

Aus dem Lehrstuhl
für Innere Medizin 1
Prof. Dr. Martina Müller-Schilling
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Korrelation zwischen Immunmarkern und nicht-invasiver Fibrosemessung in
Patienten mit chronischer Hepatitis C unter der Therapie mit „direct-acting
antiviral agents“

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Jonathan Grimm

2024

Aus dem Lehrstuhl
für Innere Medizin 1
Prof. Dr. Martina Müller-Schilling
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Korrelation zwischen Immunmarkern und nicht-invasiver Fibrosemessung in
Patienten mit chronischer Hepatitis C unter der Therapie mit „direct-acting
antiviral agents“

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Jonathan Grimm

2024

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Kilian Weigand

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jens Werner

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
a. HCV.....	4
b. HCV-Therapie.....	4
c. ARFI.....	5
d. Zytokine.....	6
e. Stand der Forschung.....	6
f. Beschreibung und Ziel der Studie.....	7
2. Material und Methoden.....	8
3. Ergebnisse.....	17
a. ARFI.....	17
b. GOT und GPT.....	20
c. Proinflammatorische Zytokine.....	23
d. Antiinflammatorische Zytokine.....	27
e. Sonstige Zytokine (IFN α 2 und IP10).....	30
f. Fibrose-Scores.....	33
g. Systemische Inflammationsmarker.....	36
h. Parameter der Leberfunktion.....	40
i. Sonstige Parameter (LDL und Thrombozyten).....	44
4. Zusammenfassung und Diskussion.....	47
5. Anhang.....	54
6. Abkürzungsverzeichnis.....	57
7. Literaturverzeichnis.....	59
8. Danksagung	
9. Lebenslauf	

1. Einleitung

1.a. HCV

Mit mindestens 180 Millionen Infektionen betrifft die Hepatitis C etwa zwei Prozent der Weltbevölkerung, vor allem Asien und Afrika sind betroffen. (1,2) In Deutschland sind circa 0,3 Prozent der Bevölkerung mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert, 75 bis 85 Prozent davon wiederum chronifizieren, sodass Deutschland im weltweiten Vergleich mit einer Prävalenz von ca. 0,24 Prozent vergleichsweise wenig Fälle aufweist. (2,3) Dennoch stellt die chronische Hepatitis C ein großes gesundheitliches Problem dar, da sich als deren Folge hepatische Komplikationen wie die Leberzirrhose oder das hepatozelluläre Karzinom (HCC) entwickeln können. (3) So ist die chronische Hepatitis C zusammen mit Alkoholmissbrauch und der NAFLD in westlichen Ländern die häufigste Ursache für eine Leberzirrhose und diese wiederum die mit Abstand häufigste Ursache für die Entwicklung eines HCC. (4,5) Da der parenterale Weg die mit Abstand häufigste Form der Übertragung darstellt (wobei aufgrund der langen Inkubationszeit die Nachverfolgung oft schwierig ist), zählen in Deutschland vor allem i.v.-Drogenabhängige zur Risikogruppe. (6) Manche Studien belegen gar ein Vorhandensein des Hepatitis-C-Virus bei 80% der drogen-injizierenden Bevölkerung in manchen Ländern. (7) Die sexuelle Weitergabe scheint bei dieser Krankheit im Gegensatz zur Hepatitis B nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. (8) Beim Hepatitis-C-Virus, einem Einzelstrang RNA-Virus, unterscheidet man bislang mindestens sechs Genotypen, wobei Genotyp eins mit einem Anteil von über 60 Prozent der häufigste in Deutschland ist. Die Verteilung der Genotypen variiert weltweit und ist ausschlaggebend für die Therapie. (2,3) Der diagnostische Nachweis erfolgt über die Suche nach HCV-Antikörpern, wobei diese teils erst Wochen oder Monate nach der Infektion auftreten, sodass der direkte Nachweis der HCV-RNA den aktuellen Stand der Infektion deutlich besser wiedergibt. (9) Eine chronische Hepatitis C besteht, wenn sechs Monate nach Erstdiagnose keine spontane Ausheilung zu beobachten ist. Leberwerte, Lebersynthesparameter oder die Lebersteifigkeit sind durch die HCV-Infektion verändert und können so als diagnostische Hinweise dienen; all diese Parameter spielen auch in vorliegender Arbeit eine Rolle.

1.b. HCV-Therapie

Früher wurde zur Therapie einer chronischen HCV-Infektion eine Kombination aus pegyliertem Interferon-alpha und Ribavirin verwendet. Die Ergebnisse waren nicht optimal, vor allem Kurz- und Langzeitnebenwirkungen stellten ein Problem dar. Die Therapie hat sich

in den letzten Jahren durch die Zulassung der „direct-acting antiviral agents“ (DAAs) stark verändert. Die DAAs sind nun die Therapie der Wahl. Die ersten Vertreter, Boceprevir und Telaprevir, waren auch noch deutlich nebenwirkungsreicher als die inzwischen verwendeten Wirkstoffe, beispielsweise Sofosbuvir. Als Kombinationstherapien erreichen die DAAs in über 95 Prozent der Fälle eine Heilung. Bei den aktuell verwendeten Kombinationstherapien ist selbst bei fortgeschrittener Fibrose oder kompensierter Leberzirrhose noch zu etwa 90 Prozent eine Heilung möglich. Von Heilung spricht man, wenn der sogenannte „sustained virological response“ (SVR) erreicht ist, also 12 Wochen (SVR12) nach Abschluss der meist 8 bis 12 Wochen dauernden Therapie keine Viruslast mehr nachweisbar ist. Da auch die Nebenwirkungen insgesamt eher moderat ausfallen, sind wohl die bisherigen Therapiekosten der größte Nachteil der sehr effektiven DAA-Therapie. (10)

1.c. ARFI

Ein wichtiger Teil dieser Arbeit ist die Leberelastographie, auf deren Resultate die Therapie der Hepatitis C mit den DAAs einen beträchtlichen Einfluss zu haben scheint. (11) Die Leberelastographie ist (im Gegensatz zur Leberbiopsie) ein nicht-invasives Verfahren, das mittels Sonographie die Steifigkeit bzw. Elastizität der Leber bestimmen kann. Man unterscheidet die transiente Elastographie von der Scherwellen-Elastographie, zu der auch das in dieser Studie relevante ARFI-Verfahren („acoustic radiation force impulse“) gehört. (12,13) Hierbei werden akustische Kurzpulse ausgesandt, die zu minimalen Gewebeverschiebungen führen. Dadurch entsteht eine Scherwelle, die wiederum vom Ultraschallkopf detektiert werden kann. Je steifer das Gewebe, desto schneller ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle und umgekehrt. Mittels der genannten Verfahren lässt sich also die Steifigkeit des Gewebes bestimmen, die laut bisher weit vertretener Meinung von der Fibrosierung des Gewebes abhängt. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass auch andere Faktoren (z.B. die Entzündung) die Lebersteifigkeit entscheidend beeinflussen. Stand jetzt wird jedoch durch die Ergebnisse vor allem auf die Fibrose rückgeschlossen. Dadurch kann man Frühstadien der Leberfibrose oder –zirrhose rechtzeitig nicht-invasiv erkennen. Ein großer Vorteil gegenüber einer Biopsie ist neben dem fehlenden Risiko für den Patienten, dass mittels der Biopsie durchschnittlich nur 1/50000 des Lebergewebes eingesehen wird, während ARFI-Messungen schnell in mehreren Bereichen der Leber gemacht werden können. Gegenüber der transienten Elastographie hat ARFI den Vorteil, dass es bei weitem nicht so stark von Aszites und Fettleibigkeit beeinflusst wird und so weniger fehlerhafte Messungen durchgeführt werden. ARFI-Messungen haben in einer italienischen Studie von Bruno et al. auch besser abgeschnitten als der APRI- oder Child-Pugh-Score, was die Einschätzung der

Leberfibrosierung angeht. (14) Daher empfiehlt es sich bei Erkrankungen wie der Hepatitis C oder anderen chronischen Lebererkrankungen, die in eine Leberzirrhose münden können, ARFI-Kontrollen rechtzeitig und regelmäßig durchzuführen. Wie die Ergebnisse letztlich interpretiert werden sollten, wird auch in dieser Arbeit untersucht. So wird analysiert, ob außer der Fibrose auch die Entzündung Einfluss auf die ARFI-Messung hat, wobei als verwendete Entzündungsmarker vor allem Zytokine verwendet wurden.

1.d. Zytokine

Die zweite „Säule“ dieser Arbeit sind die Zytokine, da auch sie sowohl für die Hepatitis C eine Rolle spielen als auch durch DAA-Therapie beeinflusst werden. (15) Zytokine sind Polypeptide, die zu den Gewebshormonen zählen, da sie parakrin oder autokrin sezerniert werden und nicht direkt, allenfalls nur schrittweise, ins Blut gelangen, sondern im Gewebe ihre Botenstoff-Funktionen erfüllen. Vor allem für das Immunsystem sind sie von entscheidender Bedeutung, da sie für Kommunikation zwischen den Leukozyten sorgen und so Proliferation, Differenzierung oder auch Zellfunktion und –aktivität steuern. (16) Viele Zellen wie Substanzen und zahlreiche Prozesse fließen in das gesamte System mit ein und Großteile sind noch nicht endgültig erforscht. Sicher zu sein scheint jedoch, dass hohe Zytokinwerte Zeichen einer Entzündung sein können und auch an deren Aufrechterhaltung beteiligt sind. So stimulieren die vom Hepatitis-C-Virus produzierten Proteine die Expression von Interferonen und zahlreichen anderen Zytokinen, die wiederum ihrerseits über 300 Gene beeinflussen, sodass das Virus letztlich bekämpft werden kann, beispielsweise über die Hemmung seiner Replikation. (17) Zu den Vertretern der Zytokine zählen beispielsweise die Interleukine, Interferone und Tumornekrosefaktoren, zusätzlich noch zahlreiche Chemokine, wie IP-10/CXCL-10 („interferon-gamma-induced protein 10“/ „c-x-c motif chemokine 10“). (18–21) Die IP-10-Werte verändern sich stark im Heilungsverlauf der Hepatitis C, wie später in dieser Arbeit gezeigt wird. IP-10 wird vor allem von Monozyten und Makrophagen produziert, wenn diese durch Interferon-gamma von T-Lymphozyten stimuliert werden. Somit erlaubt IP-10 eine Aussage über die Aktivität des erworbenen Immunsystems. (22) Einige Zytokine haben pro- oder antiinflammatorische Effekte und können daher als Entzündungsmarker verwendet werden. (23)

1.e. Stand der Forschung

Seit Einführung der DAA-Therapie wurden einige Untersuchungen durchgeführt, inwiefern sich klinische Parameter unter DAA-Therapie verändern. So wurden beispielsweise signifikant positive Veränderungen bei GOT, GPT, INR, Thrombozyten und Albumin nachgewiesen,

jedoch auch eine signifikante Erhöhung des LDL-Spiegels. All diese Veränderungen lagen zwar signifikant auf 5%-Signifikanzniveau, trotzdem sind Unterschiede erkennbar. So ist die Veränderung bei GOT, GPT und LDL deutlich höher ausgefallen (teilweise über 50% verändert) als bei Albumin, INR und den Thrombozyten. (24–28) Auch der Zusammenhang zwischen Zytokinwerten und DAA-Therapie wurde in den letzten Jahren schon in einigen Studien untersucht. (15,29,30) Darüber hinaus konnten auch die Veränderungen von ARFI-Werten (oder Werten anderer elastographischer Verfahren) bzw. Fibrosescores wie APRI oder FIB4 unter DAA-Therapie bereits in einigen Publikationen nachgewiesen werden, mit übereinstimmend signifikanter Reduzierung der Fibrose. (11,31–33) Arbeiten, die sich sowohl auf Zytokine als auch auf die Elastographie unter DAA-Therapie konzentrieren, gibt es bislang nur sehr wenige. (33)

1.f. Beschreibung und Ziel der Studie

Es ist das Ziel dieser Studie, die Veränderung sowohl von ARFI-Werten als auch von Zytokinwerten und anderen klinischen Parametern bei Patienten mit chronischer Hepatitis C unter DAA-Therapie zu untersuchen, zu beobachten inwieweit die Veränderungen korrelieren, auf Basis einer Kategorisierung nach verschiedenen Patienteneigenschaften (wie Zirrhose oder Rezidiv). Schlussendlich soll durch den Vergleich der verschiedenen Korrelationen die Hypothese überprüft werden, dass das ARFI-Verfahren nicht nur die Fibrose des Lebergewebes widerspiegelt, sondern auch (oder sogar hauptsächlich) dessen Entzündung.

2. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Studie. Von September 2014 bis September 2017 wurden insgesamt 216 Patienten eingeschlossen. Vor Einschluss in die Studie wurden die Patienten nach ihrer Zustimmung gefragt. Es erfolgte eine entsprechende Aufklärung und Aushändigung einer Patienteninformation. Alle Patienten waren volljährig und wurden in der Leberambulanz der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin 1 am Universitätsklinikum Regensburg mit DAAs bei chronischer Hepatitis C behandelt. Abgesehen von den allgemeinen Ausschlusskriterien für die Therapie gab es keine weiteren Ausschlusskriterien für diese Studie. Die ethischen Standards entsprechen der Deklaration von Helsinki und die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Regensburg geprüft und zugelassen (Antragsnummer 14-101-0049).

Folgende Parameter wurden gesammelt:

- Datum des Therapiestarts (DD.MM.YYYY), Alter bei Therapiestart (Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Größe (cm), Gewicht (kg), BMI (kg/m^2)
- Hepatitis-C-Genotyp (Typ und Subtyp), Viruslast (IU/ml)
- Therapie (Wirkstoffname(n))
- Zytokinwerte: IFN- α 2, IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-15, IP-10, TNF- α (alle pg/ml)
- Entzündungswerte: CRP (mg/l), PCT (ng/ml), Ferritin (ng/ml), Leukozyten (/nl), IgG (mg/dl)
- Cholesterinwerte: HDL (mg/dl), LDL (mg/dl)
- Transaminasen: GOT (U/l), GPT (U/l)
- Leberfunktionsparameter: Albumin (g/l), INR (o.E.), Bilirubin (mg/dl)
- Nierenwerte: Kreatinin (mg/dl), GFR nach CDK-Epi-Formel (ml/min/m^2)
- Thrombozyten (/nl)
- MELD-Score (o.E.)
- ARFI-Werte (m/s)
- Leberfibrose-Scores: NAFLD-Score, FIB4-Score, APRI-Score (alle o.E.)
- Leberfibrosegrade laut ARFI-Werten und Werten der Leberfibrose-Scores
- Leberzirrhose (ja/nein)
- Steatosis hepatis (ja/nein)

- Diabetes mellitus (ja/nein)
- Längsdurchmesser der Milz (cm)
- HCC vor Therapiebeginn (ja/nein)
- HCC nach Therapiebeginn entwickelt (ja/nein)
- Rezidiv (ja/nein)

Von 63 Patienten wurden Größe und Gewicht auch nachträglich im März 2020 per Telefonat erfragt. Multiple Laborparameter wurden durch die Routine-Blutabnahme (für die Bestimmung von Hepatitis-C-Genotyp, Viruslast, Zytokinwerten, Entzündungswerten, Cholesterinwerten, Transaminasen, Leberfunktionsparametern, Nierenwerten und Thrombozyten) in oben genannter Klinik abgenommen. Die Bestimmung der Entzündungswerte, Cholesterinwerte, Transaminasen, Leberfunktionsparameter, Nierenwerte und Thrombozyten fand am Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Regensburg (Leitung: Prof. Dr. Ralph Burkhardt) statt. Die Bestimmung von Hepatitis-C-Genotyp sowie Viruslast wurden mittels PCR (mit unterem Detektionslevel von 12 IU/ml) vom Institut für Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums Regensburg (Leitung: Prof. Dr. Dr. André Gessner) durchgeführt. Des Weiteren wurde bei den Patienten vor Therapiebeginn und zur SVR12 eine Abdomen-Sonographie (für die Bestimmung der ARFI-Werte, des Längsdurchmessers der Milz sowie der Suche nach Leberzirrhose und Steatosis hepatis) durchgeführt. Bei der ARFI-Messung wurde der aus 6 bis 10 Messungen gebildete Median für die Studie verwendet. Die Sonographiegeräte waren das Acuson S 2000 von Siemens Ultrasound Systems, das GE S8 und das GE E9.

Zu den Routineblutentnahmen zu den Zeitpunkten Therapiebeginn, nach 4 Wochen Therapie, bei Therapieende und zur SVR12 wurde zusätzlich im Rahmen dieser Studie jeweils ein Serumröhrchen Blut für Zytokinanalysen entnommen. Für die Auswertung der Zytokinwerte wurden die Proben direkt nach der Blutentnahme bei 4°C gelagert und innerhalb von 4 Stunden ins Labor gebracht, abzentrifugiert, aliquotiert und bei -80°C bis zur Bestimmung der Werte tiefgefroren. In einem Vorversuch war gezeigt worden, dass nach Einfrieren und Auftauen der Proben die gemessenen Zytokinwerte weiterhin stabil und reproduzierbar sind. Die Bestimmung der Zytokinwerte fand im Zeitraum 2015 bis 2020 statt. Dabei wurden die Proben mit dem Milliplex Map Kit vorbereitet, fluoreszenzmarkiert und die Werte anschließend mit einem dafür bestimmten Gerät der Luminex Corporation bestimmt.

Die gewonnenen Informationen wurden in ein Microsoft-Excel2013-Dokument übertragen, die Daten wurden dabei aus Datenschutzgründen pseudonymisiert. Jedem Patienten wurde die

Patienten-ID aus dem SAP-System sowie eine Patientenummer zugewiesen. Bei Werten der Viruslast <12 IU/ml wurde der Wert 1 eingetragen, bei CRP <2,9 mg/l der Wert 2,9, bei PCT <0,01 ng/ml der Wert 0,01, bei Kreatinin <14 mg/dl der Wert 14, bei GPT/GOT <6 U/l der Wert 6. Bei Z.n. Splenektomie wurde der Milzlängsdurchmesser mit 0,0 cm angegeben. Die Information „HCC nach Therapiebeginn entwickelt“ wurde durch den aktuellsten Arztbrief im klinik-eigenen SAP-System gewonnen (Stand: 18.03.2020). Folgendes wurde bestimmt:

- Alter bei Therapiestart: anhand von Geburtsdatum (später aus Dokument entfernt) und Datum des Therapiebeginns
- BMI: anhand der Formel $\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$; das Ergebnis wurde auf eine Nachkommastelle gerundet; anhand der Einteilung

Untergewicht:	<18,5
Normalgewicht:	18,5 bis 24,9
Übergewicht:	25 bis 29,9
Adipositas:	ab 30

 (34)
- Rezidiv (ja/nein): ja, wenn die Viruslast 3 Monate nach Therapieende nicht 0 oder <12 IU/ml war; sonst nein
- MELD-Score: anhand der Formel $10 \times [0,957 \times \log_e \text{Kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) + 0,378 \times \log_e \text{Bilirubin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) + 1,120 \times \log_e \text{INR} + 0,643]$; Laborwerte mit Werten <1,00 wurden als 1,00 gewertet; Kreatininwerte >4,00 wurden als 4,00 gewertet; das Ergebnis wurde auf ganze Zahlen gerundet und bei Werten >40 als 40 angegeben
 (35,36)
- NAFLD-Score: anhand der Formel $-1,675 + 0,037 \times \text{Alter (Jahre)} + 0,094 \times \text{BMI} \left(\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}\right) + 1,13 \times \text{Diabetes mellitus (ja = 1, nein = 0)} + 0,99 \times \frac{\text{GOT} \left(\frac{\text{U}}{\text{l}}\right)}{\text{GPT} \left(\frac{\text{U}}{\text{l}}\right)} - 0,013 \times \text{Thrombozyten} \left(\frac{10^9}{\text{l}}\right) - 0,66 \times \text{Albumin} \left(\frac{\text{g}}{\text{dl}}\right)$; das Ergebnis wurde auf zwei Nachkommastellen gerundet
 (37)
- FIB4-Score: anhand der Formel $\frac{\text{Alter (Jahre)} \times \text{GOT} \left(\frac{\text{U}}{\text{l}}\right)}{\text{Thrombozyten} \left(\frac{10^9}{\text{l}}\right) \times \sqrt{\text{GPT} \left(\frac{\text{U}}{\text{l}}\right)}}$; das Ergebnis wurde auf zwei Nachkommastellen gerundet
 (38)

- APRI-Score: anhand der Formel $\frac{GOT \left(\frac{U}{l}\right)}{\frac{GOT-Obergrenze = 50 \left(\frac{U}{l}\right)}{Thrombozyten \left(\frac{10^9}{l}\right)}} \times 100$; das Ergebnis wurde auf

zwei Nachkommastellen gerundet

(38)

- Fibrosegrad nach ARFI-Werten: anhand der Einteilung

F0: <1,4 m/s

F1: 1,4 bis 1,79 m/s

F2: 1,8 bis 1,99 m/s

F3: 2,0 bis 2,59 m/s

F4: ab 2,6 m/s

(39)

- Fibrosegrad nach NAFLD-Score: anhand der Einteilung

keine Fibrose: < -1,455

keine zuverlässige Aussage: -1,455 bis 0,675

Fibrose: ab 0,675

(37)

- Fibrosegrad nach FIB4-Score: anhand der Einteilung

keine Fibrose: bis 1,30 bei Patientenalter bis 65;

bis 2,00 bei Patientenalter >65

keine zuverlässige Aussage: >1,30 bei Patientenalter bis 65;

>2,00 bei Patientenalter >65;

bis 3,25

Fibrose: >3,25

(40,41)

- Fibrosegrad nach APRI-Score: anhand der Einteilung

Fibrose unwahrscheinlich: <0,5

Zirrhose unwahrscheinlich: 0,5-0,99

keine zuverlässige Aussage: 1,0 bis 1,49

signifikante Fibrose: 1,5 bis 1,99

Zirrhose: ab 2,0

(42)

Insgesamt gab es 216 Patienten, die an der Studie teilnahmen. Da einer der Rezidiv-Patienten jedoch zwei vollständige und dokumentierte Therapien durchlaufen hat, wird im Folgenden von 217 Patienten ausgegangen. Pro Patient gab es jeweils mehrere Untersuchungen für verschiedenste Parameter, so haben wir von maximal 217 möglichen Patienten zu folgenden Zeitpunkten:

- bei Therapiebeginn (also Therapiewoche 0): 217 Patienten
- bei Therapiewoche 2: 1 Patient
- bei Therapiewoche 4: 214 Patienten
- bei Therapiewoche 8: 23 Patienten
- bei Therapiewoche 12: 197 Patienten
- bei Therapiewoche 18: 5 Patienten
- bei Therapiewoche 24: 27 Patienten
- 3 Monate nach Therapieende („SVR12“): 216 Patienten
- 6 Monate nach Therapieende: 2 Patienten

Dies ergibt insgesamt 902 Messzeitpunkte bezogen auf alle Patienten. Für die Studie spielen vorrangig die Werte bei Therapiebeginn, bei Therapieende (nach 8, 12 oder 24 Wochen Therapie) und 3 Monate nach Therapieende (SVR12) eine Rolle. Zwischenwerte (wie Therapiewoche 4) wurden auch bestimmt, um die Möglichkeit zu haben, die Kinetik bestimmter Veränderungen besser analysieren zu können.

