T0 blieb weiterhin signifikant (Wilcoxon, $p = 0,023$).

Tabelle 14: Verlauf der gGT-Aktivität unter Therapie anhand der Basisstatistik

	T0	T2	T3	T5	T6
Fallzahl	55	53	55	55	50
Mittelwert	42,47 U/l	29,11 U/l	29,58 U/l	25,62 U/l	30,12 U/l
s	41,48 U/l	28,12 U/l	32,42 U/l	23,49 U/l	24,62 U/l
Minimum	3 U/l	4 U/l	4 U/l	5 U/l	3 U/l
1.Quartil	16 U/l	11,75 U/l	12,25 U/l	11 U/l	13 U/l
Median	29 U/l	18 U/l	16 U/l	17 U/l	21,5 U/l
2.Quartil	45,5 U/l	31,75 U/l	30 U/l	27 U/l	40 U/l
Maximum	181 U/l	140 U/l	174 U/l	98 U/l	104 U/l

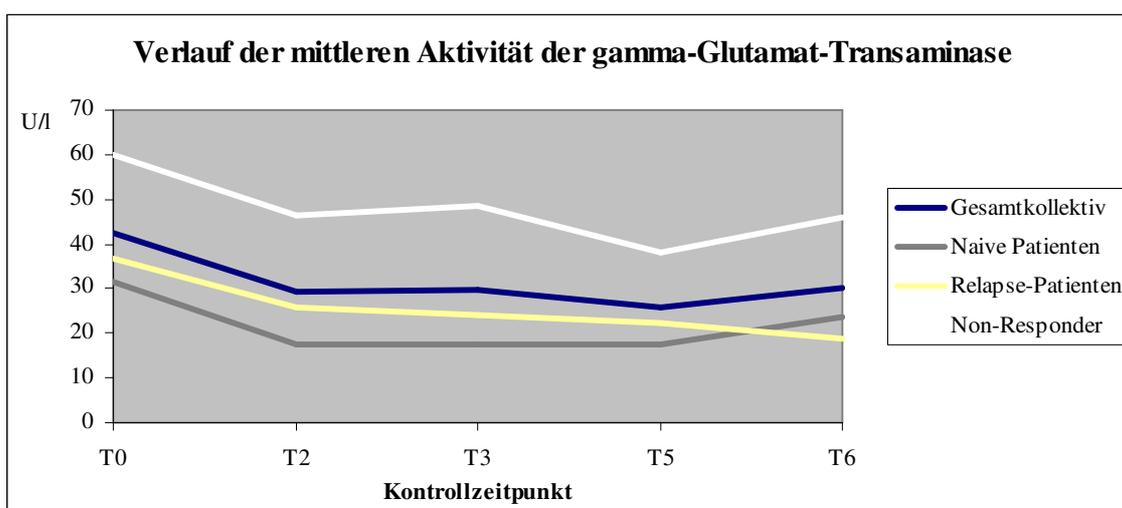


Abbildung 61: Mittelwertverlauf der gGT-Aktivität zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv und in den Patientengruppen.

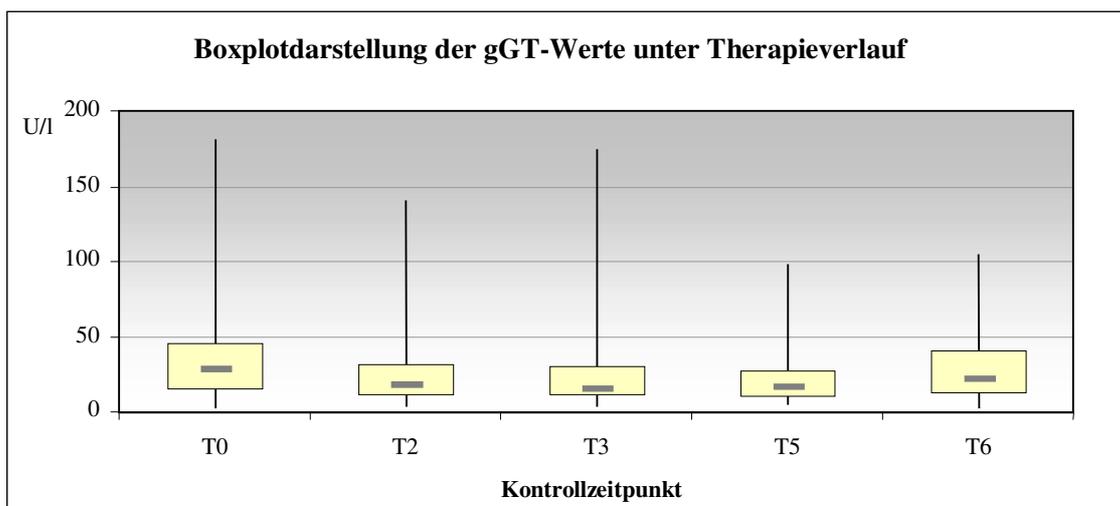


Abbildung 62: Boxplotdarstellung der gGT-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv.

3.2.10 Änderung und Verlauf der alkalischen Phosphatase unter Therapie zu den Kontrollzeitpunkten T0, T3, T5 und T6

3.2.10.1 Zeitpunkt T0 (Therapieeinleitung)

Zum Zeitpunkt T0 lagen bei 53 von 55 Patienten ($53/55 = 96,4\%$) die Werte für die alkalischen Phosphatase im Normwertbereich von 60 U/l – 170 U/l. Nur bei 3 Patienten ($3/55 = 3,6\%$) wurden erhöhte AP-Werte gemessen.

Die mittlere Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase lag bei 110,7 U/l im Gesamtkollektiv. Die Standardabweichung lag bei $\pm 34,2$ U/l. Das Minimum wurde mit 58 U/l bestimmt, wohingegen der Maximalwerte bei 224 U/l lag.

3.2.10.2 Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn)

Zum Zeitpunkt T3 zeigten alle 55 Patienten ($55/55 = 100\%$) AP-Werte, die im Normbereich lagen.

Die Normwertrate stieg zum Zeitpunkt T3 von 96,4% (T0) auf 100%.

Die mittlere Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase sank von 110,69 U/l (T0) auf 100,33 U/l bei einer Standardabweichung von $\pm 24,68$ U/l. Der minimale Wert wurde mit 60 U/l gemessen, der Maximalwert lag bei 163 U/l. Der Abfall der AP-Werte im Mittel im Vergleich zum Zeitpunkt T0 war signifikant (Wilcoxon, $p = 0,002$).

3.2.10.3 Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn)

Zum Zeitpunkt T5 wiesen 54 der insgesamt 55 Patienten ($54/55 = 98,2\%$) im Gesamtkollektiv AP-Werte auf, die im Normbereich lagen. Ein Patient ($1/55 = 1,8\%$) musste also im Vergleich zum Zeitpunkt T3 einen Rückfall in einen pathologischen Wertebereich erleiden.

Die mittlere Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase sank von 100,33 U/l (T3) weiter auf nur noch 88,8 U/l im Gesamtkollektiv bei einer Standardabweichung von $\pm 22,92$ U/l. Das Minimum lag bei 50 U/l, der Maximalwert wurde mit 177 U/l bestimmt. Der Abfall der AP-Werte im Mittel zum Zeitpunkt T5 nach 12-monatiger Therapie und anschließender Beendigung der Therapie war im Vergleich zum Ausgangsstadium zum Zeitpunkt T0 eindeutig signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$).

3.2.10.4 Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie)

Zum Zeitpunkt T6 konnten insgesamt 49 Patientendaten bezüglich der alkalischen Phosphatase erhoben werden. Von 6 Patienten konnten keine Daten erhoben werden. Bei 48 Patienten ($48/49 = 98\%$) wurden AP-Werte gemessen, die im Normbereich lagen. Nur bei einem Patienten ($1/49 = 2\%$) konnten erhöhte Werte für die alkalische Phosphatase gemessen werden. Somit veränderte sich die Normwertrate sechs Monate nach Beendigung der Therapie unwesentlich von 98,2% (T5) auf 98%. Die mittlere Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase stieg von 88,8 U/l (T5) auf 94,45 U/l im Gesamtkollektiv bei einer Standardabweichung von $\pm 25,35$ U/l. Der minimale Wert wurde mit 54 U/l gemessen, der Maximalwert lag bei 180 U/l. Im Vergleich zu Zeitpunkt T5 kam es zwar wieder zu einem Anstieg der mittleren Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase, jedoch blieb der Abfall der AP-Werte im Mittel auch sechs Monate nach Beendigung der Therapie im Vergleich zum Zeitpunkt T0 weiter signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$).

3.2.10.5 Zusammenfassende Beschreibung des Verlaufs der Serumaktivität der alkalischen Phosphatase unter Therapie

Unter Therapie kam es bis zum Zeitpunkt T3 zu einem signifikanten Abfall (Wilcoxon, $p = 0,002$) der mittleren Serumaktivität der alkalischen Phosphatase im Blut der Patienten. Die Werte fielen danach weiter ab bis zur Beendigung der Therapie zum Kontrollzeitpunkt T5, und der Abfall gegenüber dem Ausgangsstadium T0 blieb signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$). Zum Kontrollzeitpunkt T6 sechs Monate nach Beendigung der Therapie kam es zwar wieder zu einem leichten Anstieg der mittleren Enzymaktivität im Blut der Patienten, jedoch blieb der Abfall im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$).

Tabelle 15: Verlauf der alkalischen Phosphatase unter Therapie anhand der Basisstatistik

	T0	T3	T5	T6
Fallzahl	55	55	55	49
Mittelwert	110,69 U/l	100,33 U/l	88,8 U/l	94,45 U/l
s	34,2 U/l	24,68 U/l	22,92 U/l	25,35 U/l
Minimum	58 U/l	60 U/l	50 U/l	54 U/l
1.Quartil	86,25 U/l	82,75 U/l	73,25 U/l	77,5 U/l
Median	104 U/l	98 U/l	86 U/l	90 U/l
3.Quartil	136 U/l	111 U/l	101 U/l	103,25 U/l
Maximum	224 U/l	163 U/l	177 U/l	180 U/l

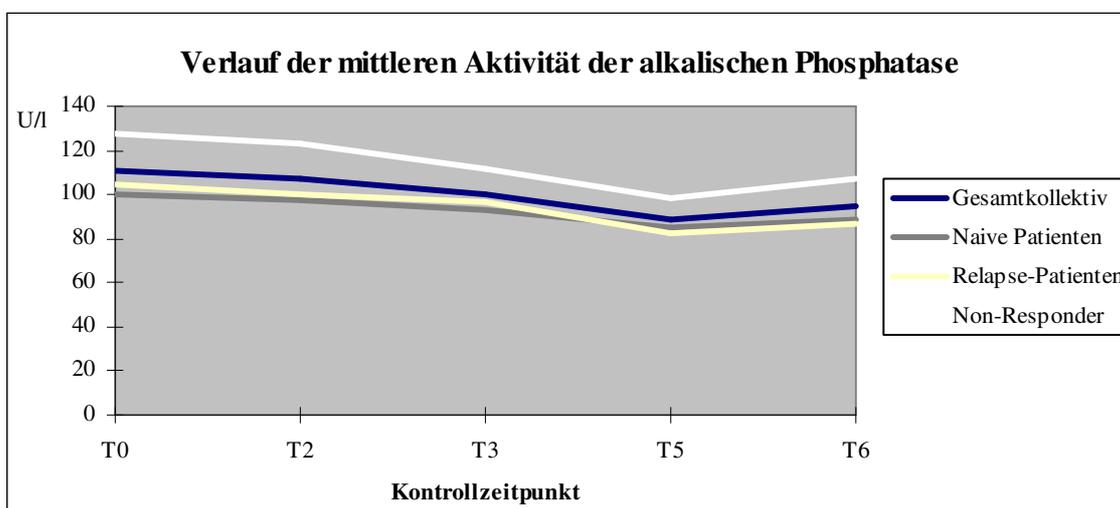


Abbildung 63: Mittelwertverlauf der AP-Aktivität zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv und in den Gruppen.

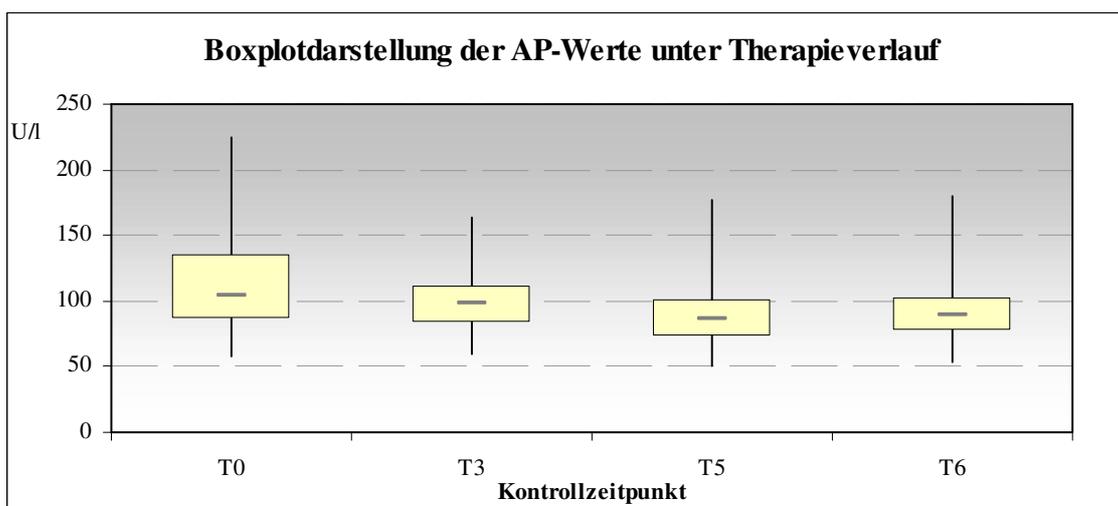


Abbildung 64: Boxplotdarstellung der AP-Werte zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv.

3.2.11 Verlauf der Blutwerte Bilirubin, Kreatinin und thyroideastimulierendes Hormon

3.2.11.1 Bilirubinverlauf zu den Kontrollzeitpunkten T0, T3, T5 und T6

3.2.11.1.1 Zeitpunkt T0 (Therapiebeginn)

Zu Beginn der Therapie wurden bei 47 der insgesamt 55 ($47/55 = 85,5\%$) erfassten Patienten Bilirubinwerte gemessen, die im Normwertbereich von $0,1\text{ mg/dl} - 1,0\text{ mg/dl}$ lagen. Nur 8 Patienten ($8/55 = 14,5\%$) hatten zu Beginn der Therapie erhöhte Bilirubinwerte gezeigt.

Die mittlere Bilirubinkonzentration betrug zum Zeitpunkt T0 $0,81\text{ mg/dl}$ bei einer Standardabweichung von $\pm 0,36\text{ mg/dl}$. Der Minimalwert im Patientenkollektiv lag bei $0,3\text{ mg/dl}$, dem gegenüber wurde ein Maximalwert von $2,2\text{ mg/dl}$ gemessen.

3.2.11.1.2 Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn)

Zum Kontrollzeitpunkt T3 nach 6-monatiger Kombinationstherapie lag bei 46 der insgesamt 54 erfassten Patienten ($46/54 = 85,2\%$) die Bilirubinkonzentration im Normwertbereich. Bei 8 Patienten ($8/54 = 14,8\%$) waren die Bilirubinwerte über den oberen Normwert erhöht. Somit veränderte sich die Rate der Patienten mit normalen Bilirubinwerten von $85,5\%$ zum Zeitpunkt T0 zu $85,2\%$ zum Kontrollzeitpunkt T3. Von einem Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Die mittlere Bilirubinkonzentration sank von $0,81\text{ mg/dl}$ (T0) auf $0,77\text{ mg/dl}$ bei einer Standardabweichung von $\pm 0,41\text{ mg/dl}$. Der kleinste gemessene Wert im Patientenkollektiv wurde mit $0,3\text{ mg/dl}$ bestimmt, der größte mit $2,6\text{ mg/dl}$. Im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 kam es zu einem signifikantem Abfall (Wilcoxon, $p = 0,005$) der Bilirubinwerte.

