Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger

Einfluss des Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP auf den Transaminasenverlauf unter Therapie bei Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Maximilian Brockmeyer
2015

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. Sagir
Zweitgutachter: Prof. Dr. Adams

Für meine Familie

Zusammenfassung

Weltweit sind 130 bis 170 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C-Virus infiziert. Trotz der immer erfolgreicher werdenden interferonbasierten Therapie bei der chronischen Hepatitis C (v.a. seit Einführung der pegylierten Interferone), gibt es noch eine große Anzahl an Patienten, bei denen keine Ausheilung erzielt werden kann. Zudem findet sich bei einem Teil der therapierten Patienten trotz fehlenden Nachweises von HCV-RNA im Blut immer noch eine erhöhte Aktivität der Leberenzyme GOT, GPT und y-GT. Es wurden zunehmend patientenbezogene Faktoren ermittelt, die einen Einfluss auf das Ansprechen einer Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin haben. Kürzlich konnte der Polymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP als ein solcher Faktor ausgemacht werden.
Die vorliegende Studie hat zum Ziel, an einem Kollektiv (n=260) von zuvor therapienaiven Patienten retrospektiv zu überprüfen, ob der Polymorphismus V444A einen Einfluss auf die Höhe der Aktivität von GOT, GPT und y-GT der Patienten hat, die unter der antiviralen Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin ohne Nachweis von HCV-RNA sind. Zusätzlich soll untersucht werden, ob sich der Einfluss von V444A auf das Therapieansprechen auch am vorliegenden Kollektiv zeigen lässt. Hierzu wurde einerseits das Therapieansprechen in Abhängigkeit vom Polymorphismus V444A evaluiert, andererseits die Aktivität von GOT, GPT und y-GT zu festen Zeitpunkten bestimmt und in Beziehung zum Polymorphismus V444A gesetzt.
Es konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe der Patienten, die mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infiziert waren, die Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen signifikant häufiger dauerhaft auf die antivirale Kombinationstherapie ansprachen als die übrigen Patienten (65,5% vs. 46,0% SVR, p=0,042). Zudem fand sich ein signifikant schlechteres Ansprechen der homozygoten Patienten gegenüber den Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen (65,5% vs. 40,3 %, p=0,018). Der Polymorphismus V444A ist folglich ein Faktor, der das Ansprechen auf eine Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin der chronischen Hepatitis C signifikant beeinflusst, und man könnte sich dies eventuell im Sinne einer individualisierten Therapie zu Nutze machen.
Die Aktivität von GOT, GPT und y-GT im Serum wurde 12 und 24 Wochen nach Beginn der antiviralen Therapie bestimmt. Analysiert wurden die Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Nachweis von HCV-RNA (PCR) waren. In Bezug auf eine erhöhte Aktivität von GOT, GPT und y-GT im Serum zu den oben genannten Zeitpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Betrachtung des Polymorphismus V444A. Dieses lässt zwei Schlussfolgerungen zu: erstens, dass der Polymorphismus V444A keinen Einfluss auf die Höhe der Aktivität von GOT, GPT und y-GT im Serum bei Patienten hat, die unter einer antiviralen Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin ohne Nachweis von HCV-RNA sind. Zweitens wäre es möglich, dass ein Einfluss besteht, dieser aber in der vorliegenden Studie nicht verdeutlicht werden konnte. Gründe für Letzteres könnten darin liegen, dass die Anzahl der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, zu gering war, um kleine Unterschiede statistisch signifikant hervorzuheben. Zusätzlich muss in Erwägung gezogen werden, dass die Höhe der Aktivität von GOT, GPT und y-GT im Serum zusätzlich durch Ernährung, Komedikation und Komorbiditäten der Studienteilnehmer beeinflusst worden sein könnte und so ein Einfluss des Polymorphismus V444A verschleiert wurde.

Abkürzungsverzeichnis

ABC-Transporter	ATP-*Binding Cassette* Transporter
ALT	Alaninaminotransferase
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
APO-1	*Apoptosis antigen 1*
ASCOM	*Activating signal cointegrator-2-containing complex*
AST	Aspartataminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BRIC	*Benign recurrent intrahepatic cholestasis*
BSEP	*Bile salt export pump*
C	Cytosin
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CD	*Cluster of Differentiation*
CDCA	Chenodesoxycholsäure
CI	Konfindenzintervall
CIC	*Contraceptive-induced cholestasis*
CNV	*Copy number variation*
DILI	*Drug-induced liver injury*
EGFR	*Epidermal growth factor receptor*
ERKS	*Extracellular signal-regulated kinases*
ETR	*End-of-Treatment Response*
FXR	*Farnesoid X receptor*
y-GT	y-Glutamyltransferase
GC	Glycocholat
GCDC	Glycochenodesoxylat
GOT	Aspartataminotransferase
GPT	Alaninaminotransferase
GT	Genotyp
HCV	Hepatitis C-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom

IDU	*Intravenous drug users*
INDEL	Insertions-/Deletionspolymorphismen
IPC	intrahepatische Schwangerschaftscholestase
IRES	interne ribosomale Eintrittsstelle
LDL	*Low Density Lipoprotein*
LRH	*Liver receptor homolog*
MAP	*Mitogen-activated protein*
MARE	*Maf recognition element*
MDR	*Multidrug-Resistance*-Protein
MTP	mikrosomale Triglycerid-Transferprotein
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis
NBD	Nukleotidbindungsstelle
Nrf2	*Nuclear erythroid 2-related factor*
NTR	nicht-kodierende Region
OAS	Oligoadenylatsynthetase
OR	*Odds Ratio*
ORF	Offener Leserahmen
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFIC	progressive familiäre intrahepatische Cholestase
PKC	Proteinkinase C
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RVR	*Rapid virological response*
RXR	*Retinoid X receptor*
SBP	Spontan bakterielle Peritonitis
SCAP	SREBP *cleavage-activating protein*
SNP	Einzelnukleotidpolymorphismus
SRC	Steroidrezeptor-Koaktivator
SRE	*Sterol-responsive element*
SREBP	*Sterol regulatory element-binding protein*
STAT	*Signal Transducers and Activators of Transcription*
SV	Strukturvariante
SVR	*Sustained virological response*
T	Thymidin

TAP	Antigenpeptid-Transporter
TC	Taurocholat
TCDC	Taurochenodesoxycholat
TMD	Transmembrandomäne
TUDCA	Tauroursodesoxycholsäure
VLDL	*Very Low Density Lipoprotein*
wt	Wildtyp

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
    1.1 Epidemiologie 10
    1.2 Übertragungswege 11
    1.3 Klinik und natürlicher Verlauf 13
    1.4 Das Hepatitis C-Virus 16
    1.5 HCV Genotypen 18
    1.6 Therapie 19
    1.7 BSEP 20
    1.8 Physiologie von BSEP 21
    1.9 Polymorphismus 23
2. Fragestellung 27
3. Material und Methoden
    3.1 Patientenkollektiv, Therapie und zeitlicher Verlauf, Transaminasen und Viruslast 28
    3.2 Steatosis der Leber 30
    3.3 Bestimmung des Polymorphismus V444A 31
    3.4 Statistische Verfahren und Textverarbeitung 31
    3.5 Ethikvotum 32
4. Ergebnisse
    4.1 Patientencharakteristika 33
    4.1.1 Alter und Geschlecht 33
    4.1.2 HCV-Genotypen 34
    4.1.3 Verteilung des Polymorphismus V444A 34
    4.1.4 BMI, Cholesterin und Triglyceride 35
    4.2 Therapieansprechen 35
    4.2.1 Therapieansprechen insgesamt 35
    4.2.2 ETR - End-of-Treatment Response 36
    4.2.3 SVR - Sustained Virological Response 45

4.3 GOT, GPT und y-GT bei Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12 und der Polymorphismus V444A 53
4.4 GOT, GPT und y-GT bei Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24 und der Polymorphismus V444A 66
5. Diskussion
5.1 Therapieansprechen insgesamt 79
5.2 Steatosis hepatis 82
5.3 Der Polymorphismus V444A und Therapieansprechen 84
5.4 Der Polymorphismus V444A und die Transaminasen GOT, GPT sowie die y-GT 88
6. Literaturverzeichnis 91
7. Danksagung 100
8. Eidesstattliche Erklärung 101

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die WHO gibt die Zahl der Menschen, die weltweit chronisch mit dem Hepatitis C-Virus infiziert sind, zwischen 130 und 170 Millionen an. Dieses entspricht in etwa 3% der Weltbevölkerung. Anhand dieser sehr großen Anzahl wird die globale Bedeutung der Hepatitis C-Virusinfektion für die menschliche Gesundheit ersichtlich. Regional lassen sich in Bezug auf Inzidenz und Prävalenz erhebliche Unterschiede feststellen. Schätzungen gehen von ca. 9 Millionen chronisch Infizierten in Europa und ca. 3-4 Millionen chronisch Infizierten in den USA aus. Die weltweit höchste Prävalenz wird aus Ägypten und Zentralafrika berichtet {Manns 2006}.

In den Ländern der WHO-Region Europa schwankt die Prävalenz von HCV-Infektionen zwischen 0,003% und 4,5%, wobei Länder im Norden Europas niedrige Prävalenzraten (<=0,1%) und Länder im Osten und Süden hohe Prävalenzraten (>1,2%) aufweisen. Innerhalb verschiedener Bevölkerungsgruppen lassen sich ebenfalls Unterschiede feststellen. So sind die höchsten Prävalenzraten bei der Gruppe der Personen, die intravenös Drogen konsumieren (*Intravenous drug users*/IDU), zu finden. In Europa liegen diese Raten zwischen 15% und 90% bei i.v.-Drogenkonsumenten {Mühlberger 2009}.

In der Bundesrepublik Deutschland kann man einen großen Teil des Unterschieds der Inzidenzraten zwischen ländlichen Regionen und großstädtischen Regionen auf diese hohe Durchseuchung bei Drogenkonsumenten, die intravenös konsumieren, zurückführen. In städtischen Gebieten leben wesentlich mehr i.v.-Drogenkonsumenten als auf dem Land. Darüber hinaus zeigt sich in Deutschland auch eine Differenz der Inzidenzraten in Bezug auf Geschlecht und Alter. Mit durchschnittlich 8,2 Neuinfektionen pro Jahr auf 100.000 Einwohner bei Männern und Jungen ist die Neuerkrankungsrate gegenüber 5,0 pro Jahr auf 100.000 Einwohner bei Frauen und Mädchen erheblich erhöht. Im Hinblick auf das Alter lässt sich in Deutschland ein Häufigkeitsgipfel der an das Robert Koch Institut übermittelten Hepatitis-C-Erstdiagnosen bei der Gruppe der 25- bis 29-Jährigen erkennen {Robert Koch Institut 2010}.

Abschließend muss festgehalten werden, dass sich die Erhebung epidemiologischer Daten zur Hepatitis C-Virusinfektion teilweise nicht zufriedenstellend gestaltet. Zum einen ist dieses der Tatsache geschuldet, dass eine akute Hepatitis C-Virusinfektion in den meisten Fällen klinisch stumm verläuft und diese deswegen gar nicht erkannt wird mit der Folge, dass Inzidenzraten sich eher auf erstdiagnostizierte Fälle und nicht auf Neuinfektionen beziehen. Zum anderen halten viele Länder die Daten zu Hepatitis C-Virusinfektionen nicht systematisch fest. Die von diesen Ländern herausgegeben Daten beruhen zu einem großen Teil auch auf Schätzungen {Mühlberger 2009}, {Alter 2007}.

1.2 Übertragungswege

Der parenterale Übertragungsweg ist hauptsächlich für die Ausbreitung des Hepatitis C-Virus verantwortlich. In der Vergangenheit war es vor allem die Transfusion von Blutprodukten und Blutkonserven, die für eine große Anzahl an Hepatitis C-Virusinfektionen verantwortlich war. Das Risiko der Übertragung über Bluttransfusionen wurde jedoch mit Einführung der Antikörper-Testung von Blutspendern erheblich reduziert. Zu Anfang der 90er Jahre wurde in den meisten hoch entwickelten Ländern die Antikörpertestung etabliert und das Übertragungsrisiko wurde auf ca. 1:200.000 reduziert. Nachdem in Deutschland, wie auch in anderen Staaten, seit 1999 die Testung von Spenderblut auf HCV-RNA durch PCR vorgeschrieben ist, konnte das Übertragungsrisiko auf einen Wert <1:1.000.000 gesenkt werden {Prati 2006}, {Manns 2006}.
Aktuell ist der intravenöse Drogenkonsum der wichtigste Übertragungsweg für eine Hepatitis C-Virusinfektion. *Needle-sharing*, also der Gebrauch von Kanülen und Spritzen, die bereits zuvor von einer anderen Person benutzt wurden, kann hier für die hohe Infektionsrate in dieser Gruppe verantwortlich gemacht werden. Mit 40% stellt intravenöser Drogenkonsum den am häufigsten genannten Risikofaktor bei Befragung der neu gemeldeten HCV-Infizierten in Deutschland dar. In der Gruppe der 15- bis 49-Jährigen gaben sogar 78% der Männer und 60% der Frauen diesen Risikofaktor an. In den Vereinigten Staaten gehen zwei Drittel aller Neuinfektionen auf den intravenösen Drogenkonsum zurück {Sulkowski 2005}, {Murphy 2000}, {Walter 2005}.

Ein weiterer Übertragungsweg wird in der sexuellen Übertragung gesehen. Da das Hepatitis C-Virus in Ejakulat und Vaginalsekret von virämisch Infizierten nachgewiesen werden konnte, muss man diesen Übertragungsweg als prinzipiell möglich erachten. Für heterosexuelle, monogame Partnerschaften ist das Übertragungsrisiko allerdings sehr gering. Es konnte im Rahmen einer Studie, die heterosexuelle, monogame Partnerschaften, bei denen ein Partner HCV-infiziert war, über zehn Jahre beobachtete, keine der aufgetretenen Hepatitis C-Virusinfektionen auf den sexuellen Kontakt mit dem Partner zurückgeführt werden. Das Übertragungsrisiko für heterosexuelle, monogame Partnerschaften wird deswegen studienübergreifend lediglich mit 0% bis 0,6% pro Jahr angegeben. Bei Personen, die ein risikoreiches Sexualverhalten - zum Beispiel häufig wechselnde Sexualpartner - aufweisen, ist das Risiko erhöht. In den letzen Jahren wurde zunehmend von HCV-Übertragungen bei homosexuellen Männern, deren Sexualpartner mit HIV und HCV koinfiziert waren, berichtet. Hierin ist ein weiterer bedeutender Risikofaktor zu sehen {van de Laar 2010}, {Leruez-Ville 2000}, {Manns 2006}, {Vandelli 2004}.

Bei der Übertragung von der Mutter auf das Kind erscheint vor allem die Zeit der Geburt von Bedeutung. Die peripartale Übertragungsrate des Hepatitis C-Virus beträgt 4% bis 7% von Müttern auf ihre Kinder, wenn bei der Mutter eine Virämie nachgewiesen werden kann {Roberts 2002}, {Pembrey 2005}. Das Risiko einer Übertragung von HCV-RNA positiven Patienten auf medizinisches Personal durch eine Nadelstichverletzung wird auf unter 2% geschätzt, allerdings lassen sich auch Angaben mit einem Übertragungsrisiko von bis zu 10% finden {Mauss 2012}.

Neben den zuvor genannten gibt es noch weitere Risikofaktoren für eine HCV-Übertragung. Hierzu zählen Tätowierungen und religiöse Skarifizierung, sowie Piercings und Infusionen von Immunglobulinen. Obwohl so viele Übertragungswege für das Hepatitis C-Virus bekannt sind, ist es bei einer großen Anzahl von Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion, in manchen Studien bis zu 40%, nicht möglich, den Übertragungsmodus zu identifizieren {Murphy 2000}, {Walter 2005}.

1.3 Klinik und natürlicher Verlauf

Die akute Hepatitis C-Virusinfektion hat in der Regel einen milden Verlauf und bleibt meistens klinisch inapparent {Manns 2006}, {Maheshwari 2008}, {Mauss 2012}. Die Inkubationszeit ist variabel und beträgt im Mittel ca. 6 bis 12 Wochen. HCV-RNA lässt sich frühestens innerhalb weniger Tage bis zu acht Wochen nach Exposition erstmalig mittels PCR im Serum nachweisen. Anti-HCV-Antikörper können innerhalb von acht Wochen nach Infektion nachgewiesen werden. Allerdings finden sich bei mehr als der Hälfte der Patienten nach 10 Wochen keine Anti-HCV-Antikörper {Manns 2006}, {Maheshwari 2008}, {Hoofnagle 1997}, {Mauss 2012}. Eine Erhöhung der Transaminasen lässt sich nach ungefähr 6 bis 12 Wochen feststellen. Die Werte übersteigen selten das zehn- bis dreißigfache des oberen Normalwerts {Maheshwari 2008}, {Mauss 2012}.

Häufig werden unspezifische Beschwerden geäußert, die sich im Prodromalstadium oder begleitend manifestieren und denen eines grippalen Infekts entsprechen. Zu den am meisten genannten Symptomen zählen Müdigkeit, Myalgie, Übelkeit, Erbrechen und ein Druckgefühl oder Druckschmerz im rechten Oberbauch {Manns 2006}, {Maheshwari 2008}, {Orland 2001}, {Mauss 2012}. Hepatitisspezifische Symptome, wie Ikterus, Stuhlentfärbung und Dunkelfärbung des Urins, sind weniger häufig. In der Literatur wird der Anteil der Patienten mit einem ikterischen Verlauf der akuten Hepatitis C-Virusinfektion mit weniger als 25% angegeben {Maheshwari 2008}, {Mauss 2012}.

