

**Intensivierte Hochdosis-Interferon-alpha und Ribavirin-
Kombinationstherapie bei Hepatitis C und HIV-doppelinfizierten Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich–Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von Mudar Mannah
aus Budapest

2005

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bertfried Matz

Tag der mündlichen Prüfung: 26.09.2005

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch

Für

Moustafa

Maria

Diana

Zoli

und

Flo

-

„Bhavatu sabba maṅgalaṃ“

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|--|-------------|
| 1. | Einleitung..... | S.10 |
| 1.1 | Historischer Überblick..... | S.10 |
| 1.1.1 | Hepatitis C..... | S.10 |
| 1.1.2 | HIV..... | S.11 |
| 1.1.3 | Epidemiologie und Transmissionswege von HIV/HCV – Doppelinfektionen..... | S.12 |
| 1.1.4 | Risikogruppen..... | S.13 |
| 1.1.5 | Natürlicher Verlauf der Hepatitis C bei HIV/HCV- Doppelinfizierten..... | S.13 |
| 1.1.6 | Prognose der Hepatitis C bei HIV/HCV-Doppelinfektionen..... | S.16 |
| 1.1.7 | Verlauf der HIV/HCV-Doppelinfektion unter HAART..... | S.17 |
| 1.2 | Entwicklung des Wissenstandes..... | S.19 |
| 1.2.1 | Therapiestrategien der Hepatitis C bei Patienten ohne zusätzliche HIV-Infektion..... | S.19 |
| 1.2.1.1 | Interferon-alpha-Monotherapie..... | S.19 |
| 1.2.1.2 | Ribavirin..... | S.19 |
| 1.2.1.3 | Interferon-alpha und Ribavirin-Kombinationstherapie..... | S.20 |
| 1.2.1.4 | Neue Therapiestrategien mit pegylierten Interferonen bei HCV-mono- infizierten Patienten..... | S.24 |
| 1.2.2 | Therapie der Hepatitis C bei HIV/HCV-Doppelinfizierten..... | S.25 |
| 1.2.2.1 | Interferon-alpha-Monotherapie bei HIV/HCV-Doppelinfizierten..... | S.25 |
| 1.2.2.2 | Ribavirin-Therapie bei HIV/HCV-Doppelinfizierten..... | S.26 |
| 1.2.2.3 | Behandlungsoptionen der Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten..... | S.27 |
| 1.3 | Fragestellung..... | S.27 |
| 2. | Material und Methoden..... | S.28 |
| 2.1 | Patientenpopulation und Studiendesign..... | S.28 |
| 2.1.1 | Gesamtpopulation..... | S.28 |
| 2.1.2 | Zeitplan..... | S.29 |
| 2.1.3 | Klinisches- und Laboruntersuchungsprogramm..... | S.29 |

| | | |
|------------|---|-------------|
| 2.1.3.1 | Datenerhebung..... | S.29 |
| 2.1.3.2 | Laborbefunde..... | S.29 |
| 2.1.4 | Spezielle Labormethoden..... | S.30 |
| 2.1.4.1 | Immunologische Untersuchungen..... | S.30 |
| 2.1.4.2 | Lymphozytentypisierung..... | S.30 |
| 2.1.4.1.3 | Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von endogenem Interferon-alpha im Humanserum..... | S.30 |
| 2.1.4.2 | Virologische Untersuchungen..... | S.31 |
| 2.1.4.2.1 | Bestimmung von HCV-RNA im Serum und Genotypisierung..... | S.31 |
| 2.1.4.2.2 | Bestimmung von HIV-1-RNA im Humanserum..... | S.31 |
| 2.2 | Therapiestrategien..... | S.31 |
| 2.2.1 | Behandlungsplan..... | S.31 |
| 2.2.2 | Medikation..... | S.32 |
| 2.2.3 | Begleitmedikation..... | S.32 |
| 2.3 | Studienendpunkte und Bewertung der Wirksamkeit..... | S.32 |
| 2.3.1 | Studienendpunkte..... | S.32 |
| 2.3.2 | Bewertung des Krankheitsverlaufes..... | S.33 |
| 2.4 | Bewertung der Verträglichkeit..... | S.33 |
| 2.4.1 | Verträglichkeitsparameter..... | S.33 |
| 2.4.2 | Unerwünschte Ereignisse..... | S.33 |
| 2.4.2.1 | Erwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Interferon-alpha.. | S.34 |
| 2.4.2.2 | Erwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Ribavirin..... | S.34 |
| 2.4.2.3 | Dosisreduktion und Therapieabbruch..... | S.34 |
| 2.4.2.4 | Interkurrente Infekte..... | S.35 |
| 2.5 | Vorzeitiger Therapieabbruch | S.36 |
| 2.5.1 | Voraussetzung für einen Therapieabbruch..... | S.36 |
| 2.6 | Statistische Methoden..... | S.36 |
| 3. | Ergebnisse..... | S.37 |
| 3.1 | Patientenbeschreibung..... | S.37 |
| 3.1.1 | Betroffenengruppen..... | S.37 |
| 3.1.2 | Alter und Geschlecht..... | S.37 |

| | | |
|------------|---|-------------|
| 3.2 | Klinische Charakteristika der Studiengruppe zu Therapiebeginn (Baseline)..... | S.38 |
| 3.2.1 | Parameter der HIV-Infektion..... | S.38 |
| 3.2.1.1 | HIV-Viruslast..... | S.38 |
| 3.2.2 | Immunstatus..... | S.39 |
| 3.2.2.1 | CD ₄ ⁺ -Zellzahlen..... | S.39 |
| 3.2.2.2 | CD ₈ ⁺ -Zellzahlen..... | S.39 |
| 3.2.2.3 | T ₄ ⁺ /T ₈ ⁺ -Ratio..... | S.39 |
| 3.2.2.4 | Endogener-Interferon-alpha-Spiegel..... | S.40 |
| 3.2.2.5 | Antiretrovirale Therapie (ART)..... | S.40 |
| 3.2.3 | Parameter der HCV-Infektion..... | S.41 |
| 3.2.3.1 | HCV-Genotypverteilung..... | S.42 |
| 3.2.3.2 | Lebertransaminasen..... | S.42 |
| 3.2.4 | Blutbild, Differentialblutbild..... | S.43 |
| 3.3 | Therapieverlauf..... | S.44 |
| 3.3.1 | Ansprechraten..... | S.44 |
| 3.3.2 | Therapieversager und Studienabbrüche..... | S.46 |
| 3.3.2.1 | Baseline bis Woche 8..... | S.46 |
| 3.3.2.2 | Woche 12 bis Woche 24..... | S.47 |
| 3.3.2.3 | Woche 24 bis Woche 48..... | S.47 |
| 3.3.3 | Verlauf der Hepatitis C-Infektion unter der IFN/RBV-Kombinations- therapie..... | S.48 |
| 3.3.3.1 | HCV-Viruslast..... | S.48 |
| 3.3.3.2 | HCV-Genotypenverteilung..... | S.50 |
| 3.3.4 | Verlauf der HIV-Infektion unter IFN/RBV-Kombinationstherapie..... | S.51 |
| 3.3.4.1 | HIV-Viruslast..... | S.51 |
| 3.3.5 | Verlauf der Immunstatusparameter unter IFN/RBV-Kombinations- therapie..... | S.52 |
| 3.3.5.1 | CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ -Zellzahlen und T ₄ ⁺ /T ₈ ⁺ -Ratio..... | S.52 |
| 3.3.5.2 | Endogener-Interferon-alpha-Spiegel..... | S.55 |

| | | |
|------------|--|-------------|
| 3.3.6 | Verlauf der klinischen Parameter unter IFN/RBV-Kombinations- therapie..... | S.56 |
| 3.3.6.1 | Transaminasen..... | S.56 |
| 3.3.6.2 | Hämoglobin..... | S.57 |
| 3.3.6.3 | Neutrophile Granulozyten..... | S.58 |
| 3.4 | Unerwünschte Wirkungen..... | S.59 |
| 3.4.1 | Dosisreduktion unter Therapieverlauf..... | S.59 |
| 3.4.1.1 | Ribavirin..... | S.59 |
| 3.4.1.2 | Interferon-alpha..... | S.59 |
| 3.4.2 | Therapiepausen..... | S.60 |
| 3.4.3 | Therapieabbrüche durch unerwünschte Wirkungen..... | S.60 |
| 3.4.3.1 | Nebenwirkungsprofile..... | S.61 |
| 4. | Diskussion..... | S.63 |
| 4.1 | Limitierende Faktoren..... | S.63 |
| 4.2 | Ansprechraten..... | S.63 |
| 4.3 | Veränderungen im Immun- und HIV-Status..... | S.69 |
| 4.4 | Toleranz der intensivierten Hochdosis-IFN/RBV-Kombinations- therapie..... | S.73 |
| 4.5 | Einfluss des Genotyps auf die End-of-Treatment-Response..... | S.75 |
| 4.6 | Der Einfluss von endogenem Interferon-alpha auf die Ansprech- raten..... | S.76 |
| 4.6.1 | Die Rolle von Ribavirin in Kombination mit Interferon-alpha..... | S.77 |
| 4.6.2 | Einfluss von Ribavirin auf die Antiretrovirale Therapie..... | S.77 |
| 4.6.3 | Ribavirin bedingte Anämie..... | S.78 |
| 4.7 | Schlussfolgerung..... | S.79 |
| 5. | Zusammenfassung..... | S.80 |
| 6. | Literaturverzeichnis..... | S.81 |
| 7. | Tabellen und Abbildungsverzeichnis..... | S.91 |
| 7.1 | Abbildungsverzeichnis..... | S.91 |
| 7.1.1 | Einleitung..... | S.91 |
| 7.1.2 | Ergebnisse..... | S.91 |

| | | |
|------------|---|-------------|
| 7.1.3 | Diskussion..... | S.92 |
| 7.2 | Tabellenverzeichnis..... | S.92 |
| 7.2.1 | Einleitung..... | S.92 |
| 7.2.2 | Material und Methoden..... | S.92 |
| 7.2.3 | Ergebnisse..... | S.92 |
| 7.2.4 | Diskussion..... | S.93 |
| 8. | Veröffentlichungen und Vorträge..... | S.95 |
| 9. | Danksagung..... | S.96 |
| 10. | Lebenslauf..... | S.97 |

1. Einleitung

1.1 Historischer Überblick

1.1.1 Hepatitis C

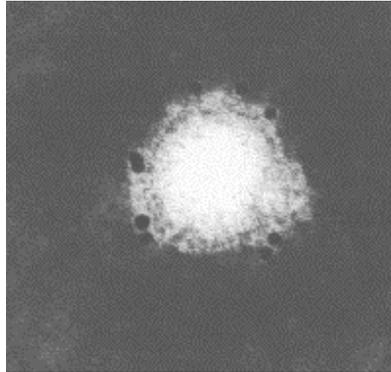


Abbildung 1: Hepatitis C-Virus (Elektronenmikroskopische Aufnahme: <http://hepatitis-c.de/virwelt.htm>)

Als Erreger der NonA-NonB-Hepatitis wurde erstmals 1989 das Hepatitis C-Virus (HCV) isoliert (Choo et al., 1989). Hierbei handelt es sich um ein RNA-Virus aus der Gruppe der Flaviviridae. Weltweit wird die Zahl der HCV-infizierten Patienten auf ca. 60-180 Millionen geschätzt (Zuckermann, 1999; Alter, 1997). In Deutschland beträgt die Zahl der chronischen Hepatitis C-Virussträger ca. 500.000 (Heintges et al., 1997). Die Übertragung von Hepatitis C erfolgt fast ausschließlich auf parenteralem Wege über Blut, Blutprodukte, Organtransplantationen und Spritzen. Die akute Infektion verläuft in der Regel bei immunkompetenten Patienten asymptomatisch. Das Risiko einer fulminanten Hepatitis ist relativ gering (Wright et al., 1991). In ca. 50–80% besteht das Risiko an einer chronischen Hepatitis zu erkranken. Diese ist in 20% der Fälle im weiteren Verlauf mit dem Auftreten einer Leberzirrhose assoziiert. Das Risiko an einem hepatozellulärem Karzinom (HCC) zu erkranken ist ebenfalls signifikant erhöht. Zu einer Ausheilung im Spontanverlauf kommt es in ca. 20-50% der Fälle.

1.1.2 HIV

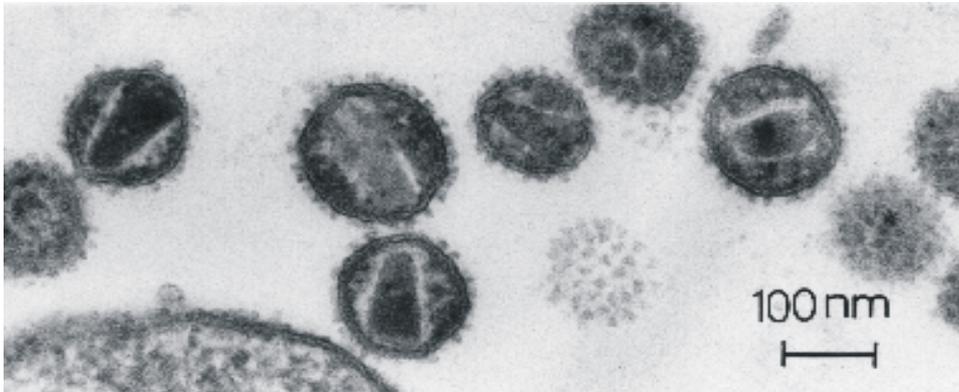


Abbildung 2: Humanes Immundefizienz Virus (HIV) (Elektronenmikroskopische Aufnahme: Gelderblom et al., 1987)

Das Humane Immundefizienz Virus (HIV) wurde erstmals 1983 als verursachender Erreger der Immunschwäche Erkrankung AIDS isoliert (Barre-Sinoussi et al., 1983; Gallo et al., 1984). HIV gehört zu den Lentiviridae aus der Familie der humanpathogenen Retroviren. Man unterscheidet zwischen HIV-1 und HIV-2, wobei beide Formen als gleichermaßen pathogen anzusehen sind. Die Virionen bevorzugen eine selektive Bindung an CD_4^+ -Zellen, insbesondere an CD_4^+ -Lymphozyten. Der durch die Zerstörung dieser Zellen entstehende Immundefekt führt im Spätstadium zum so genannten Acquired Immundeficiency Syndrome (AIDS). Dieses ist durch das Auftreten von opportunistischen Infektionen oder HIV-assoziierten Neoplasien gekennzeichnet. Dabei kann der Übergang in das Vollbild des AIDS erst nach Monaten und oft auch erst nach über 10 Jahren Latenzzeit auftreten. Im Mittel entwickeln 90% der Patienten nach 10 Jahren ein AIDS-definierendes Ereignis.

Die Einführung von neuen potenten antiretroviralen Kombinationstherapien hat zur Zunahme der Lebenserwartung von HIV-positiven Patienten geführt. Dies mag der Grund dafür sein, dass HIV-positive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Gegensatz zu HIV-infizierten Patienten ohne Hepatitis C an den Folgen und Komplikationen der Lebererkrankung, nicht aber an denen der opportunistischen Infektion sterben (Ockenga et al., 1997). Weltweit wird die Zahl der HIV-Infektionen auf ca. 42 Millionen geschätzt (Rockstroh, 2002).

1.1.3 Epidemiologie und Transmissionswege von HIV/HCV-Doppelinfektionen

Die Anzahl der doppelinfizierten Patienten weltweit ist unklar. In Deutschland finden sich ca. 6.000 HIV/HCV-doppelinfizierte Patienten.

Die gemeinsamen Übertragungswege von Hepatitis C und HIV-Infektionen können grob in parenteral und nicht parenteral eingeteilt werden. Zu den parenteralen Übertragungswegen gehören die Infektionen über Blut/Blutprodukte und über intravenösen Drogenabusus. Zu den nicht parenteralen Infektionen zählt man die sexuelle und die perinatale (vertikale) Übertragung (McNair et al., 1992).

Als Folge dessen findet man Doppelinfektionen bei Patienten mit häufigen Blut-Blut-Kontakten. In der Tat ist bei Blut-Blut-Kontakten HCV zehnmals infektiöser als HIV. Bezogen auf die Transmissionswahrscheinlichkeit nach Nadelstichverletzungen ergibt sich nach Exposition mit HCV-kontaminiertem Blut eine Transmissionsrate von 2-8% gegenüber nur 0,3% bei Exposition mit HIV-kontaminiertem Blut (Cardo et al., 1997). Die Übertragung von HIV erfolgt auf sexuellem und vertikalem Wege häufiger als bei HCV (Thomas et al., 1995). HIV-negative Partner von HIV-infizierten Hämophilen haben ein 10%iges Risiko durch ungeschützten Geschlechtsverkehr mit HIV infiziert zu werden (Rockstroh et al., 1995). Eine sexuelle Transmission von HCV tritt in diesem Patientenkollektiv mit <3% deutlich seltener auf. Unter homosexuellen Männern ist die Prävalenz von HIV-Infektionen signifikant erhöht, während sich im Vergleich dazu nur selten HCV-Infektionen nachweisen lassen (Thomas et al., 1995). Innerhalb des Bonner HIV-infizierten Patientenkollektives lässt sich bei 9 von 257 homosexuellen HIV-Patienten (3,5%) eine entsprechende HIV/HCV-Doppelinfektion nachweisen (Rockstroh, unveröffentlichte Ergebnisse). Daten zur heterosexuellen Übertragung von HCV bei Sexualpartnerinnen von HIV/HCV-doppelinfizierten Hämophilen lieferte vor kurzem die amerikanische Multicenter Haemophilia Cohort Studie. Dort konnte gezeigt werden, dass eine HIV/HCV-Doppelinfektion das Risiko einer HCV-Transmission auf die Geschlechtspartnerin erhöht. Dabei ist die Höhe der HIV-Viruslast mit einem deutlich erhöhten HIV-Transmissionsrisiko vergesellschaftet (odds ratio 1.31 per 10 log-Anstieg in der Viruslast). Eine höhere HCV-Viruslast war zwar mit einem erhöhten Risiko einer HCV-Transmission assoziiert, diese war jedoch statistisch nicht signifikant (Hisada et al., 2000).

Das perinatale Transmissionsrisiko von HCV liegt bei ca. <1% und stellt somit ein seltenes Ereignis dar. Besteht aber gleichzeitig eine HIV-Infektion kommt es zu einer deutlichen Zunahme der Transmissionsrate von <1% auf bis zu 30%, insbesondere mit fortschreitender

Immundefizienz der Mutter (Zanetti et al., 1995). Neueren Daten zur Folge wurde gezeigt, dass eine hohe HCV-Virämie der Mutter das Risiko einer perinatalen Transmission von HCV deutlich erhöht (Dore et al., 1997).

1.1.4 Risikogruppen

Zu den gefährdeten Risikogruppen für Hepatitis C- und HIV-Infektionen gehören intravenöse Drogenabhängige (IVDA), Hämophile und Empfänger von Bluttransfusionen. Die Prävalenz der Hepatitis C unter den HIV-Infizierten kann bis zu 90% betragen und ist von der Risikogruppe abhängig. Zum Beispiel findet man als Konsequenz des sogenannten „needle sharing“ unter den IVDA eine Prävalenz der HIV/HCV-Doppelinfektionen von 52-90% (Zylberberg, Pol, 1996).

Vor der Einführung der HCV-Testung hatten Patienten, die regelmäßig Blut oder Blutprodukte benötigten, ein besonders hohes Infektionsrisiko. Dementsprechend findet man bei Hämophilen eine HCV-Prävalenz von über 90% und eine HIV-Prävalenz von bis zu 50% (Brackmann et al., 1987; Gürtler et al., 1984). Das Vorkommen von HCV-Antikörpern bei HIV-positiven homosexuellen Männern liegt zwischen 4% und 8% und ist damit nicht höher als bei HIV-negativen homosexuellen Männern (Zylberberg, Pol, 1996). Dennoch sollte davon ausgegangen werden, dass das HCV-Transmissionsrisiko im Vergleich zu HIV- oder HCV-negativen homosexuellen Männern größer ist, wenn eine HIV/HCV-Doppelinfektion vorliegt (Dieterich et al., 1999).

1.1.5 Natürlicher Verlauf der Hepatitis C bei HIV/HCV-Doppelinfizierten

Das Hepatitis C-Virus verursacht 70% aller chronischen Hepatitiden. Davon heilen 15% aus, 85% verlaufen chronisch. 20% der Patienten mit chronischer Hepatitis C entwickeln eine Leberzirrhose. Dies erfolgt meist in einem zeitlichen Rahmen von mindestens 20 Jahren. Dabei liegt das Risiko einer dekompensierten Leberzirrhose innerhalb der ersten 5 Krankheitsjahre bei ca. 20% und bei ca. 30% nach 30 Jahren. Ein primäres Leberzellkarzinom entwickelt sich bei 4% der Zirrhosepatienten /Jahr.

Lange war unklar wie eine Hepatitis C-Infektion bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten verläuft. Verschiedene Studien zeigten unterschiedliche Verläufe auf. Zum Beispiel beobachteten Quan et al. einen milderen Verlauf der Lebererkrankung bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten (Quan et al., 1993). Andere Studien fanden wiederum heraus, dass das Vorliegen einer Doppelinfektion einen progressiven Einfluss auf den Verlauf der Hepatitis C hatte (Miller et al.,

1988; Martin et al., 1989). Eine der ersten größeren Arbeiten stammt von der amerikanischen multizentrischen Hämophiliekohortenstudie, innerhalb derer die Auswirkungen der HIV-Infektion auf klinische Manifestationen der HCV-assoziierten Lebererkrankung untersucht wurden (Eyster et al., 1993). Das Patientenkollektiv rekrutierte sich aus 223 hämophilen Patienten mit bekanntem HIV-Serokonversionsstadium. Als Kontrollgruppe diente eine Hämophiliekohorte mit alleiniger Hepatitis C-Infektion. Nach einer Latenzperiode von 10-20 Jahren wurde bei 9% der HIV/HCV-positiven Hämophilen ein Leberversagen beobachtet. In der Kontrollgruppe ohne HIV-Infektion erkrankte keiner der Patienten an einer Hepatitis C-assoziierten Komplikation. Zu einem AIDS-definierenden Ereignis kam es bei den HIV/HCV-Doppelinfizierten in diesem Zeitraum nicht. Allerdings konnte eine Korrelation von Lymphopenie, Thrombopenie und erniedrigter CD_4^+ -Zellzahl mit dem Auftreten eines Leberversagens gezeigt werden. Keine der genannten Studien bezog jedoch die Krankheitsdauer der Hepatitis C in ihre Beobachtungen ein. Sánchez-Quijano stellte die Vermutung an, dass dies die Diskrepanz zwischen den einzelnen Studien erklären könnte (Sánchez-Quijano et al., 1995). In einer von Sánchez-Quijano durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass die Zeit zwischen dem Erwerb der HCV-Infektion und der Entwicklung einer Leberzirrhose bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten signifikant kürzer ist gegenüber HCV-monoinfizierten Patienten. Innerhalb von 15 Jahren entwickelten 8/32 (25%) der HIV-positiven Patienten eine Leberzirrhose und im Vergleich dazu nur 2/31 (6%) der HIV-negativen Patienten ($p < 0.05$). Eine nicht signifikante, aber dennoch erhebliche Erhöhung auf das 10fache der HCV-Virämie wurde innerhalb der HIV-positiven Kohorte beobachtet (Sánchez-Quijano et al., 1995). Diese Ergebnisse konnten später von Soto et al. bestätigt werden. Wobei eine signifikante Erhöhung der HCV-Virämie ($p < 0.05$) bei einer erniedrigten CD_4^+ -Zellzahl ($< 500/\mu l$) beobachtet wurde (Soto et al., 1997). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine Verlaufsuntersuchung am Bonner Hämophilenkollektiv. Bei dieser Untersuchung sollten mögliche Interaktionen zwischen HIV und HCV bei doppelinfizierten Hämophilen untersucht werden und eine mögliche Beziehung zu Leberversagen und fortschreitender Immundefizienz hergestellt werden. Im Beobachtungszeitraum von 6 Jahren traten Todesfälle durch fortgeschrittene Lebererkrankungen lediglich bei HIV/HCV-Doppelinfizierten mit progressiver Immundefizienz auf (Gruppe A). Im Gegensatz dazu wurde in den Vergleichsgruppen (Gruppe B-D) kein Todesfall durch lebererkrankungsassoziierte Komplikationen registriert; siehe Abbildung 3, S.15.

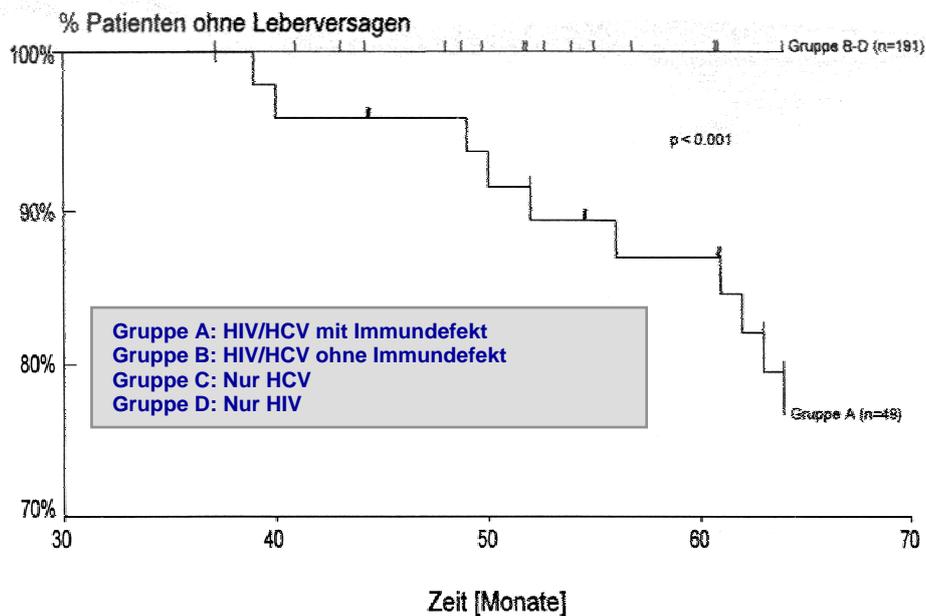


Abbildung 3: Todesfälle durch Leberversagen bei HIV/HCV-Doppelinfektionen mit progressiver Immundefizienz (nach Rockstroh et al., 1996).

Zusätzlich kam es in der Gruppe A zum Auftreten einer Cholestase als Zeichen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung. Dies konnte als zusätzlicher prognostischer Marker für das Überleben charakterisiert werden (Rockstroh et al., 1996).

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien legen nahe, dass eine HIV-Infektion mit fortschreitender Immundefizienz den natürlichen Verlauf der Hepatitis C verändert. Die Immunsuppression ermöglicht im Verlauf der Zeit eine Erhöhung der HCV-Virusreplikation. Der dabei entstehende schwere Leberschaden mit dem gleichzeitigen Auftreten eines geschwächten Immunsystems könnte auf einen direkten zytopathischen Effekt des Hepatitis C-Virus zurückzuführen sein (Schah et al., 1992). Weitere Untersuchungen zeigen, dass eine asymptomatische HIV-Koinfektion die HIV-spezifische Zytokinantwort in Richtung einer vermehrten Produktion proinflammatorische Typ-1-Zytokine verändern kann. Diese Veränderung im Zytokinprofil mag zu einem beschleunigten Verlauf der Hepatitis C bei gleichzeitiger HIV-Infektion beitragen (Woitas et al., 1999). Insgesamt lässt sich feststellen, dass eine HIV/HCV-Doppelinfektion mit einem signifikant erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einhergeht, welches in einem festen Zusammenhang mit der gestörten Immunfunktion steht (Rockstroh et al., 1996).

1.1.6 Prognose der Hepatitis C bei HIV/HCV-Doppelinfektionen

Insbesondere in Hämophilenkollektiven wurde unter HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten eine rasche Progredienz der Lebererkrankung mit cholestatischem Verlauf beobachtet (Rockstroh et al., 1996). Zur Langzeitmortalität und Morbidität durch Hepatitis C bei HIV-koinfizierten Patienten liegen nur wenige Daten vor. Eine der wichtigsten Untersuchungen zu diesem Thema erfolgte in Großbritannien und stammt aus einer Kohortenstudie (Darby et al., 1997). Darby untersuchte bei 4.860 hämophilen Männern und Jungen die Mortalität durch hepatozelluläre Karzinome und anderer Lebererkrankungen. Die Untersuchung der Todesscheine aller Verstorbenen aus dem Gesamtkollektiv ergab eine Mortalität durch fortschreitende Lebererkrankungen. Diese war um das 16,7 fache höher als bei der Allgemeinbevölkerung (95% Konfidenzintervall: 12,5-22,0; 51 Todesfälle) und 5,6 fache höher für den Tod durch ein hepatozelluläres Karzinom (95% Konfidenzintervall: 1,8-30,0; 5 Todesfälle). Abbildung 4 zeigt das altersabhängige kumulative Risiko für Tod durch chronische oder unspezifische Lebererkrankungen oder das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms innerhalb der ersten 25 Jahre nach erstmalig dokumentierter Exposition zu Blutprodukten mit erhöhtem HCV-Transmissionsrisiko.

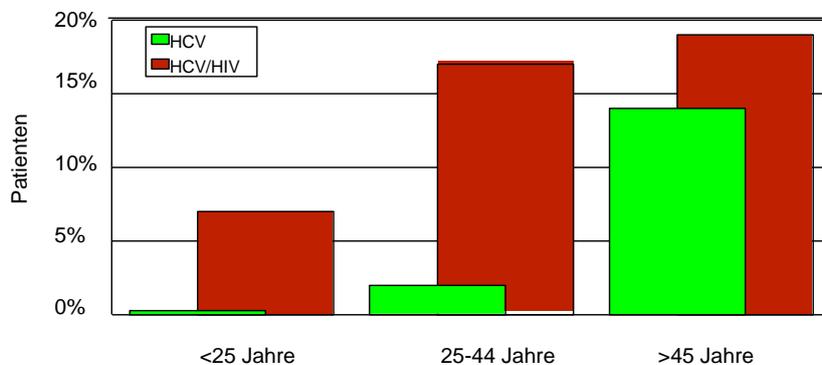


Abbildung 4: Risiko lebererkrankungsassoziierter Todesfälle: HCV-monoinfizierte vs. HIV/HCV-doppelinfizierte Hämophile (nach Darby et al., 1997).

Aus der signifikanten Zunahme der Mortalität zwischen 1985 und 1992 sowohl bei HIV/HCV-doppelinfizierten als auch bei HIV-negativen Hämophilen mit Hepatitis C schlossen die Untersucher, dass es bei Hämophilen über die Zeit zu einem zunehmenden Mortalitätsrisiko durch Hepatitis C-assoziierte progrediente Lebererkrankung sowie dem HCV-assoziierten hepatozellulären Karzinom kommt. Dies scheint zunächst unabhängig davon zu sein, ob eine

HIV-Infektion vorliegt oder nicht. Innerhalb des HIV/HCV- doppelinfizierten Patientenkollektivs zeigte sich allerdings ein noch höheres Risiko für lebererkrankungsbedingte Todesfälle, wobei sich die Todesfälle viel früher ereigneten als bei Hepatitis C-infizierten Patienten ohne gleichzeitige HIV-Infektion. Bestätigung fanden diese Ergebnisse auch in anderen Hämophilie-studien, bei denen ebenfalls ein rasch progredienter Verlauf der Hepatitis C bei gleichzeitiger HIV-Infektion beobachtet wurde. Somit liegt die Vermutung nahe, dass der Verlauf einer Hepatitis C bei einer HIV-Koinfektion wesentlich schneller verläuft und die Mortalität durch lebererkrankungsbedingte Todesfälle drastisch erhöht ist. Die Suche nach adäquaten Therapiemöglichkeiten wird daher zu einer dringenden Notwendigkeit.