Alter, Größe, Gewicht, BMI, Diabetes, Leberzirrhose/Steatosis hepatis laut Sonographie, Milzlängsdurchmesser und HCC vor Therapiebeginn wurden nur bei Therapiebeginn erfasst, die ARFI-Werte nur zu Anfang sowie 3 Monate nach Abschluss der Therapie, Rezidiventwicklung nur 3 Monate nach Therapieende und die HCC-Entwicklung nach Therapiebeginn nur durch den aktuellsten Arztbrief am 18.03.2020, alle anderen Werte wurden (sofern vorhanden) zu jeder Untersuchung erfasst. Die Sonographie-Untersuchungen haben teilweise bis zu einem Monat vor Therapiebeginn und bis zu drei Monate nach SVR12 stattgefunden, werden dann jedoch trotzdem als „bei Therapiebeginn“ oder „bei SVR12“ gewertet. Das Alter wurde für den NAFLD- sowie den FIB4-Score für alle Messzeitpunkte gleich verwendet, ebenso der BMI und Diabetes für den NAFLD-Score.

Eine Übersicht über die Anzahl vorhandener Werte insgesamt:

Tab. 2.1 : Übersicht über vorhandene Werte

Parameter	vorhandene Werte	von möglichen Werten
Alter	217	217
Geschlecht	217	217
Größe, Gewicht, BMI	185	217
Genotyp	217	217
Therapie	902	902
Viruslast	873	902
Zytokine	jeweils 829	jeweils 902
CRP	873	902
PCT	869	902
Ferritin	863	902
Leukozyten	876	902
IgG	870	902
HDL	828	902
LDL	826	902
GOT	871	902
GPT	877	902
Bilirubin	873	902
Albumin	865	902
Kreatinin	870	902
GFR	870	902
INR	874	902
Thrombozyten	869	902
MELD	861	902
ARFI	372	435
Zirrhose	217	217
Steatose	217	217
NAFLD-Score	745	902
FIB4-Score	868	902
APRI-Score	869	902
Diabetes	217	217
Milzlängsdurchmesser	215	217
HCC vor Therapiebeginn	217	217
HCC erst im Verlauf entwickelt	217	217
Rezidiv	194	217

Folgende Verteilungen der Patientencharakteristika sind bei den Studienteilnehmern gegeben (die Angaben betreffen den Patienten generell oder beziehen sich auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns):

Tab. 2.2 : Patientencharakteristika

Parameter	n	%
Geschlecht		
männlich	125	57,6%
weiblich	92	42,4%
BMI		
Untergewicht	5	2,3%
Normalgewicht	68	31,3%
Übergewicht	79	36,4%
Adipositas	33	15,2%
keine Angabe	32	14,7%
Genotyp		
1a	68	31,3%
1b	96	44,2%
1, Subtyp?	2	0,9%
2a/c	5	2,3%
2b	4	1,8%
2, Subtyp?	1	0,5%
3a	38	17,5%
3, Subtyp?	1	0,5%
4	1	0,5%
5a	1	0,5%
Therapiedauer		
8 Wochen	20	9,2%
12 Wochen	170	78,3%
24 Wochen	27	12,4%
Therapie		
DCV/SOF	78	35,9%
LDV/SOF	74	34,1%
SOF/VEL	6	2,8%
SOF/RBV	10	4,6%
DCV/SOF/RBV	4	1,8%
LDV/SOF/RBV	9	4,1%
DSV/OBV/PTV/RTV	31	14,3%
DSV/OBV/PTV/RTV/RBV	5	2,3%
MELD-Score	214	Median: 7
ARFI-Fibrosegrad		
F0	65	30,0%
F1	49	22,6%
F2	11	5,1%
F3	25	11,5%
F4	46	21,2%
keine Angabe	21	9,7%

Parameter	n	%
Leberzirrhose		
ja	46	21,2%
nein	171	78,8%
Steatose		
ja	89	41,0%
nein	128	59,0%
NAFLD-Fibrosegrad		
Fibrose	39	18,0%
keine Fibrose	94	43,3%
keine zuverlässige Aussage	52	24,0%
keine Angabe	32	14,7%
FIB4-Fibrosegrad		
Fibrose	54	24,9%
keine Fibrose	96	44,2%
keine zuverlässige Aussage	66	30,4%
keine Angabe	1	0,5%
APRI-Fibrosegrad		
Zirrhose	29	13,4%
signifikante Fibrose	16	7,4%
keine zuverlässige Aussage	20	9,2%
Zirrhose unwahrscheinlich	44	20,3%
Fibrose unwahrscheinlich	107	49,3%
keine Angabe	1	0,5%
Diabetes		
ja	23	10,6%
nein	194	89,4%
Milzlängsdurchmesser		
> 14 cm	30	13,8%
> 11 cm, <=14 cm	80	36,9%
<= 11 cm	105	48,4%
keine Angabe	2	0,9%
HCC vor Therapiebeginn		
ja	3	1,4%
nein	214	98,6%
HCC erst im Verlauf entwickelt		
ja	6	2,8%
nein	211	97,2%
Rezidiv		
ja	6	2,8%
nein	186	85,7%
keine Angabe	25	11,5%
Alter		Median: 53

Die Analyse und Auswertung der Daten erfolgte im März bis September 2020 mithilfe von Microsoft-Excel2013. Um die Veränderung klinischer Parameter zwischen Therapiebeginn und Therapieende bzw. 3 Monate nach Therapieende zu untersuchen, wurde der T-Test für abhängige Stichproben angewandt, da es sich hierbei um einen Test handelt, der nach Unterschieden in der zentralen Tendenz zweier verbundener Stichproben sucht, deren Variablen intervallskaliert sind:

- jeweils unterteilt nach den Patientengruppen: alle, Rezidiv, Leberzirrhose, keine Leberzirrhose, ARFI-Grad F0, ARFI-Grade F1-3, ARFI-Grad F4
- für den Parameter ARFI zwischen Therapiebeginn und 3 Monaten nach Therapieende
- für die Parameter GOT, GPT, IFN- γ , IL-1 α , TNF- α , IL-4, IL-10, IFN- α 2, IP-10, APRI-Score, FIB4-Score, Ferritin, IgG, PCT, Albumin, Bilirubin, INR, LDL und Thrombozyten zwischen Therapiebeginn und Therapieende, zwischen Therapiebeginn und 3 Monaten nach Therapieende und zwischen Therapieende und 3 Monaten nach Therapieende

Um die Korrelation der ARFI-Veränderung (zwischen Therapiebeginn und 3 Monaten nach Therapieende) mit der Veränderung anderer Parameter (zwischen Therapiebeginn und 3 Monaten nach Therapieende) zu untersuchen, wurde die Pearson-Korrelation und zur Bestätigung die Regressionsanalyse angewandt, da es sich hierbei um Tests handelt, die nach Zusammenhängen zwischen zwei Stichproben suchen, deren Variablen intervallskaliert sind:

- jeweils unterteilt nach den Patientengruppen: alle, Rezidiv, Leberzirrhose, keine Leberzirrhose, ARFI-Grad F0, ARFI-Grade F1-3, ARFI-Grad F4
- für die Parameter GOT, GPT, IFN- γ , IL-1 α , TNF- α , IL-4, IL-10, IFN- α 2, IP-10, APRI-Score, FIB4-Score, Ferritin, IgG, PCT, Albumin, Bilirubin, INR, LDL und Thrombozyten

Rezidivpatienten wurden bei den statistischen Tests aus allen anderen Patientengruppen jeweils ausgeschlossen.

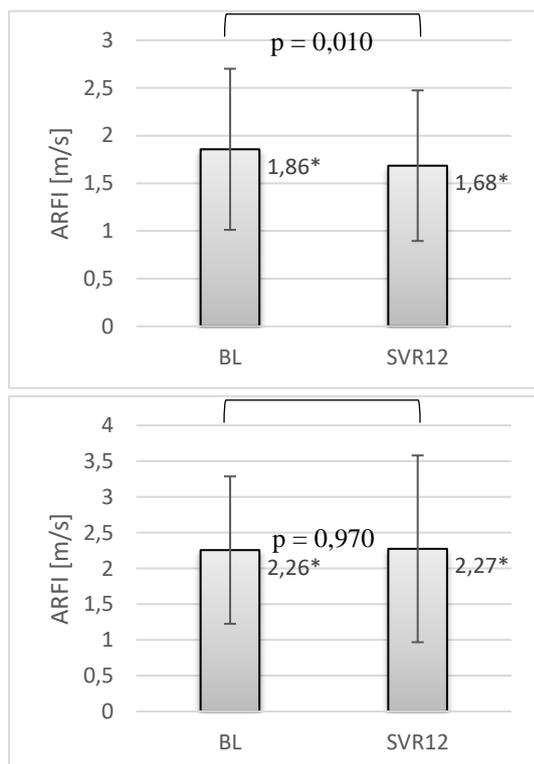
Die statistischen Tests wurden auch mit weiteren Parametern, die gesammelt worden waren, durchgeführt (z.B. CRP, Leukozyten, einige Zytokine), erbrachten jedoch keine signifikanten Ergebnisse und fließen daher nicht in Ergebnis- und Diskussionsteil mit ein.

3. Ergebnisse

ARFI	Ø [m/s]		T-Test	
	BL	SVR12	n	p
gesamt	1,86	1,68	154	0,010*
Rezidiv	2,26	2,27	5	0,970
Zirrhose	2,79	2,45	16	0,103
keine Zirrhose	1,75	1,60	138	0,032*
F0	1,14	1,44	56	0,002*
F1-3	1,80	1,57	67	0,000*
F4	3,27	2,37	31	4,2E-05*

Tab. 3.1: Ergebnisse ARFI-Messung
*bei Signifikanz

in einzelne Fibrosegrade eingeteilt werden kann (F0= 0,00-1,39 m/s, F1= 1,40-1,79 m/s, F2= 1,80-1,99 m/s, F3= 2,00-2,59 m/s, F4= ab 2,60 m/s). (39) Dies gibt Hinweise auf eine Leberfibrose oder -zirrhose und wurde bei den HCV-Patienten dieser Studie bei



Sowohl Patienten, bei denen in der Sonographie eine Leberzirrhose beschrieben wurde, als auch die Patienten ohne Leberzirrhose verzeichneten eine abfallenden Tendenz des ARFI-

Abbildung 3.1 (oben): Veränderung ARFI-Werte bei Gesamtheit der Patienten
Abbildung 3.2 (unten): Veränderung ARFI-Werte bei Rezidiv-Patienten
*Mittelwert

3.a. ARFI

ARFI (acoustic radiation force impulse) ist ein elastographisches Verfahren, mit dem die Steifigkeit eines Gewebes, z.B. des Lebergewebes, gemessen werden kann. Die Steifigkeit der Leber hängt laut bisheriger Literatur u.a. von deren Fibrosierung ab, sodass aufgrund der Ergebnisse der ARFI-Messung die Leber

in einzelne Fibrosegrade eingeteilt werden kann (F0= 0,00-1,39 m/s, F1= 1,40-1,79 m/s, F2= 1,80-1,99 m/s, F3= 2,00-2,59 m/s, F4= ab 2,60 m/s). (39) Dies gibt Hinweise auf eine Leberfibrose oder -zirrhose und wurde bei den HCV-Patienten dieser Studie bei Therapiebeginn (im Folgenden Baseline = „BL“) und 3 Monate nach Therapieende (im Folgenden sustained virological response 12 - „SVR12“) durchgeführt, um die Auswirkungen der DAA-Therapie auf die Ergebnisse zu untersuchen. Mittels des T-Tests für abhängige Stichproben wurde überprüft, ob zwischen beiden Messzeitpunkten signifikante Änderungen nachweisbar sind.

Wie Tab. 3.1 zeigt, ist der ARFI-Mittelwert bei der Gesamtheit der Patienten signifikant um 10% gesunken, während dieser bei solchen Patienten, die ein Rezidiv hatten, statistisch unverändert blieb. Eine ARFI-Messung zum Therapieende bei Rezidivpatienten wurde nicht durchgeführt.

Mittelwerts, der bei den Zirrhose-Patienten mit 12% etwas stärker ausfiel als bei den Patienten ohne Zirrhose mit 8%. Die Veränderung bei

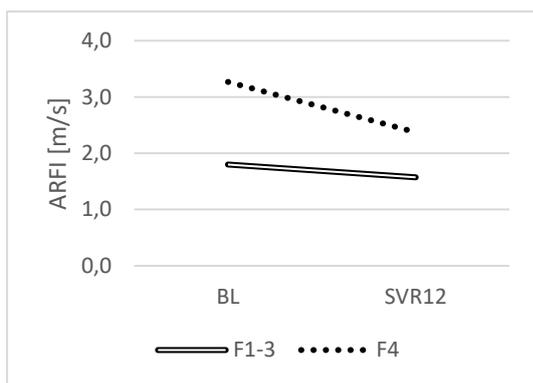


Abbildung 3.3: Veränderung der ARFI-Mittelwerte nach Fibrosegruppen

Zirrhose-Patienten war nicht signifikant, wohingegen bei Patienten ohne Zirrhose ein signifikanter Abfall zu konstatieren war. Sowohl BL- als auch SVR12-Wert lagen bei Zirrhose-Patienten deutlich höher als bei Nicht-Zirrhose-Patienten, ebenso bei den Patienten mit Rezidiv deutlich höher als bei denen, die kein Rezidiv hatten. Von den fünf Rezidivpatienten hatten lediglich zwei eine Leberzirrhose. Dass der Mittelwert bei Rezidivpatienten auch jeweils so hoch lag, kann daher nicht nur auf das Vorliegen einer Leberzirrhose zurückgeführt werden. Teilt man die Patienten in Gruppen nach ihrem ARFI-Wert bei BL ein, so ist erkennbar, dass bei F0-Patienten (Patienten ohne Fibrose laut ARFI) die Werte zu SVR12 hin signifikant stiegen (auf allerdings immer noch niedrige Werte; von dem Entstehen einer Fibrose unter Therapie kann nicht die Rede sein!), bei Patienten mit den Fibrosegraden 1 bis 3 (leichte bis mittelstarke Fibrosierung) dann jedoch um 13% fielen und bei Patienten mit starker F4-Fibrose sogar um 28% (siehe Abb. 3.3). Die Veränderungen bei der Patientengesamtheit sind in Abbildung 3.1 dargestellt, bei Rezidivpatienten in Abbildung 3.2.

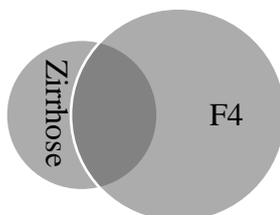


Abbildung 3.4: Überschneidung Patienten mit Zirrhose und F4-Fibrose laut ARFI-Messung
 n(Zirrhose): 16
 n(F4-Fibrose): 31
 Überschneidung bei 9 Patienten

Zusammenfassend war ein Abfall der ARFI-Werte zwischen BL und SVR12 erkennbar, Rezidiv-Patienten ausgenommen. Dass bei Patienten mit F0-Fibrose auch ein Anstieg zu verzeichnen war, ist mit Vorsicht zu bewerten, da die Sensitivität des ARFI-Verfahrens bei niedrigeren Werten deutlich schlechter ist als bei höheren. (39) Aus diesem Grund wurde auch die Gruppe der F0-Fibrosen in der Einteilung unserer Patientengruppen als eine separate Gruppe betrachtet, um keine Verfälschung der Ergebnisse zu riskieren. Patienten mit und Patienten ohne Zirrhose verzeichneten einen ähnlich starken Rückgang der ARFI-Werte. Erwähnenswert ist, dass je höher der BL-Wert lag, desto größer war der prozentuale Abfall zum SVR12-Wert. Zudem war auffällig, dass sich die Ergebnisse zwischen Zirrhose-Patienten und solchen mit F4-Fibrosegrad deutlich unterschieden, die Überschneidungen zwischen starker Fibrose laut ARFI und Zirrhose laut Ultraschall daher eher gering waren, wie auch Abb. 3.4 zeigt. So hatten von den 16 bei diesem Test untersuchten Fibrosepatienten lediglich 9 eine F4-Fibrose und von den 31 Patienten mit F4-Fibrose lediglich 9 eine Zirrhose.

Das Vorhandensein einer Leberzirrhose wurde dabei sonomorphologisch beurteilt anhand typischer Kennzeichen, z.B. einem welligen Leberrand, einem inhomogenem Lebergewebe, einem vergrößerten Lobus caudatus oder einer portalen Hypertension. (43) Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die ARFI-Messung nicht nur die Fibrosierung des Lebergewebes wiedergibt, sondern auch von anderen Faktoren beeinflusst wird, ansonsten wären mehr F4-Fibrosen unter den Zirrhosen zu erwarten. Es stellt sich auch die Frage, ob sich eine Fibrose überhaupt so schnell zurückbilden kann wie die Ergebnisse der ARFI-Messung zeigten. Der kürzeste Zeitraum für einen histologischen Nachweis des Fibrosrückgangs in der Literatur beträgt 48 Wochen. (44)

3.b. GOT und GPT

GOT	Ø [U/l]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	60	25	22	188	9,8E-24*	6,6E-31*	0,035*
Rezidiv	307	191	342	5	0,176	0,382	0,221
Zirrhose	86	33	30	36	4,9E-08*	1,4E-08*	0,097
keine Zirrhose	53	24	20	150	1,4E-17*	5,2E-25*	0,071
F0	43	20	18	58	4,5E-13*	1,1E-14*	0,046*
F1-3	59	27	21	73	8,0E-08*	3,3E-13*	0,109
F4	79	27	28	41	1,5E-09*	4,2E-09*	0,676

Tab. 3.2: Ergebnisse GOT im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

GPT	Ø [U/l]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	86	32	30	191	2,1E-30*	4,5E-32*	0,516
Rezidiv	84	31	161	5	0,119	0,483	0,207
Zirrhose	89	29	38	38	4,9E-09*	0,000*	0,399
keine Zirrhose	86	32	28	153	5,0E-23*	1,1E-31*	0,078
F0	72	29	26	60	3,8E-14*	1,3E-14*	0,036*
F1-3	96	36	28	73	3,9E-10*	2,1E-16*	0,171
F4	98	33	42	41	1,2E-10	4,1E-05	0,350

Tab. 3.3: Ergebnisse GPT im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

Die Transaminasen GOT und GPT (auch ASAT und ALAT) sind Enzyme in den Hepatozyten, die bei Schädigung der Leberzellen ins Blut freigesetzt werden und entsprechend höher konzentriert im Blut erscheinen als sonst. Erhöhte Transaminasenspiegel können daher Anhaltspunkte einer Leberschädigung sein, die auch bei der Hepatitis auftreten kann. (45) Die Transaminasenswerte der HCV-Patienten unserer Studie wurden bei BL, bei Therapieende (im Folgenden End of Treatment = „EOT“) und bei SVR12 bestimmt, um die Auswirkungen der DAA-Therapie auf die Messergebnisse zu untersuchen. Um signifikante Änderungen zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten nachzuweisen, wurde der T-Test für abhängige Stichproben verwendet. Es wurde außerdem untersucht, ob zwischen der Veränderung der ARFI-Werte und der der Transaminasen signifikante Zusammenhänge bestehen. Der hierfür verwendete statistische Test war die Pearson-Korrelation (zusätzlich wurden die Ergebnisse zur Bestätigung mit der Regressionsanalyse berechnet, die Ergebnisse waren tendenziell übereinstimmend).