3.2.11.1.3 Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn)

Nach 12-monatiger Therapie zum Zeitpunkt T5 hatten 47 von insgesamt 54 erfassten Patienten ($47/54 = 87\%$) normale Bilirubinwerte. Hingegen zeigten 7 Patienten ($7/54 = 13\%$) erhöhte Bilirubinwerte. Somit stieg die Normwertrate im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T3 von 85,2% auf 87%. Von einem Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Der Mittelwert der Bilirubinkonzentration sank von 0,77 mg/dl auf 0,73 mg/dl zum Zeitpunkt T5 bei einer errechneten Standardabweichung von $\pm 0,3$ mg/dl. Das Minimum lag bei 0,3 mg/dl, das Maximum bei 1,5 mg/dl. Der Werteabfall im Vergleich zum Ausgangswert von T0 blieb nach 12-monatiger Therapie signifikant (Wilcoxon, $p = 0,029$).

3.2.11.1.4 Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie)

Sechs Monate nach Beendigung der Therapie zum Kontrollzeitpunkt T6 hatten 38 von insgesamt 46 erfassten Patienten ($38/46 = 82,6\%$) normale Bilirubinwerte. Hingegen zeigten 8 Patienten ($8/46 = 17,4\%$) erhöhte Bilirubinwerte. Somit sank die Rate der Patienten mit Normwerten seit Therapieende zum Zeitpunkt T5 von 87% auf 82,6%. Von 9 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Der Mittelwert der Bilirubinkonzentration stieg von 0,73 mg/dl (T5) auf 0,76 mg/dl bei einer errechneten Standardabweichung von $\pm 0,31$ mg/dl. Das Minimum lag bei 0,19 mg/dl, das Maximum bei 1,5 mg/dl. Der Werteabfall im Vergleich zum Ausgangswert von T0 war sechs Monate nach Therapieende nicht mehr signifikant.

3.2.11.1.5 Zusammenfassende Beschreibung des Bilirubinverlaufs unter Therapie

Unter Therapie kam es bis zum Zeitpunkt T3 zu einem signifikanten Abfall (Wilcoxon, $p = 0,005$) der Bilirubinkonzentration im Blut der Patienten. Dieser Abfall blieb auch nach Dosisreduktion des Interferons und nach Absetzung des Amantadins bis zur Beendigung der Therapie zum Kontrollzeitpunkt T5 signifikant (Wilcoxon, $p = 0,029$) im Vergleich zum Ausgangswert. Zum Kontrollzeitpunkt T6 sechs Monate nach Beendigung der Therapie kam es wieder zu einem leichten Anstieg der Bilirubinwerte im Blut der Patienten, und der Abfall war im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 jetzt nicht mehr signifikant.

Tabelle 16: Verlauf der Bilirubinwerte unter Therapie anhand der Basisstatistik

	T0	T3	T5	T6
Fallzahl	55	54	54	46
Mittelwert	0,80 mg/dl	0,72 mg/dl	0,73 mg/dl	0,76 mg/dl
s	0,36 mg/dl	0,29 mg/dl	0,3 mg/dl	0,31 mg/dl
Minimum	0,3 mg/dl	0,3 mg/dl	0,3 mg/dl	0,19 mg/dl
1.Quartil	0,6 mg/dl	0,5 mg/dl	0,5 mg/dl	0,5 mg/dl
Median	0,7 mg/dl	0,7 mg/dl	0,7 mg/dl	0,7 mg/dl
2.Quartil	0,9 mg/dl	0,8 mg/dl	0,9 mg/dl	0,9 mg/dl
Maximum	2,2 mg/dl	1,6 mg/dl	1,5 mg/dl	1,5 mg/dl

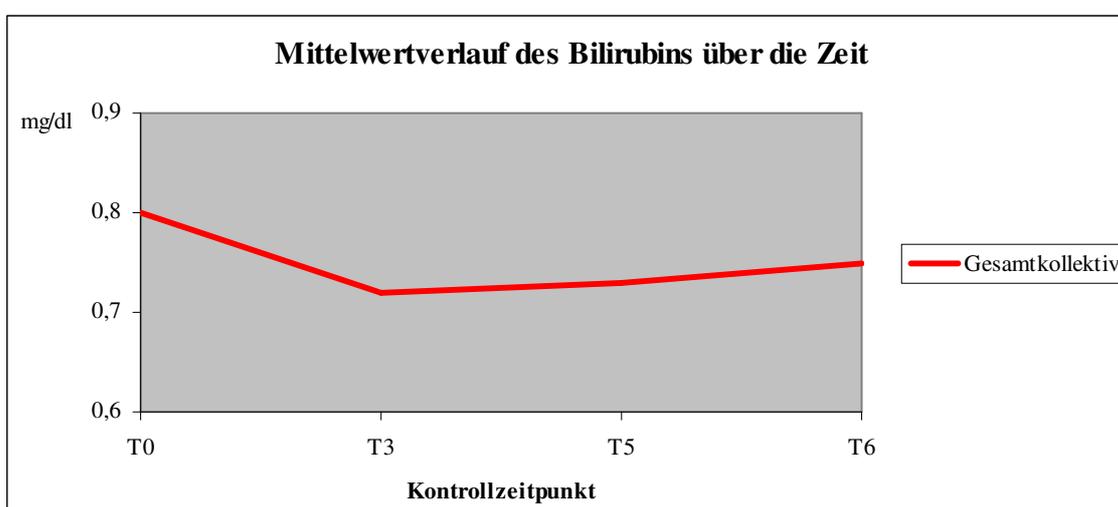


Abbildung 65: Bilirubin-Mittelwertverlauf zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv.

3.2.11.2 Kreatininverlauf zu den Kontrollzeitpunkten T0, T3, T5 und T6

3.2.11.2.1 Zeitpunkt T0 (Therapiebeginn)

Zu Beginn der Therapie wurden bei 40 der insgesamt 46 ($40/46 = 87\%$) erfassten Patienten Kreatininwerte gemessen, die im Normwertbereich von 0,6 mg/dl – 1,1 mg/dl lagen. 6 Patienten ($6/46 = 13\%$) hatten zu Beginn der Therapie erhöhte Kreatininwerte gezeigt. Von 9 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten bezüglich der Kreatininkonzentration erhoben werden. Die mittlere Kreatininkonzentration betrug zum Zeitpunkt T0 0,79 mg/dl bei einer Standardabweichung von $\pm 0,21$ mg/dl. Der Minimalwert im Patientenkollektiv lag bei 0,25 mg/dl, demgegenüber wurde ein Maximalwert von 1,46 mg/dl gemessen.

3.2.11.2.2 Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn)

Zum Kontrollzeitpunkt T3 nach 6-monatiger Kombinationstherapie lag bei allen 52 erfassten Patienten die Kreatininkonzentration im Blut im Normwertbereich. Somit verbesserte sich die Rate der Patienten mit normalen Kreatininwerten von 87% zum Zeitpunkt T0 auf 100% zum Kontrollzeitpunkt T3. Von 3 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Die mittlere Kreatininkonzentration veränderte sich im Vergleich zum Kontrollzeitpunkt T0 nur unwesentlich von 0,79 mg/dl auf 0,80 mg/dl bei einer Standardabweichung von $\pm 0,13$ mg/dl. Der kleinste gemessene Wert im Patientenkollektiv wurde mit 0,54 mg/dl bestimmt, der größte mit 1,09 g/dl. Im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Kreatininwerte.

3.2.11.2.3 Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn)

Nach 12-monatiger Therapie zum Zeitpunkt T5 hatten 48 von insgesamt 50 erfassten Patienten ($48/50 = 96\%$) normale Kreatininwerte. Hingegen zeigten 2 Patienten ($2/50 = 4\%$) erhöhte Kreatininwerte. Somit sank die Rate der Patienten mit Normalwerten bezüglich der Kreatininkonzentration von 100% zum Zeitpunkt T3 leicht auf 96% zum Zeitpunkt T5. Von 2 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Der Mittelwert der Kreatininkonzentration stieg leicht von 0,8 mg/dl (T3) auf 0,81 mg/dl zum Zeitpunkt T5 bei einer errechneten Standardabweichung von $\pm 0,15$ mg/dl. Das Minimum lag bei 0,55 mg/dl, das Maximum bei 1,2 mg/dl. Es konnte weder zwischen den Werten von T3 und T5, noch zwischen den Werten von T0 und T5 eine signifikante Veränderung festgestellt werden.

3.2.11.2.4 Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie)

Sechs Monate nach Beendigung der Therapie zum Kontrollzeitpunkt T6 hatten 41 von insgesamt 44 erfassten Patienten ($41/44 = 93,2\%$) normale Kreatininwerte. Hingegen zeigten 3 Patienten ($3/44 = 6,8\%$) erhöhte Kreatininwerte. Somit veränderte sich die Rate der Patienten mit normalen Werten seit Therapieende zum Zeitpunkt T5 von 96% geringfügig auf 93,2%. Von 11 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Der Mittelwert der Kreatininkonzentration stieg leicht von 0,81 mg/dl (T5) auf 0,84 mg/dl zum Zeitpunkt T6 bei einer errechneten Standardabweichung von $\pm 0,18$ mg/dl. Das Minimum lag bei 0,43 mg/dl, das Maximum bei 1,21 mg/dl. Der leichte Werteanstieg war weder im Vergleich zum letzten Kontrollzeitpunkt T5 noch zum Ausgangsstadium T0 signifikant.

3.2.11.2.5 Zusammenfassende Beschreibung des Kreatininverlaufs unter Therapie

Zusammenfassend lässt sich über den Verlauf der Kreatininkonzentration im Gesamtkollektiv der Patienten sagen, dass es im Verlauf der Therapie zu einem leichten Anstieg der Kreatininwerte im

Serum der Patienten zwischen den Kontrollzeitpunkten T0 und T6 gekommen ist. Dieser Anstieg war aber zu keinem Zeitpunkt signifikant im Vergleich zum Ausgangsstadium T0.

Tabelle 17: Verlauf der Kreatininwerte unter Therapie anhand der Basisstatistik

	T0	T3	T5	T6
Fallzahl	55	55	54	47
Mittelwert	0,79 mg/dl	0,8 mg/dl	0,81 mg/dl	0,84 mg/dl
s	0,21 mg/dl	0,13 mg/dl	0,15 mg/dl	0,18 mg/dl
Minimum	0,25 mg/dl	0,54 mg/dl	0,55 mg/dl	0,43 mg/dl
1.Quartil	0,66 mg/dl	0,7 mg/dl	0,72 mg/dl	0,71 mg/dl
Median	0,78 mg/dl	0,78 mg/dl	0,77 mg/dl	0,85 mg/dl
3.Quartil	0,9 mg/dl	0,9 mg/dl	0,92 mg/dl	0,99 mg/dl
Maximum	1,46 mg/dl	1,09 mg/dl	1,2 mg/dl	1,21 mg/dl

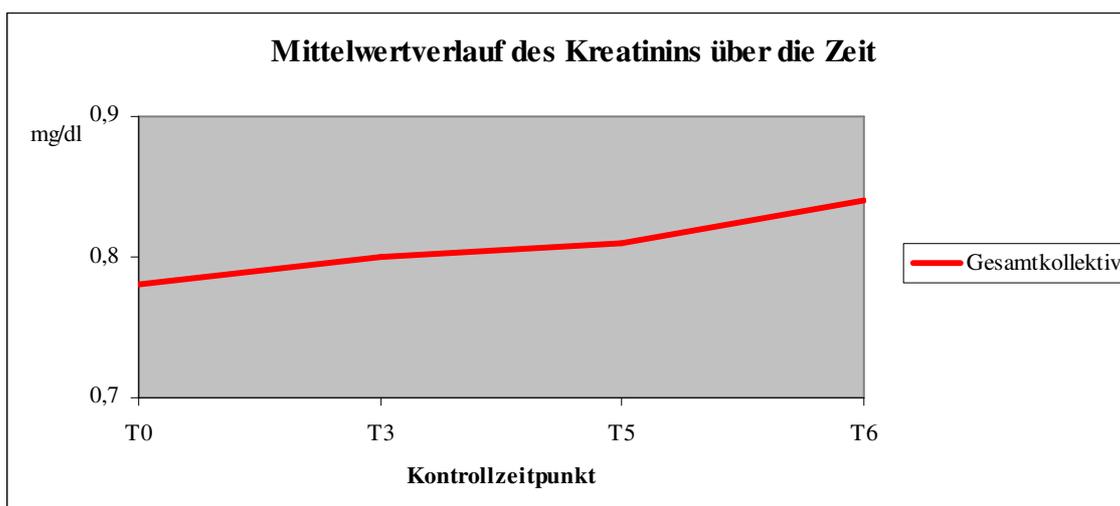


Abbildung 66: Kreatinin-Mittelwertverlauf zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv.

3.2.11.3 Verlauf des thyroideastimulierenden Hormons zu den Zeitpunkten T0, T3, T5 und T6

3.2.11.3.1 Zeitpunkt T0 (Therapiebeginn)

Zu Beginn der Therapie lagen die TSH-Werte bei allen 50 erfassten Patienten im Normwertbereich von 0,32 mg/dl – 5,0 mg/dl. Von 5 Patienten konnten keine Daten erhoben werden. Die mittlere TSH-Konzentration betrug zum Zeitpunkt T0 1,04 mg/dl bei einer errechneten Standardabweichung

von $\pm 0,56$ mg/dl. Der Minimalwert im Patientenkollektiv lag bei 0,15 mg/dl, demgegenüber wurde ein Maximalwert von 2,52 mg/dl gemessen.

3.2.11.3.2 Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn)

Zum Kontrollzeitpunkt T3 nach 6-monatiger Kombinationstherapie lag die TSH-Konzentration bei 42 der insgesamt 43 erfassten Patienten ($42/43 = 97,7\%$) im Normwertbereich. Somit verringerte sich die Rate der Patienten mit normalen TSH-Werten von 100% zum Zeitpunkt T0 geringfügig auf 97,7% zum Kontrollzeitpunkt T3. Von 12 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Werte erfasst werden.

Die mittlere TSH-Konzentration stieg im Vergleich zum Ausgangsmittelwert von 1,04 mg/dl leicht auf 1,39 mg/dl an bei einer Standardabweichung von $\pm 1,60$ g/dl. Der kleinste gemessene Wert im Patientenkollektiv wurde mit 0,03 mg/dl bestimmt, der Maximalwert lag bei 10,78 mg/dl. Im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 kam es zu keinem signifikanten Unterschied der TSH-Werte.

3.2.11.3.3 Zeitpunkt T5 (12 Monate nach Therapiebeginn)

Nach 12-monatiger Therapie zum Zeitpunkt T5 hatten 49 von insgesamt 50 erfassten Patienten ($49/50 = 98\%$) normale TSH-Werte. Hingegen zeigte ein Patient ($1/50 = 2\%$) erhöhte TSH-Werte. Somit vergrößerte sich die Rate der Patienten mit Normalwerten bezüglich der TSH-Konzentration von 97,7% zum Zeitpunkt T3 auf 98% zum Zeitpunkt T5. Von 5 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Der Mittelwert der TSH-Konzentration sank geringfügig von 1,39 mg/dl (T3) auf 1,33 mg/dl bei einer errechneten Standardabweichung von $\pm 0,96$ mg/dl. Das Minimum lag bei 0,18 mg/dl, das Maximum bei 6,08 mg/dl. Die Werte waren weder im Vergleich zum letzten Kontrollzeitpunkt T3 noch zum Ausgangsstadium T0 signifikant verändert.