Die chronische Hepatitis C-Virusinfektion ist durch eine Viruspersistenz, die länger als sechs Monate andauert, definiert. Eine spontane Viruselimination stellt sich nämlich später als sechs Monate nach der Erstinfektion nur äußerst selten ein {Lauer 2001}. Der Anteil der Infizierten, bei denen dauerhaft HCV-RNA nachgewiesen werden kann, die also chronisch infiziert sind, wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Es lassen sich Werte von 55% bis 90% finden {Seeff 2002}, {Lauer 2001}, {Strader 2004}. Verläuft die akute Hepatitis C-Virusinfektion symptomatisch, ist der Anteil der Patienten, die das Virus spontan eliminieren, größer als 50% {Gerlach 2003}. Im Vergleich zu anderen viralen Hepatitiden ist die Chronifizierungsrate dennoch hoch {Liaw 2009}.

Die Spontanheilung begünstigende Faktoren sind Genotyp 3 des Hepatitis C-Virus, weibliches Geschlecht und eine rasche Abnahme der Viruslast innerhalb

von vier Wochen nach Erstdiagnose. Zugehörigkeit zu der ethnischen Gruppe der Afroamerikaner und eine Koinfektion mit HIV sind mit einer niedrigeren Rate an Spontanheilungen assoziiert {Maheshwari 2008}.

Die Symptome der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion sind ebenfalls nicht pathognomonisch, sondern unspezifisch. In der Mehrzahl der Fälle klagen die Patienten über extrahepatische Manifestationen, die die Lebensqualität mindern {Mauss 2012}, {Poynard 2003b}. Das am häufigsten genannt Symptom ist Müdigkeit. Mehr als die Hälfte aller Patienten mit chronischer HCV-Infektion und sogar drei Viertel derer, die als Folge eine Leberzirrhose entwickelt haben, berichten darüber {Tong 1995}, {Seeff 2002}, {Merican 1993}. Als häufigstes körperliches Zeichen lässt sich eine Hepatomegalie beobachten. Darüber hinaus stehen abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Arthralgie, Myalgie und Pruritus häufig mit der chronischen Infektion in Verbindung. Ikterus hingegen tritt selten auf {Seeff 2002}, {Merican 1993}, {Tong 1995}, {Mauss 2012}.

Die Transaminasenaktivität im Serum, als klinisch-chemischer Parameter der Leberentzündung, variiert stark im natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion {Hoofnagle 2002}. Faktoren, die die Werte beeinflussen, sind Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Ethnizität {Strader 2004}. In vielen Studien wird häufig die GPT alleinig betrachtet, da diese im Gegensatz zur GOT, die zusätzlich zahlreich in Herz- und Skelettmuskel zu finden ist, vorwiegend in der Leber vorkommt. Die häufigste Ursache für eine Erhöhung der GPT stellt eine Leberzellschädigung dar {Demme 2000}. Es wird angenommen, dass bei ca. 30% der chronisch Infizierten dauerhaft eine normale GPT-Aktivität nachgewiesen werden kann. Weitere 40% weisen Werte auf, die nicht über das Zweifache der Norm erhöht sind {Bacon 2002}. Nur selten wird das Zehnfache der oberen Normgrenze überschritten {Mauss 2012}. Ein Zusammenhang zwischen Höhe der Transaminasenaktivität und der Schwere der Symptome konnte nicht nachgewiesen werden {Merican 1993}. Auch der Zusammenhang zwischen histologischem Status und Höhe der GPT-Werte ist nicht endgültig geklärt. Obwohl einige Forscher von einer unauffälligen Leberhistologie bei normwertiger GPT-Aktivität berichten, ist in der Mehrheit der Studien auch bei einem Großteil der Patienten mit normaler Transaminasenaktivität zumindest eine geringgradige Fibrosierung und Entzündung der Leber gefunden worden {Pradat 2002}, {Puoti 2002}.

Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion ist durch ein Voranschreiten des Fibrosierungsgrades als Folge der chronischen Entzündung des Leberparenchyms gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf entwickelt sich bei einem Teil dieser Patienten eine Leberzirrhose, ein noch geringerer Anteil dieser bildet wiederum ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) aus. Die Entwicklung dieser Langzeitkomplikationen schreitet nur langsam voran. So tritt eine Zirrhose erst nach mehreren Jahren oder Jahrzehnten auf, im Mittel circa nach 30 Jahren {Marcellin 2002}, {Hoofnagle 2002}. In diesem Fall ist die Prognose allerdings äußerst schlecht {Fattovich 1997}.

Heutzutage wird angenommen, dass die Erkrankung einer Dynamik, die in vier Phasen unterteilt werden kann, unterliegt. Mit jeder Phase nimmt die Geschwindigkeit des Voranschreitens der Fibrosierung des Leberparenchyms konsekutiv zu. In den ersten 10 Jahren nach Infektion zeigt sich häufig keine oder kaum Veränderung des Leberparenchyms. In der letzen Phase, ca. 30 Jahre später, nimmt der Fibrosierungsgrad rapide zu {Poynard 2001}.

In der Vergangenheit wurde untersucht, in wie weit die Höhe der initialen GPT-Aktivität mit dem Voranschreiten der Fribosierung korreliert. Dies konnte noch nicht hinreichend beurteilt werden, da aufgrund des insgesamt langsamen Progresses sehr lange Beobachtungszeiträume notwendig sind. Dennoch muss angenommen werden, dass erhöhte Transaminasen mit einem höheren Risiko für ein rascheres Voranschreiten der Fibrosierung assoziiert sind {Pradat 2002}, {Marcellin 2002}, {Ghany 2003}, {Wilson 2006}. Das Vorliegen einer Infektion mit Genotyp 1 und die Höhe der Viruslast stehen mit einer rascheren Progredienz der Fibrosierung in Verbindung {Niederau 1998}.

Studien, die sich damit beschäftigten, bei welchem Anteil der Patienten sich aus einer fibrotischen eine zirrhotische Leber entwickelt, zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Junge Frauen in Deutschland und Irland, die sich durch eine kontaminierte Anti-D-Prophylaxe infizierten, bildeten nach 17 bis 25 Jahren lediglich zu 0,5 bis 2% eine Leberzirrhose aus {Kenny-Walsh 1999}, {Wiese 2005}. In einer prospektiven Kohortenstudie aus Deutschland entwickelten 16% der Patienten eine Zirrhose bei einem Follow-up von 9 bis 22 Jahren {Niederau 1998}. Bei Patienten, die eine Postransfusionshepatitis, die meist durch HCV verursacht wurde, erlitten, konnte nach 25 Jahren bei 35% der Patienten mit erhöhten Transaminasen eine Leberzirrhose festgestellt werden {Seeff 2001}.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wird dann maßgeblich durch das Stadium der Leberzirrhose bestimmt. Nach 10 Jahren beträgt sie bei Patienten ohne Dekopmensationszeichen (Child-Pugh-Score 5/6) noch 79% {Manns 2006}. Das Risiko einer hepatischen Dekompensation liegt bei ca. 5% pro Jahr. Klinisch stellt sich die Dekompensation meistens initial mit Aszites dar. Anschließend treten gastrointestinale Blutungen (hauptsächlich Ösophagusvarizenblutungen), bakterielle Infektionen (vorwiegend Spontan Bakterielle Peritonitis (SBP)) und die hepatische Enzephalopathie auf. Bei bereits dekompensierter Leberzirrhose entspricht die 5-Jahresüberlebensrate nur noch 50% {Planas 2004}.
Obwohl bei einigen wenigen Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion ein HCC auch ohne vorangegangene Leberzirrhose diagnostiziert wurde, muss davon ausgegangen werden, dass sich ein HCC nahezu ausschließlich auf dem Boden einer Leberzirrhose entwickelt. Jährlich beträgt das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom bei Patienten mit HCV-induzierter Leberzirrhose ca. 1 bis 4% {Niederau 1998}, {Lauer 2001}. Die Prognose der Patienten ist dann zum einem vom Tumorstadium, zum anderen vom Stadium der Leberzirrhose bestimmt {Okuda 1985}.

1.4 Das Hepatitis C-Virus

Das Hepatitis C-Virus gehört zur Familie der Flaviviridae und bildet hier die eigenständige Gattung der Hepaciviren {Choo 1991}. Weitere Gattungen dieser Familie sind die klassischen Flaviviren und die Pestiviren {Calisher 2003}. Es ist von einer Lipidhülle umhüllt, dessen Oberfläche die unterschiedlichen Glykoproteine E1 und E2 trägt {Deleersnyder 1997}. Der Durchmesser beträgt ca. 55 bis 65 nm {Bradley 1985}. Im Inneren befindet sich das *core*-Protein, welches als Nukleokapsid das Genom umgibt. Das einzelsträngige (+)-Strang-RNA-Genom ist ca. 9600 Nukleotide lang und fungiert in der Zelle als mRNA, von der über einen offenen Leserahmen (*open reading frame*, ORF) ein ca. 3000 Aminosäuren langes Polyprotein am endoplasmatischen Retikulum abgelesen wird. Umgeben wird der offene Leserahmen von zwei nicht-kodierenden Regionen (NTR) {Penin 2004}. Die hochkonservierte 5'NTR ist für die Bindung an der 40S-Untereinheit der Ribosomen verantwortlich und initiiert cap-unabhängig die Translation. Der für die

Bindung an das Ribosom verantwortliche Teil der 5'NTR wird als IRES (interne ribosomale Eintrittsstelle) bezeichnet {Moradpour 2007}. Die 3'NTR befindet sich direkt hinter dem ORF und besteht aus drei verschiedenen Elementen: einer variablen 30-40 Nukleotiden langen Region, einem unterschiedlich langen Polypyrimidin-Trakt und der hochkonservierten, 98 Nukleotide langen 3'X-Region {Kolykhalov 1996}, {Tanaka 1996}. Die 3'X-Region ist für die Replikation essentiell, da sie die IRES-abhängige Translation durch die 5'NTR stimuliert {Friebe 2002}.

Die Regionen, die für die Strukturproteine E1, E2 und das *core*-Protein kodieren, befinden sich am 5'-Terminus des ORF. *Downstream* hiervon liegen die kodierenden Regionen der Nichtstrukturproteine. Es werden sieben Nichtstrukturproteine abgelesen: p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B {Penin 2004}. Das vom ORF translatierte Polyprotein wird bereits während der Translation von zellulären und viralen Proteasen gespalten. Während C, E1, E2 und p7 von einer zellulären Peptidase abgespalten werden, werden die übrigen Nichtstrukturproteine von viralen Proteasen gespalten (NS2-NS3-Cysteinprotease und NS3-Serinprotease) {Moradpour 2007}, {Santolini 1995}.

Der Replikationszyklus des Hepatitis C-Virus ist noch nicht vollständig verstanden. Eine wichtige Rolle für die Adsorption scheint das CD81-Molekül auf der Zelloberfläche zu spielen. Es besitzt eine hohe Bindungskapazität für das E2-Glykoprotein {Lindenbach 2005}. Als weitere Kofaktoren konnten der *Scavenger*-Rezeptor B Typ 1 und der LDL-Rezeptor identifiziert werden. Neuere Erkenntnisse legen nahe, dass zusätzlich die zellulären Proteine der Claudin-Familie und Occludin am viralen Eintritt in den Hepatozyt beteiligt sind. Diese Proteine sind Bestandteile der hepatozellulären *tight junctions*. Die Assoziation von HCV zu den Lipoproteinen LDL und VLDL und die Tatsache, dass der LDL-Rezeptor für die Adsorption benötigt wird, stellen einen möglichen Erklärungsversuch für den Hepatotropismus des Hepatitis C-Virus dar. Neben dem oben beschriebenen Mechanismus des viralen Eintritts in die Zelle konnte *in vitro* eine Transmission über Zell-Zell-Kontakte nachgewiesen werden {Mauss 2012}, {Manns 2006}.

Nach der oben erläuterten Translation und cotranslationalen Spaltung des Polyproteins am Endoplasmatischen Retikulum kann die intrazelluläre HCV-Replikation unter Ausbildung eines membranösen Netzes als Replikationskomplex eingeleitet werden {Moradpour 2004}, {Gosert 2003}. Unerlässlich für die HCV-

Replikation ist das Nichtstrukturprotein NS5B, das als RNA-abhängige RNA-Polymerase von der (+)-Strang-RNA ein sog. (-)-Strang-Intermediate transkribiert. Über diese (-)-Strang-Intermediates werden nun weitere (+)-Strang-RNAs gebildet, die dann für die Translation der viralen Proteine zur Verfügung stehen oder als Genom weiterer Viruspartikel dienen {Bartenschlager 2004}. Aufgrund fehlender intrinsischer Korrekturmechanismen und einer hohen Leseungenauigkeit der RNA-abhängigen RNA-Polymerase kommt es im infizierten Individuum zur Entstehung von sogenannten Quasispezies. Dieses bedeutet, dass innerhalb eines Infizierten genetisch verschiedene Varianten des Virus zirkulieren. In diesem Zusammenhang ist ein Grund für die Fähigkeit des HC-Virus, Mechanismen der humanen Immunantwort zu entgehen, zu sehen {Martell 1992}, {Gomez 1999}, {Bukh 1995}.

Die selbstständige Assemblierung geschieht wahrscheinlich über eine Interaktion der core-Proteine mit der RNA des Genoms {Kunkel 2001}, {Shimoike 1999}, {Tanaka 2000}. Zur Abschnürung der HCV-Partikel in das Lumen des Endoplasmatischen Retikulums, dem so genannten *budding*, kommt es unter Mithilfe der glykolysierten und in die Membran des ER eingelagerten Hüllproteine E1 und E2. Die weitere Reifung und Freisetzung neuer Virionen erfolgt via Golgi-Apparat über den konstitutiven Sekretionsweg {Vauloup-Fellous 2006}, {Blanchard 2003}, {Mizuno 1995}, {Serafino 2003}.

1.5 HCV Genotypen

Die Taxonomie unterscheidet die sechs verschiedenen HCV-Genotypen 1 bis 6. Weiterhin werden diese Genotypen noch in verschiedene Subtypen unterteilt. Mittlerweile konnten über 30 verschiedene Subtypen identifiziert werden. Die Genotypen wurden erstmals nach Analyse der Nukleotidsequenz der NS5 Region klassifiziert, wobei die Genotypen sich auf Nukleotidebene um über 30% unterscheiden. Bei den Subtypen wiederum beträgt der Unterschied 20-25% {Simmonds 1993}, {Simmonds 2005}.

Die Genotypen zeigen ein unterschiedliches geographisches Verteilungsmuster. Durch die verstärkte Transmission über medizinische Maßnahmen und intravenösen Drogenkonsum kam es in den letzten Jahrzehnten zu einer

verstärkten Ausbreitung bestimmter Genotypen in den Industrieländern, vornehmlich in Nordamerika und Nordeuropa. Genotyp 1b ist der am häufigsten vorkommende weltweit, während 1a vorwiegend in den USA und Nordeuropa vorkommt. Die Genotypen 2a, 2b und 2c wurden am häufigsten im Mittelmeerraum und im Nahen Osten isoliert. Genotyp 3a ist am weitesten bei IDU in Europa verbreitet. Genotyp 4a zeigt ein gehäuftes Auftreten im Nahen Osten, Genotyp 5 fast ausschließlich in Südafrika. Genotyp 6 und Subtypen habe ihre größte Verbreitung in Südostasien und Australien {Dusheiko 1994}. Eine sehr hohe genetische Variabilität im subsaharischen Afrika und Südostasien gibt Anhalt dafür, dass das Hepatitis C-Virus mit seinen Genotypen neben dem neueren Verteilungsmuster wie oben beschrieben in diesen Regionen schon über einen sehr langen Zeitraum präsent ist {Pybus 2001}, {Mellor 1995}, {Simmonds 2005}, {Ndjomou 2003}.

Die Bestimmung des HCV-Genotyps hat für die klinische Praxis sehr große Bedeutung, da der Genotyp mit dem Ansprechen auf antivirale Therapie korreliert und aufgrund dessen für die verschiedenen Genotypen verschiedene Therapieregime existieren {Fried 2002}, {Manns 2001}.

1.6 Therapie

Heutzutage stellt das Bestehen einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bereits eine frühzeitige Behandlungsindikation dar. Therapieziel ist die Elimination des Hepatitis C-Virus. Die leitliniengerechte Kombinationstherapie zum Studienzeitpunkt sieht ein Therapieregime mit pegyliertem Interferon alpha und dem Nukleosidanalogon Ribavirin vor.

Zur Interferontherapie stehen zwei Wirkstoffe zur Verfügung: pegyliertes Interferon alpha 2a und pegyliertes Interferon alpha 2b. Beide werden einmal wöchentlich s.c. appliziert. Für pegyliertes Interferon alpha 2a besteht eine feste Dosierung, während pegyliertes Interferon alpha 2b körpergewichtsadaptiert dosiert wird.

Zusätzlich zur Interferontherapie besteht die antivirale Therapie der chronischen HCV-Infektion in der Einnahme von Ribavirin zweimal täglich.

Die Dauer der Therapie richtet sich nach zwei Faktoren. Einerseits wird sie durch das virologische Ansprechen, andererseits durch den vorliegenden HCV-Genotyp bestimmt.
Genotyp 1 und 4 werden je nach virologischem Ansprechen zwischen 24 und 72 Wochen behandelt. Ist bereits vier Wochen nach Therapiebeginn keine HCV-RNA mehr nachweisbar (RVR), wird eine Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen. Falls nach 12 Wochen erstmal kein HCV-RNA mehr nachweisbar ist, sieht die Therapieleitlinie die Standardtherapiedauer von 48 Wochen vor. Sollte die Viruslast nach Therapiewoche 12 um weniger als 2 log10-Stufen abgefallen sein, wird die Therapie abgebrochen. Eine Therapiedauer von 72 Wochen wird empfohlen, wenn sich die Höhe der Viruslast nach Therapiewoche 24 erstmalig unterhalb der Nachweisgrenze befindet.
Dahingegen erstreckt sich der empfohlene Therapiezeitraum für die Behandlung von Patienten mit Genotyp 2 und 3 von 16 bis 48 Wochen. Patienten, bei denen nach vier Wochen Kombinationstherapie keine HCV-RNA mehr detektierbar ist und deren Viruslast vor Therapie unter 80.000 IU/ml lag, sollten 16 Wochen therapiert werden. Patienten mit einer höheren Viruslast vor Therapie und gleichem virologischen Ansprechen werden 24 Wochen therapiert. Eine Therapiedauer von 48 Wochen wird bei den Patienten empfohlen, bei denen nach Therapiewoche 12 weiterhin HCV-RNA nachweisbar ist, die Viruslast jedoch um mehr als 2 log10-Stufen abgefallen ist {Sarrazin 2010}.