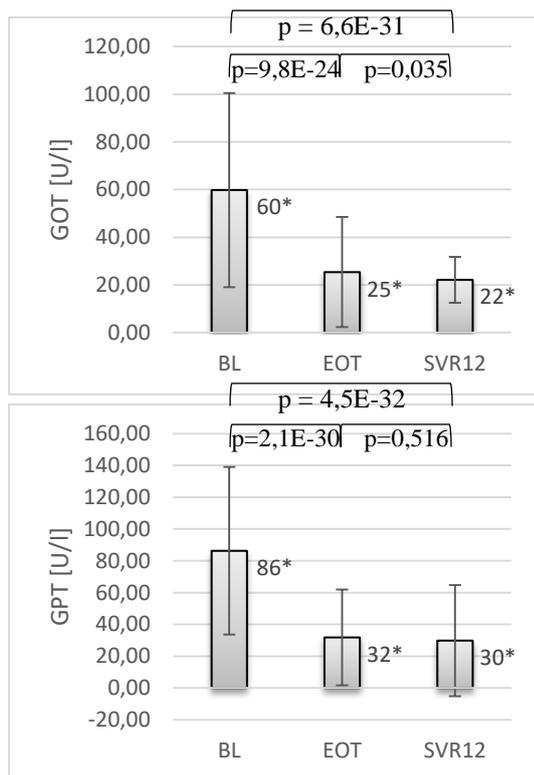


Abb. 3.5 (oben): Veränderung GOT-Werte bei Gesamtheit der Patienten

Abb. 3.6 (unten): Veränderung GPT-Werte bei Gesamtheit der Patienten

*Mittelwert

Rezidiv handelte. Auffällig war, dass auch die BL- und EOT-Mittelwerte der GOT bei Rezidiv-Patienten deutlich höher waren als die aller Patienten, nicht jedoch die Mittelwerte der GPT. Alkoholabusus wurde dabei nur bei einem der fünf Rezidivpatienten vermerkt. Des Weiteren war auffällig, dass sich die GOT-Werte zwischen EOT und SVR12 bei Rezidivpatienten lediglich knapp verdoppelten, während die der GPT sich mehr als verfünffachten. Beide Transaminasen verzeichneten ähnliche, zwischen BL und EOT sowie BL und SVR12 auch signifikante Veränderungen bei Zirrhose-Patienten wie bei den Patienten ohne eine Zirrhose. Zu jedem Messzeitpunkt waren dabei die Mittelwerte der Zirrhose-Patienten auf einem höheren Niveau. Unterteilte man die Patienten nach ARFI-Fibrosegraden und betrachtete die Entwicklung der Werte von GOT und GPT, war ein signifikanter Abfall zwischen BL und EOT in allen Fibrosegruppen nachweisbar, ein weiteres Absinken der Mittelwerte zum SVR12 dann jedoch nicht mehr bei Patienten mit F4-Fibrose. Ähnlich wie bei der Unterteilung nach Leberzirrhose war auch bei der Einteilung nach Fibrosegraden zu sehen, dass die Mittelwerte zu allen Messzeitpunkten im Allgemeinen höher ausfielen, je höher der ARFI-Fibrosegrad.

Korrelierte man die ARFI- mit der Transaminasenänderung (gemeint ist jeweils die Veränderung zwischen BL und SVR12), waren keine signifikanten Ergebnisse feststellbar (siehe Tabellen 3.4 und 3.5). Ferner war keine Tendenz erkennbar, inwieweit der ARFI-

Die Ergebnisse des T-Tests zeigten bei GOT und GPT ähnliche Tendenzen, wie in den Tabellen 3.3 und 3.4 ersichtlich ist. Über den Zeitraum der Therapie hinweg fielen bei der Betrachtung aller Patienten die Mittelwerte in beiden Fällen signifikant und auch nach Therapieende kam es noch zu einem leichten Abfall der Mittelwerte (zweiter Abfall nur bei GOT signifikant). Diese Veränderungen wurden in den Abbildungen 3.5 und 3.6 veranschaulicht. Bei Patienten, die ein Rezidiv hatten, war eine stark sinkende Tendenz zwischen BL und EOT, dann ein starker Anstieg zum SVR12 erkennbar, jedoch ohne Signifikanz. Da die Transaminasen Marker für die Leberschädigung sind, war dies (zusätzlich zur Viruslast und den Symptomen) ein Anhaltspunkt, dass es sich bei diesen Patienten tatsächlich um ein

Fibrosegrad oder das Vorliegen einer Leberzirrhose die Korrelation der Änderungen beeinflusste. Zwischen der GOT-Korrelation und der GPT-Korrelation mit der ARFI-Messung waren keine Ähnlichkeiten vorhanden. Schwache Korrelationen aufgrund eines Korrelationskoeffizienten $r > 0,1$ waren im Falle der GOT für alle Fibrosegruppen und im Falle der GPT nur für die Gruppe der F0- und der F4-Fibrose nachweisbar. Diese Korrelationen waren für die GPT bei Patienten mit F4-Fibrose positiv und in allen anderen Fällen negativ, was erneut gegen eine eindeutige Tendenz spricht. Dies bedeutet, je stärker bei Patienten mit F4-Fibrose die ARFI-Mittelwerte abfielen, desto stärker sanken auch die Mittelwerte der GPT (jedoch nur mit schwacher, nicht signifikanter Tendenz).

GOT	Korrelation		
	n	r	p
alle	151	-0,01	0,913
Rezidiv	5	0,02	0,975
Zirrhose	16	-0,02	0,936
keine Zirrhose	135	-0,04	0,674
F0	54	-0,19	0,160
F1-3	67	-0,13	0,283
F4	30	-0,23	0,221

GPT	Korrelation		
	n	r	p
alle	153	0,06	0,478
Rezidiv	5	-0,07	0,912
Zirrhose	16	-0,02	0,944
keine Zirrhose	137	0,08	0,345
F0	56	-0,14	0,312
F1-3	67	0,01	0,952
F4	30	0,13	0,490

Tab. 3.4 (oben): Ergebnisse GOT in der Korrelation

Tab. 3.5 (unten): Ergebnisse GPT in der Korrelation

Über die Transaminasen kann man zusammenfassen, dass ihre Werte durch die Auswirkungen der DAA-Therapie eindeutig und in vielen Fällen signifikant abfielen, die Veränderung der Werte jedoch nur bei der GPT und Patienten mit F4-Fibrose positiv mit der Veränderung der ARFI-Werte korrelierte. Diese Ergebnisse würden die Hypothese, ARFI korreliere mit der Entzündung der Leber, nicht unterstützen, da die vermeintlichen Entzündungsmarker GOT und GPT nicht ausreichend mit ARFI korrelierten. Die Transaminasen sind zwar häufig bei entzündeter Leber erhöht, dass sie die Entzündung auch tatsächlich widerspiegeln, ist dadurch jedoch nicht belegt. So gibt es nämlich durchaus symptomatische Hepatitiden, ohne dass die Transaminasen erhöht sind, also eine Entzündung der Leber ohne Auffälligkeit der vermeintlichen Entzündungsmarker. (46) Es besteht also durchaus die Möglichkeit, dass nicht die Transaminasen die Entzündung wiedergeben, sondern beispielsweise die ARFI-Messung.

3.c Proinflammatorische Zytokine

IFN γ	Ø [pg/ml]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	8,9	12,1	7,5	174	0,311	0,576	0,090
Rezidiv	0,2	1,1	1,2	5	0,138	0,393	0,915
Zirrhose	2,4	25,5	11,4	33	0,040*	0,153	0,183
keine Zirrhose	10,4	9,0	6,6	141	0,597	0,151	0,298
F0	15,0	7,3	7,4	56	0,118	0,190	0,968
F1-3	8,7	10,1	6,3	69	0,634	0,381	0,188
F4	1,7	25,1	7,3	36	0,043*	0,114	0,059

Tab. 3.6: Ergebnisse IFN γ im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

IL1 α	Ø [pg/ml]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	9,6	26,0	15,5	174	0,026*	0,176	0,168
Rezidiv	0,0	0,0	0,0	5	-	-	-
Zirrhose	3,2	3,3	15,2	33	0,981	0,082	0,120
keine Zirrhose	11,1	31,3	15,6	141	0,026*	0,383	0,088
F0	7,6	21,2	16,1	56	0,203	0,098	0,619
F1-3	16,4	32,9	15,5	69	0,097	0,920	0,194
F4	0,7	29,5	8,5	36	0,258	0,164	0,298

Tab. 3.7: Ergebnisse IL1 α im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

TNF α	Ø [pg/ml]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	17,0	13,0	14,1	174	0,031*	0,144	0,555
Rezidiv	15,7	13,3	12,1	5	0,491	0,330	0,408
Zirrhose	20,0	16,6	18,5	33	0,432	0,784	0,727
keine Zirrhose	16,3	12,1	13,0	141	0,044*	0,127	0,637
F0	17,3	12,8	12,7	56	0,187	0,183	0,968
F1-3	14,5	11,7	11,9	69	0,341	0,387	0,942
F4	20,4	14,5	15,7	36	0,194	0,321	0,745

Tab. 3.8: Ergebnisse TNF α im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

Die proinflammatorischen Zytokine IFN γ , IL1 α und TNF α haben gemeinsam, dass sie die Immunantwort des Körpers vorantreiben. (47–49) Während IFN γ und der TNF α als Hauptwirkung unter anderem Makrophagen aktivieren, aktiviert IL1 α viele andere Zytokine sowie T_{H17}-Zellen. (50,51) Da die Hepatitis C eine Immunantwort des Körpers hervorruft und diese durch die Therapie beeinflusst wird, war es interessant zu beobachten, wie sich die Werte der proinflammatorischen Zytokine verändern. Darüber hinaus wurde überprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Änderung der ARFI-Werte und der Änderung der Werte der proinflammatorischen Zytokine gab. Um dies analysieren zu können, wurden bei den HCV-Patienten unserer Studie bei BL, bei EOT und bei SVR12 die Werte der Zytokine bestimmt.

Die Signifikanz der Veränderung wurde mit dem T-Test für abhängige Stichproben untersucht. Die Abhängigkeit der ARFI-Änderung von der Zytokin-Änderung wurde mit der Pearson-Korrelation und zur Bestätigung zusätzlich mit der Regressionsanalyse untersucht.

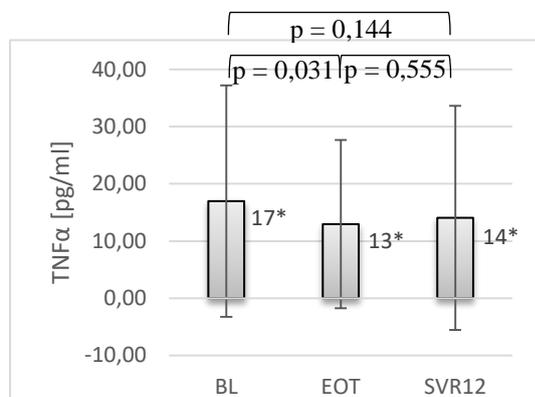


Abb. 3.7: Veränderung TNFα-Werte bei Gesamtheit der Patienten
*Mittelwert

Betrachtet man die Ergebnisse des T-Tests (Tabellen 3.6-3.8), so zeigten sich recht unterschiedliche Ergebnisse für die einzelnen Patientengruppen und auch für die einzelnen Zytokine. Es muss erwähnt werden, dass gerade bei kleineren Patientengruppen (wie Zirrhose-Patienten oder Rezidiv-Patienten) die Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden müssen, da bei einem Großteil der Patienten der gemessene Zytokinwert unterhalb der Nachweisgrenze lag und

so das berechnete Testergebnis nur von sehr wenigen Werten abhing. Bei $IFN\gamma$ stiegen die Werte aller Patienten über den Therapiezeitraum hinweg und fielen dann auf niedrigere Werte zum SVR12 hin, jedoch ohne statistische Signifikanz. Bei Rezidivpatienten stiegen die Werte auch zwischen EOT und SVR12, lagen jedoch insgesamt auf einem deutlich niedrigeren Niveau. Beim Vergleich der Zirrhose-Patienten mit den Patienten ohne Zirrhose fällt auf, dass der Mittelwert bei Zirrhotikern zur EOT hin signifikant stieg, während er bei Nicht-Zirrhose-Patienten eine fallende Tendenz aufwies. Zum SVR12 hin war dann jeweils ein deutlicher, nicht signifikanter Abfall zu verzeichnen. Während bei Patienten mit F0-Fibrose die Werte zuerst tendenziell fielen und dann stiegen, stiegen sie bei den anderen Fibrosegruppen zunächst und fielen anschließend ab, der Anstieg bei F4-Fibrose war signifikant. Auffällig war, je höher der ARFI-Fibrosegrad, desto niedriger waren die Werte bei BL und desto höher waren sie bei EOT. Sowohl der ARFI-Fibrosegrad als auch das Vorliegen einer Leberzirrhose schienen also beträchtlichen Einfluss auf die $IFN\gamma$ -Werte zu haben, mit Parallelen von F4-Fibrose zu einer Leberzirrhose. Die $IL1\alpha$ -Werte zeigten sowohl bei der Patientengesamtheit als auch bei Patienten ohne eine Leberzirrhose sowie in allen Fibrosegruppen die Tendenz eines anfänglich deutlichen Anstieges der Werte zur EOT hin und eines sich anschließenden deutlichen Abfalls zum SVR12 hin. Der Anstieg war bei der Patientengesamtheit sowie bei Patienten ohne Zirrhose jeweils signifikant. Bei Zirrhotikern hingegen war ein leichter Anstieg zur EOT und dann ein deutlicher weiterer Anstieg zum SVR12 hin zu verzeichnen, jeweils ohne nachgewiesene Signifikanz. Bei Rezidivpatienten lagen alle Werte unterhalb der

Nachweisgrenze. Erwähnenswert ist, dass der BL-Wert von Zirrhose-Patienten und solchen mit F4-Fibrose deutlich niedriger lag als der der restlichen Fibrosegruppen, wiederum eine Gemeinsamkeit ähnlich wie bei IFN γ . Bei TNF α war (ausgenommen Rezidiv und F0-Fibrose) stets die Entwicklung zu beobachten, dass der Mittelwert zuerst abfiel und dann wieder etwas leichter anstieg. Der Abfall war bei der Gesamtheit der Patienten (siehe auch Abbildung 3.7) und bei Nicht-Zirrhotikern signifikant, in den anderen Fällen waren nur Tendenzen erkennbar. Bei Patienten mit Rezidiv und jenen mit F0-Fibrose war auch zwischen EOT und SVR12 ein Absinken der Werte ersichtlich.

IFN γ	Korrelation		
	n	r	p
alle	146	0,02	0,845
Rezidiv	5	0,34	0,579
Zirrhose	15	-0,15	0,589
keine Zirrhose	131	0,02	0,792
F0	53	0,07	0,608
F1-3	65	0,11	0,400
F4	28	0,12	0,550

IL1 α	Korrelation		
	n	r	p
alle	146	0,11	0,168
Rezidiv	5	-	-
Zirrhose	10	-0,17	0,640
keine Zirrhose	131	0,12	0,183
F0	53	0,16	0,253
F1-3	65	0,11	0,364
F4	28	0,24	0,222

TNF α	Korrelation		
	n	r	p
alle	146	-0,01	0,938
Rezidiv	5	-0,97	0,006*
Zirrhose	15	0,54	0,037*
keine Zirrhose	131	-0,08	0,352
F0	53	-0,21	0,128
F1-3	65	0,26	0,036*
F4	28	-0,06	0,776

Für alle proinflammatorischen Zytokine war in den meisten Patientengruppen bei Absetzen der Therapie eine Umkehr der Entwicklung der Werte (bzw. eine Umkehr des immunmodulatorischen Effekts der Zytokine) erkennbar, daher lässt sich eine starke Abhängigkeit vom Ansprechen des Körpers auf die Therapie vermuten.

Die Ergebnisse der Pearson-Korrelation (Tabellen 3.9-3.11, jeweils Änderung zwischen BL und SVR12) ergaben für IFN γ eine positive Korrelation der Änderung mit der Änderung der ARFI-Werte bei Rezidivpatienten (mittelstark, $r > 0,3$) und den Fibrosegraden 1-4 (schwach, $r > 0,1$), jedoch ohne Signifikanz. Für IL1 α konnten sogar für alle Patienten, Patienten ohne Zirrhose und für alle Fibrosegruppen eine schwach positive Korrelation mit ARFI nachgewiesen werden, jedoch auch hier ohne Signifikanz. Im Gegensatz dazu zeigte TNF α sogar signifikante Korrelationen, stark positiv ($r > 0,5$) bei Zirrhose-Patienten und schwach positiv für die Fibrosegruppe F1-3. Alle anderen Korrelationen waren entweder negativ oder nicht nennenswert gering ($r < 0,1$). Damit zeigten die proinflammatorischen Zytokine die beste Korrelation mit ARFI, besser als Fibroseparameter wie die Fibrosescores APRI und FIB4 und auch besser als die Thrombozyten (siehe nachfolgende Kapitel).

Zusammenfassend gab es also eine Abhängigkeit der proinflammatorischen Zytokine vom Effekt der DAA-

Tab. 3.9 (oben): Ergebnisse IFN γ in der Korrelation

Tab. 3.10 (Mitte): Ergebnisse IL1 α in der Korrelation

Tab. 3.11 (unten): Ergebnisse TNF α in der Korrelation

*bei Signifikanz

Therapie, jedoch mit teils unterschiedlichen Veränderungen je nach Zytokin und je nach Patientengruppe. Zudem gab es (teils sogar starke) positive Korrelationen der Zytokinveränderungen mit denen der ARFI-Veränderung. Dies veranlasst zur Überlegung, ob auch das Vorhandensein einer Entzündung bzw. Immunreaktion die ARFI-Werte beeinflusst und nicht nur das Vorliegen einer Fibrose. Eine weitere Auffälligkeit war, dass bei allen Rezidivpatienten die IL1 α -Werte zu jedem Zeitpunkt gleich 0 waren (beim Rest der Patienten ist dies nur bei ca. 2/3 der Patienten der Fall) und dass auch die INF γ -Werte deutlich niedriger waren als bei den restlichen Patienten. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen der Zytokinproduktion und der späteren Ausheilung der Krankheit bzw. dem Auftreten eines Rezidivs.

3.d. Antiinflammatorische Zytokine

IL4	Ø [pg/ml]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	17,5	46,8	40,1	174	0,110	0,170	0,729
Rezidiv	0,0	0,0	0,0	5	-	-	-
Zirrhose	1,6	17,7	49,3	33	0,200	0,241	0,446
keine Zirrhose	21,2	53,6	37,9	141	0,149	0,355	0,475
F0	26,2	57,2	42,4	56	0,220	0,423	0,278
F1-3	22,1	61,2	43,0	69	0,342	0,528	0,677
F4	0,2	19,8	8,9	36	0,101	0,185	0,259

Tab. 3.12: Ergebnisse IL4 im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

IL10	Ø [pg/ml]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	5,8	3,4	2,3	174	0,048*	0,005*	0,155
Rezidiv	0,0	0,5	1,0	5	0,374	0,149	0,167
Zirrhose	5,8	3,1	4,6	33	0,158	0,603	0,523
keine Zirrhose	5,8	3,5	1,8	141	0,104	0,005*	0,027*
F0	6,8	4,3	1,7	56	0,404	0,092	0,127
F1-3	6,2	3,5	2,2	69	0,110	0,012*	0,082
F4	2,3	2,5	1,4	36	0,889	0,273	0,075

Tab. 3.13: Ergebnisse IL10 im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

Die Zytokine IL4 und IL10 haben eine hemmende Wirkung auf die Entzündung und werden daher zu den sogenannten antiinflammatorischen Zytokinen gerechnet. (52) Da die Hepatitis C eine Immunantwort des Körpers hervorruft und diese durch den Therapieeffekt beeinflusst wird, ist es interessant zu beobachten, wie sich die Werte der antiinflammatorischen Zytokine verändern. Des Weiteren wurde überprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Änderung der ARFI-Werte und der Änderung der Werte der antiinflammatorischen Zytokine gab. Um dies analysieren zu können, wurden bei den HCV-Patienten unserer Studie bei BL, bei EOT und bei SVR12 die Werte der Zytokine bestimmt. Die Signifikanz der Veränderung wurde mit dem T-Test für abhängige Stichproben untersucht. Die Abhängigkeit der ARFI-Änderung von der Zytokin-Änderung wurde mit der Pearson-Korrelation und zur Bestätigung zusätzlich mit der Regressionsanalyse überprüft.