1.1.7 Verlauf der HIV/HCV-Doppelinfektion unter HAART

Die heutzutage zur Verfügung stehende hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) ist in der Lage das Fortschreiten einer HIV-Infektion zu verhindern. Die damit verbundene Abnahme an früh auftretenden AIDS-definierenden Erkrankungen könnte eine mögliche Ursache für das vermehrte Auftreten von Hepatitis C-korrelierten Lebererkrankungen bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten sein. In verschiedenen Studien wurden auch die direkten Auswirkungen einer HAART auf den Verlauf der Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten untersucht. Unter der HAART werden verschiedene Dreifachkombinationen von Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), Nicht-Nukleosidischen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und Proteaseinhibitoren (PI) verwendet. Die Behandlung mit solchen Kombinationen zeigt einen statistischen Überlebensvorteil im Vergleich zu Mono- und Zweifachtherapien auf, welcher sich in einem drastischen Abfall der AIDS-definierenden Neuerkrankungen widerspiegelt (Cameron et al., 1998; Hammer et al., 1997). Unter der Behandlung kommt es zur Abnahme der HIV-Virämie (HIV-RNA) unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze, sowie einer CD_4^+ -Zell Erhöhung (>500 Kopien/ml). Die HIV-Suppression und der gleichzeitige CD_4^+ -Lymphozytenanstieg führt zur Erholung des Immunsystems, welche es ermöglicht gegen latente im Körper vorhandene Erreger zu reagieren. Hier stellt sich die Frage, ob es unter HAART auch zu einer Reduktion des HCV-RNA Spiegels kommt. Eine Untersuchung zeigte keine signifikante Abnahme der Hepatitis C-Virämie trotz signifikantem Helferzellenanstieg und dem Abfall der HIV-Viruslast (Rockstroh et al., 1998).

Weitere Untersuchungen bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten zeigten bei virologischem Versagen einer HAART, einen signifikanten Anstieg sowohl der HIV- als auch der HCV-RNA.

Die Untersucher schlossen daraus, dass es unter erfolgreicher HAART zumindest zu einer Stabilisierung der HCV-Viruslast kommt (Bush et al., 1999). Unterstützt wird diese Annahme durch die Arbeitsgruppe um Pérez-Olmeda. Sie konnten über einen Zeitraum von 12 Monaten, eine signifikante, mehr als eine Logarithmusstufe betragende Abnahme der HCV-RNA nach abgelaufener Immunrekonstruktion dokumentieren (Pérez-Olmeda et al., 1999).

In einer weiteren Studie konnte bei 2 von 10 Patienten unter HAART eine Negativierung der HCV-Viruslast im Monat 6 bzw. 9 verzeichnet werden. Möglicherweise konnte hier eine durch HAART induzierte Immunrekonstruktion eine komplette Clearance der Hepatitis C-Virämie bewirken (Fialaire et al., 1999).

Eine französische Studie ging der Frage nach, ob eine HAART einen Einfluss auf die Fibroseprogression bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten hat. Von 162 Patienten wurden Leberbiopsien gewonnen. Die Fibroseprogressionsrate definierte man als Rate zwischen Fibrorestadium und Dauer der HCV-Infektion (METAVIR-Scoring-System). Zum Zeitpunkt der Leberbiopsie betrug die HCV-Infektionsdauer $14,4 \pm 0,4$ Jahre, die Helferzellzahl $327 \pm 18/\mu\text{l}$ und die HIV-RNA 17.283 ± 7.212 Kopien/ml. 42 Patienten wiesen einen erhöhten Alkoholkonsum ($>50\text{g/d}$) auf. 49 Patienten erhielten eine HAART unter Einfluss eines Proteaseinhibitors mit einer mittleren Therapiedauer von 12 ± 1 Monaten. Patienten bei denen eine höhere Fibroserate festgestellt wurde waren signifikant länger mit HCV infiziert. Diese wiesen häufig einen höheren Alkoholkonsum auf, hatten eine niedrigere Helferzellenzahl, und erhielten damit auch häufiger eine HAART als Patienten mit niedriger Fibroserate. Als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Fibroseprogressionsrate wurden in der Cox-Regressionsanalyse eine CD_4^+ -Zellzahl $<200/\mu\text{l}$ und das Fehlen eines Proteaseinhibitors ermittelt. Aus diesen Ergebnissen schlossen die Untersucher, dass der Einsatz von Proteaseinhibitoren innerhalb einer HAART zu einer signifikant geringeren Fibroseprogressionsrate führt (Bochet et al., 1999). Insgesamt sind noch weitere Untersuchungen nötig, um den weitreichenden Einfluss einer HAART auf den Verlauf der Hepatitis C bei gleichzeitiger HIV-Infektion abschätzen zu können.

1.2 Entwicklung des Wissensstandes

Unter dem Einfluss einer HAART ist es heutzutage möglich den Verlauf einer HIV-Infektion drastisch zu verlangsamen. Diese Prognoseverbesserung der HIV-Erkrankung hat dazu geführt, dass begleitenden Virushepatitiden eine größere Aufmerksamkeit geschenkt werden muss.

Aufgrund des raschen Verlaufes einer Hepatitis C mit zusätzlich erhöhter Mortalität durch lebererkrankungsbedingte Todesfälle, sollte der Hepatitis C-Therapie eine besondere Bedeutung beigemessen werden. Es muss auch in Betracht gezogen werden, dass eine chronische Hepatitis C langfristig zur Leberzirrhose und damit zur Insuffizienz der Leber führt. In Anbetracht einer langfristigen antiretroviralen Multimedikation, wie sie bei HIV-Patienten notwendig ist, sollte die Stoffwechselfunktion der Leber so lange wie möglich aufrechterhalten werden. Bei gestörter Leberfunktion ist häufig nur eine eingeschränkte HIV-Therapie möglich (Langmann et al., 1999). Antiretrovirale Medikamente führen manchmal zu Veränderungen der Leberparameter, was die Beurteilung einer Hepatitis C erschweren kann.

Es stellt sich die Frage der Interaktion zwischen antiretroviralen Medikamenten und den derzeit eingesetzten Hepatitis C-Therapeutika. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine effektive Therapie der Hepatitis C unter Berücksichtigung der Therapieführung einer HIV-Infektion dringend notwendig ist.

1.2.1 Therapiestrategien der Hepatitis C bei Patienten ohne zusätzliche HIV-Infektion

1.2.1.1 Interferon-alpha-Monotherapie

Noch vor kurzem war die Interferon-alpha (IFN)-Monotherapie die einzig wirksame Hepatitis C-Therapie (Davis et al., 1988; Poynard et al., 1996). Unter dieser Therapie erreichte man innerhalb der ersten 12 Wochen in 40% der Fälle, eine Normalisierung der Transaminasen und eine Abnahme der HCV-Viruslast unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze. Langfristige Ansprechraten (>48 Wochen) fand man allerdings nur bei 15-20% (Poynard et al., 1995, 1996; Lin et al., 1995). Eine Dosissteigerung auf 5-6 Mio. I.E. 3x wöchentlich erhöhte zwar die initialen Ansprechraten, führte allerdings nur bei 10-15% der Patienten zu einer Verbesserung der langfristigen Ansprechraten (Niederau et al., 1996).

1.2.1.2 Ribavirin

Ribavirin (RBV) ist ein Purinanalogon. Es hat eine hohe Strukturähnlichkeit mit Guanosin. In Zellkulturen zeigt es eine Aktivität gegenüber verschiedenen RNA- und DNA-Viren

Die inhalative Anwendung bei Kindern mit einer Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) Infektion ist schon seit längerem bekannt.

Eine initiale Monotherapie mit RBV gegen Hepatitis C war nicht erfolgreich. Bodenheimer et al. beobachteten zwar einen Transaminasenabfall, aber die HCV-Replikation wurde nicht gehemmt (Bodenheimer et al., 1997). Diese Beobachtung führte zur Annahme, das RBV keine virusstatische, sondern am ehesten eine immunmodulierende Wirkung hat (Hultgren et al., 1998; Ning et al., 1998; Lee et al., 1998).

1.2.1.3 Interferon-alpha und Ribavirin-Kombinationstherapie

Eine effektive Therapie gegen Hepatitis C fand man in der Kombination von Ribavirin mit Interferon-alpha. Mehrere randomisiert kontrollierte Studien konnten zeigen, dass eine Kombinationstherapie aus IFN und RBV einer Monotherapie mit IFN überlegen ist (Davis et al., 1998; McHutchison et al., 1998; Poynard et al., 1998; Reichard et al., 1998). Davis stellte fest, dass die Ansprechraten bei Relapsepatienten von 5% bei erneuter IFN-Monotherapie, auf 49% unter Kombinationstherapie mit IFN plus RBV anstiegen. Die Therapie erfolgte über 6 Monate mit einer Dosierung von 3x3 Mio. I.E. IFN/Wo. mit oder ohne RBV (1.000-1.200 mg/d), bei einer Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen.

Untersuchungen zu nativen Patienten, also solchen, die bislang noch nicht mit IFN vorbehandelt wurden zeigten, dass es unter einer Kombinationstherapie zu einer Verdoppelung der Ansprechrate kommt (McHutchison et al., 1998; Poynard et al., 1998; Reichard et al., 1998). Welche Mechanismen zur Verbesserung der Ansprechraten führen ist zurzeit noch unbekannt.

Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie mit RBV und IFN konnte die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der IFN-Monotherapie aufzeigen (Reichard et al., 1998). Insgesamt nahmen 100 native Patienten an dieser Studie teil. Nach 24 Wochen Therapie mit 3x3 Mio. I.E. IFN und 1.000-1.200 mg RBV/d (n=50) oder Placebo (n=50) zeigte sich zunächst kein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg. Die virologischen Ansprechraten lagen bei 52% in der Kombinationstherapie und bei 56% in der Monotherapie ($p < 0,41$). Die klare Überlegenheit der Kombinationstherapie wurde am Ende des 48 Wochen dauernden Follow-up deutlich. Im Vergleich zur IFN-Monotherapie, fanden die Untersucher eine signifikante Differenz innerhalb der biochemischen (Transaminasen) und virologischen Ansprechraten (HCV-RNA unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze). Es zeigte sich ein virologischer Response von 36% in der Patientengruppe mit Kombinationsbehandlung und 18% in der Gruppe mit einer IFN-

Monotherapie ($p < 0,047$); siehe Tabelle 1. Vier Patienten wurden zunächst als Non-Responder klassifiziert, zeigten allerdings am Ende der Nachbeobachtungszeit ebenfalls anhaltende virologische Ansprechraten (Sustained-Virological-Response) mit normalen Transaminasen und einer HCV-RNA unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze. Bezieht man diese Patienten in das Studienergebnis mit ein, erhält man in Bezug auf das virologische Ansprechen eine Sustained-Response von 46% im Kombinationsarm und 21% in der Gruppe mit einer IFN-Monotherapie ($p < 0,02$).

| Ansprechraten | IFN/RBV | IFN | p-Wert |
|----------------------------|-------------|-------------|--------|
| 24 Wochen Therapie | | | |
| Biochemisch | 33/50 (66%) | 28/50 (56%) | 0,41 |
| Virologisch | 26/50 (52%) | 26/50 (52%) | 1,00 |
| 48 Wochen Follow-up | | | |
| Biochemisch | 22/50 (44%) | 12/50 (24%) | 0,57 |
| Virologisch | 18/50 (36%) | 9/50 (18%) | 0,047 |

Tabelle 1: Ansprechraten der Therapie mit IFN bzw. IFN plus RBV bei chronischer Hepatitis C (nach Reichard et al., 1998).

Reichard bestätigte mit seiner Studie die Ergebnisse zur Sustained-Virological-Response bei einer IFN/RBV-Kombinationsbehandlung, die schon früher in zwei Pilotstudien beobachtet werden konnten (Chemello et al., 1995; Lai et al., 1996). Abbildung 5 verdeutlicht die unterschiedlichen virologischen Langzeitansprechraten zwischen der IFN-Monotherapie und der IFN/RBV-Kombinationsbehandlung innerhalb der drei vorliegenden Pilotstudien.

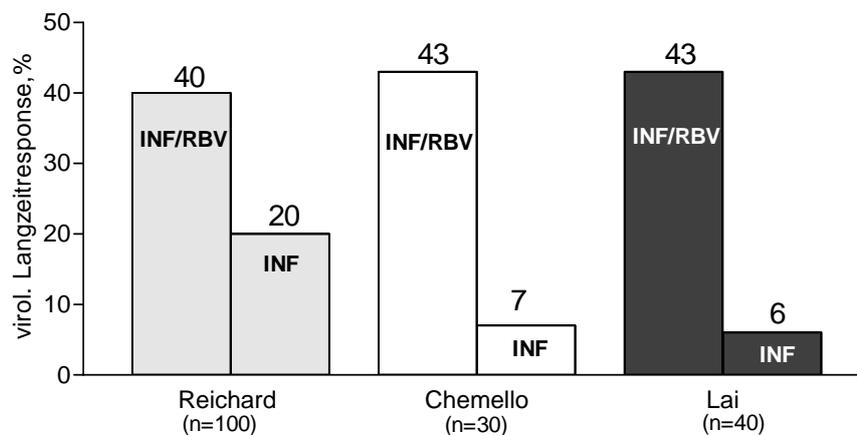


Abbildung 5: Sustained-Response unter IFN/RBV-Kombinationstherapie, im Vergleich zur IFN-Monotherapie (nach Reichardt et al., 1998; Chemello et al., 1995; Lai et al., 1996).

In zwei großen multizentrischen, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien wurden Daten zur Sicherheit und Effektivität der IFN/RBV-Kombinationstherapie einer IFN-Monotherapie gegenübergestellt (McHutchison et al; 1999; Poynard et al. 1998). Die beiden Studien erfolgten unabhängig voneinander, insgesamt wurden 1.744 Patienten einbezogen. Auch hier fanden sich im Gegensatz zur IFN-Monotherapie zwei- bis dreifach höhere Ansprechraten auf eine IFN/RBV-Kombinationstherapie. In beiden Studien wurde ein signifikanter Unterschied in der virologischen, biochemischen (ALT) und histologischen Langzeitresponse gefunden. Auch eine längere Therapiedauer von 48 Wochen im Vergleich zu 24 Wochen Therapie ergab bessere anhaltende Langzeitansprechraten.

Die Sustained-Response bei einer Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen nach Therapieende betrug für beide Studien zusammen: 6% (IFN, 24 Wochen), 16% (IFN, 48 Wochen), 33% (IFN plus RBV, 24 Wochen), 43% (IFN plus RBV, 48 Wochen). Für die biochemischen Ansprechraten ergaben sich folgende Werte: 11% (IFN, 24 Wochen), 20% (IFN, 48 Wochen), 36% (IFN plus RBV, 24 Wochen), 43% (IFN plus RBV, 48 Wochen); siehe Tabelle 2.

| Therapieschema | Dauer | Virologische Ansprechraten | | | Biochemische Ansprechraten | | |
|----------------|-----------|----------------------------|---------|-------|----------------------------|---------|-------|
| | | McHutchison | Poynard | Beide | McHutchison | Poynard | Beide |
| IFN | 24 Wochen | 6 % | * | 6 % | 11 % | * | 11 % |
| IFN/RBV | 24 Wochen | 31 % | 35 % | 33% | 32 % | 39 % | 36 % |
| IFN | 48 Wochen | 13 % | 19 % | 16 % | 16 % | 24 % | 20 % |
| IFN/RBV | 48 Wochen | 38 % | 48 % | 43 % | 36 % | 50 % | 43 % |

*Keine Daten zur 24 Wochen IFN-Monotherapie vorhanden.

Tabelle 2: Sustained-Response (24 Wochen nach Therapieende) unter IFN-Monotherapie bzw. mit IFN/RBV-Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C (nach McHutchison et al, 1999; Poynard et al., 1998).

Auch in der Leberhistologie zeigten sich nach 24 bzw. 48 Wochen Therapie Verbesserungen. Verglichen mit 44% (24 Wo.) bzw. 41% (48 Wo.) in der IFN-Monotherapie, kam es innerhalb der Kombinationstherapie zu einer Besserung der Leberhistologie in 57% (nach 24 Wochen Therapie) bzw. 61% (nach 48 Wochen Therapie) der Fälle (McHutchison et al, 1999). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass der Vorteil einer IFN/RBV-Kombinationstherapie insbesondere auf einer Verhinderung eines Rückfalls nach Therapieende beruht. Im Mittel kommt es zu einer Verbesserung der virologischen Sustained-Response von 16% (IFN-Monotherapie) auf 43% unter Anwendung der IFN/RBV-Kombinationstherapie. Auch die Verlängerung der

Therapiedauer von 24 Wochen auf 48 Wochen zeigt eine signifikante Verbesserung ($p=0,008$) der virologischen Sustained-Response.

Die Untersucher stellten fest, dass sich besonders hohe Ansprechraten bei Patienten mit so genannten günstigen prädiktiven Parametern fanden. Als solche Parameter gelten eine Infektion mit HCV-Genotyp 2 oder 3, eine niedrige Viruslast vor Therapiebeginn ($<2 \times 10^6$ Kopien/ml), ein niedriger Fibrosegrad und das weibliche Geschlecht. Diese Patienten zeigten keine Unterschiede zwischen einer 24 oder 48 Wochen dauernden Therapie. Bei Patienten mit ungünstigen Parametern wie HCV-Genotyp 1b, hohe Viruslast ($>2 \times 10^6$ Kopien/ml), Leberzirrhose und männliches Geschlecht, sah man unter einer 48 Wochen IFN/RBV-Kombinationstherapie im Vergleich zur einer 24 Wochen dauernden Therapie eine signifikante Prognoseverbesserung.

Diese positiven Ergebnisse innerhalb der Kombinationstherapie waren allerdings häufiger mit Dosisreduktionen und Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Wirkungen vergesellschaftet. Zu einer Dosisreduktion führte in den meisten Fällen eine durch Ribavirin hervorgerufene Anämie. Im Durchschnitt kam es innerhalb der ersten 4 Therapiewochen zu einer Reduktion des Hämoglobins um 2 bis 4 g/dl. Eine Dosisreduktion des Ribavirin auf 600 mg/d führte wieder zu einem raschen Anstieg des Hämoglobinspiegels auf Normalwerte. Dies schien sich nicht auf den Langzeiterfolg der Therapie auszuwirken. Zu Therapieabbrüchen kam es häufig durch neu auftretende Depressionen. Häufiger als unter einer IFN-Monotherapie sah man folgende unerwünschte Wirkungen: Dyspnoe, Pharyngitis, Hautausschläge, Übelkeit, Gewichtsverlust und Schlaflosigkeit.

In der Regel wurden diese Nebenwirkungen als milde bis mäßig eingeschätzt und führten nur selten zu einer Dosisreduktion oder zum Therapieabbruch (McHutchison et al., 1999); siehe Tabelle 3.

| Therapieschema | Dauer | Therapieabbruch | Dosisreduktion * |
|----------------|-----------|-----------------|------------------|
| IFN | 24 Wochen | 9 % | 0 % |
| IFN/RBV | 24 Wochen | 8 % | 7 % |
| IFN | 48 Wochen | 14 % | 0 % |
| IFN/RBV | 48 Wochen | 21 % | 9 % |

*Dosisreduktion auf 1,5 Mio. I.E. IFN/3xWo und 600 mg RBV/d

Tabelle 3: Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter IFN/RBV-Kombinationstherapie (nach McHutchison et al; 1999).

Diese Untersuchungen zeigen ein insgesamt verbessertes Therapieregime durch eine IFN/RBV-Kombinationstherapie. Aus diesem Grund etablierte sich die Kombinationstherapie als neuer

Therapiestandard der chronischen Hepatitis C-Infektion. Die aktuellen Vorschläge der EASL (EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, 1999) fassen die Entwicklungen der Hepatitis C-Therapie zusammen. Patienten ohne eine IFN-Vorbehandlung und nach Relapse sollten im Anschluss an eine IFN-Monotherapie zunächst über 24 Wochen mit einer Kombination von 3x3 Mio. I.E. IFN/Wo s.c. und 1.000 mg-1.200 mg RBV/d. (1.000 mg bei KG < 70kg; 1.200 mg bei KG > 70 kg) behandelt werden. Zur Behandlungsindikation gehören der Nachweis von HCV-RNA, erhöhte Transaminasen und möglichst ein histologischer Nachweis einer chronischen Hepatitis C in der Leberbiopsie. Bei einer positiven HCV-PCR nach 24 Wochen, sollte die Therapie abgebrochen werden. Kann nach einer Kombinationstherapie über 24 Wochen hinaus keine HCV-RNA nachgewiesen werden, muss bei den HCV-Genotypen 2 und 3 im Gegensatz zu Genotyp 1 keine weitere Behandlung erfolgen. Bei diesen Patienten liegt eine Sustained-Response (HCV-RNA sechs Monate nach Therapieende unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze) nach 6 Monaten Therapie schon bei 2/3 vor und wird durch eine Verlängerung der Therapie um weitere 24 Wochen nicht verbessert. Da die langfristigen Ansprechraten bei Genotyp 2 und 3 sehr viel höher liegen (66%-67%), als bei Genotyp 1 (30%) (McHutchison et al., 1999; Poynard et al., 1998), sollte vor Therapiebeginn eine Genotypisierung erfolgen. Eine Leberzirrhose im Stadium Child A ist keine Kontraindikation zur Therapie, da diese Patienten gut auf eine Kombinationstherapie ansprechen (McHutchison et al., 1999; Poynard et al., 1998; Schalm et al., 1999).

1.2.1.4 Neue Therapiestrategien mit pegylierten Interferonen bei HCV-monoinfizierten Patienten

Eine neue Strategie zur Optimierung der Hepatitis C-Therapie ist der Einsatz von pegyliertem Interferon-alpha (PegIntron®). Bei PegIntron® handelt es sich um ein Konjugat von Interferon mit Polyethylenglycol (PEG). Es wurde von mehreren Firmen als Verzögerungsinterferon entwickelt (Takacs et al., 1999). Trepo et al. wiesen nach, dass die Wirksamkeit von PEG-IFN nicht nur im Falle der therapeutisch günstigeren HCV-Genotypen 2 und 3 diejenige des herkömmlichen IFN übertrifft, sondern das auch beim Genotyp 1 wesentlich bessere Ansprechraten erzielt werden (Trepo et al., 2000); siehe Tabelle 4, S.25.

| HCV-Viruslast | IFN | PEG-IFN | | |
|---------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|
| Genotyp 1 | 3x3 Mio. I.E../Wo | 0,5 µg/kg/Wo | 1,0 µg/kg/Wo | 1,5 µg/kg/Wo |
| <2 Mio. | 21% | 27% | 38% | 34% |
| >2 Mio. | 2% | 5% | 8% | 7% |
| Genotyp 2 | | | | |
| <2 Mio. | 36% | 58% | 62% | 68% |
| >2 Mio. | 25% | 27% | 42% | 41% |

Tabelle 4: Ansprechraten in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp und der HCV-Viruslast unter PEG-IFN-Therapie (nach Trepo et al., 2000).

Eine weitere Erhöhung der Ansprechraten erwartet man durch eine Kombination von PEG-IFN mit Ribavirin. In mehreren Pilotstudien wird zurzeit die Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung geprüft.

1.2.2 Therapie der Hepatitis C bei HIV/HCV-Doppelinfizierten

1.2.2.1 Interferon-alpha-Monotherapie bei HIV/HCV-Doppelinfizierten

Wie bereits bei Hepatitis C-monoinfizierten Patienten wurden zur primären Therapie der HCV-Infektion bei HIV-Erkrankten IFN angewendet. Dabei sollte erwähnt werden, dass die HIV-Infektion ursprünglich ein Ausschlusskriterium zur IFN-Behandlung bei HCV-monoinfizierten Patienten war. Interferone weisen antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Eigenschaften auf. Sie hemmen über die Aktivierung einer doppelstrangabhängigen Proteinkinase die virale Translation. Zusätzlich kommt es zur Hemmung der viralen Transkription und zum vermehrten Abbau von Einzelstrang RNA über die Stimulierung einer RNase. Die antiproliferative Wirkung erfolgt durch den Eingriff in die Regulation des Zellzyklus. Immunmodulatorisch wirken Interferone vor allem auf die CD₄⁺-T-Zellantwort. Dies erfolgt hauptsächlich über eine direkte humorale Immunantwort durch Stimulation von B-Zellen und der Expression von MHC-Klasse-II-Proteinen (Stark et al., 1998). Da gerade CD₄⁺-Zellen die Zielzellen jeder HIV-Infektion sind, liegt die Vermutung nahe, dass Interferone ihre Wirkung nicht voll entfalten können wenn die CD₄⁺-Plasmakonzentration einen bestimmten Wert unterschreitet (<200 Zellen/µl). Man nimmt an, dass eine Therapie mit Interferonen nebenwirkungsreicher ist als bei immunkompetenten Patienten, wobei sich das Spektrum der unerwünschten Wirkungen nicht wesentlich verändert. Therapieversuche mit Interferon erfolgten nur innerhalb von wenig kontrollierten Studien. Untersucht wurden in der Regel nur Patienten mit einem stabilen Immunstatus und einer CD₄⁺-Zellzahl >200 Zellen/µl. Die wichtigsten Studien sind in Tabelle 35, S.64 aufgeführt.

1.2.2.2 Ribavirin Therapie bei HIV/HCV-Doppelinfizierten

Ribavirin ist ein Virostatikum mit einem sehr breiten Wirkspektrum bei DNA- und RNA-Viren. In vitro wurde sogar eine Inhibition der HIV-Replikation beobachtet (McCormick et al., 1984). Leider konnten diese Ergebnisse in vivo nicht mit einer signifikanten Abnahme der HIV-Progression bestätigt werden. Es wurden unter normaler Dosierung (800 mg-1.200 mg/d) keine Veränderungen in der Leukozytenzahl, CD_4^+ -Zellzahl und der CD_4^+/CD_8^+ -Ratio festgestellt. Allerdings kam es ab einer Dosierung von >1.600 mg RBV zu einem signifikanten Abfall der genannten Parameter.

Die offensichtlichste unerwünschte Wirkung (unabhängig von der Dosierung) war das Auftreten einer milden und reversiblen Anämie (Roberts et al., 1990; Spanish Ribavirin Trial Group, 1991; The Ribavirin ARC Study Group, 1993).

Die Anämie kommt durch Akkumulation von Ribavirin in den Erythrozyten zustande (Shulman, 1984). Man kam zu dem Ergebnis, dass Ribavirin als Monotherapie gegen HIV nicht wirksam ist, aber dennoch eine relativ gute Verträglichkeit zeigt.

Auf der Suche nach wirksamen, aber weniger toxischen Therapiestrategien gegen HIV-Infektionen wurden Kombinationstherapien in Betracht gezogen, vor allem um einer Resistenzentwicklung des HIV-Virus entgegen zu wirken. Unter anderem wurde die Wirksamkeit von Ribavirin in Kombination mit Nukleosidanaloga getestet. In vitro stellte man die Inhibition der Phosphorylierung von Thymidin- und Cytidinanaloga (Baba et al., 1987; Vogt et al., 1987; Hoggard et al., 1997), sowie eine gesteigerte Aktivierung von Purinanaloga, wie Didanosin (DDI) fest (Balzarini et al., 1991). Eine Pilotstudie zeigte, dass eine verstärkte Phosphorylierung von DDI nicht zu einer deutlich stärkeren antiretroviralen Aktivität führt (Japour et al., 1996). Unklar ist allerdings, wie sich die in Zellkultur beobachtete kompetitive Hemmung der Phosphorylierung von Zidovudin (AZT), Stavudin (D4T) und Zalcitabin (DDC) klinisch auswirkt. Eine Antagonisierung des zur Zeit wichtigsten Therapieprinzips der antiretroviralen Therapie hätte weitreichende Folgen und müsste die Kombinationsbehandlung von Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten in Frage stellen.

Weitere Studien berichten von einem erhöhten Pankreatitis-Risiko und von mitochondrialer Toxizität bei der kombinierten Verwendung von Ribavirin und Didanosin bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten (Lafeuillade et al., 2001; Kakuda et al., 2001; Salmon-Seron et al., 2001). Zurzeit ist der gleichzeitige Einsatz von Didanosin und Ribavirin kontraindiziert.

1.2.2.3 Behandlungsoptionen der Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten

Signifikant höhere Ansprechraten unter der Kombinationstherapie mit IFN plus RBV bei HCV-monoinfizierten Patienten schufen die Motivation, diese Therapieform auch bei HIV/HCV-Doppelinfizierten einzusetzen. Es stellte sich allerdings die Frage, ob es bei gleichzeitigem Einsatz von RBV und Nukleosidanaloga zu einer verminderten Effektivität der antiretroviralen Medikamente und damit zum Anstieg der HIV-Viruslast kommen würde.

Es erfolgten Pilotstudien, die zumeist innerhalb von Patientenkollektiven mit zuvor erfolgloser IFN-Monotherapie (Pérez-Olmeda et al., 2000; Zylberberg et al., 2000; Landau et al., 2000a/b; Sauleda et al., 2000; Kostman et al., 2000; Nasti et al., 2001; Bochet et al., 2001; Dieterich et al., 2000).

Große Hoffnungen setzt man zurzeit in die Kombination von PEG-IFN mit RBV. In mehreren Pilotstudien wird zurzeit die Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung geprüft.

1.3 Fragestellung

Die Möglichkeit, HIV-infizierte Patienten heutzutage erfolgreich mit HAART therapieren zu können, führt im Allgemeinen zu einer höheren Lebenserwartung dieser Patienten. Aufgrund von relativ häufig vorkommenden HIV/HCV-Doppelinfektionen, kann es zum rasch progressiven Verlauf der Hepatitis C vor dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen kommen. Eine Entwicklung der eigenständigen Mortalität durch virale Hepatitiden liefert die Notwendigkeit, möglichst rasch eine effektive Therapie zu finden.

