

Diplomarbeit

Antivirale Wirksamkeit von Peginterferon bei CHC

eingereicht von

Jörg Matejka

Mat.Nr.: 0433096

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin Graz

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.- Prof. Dr. med. univ. Rudolf E. Stauber

Graz, 29. 9.2009

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Vorwort

Die Hepatologie stellt einen zunehmend an Bedeutung gewinnenden Teilbereich der Inneren Medizin dar. Die Forschung in diesem Teilbereich konnten vor allem in den letzten 20 Jahren große Fortschritte verzeichnen. Mit dem ersten Therapieversuch der chronischen Hepatitis C Infektion im Jahre 1986 durch Hoofnagle et al. wurde erstmals eine wirksame Therapie vorgestellt. Vor allem im Bereich der infektiösen Hepatitiden konnte große Verbesserungen in der Heilungsrate durch intensive Forschungsarbeit erzielt werden. Nun ist es möglich, abhängig vom Genotyp, einen hohen Prozentsatz an Patienten zu heilen. Die Verträglichkeit der Therapie wurde im Laufe der Zeit zunehmend besser.

Ich konnte im Rahmen meiner Diplomarbeit einen faszinierenden Einblick in die Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion gewinnen. Es war interessant, den Verlauf der Erkrankung im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse kennenzulernen und diese Daten dann statistisch auszuwerten. Die Präsentation der Studie als Poster am Kongreß der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie im Jahre 2009 stellte den Höhepunkt der Arbeit dar.

Danksagungen

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Rudolf E. Stauber, der mir dieses Thema zur Bearbeitung überließ, für die ausgezeichnete Betreuung. Er ist mir während der gesamten Arbeit immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Mein Dank gilt auch Frau Eveline Ableitner, Sekretärin an der Leberambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin, für die Unterstützung beim Ausheben der Krankengeschichten der Studienpatienten.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Ass. Dr. Csilla Putz-Bankuti für die Unterstützung im Datenmanagement und der Erstellung der Patientendateien sowie der fachlichen Beratung bedanken.

Ein großer Dank gebührt meinen Eltern, Ingrid und Robert Matejka, sowie meiner Großmutter, Frau Maria Juvan, für die großartige Unterstützung und die Ermöglichung meines Studiums.

Zusammenfassung

Einleitung: Vorhergehende Studien mit Peginterferon (PEG-IFN) α 2a oder α 2b plus Ribavirin zeigten gleiche Sustained virological response (SVR) Raten in der Behandlung der chronischen Hepatitis C Genotyp 1 (GT 1). Das Ziel der vorliegenden Studie war retrospektiv die SVR Raten sowie die hämatologischen Nebenwirkungen und Änderungen im Serumlipidprofil bei Patienten, die eine Standardbehandlung mit PEG-IFN α 2a vs. α 2b plus Ribavirin erhalten haben, zu untersuchen. **Methoden:** Daten von Patienten, die an chronischer Hepatitis C GT 1 erkrankt sind und zwischen 2002 und 2008 an einem einzigen Zentrum behandelt wurden, wurden retrospektiv analysiert. PEG-IFN α 2a (180 μ g pro Woche) (Gruppe A) oder PEG-IFN α 2b (1,5 μ g/ kg pro Woche) (Gruppe B) und Ribavirin (entsprechend den Empfehlungen des Herstellers) wurde Patienten, die zu Woche 12 eine early virological response aufwiesen, für 48 Wochen verabreicht. Die HCV RNA Levels wurden mit COBAS Amplicor HCV Monitor® oder seit 2006 mit COBAS HCV Taq Man assay (Roche Diagnostics)® bestimmt. Die hämatologischen Parameter und Serumlipide wurden im klinikeigenen Labor bestimmt. **Ergebnisse:** Gruppe A bestand aus 98 Patienten (53 männliche, 45 weibliche), Gruppe B aus 42 Patienten (16 männliche, 26 weibliche). Die SVR Rate betrug 44 % in Gruppe A und 48 % in Gruppe B (NV mit Qui Quadrat Test). Die folgenden Laborprofiländerungen wurden zu Woche 12 bestimmt und mit den Ausgangswerten vor Therapiebeginn verglichen (Gruppe A vs. Gruppe B): Neutrophile Granulozyten -63% vs. -60%, Hämoglobin -20% vs. -21%, Gesamtcholesterin -13% vs. - 6%, Triglyceride +25% vs. +15 %. Die Drop out Rate aufgrund von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen niedrig (Gruppe A 2/98, Gruppe B 1/42). Patienten in Gruppe A waren tendenziell älter (51 ± 13 Jahren vs. 48 ± 14 Jahren, NV) und schwerer (75 ± 15 kg vs. 71 ± 17 kg, NV) als in Gruppe B. **Diskussion:** In Gruppe B war eine Tendenz zu einer höheren SVR Rate zu erkennen, während ein nicht signifikanter Trend zu jüngerem Alter und leichterem Körpergewicht verglichen mit Gruppe A bestand. Die hämatologischen Nebenwirkungen und Änderungen im Serumlipidprofil waren in beiden Gruppen gleich.

Abstract

Background and aims: Previous studies of peginterferon (PEG-IFN) α 2a or α 2b plus ribavirin treatment showed similar sustained virological response (SVR) rates in chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 (GT1). The aim of the present study was to retrospectively analyze SVR as well as hematological side effects and changes in serum lipids in patients with CHC GT1 undergoing standard treatment with PEG-IFN α 2a vs. α 2b plus ribavirin. **Methods:** Consecutive patients with CHC GT1 undergoing standard antiviral treatment at a single center between 2002 and 2008 were analyzed retrospectively. PEG-IFN α 2a (180 μ g per week) (group A) or PEG-IFN α 2b (1.5 μ g/kg per week) (group B) and ribavirin (according to the recommendation of the manufacturer) were administered for 48 weeks in patients with early virological response at week 12. HCV RNA levels were determined by COBAS Amplicor HCV Monitor or, since 2006, by COBAS HCV TaqMan assay (Roche Diagnostics). Hematological parameters and serum lipids were routinely determined in the clinical laboratory. **Results:** Group A comprised 98 patients (53 males, 45 females) while group B included 42 patients (16 males, 26 females). SVR was 44% in group A and 48% in group B (NS by Chi-square test). The following laboratory changes were observed at week 12 compared to baseline (group A vs. B): neutrophil count -63% vs. -60%, hemoglobin -20% vs. -21%, total cholesterol -13% vs. -6%, triglycerides +25% vs. +15%. Drop-out due to side effects was low in both groups (group A: 2/98, group B: 1/42). Patients in group A tended to be older (51 ± 13 years vs. 48 ± 14 years, NS) and heavier (75 ± 15 kg vs. 71 ± 17 kg, NS) than in group B. **Conclusions:** In group B, SVR tended to be higher while there was a nonsignificant trend for younger age and lighter body weight as compared to group A. Hematological side effects and changes in serum lipids were similar in both groups.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Vorwort	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Abkürzungen	IX
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
1. Hepatitis C – Eine stille Epidemie	1
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Übertragungswege	2
1.3. Das Virus – Aufbau	4
1.4. Wie kommt das Virus in die Zelle?	5
1.5. Klinische Manifestationen	7
1.6. Fibroseprogression	8
1.6.1. Fibroseassoziierte Faktoren	9
2. Diagnostische Kriterien	11
2.1. Labordiagnostische Verfahren	11
2.1.1. Labordiagnostische Verfahren	11
2.1.2. Laborchemische Marker zur Diagnosestellung	12
2.1.3. Bedeutung der ALAT in der Diagnosestellung der Chronischen Hepatitis C	13
2.1.4. Indikationen zur HCV Diagnostik	14
2.2. Die Leberbiopsie	15
2.2.1. Stellenwert in der Diagnosestellung der chronischen Hepatitis C	15
2.2.2. Scoring Systeme	17

3. Therapeutische Strategien	19
3.1. Begriffserklärungen	19
3.2. Historische Entwicklung	20
3.3. Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin	25
3.3.1. Wirkungsweise von Interferon alfa in der Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion	25
3.3.2. Wirkungsweise von Ribavirin	26
3.3.3. Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion Genotyp 1	27
3.3.3.1. Abbruchkriterien	30
3.3.4. Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion Genotyp 2 und 3	30
3.3.5. Therapie von Non- Respondern	32
3.3.6. Therapie von Relapsen	33
3.3.7. Langzeittherapie mit niedrig dosiertem Peginterferon.....	33
3.4. Pegylierung von Interferonen	34
3.5. Pharmakologische Unterschiede zwischen PEG-IFN alfa-2a und PEG-IFN alfa-2b	35
 4. Retrospektive Datenanalyse	 36
4.1. Fragestellung	36
4.2. Studienziel	36
4.3. Material und Methoden	36
4.3.1. Patienten	36
4.3.2. Ein- und Ausschlusskriterien	37
4.3.3. Erhobene Laborparameter	37
4.3.4. Verwendete Medikamente	38
4.3.5. Therapiedauer	38
4.3.6. Datenerfassung und Datenmanagement	38
4.3.7. Literaturrecherche	38
4.3.8. Statistische Auswertung	39

5. Ergebnisse	40
5.1. PatientInnen	40
5.2. SVR Rate und hämatologische Nebenwirkungen	42
6. Diskussion	44
7. Literaturverzeichnis	XII
8. Lebenslauf	XVIII

Abkürzungen

ALAT	Alaninaminotransferase
CEVR	complete early virological response
CHC	Chronische Hepatitis C
EASL	European Organisation for the study of the liver
EIA	Enzymimmunoassay
ELISA	Enzyme- linked immunosorbent assay
et al.	et alii
EVR	early virological response
Hb	Hämoglobin
HC	Hepatitis C
HCV	Hepatitis C Virus
IFN	Interferon
kD	kiloDalton
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
log 10	dekadischer Logarithmus
ÖGGH	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
PCR	polymerase chain reaction
PEG	Polyethylenglycolrest
PEG- IFN	pegyliertes Interferon
Peginterferon	pegyliertes Interferon
RNA	Ribonukleinsäure
RVR	rapid virological response
SVR	sustained virological response
TMA	Transkriptionsvermittelten Amplifikation
u.a.	unter anderem
vs.	versus
WHO	World health organisation
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Virusinvasion	9
Abbildung 2: Diagnosealgorithmus	13
Abbildung 3: Gewichtsverteilung	41
Abbildung 4: Altersverteilung	41
Abbildung 5: SVR Rate	42
Abbildung 6: Laborprofiländerungen	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Metavir Score	17
Tabelle 2: Ishak Score	18
Tabelle 3: Patientencharakteristik	40

1 Hepatitis C- eine stille Epidemie

1.1 Epidemiologie

Man nimmt derzeit an, daß ca. 170 Millionen Menschen weltweit mit dem Hepatitis C Virus infiziert sind. Die weltweite Prävalenz wird mit 2,2% angegeben. Die Prävalenz ist abhängig von der Region stark schwankend, während die geringste Prävalenz mit 0,01-0,1% in Großbritannien und Skandinavien vorliegt, die höchste mit 15-20 % in Ägypten [1].

Daten zur Inzidenz der chronischen Hepatitis C Infektion sind sehr schwer zu erheben, da die meisten Infektionen zu Beginn asymptomatisch verlaufen und verfügbare Testmethoden nicht genau zwischen akuter, chronischer oder durchgemachter Infektion unterscheiden können.

Zur Bestimmung der Inzidenz wurde aber ein mathematisches Modell entwickelt um Trends ermitteln zu können. Mithilfe dieses Modells gelang am Beispiel der Vereinigten Staaten Aussagen zur Inzidenz. Während die Inzidenz vor 1965 zwischen 0 bis 44 pro 100.000 Einwohner war, stieg sie in den darauffolgenden Jahren bis auf 100 bis 200 pro 100.000 Einwohner in den 1980er Jahren [2].

Die Prävalenz in den Vereinigten Staaten beträgt 1,8%, von denen man glaubt, daß etwa 75% an einer chronischen Infektion erkrankt sind [3].

In Österreich beträgt die Prävalenz 0,7%, weshalb Österreich als „low endemic area“ klassifiziert wird. Meldepflicht für Hepatitis C besteht in Österreich seit 1993. Zwischen 1993 und 2000 wurden aber insgesamt nur 2.232 Erkrankungen und 31 Todesfälle gemeldet, während in der Krankenhausentlassungsstatistik etwa acht mal so viele Fälle und sieben mal so viele stationäre Patienten in Bezug auf die Prävalenz verzeichnet wurden. Die Inzidenz in Österreich wurde im Jahre 2000 mit 5,1 pro 100.000 Einwohner beziffert, wobei zur Berechnung die gemeldeten Fälle laut Epidemiegesetz herangezogen wurden [4].

1.2 Übertragungswege

Der effizienteste Übertragungsweg für das Hepatitis C Virus stellt die perkutane Exposition mit infiziertem Blut dar. Ein besonders hohes Risiko besteht bei Bluttransfusionen mit Blut von HCV positiven Personen oder Organspenden und intravenösem Drogenkonsum.

Das Ansteckungsrisiko ist bei einer einmaligen, kleinen infektiösen Dosis wesentlich geringer [1].

Bevor Anti-HCV Tests auf den Markt kamen, stellten Bluttransfusionen einen bedeutenden Risikofaktor in der Übertragung des Hepatitis C Virus dar. Seit der Einführung solcher Testsysteme in den Jahren 1990-1992 sind die Infektionen, die auf Bluttransfusionen zurückzuführen sind, drastisch gesunken. Das gegenwärtige Risiko transfusionsassoziiert das HC Virus zu aquirieren, wird mit 1:103.000 angegeben. In sehr vielen Entwicklungsländern werden Blutkonserven nach wie vor nicht auf das Vorhandensein von HCV Antikörpern getestet. Die WHO gibt an, dass 43 % des gespendeten Blutes in Entwicklungsländer nicht adäquat getestet wird [2, 5].