1.7 BSEP

BSEP (*bile salt export pump*) stellt einen der wichtigsten Transporter für Gallensalze aus dem Hepatozyten in der menschlichen Leber dar {Kubitz 2012}. Lokalisiert ist dieser Transporter im Hepatozyten an der apikalen, kanalikulären Membran {Gerloff 1998}.
BSEP gehört zur ATP-*Binding Cassette* Transporter (ABC-Transporter) Superfamilie, die eine der größten Familien der menschlichen Transmembrantransportproteine ist. In nahezu allen Zellen des menschlichen Körpers vorkommend, ist den Vertretern dieser Proteinfamilie gemein, dass sie

ATP binden und dessen Energie dazu nutzen, ihre Subtstrate aktiv entlang von Zellmembranen zu transportieren {Higgins 1992}, {Childs 1995}, {Dean 1995}.
ABC-Transporter besitzen eine dimere Struktur, die aus je zwei Nukleotidbindungsstellen (NBD) und zwei Transmembrandomänen (TMD) zusammengesetzt ist. Die homologen Monomere von BSEP, werden durch eine ca. 75 Aminosäuren große Linkerdomäne zum Dimer verbunden {Lam 2010}. In den hydrophilen NBD befinden sich die für die Bindung und Hydrolyse von ATP notwendigen und hochgradig konservierten Walker A und B Motive {Walker 1982}. Die Transmembrandomäne umfasst bei BSEP sechs Helices und ist für die Substratbindung verantwortlich. Die ABC-Transporter werden noch weiter in die Subfamilien A bis G unterteilt. BSEP ist als ABCB 11 der B-Subfamilie zugehörig. Diese wird auch nach seinen zuerst entdeckten Vertretern *Multidrug-Resistance*-Protein 1 (MDR1/ABCB1) und den Antigenpeptid-Transportern 1 und 2 (TAP1 und 2/ABCB1 und 3) am ER MDR/TAP-Familie genannt. ABCB4, auch bekannt als *Multidrug-Resistance*-Protein 3 (MDR3) ist ebenfalls ein kanalikulärer Transporter der menschlichen Hepatozyten mit Phosphatidylcholin als Substrat {Dean 2001}. Das BSEP-Gen wurde 1995 erstmals aus Zellen von Schweinelebern kloniert und seine Funktion als Gallensalztransporter konnte drei Jahre später durch Gerloff *et al.* nachgewiesen werden {Gerloff 1998}, {Childs 1995}. Lokalisiert ist das humane BSEP-Gen auf Chromosom 2q24 und besitzt 3966 kodierende Basenpaare {Childs 1998}, {Kullak-Ublick 2000}. Hieraus wird ein Protein mit 1321 Aminosäuren synthetisiert. Die molekulare Masse beträgt 150 bis 170 kDa {Byrne 2002}.

1.8 Physiologie von BSEP

Die Bile Salt Export Pump (BSEP) stellt den Hauptmechanismus für den Transport von Gallensäuren an der kanalikulären Membran aus den Hepatozyten in die Galle dar. BSEP bewirkt die Exkretion vor allem von monovalenten konjugierten Gallensäuren und transportiert die konjugierten primären Gallensäuren von Cholsäure und Chenodesoxycholsäure. Die sekundären Gallensäuren Desoxycholsäure und Ursodesoxycholsäure sind ebenfalls Substrate von BSEP {Stieger 2009}.

Analysen der Affinität des humanen BSEP zu seinen Substraten und Berechnung des Km-Werts als deren Maßzahl ergaben, dass sich eine Rangfolge der Transportrate (Vmax/Km) zeigte. Die höchste Transportrate wurde für Taurochenodesoxycholat (TCDC), gefolgt von Glycochenodesoxylat (GCDC), Taurocholat (TC) und Glycocholat (GC) gefunden. Auch Ursodesoxycholsäure samt Konjugaten wird transportiert {Hayashi 2005}.

Allerdings ist BSEP nicht substratspezifisch für Gallensäuren. So wurde auch eine Transportaktivität für diverse Pharmaka nachgewiesen. Hier zeigt sich eine Ähnlichkeit zum MDR1 aus der ABCB-Subfamilie. Gezeigt wurde, dass Zellen durch den Transport via BSEP eine gewisse Resistenz gegenüber Taxol, Vinblastin, Calcein-AM und auch Pravastatin erlangen. Diese Effekte sind aber deutlich geringer ausgeprägt als bei MDR1 {Childs 1995}, {Lecureur 2000}, {Hirano 2005}.

Für die Sekretion von Gallensalzen vom Blut in die Galle stellt der kanalikuläre Transport von BSEP den Schritt dar, der die Transportkapazität bestimmt. Der zu überwindende Konzentrationsunterschied ist erheblich. Die Gallensäurekonzentration im Gallengang ist ca. 1000fach höher als im Hepatozyten {Hofmann 1999}, {Meier 2002}.

Die Expression von BSEP wird an den Bedarf der Gallensalzsekretion angepasst und wird durch die Substrate von BSEP hochreguliert {Fickert 2001}. Die Langzeitregulation der Expression von BSEP spielt sich hauptsächlich auf der Ebene der Transkription ab. Sie stellt durch seine verschieden Mechanismen ein komplexes System dar. Eine zentrale Rolle spielt hier der nukleäre Farnesoid-X-Rezeptor (FXR). Dieser bindet direkt Gallensäuren. Der stärkste physiologische Agonist an diesem Rezeptor ist Chenodesoxycholsäure (CDCA) {Kubitz 2012}. Nach Bindung der Gallensäuren bildet FXR ein Heterodimer mit Retinoid-X-Rezeptor. Dieses bindet an das FXR-*responsive Element* und aktiviert den Promotor von BSEP {Ananthanarayanan 2001}, {Plass 2002}. Der ebenfalls durch Gallensalze stimulierte Koaktivatorkomplex ASCOM methyliert Histone im BSEP-Promotor und ist ebenfalls für die FXR-vermittelte Regulation der Expression von BSEP notwendig {Ananthanarayanan 2011}.

Darüber hinaus ist der Steroidrezeptor-Koaktivator-2 (SRC-2), der durch die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) phosphoryliert wird, an der Aktivierung des Promotors über den FXR/RXR-Weg beteiligt {Chopra 2011}.

Neben der Hochregulation der Expression durch FXR/RXR spielen noch weitere Mechanismen eine Rolle. Die Aktivität des BSEP-Promotors wird durch LRH-1(*liver receptor homolog* 1) verstärkt und in LRH-1 Knockout-Mäusen war die Expression von BSEP vermindert {Song 2008}, {Mataki 2007}.
Nrf2 (*nuclear erythroid 2-related factor*), ein nukleäres Protein beteiligt an der Antwort auf oxidativen Stress im Hepatozyten {Klaassen 2010}, bindet an MARE (*Maf recognition element*) und reguliert zusätzlich die Transkritption von BSEP {Weerachayaphorn 2009}.
Die Kurzzeitregulation ist durch diverse posttranskriptionelle Prozesse gekennzeichnet. Eine Anpassung an den Bedarf geschieht durch den kurzfristigen Einbau von BSEP aus subapikalen Vesikeln in die kanalikuläre Plasmamembran.
Hypoosmolare Zellschwellung bewirkt eine Steigerung der Gallensäurensekretion über eine schnelle mikrotubuliabhängige Insertion von BSEP in die kanalikuläre Membran {Häussinger 1992}, {Schmitt 2001}, {Häussinger 1993}.
Intrazelluläre Tauroursodesoxycholsäure (TUDCA) aktiviert ERKS (*extracellular signal-regulated kinases*) und die p38-MAP-Kinase, wodurch das *Trafficking* von BSEP vom Golgi-Apparat zur kanalikulären Membran stimuliert wird. Auch Isoformen der Proteinkinase C (PKC) sind an der Regulation des *Trafficking* von BSEP beteiligt {Kubitz 2004}. Daneben findet eine Regulation des Gallensalztransports auch über eine kurzfristige Stimulation von BSEP von cAMP und durch die Phosphoinositid-3-Kinase statt {Misra 1998}, {Misra 2003}.

1.9 Polymorphismus

Innerhalb einer Population finden sich in der DNA-Sequenz an einem Genort verschiedene Variationen, also verschiedene Allele. Tritt eine solche genetische Variation mit einer Allelfrequenz von mindestens 1% auf, wird sie als genetischer Polymorphismus bezeichnet. Variationen, deren Allelfrequenz geringer ist, werden Mutation genannt {Alberts 2008}. Hier wird zwischen verschiedenen Arten von Polymorphismen unterschieden: Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP), Insertions-/Deletionspolymorphismen (INDEL) und Strukturvarianten (SV), bei denen eine Insertion oder Deletion von über 1000 Nukleotiden vorliegt oder eine

Duplikation von DNA-Segmenten mit einer Länge über 1000 Nukleotiden (CNV) {Levy 2008}.

Es sind einige Lebererkrankungen bekannt, die auf Mutationen von BSEP zurückzuführen sind. Die progressive familiäre intrahepatische Cholestase Typ 2 (PFIC-2) ist so eine Erkrankung. Die PFIC-2 geht mit einer reduzierten oder fehlenden Expression von BSEP einher und wird häufig in den ersten Lebensmonaten apparent. Betroffene Kinder zeigen Cholestase, Pruritus und Ikterus als Hauptsymptome. Wachstumsretadierung, Leberfibrose und eine Lebererkrankung im Endstadium häufig noch vor Erreichen des Erwachsenenalters sind die Folge {Davit-Spraul 2009}, {Kubitz 2012}. Das Risiko für die Entstehung eines HCC ist erhöht {Knisely 2006}.

Heute sind über 200 genetische Varianten von BSEP bekannt, die mit einer PFIC-2 einhergehen. Hierunter finden sich Missense-Mutationen, Nonsense-Mutationen, Spleißmutationen sowie Mutationen im Sinne von Deletionen, Insertionen und Frameshifts. Eine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation besteht hierbei nicht {Kubitz 2012}, {Davit-Spraul 2009}.

Eine weitere cholestatische Lebererkrankung, die mit BSEP-Mutationen - hier sind mehrere Missense-Mutationen bekannt - assoziiert ist, ist BRIC-2 (*Benign recurrent intrahepatic cholestasis type* 2) {Kubitz 2006}, {Noe 2005}. Diese Erkrankung zeigt einen milderen Verlauf und präsentiert sich ähnlich wie BRIC-1 mit intermittierenden Episoden von Cholestase ohne einen Progress zum dauerhaften Leberschaden mit Leberversagen {van Mil 2004}.

Für die intrahepatische Schwangerschaftscholestase (IPC), die sich meist im dritten Trimenon manifestiert und mit einem erhöhten Risiko für die Mutter und den Fetus einhergeht, konnten ebenfalls Mutationen von BSEP gefunden werden {Lammert 2000}, {Dixon 2009}. Auch der häufige Polymorphismus V444A stellt eine Variation dar, die mit dem Auftreten der IPC assoziiert ist {Meier 2008}, {Keitel 2006}. Die Allelfrequenz beträgt 65% in der europäischen kaukasischen Bevölkerung {Dixon 2009}.

Der Polymorphismus V444A ist ein Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP, *single nucleotide polymorphism*). Dieses bedeutet, dass im Bereich des Genoms ein Nukleotid durch ein anderes ausgetauscht ist {Brookes 1999}. An Stelle 1331 in Exon 13 der komplementären DNA (cDNA) im BSEP-Gen ist ein Thymidinnukleotid gegen ein Cytosinnukleotid ausgetauscht (1331T>C). Dies

bewirkt, dass an Position 444 im BSEP-Protein die Aminosäure Alanin anstelle von Valin im Bereich der Nukleotidbindungsstelle von BSEP eingebaut wird. Da das Basentriplett an dieser Stelle für eine andere Aminosäure kodiert als beim Wildtyp, spricht man in diesem Zusammenhang auch von nicht synonymen SNPs. Bei synonymen SNPs bewirkt der Nukleotidaustausch keine Veränderung der kodierten Aminosäure {Pauli-Magnus 2004}, {Kubitz 2012}, {Keitel 2006}.

Es liegen einige Arbeiten vor, die die Expression von BSEP in Zusammenhang mit dem Polymorphismus V444A untersuchen. Zwei Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass die Mutation mit einer verminderten Expression einhergeht. An einer Kohorte von 110 Patienten, die einer Leberresektion unterzogen wurden, war der Polymorphismus V444A von BSEP häufiger in der Gruppe der Patienten zu finden, die eine geringe oder sehr geringe Proteinexpression von BSEP aufwiesen {Meier 2006}. Eine andere Arbeitsgruppe zeigte, dass die Expression von reifem BSEP in Membranextrakten von CHO-K1 Zellen bei der V444-Variante gegenüber der A444-Variante erhöht war {Byrne 2009}.

Dass die mRNA-Spiegel für BSEP bei für den Polymorphismus homozygoten HeLa Zellen signifikant erniedrigt sind, konnte ebenfalls dargelegt werden. Dieselbe Arbeit beschreibt zudem, dass die Transportaktivität für Taurocholat in diesen Zellen gegenüber dem Wildtyp nicht vermindert ist {Ho 2010}. An Vesikeln von Sf9 Zellen wurde ebenfalls kein Unterschied in der Transportaktivität für Taurocholat in Bezug auf die V444A-Variante gefunden {Lang 2007}.

Neben der ICP sind noch weitere Lebererkrankungen bekannt, die mit dem Polymorphismus V444A assoziiert sind. Die durch orale Kontrazeptiva induzierte Cholestase (*Contraceptive-induced cholestasis*/CIC) weist eine starke Assoziation zum C-Allel (Cytosin statt Thymidin) an Stelle 1331 im BSEP-Gen auf. Auch der medikamenteninduzierte Leberschaden (*Drug-induced liver injury*/DILI) steht in Verbindung mit dem Polymorphismus V444A von BSEP {Meier 2008}. Bei einer Gruppe von Erkrankten wurde der CC-Genotyp (Homozygotie für den Polymorphismus V444A) an Position 1331 im BSEP-Gen signifikant häufiger gefunden als bei gesunden Kontrollen {Lang 2007}.

In wieweit der Polymorphismus V444A den Verlauf und die Therapie der chronischen Hepatitis C-Infektion beeinflusst, ist noch nicht ausreichend geklärt. In der Untersuchung einer Kohorte von 614 Patienten mit aktiver, chronischer Hepatitis C-Virusinfektion an zwei deutschen Universitätskliniken war der Anteil

der Patienten, die entweder den CC-Genotyp oder den TC-Genotyp trugen, also homo- oder heterozygot für den V444A-Polymorphismus waren, gegenüber einer Kontrollgruppe von Patienten, die aufgrund von anderen Lebererkrankungen vorstellig wurden, erhöht. Die Autoren dieser Studie leiteten daraus ein erhöhtes Risiko für eine HCV-Infektion für Träger des V444A-Polymorphismus ab {Mullenbach 2012}.

2. Fragestellung

Gegenwärtig wird die chronische Hepatitis C-Virusinfektion standardmäßig mit einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt. Es kann beobachtet werden, dass einige Patienten unter dieser Therapie eine erhöhte Enzymaktivität der Transaminasen im Serum aufweisen, obwohl sich bei diesen Patienten die Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze befindet {Su 2009}, {Aoki 2011}, {Thurairajah 2007}.

Worauf diese Erhöhung zurückzuführen ist, ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht ausreichend geklärt. Bei Betrachtung der Ergebnisse zweier Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Genpolymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP und einem geringeren Therapieansprechen auf die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin aufzeigen {Iwata 2011}, {Kubitz 2011}, stellt sich die Frage, ob der Genpolymorphismus V444A auch einen Einfluss auf den Transaminasenverlauf unter der Therapie der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion hat. So hat die vorliegende Arbeit das Ziel zu klären, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Genpolymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP und erhöhten Transaminasen im Verlauf der Therapie der chronischen HCV-Infektion gibt.

Eine weitere Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es zu überprüfen, ob sich der Zusammenhang zwischen vermindertem Therapieansprechen bei Therapie der chronischen HCV-Infektion und dem Polymorphismus V444A auch an dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv zeigen lässt.