3.2.11.3.4 Zeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie)

Sechs Monate nach Beendigung der Therapie zum Kontrollzeitpunkt T6 hatten alle 40 erfassten Patienten normale TSH-Werte. Somit blieb die Rate der Patienten mit normalen Werten im Vergleich zum Zeitpunkt T5 (98%) mit jetzt 100% fast unverändert. Im Vergleich zum Ausgangsstadium blieb die Rate der Patienten mit normalen TSH-Werten sogar unverändert. Von 15 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt keine Daten erhoben werden.

Der Mittelwert der TSH-Konzentration sank von 1,33 mg/dl (T5) weiter auf 1,22 mg/dl bei einer errechneten Standardabweichung von $\pm 0,45$ mg/dl. Das Minimum lag bei 0,2 mg/dl, das Maximum bei 2,41 mg/dl. Es kam zu keiner signifikanten Veränderung der TSH-Werte im Mittel im Vergleich zum letzten Kontrollzeitpunkt T5.

3.2.11.3.5 Zusammenfassende Beschreibung des Verlaufs des thyroideastimulierenden Hormons

Zusammenfassend lässt sich über den Verlauf der TSH-Konzentration im Gesamtkollektiv der Patienten sagen, dass es nach Beginn der Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin zu einem leichten Anstieg der TSH-Werte im Mittel bis zum Kontrollzeitpunkt T3 gekommen ist. Dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant. Danach kam es wieder zu einem leichten Abfall der Werte bis zur Beendigung der Therapie zum Kontrollzeitpunkt T5, und auch nach Beendigung der Therapie sanken die TSH-Werte weiter leicht bis zum letzten Kontrollzeitpunkt T6, blieben aber im Vergleich zum Ausgangsstadium T0 leicht erhöht. Alle Veränderungen blieben unter dem Signifikanzniveau.

Tabelle 18: Verlauf der TSH-Werte unter Therapie anhand der Basisstatistik

	T0	T3	T5	T6
Fallzahl	54	48	53	40
Mittelwert	1,04 mg/dl	1,39 mg/dl	1,33 mg/dl	1,22 mg/dl
s	0,56 mg/dl	1,60 mg/dl	0,96 mg/dl	0,45 mg/dl
Minimum	0,15 mg/dl	0,03 mg/dl	0,18 mg/dl	0,2 mg/dl
1.Quartil	0,58 mg/dl	0,7 mg/dl	0,69 mg/dl	0,99 mg/dl
Median	0,88 mg/dl	1,11 mg/dl	1,12 mg/dl	1,22 mg/dl
2.Quartil	1,44 mg/dl	1,52 mg/dl	1,77 mg/dl	1,5 mg/dl
Maximum	2,52 mg/dl	10,78 mg/dl	6,08 mg/dl	2,41 mg/dl

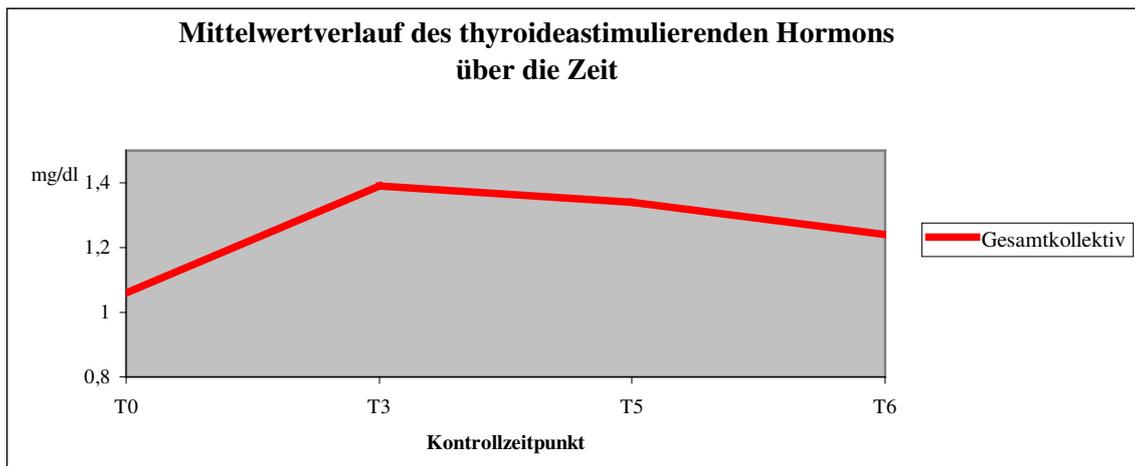


Abbildung 67: TSH-Mittelwertverlauf zu den Kontrollzeitpunkten T0 (Therapiebeginn) bis T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv.

3.2.12 Nebenwirkungen unter Therapie

Es erfolgte zuletzt eine statistische Untersuchung über die Häufigkeiten des Auftretens bestimmter Nebenwirkungen unter dem Therapieverlauf. Folgende Ergebnisse konnten bei diesen Untersuchungen beobachtet werden:

Im gesamten Patientenkollektiv von 55 Patienten gaben zum Zeitpunkt T5 bei Beendigung der Therapie 23 Patienten ($23/55 = 41,8\%$) an, keine relevanten Nebenwirkungen unter Therapie gehabt zu haben. Demgegenüber berichteten die restlichen 32 Patienten ($32/55 = 58,2\%$) über Nebenwirkungen unter dem Therapieverlauf. 27 Patienten ($27/55 = 49,1\%$) klagten über starke Müdigkeit während der Therapie. 13 Patienten ($13/55 = 23,6\%$) gaben an, während der Therapie vermehrt Muskel- und Gliederschmerzen verspürt zu haben, und 10 Patienten ($10/55 = 18,2\%$) klagten über Kopfschmerzen. Bei 10 Patienten ($10/55 = 18,2\%$) trat unter Therapie Haarausfall auf; 5 Patienten ($5/55 = 9,1\%$) gaben einen Gewichtsverlust seit Therapiebeginn an. 6 Patienten ($6/55 = 10,9\%$) litten unter Depressionen im Verlauf der Therapie, und 5 Patienten ($5/55 = 9,1\%$) hatten vermehrt Fieber seit Beginn der Therapie. Vier Patienten ($4/55 = 7,3\%$) klagten über Juckreiz während der Therapie, 2 Patienten ($2/55 = 3,6\%$) verspürten vermehrt Übelkeit, und bei einem Patienten ($1/55 = 1,8\%$) traten Durchfälle auf. Ein Patient ($1/55 = 1,8\%$) klagte über Schlaflosigkeit seit dem Beginn der Therapie.

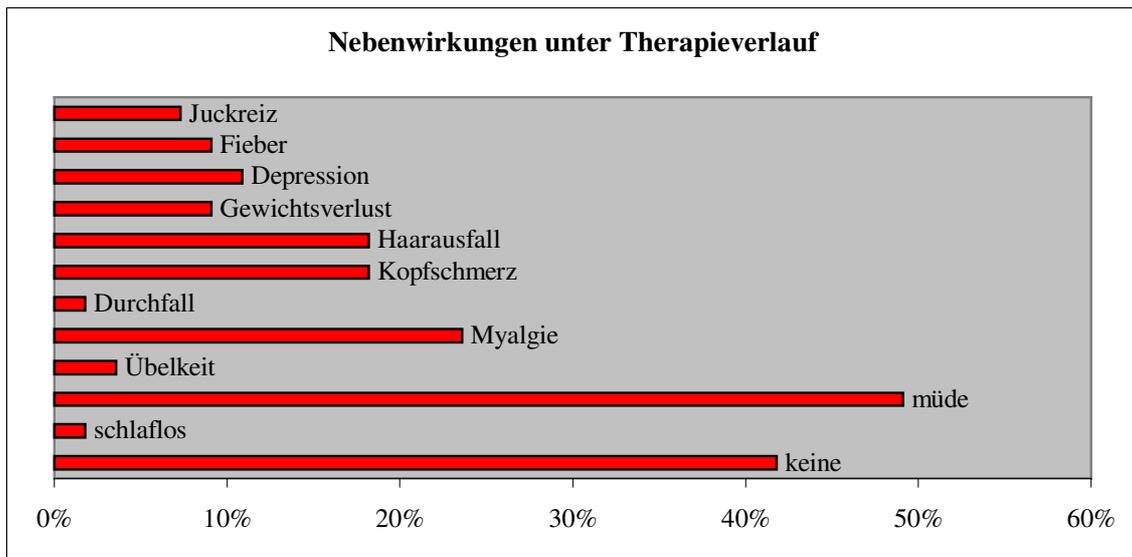


Abbildung 68: Nebenwirkungen unter Therapie im Gesamtkollektiv (n =55).

3.3 Intention To Treat-Analyse:

Für die Intention To Treat-Analyse sind als Gesamtkollektiv 67 Patienten anzusetzen. Dabei wurden die 12 Patienten, die nach der Therapieeinleitung aus der Studie ausschieden, als neuerliche Non-Responder gewertet und sind in die Ergebnisse miteinbezogen worden.

3.3.1 Ansprechraten auf die Therapie

In diesem Therapieoptimierungsversuch wurde ein erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie als eine Serokonversion bezüglich der HCV-RNA zusammen mit einer Normalisierung der Transaminasen GOT und GPT definiert.

Unmittelbar vor der Therapieeinleitung erfüllte keiner der insgesamt 67 Patienten die Kriterien der oben definierten Response.

3.3.1.1 Zeitpunkt T3

Sechs Monate nach Therapiebeginn zeigten 13 der insgesamt 67 erfassten Patienten ($13/67 = 19,4\%$) ein erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie. Dies entspricht einer initialen Responderate von 19,4%. Die restlichen 54 Patienten ($54/67 = 81,6\%$) waren Non-Responder auf die Therapie.

3.3.1.2 Zeitpunkt T5

12 Monate nach Therapiebeginn und anschließender Beendigung der Medikation zeigten 14 Patienten ($14/67 = 20,9\%$) ein erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie. Damit verbesserte sich die Ansprechrate der Therapie leicht von 19,4% (T3) auf 20,9% zum Zeitpunkt T5. 53 Patienten ($53/67 = 79,1\%$) mussten als Non-Responder auf die Therapieform angesehen werden.

3.3.1.3 Zeitpunkt T6

Nach dem Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten zeigten noch 8 Patienten ($8/67 = 11,9\%$) ein erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie. Damit lag die Erfolgsrate der Therapie für ein dauerhaftes Ansprechen 6 Monate nach Beendigung der Medikation bei 11,9%. 59 Patienten ($59/67 = 88,1\%$) mussten als Non-Responder auf die Therapieform betrachtet werden.

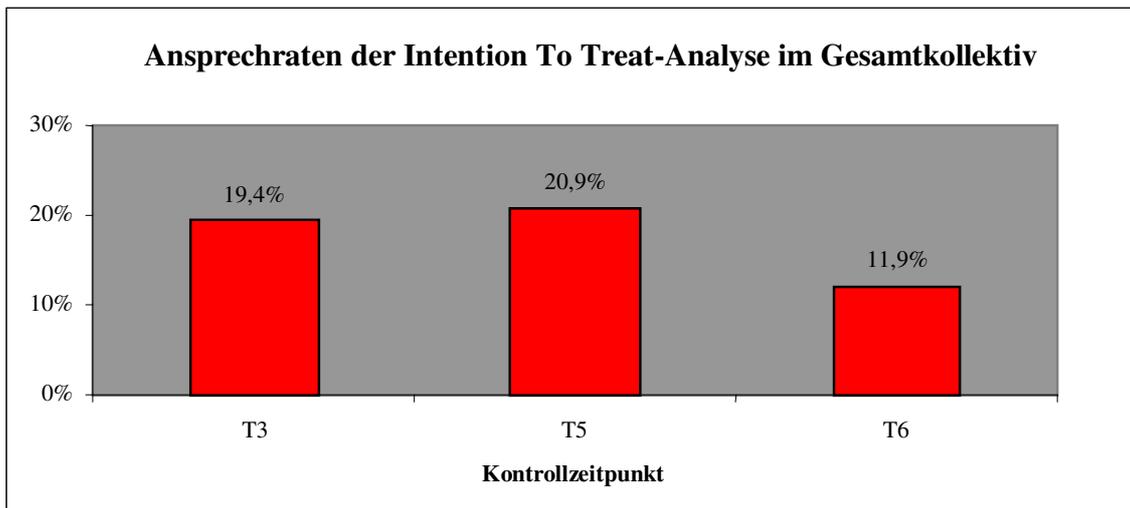


Abbildung 69: Ansprechraten der Intention To Treat Analyse zu den Kontrollzeitpunkten T3 (nach 6 Monaten Therapie), T5 (nach 12 Monaten Therapie) und T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) im Gesamtkollektiv ($n = 67$).

4. Verwendete Tests und Ergebnisse

4.1 Wilcoxon-Test für paarweise Differenzen

Tabelle 19: Wilcoxon-Test für die Transaminase GOT zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten

Variable 1	Fallzahl	Variable 2	Fallzahl	p-Wert
GOT T0	55	GOT T1	53	0,000
GOT T0	55	GOT T2	53	0,000
GOT T0	55	GOT T3	55	0,000
GOT T0	55	GOT T4	51	0,064
GOT T0	55	GOT T5	55	0,000
GOT T0	55	GOT T6	50	0,722
GOT T1	53	GOT T2	53	0,918
GOT T2	53	GOT T3	55	0,115
GOT T3	55	GOT T4	51	0,027
GOT T4	50	GOT T5	55	0,019
GOT T5	55	GOT T6	50	0,011

Tabelle 20: Wilcoxon-Test für die Transaminase GPT zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten

Variable 1	Fallzahl	Variable 2	Fallzahl	p-Wert
GPT T0	55	GPT T1	54	0,000
GPT T0	55	GPT T2	53	0,000
GPT T0	55	GPT T3	55	0,000
GPT T0	55	GPT T4	51	0,020
GPT T0	55	GPT T5	55	0,000
GPT T0	55	GPT T6	50	0,377
GPT T1	54	GPT T2	53	0,857
GPT T2	53	GPT T3	55	0,032
GPT T3	55	GPT T4	51	0,001
GPT T4	51	GPT T5	55	0,067
GPT T5	55	GPT T6	50	0,002

4.2 Mc Nemars Test für signifikante Statusveränderungen

Tabelle 21: Mc Nemars Test für die Transaminase GOT zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten

Variable 1	Variable 2	Fallzahl	p-Wert
GOT T0	GOT T1	53	0,001
GOT T1	GOT T2	51	0,705
GOT T2	GOT T3	53	0,480
GOT T3	GOT T4	50	0,071
GOT T4	GOT T5	50	0,096
GOT T5	GOT T6	50	0,020

Tabelle 22: Mc Nemars Test für die Transaminase GPT zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten

Variable 1	Variable 2	Fallzahl	p-Wert
GPT T0	GPT T1	54	0,001
GPT T1	GPT T2	52	0,527
GPT T2	GPT T3	53	0,109
GPT T3	GPT T4	51	0,033
GPT T4	GPT T5	51	0,083
GPT T5	GPT T6	50	0,001

4.3 Vorzeichentest nach Dixon für Statusveränderungen mit Konstanten

Tabelle 23: Vorzeichentest nach Dixon für die Serokonversion der HCV-RNA zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten

Variable 1	Variable 2	Fallzahl	p-Wert
HCV-RNA T0	HCV-RNA T3	55	0,001
HCV-RNA T0	HCV-RNA T5	55	0,000
HCV-RNA T0	HCV-RNA T6	50	0,013
HCV-RNA T3	HCV-RNA T5	55	1,000
HCV-RNA T5	HCV-RNA T6	50	0,041

Tabelle 24: Vorzeichentest n. Dixon für die Veränderung der Responseraten zu den verschiedenen Kontrollzeitpunkten

Variable 1	Variable 2	Fallzahl	p-Wert
Response T0	Response T3	55	0,001
Response T0	Response T5	55	0,000
Response T0	Response T6	50	0,013
Response T3	Response T5	55	1,000
Response T5	Response T6	50	0,041

4.4 Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney

Siehe Tabelle 11 unter Abschnitt 3.2.8.2

4.5 Korrelationsanalysen nach Spearman

Siehe Tabelle 12 und Tabelle 13 unter Abschnitt 3.2.8.3

5. Diskussion

5.1 Grundlagen

Zu Beginn dieser Studie im Jahre 1998 war die einzig öffentlich anerkannte Therapieform der chronischen Hepatitis C die Behandlung mit Interferon α als Monotherapie. Doch obgleich die grundsätzliche Wirksamkeit von Interferon bei chronischer Hepatitis C unbestritten ist [5;11;23;35;36], blieben die langfristigen Heilungsaussichten bei dieser Erkrankung aufgrund von sehr hohen Remissionsraten nach anfänglichem Ansprechen auf die Therapie mit nur 10 - 15% weit hinter den Erwartungen zurück [47].