Der T-Test (Tabellen 3.12 und 3.13) zeigte recht unterschiedliche Ergebnisse für IL4 und IL10. Für IL4 gab es bei der Betrachtung aller Patienten eine deutlich ansteigende Tendenz der Werte zur EOT hin und dann eine leicht abfallende Tendenz zum SVR12. Ähnliche Entwicklungen zeigten auch die einzelnen Patientengruppen, nur bei Zirrhose-Patienten stiegen die Werte zwischen EOT und SVR12 auch nochmal deutlich, jedoch stets nicht signifikant. Auffällig war,

dass bei Zirrhose-Patienten und Patienten mit F4-Fibrose das generelle Niveau der Werte deutlich höher lag als bei den anderen Patientengruppen (ausgenommen des SVR12-Wertes der Zirrhotiker). Bei Rezidivpatienten waren alle Werte gleich 0. Für keine Veränderung konnte Signifikanz nachgewiesen werden. Für die IL10-Werte ließ sich nachweisen, dass der Mittelwert für alle Patientengruppen (außer Rezidiv-Patienten) tendenziell fiel, bei der Patientengesamtheit sogar signifikant, und dann zum SVR12 hin weiter absank (außer bei Rezidivpatienten und Patienten mit Leberzirrhose), allerdings nur bei Patienten ohne Leberzirrhose signifikant. Es galt, je höher der ARFI-Fibrosegrad, desto niedriger die Werte, abgesehen vom F4-Wert bei SVR12. Allgemein war interessant zu beobachten, dass sowohl bei IL4 als auch bei IL10 die Tendenz zu niedrigeren Werten bei höherem Fibrosegrad bzw. beim Vorliegen einer Zirrhose bestand. Dies könnte auf einen Zusammenhang hindeuten, dass entweder der Mangel an antiinflammatorischen Zytokinen den Progress der Erkrankung verschlechterte oder aber umgekehrt bei fortgeschrittener Erkrankung weniger Zytokine produziert werden konnten, die der Entzündung entgegenwirkten.

IL4	Korrelation		
	n	r	p
alle	146	0,13	0,116
Rezidiv	5	-	-
Zirrhose	15	0,20	0,480
keine Zirrhose	131	0,13	0,132
F0	53	0,25	0,068
F1-3	65	0,16	0,207
F4	28	0,21	0,279

IL10	Korrelation		
	n	r	p
alle	146	0,09	0,297
Rezidiv	5	-0,50	0,395
Zirrhose	15	-0,04	0,878
keine Zirrhose	131	0,10	0,273
F0	53	0,14	0,318
F1-3	65	0,32	0,009*
F4	28	-0,01	0,966

Tab. 3.14 (oben): Ergebnisse IL4 in der Korrelation

Tab. 3.15 (unten): Ergebnisse IL10 in der Korrelation

*bei Signifikanz

Die Tabellen 3.14 und 3.15 zeigen die Resultate der Pearson-Korrelation. Zwischen der ARFI-Änderung und der IL4-Änderung (jeweils Änderung zwischen BL und SVR12) bestand für alle Patientengruppen eine schwach positive Korrelation ($r > 0,1$), bei Rezidivpatienten waren alle IL4-Werte unterhalb der Nachweisgrenze und daher konnte kein r bestimmt werden. Für IL10 gab es eine schwach positive Korrelation für Patienten mit F0-Fibrose bzw. Patienten ohne Leberzirrhose und eine mittelstark positive, sogar signifikante Korrelation für Patienten der Fibrosegruppe F1-3. Alle anderen Korrelationen waren entweder nicht nennenswert gering oder negativ. Ähnlich wie die proinflammatorischen Zytokine zeigten also auch die antiinflammatorischen Zytokine einen Zusammenhang mit ARFI.

Die Hypothese, dass ARFI zusätzlich von der Fibrose auch von dem Vorliegen einer Entzündung abhängt, würde dadurch geschwächt werden, dass nun auch die antiinflammatorischen Zytokine Korrelationen zeigten. Für IL4 lässt sich jedoch sagen, dass es nur aufgrund seiner

Makrophagen-Hemmung als antiinflammatorisch bezeichnet wird, andere Immunzellen wie T-Helferzellen oder Mastzellen werden stimuliert bzw. zur Proliferation angeregt. (52–54) Außerdem könnte man argumentieren, dass bei hohen ARFI-Werten ein hohes Maß an Entzündung vorlag und dies durch die Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine gebremst werden sollte, im Sinne eines Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Faktoren. Ähnlich wie bei den proinflammatorischen Zytokinen war hier wieder auffällig, dass Rezidivpatienten keine oder weniger Zytokinproduktion zeigten als die übrigen. Dies legt erneut die Vermutung nahe, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Zytokinproduktion und der späteren Ausheilung der Krankheit bzw. dem Auftreten eines Rezidivs besteht.

3.e. Sonstige Zytokine (IFN α 2 und IP10)

IFN α 2	Ø [pg/ml]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	18,1	9,4	10,1	174	0,036*	0,104	0,822
Rezidiv	0,0	0,0	0,0	5	-	-	-
Zirrhose	5,3	3,8	20,2	33	0,428	0,206	0,163
keine Zirrhose	21,1	10,7	7,7	141	0,041*	0,013*	0,215
F0	43,5	18,9	13,5	56	0,046*	0,022*	0,364
F1-3	5,2	4,9	4,2	69	0,908	0,694	0,609
F4	7,9	6,5	6,6	36	0,394	0,650	0,969

Tab. 3.16: Ergebnisse IFN α 2 im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

IP10	Ø [pg/ml]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	911	355	293	174	7,3E-23*	5,6E-25*	0,001*
Rezidiv	921	282	560	5	0,061	0,183	0,149
Zirrhose	941	482	426	33	2,6E-05*	1,9E-05*	0,370
keine Zirrhose	904	325	262	141	5,5E-19*	6,8E-21*	0,000*
F0	758	272	228	56	2,2E-10*	3,2E-11*	0,133
F1-3	848	336	283	69	3,4E-08*	6,9E-09*	0,029*
F4	1170	498	385	36	2,0E-05*	2,8E-06*	0,026*

Tab. 3.17: Ergebnisse IP10 im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

IFN α 2 ist ein Zytokin, über dessen genaue Funktion noch wenig bekannt ist, da es selten alleine für Effekte verantwortlich gemacht werden kann, sondern immer mit anderen Zytokinen gemeinsam auftritt und wirkt. (55) IP10 ist ein Chemokin, lockt also Immunzellen an, ferner stimuliert es ebenfalls natürliche Killerzellen und hemmt die Angiogenese. (56) Die beiden Zytokine beeinflussen dadurch die Immunantwort des Körpers, ihr Einfluss auf das Entzündungsgeschehen ist jedoch nicht eindeutig definierbar (auch wenn IP10 Entzündungszellen anlockt) und sie werden weder zu den pro- noch den antiinflammatorischen Zytokinen gezählt und begründen daher hier ein eigenes Kapitel. Da die Hepatitis C eine Immunantwort des Körpers hervorruft und diese durch die Therapie beeinflusst wird, ist es interessant zu beobachten, wie sich die Werte dieser Zytokine veränderten. Des Weiteren wurde überprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Änderung der ARFI-Werte und der Änderung der Zytokin-Werte gab. Um dies analysieren zu können, wurden bei den HCV-Patienten unserer Studie bei BL, bei EOT und bei SVR12 die Werte der Zytokine bestimmt. Die Signifikanz der Veränderung wurde mit dem T-Test für abhängige Stichproben untersucht. Die Abhängigkeit der ARFI-Änderung von der Zytokin-Änderung wurde mit der Pearson-Korrelation und zur Bestätigung zusätzlich mit der Regressionsanalyse untersucht.

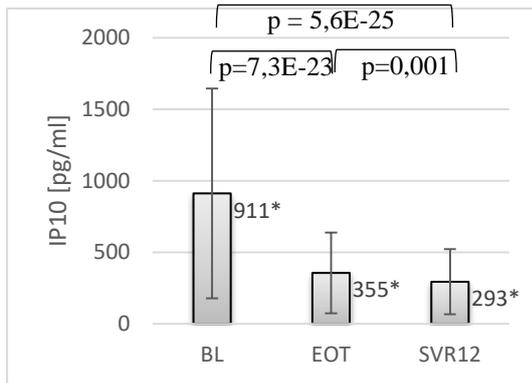


Abb. 3.8: Veränderung IP10-Werte bei Gesamtheit der Patienten

*Mittelwert

auf das fast Vierfache des Ausgangswertes. Patienten ohne Leberzirrhose bzw. mit den Fibrosegraden F0-3 zeigten einen kontinuierlichen Abfall der Werte, also auch nach Therapieende zum SVR12 hin. Das Absinken des Mittelwerts zwischen BL und EOT war hierbei bei F0-Fibrose und Patienten ohne Zirrhose signifikant, im Gegensatz zu den restlichen Entwicklungen. Bei Rezidiv-Patienten waren alle Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Den übrigen Patientengruppen war die deutlich abfallende Tendenz unter Therapie gemeinsam.

IFN α 2	Korrelation		
	n	r	p
alle	146	-0,03	0,705
Rezidiv	5	-	-
Zirrhose	15	-0,01	0,983
keine Zirrhose	131	-0,03	0,772
F0	53	0,11	0,425
F1-3	65	0,16	0,197
F4	28	-0,03	0,865

IP10	Korrelation		
	n	r	p
alle	146	0,03	0,74
Rezidiv	5	-0,55	0,33
Zirrhose	15	0,17	0,55
keine Zirrhose	131	0,02	0,83
F0	53	-0,05	0,70
F1-3	65	-0,06	0,65
F4	28	-0,11	0,59

Tab. 3.18 (oben): Ergebnisse IFN α 2 in der Korrelation

Tab. 3.19 (unten): Ergebnisse IP10 in der Korrelation

Die Ergebnisse des T-Tests verdeutlichen die Tabellen 3.16 und 3.17. IFN α 2 offenbarte im T-Test einen signifikanten Abfall des Mittelwerts über den Therapiezeitraum hinweg mit anschließendem leichten, nicht signifikanten Anstieg zum SVR12 hin bezogen auf alle Patienten. Auch bei Zirrhose-Patienten und Patienten mit F4-Fibrose war diese Tendenz zu verzeichnen, wobei der Anstieg zum SVR12 bei den Zirrhotikern deutlich stärker ausfiel, nämlich auf das fast Vierfache des Ausgangswertes. Patienten ohne Leberzirrhose bzw. mit den Fibrosegraden F0-3 zeigten einen kontinuierlichen Abfall der Werte, also auch nach Therapieende zum SVR12 hin. Das Absinken des Mittelwerts zwischen BL und EOT war hierbei bei F0-Fibrose und Patienten ohne Zirrhose signifikant, im Gegensatz zu den restlichen Entwicklungen. Bei Rezidiv-Patienten waren alle Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Den übrigen Patientengruppen war die deutlich abfallende Tendenz unter Therapie gemeinsam.

IP10 zeigte (abgesehen der Rezidivpatienten) einen deutlichen Abfall des Mittelwerts unter Therapie und einen weiteren, jedoch schwächeren Abfall zwischen EOT und SVR12 (siehe auch Abbildung 3.8). Dabei war die Veränderung zwischen BL und EOT stets signifikant und die zwischen EOT und SVR12 auch für alle Patienten, die Patientengruppe der Nicht-Zirrhotiker, der Fibrosegruppen F1-3 und F4. Bei Rezidivpatienten waren die Änderungen nicht signifikant, auch hier wurde aber ein starker Abfall unter Therapie nachgewiesen; die Werte stiegen tendenziell zum SVR12 hin jedoch auch wieder deutlich. Von allen gemessenen Zytokinen zeigte IP10 im T-Test die mit Abstand deutlichsten Veränderungen, sowohl zwischen BL und EOT als auch zwischen EOT und SVR12.

In der Pearson-Korrelation (Tabellen 3.18 und 3.19, jeweils für die Änderung zwischen BL und SVR12) konnte für keines der beiden Zytokine eine Signifikanz verzeichnet werden. Die IFN α 2-Änderung korrelierte nur in den Fibrosegruppen F0

und F1-3 schwach positiv mit der ARFI-Änderung, in den anderen Fibrosegruppen negativ. IP10 zeigte nur bei Zirrhose-Patienten eine schwach positive Korrelation ($r > 0,1$), die restlichen Ergebnisse waren auch hier negativ oder aber verschwindend gering positiv.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die Konzentrationen beider Zytokine (vor allem aber von IP10) durch die Auswirkungen der DAA-Therapie beeinflusst wurden, die Korrelationen mit ARFI jedoch weniger ausgeprägt waren als bei anderen Zytokinen. Die bereits in vorausgehenden Kapiteln aufgestellte Hypothese war, dass hohe ARFI-Werte mehr Entzündung (vereinbar mit erhöhten Werten proinflammatorischer Zytokine) bedeuten, woraufhin der Körper als Ausgleich auch die Expression antiinflammatorischer Zytokine erhöht und auch diese daher mit ARFI korrelieren. Die schwächer ausgeprägte Korrelation mit ARFI von IFN α 2 und IP10 lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass sie nicht so unmittelbar auf das Entzündungsgeschehen einwirken wie die pro- bzw. antiinflammatorischen Zytokine. Bei IFN α 2 war - ähnlich wie bei einigen Zytokinen der vorangegangenen Kapiteln - erneut auffällig, dass Rezidivpatienten zu jedem Zeitpunkt lediglich Werte unterhalb der Nachweisgrenze aufwiesen. Dies lässt wiederum die Überlegung zu, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Zytokinproduktion und der späteren Ausheilung der Krankheit bzw. dem Auftreten eines Rezidivs besteht.

3.f. Fibrose-Scores

APRI	Ø [o.E.]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	0,95	0,35	0,32	189	2,0E-16*	7,3E-18*	0,145
Rezidiv	3,01	1,77	2,83	5	0,067	0,537	0,142
Zirrhose	2,24	0,77	0,74	36	2,4E-07*	4,9E-07*	0,590
keine Zirrhose	0,65	0,26	0,23	153	1,5E-13*	2,4E-17*	0,177
F0	0,43	0,19	0,16	61	2,7E-11*	7,6E-12*	0,025*
F1-3	0,77	0,34	0,26	72	1,7E-08*	4,2E-12*	0,120
F4	1,61	0,52	0,56	41	1,0E-06*	2,2E-06*	0,186

Tab. 3.20 (oben): Ergebnisse APRI-Score im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

FIB4	Ø [o.E.]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	2,92	1,80	1,77	188	7,7E-14*	6,1E-12*	0,715
Rezidiv	6,47	6,49	5,37	5	0,991	0,344	0,444
Zirrhose	7,65	4,55	4,52	36	4,8E-07*	1,9E-05*	0,943
keine Zirrhose	1,79	1,15	1,11	152	1,1E-11*	1,6E-12*	0,479
F0	1,28	0,90	0,83	60	5,2E-07*	1,4E-07*	0,121
F1-3	2,17	1,45	1,37	72	1,7E-06*	4,1E-08*	0,298
F4	4,63	2,60	2,64	41	2,8E-06*	2,4E-05*	0,817

Tab. 3.21 (unten): Ergebnisse FIB4-Score im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

Die Fibrosescores APRI (aspartate amino-transferase to platelet ratio index) und FIB4 (fibrosis 4) versuchen anhand klinischer Parameter den Fibrosegrad der Leber zu berechnen, die entsprechenden Formeln sind unter „2. Material und Methoden“ nachzulesen. Die Werte der Fibrosescores wurden bei den HCV-Patienten unserer Studie bei BL, bei EOT und bei SVR12 anhand der gegebenen klinischen Parameter berechnet, um zusätzlich zur ARFI-Messung weitere Anhaltspunkte auf Veränderungen der Leberfibrosierung durch den Therapieeffekt zu finden. Die Veränderung der Fibrosescores wurde mit dem T-Test für abhängige Stichproben untersucht, während die Pearson-Korrelation verwendet wurde, um nachzuweisen, ob es Zusammenhänge der ARFI-Änderung mit der Änderung der Fibrosescores gab. Zusätzlich zur Pearson-Korrelation wurde dieser Zusammenhang auch mit der Regressionsanalyse geprüft, wodurch die Ergebnisse in ihrer Tendenz bestätigt wurden.

Die Ergebnisse des T-Tests sind in den Tabellen 3.20 und 3.21 dargestellt. Die Werte beider Scores fielen bei der Gesamtheit der Patienten signifikant über den Therapiezeitraum hinweg ab, zwischen EOT und SVR12 war ein weiterer, jedoch kleinerer und nicht signifikanter Abfall der Werte ersichtlich (siehe auch Abbildungen 3.9 und 3.10). Bei Rezidivpatienten war der größte Unterschied zwischen den Ergebnissen des APRI-Scores und denen des FIB4-Scores gegeben. Während der APRI-Mittelwert zwischen BL und EOT eine deutlich fallende Tendenz

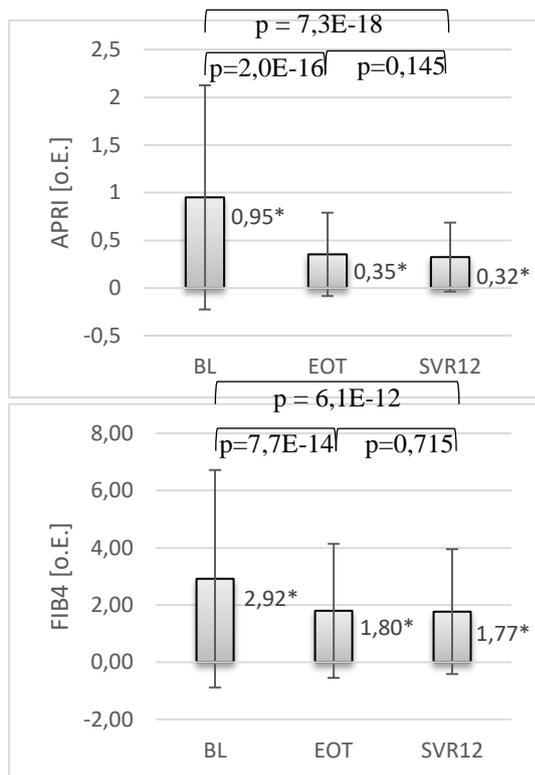


Abb. 3.9 (oben): Veränderung APRI-Werte bei Gesamtheit der Patienten

Abb. 3.10 (unten): Veränderung FIB4-Werte bei Gesamtheit der Patienten

*Mittelwert

und dann zum SVR12 hin eine deutlich steigende Tendenz zeigte, stieg der Mittelwert des FIB4-Scores tendenziell leicht zwischen BL und EOT, fiel dann jedoch zwischen EOT und SVR12 hin ab. Ein möglicher Grund hierfür ist die Abhängigkeit des FIB4-Scores von den GPT-Werten, während diese beim APRI-Score keine Rolle spielen. So nahm das Verhältnis GOT zu GPT, ein Teil der FIB4-Formel, zum SVR12 hin deutlich kleinere Werte an als zu Therapieende, da sich die GOT-Werte nur knapp verdoppelten, während sich die der GPT mehr als verfünffachten. Sowohl Zirrhose-Patienten als auch diejenigen ohne eine Zirrhose verzeichneten einen signifikanten Abfall der Score-Werte zwischen BL und EOT. Dieser fiel bei Zirrhose-Patienten jedoch verhältnismäßig höher aus, um 66% zu 60% beim APRI-Score und um 41% zu 36% beim FIB4-Score. Bei beiden Patientengruppen war ein weiterer, nicht signifikanter Abfall zum SVR12 hin vorhanden. Betrachtet man die Entwicklung der Score-Mittelwerte in den einzelnen ARFI-Fibrosegruppen, war bei allen Fibrosegruppen ein signifikantes Absinken zur EOT hin und ein weiterer leichter, nicht signifikanter Abfall zum SVR12 hin nachweisbar, der Abfall war tendenziell bei starker F4-Fibrose am höchsten, und bei nicht vorhandener Fibrose (F0) am niedrigsten, die Werte der Fibrosegruppe F1-3 liegen dazwischen. Daher ist die Tendenz ersichtlich, dass je höher der Fibrosegrad, desto stärker der Abfall der Score-Mittelwerte. Das generelle Niveau der Werte lag bei Rezidiv-Patienten höher als bei allen Patienten, bei Zirrhose-Patienten höher als bei denen ohne eine Zirrhose und bei höheren ARFI-Fibrosegraden höher als bei niedrigen ARFI-Fibrosegraden.

Die Korrelation der ARFI-Änderung mit der Änderung der Fibrosescores (jeweils Änderung zwischen BL und SVR12) brachte keine signifikanten Ergebnisse. Für keine Patientengruppe war eine nennenswerte ($r > 0,1$) positive Korrelation nachweisbar. Die Abhängigkeit in den einzelnen Fibrosegruppen sowie bei Zirrhose-Patienten (allerdings nur für den APRI-Score) zeigten sogar eine schwache negative Korrelation.

APRI	Korrelation		
	n	r	p
alle	152	0,06	0,463
Rezidiv	5	0,08	0,895
Zirrhose	15	-0,11	0,704
keine Zirrhose	137	0,04	0,643
F0	56	-0,13	0,358
F1-3	66	-0,12	0,342
F4	30	-0,23	0,230

FIB4	Korrelation		
	n	r	p
alle	152	0,03	0,754
Rezidiv	5	0,23	0,710
Zirrhose	15	0,04	0,894
keine Zirrhose	137	-0,02	0,791
F0	56	-0,13	0,358
F1-3	66	-0,11	0,367
F4	30	-0,25	0,177

Tab. 3.22 (oben): Ergebnisse APRI-Score in der Korrelation

Tab. 3.23 (unten): Ergebnisse FIB4-Score in der Korrelation

Zusammenfassend wurde nachgewiesen, dass die DAA-Therapie signifikante Auswirkungen auf die Fibrosescores hatte, deren Werte sich in fast allen Fällen gesenkt hatten. Eine positive Korrelation der ARFI-Änderung mit der Änderung von APRI- oder FIB4-Score konnte jedoch nicht bewiesen werden. Die Korrelationen waren ähnlich schwach wie die von ARFI mit den Transaminasen oder den Thrombozyten (vgl. späteres Kapitel). Die Fibrosescores hängen jedoch von diesen Parametern ab, insofern ist dieses Ergebnis durchaus plausibel. Da sowohl die ARFI-Messung als auch die Fibrosescores Aussagen über die Fibrosierung der Leber treffen wollen, diese aber nicht miteinander korrelierten, bedeutet dies, dass entweder die ARFI-Messung oder die Fibrosescores (oder beide) nicht rein über die Fibrose der Leber Aussagen treffen, sondern sich auch auf andere Dinge beziehen bzw. von anderen Parametern beeinflusst werden. Im Falle der Scores sind das, wie bereits oben erwähnt, die miteinfließenden Faktoren wie GOT, GPT oder die Thrombozyten. Bei der ARFI-Messung könnte es das Vorliegen einer Entzündung sein.