In der vorliegenden Arbeit soll ebenfalls der Einfluss einer Steatosis hepatis auf den Verlauf der Therapie der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion überprüft werden. Zudem soll überprüft werden, in wieweit der Genpolymorphismus V444A mit dem Bestehen einer Steatosis hepatis im Patientenkollektiv dieser Studie korreliert.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv, Therapie und zeitlicher Verlauf, Transaminasen und Viruslast

In die vorliegende Studie wurden 260 Patienten eingeschlossen. Diese Patienten wurden über die Hepatitisambulanz der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger) akquiriert. Alle Patienten des Patientenkollektivs waren wegen einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion in der oben genannten Hepatitisambulanz in Behandlung.
Die vorliegenden Daten wurden aus dem Archiv der Hepatitisambulanz der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Universitätsklinik Düsseldorf erhoben. Dieses geschah durch Recherche in den für jeden Patienten einzeln angelegten Akten.
Die Datenerhebung erfolgte hauptsächlich retrospektiv. Die Daten stammen aus einem Zeitraum, der sich von Anfang des Jahres 2001 bis Anfang des Jahres 2011 erstreckt. Ein kleiner Teil der Patienten (8) war während der Datenerhebung von Anfang 2010 bis Anfang 2011 in Therapie und wurde somit teilweise prospektiv beobachtet.
Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen der untersuchte Therapieverlauf sich auf die erstmalige Therapie der chronischen HCV-Infektion auf Interferonbasis bezog. Es wurden nur Daten von Patienten analysiert, die eine Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin erhielten. Für das Nukleosidanalogon Ribavirin kamen zwei unterschiedliche Präparate zum Einsatz. Das eine verwendete Präparat war Copegus® der Roche Pharma AG, das andere war Rebetol® von Merck Sharp & Dohme Limited. Als Interferon wurde einerseits das Peginterferon alfa-2b-Präparat Pegintron® von Merck Sharp & Dohme Limited und andererseits das Peginterferon alfa-2a-Präparat Pegasys® der Roche Pharma AG verwendet. Ribavirin wurde täglich verordnet und ein Interferonpräparat sollte einmal wöchentlich appliziert werden.
Die Therapiedauer war variabel. Patienten mit Genotyp 1 und 4 wurden in der Regel 48 Wochen therapiert. Fünf dieser Patienten wurden wegen eines nicht

ausreichenden Ansprechens 72 Wochen therapiert. Patienten, die mit HCV-Genotyp 2 oder 3 infiziert waren, wurden 24 Wochen therapiert. Bei zwölf Patienten wurde die Therapie wegen Nichtansprechens oder Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen. Neun Patienten stellten sich bis zum Ende der Datenerhebung noch nicht wieder zur abschließenden Therapieevaluation vor.

Zur Beurteilung des endgültigen Therapieansprechens wurde die Viruslast herangezogen. Diese wurde bei Therapieende und mindestens sechs Monate nach Ende der Therapie ermittelt. Eine Viruslast unter der Nachweisgrenze zum Ende der Therapie wurde als ETR (*End-of-Treatment Response*) gewertet. Eine Viruslast unter der Nachweisgrenze mindestens sechs Monate nach Ende der Therapie wurde als dauerhaftes Therapieansprechen gewertet (SVR/*Sustained Virological Response*). Der Fall, dass die Patienten zwar ein ETR, aber kein SVR, zeigten, ist als Relapse definiert.

Eine Reihe weiterer Patientencharakteristika wurden zu Beginn der Datenerhebung ermittelt. Hierzu zählen das Geschlecht der Patientinnen oder Patienten, das Körpergewicht in kg, die Körpergröße in m und das Alter der Patienten bei Therapiebeginn.

Anschließend wurden fünf fixe Beobachtungszeitpunkte im Therapieverlauf festgelegt: T0 vor Beginn der Therapie, T12 zu Therapiewoche 12, T24 zu Therapiewoche 24, TETR bei Ende der Therapie und TSVR mindestens sechs Monate nach Therapieende.

Zu T0 wurden, soweit vorhanden, der HCV-Genotyp, die Cholesterinwerte und Triglyceridwerte im Serum, das gesamte Bilirubin im Serum, Ferritin im Serum, Albumin und Gammaglobuline im Serum sowie die Thrombozytenzahl bestimmt. Zu T12 wurden das gesamte Bilirubin im Serum, Albumin im Serum und die Thrombozytenzahl bestimmt. Zu T24 wurde das gesamte Bilirubin im Serum bestimmt.

Die Aktivität der Transaminasen GPT und GOT im Serum wurden zu den Zeitpunkten T0, T12 und T24 bestimmt. Neben den Aminotransferasen GPT und GOT wurde auch die Enzymaktivität der Acyltransferase y-Glutamyltransferase (y-GT) im Serum zu den Zeitpunkten T0, T12 und T24 ermittelt. Die ermittelten Laborparameter entstammen den Analysen des Zentrallabors des Zentralinstituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Die Viruslast wurde zu den Zeitpunkten T0, T12, T24, TETR und mindestens 6 Monate nach Beendigung der Therapie (TSVR) bestimmt. Der HCV-Genotyp und die Höhe der Viruslast wurden durch das Institut für Virologie des Universitätsklinikums Düsseldorf bestimmt. Bei 6 Patienten stammt ein Teil der Parameter von akkreditierten auswärtigen Laboren.

3.2 Steatosis der Leber

Eine Steatosis der Leber, wie sie bei einer nichtalkhoholischen Steatohepatitis (NASH) auftritt, kann mit erhöhten Enzymaktivitäten der Transaminasen im Serum einhergehen {Verma 2013}, {Bedogni 2005}.
Eine Steatosis hepatis lässt sich einerseits mittels Sonographie der Leber detektieren {Charatcharoenwitthaya 2007}, {Mishra 2007}, andererseits auch durch eine histologische Untersuchung von Lebergewebe diagnostizieren {Noureddin 2013}.
Zum Zeitpunkt T0 - also vor Beginn der antiviralen Therapie - wurde durch Recherche in den Krankenakten evaluiert, ob bei den Patienten zu diesem Zeitpunkt eine Steatosis der Leber bestand. Hierfür wurde auf Befundberichte von Sonographieuntersuchungen des Abdomens zurückgegriffen. Diese Sonographieuntersuchungen wurden von den ärztlichen Mitarbeitern der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Bei einem Teil der Patienten wurde durch die ärztlichen Mitarbeiter dieser Klinik eine Leberpunktion zu diagnostischen Zwecken durchgeführt. Das gewonnene Lebergewebe wurde anschließend durch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf histologisch untersucht. Den Befundberichten dieser histologischen Untersuchungen war zu entnehmen, ob die punktierten Patienten eine Steatosis hepatis aufwiesen. Bei sieben Patienten konnte durch diese Methode keine Information über eine vor Beginn der Therapie bestehende Steatosis hepatis erlangt werden.

3.3 Bestimmung des Polymorphismus V444A

Bei allen Studienpatienten wurde der Genpolymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP untersucht. Die SNP-Analytik wurde von den Mitarbeitern und Wissenschaftlern des Cholestase-Labors der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. An Methoden kamen hier die SNP-sensitive PCR, TaqMan® Assays und die komplette Sequenzierung des BSEP-Gens zum Einsatz.

3.4 Statistische Verfahren und Textverarbeitung

Alle für die Therapie relevanten Daten wurden in einer Tabelle erfasst und mit Microsoft Excel® (Version 2002, Microsoft Corporation, Redmond, Vereinigte Staaten) archiviert. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS® (Version 12.0, SPSS GmbH Software, München, Deutschland). Unterschiede zwischen den Gruppen auf die statistische Signifikanz wurden mittels T-Test für die Mittelwertgleichheit bzw. χ^2 –Test überprüft. In einem weiteren Schritt wurde zur Ermittlung von unabhängigen prädiktiven Faktoren für das Therapieansprechen eine nominale logistische Regression durchgeführt. Der Vergleich der Allelhäufigkeit in der Studiengruppe und der jeweiligen Kontrollgruppe erfolgte durch die Berechnung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ gewählt.
Die Textverarbeitung der vorliegenden Dissertation erfolgte mit Microsoft Word® (Version 2002, Microsoft Corporation, Redmond, Vereinigte Staaten).

3.5 Ethikvotum

Das Protokoll der vorliegenden Studie „Bedeutung von *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) für hepatobiliäre Transporter“ (Studiennummer 2875) wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft. Es bestanden weder ethische noch rechtliche Bedenken gegen die Durchführung.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Alter und Geschlecht

Bei den 260 untersuchten Patienten waren 135 weiblichen Geschlechts und 125 männlichen Geschlechts. Somit waren 51,9% der Studienteilnehmer weiblich und 48,1 % männlich.

Die Altersstruktur des Studienkollektivs ergab ein mittleres Alter von 46,4 Jahren bei Therapiebeginn mit einer Standardabweichung von 13,1 Jahren. Die meisten Patienten gehörten bei Therapiebeginn der Altersgruppe von 41 bis 50 Jahren bei Therapiebeginn an. Dieses waren 78 Patienten und somit 30,0% der Studienpopulation. Der Altersgruppe von 51 bis 60 Jahren bei Therapiebeginn gehörten 55 (21,2%) Patienten an. Die drittmeisten Patienten gehörten der Altersgruppe von 31 bis 40 Jahren an (43 Patienten; 16,5%) (siehe Abb. 1).

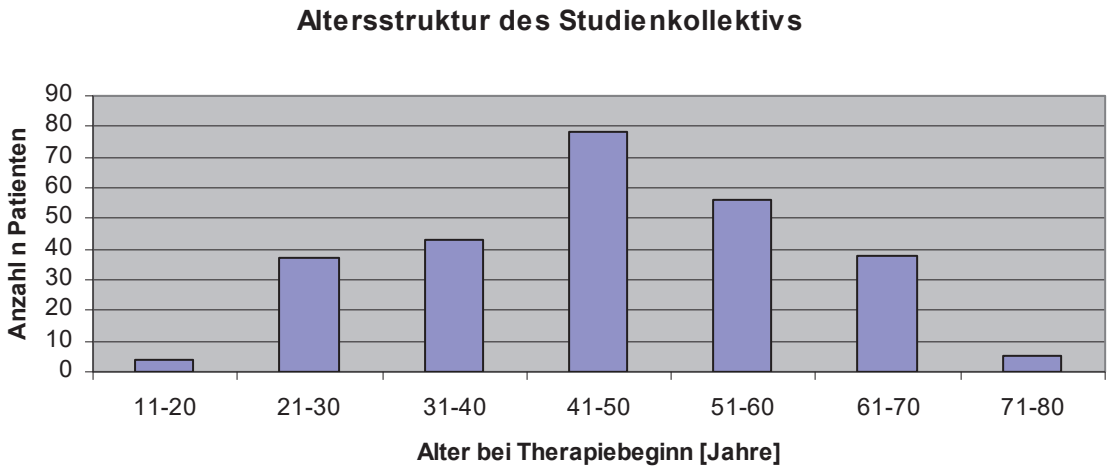

Abb. 1: Altersstruktur des Studienkollektivs bei Therapiebeginn (n=260)

4.1.2 HCV-Genotypen

Bei Betrachtung der HCV-Genotypen, mit denen die Patienten infiziert waren, zeigte sich, dass drei Viertel der untersuchten Patienten (195 Patienten; 75%) mit Genotyp 1 infiziert waren. Mit Genotyp 2 waren 18 Patienten (6,9%), mit Genotyp 3 waren 40 Patienten (15,4%), mit Genotyp 4 waren 4 Patienten (1,5%) und mit Genotyp 5 war ein Patient (0,4%) infiziert. Ein Patient (0,4%) des Patientenkollektivs hatte eine Koinfektion mit Genotyp 1 und 2. Bei einem Patienten bestand eine Koinfektion mit Genotyp 1 und 4 (siehe Tabelle 1).

HCV-Genotyp	**Anzahl Patienten**	**Patienten in %**
1	195	75,0
2	18	6,9
3	40	15,4
4	4	1,5
5	1	0,4
1 + 2	1	0,4
1 + 4	1	0,4

Tabelle 1: Verteilung der HCV-Genotypen im Studienkollektiv (n=260)

4.1.3 Verteilung des Polymorphismus V444A

In Bezug auf den Polymorphismus V444A zeigte sich im vorliegenden Studienkollektiv folgende Verteilung: 40 Patienten (15,5%) besaßen den Wildtyp, 129 Patienten waren heterozygot (50%) und 89 Patienten homozygot (34,5%) für den Polymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP. Bei zwei Patienten war keine eindeutige Information über die Ausprägung des Polymorphismus V444A verfügbar.

4.1.4 BMI, Cholesterin und Triglyceride

Der Body-Mass-Index (BMI) konnte bei 237 Patienten ermittelt werden. Zur Beurteilung des BMI wurde die Gewichtsklassifikation der WHO herangezogen. 126 Patienten waren an ihrem BMI gemessen demnach normalgewichtig, 77 Patienten waren übergewichtig und 32 Patienten adipös. Zwei Patienten hatten Untergewicht mit einem BMI kleiner 18,5.
Von 136 Patienten waren die Werte von Cholesterin in Serum vor Beginn der Therapie (T0) verfügbar. Bei 46 dieser Patienten wurde eine Steatosis hepatis sonografisch oder histologisch festgestellt. In dieser Gruppe betrugen die Gesamtcholesterinspiegel im Serum 180,61 mg/dl im Mittel bei einer Standardabweichung von 32,8 mg/dl. Bei 90 Patienten wurde sonografisch oder histologisch keine Steatosis hepatis nachgewiesen. Hier betrugen die Gesamtcholesterinspiegel im Mittel 177,69 mg/dl bei einer Standardabweichung von 35,59 mg/dl.
Von den 136 Patienten, deren Triglyceridwerte vor Therapiebeginn im Serum verfügbar waren, wiesen 47 eine Steatosis hepatis auf. In dieser Gruppe betrugen die Triglyceridspiegel im Serum 117,19 mg/dl im Mittel bei einer Standardabweichung von 62,53 mg/dl. Die Patienten ohne eine Steatosis hepatis hatten im Mittel Serumtrigylceridspiegel von 103,85 mg/dl bei einer Standardabweichung von 42,47 mg/dl. Die Unterschiede zwischen den Gesamtcholesterinspiegeln im Serum und den Serumtriglyceridspiegeln in Bezug auf den Nachweis einer Steatosis hepatis waren im T-Test nicht signifikant.

4.2 Therapieansprechen

4.2.1 Therapieansprechen insgesamt

Als ein Ansprechen zum Ende der Therapie (ETR) wurde eine nicht nachweisbare Viruslast unmittelbar nach Beendigung der medikamentösen Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin gewertet. Insgesamt sprachen 220 der 260 (84,6%) untersuchten Patienten zu Therapieende auf die antivirale Kombinationstherapie an.

Ein dauerhaftes Ansprechen auf die antivirale Therapie (SVR) ist gegeben, wenn die Viruslast mindestens sechs Monate nach Beendigung der medikamentösen Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin unterhalb der Nachweisgrenze liegt. Bei fünf Patienten der Studienpopulation ist keine Information über dauerhaftes Therapieansprechen verfügbar, da diese nicht mehr zur Verlaufskontrolle sechs Monate nach Ende der antiviralen Therapie erschienen sind. Innerhalb des gesamten Kollektivs sprachen demnach 143 von 255 (56,1%) untersuchten Patienten dauerhaft auf die antivirale Therapie an.
Ein Relapse liegt vor, falls ein Patient zum Ende der Therapie ohne Nachweis von HCV-RNA ist (ETR), sich allerdings in der Kontrolle sechs Monate nach Beendigung der Kombinationstherapie wieder HCV-RNA im Blut detektieren lässt. 71 der 255 (27,8%) Patienten des gesamten Studienkollektivs erlitten somit einen Relapse.

4.2.2 ETR – End-of-Treatment Response

Es wurden die unten aufgeführten Parameter betrachtet und Unterschiede in Bezug auf das Therapieansprechen zu Therapieende auf ihre statistische Signifikanz überprüft.

4.2.2.1 Geschlecht

Bei den 135 weiblichen Patienten war bei 109 Patientinnen die Viruslast am Ende der antiviralen Therapie unterhalb der Nachweisgrenze. Von den 125 männlichen Patienten zeigten 111 ein End-of-Treatment Response. Somit sprachen zu Therapieende 80,7% der weiblichen und 88,8% der männlichen Patienten auf die antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion an. Die höhere Ansprechrate der männlichen Patienten in der vorliegenden Studienpopulation wies keine Signifikanz auf.

4.2.2.2 Alter

Es wurde untersucht, in welchem Maß das Alter der Patienten bei Therapiebeginn mit dem Ansprechen zu Therapieende der antiviralen Therapie korreliert. Die Studienpopulation wurde hierzu in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe stellen Patienten mit einem Alter unter 40 Jahren bei Therapiebeginn dar. Die zweite Gruppe bilden die Patienten, die bei Therapiebeginn 40 Jahre oder älter waren. 69 der 78 (88,5%) Patienten unter 40 Jahren erzielten ein Therapieansprechen am Ende der Kombinationstherapie, während in der Gruppe der Patienten, die 40 Jahre oder älter waren, 151 von 182 Patienten (83,0%) zu Therapieende auf die antivirale Therapie ansprachen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf Therapieansprechen zu Therapieende war statistisch nicht signifikant.

4.2.2.3 Steatosis hepatis

Bei 254 der Patienten konnte sonografisch und zum Teil histologisch evaluiert werden, ob eine Steatosis hepatis bestand. Bei 97 Patienten konnte eine Steatosis hepatis nachgewiesen werden. Von diesen sprachen 88, also 90,7%, zu Therapieende auf die antivirale Therapie an. Bei 157 Patienten konnte ein Steatosis hepatis nicht nachgewiesen werden. Hiervon sprachen 80,9% (127 Patienten) zu Therapieende auf die antivirale Therapie an. Der Unterschied in den Ansprechraten mit einem höheren Ansprechen bei Patienten mit Steatosis hepatis war statistisch signifikant (p=0,048) (siehe Abb. 2). In der Gruppe der Patienten mit Nachweis einer Steatosis hepatis hatten 67 von 97 Patienten (69,1%) eine Infektion mit HCV-Genotyp 1 oder 4. Dahingegen waren es in der Gruppe der 157 Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis 124 Patienten (79,0%), die eine Infektion mit HCV-Genotyp 1 oder 4 aufwiesen.