Somit wurde nach weiteren möglichen Therapieansätzen gesucht, um die Heilungsraten der Hepatitis-C-Patienten zu verbessern. Dabei stieß man auf das Medikament Amantadin, das auch bei der Behandlung gegen das Influenza-Virus eingesetzt wird. Der Wirkmechanismus des Amantadins gegen das Influenza-Virus erklärt sich nach heutigem Wissensstand wie folgt: Zu Beginn der Infektion wird das Virus in Endosomen aufgenommen, in denen es aufgrund eines niedrigen pH-Wertes zu einer Aktivierung von Glycoproteinen kommt, die das Virus mit der Endosomenmembran verschmelzen lassen. Dies ermöglicht dem Genom-Transkriptase Komplex des Virus' in die Zelle aufgenommen zu werden. Danach werden neue Glycoproteine und Virusmembranen über den sauren Trans-Golgi-Komplex auf die Zelloberfläche transportiert. Diese Vorgänge werden durch die Funktion eines bestimmten Proteins M2 ermöglicht, das den pH-Wert als Membrankomponente, sowohl im Virus-Core als auch im Trans-Golgi-Komplex senkt. Amantadin blockiert dieses Protein und verhindert damit eine Verbreitung des Virus-Cores und erhält den normalen pH-Wert des Trans-Golgi-Komplexes [60]. Obwohl aufgrund des Fehlens von angemessenen in vitro-Studien über die eventuell pH-abhängige Aufnahme, Replikation und Weiterverbreitung des Hepatitis-C-Virus' noch relativ wenig bekannt ist, könnte Amantadin auch bei diesem Virus wirksam sein. Erste Erfolge zeigten sich in einer Studie [61] mit 22 Patienten, die zuvor auf eine Interferon- α -Therapie nicht angesprochen haben. So konnte mit einer 6-monatigen Amantadin-Monotherapie, bei der das Medikament 2 mal täglich in einer Dosierung von 100mg verabreicht wurde, bei 27% der Patienten sowohl die Transaminasen in den Normwertbereich verbessert als auch eine Eliminierung der Virus-RNA aus dem Blut der Patienten erreicht werden. Bei 18% der Patienten war dies auch 6 Monate nach Beendigung der Amantadin-Monotherapie der Fall. Doch aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahl von nur 22 Therapieteilnehmern bedurfte es einer weiteren Überprüfung dieser Hinweise auf eine eventuelle Wirksamkeit von Amantadin. Vor allem in der Kombination mit Interferon erhoffte man sich eine weitere Verbesserung der initialen

als auch der langfristigen Ansprechraten und damit eine Verbesserung des Therapiekonzepts für die Heilung der chronischen Hepatitis C.

Aus diesem Grunde starteten wir in der Inneren Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder im November 1998 den Therapieoptimierungsversuch mit der Kombinationstherapie Interferon α 2a und Amantadin.

5.2 Patienten und Konzeption des Therapieoptimierungsversuchs

Für den Therapieoptimierungsversuch nach standardisiertem Therapieprotokoll wurde ursprünglich bei 67 Patienten die Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin eingeleitet. Von diesen 67 Patienten stellten sich 12 Patienten nach Einleitung der Therapie nicht wieder im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder vor.

In der Intention To Treat Analyse wurden diese 12 Patienten als neuerliche Non-Responder in die Ergebnisse miteinbezogen. In der Ergebnisanalyse entschloss man sich aufgrund der großen Anzahl von fehlenden Daten, diese 12 Patienten nicht in die Auswertung mit einzubeziehen. Es ist zu betonen, dass es dadurch bei der Auswahl der Patienten zu keiner Selektion kommen konnte, da nur Patienten von der Studie ausgeschlossen wurden, von denen außer den Ausgangswerten zu Beginn der Therapie keine weiteren Parameter bekannt waren. Diese Patienten hatten also noch keinerlei Werte gezeigt, die Rückschlüsse auf ein besseres oder schlechteres Ansprechen zugelassen hätten, somit wurden also keine Patienten mit besserem oder schlechterem Ansprechen selektioniert.

Die Ursache für diese hohe Ausfallrate unmittelbar nach Beginn der Therapie liegt zum Teil sicherlich an einer mangelhaften Compliance der Patienten. Jedoch müssen angesichts der Tatsache, dass 12 Patienten trotz ausführlicher Aufklärung über das Therapieschema des Therapieoptimierungsversuchs und trotz ausdrücklicher Empfehlung zur Wiedervorstellung nicht mehr erschienen sind, noch andere Ursachen vermutet werden.

Unter dem zunehmenden wirtschaftlichen Druck des Gesundheitsstrukturgesetzes könnten einige Hausärzte dazu veranlasst worden sein, eine Überweisung in das Krankenhaus zu unterlassen. Für diese Vermutung spricht auch die Skepsis, die einige niedergelassene Ärzte gegenüber einer Interferontherapie angesichts der hoher Kosten zeigten. So kostete eine Interferon- α -Standardtherapie über ein Jahr zu Beginn unseres Therapieoptimierungsversuchs etwa 20000 DM [30].

Ein weiterer Grund mögen die bei einer Interferontherapie vor allem anfangs auftretenden, grippeähnlichen Nebenwirkungen gewesen sein, die einige Patienten dazu bewogen haben, nach der Einleitung der Therapie nicht mehr im Krankenhaus vorstellig zu werden und diese Therapieform abbrechen. Und schließlich muss als Ursache sicherlich auch vermutet werden, dass eine andere Therapieform, die Kombinationstherapie aus Interferon α und Ribavirin, die zur Zeit der Einleitung dieses Therapiekonzepts mit Interferon α 2a und Amantadin gerade erste erfolgsversprechende

Ergebnisse zeigte, die Patienten dazu veranlasst haben könnte, sich einer Studie mit eben diesem Therapiekonzept anzuschließen, da sie sich dort größere Heilungschancen versprochen.

Aufgrund der retrospektiven Erhebung der Daten konnte der Therapieoptimierungsversuch nicht zweiarstig konzipiert werden. Eine Placebokontrolle hätte sich außerdem aus ethischen Gründen verboten, da der therapeutische Nutzen von Interferon für die Therapie der chronischen Hepatitis bereits zu Beginn des Therapieoptimierungsversuchs in mehreren Studien [4;12;66] außer Frage stand und Interferon α als einzig etabliertes Medikament für die Hepatitis-C-Therapie in Deutschland galt [37]. Gegen den Vergleich unserer Therapiegruppe mit einer Interferon-Monotherapie-Gruppe sprachen zahlreiche Publikationen, die zu Beginn unseres Versuchs schon zu dieser Fragestellung durchgeführt worden waren. Wir haben uns deshalb zu einem historischen Vergleich mit den Daten und Ergebnissen der Literatur entschlossen. Da es für die Therapie der Hepatitis C eine Reihe von zuverlässigen und anerkannten Studien gibt, stellt eine Diskussion der Ergebnisse anhand eines historischen Vergleichs eine sinnvolle Alternative für die Bewertung der Ergebnisse dar. Der historische Vergleich ermöglicht außerdem eine objektivere Bewertung der klinischen Anwendung der nicht etablierten Kombinationstherapie mit α Interferon und Amantadin, da die Ergebnisse der Studie mit Daten verglichen werden, die außerhalb der zu kontrollierenden Institution gewonnen wurden.

5.3 Infektionsmodus

Die Patienten (n = 67), die an dem Therapieoptimierungsversuch teilnahmen, wurden vor Einleitung der Therapie nach Risikofaktoren gefragt, die zur Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus geführt haben könnten.

Es stellte sich heraus, dass bei 29,9% (n = 20) der Patienten eine Bluttransfusion, bei 14,9% (n = 10) intravenöser Drogenkonsum, bei 4,5% (n = 3) ein Nadelstich in Ausübung einer medizinischen Tätigkeit und in 3% (n = 2) der Fälle der infizierte Partner als potentieller Übertragungsweg für die Hepatitis C angesehen werden muss. Bei 47,8% (n = 32) der Patienten konnte kein potentieller Übertragungsweg ermittelt werden. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen einer großen Studie an der Medizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf über Infektionsquellen bei Hepatitis C [33], bei der insgesamt 447 Patienten untersucht wurden. So fanden sich hier bei 30% (n = 132) der Patienten eine Bluttransfusion, bei 9% (n = 41) intravenöser Drogenkonsum, bei 6% (n = 28) eine Berufstätigkeit in einem medizinischen Bereich, bei 4% (n = 17) Homosexualität und bei 3% (n = 14) Partnerschaft als möglicher Risikofaktoren für eine Übertragung. Bei 48% (n = 215) blieb die mögliche Infektionsursache unbekannt. Somit erscheint unser Patientenkollektiv, was die Infektionsmodalität betrifft, mit jenem der oben beschriebenen Studie vergleichbar.

Als Grund für den großen Anteil unbekannter Infektionsquellen bei der Hepatitis C kann vermutet werden, dass einige Patienten ihren wahren Infektionsweg verschwiegen haben (Drogenkonsum, Homosexualität) oder dass er ihnen schlichtweg nicht bekannt war. So könnten sie sich eventuell bei einem Zahnarztbesuch, bei einer Bagatellverletzung im Krankenhaus oder bei einer Injektion von Immunglobulinpräparaten unbewusst angesteckt haben und dies nie in Zusammenhang mit ihrer Erkrankung gebracht haben, die vielleicht erst Jahre später diagnostiziert worden ist. Letztlich ist aber der Infektionsweg bei der Hepatitis C immer noch für viele Patienten nicht geklärt.

5.4 Nebenwirkungen unter Therapie

Betrachtet man die Ergebnisse bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen unter Therapie, so zeigten unsere Patienten (n = 55) das typische Nebenwirkungsprofil einer Interferontherapie. Insgesamt berichteten 58,2% (n = 32) aller Patienten unter der Therapie Nebenwirkungen entwickelt zu haben. Dabei traten grippeartige Nebenwirkungen wie Müdigkeit in 49,1% (n = 27), Gliederschmerz in 23,6% (n = 13), Kopfschmerz in 18,2% (n = 10) und Fieber in 9,1% (n = 5) der Fälle auf. Des Weiteren berichteten 18,2% (n = 10) der Patienten über vorübergehenden Haarausfall und 9,1% (n = 5) über Gewichtsverlust; 7,3% (n = 4) der Patienten klagten über Juckreiz, 3,6% (n = 2) der Therapieteilnehmer über Übelkeit und jeweils 1,8% (n = 1) der Patienten über Durchfall und Schlaflosigkeit. Unter Therapie aufgetretene Depressionen fanden sich bei 10,9% (n = 6) der Patienten.

Vergleicht man dieses Nebenwirkungsprofil unserer Studie mit einer Studie von Zeuzem et al. [72], die mit der gleichen Kombinationstherapie angesetzt war, so liegen die grippeartigen Symptome mit 44,6% der Fälle in einem vergleichbaren Bereich. Die Symptome Haarausfall (47,7%), Appetitlosigkeit (33%), Juckreiz (11,4%), Schlaflosigkeit (25,3%) und Depression (25,3%) traten in dieser Studie wesentlich häufiger auf als in unserer Studie. Der Grund dafür könnte sein, dass in der oben genannten Studie nur vormals unbehandelte Patienten teilnahmen und in unserem Therapieversuch ein großer Anteil der Patienten schon einmal eine Interferontherapie erhalten hatte. Es liegt die Vermutung nahe, dass Patienten, die das Nebenwirkungsprofil einer Interferontherapie schon gewohnt waren, weniger sensibilisiert waren und gerade psychisch beeinflussbare Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Depression deshalb in unserem Kollektiv seltener angegeben wurden.

In unserem Therapieoptimierungsversuch wurde außerdem die Veränderung der Blutwerte Bilirubin, Kreatinin und TSH untersucht. Dabei kam es 6 Monate nach Beendigung der Therapie zu keinerlei signifikanten Veränderungen. In der Literatur wird über weitere typische Blutbildveränderung einer Interferontherapie berichtet. So kommt es häufig zu einer Thrombopenie (50%), Leukopenie (10%) und in bis zu 20% der Fälle zu einer Bildung von Autoantikörpern [30].

5.5 Veränderung der Histologie unter Therapie

Für die Bewertung des histologischen Befundes wurde bei den Patienten, die an der Studie teilnahmen, vor Beginn der Therapie (T0) und unmittelbar nach Beendigung der Medikation (T5) eine Leberpunktion vorgenommen. Anhand des histologischen Aktivitätsindex nach Knodell et al. [8] wurde dann zu beiden Zeitpunkten ein Gesamtscorewert sowie die Einzelscorewerte für die Kategorien periportale und/oder Brückennekrosen (Kategorie 1), Intralobuläre Degeneration und fokale Nekrose (Kategorie 2), Portale Entzündung (Kategorie 3) und Fibrose (Kategorie 4) erstellt und miteinander verglichen.

Es stellte sich heraus, dass unter der 12-monatigen Therapie der Gesamtscorewert im Patientenkollektiv von 5,55 auf 4,04 signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$) gesenkt werden konnte.

Betrachtete man die 4 Einzelkategorien, aus denen sich der Gesamtscorewert errechnet, so fällt auf, dass es in allen Kategorien zu einem Abfall des Scorewertes unter Therapie kam. In den Kategorien Intralobuläre Degeneration und fokale Nekrose (Wilcoxon, $p = 0,003$), Portale Entzündung (Wilcoxon, $p = 0,000$) und Fibrose (Wilcoxon, $p = 0,019$) kam es zu einer signifikanten Verminderung des Einzelscorewertes, wohingegen die Senkung des Scorewertes der Kategorie Periportale und/oder Brückennekrosen knapp keiner signifikanten Veränderung der Werte entsprach. Bewertet man diese Ergebnisse, so kann festgestellt werden, dass unter dem angesetzten Therapieprotokoll des Therapieoptimierungsversuchs eine Verbesserung des histologischen Befundes eingetreten ist. Es ist allerdings anzunehmen, dass es mit der in dieser Studie nach dem Kontrollzeitpunkt T5 (Beendigung der Medikation) beobachteten biochemischen Rückfalltendenz (siehe unten) zeitlich verzögert auch wieder zu einer histologisch fassbaren Aktivitätssteigerung kommen wird.