3.f. Systemische Inflammationsmarker

Ferritin	Ø [ng/ml]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	220,6	135,8	107,7	179	1,2E-08*	2,0E-11*	0,000*
Rezidiv	150,9	109,7	137,7	4	0,454	0,677	0,337
Zirrhose	238,7	175,4	138,1	34	0,073	0,026*	0,244
keine Zirrhose	216,4	126,5	100,6	145	4,8E-08*	1,2E-10*	1,9E-06*
F0	188,3	124,9	101,0	61	4,9E-06*	3,1E-09*	0,001*
F1-3	233,7	143,3	104,8	68	1,6E-06*	3,6E-09*	0,001*
F4	317,7	166,5	154,0	34	0,016*	0,023*	0,645

Tab. 3.24: Ergebnisse Ferritin im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

IgG	Ø [mg/dl]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	1417	1291	1248	185	1,9E-14*	1,3E-16*	0,002*
Rezidiv	1685	1477	1578	5	0,179	0,491	0,536
Zirrhose	1744	1509	1433	35	5,9E-09*	1,3E-10*	0,002*
keine Zirrhose	1341	1240	1204	150	1,1E-08*	6,0E-10*	0,026*
F0	1259	1177	1164	61	0,021*	0,026*	0,712
F1-3	1430	1294	1238	71	1,2E-10*	9,9E-12*	0,000*
F4	1576	1418	1343	36	6,8E-06*	1,6E-08*	8,4E-05*

Tab. 3.25: Ergebnisse IgG im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

PCT	Ø [ng/ml]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	0,085	0,055	0,046	184	0,001*	1,2E-05*	0,063
Rezidiv	0,088	0,044	0,062	5	0,077	0,073	0,233
Zirrhose	0,133	0,071	0,063	35	0,110	0,079	0,233
keine Zirrhose	0,073	0,051	0,043	149	0,000*	3,1E-08*	0,110
F0	0,060	0,041	0,032	61	5,8E-05*	0,000*	0,051
F1-3	0,085	0,063	0,056	70	0,047*	0,002*	0,550
F4	0,133	0,066	0,058	36	0,078	0,054	0,160

Tab. 3.26: Ergebnisse PCT im T-Test

*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

Ferritin und PCT (Procalcitonin) sind sogenannte Akute-Phase-Proteine, die im Rahmen von Entzündungen, z.B. bei einer Infektion, vermehrt im Blut vorkommen, wobei PCT vor allem bei bakteriellen Entzündungen erhöht ist. (57,58) IgG ist die im Blut höchstkonzentrierte Antikörperklasse und wird bei Infektionen als Teil der Immunabwehr ebenfalls vermehrt produziert. (59) Es handelt sich bei den in diesem Kapitel untersuchten Parametern um generelle, nicht leberspezifische, Entzündungsmarker des Körpers. Die Werte für diese Marker wurden bei den HCV-Patienten unserer Studie bei BL, bei EOT und bei SVR12 bestimmt, um

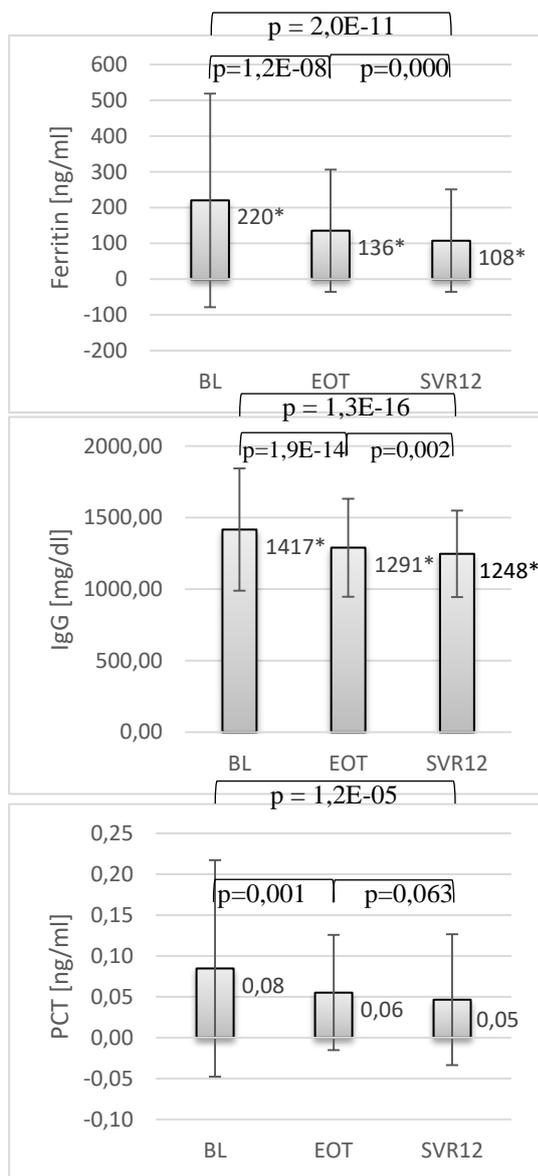


Abb. 3.11 (oben): Veränderung Ferritin-Werte bei Gesamtheit der Patienten

Abb.3.12 (Mitte): Veränderung IgG-Werte bei Gesamtheit der Patienten

Abb. 3.13 (unten): Veränderung PCT-Werte bei Gesamtheit der Patienten

*Mittelwert

zusätzlich zu den leberspezifischen Entzündungsparametern GOT und GPT auch noch allgemeine Inflammationsmarker auf ihre Veränderung durch den Effekt der DAA-Therapie hin zu analysieren. Die Veränderung der Werte wurde für verschiedene Patientengruppen mittels des T-Tests für abhängige Stichproben untersucht. Anschließend wurde mithilfe der Pearson-Korrelation geprüft, ob es Zusammenhänge zwischen der Entwicklung der ARFI-Werte und der Entzündungsmarker gibt. Zusätzlich zur Pearson-Korrelation wurde dies mittels der Regressionsanalyse untersucht, die Ergebnisse waren tendenziell übereinstimmend.

Die Resultate des T-Tests zeigten bei allen drei Parametern große Ähnlichkeit, wie in den Tabellen 3.24-3.26 zu sehen ist. Der Mittelwert sank jeweils deutlich und signifikant über den Zeitraum der Therapie, zwischen EOT und SVR12 war dann ein weiterer, schwächerer und nur bei Ferritin und IgG signifikanter Abfall zu verzeichnen (Abbildungen 3.11-3.13). Das Abfallen zwischen BL und EOT war am stärksten bei Ferritin und am schwächsten bei IgG. Bei Rezidivpatienten zeigte der Mittelwert ebenfalls in allen drei Fällen eine sinkende Tendenz, stieg dann jedoch zwischen EOT und

SVR12 wieder an. Auffällig war, dass die Ferritinwerte bei BL und EOT bei Rezidivpatienten um einiges niedriger lagen als bei der Gesamtheit der Patienten und die IgG-Werte um einiges höher. Zirrhosepatienten zeigten ähnliche Entwicklungen wie Patienten ohne eine Leberzirrhose, was die Entwicklung der Entzündungswerte angeht. So war tendenziell ein starker Abfall zwischen BL und EOT für alle Parameter nachzuweisen und ein weiteres Absinken des Mittelwerts zum SVR12 hin. Signifikanz war dabei für die Patienten ohne eine Leberzirrhose immer gegeben, bei Zirrhose-Patienten (auch aufgrund kleinerer Patientenzahlen) nicht immer. Die Mittelwerte für Zirrhotiker lagen in allen Fällen deutlich

höher als die für Nicht-Zirrhotiker. Bei Betrachtung der einzelnen Fibrosegruppen zeigte sich, dass (abgesehen des PCT-Mittelwerts bei F4-Patienten) der Mittelwert zwischen BL und EOT für alle Fibrosegruppen und Parameter signifikant fiel und auch zwischen EOT und SVR12 eine sinkende Tendenz aufwies. Es ist erkennbar, dass je höher der Fibrosegrad war, desto stärker war der Abfall zwischen BL und EOT. Lediglich der PCT-Mittelwert fiel für die Fibrosegrade 1-3 nur um 25 %, während er für Patienten mit F0-Fibrose um 31 % abfiel. Ähnlich wie beim Vergleich der Zirrhosepatienten zu den Patienten ohne eine Leberzirrhose war das generelle Niveau der Werte in allen Fällen deutlich höher, je höher der vorliegende Fibrosegrad. Es ist zu erwähnen, dass der PCT-Mittelwert in fast allen Fällen unter der kritischen Marke von 0,1 ng/ml lag und somit eine bakterielle Begleitinfektion so gut wie ausgeschlossen werden konnte.

Ferritin	Korrelation		
	n	r	p
alle	147	-0,12	0,163
Rezidiv	5	-0,25	0,683
Zirrhose	15	-0,20	0,478
keine Zirrhose	132	-0,12	0,157
F0	56	-0,29	0,029
F1-3	65	-0,17	0,176
F4	26	-0,38	0,059
IgG	Korrelation		
	n	r	p
alle	150	-0,10	0,205
Rezidiv	5	0,51	0,377
Zirrhose	15	0,02	0,942
keine Zirrhose	135	-0,14	0,114
F0	56	-0,28	0,038*
F1-3	66	-0,19	0,120
F4	28	-0,27	0,165
PCT	Korrelation		
	n	r	p
alle	149	0,07	0,383
Rezidiv	5	-0,78	0,124
Zirrhose	15	0,14	0,611
keine Zirrhose	134	0,03	0,701
F0	56	0,03	0,811
F1-3	65	0,01	0,941
F4	28	-0,04	0,837

Die Korrelation der Änderung der Entzündungswerte mit der Änderung der ARFI-Werte (jeweils Änderung zwischen BL und SVR12) erbrachte keine signifikant positiven Ergebnisse. Die ermittelten Korrelationen waren alle nicht nennenswert gering oder aber schwach ($r < -0,1$), mittelstark ($r < -0,3$) oder stark ($r < -0,5$) negativ. Einzig die Korrelation der IgG-Änderung mit der ARFI-Änderung bei Rezidivpatienten zeigte eine stark positive ($r > 0,5$) Korrelation, Signifikanz lag (auch aufgrund einer Patientenzahl von 5) nicht vor. Je stärker der Abfall des ARFI-Werts bei Patienten mit Rezidiv war, desto stärker war also auch der Abfall des IgGs. Nennenswerte negative Korrelationen lagen bei allen Patientengruppen für die Ferritin-Werten vor, auch für IgG abgesehen von Patienten mit Rezidiv oder Leberzirrhose, und für PCT war ausschließlich bei Rezidivpatienten eine stark negative Korrelation mit der ARFI-Änderung zu verzeichnen. Die Ergebnisse der untersuchten Korrelationen zeigen die Tabellen 3.27-3.29.

Tab. 3.27 (oben): Ergebnisse Ferritin in der Korrelation

Tab. 3.28 (Mitte): Ergebnisse IgG in der Korrelation

Tab. 3.29 (unten): Ergebnisse PCT in der Korrelation

*bei Signifikanz

Zusammenfassend wurde nachgewiesen, dass die systemischen Entzündungsmarker Ferritin, IgG und PCT unter der DAA-Therapie in allen Patientengruppen einen deutlichen Abfall ihrer Mittelwerte zeigten. Bei der Korrelation der Änderung der IgG-Werte mit den Werten der ARFI-Messung war für Rezidiv-Patienten eine stark positive Korrelation ersichtlich, die Korrelation war jedoch ohne Signifikanz. Die restlichen Korrelationen der systemischen Inflammationsmarker waren negativ oder nicht nennenswert gering, was zu der Hypothese passt, dass ARFI vom Vorliegen einer Entzündung in der Leber beeinflusst wird und nicht dem Vorliegen einer generellen Inflammation. Ähnlich wie bei einigen Zytokinen (siehe vorausgegangene Kapitel) war auch bei den Ferritin-Werten erkennbar, dass Rezidivpatienten deutlich niedrigere Werte als der Rest aufwiesen (bei BL und EOT). Auch hier stellt sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen dem späteren Auftreten eines Rezidivs und der Ferritinkonzentration im Blut gibt.

3.h. Parameter der Leberfunktion

Albumin	Ø [g/l]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	37,6	38,9	39,2	181	0,001*	1,0E-08*	0,448
Rezidiv	38,3	37,7	38,5	5	0,650	0,899	0,456
Zirrhose	33,8	35,9	36,2	38	0,001*	0,004*	0,683
keine Zirrhose	38,6	39,7	40,0	143	0,019*	4,9E-07*	0,516
F0	38,8	39,4	40,1	59	0,055	0,000*	0,022*
F1-3	38,3	40,0	39,6	69	0,053	0,000*	0,696
F4	36,0	37,5	37,7	36	0,016*	0,047*	0,753

Tab. 3.30: Ergebnisse Albumin im T-Test
*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

Bilirubin	Ø [mg/dl]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	0,71	0,69	0,65	189	0,473	0,115	0,319
Rezidiv	0,68	0,53	0,71	5	0,248	0,627	0,144
Zirrhose	1,17	1,22	1,06	37	0,610	0,564	0,425
keine Zirrhose	0,60	0,56	0,55	152	0,068	0,013*	0,510
F0	0,58	0,56	0,52	59	0,499	0,041*	0,156
F1-3	0,67	0,64	0,61	73	0,353	0,080	0,539
F4	0,85	0,80	0,87	40	0,468	0,915	0,676

Tab. 3.31: Ergebnisse Bilirubin im T-Test
*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

INR	Ø [o.E.]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	1,088	1,072	1,065	189	0,001*	0,003*	0,393
Rezidiv	1,076	1,072	1,058	5	0,794	0,446	0,311
Zirrhose	1,290	1,249	1,283	37	0,026*	0,767	0,186
keine Zirrhose	1,038	1,029	1,012	152	0,023*	0,001*	0,030*
F0	1,026	1,011	0,989	60	0,026*	0,025*	0,176
F1-3	1,067	1,061	1,048	73	0,389	0,028*	0,142
F4	1,172	1,144	1,169	40	0,073	0,854	0,286

Tab. 3.32: Ergebnisse INR im T-Test
*bei Signifikanz

¹: Veränderung zwischen BL und EOT

²: Veränderung zwischen BL und SVR12

³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

Albumin ist ein von der Leber produziertes Protein, das in großen Mengen im Blut vorkommt und bei geschädigter Lebersynthesefunktion entsprechend weniger produziert wird. (60,61)

Bilirubin ist das Abbauprodukt des Hämoglobins und wird in der Leber so verarbeitet, dass es ausgeschieden werden kann. Ist die Leberfunktion gestört, kann unter Umständen weniger Bilirubin ausgeschieden werden und dessen Blutkonzentration nimmt zu. (62,63)

Die INR (international normalized ratio) ist ein gemessener Wert zur Blutgerinnung. Da viele Gerinnungsfaktoren von der Leber produziert werden, wird die INR ebenfalls von der Lebersynthesefunktion beeinflusst, je höher die INR, desto schlechter bzw. länger die Blutgerinnung. (64,65) Daher wäre bei geschädigter Leberfunktion ein Anstieg des Bilirubins

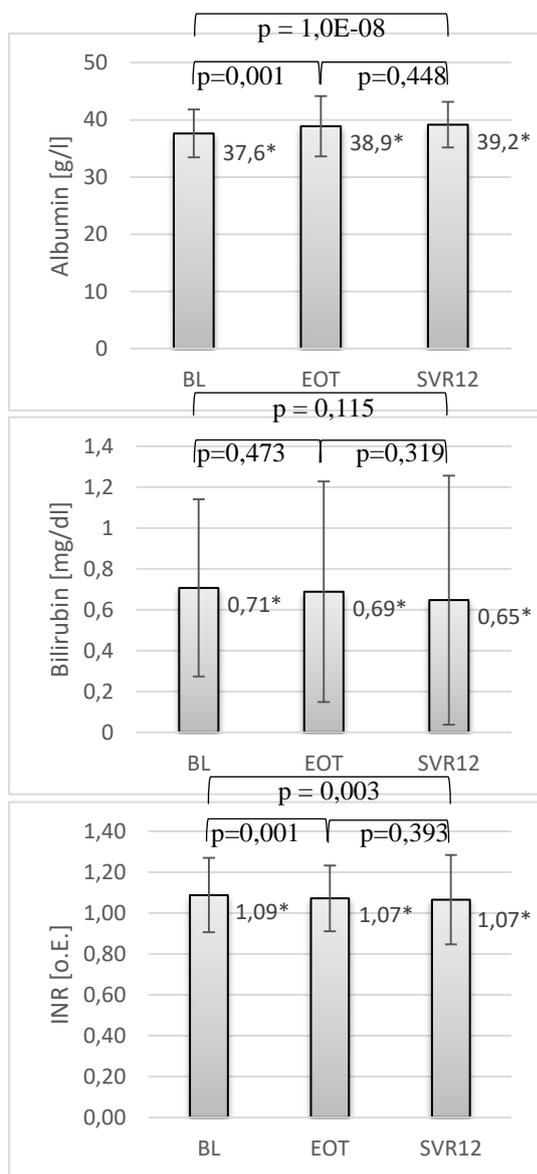


Abb. 3.14 (oben): Veränderung Albumin-Werte bei Gesamtheit der Patienten

Abb. 3.15 (Mitte): Veränderung Bilirubin-Werte bei Gesamtheit der Patienten

Abb. 3.16 (unten): Veränderung INR-Werte bei Gesamtheit der Patienten

*Mittelwert

des Bilirubins nicht. Bei Rezidivpatienten zeigten sich für die drei Parameter unterschiedliche (stets nicht signifikante) Entwicklungen. Während die Albuminwerte erst sanken und dann trotz eines Rezidivs wieder stiegen, verbesserte sich die INR durchgehend mit abfallenden Werten. Die Bilirubinwerte fielen deutlich ab, stiegen dann jedoch zum SVR12 hin auf höhere Werte als bei BL an, was für die eingeschränkte Leberfunktion bei Rezidiv spricht. Die Albuminwerte stiegen sowohl bei Zirrhose-Patienten als auch bei Patienten ohne Zirrhose kontinuierlich an (nur zwischen BL und EOT signifikant), wobei die Werte der Zirrhose-Patienten auf einem niedrigeren Niveau lagen als die der Nicht-Zirrhotiker. Betrachtet man die Bilirubin-Werte, so ist ersichtlich, dass diese bei Patienten mit Leberzirrhose tendenziell zuerst

bzw. der INR und ein Abfall des Albumins zu erwarten. Bei den HCV-Patienten unserer Studie wurden diese drei Werte bei BL, bei EOT und bei SVR12 bestimmt, um die durch das Ansprechen auf die Therapie bewirkten Veränderungen zu untersuchen. Diese Entwicklungen wurden mit dem T-Test für abhängige Stichproben untersucht. Daraufhin wurde mit der Pearson-Korrelation geprüft, inwieweit die Veränderung der oben genannten Parameter mit der Veränderung der ARFI-Werte zusammenhängt. Die Ergebnisse der Pearson-Korrelation konnten zusätzlich mit der Regressionsanalyse bestätigt werden.

Die Ergebnisse des T-Tests sind in den Tabellen 3.30-3.32 dargestellt. Betrachtet man die Gesamtheit der Patienten (siehe auch Abbildungen 3.14-3.16), so war für Albumin ein leichter signifikanter Anstieg des Mittelwerts zwischen BL und EOT nachzuweisen, anschließend eine weitere leicht ansteigende Tendenz zum SVR12 hin. Bilirubin und INR verzeichneten tendenziell einen Abfall der Werte über den Therapiezeitraum hinweg und ein weiteres leichteres Abfallen zwischen EOT und SVR12. Die Veränderung zwischen BL und EOT der INR war signifikant, die

stiegen, dann aber deutlich fielen und bei Patienten ohne eine solche kontinuierlich absanken. Die Werte bei Zirrhose-Patienten waren dabei auf einem deutlich höheren Level.