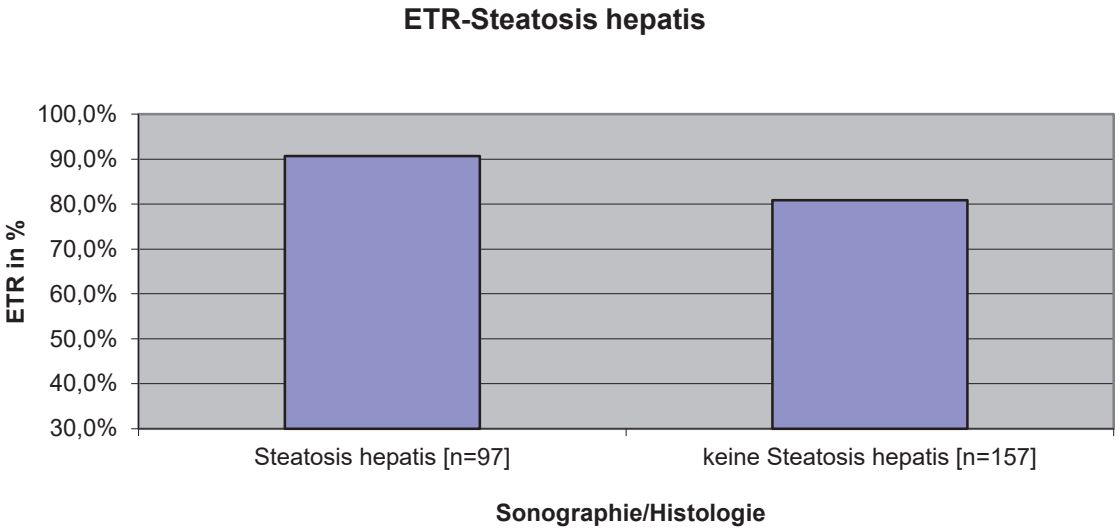

Abb. 2: Therapieansprechen zu Therapieende (ETR) nach Sonographie/Histologie; Steatosis hepatis 90,7% ETR, keine Steatosis hepatis 80,9% ETR; p=0,048

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem sonographischen oder histologischen Nachweis einer Steatosis hepatis und dem Genpolymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP in der vorliegenden Studienpopulation (siehe Tabelle 2).

Polymorphismus V444A	**Anzahl Patienten mit Nachweis einer Steatosis hepatis**	**Patienten in %**
Wildtyp(n=39)	17	43,6
nicht Wildtyp(n=214)	80	37,4
homozygot(n=87)	35	40,2
nicht homozygot(n=166)	62	37,3

Tabelle 2: Anzahl der Patienten mit sonographischem oder histologischem Nachweis einer Steatosis hepatis in Bezug auf den Polymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP; Unterschiede statistisch nicht signifikant.

4.2.2.4 HCV-Genotyp

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe bildeten Patienten mit einer Infektion mit HCV-Genotyp 1 oder 4. Die andere Gruppe wurde von

Patienten gebildet, die mit HCV-Genotyp 2, 3 oder 5 infiziert waren. Patienten mit einer Infektion von mehreren Genotypen wurden zu der Gruppe mit Genotyp 1 oder 4 gezählt, solange sie auch mit Genotyp 1 oder 4 infiziert waren. Somit waren 201 Patienten mit Genotyp 1 oder 4 infiziert. Von diesen 201 Patienten sprachen 163 (81,1%) zu Therapieende auf die antivirale Therapie an. Bei der Gruppe der Patienten, die mit den übrigen Genotypen infiziert waren, sprachen 57 von 59 Patienten an (96,6%) zu Therapieende an. Der Unterschied im Therapieansprechen zwischen den Gruppen war statistisch signifikant (p=0,003) (siehe Abb. 3).

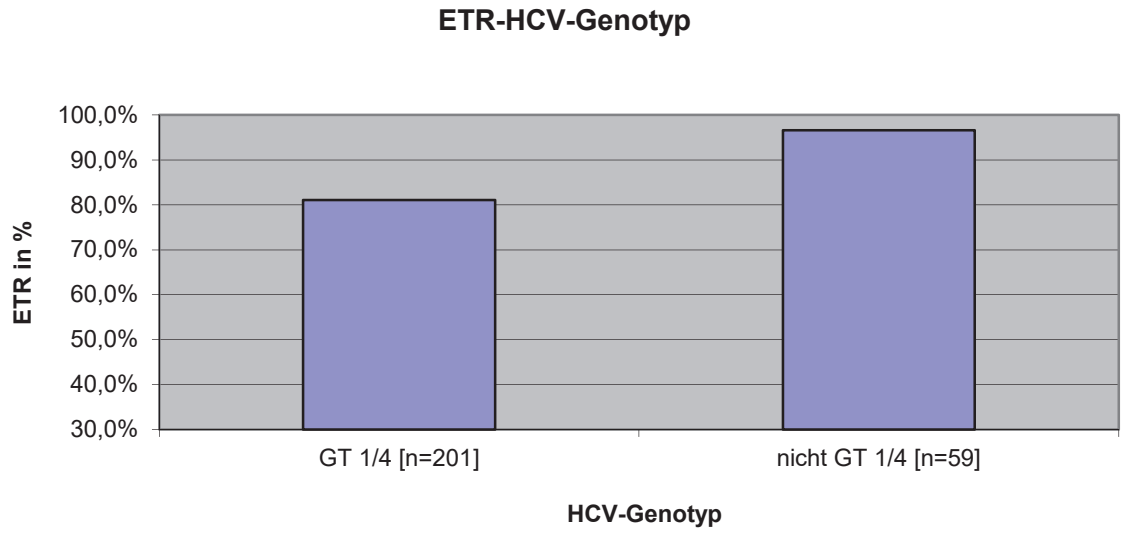

Abb. 3: Therapieansprechen zu Therapieende (ETR) nach HCV-Genotyp; Genotyp 1/4 81,1% ETR, nicht Genotyp 1/4 96,6% ETR; p=0,003.

4.2.2.5 Viruslast

Es wurde untersucht, ob die Höhe der Viruslast bei Therapiebeginn (T0) negativ mit dem Ansprechen auf die antivirale Therapie zu Therapieende (ETR) korreliert. Bei 239 Patienten konnten die Daten der vor Therapie durchgeführten quantitativen PCR ausgewertet werden. Es wurden zwei Gruppen gebildet. Der ersten Gruppe wurden Patienten zugeteilt, deren Viruslast im Serum vor Therapie unter 600.000 IU/ml lag. Die zweite Gruppe bildeten Patienten, deren Viruslast größer oder gleich 600.000 IU/ml vor Therapiebeginn war. Von den 130 Patienten der ersten Gruppe sprachen 112 (86,2%) zu Therapieende auf die antivirale Therapie an. Bei der zweiten Gruppe sprachen 92 von 109 (84,4%) Patienten zu

Therapieende auf die antivirale Therapie an. Der Unterschied im Therapieansprechen zu Therapieende zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant.

4.2.2.6 Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP

Das Therapieansprechen wurde auch in Bezug auf den Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP evaluiert. Es wurde untersucht, ob Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen häufiger als die übrigen Patienten zu Therapieende auf die antivirale Therapie ansprachen. In einem weiteren Schritt wurde das Therapieansprechen zu Therapieende der Patienten, die homozygot für den Polymorphismus waren, mit dem Ansprechen der übrigen Patienten verglichen. Diese Untersuchungen wurden zum einen für das gesamte Studienkollektiv angestellt, zum anderen wurden Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 4 von denen, die mit anderen HCV-Genotypen infiziert waren, gesondert betrachtet. Hier war bei 258 Patienten Information verfügbar.
Betrachtet man alle Patienten des Studienkollektivs, zeigt sich, dass die Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen in Bezug auf das Therapieansprechen zu Therapieende häufiger auf die antivirale Therapie ansprachen. Von den 40 Patienten mit Wildtyp sprachen 36 zu Therapieende auf die antivirale Therapie an. Bei den übrigen Patienten sprachen demgegenüber 182 von 218 zu TETR an. Der Unterschied in den Ansprechraten mit 90% bei der Gruppe der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen und 83,4% in der Gruppe der übrigen Patienten war statistisch nicht signifikant (siehe Abb. 4).

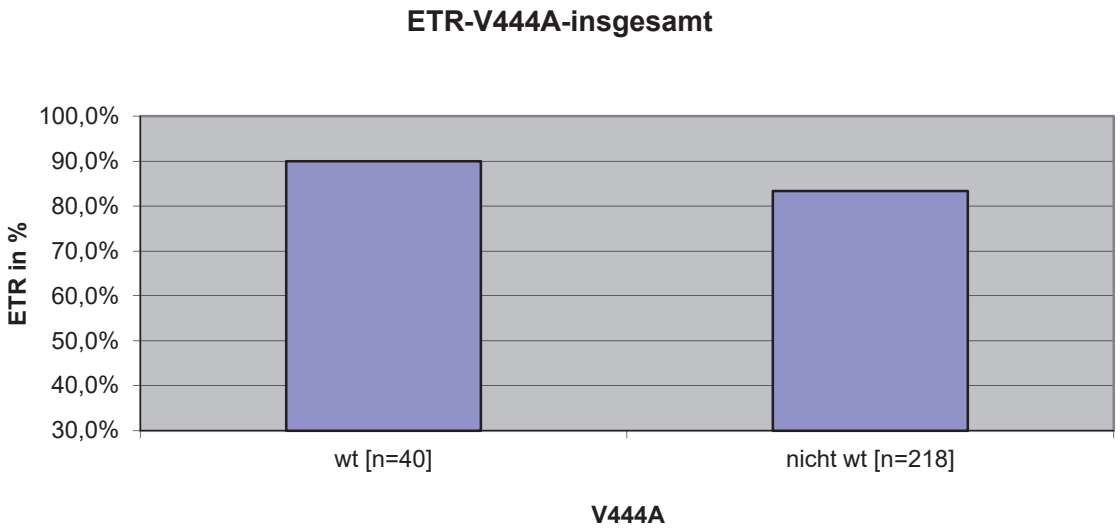

Abb. 4: Therapieansprechen zu Therapieende (ETR) nach V444A-Genotyp im gesamten Studienkollektiv; Wildtyp 90,0% ETR, nicht Wildtyp 83,4% ETR; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Bei allen Patienten, die homozygot für den Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP waren, sprachen 81 von 89 (91,0%) Patienten zu ETR an. Die Ansprechrate bei allen nicht homozygoten Patienten zu TETR lag bei 81,1% (137 von 169 Patienten). Der Unterschied in den Ansprechraten war hier statistisch signifikant mit p=0,036 (siehe Abb. 5).

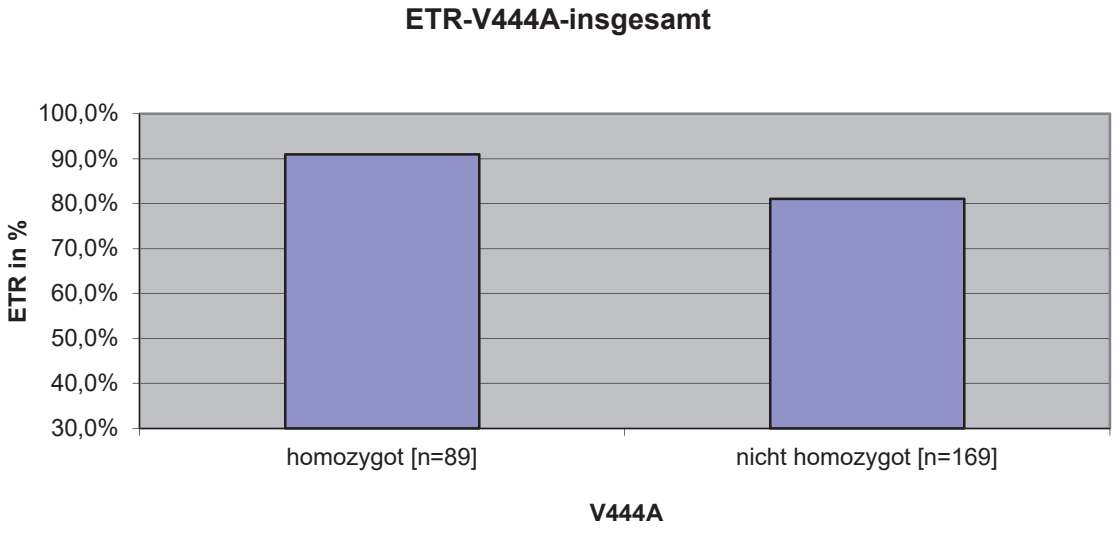

Abb. 5: Therapieansprechen zu Therapieende (ETR) nach V444A-Genotyp im gesamten Studienkollektiv; homozygot 91,0% ETR, nicht homozygot 81,1% ETR; p=0,036

Der Unterschied in den Ansprechraten zu Therapieende zwischen den für den Polymorphismus homozygoten Patienten (91,0%) und den Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen (90,0%) war statistisch nicht signifikant.
Bei der gesonderten Betrachtung der Patienten, die mit Genotyp 1 oder 4 infiziert waren, ergab sich ein ähnliches Bild. Hier sprachen 29 der 33 Patienten (87,9 %) mit zwei Wildtyp-Allelen zu TETR auf die antivirale Therapie an. In der Gruppe der übrigen Patienten hingegen 133 von 167 Patienten (79,6%). Der Unterschied in den Ansprechraten war statistisch nicht signifikant (siehe Abb. 6).

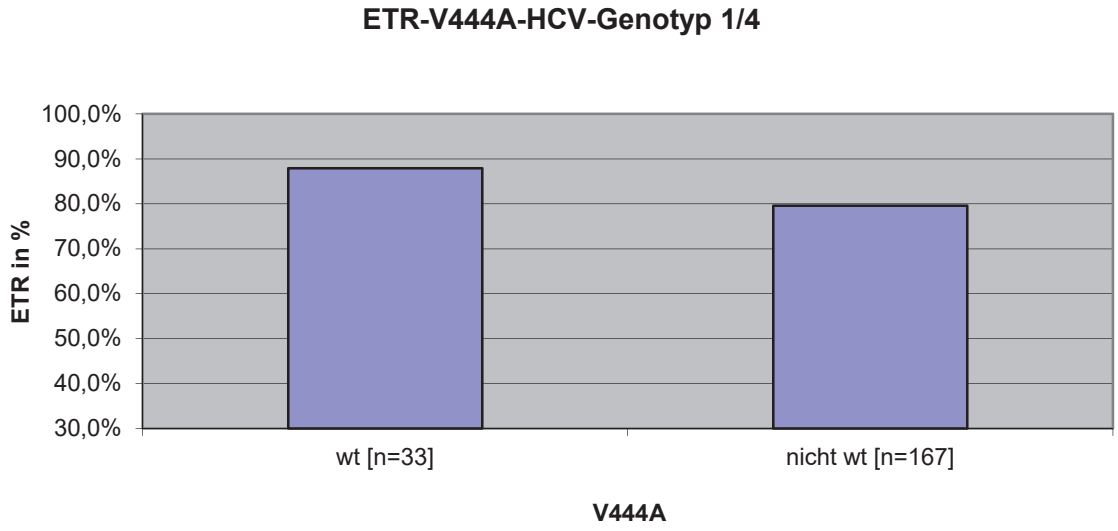

Abb. 6: Therapieansprechen zu Therapieende (ETR) nach V444A-Genotyp bei den Patienten mit HCV-Genotyp 1/4; Wildtyp 87,9% ETR, nicht Wildtyp 79,6% ETR; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Werden die Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4, die für den Polymorphismus V444A von BSEP homozygot sind, mit den übrigen Patienten verglichen, ergibt sich, dass bei den Homozygoten 61 von 68 Patienten (90,0%) und bei den übrigen Patienten 101 von 132 (76,5%) zu Therapieende auf die antivirale Therapie ansprachen. Der Unterschied in den Ansprechraten war hier statistisch signifikant mit p=0,024 (siehe Abb. 7).

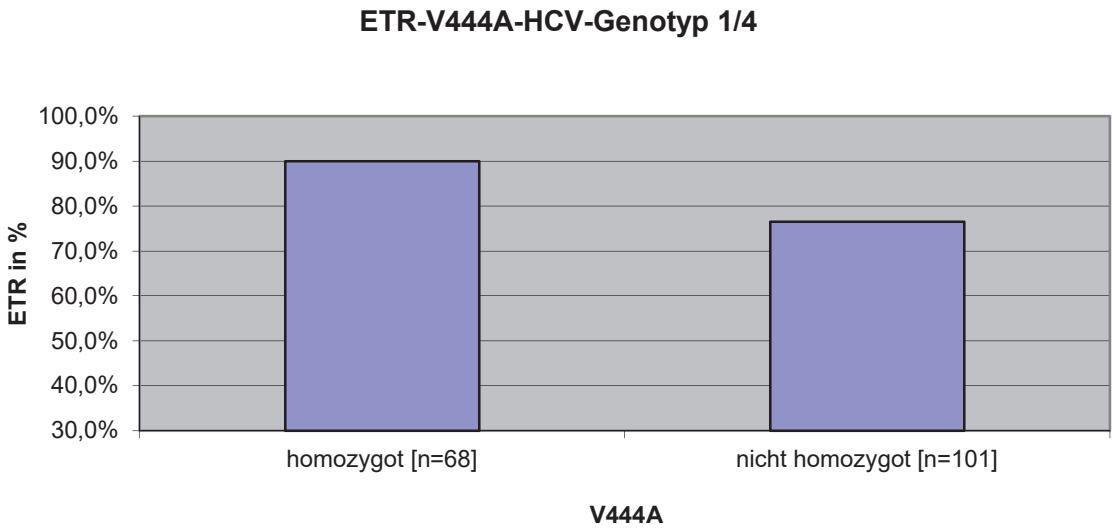

Abb. 7: Therapieansprechen zu Therapieende (ETR) nach V444A-Genotyp bei den Patienten mit HCV-Genotyp 1/4; homozygot 90,0% ETR, nicht homozygot 76,5% ETR; p=0,024.