Einen weiteren gesicherten Übertragungsweg stellt der intravenöse Drogenkonsum dar. Durch die Benützung von kontaminierten Nadeln durch mehrere Personen hat diese Ansteckungsform immer mehr an Bedeutung gewonnen. Dadurch ist auch eine HCV Prävalenz unter Drogenabhängigen von nahezu 100 % zu verzeichnen. In den letzten 40 Jahren wurde der illegale intravenöse Drogenkonsum in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Australien der dominierende Übertragungsweg. Mittlerweile handelt es sich bei diesem Transmissionsmodus um den vorherrschenden in vielen Ländern einschließlich Europa. Die Inzidenz unter jungen Drogenabhängigen wird jährlich mit 15-30 Prozent angegeben [1, 5].

Andere Transmissionswege stellen eine untergeordnetere Bedeutung dar.

Die Verletzung durch Nadelstiche bei Personal im Gesundheitsbereich stellt einen weiteren Übertragungsweg dar. Das Risiko, sich mit einer HCV kontaminierten Nadel mit dem Virus anzustecken, ist im Durchschnitt 1% und beträgt bei europäischen Patienten in einer von Kubitschke et al. durchgeführten Studie 0,42% [6].

Das HC Virus kann zwar in geringen Mengen in der Genitalflüssigkeit nachgewiesen werden, die Transmission durch Geschlechtsverkehr spielt aber eine untergeordnete Rolle [5].

Die Übertragung infizierter Mütter auf den Feten ist auch von geringerer Bedeutung.

Die Rate perinataler Transmission beträgt zwischen 4 und 7 Prozent und tritt nur dann auf, wenn HCV RNA im Serum der Mutter bei der Geburt nachgewiesen werden kann [7].

Nosokomiale Transmissionen durch Kolonoskopien, bei Operationen oder zum Beispiel bei Hämodialysen werden in der Literatur beschrieben. Die genauen Transmissionswege sind nicht immer genau nachvollziehbar [5].

1.3 Das Virus – Aufbau

Das Hepatitis C Virus ist ein RNA Virus, das zur Gruppe der Flaviviridae zählt. Es handelt sich dabei um ein einzelsträngiges Virus. Die RNA codiert für ein langes Polypeptid, das posttranskriptionell in einzelne Peptide gespalten wird. Die Virus RNA codiert für strukturelle (Nukleokapsid und Hüllproteine E 1 und E2) und für nicht strukturelle Proteine (meist enzymatische Proteine NS 2, NS 3, NS 4 und NS 5). Das HC Virus weist eine sehr hohe Mutationsrate auf, sodass im Genom viele Basensubstitutionen beobachtet werden können. Im Organismus eines Infizierten finden sich eine Unzahl von sich in einzelnen Basensubstitutionen unterscheidenden Virusgenomen, die als Quasispezies bezeichnet werden. Es existieren mehr als 15 verschiedene Genotypen, deren wichtigste Vertreter die Genotypen 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5, und 6 sind. In Europa vorherrschend ist der Genotyp 1 und unter i.v. Drogenabhängigen der Genotyp 3, in Ägypten der Genotyp 4. Der Genotyp ändert sich nicht im Verlauf der Infektion, aber gemischte Genotyp Infektionen können beobachtet werden. Die Bestimmung des Genotyps erfolgt mit molekularbiologischen Methoden, indem man eine direkte Sequenz aus dem Virusgenom mit einer Referenzsequenz vergleicht oder mittels serologischer Testverfahren wie dem ELISA Verfahren. Die HCV RNA gilt als direkter Marker der HCV Replikation [8].

1.4 Wie kommt das Virus in die Zelle ?

In einer rezenten Arbeit von Thomas Pietschmann aus Hannover konnten entscheidende Fortschritte in der Suche nach dem Invasionsmechanismus des Hepatitis C Virus erzielt werden. Es konnten mehrere Faktoren, die für die Invasion des Virus in die Leberzelle verantwortlich sind, aufgefunden werden. Weiters erzielte man entscheidende Hinweise, warum das Virus Hepatozyten bevorzugt und in anderen Zellen nicht vorkommt.

Vor ungefähr 10 Jahren glaubte man, dass die Invasion des Hepatitis C Virus einfach sei. Nachdem man CD 81 entdeckt hat und herausfand, dass dieses an das Hauptprotein E 2 an der Zelloberfläche von HCV bindet, schien die Lösung der Invasionsfrage gegeben.

Die Reihe von Faktoren, die an der Invasion des Virus beteiligt sind, ist aber deutlich länger.

An der Invasion des Virus in die Zelle sind zwei spezies-spezifische Moleküle namens CD 81 und Occludin beteiligt, sowie zwei nicht spezies-spezifische Moleküle namens SR-B1 und Claudin-1.

Der Transport von HCV im Blut geschieht in Verbindung mit Lipoproteinen.

Die initiale Adhäsion an die Leberzelle scheint durch SR-B1 und CD 81, durch direkte Interaktion des Virus mit diesen beiden Molekülen zu funktionieren.

An der Invasion sind auch tight junctions beteiligt [9].

Es ist anzunehmen, daß das Hepatitis C Virus zu diesen Zellverbindungen wandert und durch Kontakt mit Occludin und Claudin-1 den Eintritt in die Wirtszelle bewerkstelligt [9, 10].

Keiner der 4 Faktoren ist alleinig nur auf Leberzellen zu finden, sie kommen auf verschiedensten Zellarten vor. Das Vorliegen aller 4 Faktoren auf einer Zelle scheint ausschlaggebend zu sein und dieser Zustand herrscht nur auf wenigen Zellen, wie zum Beispiel den Hepatozyten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die große Anzahl an Faktoren und der relative Reichtum auf Leberzellen für den bevorzugten Befall von diesen verantwortlich gemacht werden kann [9].

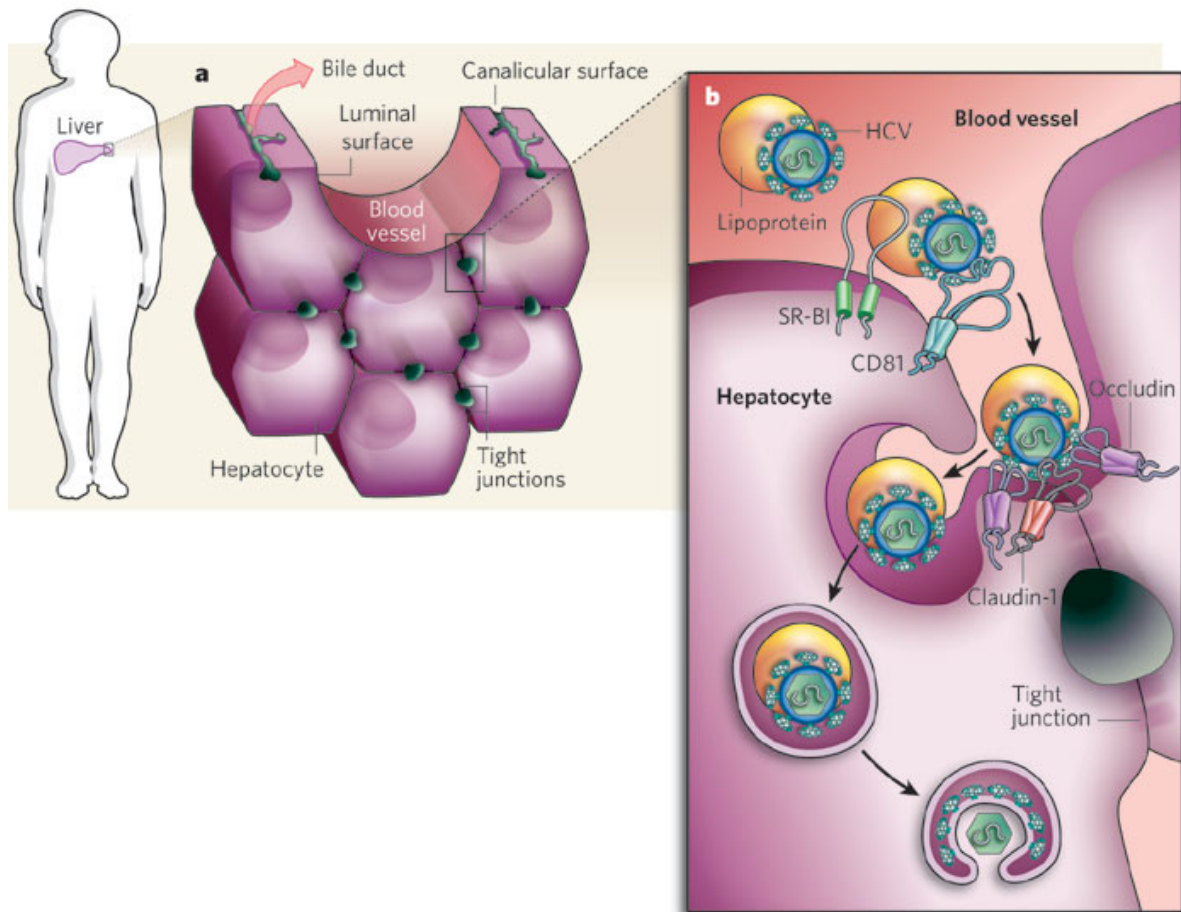


Abb. 2 Virusinvasion [9]

a Tight junctions zwischen Leberzellen stellen funktionell unterschiedliche Zelloberflächendomänen dar, mit der luminalen Oberfläche sind sie mit dem Blutstrom in Kontakt, mit der kanalikulären mit dem Gallengangssystem [9].

b Das Hepatitis C Virus wandert in Verbindung mit Lipoproteinen durch das Blutgefäßsystem. Die initiale Anheftung an Hepatozyten wird unter Umständen durch zusätzliche Faktoren (in dieser Abbildung nicht dargestellt) und/oder direkte Interaktion mit SR-B1 und CD 81 bewerkstelligt. Beim Transfer zu den tight junctions scheint das Virus mit Claudin-1 in Interaktion zu treten und so in die Zelle einzudringen [9].

1.5 Klinische Manifestationen

Kennzeichnend für die Hepatitis C Infektion ist die langanhaltende Virämie die in einem hohen Prozentsatz in einer chronischen Hepatitis C Infektion endet.

Die Inkubationszeit der Hepatitis C beträgt zwischen 7 und 8 Wochen.

Die Symptomatik der chronischen Hepatitis C ist oft sehr diskret. Außer allgemeinen Krankheitssymptomen, grippeähnlichen Symptomen wie Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit bemerken die Patienten oft nicht viel von der Erkrankung.

Charakteristische Symptome im Sinne einer milden Hepatitis mit Ikterus und erhöhten Transaminasen treten nur bei etwa einem Viertel der Patienten auf.

Fulminante Verläufe sind mit einer Wahrscheinlichkeit bei weniger als 1% sehr selten. Eine akute Hepatitis C Infektion geht nur in wenigen Fällen mit einer Einschränkung der Lebersyntheseleistung einher. Die Diagnosestellung geschieht oftmals durch zufällig erhöhte Transaminasen [11].

Man geht derzeit davon aus, dass es in ungefähr 80% der Erkrankungen zu einer Chronifizierung kommt. Aktuelle Beobachtungen zeigen, dass es in ca. 50% der Fälle zu einer spontanen Heilung kommt.

Das Risiko der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms bei Hepatitis C induzierter Leberzirrhose beträgt ca. 5% pro Jahr [12].

Morphologisch imponiert die Leber als etwas vergrößert und gerötet. Das histologische Erscheinungsbild ist durch eine Leberzelldegeneration und -nekrose, durch entzündliche Infiltrate in Leberläppchen und Portalfeldern sowie Kupffer-Zell-Aktivierung charakterisiert.

Im Rahmen der Chronifizierung entsteht vielfach eine Leberfibrose die in einer Leberzirrhose enden kann, mit all ihren Folgeerscheinungen [13].

1.6 Fibroseprogression

Die Fibroseprogression gilt derzeit als zuverlässiger Indikator für den Verlauf einer chronischen Hepatitis C Infektion. Ebenso stellt die Progression einen guten Indikator zur Klärung der Therapienotwendigkeit und der akuten Notwendigkeit einer Therapie dar. Bis dato ist die Leberbiopsie der „Goldstandard“ zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle von fibrotischen Leberveränderungen.

Typische histologische Merkmale einer chronischen Hepatitis C sind nekroinflammatorische Prozesse und eben das Vorhandensein einer Fibrose. Es wird angenommen, dass die Progression fibrotischer Umbauprozesse progressiv verläuft und in weiten Bereichen irreversibel ist. In weiterer Folge kann es zur Zerstörung normaler Leberarchitektur und zur Ausbildung des Endstadium der Umbauprozesse kommen, der Zirrhose. Die Schnelligkeit der Fibroseprogression ist von Patient zu Patient verschieden. Bei wenigen Patienten geht die Progression so schnell voran, dass sie in kürzester Zeit eine Leberzirrhose mit allen schweren Komplikationen entwickeln. Zu diesen gehören vor allem die portale Hypertension und die Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms. Die chronische Hepatitis C ruft in Hepatocyten verschiedene Verletzungs- und Entzündungsprozesse hervor. Die Fibrose zeichnet sich durch die Bildung von extrazellulärer Matrix, welche ein komplexes Gemisch aus Glykoproteinen (Kollagen, elastin, fibrin, laminectin) darstellt, aus. Die Fibrogenese stellt einen dynamischen Prozeß dar, der in erster Linie zum Schutz der Leber dienen soll, sie vor der Ausbreitung der Entzündungsreaktion schützen soll. Wenn es zum Fortbestehen der entzündlichen Schädigungen durch das Hepatitis C Virus kommt, wird aus einer anfangs physiologischen Reaktionsweise eine pathologische.