Die offene Langzeittherapiestudie der Klinischen Arbeitsgruppe AIDS Deutschland (KAAD) soll folgenden Fragen der Kombinationsbehandlung mit Interferon-alpha und Ribavirin klären:

- Wie hoch ist die primäre Ansprechrate einer IFN/RBV-Kombinationstherapie bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten mit einer initialen IFN-Hochdosistherapie und welche Langzeiterfolge resultieren daraus?
- Lässt sich durch eine IFN-Hochdosistherapie die Langzeitansprechrate verbessern?
- Inwieweit beeinflusst die Kombinationstherapie den HIV-Status von Patienten unter HAART?
- Kommt es durch RBV zu einer Veränderung der endogenen Interferonspiegel und somit zu einer Beeinflussung der Langzeitansprechraten?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation und Studiendesign

2.1.1 Gesamtpopulation

23 HIV/HCV-doppelinfizierte Patienten wurden von 1998 bis 2001 an den Universitätskliniken Bonn, München, sowie an unterschiedlichen medizinischen Zentren in Berlin, Düsseldorf, Hamburg und München behandelt. Die Kriterien der Patientenauswahl werden in den Tabellen 5 und 6 zusammengefasst.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Verträglichkeit von mindestens 3 Mio. I.E. IFN/d - Bekannter HCV-Genotyp - Nachgewiesene HIV-Infektion - Stabile HIV-Infektion mit einer HIV-RNA <10.000 Kopien/ml und einer T₄-Helferzellzahl von >300/μl oder eine stabile HIV-Infektion mit einer T₄-Helferzellzahl von >500/μl - Positiver Anti-HCV-Test (2. Generation) - Positiver HCV-RNA Nachweis (PCR) - Eine Transaminasenerhöhung auf das >1,5 fache der oberen Norm (ALT >40 UI) - Karnofsky-Index >70% - Thrombozyten >50.000/μl - Leukozyten >1.500/μl - Mindestalter 18 Jahre - Unterschriebene Einverständniserklärung |
|---|

Tabelle 5: Einschlusskriterien

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Akute Serokonversion - Ribavirin-Unverträglichkeit - Leberzirrhose (Child B/C) - Autoimmunerkrankungen - Schwangerschaft oder Stillperiode - Anämie: <9 g/dl - Leukozytopenie: <2.000/μl - Thrombozytopenie: <50.000/μl - Niereninsuffizienz (Kreatinin im Serum: >1,5 mg/dl) - Malignome oder andere Grund- oder Begleiterkrankungen - KHK oder andere schwerwiegende kardiale Vorerkrankungen - Bekannte IFN-Überempfindlichkeit - ZNS-Störungen (z.B.: Depression/Psychose) - Schwerwiegende manifeste Schilddrüsenerkrankungen - Mischinfektionen mit anderen Hepatitis-Viren (B, D) - Vorangegangene IFN-Monotherapie - Bestehender Alkohol- oder Drogenabusus |
|---|

Tabelle 6: Ausschlusskriterien

2.1.2 Zeitplan

Die gesamte Therapiedauer betrug 12 Monate. Anschließend erfolgte eine Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten.

2.1.3 Klinisches- und Laboruntersuchungsprogramm

2.1.3.1 Datenerhebung

Zur Erfassung der Patientendaten diente ein standardisierter Erhebungsbogen. Vor Therapiebeginn wurde eine vollständige Anamnese einschließlich krankheitsbezogener Komplikationen, Begleiterkrankungen sowie zusätzlicher Begleitmedikation erhoben. Als Basisdaten wurden Geburtsdatum, Puls, Blutdruck, Gewicht und Körpergröße erfasst. Gegebenenfalls wurden auch bereits vorhandene hepatologische Vorfunde wie Biopsien, sonographische und serologische Befunde, sowie die im Rahmen einer HIV-Therapie verabreichten antiretroviralen Medikamente mit einbezogen. Zum klinischen Untersuchungsprogramm zählten eine vollständige körperliche Untersuchung mit Dokumentation des Allgemeinzustandes, Erhebung klinischer Befunde, sowie die Anordnung von Blutuntersuchungen. Bei jeder Kontrolluntersuchung wurde das aktuelle IFN/RBV- Therapieschema, sowie die Therapieverträglichkeit notiert. Alle Therapieereignisse wurden, bezogen auf Zeitpunkt, Art und Konsequenz notiert. Die Basisdaten (Woche 4 bis Tag 1 vor Therapiebeginn), Klinische und laborchemische Untersuchungen und Therapieereignisse wurden für jeden Patienten einzeln dokumentiert. Dies erfolgte auch für die folgenden Therapiewochen 0, 2, 4, 8, 12, 24, 48 und für die 6 Monate andauernde Nachbeobachtungszeit (Follow-up).

2.1.3.2 Laborbefunde

Die regelmäßig durchgeführten Blutuntersuchungen erfolgten unter Anwendung von standardisierten Methoden und umfassten folgende klinische Parameter: Alanin-Aminotransferase (ALT: Normbereich 0-23 U/l), Aspartat-Aminotransferase (AST: Normbereich: 0-18 U/l), Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT: Normbereich 6-28 U/l), Alkalische-Phosphatase (AP: Normbereich 55-170 U/l), Gesamtbilirubin (Normbereich: 0-1 mg/dl), Kreatinin (Normbereich: 0,5-1,4 mg/dl), Natrium (Normbereich: 135-153 mmol/l), Kalium (Normbereich: 3,5-5,3 mmol/l), Kalzium (Normbereich: 2,1-2,6 mmol/l), α -Amylase (Normbereich: <120 U/l), Laktat-Dehydrogenase (LDH: Normbereich: 120-240 U/l), Quick (TPZ: Normbereich: >70%), Hämoglobin (Hb: Normbereich: Männer: 14-18 g/dl, Frauen: 12-16 g/dl),

Leukozyten (Normbereich: $5-10 \times 10^9/l$), Thrombozyten (Normbereich: $150-300 \times 10^9/l$) und Erythrozyten (Normbereich: Männer: $4-6 \times 10^{12}/l$, Frauen $4-5 \times 10^{12}/l$). Als zusätzliche serologische Untersuchungen erfolgten die Bestimmung der quantitativen HCV-RNA, HIV-RNA sowie eine Lymphozytentypisierung der Helfer- und Suppressorzellen. Erfasst wurde die relative und absolute Anzahl der Lymphozyten so wie deren Ratio. Zu jedem Untersuchungstermin erfolgte die Abnahme von je 5 ml EDTA-Plasma. Die Proben wurden zur späteren Bestimmung des endogenen Interferonspiegels eingefroren.

2.1.4 Spezielle Labormethoden

2.1.4.1 Immunologische Untersuchungen

Die nachfolgend aufgeführten immunologischen Untersuchungen wurden in den Immunologischen Laboratorien der einzelnen Zentren sowie im Immunologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik (Prof. Dr. med. T. Sauerbruch) der Universität Bonn durchgeführt.

2.1.4.1.2 Lymphozytentypisierung

Die Bestimmung der zirkulierenden CD_4^+ - und CD_8^+ -Lymphozytenzahlen erfolgte mit Hilfe einer Dreifarben-Flusszytometrie und kommerziell erhältlicher monoklonaler Antiseren (Becton Dickenson, Heidelberg, Germany).

2.1.4.1.3 Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von endogenem Interferon-alpha im Humanserum

Der quantitative endogene Interferonspiegel wurde mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen heterogenem-Enzymimmunoassays (ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay) gegen humanes Interferon-alpha bestimmt (BMS216, MedSystemsDiagnostics, Österreich; untere Nachweisbarkeitsgrenze $4,8 \text{ pg/ml}$).

2.1.4.2 Virologische Untersuchungen

Die nachfolgend beschriebenen virologischen Untersuchungen wurden in den Mikrobiologischen Laboratorien der einzelnen Zentren, sowie am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie in der Abteilung für Virologie (Prof. Dr. med. B. Matz) der Universität Bonn durchgeführt.

2.1.4.2.1 Bestimmung von HCV-RNA im Serum und Genotypisierung

Eine qualitative Messung der HCV-RNA erfolgte mit einer Inhouse-PCR (untere Nachweisbarkeitsgrenze: 50-100 Kopien/ml).

Zur quantitativen Messung der Viruslast im Patientenplasma wurde ein In-vitro-Amplifikationstest benutzt (Cobas Amplicor HCV Monitor™, Vers. 2.0; Roche Diagnostics, Roche Deutschland Holding GmbH, Grenzach-Whylen, Deutschland; untere Nachweisbarkeitsgrenze <600 Kopien/ml).

Die HCV-Genotypisierung erfolgte mit einem spezifischen Reversen-DNA-Hybridisierungs-Test (Inno-Lipa HCV II, Innogenetics GmbH, Zwijnaarde, Belgien).

2.1.4.2.2 Bestimmung von HIV-1-RNA im Humanserum

Für die Bestimmung der HIV-1-Viruslast im Patientenplasma wurde die HIV-RNA durch die branched-chain-DNA-Technologie der Firma Bayer Diagnostics, München (Quantiplex® bDNA System 340) quantifiziert. Bei der bDNA-Technologie handelt es sich um die quantitative Messung von Zielmolekülen mittels Signalverstärkung.

2.2 Therapiestrategien

2.2.1 Behandlungsplan

Alle Patienten wurden initial für 2 Wochen mit Ribavirin (2x600 mg/d) als Monotherapie behandelt. Diese Monotherapie sollte etwaige Ribavirin bedingte Veränderungen des endogenen Interferonspiegels aufzeigen. Anschließend erhielten die Patienten für 10 Wochen eine intensiviertere Therapie mit hochdosiertem Interferon (1x5 Mio. IU/d) in Kombination mit Ribavirin (2x600 mg/d). Ein Therapieabbruch wurde bei einem Anstieg der HIV-Viruslast um >1 log innerhalb der ersten 8 Wochen oder einer Persistenz der HCV-RNA >600 Kopien/ml empfohlen. Des Weiteren erfolgte bis Woche 48 die Behandlung mit IFN (3x5 Mio. IU/Woche) und RBV (2x600 mg/d). Erhielten die Patienten bereits vor Studienbeginn eine antiretrovirale

Therapie (ART), so wurde diese während des gesamten Behandlungszeitraumes fortgeführt. Dies war bei 14 (61%) Patienten der Fall. Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) nach 48 Therapiewochen betrug 6 Monate.

2.2.2 Medikation

Das verwendete rekombinante Interferon-alpha-2b (Intron A[®]) wird gentechnologisch hergestellt. Es ist bereits seit längerem im Handel und für verschiedene Krankheiten zugelassen, so zur Behandlung der chronischen Hepatitis B und C. Intron A[®] liegt als Fertiglösung oder Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungssystem (Pen) vor. Die Interferonlösung wird subcutan injiziert.

Ribavirin ist seit 1999 für den Handel zugelassen und nur in Kombination mit Interferon-alpha-2b zur Behandlung der Hepatitis C indiziert. Rebetol[®] wird per oral in Form von Hartkapseln angewendet.

2.2.3 Begleitmedikation

Die Patienten sollten eine antiretrovirale Therapie erhalten, mit der die HIV-Replikation adäquat kontrolliert wird (HIV-RNA <10.000 Kopien/ml).

Des Weiteren sollten alle für die HIV-Infektion erforderlichen Medikamente verabreicht werden.

2.3 Studienendpunkte und Bewertung der Wirksamkeit

2.3.1 Studienendpunkte

Als primärer Studienendpunkt wurde ein anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained-Response) auf die IFN/RBV-Kombinationstherapie nach 48 Behandlungswochen definiert (HCV-RNA <600 Kopien/ml = untere Nachweisbarkeitsgrenze). Eine biochemische Therapieantwort sollte eine Normalisierung der Serumtransaminasen (ALT, AST) anzeigen. Als weitere primäre Studienendpunkte der Therapie galten innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen ein Anstieg der HIV-RNA um >1 log unter ART und simultaner Ribavirin Behandlung; innerhalb der ersten 8 Wochen ein Anstieg der HIV-Viruslast um >1 log; und nach 13 Wochen eine HCV-RNA-Serologie von >1.000 Kopien/ml IFN/RBV-Kombinationstherapie.

2.3.2 Bewertung des Krankheitsverlaufes

Die Wirksamkeit der Therapie wurde anhand der quantitativen HCV-RNA-Serologie und anhand der Serumtransaminasen (ALT, AST) bestimmt.

Ein Therapieerfolg wurde auf folgende Weise bewertet:

1. Primäre-Response : Normalisierung der Transaminasen; HCV-RNA quantitativ negativ.
2. Partielle-Response: Normalisierung der Serumtransaminasen; HCV-RNA quantitativ noch positiv.
3. End-of-Treat.-Response: Normale Transaminasen; HCV-RNA quantitativ negativ nach 48 Therapiewochen.
4. Sustained-Response: Normale Transaminasen; HCV-RNA quantitativ negativ, 6 Monate nach Therapieende.
5. Non-Response: Kein Ansprechen auf die Therapie; keine Veränderung der Transaminasen und der quantitativen HCV-RNA.

2.4 Bewertung der Verträglichkeit

2.4.1 Verträglichkeitsparameter

Zur Bewertung der Verträglichkeit dienten Befragung, klinische Beobachtung, biochemische sowie hämatologische Laboruntersuchungen. Alle Parameter wurden auf einem standardisierten Datenblatt dokumentiert.

2.4.2 Unerwünschte Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Therapie auftraten, wurden auf einem standardisierten Dokumentationsbogen festgehalten. Jede nachteilige Veränderung der Ausgangslage des Patienten galt als unerwünschtes Ereignis. Dies galt unabhängig davon, ob das Ereignis als im Zusammenhang mit der Behandlung stehend angesehen wurde oder nicht. Eingeschlossen wurden auch interkurrente Erkrankungen.

Jede symptomatische Behandlung zur Therapie des unerwünschten Ereignisses wurde im Dokumentationsbogen festgehalten.

Als ernsthaft unerwünschte Ereignisse zu werten waren alle Veränderungen des individuellen Befundes, die zu einer ernsthaften Beeinträchtigung des Patienten führten und alle Abweichungen

der klinischen Parameter, die eine Gefährdung der Organfunktion oder eine Kontraindikation zur Interferontherapie darstellten:

- Jedes schwere oder lebensbedrohende unerwünschtes Ereignis.
- Jedes unerwünschte Ereignis, das zu anhaltender individueller Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung führte.
- Jedes unerwünschte Ereignis, das zu einer andauernden stationären Aufnahme führte.
- Jedes unerwünschte Ereignis auf Grund bisher unbekannter kongenitaler Defekte oder einer bisher unbekanntes Neoplasie.
- Jedes unerwünschte Ereignis durch eine Überdosierung.

2.4.2.1 Erwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Interferon-alpha

Eine akute Toxizität von Interferon-alpha kann etwa 30-180 min. nach subcutaner Applikation in Form von grippeartigen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Myalgien, Kopf- und Gelenkschmerzen, Schweißausbrüchen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit sowie Tachykardie auftreten. Bei länger andauernder Therapie treten Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Anorexie sowie Gewichtsverlust von etwa 5% des Ausgangsgewichtes auf. In seltenen Fällen werden Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und andere Darmstörungen, Benommenheit, Vergesslichkeit, Polyneuropathien und Depressionen beobachtet. Ebenfalls kann Hautrockenheit, Juckreiz und eine leichte Alopezie auftreten. Bei etwa 20% der Patienten findet man vorübergehende, Herzarrhythmien, eine Hyper- oder Hypotonie. Vereinzelt werden Reaktionen an der Einstichstelle wie Rötung und Schwellung beobachtet.

2.4.2.2 Erwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Ribavirin

Als Hauptnebenwirkung wird eine dosisabhängige Anämie beschrieben, die nach Absetzen des Medikaments vollständig reversibel ist.

2.4.2.3 Dosisreduktion und Therapieabbruch

Beim Vorliegen von mäßigen und schweren Nebenwirkungen wurde die Interferondosis auf 3 Mio. I.E. Intron A[®] reduziert. Die Interferondosis konnte nach dem Abklingen der unerwünschten Wirkungen schrittweise wieder gesteigert werden.

Sollten schwere bis lebensbedrohende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, musste die Kombinationstherapie vorübergehend abgebrochen werden. Nach Abklingen der unerwünschten

Arzneimittelwirkungen war ein erneuter Therapiebeginn möglich, vorausgesetzt es konnte kein Zusammenhang zwischen der aufgetretenen Nebenwirkung und der Kombinationstherapie aufgezeigt werden. Die Richtlinien für Dosisänderungen sind Tabelle 7 zu entnehmen:

| Laborparameter | Rebetol [®] Dosisreduktion auf 600 mg/d* wenn: | Intron A [®] Dosisreduktion auf 1,5 Mio. I.E./Wo. wenn: | Absetzen von Rebetol [®] und Intron A [®] wenn: |
|--|---|--|---|
| Hämoglobin (Hb) | <10 g/dl | - | <8,5 g/dl |
| Hb bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese | eine Abnahme von >2 g/dl über einen beliebigen 4 wöchigen Zeitraum während der Therapie erfolgt (dauerhaften Dosisreduktion). | | eine Abnahme von >2 g/dl nach 4 Wochen Therapie mit reduzierter Dosis |
| Leukozyten | - | <1,5 x10 ⁹ /l | <1,0 x10 ⁹ /l |
| Neutrophile | - | <0,75 x10 ⁹ /l | <0,5 x10 ⁹ /l |
| Thrombozyten | - | <50 x10 ⁹ /l | <25 x10 ⁹ /l |
| Direktes Bilirubin | - | - | 2,5 x obere Normgrenze |
| Indirektes Bilirubin | >5mg/dl | - | >4 mg/dl (für 4 Wochen) |
| Kreatinin | - | - | >2,0 mg/dl |
| Transaminasen (ALT,AST) | - | - | 2 x Ausgangswert und >10 x obere Normgrenze |

* Patienten deren Dosis an Rebetol[®] auf 600 mg/Tag reduziert wurde, erhalten eine 200 mg-Kapsel morgens und zwei 200 mg- Kapseln abends.

Tabelle 7: Richtlinien für eine Dosisreduktion der IFN/RBV-Kombinationstherapie.

Lagen klinische Zeichen einer Hyperthyreose oder schwere bis lebensbedrohliche neurologische unerwünschte Arzneimittelwirkungen vor, sollte die Kombinationstherapie beendet werden.

2.4.2.4 Interkurrente Infekte

Als interkurrente Infektionen wurden gewertet:

- Virusinfektion:
 - Für die Dauer des Fiebers viralen Ursprungs bzw. der Symptome wurde die Aussetzung der Interferongabe empfohlen.
- bakterielle Infektionen:
 - Effiziente antimikrobielle Therapie und bei Fieber evt. Aussetzung der Interferongabe.
- septische Infektion
 - Unterbrechung der Interferongabe.

2.5 Vorzeitiger Therapieabbruch

2.5.1 Voraussetzung für einen Therapieabbruch

Die Patienten hatten das Recht, auf Wunsch (aus welchen Gründen auch immer), die Therapie vorzeitig abbrechen. Der behandelnde Arzt besaß ebenfalls das Recht, im Falle von interkurrenten Erkrankungen, Non-Compliance, unerwünschten Ereignissen, Therapieversagen in Form von Non-Response die Patienten aus der Studie zu nehmen.

Alle Patienten, die aufgrund von interkurrenten Erkrankungen oder unerwünschten Ereignissen die Behandlung abbrechen, sollten zusammen mit allen zusätzlichen Informationen vollständig im Dokumentationsbogen erfasst werden.

2.6 Statistische Methoden

Da es sich um eine offene Studie zur Therapieoptimierung ohne Randomisierung und Kontrollgruppe handelt, wird eine rein deskriptive Statistik durchgeführt.

Die Ergebnisse werden als Median (MD) mit Range (Max; Min) dargestellt. Die Werte sind jeweils auf- oder abgerundet.

Zum Vergleich von Baseline- und Follow-up-Daten, kommt der nichtparametrische Wilcoxon-Rangesummen-Test für verbundene Stichproben zur Anwendung.

Lediglich bezüglich des endogenen Interferon-alpha-Spiegels werden Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Der Vergleich von Baseline-Daten zwei Wochen nach Studienbeginn für den endogenen Interferon-alpha-Spiegel erfolgt mit einem gepaarten T-Test.

Die Berechnungen erfolgen mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2000 (Version 9.0.4402 SR-1, Microsoft Corporation, Redmond, USA) und der Statistiksoftware SPSS für Windows (Statistical Package for the Social Sciences; Release 9.01, SPSS Inc., Chicago, USA) auf einem IBM-kompatiblen PC (AMD 1200, VIA KT 133A) unter Windows 2000 Professional (Version 5.00.2195 SP-2, Microsoft Corporation, Redmond, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Patientenbeschreibung

3.1.1 Betroffenengruppen

Das Patientenkollektiv (n=23) wurde aus 9 verschiedenen deutschen Zentren rekrutiert. Entsprechend der Risikogefährdung kam es zu folgender Aufteilung in unterschiedliche Betroffenengruppen:

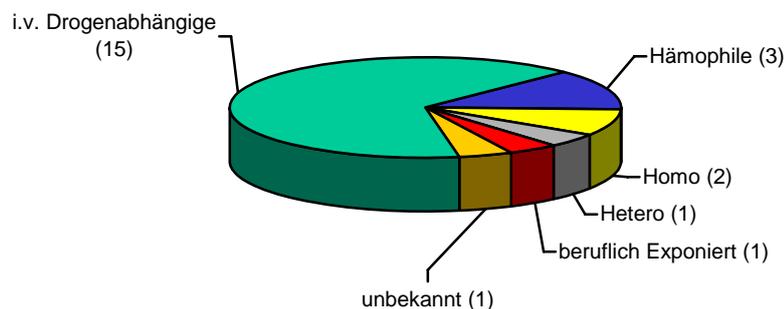


Abbildung 6: Einteilung der Patienten in Risikogruppen (n=23).

| Gruppe | Anzahl | in % |
|----------------------|-----------|------------|
| i.v. Drogenabhängige | 15 | 65 |
| Hämophile | 3 | 13 |
| Homosexuelle | 2 | 8,8 |
| Heterosexuelle | 1 | 4,4 |
| Beruflich Exponiert | 1 | 4,4 |
| Unbekannt | 1 | 4,4 |
| Gesamt | 23 | 100 |

Tabelle 8: Einteilung der Patienten in Risikogruppen.

3.1.2 Alter und Geschlecht

Das mediane Alter der Patienten betrug 42 Jahre. Der jüngste Patient war 20 Jahre und der älteste 57 Jahre alt; siehe Tabelle 9.

| Gruppe | Medianes Alter in Jahren | Range | |
|----------------------|--------------------------|-------|----|
| i.v. Drogenabhängige | 43 | 32 | 50 |
| Hämophile | 26 | 23 | 31 |
| Homosexuelle | 53,5 | 50 | 57 |
| Heterosexuelle | 20 | - | - |
| Beruflich exponiert | 37 | - | - |
| Unbekannt | 41 | - | - |

Tabelle 9: Medianes Alter pro Risikogruppe.

Von den 23 Patienten waren 5 (22%) Frauen und 18 (78%) Männer.

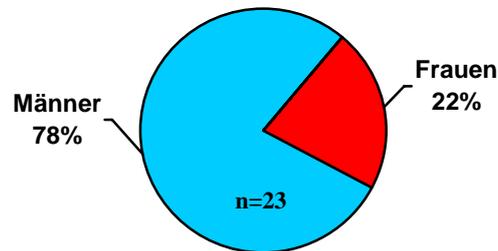


Abbildung 7: Geschlechterverteilung.

3.2 Klinische Charakteristika der Studiengruppe zu Therapiebeginn (Baseline)

3.2.1 Parameter der HIV-Infektion

Keiner der 23 Studienteilnehmer war zu Therapiebeginn (Baseline) manifest an AIDS erkrankt.

Nach der CDC-Klassifikation lagen die Stadien A₁₋₂ oder B₁₋₂ vor.

3.2.1.1 HIV-Viruslast

Alle Patienten zeigten zu Therapiebeginn eine niedrige HIV-Viruslast mit einer medianen HIV-RNA von 990 Kopien/ml (Range: 50; 152.900); siehe Tabelle 10.

| HIV-Viruslast | Median | Range | |
|---------------------|--------|-------|----------|
| HIV-RNA (Kopien/ml) | 990 | 50 | 1.529.00 |

Tabelle 10: HIV-Viruslast zur Baseline.

Bei 9 HIV-positiven Patienten (39%) lag die HIV-Viruslast im Plasma unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze von <50 Kopien/ml; siehe Tabelle 11.

| HIV-Viruslast | Anzahl der Patienten | in % |
|---------------|----------------------|------|
| <50 Kopien/ml | 9 | 39 |
| >50 Kopien/ml | 14 | 61 |

Tabelle 11: HIV-Viruslast unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze.

3.2.2 Immunstatus

3.2.2.1 CD_4^+ -Zellzahlen

Alle Patienten wiesen eine asymptomatische HIV-Infektion auf. Dies war durch stabile CD_4^+ -Zellzahlen mit mehr als 200 CD_4^+ -Zellen/ μ l im Plasma charakterisiert. Die Mediane der absoluten und relativen CD_4^+ -Zellzahl betrug bei den 23 Patienten zu Therapiebeginn (abs.) 536,5 Zellen/ μ l (Range: 316; 1.225) und (rel.) 29,5 % (Range: 13; 47); siehe Tabelle 12.

| Lymphozyten | Median | Range | |
|---|--------|-------|-------|
| Absolute CD_4^+ -Zellzahl (Zellen/ μ l) | 536,5 | 316 | 1.225 |
| Relative CD_4^+ -Zellzahl (%) | 29,5 | 13 | 47 |

Tabelle 12: CD_4^+ -Zellen der 23 Patienten zur Baseline.

3.2.2.2 CD_8^+ -Zellzahlen

Der Median der absoluten und relativen CD_8^+ -Zellzahlen lag zu Therapiebeginn bei (abs.) 995 Zellen/ μ l (Range: 451; 2.575) und (rel.) 47,5 % (Range: 36; 65); siehe Tabelle 13.

| Lymphozyten | Median | Range | |
|---|--------|-------|-------|
| Absolute CD_8^+ -Zellzahl (Zellen/ μ l) | 995 | 451 | 2.575 |
| Relative CD_8^+ -Zellzahl (%) | 47,5 | 36 | 65 |

Tabelle 13: CD_8^+ -Zellen der 23 Patienten zur Baseline.

3.2.2.3 T_4^+/T_8^+ -Ratio

Das Verhältnis der T_4^+ -Helferzellen zu den T_8^+ -zytotoxischen-Zellen lag im Median bei 0,545 (Range: 0,22; 1,19); siehe Tabelle 14.

| Lymphozyten | Median | Range | |
|----------------------|--------|-------|------|
| T_4^+/T_8^+ -Ratio | 0,545 | 0,22 | 1,19 |

Tabelle 14: T_4^+/T_8^+ -Ratio der 23 Patienten zur Baseline.

3.2.2.4 Endogener-Interferon-alpha-Spiegel

Der Mittelwert des endogenen Interferon-alpha-Spiegels betrug zur Baseline 1.593 pg/ml mit einer Standardabweichung von 3,725 pg/ml (n=12). Hierbei wiesen nur 2 Patienten messbare endogene Interferonkonzentrationen auf.

3.2.2.5 Antiretrovirale Therapie (ART)

14 (61%) der Patienten erhielten bereits vor Beginn der IFN/RBV-Kombinationstherapie im Median 12 Monate lang (Range: 6; 48) eine antiretrovirale Therapie. Vier Patienten (29%) erhielten drei Nucleosidisch-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI); zwei NRTI und einen Nicht-Nucleosidisch-Reversen-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) bekamen sechs Patienten (42%); ein NRTI und einen Proteaseinhibitor (PI) erhielt ein Patient (7%); zwei NRTI und einen PI zwei Patienten (14%); zwei NRTI und zwei PI wurden bei einem Patienten (7%) angewandt. Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die verwendeten Therapieschemata. Somit erhielten alle antiretroviral behandelten Patienten vor Therapiebeginn eine HAART.

| Therapieschema | Anzahl | in % |
|-----------------------|---------------|-------------|
| 3x NRTI | 4 | 29 |
| 2x NRTI + 1x NNRTI* | 6 | 42 |
| 1x NRTI** + 1x PI*** | 1 | 7 |
| 2x NRTI + 1x PI | 2 | 14 |
| 2x NRTI + 2x PI | 1 | 7 |

*** Proteaseinhibitor

** Nucleosidisch-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI)

* Nicht-Nucleosidisch-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)

Tabelle 15: Prozentuelle Verteilung der antiretroviralen Therapieschemata.

Folgende antiretrovirale Medikamente kamen zur Anwendung:

| Wirkstoff/Handelsname | | Anzahl | |
|---|---------------------------|--------|------|
| Nucleosidisch-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren | | n | in % |
| Stavudine (d4T) | (Zerit [®]) | 7 | 50 |
| Didanosin (DDI) | (Videx [®]) | 5 | 36 |
| Lamivudin (3TC) | (Epivir [®]) | 3 | 21 |
| Abacavir | (Ziagen [®]) | 5 | 35 |
| Zidovudin (AZT) | (Retrovir [®]) | 2 | 14 |
| Zidovudin + Lamivudin | (Combivir [®]) | 4 | 29 |
| Zalcitabin (DDC) | (Hivid [®]) | 1 | 7 |
| Nicht-Nucleosidisch-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren | | | |
| Efavirenz | (Sustiva [®]) | 6 | 43 |
| HIV-Proteaseinhibitoren | | | |
| Nelfinavir | (Virazept [®]) | 4 | 28 |
| Saquinavir | (Fortovase [®]) | 1 | 7 |

Tabelle 16: Verwendete antiretrovirale Medikamente.

3.2.3 Parameter der HCV-Infektion

Alle Patienten wiesen eine chronische Hepatitis C auf. Zu Therapiebeginn betrug die nachweisbare mediane HCV-RNA im Plasma 1.035.000 Kopien/ml (Range: 3.050; 18.480.000); siehe Tabelle 17.

| HCV-Viruslast | Median | Range |
|---------------------|-----------|--------------------|
| HCV-RNA (Kopien/ml) | 1.035.000 | 3.050 18.480.000 |

Tabelle 17: Mediane HCV-Viruslast zur Baseline.

Lediglich bei einem Patienten (4%) lag die HCV-Viruslast im Plasma unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze von <600 Kopien/ml. Bei diesem Patienten führte eine deutliche Transaminasenerhöhung [AST (48 U/l); ALT (86 U/l)] zur Aufnahme in die Studie; siehe Tabelle 18.

| HCV-Viruslast | Anzahl der Patienten | in % |
|----------------|----------------------|------|
| <600 Kopien/ml | 1 | 4 |
| >600 Kopien/ml | 22 | 96 |

Tabelle 18: HCV-Viruslast zu Baseline.

3.2.3.1 HCV-Genotypverteilung

13 Patienten (57%) wiesen einen HCV-Genotyp 1 auf, 9 Patienten den Genotyp 3 und 1 Patient Genotyp 4. Der Genotyp 2 kam im Patientenkollektiv nicht vor.

Auskunft über die HCV-Genotypverteilung zu Therapiebeginn geben Tabelle 19 und Abbildung 8.

| HCV-Genotyp | Anzahl |
|-------------|--------|
| 1a | 10 |
| 1b | 2 |
| 1a/1b | 1 |
| 2 | 0 |
| 3 | 9 |
| 4 | 1 |

Tabelle 19: HCV-Genotypverteilung.