Der Unterschied in den Ansprechraten zu Therapieende zwischen den homozygoten Patienten (90,0%) und den Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen (87,9%) war in dieser Gruppe der Patienten mit Genotyp 1 oder 4 statistisch nicht signifikant.

Die Ansprechraten zu Therapieende der 197 Patienten, bei denen zu Therapiewoche 12 (T12) keine HCV-RNA im Serum nachweisbar war, waren 100% (31 von 31 Patienten) bei den Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen und 95,8% (159 von 166 Patienten) bei den übrigen Patienten. Die Patienten, die homozygot für den Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP und zu T12 ohne Nachweis von HCV-RNA im Serum waren, erzielten zu 97,1% (68 von 70 Patienten) ein ETR. In der Gruppe der Patienten, die nicht homozygot für V444A und zu T12 ohne Nachweis von HCV-RNA im Serum waren, sprachen 96,1% (122 von 127 Patienten) zu Therapieende auf die antivirale Therapie an. Die Unterschiede in den Ansprechraten zu Therapieende in der Gruppe der 197 Patienten, bei denen zu T12 keine HCV-RNA im Serum nachgewiesen wurde, waren in Bezug auf den Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP statistisch nicht signifikant.

4.2.2.7 Body-Mass-Index

Zusätzlich wurde das Therapieansprechen im Hinblick auf den Body-Mass-Index untersucht. Von den 128 Patienten, deren BMI kleiner 25 war, erreichten 107 einen ETR (83,6%). Von den 109 Patienten, die einen BMI größer oder gleich 25 hatten, sprachen 94 zu Therapieende auf die antivirale Therapie an (86,2%). Adipöse Patienten dieser 94 Patienten mit einem BMI größer oder gleich 30 sprachen zu 81,3% (26 von 32 Patienten) zu Therapieende auf die antivirale Therapie an. 175 der 205 Patienten (85,3%) mit einem BMI kleiner 30 zeigten ein Ansprechen zu Therapieende. Der Unterschied in den Gruppen bezüglich des Therapieansprechens zu Therapieende war statistisch nicht signifikant.

4.2.2.8 Nominale Regression

Zur Ermittlung von unabhängigen prädiktiven Faktoren für das Therapieansprechen zu Therapieende wurde zusätzlich eine nominale logistische Regression durchgeführt. In die Berechnung des Modells gingen die Variablen Geschlecht, Alter, Steatosis hepatis, HCV-Genotyp 1 oder 4, die Höhe der Viruslast vor Therapiebeginn größer oder gleich 600.000 IU/ml, zwei Wildtyp-Allele und der BMI kleiner 25 ein. Es gingen die Daten von 213 Patienten in die Berechnung ein. Die Auswertung des berechneten Modells ergab für keine der zuvor genannten Variablen, dass sie im vorliegenden Studienkollektiv mit dem zuvor festgesetzten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ als unabhängiger prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen zu Therapieende gesehen werden können (siehe Tabelle 3).

Variable/ETR	Standard-fehler	Odds Ratio	95% CI	p
Weiblich	0,442	1,691	0,712-4,021	0,234
Alter	0,477	0,750	0,295-1,910	0,546
Steatosis	0,462	1,991	0,805-4,992	0,136
Nicht HCV-GT 1/4	0,769	0,236	0,052-1,064	0,060
HCV-RNA < 600K IU/ml	0,424	0,975	0,425-2,236	0,952
V444A nicht wt	0,775	2,695	0,582-12,149	0,207
BMI≥25	0,437	0,937	0,398-2,206	0,882

Tabelle 3: Nominale logistische Regression; unabhängige Variable Therapieansprechen zu Therapieende (ETR); Signifikanzniveau $p < 0,05$; n=213.

4.2.3 SVR – Sustained Virological Response

Auch hier wurden die unten genannten Parameter betrachtet und Unterschiede in Bezug auf das dauerhafte Therapieansprechen auf ihre statistische Signifikanz überprüft. Bei 255 Patienten war Information über das Vorliegen eines dauerhaften Therapieansprechens verfügbar.

4.2.3.1 Geschlecht

In Bezug auf dauerhaftes Therapieansprechen und das Geschlecht der Patienten zeigte sich ein ähnliches Bild wie zu TETR. Die Ansprechrate für dauerhaftes Therapieansprechen auf die antivirale Therapie war bei den männlichen Patienten mit 65,3% (79 von 121 Patienten) höher als bei den weiblichen Patienten mit 48,5% (65 von 134 Patienten). Der Unterschied in den Ansprechraten für SVR zwischen den Geschlechtern war hier statistisch signifikant mit p=0,008.

4.2.3.2 Alter

Zusätzlich wurde untersucht, in welchem Maß das Alter der Patienten bei Therapiebeginn mit einem dauerhaften Ansprechen auf die antivirale Therapie korreliert. Die Studienpopulation wurde hierzu wieder in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe stellen Patienten mit einem Alter unter 40 Jahren bei Therapiebeginn dar. Die zweite Gruppe bilden die Patienten, die bei Therapiebeginn 40 Jahre oder älter waren. In der Gruppe der 75 Patienten mit einem Alter bei Therapiebeginn unter 40 Jahren erzielten 49 Patienten (65,3%) einen SVR. Bei den Patienten, die 40 Jahre oder älter bei Therapiebeginn waren sprachen 95 von 180 Patienten (52,8%) dauerhaft auf die antivirale Therapie an. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf dauerhaftes Therapieansprechen war statistisch nicht signifikant.

4.2.3.3 Steatosis hepatis

Von den 95 Patienten, die eine Steatosis hepatis aufwiesen und bei denen Informationen über das dauerhafte Therapieansprechen verfügbar waren, erzielten 66 Patienten ein SVR. 76 der 154 Patienten, bei denen eine Steatosis hepatis ausgeschlossen wurde und deren dauerhaftes Therapieansprechen evaluiert werden konnte, sprachen dauerhaft auf die antivirale Therapie an. Der Unterschied in den Ansprechraten mit 69,5% bei den Patienten mit Steatosis hepatis und 49,4% bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis war statistisch signifikant mit p=0,002 (siehe Abb. 8).

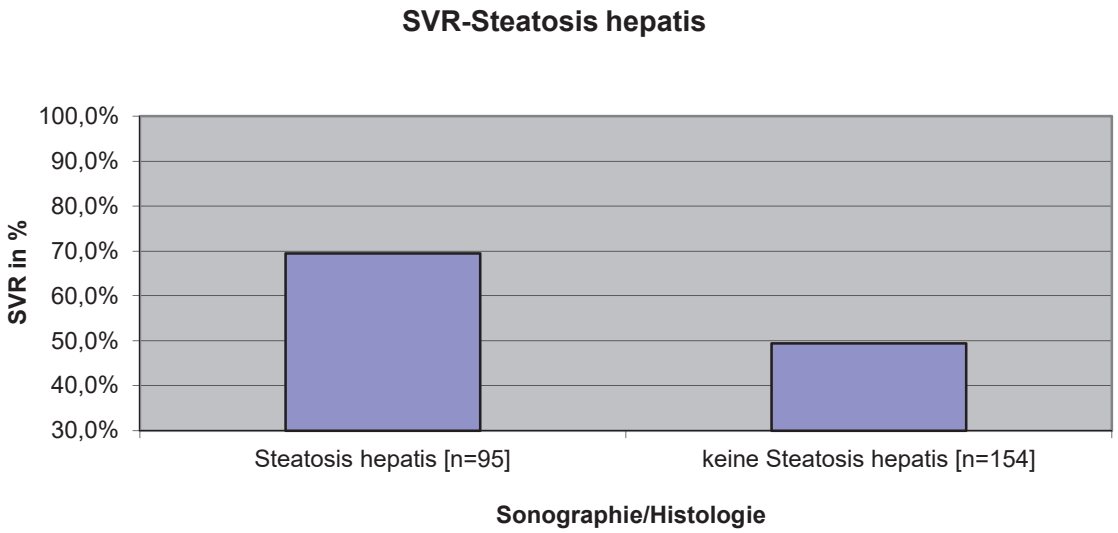

Abb. 8: Dauerhaftes Therapieansprechen (SVR) nach Sonographie/Histologie; Steatosis hepatis 69,5% SVR, keine Steatosis hepatis 49,4% SVR; p=0,002.

4.2.3.4 HCV-Genotyp

In der Gruppe der Patienten, die mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infiziert waren, zeigten 96 von 197 Patienten ein dauerhaftes Therapieansprechen. 48 von 58 Patienten, die mit den übrigen Genotypen infiziert waren, erzielten ein SVR. Somit war die Ansprechrate mit 82,8% in der Gruppe der Patienten, die nicht mit Genotyp 1 oder 4 infiziert waren, höher als in der Gruppe der Patienten, die mit Genotyp 1 oder 4 infiziert waren, in der 48,7% der Patienten dauerhaft auf die antivirale Therapie ansprachen. Der Unterschied in den Ansprechraten war statistisch signifikant ($p < 0,001$) (siehe Abb. 9).

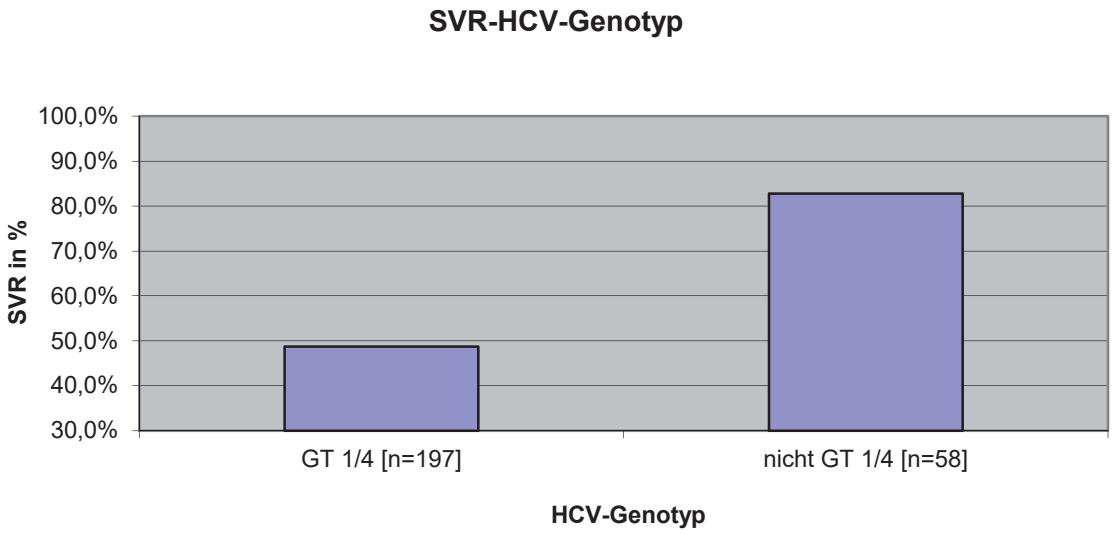

Abb. 9: Dauerhaftes Therapieansprechen (SVR) nach HCV-Genotyp; Genotyp 1/4 48,7% SVR, nicht Genotyp 1/4 82,8% SVR; $p < 0,001$.

4.2.3.5 Viruslast

Das dauerhafte Therapieansprechen wurde ebenfalls in Abhängigkeit der Höhe der Viruslast vor Therapiebeginn evaluiert. Von 129 Patienten, deren Viruslast im Serum vor Therapiebeginn unter 600.000 IU/ml lag, sprachen 83 (64,3%) dauerhaft auf die antivirale Therapie an. In der Gruppe der Patienten, deren Viruslast größer oder gleich 600.000 IU/ml vor Therapiebeginn war, erzielten 49 von 105 Patienten (46,7%) ein SVR. Der Unterschied im Therapieansprechen zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant mit p=0,008.

4.2.3.6 Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP

Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen sprachen zu 66,7% (26 von 39 Patienten) dauerhaft auf die antivirale Therapie an. In der Gruppe der übrigen Patienten sprachen 54,2% der Patienten (116 von 214) dauerhaft an. Der Unterschied in den Ansprechraten zwischen beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (siehe Abb. 10).

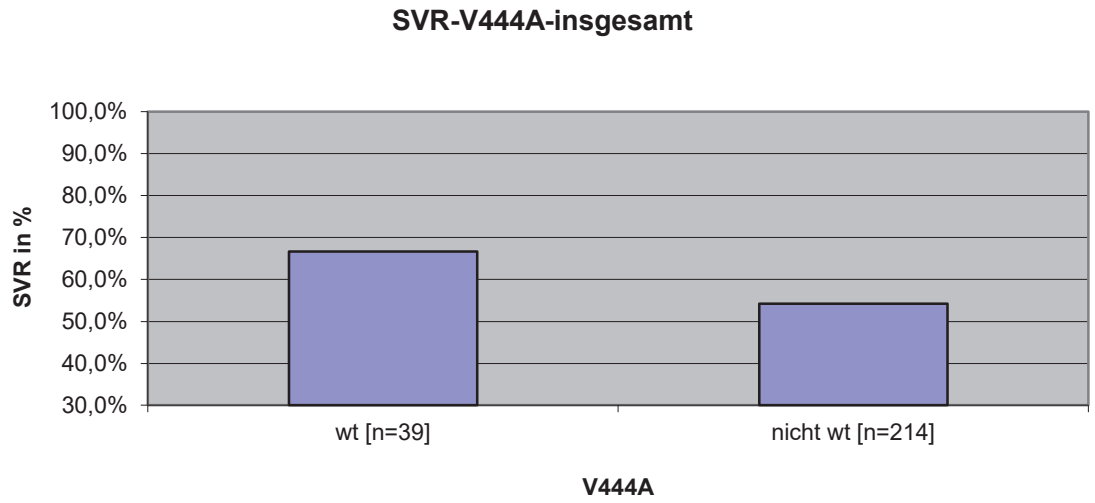

Abb. 10: Dauerhaftes Therapieansprechen (SVR) nach V444A-Genotyp im gesamten Studienkollektiv; Wildtyp 66,7% SVR, nicht Wildtyp 54,2% SVR; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Stellt man die Patienten, die für den Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP homozygot sind, den anderen Patienten gegenüber, zeigt sich in Bezug auf dauerhaftes Therapieansprechen, dass 44 von 89 Patienten (49,4%) bei den Homozygoten und 98 von 164 Patienten (59,8%) bei den übrigen Patienten dauerhaft auf die antivirale Therapie ansprachen. Der Unterschied in den Ansprechraten zwischen beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (siehe Abbildung 11).

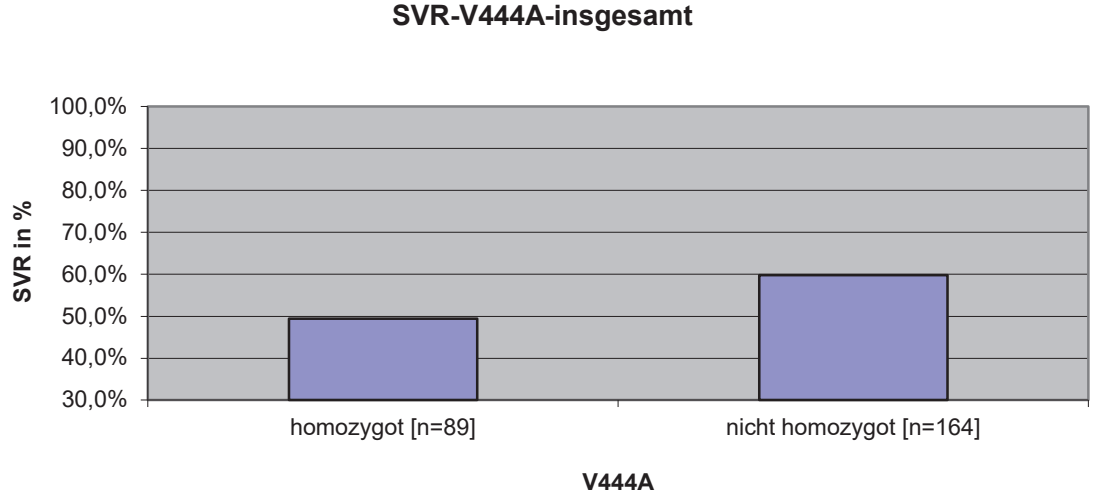

Abb. 11: Dauerhaftes Therapieansprechen (SVR) nach V444A-Genotyp im gesamten Studienkollektiv; homozygot 49,4% SVR, nicht homozygot 59,8% SVR; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Der Unterschied in den Ansprechraten für dauerhaftes Therapieansprechen zwischen den Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen (66,7%) und den für den Polymorphismus V444A homozygoten Patienten (49,4%) war statistisch nicht signifikant.
Betrachtet man die 195 Patienten, die mit Genotyp 1 oder 4 infiziert waren, ergab sich ein ähnliches Bild. Hier sprachen 21 der 32 Patienten (65,6%) mit zwei Wildtyp-Allelen dauerhaft auf die antivirale Therapie an. In der Gruppe der übrigen Patienten waren es hingegen 75 von 163 Patienten (46,0%). Der Unterschied in den Ansprechraten zwischen beiden Gruppen war hier statistisch signifikant mit p=0,042 (siehe Abb. 12).