Der Fibroseprozess beginnt um die Portalfelder, erstreckt sich dann über die Zentralvenen in die Lobuli mit Bildung von Septen und Fibrosebrücken [14].

Die Produktion von Matrixproteinen und kollagenem Gewebe zur Fibrosebildung ist weitgehend auf hepatische Sternzellen zurückzuführen. Durch Zytokine und Chemokine, die am Entzündungsprozeß beteiligt sind kommt es zur Ausbildung eines myofibroblastischen Phänotyps, durch welchen die Zellproliferation stattfinden kann [14].

1.6.1 Fibroseassoziierte Faktoren

Gesicherte Faktoren, die an der Fibrosierung beteiligt sind, sind das Alter des Patienten, das Alter zum Zeitpunkt der Infektion, das männliche Geschlecht und ein ausgeprägter Alkoholgenuß [14, 15, 16].

Das Alter zum Zeitpunkt der Infektion stellt einen bedeutenden Faktor zur Fibroseprogression dar. Bei einem Erkrankungsalter über 40 Jahren konnte nachgewiesen werden, daß in 20 % die Patienten innerhalb von 15 – 20 Jahren eine Zirrhose entwickeln [14].

Poynard et al. wiesen in zwei Studien eine direkte Korrelation zwischen dem Alter des Patienten und der Fibroseprogression nach. Je älter die Patienten zum Infektionszeitpunkt waren, umso eher bildeten sie eine Leberfibrose aus.

Die genauen Mechanismen, die an der Korrelation zwischen Alter und Fibrorestadium beteiligt sind, sind nicht genau bekannt. Es wird angenommen, dass unter anderem Immunfaktoren eine Rolle spielen können.

Ebenfalls konnte in diesen zwei Arbeiten ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Fibroseprogression nachgewiesen werden. Das männliche Geschlecht ist signifikant von einer rascheren Fibroseprogression betroffen. Auch in diesem Fall ist der Grund, warum es zu diesem Geschlechterunterschied kommt, nicht bekannt [15, 16].

Der Alkoholkonsum stellt auch einen bedeutenden Faktor, der an der Fibroseprogression beteiligt ist dar. Ein ausgeprägter Alkoholkonsum von über 50 g pro Tag ist mit einem höheren Fibrosestadium assoziiert. Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion, sowie allen Patienten mit Lebererkrankungen wird eine absolute Alkoholabstinenz empfohlen, da der Alkoholgenuß alleine schon zu ausgeprägten Leberzellschädigungen führen kann [15,16].

Der Immunstatus des Patienten soll auch einen ausgeprägten Effekt auf die Entstehung einer Leberfibrose und in weiterer Folge einer -zirrhose haben.

So konnte Di Martino et al in einer retrospektiven Studie nachweisen, dass der Fibrosegrad gemessen am HAI Score signifikant höher in der Gruppe mit HIV koinfizierten Patienten war. Im Rahmen dieser Studie wurden 80 Patienten mit einer HIV Koinfektion mit 80 Patienten, die alleine an einer chronischen Hepatitis C erkrankt sind, verglichen. Alle eingeschlossenen Patienten waren intravenös drogenabhängig. Der HAI Score ist ein dignostischer Score zum Festhalten des nekroinflammatorischen Gewebsschaden. Er wird durch eine Leberbiopsie bestimmt und ist bereits von Ishak et al. modifiziert worden und im Ishak Score enthalten [17].

In einer von Benhamou et al. durchgeführten Arbeit zeigte sich eine deutlich höhere Fibroseprogressionsrate bei HCV-HIV koinfizierten Patienten verglichen mit HCV infizierten Patienten. Die Zeit bis zur Leberzirrhose betrug bei HCV Infektion etwa 34 Jahre, bei Koinfektion aber nur 26 Jahre [18].

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Höhe der HCV RNA und der Genotyp keinen Einfluß auf die Fibroseprogression haben [15, 16].

Die Beteiligung anderer Faktoren an der Fibroseprogression ist nicht gesichert. Übergewicht, eine Steatosis hepatis sowie ein Diabetes mellitus scheinen an diesem Vorgang beteiligt zu sein [14].

2 Diagnostische Kriterien

2.1 Labordiagnostische Verfahren – Diagnose der chronischen Hepatitis C

2.1.1 Labordiagnostische Verfahren

Derzeit sind mehrere labordiagnostische Methoden für die Diagnosestellung der chronischen Hepatitis C verfügbar.

Die erste diagnostische Maßnahme ist in den meisten Fällen die Bestimmung von HCV spezifischen Antikörpern. Die Bestimmung dieser Antikörper erfolgt mittels Enzymimmunoassays (EIA) oder Enzym-linked immunosorbent assays (ELISA).

Bei diesen Techniken werden Serum- oder Plasmaantikörper auf Mikrotiterplatten unter Verwendung von korrespondierenden Antigenen oder spezifischen normalerweise monoklonalen Antikörpern nachgewiesen. Nach Messung in einem Spectrophotometer wird das Ergebnis als Ratio der optischen Dichte zwischen dem Testkit und einem Kontrollkit angegeben [19].

Zum Nachweis von HCV RNA stehen quantitative und qualitative Testmethoden zur Verfügung.

HCV RNA kann mittels Amplifikationstechniken wie z.B. der Polymerasekettenreaktion (PCR) oder der Transkriptionsvermittelten Amplifikation (TMA) nachgewiesen werden. Derzeit erhältliche Tests sind z.B. der AMPLICOR Hepatitis C Virus Test® version 2.0 und der COBAS AMPLICOR Hepatitis C Virus Test® version 2.0. Diese beiden Tests haben eine Nachweisgrenze von 50 IU/mL [20].

Zum quantitativen Nachweis von HCV RNA wird derzeit der VERSANT HCV RNA Test® version 3.0 verwendet. Die Höhe der HCV RNA kann einen Hinweis auf das Therapieansprechen geben und ist in der Verlaufbeobachtung einer antiviralen Therapie unverzichtbar [20].

Die HCV Genotypisierung stellt ebenfalls einen wichtigen Punkt in der Therapieentscheidung und Therapiedauer dar.

Die Genotypisierung kann mittels direkter Sequenzanalyse des Amplifikats im Vergleich mit einer Referenzprobe erfolgen. Die zweite Methode zur Bestimmung des Genotyps ist die Hybridisierung des Amplifikats mit Genotyp-spezifischen Oligonekleotidsonden (line probe assay) [20, 21].

2.1.2 Laborchemische Marker zur Diagnosestellung

In der Diagnosestellung der chronischen Hepatitis C werden folgende 3 Laborparameter zur routinemäßigen Abklärung eingesetzt: HCV-Antikörper, HCV Genotyp und HCV RNA.

Im folgenden Diagramm sind die diagnostischen Schritte dargestellt (siehe Abb.1). Die Erstuntersuchung stellt der Nachweis HCV-spezifischer Antikörper mittels ELISA dar [21].

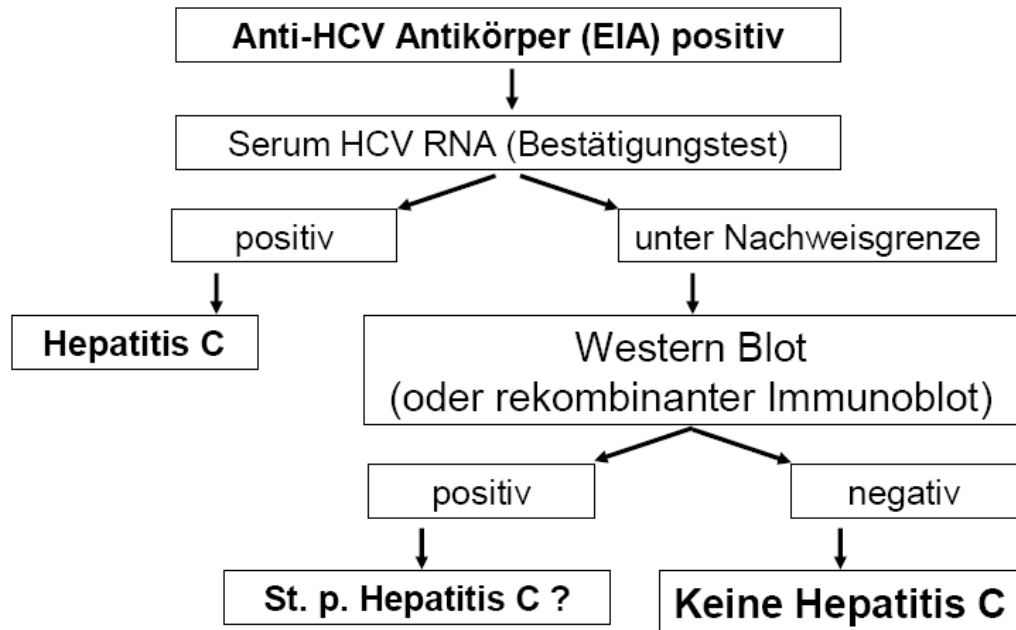


Abb. 1 Diagnosealgorithmus [21]

2.1.3 Bedeutung der ALAT in der Diagnosestellung der Chronischen Hepatitis C

Die Alaninaminotransferase (ALAT) gehört zur Gruppe der Transaminasen. Bei Transaminasen handelt sich um intrazelluläre Enzyme, die bei einer Zellschädigung freigesetzt werden und dann in erhöhter Konzentration im Blut nachweisbar sind. Es wurde bereits in mehreren Studien der Zusammenhang zwischen ALAT Konzentration und Leberhistologie untersucht. Patienten mit niedrigeren Transaminasen haben im Vergleich zu Patienten mit erhöhten Transaminasen ein niedrigeres Fibrosestadium und eine geringere entzündliche Aktivität. Trotz normaler Transaminasen haben aber 30 % dieser Patientengruppe eine signifikantes Fibrosestadium (Stadium >2 nach Batts) bis hin zu einer Zirrhose in 5-10%. Obwohl sich die Transaminasen im Normbereich befinden, kann es bei diesen Patienten zu allen Komplikationen und Folgeerscheinungen einer Leberzirrhose kommen. Bei Vorliegen von normaler ALAT sollte auf eine Leberbiopsie zur Therapieentscheidung nicht verzichtet werden, da es wie oben

beschrieben durchaus auch bei normaler Laborkonstellation zur Fibrosebildung kommen kann [22].

2.1.4 Indikationen zur HCV Diagnostik

Es gibt mehrere Patientengruppe die von einer HCV Diagnostik besonders profitieren und auch einer unterzogen werden sollen.

Hochrisikogruppen mit Risikofaktoren sollten einer Abklärung unterzogen werden.

Zu diesen gehören [20]:

- Personen, die sich intravenös Drogen injiziert haben, einschließlich solcher die nur einmal intravenös Drogen konsumiert haben und sich selbst nicht als drogenabhängig bezeichnen
- Personen mit HIV Infektion
- Personen mit Hämophilie, die Faktorenkonzentrate vor 1987 erhalten haben
- Personen, die immer auf eine Hämodialyse angewiesen waren
- Personen mit unklar erhöhten Transaminasen
- Personen, die Blut von einem Spender erhalten haben, der HCV positiv ist
- Personen, die Bluttransfusionen vor 1992 erhalten haben
- Personen, die ein Organtransplantat vor 1992 erhalten haben
- Kinder, die von HCV infizierten Frauen geboren wurden
- Medizinisches Personal, das sich eine Nadelstichverletzung zugezogen hat oder eine Schleimhautkontamination mit HCV infiziertem Material stattgefunden hat
- Personen, die Geschlechtsverkehr mit HCV infizierten Personen haben

Neben diesen Risikogruppen ist es auch empfehlenswert Immigranten aus Bereichen mit erhöhter HCV Prävalenz wie Ägypten zu testen [20].

2.2 Die Leberbiopsie

2.2.1 Stellenwert in der Diagnosestellung der chronischen Hepatitis C

Die Leberbiopsie hat nach wie vor in speziellen Fragestellungen einen Stellenwert in der modernen Hepatitis C Diagnostik.

In der historischen Entwicklung der HCV Diagnostik stellte die Leberbiopsie anfangs einen entscheidenden Faktor zur Therapieentscheidung dar. Im Verlauf wurde die Indikation zur Biopsie immer mehr hinterfragt, weil sie doch mit deutlichen Risiken behaftet ist [20].

Zu den Komplikationen einer Leberbiopsie gehören vor allem Blutungen. Die Blutungsinzidenz wird zwischen 0,06% bis 1,7% angegeben. Angaben zur Letalität schwanken zwischen 0,009% bis 0,33%. Zu den selteneren Komplikationen zählen der Pneumothorax und eine biliäre Peritonitis. Asymptomatische Blutungen oder Postpunktionsschmerz treten häufiger auf. Bei speziellen Risikofaktoren, die mit einer höheren Blutungswahrscheinlichkeit einhergehen, ist die Rate an Blutungen höher [23].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Leberbiopsie zur Klärung folgender Fragen beiträgt [21, 23]:

1. Bestimmung der entzündlichen Aktivität
2. Bestimmung des Fibroseausmaßes
3. Aussagen zur Ätiologie-eventuelles Vorliegen einer zusätzlichen Lebererkrankung

Heutzutage ist man bei der Diagnose der Hepatitis C nicht mehr so stark auf die histologische Morphologie angewiesen. Zur Diagnosestellung stehen bereits hochsensitive, molekularbiologische Methoden zur Verfügung, die die Biopsie in dieser Indikation weitgehend abgelöst haben. Der Stellenwert der histologischen Diagnostik ist aktuell in der Beurteilung der Entzündungsaktivität und des Fibrorestagings zu sehen [24].