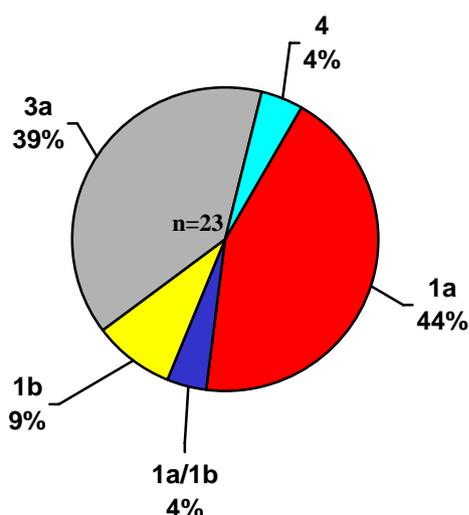


Abbildung 8: HCV-Genotypenverteilung

3.2.3.2 Lebertransaminasen

Die Lebertransaminasen (Alanin-Aminotransferase [ALT]; Aspartat-Aminotransferase [AST]), waren als Zeichen der chronischen Hepatitis zu Therapiebeginn bei 19 Patienten um das 2-3fache der Norm erhöht. Der Median von ALT lag bei 70,5 U/l (Range:15,6; 191,4) (Normbereich: Männer bis 23 U/l; Frauen bis 19 U/l) und der Median von AST betrug 39 U/l (Range: 22; 150) (Normbereich: Männer bis 19 U/l; Frauen bis 15 U/l). Drei Patienten (2 männlich; 1 weiblich) zeigten eine geringfügige Erhöhung ihrer Transaminasen: AST (24 U/l, 22 U/l und 23 U/l); ALT

(41 U/l, 36 U/l und 38 U/l). Bei einer Patientin lag die ALT mit 15,6 U/l im Normbereich, AST war mit 33 U/l leicht erhöht. Tabelle 20 fasst die wichtigsten Leberparameter zur Baseline zusammen.

| Lebertransaminasen: | Referenzbereich: | Median | Range | |
|---------------------|--|--------|-------|-------|
| ALT (GPT) U/l | Männer: bis 23U/l Frauen: bis 19U/l | 70,5 | 15,6 | 191,4 |
| AST (GOT) U/l | Männer: bis 19U/l Frauen: bis 15U/l | 39 | 22 | 150 |

Tabelle 20: Lebertransaminasen zur Baseline.

3.2.4 Blutbild, Differentialblutbild

Zur Baseline lag der Median der untersuchten Blutbildparameter bei 18 Patienten im Normbereich; siehe Tabelle 21. Ein Patient zeigte bereits zu Therapiebeginn ein grenzwertig erniedrigtes Hb von 10,7 g/dl (Normbereich: 14-18 g/dl). Drei weitere Patienten wiesen mit Thrombozytenzahlen von $80 \times 10^9/l$, $84 \times 10^9/l$ und $94 \times 10^9/l$ (Normbereich: $150-300 \times 10^9/l$) eine deutliche Thrombozytopenie auf. Zusätzlich zur erniedrigten Thrombozytenzahl hatte einer dieser drei Patienten eine erniedrigte Leukozytenzahl von $3,7 \times 10^9/l$ (Normbereich: $5-10 \times 10^9/l$).

Tabelle 21 gibt eine Übersicht der wichtigsten Parameter von Blut- und Differentialblutbild.

| Blutbild | Referenzbereich | Median | Range | |
|------------------------------|--|--------|-------|------|
| Leukozyten ($10^9/l$) | $5-10 \times 10^9/l$ | 5,7 | 3,2 | 8,3 |
| Erythrozyten ($10^{12}/l$) | Männer: $4-6 \times 10^{12}/l$ Frauen: $4-5 \times 10^{12}/l$ | 4,31 | 3,13 | 5,6 |
| Hämoglobin (g/dl) | Männer: 14-18 g/dl Frauen: 12-16 g/dl | 14,5 | 10,7 | 17,1 |
| Thrombozyten ($10^9/l$) | $150-300 \times 10^9/l$ | 184 | 80 | 266 |
| Differentialblutbild | | | | |
| seg. Neutrophile (%) | 30-80% | 49,65 | 25 | 67,9 |

Tabelle 21: Blut- und Differentialblutbild zur Baseline (n=23).

3.3 Therapieverlauf

3.3.1 Ansprechraten

Bereits in der 4. Behandlungswoche zeigte sich bei 22% (n=5) der Patienten ein virologisches Therapieansprechen. Abbildung 9 (S.45) beschreibt die virologische Therapieantwort (Response) der Studienteilnehmer innerhalb des Behandlungszeitraumes und der folgenden Nachbeobachtungszeit auf die IFN/RBV-Kombinationstherapie (HCV-Viruslast <600 Kopien/ml). In Woche 12 erreichte die virologische Response mit 43,5% (n=10) ihr Maximum. Im weiteren Verlauf sank die virologische Ansprechrate bis auf 13% (n=3) in Woche 48. Diese Daten berücksichtigen nicht die Patienten, die zwar ein virologisches Therapieansprechen zeigten, allerdings aus unterschiedlichen Gründen die Therapie abbrechen mussten.

Die virologischen Ansprechraten konnten im Verlauf bei vier Patienten (17%), aufgrund ihres vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie, wegen Nebenwirkungen in den ersten 8 Wochen nicht beurteilt werden. Im Zeitraum von 24 Wochen zeigten 52% (n=12) der Patienten einen Abfall der HCV-Viruslast unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze von <600 Kopien/ml. Sechs dieser primären Responder (26%) brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Bei drei Patienten kam es zu einem erneuten Anstieg der HIV-Viruslast in den Wochen 24 und 36. Sieben Patienten (30%) sprachen als Non-Responder nicht auf die Therapie an und wurden in den Wochen 12, 24 bzw. 36 von der Studie ausgeschlossen.

Von den sechs Patienten mit primärer Therapieansprechrate, aber vorzeitigem Behandlungsabbruch, zeigten zwei Patienten nach 48 Wochen eine HCV-Viruslast unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze. Bei beiden Patienten blieb auch nach 6 Monate Follow-up die HCV-Viruslast <600 Kopien/ml. Zwei Patienten wiesen einen Viruslastanstieg nach Therapieabbruch auf. Bei weiteren zwei Patienten konnte die Nachbeobachtungszeit nicht abgeschlossen werden. Drei Patienten (13%) schlossen die gesamte Behandlungsdauer von 48 Wochen ab und alle drei Patienten zeigten eine End-of-Treatment-Response. Die Sustained-Response 6 Monate nach Therapieende betrug 13% (n=3); siehe Abbildung 9, S.45.

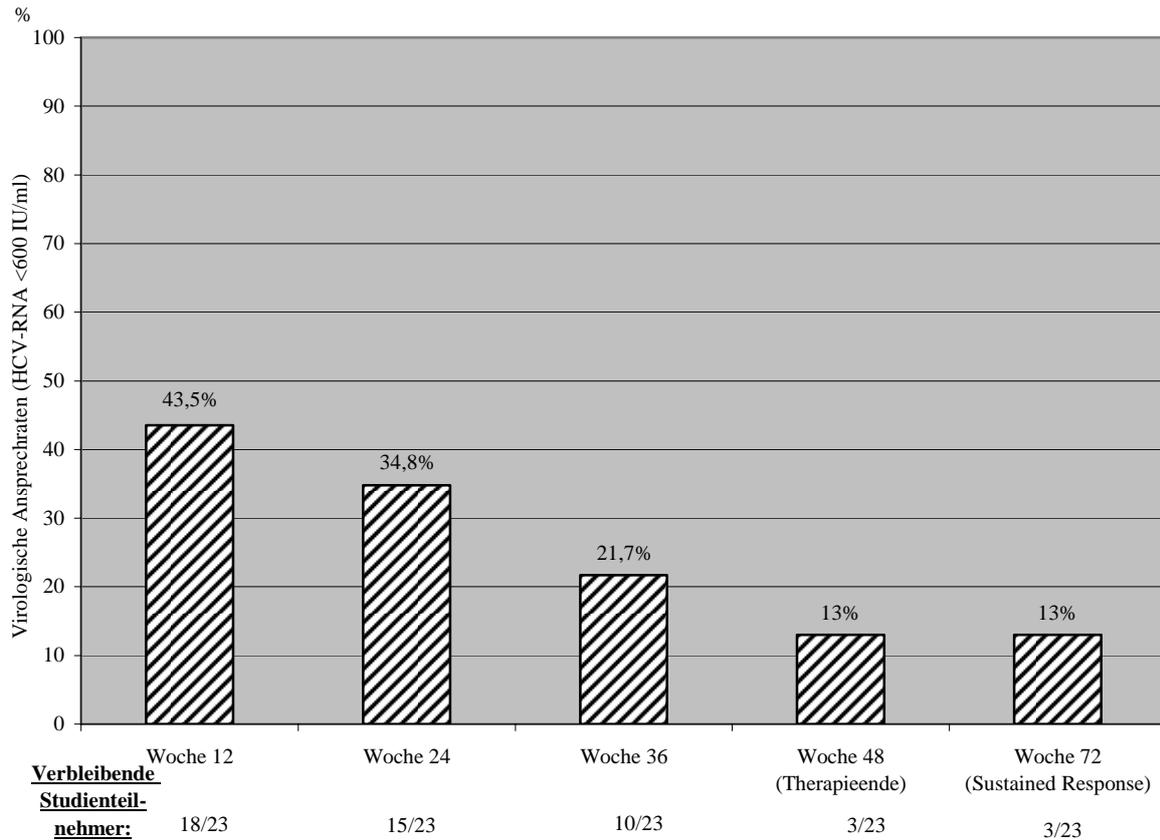


Abbildung 9: Virologische Ansprechraten.

Eine Zusammenfassung der der genannten Daten zeigt Tabelle 22.

| Patienten mit | Patientenanzahl (n=23) | in % |
|---------------------------------|------------------------|------|
| Primärer Response: | 12 | 52 |
| Nicht beurteilbar: | 4 | 17 |
| Non-Responder: | 7 | 30 |
| Abbrüche von Responder: | 6 | 26 |
| Erneuter Anstieg der Viruslast: | 3 | 13 |
| Abbrüche gesamt: | 20 | 87 |
| End-of-Treatment-Response: | 3 | 13 |

Tabelle 22: Ansprechraten auf die IFN/RBV-Kombinationstherapie nach 48 Behandlungswochen.

Bereits zu Beginn der ersten 4 Therapiewochen fand sich in Bezug auf die biochemischen Ansprechraten bei 22% (n=5) (ALT) bzw. 17% (n=4) (AST) eine Normalisierung der entsprechenden Transaminasen. Abbildung 10 (S.46) beschreibt die biochemischen Ansprechraten

im Verlauf der Therapie. Am Ende der Therapie hatten alle Patienten mit einer End-of-Treatment- Response auch Transaminasenwerte im Referenzbereich.

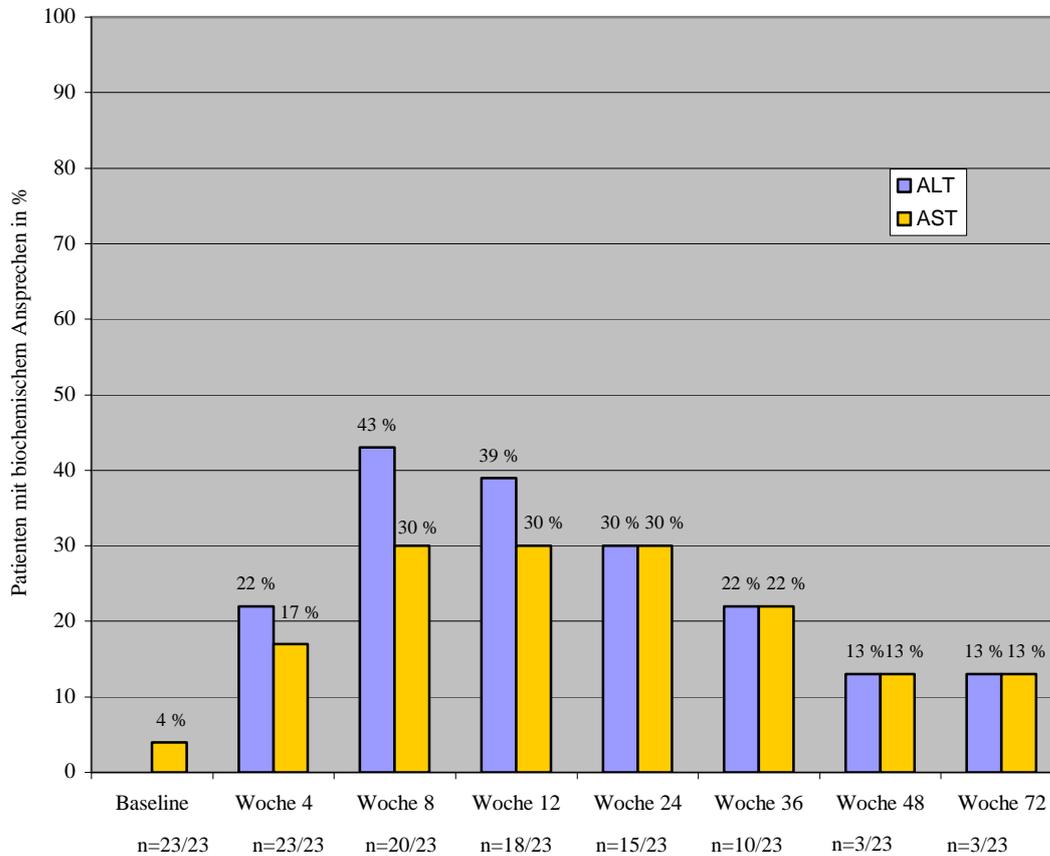


Abbildung 10: Biochemische Ansprechraten.

3.3.2 Therapieversager und Studienabbrüche

3.3.2.1 Baseline bis Woche 8

18 Patienten (78%) erreichten Therapiewoche 12. Drei Patienten (13%) nahmen wegen massiven Einschränkungen ihrer Lebensqualität, hervorgerufen durch unerwünschte Nebenwirkungen der Behandlung, ihre Einverständniserklärung in Woche 4 zurück. Eine akute Pankreatitis führte bei einem Patienten zur stationären Aufnahme, woraufhin die Behandlung in Woche 8 abgebrochen wurde. Dieser Patient erhielt eine HAART unter Einschluss von Didanosin. Bei einem weiteren Patienten kam es ebenfalls in Woche 8 wegen Alkohol- und Benzodiazepinmissbrauch zur stationären Einweisung und zum Ausschluss aus der Studie. Abbildung 11 (S.47) zeigt die Abnahme der Studienteilnehmer aufgrund von Behandlungsabbrüchen und Therapieversagen im Verlauf von 48 Wochen.

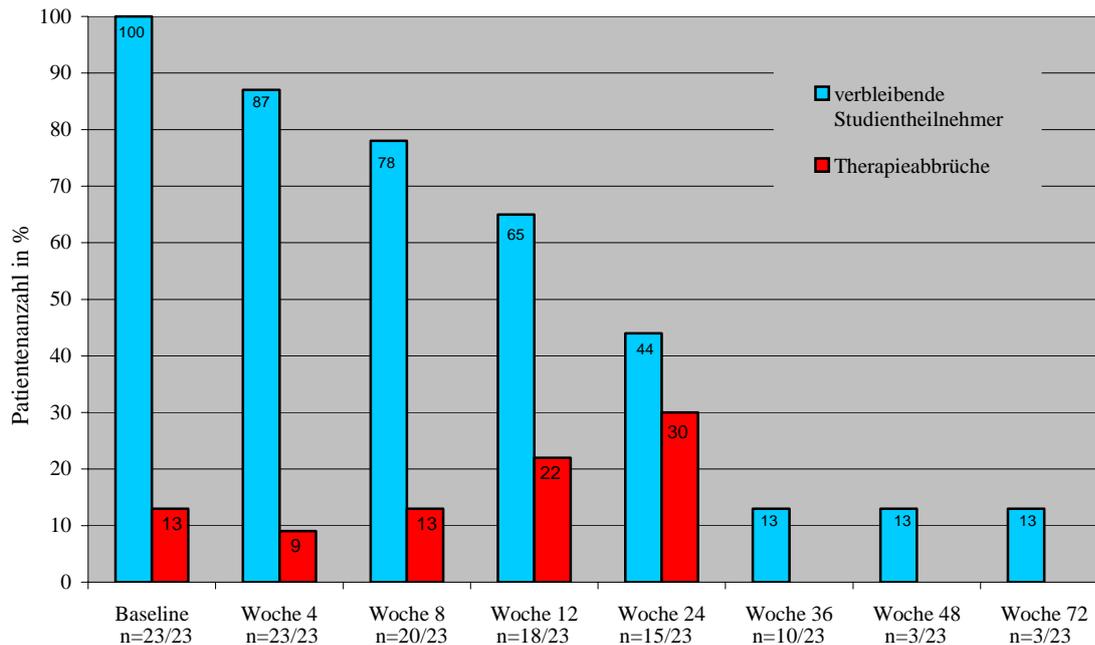


Abbildung 11: Abnahme der Patientenpopulation aufgrund von Therapieabbrüchen im Behandlungszeitraum.

3.3.2.2 Woche 12 bis Woche 24

In den Wochen 12 und 24 fielen fünf Patienten (22%) als Non-Responder aus dem Behandlungskonzept. Das primäre Studienziel einer HCV-Viruslast <1.000 Kopien/ml wurde von diesen Studienteilnehmern nicht erreicht. Zwei Patienten (9%) mussten die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen. Bei einem primären Responder (4%) kam es zum erneuten Anstieg der HCV-Viruslast.

3.3.2.3 Woche 24 bis Woche 48

Vor Ablauf der Behandlungswoche 48 wurde die Therapie wegen dem Auftreten von starken Nebenwirkungen bei drei weiteren primären Respondern (13%) beendet. Zwei Patienten (9%) wurden wegen Non-Response verspätet aus der Studie genommen. Einen erneuten Anstieg der HCV-Viruslast zeigten zwei Patienten (9%). Alle Individuen, die einen neuen Anstieg der HCV-Viruslast innerhalb des Behandlungszeitraumes zeigten, wurden als Non-Responder aus der Studie genommen (13% [n=3]). Nach Beendigung der Therapie in Woche 48 kamen drei Patienten (13%) ins Follow-up. Die Gesamtzahl an Studienabbrüchen betrug am Ende der Behandlungszeit 87% (n=20). Abbildung 12 (S.48) gibt die prozentuelle Verteilung der Therapieabbrüche wieder.

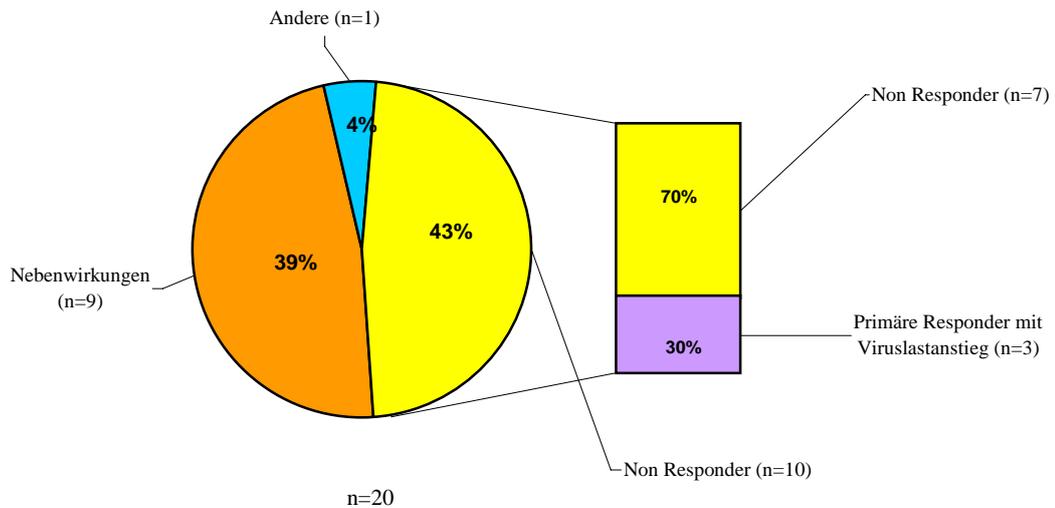


Abbildung 12: Prozentuelle Verteilung der Therapieabbrüche.

3.3.3 Verlauf der Hepatitis C-Infektion unter der IFN/RBV-Kombinationstherapie

3.3.3.1 HCV-Viruslast

Tabelle 23 und Abbildung 13 (S.49) zeigen den HCV-RNA Verlauf über den gesamten Behandlungszeitraum.

| | Patientenanzahl | HCV-RNA (Kopien/ml) | | | p-Wert* | Pat. (%) mit <600 Kopien/ml |
|-----------------|-----------------|---------------------|-------|------------|---------|-----------------------------|
| | | Median | Range | | | |
| Baseline | n=23 | 1.035.000 | 3.050 | 18.480.000 | - | 7 (n=1) |
| Woche 12 | n=18 | 2.096 | 2.096 | 2.000.000 | 0,002 | 44 (n=10) |
| Woche 24 | n=15 | 6.080 | 2.096 | 850.000 | 0,02 | 35 (n=8) |
| Woche 36 | n=10 | 600 | 500 | 2.000.000 | - | 22 (n=5) |
| Woche 48 | n=3 | 550 | 500 | 600 | - | 13 (n=3) |

* Die p-Werte beziehen sich immer auf den Vergleich zwischen Baseline und der entsprechenden Therapiewoche.

Tabelle 23: Verlauf der HCV-Viruslast im Behandlungszeitraum.

Bereits nach 3 Monaten Therapie zeigt sich eine deutliche HCV-Viruslastsenkung. Der Median in Woche 12 betrug 2.096 Kopien/ml (Range: 2.096; 2.000.000). 44% der Patienten (n=10) wiesen eine Viruslast <600 Kopien/ml auf. Da es bei einem der primären Responder zum erneuten Viruslast-Anstieg kam und der Median sich in Richtung höherer Werte verschob, stieg in Woche 24 der Median auf 6.080 Kopien/ml (Range: 2.096; 850.000) an. Im weiteren Verlauf hatten in Woche 36, fünf (22%) der verbliebenen zehn Patienten eine HCV-RNA <600 Kopien/ml. Der Median betrug 600 Kopien/ml (Range: 500; 2.000.000); siehe Abbildung 13.

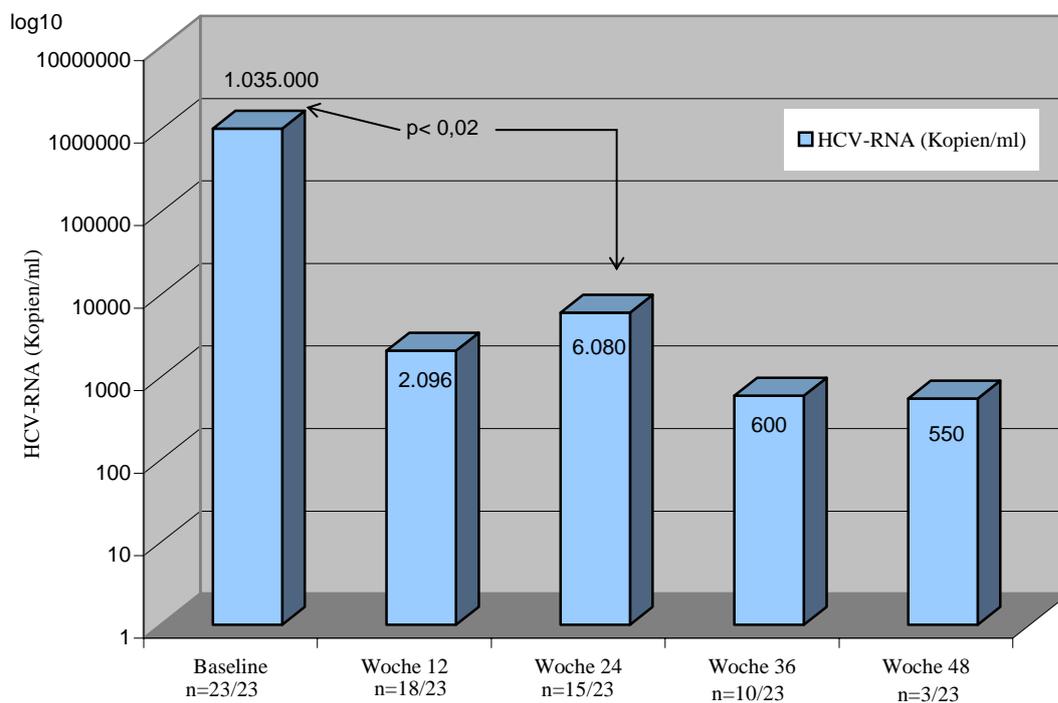


Abbildung 13: Verlauf der HCV-RNA über 48 Wochen IFN/RBV-Kombinationstherapie.

Alle Studienteilnehmer, die Behandlungswoche 48 erreicht haben, hatten eine HCV-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze von 600 Kopien/ml. Drei Patienten (13%) zeigten eine Sustained-Response 6 Monate nach Therapieende. Insgesamt lässt sich bis Woche 24 eine signifikante Senkung der HCV-Viruslast ($p < 0,02$) nachweisen. Eine statistische Auswertung bis Woche 48 war aufgrund der niedrigen Restpopulation nicht möglich.

3.3.3.2 HCV-Genotypenverteilung

Die unterschiedlichen Patientengruppen der Responder und Non-Responder wiesen folgende HCV-Genotypverteilung auf:

| HCV-Genotyp | Responder mit Therapieabbruch | Anstieg der Viruslast | End-of-Treatment-Response |
|-------------|-------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 1a | - | 14% (n=2) | 14% (n=2) |
| 1b | - | - | - |
| 1a/1b | - | - | - |
| 2 | - | - | - |
| 3a | 26% (n=6) | 7% (n=1) | 7% (n=1) |
| 4 | - | - | - |

Tabelle 24: Genotypenverteilung der Responder.

| HCV-Genotyp | Non-Responder | Nicht beurteilbare Patienten |
|-------------|---------------|------------------------------|
| 1a | 22% (n=5) | 7% (n=1) |
| 1b | 7% (n=1) | 7% (n=1) |
| 1a/1b | - | 7% (n=1) |
| 2 | - | - |
| 3a | - | 7% (n=1) |
| 4 | 7% (n=1) | - |

Tabelle 25: Genotypenverteilung der Non-Responder und nicht beurteilbarer Patienten.

In der Gruppe mit Patienten die aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abbrechen mussten, findet man ausschließlich den HCV-Genotyp 3a (26% [n=6]). Patienten mit einem erneuten Viruslastanstieg hatten überwiegend den Genotyp 1a (14% [n=2]). Die Gruppe der Non-Responder wies zum Großteil den Genotyp 1a (26% [n=6]) auf. Bei zwei Patienten (14%) mit End-of-Treatment-Response ließ sich Genotyp 1a nachweisen, ein Patient (7%) hatte den Genotyp 3a.

3.3.4 Verlauf der HIV-Infektion unter IFN/RBV-Kombinationstherapie

3.3.4.1 HIV-Viruslast

In Tabelle 26 (S.52) und Abbildung 14 ist der Verlauf der HIV-RNA als Marker der HIV-Viruslast dargestellt. Die HIV-Viruslast zeigte zu Therapiebeginn bis Woche 48 einen medianen Anstieg von 990 Kopien/ml (Range: 50; 152.900) auf 140.000 Kopien/ml (Range: 6.943; 169.300). Bei diesen Daten muss die Therapieabbruch bedingte Abnahme der Gesamtpopulation von n=23 auf n=3 in die Betrachtung mit einbezogen werden. Die Daten der Woche 24 bis Woche 48 sind aufgrund der niedrigen Gesamtpopulation nur bedingt zu verwerthen. Bis Woche 24 kam es bei 5 Patienten (22%) zu einer Zunahme der HIV-Viruslast. Bei zwei (9%) dieser Patienten kam es in Woche 12 zu einem Anstieg der HIV-Viruslast von jeweils <50 Kopien/ml auf 990 bzw. 330 Kopien/ml. Der weitere Verlauf der Viruslast konnte, wegen vorzeitiger Therapiebeendigung dieser Patienten, nicht beobachtet werden. Bezogen auf die Gesamtpopulation ist der Anstieg der HIV-Viruslast innerhalb der ersten 24 Behandlungswochen nicht signifikant.

Vier Patienten (17%) zeigten im selben Zeitraum eine HIV-Viruslastsenkung. Bei einem zuvor HIV-RNA positiven Patienten sank die Viruslast unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze.

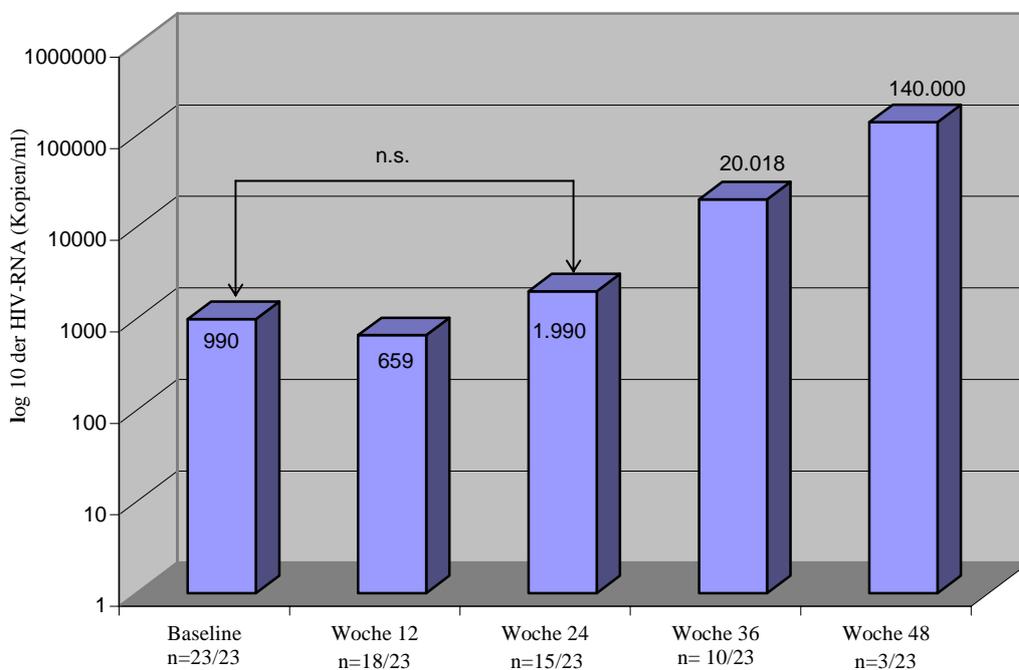


Abbildung 14: Verlauf der HIV-Viruslast.

| | Patientenanzahl | HIV-RNA (Kopien/ml) | | p-Wert* | Pat. (%) mit <50 Kopien/ml |
|-----------------|-----------------|---------------------|-------------------|---------|----------------------------|
| | | Median | Range | | |
| Baseline | n=23 | 990 | 50 152.900 | - | 39 (n=9) |
| Woche 12 | n=18 | 659 | 50 71.000 | n.s. | 30 (n=7) |
| Woche 24 | n=15 | 1.990 | 50 210.000 | n.s. | 26 (n=6) |
| Woche 36 | n=10 | 20.018 | 20.018 210.000 | - | 4 (n=1) |
| Woche 48 | n= 3 | 140.000 | 140.000 169.300 | - | 0 (n=0) |

* Die p-Werte beziehen sich immer auf den Vergleich zwischen Baseline und der entsprechenden Therapiewoche.

Tabelle 26: Verlauf der HIV-Viruslast im Behandlungszeitraum.

Die Anzahl der Patienten mit einer HIV-RNA-Kopienzahl im Plasma unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze von <50 Kopien/ml nahm im Verlauf der Studie von 9/23 (39%) auf 0/23 (0%) ab. Dieser Abfall ist allerdings nicht mit einem tatsächlichen Anstieg der HIV-Viruslast gleichzusetzen, sondern ist eher auf die hohe Zahl an Therapieabbrüche zurückzuführen; siehe Tabelle 26. Die Patienten die das Ende der Therapie erreichten wiesen auch schon zu Beginn der Studie eine Viruslast oberhalb der Nachweisbarkeitsgrenze auf.