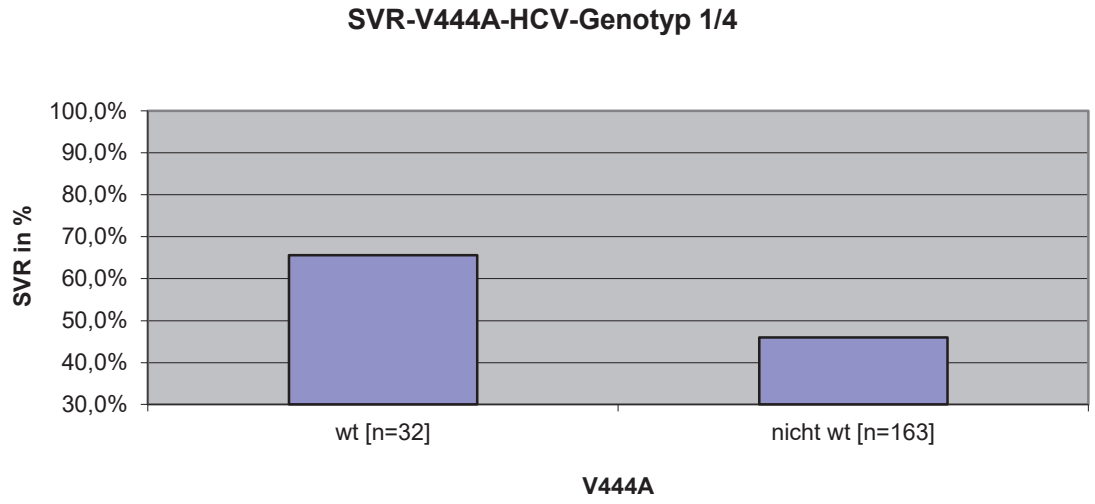

Abb. 12: Dauerhaftes Therapieansprechen (SVR) nach V444A-Genotyp bei den Patienten mit HCV-Genotyp 1/4; Wildtyp 65,6% SVR, nicht Wildtyp 46,0% SVR; p=0,042.

Werden die Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4, die für den Polymorphismus V444A von BSEP homozygot sind, mit den übrigen Patienten verglichen, ergibt sich, dass bei den Homozygoten 27 von 67 Patienten (40,3%) und bei den übrigen Patienten 69 von 128 (54,0%) dauerhaft auf die antivirale Therapie ansprachen. Der Unterschied in den Ansprechraten war hier statistisch nicht signifikant (siehe Abb. 13).

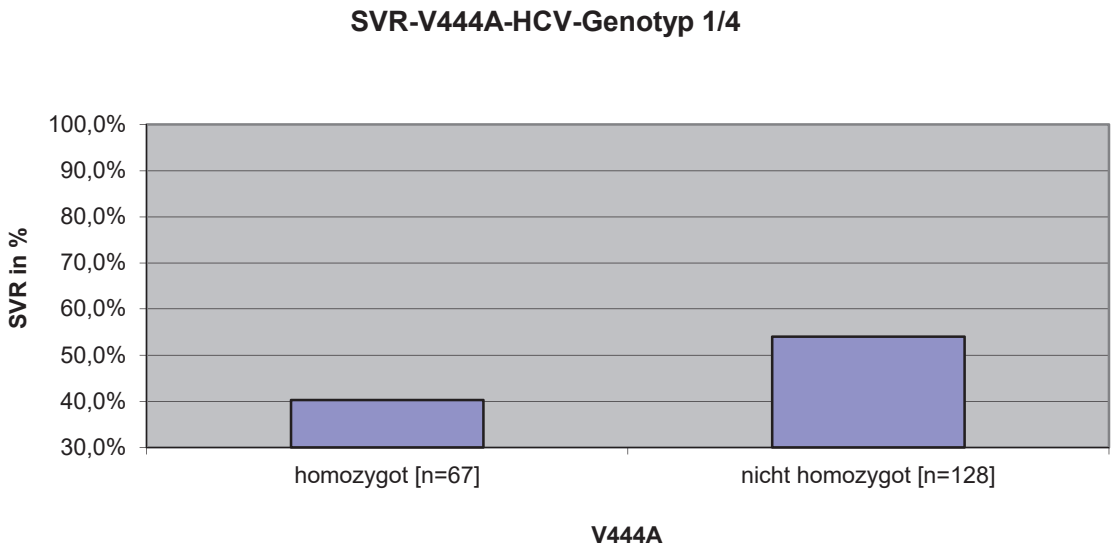

Abb. 13: Dauerhaftes Therapieansprechen (SVR) nach V444A-Genotyp bei den Patienten mit HCV-Genotyp 1/4; homozygot 40,3% SVR, nicht homozygot 54,0% SVR; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die Überprüfung des Unterschieds in den Ansprechraten für dauerhaftes Therapieansprechen zwischen den homozygoten Patienten (40,3%) und den Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen (65,6%) zeigte, dass dieser statistisch signifikant war (p=0,018).

Die Untersuchung der Gruppe der 192 Patienten, die zu T12 ohne Nachweis von HCV-RNA waren und bei denen Information über dauerhaftes Therapieansprechen verfügbar war, ergab, dass Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen zu 80,0% (24 von 30 Patienten) dauerhaft auf die antivirale Therapie ansprachen und die übrigen Patienten dieser Gruppe zu 67,3% (109 von 162 Patienten). Der Unterschied in den Ansprechraten war hier statistisch nicht signifikant. Homozygote Patienten dieser Gruppe sprachen mit einer Ansprechrate für dauerhaftes Therapieansprechen von 58,6% (41 von 70 Patienten) weniger häufig als nicht-homozygote Patienten mit einer Ansprechrate von 75,4% (92 von 122 Patienten) dauerhaft auf die antivirale Therapie an. Der Unterschied in den Ansprechraten für dauerhaftes Therapieansprechen war hier statistisch signifikant mit p=0,022.

4.2.3.7 Body-Mass-Index

67 von 127 Patienten (52,8%), deren BMI kleiner 25 war, sprachen dauerhaft auf die antivirale Therapie an. Bei den Patienten, deren BMI 25 oder größer 25 war, zeigten 63 von 105 Patienten (60,0%) ein dauerhaftes Therapieansprechen. 112 von 201 Patienten (55,7%), deren BMI kleiner 30 war, sprachen dauerhaft auf die antivirale Therapie an. Der Unterschied in den Ansprechraten zwischen adipösen und nicht adipösen Patienten in Bezug auf dauerhaftes Therapieansprechen war nicht signifikant.

4.2.3.8 Nominale Regression

Auch für das dauerhafte Therapieansprechen wurde zur Ermittlung unabhängiger prädiktiver Faktoren eine nominale logistische Regression durchgeführt. In die Berechnung des Modells gingen die Variablen Geschlecht, Alter, Steatosis hepatis, HCV-Genotyp 1 oder 4, die Höhe der Viruslast vor Therapiebeginn größer oder gleich 600.000 IU/ml, zwei Wildtyp-Allele und ein BMI kleiner 25 ein. Es waren hier ebenfalls Informationen von 213 Patienten verfügbar. Die Auswertung des berechneten Modells zeigte, dass im vorliegenden Studienkollektiv das Fehlen einer Steatosis hepatis (Odds Ratio [OR]=2,079; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,104 bis 3,916; p=0,023) als positiver unabhängiger prädiktiver Faktor für das Ausbleiben eines dauerhaften Therapieansprechens angesehen werden kann. Eine Infektion mit einem anderen HCV-Genotyp als 1 oder 4 (Odds Ratio [OR]=0,223; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,096 bis 0,517; p<0,001) und eine Viruslast zu Therapiebeginn unter 600.000 IU/ml (Odds Ratio [OR]=0,473; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,251 bis 0,890; p=0,020) können als positive unabhängige prädiktive Faktoren für ein dauerhaftes Therapieansprechen in der Studienpopulation angesehen werden (siehe Tabelle 4).

Variable/SVR	Standard-fehler	Odds Ratio	95% CI	p
Weiblich	0,352	1,538	0,813-2,909	0,186
Alter	0,355	0,855	0,426-1,714	0,658
Steatosis	0,323	2,079	1,104-3,916	0,023
Nicht HCV-GT 1/4	0,429	0,223	0,096-0,517	0,000
HCV-RNA < 600K IU/ml	0,323	0,473	0,251-0,890	0,020
V444A nicht wt	0,457	1,749	0,714-4,281	0,221
BMI≥25	0,322	0,707	0,376-1,330	0,282

Tabelle 4: Nominale logistische Regression; unabhängige Variable dauerhaftes Therapieansprechen (SVR); Signifikanzniveau $p < 0,05$; n=213

4.3 GOT, GPT und y-GT bei Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12 und der Polymorphismus V444A

4.3.1 GOT

Bei den 197 Patienten, bei denen zu Therapiewoche 12 (T12) der antiviralen Therapie keine HCV-RNA im Serum nachweisbar war, wurde die Höhe der Aktivität der Aspartataminotransferase (GOT) im Serum zu diesem Zeitpunkt betrachtet und in Beziehung zum Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP gesetzt.

Von den 31 Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen dieser Gruppe von 197 Patienten wiesen 18 Patienten (58,1%) eine Aktivität der GOT im Serum oberhalb des oberen Referenzwertes auf. Bei 97 der übrigen 166 Patienten (58,4%) war die

Aktivität der GOT im Serum oberhalb des oberen Referenzwertes (siehe Abb. 14).

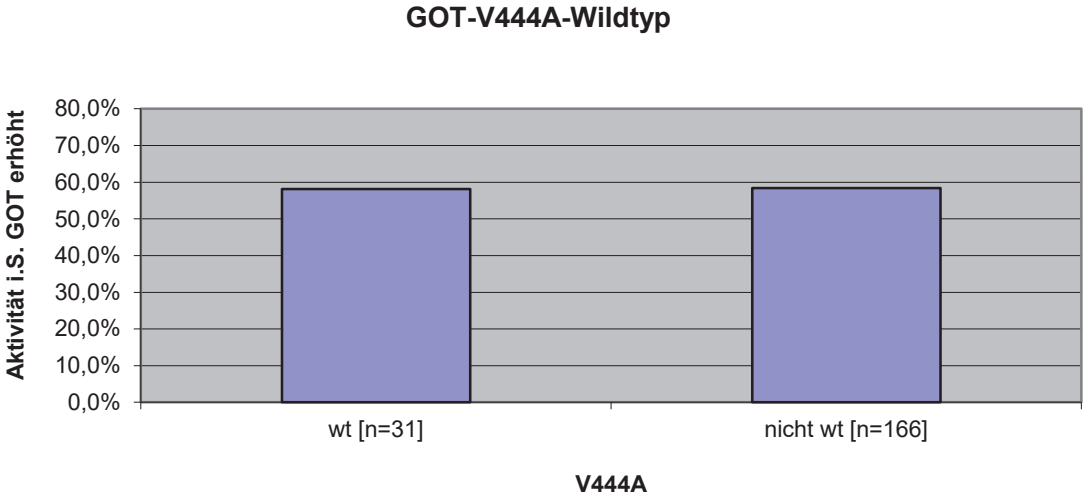

Abb. 14: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 58,1 %, nicht Wildtyp 58,4 %; Unterschied statistisch nicht signifikant.

45 der 70 homozygoten Patienten (60,0%) wiesen zu T12 eine erhöhte Aktivität der GOT im Serum auf. Von 127 nicht homozygoten Patienten fand sich bei 70 Patienten (64,3%) eine erhöhte Aktivität der GOT im Serum zu T12 (siehe Abb. 15). Im Vergleich konnte folglich bei 58,1% der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen gegenüber 60,0% der homozygoten Patienten eine Erhöhung der Aktivität der GOT im Serum zu T12 nachgewiesen werden (siehe Abb. 16).

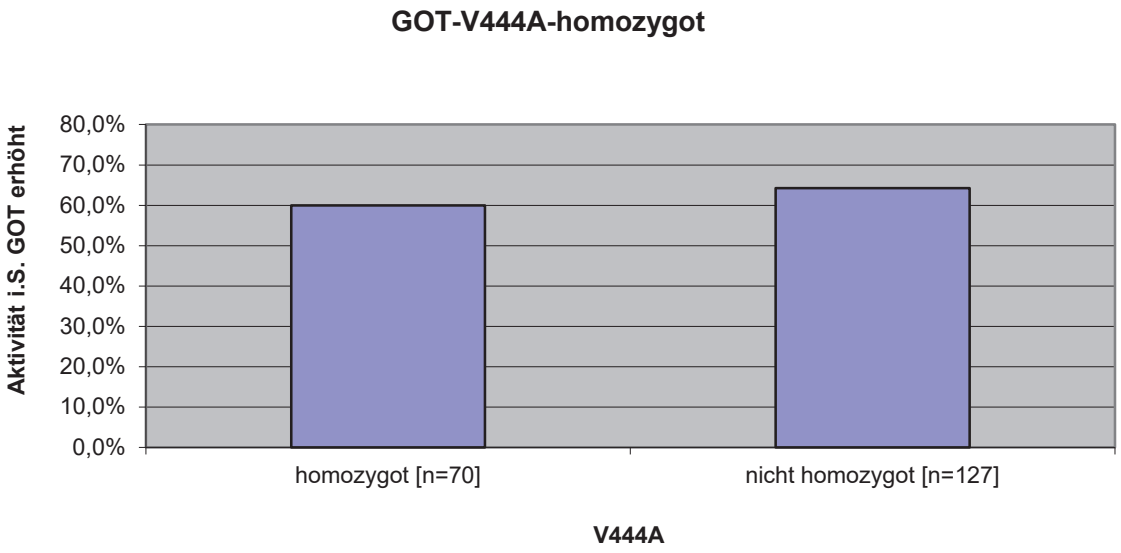

Abb. 15: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; homozygot 60,0%, nicht homozygot 64,3%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

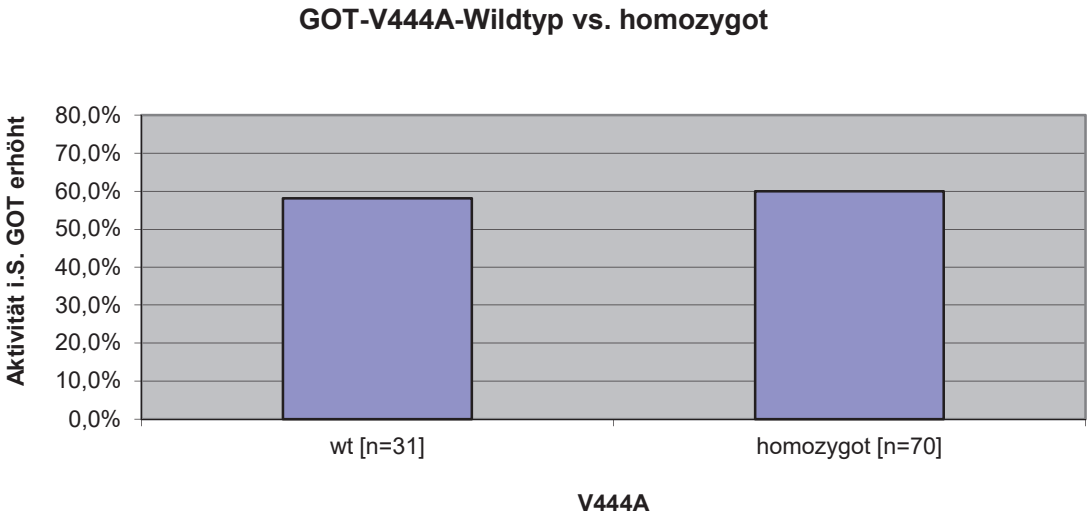

Abb. 16: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 58,1%, homozygot 60,0%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten mit einer Aktivität der GOT im Serum oberhalb des oberen Referenzwertes zu T12 in der Gruppe der Patienten bestimmt, bei denen zu T12 keine HCV-RNA nachweisbar war und die ohne sonographischen oder histologischen Nachweis einer Steatosis hepatis waren.

Demnach wurde bei 9 der 17 Patienten (52,9%) dieser Gruppe (n=111) mit zwei Wildtyp-Allelen eine erhöhte Aktivität der GOT zu T12 im Serum gemessen. Der Anteil der Patienten, die nicht zwei Wildtyp-Allele besaßen, mit einer Erhöhung der Aktivität der GOT im Serum zu T12 lag bei 54,3% (51 von 94 Patienten) (siehe Abb. 17).

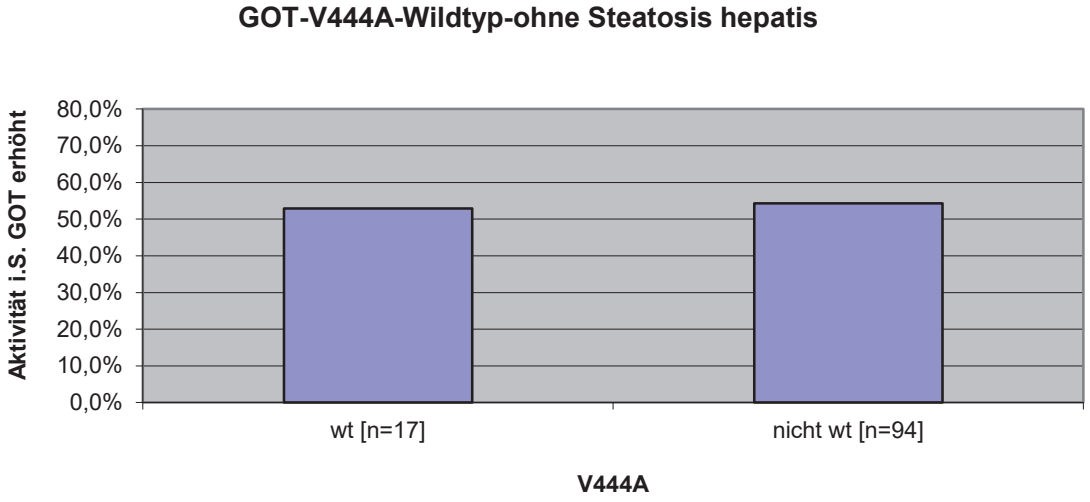

Abb. 17: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 52,9%, nicht Wildtyp 54,3 %; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Von den 38 homozygoten Patienten dieser Gruppe wiesen zu T12 25 Patienten (65,8%) eine erhöhte Aktivität der GOT im Serum auf. 35 der 73 nicht homozygoten Patienten (47,9%) zeigten zu diesem Zeitpunkt eine Erhöhung der Aktivität der GOT im Serum (siehe Abb. 18).