Albumin	Korrelation		
	n	r	p
alle	144	0,00	0,998
Rezidiv	5	-0,20	0,750
Zirrhose	16	0,08	0,776
keine Zirrhose	128	0,01	0,937
F0	54	0,12	0,371
F1-3	64	0,01	0,956
F4	26	0,07	0,743

Bilirubin	Korrelation		
	n	r	p
alle	152	-0,13	0,124
Rezidiv	5	0,97	0,005*
Zirrhose	15	-0,28	0,318
keine Zirrhose	137	-0,12	0,157
F0	56	-0,13	0,339
F1-3	67	-0,25	0,040*
F4	29	-0,22	0,246

INR	Korrelation		
	n	r	p
alle	151	0,04	0,584
Rezidiv	5	0,50	0,395
Zirrhose	16	0,21	0,432
keine Zirrhose	135	0,03	0,754
F0	55	0,16	0,237
F1-3	67	0,02	0,873
F4	29	0,13	0,506

Tab. 3.33 (oben): Ergebnisse Albumin in der Korrelation

Tab. 3.34 (Mitte): Ergebnisse Bilirubin in der Korrelation

Tab. 3.35 (unten): Ergebnisse INR in der Korrelation

*bei Signifikanz

Auch die INR-Werte der Patienten mit Leberzirrhose waren höher als die der Patienten ohne. Während diese bei Nicht-Zirrhotikern kontinuierlich signifikant abfielen, stiegen sie bei Zirrhotikern zwischen EOT und SVR12 wieder, jedoch nicht signifikant. Betrachtet man die Entwicklung der Albuminwerte in den einzelnen Fibrosegruppen, war die Tendenz erkennbar, dass (ausgenommen des EOT-Werts für die Fibrosegruppe F1-3) die Werte in allen Fibrosegruppen stets stiegen und niedriger waren, je höher der vorliegende Fibrosegrad war. Eine ähnliche Tendenz zeigten die Bilirubinwerte, abgesehen davon, dass diese sanken und höher waren, je höher der Fibrosegrad. Ausnahme war dabei die Entwicklung zwischen EOT und SVR12 für Patienten mit Fibrosegrad 4, da die Werte zum SVR12 hin wieder anstiegen. Die gleiche Entwicklung war auch für die INR gegeben (jedoch signifikant bei F0-Fibrose!).

Die Pearson-Korrelation (bezogen auf die Änderung zwischen BL und SVR12) erbrachte für Bilirubin (Ausnahme Rezidivpatienten) und die INR keine signifikant positiven und für Albumin keine signifikant negativen Ergebnisse (Tabellen 4-6). Die schwach negative Korrelation des Albumins bei Rezidivpatienten, die schwach positiven Korrelationen der INR bei den Fibrosegruppen F0 und F4, den Zirrhose- und den Rezidivpatienten (bei Rezidivpatienten sogar starke Korrelation) und die stark positive Korrelation des Bilirubins bei Rezidivpatienten waren jedoch Anzeichen dafür, dass

ARFI-Werte und die Leberfunktion in zumindest gewissem Maß korrelieren, also sich die Leberfunktion bei einem Absinken der ARFI-Werte ein wenig verbesserte. Auffällig war, dass bei Rezidivpatienten in allen drei Fällen entsprechende Korrelationen vorhanden waren. Die

restlichen geprüften Korrelationen waren entweder schwach ($|r| < 0,1$) oder negativ bzw. im Falle des Albumins positiv.

Die Parameter der Leberfunktion wurden also im Allgemeinen positiv durch den Effekt der DAA-Therapie beeinflusst, jedoch waren die gemessenen Veränderungen deutlich geringer als beispielsweise bei den Transaminasen, den systemischen Inflammationsmarkern oder den Fibrosescores. Da die Leberfunktion stark von der Fibrosierung abhängt (siehe deutliche Unterschiede zwischen den Werten der Zirrhotiker und der anderen Gruppen), sich die Parameter der Leberfunktion jedoch im Gegensatz zu den ARFI-Werten (siehe ARFI-Kapitel) nur wenig veränderten, spricht auch dies dafür, dass die ARFI-Messung nicht allein die Fibrose abbildet. In eine ähnliche Richtung zeigten auch die Ergebnisse der Korrelation - es waren in den meisten Fällen keine nennenswerten Korrelationen nachgewiesen worden.

3.i. Sonstige Parameter (LDL und Thrombozyten)

LDL	Ø [mg/dl]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	99	124	119	156	1,2E-23*	1,3E-16*	0,013*
Rezidiv	75	90	79	5	0,210	0,641	0,420
Zirrhose	77	93	95	29	0,002*	0,000*	0,524
keine Zirrhose	104	131	124	127	8,8E-22*	1,2E-13*	0,004*
F0	115	140	135	52	7,7E-08*	2,7E-05*	0,258
F1-3	94	122	113	62	6,5E-12*	6,6E-08*	0,003*
F4	89	107	110	29	0,000*	3,9E-05*	0,520

Tab. 3.36: Ergebnisse LDL im T-Test
*bei Signifikanz
¹: Veränderung zwischen BL und EOT
²: Veränderung zwischen BL und SVR12
³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

Thrombozyten	Ø [/nl]			T-Test			
	BL	EOT	SVR12	n	p ¹	p ²	p ³
alle	190	201	195	189	2,8E-08*	0,007*	0,004*
Rezidiv	165	175	175	5	0,412	0,401	0,988
Zirrhose	108	117	114	36	0,006*	0,070	0,288
keine Zirrhose	210	220	214	153	1,0E-06*	0,028*	0,008
F0	224	237	230	61	0,000*	0,117	0,114
F1-3	196	206	203	72	0,002*	0,011*	0,275
F4	153	163	155	41	0,007*	0,776	0,027*

Tab. 3.37: Ergebnisse Thrombozyten im T-Test
*bei Signifikanz
¹: Veränderung zwischen BL und EOT
²: Veränderung zwischen BL und SVR12
³: Veränderung zwischen EOT und SVR12

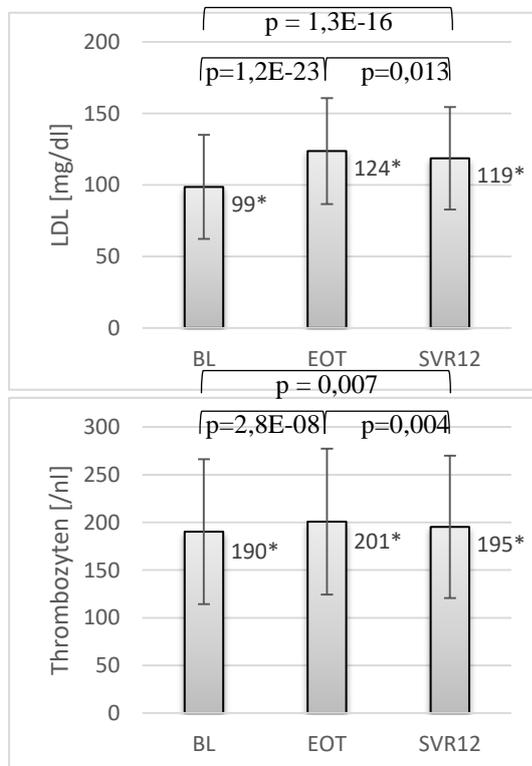


Abb. 3.17 (oben): Veränderung LDL-Werte bei Gesamtheit der Patienten

Abb. 3.18 (unten): Veränderung Thrombozyten-Werte bei Gesamtheit der Patienten

*Mittelwert

LDL ist ein mit u.a. Cholesterin beladenes Protein, dessen erhöhte Werte ein erhöhtes vasculäres Risiko mit sich bringen. (66) Die Thrombozyten sind Bestandteil der sogenannten primären Hämostase (Blutstillung). (67) Da Thrombozyten in der Milz abgebaut werden und sich diese bei fibrosierter Leber infolge des erhöhten Pfortaderdrucks vergrößert (sog. Stauungsmilz), kann sich bei fibrosierter Leber die Thrombozytenzahl im Blut verringern, da in der blutgestauten Milz mehr Thrombozyten als sonst abgebaut werden. (68–70) Beide Parameter wurden bei den HCV-Patienten unserer Studie bei BL, bei EOT und bei SVR12 bestimmt, um herauszufinden, inwieweit der Effekt der DAA-Therapie Auswirkungen auf LDL und die Thrombozyten hat. Für diese Fragestellung wurde der T-Test für abhängige Stichproben angewandt.

Im Anschluss wurde mit der Pearson-Korrelation geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen der Veränderung der ARFI-Werte und der Veränderung der Werte von LDL und den Thrombozyten gibt. Zusätzlich zur Pearson-Korrelation wurden deren Ergebnisse auch mit der Regressionsanalyse tendenziell bestätigt.

LDL	Korrelation		
	n	r	p
alle	132	-0,07	0,396
Rezidiv	5	-0,46	0,440
Zirrhose	13	-0,14	0,653
keine Zirrhose	119	-0,07	0,438
F0	50	0,04	0,790
F1-3	62	-0,10	0,453
F4	20	-0,34	0,148
Thrombozyten	Korrelation		
	n	r	p
alle	152	0,08	0,301
Rezidiv	5	0,10	0,869
Zirrhose	15	-0,04	0,900
keine Zirrhose	137	0,09	0,278
F0	56	-0,01	0,936
F1-3	66	0,03	0,841
F4	30	0,23	0,216

Tab. 3.38 (oben): Ergebnisse LDL in der Korrelation

Tab. 3.39 (unten): Ergebnisse Thrombozyten in der Korrelation

Die Tabellen 3.38 und 3.39 zeigen die Ergebnisse des T-Tests. Bei der Gesamtheit der Patienten war sowohl beim LDL als auch bei den Thrombozyten ein signifikanter Anstieg zwischen BL und EOT nachzuweisen und dann ein signifikanter Abfall zwischen EOT und SVR12 (siehe auch Abbildungen 3.17 und 3.18). Ein ähnliches, jedoch nicht signifikantes Bild zeigte sich bei Rezidivpatienten (zwischen EOT und SVR12 blieben die Thrombozyten jedoch auf demselben Niveau). Ein signifikanter Anstieg über den Therapiezeitraum hinweg war in beiden Fällen auch bei Zirrhose-Patienten und bei Patienten ohne eine Zirrhose ersichtlich, anschließend kam es zu einem tendenziellen Abfall der Werte zum SVR12 hin. Auch in den einzelnen ARFI-Fibrosegruppen stiegen die Mittelwerte zwischen BL und EOT sowohl bei LDL

als auch bei den Thrombozyten signifikant, bevor sie dann zwischen EOT und SVR12 wieder eine abfallende Tendenz aufwiesen. Für LDL als auch für die Thrombozyten galt, dass die Mittelwerte bei der Patientengesamtheit höher waren als bei Rezidivpatienten, bei Patienten ohne Leberzirrhose höher als bei Zirrhosepatienten und höher, je niedriger der ARFI-Fibrosegrad war.

In der Pearson-Korrelation (Tabellen 3.38 und 3.39, jeweils Änderung zwischen BL und SVR12) wurde nach signifikanten negativen Korrelationen zwischen der ARFI-Änderung und der Änderung von LDL bzw. Thrombozyten gesucht, da sich tendenziell die ARFI-Werte zwischen BL und SVR12 gesenkt und die von LDL und Thrombozyten erhöht hatten. Bei den Thrombozyten gab es keine signifikant negative Korrelation, bei Rezidivpatienten und Patienten mit F4-Fibrose sogar eine schwach positive Korrelation ($r > 0,1$). Auch für die LDL-Werte konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden, jedoch war bei Rezidiv-Patienten,

Zirrhotikern und Patienten der Fibrosegrade F1-4 eine schwache, bei Rezidiv und F4-Fibrose sogar mittelstarke ($r > -0,3$) negative Korrelation vorhanden.

Im Allgemeinen ließ sich für LDL und die Thrombozyten nachweisen, dass sie durch die Auswirkungen der DAA-Therapie beeinflusst wurden. Sie schienen sogar mehr beeinflusst zu werden als die meisten anderen in dieser Studie beschriebenen Parameter, da ihre Werte nach Beenden der Therapie dann zwischen EOT und SVR12 wieder gegenläufig verliefen als zwischen BL und EOT. Der gestiegene LDL-Wert mit langfristig erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ist daher eine Nebenwirkung der DAA-Therapie. Da die Thrombozytenzahl von der portalen Hypertension und damit auch von der Fibrosierung der Leber abhängig ist, ist es interessant, dass es keinen entsprechenden Zusammenhang mit den ARFI-Werten gab, die auch die Fibrosierung der Leber darstellen wollen. ARFI korrelierte also mit inflammatorischen Zytokinen deutlich mehr als mit der Thrombozytenzahl, die von der Leberfibrose abhängt. Dies unterstützt die Hypothese, dass ARFI mehr die Entzündung als die Fibrose des Lebergewebes widerspiegelt. Ob sich die Thrombozytenzahl nur aufgrund des portalen Rückstaus verändert, ist jedoch noch nicht geklärt. Möglicherweise greift HCV auch Strukturen wie das Knochenmark an, wodurch sich die Thrombozytenzahl verändern könnte. LDL schien zu den ARFI-Werten keine positive Korrelation zu zeigen.

4. Zusammenfassung und Diskussion

In dieser Arbeit untersuchten wir erstmals in einer großen Kohorte den Zusammenhang unterschiedlicher klinischer Parameter und Biomarker der Leberfibrose mit der ARFI-Messung und Zytokinprofilen. Dazu wurden Patienten mit chronischer Hepatitis-Infektion unter laufender DAA-Therapie regelmäßig untersucht. Somit konnten auch Änderungen korreliert werden. Die in dieser Studie beschriebenen klinischen Parameter unter DAA-Therapie wurden bereits teilweise in vorangegangenen Publikationen untersucht, was auch auf das ARFI-Verfahren zutrifft. Alem et al. beschrieben in ihrer Studie einen hochsignifikanten Rückgang der Werte von 1,28 auf 1,12 m/s bei Patienten mit HCV Genotyp 4. (71) Knop et al. konnten ebenfalls einen sehr signifikanten Rückgang (von 2,7 auf 2,4 m/s) beweisen. (13) Beide Studien bezogen sich hierbei ebenfalls auf die Veränderung zwischen Baseline und SVR24 während einer DAA-Therapie. Zwei weitere Studien bestätigten diesen Rückgang des ARFI-Wertes, mit auffällig stärkerem Rückgang bei F4-Fibrosen. (32,72) Auch unsere Ergebnisse zeigten das hochsignifikante Absinken des ARFI-Wertes und ein stärkeres Absinken bei höheren Fibrosegraden. ARFI wird als ein Marker zur Fibrose der Leber verwendet, so gibt es beispielsweise die Einteilung der Leberfibrose je nach gemessenem ARFI-Wert. (39)

Die von uns in dieser Studie verfolgte Fragestellung betraf jedoch im Kern, ob sich eine Leberfibrose tatsächlich so schnell, innerhalb von 24 Wochen, zurückbilden kann, wie es der Rückgang des ARFI-Wertes suggerierte. Ein Rückgang der Fibrose war bisher nur nach längeren Zeiträumen histologisch nachgewiesen worden. (44) Eine weitere Auffälligkeit, die an der alleinigen Aussagekraft des ARFI-Verfahrens rein über den Fibrosegrad der Leber zweifeln lässt, ist, dass von den Patienten in unserer Kohorte mit sonomorphologischen Zeichen der Leberzirrhose, die das Endstadium der Fibrose darstellt, lediglich die Hälfte eine F4-Fibrose in der ARFI-Messung hatten.

Auch in unserer Studie wiesen die Transaminasen GOT und GPT einen signifikanten Rückgang unter DAA-Therapie auf, wie bereits mehrfach in anderen Studien vorbeschrieben. Hahn et al. verzeichneten in ihrer Studie ebenfalls einen Rückgang der Transaminasen-Werte, in ihrem Fall bei immunsupprimierten Patienten. (73) Auch Hsu et al. zeigten einen signifikanten Rückgang der Transaminasen-Werte unter DAA-Therapie. (74) Da die Transaminasen Marker für die Leberschädigung sind, kann dieser Rückgang als Beweis für die Verbesserung der Entzündung in der Leber gewertet werden und der Anstieg zwischen EOT und SVR12 bei Rezidivpatienten als weiterer Hinweis dafür dienen, dass es sich tatsächlich um Patienten mit Rückfall handelte. Auffällig war dabei, dass die GOT-Werte bei Rezidivpatienten zu allen

Therapiezeitpunkten deutlich über dem Mittelwert der anderen Patientengruppen lagen, nur bei einem der fünf Relapser lag nachweislich Alkoholabusus vor.

Eine Studie von Knop et al. untersuchte auch die Korrelation zwischen Leberelastographie und GOT bzw. GPT. Für beide Transaminasen konnten sehr signifikante Korrelationen mit der Leberelastographie aufgezeigt werden. (72) Dies ist ein entscheidender Unterschied zu unseren (nicht signifikanten) Ergebnissen, jedoch wurde als Verfahren der anderen Studie Fibroscan anstatt ARFI verwendet und die Baseline-Werte wurden miteinander korreliert, während bei uns die Veränderungen betrachtet wurden, sodass hier sowohl Baseline- als auch SVR12-Werte eine Rolle spielten und somit der Zusammenhang genauer untersucht wurde.

Wir stellten für unsere Studie die Hypothese auf, dass ARFI vor allem die Entzündung der Leber widerspiegelt und nicht so sehr die Fibrose. Allerdings zeigte sich in unserer Kohorte keine signifikante Korrelation zwischen den vermeintlichen Entzündungsmarkern GOT/GPT und der ARFI-Messung. Die Transaminasen sind zwar häufig bei entzündeter Leber erhöht, dass die Höhe der Werte mit der Stärke der tatsächlichen Entzündung korreliert ist dadurch aber nicht belegt. So gibt es nämlich durchaus symptomatische Hepatitiden, ohne dass die Transaminasen erhöht sind, also eine Entzündung der Leber ohne Auffälligkeit der Transaminasen als vermeintliche Entzündungsmarker. (46) Daher sollten GOT und GPT statt als Marker für die Leberentzündung eher als Marker für die Leberschädigung verstanden werden, da sie bei Schädigung der Hepatozyten aus diesen freigesetzt werden.

Die Entwicklung von Parametern der Leberfunktion unter DAA-Therapie beschrieb unter anderem die Studie von Osman et al.. Hier sank das Bilirubin sehr signifikant von 1,20 auf 1,01 mg/dl und die INR von 1,3 auf 0,9. (26) Eine weitere Studie zeigte deutliche Verbesserungen bei Bilirubin-, INR- und Albuminwerten unter DAA-Therapie bei Patienten mit bereits bestehender Leberzirrhose. (75) Der Anstieg des Albumins konnte auch von Sugimoto et al. bewiesen werden. (28) Auch in unserer Studie zeigten sich signifikante Verbesserungen einiger Leberfunktionsparameter, die jedoch verhältnismäßig nicht so markant ausfielen wie die der Transaminasen oder der ARFI-Werte. Daher kann man darauf schließen, dass die Leberfunktion der Patienten unserer Kohorte verhältnismäßig gut erhalten war. Insgesamt wies unsere Kohorte auch nur wenige Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose und –zirrhose auf. Da die Leberfunktion stark von der Fibrose der Leber abhängt (es waren deutliche Unterschiede zwischen den Werten der Zirrhotiker und denen der anderen Patientengruppen erkennbar), sich die Parameter der Leberfunktion jedoch im Gegensatz zu den ARFI-Werten nur wenig

veränderten, spricht dies auch stark dafür, dass die ARFI-Messung nicht allein die Fibrose abbildet.

Während in unserer Studie keine signifikante Korrelation zwischen ARFI-Werten und Werten der Leberfunktionsparameter erkennbar war, so haben Knop et al. für Bilirubin eine mittelstarke, signifikante Korrelation nachweisen können, mit bereits oben genanntem Unterschied, dass nur die Baseline-Werte miteinander korreliert wurden und Fibroscan und nicht ARFI das verwendete Verfahren war. Albumin korrelierte wie bei uns nicht signifikant und für die INR wurde die Korrelation von Knop et al. nicht getestet. Allgemein ist hinsichtlich der Studie von Knop et al. noch erwähnenswert, dass das Verhältnis der Fibrosegrade unter den Patienten von dem unserer Studie deutlich abwich: So war der Anteil der Patienten mit starker F4-Fibrose um einiges höher als bei uns, während in unsere Studie mehr F0- und F1-Fibrosen waren. (72) Dies erfolgte gezielt um den Wert der ARFI-Messung zur Definierung der hepatischen Fibrose in Frage zu stellen.

Die Fibrosescores APRI und FIB4, die der Abschätzung der Fibrosierung der Leber dienen, verbesserten sich bei Patienten mit Hepatitis C unter DAA-Therapie in einigen Publikationen. Goni et al. beschrieben einen signifikanten Rückgang des APRI-Werts von 0,9 auf 0,3 und des FIB4-Werts von 2,0 auf 1,3. (25) Auch Hsu et al. konnten einen signifikanten Abfall beider Scores bestätigen. (74) Vergleichbare Ergebnisse finden sich auch in unserer Studie mit einem hochsignifikanten Abfall sowohl des FIB4- als auch des APRI-Scores. Die Fibrosescores sind jedoch abhängig von den Werten der Transaminasen und Thrombozyten und zeigten in unserer Studie keine nennenswerten Korrelationen mit der Änderung der ARFI-Werte. Dies lässt darauf schließen, dass Fibrosescores und ARFI-Messung beide nicht rein die Fibrose der Leber widerspiegeln, denn dann wären hier stärkere Korrelationen zu erwarten. Die Arbeit von Knop et al. (72), die sich wie oben erwähnt auf Fibroscan und nicht auf ARFI bezieht, hat für die Fibrosescores hingegen starke Korrelationen nachweisen können.