3.3.5 Verlauf der Immunstatusparameter unter IFN/RBV-Kombinationstherapie

3.3.5.1 CD₄⁺/CD₈⁺-Zellzahlen und T₄⁺/T₈⁺-Ratio

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Immunstatusparameter geben die Tabellen 27-29 (S.53-55) wieder. Zu Beginn der Behandlung kam es zu einem Abfall, sowohl der absoluten CD₄⁺- als auch der CD₈⁺-Zellen. In Woche 24 (n=15) erreichten die absoluten CD₄⁺- und CD₈⁺-Zellen im Median ein Minimum von 370 Zellen/µl (Range: 167; 659) bzw. 455,5 Zellen/µl (Range: 209; 1.223). Dieser Abfall der absoluten CD₄⁺/CD₈⁺-Zellen war mit p<0,03 bzw. p<0,01 signifikant. Der kritische Wert der CD₄⁺-Zellen von <200/µl wurde zu keinem Zeitpunkt unterschritten. Die Mediane der absoluten CD₄⁺- und CD₈⁺-Zellzahlen stiegen in Woche 36 (n=10) wieder auf Werte >500 Zellen/µl an. Die statistische Beurteilbarkeit von Woche 36 bis Woche 48 ist aufgrund der kleinen Restpopulation nicht gegeben. Abbildung 15 (S.53) stellt den Verlauf beider Zellpopulationen dar. Bei einem Patienten (4%) kam es in Woche 36 zum Abfall der abs. CD₄⁺-Zellzahl von 384/µl auf 70/µl, dass entspricht einem relativen Abfall der CD₄⁺-Zellzahl von 31% auf 5%. Das Absetzen der Therapie führte zu einer raschen Erholung der CD₄⁺-Zellzahlen.

| | Patienten | abs. CD ₄ ⁺ - Zellen/μl | | | p-Wert* | abs. CD ₈ ⁺ -Zellzahl (%) | | | p-Wert* |
|-----------------|-----------|---|-------|-------|---------|---|-------|-------|---------|
| | | Median | Range | | | Median | Range | | |
| Baseline | n=23 | 536,5 | 316 | 1.225 | - | 995 | 451 | 2.575 | - |
| Woche 12 | n=18 | 423 | 189 | 889 | 0,005 | 553 | 331 | 2.427 | - |
| Woche 24 | n=15 | 370 | 167 | 659 | 0,03 | 455,5 | 209 | 1.223 | 0,01 |
| Woche 36 | n=10 | 511 | 70 | 566 | - | 563,5 | 143 | 610 | - |
| Woche 48 | n= 3 | 415 | 372 | 530 | - | 562 | 404 | 670 | - |

* Die p-Werte beziehen sich immer auf den Vergleich zwischen Baseline und der entsprechenden Therapiwoche.

Tabelle 27: Verlauf der absoluten CD₄⁺- und CD₈⁺-Zellzahlen im Behandlungszeitraum.

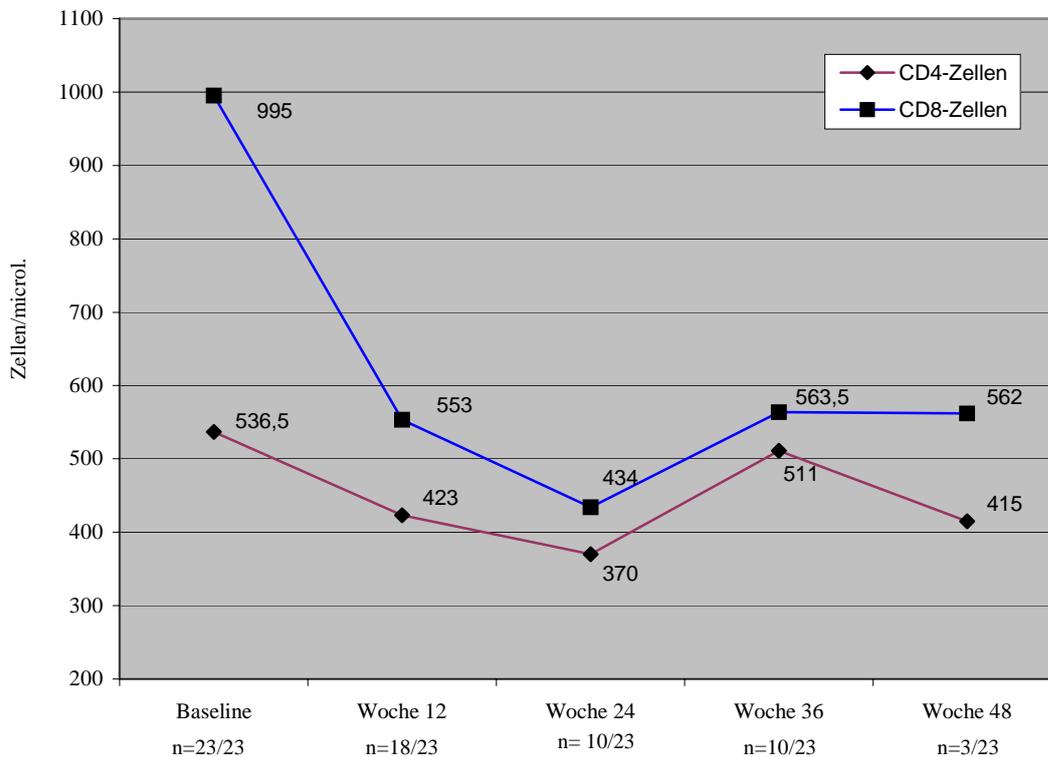


Abbildung 15: Verlauf der absoluten CD₄⁺- und CD₈⁺-Zellzahlen.

Im Gegensatz zu den absoluten CD₄⁺-Zellen stieg der Median des relativen CD₄⁺-Zellanteils bis Woche 36 von 29,5% auf 38% an. Wegen der niedrigen Gesamtpopulation ab Woche 36 sind die Daten nur deskriptiv verwertbar. Bis Woche 24 ist der mediane Anstieg statistisch nicht signifikant ($p < 0,9$). Der Median der relativen CD₈⁺-Zellzahl sank bis Woche 36 von 47,5% auf 37%. Diese Daten sind wegen der genannten Gründe nur deskriptiv verwertbar. Eine Übersicht zeigen Tabelle 28 und Abbildung 16, S.54.

| | Patienten | rel. CD ₄ ⁺ - Zellen/μl | | | p-Wert* | rel. CD ₈ ⁺ -Zellzahl (%) | | | p-Wert* |
|-----------------|-----------|---|-------|----|---------|---|-------|----|---------|
| | | Median | Range | | | Median | Range | | |
| Baseline | n=23 | 29,5 | 13 | 47 | - | 47,5 | 36 | 65 | - |
| Woche 12 | n=18 | 30,9 | 11 | 47 | 0,08 | 44 | 33 | 89 | - |
| Woche 24 | n=15 | 34 | 12 | 46 | 0,9 | 44 | 15 | 62 | 0,4 |
| Woche 36 | n=10 | 38 | 5 | 42 | - | 37 | 9 | 41 | - |
| Woche 48 | n= 3 | 38 | 36 | 40 | - | 45,5 | 37 | 54 | - |

* Die p-Werte beziehen sich immer auf den Vergleich zwischen Baseline und der entsprechenden Therapiewoche.

Tabelle 28: Verlauf der relativen CD₄⁺- und CD₈⁺-Zellzahlen im Behandlungszeitraum.

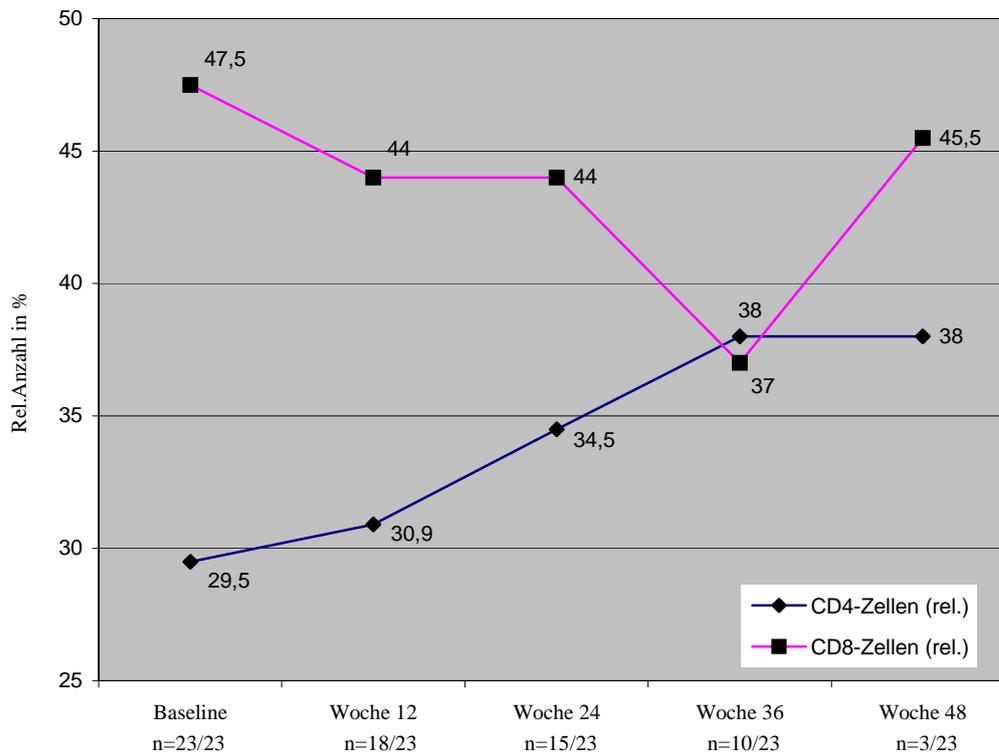


Abbildung 16: Verlauf der relativen CD₄⁺- und CD₈⁺-Zellzahlen.

Die T_4^+/T_8^+ -Ratio nahm im Median in Woche 36 von 0,545 zur Baseline, auf 0,92 deutlich zu. Wegen der niedrigen Gesamtpopulation ab Woche 36 sind die Daten ab diesem Zeitpunkt nur deskriptiv verwertbar. Bis Woche 24 ist der mediane Anstieg statistisch nicht signifikant ($p < 0,6$); siehe Tabelle 29 und Abbildung 17.

| | Patienten | T ₄ /T ₈ -Ratio | | p-Wert* |
|-----------------|-----------|---------------------------------------|-------------|---------|
| | | Median | Range | |
| Baseline | n=23 | 0,545 | 0,22 1,19 | - |
| Woche 12 | n=18 | 0,62 | 0,16 1,14 | - |
| Woche 24 | n=15 | 0,81 | 0,2 1,39 | 0,6 |
| Woche 36 | n=10 | 0,92 | 0,49 1,31 | - |
| Woche 48 | n= 3 | 0,8 | 0,7 1,03 | - |

* Die p-Werte beziehen sich immer auf den Vergleich zwischen Baseline und der entsprechenden Therapiewoche.

Tabelle 29: Verlauf der T_4^+/T_8^+ -Ratio im Behandlungszeitraum.

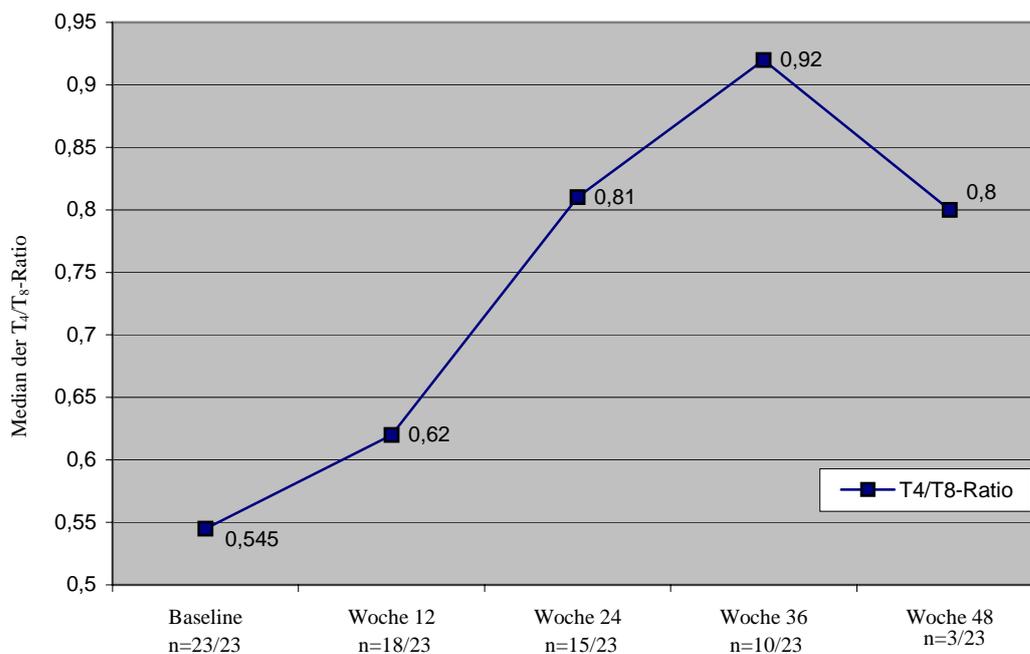


Abbildung 17: Verlauf der T_4^+/T_8^+ -Ratio.

3.3.5.2 Endogener-Interferon-alpha-Spiegel

Der endogene Interferon-alpha-Spiegel betrug zur Baseline $1,593 \pm 3,725$ pg/ml (n=12). Nach 14 Tagen Ribavirin-Monotherapie zeigten sich Werte von $0,558 \pm 1,765$ pg/ml (n=10). Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant ($p < 0,35$).

Aufgrund von fehlenden Rückstellproben konnte nach 2 Wochen RBV-Monotherapie nur noch bei 10 Patienten der endogene Interferon-alpha-Spiegel gemessen werden. Der Mittelwert betrug hierbei 0.558 pg/ml mit einer Standardabweichung von 1.765 pg/ml. Zusammenfassend zeigten 7 Patienten zur Baseline sowie nach 2 Wochen Ribavirin-Monotherapie keine messbaren endogenen Interferonkonzentrationen. Bei vier Patienten waren die Proben unvollständig, von diesen Patienten wiesen zwei nach 2 Wochen keine messbaren Interferonkonzentrationen auf. Bei einem Patienten sank die endogene Interferonkonzentration von 9.09 pg/ml auf 5.58 pg/ml

3.3.6 Verlauf der klinischen Parameter unter IFN/RBV-Kombinationstherapie

3.3.6.1 Transaminasen

Sowohl die Werte für ALT als auch die für AST normalisierten sich im Verlauf der Therapie. Bereits in Woche 12 sank der Median von ALT von 70,5 U/l (Range: 15,6; 191,4) zur Baseline auf 25,7 U/l (Range: 8; 103,2) und lag ab Woche 24 mit 18,4 U/l (Range: 8; 77) im Normbereich (Männer bis 23 U/l; Frauen bis 19 U/l). Der Median von AST sank von 39 U/l (Range: 22; 150) zur Baseline auf 23,5 U/l (Range: 5; 71) in Woche 24 und erreichte ab Woche 36 mit 11,5 U/l (Range: 6; 21) den Normbereich (Männer bis 19 U/l; Frauen bis 15 U/l). Der Transaminasenabfall ist bis Woche 24 sowohl für ALT als auch für AST statistisch signifikant ($p < 0,005$ (ALT); $p < 0,02$ (AST)); siehe Tabelle 30 und Abbildung 18, S.57. Wegen der niedrigen Gesamtpopulation von Woche 36 bis Woche 48 sind die Daten in diesem Zeitraum nur deskriptiv verwertbar.

| | Patienten | ALT (GPT) U/l | | | p-Wert* | AST (GOT) U/l | | | p-Wert* |
|-----------------|-----------|---------------|-------|-------|---------|---------------|-------|-----|---------|
| | | Median | Range | | | Median | Range | | |
| Baseline | n=23 | 70,5 | 15,6 | 191,4 | - | 39 | 22 | 150 | - |
| Woche 12 | n=18 | 25,7 | 8 | 103,2 | 0,004 | 21,6 | 6 | 68 | - |
| Woche 24 | n=15 | 18,4 | 8 | 77 | 0,005 | 23,5 | 5 | 71 | 0,02 |
| Woche 36 | n=10 | 10 | 9 | 19,2 | - | 11,5 | 6 | 21 | - |
| Woche 48 | n= 3 | 13 | 11 | 21,6 | - | 11 | 8,4 | 18 | - |

* Die p-Werte beziehen sich immer auf den Vergleich zwischen Baseline und der entsprechenden Therapiewoche.

Tabelle 30: Verlauf der Transaminasen (ALT/AST) im Behandlungszeitraum.

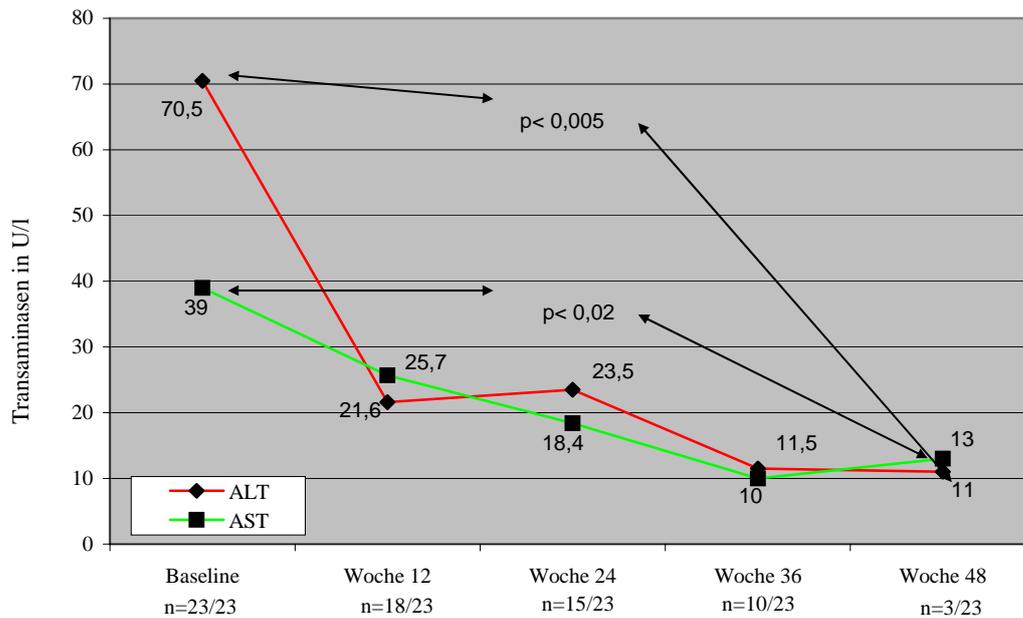


Abbildung 18: Verlauf der Transaminasen (ALT/AST) im Behandlungszeitraum.

3.3.6.2 Hämoglobin

Das Hämoglobin sank in den ersten 12 Therapiewochen im Median von 14,5 g/dl (Range:10,7; 17,1) auf 11,75 g/dl (Range: 8,7; 14,1), stieg dann in Woche 24 wieder auf 13,15 g/dl (Range: 8,1; 15,7) an. Der Hämoglobinabfall von Baseline bis Woche 24 war mit $p < 0,006$ signifikant. In Woche 48 erreichte der mediane Hb wieder Werte unter 12 g/dl (Median: 11,9; Range: 11,7; 12,6), Die Daten von Woche 36 bis Woche 48 sind aufgrund der niedrigen Restpopulation statistisch nicht verwertbar; siehe Tabelle 31 und Abbildung 19, S.58.

| | Patienten | Hb (g/dl) | | | p-Wert* |
|-----------------|-----------|-----------|-------|------|---------|
| | | Median | Range | | |
| Baseline | n=23 | 14,5 | 10,7 | 17,1 | - |
| Woche 12 | n=18 | 11,75 | 8,7 | 14,1 | 0,0002 |
| Woche 24 | n=15 | 13,15 | 8,1 | 15,7 | 0,006 |
| Woche 36 | n=10 | 12,6 | 8,3 | 16,8 | - |
| Woche 48 | n= 3 | 11,9 | 11,7 | 12,6 | - |

* Die p-Werte beziehen sich immer auf den Vergleich zwischen Baseline und der entsprechenden Therapiewoche.

Tabelle 31: Hämoglobinverlauf im Behandlungszeitraum.

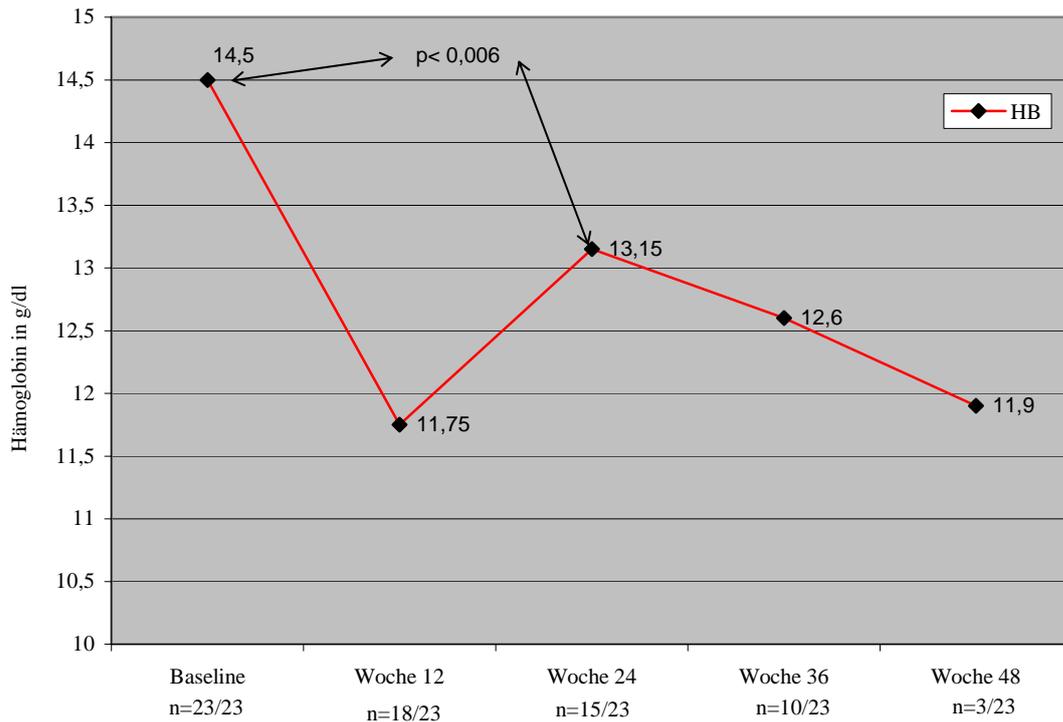


Abbildung 19: Hämoglobinverlauf im Behandlungszeitraum

Innerhalb der gesamten Studienpopulation kam es bei acht Patienten (35%) zu einem Hb-Abfall <math>< 11\text{g/dl}</math>. Bei drei Patienten (13%) sank das Hämoglobin unterhalb von

3.3.6.3 Neutrophile Granulozyten

Während des gesamten Behandlungszeitraumes zeigten sich vom Normbereich (30-80%) keine Abweichungen der Neutrophilen Granulozytenzahlen; siehe Tabelle 32 und Abbildung 20, S.59.

| | Patienten | Neutrophile (%) | | |
|-----------------|-----------|-----------------|-------|------|
| | | Median | Range | |
| Baseline | n=23 | 49,65 | 25 | 67,9 |
| Woche 12 | n=18 | 45 | 23 | 69,7 |
| Woche 24 | n=15 | 54,1 | 25 | 71,3 |
| Woche 36 | n=10 | 46,45 | 26 | 57,8 |
| Woche 48 | n= 3 | 124 | 50 | 221 |

Tabelle 32: Verlauf der Neutrophilen Granulozytenzahlen im Behandlungszeitraum.

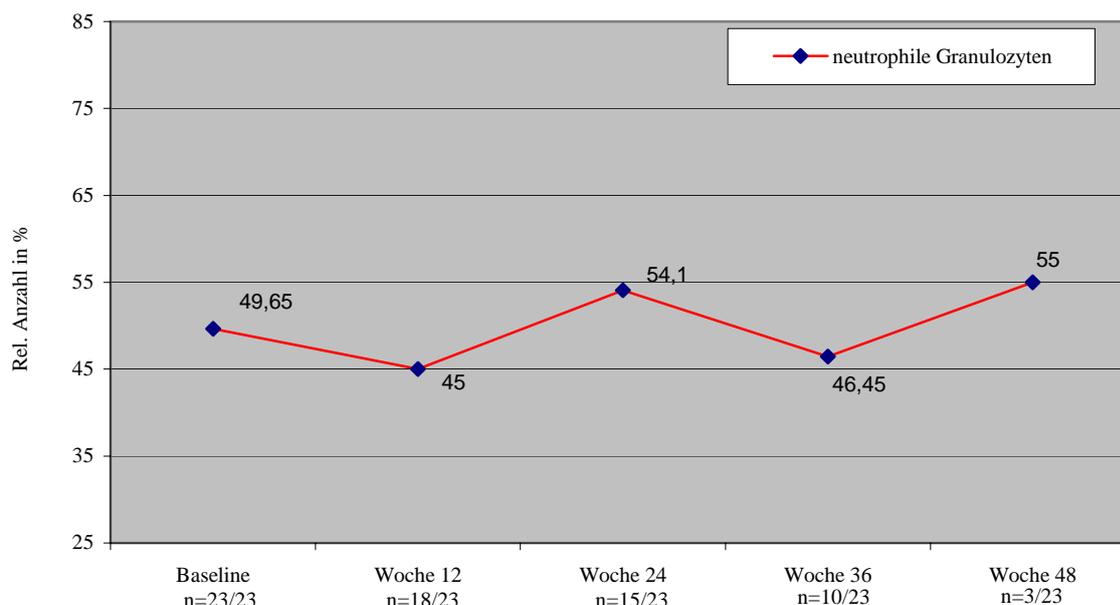


Abbildung 20: Verlauf der Neutrophilen Granulozytenzahlen im Behandlungszeitraum.

3.4 Unerwünschte Wirkungen

3.4.1 Dosisreduktion unter Therapieverlauf

3.4.1.1 Ribavirin

Eine Ribavirin Dosisreduktion von 1.200 mg/d auf 600 mg/d erfolgte in den ersten 12 Behandlungswochen aufgrund von neu aufgetretener Anämie (26% [n=6], Ikterus (4% [n=1]), reduziertem Allgemeinzustand (4% [n=1]) und Staphyloдерmie (4% [n=1]). Die erniedrigte Dosierung wurde bis zur Besserung der Symptomatik aufrechterhalten. Bei zwei Patienten (9%) führten Depression und Aggressivität in den darauf folgenden Behandlungswochen zu einer Dosisreduktion auf 600 mg/d. Ein Patient (4%) musste das Medikament in Woche 24 absetzen. Ebenso führte die akute Blutung eines hämophilen Patienten (4%) in Woche 24 zu einer Dosisreduktion auf 400 mg/d und kurz darauf zum absetzen des Medikamentes.

3.4.1.2 Interferon-alpha

Eine IFN-Dosisreduktion von 5 Mio. I.E./d auf 2,5-3 Mio. I.E. erfolgte bis Woche 12 bei sieben (30%) Patienten. Die Ursachen der Dosisreduktion waren: grippeartige Symptome (Fieber, Schüttelfrost) (52% [n=12]), Leuko- und Thrombozytopenie (13.000 Leukozyten/ μ l; 24.000 Thrombozyten/ μ l) (4% [n=1]) sowie Übelkeit nach IFN-Injektion (4% [n=1]). Weitere Dosisreduktionen auf 2,5 Mio. I.E./Wo erfolgten in Woche 12 wegen Neutropenie (4% [n=1]), reduziertem Allgemeinzustand und Depression. Bei einem hämophilen Patienten (4%) kam es in

Woche 24 zu einer akuten Blutung, woraufhin die IFN-Medikation für eine Woche ausgesetzt wurde. In Woche 36 wurde die IFN-Dosierung auf 2,5 Mio. I.E./Wo wegen Aggressivität, grippeartigen Symptomen und Übelkeit herabgesetzt.

3.4.2 Therapiepausen

Eine Therapiepause über 14 Tage erfolgte in Woche 8 bei zwei hämophilen Patienten (9%) (Hämophilie A [n=1], Hämophilie B [n=1]). Ein Patient wurde wegen einer Otitis mit Seromukotympanon und Hörsturz stationär behandelt, der andere Patient musste aufgrund von Hämorrhoidalblutungen stationär eingewiesen werden.

3.4.3 Therapieabbrüche durch unerwünschte Wirkungen

Neun Patienten (39%) mussten wegen Nebenwirkungen die Studie vorzeitig abbrechen. Tabelle 33 gibt Auskunft über die jeweilige Abbruchursache in der entsprechenden Behandlungswoche. Grippeartige Symptome (9% [n=2]), Anämie (9% [n=2]), Depression und Aggressivität (13% [n=3]) zählten zu den häufigsten Abbruchgründen. Ein Patient (4%) musste in Woche 8 die Therapie wegen einer neu aufgetretenen Pankreatitis beenden. Zu einem rapiden CD₄⁺-Zellabfall von 31% (384/μl) auf 5% (70/μl) kam es in Woche 36 bei einem Patienten (4%). Nach Absetzen der IFN/RBV-Kombinationstherapie trat eine rasche Erholung mit einem Anstieg der CD₄⁺-Zellen ein.

| Abbruchursache | Woche 4 | Woche 8 | Woche 12 | Woche 24 | Woche 36 | Woche 48 |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Grippeartige Symptome | 9% (n=2) | - | - | - | - | - |
| Anämie | 4% (n=1) | - | - | 4% (n=1) | - | - |
| Depression/Aggressivität | - | - | 4% (n=1) | - | 4% (n=2) | - |
| Akute Pankreatitis | - | 4% (n=1) | - | - | - | - |
| CD ₄ ⁺ -Zellabfall | - | - | - | - | 4% (n=1) | - |

Tabelle 33: Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche

3.4.3.1 Nebenwirkungsprofile

Alle während der Behandlung auftretenden Nebenwirkungen sind in Tabelle 34 dargestellt.

| Unerwünschte Wirkung | n = | in % | Unerwünschte Wirkung | n = | in % |
|------------------------------|------------|-------------|--|------------|-------------|
| Grippeartige Symptome | 14 | 61 | Aggressivität | 1 | 4 |
| Reduzierter Allgemeinzustand | 9 | 39 | Gastrointestinale Beschwerden | 1 | 4 |
| Anämie | 6 | 26 | CD ₄ ⁺ -Zellabfall | 1 | 4 |
| Gewichtsverlust | 5 | 22 | Hyperbilirubinämie | 1 | 4 |
| Depression | 5 | 22 | Amylaseanstieg | 1 | 4 |
| Kopfschmerzen | 5 | 22 | Stomatitis | 1 | 4 |
| Alopezie | 3 | 13 | Geschmacksverlust | 1 | 4 |
| Schwindel | 3 | 13 | Hörsturz | 1 | 4 |
| Müdigkeit | 3 | 13 | Seromukotympanon | 1 | 4 |
| Appetitlosigkeit | 3 | 13 | Hauttrockenheit | 1 | 4 |
| Myalgien | 3 | 13 | Gesichtserythem | 1 | 4 |
| Einschlafstörungen | 2 | 9 | Staphylodermie | 1 | 4 |
| Dyspnoe | 2 | 9 | Verschlechterung einer bestehenden Psoriasis | 1 | 4 |
| Pruritus | 2 | 9 | Blutungen | 1 | 4 |
| Diarrhoe | 2 | 9 | Akutes Paranoides Syndrom | 1 | 4 |
| Übelkeit nach IFN Injektion | 2 | 9 | Angstzustände | 1 | 4 |
| Muskelschwäche | 2 | 9 | Linksseitige thorakale Schmerzen | 1 | 4 |

Tabelle 34: Nebenwirkungsprofil der IFN/RBV-Kombinationstherapie über 48 Behandlungswochen

In Abbildung 21 werden die aufgetretenen Nebenwirkungen in ihrer Häufigkeit gegenübergestellt.