Die Leberbiopsie ist stark abhängig von der Menge an gewonnenem Lebergewebe. Zur histologischen Abklärung ist eine Biopsatlänge von mindestens 1,5 cm bei einem Nadeldurchmesser von 1,2 – 1,8 mm notwendig. Eine adäquate Fixierung muß unmittelbar danach erfolgen [23].

Die Beurteilung einer Leberbiopsie ist beeinflusst durch einen Sampling error oder Schwierigkeiten in der histopathologischen Beurteilung.

Die ist bei jeder Begutachtung von Leberbiopsaten zu beachten.

In einer von Regev et al. durchgeführten Studie wurden insgesamt 124 Patienten einer laparoskopischen Leberbiopsie des rechten und linken Leberlappens unterzogen. Die beiden Biopsate wurden zwischen zwei Pathologen aufgeteilt. Ein Sampling error führte in 14,5% zu einer Fehldiagnose. In diesen Fällen war in einem Leberlappen eine Zirrhose erkennbar im anderen nur eine Stadium 3 Fibrose nach der Klassifikation nach Batts and Ludwig. Somit wurde eine bestehende Zirrhose in diesen Fällen nicht adäquat erkannt [25].

Eine Leberbiopsie ist nur dann sinnvoll, wenn sich daraus Konsequenzen im Therapiemanagement für den Patienten ergeben.

Wegen der sehr guten Heilungschancen der chronischen Hepatitis C Infektion Genotyp 2 und 3 kann bei der Therapieentscheidung auf die Durchführung einer Biopsie verzichtet werden [21].

Bei Patienten mit Genotyp 1 und 4 Infektionen kann eine Leberbiopsie zur Beurteilung einer Therapieentscheidung herangezogen werden. Bei Patienten, die einzelne portozentrale Bindegewebssepten aufweisen besteht in den meisten Fällen eine Behandlungsindikation. Bei Patienten ohne Fibrose oder mit geringgradiger Ausprägung kann mit einer Therapie in Absprache mit dem Patienten zugewartet werden. Regelmäßige klinische Kontrollen einschließlich Laborchemie und Sonographie sowie eine Leberbiopsie zur Verlaufskontrolle in 3 bis 5 Jahren sollten durchgeführt werden [20].

2.2.2 Scoring Systeme

Die aktuellen Scoring Systeme berücksichtigen das Fibroseausmaß (Staging) und das Ausmaß der entzündlichen Aktivität. Derzeit werden dem METAVIR Score und dem Ishak et al. Score die größte Bedeutung beigemessen (Tab.1 und Tab.2). Wenn man in die Therapieentscheidung das Fibroseausmaß einfließen läßt, ist eine antivirale Therapie bei einem METAVIR Score >2 oder Ishak Score >3 indiziert [20].

Fibrosestadium	Beschreibung
0	Keine Fibrose
1	Periprotale Fibrose
2	Portal-portale Septen (> 1 Septum)
3	Portal-zentrale Septen
4	Zirrhose

Tab.1 METAVIR Score [20]

Fibrosestadium	Beschreibung
0	Keine Fibrose
1	Fibröse Verbreiterung einiger Portalfelder, mit oder ohne kurzer Septenbildung
2	Fibröse Verbreiterung der meisten Portalfelder, mit oder ohne kurzer Septenbildung
3	Fibröse Verbreiterung der meisten Portalfelder, mit vereinzelter porto-portaler Septenbildung
4	Fibröse Verbreiterung der meisten Portalfelder mit ausgeprägter porto-portaler und porto-zentraler Septenbildung
5	Ausgeprägte porto-portale und porto-zentrale Septenbildung mit einzelnen Knoten (inkomplette Zirrhose)
6	Zirrhose

Tab.2 Ishak Score [20]

3 Therapeutische Strategien

3.1 Begriffserklärungen

Im folgenden seien einige Begriffe, die für die Therapieplanung und –durchführung wichtig sind erklärt [21,26]:

SVR: Sustained virological response. Darunter versteht man, dass 24 Wochen nach Therapieende keine HCV RNA mehr nachweisbar ist.

EVR: early virological response. Fehlender HCV RNA Nachweis 12 Wochen nach Therapiebeginn.

Partial early virological response: Dabei handelt es sich um einen Abfall der Viruslast um mehr als $2\log_{10}$ von der Ausgangsviruslast in der PCR 12 Wochen nach Therapiebeginn

RVR: rapid virological response. Fehlender HCV RNA Nachweis in der PCR bereits 4 Wochen nach Therapiebeginn.

CEVR: complete early virological response: Der HCV RNA Nachweis mittels PCR ist 12 Wochen nach Therapiebeginn negativ.

Relapse: Wiederauftreten des Virus trotz negativer PCR nach Therapieende.

Non Responder. Bei dieser Patientengruppe kam es nach 12 Wochen Therapie zu einem Viruslastabfall von weniger als $2\log_{10}$ zum Ausgangswert. Diese Konstellation stellt eine Indikation zum Therapieabbruch dar.

3.2 Historische Entwicklung

Die ersten Therapieerfolge in der Behandlung der chronischen Hepatitis C waren im Jahr 1986 zu verbuchen. In diesem Jahr wurde von Hoofnagle et al. in einer kleinen Studie die Wirksamkeit einer Interferontherapie zur Behandlung der non-A, non-B Hepatitis, wie die Hepatitis C vor Entschlüsselung der Virusstruktur hieß untersucht. In dieser Arbeit wurden 10 Patienten mit rekombinanten humanen Interferon alfa in unterschiedlichen Dosen (0,5 bis 5 Millionen Einheiten) pro Tag, an jedem zweiten Tag oder drei mal die Woche für bis zu 12 Monate behandelt. Bei 8 von 10 Patienten kam es unter Therapie zu einer rapiden Abnahme der initial erhöhten Transaminasen, zum Teil sogar in normale oder annähernd normale Bereiche. Bei zwei Patienten wurde die Therapie nach 4 Monaten gestoppt, was dazu führte, dass die Transaminasen wieder auf die Ausgangswerte anstiegen. Verlängerte Therapie führte zu bleibenden Verbesserungen der Transaminasen. In drei Fällen zeigte sich in der Leberbiopsie eine Verbesserung in der Histologie nach 12 Monaten Therapie, obwohl niedrige Dosen von Interferon alfa verwendet wurden. Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass ein Effekt von Interferon alfa auf die Krankheitsaktivität der Hepatitis C, früher bekannt als non-A, non-B Hepatitis zu verzeichnen ist [27].

Die Arbeit von Hoofnagle et al. kann als Meilenstein in der Behandlung der chronischen Hepatitis C gesehen werden.

Einen weiteren Fortschritt stellte die Verwendung von Ribavirin, einem Nukleosidanalogen, in der Therapie der chronischen Hepatitis C dar. In einer von Di Bisceglie et al. im Jahre 1995 publizierten Arbeit konnten Angaben zur Wirksamkeit dieses Präparates gemacht werden. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie in die 58 Patienten eingeschlossen wurden. 29 erhielten oral Ribavirin (600 mg 2 mal täglich) für 12 Monate, die anderen 29 Placebo für den gleichen Zeitraum. Zur Therapieerfolgskontrolle wurden die Serumtransaminasen und die HCV RNA vor, während und 6 Monate nach der Therapie bestimmt. Weiters wurde vor und nach der Therapie eine Leberbiopsie durchgeführt. In der Patientengruppe, die mit Ribavirin behandelt wurde, kam es zu einer raschen Abnahme der Transaminasen verglichen mit der Placebogruppe (54% vs. 5%). Es konnte bei 10 Patienten eine

Normalisierung der Aminotransferasen erreicht werden (35%). Bei 2 Patienten blieben die Aminotransferasen nach Therapie im Normbereich (7%). Veränderungen in der HCV RNA konnten nicht gezeigt werden. In der Leberbiopsie kam es zu einer Reduktion der hepatischen Entzündung. Ein dauerhafter Effekt auf die Aminotransferasen nach Absetzen der Therapie konnte nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit die Wirksamkeit von Ribavirin in der Therapie der chronischen Hepatitis C, bezogen auf die Transaminasenhöhe demonstriert werden, es ergaben sich jedoch keine Änderungen in der HCV RNA. Somit stellt Ribavirin als alleinige Therapie keine Option zur Behandlung der chronischen Infektion dar [28].

Der nächste Schritt in der Behandlung der chronischen Hepatitis C war die Kombinationstherapie von Interferon alfa und Ribavirin. In einer 1998 von Poynard et al. veröffentlichten Studie konnte die Wirksamkeit dieser Therapie gezeigt werden. Mit einer Interferon alfa Monotherapie können Heilungserfolge nur in 15-20 % der Fälle erzielt werden. Es wurden 832 nicht vorbehandelte Patienten in die Studie eingeschlossen und entweder mit einer Interferon alfa-2b Monotherapie (3 Megaeinheiten drei mal wöchentlich) plus Placebo für 48 Wochen, Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin (1000-1200 mg pro Tag oral) für 24 Wochen oder Interferon alfa-2b mit Ribavirin (1000-1200 mg pro Tag oral) für 48 Wochen behandelt. In der Therapiegruppe, die mit der Kombinationstherapie über 48 Wochen behandelt wurde konnte die höchste Heilungsrate, die höchste sustained virological response (kein Nachweis von HCV RNA 24 Wochen nach Therapieende) mit 43% erzielt werden. Weiters konnten im Rahmen dieser Arbeit Faktoren aufgefunden gemacht werden, die mit einem Therapieansprechen assoziiert sind. Die Genotypen 2 und 3, eine Viruslast von weniger als 2 Millionen Kopien/mL, ein Alter von 40 Jahren oder weniger, geringes Fibrorestadium und weibliches Geschlecht sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen. Zusammenfassend konnte postuliert werden, dass eine Kombinationstherapie aus Interferon alfa-2b und Ribavirin über 48 Wochen effektiver ist, als die Monotherapie mit Interferon alfa-2b [29].

In einer Arbeit von Davis et al. aus dem Jahr 1998 konnte der Vorteil einer Kombinationstherapie aus Interferon alfa-2b und Ribavirin gegenüber einer Interferon alfa Monotherapie bei Patienten, die einen virologischen Relaps nach Interferon Monotherapie (Wiederauftreten von HCV RNA trotz negativer PCR nach Therapieende) erlitten haben, gezeigt werden. Eine sustained virological response konnte in der Kombinationstherapiegruppe in 49 Prozent erreicht werden, in der Monotherapiegruppe nur in 5 Prozent der Fälle [30].

Nach dem großen Durchbruch der Kombinationstherapie aus Interferon alfa und Ribavirin folgte die Entwicklung einer neuen Generation von Interferonen, der pegylierten Interferone. Derzeit sind zwei pegylierte Interferone, kurz Peginterferone auf dem Markt. Peginterferon alfa-2a und Peginterferon alfa-2b sind derzeit zur Therapie chronischen Hepatitis C zugelassen. Vorteile bestehen unter anderem in der verlängerten Halbwertszeit und der höheren SVR Raten. Es ist somit eine einmal wöchentliche subkutane Injektion im Vergleich zur drei mal wöchentlichen Gabe des Interferons ausreichend [31, 32].

In einer Arbeit von Zeuzem et al. wurde die Wirksamkeit einer Peginterferon alfa-2a Monotherapie untersucht während in einer Studie von Lindsay et al. der klinische Nutzen von Peginterferon alfa-2b als alleinige Behandlungsmethode untersucht wurde [33, 34].

In der von Zeuzem et al. im Jahre 2000 veröffentlichten Arbeit wurden 531 Patienten mit chronischer Hepatitis C mit 180 µg Peginterferon alfa-2a einmal wöchentlich subkutan oder konventionellem Interferon behandelt. Die Gruppe, die Interferon alfa-2a erhielt, wurde in den ersten 12 Wochen mit 6 Millionen Einheiten gefolgt von 3 Millionen Einheiten für 36 Wochen 3 mal wöchentlich subkutan behandelt. Die SVR Rate war in der Peginterferon alfa-2a Gruppe höher (39% vs. 19%). Es wurde außerdem eine höhere Rate an ALAT Normalisierungen in der Peginterferongruppe zu Woche 72 erzielt (45 % vs. 25 %) [33].

In der von Lindsay et al. durchgeführten Studie wurde die Monotherapie mit Peginterferon alfa-2b mit Interferon alfa-2b verglichen. Insgesamt wurden 1219 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Dosis in der Interferon alfa-2b Gruppe betrug 3 Millionen Einheiten 3 mal wöchentlich. Peginterferon alfa-2b wurde in drei Dosierungen (0,5 µg, 1,0 µg, 1,5 µg) einmal wöchentlich appliziert. Die Therapiedauer war in beiden Gruppen mit 48 Wochen und einem Nachbeobachtungszeitraum von 24 Wochen gleich. Die SVR Raten waren bei allen drei Dosierungen von Peginterferon alfa-2b höher als in der Interferon alfa-2b Gruppe. Sie betrug bei einer Dosierung von 0,5 µg/kg KG 18%, bei 1,0 µg/kg KG 25%, bei 1,5 µg/kg KG 23% im Vergleich zu 12% in der Interferon alfa-2b Gruppe. Die geringere SVR Rate in der Gruppe die 1,5 µg/kg KG erhielt, ist auf eine signifikant höhere Relapsrate bei den HCV Genotyp 1 Patienten zurückzuführen [34].