Auch in der bereits oben erwähnten Studie von Zeuzem et al. [72] kam es in der Gruppe, die mit Interferon α 2a und Amantadin behandelt wurde, zu einer Verbesserung des histologischen Befundes und die Kontrollgruppe, die in dieser Studie nur mit Interferon α therapiert worden war, schnitt im Vergleich sogar noch besser ab. Vergleicht man diese Ergebnisse in der Literatur mit anderen Therapiestudien, so konnte in den meisten anderen relevanten Studien zur Behandlung der Hepatitis C, bei denen Interferon Bestandteil der Therapie war, ebenfalls eine Besserung der entzündlichen Aktivität und ein Rückgang der Fibrose beobachtet werden [13;20;34]. Unser Ergebnis scheint also in dieser Hinsicht vergleichbar, wobei die Verbesserung der Histologie wohl vor allem auf das Interferon als Bestandteil der Therapie zurückgeführt werden muss.

Des Weiteren wurde in unserer Studie untersucht, ob ein bestimmtes histologisches Ausgangsstadium mit einem erfolgreichen Ansprechen auf die Therapie korreliert. Dabei konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden. Außerdem konnte in unserer Studie beobachtet werden, dass zu den beiden Kontrollzeitpunkten T0 und T5, zu denen eine

sonographisch geführte Leberpunktion stattfand, die Transaminasenwerte der GPT und der GOT eindeutig mit dem histologischen Gesamtscorewert korrelierten. Die Transaminasen GPT und GOT sind also wichtige Marker für die histologische, entzündliche Aktivität bei der Hepatitis C.

5.6 Biochemisches Ansprechen unter Therapie

Gerade bei der Hepatitis C ist bekannt, dass eine Normalisierung der Transaminasenaktivität nicht unbedingt mit einem Verschwinden der viralen Replikationsaktivität korreliert [5]. Dennoch sind die Transaminasen GPT und GOT wichtige Marker für den entzündlichen Verlauf der Erkrankung, und so ist eine dauerhafte Normalisierung der Transaminasen in der Regel mit einer zeitlich verzögerten Verbesserung der Leberhistologie (siehe oben) verbunden. Außerdem führt das Verschwinden der HCV-RNA in den meisten Fällen zu einer Normalisierung der Transaminasen [5]. Somit erscheint es durchaus wichtig, wenn auch eine Normalisierung der Transaminasen, wie oben beschrieben, nicht obligat ein erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie bedeutet, den Verlauf der GPT und GOT in diesem Therapieoptimierungsversuch näher zu erläutern und sowohl die initialen als auch die dauerhaften Ansprechraten mit anderen Studien zu vergleichen.

Unter unserem Therapiekonzept mit einer Kombination aus Interferon α 2a und Amantadin konnten wir nach 3 Monaten Therapie (T2) die Transaminasenaktivität im Vergleich zur Ausgangsaktivität signifikant (Wilcoxon, $p = 0,000$) senken. Dies bedeutete eine initiale Ansprechrates bezüglich der Normalisierung der Transaminase GPT von 71,7% im Patientenkollektiv ($n = 53$) zum Kontrollzeitpunkt T2.

In einer Studie [72], die bei 120 vormals unbehandelten Patienten die Kombinationstherapie Interferon α 2a und Amantadin mit einer Interferon-Monotherapie verglich, normalisierte sich die GPT nach 3 Monaten in der Gruppe, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurde, bei 63% der Patienten und in der Gruppe, die mit einer Interferon-Monotherapie behandelt wurde, bei 57% der Patienten, und es konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den zwei Therapiekonzepten nach 3 Monaten Therapie festgestellt werden. Eine Metaanalyse über Interferon-Monotherapie, die Gruppen mit verschiedenen Interferondosen verglich, zeigte in der Gruppe, die auf die gleiche Interferondosis angesetzt war wie unser Patientenkollektiv, ein initiales Ansprechen bezüglich der Normalisierung der GPT nach 3 Monaten Interferon-Monotherapie bei 62% der Patienten [48]. Unser Patientenkollektiv lag also nach 3 Monaten Therapie bezüglich der initialen Normalisierung der GPT in einem ähnlichen Bereich wie die oben beschriebenen Studien.

Im weiteren Verlauf der Therapie war auffällig, dass es nach sechs Monaten Therapie zum Kontrollzeitpunkt T3 bis zum Kontrollzeitpunkt nach 9 Monaten Therapie (T4) zu einem signifikanten (Wilcoxon, $p = 0,001$) Anstieg der Transaminasenaktivität kam. Dieser starke Anstieg ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass gemäß dem Therapieprotokoll der Studie die

Interferondosis seit dem Zeitpunkt T3 (6 Monate nach Therapiebeginn) von vormals 6 Mio. IE 3 mal pro Woche auf nur noch 3 Mio. IE 3 mal pro Woche herabgesetzt und das Amantadin ganz abgesetzt worden ist. Diesem reaktiven Anstieg folgte unter weiterer Interferongabe aber wieder ein Transaminasenabfall bis zur Beendigung der Therapie. Somit konnte nach 12-monatiger Therapie immer noch ein signifikanter (Wilcoxon, $p = 0,000$) Werteabfall der GPT-Aktivität gegenüber der Ausgangsaktivität festgestellt werden. Bei 54,5% der Patienten ($n = 55$) konnte eine Normalisierung der GPT nach 12-monatiger Therapie zum Kontrollzeitpunkt T5 erreicht werden.

Die hohe Rückfalltendenz bei der Behandlung der Hepatitis C ist seit Langem bekannt, so dass auch in unserer Studie mit einer mehr oder weniger starken Rückfalltendenz nach Beendigung der Therapie zu rechnen war. So kam es bis zum Kontrollzeitpunkt T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) zu einem signifikanten (Wilcoxon, $p = 0,001$) Anstieg der Transaminasenaktivität, der so stark war, dass auch die Verminderung gegenüber der Ausgangsaktivität jetzt nicht mehr signifikant war. Am Ende des 6-monatigen Nachbeobachtungszeitraum zeigten noch 32% der Patienten ($n = 50$) ein dauerhaftes Ansprechen (Sustained Response) bezüglich der Normalisierung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase. In der Studie von Zeuzem et al. [72] erreichten in der Gruppe, die auf eine Kombinationstherapie angesetzt worden ist, 20% der Patienten und in der Vergleichsgruppe, die nur mit Interferon behandelt worden ist, 25% der Patienten eine Sustained Response bezüglich der Normalisierung der GPT. Außerdem konnte weiterhin kein Unterschied zwischen den zwei Kontrollgruppen festgestellt werden. In der schon oben erwähnten Metaanalyse über verschiedene Interferon-Monotherapien erzielte die Gruppe mit gleicher Interferondosierung wie in unserer Studie eine dauerhaftes Ansprechen bezüglich der GPT bei 49% der Patienten [48]. Unser Kollektiv lag also bezüglich der Normalisierung der GPT weiterhin in einem vergleichbaren Bereich.

Bei der zweiten untersuchten Transaminase GOT kam es zu einem ganz ähnlichen Verlauf wie bei der Glutamat-Pyruvat-Transaminase. Auch hier konnte nach 3 Monaten Kombinationstherapie ein signifikanter (Wilcoxon, $p = 0,000$) Werteabfall gegenüber der Ausgangsaktivität beobachtet werden. Eine initiale Ansprechrate bezüglich der Normalisierung der GOT konnte bei 66% ($n = 53$) der Patienten nach 3-monatiger Therapie erreicht werden. Wie schon bei der GPT beobachtet, kam es nach der Dosisreduktion des Interferon α 2a (6 Mio. IE auf 3 Mio. IE 3 mal/Woche) und nach Absetzung des Amantadins zu einem reaktiven Anstieg der Transaminasenaktivität bis zum Kontrollzeitpunkt T4 (neun Monate nach Therapiebeginn), der im Signifikanzbereich (Wilcoxon, $p = 0,027$) lag. Auch hier folgte danach bis zum Therapieende zum Kontrollzeitpunkt T5 wieder ein Abfall (Wilcoxon, $p = 0,019$) der Transaminasenaktivität, so dass bei Beendigung der Medikation immer noch ein signifikanter (Wilcoxon, $p = 0,000$) Abfall der Transaminasenaktivität im Vergleich zur Ausgangsaktivität festgestellt werden konnte. Bei 60% der Patienten lag die Transaminasenaktivität am Ende der Therapie im Normalbereich.

Bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums kam es wie bei der GPT zu einem signifikanten (Wilcoxon, $p = 0,011$) Wiederanstieg der Transaminasenaktivität, so dass auch hier der Abfall gegenüber der Ausgangsaktivität nicht mehr signifikant war. Ein dauerhaftes Ansprechen bezüglich der Normalisierung der GOT konnte bei 44% der Patienten festgestellt werden. Da durch die weitere Beschreibung dieses Parameters kein weiterer Informationsgewinn zu erwarten ist und auch in den meisten anderen Studien zur Hepatitis C Therapie auf die Darstellung der GOT verzichtet wird, scheint eine weitere Diskussion dieses Parameters nicht sinnvoll.

Bei den beiden anderen untersuchten Transaminasen gGT und AP stellte sich folgendes heraus:

Die gGT beschrieb in etwa den gleichen Verlauf wie die Transaminasen GPT und GOT, doch fiel hier der Anstieg der Transaminase nach Beendigung der Therapie verzögert und schwächer aus, so dass der Abfall am Ende der Nachbeobachtungszeit gegenüber der Ausgangsaktivität weiterhin signifikant war (Wilcoxon, $p = 0,023$). Es ist aber davon auszugehen, dass dies nur aufgrund des verzögerten Anstiegs der Transaminase der Fall war.

Für den Verlauf der alkalischen Phosphatase konnten keinerlei signifikante Veränderungen festgestellt werden.

5.7 Serokonversion der HCV-RNA und erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie

In diesem Therapieoptimierungsversuch wurde ein erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie als eine Serokonversion der Patienten bezüglich der HCV-RNA und eine Normalisierung der Transaminasen GPT und GOT definiert. Vergleicht man die Ansprechraten bezüglich der HCV-Serokonversion mit den Raten für ein erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie, so konnte beobachtet werden, dass diese identisch waren. Dies bedeutete, dass in diesem Therapieoptimierungsversuch eine HCV-Serokonversion immer auch mit einer Normalisierung der Transaminasen GPT und GOT einherging und damit einem definitionsgemäßen Ansprechen auf die Therapie entsprach, so dass darauf verzichtet wurde, die Ergebnisse der HCV-Serokonversion separat zu diskutieren. Außerdem konnten die Erfolgsraten dieses Therapieoptimierungsversuch an dieser Stelle problemlos mit anderen Studienergebnissen verglichen werden, die ein erfolgreiches Ansprechen gelegentlich nur als eine HCV-Serokonversion definiert hatten.

In unserem Therapieoptimierungsversuch wurde die Ansprechrate zum Kontrollzeitpunkt T3 nach 6 Monaten Therapie mit initialer Response, die Ansprechrate zum Kontrollzeitpunkt T5 nach 12 Monaten Therapie und anschließender Beendigung der Medikation mit Response und die Ansprechrate zum Kontrollzeitpunkt T6 6 Monate nach Beendigung der Therapie mit Sustained Response bezeichnet.

Nach sechs Monaten Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin zum Kontrollzeitpunkt T3 zeigte sich im Gesamtkollektiv der Patienten ($n = 55$) eine initiale Response in 23,6% der Fälle. Dies entsprach einer statistisch signifikanten Statusverbesserung (Vorzeichentest

nach Dixon, $p = 0,001$). Bei Beendigung der Medikation zum Kontrollzeitpunkt T5 konnte bei 25,5% der Patienten ($n = 55$) im Gesamtkollektiv eine Response auf die Therapieform festgestellt werden. Somit verbesserte sich die Ansprechrate bezüglich der HCV-RNA leicht von 23,6% auf 25,5%, was aber keiner signifikanten Statusveränderung entsprach. Somit konnte unter weiterer Fortführung der Therapie keine wesentliche Verbesserung der Ansprechrate erreicht werden. Am Ende der Nachbeobachtungsperiode 6 Monate nach Beendigung der Therapie kam es zu einer signifikanten Statusverschlechterung (Vorzeichentest nach Dixon, $p = 0,041$), und die Sustained Response lag nur noch bei 16% der Patienten ($n = 50$) im Gesamtkollektiv.

Betrachtet man die einzelnen Patientengruppen so zeigten die Gruppen 1 der naiven Patienten und 2 der Relapse-Patienten mit 29,2% bzw. 33,3% deutlich bessere initiale Ansprechraten als die Gruppe 3 der Non-Responder mit einer initialen Ansprechrate von lediglich 10,5%. Auch bei Beendigung der Medikation zum Kontrollzeitpunkt T5 schnitten die Gruppen 1 und 2 mit Ansprechraten von jeweils 33,3% erheblich besser ab, als die Gruppe 3 mit einer Ansprechrate von nur 10,5%. Bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums T6 war in allen Gruppen eine Rückfalltendenz zu beobachten. So betrug die Sustained Response in den Gruppen 1 der naiven Patienten und 2 der Relapse-Patienten 22,7% bzw. 27,3%, wohingegen in der Gruppe 3 der Non-Responder kein Patient (0%) eine Sustained Response aufwies. Dabei muss aber erwähnt werden, dass von 2 Patienten der Gruppe 3, die noch zum Kontrollzeitpunkt T5 eine Response gezeigt hatten, zum Kontrollzeitpunkt T6 keine Daten bezüglich der Response erhoben werden konnten und sich somit die Ansprechrate unverhältnismäßig verschlechterte. Aber selbst wenn man davon ausgeht, dass diese 2 Patienten weiterhin eine Response gezeigt hätten, läge die Sustained Response mit dann 10,5% weiterhin deutlich unter den Raten der beiden anderen Gruppen.

Die schon oben bei der Diskussion der Transaminase GPT erwähnte Studie von Zeuzem et al. [72] berichtet nach 20 Wochen Therapie für die Gruppe, die mit der Kombinationstherapie aus Amantadin und Interferon α 2a in gleicher Dosierung behandelt wurde, über eine Ansprechrate bezüglich der Negativierung der HCV-RNA von 54% und über eine Ansprechrate von 52% der Patienten, die nur mit Interferon therapiert wurden.

Nach 12 Monaten Therapie lag die Ansprechrate in der Gruppe, die mit der Kombinationstherapie therapiert wurde bei 34% und in der Kontrollgruppe bei 33%. Am Ende der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit zeigten 10% der Patienten, die mit der Kombinationstherapie und 22% der Patienten, die nur mit Interferon behandelt wurden eine Sustained Response. Es konnten keine Unterschiede zwischen den zwei Therapiegruppen festgestellt werden. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Erfolgsraten unserer Therapie, so fällt auf, dass bis auf den Wert der initialen Response alle anderen Ansprechraten durchaus in einem ähnlichen Bereich lagen. Vor allem wenn man von den Ansprechraten der Gruppe 1 unserer Studie ausgeht, denn in der Studie von Zeuzem et al. [72] bestand das Patientenkollektiv nur aus vorher unbehandelten, bzw. naiven Patienten.

Betrachtet man die Erfolgsraten unseres Therapieoptimierungsversuchs mit Interferon α 2a und Amantadin darüber hinaus mit anderen Therapiekonzepten, so fällt auf, dass alle Ansprechraten dieser Studie im Bereich der Responderaten einer Interferon-Monotherapie liegen. So berichtet eine Studie aus dem Jahre 1998 [49], die Interferon in gleicher Dosierung und Dauer wie in unserem Therapieoptimierungsversuch einsetzte über eine Response nach 12-monatiger Therapie von 33% und einer Sustained Response von 19%.

Eine weitere Interferon-Monotherapie-Studie [44] weist eine Responderate nach 12-monatiger Therapie von 24% und eine Sustained Response von 12% auf. Es muss also angenommen werden, dass eine Kombination des Interferon α 2a mit Amantadin keine Verbesserung des Therapieerfolges gegenüber einer Interferon-Monotherapie beinhaltet.