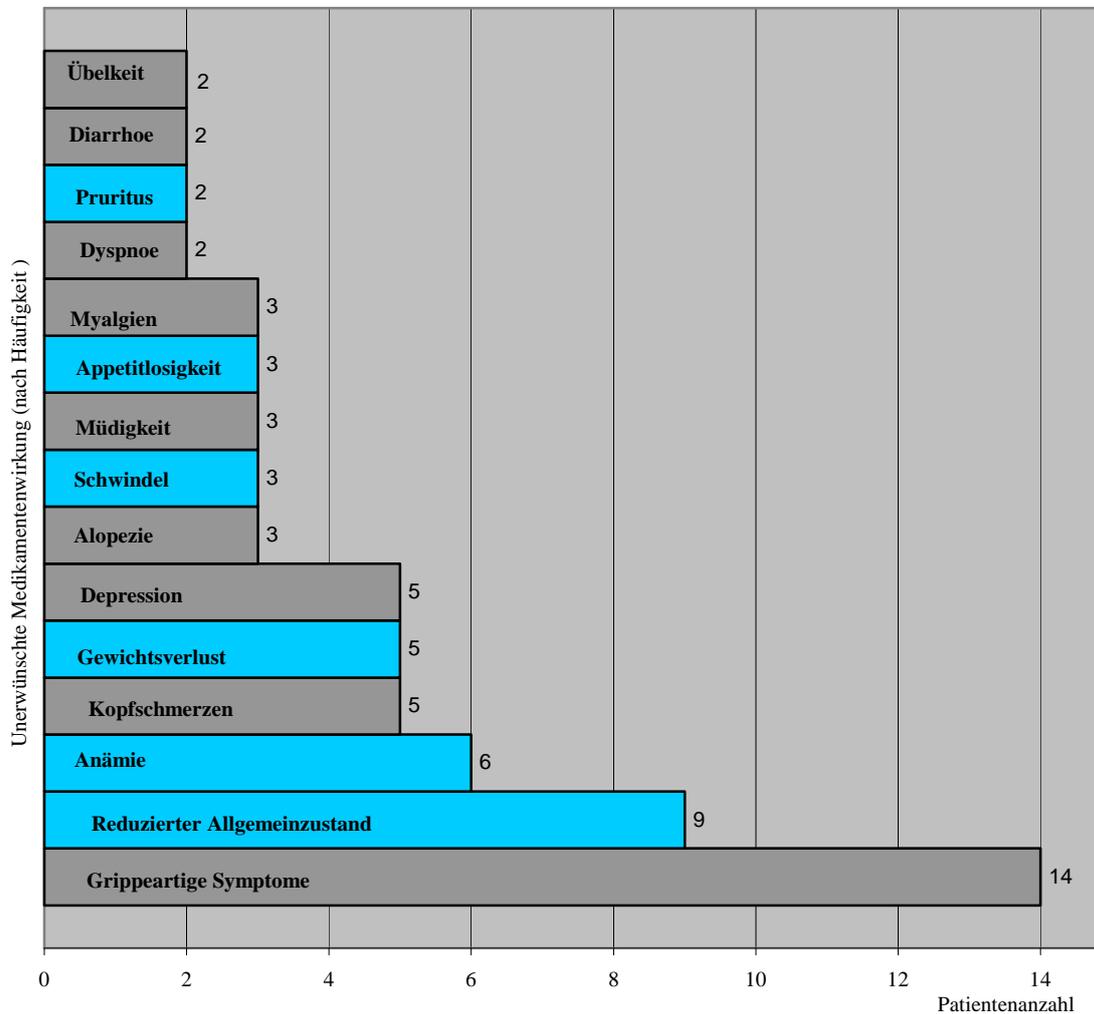


Abbildung 21: Verteilung der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen.

4. Diskussion

1999 wurde das Auftreten von Hepatitis C bei HIV-infizierten Patienten vom U.S. Department of Health and Human Services (USPHS) offiziell zur opportunistischen Erkrankung erklärt (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, 1999).

Die vorliegende Arbeit versucht die Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit einer intensivierten Hochdosis-Interferon-alpha/Ribavirin-Kombinationstherapie zur Behandlung von Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten zu untersuchen.

4.1 Limitierende Faktoren

Da es sich bei der durchgeführten Studie um eine randomisierte, kontrollierte Fallstudie ohne Vergleichsarm handelt, erfolgt die Diskussion der erhobenen Daten mit vergleichbaren Studien aus der Literatur.

Ein limitierender Faktor der vorliegenden Arbeit stellt die niedrige Patientenzahl dar, welche sich hauptsächlich auf den strengen Einschlusskriterien begründet. Daher wurden zur Diskussion im Wesentlichen vergleichende Studien mit ähnlich niedrigen Patientenzahlen gewählt.

Die Erkenntnisse aus der Forschung zur Kombination mit IFN und RBV waren hinsichtlich der Entwicklung neuer Strategien richtungweisend. Dies führte zu einer neuen Behandlungsstrategie der Hepatitis C bei HIV-Infizierten. In mehreren Pilotstudien wird zurzeit die Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung mit PEG-IFN mit RBV geprüft, worunter man eine wesentliche Erhöhung der bereits erreichten Ansprechraten erwartet.

4.2 Ansprechraten

Ein wesentliches Ziel unserer Arbeit war herauszufinden, ob eine intensivierte Hochdosis-Interferontherapie in Kombination mit der empfohlenen RBV-Dosierung in besseren Langzeitansprechraten mündet.

Unsere Daten zeigen in den ersten 24 Behandlungswochen eine frühe primäre virologische Ansprechrate von 52% (n=12), eine End-of-Treatment-Response (ETR) nach 48 Behandlungswochen von 13% (n=3) sowie eine Sustained-Virological-Response (SVR) 6 Monate nach Therapieende von ebenfalls 13% (n=3).

Bereits in mehreren IFN-Monotherapiestudien wurde deutlich, dass eine intensiviert hochdosierte IFN-Therapie sowohl in einer besseren ETR als auch in einer besseren SVR resultiert. Drei Studien mit hoher IFN-Dosierung und längerer Therapiedauer (≥ 48 Wochen)

wiesen wesentlich bessere ETR und SVR auf, als Studien mit niedriger IFN-Dosierung und kürzerer Therapiedauer (24 Wochen); siehe Tabelle 35 (Mauss et al., 1998; Mariott et al., 1993; Soriano et al., 1996).

| Literatur | Anzahl d. Patienten | CD ₄ ⁺ -Zellen bei Baseline (Zellzahl/ μ l) | IFN-Dosierung (Mio. I.E./Wo.) | Dauer | End-of-Treatment - Response | | Sustained-Response (24 Wochen nach Therapieende) | |
|------------------------|------------------------------|---|--|-------------|-----------------------------|----------------|--|---------------|
| | | | | | Anzahl | Anzahl in % | Anzahl | Anzahl in % |
| Boyer et al., 1992 | 12 | 352+/-257 | 1,3 und 5 | 4 und 6 Mo. | 4/12 | 33 | 1/12 | 8 |
| DeSanctis et al., 1993 | 20 | n.a. | 3 | 78 Wo. | - | - | 5/20 (12 Mo.) | 25 (12 Mo.) |
| Mariott et al., 1993 | 14 | 584+/-283 | 9/d (3 Mo.) 9/3x Wo (3 Mo.) 6/3x Wo (3 Mo.) 3/3x Wo (3 Mo.) | 48 Wo. | 5/9 | 55 | 4/9 | 44 |
| Orlando et al., 1993 | 12 | n.a. | | | 5/12 | 42 | 1/12 | 8 |
| Marcellin et al., 1994 | 20 | 350 | 3 | 24 Wo. | 6/20 | 30 | 3/20 (3 Mo.) | 15 |
| Pol et al., 1994 | 16 | - | 3 | 24 Wo. | 3/16 | 18,8 | 0/20 | 0 |
| Soriano et al., 1996 | 90 | >200 | 5 (3 Mo.) 3 (9 Mo.) | 53 Wo. | 29/90 | 32,5 | 20/90 (12 Mo.) | 22,5 (12 Mo.) |
| Piliero et al., 1997 | Gruppe A: 14 Gruppe B: 14 | A: 573 B: 329 | 5 (Gruppe A) 3 (Gruppe B) | 24 Wo. | A: 1/14 B: 3/14 | A: 11 B: 25 | 0 | 0 |
| Mauss et al., 1998 | 17 | 400 (Range: 0160) | 5 | 54 Wo. | 8/17 | 46 | 5/17 | 28 |
| gesamt: | | | | | 64/204 | 31 | 36/180 | 20 |

Tabelle 35: Pilotstudien zur IFN-Monotherapie bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten.

Innerhalb der Studien findet man sehr unterschiedliche Therapieergebnisse. Es zeigen sich Langzeitansprechraten zwischen 0 und 44%. Diese Schwankungen könnten durch die unterschiedlichen Dosierungen und Behandlungsdauer erklärt werden. Es zeigt sich, dass Studien mit höherer Interferondosis und längerer Therapiedauer insgesamt ein besseres Ansprechen auf die Behandlung aufweisen. Auch scheint sich eine Helferzellzahl von >500 Zellen/ μ l zu Therapiebeginn günstig auf die SVR auszuwirken. Patienten mit einem Immunstatus von CD₄⁺-Zellen >500/ μ l weisen die besten Ansprechraten auf, dies zeigte unter anderem die Arbeit von Mauss et al.. Sie konnte zeigen, dass die Ansprechraten der Hepatitis C-Therapie unter Interferon-alpha im Wesentlichen mit einem guten Helferzellstatus verknüpft sind, siehe

Abbildung 22 (Mauss et al., 1998). Sowohl ein Anstieg der HIV-Viruslast als auch ein Abfall des CD_4^+ -Zellstatus unter Therapie wären somit intolerabel.

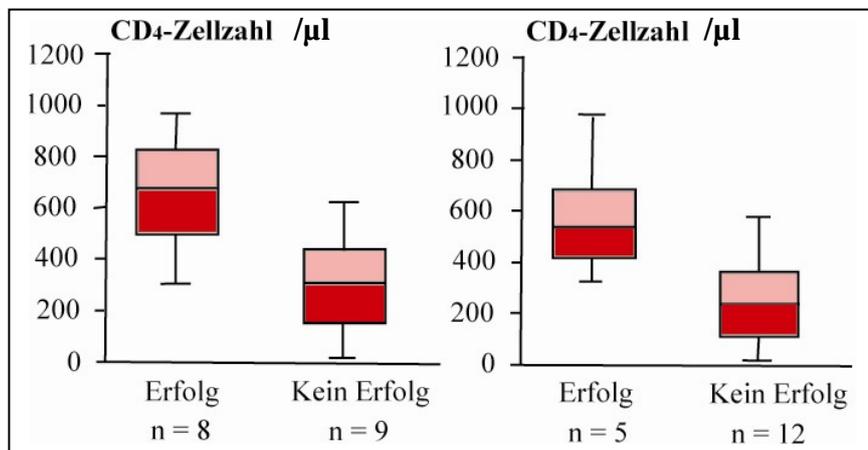


Abbildung 22: Auswirkung der CD_4^+ -Zellen auf den Therapieerfolg, bei einer IFN-Behandlung der Hepatitis C, direkt nach Therapiebeendigung (links) und nach 6 Monaten Follow-up (nach Mauss et al., 1998).

Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie nur Patienten mit einem stabilem Immunstatus (CD_4^+ -Zellen $>500/\mu\text{l}$) eingeschlossen.

In der Metaanalyse der Daten aus den IFN-Monotherapiestudien zeigt sich nur bei 20% der Studienteilnehmer ein Therapieerfolg mit Senkung der HCV-Viruslast unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze und Normalisierung der Transaminasen (SVR >6 Monate). Diese Beobachtungen sind vergleichbar mit Studienergebnissen aus HIV-negativen Studienpopulationen (Poynard et al., 1995, 1996; Lin et al., 1995). Dadurch wird die Vermutung von Soriano et al., dass eine effektive Interferontherapie von einem funktionstüchtigen Immunsystem abhängig ist bestätigt (Soriano et al., 1996).

Ein direkter Vergleich dieser Daten mit der vorliegenden Arbeit ist nicht möglich da es sich ausschließlich um IFN-monotherapierte Patienten handelte. Allerdings ist uns bisher keine Studie bekannt, die die Wirkung einer intensivierten Hochdosis-IFN-Therapie in Kombination mit RBV untersucht hat.

In den Jahren 1999 bis 2001 erfolgten Pilotstudien zur Untersuchung der Effektivität und Sicherheit der IFN/RBV-Kombinationstherapie bei HIV/HCV-Doppelinfizierten. Die Tabellen 36-38 (S.66-68) fassen die wichtigsten Ergebnisse zusammen.

| | Zylberberg et al., 2000 | Dieterich et al., 2000 | Perez-Olmeda et al., 2000 | Landau et al., 2000a | Bochet et al., 2001 | Landau et al., 2000b | Sauleda et al., 2000 | Kostman et al., 2000 | Nasti et al., 2001 | Gesamt |
|---|-------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| Patientenzahl | 21 | 21 | 18 | 20 | 56 | 60 | 19 | 53 | 17 | 285 |
| Einschluss von IFN Non-Respondern oder Relapse Patienten | ja (21) | Ja | ja (18) | ja (4/20) | Ja(26/50) | nein | nein | nein | nein | ja (5)/ nein (4) |
| Anzahl der Pat. mit initialer IFN-Behandlung | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| Anzahl der Pat. mit IFN/RBV-Behandlung | < 21 | 11/ 21 | 18 | 20 | 56 | 60 | 19 | 53 | 17 | - |
| Anzahl der Patienten mit ART | 21(100%) | 19 (90%) | 11(66%) | 17 (85%) | - | - | 19 (100%) | 44 (83%) | 16 (94%) | 147/169 (87%) |
| Risikogruppen | | | | | | | | | | |
| IVDA | 17 (81%) | - | - | 18 (90%) | - | - | - | 29 (55%) | - | - |
| Sexuell | - | - | - | 2 (10%) | - | - | - | 33 (62%) | - | - |
| Bluttransfusion | 3 (14,3%) | - | - | - | - | - | - | 5 (9%) | - | - |
| Hämophilie | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Therapiedauer Wo. | 44 | 48 | 24 | 24 | 48 | 48 | 48 | 48 | 24 | - |
| Follow-Up (Mo.) | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | - |
| IFN 3x Wo. | 3Mio. I.E. | 3Mio. I.E. | 3Mio.I.E. | 3Mio.I.E. | 3Mio.I.E. | 3Mio.I.E. | 3Mio.I.E. | 3Mio. I.E | 3Mio.I.E. | - |
| RBV (mg)/bid | 1.000-1.200 | 1.000-1.200 | 1.000-1.200 | 1.000-1.200 | 800-1.200 | 1.000 | 1.000-1.200 | 800 | 1.000-1.200 | - |

Tabelle 36: Studienübersicht zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten mit IFN/RBV.

| | Zylberberg et al., 2000 | Dieterich et al., 2000 | Perez-Olmeda et al., 2000 | Landau et al., 2000a | Bochet et al., 2001 | Landau et al., 2000b | Sauleda et al., 2000 | Kostman et al., 2000 | Nasti et al., 2001 | Gesamt |
|---|-------------------------|--|--|---|---------------------|----------------------|----------------------|---|--------------------------|------------------|
| HIV-RNA (log10/ml) | | | | | | | | | | |
| Baseline | 2,3 (2,3-4,9) | 1.500 / IFN <400 / IFN/RBV | 4.009 (199-17.900) c/ml | 3,85±4,1 | 2,7±0,08 | - | 2.129 c/ml | 400 (0-513.78499) | 474 c/ml | - |
| Woche 12 | 2,3 (2,3-4,6) | <400 / IFN <400 / IFN/RBV | - | 3,85±3,1 | - | - | 965 c/ml | - | - | - |
| Woche 24 | 2,3 (2,3-4,7) | <400 | 199-4840 | 3,7±4,1 | - | - | 1.393 c/ml | - | 2.035 c/ml | |
| Woche 48 | - | <400 / IFN <400 / IFN/RBV | - | - | - | - | - | - | - | - |
| HIV-RNA (negativ) | | | | | | | | | | |
| Woche 12 | 12 (57%) | 6 (60%) / IFN 11(100%)/IFN/RBV | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Woche 24 | 10 (48%) | 4 (19%) /IFN/RBV | - | - | - | - | 8 | - | 2 (12%) | - |
| Woche 48 | - | 4 (19%) /IFN/RBV | - | - | - | - | 8 | - | - | - |
| Follow-up | 10 (48%) | - | - | - | - | - | 8 | - | - | - |
| HCV-RNA (Kopien/ml) | | | | | | | | | | |
| Baseline | - | 5,0 x10 ⁶ / IFN 3,25 x10 ⁵ / IFN/RBV | 1,2 x10 ⁷ (2-4,8x10 ⁷) | 14,8x10 ⁶ (0,6-47,1,8x10 ⁶) | 6,9 log10c/ml | - | 6,4 log10c/ml | 3,9 x10 ⁶ (7x10 ⁴ -5,8x10 ⁷) | 14,7 x10 ⁹ | - |
| Woche 12 | - | 4,35 x10 ⁶ / IFN 600 /IFN/RBV | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Woche 24 | - | <600 / IFN/RBV | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Woche 48 | - | 98.300 / IFN <600 / IFN/RBV | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| HCV-PCR (negativ) | | | | | | | | | | |
| Woche 12 | 11(52%) | 0/ IFN 4 (36%)/ IFN/RBV | 11 (61%) | 7 (35%) | 11 (20%) | - | 9 (50%) | 12 (23%) | - | 65 /198 (33%) |
| Woche 24 | 6 (28%) | 7(38%) | 6 (33%) | 10 (50%) | 11(19,6%) | - | 6 (32%) | - | 5 (31%) | 51/ 162 (31%) |
| Woche 48 | 6 (28%) | - | - | - | - | 24(41%) | 6 (32%) | 7 (13%) | - | 37/132 (28%) |
| Follow-up (Woche 48) | - | - | 5 (28%) | 3 (15%) | - | - | -- | - | 3 (19%) | 8 /55 (15%) |
| Follow-up (Woche 72) | 3 (14%) | - | - | - | 10(18%) | 16(27%) | 6 (32%) | - | - | 35/156 (22%) |
| CD₄Zellzahl (Zellen/µl) | | | | | | | | | | |
| Baseline | 330 (55-600) | 190 / IFN 529 / IFN/RBV | 614 (242-1416) | 350 (160-659) | 377±27 | 443±229 | 516 | 422 (12-1.195) | 445 | - |
| Woche 12 | 336 (32-639) | 186 / IFN 277 / IFN/RBV | - | 265 (78-565) | - | - | 419 | - | - | - |
| Woche 24 | 298 (55-507) | - | 545 | 284 (83-607) | - | - | 472 | - | 400 | - |
| Woche 48 | - | 139 / IFN 311 / IFN/RBV | 172-675 | - | - | - | - | - | - | - |

Tabelle 37: Studienübersicht zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten mit IFN/RBV.

| | Zylberberg et al., 2000 | Dieterich et al., 2000 | Perez-Olmeda et al., 2000 | Landau et al., 2000a | Bochet et al., 2001 | Landau et al., 2000b | Sauleda et al., 2000 | Kostman et al., 2000 | Nasti et al., 2001 | Gesamt |
|--|-------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|---------------|
| Frühe primäre virologische Ansprechraten | | | | | | | | | | |
| Woche 12 | 11 (52%) | 4 (36%) | 11(61%) | 7 (35%) | 11 (20%) | - | 9 (50%) | 12 (23%) | - | 65/ 198 (33%) |
| End-of-Treatment Response | | | | | | | | | | |
| Woche 24 | 6 (28%) | 7(38%) | 6 (33%) | 10 (50%) | 11(19,6%) | - | 6 (32%) | - | 5 (31%) | 51/ 162 (31%) |
| Woche 48 | - | - | - | - | - | 24(41%) | 6 (32%) | 7 (13%) | - | 37/132 (28%) |
| Sustained-Response | | | | | | | | | | |
| Woche 48 | - | - | 5 (28%) | 3 (15%) | - | - | -- | - | 3 (19%) | 8 /55 (15%) |
| Woche 72 | 3 (14%) | - | - | - | 10(18%) | 16(27%) | 6 (32%) | - | - | 35/156 (22%) |
| Non-Responder | - | - | - | 10 (50%) | - | - | 12 (63%) | - | - | 22/39 (56%) |
| Anzahl der Therapieabbrüche wegen NW | 4 (19%) | 5 (24%) | 7(39%) | 0(0%) | 15(27%) | 9 (15%) | 0(0%) | 18 (34%) | 1 (6%) | 98/285 (34%) |
| Hb (g/dl) | | | | | | | | | | |
| Baseline | 13,8 | - | 15 (14-17) | 13,5 (9,8-17,8) | - | - | - | - | - | - |
| Woche 12 | 11,8 | - | - | 11,9 (9-15,8) | - | - | - | - | - | - |
| Woche 24 | 11,8 | - | 12-16 | 12,2 (9,6-16,3) | - | - | - | - | - | - |
| Anzahl der Patienten mit Anämie | 2/21(9%) | 5/21(24%) | 3/18(17%) | 2/20(10%) | 4/56 (7%) | - | - | - | 0/17 (0%) | 16/153 (10%) |

Tabelle 38: Studienübersicht zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten mit IFN/RBV.

Unseren Daten zufolge ließ sich in Woche 12 eine hohe frühe primäre virologische Ansprechrate von 52% feststellen. Im Vergleich zu den im Mittel erzielten Ansprechraten von 33% innerhalb der anderen IFN/RBV-Kombinationsstudien sind die von uns erzielten virologischen Ergebnisse wesentlich höher, was sich auf die initial hohe IFN-Dosierung zurückführen lassen könnte. Hinsichtlich der ETR und SVR lässt sich kein wesentlicher Therapievorteil erkennen (Mittelwert der Pilotstudien mit 48 Wochen Therapie: ETR: 28%; SVR:22%; KAAD-Studie: ETR: 13%; SVR: 13%).

Im Vergleich zu diesen Daten, liegen unsere Ergebnisse zur ETR unter dem Mittel von 28% (siehe Tabelle 38) (Landau et al., 2000b; Sauleda et al. 2000; Kostman et al., 2000).

Die Metaanalyse der in den Tabellen 36-38 aufgeführten Daten zeigt, dass unter einem Therapieregime mit RBV (800-1.200mg/d) und IFN (3 Mio. I.E./Wo) die frühen primären virologischen Ansprechraten nach 12 Therapiewochen im Mittel bei 33%, nach 24 Wochen bei

31% und nach 48 Wochen bei 28% liegen. Wie wir erzielten Kostman et al. nach 48 Therapiewochen eine ETR von 13% (Kostman et al., 2000). Erstaunlich ist, dass in der Metaanalyse der ETR-Daten zwischen den Studien mit 24 und 48 Wochen Therapie kein wesentlicher Unterschied zu bestehen scheint (ETR Woche 24: 31%; ETR Woche 48: 28%).

Bei einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten nach 48 Wochen Therapie erzielten wir in unserer Studie eine SVR von 13%.

Die einzigen vergleichbaren, uns vorliegenden Arbeiten mit Ergebnissen zur SVR liefern uns Bochet et al., 2001 und Zylberberg et al., 2000. Zylberberg et al. untersuchten die klinische Relevanz der in vitro Interaktion von Ribavirin und der antiretroviralen Therapie (ART) (Zylberberg et al., 2000). Insgesamt wurden 21 Patienten mit einer laufenden ART in die Untersuchung eingeschlossen. Die ART enthielt mindestens ein Nukleosidanalogen, entweder Zidovudin [(AZT); (n=13)] oder Stavudin [(D4T); (n=8)]. Zusätzlich erhielten 12 Patienten einen Proteaseinhibitor, darunter Indinavir (n=5), Saquinavir (n=5) oder Ritonavir (n=4) (zwei Patienten erhielten gleichzeitig Ritonavir und Saquinavir).

Alle Studienteilnehmer waren bereits mit IFN vorbehandelt worden, allerdings ohne das Ziel einer SVR zu erreichen. Die Kombinationsbehandlung erfolgte mit einer RBV-Dosis von 1.000 mg/d und 3 Mio. I.E. IFN/Wo. Mit diesem Therapieregime erzielten Zylberberg et al. 24 Wochen nach Beendigung der 48 Wochen langen IFN/RBV-Kombinationstherapie eine SVR von 14% (Zylberberg et al., 2000). Bochet et al. erreichten eine SVR von insgesamt 18% (Bochet et al., 2001).

Unsere Ergebnisse sind am ehesten vergleichbar mit den Daten einer bei HCV-monoinfizierten Patienten durchgeführten Arbeit von Niederau et al., 1996. Niederau stellte ebenfalls erhöhte initiale Ansprechraten fest, die Sustained-Response verbesserte sich hingegen nicht (Niederau et al., 1996).

4.3 Veränderungen im Immun- und HIV-Status

Betrachtet man den medianen Verlauf der HIV-Viruslast im Rahmen der vorliegenden Studie, so stellt man innerhalb der ersten 24 Therapiewochen keine signifikante Erhöhung fest (siehe Abbildung 14, S.51). Der Viruslastanstieg bei zwei Patienten mit zuvor nicht nachweisbarer HIV-RNA und der Abfall der HIV-Viruslast bei einem weiteren Patienten können nicht in direkten Zusammenhang mit dem Einfluss der IFN/RBV-Kombinationstherapie gebracht werden. Als problematisch stellt sich die statistische Auswertung der Daten in Bezug auf den Verlauf der

HIV-Viruslast nach Woche 24 bis Therapieende dar. Eine statistische Auswertung ist in diesem Zeitraum wegen der hohen Rate an Therapieabbrüchen und der kleinen Gesamtpopulation (n=23) nicht möglich. Allerdings zeigt auch der Umstand, dass es bei den Patienten mit SVR zu keiner wesentlichen Veränderung der HIV-Viruslast gekommen ist, die geringe bis nicht vorhandene Beeinflussung des HIV-Status durch die Hepatitis C-Therapie.

Es gibt bisher nur wenige Studien, die sich mit der IFN/RBV-Kombinationstherapie bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten beschäftigen (siehe Tabelle 36-38, S. 66-68). Aufgrund der Komplexität der jeweiligen Erkrankung ist die Therapie einer Doppelinfektion mit besonderen Schwierigkeiten verbunden. Als vorrangig gilt zunächst die Sicherung einer adäquaten HIV-Therapie mit Hilfe einer HAART. Nur so haben die behandelten Patienten einen wesentlichen Überlebensvorteil durch das verminderte Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen (Cameron et al., 1998; Hammer et al., 1997).

Zunächst stellt sich die Frage inwieweit eine IFN/RBV-Kombinationstherapie bei Patienten unter HAART in den Prozess der HIV-Therapie eingreift.

Einen wesentlichen Anteil zur Klärung dieses Sachverhaltes trägt die Frage bei, ob die durch Ribavirin hervorgerufene in vitro Antagonisierung von Nukleosidanaloga klinisch zu einem relevanten Anstieg der HIV-Viruslast führt (Baba et al., 1987; Vogt et al., 1987; Hoggard et al., 1997). Auch ein Abfall der CD₄⁺-Zellen würde eine Verschlechterung der durch HAART erzielten stabilen Immunfunktion bedeuten und gleichzeitig das Risiko des Auftretens von AIDS definierenden Erkrankungen erhöhen.

Eine amerikanische Studie lieferte weitere Daten zur Kombinationsbehandlung (Dieterich et al., 2000). Dieterich et al. untersuchten 21 doppelinfizierte Patienten, die entweder eine IFN Monotherapie (n=10) oder eine IFN/RBV Kombinationstherapie (n=11) erhielten. Diese Aufteilung in zwei Therapiegruppen erfolgte, wie bereits bei Zylberberg et al., 2000 zur Evaluierung der in vitro Interaktion von RBV mit AZT und D4T. Es erfolgte die Gabe einer Standarddosierung von IFN 3 Mio. I.E./Wo mit oder ohne Kombination von RBV 1.000-1.200 mg/d. 19/21 Patienten erhielten ein HAART entweder mit AZT oder D4T. Kam es bei Patienten der monotherapierten Gruppe innerhalb von 4 Monaten nicht zu einer Senkung der HCV-Viruslast, erhielten diese die Möglichkeit, zur Kombinationsbehandlung zu wechseln. Eindrücklich war, dass sich im IFN/RBV-Kombinationsarm bereits nach 3 Monaten Therapie ein Abfall der HCV-RNA von 325.000 (Baseline) auf 600 Kopien/ml (bei 4/8 Patienten war keine

HCV-RNA nachzuweisen) zeigte. Die absoluten CD_4^+ -Zellzahlen sanken von 544 auf 237 Zellen/ μ l und die mediane HIV-Viruslast blieb unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze. Im Gegensatz dazu blieb die HCV-Viruslast bei den mit IFN-monotherapierten Patienten im Vergleich zur Baseline nahezu gleich, aber es kam zu einem Abfall der medianen HIV-RNA von 1.500 auf <400 Kopien/ml wobei die CD_4^+ -Zellzahlen sich nicht veränderten. Alle monotherapierten Patienten wechselten nach 3 Monaten in den IFN/RBV-Kombinationarm.

Nach 12 Monaten Kombinationsbehandlung war bei keinem der Patienten, die von Beginn an mit der IFN/RBV-Kombination therapiert wurden, eine HCV-Virämie feststellbar. Nach dem initialem Abfall der absoluten CD_4^+ -Zellzahlen kam es in Monat 12 zu einem Anstieg auf 311 Zellen/ μ l. Der Studienarm mit der ursprünglichen IFN-Monotherapie zeigte in Monat 12 eine mediane HCV-RNA von 98.300 Kopien/ml, CD_4^+ -Zellzahlen von 139 Zellen// μ l und eine HIV-RNA <400 Kopien/ml.

Die deutliche CD_4^+ -Zellzahl Verminderung innerhalb des IFN/RBV-Kombinationsarm in Monat 3 wurde von den Untersuchern nicht als eine potenzierte Toxizität der Kombinationsbehandlung gewertet, da der prozentuale Anteil der CD_4^+ -Zellen im Beobachtungszeitraum gleich blieb und so ein Rebound der absoluten CD_4^+ -Zellzahlen zu erwarten war. Letztendlich kam es zu keiner signifikanten Änderung der HIV-RNA unter der IFN/RBV-Kombinationsbehandlung.