In einer 2001 von Manns et al. publizierten Studie konnte die Überlegenheit der Kombinationstherapie aus höher dosiertem Peginterferon alfa-2b mit Ribavirin (1,5 µg/kg KG pro Woche Peginterferon alfa-2b) für 48 Wochen gegenüber einer Kombination aus Interferon alfa-2b und Ribavirin (3 Millionen Einheiten Interferon alfa 3 mal wöchentlich subkutan) oder einer niedriger dosierten Kombination von Peginterferon alfa-2b und Ribavirin (1,5 µg/kg KG Peginterferon alfa-2b über 4 Wochen gefolgt von 0,5 µg/kg KG einmal wöchentlich über weitere 44 Wochen) über den gleichen Zeitraum bewiesen werden. Die sustained virological response Rate (SVR Rate) betrug in der Gruppe mit höher dosiertem Peginterferon alfa-2b 54%, in der Gruppe mit geringer dosiertem Peginterferon alfa-2b 47%, in der Gruppe mit Standardinterferon 47%. Bezogen auf den HCV Genotyp 1 konnte die höchste SVR Rate in der Gruppe mit dem höher dosierten Peginterferon alfa-2b mit 42% erreicht werden. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie aus Peginterferon alfa-2b in einer Dosierung von 1,5 µg/ kg KG (die höhere Dosierung in der Studie) und Ribavirin allen anderen untersuchten Therapiestrategien überlegen ist. Der größte Vorteil ließ sich für die HCV Genotyp 1 Infektion nachweisen [35].

Fried et al. untersuchten 2002 die Wirksamkeit von Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin im Vergleich mit Interferon alfa-2a mit Ribavirin und Peginterferon alfa-2a mit Placebo über einen Therapiezeitraum von 48 Wochen. In der Gruppe mit der Kombinationstherapie aus Peginterferon alfa-2a mit Ribavirin konnte eine SVR Rate von 56 % erzielt werden. Patienten, die Interferon alfa-2a mit Ribavirin erhielten erzielten eine SVR Rate von 44% im Vergleich zu 29% in der Peginterferon alfa 2a Monotherapiegruppe. Bezogen auf den Genotyp 1 betrug die SVR Rate 46% in der Kombinationstherapiegruppe aus pegyliertem Interferon alfa-2a und Ribavirin, in Gruppe mit Interferon alfa-2a und Ribavirin 36% und in der Monotherapiegruppe mit Peginterferon alfa-2a 21%.

Auch in dieser Arbeit konnte der Vorteil von pegyliertem Interferon gegenüber den anderen getesteten Therapien aufgezeigt werden [36].

Eine neue Therapieoption könnte in Zukunft die additive Verwendung von Telaprevir, einem spezifischen Inhibitor der HCV Protease darstellen.

In einer von Hezode et al. publizierten Studie konnte eine höhere SVR Rate in der Gruppe die über 12 Wochen mit Telaprevir, Peginterferon alfa-2a in Standarddosierung von 180 µg/kg KG und Ribavirin gefolgt von Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über weitere 12 Wochen im Vergleich zur Standardtherapiegruppe, die mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin über 48 Wochen behandelt wurde, erreicht werden (69% vs. 46%) [37].

3.3 Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin

Die derzeit aktuelle Therapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C besteht aus der Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon und Ribavirin.

In den oben bereits erwähnten Studien von Manns et al. und Fried et al. konnte die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie gezeigt werden [35, 36].

3.3.1 Wirkungsweise von Interferon alfa in der Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion

Derzeit stellt Interferon alfa das einzig wirksame Medikament in der Therapie der chronischen Hepatitis C dar. Durch die Interferonwirkung kommt es zur Hemmung der Virusreplikation. Dieser Prozeß stellt eine Voraussetzung zur Viruselimination dar, ist aber alleine nicht ausreichend. Bei Interferon alfa handelt es sich um ein körpereigenes Zytokin, welches von virusbefallenen Zellen produziert wird. Findet eine Bindung von Interferon alfa an der Zelloberfläche statt, geschieht eine Produktion von antiviral wirksamen Proteinen, die das Virus zerstören kann oder zur Apoptose von befallenen Zellen führt. Damit es zu einer Apoptose kommen kann bzw. eine Zellzerstörung stattfinden kann, muss eine intakte Signalkaskade vorliegen. Das Hepatitis C Virus ist aber imstande diese Kaskade zu beeinflussen und die antivirale Wirkung zu verhindern. Demnach kann sich keine antivirale Wirkung bei Interferon-insensitiven Virusstämmen entfalten. Man kann das Ansprechen auf Interferon in zwei Phasen unterteilen. In der ersten Phase, der Induktionsphase, findet die Hemmung der Virusreplikation statt und das Verhindern einer Neuinfektion von nicht befallenen Hepatozyten. Die Dauer der Induktionsphase beträgt 2-4 Wochen. Die Viruskonzentration im Blut sinkt bereits nach 24 Stunden um mehr als 90 Prozent ab. Bei Inteferon-resistenten Virusstämmen kommt es zu keinem Abfall der Viruskonzentration. In der zweiten Phase werden virusbefallene Zellen entweder durch natürlichen Zelluntergang oder durch zellulläre Immunabwehr entfernt. Die zweite Phase dauert mehrere Monate und ist nicht von der Interferondosis abhängig. Pegylierte Interferone unterscheiden sich von Interferonen in ihrer Pharmakokinetik und antiviralen Aktivität. Im folgenden Kapitel wird genau auf die Unterschiede zwischen den

beiden am Markt befindlichen und zur Therapie zugelassenen Peginterferone eingegangen [38, 39].

3.3.2 Wirkungsweise von Ribavirin

Die genaue Wirkungsweise von Ribavirin ist noch nicht bekannt. Bei Ribavirin handelt es sich um ein Nukleosidanalogen, mit einer antiviralen Wirksamkeit gegen mehrere RNA Viren. Durch die Kombination von Interferon mit Ribavirin kommt es zu keinem besseren Ansprechen auf Interferon alfa, es besteht auch nur eine sehr schwache antivirale Aktivität gegen das Virus. Die Wirkung dürfte die Steigerung der Beseitigung von virusbefallenen Hepatozyten sein [38, 39].

Die Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion unterscheidet sich u.a. durch individuelle Therapielängen, die durch den Genotyp bestimmt werden [38].

3.3.3 Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion Genotyp 1

Die derzeitige Standardtherapie der chronischen Hepatitis C Infektion setzt sich entsprechend der ÖGGH Konsensuskonferenz im April 2005 folgendermaßen zusammen[21]:

Pegyliertes Interferon alfa

Pegyliertes Interferon alfa-2a 180 µg 1 mal wöchentlich subkutan

Oder

Pegyliertes Interferon alfa-2b 1,5 µg/kg KG 1 mal wöchentlich subkutan

Plus

Ribavirin in einer Dosierung von

1000-1200 mg tgl. bei Kombination mit Peginterferon alfa-2a

800 – 1200 mg tgl. bei Kombination mit Peginterferon alfa-2b

Die Therapiedauer beträgt in der Behandlung der Genotyp1 und 4 Infektion 12 Monate.

Diese Daten zur Dosierung und Therapiedauer beruhen auf den großen Studien von Fried et al., Manns et al. und Hadziyannis et al. [35, 36, 40].

In letzter Zeit wurde vielfach die Möglichkeit einer Therapieverkürzung bzw. einer -verlängerung in speziellen Situationen untersucht.

In einer retrospektiven Analyse von Hadziyannis et al. wurde der Einfluß der Therapiedauer auf die SVR Rate bei Genotyp 1- Patienten mit rapid virological response untersucht. Es zeigt sich, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, bezogen auf die SVR Rate, die über entweder 24 oder 48 Wochen behandelt wurden bestand. Diese retrospektive Analyse gab Anlass dazu, eine Therapieverkürzung in prospektiven Studien zu untersuchen [40, 41].

In einer von Zeuzem et al. durchgeführten Studie wurden insgesamt 235 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von weniger als 600000 IU/mL mit einer Kombinationstherapie aus Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg KG subkutan einmal pro Woche mit Ribavirin 800- 1400 mg/ Tag körpergewichtsadaptiert über 24 Wochen behandelt. Eine historische Kontrollgruppe [35], die über 48 Wochen behandelt wurde, wurde zum Vergleich herangezogen. Die Kontrollgruppe erzielte höhere SVR Raten. In einer Subgruppe von 110 Patienten, die bereits eine negative HCV RNA zu Woche 4 aufwiesen, konnte eine gleiche SVR Rate verglichen mit der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (89 % vs.85%) [42].

In einer von Ferenci et al. publizierten Arbeit wurden Patienten, die eine HCV Genotyp 1 oder 4 Infektion hatten und zu Woche 4 HCV RNA negativ waren, über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer Kombinationsbehandlung aus Peginterferon alfa-2a 180µg/Woche und Ribavirin 1000-1200 mg pro Tag behandelt. Die SVR Rate betrug in der Genotyp 1 Gruppe 79% [43].

Die Verkürzung der Therapiedauer bei Patienten mit einer rapid virological response und einer niedrigen Ausgangsviruslast von < 600000- 800000 IU/mL auf 24 Wochen wird in mehreren hepatologischen Zentren praktiziert und ist Gegenstand der neuen Leitlinien zur Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion. Diese Empfehlungen beruhen unter anderem auf den oben erwähnten Arbeiten [40, 41, 42].

Wenn keine rapid virological response vorliegt, die HCV RNA zu Woche 12 aber negativ ist, wird eine Therapiedauer von 48 Wochen empfohlen.

Zur Therapieverlängerung wurden auch mehrere Arbeiten publiziert, die zu einer wissenschaftlichen Grundlage für eine Verlängerung auf 72 Wochen führten.

In einer von Berg et al. durchgeführten Studie wurden 455 Patienten mit einer Genotyp 1 Infektion entweder über 48 oder 72 Wochen mit Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche subkutan und Ribavirin in einer Dosierung von 800 mg pro Tag. Die End of treatment und SVR Raten zwischen den beiden Therapiegruppen waren 71% vs. 63% und 53% vs. 54%. Es konnte zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg gezeigt werden.

In der Subgruppe von Patienten, deren Viruslast zu Woche 12 um mehr als 2log₁₀ Stufen zum Ausgangswert abgesunken ist, deren HCV RNA aber noch nicht negativ war, konnte durch die verlängerte Therapie über 72 Wochen ein besserer Erfolg erzielt werden. In der Gruppe, die über 72 Wochen behandelt wurde, betrug die SVR Rate 48%, in der 48 Wochen- Gruppe 29% [44].

Somit konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass Patienten mit positiver HCV RNA zu Woche 12 von einer Therapieverlängerung profitieren können.

In einer von Sanchez-Tapias et al. publizierten Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten die keine rapid virological response hatten von einer verlängerten Therapie auf 72 Wochen profitieren. Die SVR Rate war signifikant höher in der Gruppe, die über 72 Wochen behandelt wurde im Vergleich zu 48 Wochen (45% vs. 32%). Bezogen auf den Genotyp 1 war ein signifikanter Vorteil der 72 wöchigen Therapie zu erkennen (44% vs. 28%). In dieser Gruppe kam es zu einer geringeren Relapserate [45].

Bezugnehmend auf diese Arbeiten wird die Verlängerung der Therapie auf 72 Wochen bei nachweisbarer HCV RNA zu Woche 12 aber einem Abfall um mindestens 2log₁₀ Stufen zur Ausgangsviruslast und einer Negativierung der HCV RNA bis zu Woche 24 Gegenstand der neuen österreichischen Therapierichtlinien zur Behandlung der chronischen Genotyp 1 Infektion sein. In mehreren hepatologischen Zentren wird auch diese Form von Therapiedaueradaptation schon klinisch praktiziert.

3.3.3.1 Abbruchkriterien

Wenn die HCV-RNA zu Woche 12 nicht um mindestens 2log₁₀ Stufen abgefallen ist ein Ansprechen auf die Therapie als sehr gering zu werten und ein Therapieabbruch ist indiziert [36].

Bei einem Nachweis von HCV RNA zu Woche 24 ist ein Therapieansprechen ebenfalls unwahrscheinlich und ein Therapieabbruch ist zu empfehlen [30, 35].

Weitere Abbruchkriterien stellen Therapienebenwirkungen dar, die durch Anpassungsversuche unbeeinflusst bleiben. Auf die Nebenwirkungen wird im folgenden Kapitel näher eingegangen.

3.3.4 Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion Genotyp 2 und 3

Im folgenden sei kurz die aktuelle Therapie dargestellt.

Entsprechend den Richtlinien der Konsensuskonferenz der ÖGGH aus 2005 ergeben sich folgende Therapieempfehlungen [21]:

Pegyliertes Interferon alfa

Pegyliertes Interferon alfa-2a 180 µg 1 mal wöchentlich subkutan

Oder

Pegyliertes Interferon alfa-2b 1,5 µg/kg KG 1 mal wöchentlich subkutan

Plus

Ribavirin einer Dosierung von

800 mg täglich

Eine Therapiedauer von 6 Monaten wird empfohlen.

In weiterer Folge wurde in mehreren Studien die Therapiedauer an die Viruskinetik angepasst.

Diese Anpassungen werden auch bereits in der klinischen Praxis in hepatologischen Zentren umgesetzt und seien im folgenden kurz erläutert.

Eine Therapieverkürzung auf 16 Wochen bei einer RVR und einer geringen Ausgangsviruslast (< 800000 IU/ml) vor Therapie kann erwogen werden.

In einer von Schiffmann et al. durchgeführten Arbeit zeigten sich vergleichbare Ansprechraten mit einer SVR Rate von 79% für 16 und 85% für 24 Wochen Therapie. Die Ribavirindosis wurde nicht an das Körpergewicht angepaßt und betrug 800 mg [46].