Vergleicht man die Erfolgsraten dieses Therapieoptimierungsversuchs mit denen einer Kombinationstherapie aus Interferon α und Ribavirin, so muss man feststellen, dass das Therapiekonzept bestehend aus einer Kombination von Interferon α 2a und Amantadin deutlich unterlegen zu sein scheint. So erreichte eine Ribavirin-Studie [49] aus dem Jahre 1998, die sich über einen gleich langen Zeitraum hin erstreckte und auch mit der gleichen Interferon α Dosierung angesetzt war, Erfolgsraten von 52% nach 12-monatiger Therapie und von immer noch 43% nach Ende des Nachbeobachtungszeitraums. Eine weitere Studie [68], welche die Ergebnisse mehrerer großer Multicenterstudien zusammenfasste, berichtet von einem dauerhaften erfolgreichen Ansprechen bei einer Kombinationstherapie aus Interferon α und Ribavirin bei 41% der vormals unbehandelten Patienten nach 48-wöchiger Therapie. Die Kontrollgruppe, die auf eine Interferon-Monotherapie angesetzt wurde, erreichte ein dauerhafte Erfolgsrate von nur 16%, was wiederum im Bereich unserer Studienergebnisse liegt.

Auch für Patienten, die bei einer vormaligen Therapie schon einmal einen Rückfall erlitten haben (Relapse-Patienten), scheint die Kombinationstherapie aus Interferon α und Ribavirin eine entscheidende Verbesserung der dauerhaften Erfolgsraten zu ermöglichen. In einer internationalen, randomisierten, placebokontrollierten Multicenterstudie erreichten 49% der Relapse-Patienten eine Sustained Response auf diese Therapieform, wohingegen die Patientengruppe, die nur mit Interferon therapiert wurde nur in 5% der Fälle ein dauerhaftes Ansprechen zeigte [19]. Einzig bei den vormaligen Non-Respondern bleiben die Ergebnisse der Kombinationstherapie aus Interferon α und Ribavirin unbefriedigend. So berichtet eine Metaanalyse über eine dauerhafte Erfolgsrate von 19% [54]. Unter Berücksichtigung weiterer, veröffentlichter Daten liegen die Erfolgsraten einer erneuten Therapie mit Interferon α und Ribavirin möglicherweise bei etwa 10% [62;67].

Aus diesem Grunde wurde im Jahre 1999 in Italien eine Studie begonnen, die vormalige Non-Responder mit einer Dreifach-Therapie aus Interferon α , Ribavirin und Amantadin über sechs Monate behandelte und dieses Kollektiv mit einer Gruppe verglich, die nur auf eine Kombinationstherapie aus Interferon α und Ribavirin angesetzt worden war. Am Ende der 6-

monatigen Nachbeobachtungszeit erreichten 33,3% der Patienten in der Gruppe, die auf eine Dreifach-Therapie angesetzt worden ist, eine Sustained Response, wohingegen keiner der Patienten, die nur eine Kombinationstherapie aus Interferon α und Ribavirin erhalten haben, ein dauerhaftes Ansprechen zeigte [7]. Möglicherweise könnte Amantadin also als Zusatzmedikament einer Kombinationstherapie aus Interferon α und Ribavirin die Erfolgsaussichten bei vormaligen Non-Respondern verbessern und hier seine Nützlichkeit bei der Therapie der chronischen Hepatitis C in Beweis stellen. Aus den Ergebnissen unserer Studie und auch im Vergleich mit anderen Studien muss man aber letztendlich zu dem Schluss kommen, dass Amantadin in Kombination mit Interferon keine Verbesserung gegenüber einer Interferon-Monotherapie erbringt und dass diese Therapieform der heutigen Standardtherapie aus Interferon und Ribavirin unterlegen ist. Über eine weitere Verbesserung der Ergebnisse der Standardtherapie berichtet die Literatur in ersten Studien durch die Kombination von Ribavirin mit einem neu entwickelten Interferon, dem pegylierten Interferon. Durch die Pegylierung des Interferons verlängert sich dessen Halbwertszeit auf mehr als 70 Stunden. Dadurch können relativ konstante Wirkspiegel erreicht werden. Erste Ergebnisse zeigen eine eindeutige Überlegenheit gegenüber dem herkömmlichen Interferon. Zwei große Studien berichten von dauerhaften Ansprechraten in 39% bzw. 25% der Fälle, die nur mit PEG-Interferon (Polyethylenglycol-Interferon) behandelt wurden, im Vergleich zu 19% bzw. 12% bei einer Monotherapie mit herkömmlichen Interferon α [31;69].

In einer Studie in der die momentane Standardtherapie aus Ribavirin und Interferon α mit einer Kombinationstherapie aus Ribavirin und PEG-Interferon verglichen wird, konnte mit 54% eine bessere Sustained Response in der PEG-Interferon-Gruppe als in der Standardtherapie-Gruppe (47%) erreicht werden [42].

Neue Erkenntnisse gibt es seit neuem auch über die Entwicklung eines möglichen Impfstoffs gegen Hepatitis C. In einer Studie, die 125 Frauen untersuchte, die sich über verseuchte Immunglobuline mit dem Virus vom Genotyp 1b infizierten, konnte aufgrund der bekannten HCV-Antigene die zelluläre Immunantwort der Infizierten genauer analysiert werden. So stellte sich heraus, dass Patienten mit chronischem Krankheitsverlauf vermutlich zu wenig spezielle T-Lymphozyten entwickeln, um das Virus dauerhaft zu eliminieren. Ein zukünftiger Impfstoff soll diese T-Lymphozyten stimulieren und damit zur Eliminierung des Hepatitis-C-Virus' führen [51].

Es bedarf weiterer Studien, um mit neuen Therapiestrategien noch bessere Heilungsaussichten bei der chronischer Hepatitis C zu erreichen. Denn vor allem bei Patienten, die bereits zuvor auf eine Therapie nicht angesprochen haben, sind die Ergebnisse weiterhin unbefriedigend.

6. Zusammenfassung

Am 19.10.1998 wurde im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder ein Therapieoptimierungsversuch gestartet. Ziel des Versuchs war die Ermittlung der Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Interferon α 2a und Amantadin. Außerdem wurden unter der Kombinationstherapie auftretende Blutbildveränderungen und Nebenwirkungen untersucht.

Einschlusskriterien für die Teilnahme an dem Therapieoptimierungsversuch waren der Nachweis von HCV-RNA im Serum der Patienten, pathologisch erhöhte Aktivität der Transaminasen Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase bei zwei Bestimmungen während der letzten 6 Monate vor Therapiebeginn und die histologische Sicherung der Diagnose chronische Hepatitis C. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an dem Therapieoptimierungsversuch waren hingegen die Erkrankung an einer anderen chronischen Lebererkrankungen oder eine dekompensierte Leberzirrhose (Child C). Außerdem konnten keine Patienten an dem Versuch teilnehmen, die an einer Autoimmunerkrankung, insbesondere einer autoimmunen Hepatitis mit Nachweis autoimmuner Antikörper, erkrankt waren. Auch der Nachweis einer anderen bestehenden viralen Hepatitis führte zum Ausschluss aus der Studie. Des Weiteren konnten Patienten mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung, mit Leukozytenzahlen unter 2500/ml Blut, mit Thrombozytenzahlen unter 70000/ml Blut und mit aktuellem Alkohol- oder Drogenabusus nicht in den Therapieoptimierungsversuch aufgenommen werden. Zu den weiteren Ausschlusskriterien gehörten der Nachweis einer HIV-Infektion, Malignome oder andere schwere Grund- oder Begleiterkrankungen ebenso wie das Bestehen einer Schwangerschaft oder der Zeitpunkt der Stillperiode. Schließlich konnten auch Patienten mit eingeschränkter Geschäftsfähigkeit und Geschäftsunfähigkeit nicht in den Versuch aufgenommen werden.

Der Therapieoptimierungsversuch umfasste 67 Patienten mit chronischer Hepatitis C. Davon waren 46% Männer und 54% Frauen. Der mittlere Altersdurchschnitt betrug 50,0 Jahre. Das Patientenkollektiv bestand aus 42% naiven Patienten (Patienten, die zuvor noch keine Interferontherapie erhalten haben), 36% Interferon-Non-Respondern (Patienten, die zuvor auf eine Interferontherapie nicht angesprochen haben) und 22% Relapse-Patienten (Patienten, die zuvor nur vorübergehend auf eine Interferontherapie angesprochen haben). Die Patienten erhielten 6 Monate täglich 200mg Amantadin kombiniert mit 6 Mio. IE Interferon α 2a dreimal wöchentlich. Danach über weitere 6 Monate 3 Mio. IE Interferon α 2a dreimal wöchentlich alleine. Es schloss sich eine 6 Monate lange Nachbeobachtungszeit an. Als Erfolgskriterium für ein Ansprechen auf die Therapie wurde eine Negativierung der HCV-RNA und die Normalisierung der Transaminasen GOT und GPT definiert.

Die Transaminasen GOT, GPT, gGT und AP wurden zu den 6 verschiedenen Kontrollzeitpunkten T0 (Therapieeinleitung), T1 (nach 6 Wochen Therapie), T2 (nach 3 Monaten Therapie), T3 (nach 6 Monaten Therapie), T4 (nach 9 Monaten Therapie), T5 (nach 12 Monaten Therapie) und T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) gemessen. Die HCV-RNA wurde zu Therapiebeginn (T0), nach 6 Monaten Therapie (T3), nach 12 Monaten Therapie (T5) und 6 Monate nach Beendigung der Therapie (T6) bei den Patienten untersucht. Eine Leberbiopsie wurde vor Beginn der Therapie (T0) und bei Beendigung der Therapie (T5) durchgeführt. Die anderen Blutwerte wurden gemäß dem unter 2.2.2 beschriebenen Therapieprotokoll untersucht. Zu allen festgelegten Kontrollzeitpunkten wurden die Patienten nach eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen befragt.

55 Patienten beendeten die 12-monatige Therapie. 12 Patienten wurden nach Einleitung der Therapie aus unerfindlichen Gründen nicht mehr vorstellig. In der Intention To Treat-Analyse wurden diese 12 Patienten als Non-Responder in die Auswertung der Ergebnisse miteinbezogen. In der reinen Ergebnisanalyse verzichteten wir auf diese 12 Patienten.

In der Ergebnisanalyse konnte nach 12 Monaten Therapie bei 26% aller Patienten, 33% der naiven Patienten, 33% der Relapse-Patienten und 11% der ehemaligen Non-Responder Patienten keine HCV-RNA im Blut mehr nachgewiesen werden. Ein anhaltendes virologisches Ansprechen 6 Monate nach Beendigung der Therapie bestand bei 16% aller Patienten, bei 23% der naiven Patienten, bei 27% der Relapse-Patienten und bei 0% der Non-Responder Patienten. Nach 12-monatiger Therapie (T5) war die Aktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase bei 55%, die Aktivität der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase bei 60% aller Patienten im Normalbereich. Am Ende der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit war die GPT noch bei 32% und die GOT noch bei 44% aller Patienten im Normalbereich. Alle Patienten, die zu den Kontrollzeitpunkten T5 (nach 12 Monaten Therapie) und T6 (6 Monate nach Beendigung der Therapie) eine Negativierung der HCV-RNA vorwiesen, zeigten auch normale Aktivitäten für die Transaminasen GPT und GOT. Somit haben nach dem oben beschriebenen Erfolgskriterium für ein Ansprechen auf die Therapie am Ende der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit 16% aller Patienten, 23% der naiven Patienten, 27% der Relapse-Patienten und 0% der Non-Responder Patienten langfristig auf die Therapie angesprochen.

In den Auswertungen der histologischen Untersuchungsbefunde zeigte sich nach 12 Monaten Therapie eine signifikante Reduktion des Aktivitätsindex' nach Knodell (5,6 zu Therapiebeginn – 4,0 bei Beendigung der Therapie).

Unter dem Therapieverlauf traten bei 58,2% der Patienten Nebenwirkungen auf. So klagten 49,1% der Patienten über Müdigkeit, 23,6% über Muskel- und Gliederschmerzen, 10% über Kopfschmerzen und 9,1% über Fieber. Bei 18,2% aller Patienten trat unter Therapie Haarausfall auf, und bei 9,1% der Patienten kam es zu einem Gewichtsverlust seit Therapiebeginn. 10,9% der Patienten litten unter Therapie an einer Depression. Bei einer Patientin musste aufgrund eines

akuten depressiven Schubs eine Dosisreduktion des Interferons durchgeführt werden. Bei 7,3% der Patienten kam es unter Therapieverlauf zur Empfindung von Juckreiz, 3,6% aller Patienten verspürten Übelkeit und bei 1,8% der Patienten traten Durchfälle auf. Schließlich klagten 1,8% der Patienten über Schlaflosigkeit seit dem Beginn der Therapie.

In der Intention To Treat Analyse zeigte sich ein erfolgreiches Ansprechen nach 12 Monaten Therapie bei 20,9% aller Patienten, und am Ende der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit erreichten 11,9% aller Patienten die Kriterien für ein erfolgreiches Ansprechen auf die Therapie.

In unserer Therapieoptimierungsstudie fanden wir unter der Kombinationstherapie mit Interferon α 2a und Amantadin keine besseren Ergebnisse hinsichtlich virologischer und biochemischer Response als mit der Interferon-Monotherapie in der Literatur beschrieben sind. Das Ergebnis bei naiven Hepatitis-C-Patienten ist mit einer Ansprechrate von 33% nach 12 Monaten und 23% 6 Monaten nach Beendigung der Therapie nicht sehr überzeugend. Weder bei naiven Patienten noch bei Relapse-Patienten oder Non-Responder Patienten der Interferon-Monotherapie sehen wir eine Indikation für den Einsatz der Kombinationstherapie aus Interferon α 2a und Amantadin.

7. Literaturverzeichnis

1. Bartenschlager,R., Ahlborn-Laake,L., Mous,J. and Jacobsen,H. (1994) Kinetic and structural analyses of hepatitis C virus polyprotein processing. *J.Virol.* **68**, 5045-5055.
2. Behrens,T. (1996) Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *EMBO* **15**.12-22.
3. Bellentani,S., Pozzato,G., Saccoccio,G. M Crovatto, L S Crocè, L Mazzoran, F Masutti, G Cristianini, and C Tiribelli (1999) Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* **44**, 874-880.
4. Blatt (1996) The Biologic Activity and Molecular Characterization of Novel Synthetic Interferon-Alpha Spezies, Consensus Interferon. *Journal of Interferon and Cytokine Research* **16**, 489-499.
5. Boker,K.H. and Manns,M.P. (1997) What is the value of interferon therapy in chronic hepatitis?. *Internist (Berl)* **38**, 1191-1203.
6. Bresters,D., Zaaiker, H.L., Cuypers, H.T. HW Reesink, IN Winkel, PJ van Exel-Oehlers, AA van Drimmelen, PL Jansen, CL van der Poel, and PN Lelie (1993) Recombinant immunoblot assay reaction patterns and hepatitis C virus RNA in blood donors and non-A, non-B hepatitis patients. *Transfusion* **33**, 634-638.
7. Brillanti,S., Levantesi,F., Masi,L., Foli,M. and Bolondi,L. (2000) Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon nonresponsive chronic hepatitis C. *Hepatology* **32**, 630-634.
8. Brunt,E.M. (2000) Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* **31**, 241-246.
9. Bukh (1992) Sequence analysis of the 5' noncoding region of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**, 4942-4946.
10. Caronia,S., Bassendine,M.F., Barry,R. P Mills, NV Naoumov, R Fox, J Lowes, D Hollanders, L Murray-Lyon, WL Irving, RD Goldin, GR Foster, and UK Amantadine Study Group (2001) Interferon plus amantadine versus interferon alone in the treatment of naive patients with chronic hepatitis C: a UK multicentre study. *J.Hepatol.* **35**, 512-516.