All dies lässt den Schluss zu, dass die in vitro beobachtete Hemmung der Nukleosidanaloga durch Ribavirin in vivo zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung der HIV-Therapie führt. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass eine initial niedrig dosierte IFN-Monotherapie kaum eine antivirale Wirkung gegen HCV hat und auch keinen Einfluss auf die HIV-RNA zu haben scheint. 24% der Patienten brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab.

Unsere Daten bestätigen die Ergebnisse dieser und anderer Pilotstudien, die entweder keine Veränderungen im HIV-Status beobachten konnten (Nasti et al., 2001; Bochet et al., 2001; Dieterich et al., 2000; Landau et al., 2000a/b, Pérez-Olmeda et al., 2000) oder in denen es bei einzelnen Patienten zu einem Anstieg der HIV-Viruslast kam (Sauleda et al., 2000; Zylberberg et al., 2000). Betrachtet man den Verlauf der HIV-RNA und der CD_4^+ -Helferzellzahlen innerhalb der genannten Pilotstudien, so stellten die einzelnen Untersucher fest, dass es trotz Kombination von Ribavirin und antiretroviraler Therapie bei 87% (n=147) der Patienten zu keiner signifikanten Änderung der HIV-Virämie und der CD_4^+ -Zellzahlen während der Therapie kam. Vereinzelt war ein Anstieg der HIV-RNA oberhalb der Nachweisbarkeitsgrenze bei zuvor HIV-negativen Patienten zu beobachten. Dies konnte allerdings nicht mit der IFN/RBV-

Kombinationstherapie in Zusammenhang gebracht werden (Zylberberg et al., 2000; Sauleda et al., 2000). Zylberberg betont in seiner Arbeit, dass zwischen dem Einsatz von Ribavirin und dem Anstieg der HIV-Viruslast kein eindeutiger Zusammenhang hergestellt werden kann und eher von einer HAART Resistenz oder einer schlechten Compliance ausgegangen werden sollte (Zylberberg et al., 2000). Diese Vermutungen könnten auch auf die vorliegenden Daten zutreffen.

Unsere Daten zeigen einen signifikanten Abfall der absoluten CD_4^+ -Zellen bis Woche 24 ($p < 0,03$), dieses wird durch die Daten von Landau et al. bestätigt ($p < 0,0002$) (Landau et al., 2000a). Eine Erklärung für die Abnahme der absoluten CD_4^+ -Zellen beruht auf der unter IFN zu beobachtenden Abnahme der Gesamtleukozytenzahl.

Da es aber im Behandlungszeitraum zu keiner signifikanten Änderung der relativen CD_4^+ -Zellen kam und auch keine neuen opportunistischen Erkrankungen auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass es zu keiner wesentlichen Veränderung im Immunstatus der Patienten gekommen ist.

Beachtenswert ist, dass es unter IFN/RBV-Kombinationstherapie in fast allen Studien zu einem initialem Abfall der CD_4^+ -Helferzellen kam, letztendlich aber keine signifikanten Änderungen der CD_4^+ -Zellzahlen zu vermerken waren; siehe Abbildung 23.

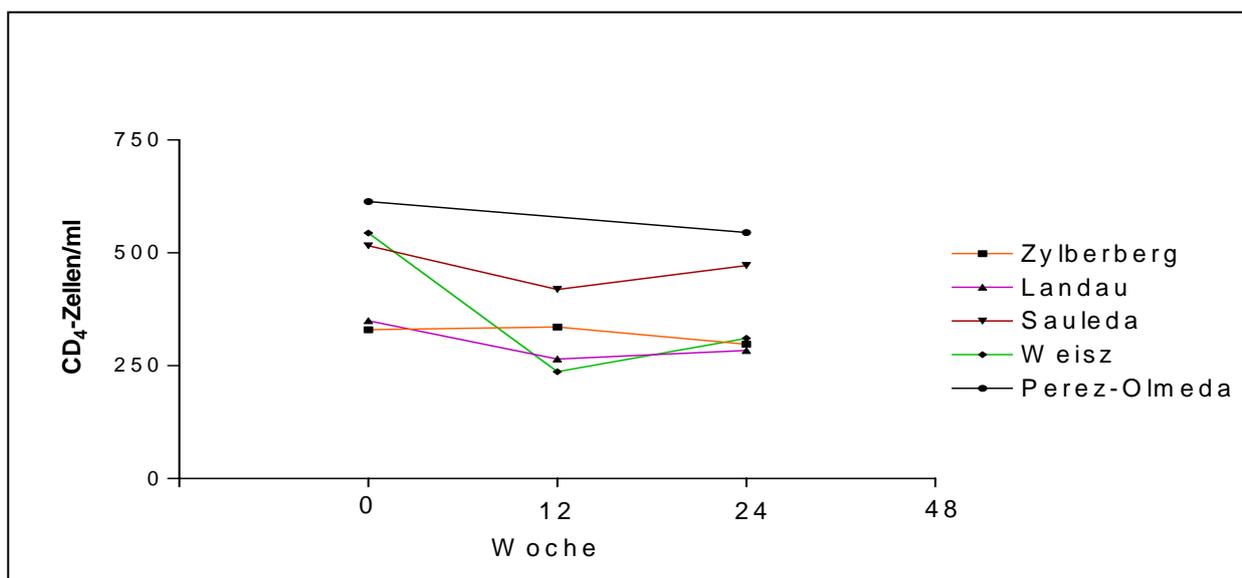


Abbildung 23: Verlauf der CD_4^+ -Zellzahl unter IFN/RBV-Kombinationsbehandlung.

Diese Beobachtungen legten damals nahe, nur Patienten mit stabiler Immunfunktion einer Kombinationsbehandlung auszusetzen, da das Risiko für opportunistische Infektionen bei Abfall der Helferzellen weit unter 200/ μ l als erhöht anzusehen ist.

Genauere Aussagen konnten nicht gemacht werden, da keine Angaben über die relative Anzahl der CD₄⁺-Zellen vorlagen.

Diese Beobachtung machte auch eine spanische Studie, bei der es unter der Monotherapie mit Interferon bei HIV/HCV-Doppelinfizierten bei 10-15% der Patienten zu einem signifikantem CD₄⁺-Zellabfall kam. Bei den meisten Patienten zeigte sich zwischen der sechsten und vierzehnten Woche ein spontaner Abfall der CD₄⁺-Zellen (Soriano et al., 1996).

Ein weiterer von uns untersuchter positiv prädiktiver Faktor für den Immunstatus der Patienten ist die T₄⁺/T₈⁺-Ratio. Deren Median stieg in der vorliegenden Arbeit in den ersten 24 Wochen von 0,54 auf 0,81 an. Der Anstieg ist zwar nicht signifikant, allerdings wird dadurch deutlich, dass der Abfall der Helferzellen keinen Einfluss auf den Immunstatus hatte. Wie zu erwarten traten im Behandlungszeitraum keine AIDS-definierenden Erkrankungen auf. Dieses deckt sich mit den Ergebnissen der bisher durchgeführten Pilotstudien. Vorausgesetzt man geht von einem stabilen Immunstatus zu Therapiebeginn aus, kann man aus unseren Daten schließen, dass es unter einer IFN/RBV-Kombinationstherapie zu keiner Verschlechterung der Immunfunktion in Bezug auf die HIV-Infektion kommt. Eine begleitende HAART kann daher mit den üblichen Kontrollen ohne Bedenken erfolgen.

4.4 Toleranz der intensivierten Hochdosis-IFN/RBV-Kombinationstherapie

Die niedrige Rate an Patienten mit ETR in unserer Untersuchung im Vergleich zu den bereits genannten Studien, lässt sich hauptsächlich auf IFN bedingte Nebenwirkungen und die dadurch hervorgerufenen Therapieabbrüche zurückführen. Von 12 Patienten mit früher virologischer Response, brachen 6 die Studie bis Woche 24 aufgrund von Nebenwirkungen ab. Davon mussten 67% (n=4) wegen IFN bedingten Nebenwirkungen vorzeitig abbrechen (grippeartige Symptome (n=2), Depression (n=1), akute Pankreatitis (n=1)).

Neuville et al. beobachteten ein signifikant höheres Auftreten von unerwünschten Wirkungen unter Hochdosis-Interferon behandelten monoinfizierten HCV-Patienten (Neuville et al., 1999).

Diese Ergebnisse können wir für HIV/HCV-doppelinfizierte Patienten bestätigen (siehe Tabelle 33, S.60). Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, dass von 9 Patienten 78% wegen IFN bedingten

Nebenwirkungen die Therapie abbrechen mussten. In der Studie von Nasti et. al. kam es bei einem 6 Monate dauernden Therapieregime mit IFN s.c. 3 Mio. I.E./3x Wö., im Gegensatz zur vorliegenden Studie mit einer Drop-out Rate von 39% aufgrund von Nebenwirkungen, lediglich zu einer Drop-out Rate von 6% (Nasti et al., 2001).

In den meisten Fällen konnte innerhalb unserer Studie ein Therapieabbruch auch nicht durch symptomatische Therapie der Nebenwirkungen verhindert werden.

Im Vergleich zu den oben genannten IFN-bedingten Therapieabbrüchen, traten nur bei 22% (n=2) der Patienten RBV bedingte Anämien auf, welche zum Abbruch der Studie führten.

In den Studien von Zylberberg et al., 2000, Dieterich et al., 2000 und Pérez-Olmeda et al., 2000 sind als Hauptnebenwirkung vorwiegend dosisabhängige Anämien beschrieben (siehe Tabelle 38, S.68). Diese führten allerdings nur selten zum Therapieabbruch. Eine Dosiserniedrigung von RBV oder die Gabe von Erythropoetin konnte in den meisten Fällen eine Entgleisung verhindern. (Zylberberg et al., 2000; Dietrich et al., 2000; Pérez-Olmeda et al., 2000).

Insgesamt lässt sich durch unsere Arbeit erkennen, dass eine intensivierete Hochdosis-IFN-Therapie keinen Behandlungsvorteil bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten bewirkt, sondern es vielmehr zu einem erhöhten Auftreten von unerwünschten Interferon Wirkungen kommt, die zu vermehrten vorzeitigen Therapieabbrüchen führen. Im Gegensatz dazu treten Ribavirin bedingte Anämien wesentlich seltener auf und können in den meisten Fällen therapeutisch behandelt werden.

Das Spektrum der Nebenwirkungen innerhalb unserer Studie gibt Tabelle 34, S.61 und Abbildung 21, S.62 wieder. Insgesamt ist ersichtlich, dass es zu keinen unerwarteten Nebenwirkungen kam, die nicht schon vorangegangenen Studien beobachtet wurden.

Dort sah man ein Nebenwirkungsspektrum welches vergleichbar war mit demjenigen bei behandelten HCV-monoinfizierten Patienten: grippeartige Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Myalgien, Kopf- und Gelenkschmerzen, Schweißausbrüche, Müdigkeit und Abgeschlagenheit sowie Tachykardie. In seltenen Fällen wurden trockene Haut, Alopezie, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und andere Darmstörungen, Benommenheit, Vergesslichkeit und Polyneuropathien beobachtet. Überdurchschnittlich häufig fielen Therapieabbrüche im Rahmen von emotionalen Verstimmungen und Depressionen auf; siehe Tabelle 39, S.75.

| Aufgetretene Nebenwirkungen | Zylberberg et al., 2000 | Dieterich et al., 2000 | Landau et al., 2000a | Perez-Olmeda et al., 2000 | Bochet et al., 2001 | Sauleda et al., 2000 | Nasti et al., 2001 | Kostman et al., 2000 |
|-----------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| Anämie | 9% | 24% | 10% | 17% | 7% | x | x | * |
| Neutropenie | x | x | * | x | * | x | 12% | * |
| Grippeähnliche Symptome | x | x | 25% | x | * | * | x | * |
| Übelkeit | x | x | 15% | x | * | x | x | * |
| Husten | x | x | 10% | x | * | x | x | x |
| Pruritus | x | x | 10% | x | * | x | x | x |
| Reizbarkeit | x | x | 15% | x | * | x | x | x |
| Suizidale Absichten | x | x | x | 6% | * | * | x | x |
| Gewichtsverlust | x | x | x | x | 60% | * | x | * |
| Schlaflosigkeit | x | x | x | x | * | * | x | * |
| Psychiatrische Symptome | x | x | x | 6% | 18% | x | x | * |

* Aufgetretene N.W. ohne genaue Daten; * Nicht aufgetreten N.W. oder keine Dokumentation.

Tabelle 39: Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen in den Pilotstudien zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten mit IFN/RBV.

Am häufigsten trat in der vorliegenden Arbeit das mit IFN in Verbindung zu bringende Auftreten von grippeartigen Symptomen auf.

In unserer Studie war das Vorkommen von psychiatrischen Symptomen, wie z.B. Depressionen relativ häufig, dies wurde auch schon zuvor bei Bochet et al. beobachtet (Bochet et al., 2001). Vor allem bei einer psychisch belastenden Erkrankung wie HIV sollte dieser Beobachtung besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Es bleibt abzuwarten, ob sich neue Therapieansätze mit Antidepressiva wie z.B. Paroxitine zur Therapie der IFN-bedingten Depression bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten bewähren (Musselman et al., 2001).

4.5 Einfluss des Genotyps auf die End-of-Treatment-Response

Die Patienten unserer Studie waren zur Baseline mit einem Anteil von 57% mit dem HCV-Genotyp 1 infiziert. Dies ist vergleichbar mit der Baselinesituation innerhalb der Studien von Zylberberg et al., 2000 (Genotyp 1: 52%) und Bochet et al., 2001 (Genotyp 1: 62%).

Bei HCV-Monoinfizierten konnte in großen multizentrischen IFN/RBV-Kombinationsstudien gezeigt werden, dass eine HCV-Genotyp 1 Infektion in schlechteren Ansprechraten mündet als ein anderer HCV-Genotyp (McHutchison et al., 1999; Poynard et al., 1998). Innerhalb unseres Patientenkollektives konnten wir beobachten, dass sich die Gruppe der Non-Responder sich zum Grossteil aus HCV-Genotyp 1 infizierten Patienten zusammensetzte (siehe Tabelle 25, S.50). Andere Studien unter IFN/RBV-Kombinationstherapie bei HIV/HCV-Doppelinfizierten zeigten

ebenfalls bessere Ansprechraten bei Patienten mit einem anderen HCV-Genotyp als Genotyp 1 (Kostman et al., 2000; Landau et al., 2000a/b; Pérez-Olmeda et al., 2000).

Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Daten einer Studie von Soriano et al, bei der sich als ungünstige Prognose Faktoren bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten, ein HCV-Genotyp 1b, eine hohe Viruslast ($>2 \times 10^6$ Kopien/ml), eine Leberzirrhose und das männliche Geschlecht, heraus kristallisierten (Soriano et al., 1995).

Leider liegen uns keine detaillierten Daten zur Genotypverteilung der Patienten mit SVR innerhalb der genannten Pilotstudien vor.

Einen Überblick über die Hepatitis C-Genotypverteilung der Patienten mit SVR gibt Tabelle 40.

| HCV Genotyp | Zylberberg et al., 2000 | Dieterich et al., 2000 | Perez-Olmeda et al., 2000 | Landau et al., 2000a | Bochet et al., 2001 | Landau et al., 2000b | Sauleda et al., 2000 | Kostman et al., 2000 | Nasti et al., 2001 |
|-------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| 1a,1b | - | - | 6% | - | - | - | 16% | - | - |
| 2 | - | - | - | - | - | - | 11% | - | - |
| 3a | - | - | 17% | - | - | - | 5% | - | 18% |
| 4 | - | - | 6% | - | - | - | - | - | - |

Tabelle 40: HCV-Genotypverteilung bei SVR innerhalb der Pilotstudien.

Eine Aussage über die Abhängigkeit der Ansprechraten vom HCV-Genotyp kann man aufgrund der mangelnden Datenlage nicht ablesen. Allerdings wurde genauso wie in der vorliegenden Arbeit deutlich, dass Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 schlechter auf die Kombinationstherapie ansprechen als vergleichsweise Patienten mit einem anderen Genotyp (Perez-Olmeda et al., 1999; Landau et al., 2000a/b).

4.6 Der Einfluss von endogenem Interferon-alpha auf die Ansprechraten

In unserem Patientenkollektiv fanden wir nur bei 2 von 12 Patienten messbare endogene Interferonkonzentrationen. Innerhalb der ersten zwei Wochen unter RBV-Monotherapie konnten wir keine signifikanten Veränderungen des endogenen Interferonspiegels feststellen.

Bei Interferon therapierten, HCV-monoinfizierten Patienten zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Ansprechraten und dem endogenem Interferonspiegel (Pirisi et al., 1997). Pirisi et al. fanden in ihrem Patientenkollektiv eine Korrelation zwischen hohen endogenen Interferonspiegeln und niedrigen Langzeitansprechraten. Die schlechteren Langzeitansprechraten bei hohen

endogenen Interferonspiegeln waren unabhängig vom Alter, Geschlecht, Vorhandensein einer Leberzirrhose und Genotyp 1b.

Eine Interpretation unserer Daten ist aufgrund der geringen Patientenzahlen mit messbaren endogenen Interferonkonzentrationen vor Therapiebeginn eingeschränkt.

4.6.1 Die Rolle von Ribavirin in Kombination mit Interferon-alpha

Sowohl bei HCV-monoinfizierten, als auch bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten kommt es bei Kombination von RBV mit IFN zur Verbesserung der Ansprechraten. Dieses gilt vor allem bei IFN-monotherapierten Relapse-Patienten und Non-Respondern (McHutchison et al, 1998; Poynard et al., 1998; Reichard et al., 1998; Zylberberg et al., 2000; Bochet et al., 2001). Die Mechanismen, die zu einer Verbesserung der Ansprechraten führen, sind bisher unbekannt.

In der Therapie von HCV-Monoinfektionen zeigte sich RBV als erfolglos (Bodenheimer et al., 1997). Allerdings stellte man die Vermutung auf, dass RBV immunmodulatorische Wirkungen haben könnte (Hultgren et al., 1998; Ning et al., 1998; Lee et al., 1998). Um diese Theorie zu stützen, untersuchten wir in der vorliegenden Studie die Veränderungen des endogenen Interferonspiegels. Dafür wurde zwei Wochen lang, vor der ersten exogenen Interferon Gabe, RBV als Monotherapie verabreicht. Uns sind keine weiteren Untersuchungen zum Einfluss von RBV auf das Immunsystem, insbesondere des endogenen Interferons, bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten bekannt. Da wir nur bei zwei Patienten messbare endogene Interferon-alpha-Spiegel fanden konnten wir in diesem Zusammenhang nicht ausschließen, dass das verwendete ELISA-Kit gegen humanes Interferon-alpha (BMS216, MedSystemsDiagnostics, Österreich) eine ungenügende Sensitivität zur Ermittlung der zu beobachtenden Veränderungen mitbringt. Eventuell bringen neue Surrogatmarker, wie die durch IFN induzierten MX-Proteine neue Aufschlüsse über die endogene IFN-Produktion bei RBV Gabe (Wussow et al., 2000).

Sicherlich sind weitere Studien zur Ermittlung der Rolle von Ribavirin innerhalb der IFN/RBV-Kombinationstherapie nötig.

4.6.2 Einfluss von Ribavirin auf die antiretrovirale Therapie

In der vorliegenden Studie konnte, wie auch in vorangegangenen Studien, kein Anstieg der HIV-Viruslast unter IFN/RBV-Kombinationstherapie beobachtet werden.

Daher können wir nicht bestätigen, dass die in vitro festgestellte Inhibition der Phosphorylierung von Thymidin- und Cytidinanaloga durch Ribavirin (Baba et al., 1987; Vogt et al., 1987;

Hoggard et al., 1997) in vivo einen Einfluss auf die antiretrovirale Therapie bei HIV-Patienten haben könnte.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass Ribavirin in vitro zu einer gesteigerten Phosphorylierung und damit zur gesteigerten Aktivierung von Purinanaloge, wie Didanosin (DDI) führt (Balzarini et al., 1991). Eine Studie von Japour et al. zeigte, dass eine verstärkte Phosphorylierung von DDI nicht zu einer deutlich stärkeren antiretroviralen Aktivität führt (Japour et al., 1996).

Im Verlauf unserer Studie konnten wir das Auftreten einer Pankreatitis bei einem Patienten beobachten, welcher eine HAART unter Einschluss von Didanosin erhielt.

Mehrere Studien berichten von einem erhöhten Pankreatitisrisiko und von mitochondrialer Toxizität bei der kombinierten Verwendung von Ribavirin und Didanosin bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten (Lafeuillade et al., 2001; Kakuda et al., 2001; Salmon-Seron et al., 2001). Aktuelle Richtlinien zur Behandlung von Hepatitis C bei HIV-doppelinfizierten Patienten sprechen die Empfehlung aus, auf die Verwendung von Didanosin zu verzichten, wenn eine HCV-Therapie begonnen wird, die Ribavirin beinhaltet (Perez-Olmeda et al., 2003).

4.6.3 Ribavirin bedingte Anämie

Die häufigste unerwünschte Wirkung von Ribavirin ist das Auftreten einer milden und reversiblen Anämie (Roberts et al., 1990; Spanish Ribavirin Trial Group, 1991; The Ribavirin ARC Study Group, 1993).

Innerhalb unserer Studie kam es bei einer relativ hohen Anzahl an Patienten (26%), wegen einer neu auftretenden Anämie, zu einer Dosisreduktion des Ribavirin von 1200 mg/d auf 600mg/d. Dieses unterstreicht deutlich den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Anämie und der Verabreichung von Ribavirin. Verdeutlicht wird dies noch durch den hoch signifikanten Hämoglobinabfall zwischen Baseline und Woche 12 ($p=0,0002$). Bei zwei Patienten musste die Therapie wegen einer ausgeprägten Anämie abgebrochen werden. Da es sich bei unserer Studie nicht um eine Vergleichsstudie mit HCV-monoinfizierten Patienten handelt, kann kein klarer Beweis erbracht werden, dass es bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten vermehrt zum Auftreten von Anämie kommt. Allerdings wird dennoch deutlich, dass auch innerhalb der HIV/HCV-doppelinfizierten Patientenpopulation die ribavirinbedingte Anämie ein Problem darstellt. Andere Autoren stellen sogar die Behauptung auf, dass bei doppelinfizierten Patienten es häufiger zu ribavirinbedingte Anämie kommt (Soriano et al., 1999; Poles et al., 2000). Dies kann von unserer Seite aus nicht bestätigt werden.

4.7 Schlussfolgerung

Insgesamt gesehen führt die intensivierete Hochdosis-IFN/RBV-Kombinationstherapie zu niedrigen SVR-Raten, die zum Teil durch die erhöhten Raten an frühen Therapieabbrüchen erklärt werden können. Es ist von einer erhöhten Medikamententoxizität bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten auszugehen und daher nicht zu empfehlen.

Neben den interferonspezifischen Nebenwirkungen kommt es relativ häufig zu ribavirinbedingten Anämien. Diese können gut mit einer Dosisreduktion oder mit Erythropoetin behandelt werden.

Unter der Therapie konnte keine Verschlechterung des Immunstatus der Patienten in Bezug auf die HIV-Infektion beobachtet werden. Von einem Einfluss von Ribavirin auf die antiretrovirale Therapie ist nicht auszugehen und konnte von uns auch nicht beobachtet werden. Allerdings sollte auf die Verwendung von Didanosin in Kombination mit Ribavirin wegen der Gefahr einer akuten Pankreatitis verzichtet werden. Von dieser Ausnahme abgesehen, ist mit den üblichen Kontrollen eine HAART begleitende Hepatitis C-Therapie mit IFN und RBV möglich.

Einen modulierenden Einfluss von RBV auf die endogene Interferonkonzentration konnten wir nicht feststellen. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, den positiven Effekt von Ribavirin in Kombination mit Interferon auf die HCV-Therapie zu erforschen.

Für die Zukunft werden dringend besser tolerierbare Therapieregime für die Behandlung von HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten benötigt, die zu einer wesentlichen Verbesserung der Langzeitansprechraten innerhalb dieser speziellen Patientenpopulation führen.

Grosse Hoffnungen setzt man in den Einsatz von pegylierten Interferonen in Kombination mit Ribavirin. Es bleibt abzuwarten ob diese Kombination, möglicherweise in niedriger Dosierung, zu einer Verbesserung der Langzeitanprechraten führt. In mehreren Pilotstudien wird zurzeit die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie geprüft.

5. Zusammenfassung

Wegen des gemeinsamen parenteralen Übertragungsweges von HIV und Hepatitis C kommt es häufig zu Doppelinfektionen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass der Verlauf der Hepatitis C bei einer HIV-Doppelinfektion wesentlich schneller in Richtung Zirrhose verläuft und ein erhöhtes Risiko für leberbedingte Todesfälle besteht. Auch die Mortalität durch ein hepatozelluläres Karzinom ist erhöht.

Die Prognoseverbesserung durch HAART hat bei HIV-Infizierten dazu geführt, dass begleitenden Virushepatitiden eine vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt werden muss. Es kann bereits vor dem Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen zum raschen progressiven Verlauf der Hepatitis C kommen. Darin liegt die dringende Notwendigkeit begründet, möglichst rasch eine effiziente Therapie zu finden.

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit versucht die Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit einer intensivierten Hochdosis-Interferon-alpha und Ribavirin-Kombinationstherapie zur Behandlung von Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten zu untersuchen.

An der offenen Langzeittherapiestudie der klinischen Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (KAAD) nahmen insgesamt 23 HIV/HCV-doppelinfizierte Patienten im CDC-Stadium A₁₋₂ oder B₁₋₂ teil (18 Männer und 5 Frauen). Die Patienten erhielten zunächst für 2 Wochen eine Ribavirin-Monotherapie (600mg/bid), für weitere 10 Wochen eine intensivierte Interferon Hochdosistherapie (5 Mio.I.E./d) in Kombination mit Ribavirin. Ab Woche 12 bis zum Therapieende in Woche 48 wurde die Interferondosis auf 3x5 Mio. IU/Wo erniedrigt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate.

Unsere Daten zeigen eine primäre Ansprechrate von 52% (n=12), eine End-of-Treatment-Response (ETR) von 13% (n=3) sowie eine Sustained-Virological-Response (SVR) von ebenfalls 13% (n=3). 30% (n=7) der Patienten fielen als Non-Responder aus der Studie.

Der Anteil an HCV-Genotyp 1 Infektionen innerhalb unseres Patientenkollektives war mit 57% relativ hoch. Wir konnten zeigen, dass eine HCV-Genotyp 1 Infektion in schlechteren Ansprechraten mündet, als die Infektion mit einem anderen HCV-Genotyp.

Wir erzielten mit unserer initialen IFN-Hochdosistherapie zwar eine primäre Ansprechrate von 52%, allerdings zeigte sich kein Vorteil hinsichtlich der SVR (13%).

Es stellte sich heraus, dass die Therapie von den Patienten schlecht toleriert wurde. Die Abbruchrate von 39% aufgrund von Nebenwirkungen war unverhältnismäßig groß. Eine der am häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen war das Auftreten von Depressionen und Anämie.

Im Therapieverlauf kam es zu keiner signifikanten Veränderung der HIV-Viruslast.

Der initial auftretende signifikante Abfall der absoluten CD_4^+ -Zellen ($p < 0,03$), führte zu keiner Verschlechterung des CDC-Status der Patienten. Im Behandlungszeitraum kam es zu keiner signifikanten Änderung der relativen CD_4^+ -Zellen und es traten keine neuen opportunistischen Erkrankungen auf. Daher kann davon ausgegangen werden, dass es zu keiner wesentlichen Veränderung im Immunstatus der Patienten gekommen ist. Von einem Einfluss von Ribavirin auf die antiretrovirale Therapie ist nicht auszugehen und konnte von uns auch nicht beobachtet werden. Im Verlauf unserer Studie konnten wir das Auftreten einer Pankreatitis bei einem Patienten beobachten, welcher eine HAART unter Einschluss von Didanosin erhielt. Daher empfehlen wir auf die Verwendung von Didanosin in Kombination mit Ribavirin wegen der Gefahr einer akuten Pankreatitis zu verzichten.

Einen modulierenden Einfluss von RBV auf die endogene Interferonkonzentration konnten wir nicht feststellen, wobei wir nicht ausschließen können, dass das verwendete ELISA-Kit gegen humanes Interferon-alpha (BMS216, MedSystemsDiagnostics, Österreich) eine ungenügende Sensitivität zur Ermittlung der zu beobachtenden Veränderungen mitbringt.

Mit der Einführung der IFN/RBV-Kombinationstherapie fand man eine effektive Therapie der Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten, die parallel zu einer HAART erfolgen kann. Eine intensivierete Hochdosis-IFN/RBV-Kombinationstherapie führt wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt zu niedrigen SVR-Raten, die verbunden sind mit Komplikationen durch Nebenwirkungen und frühen Therapieabbrüchen. Es ist von einer erhöhten Medikamenten-toxizität bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten auszugehen und daher nicht zu empfehlen. Für die Zukunft werden dringend besser tolerierbare Therapieregime für die Behandlung von HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten benötigt, die zu einer wesentlichen Verbesserung der Langzeitansprechraten innerhalb dieser speziellen Patientenpopulation führen.

Grosse Hoffnungen setzt man in den Einsatz von pegylierten Interferonen in Kombination mit Ribavirin. Es bleibt abzuwarten ob diese Kombination, möglicherweise in niedriger Dosierung, zu einer Verbesserung der Langzeitansprechraten führt. Dies wird zurzeit in mehreren Pilotstudien geprüft.

6. Literaturverzeichnis

<http://hepatitis-c.de/virwelt.htm>

Alter MJ. "Epidemiology of hepatitis C"; *Hepatology* 1997; 26(3 Suppl 1):62S-65S.

Baba M, Pauwels R, Balzarini J, Herdewijn P, De Clercq E, Desmyter J. M; "Ribavirin antagonizes inhibitory effects of pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides but enhances inhibitory effects of purine 2',3'-dideoxynucleosides on replication of human immunodeficiency virus in vitro."; *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 Oct; 31(10):1613-7.

Balzarini J, Lee CK, Herdewijn P, De Clercq E.; "Mechanism of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'-dideoxyinosine against human immunodeficiency virus."; *J Biol Chem.* 1991 Nov 15; 266(32):21509-14.

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L.; "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)."; *Science.* 1983 May 20; 220(4599):868-71.

Bochet M, Benhamou Y, Colombet G, et al.; "Anti-protease inhibitor therapy decreases the liver fibrosis progression rate in HIV-HCV coinfecting patients."; In: *Program and Abstracts of the 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV- Infection, Lisbon, 1999;* 33:248.

Bochet, M., De Torres, M., Valantin, A., Thibault, V., Poynard T, Katlama C., et al.; „Efficacy and tolerance of INF alpha plus ribavirin for chronic hepatitis c in the HIV infected patients“. Abstract presented at the „8th Conference of Retroviruses and Opportunist Infections“; Chicago, IL, 2001, Abstract 574: 216.

Bodenheimer HC Jr, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seeff LB.; "Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial."; *Hepatology.* 1997 Aug; 26(2):473-7.

Boyer N, Marcellin P, Degott C, Degos F, Saimot AG, Erlinger S, Benhamou JP.; "Recombinant interferon-alpha for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human immunodeficiency virus. Comité des Anti-Viraux."; *J. Infect Dis.* 1992 Apr;165(4):723-6.