Bei einem Vorliegen von einer geringen Ausgangsviruslast (<400000-800000 IU/ml) alleine oder in Kombination mit einer RVR konnte in einigen Arbeiten kein signifikanter Unterschied in der SVR Rate zwischen einer 16 wöchigen oder 24 wöchigen Therapie gefunden werden [46, 47].

Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, sollen über 24 Wochen behandelt werden.

In der von Hadziyannis et al. durchgeführten Studie wurde eine 24 wöchige mit einer 48 wöchigen Therapie verglichen. Bei Patienten mit hoher Ausgangsviruslast (> 800000 IU/ml), sowie auch bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose, zeigten sich deutlich niedrigere Relapseraten bei der Therapie über 48 Wochen verglichen mit 24 Wochen Therapie (3-5% vs.13% und 0-5% vs. 18-20%) [40].

Patienten, die zu Woche 12 eine noch nachweisbare HCV RNA aufweisen aber ein Abfall von > 2 log₁₀ Stufen zur Ausgangsviruslast besteht, sollen über 48 Wochen behandelt werden.

Wenn der Abfall zur Ausgangsviruslast zu Woche 12 < 2 log₁₀ Stufen ist, wird ein Therapieabbruch empfohlen.

3.3.5 Therapie von Non- Respondern

Im Rahmen der HALT-C Studie wurden Nonresponder auf eine vorhergehende antivirale Therapie untersucht. Insgesamt wurden 604 Patienten, die bereits eine Vortherapie mit Interferon alfa in Kombination mit oder ohne Ribavirin erhalten haben und ein Nichtansprechen auf die durchgeführte Therapie zeigten. Die Patienten hatten eine Fibrose oder Zirrhose in der Leberbiopsie (Ishak Score 3-6). Die Behandlung erfolgte mit Peginterferon alfa-2a 180 µg pro Woche subkutan in Verbindung mit Ribavirin 1000-1200 mg pro Tag. Patienten, die zu Woche 20 HCV RNA negativ waren, wurden über 48 Wochen behandelt. Es konnte eine SVR Rate von 18% nachgewiesen werden. Es konnte im Rahmen dieser Studie gezeigt werden, dass ausgewählte Patienten mit Nonresponse auf eine vorhergehende Therapie von einer Retherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin profitieren können [48].

Bei Non-Response sollte jedoch überprüft werden, ob die Vortherapie adäquat durchgeführt wurde, oder auf eine Non- Compliance des Patienten zurückzuführen ist. Weiters sollte auch evaluiert werden, ob Arzneimittelwirkungen aufgetreten sind und diese die Vortherapie negativ beeinflusst haben. Patienten, die diese Kriterien erfüllen haben möglicherweise bessere Heilungschancen im Rahmen einer Retherapie als echte Non-Responder, vorausgesetzt, dass die Faktoren die zum Therapieabbruch geführt haben beseitigt werden können [49].

Wenn bei einem Patienten ein Nichtansprechen auf eine Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin besteht, sind viele Autoren der Meinung, daß eine Retherapie mit Wechsel des Präparates (von Peginterferon alfa-2a auf Peginterferon-alfa 2b oder umgekehrt) keine relevante Chance auf Heilung hat [49].

3.3.6 Therapie von Patienten, die einen Relapse erleiden

Patienten, die unter einer Vortherapie mit einer Interferon alfa Monotherapie oder einer Interferon alfa Kombinationstherapie mit Ribavirin einen deutlichen Virusabfall von $> 1\log 10$ Stufen hatten oder HCV RNA negativ während der Therapie waren und mit einem Relapse nach Therapie reagiert haben, haben eine Chance eine SVR durch Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin zu erreichen. Nach Interferon alfa Monotherapie als Vortherapie bestehen Dauerheilungsraten zwischen 25-40%. Nach Interferon alfa-Ribavirin Kombinationstherapie beträgt die SVR Rate nach einer Retherapie nach derzeit gültigem Schema ca. 10%. Nach Relapse bei Patienten mit Genotyp 2/3 Infektion ist die derzeitige Praxis, die Patienten bei einer Retherapie über 48 Wochen zu behandeln. Eine 72 wöchige Therapie bei Relapse von Genotyp 1 Patienten kann erwogen werden, da die Therapieverlängerung eine geringere Relapserate mit sich bringt [49].

Bei einem Relapse nach einer Kombinationstherapie aus einem pegylierten Interferon und Ribavirin sollten die genauen Therapieumstände evaluiert werden. Es sollte evaluiert werden ob eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen oder Non- Compliance des Patienten vorgelegen hat. Diese Faktoren sind im Falle einer Retherapie zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu beheben [49].

3.3.7 Langzeittherapie mit niedrig dosiertem Peginterferon

Die Langzeittherapie mit niedrigdosiertem pegyliertem Interferon zur Prävention einer progressiven Lebererkrankung bei Patienten, die auf eine antivirale Therapie nicht angesprochen haben, wurde im Rahmen mehrerer Studien untersucht.

Der Nutzen einer solchen Therapieform ist im Moment nicht gesichert.

Im zweiten Teil der HALT-C Studie von Di Bisceglie et al. wurden 1050 Patienten mit einer Fibrose oder Leberzirrhose eingeschlossen, die entweder eine niedrigdosierte Peginterferon alfa-2a mit 90 µg 1 mal wöchentlich subkutan behandelt wurden oder keine Therapie über einen Zeitraum von 3,5 Jahren erhielten. Es konnte gezeigt werden, dass die niedrigdosierte Langzeittherapie mit

pegyliertem Interferon alfa-2a zu keiner Reduktion der Krankheitsprogression führte. Es kann derzeit keine Empfehlung zu dieser Therapieform gegeben werden [50].

3.4 Pegylierung von Interferonen

Unter Pegylierung versteht man das Anhängen eines Polyethylenglycolrestes (PEG) an ein biologisches Molekül. PEG Reste sind inert, nicht toxisch, wasserlöslich und können in Größen bis zu 60 kiloDaltons erzeugt werden. Durch diesen Prozeß kommt es zu einer Änderung in den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften eines Moleküls. Es ändert sich dadurch die renale Ausscheidung und die Verteilung im Körper. Weiters kommt es zu einem Schutz vor enzymatischer Degradierung und Immunantworten.

Die Halbwertszeit eines Moleküls kann deutlich verlängert werden.

Durch die Pegylierung von Interferon alfa, das schon längere Zeit in der Behandlung der chronischen Hepatitis C Infektion zum Einsatz kommt, konnte die Eigenschaften dieses Grundmoleküls grundlegend verändert werden.

Eine Therapie mit Standardinterferon hatte die Nachteile einer rascheren Absorption, einem größeren Verteilungsvolumens innerhalb des Körpers, eine rasche Ausscheidung über die Nieren und eine kurze Halbwertszeit von ungefähr 6 Stunden. Weiters kam es häufiger zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Depressionen und grippeähnlichen Symptome. Durch die nötige 3 mal wöchentliche subkutane Applikation kommt es zu hohen Spitzenwerten in der Plasmainterferonkonzentration sowie bedeutenden Nebenwirkungen wie grippeähnlichen Symptomen oder Depressionen. Diese Spitzenwerte können durch pegylierte Interferone weitgehend verhindert werden [31, 32].

3.5 Pharmakologische Unterschiede zwischen PEG-IFN alfa-2a und PEG-IFN alfa-2b

Die Pegylierung von Interferon alfa-2b erfolgte mit einem 12 kD PEG Molekül, das über eine Esterbindung verbunden ist. Die Bindung erfolgt linear. Die Halbwertszeit von Peginterferon alfa 2b wird mit 2 Tagen angegeben. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Der nächste Schritt in der Pegylierung von Interferon alfa war die Bindung eines 40 kD PEG Moleküls an Interferon alfa-2a. Bei Peginterferon erfolgt die Bindung der PEG Gruppe über eine Seitenkette. Die Halbwertszeit wird mit mehr als 7 Tagen angegeben, die Elimination erfolgt über die Leber. Ein großer Unterschied zwischen beiden pegylierten Interferonen besteht im Verteilungsvolumen innerhalb des Körpers. Dies hat auch Auswirkungen auf die Dosierung. Peginterferon alfa-2a hat ein Verteilungsvolumen von 6 bis 14 L. Das Molekül verbleibt hauptsächlich im Gefäßsystem und in stark perfundierten Organen, wie zum Beispiel der Leber oder der Nieren. In Tierversuchen konnte die höchste Konzentration von Peginterferon alfa-2a im Blut und in der Leber nachgewiesen werden. Diese pharmakokinetische Eigenschaft erklärt, warum eine fixe Dosierung von 180 µg möglich ist. Das Blutvolumen variiert zwischen einzelnen Individuen nicht so stark, auch wenn große Unterschiede im Gewicht bestehen. Das Verteilungsvolumen für Peginterferon alfa-2b ist um ca. 30% geringer als bei konventionellem Interferon alfa und beträgt 0,99 L/kg. Aufgrund der weiten Verbreitung von Peginterferon alfa-2b innerhalb des Körpers, der Körperflüssigkeiten und der Gewebe ist das Verteilungsvolumen vom Körpergewicht abhängig. Aus diesem Grund wird auch eine gewichtsadaptierte Dosierung empfohlen [31, 32].

Aufgrund dieser Unterschiede lag es nahe, einen direkten Vergleich beider Peginterferone hinsichtlich ihrer antiviralen Wirksamkeit vorzunehmen.

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse wurde dieser durchgeführt.

4 Retrospektive Datenanalyse

4.1 Fragestellung

Der Nachweis der Überlegenheit oder Gleichwertigkeit der beiden Peginterferone, die derzeit am Markt sind und für die Therapie der chronischen Hepatitis C zugelassen sind, soll im Rahmen einer retrospektiven Studie erfolgen.

4.2 Studienziel

Ziel dieser retrospektiven Studie war der Vergleich der antiviralen Wirksamkeit einer Therapie mit 2 verschiedenen Peginterferonen (PEG-IFN alfa 2a versus alfa 2b) plus Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C.

Hauptzielparameter war die sustained virologic response (SVR), d.h. eine negative HCV RNA 6 Monate nach Absetzen der Therapie.

Weiters wurden zur Überprüfung der Verträglichkeit der Therapie die hämatologischen Nebenwirkungen und die Änderungen im Serumlipidprofil miterfasst und zwischen den beiden Therapiegruppen verglichen.

4.3 Material und Methoden

4.3.1 Patienten

Die Studie wurde anhand von Patienten durchgeführt, die an einer HCV Infektion Genotyp 1 Infektion erkrankt sind und zwischen 2002 und 2008 mit einer Kombinationstherapie aus einem der beiden Peginterferone (PEG-IFN alfa-2a oder alfa-2b) plus Ribavirin an der Leberambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz behandelt wurden. Insgesamt wurden 140 Patienten in die Datenanalyse eingeschlossen.

4.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle PatientInnen, die im Zeitraum zwischen 2002 und 2008 gegen eine chronische Hepatitis C Infektion Genotyp 1 an der Leberambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin in Graz behandelt wurden. Bei diesen Patienten handelte es sich um Patienten, die eine Ersttherapie erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits eine Therapie erhalten haben und mit einer Non-Response oder einem Relapse reagiert haben. Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass eine Kombinationstherapie aus einem der beiden Peginterferone plus Ribavirin in Dosierungen entsprechend den Herstellerangaben erfolgte. Eine Voraussetzung waren regelmäßige laborchemische Kontrollen sowie die regelmäßige quantitative HCV RNA Bestimmung zum Therapiemonitoring.

4.3.3 Erhobene Laborparameter

Folgende Laborparameter wurden zur retrospektiven Datenanalyse herangezogen:

- HCV RNA Level
- ALAT
- Hämoglobin
- Neutrophile Granulozyten
- Gesamtcholesterin
- Triglyceride

Die HCV RNA Levels wurden mit COBAS Amplicor HCV Monitor® oder seit 2006 mit COBAS HCV Taq Man assay (Roche Diagnostics)® bestimmt.

Die hämatologischen Parameter und Serumlipide wurden im klinikeigenen Labor bestimmt.

4.3.4 Verwendete Medikamente

Gruppe A wurde mit PEG-IFN α 2a (180 μ g pro Woche), Gruppe B PEG-IFN α 2b (1,5 μ g/ kg pro Woche) und Ribavirin behandelt. Entsprechend den Angaben des Herstellers wurde Ribavirin mit 1000-1200 mg tgl. bei Kombination mit Peginterferon alfa-2a bzw. 800 – 1200 mg tgl. bei Kombination mit Peginterferon alfa-2b dosiert.

Die Kombinationstherapie aus PEG-IFN α 2a oder PEG-IFN α 2b sowie die verwendeten Dosierungen entsprechen den derzeit gültigen Therapierichtlinien der ÖGGH.

4.3.5 Therapiedauer

Patienten, die zu Woche 12 eine early virological response aufwiesen, wurde die Therapie für 48 Wochen verabreicht. Die Dauer der Therapie entspricht den derzeit gültigen Empfehlungen der ÖGGH [21].

4.3.6 Datenerfassung und Datenmanagement

Patientendaten wurden anhand der Karteikarten der Leberambulanz ermittelt. Ergänzend wurde auch eine Datenerhebung im Krankenhausinformationssystem MEDOCS durchgeführt. Im ersten Schritt wurde eine Tabelle in Microsoft Excel 2003 erstellt. Die erhobenen Daten wurden im nächsten Schritt in diese Tabelle eingetragen. Die so erhobenen Daten stellten die Grundlage für die statistische Auswertung dar.