11. Causse,X., Godinot,H., Chevallier,M. P Chossegros, F Zoulim, D Ouzan, JP Heyraud, T Fontanges, J Albrecht, and C Meschievitz (1991) Comparison of 1 or 3 MU of interferon alpha-2b and placebo in patients with chronic non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterology* **101**, 497-502.
12. Chemello,L., Bonetti,P., Cavalletto, L. F Talato, V Donadon, P Casarin, F Belussi, M Frezza, F Noventa, and P Pontisso (1995) Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C. The TriVeneto Viral Hepatitis Group. *Hepatology* **22**, 700-706.
13. Chemello,L., Bonetti,P., Cavalletto,L. F Talato, V Donadon, P Casarin, F Belussi, M Frezza, F Noventa, and P Pontisso (1995) Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C. The TriVeneto Viral Hepatitis Group. *Hepatology* **22**, 700-706.
14. Choo,Q.L.,Richman,J.H. (1991) Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* **88**, 2451-2455.
15. Choo,Q.L., Kuo,G., Ralston,R. A Weiner, D Chien, GV Nest, J Han, K Berger, K Thudium, C Kuo, J Kansopon, J McFarland, A Tabrizi, K Ching, B Moss, LB Cummins, M Houghton, and E Muchmore (1994) Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* **91**, 1294-1298.
16. Choo,Q.L., Kuo,G., Weiner,A.J., Overby,L.R., Bradley,D.W. and Houghton,M. (1989) Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* **244**, 359-362.
17. Corrao,G. and Arico,S. (1998) Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* **27**, 914-919.
18. Darby,S.C., Ewart,D.W., Giangrande,P.L. RJ Spooner, CR Rizza, GM Dusheiko, CA Lee, CA Ludlam, and FE Preston (1997) Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* **350**, 1425-1431.
19. Davis,G.L., Esteban-Mur,R., Rustgi,V. John Hoefs, Stuart C. Gordon, Christian Trepo, Mitchell L. Shiffman, Stefan Zeuzem, Antonio Craxi, Mei-Hsiu Ling, Janice Albrecht The International Hepatitis Interventional Therapy Group (1998) Interferon alpha-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.* **339**, 1493-1499.
20. de Alava,E., Camps,J., Pardo-Mindan,J. M Garcia-Granero, M Munoz, J Sola, MP Civeira, F Contreras, JJ Vazquez, and A Castilla (1993) Histological outcome of chronic hepatitis C treated with a 12-month course of lymphoblastoid alpha interferon. *Liver* **13**, 73-79.
 21. Denk (1998) Therapie der Hepatitis C mit der Kombinationstherapie Interferon und Ursodesoxycholsäure, 87-113
Ref Type: Thesis/Dissertation
 22. Di Bisceglie,A.M. (1998) Hepatitis C. *Lancet* **351**, 351-355.
 23. Di Bisceglie,A.M., Martin,P., Kassianides,C. M Lisker-Melman, L Murray, J Waggoner, Z Goodman, SM Banks, and JH Hoofnagle (1989) Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N.Engl.J.Med.* **321**, 1506-1510.
 24. Diepolder,H.M., Zachoval,R., Hoffmann,R.M. EA Wierenga, T Santantonio, MC Jung, D Eichenlaub, and GR Pape (1995) Possible mechanism involving T-lymphocyte response to non-structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet* **346**, 1006-1007.
 25. Dubuisson,J. and Rice,C.M. (1996) Hepatitis C virus glycoprotein folding: disulfide bond formation and association with calnexin. *J.Virol.* **70**, 778-786.
 26. Dusheiko,G., Schmilovitz-Weiss,H., Brown,D. F McOmish, PL Yap, S Sherlock, N McIntyre, and P Simmonds (1994) Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* **19**, 13-18.
 27. Eisenburg,J. (1998) Amantadine--a new option in chronic hepatitis C?. *Fortschr.Med.* **116**, 40-41.
 28. Erhardt,A., Petry,W., Ebel,M., Jablonowski,H., Heintges,T. and Haussinger,D. (2000) Antiviral therapy of hepatitis C. *Z.Gastroenterol.* **38**, 259-269.
 29. Foster,G.R., Goldin,R.D. and Thomas,H.C. (1998) Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* **27**, 209-212.

30. Häussinger, Niederau. (1997) Extrahepatische Manifestationen und Autoimmunität bei HCV-Infektion. Niederau C., Hepatitis C, Blackwell Wissenschaft **8**, 165-166..
31. Heintges. (2001) Pegyliertes (PEG) Interferon. Deutsches Ärzteblatt 2001 **4**, 175-181.
32. Heintges, Niederau C, and Häussinger.(1997) Epidemiologie und Übertragungswege der HCV-Infektion. Niederau C., Hepatitis C, Blackwell Wissenschaft **8**. 71-92.
33. Heintges,T., Mohr,L. and Niederau,C. (1994) Epidemiology and clinical features of chronic viral hepatitis. Dtsch.Med.Wochenschr. **119**, 1365-1370.
34. Hiramatsu,N., Hayashi,N., Kasahara,A. H Hagiwara, T Takehara, Y Haruna, M Naito, H Fusamoto, and T Kamada (1995) Improvement of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients treated with natural interferon alpha. J.Hepatol. **22**, 135-142.
35. Hoofnagle,J.H., Peters,M., Mullen, K.D. DB Jones, V Rustgi, A Di Bisceglie, C Hallahan, Y Park, C Meschievitz, and EA Jones (1988) Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology **95**, 1318-1325.
36. Hopf,U., Moller,B., Konig,V., Kuther,S., Lobeck,H. and Huhn,D. (1990) Long-term treatment of cryptogenic hepatitis C using recombinant interferon alpha. Z.Gastroenterol. **28**, 453-457.
37. Hopf,U., Niederau,C., Kleber,G. and Fleig,W.E. (1997) The treatment of chronic viral hepatitis B/D and acute and chronic viral hepatitis C. The consensus of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases. Z.Gastroenterol. **35**, 971-986.
38. Jensen,D.M., Krawitt,E.L., Keeffe,E.B. FB Hollinger, SP James, K Mullen, GT Everson, JC Hoefs, H Fromm, M Black, RT Foust, NR Pimstone, EJ Heathcote, and D Albert (1999) Biochemical and viral response to consensus interferon (CIFN) therapy in chronic hepatitis C patients: effect of baseline viral concentration. Consensus Interferon Study Group. Am.J.Gastroenterol. **94**, 3583-3588.
39. Katayama,T., Mazda,T., Kikuchi,S. S Harada, Y Matsuura, J Chiba, H Ohba, I Saito, and T Miyamura (1992) Improved serodiagnosis of non-A, non-B hepatitis by an assay detecting antibody to hepatitis C virus core antigen. Hepatology **15**, 391-394.

40. Keefe,E.B. and Hollinger,F.B. (1997) Therapy of hepatitis C: consensus interferon trials. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* **26**, 101S-107S.
41. Kumar,A., Kulkarni,R., Murray,D.L. R Gera, AB Scott-Emuakpor, K Bosma, and JA Penner (1993) Serologic markers of viral hepatitis A, B, C, and D in patients with hemophilia. *J.Med.Virol.* **41**, 205-209.
42. Manns,M.P. (2001) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* **358**, 958-965
43. Matsumoto,M., Hwang,S.B., Jeng,K.S., Zhu,N. and Lai,M.M. (1996) Homotypic interaction and multimerization of hepatitis C virus core protein. *Virology* **218**, 43-51.
44. McHutchison,J.G., Gordon,S.C., Schiff,E.R., Mitchell L. Shiffman, William M. Lee, Vinod K. Rustgi, Zachary D. Goodman, Mei-Hsiu Ling, Susannah Cort, Janice K. Albrecht The Hepatitis Interventional Therapy Group (1998) Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N.Engl.J.Med.* **339**, 1485-1492.
45. McHutchison,J.G., Person,J.L., Govindarajan,S., B Valinluck, T Gore, SR Lee, M Nelles, A Polito, D Chien, and R DiNello (1992) Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology* **15**, 19-25.
46. McOmish,F., Yap,P.L., Dow,B.C., EA Follett, C Seed, AJ Keller, TJ Cobain, T Krusius, E Kolho, and R Naukkarinen (1994) Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J.Clin.Microbiol.* **32**, 884-892.
47. Niederau,C., Lange,S., Heintges,T., A Erhardt, M Buschkamp, D Hurter, M Nawrocki, L Kruska, F Hensel, W Petry, and D Haussinger (1998) Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* **28**, 1687-1695.
48. Poynard,T., Leroy,V., Cohard,M., T Thevenot, P Mathurin, P Opolon, and JP Zarski (1996) Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* **24**, 778-789.
49. Poynard,T., Marcellin,P., Lee,S.S., C Niederau, GS Minuk, G Ideo, V Bain, J Heathcote, S Zeuzem, C Trepo, and J Albrecht (1998) 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* **352**, 1426-1432.
50. Ray,R.B., Lagging,L.M., Meyer,K., Steele,R. and Ray,R. (1995) Transcriptional regulation of cellular and viral promoters by the hepatitis C virus core protein. *Virus Res.* **37**, 209-220.
 51. Rehermann,B.,(2001) Spezifische T-Zellen sind der Schlüssel bei Hepatitis C. *Ärzte Zeitung.* **164**, 42-84.
 52. Roggendorf,M., Lu,M., Meisel,H., Riffelmann,M., Schreier,E. and Viazov,S. (1996) Rational use of diagnostic tools in hepatitis C. *J.Hepatol.* **24**, 26-34.
 53. Roudot-Thoraval,F., Bastie,A., Pawlotsky,J.M. and Dhumeaux,D. (1997) Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* **26**, 485-490.
 54. Schalm,S.W., Hansen,B.E., Chemello,L., A Bellobuono, JT Brouwer, O Weiland, L Cavalletto, R Schvarcz, G Ideo, and A Alberti (1997) Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European centers. *J.Hepatol.* **26**, 961-966.
 55. Schreiber,G.B., Busch,M.P., Kleinman,S.H. and Korelitz,J.J. (1996) The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N.Engl.J.Med.* **334**, 1685-1690.
 56. Seeff,L.B. (1998) The natural history of hepatitis C-A quandary. *Hepatology* **28**, 1710-1712.
 57. Seeff,L.B., Hollinger,F.B., Alter,H.J., EC Wright, CM Cain, ZJ Buskell, KG Ishak, FL Iber, D Toro, A Samanta, RL Koretz, RP Perrillo, ZD Goodman, RG Knodell, G Gitnick, TR Morgan, ER Schiff, S Lasky, C Stevens, RZ Vlahcevic, E Weinshel, T Tanwandee, HJ Lin, and L Barbosa (2001) Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* **33**, 455-463.
 58. Selmair, Ohlen.(1998) Differentialdiagnostik und Begutachtung der Virushepatitis und Folgekrankheiten.Klinik Wartenberg Kompendium, 9-12.

59. Serfaty,L., Aumaitre,H., Chazouilleres,O., AM Bonnard, O Rosmorduc, RE Poupon, and R Poupon (1998) Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* **27**, 1435-1440.
60. Skehel,J.J. (1992) Influenza virus. Amantadine blocks the channel. *Nature* **358**, 110-111.
61. Smith,J.P. (1997) Treatment of chronic hepatitis C with amantadine. *Dig.Dis.Sci.* **42**, 1681-1687.
62. Teuber,G., Zeuzem,S. and Berg,T. (2001) Interferon/ribavirin treatment in interferon non-responders with chronic hepatitis C. *Hepatology* **28**.
63. Tong,M.J., Reddy,K.R., Lee,W.M., PJ Pockros, JC Hoefs, EB Keeffe, FB Hollinger, EJ Hathcote, H White, RT Foust, DM Jensen, EL Krawitt, H Fromm, M Black, LM Blatt, M Klein, and J Lubina (1997) Treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon: a multicenter, randomized, controlled trial. Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* **26**, 747-754.
64. Trautwein,C. and Manns,M.P. (1999) Chronic viral hepatitis--diagnosis, therapy and prognosis. *Versicherungsmedizin* **51**, 3-11.
65. Troisi,C.L., Hollinger,F.B., Hoots,W.K., C Contant, J Gill, M Ragni, R Parmley, C Sexauer, E Gomperts, and G Buchanan (1993) A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. *Blood* **81**, 412-418.
66. Van Thiel,D.H., Friedlander,L., Molloy,P.J., RJ Kania, S Fagiuoli, HI Wright, A Gasbarrini, and P Caraceni (1996) Retreatment of hepatitis C interferon non-responders with larger doses of interferon with and without phlebotomy. *Hepatogastroenterology* **43**, 1557-1561.
67. Wedemeyer,H., Jackel,E., Wedemeyer,J., H Frank, A Schuler, C Trautwein, and MP Manns (1998) [Is combination therapy of chronic hepatitis C with interferon alpha and ribavirin in primary interferon nonresponders indicated?--An analysis of personal experiences and review of the literature]. *Z.Gastroenterol.* **36**, 819-827.
68. Zeuzem,S. (1999) Interferon-alpha and ribavirin: advances in the therapy of chronic hepatitis C. *Dtsch.Med.Wochenschr.* **124**, 636-642.
69. Zeuzem,S., Feinman,S.V., Rasenack,J., E. Jenny Heathcote, Ming-Yang Lai, Edward Gane, John O'Grady, Jürg Reichen, Moises Diago, Amy Lin, Joseph Hoffman, and Michael J.

- Brunda (2000) Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. *N.Engl.J.Med.* **343**, 1666-1672.
70. Zeuzem, S. and Roth, W. K. (1997) Diagnostik der HCV-Infektion. Niederau C., *Hepatitis C*, Blackwell Wissenschaft **8**, 105 -125
71. Zeuzem,S., Ruster,B. and Roth,W.K. (1994) Clinical evaluation of a new polymerase chain reaction assay (Amplicor HCV) for detection of hepatitis C virus. *Z.Gastroenterol.* **32**, 342-347.
72. Zeuzem,S., Teuber,G., Naumann,U., T Berg, J Raedle, S Hartmann, and U Hopf (2000) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha2a with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* **32**, 835-841.
73. Zibert, A, Roggendorf, M. (1997). *Molekularbiologie des Hepatitis-C-Virus*. Niederau C., *Hepatitis C*, Blackwell Wissenschaft **8**, 13-16.