Brackmann HH, Dengler HJ, Egli H.; "HIV-Infektion bei Hämophilen."; In *Bundesgesundheitsamt (Hrsg.): AIDS. Forschungsergebnisse vorgestellt im Rahmen des Statusseminars des Bundesministeriums für Forschung und Technologie, Bonn 1987,* 400-418.

Bush C, Nagabhairu L, Markowitz M, et al.; "Changes in HC viral load in HIV patients during HAART therapy and after therapy failure."; In: *Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 1999;* 192.

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, Sun E, Henry D, Rode R, Potthoff A, Leonard J.; "Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced

HIV-1 disease.”; The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*, 1998, Feb 21; 351(9102):543-9.

Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Heptonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM.; „A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure.”; Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med*. 1997 Nov 20; 337(21):1485-90.

Centers for Disease Control and Prevention: 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: disease-specific recommendations. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. US Public Health Services/Infectious Diseases Society of America. *MMWR*. Atlanta, Georgia, 1999; 48:1-82.

Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Alberti A.; ”The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naïve patients with chronic hepatitis C.”; *J Hepatol*. 1995; 23 Suppl 2:8-12.

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M.; „Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome.”; *Science* 1989;244:359-362.

Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE.; ”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*. 1997 Nov 15; 350(9089):1425-31.

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 19; 339(21):1493-9.

DeSanctis GM, Errera G, Baracini G et al.; “Long-term outcome of chronic hepatitis C in anti-HIV-positive subjects treated with interferon.”; In: Program and Abstract of the of the 9th international Conference on AIDS, Berlin, Germany 1993:B 19.

Dieterich DT, Purow JM, Rajapaksa R.; ”Activity of combination therapy with interferon alfa-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients co-infected with HIV.”; *Semin Liver Dis*. 1999; 19 Suppl 1:87-94.

Dieterich DT, Weisz K, Goldman D, Talal A, Malicdem L, Markatou M.; “Interferon (IFN) and ribavirin (BDV) therapy for hepatitis C (HCV) in coinfecting patients.”; Abstract presented at 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco; September, 1999. Abstract 105 and at 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2000. Abstract 283.

Dore GJ, Kaldor JM, McCaughan GW; "Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus."; *BMJ*. 1997 Aug 9; 315(7104):333-7.

EASL International Consensus Conference on hepatitis C; Paris, 26-27 February 1999; Consensus statement. *J. Hepatol*. 1999; 31 Suppl 1:3-8.

Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ; "Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus."; *The Multicenter Hemophilia Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 Jun; 6(6):602-10.

Fialaire P, Payan C, Vitour D, Chennebault JM, Loison J, Pichard E, Lunel F; "Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virus infection."; *J Infect Dis*. 1999 Aug; 180(2):574-5.

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B, et al.; "Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS."; *Science*. 1984 May 4; 224(4648):500-3.

Gelderblom HR, Hausmann EH, Ozel M, Pauli G, Koch MA.; "Fine structure of human immunodeficiency virus (HIV) and immunolocalization of structural proteins."; *Virology*. 1987 Jan; 156(1):171-6.

Gürtler LG, Wernicke D, Eberle J; "Increased prevalence of anti-htlv-3 in hemophiliacs."; *Lancet* 2 1984:1275-1276.

Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, Eron JJ, Jr, Feinberg JE, Balfour HH Jr, Deyton LR, Chodakewitz JA, Fischl MA; "A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less."; *AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med*. 1997 Sep 11; 337(11):725-33.

Heintges T, Niederau C, Häussinger D; „Epidemiologie und Übertragungswege der HCV-Infektion.“; in: Häussinger D, Niederau C(Hrsg.):*Hepatitis C*. Blackwell Verlag, Berlin 1997; 71-103.

Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, Goedert JJ; "Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia."; *The Multicenter Hemophilia Cohort Study. J Infect Dis*. 2000 Apr; 181(4):1475-8.

Hoggard PG, Kewn S, Barry MG, Khoo SH, Back DJ; "Effects of drugs on 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine phosphorylation invitro."; *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Jun; 41(6):1231-6.

Hultgren C, Milich DR, Weiland O, Sallberg M; "The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses."; *J Gen Virol.* 1998 Oct; 79 (Pt 10):2381-91.

Japour AJ, Lertora JJ, Meehan PM, Erice A, Connor JD, Griffith BP, Clax PA, Holden-Wiltse J, Hussey S, Walesky M, Cooney E, Pollard R, Timpone J, McLaren C, Johanneson N, Wood K, Booth D, Bassiakos Y, Crumpacker CS; "A phase-I study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease."; AIDS Clinical Trials Group 231 Protocol Team. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996 Nov 1; 13(3):235-46.

Kakuda T, Brinkman K; "Mitochondrial toxic effects of ribavirin."; *Lancet* 2001; 357: 1802-1803.

Kostman JR, Rodriguez-Torres M, Prokupek D, Brau N, Bonacini M, Hassanein T, Smith J, et al.; „Results of a multi-center randomized, double-blind, controlled trial of interferon alfa-2b/ribavirin combination therapy in HCV/HIV co-infected persons.“; Presented at: 1st International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 8-11, 2001, Buenos Aires, Argentina. *amFAR AIDS Res.* 2001; Abstract 555.

Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaoud S; "Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV-coinfection."; *Lancet* 2001; 357: 280-281

Lai MY, Kao JH, Yang PM, Wang JT, Chen PJ, Chan KW, Chu JS, Chen DS; "Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C."; *Gastroenterology.* 1996 Nov;111(5):1307-12.

Landau A, Batisse D, Van Huyen JP, Piketty C, Bloch F, Pialoux G, Belec L, Petite JP, Weiss L, Katzatchikine MD; "Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alpha2b and Ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients."; *AIDS.* 2000 May 5; 14(7):839-44.

Landau A, Batisse D, Duong Van Huyen JP, Piketty C, Bloch F, Pialoux G, Belec L, Jian R, Weiss L, Katzatchikine MD; "Long-term efficacy and safety of combination therapy with interferon-alpha2b and Ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients."; The XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa 2000: S. 295; Abstract: ThOrB656.

Langmann P, Weissbrich B, Schlor C, Zilly M, Klinker H; "PI-Drug-Monitoring bei Patienten mit HIV- und HCV-Koinfektionen"; *Eur J Med Res.* 1999; 4 (Suppl.1): 15, F 1004.

Lee JH, von Wagner M, Roth WK, Teuber G, Sarrazin C, Zeuzem S; "Effect of ribavirin on virus load and quasispecies distribution in patients infected with hepatitis C virus."; *J Hepatol.* 1998 Jul; 29(1):29-35.

Lin R, Roach E, Zimmerman M, Strasser S, Farrell GC; "Interferon alfa-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates."; Results of the first multicenter Australian trial. Australia Hepatitis C Study Group. *J Hepatol.* 1995 Nov; 23(5):487-96.

Marcellin P, Boyer N, Areias J, Erbing S, Benhamou JP; "Comparison of efficacy of alpha-interferon in former intravenous drug addicts with chronic hepatitis with or without HIV-infection."; *Gastroenterology* 1994; 106: A938.

Marriott E, Navas S, del Romero J, Garcia S, Castillo I, Quiroga JA, Carreno V; "Treatment with recombinant alpha-interferon of chronic hepatitis C in anti-HIV-positive patients."; *J Med Virol*. 1993 Jun;40(2):107-11.

Martin P, Di Bisceglie AM, Kassianides C, Lisker-Melman M, Hoofnagle JH; "Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection."; *Gastroenterology*. 1989 Dec; 97(6):1559-61.

Mauss S, Klinker H, Ulmer A, Willers R, Weissbrich B, Albrecht H, Haussinger D, Jablonowski H; "Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count."; *Infection*. 1998 Jan-Feb; 26(1):16-9.

McCormick JB, Getchell JP, Mitchell SW, Hicks DR; "Ribavirin suppresses replication of lymphadenopathy-associated virus in cultures of human adult T lymphocytes."; *Lancet*. 1984 Dec 15; 2(8416):1367-9.

McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK; "Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C."; Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19; 339(21):1485-92.

McHutchison JG, Poynard T; "Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C."; *Semin Liver Dis*. 1999;19 Suppl 1:57-65.

McNair AN, Main J, Thomas HC; "Interactions of the human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses."; *Semin Liver Dis*. 1992 May; 12(2):188-96.

Miller EJ, Lee C, Karayiannis P, Hamilton-Dutoit SJ, Dick R, Thomas HC, Bakernoff P; "Non-invasive investigation of liver disease in hemophiliac patients."; *Journal of Clinical Pathology* 1988, 41: 1039-1043.

Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, Miller AH; "Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa."; *N Engl J Med*. 2001 Mar 29; 344(13):961-6.

Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M, Cadorin L, Tedeschi RM, Talamini R, Carbone A, Tirelli U; "Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alfa-2b and ribavirin"; *AIDS*. 2001 Sep 28; 15(14):1783-7.

Neuville R, Canio JB et al.; "High dose (780 MU : 52 weeks) interferon treatment for chronic hepatitis C : daily induction versus thrice weekly induction therapy."; 50th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Dallas, Nov. 1999; Abstract 416.

Niederer C, Heintges T, Haussinger D; "Treatment of chronic hepatitis C with a-interferon: an analysis of the literature"; *Hepatogastroenterology*. 1996 Nov-Dec; 43(12):1544-56.

Ning Q, Brown D, Parodo J, Cattral M, Gorczynski R, Cole E, Fung L, Ding JW, Liu MF, Rotstein O, Phillips MJ, Levy G; "Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1, the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine production but inhibits Th2 cytokine response."; *J Immunol*. 1998 Apr 1; 160(7):3487-93.

Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE; "Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value."; *J Hepatol*. 1997 Jul; 27(1):18-24.

Orlando R, Dabbraccio M, Abrescia n et al.; "Alpha 2b interferon in HIV-infected patients with chronic C hepatitis."; 9th Inter. Conf. AIDS 1993; Vol.1: 447.

Perez-Olmeda M, Gonzalez J, Garcia-Samaniego J, Arribas JR, Pena JM, Soriano V; "Interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C."; *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999 Nov 1; 22(3):308-9.

Perez-Olmeda M, Garcia-Samaniego J, Soriano V; "Hepatitis C viraemia in HIV-HCV co-infected patients having immune restoration with highly active antiretroviral therapy."; *AIDS*. 2000 Jan 28; 14(2):212.

Perez-Olmeda M, Soriano V, Asensi V, Morales D, Romero M, Ochoa A, Sanchez-Montero F, Santin M, Guardiola J, Blanch J, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Garcia-Samaniego J; The HCV/HIV Spanish Study Group. "Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients with interferon alpha-2b plus ribavirin."; *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003 Dec;19(12):1083-9.

Piliero PJ, Szebenyi S, Bartholomew C, et al.; „Recombinant interferon therapy for chronic hepatitis C in patients with HIV.“; In: *Program and Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, 1997*:673.

Pirisi M, Fabris C, Toniutto P, Falletti E, Tisminetzky SG, Gerotto M, Soardo G, Vitulli D, Del Forno M, Baralle F, Bartoli E.; „Endogenous interferon-alpha concentration and outcome of interferon treatment in patients with chronic hepatitis C.“; *Dig Dis Sci*. 1997 Apr; 42(4):767-71.

Pol S, Thiers V, Nousbaum JB et al.; "Changing distribution of HCV-genotypes in Europe in the last decades."; *J Hepatol* 1994;21: S31.

Poles MA, Dieterich DT; "Hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfection: clinical management issues."; *Clin Infect Dis*. 2000 Jul;31(1):154-61. Epub 2000 Jul 25. Review.

Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, Couzigou P, Payen JL, Sajus M, Costa JM; „A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. Multicenter Study Group.“; *N Engl J Med*. 1995 Jun 1;332(22):1457-62.

Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP; "Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration."; *Hepatology*. 1996 Oct; 24(4):778-89.

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 31; 352(9138):1426-32.

Quan CM, Kraiden M, Grigoriew GA, Salit IE.; "Hepatitis C virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus."; *Clin Infect Dis*. 1993 Jul;17(1):117-9.

Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O; "Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C."; The Swedish Study Group. *Lancet*. 1998 Jan 10; 351(9096):83-7.

Roberts RB, Jurica K, Meyer WA 3rd, Paxton H, Makuch RW; "A phase 1 study of ribavirin in human immunodeficiency virus-infected patients."; *J Infect Dis*. 1990 Sep;162(3):638-42.

Rockstroh JK, Ewig S, Bauer T, Luchters G, Oldenburg J, Bailly E, Kaiser R, Schneweis KE, Brackmann HH, Dengler HJ; „Male-to-female transmission of HIV in a cohort of hemophiliacs--frequency, risk factors and effect of sexual counseling."; *Infection*."; 1995 Jan-Feb;23(1):29-32.

Rockstroh JK, Spengler U, Bierhoff E et al.; „Stellt eine cholestatische Verlaufsform der Hepatitis bei HIV/HCV-doppeltinfizierten Hämophilen einen ungünstigen Prognosefaktor dar?"; *Z. Gastroenterol*. 1995; 33:85-86.

Rockstroh JK, Spengler U, Sudhop T, Ewig S, Theisen A, Hammerstein U, Bierhoff E, Fischer HP, Oldenburg J, Brackmann HH, Sauerbruch T; "Immunosuppression may lead to progression of hepatitis C virus-associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV."; *Am J Gastroenterol*. 1996 Dec; 91(12):2563-8.

Rockstroh JK, Theisen A, Kaiser R, Sauerbruch T, Spengler U; "Antiretroviral triple therapy decreases HIV viral load but does not alter hepatitis C virus (HCV) serum levels in HIV-HCV-co-infected haemophiliacs."; *AIDS*. 1998 May 7; 12(7):829-30.

Rockstroh JK; "Epidemiologie und therapeutische Maßnahmen bei dualer HCV/HIV-Infektion"; In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg): „AIDS – Die Auseinandersetzung geht weiter.“; *AIDS Monographien Bd 9*, Verlag Moderne Industrie; 105-108, 2002.

Salmon-Seron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S et al.; "Mitochondrial toxic effects of ribavirin."; *Lancet* 2001; 357:1803.

Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F, Luque F, Abad MA, Soto B, Munoz J, Aznar JM, Leal M, Lissen E; "Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C."; *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995 Nov;14(11):949-53.

Sauleda, S., Esteban, H., Altisent, C., Puig, L., Caragol, I., Ruiz, I., et al.; „Efficacy of Interferon plus Ribavirin combination treatment and impact on HIV infection in hamophiliacs with chronic hepatitis C under HAART“; Abstract No. 751. *Hepatology* 2000, 32(4), 347A.

Schah G, Demetris AJ, Gavalar JS, et al. ; "Incidence, prevalence, and clinical course of hepatitis C following liver transplantation."; *Gastroenerology* 1992; 103:323-9.

Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, Milella M, Lai MY, Hollander A, Michielsen PP, Bellobuono A, Chemello L, Pastore G, Chen DS, Brouwer JT; "Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials."; Eurohep Study Group for Viral Hepatitis. *Gastroenterology*. 1999 Aug; 117(2):408-13.

Shulman NR; "Assessment of haematological effects of Ribavirin in humans"; In: Smith RA, Knight V, Smith JAD, eds. *Clinical Applications of Ribavirin*. New York, NY: Academic Press; 1984: 79-92.

Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, Rey C, Abad MA, Rodriguez M, Sales Gilabert M, Gonzalez F, Miron P, Caruz A, Relimpio F, Torronteras R, Leal M, Lissen E; "Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis."; *J Hepatol*. 1997 Jan; 26(1):1-5.

Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, Castro A, Odriozola PM, Gonzalez J, Colmenero M, Carballo E, Suarez D, Llibre JM, et al.; "Efficacy and safety of alpha-interferon treatment for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. HIV-Hepatitis Spanish Study Group."; *J Infect*. 1995 Jul; 31(1):9-13.

Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, Gonzalez J, Castro A, Castilla J, Martinez-Odriozola P, Colmenero M, Carballo E, Suarez D, Rodriguez-Pinero FJ, Moreno A, del Romero J, Pedreira J, Gonzalez-Lahoz J; "Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group."; *Clin Infect Dis*. 1996 Sep;23(3):585-91.

Soriano V, Garcia-Samaniego J, Rodriguez-Rosado R, Gonzalez J, Pedreira J.; „Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical, and therapeutic implications.“; *J Hepatol*. 1999; 31 Suppl 1:119-23. Review.

Spanish Ribavirin Trial Group; "Comparison of ribavirin and placebo in CDC group III human immunodeficiency virus infection."; *Lancet*. 1991 Jul 6; 338(8758):6-9.

Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD; "How cells respond to interferons."; *Annu Rev Biochem*. 1998; 67:227-64.

Takacs MA, Jacobs SJ, Bordens RM, Swanson SJ; "Detection and characterization of antibodies to PEG-IFN-alpha2b using surface plasmon resonance."; *J Interferon Cytokine Res*. 1999 Jul;19(7):781-9.

The Ribavirin ARC Study Group; "Multicenter clinical trial of oral ribavirin in symptomatic HIV-infected patients."; *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 Jan; 6(1):32-41.

Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, Shih JW, Galai N, Carella AV, Quinn TC; "Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore--an analysis of 309 sex partnerships."; *J Infect Dis*. 1995 Apr ; 171(4):768-75.

Trepo C, Lindsay K, Niederau C et al.; "Pegulated interferon 2b (PegIntron) monotherapy superior to interferon-2b (Intron A) for treatment of chronic hepatitis."; *J Hepatol* 2000; GS2/7.

Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA, Crumpacker C, Schooley RT, Hirsch MS; "Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication."; *Science*. 1987 Mar 13; 235(4794):1376-9.

Woitas RP, Rockstroh JK, Beier I, Jung G, Kochan B, Matz B, Brackmann HH, Sauerbruch T, Spengler U; "Antigen-specific cytokine response to hepatitis C virus core epitopes in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients."; *AIDS*. 1999 Jul 30; 13(11):1313-22.

Wright TL, Hsu H, Donegan E, Feinstone S, Greenberg H, Read A, Ascher NL, Roberts JP, Lake JR; "Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis."; *Ann Intern Med*. 1991 Jul 15; 115(2):111-2.

Wussow P et al.; „Blood MX-level in HIV-patients depend on the stage of the disease and their treatment“; Abstract presented at the "5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection"; Glasgow, 22.-26. Oct. 2000; Abstract P210.

Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML; "Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus."; *J Hepatol*. 1999; 31 Suppl 1:96-100. Review.

Zuckerman AJ.; "More than third of world's population has been infected with hepatitis B virus."; *BMJ*. 1999 May 1; 318(7192):1213.

Zylberberg H, Pol S; "Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections."; *Clin Infect Dis*. 1996 Nov; 23(5):1117-25.

Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, Landau A, Chaix ML, Fontaine H, Bochet M, Poynard T, Katlama C, Pialoux G, Brechot C, Pol S; "Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report."; *Gut*. 2000 Nov; 47(5):694-7.

7. Tabellen und Abbildungsverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

7.1.1 Einleitung

| | | |
|--------------|--|------|
| Abbildung 1: | Hepatitis C-Virus (Elektronenmikroskopische Aufnahme: http://hepatitis-c.de/virwelt.htm)..... | S.10 |
| Abbildung 2: | Humanes Immundefizienz Virus (HIV) (Elektronenmikroskopische Aufnahme: Gelderblom et al., 1987)..... | S.11 |
| Abbildung 3: | Todesfälle durch Leberversagen bei HIV/HCV-Doppelinfectionen mit progressiver Immundefizienz (nach Rockstroh et al., 1996)..... | S.15 |
| Abbildung 4 | Risiko lebererkrankungsassoziierter Todesfälle: HCV vs. HIV/HCV-doppelinfizierte Hämophile (nach Darby et al., 1997)..... | S.16 |
| Abbildung 5 | Sustained-Response unter IFN/RBV-Kombinationstherapie, im Vergleich zur IFN-Monotherapie (nach Reichardt et al., 1998; Chemello et al., 1995; Lai et al., 1996)..... | S.21 |

7.1.2 Ergebnisse

| | | |
|---------------|--|------|
| Abbildung 6: | Einteilung der Patienten in Risikogruppen..... | S.37 |
| Abbildung 7: | Geschlechterverteilung..... | S.38 |
| Abbildung 8: | HCV-Genotypenverteilung..... | S.42 |
| Abbildung 9: | Virologische Ansprechraten..... | S.45 |
| Abbildung 10: | Biochemische Ansprechraten..... | S.46 |
| Abbildung 11: | Abnahme der Patientenpopulation aufgrund von Therapieabbrüchen im Behandlungszeitraum..... | S.47 |
| Abbildung 12: | Prozentuelle Verteilung der Therapieabbrüche..... | S.48 |
| Abbildung 13: | Verlauf der HCV-RNA über 48 Wochen IFN/RBV-Kombinations-therapie..... | S.49 |
| Abbildung 14: | Verlauf der HIV-Viruslast..... | S.51 |
| Abbildung 15: | Verlauf der absoluten CD ₄ ⁺ - und CD ₈ ⁺ -Zellzahlen..... | S.53 |
| Abbildung 16: | Verlauf der relativen CD ₄ ⁺ - und CD ₈ ⁺ -Zellzahlen..... | S.54 |
| Abbildung 17: | Verlauf der T ₄ ⁺ /T ₈ ⁺ -Ratio..... | S.55 |
| Abbildung 18: | Verlauf der Transaminasen (ALT/AST) im Behandlungszeitraum..... | S.57 |
| Abbildung 19: | Hämoglobinverlauf im Behandlungszeitraum..... | S.58 |

Abbildung 20: Verlauf der Neutrophilen Granulozytenzahlen im Behandlungszeitraum..... S.59

Abbildung 21: Verteilung der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen..... S.62

7.1.3 Diskussion

Abbildung 22: Auswirkung der CD₄⁺-Zellen auf den Therapieerfolg, bei einer IFN-Behandlung der Hepatitis C, direkt nach Therapiebeendigung (links) und nach 6 Monaten Follow-up (nach Mauss et al., 1998)..... S.65

Abbildung 23: Verlauf der CD₄⁺-Zellzahl unter IFN/RBV-Kombinationsbehandlung.. S.72

7.2 Tabellenverzeichnis

7.2.1 Einleitung

Tabelle 1: Ansprechraten der Therapie mit IFN- bzw. IFN plus RBV bei chronischer Hepatitis C (nach Reichard et al., 1998)..... S.21

Tabelle 2: Sustained-Response (24 Wochen nach Therapieende) unter IFN-Mono- bzw. mit IFN/RBV-Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C (nach McHutchison et al, 1999; Poynard et al., 1998)..... S.22

Tabelle 3: Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter IFN/RBV-Kombinationstherapie (nach McHutchison et al; 1999)..... S.23

Tabelle 4: Ansprechraten in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp und der Viruslast unter PEG-IFN-Therapie (nach Trepo et al., 2000)..... S.25

7.2.2 Material und Methoden

Tabelle 5: Einschlusskriterien..... S.28

Tabelle 6: Ausschlusskriterien..... S.28

Tabelle 7: Richtlinien für eine Dosisreduktion der IFN/RBV-Kombinationstherapie..... S.35

7.2.3 Ergebnisse

Tabelle 8: Einteilung der Patienten in Risikogruppen..... S.37

Tabelle 9: Medianes Alter pro Risikogruppe..... S.37

Tabelle 10: HIV-Viruslast zur Baseline..... S.38

Tabelle 11: HIV-Viruslast unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze..... S.38

Tabelle 12: CD₄⁺-Zellen der 23 Patienten zur Baseline..... S.39

Tabelle 13: CD₈⁺-Zellen der 23 Patienten zur Baseline..... S.39

| | | |
|-------------------------|---|------|
| Tabelle 14: | T ₄ ⁺ /T ₈ ⁺ -Ratio der 23 Patienten zur Baseline..... | S.39 |
| Tabelle 15: | Prozentuelle Verteilung der antiretrovirale Therapieschemata..... | S.40 |
| Tabelle 16: | Verwendete antiretrovirale Medikamente..... | S.41 |
| Tabelle 17: | Mediane HCV-Viruslast zur Baseline..... | S.41 |
| Tabelle 18: | HCV-Viruslast zur Baseline..... | S.41 |
| Tabelle 19: | HCV-Genotypverteilung..... | S.42 |
| Tabelle 20: | Lebertransaminasen zur Baseline..... | S.43 |
| Tabelle 21: | Blut- und Differentialblutbild zur Baseline..... | S.43 |
| Tabelle 22: | Ansprechraten auf die IFN/RBV-Kombinationstherapie nach 48 Be- handlungswochen..... | S.45 |
| Tabelle 23: | Verlauf der HCV-Viruslast im Behandlungszeitraum..... | S.48 |
| Tabelle 24: | Genotypenverteilung der Responder..... | S.50 |
| Tabelle 25: | Genotypenverteilung der Non-Responder und nicht beurteilbarer Patienten..... | S.50 |
| Tabelle 26: | Verlauf der HIV-Viruslast im Behandlungszeitraum..... | S.52 |
| Tabelle 27: | Verlauf der absoluten CD ₄ ⁺ -und CD ₈ ⁺ -Zellzahlen im Behandlungs- zeitraum..... | S.53 |
| Tabelle 28: | Verlauf der relativen CD ₄ ⁺ -und CD ₈ ⁺ -Zellzahlen im Behandlungs- zeitraum..... | S.54 |
| Tabelle 29: | Verlauf der T ₄ ⁺ /T ₈ ⁺ -Ratio im Behandlungszeitraum..... | S.55 |
| Tabelle 30: | Verlauf der Transaminasen (ALT/AST) im Behandlungszeitraum..... | S.56 |
| Tabelle 31: | Hämoglobinverlauf im Behandlungszeitraum..... | S.57 |
| Tabelle 32: | Verlauf der Neutrophilen Granulozyten im Behandlungszeitraum..... | S.58 |
| Tabelle 33: | Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche..... | S.60 |
| Tabelle 34: | Nebenwirkungsprofil der IFN/RBV- Kombinationstherapie über 48 Behandlungswochen..... | S.61 |
| 7.2.4 Diskussion | | |
| Tabelle 35: | Pilotstudien zur IFN-Monotherapie bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten..... | S.64 |
| Tabelle 36: | Studienübersicht zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten mit IFN/RBV..... | S.66 |

| | | |
|-------------|--|------|
| Tabelle 37: | Studienübersicht zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten mit IFN/RBV..... | S.67 |
| Tabelle 38: | Studienübersicht zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten mit IFN/RBV..... | S.68 |
| Tabelle 39: | Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen in den Pilotstudien zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei HIV/HCV-doppelinfizierten Patienten mit IFN/RBV..... | S.75 |
| Tabelle 40: | HCV-Genotypverteilung bei SVR innerhalb der Pilotstudien..... | S.76 |

8. Veröffentlichungen und Vorträge

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind veröffentlicht in AIDS:

“Pilot study of interferon alpha high-dose induction therapy in combination with Ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-co-infected patients”

AIDS, 2002 Oct 18;16(15):2083-5

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden auf folgenden Kongressen präsentiert:

Vortrag:

- 8. Deutscher AIDS-Kongress „HIV und seine Grenzen“

Berlin, Juli 2001

Posterpräsentation:

- 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment

Buenos Aires (Argentinien), August 2001

- Digestive Disease Week (DDW)

San Francisco (USA), Mai 2002

8. Danksagung

Dem Autor wäre es ohne die Mitarbeit von vielen Personen und Institutionen nicht möglich gewesen die vorliegende Arbeit zu erstellen. Daher geht mein ganz besonderer Dank an all diejenigen, die mir dies ermöglicht haben....

....meinem „Doktorvater“ Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, der mir von Beginn an jeder Zeit motivierend, geduldig aber auch kritisch zur Seite stand und trotz seiner unendlichen Verpflichtungen die Zeit fand mir mit seiner kritischen Durchsicht und konstruktiven Diskussion sehr bei der Durchführung und Auswertung meiner Untersuchung zu helfen.

....all den teilnehmenden Zentren danke ich herzlichst für die Unterstützung bei der Auswahl und Betreuung der Patienten, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. In kooperativer Zusammenarbeit konnten so die erforderlichen Daten zusammentragen werden. Namentlich seien hierbei erwähnt: S. Mauss, G. Schmutz (Priv. Praxis, Düsseldorf); A. Stoehr (St. Georg Krankenhaus, Hamburg); H. Jäger, G.R. Pasucci, E. Wolf (KIS, München); J. Gölz, G. Klausen (Praxiszentrum, Berlin); G. Notheis (Universitätsklinik München); H. Jessen, L. Stein (Priv. Praxis, Berlin); P. Grabowski, W. Schmidt (Priv. Praxis, Berlin); S. Dupke (Priv. Praxis, Berlin).

....allen Mitarbeitern der Immunologischen Ambulanz für die sehr gute Zusammenarbeit und die Betreuung der Patienten.

....Herrn M. Lichterfeld, Herrn H.D. Nischalke, den Direktoren und allen Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn, sowie den Mitarbeitern der Mikrobiologischen und Immunologischen Laboratorien der einzelnen Zentren, die mich bei der Zusammenstellung der Daten unterstützt haben. Hier möchte ich insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Tilman Sauerbruch und Herrn Prof. Dr. med. Bertfried Matz erwähnen.

....Sonja Piltz und Lars Thomas für das Korrekturlesen und die moralische Unterstützung.

....Goenkaji und Flo Lehmann für Ihre tiefe geistige Unterstützung.

....Alice für Ihre unendliche Geduld mit mir.

....meiner Familie, deren Unterstützung mir es erst ermöglicht hat, diese Arbeit zu erstellen.

10. Lebenslauf

Familienname: Mannah
 Vorname: Mudar
 Geburtsort: Budapest (HU)
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Familienstand: ledig

Schulbildung

1981-1984 Grundschole in Fulda (D)
 1984 – Juli.1994 Ernst-Kalkuhl-Gymnasium in Bonn (D) mit Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

Bildungsreisen

Sept. 1994 – Sept. 1995 Ungarn, Mittlerer Osten und Indien

Zivildienst

Dez. 1995 – Dez. 1996 Caritasverband in Bonn (D)
 Zivildienstleistender in der Mobilen Krankenpflege
 Juli 1995 – Nov. 1995 Rheinische Landeslinik in Bonn (D)
 Zivildienstleistender auf der Psychiatrischen Abteilung

Hochschulstudium

seit Okt. 1996 Studium der Humanmedizin an der Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (D)
 März 1999 Ärztlichen Vorprüfung
 April 2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 Aug. 2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 Nov. 2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

Okt. 2002 – Feb. 2003 1. Tertial des Praktischen Jahres
 Chirurgie im GZO Spital Wetzikon (CH)
 Chefarzt Dr. med. Ruedi Stieger
 Feb. 2003 – Mai 2003 2. Tertial des Praktischen Jahres
 Innere Medizin im GZO Spital Wetzikon (CH)
 Chefarzt Dr. med. Heiner Vontobel
 Juni 2003 – Aug. 2003 3. Tertial des Praktischen Jahres
 Orthopädie im Kantonsspital St. Gallen (CH)
 Chefarzt Prof. Dr. med. Andre Gächter
 Plastische- und Handchirurgie im Kantonsspital St.Gallen (CH)
 Chefarzt Prof. Dr. med. Jörg Grünert

Ärztliche Tätigkeit

Feb. 2004 – Okt. 2004 Arzt im Praktikum
 seit Okt. 2004 Assistenzarzt im Behandlungszentrum für Rückenmarkverletzte
 Unfallkrankenhaus Berlin (D)
 Chefarzt Dr. med. Andreas Niedeggen