4.3.7 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte mittels elektronischer Datenbanken wie Pubmed, Cochrane Library und Ovid Medline sowie durch gastroenterologische und hepatologische Fachzeitschriften. Weiters wurde hepatologische und pathologische Fachliteratur verwendet.

4.3.8 Statistische Auswertung

Nach der EDV-unterstützten Datenerhebung der erforderlichen Patientendaten wurde die statistische Auswertung mit Hilfe des statistischen Programms SPSS (SPSS 16.0/SPSS, Chicago, IL, USA) sowie Microsoft Excel 2003 durchgeführt. Die Ergebnisse wurden zur besseren Veranschaulichung mit Hilfe des Programms Microsoft Excel 2003 in Tabellen und Graphiken dargestellt. Die Variablen Alter, Gewicht, Ausgangsviruslast, Hämoglobin, neutrophile Granulozyten, Gesamtcholesterin, Triglyceride, ALAT wurden mit deskriptiven Kenngrößen (Mittelwert, Standardabweichung) bzw. Häufigkeitsverteilungen berechnet.

5 Ergebnisse

5.1 PatientInnen

Im Zeitraum zwischen 2002 und 2008 wurden Daten von 140 Patienten, die an einer chronischen Hepatitis C Genotyp 1 Infektion erkrankt sind ausgewertet.

Gruppe A bestand aus 98 Patienten (53 männliche, 45 weibliche), Gruppe B aus 42 Patienten (16 männliche, 26 weibliche).

Das mittlere Alter betrug in Gruppe A 51 Jahre, in Gruppe B 47 Jahre.

	Gruppe A	Gruppe B
SVR (in Prozent)	44	48
ALAT (MW)	83	84
Hb (MW)	15	15
Neutrophile Granulozyten (MW)	3,3	3,5
Cholesterin (MW)	170	160
Triglyceride (MW)	103	100
Alter in Jahren (MW)	51	47
Gewicht in kg (MW)	74	71
Virämie log 10 (MW)	6	7
Geschlecht (M/F)	53/45	16/26

Tabelle 3: Patientencharakteristik

Patienten in Gruppe A waren tendenziell älter (51 ± 13 Jahren vs. 48 ± 14 Jahren, NV) und schwerer (75 ± 15 kg vs. 71 ± 17 kg, NV) als in Gruppe B (siehe Abb. 3 und Abb.4).

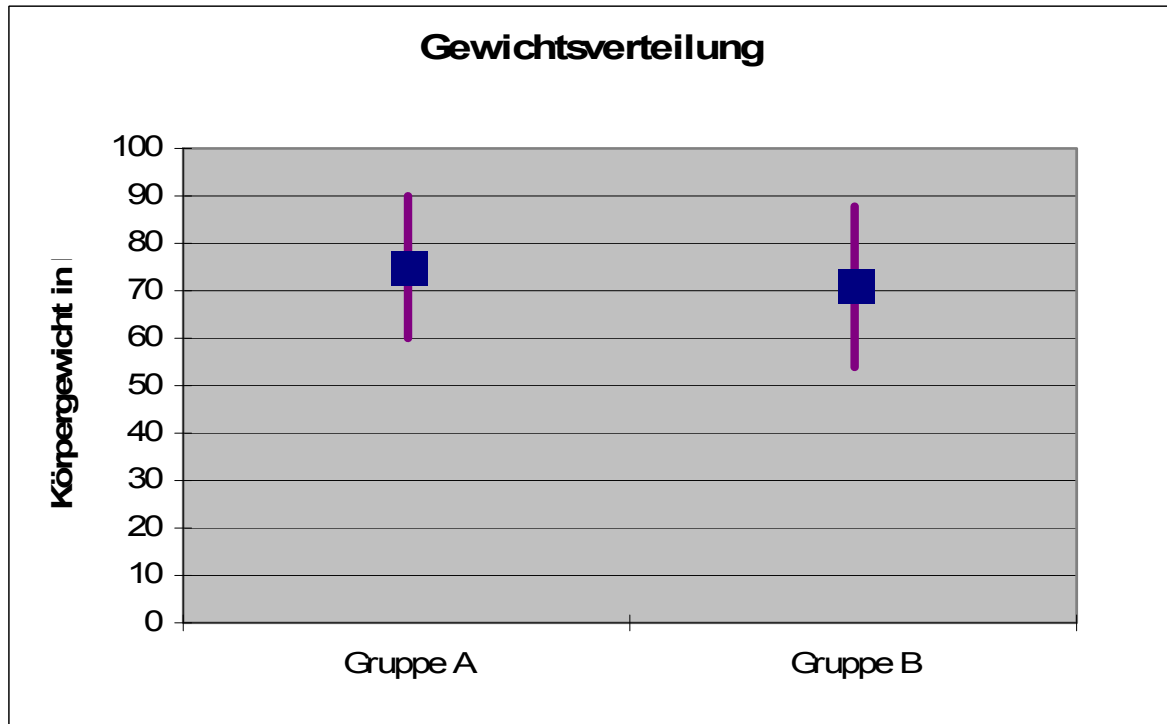


Abb. 3 Gewicht

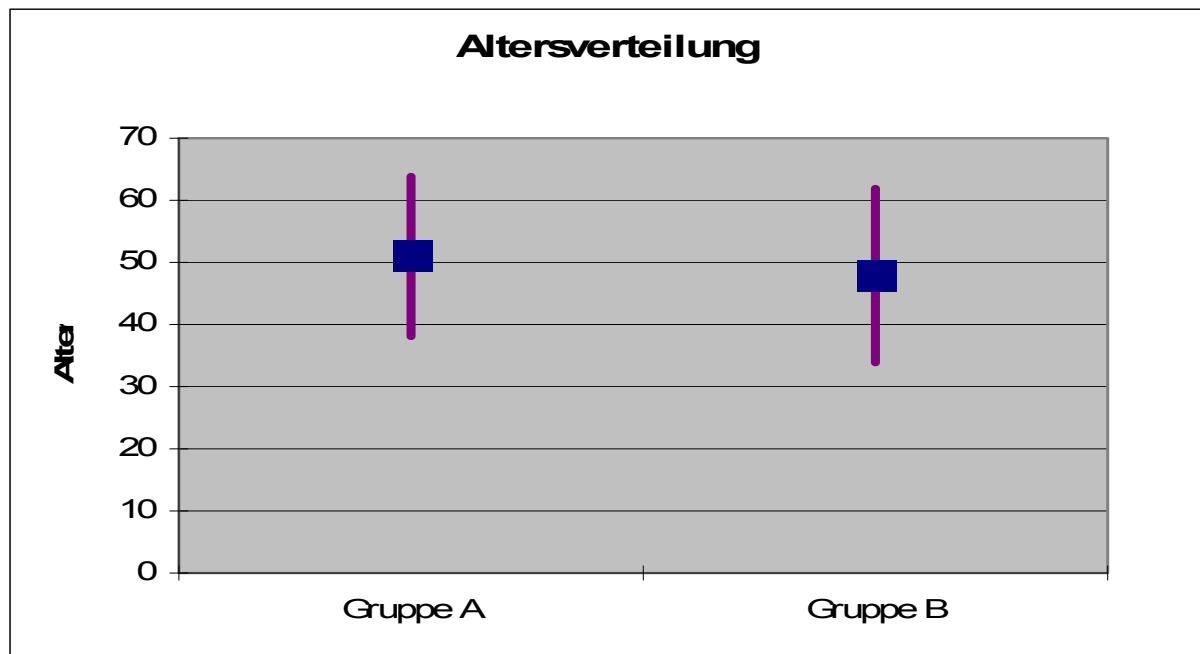


Abb. 4 Altersverteilung

5.2 SVR Rate und hämatologische Nebenwirkungen

Die SVR Rate betrug 44 % in Gruppe A und 48 % in Gruppe B (NV mit Qui Quadrat Test) (siehe Abb.1).

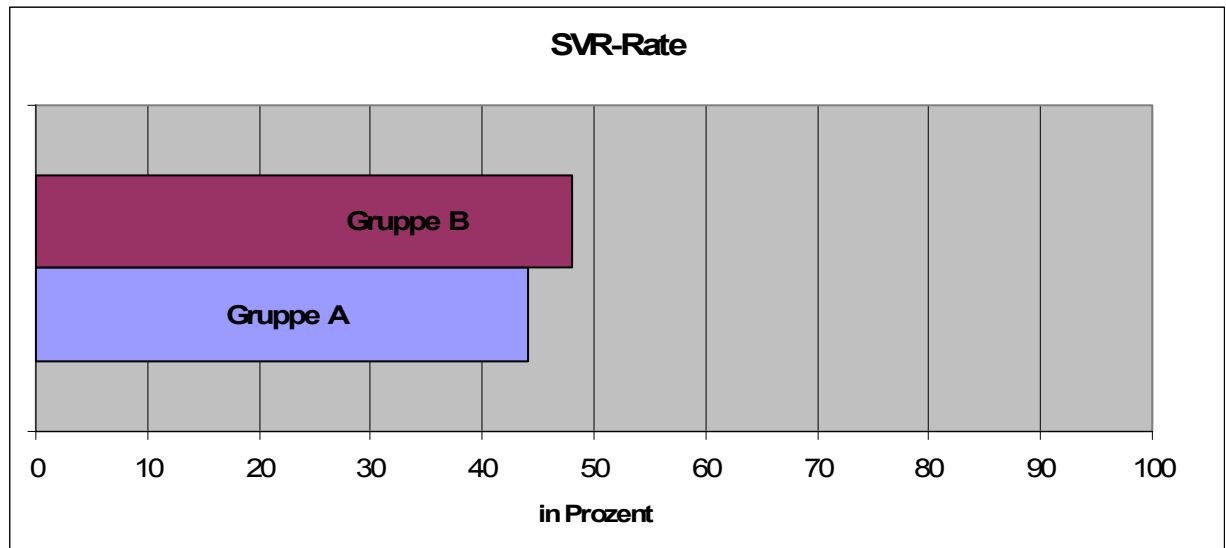


Abb. 5 SVR Rate

Die folgenden Laborprofiländerungen wurden zu Woche 12 bestimmt und mit den Ausgangswerten vor Therapiebeginn verglichen (Gruppe A vs. Gruppe B):(Abb.2)

Neutrophile Granulozyten -63% vs. -60%, Hämoglobin -20% vs. -21%,
Gesamtcholesterin -13% vs. - 6%, Triglyceride +25% vs. +15 %.

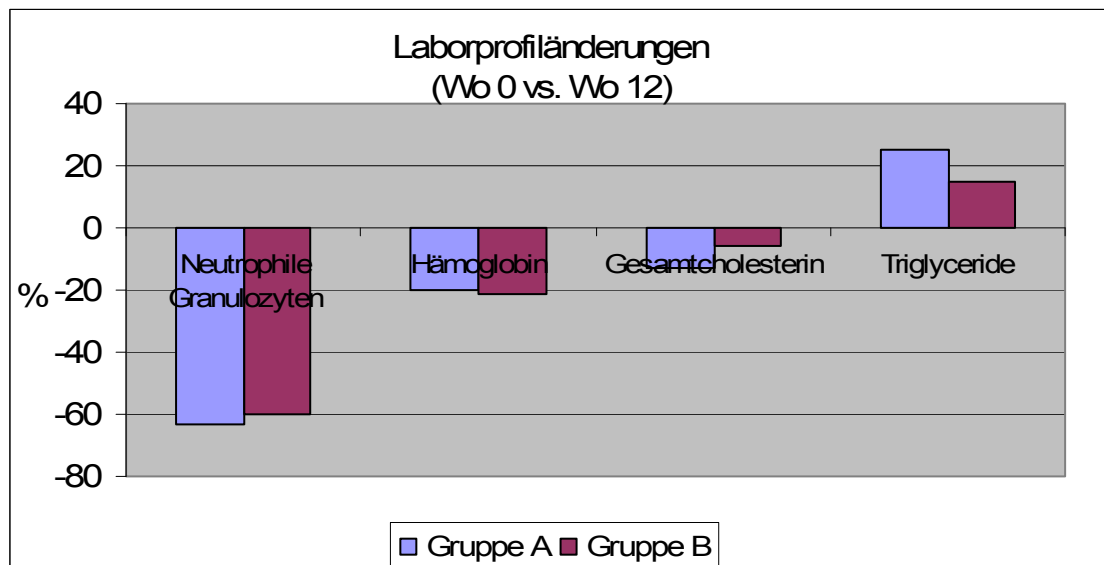


Abb. 6 Laborprofiländerungen

Die Drop out Rate aufgrund von Nebenwirkungen war in beiden Gruppen niedrig (Gruppe A 2/98, Gruppe B 1/42).

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war retrospektiv die SVR Raten sowie die hämatologischen Nebenwirkungen und Änderungen im Serumlipidprofil bei Patienten, die eine Standardbehandlung mit PEG-IFN α 2a vs. α 2b plus Ribavirin erhalten haben, zu untersuchen.

In den großen Zulassungsstudien der beiden Peginterferone wurde die Therapie mit pegyliertem Interferon alfa jeweils mit einem konventionellen Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin verglichen.

In der von Manns et al. durchgeführten Studie konnte in der Gruppe die mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurde eine SVR Rate von 42% erzielt werden [35].

In der von Fried et al. durchgeführten Arbeit, bezogen auf den Genotyp 1 betrug die SVR Rate 46% in der Kombinationstherapiegruppe aus pegyliertem Interferon alfa-2a und Ribavirin [36].

Ein direkter Vergleich der beiden derzeit zugelassenen Peginterferone ist aufgrund der pharmakologischen Unterschiede naheliegend. Die beiden Präparate unterscheiden sich im Interferon- Subtyp, Pegylierung, Molekulargewicht, Dosierung, antiviraler Aktivität und Halbwertszeit [39].