Zur Beurteilung des Einflusses von entzündlicher Aktivität bestimmten wir in unserer Studie zudem die systemischen Entzündungsmarker Ferritin, IgG und PCT. PCT wurde dabei vor allem verwendet, um eine bakterielle Begleitinfektion und damit falsch positive Werte der inflammatorischen Biomarker auszuschließen. Die Mittelwerte der Patientengesamtheit des PCT waren zu allen Therapiezeitpunkten unter der Grenze von 0,1 ng/ml. Alle drei Marker fielen signifikant unter DAA-Therapie, wobei der prozentuale Abfall bei IgG am geringsten war. Wir haben erstmalig diese Parameter mit der nicht-invasiven Fibrosemessung korreliert, da bislang keine Publikationen vorliegend sind, die diese Parameter und den Einfluss der DAA-

Therapie untersucht hätten. Betrachtet man nun die Korrelation mit den ARFI-Ergebnissen, so zeigten auch die systemischen Inflammationsmarker keine ausreichenden signifikanten Korrelationen. Dies unterstreicht die Hypothese, dass die ARFI-Werte ggf. von der lokalen Inflammation in der Leber beeinflusst werden, was in regulären Labormarkern zur Bestimmung der Inflammation nicht adäquat abgebildet wird.

Da allgemeine Marker der systemischen Inflammation keine Korrelation mit der Veränderung der ARFI-Werte aufzeigten, kommt spezifischen systemischen Entzündungsparametern wie Zytokinen in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu. Die von uns untersuchten Zytokine können unterteilt werden in proinflammatorische ($\text{IFN}\gamma$, $\text{IL1}\alpha$, $\text{TNF}\alpha$) und antiinflammatorische Zytokine (IL4 , IL10) und solche, die nicht eindeutig in eine der beiden Gruppen zugeordnet werden können bzw. Migrationsmarker darstellen ($\text{IFN}\alpha 2$, IP10). Die proinflammatorischen Zytokine $\text{IFN}\gamma$ und $\text{IL1}\alpha$ zeigten einen Anstieg unter Therapie (nur bei $\text{IL1}\alpha$ signifikant), während $\text{TNF}\alpha$ signifikant abfiel. In allen drei Fällen kehrte sich die Entwicklung der Werte nach Ende der Therapie wieder um, sodass von einer starken Abhängigkeit von der Therapie ausgegangen werden kann. Das antiinflammatorische IL10 fiel signifikant unter Therapie, während IL4 (nicht signifikant) anstieg. Das Chemokin IP10 zeigte den stärksten, signifikanten Abfall von allen Zytokinen unter DAA-Therapie. Aber auch das $\text{IFN}\alpha 2$ fiel signifikant. Bereits van der Ree et al. zeigten ebenfalls einen signifikanten Abfall von IP10 unter DAA-Therapie. (76)

Die besten Korrelationen mit der ARFI-Messung zeigten in unserer Kohorte die proinflammatorischen Zytokine. Für manche Patientengruppen war diese sogar signifikant. Aber auch die antiinflammatorischen Zytokine zeigten eine Korrelation. Weniger korrelierten dagegen IP10 und $\text{IFN}\alpha 2$. Dass nun die proinflammatorischen Zytokine, welche eine Entzündung widerspiegeln, die beste Korrelation (deutlich besser als Fibrosescores oder Thrombozyten) mit ARFI zeigten, stützt die Hypothese, dass die ARFI-Messung mehr von der Entzündung als von der Fibrose der Leber beeinflusst wird. Dass die antiinflammatorischen Zytokine ebenfalls einige Korrelationen zeigten, wirkt nur scheinbar als Widerspruch, da pro- und antiinflammatorische Zytokine einerseits in Abhängigkeit voneinander reagieren und somit Gegenmechanismen induziert werden können. Man könnte also argumentieren, dass bei hohen ARFI-Werten ein hohes Maß an Entzündung vorliegt und dies durch die Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine gebremst werden soll, im Sinne eines Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Faktoren. Zudem haben Zytokine oft multimodale Funktionen. So wird z.B. IL4 nur wegen seiner Makrophagen-Hemmung als antiinflammatorisch bezeichnet, andere Immunzellen wie T-Helferzellen oder Mastzellen

werden jedoch stimuliert bzw. zur Proliferation angeregt. (52–54) Daher gibt es möglicherweise diese Parallelen zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen bei der Korrelation mit ARFI. Die auffälligsten Unterschiede zwischen den Korrelationen der Zytokine und denen der anderen Parameter gab es im Allgemeinen in der Patientengruppe der ARFI-Grade F1-3, eine Tabelle zum Vergleich findet sich im Anhang.

Goni et al. berichteten in ihrer Studie von einem signifikanten Anstieg des LDL von 101,5 auf 117,5 mg/dl, ebenso Ichikava et al. mit einem signifikanten Anstieg von 107,5 auf 119,8 mg/dl. (25,77) Auch in unserer Studie konnte ein deutlich signifikanter Anstieg des LDL unter DAA-Therapie verzeichnet werden. Die Thrombozytenzahl hingegen fiel in unserer Studie signifikant zwischen Baseline und SVR12, wie auch Hsu et al. und Osman et al. in ihren Studien zeigen konnten. (26,74) Der Anstieg der Thrombozyten kann über die nachlassende Fibrosierung der Leber erklärt werden, dadurch nimmt die portale Hypertension ab und die Blutstauung der Milz lässt nach, sodass dort wieder weniger Thrombozyten abgebaut werden. Ob die reduzierte Thrombozytenzahl während der Hepatitis C nur darauf zurückzuführen ist oder ob das Virus möglicherweise auch anderen Einfluss auf die Thrombozytenzahl nimmt, beispielsweise über eine supprimierende Wirkung auf das Knochenmark, scheint nicht abschließend geklärt zu sein. Die Korrelationen sowohl von LDL als auch den Thrombozyten zur ARFI-Messung waren nicht aussagekräftig niedrig. Dies steht im Gegensatz zu der Studie von Knop et al. (72): Hier korrelierten Thrombozytenzahl und Fibroscan (nicht ARFI!)-Werte mittelstark negativ. Geht man nun aber von unseren auf ARFI bezogenen Ergebnissen aus und sieht die Thrombozyten (aufgrund der oben erklärten Theorie des portalen Rückstaus) als Fibrosemarker an, so ist die mangelnde Korrelation ein weiterer Beleg dafür, dass ARFI nicht allein von der Fibrose abhängt.

Allgemein ist zum Vergleich der Studie von Knop et al. mit dieser Studie von Bedeutung, dass die Korrelation der Baseline-Werte auch in dieser Studie (sozusagen als Nebenergebnisse) untersucht wurde und größtenteils ähnliche Ergebnisse erzielt wurden wie Knop et al. (eine Tabelle dieser Ergebnisse findet sich im Anhang). Wie bereits oben erwähnt, werten wir diese Korrelation aber als weniger aussagekräftig, da sie sich nur auf die Baseline-Werte bezieht. Eine Korrelation der Werte könnte auch nur aufgrund dessen auftreten, dass sich die Krankheit in einem gewissen Stadium befindet und die Viruslast sich auf Leberelastographie und einen anderen klinischen Parameter gleichermaßen bzw. ähnlich auswirkt. Es ist nachzuvollziehen, dass dieser Effekt dadurch gebremst werden kann, dass auch die SVR12-Werte in die Studie miteinfließen, da die Krankheit zu diesem Zeitpunkt ausgeheilt ist und somit die Viruslast keinen Einfluss mehr auf die Parameter nehmen kann. Daher stützen sich unsere Argumente

auf die Korrelation der Werteveränderung und nicht wie bei Knop et al. auf die Korrelation nur der Baseline-Werte.

Eine Auffälligkeit, die nicht unerwähnt bleiben soll, ist, dass einige Zytokine bei Rezidivpatienten zu allen Messzeitpunkten deutlich niedrigere Mittelwerte aufwiesen als der Rest der Patienten. So sind bei $\text{IFN}\alpha 2$, IL4 und IL1 α zu allen Zeitpunkten nur Nullwerte aufgetreten, während dies beim Rest der Patienten in lediglich circa zwei Drittel der Fälle eintrat. Auch IL10 und $\text{IFN}\gamma$ zeigten zu allen Zeitpunkten deutlich niedrigere Werte bei Rezidiv-Patienten als bei den anderen Patientengruppen. Abgesehen von den Zytokinen war auch beim Ferritin auffällig, dass der Baseline-Wert von Rezidiv-Patienten deutlich unter dem der anderen Patienten lag. Da es aber nur fünf Patienten mit Rezidiv gab, war aufgrund der kleinen Fallzahl in keinem der Fälle ein signifikanter Unterschied auszumachen. Nichtsdestotrotz war es eine Auffälligkeit, die es wert wäre, in nachfolgenden Studien untersucht zu werden. Möglicherweise besteht tatsächlich ein statistischer Zusammenhang zwischen niedrigen Zytokinwerten und dem späteren Risiko, ein Rezidiv zu bekommen, bzw. der Chance, dass die Krankheit ohne Rezidiv folgenlos ausheilt.

Die untersuchte Hypothese war, dass die ARFI-Messung, die zur Bestimmung der Fibrose der Leber eingesetzt wird, nicht oder zumindest nicht nur die Fibrose wiedergibt, sondern auch von anderen Faktoren abhängt (z.B. von der Entzündung der Leber, worauf in dieser Studie das Augenmerk gelegt wurde). Diese Hypothese konnte vor allem dadurch gestützt werden, dass die Entzündungsmarker (v.a. proinflammatorische Zytokine) besser mit der Veränderung der ARFI-Werte korrelierten als Fibrosemarker, die in dieser Studie hauptsächlich in Form von Fibrosescores und Thrombozyten untersucht wurden. Des Weiteren spricht die eher geringe Überschneidung zwischen einer Leberzirrhose laut Ultraschall und einer starken Fibrose laut ARFI-Messung für die Behauptung, dass ein hoher ARFI-Wert bei Patienten mit chronischer Hepatitis C nicht den tatsächlichen Fibrosegrad bei Leberzirrhose widerspiegelt. Auch der schnelle Rückgang der ARFI-Werte konnte bisher nicht mit einem ähnlich schnellen Rückgang der Fibrose histologisch belegt werden. Diese Punkte stützen unsere Hypothese, dass durch die ARFI-Messung bei chronischer Hepatitis C falsche Werte in Bezug auf die Leberfibrosierung abgebildet werden. Erwähnt werden muss jedoch, dass dieser Studie (wie auch vergangenen Studien) keine Histologie als Goldstandard der hepatischen Fibrosebestimmung zur Verfügung stand, um diese mangelnde Korrelation zweifelsfrei zu belegen. Weitere Limitationen unserer Studie waren außer der fehlenden Histologie möglicherweise auch die Tatsachen, dass es sich um eine Single-Center-Studie handelt und dass durch den großen Anteil der Werte unterhalb der Nachweisgrenze bei den Zytokinen die Signifikanz teilweise eingeschränkt ist. In dieser

Studie konnten wir jedoch an einem großen Patientenkollektiv sowohl unterschiedliche Fibrosemarker als auch Entzündungsmediatoren mit der ARFI-Messung vergleichen und durch die signifikante Korrelation mit Entzündungsmarkern eine Abhängigkeit von der Inflammation nachweisen.

5. Anhang

Tabelle 5.1: Pearson-Korrelation der Zytokin-Änderung mit der ARFI-Änderung (jeweils Änderung zwischen BL und SVR12) bei der Patientengruppe ARFI F1-3 ($r > 0,1$ und $p < 0,05$ sind fett markiert); $n = 65$ jeweils

Zytokin	r	p
IFN- γ	0,11	0,400
IL-1 α	0,11	0,364
TNF- α	0,26	0,036
IL-4	0,16	0,207
IL-10	0,32	0,009
IFN- $\alpha 2$	0,16	0,197
IP-10	-0,06	0,651

Tabelle 5.2: Pearson-Korrelation der Änderung verschiedenster Parameter mit der ARFI-Änderung (jeweils Änderung zwischen BL und SVR12) bei der Patientengruppe ARFI F1-3 ($r > 0,1$ und $p < 0,05$ sind fett markiert)

Parameter	n	r	p
APRI-Score	66	-0,12	0,342
FIB4-Score	66	-0,11	0,367
GOT	67	-0,13	0,283
GPT	67	0,01	0,952
Albumin	64	0,01	0,956
Bilirubin	67	-0,25	0,040
INR	67	0,02	0,873
Thrombozyten	66	0,03	0,841
LDL	62	-0,10	0,453
Ferritin	65	-0,17	0,176
IgG	66	-0,19	0,120
PCT	65	0,01	0,941

Tabelle 5.3: Pearson-Korrelation der BL-Werte von ARFI mit denen anderer Parameter bei der Gesamtheit der Patienten ($r > 0,1$ und $p < 0,05$ sind fett markiert)

	n	r	p
GOT	190	0,37	1,7E-07
GPT	190	0,15	0,037
IFN γ	180	-0,13	0,081
IL1 α	180	0,02	0,808
TNF α	180	0,14	0,055
IL4	180	-0,03	0,708
IL10	180	-0,08	0,294
IFN α	180	-0,13	0,083
IP10	180	0,24	0,001
APRI	190	0,48	3,0E-12
FIB4	190	0,50	1,4E-13
Ferritin	182	0,15	0,045
IgG	187	0,35	1,1E-06
PCT	187	0,20	0,007
Albumin	184	-0,31	1,8E-05
Bilirubin	190	0,31	1,5E-05
INR	189	0,29	5,7E-05
LDL	178	-0,16	0,037
Thrombozyten	190	-0,44	1,3E-10

Tabelle 5.4: Regressionsanalyse zur Untersuchung der Abhängigkeit der ARFI-Änderung von der Änderung anderer Parameter bei der Patientengesamtheit ($p < 0,05$ und Korrelationskoeffizienten $> 0,1$ bei positivem Regressionskoeffizienten sind fett markiert)

	n	Vorzeichen Regressionskoeffizient	Korrelationskoeffizient	p
GOT	151	+	0,001	0,987
GPT	153	+	0,046	0,561
IFN γ	146	+	0,018	0,831
IL1 α	146	+	0,112	0,172
TNF α	146	-	0,015	0,855
IL4	146	+	0,127	0,120
IL10	146	+	0,086	0,296
IFN α	146	-	0,030	0,718
IP10	146	+	0,015	0,853
APRI	152	+	0,053	0,510
FIB4	152	+	0,025	0,758
Ferritin	147	-	0,121	0,137
IgG	150	-	0,078	0,335
PCT	149	+	0,065	0,424
Albumin	144	-	0,002	0,984
Bilirubin	für Bilirubin wurde keine Regressionsanalyse durchgeführt			
INR	151	+	0,047	0,562
LDL	132	-	0,075	0,379
Thrombozyten	152	+	0,124	0,120

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALAT	Alanin-Aminotransferase
APRI	Aspartat-aminotransferase to platelet ration index
ARFI	Acoustic radiation force impulse
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BL	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
DAA	Direct-acting antiviral agents
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir
EOT	End of therapy
F	Fibrosegrad(e)
FIB4	Fibrosis 4
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	Hepatocellular Carcinoma
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High density lipoprotein
IFN	Interferon
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
INR	International normalized ratio

IP	Interferon-gamma-induced protein
LDL	Low density lipoprotein
LDV	Ledipasvir
MELD	Model for end-stage liver disease
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
OBV	Ombitasvir
PCR	Polymerase-chain-reaction
PCT	Procalcitonin
PTV	Paritaprevir
RBV	Ribavirin
RTV	Ritonavir
SOF	Sofosbuvir
SVR12	Sustained virological response 12 weeks after therapy
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
VEL	Velpatasvir
Z.n.	Zustand nach

7. Literaturverzeichnis

1. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87. doi:10.1002/hep.27259 Cited in: PubMed; PMID 25069599.
2. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A-S, Muljono DH, Waked I, Alavian SM, Lee M-H, Negro F, Abaalkhail F, Abdou A, Abdulla M, Rached AA, Aho I, Akarca U, Al Ghazzawi I, Al Kaabi S, Al Lawati F, Al Namaani K, Al Serkal Y, Al-Busafi SA, Al-Dabal L, Aleman S, Alghamdi AS, Aljumah AA, Al-Romaihi HE, Andersson MI, Arendt V, Arkkila P, Assiri AM, Baatarkhuu O, Bane A, Ben-Ari Z, Bergin C, Bessone F, Bihl F, Bizri AR, Blachier M, Blasco AJ, Mello CEB, Bruggmann P, Brunton CR, Calinas F, Chan HLY, Chaudhry A, Cheinquer H, Chen C-J, Chien R-N, Choi MS, Christensen PB, Chuang W-L, Chulanov V, Cisneros L, Clausen MR, Cramp ME, Craxi A, Croes EA, Dalgard O, Daruich JR, Ledinghen V de, Dore GJ, El-Sayed MH, Ergör G, Esmat G, Estes C, Falconer K, Farag E, Ferraz MLG, Ferreira PR, Flisiak R, Frankova S, Gamkrelidze I, Gane E, García-Samaniego J, Khan AG, Gountas I, Goldis A, Gottfredsson M, Grebely J, Gschwantler M, Pessôa MG, Gunter J, Hajarizadeh B, Hajelssedig O, Hamid S, Hamoudi W, Hatzakis A, Himatt SM, Hofer H, Hrstic I, Hui Y-T, Hunyady B, Idilman R, Jafri W, Jahis R, Janjua NZ, Jarčuška P, Jeruma A, Jonasson JG, Kamel Y, Kao J-H, Kaymakoglu S, Kershenobich D, Khamis J, Kim YS, Kondili L, Koutoubi Z, Krajden M, Krarup H, Lai M, Laleman W, Lao W, Lavanchy D, Lázaro P, Leleu H, Lesi O, Lesmana LA, Li M, Liakina V, Lim Y-S, Luksic B, Mahomed A, Maimets M, Makara M, Malu AO, Marinho RT, Marotta P, Mauss S, Memon MS, Correa MCM, Mendez-Sanchez N, Merat S, Metwally AM, Mohamed R, Moreno C, Mourad FH, Müllhaupt B, Murphy K, Nde H, Njouom R, Nonkovic D, Norris S, Obekpa S, Oguiche S, Olafsson S, Oltman M, Omede O, Omuemu C, Opare-Sem O, Øvrehus ALH, Owusu-Ofori S, Oyunsuren TS, Papatheodoridis G, Pasini K, Peltekian KM, Phillips RO, Pimenov N, Poustchi H, Prabdi-Sing N, Qureshi H, Ramji A, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Redae B, Reesink HW, Ridruejo E, Robbins S, Roberts LR, Roberts SK, Rosenberg WM, Roudot-Thoraval F, Ryder SD, Safadi R, Sagalova O, Salupere R, Sanai FM, Avila JFS, Saraswat V, Sarmiento-Castro R, Sarrazin C, Schmelzer JD, Schréter I, Seguin-Devaux C, Shah SR, Sharara AI, Sharma M, Shevaldin A, Shiha GE, Sievert W, Sonderup M, Souliotis K, Speiciene D, Sperl J, Stärkel P, Stauber RE, Stedman C, Struck D, Su T-H, Sypsa V, Tan S-S, Tanaka J, Thompson AJ, Tolmane I, Tomasiewicz K, Valantinas J, van Damme P, van der Meer AJ, van Thiel I, van

- Vlierberghe H, Vince A, Vogel W, Wedemeyer H, Weis N, Wong VWS, Yaghi C, Yosry A, Yuen M, Yunihastuti E, Yusuf A, Zuckerman E, Razavi H. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(3):161–76. doi:10.1016/S2468-1253(16)30181-9
3. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9633–52. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9633 Cited in: PubMed; PMID 25110404.
 4. Zhou W-C, Zhang Q-B, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7312–24. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7312 Cited in: PubMed; PMID 24966602.
 5. Jindal A, Thadi A, Shailubhai K. Hepatocellular Carcinoma: Etiology and Current and Future Drugs. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(2):221–32. doi:10.1016/j.jceh.2019.01.004 Cited in: PubMed; PMID 31024205.
 6. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, Vazquez-Chacon C, Martinez-Guarneros A, Carpio-Pedroza JC, Fonseca-Coronado S, Cruz-Rivera M. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15992–6013. doi:10.3748/wjg.v20.i43.15992 Cited in: PubMed; PMID 25473152.
 7. Ruta S, Cernescu C. Injecting drug use: A vector for the introduction of new hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2015;21(38):10811–23. doi:10.3748/wjg.v21.i38.10811 Cited in: PubMed; PMID 26478672.
 8. Lei J-H, Liang J, Gong X, Xiao X-Q, Chen Z, Peng F. Analysis of Transmission Routes of Hepatitis C Virus Based on Virus Genotyping in 341 Cases with Different Suspected Initial Infection Time Points in Hunan Province, China. *Med Sci Monit*. 2018;24:5232–41. doi:10.12659/MSM.907424 Cited in: PubMed; PMID 30055000.
 9. Easterbrook PJ, Roberts T, Sands A, Peeling R. Diagnosis of viral hepatitis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(3):302–14. doi:10.1097/COH.0000000000000370 Cited in: PubMed; PMID 28306597.
 10. Smolders EJ, Jansen AME, Ter Horst PGJ, Rockstroh J, Back DJ, Burger DM. Viral Hepatitis C Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations: A 2019

- Update. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1237–63. doi:10.1007/s40262-019-00774-0
Cited in: PubMed; PMID 31114957.
11. Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, Ishizu Y, Honda T, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H. Liver stiffness measurement predicts hepatocellular carcinoma development in patients treated with direct-acting antivirals. *JGH Open.* 2017;1(1):44–9. doi:10.1002/jgh3.12007 Cited in: PubMed; PMID 30483532.
 12. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, Maniu A. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009;18(3):303–10. Cited in: PubMed; PMID 19795024.
 13. Knop V, Hoppe D, Welzel T, Vermehren J, Herrmann E, Vermehren A, Friedrich-Rust M, Sarrazin C, Zeuzem S, Welker M-W. Regression of fibrosis and portal hypertension in HCV-associated cirrhosis and sustained virologic response after interferon-free antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2016;23(12):994–1002. doi:10.1111/jvh.12578
 14. Bruno C, Minniti S, Bucci A, Pozzi Mucelli R. ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease-a review. *Insights Imaging.* 2016;7(5):735–46. doi:10.1007/s13244-016-0514-5 Cited in: PubMed; PMID 27553006.
 15. Burchill MA, Roby JA, Crochet N, Wind-Rotolo M, Stone AE, Edwards MG, Dran RJ, Kriss MS, Gale M, Rosen HR. Rapid reversal of innate immune dysregulation in blood of patients and livers of humanized mice with HCV following DAA therapy. *PLoS ONE.* 2017;12(10):e0186213. doi:10.1371/journal.pone.0186213 Cited in: PubMed; PMID 29040318.
 16. Conlon KC, Miljkovic MD, Waldmann TA. Cytokines in the Treatment of Cancer. *J Interferon Cytokine Res.* 2019;39(1):6–21. doi:10.1089/jir.2018.0019 Cited in: PubMed; PMID 29889594.
 17. Chan ST, Ou J-HJ. Hepatitis C Virus-Induced Autophagy and Host Innate Immune Response. *Viruses.* 2017;9(8). doi:10.3390/v9080224 Cited in: PubMed; PMID 28805674.
 18. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity.* 2019;50(4):907–23. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.025 Cited in: PubMed; PMID 30995506.