8. Tabellenverzeichnis:

TABELLE 1: NOMENKLATUR VON SIMMONDS ET AL. [73].....	2
TABELLE 2: HCV-GENOTYPISIERUNG [73].....	2
TABELLE 3: ALTERSVERTEILUNG IM PATIENTENKOLLEKTIV ZU BEGINN DER THERAPIE (N=67).....	14
TABELLE 4 : STUDIENPROTOKOLL DES THERAPIEOPTIMIERUNGSVERSUCHS.....	16
TABELLE 5: HISTOLOGISCHER AKTIVITÄTSINDEX NACH KNODELL ET AL.[8].....	23
TABELLE 6: KÖRPERGRÖÙE, KÖRPERGEWICHT UND KÖRPERMASSENINDEX IM KOLLEKTIV.....	27
TABELLE 7: HISTOLOGISCHER AKTIVITÄTSINDEX NACH KNODELL ET AL.[8] ZU BEGINN DER THERAPIE.....	28
TABELLE 8: LABORPARAMETER ZU BEGINN DES THERAPIEOPTIMIERUNGSVERSUCHS.....	29
TABELLE 9 : VERLAUF DER GPT-AKTIVITÄT UNTER THERAPIE ANHAND DER BASISSTATISTIK:.....	44
TABELLE 10: VERLAUF DER GOT-AKTIVITÄT UNTER THERAPIE ANHAND DER BASISSTATISTIK:.....	60
TABELLE 11: WILCOXON-TEST FÜR UNABHÄNGIGE VARIABLE VON MANN/WHITNEY:.....	77
TABELLE 12: KORRELATIONSANALYSE NACH SPEARMAN ZUM KONTROLLZEITPUNKT T0:.....	77
TABELLE 13: KORRELATIONSANALYSE NACH SPEARMAN ZUM KONTROLLZEITPUNKT T5:.....	78
TABELLE 14: VERLAUF DER GGT-AKTIVITÄT UNTER THERAPIE ANHAND DER BASISSTATISTIK.....	81
TABELLE 15: VERLAUF DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE UNTER THERAPIE ANHAND DER BASISSTATISTIK.....	84
TABELLE 16: VERLAUF DER BILIRUBINWERTE UNTER THERAPIE ANHAND DER BASISSTATISTIK.....	87
TABELLE 17: VERLAUF DER KREATININWERTE UNTER THERAPIE ANHAND DER BASISSTATISTIK.....	89
TABELLE 18: VERLAUF DER TSH-WERTE UNTER THERAPIE ANHAND DER BASISSTATISTIK.....	91
TABELLE 19: WILCOXON-TEST FÜR DIE TRANSAMINASE GOT ZU DEN VERSCHIEDENEN KONTROLLZEITPUNKTEN.....	95
TABELLE 20: WILCOXON-TEST FÜR DIE TRANSAMINASE GPT ZU DEN VERSCHIEDENEN KONTROLLZEITPUNKTEN.....	95
TABELLE 21: MC NEMARS TEST FÜR DIE TRANSAMINASE GOT ZU DEN VERSCHIEDENEN KONTROLLZEITPUNKTEN.....	96
TABELLE 22: MC NEMARS TEST FÜR DIE TRANSAMINASE GPT ZU DEN VERSCHIEDENEN KONTROLLZEITPUNKTEN.....	96
TABELLE 23: VORZEICHENTEST NACH DIXON FÜR DIE SEROKONVERSION DER HCV-RNA ZU DEN VERSCHIEDENEN KONTROLLZEITPUNKTEN.....	96
TABELLE 24: VORZEICHENTEST N. DIXON FÜR DIE VERÄNDERUNG DER RESPONSERATEN ZU DEN VERSCHIEDENEN KONTROLLZEITPUNKTEN.....	97

9. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: PATIENTENGRUPPEN IM GESAMTKOLLEKTIV (N=67)	12
ABBILDUNG 2: ALTERSVERTEILUNG IM PATIENTENKOLLEKTIV ZU THERAPIEBEGINN (N=67)	14
ABBILDUNG 3: THERAPIECOMPLIANCE IM PATIENTENKOLLEKTIV (N=67)	26
ABBILDUNG 4: INFektionsWEGE IM PATIENTENKOLLEKTIV (N=55)	28
ABBILDUNG 5: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) UND T1 (NACH 6 WOCHEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T0 N=55 UND T1 N=54)	30
ABBILDUNG 6: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GPT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) UND T1 (NACH 6 WOCHEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV	31
ABBILDUNG 7: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=23), 2 (RELAPSER N=12), 3 (NON-RESPONDER N=19) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T1 (NACH 6 WOCHEN THERAPIE).....	32
ABBILDUNG 8: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T1(NACH 6 WOCHEN THERAPIE) UND T2 (NACH 3 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T1 N=54 UND T2 N=53).....	32
ABBILDUNG 9: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GPT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T2 (NACH 3 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV	33
ABBILDUNG 10: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=23), 2 (RELAPSER N=12) UND 3 (NON-RESPONDER N=18) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T2 (NACH 3 MONATEN THERAPIE).....	34
ABBILDUNG 11: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T2 (NACH 3 MONATEN THERAPIE) UND T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T2 N=53 UND T3 N=55).....	34
ABBILDUNG 12: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GPT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV	35
ABBILDUNG 13: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=24), 2 (RELAPSER N=12) UND 3 (NON-RESPONDER N=19) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T3(NACH 6 MONATEN THERAPIE).....	36
ABBILDUNG 14: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE) UND T4 (NACH 9 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T3 N=55 UND T4 N=51).....	36
ABBILDUNG 15: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GPT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T4 (NACH 9 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV	37
ABBILDUNG 16: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N= 21), 2 (RELAPSER N= 11) UND 3 (NON-RESPONDER N= 19) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T4 (NACH 9 MONATEN THERAPIE).....	38

ABBILDUNG 17: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T4 (NACH 9 MONATEN THERAPIE) UND T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T4 N=51 UND T5 N=55).....	39
ABBILDUNG 18: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GPT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.....	39
ABBILDUNG 19: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=24), 2 (RELAPSER N= 12) UND 3 (NON-RESPONDER N=19) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE).....	40
ABBILDUNG 20: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) UND T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T5 N=55 UND T6 N=50).....	41
ABBILDUNG 21: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GPT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.....	42
ABBILDUNG 22: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GPT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N= 21), 2 (RELAPSER N=11) UND 3 (NON-RESPONDER N=17) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE).....	43
ABBILDUNG 23: MITTELWERTVERLAUF DER GPT-AKTIVITÄT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV UND IN DEN PATIENTENGRUPPEN.....	44
ABBILDUNG 24: ANSPRECHRATEN IN PROZENT BEZÜGLICH DER NORMALISIERUNG DER GPT-AKTIVITÄT IM GESAMTKOLLEKTIV UND IN DEN GRUPPEN 1=NAIVE, 2=RELAPSER UND 3=NON-RESPONDER.....	45
ABBILDUNG 25: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) UND T1 (NACH 6 WOCHEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T0 N=55 UND T1 N=53).	46
ABBILDUNG 26: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GOT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) UND T1 (NACH 6 WOCHEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.....	47
ABBILDUNG 27: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=23), 2 (RELAPSER N=12) UND 3 (NON-RESPONDER N=18) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T1 (NACH 6 WOCHEN THERAPIE).....	48
ABBILDUNG 28: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T1 (NACH 6 WOCHEN THERAPIE) UND T2 (NACH 3 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T1 N=53 UND T2 N=53).....	48
ABBILDUNG 29: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GOT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T2 (NACH 3 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.....	49

ABBILDUNG 30: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=23), 2 (RELAPSER N=12) UND 3 (NON-RESPONDER N=18) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T2 (NACH 3 MONATEN THERAPIE).....	50
ABBILDUNG 31: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T2 (NACH 3 MONATEN THERAPIE) UND T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (N=55).....	50
ABBILDUNG 32: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GOT-WERTE IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.	51
ABBILDUNG 33: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=24), 2 (RELAPSER N= 12) UND 3 (NON-RESPONDER N=19) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE).....	52
ABBILDUNG 34: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE) UND T4 (NACH 9 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T3 N=55 UND T4 N=50).....	53
ABBILDUNG 35: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GOT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T4 (NACH 9 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.	53
ABBILDUNG 36: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=21), 2 (RELAPSER N=11) UND 3 (NON-RESPONDER N=18) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T4 (NACH 9 MONATEN THERAPIE).....	54
ABBILDUNG 37: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T4 (NACH 9 MONATEN THERAPIE) UND T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T4 N=50 UND T5 N=55).....	55
ABBILDUNG 38: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GOT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.	56
ABBILDUNG 39: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=24), 2 (RELAPSER N=12) UND 3 (NON-RESPONDER N=19) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE).....	57
ABBILDUNG 40: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) UND T6 (6 MONATEN NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T5 N=55 UND T6 N=50).....	57
ABBILDUNG 41: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GOT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.	58

ABBILDUNG 42: NORMALE UND PATHOLOGISCHE GOT-AKTIVITÄT IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=22), 2 (RELAPSER N=11) UND 3 (NON-RESPONDER N=17) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE).....	59
ABBILDUNG 43: MITTELWERTVERLAUF DER GOT-AKTIVITÄT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV UND IN DEN PATIENTENGRUPPEN.....	61
ABBILDUNG 44: ANSPRECHRATEN IN PROZENT BEZÜGLICH DER NORMALISIERUNG DER GOT-AKTIVITÄT IM GESAMTKOLLEKTIV UND IN DEN GRUPPEN 1=NAIVE, 2=RELAPSER UND 3=NON-RESPONDER.....	61
ABBILDUNG 45: HCV-RNA NEGATIVE PATIENTEN IN PROZENT ZUM KONTROLLZEITPUNKT T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIVS (N=55).....	62
ABBILDUNG 46: HCV-RNA NEGATIVE PATIENTEN IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=24), 2 (RELAPSER N=12) UND 3 (NON-RESPONDER N=19) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE).....	63
ABBILDUNG 47: HCV-RNA NEGATIVE PATIENTEN IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE) UND T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (N=55).....	64
ABBILDUNG 48: HCV-RNA NEGATIVE PATIENTEN IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=24), 2 (RELAPSER N=12) UND 3 (NON-RESPONDER N=19) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE).....	65
ABBILDUNG 49: HCV-RNA NEGATIVE PATIENTEN IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) UND T6 (6 MONATEN NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T5 N=55 UND T6 N= 50).	66
ABBILDUNG 50: HCV-RNA NEGATIVE PATIENTEN IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=22), 2 (RELAPSER N=11) UND 3 (NON-RESPONDER N=17) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE).....	67
ABBILDUNG 51: HCV-RNA NEGATIVE PATIENTEN IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE), T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) UND T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV UND IN DEN GRUPPEN 1=NAIVE, 2=RELAPSER UND 3=NON-RESPONDER.....	67
ABBILDUNG 52: ERFOLGREICHES ANSPRECHEN AUF DIE THERAPIE IN PROZENT ZUM KONTROLLZEITPUNKT T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (N=55).	68
ABBILDUNG 53: ERFOLGREICHES ANSPRECHEN AUF DIE THERAPIE IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=24), 2 (RELAPSER =12) UND 3 (NON-RESPONDER N=19) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE).....	69
ABBILDUNG 54: ERFOLGREICHES ANSPRECHEN AUF DIE THERAPIE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE) UND T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (N=55).....	70

ABBILDUNG 55: ERFOLGREICHES ANSPRECHEN AUF DIE THERAPIE IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=24), 2 (RELAPSER N=12) UND 3 (NON-RESPONDER N=19) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE).....	71
ABBILDUNG 56: ERFOLGREICHES ANSPRECHEN AUF DIE THERAPIE IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) UND T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T5 N=55 UND T6 N=50).....	72
ABBILDUNG 57: DAUERHAFTES ERFOLGREICHES ANSPRECHEN AUF DIE THERAPIE IN PROZENT IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE N=22), 2 (RELAPSER N=11) UND 3 (NON-RESPONDER N=17) ZUM KONTROLLZEITPUNKT T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE).	73
ABBILDUNG 58: ERFOLGREICHES ANSPRECHEN AUF DIE THERAPIE IN PROZENT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE), T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) UND T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV UND IN DEN GRUPPEN 1 (NAIVE), 2 (RELAPSER) UND 3 (NON-RESPONDER)	74
ABBILDUNG 59: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GESAMTSCOREWERTE NACH KNODELL ET AL.(56) ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) UND T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T0 N=53 UND T5 N=49).....	75
ABBILDUNG 60: VERGLEICH DER KNODELLSCOREWERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) UND T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (T5 N=53 UND T5 N=49)	76
ABBILDUNG 61: MITTELWERTVERLAUF DER GGT-AKTIVITÄT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV UND IN DEN PATIENTENGRUPPEN.....	81
ABBILDUNG 62: BOXPLOTDARSTELLUNG DER GGT-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.....	82
ABBILDUNG 63: MITTELWERTVERLAUF DER AP-AKTIVITÄT ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV UND IN DEN GRUPPEN.....	84
ABBILDUNG 64:BOXPLOTDARSTELLUNG DER AP-WERTE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.....	85
ABBILDUNG 65: BILIRUBIN-MITTELWERTVERLAUF ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.....	87

ABBILDUNG 66: KREATININ-MITTELWERTVERLAUF ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.	89
ABBILDUNG 67:TSH-MITTELWERTVERLAUF ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T0 (THERAPIEBEGINN) BIS T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV.	92
ABBILDUNG 68: NEBENWIRKUNGEN UNTER THERAPIE IM GESAMTKOLLEKTIV (N =55).....	93
ABBILDUNG 69: ANSPRECHRATEN DER INTENTION TO TREAT ANALYSE ZU DEN KONTROLLZEITPUNKTEN T3 (NACH 6 MONATEN THERAPIE), T5 (NACH 12 MONATEN THERAPIE) UND T6 (6 MONATE NACH BEENDIGUNG DER THERAPIE) IM GESAMTKOLLEKTIV (N =67).	94

10. Abkürzungsverzeichnis

Seite	Abkürzung	Benennung
1	HCV	Hepatitis-C-Virus
1	RNA	Ribonucleic acid
2	DNA	Deoxyribonucleic acid
2	ELISA	Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay
2	kb	Kilobasen
2	i.v.	Intravenös
3	NS	Nichtstrukturprotein
4	CD	Cluster of Differentiation
6	IgM	Immunglobulin M Antikörper
6	RT	Reverse Transkriptase
6	PCR	Polymerase Chain Reaction
8	HIV	Humanes Immunodeficiency Virus
9	Mio	Millionen
9	IE	Internationale Einheiten
10	UDCA	Ursodesoxycholsäure
13	ANA	Antinukleärer Antikörper
13	SMA	Smooth Muscle Antikörper
13	SLA	Soluble-Liver Antikörper
13	Hbs AG	Hepatitis B-surface Antigen
13	TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
13	MAK	Mikrosomaler Antikörper
15	mg	Milligramm
16	GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
16	GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
16	gGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
16	Anti HBc	Hepatitis B-core Antikörper
16	LP	Leberpunktion
17	AMA	Antimitochondriale Antikörper
17	LKM	Liver-Kidney-Membrane
21	U/l	Units/liter
21	OSR	Olympus System Reagent
21	AxSymhTSH	von Abbott and Laboratories eingetragenes Warenzeichen
22	ACN	Automatic cutting needle
25	<i>s</i>	Standardabweichung
25	<i>n</i>	Umfang der Stichprobe
32	kg	Kilogramm
107	PEG	Polyethylenglycol

Publikationen:

Teile der vorliegenden Arbeit wurden auf dem 29. Kongress der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern und der 34. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie vom 25. bis 27.10.2001 in Salzburg unter dem Thema „Therapie der chronischen Hepatitis C mit Interferon alpha und Amantadin“ als Poster vorgestellt und anschließend als Kurzfassung in der Zeitschrift für Gastroenterologie (10/01, Thieme-Verlag) veröffentlicht.

Die Arbeit war zu diesem Zeitpunkt wissenschaftlich abgeschlossen. Aus Studiengründen ist die Einreichung der Arbeit als Dissertation erst jetzt möglich.

Danksagung:

Ich danke Professor Dr. med. J. G. Wechsler für die freundliche Überlassung des Themas und für die zuverlässige Betreuung der Arbeit. Außerdem danke ich den Mitarbeitern des IBE in Großhadern, Herrn Kampe und Herrn Dr. Schotten, für die Geduld und Hilfestellungen bezüglich der statistischen Auswertung meiner Daten.

Des weiteren danke ich meiner Freundin Verena Zoeller und meinen Freunden Ralph Hermenau, Philipp Kraus, Axel Miehler und Andreas Jung, die mir bei der Gestaltung der Arbeit stets beratend zur Seite standen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, meiner Mutter Christine Matzner, meinem Vater Dr. med. Bernhard Matzner und meiner Schwester Nicole Matzner, die mir alle sowohl in fachlicher als auch in menschlicher Hinsicht stets eine große Hilfe waren.