In letzter Zeit wurden mehrere Studien zu dieser Fragestellung durchgeführt.

In einer von Escudero et al. durchgeführten Studie konnten vergleichbare Responseraten zwischen Peginterferon alfa-2a und -alfa-2b in Kombinationstherapie mit Ribavirin gefunden werden. Die SVR Rate waren in beiden Gruppen gleich (65.9% vs. 62%). Bezogen auf Genotyp 1 infizierte Patienten waren sie auch in beiden Gruppen vergleichbar (50.8% vs.46.4%) [51].

Di Bisceglie et al. fanden auch vergleichbare Responseraten zwischen den beiden derzeit zugelassenen Peginterferonen in Kombination mit Ribavirin. Bei 380 Patienten wurde das virologische Ansprechen zu Woche 12 untersucht und zwischen zwei Gruppen, die entweder mit Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin oder Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin behandelt wurden, verglichen (66% vs. 63%). Die beiden Peginterferone zeigten eine vergleichbare anti-HCV Aktivität innerhalb der ersten 12 Therapiewochen [52].

Die größte Studie zu dieser Thematik war die IDEAL Studie die erstmals 2008 auf der EASL-Konferenz vorgestellt wurde. McHutchison et al. schlossen insgesamt 3070 Patienten, die an einer HCV Genotyp 1 Infektion erkrankt sind und vorher noch keine antivirale Therapie gegen HCV erhalten haben in die Arbeit ein. In drei Studienarmen wurden die Patienten entweder mit 800 bis 1400mg/d Ribavirin plus Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/ kg KG einmal wöchentlich, 800 – 1400 mg/d Ribavirin plus Peginterferon 1.0 µg/ kg KG einmal wöchentlich oder 1000-1200 mg/d Ribavirin plus Peginterferon alfa-2a 180 µg einmal pro Woche behandelt. Die Therapiedauer betrug in allen drei Studienarmen 48 Wochen. Die SVR Rate war mit 40% vs. 38% vs. 41% in allen 3 Studiengruppen nahezu gleich. Ist in Woche 4 die HCV RNA negativ, so lag die Wahrscheinlichkeit einer SVR bei 92% vs. 87% vs. 80%.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die mit HCV Genotyp 1 infiziert sind kein signifikanter Unterschied in der SVR Rate zwischen beiden Peginterferonen besteht. Es ergab sich auch kein Unterschied zwischen den beiden Peginterferon alfa-2b Dosierungen außer in der EVR und der Relapserate [53].

Im Rahmen unserer retrospektiven Studien konnten wir eine SVR Rate von 44% in der Therapiegruppe, die mit der Kombinationstherapie aus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin (Gruppe B), in der Gruppe mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin (Gruppe B) von 48% erreichen.

Man kann sagen, daß unsere Ergebnisse durchaus mit denen aus großen internationalen Studien vergleichbar sind. Anzumerken ist, daß in Gruppe B eine Tendenz zu einer höheren SVR Rate zu erkennen war, während ein nicht signifikanter Trend zu jüngerem Alter und leichterem Körpergewicht verglichen mit Gruppe A bestand.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleiche Resultate zu verzeichnen. Dies deckt sich auch mit internationalen Studiendaten [35, 36, 40].

Zu den Alterationen im Serumlipidprofil im Rahmen von antiviralen Therapien mit pegylierten Interferonen und Ribavirin sind noch wenige Studien publiziert.

Im Rahmen unserer Arbeit konnten wir eine Zunahme der Serumtriglyceridkonzentration zu Woche 12 sowie eine Abnahme des Gesamtcholesterinspiegels in beiden Therapiegruppen erkennen.

In einer von Naeem et al. durchgeführten Studie konnte nachgewiesen werden, dass es unter Interferontherapie zu einem Anstieg der Serumtriglyceride kommt, diese Veränderungen scheinen aber nicht mit Komplikationen in Verbindung zu stehen [54].

Konklusion

In Gruppe B war eine Tendenz zu einer höheren SVR Rate zu erkennen, während ein nicht signifikanter Trend zu jüngerem Alter und leichterem Körpergewicht verglichen mit Gruppe A bestand. Die hämatologischen Nebenwirkungen und Änderungen im Serumlipidprofil waren in beiden Gruppen gleich.

Literaturverzeichnis

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007 May;13(17):2436-41.
2. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005 Sep;5(9):558-67
3. Flamm SL. Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA.* 2003 May 14;289(18):2413-7
4. URL:<http://www.bmg.gv.at/cms/site/attachments/5/2/1/CH0742/CMS1038915634017/hepatitis-c-artikel.pdf> [25.09.2009, 10:02]
5. Datz C. Übertragung und Prävention der Virushepatitis. Themenheft *Gastroenterologie Virushepatitis* 5/2002:16-18
6. Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, Manns MP, Kuhn S, Wedemeyer H. Verletzungen mit Hepatitis-C-Virus-kontaminierten Nadeln Wie hoch ist das Risiko einer Serokonversion bei medizinischem Personal wirklich? *Internist (Berl).* 2007 Oct;48(10):1165-72
7. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):106-13
8. C. Müller. Hepatitisviren Von A bis E und darüber hinaus. Themenheft *Gastroenterologie Virushepatitis* 5/2002:6-10
9. Pietschmann T. Final entry key for hepatitis C. *Nature.* 2009;457(12):797-798
10. Ploss A, Evans MJ, Gaysinskaya VA, Panis M, You H, de Jong YP, Rice CM. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature.* 2009 Feb;457(7231):882-6
11. Hof H, Dörries R. *Medizinische Mikrobiologie.* 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005
12. Ferenci P. Chronische Virushepatitis- Naturgeschichte, Diagnostik und Therapie. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004;2(3):11-19
13. Böcker W, Denk H, Heitz Ph. *Pathologie.* 3.Auflage. München/Jena: Urban und Fischer; 2004
14. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):47-56

15. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar;349(9055):825-32
16. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*. 2001 May;34(5):730-9
17. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, Matheron S, Le Moing V, Vachon F, Degott C, Valla D, Marcellin P. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001 Dec;34(6):1193-9
18. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard T, for the MULTIVIRC Group. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30(4):1054-1058
19. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S65-73
20. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004 Apr;39(4):1147-71
21. 3. ÖGGH Konsensuskonferenz zur Diagnose und Therapie der Virushepatitis, Krems, 8.-9. April 2005 URL: www.oeggh.at [14.03.2009 9:18]
22. Jessner W, Graziadei I, Vogel W. Antivirale Therapie der Chronischen Hepatitis C mit normalen Transaminasen. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2005;3(1):15-18.
23. Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP; Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Kompetenznetz Hepatitis (HepNet). Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis- Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und

- Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet) *Z Gastroenterol.* 2004 Feb;42(2):175-85
24. Wraba F. Bedeutung der Histologie bei der chronischen Virushepatitis. Themenheft Gastroenterologie Virushepatitis 5/2002: 29-31
25. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, Feng ZZ, Reddy KR, Schiff ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002 Oct;97(10):2614-8
26. Gschwandtler M, Blaha B, Bach S, Formann E, Hellmich B. Individuelle Therapiedauer bei chronischer Hepatitis C? *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2007;5(2):17–24.
27. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1986 Dec;315(25):1575-8
28. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, Swain M, Kleiner DE, Mahaney K, Hoofnagle JH. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995 Dec;123(12):897-903
29. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT)*Lancet.* 1998 Oct;352(9138):1426-3
30. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998 Nov;339(21):1493-9
31. Pedder SC. Pegylation of interferon alfa: structural and pharmacokinetic properties. *Semin Liver Dis.* 2003;23 Suppl 1:19-22
32. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis.* 2003;23 Suppl 1:23-8

33. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 2000 Dec;343(23):1666-72
34. Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK; Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001 Aug;34(2):395-403
35. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep;358(9286):958-65
36. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection *N Engl J Med*. 2002 Sep;347(13):975-82
37. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S; PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection *N Engl J Med*. 2009 Apr;360(18):1839-50
38. Ferenci P. Hepatitis B und C: Viruskinetik zur Steuerung der Therapiedauer. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2007;5(2):25-28
39. Ferenci P. Therapie der chronischen Virushepatitis. Themenheft *Gastroenterologie Virushepatitis* 5/2002:32-40
40. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004 Mar;140(5):346-55

41. Gschwandtler M, Blaha B, Bach S, Formann E, Hellmich B. Individuelle Therapiedauer bei chronischer Hepatitis C? *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2007;5(2):17-24
42. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):97-103.
43. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwandtler M, Maieron A, Brunner H, Stauber R, Bischof M, Bauer B, Datz C, Löschenberger K, Formann E, Staufer K, Steindl-Munda P; Austrian Hepatitis Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):451-8.
44. Berg T, Weich V, Teuber G, Klinker H, Möller B, Rasenack J, Hinrichsen H, Gerlach T, Spengler U, Buggisch P, Balk H, Zankel M, Neumann K, Sarrazin C, Zeuzem S. Individualized treatment strategy according to early viral kinetics in hepatitis C virus type 1-infected patients. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):369-77.
45. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, Crespo J, Andrade R, Martínez-Bauer E, Pérez R, Testillano M, Planas R, Solá R, García-Bengoechea M, Garcia-Samaniego J, Muñoz-Sánchez M, Moreno-Otero R; TeraViC-4 Study Group. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*. 2006 Aug;131(2):451-60
46. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, Shafran SD, Barange K, Lin A, Soman A, Zeuzem S; ACCELERATE Investigators. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 *N Engl J Med*. 2007 Jul 12;357(2):124-34
47. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):522-7.

48. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):1015-23
49. Peck-Radosavljevic M. Therapie von Non-Respondern und Relapsen auf eine frühe antivirale Therapie bei chronischer Hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2006;5(3):26-30
50. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, Lok AS, Bonkovsky HL, Morgan TR, Ghany MG, Morishima C, Snow KK, Dienstag JL; HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon N *Engl J Med*. 2008 Dec;359(23):2429-41
51. Escudero A, Rodríguez F, Serra MA, Del Olmo JA, Montes F, Rodrigo JM. Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-interferon-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: prospective, non-randomized study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;23(6):861-6
52. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2007 Oct;14(10):721-9
53. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009 Aug 6;361(6):580-93
54. Naeem M, Bacon BR, Mistry B, Britton RS, Di Bisceglie AM. Changes in serum lipoprotein profile during interferon therapy in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001 Aug;96(8):2468-72

LEBENS LAUF

Angaben zur Person

Name	MATEJKA Jörg Robert
Adresse	Sternhaussiedlung 4c, 8793 Trofaiach
Telefon	0043 / (0) 676 788 93 83
E-Mail	joerg.matejka@gmx.at
Staatsangehörigkeit	Österreich
Geburtsdatum	22.02.1985
Muttersprache	Deutsch
Sonstige Sprachen	Englisch ausgezeichnet in Sprache und Schrift Italienisch, Spanisch Standard in Sprache
Eltern	Robert Matejka, Bankangestellter Ingrid Matejka, Sprechstundenhilfe
Ausbildung	
1991 – 1995	Peter Rosegger Volksschule Trofaiach
1995 – 2003	Bundesgymnasium Leoben I
2003	Matura
10/2003 – 09/2004	Zivildienst beim Roten Kreuz, Landesverband Steiermark
ab 10/2004	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

seit 2001	Ehrenamtlicher Rettungssanitäter beim Roten Kreuz, Landesverband Steiermark, Bezirksstelle Leoben
seit 2004	Lehrauftrag beim Roten Kreuz für die Erste Hilfe, Kindernotfälle und Frühdefibrillation
Vertiefte Ausbildung	Innere Medizin bei Prof. Falko Skrabal am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz – Marschallgasse
	Mitarbeit an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, im Rahmen der Erstellung der Diplomarbeit sowie Mitarbeit an klinischen Studien
Klinische Erfahrung/ Famulaturen	
01.08.2005 – 26.08.2005	Medizinische Intensivstation Uniklinik Graz
19.09.2005 – 30.09.2005	Chirurgische Abteilung, LKH Leoben
06.02.2006 – 17.02.2006	Lehrarztpraxis Medizinalrat Dr. Franz Hirschmann, Trofaiach
10.07.2006 – 28.07.2006	Chirurgische Abteilung, LKH Leoben
11.09.2006 – 29.09.2006	Unfallchirurgische Abteilung, UKH Kalwang
05.02.2007 – 02.03.2007	Abteilung für Anästhesiologie, LKH Bruck / Mur
09.07.2007 – 29.08.2007	Neurologisch-Psychiatrische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz-Eggenberg
17.03.2008 – 28.03.2008	Abteilung für Anästhesiologie, LKH Bruck / Mur
01.07.2008 – 01.08.2008	Neurologisch-Psychiatrische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz-Eggenberg
04.08.2008 -29.08.2008	Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz- Eggenberg
02.02.2009 -28.02.2009	Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz- Eggenberg

01.03.2009 -03.04.2009	5 Wochen an der Neurologisch-Psychiatrischen Abteilung, der Barmherzigen Brüder, Graz-Eggenberg im Rahmen des Praktischen Jahres
20.04.2009- 27.06.2009	10 Wochen an Chirurgischen Abteilung des LKH Leoben im Rahmen des Praktischen Jahres
06.07.2009 -14.08.2009	6 Wochen an der III. Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Klinikum Passau im Rahmen des Praktischen Jahres
Interessen	Lehrbeauftragter für Erste Hilfe, Kindernotfälle und Säuglingswiederbelebung sowie Frühdefibrillation beim Österreichischen Roten Kreuz Reisen, Natur, Radfahren