19. Lei J, Yin X, Shang H, Jiang Y. IP-10 is highly involved in HIV infection. *Cytokine*. 2019;11597–103. doi:10.1016/j.cyto.2018.11.018 Cited in: PubMed; PMID 30472104.
20. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(2). doi:10.1101/cshperspect.a028415 Cited in: PubMed; PMID 28620096.
21. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014561459. doi:10.1155/2014/561459 Cited in: PubMed; PMID 24876674.
22. Liu M, Guo S, Hibbert JM, Jain V, Singh N, Wilson NO, Stiles JK. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011;22(3):121–30. doi:10.1016/j.cytogfr.2011.06.001 Cited in: PubMed; PMID 21802343.
23. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*. 2015;74(1):5–17. doi:10.1016/j.cyto.2014.09.011 Cited in: PubMed; PMID 25458968.
24. Giannini EG, Crespi M, Demarzo M, Bodini G, Furnari M, Marabotto E, Torre F, Zentilin P, Savarino V. Improvement in hepatitis C virus patients with advanced, compensated liver disease after sustained virological response to direct acting antivirals. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(3):e13056. doi:10.1111/eci.13056 Cited in: PubMed; PMID 30474209.
25. Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Zozaya JM, Úriz JI, Castilla J, Herrero JI. Modification of liver fibrosis, glucose and lipid profile after hepatitis C virus clearance with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterología y Hepatología*. 2020. doi:10.1016/j.gastrohep.2019.03.017
26. Osman HA, Ghweil AA, Sabry AM, Mahdy RE, Khodeary A. Management Of Patients With Hepatitis B Virus Reactivation Post-DAA Treatment Of Chronic Hepatitis C Virus Infection In HCV-HBV Coinfected Patients With Pretreatment HBeAg Seroconversion And Early Degree Of Hepatic Fibrosis. *Infect Drug Resist*. 2019;123067–73. doi:10.2147/IDR.S215974 Cited in: PubMed; PMID 31632097.
27. Preda CM, Popescu CP, Baicus C, Voiosu TA, Manuc M, Pop CS, Gheorghe L, Sporea I, Trifan A, Tantau M, Tantau A, Ceausu E, Proca D, Constantinescu I, Ruta SM, Diculescu MM, Oproiu A. Real-world efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/r+dasabuvir+ribavirin in genotype 1b patients with hepatitis C virus cirrhosis. *Liver Int*. 2018;38(4):602–10. doi:10.1111/liv.13550

28. Sugimoto R, Iwasa M, Hara N, Tamai Y, Yoshikawa K, Ogura S, Tanaka H, Eguchi A, Yamamoto N, Kobayashi Y, Hasegawa H, Takei Y. Changes in liver function and body composition by direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Hepatol Res.* 2018;48(5):337–44. doi:10.1111/hepr.12999
29. Mascia C, Vita S, Zuccalà P, Marocco R, Tieghi T, Savinelli S, Rossi R, Iannetta M, Pozzetto I, Furlan C, Mengoni F, Mastroianni CM, Vullo V, Lichtner M. Changes in inflammatory biomarkers in HCV-infected patients undergoing direct acting antiviral-containing regimens with or without interferon. *PLoS ONE.* 2017;12(6):e0179400. doi:10.1371/journal.pone.0179400 Cited in: PubMed; PMID 28636655.
30. Meissner EG, Kohli A, Higgins J, Lee Y-J, Prokunina O, Wu D, Orr C, Masur H, Kottlil S. Rapid changes in peripheral lymphocyte concentrations during interferon-free treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Commun.* 2017;1(7):586–94. doi:10.1002/hep4.1074 Cited in: PubMed; PMID 29202115.
31. Soliman H, Ziada D, Salama M, Hamisa M, Badawi R, Hawash N, Selim A, Abd-Elsalam S. Predictors for Fibrosis Regression in Chronic HCV Patients after the Treatment with DAAS: Results of a Real-world Cohort Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020;20(1):104–11. doi:10.2174/1871530319666190826150344 Cited in: PubMed; PMID 31448717.
32. Tag-Adeen M, Sabra AM, Akazawa Y, Ohnita K, Nakao K. Impact of hepatitis C virus genotype-4 eradication following direct acting antivirals on liver stiffness measurement. *Hepat Med.* 2017;945–53. doi:10.2147/HMER.S142600 Cited in: PubMed; PMID 29062242.
33. Knop V, Mauss S, Goeser T, Geier A, Zimmermann T, Herzer K, Postel N, Friedrich-Rust M, Hofmann WP, German Hepatitis C-Registry. Dynamics of liver stiffness by transient elastography in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct-acting antiviral therapy—Results from the German Hepatitis C-Registry. *J Viral Hepat.* 2020;n/a(n/a). doi:10.1111/jvh.13280
34. Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res.* 2002;10 Suppl 2105S-115S. doi:10.1038/oby.2002.203 Cited in: PubMed; PMID 12490659.
35. Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG. *Deutsches Ärzteblatt.* 2006;103(48).

36. Santori G, Andorno E, Morelli N, Antonucci A, Bottino G, Mondello R, Castiglione AG, Valente R, Ravazzoni F, Di Domenico S, Valente U. MELD score versus conventional UNOS status in predicting short-term mortality after liver transplantation. *Transpl Int.* 2005;18(1):65–72. doi:10.1111/j.1432-2277.2004.00024.x Cited in: PubMed; PMID 15612986.
37. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846–54. doi:10.1002/hep.21496 Cited in: PubMed; PMID 17393509.
38. Yen Y-H, Kuo F-Y, Kee K-M, Chang K-C, Tsai M-C, Hu T-H, Lu S-N, Wang J-H, Hung C-H, Chen C-H. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0199760. doi:10.1371/journal.pone.0199760 Cited in: PubMed; PMID 29953518.
39. Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, Jamoletti C, Elia S, Mattiello M, Zabbialini D, Del Poggio P. Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. *Journal of Gastroenterology.* 2012;47(4):461–9. doi:10.1007/s00535-011-0509-4
40. Labordiagnostik der Leberfibrose bei Fettlebererkrankungen [Internet]. 2019; [4 p.].
41. Li Y, Chen Y, Zhao Y. The diagnostic value of the FIB-4 index for staging hepatitis B-related fibrosis: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e105728. doi:10.1371/journal.pone.0105728 Cited in: PubMed; PMID 25165830.
42. Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, Wang Q, Jiang X-J, Zhan S-H, Sun Y, Xuan S-Y. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726–36. doi:10.1002/hep.24105 Cited in: PubMed; PMID 21319189.
43. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(6):85–91. doi:10.3238/arztebl.2013.0085 Cited in: PubMed; PMID 23451000.
44. Arthur MJP. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1525–8. doi:10.1053/gast.2002.33367 Cited in: PubMed; PMID 11984538.

45. Sookoian S, Pirola CJ. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World J Gastroenterol.* 2015;21(3):711–25. doi:10.3748/wjg.v21.i3.711 Cited in: PubMed; PMID 25624707.
46. Cristina SJL, Marta CM, Mercedes GS, Almudena PM, Álvaro HM, Luis VSJ, Tesifón PC. Characterization and evaluation of liver fibrosis grade in patients with chronic hepatitis B virus infection and normal transaminases. *Clin Mol Hepatol.* 2018;24(4):384–91. doi:10.3350/cmh.2018.0004 Cited in: PubMed; PMID 29969885.
47. Cui J, Chen Y, Wang HY, Wang R-F. Mechanisms and pathways of innate immune activation and regulation in health and cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(11):3270–85. doi:10.4161/21645515.2014.979640 Cited in: PubMed; PMID 25625930.
48. Morales-Mantilla DE, King KY. The Role of Interferon-Gamma in Hematopoietic Stem Cell Development, Homeostasis, and Disease. *Curr Stem Cell Rep.* 2018;4(3):264–71. doi:10.1007/s40778-018-0139-3 Cited in: PubMed; PMID 30148048.
49. Stojšavljević S, Gomerčić Palčić M, Virović Jukić L, Smirčić Duvnjak L, Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18070–91. doi:10.3748/wjg.v20.i48.18070 Cited in: PubMed; PMID 25561778.
50. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(12):958–69. doi:10.1038/nri2448 Cited in: PubMed; PMID 19029990.
51. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity.* 2013;39(6):1003–18. doi:10.1016/j.immuni.2013.11.010 Cited in: PubMed; PMID 24332029.
52. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014561459. doi:10.1155/2014/561459 Cited in: PubMed; PMID 24876674.
53. McLeod JJA, Baker B, Ryan JJ. Mast cell production and response to IL-4 and IL-13. *Cytokine.* 2015;75(1):57–61. doi:10.1016/j.cyto.2015.05.019 Cited in: PubMed; PMID 26088754.
54. Sahoo A, Wali S, Nurieva R. T helper 2 and T follicular helper cells: Regulation and function of interleukin-4. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016;3029–37. doi:10.1016/j.cytogfr.2016.03.011 Cited in: PubMed; PMID 27072069.

55. Paul F, Pellegrini S, Uzé G. IFNA2: The prototypic human alpha interferon. *Gene*. 2015;567(2):132–7. doi:10.1016/j.gene.2015.04.087 Cited in: PubMed; PMID 25982860.
56. IP-10: Ein Marker zum Nachweis zellulärer Immunaktivierung [Internet]; [1 p.]. Available from: https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/Diag_Info/247_IP_10_als_TH1_Aktivierungsmarker.pdf
57. Mary R, Veinberg F, Couderc R. Acute meningitidis, acute phase proteins and procalcitonin [Les méningites aiguës, protéines inflammatoires et procalcitonine]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2003;61(2):127–37. fre. Cited in: PubMed; PMID 12702467.
58. Polepalle T, Moogala S, Boggarapu S, Pesala DS, Palagi FB. Acute Phase Proteins and Their Role in Periodontitis: A Review. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(11):ZE01-5. doi:10.7860/JCDR/2015/15692.6728 Cited in: PubMed; PMID 26674303.
59. Bournazos S, Ravetch JV. Diversification of IgG effector functions. *Int Immunol*. 2017;29(7):303–10. doi:10.1093/intimm/dxx025 Cited in: PubMed; PMID 28472280.
60. Fanali G, Di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012;33(3):209–90. doi:10.1016/j.mam.2011.12.002 Cited in: PubMed; PMID 22230555.
61. Vincent J-L, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, Ferrer R, McCluskey SA, Gattinoni L. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care*. 2014;18(4):231. doi:10.1186/cc13991 Cited in: PubMed; PMID 25042164.
62. Hamoud A-R, Weaver L, Stec DE, Hinds TD. Bilirubin in the Liver-Gut Signaling Axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(3):140–50. doi:10.1016/j.tem.2018.01.002 Cited in: PubMed; PMID 29409713.
63. Kalakonda A, Jenkins BA, John S. Physiology, Bilirubin. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2020. eng.
64. Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1541–50. doi:10.3748/wjg.v22.i4.1541 Cited in: PubMed; PMID 26819521.
65. Riley RS, Rowe D, Fisher LM. Clinical utilization of the international normalized ratio (INR). *J Clin Lab Anal*. 2000;14(3):101–14. doi:10.1002/(sici)1098-2825(2000)14:3<101:aid-jcla4>3.0.co;2-a Cited in: PubMed; PMID 10797608.

66. Soran H, Dent R, Durrington P. Evidence-based goals in LDL-C reduction. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(4):237–48. doi:10.1007/s00392-016-1069-7 Cited in: PubMed; PMID 28124099.
67. Tripodi A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2017;37(1):28–32. doi:10.1055/s-0036-1597770 Cited in: PubMed; PMID 28201846.
68. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):195–8. doi:10.1007/s10555-017-9677-x Cited in: PubMed; PMID 28667366.
69. Li L, Duan M, Chen W, an Jiang, Li X, Yang J, Li Z. The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets. *J Transl Med.* 2017;15(1):111. doi:10.1186/s12967-017-1214-8 Cited in: PubMed; PMID 28535799.
70. Ramadori P, Klag T, Malek NP, Heikenwalder M. Platelets in chronic liver disease, from bench to bedside. *JHEP Rep.* 2019;1(6):448–59. doi:10.1016/j.jhepr.2019.10.001 Cited in: PubMed; PMID 32039397.
71. Alem SA, Said M, Anwar I, Abdellatif Z, Elbaz T, Eletreby R, AbouElKhair M, El-Serafy M, Mogawer S, El-Amir M, El-Shazly M, Hosny A, Yosry A. Improvement of liver stiffness measurement, acoustic radiation force impulse measurements, and noninvasive fibrosis markers after direct-acting antivirals for hepatitis C virus G4 recurrence post living donor liver transplantation: Egyptian cohort. *J Med Virol.* 2018;90(9):1508–15. doi:10.1002/jmv.25210
72. Knop V, Mauss S, Goeser T, Geier A, Zimmermann T, Herzer K, Postel N, Friedrich-Rust M, Hofmann WP. Dynamics of liver stiffness by transient elastography in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving direct-acting antiviral therapy-Results from the German Hepatitis C-Registry. *J Viral Hepat.* 2020;27(7):690–8. doi:10.1111/jvh.13280 Cited in: PubMed; PMID 32096310.
73. Hahn KJ, Kohli A, Sims Z, Kottlilil S. Durable Sustained Virologic Response After Oral Directly Acting Antiviral Therapy Despite Immunosuppressive Treatment. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(3):ofv091. doi:10.1093/ofid/ofv091 Cited in: PubMed; PMID 26634218.
74. Hsu W-F, Lai H-C, Su W-P, Lin C-H, Chuang P-H, Chen S-H, Chen H-Y, Wang H-W, Huang G-T, Peng C-Y. Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):63. doi:10.1186/s12876-019-0973-5 Cited in: PubMed; PMID 31029101.

75. Macías J, Granados R, Téllez F, Merino D, Pérez M, Morano LE, Palacios R, Paniagua M, Frías M, Merchante N, Pineda JA. Similar recovery of liver function after response to all-oral HCV therapy in patients with cirrhosis with and without HIV coinfection. *J Viral Hepat.* 2019;26(1):16–24. doi:10.1111/jvh.12990 Cited in: PubMed; PMID 30141222.
76. van der Ree MH, Stelma F, Willemse SB, Brown A, Swadling L, van der Valk M, Sinnige MJ, van Nuenen AC, Vree JML de, Klenerman P, Barnes E, Kootstra NA, Reesink HW. Immune responses in DAA treated chronic hepatitis C patients with and without prior RG-101 dosing. *Antiviral Res.* 2017;146:139–45. doi:10.1016/j.antiviral.2017.08.016 Cited in: PubMed; PMID 28844749.
77. Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Motoyoshi Y, Narita S, Toda S, Takahashi Y, Honda T, Yajima H, Uehara R, Hino N, Hori T, Hirata R, Taura N, Nakao K. Carotid Intima-media Thickness and Small Dense Low-density Lipoprotein Cholesterol Increase after One Year of Treatment with Direct-acting Antivirals in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Intern Med.* 2019;58(9):1209–15. doi:10.2169/internalmedicine.1514-18 Cited in: PubMed; PMID 30626818.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

der Abteilung für Klinische Chemie und der Abteilung für Mikrobiologie für die Ermittlung wichtiger Ergebnisse für meine Arbeit.

der Abteilung für Innere Medizin 1 unter der Führung von Frau Prof. Dr. Martina Müller-Schilling dafür, dass sie mir in organisatorischen Angelegenheiten weitergeholfen und mir das Assistenzarztzimmer als Arbeitsort zur Verfügung gestellt hat.

Frau Prof. Dr. Dr. Christa Bächler für die gute Zusammenarbeit in weiteren Studien, an denen ich aufgrund dieser Doktorarbeit beteiligt sein durfte.

Frau Manuela Gunckel, Frau Kirstin Pollinger und Frau Elisabeth Aschenbrenner für die dauerhafte zuverlässige Lieferung der Zytokinwerte, deren Bestimmung mit großem Aufwand verbunden war.

meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Kilian Weigand, und dem ärztlichen Betreuer meiner Arbeit, Herrn Dr. Georg Peschel, für die außergewöhnlich gute Betreuung, die ständige Erreichbarkeit und die angenehme Arbeitsatmosphäre. Ich habe mich jederzeit unter ihrer Obhut gut aufgehoben gefühlt.

meinen Eltern dafür, dass sie mir während der Arbeit den Rücken freigehalten und mich in allen anderen Bereichen unterstützt haben.

vor allem jedoch unseren Patienten, die sich in einer für sie aufgrund der Krankheit schwierigen Phase dazu entschieden haben an dieser Studie teilzunehmen. Ohne Sie wäre dies alles nicht möglich gewesen.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtstag, Geburtsort: 05. Juli 1997, Deggendorf

Familienstand: ledig

Adresse: Gscheidstraße 20, 94557 Niederalteich

Email: tennisbase72@googlemail.com

Telefon: +4915119180089

Familie

Mutter: Maria Anna Wollinger-Grimm, Diplom-Pädagogin

Vater: Johannes Joachim Grimm, Gymnasiallehrer (Studiendirektor) für Latein/Geschichte

Schulbildung/ Berufsausbildung

2003-2007: Grundschule

2007-2015: Gymnasium

Juni 2015: Erwerb der allgemeinen Hochschulreife am St-Gotthard-Gymnasium Niederalteich (Abitur-Gesamtnote: 1,7)

2015-2016: Bundesfreiwilligendienst für 4 Monate im Pflegedienst des Krankenhauses Vilshofen (Oktober 2015-Januar 2016), dann:

Vorbereitung auf den TMS am 30.04.2016 (Ergebnis: Prozentrang 95)

2016-2023: Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg

1. Staatsexamen am 22.08.2018 (schriftlich) und 20.09.2018 (mündlich)

Famulatur von 25.02.2019-26.03.2019 in der Radiologie des Donau-Isar-Klinikums Deggendorf-Dingolfing-Landau

Famulatur von 02.09.2019-01.10.2019 in der Chirurgie des MVZ IsarMed Plattling

Famulatur von 15.02.2020-15.03.2020 in der Kinderarztpraxis Dr. med. Heribert Rauch in Hengersberg

Famulatur von 27.02.2021-28.03.2021 in der Inneren Medizin des Krankenhauses Vilshofen

2. Staatsexamen am 07.04.2022

1. PJ-Tertial vom 16.05.2022-04.09.2022 in der Radiologie des Donau-Isar-Klinikums Deggendorf-Dingolfing-Landau

2. PJ-Tertial vom 05.09.2022-25.12.2022 in der in der Chirurgie des Donau-Isar-Klinikums Deggendorf-Dingolfing-Landau

3. PJ-Tertial vom 26.12.2022-16.04.2023 in der Inneren Medizin des Donau-Isar-Klinikums Deggendorf-Dingolfing-Landau

3. Staatsexamen am 07.06.2023 (Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung: 1,83)

14.06.2023: Approbation als Arzt

Praktikum/Nebentätigkeit

Mai 2012: zweiwöchiges Sozialpraktikum bei einer Tagesmutter mit 13 Pflegekindern

2013-2015: ehrenamtlicher Tennistrainer beim TC Hengersberg

Kenntnisse und Fähigkeiten

Sprachkenntnisse: Englisch (Abschlussnote: gut)

EDV-Kenntnisse: Microsoft Word, Excel, Powerpoint

Führerschein: Klasse B

Hobbies Klavier, Tennis (Mannschaftsspieler beim TC Hengersberg)