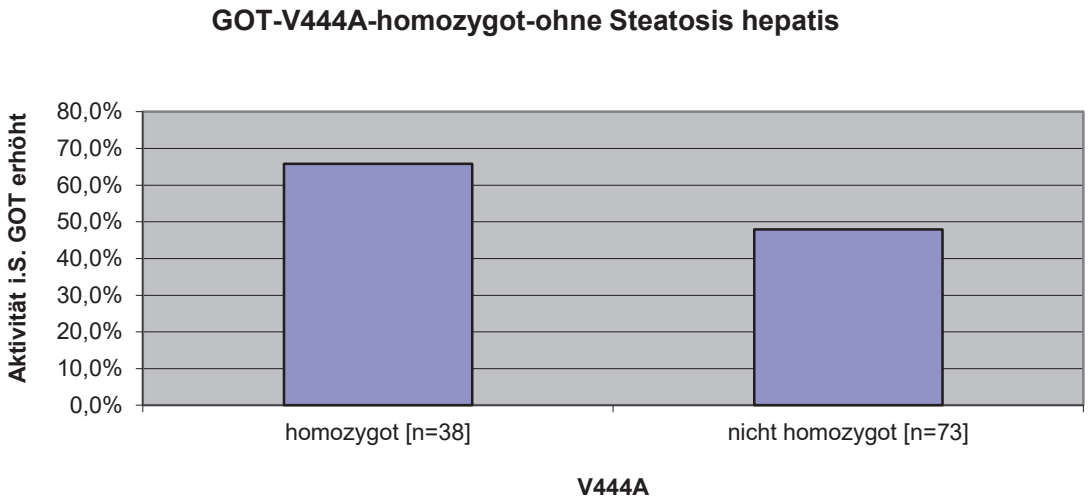

Abb. 18: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; homozygot 65,8%, nicht homozygot 47,9%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Somit steht ein Anteil der Patienten mit einer Erhöhung der Aktivität der GOT im Serum zu T12 von 52,9% bei den Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen einem Anteil von 65,8% bei den homozygoten Patienten gegenüber (siehe Abb. 19).

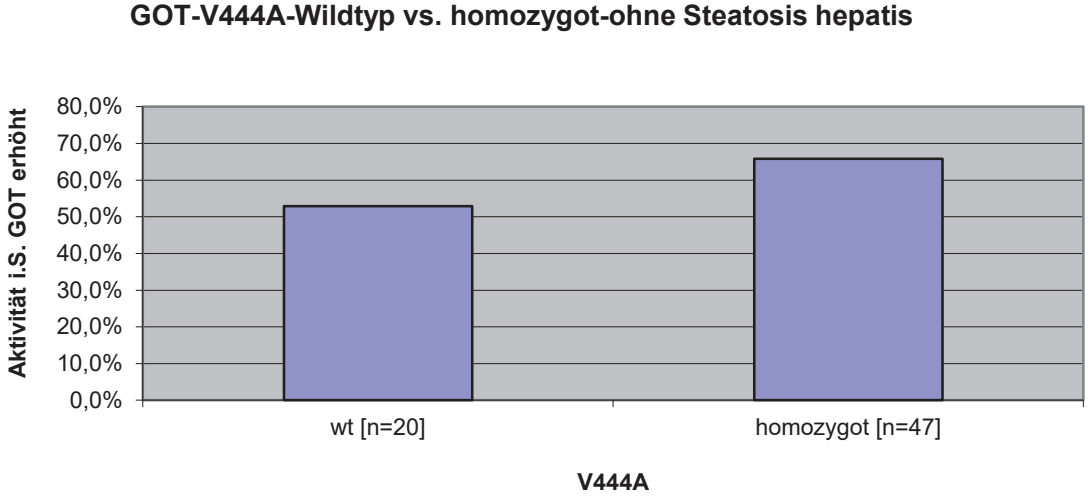

Abb. 19: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 52,9%, homozygot 65,8%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die Unterschiede zwischen den oben aufgeführten Gruppen in Bezug auf eine erhöhte Aktivität der GOT im Serum zu T12 waren statistisch nicht signifikant.

4.3.2 GPT

Ebenso wurde zu T12 die Aktivität der Alaninaminotransferase (ALT/GPT) im Serum bei den 197 Patienten, die zu T12 ohne Nachweis von HCV-RNA im Serum waren, in Beziehung zum Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP betrachtet.
Von den 31 Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen wiesen 14 Patienten (45,2%) eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum zu T12 auf. Bei den übrigen Patienten wurde bei 61 von 166 Patienten (36,7%) zu T12 eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum gemessen (siehe Abb. 20).

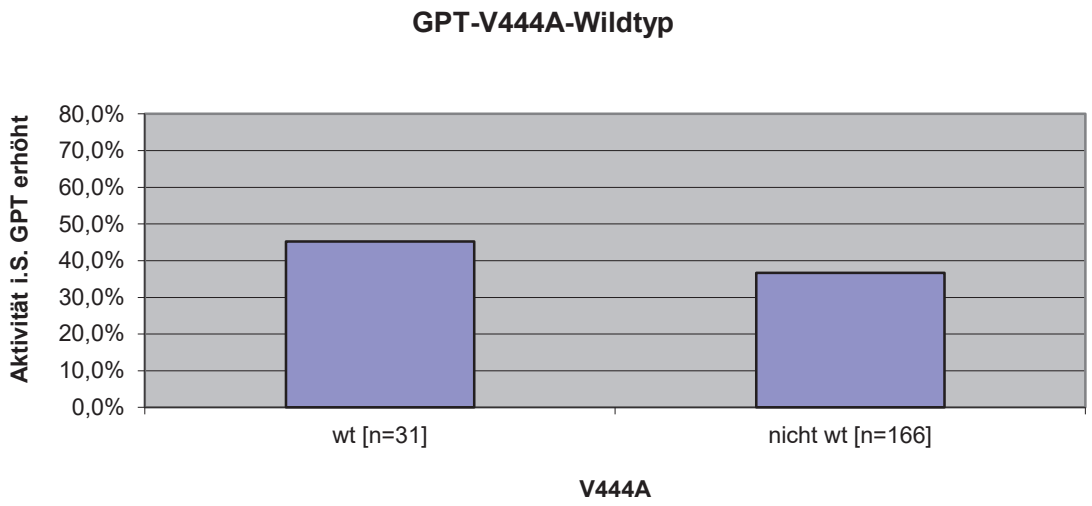

Abb. 20: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 45,2%, nicht Wildtyp 36,7%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Bei 28 der 70 homozygoten Patienten (40,0%) wurde zu T12 eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum festgestellt. 47 von den 127 nicht homozygoten Patienten (37,0%) wiesen eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum zu T12 auf (siehe Abb. 21). Im Vergleich stellt sich demnach der Anteil der Patienten mit einer Erhöhung der Aktivität der GPT im Serum zu T12 der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen mit 45,2% gegenüber dem der homozygoten Patienten mit 40,0% dar (siehe Abb. 22).

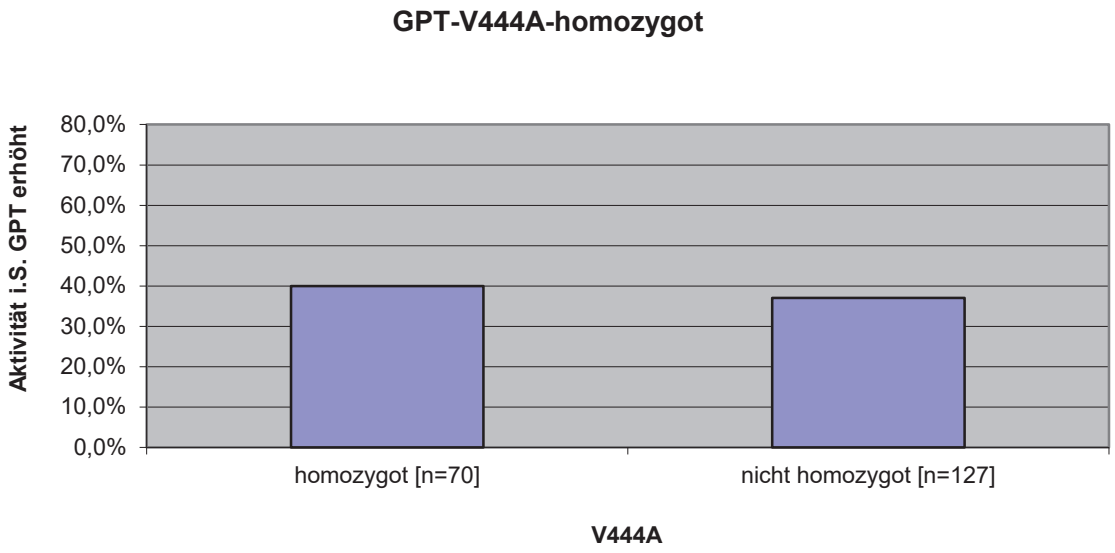

Abb. 21: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; homozygot 40,0%, nicht homozygot 37,0%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

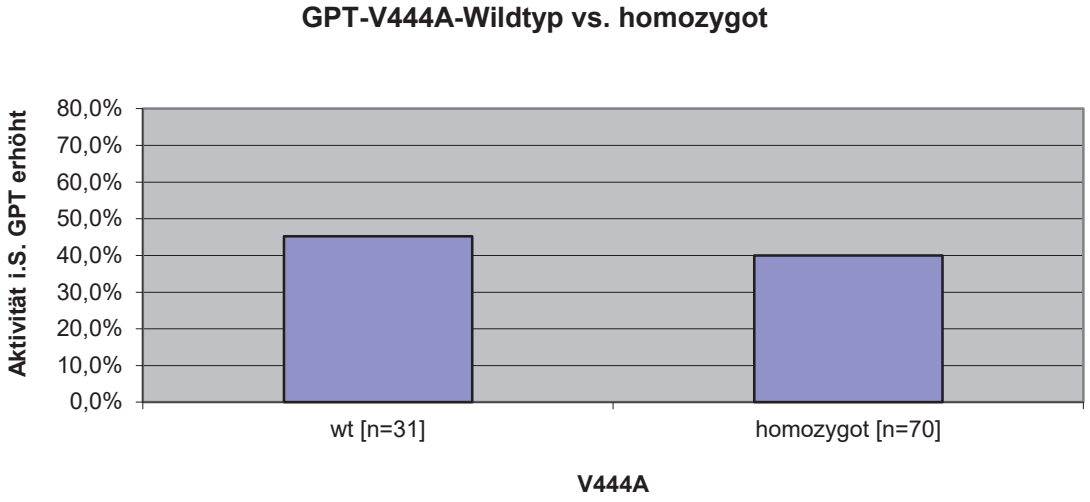

Abb. 22: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 45,2%, homozygot 40,0%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

In der Subgruppe der Patienten (n=111), bei denen zu T12 keine HCV-RNA detektiert werden konnte und die ohne Nachweis einer Steatosis hepatis waren, wurde bei 6 der 17 Patienten (35,3%) mit zwei Wildtyp-Allelen eine Aktivität der GPT im Serum oberhalb des oberen Referenzwertes gemessen. 29 der 94

Patienten (30,9%) dieser Gruppe, die nicht zwei Wildtyp-Allele besaßen, zeigten zu T12 eine Erhöhung der GPT (siehe Abb. 23).

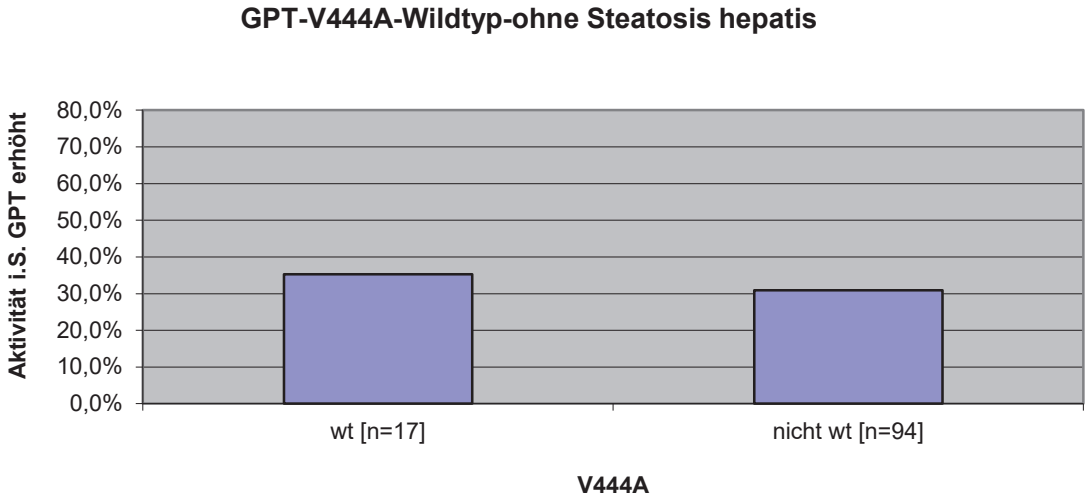

Abb. 23: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 35,3%, nicht Wildtyp 30,9%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Bei den homozygoten Patienten dieser Gruppe wurde bei 15 von 38 Patienten (39,5%) eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum zu diesem Zeitpunkt gemessen, während dieses bei 20 von 73 der nicht homozygoten Patienten (27,4%) der Fall war (siehe Abb. 24).

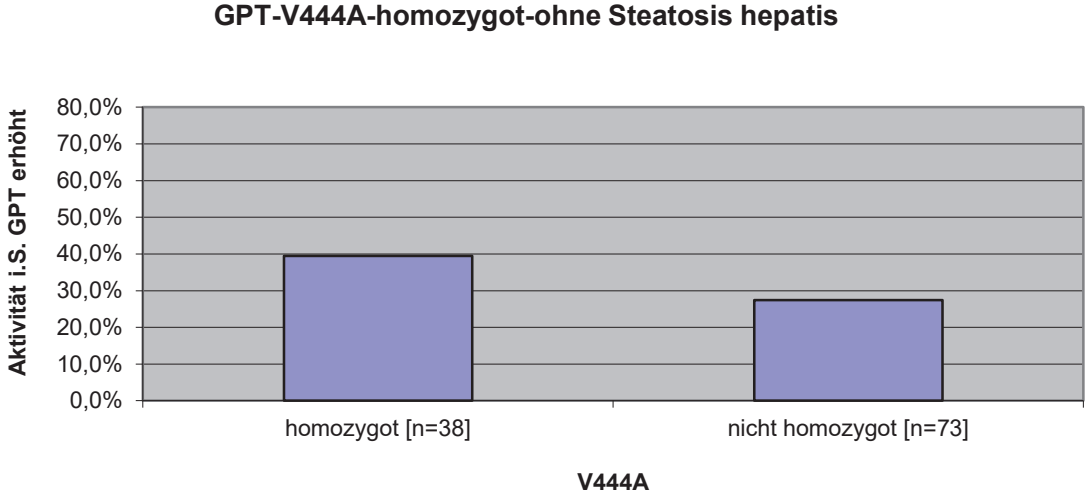

Abb. 24: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; homozygot 39,5%, nicht homozygot 27,4%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Im Vergleich stellt es sich folglich so dar, dass 35,3% der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen und 39,5% der homozygoten Patienten unter den Patienten ohne Steatosis hepatis eine Erhöhung der Aktivität der GPT im Serum zu T12 aufwiesen (siehe Abb. 25).

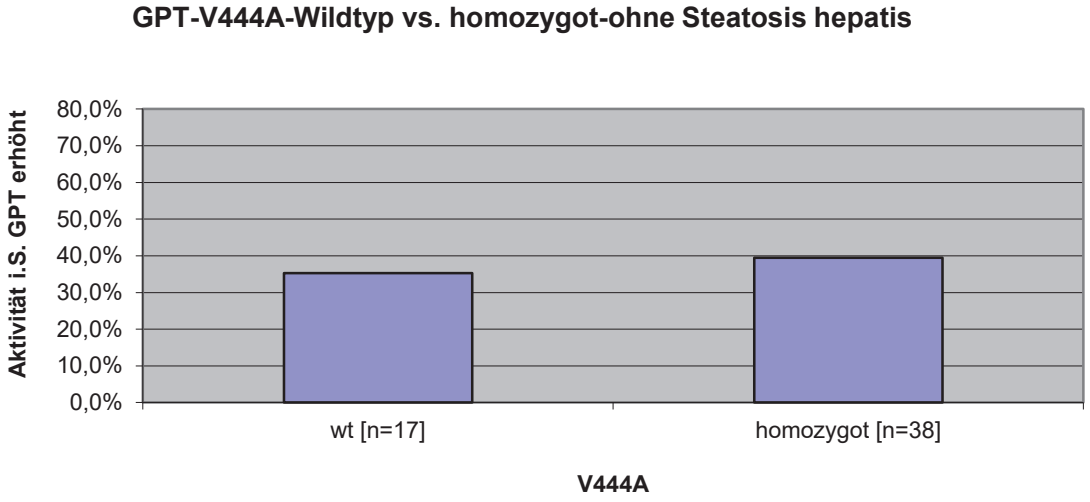

Abb. 25: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 12(T12) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 35,3%, homozygot 39,5%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die Unterschiede zwischen den oben aufgeführten Gruppen im Bezug auf eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum zu T12 waren statistisch nicht signifikant.

4.3.3 y-GT

Neben den Transaminasen GOT und GPT wurde zu Therapiewoche 12 (T12) auch die Aktivität der y-Glutamyltransferase (y-GT) im Serum bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA im Serum betrachtet und in Beziehung zum Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP gesetzt.
Bei 196 der 197 Patienten, bei denen zu Therapiewoche 12 keine HCV-RNA im Serum nachgewiesen werden konnte, war Information über die Höhe der Aktivität der y-GT im Serum zu T12 verfügbar.

Von den 31 Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen wiesen 11 Patienten (35,5%) zu T12 eine erhöhte Aktivität der y-GT im Serum auf. In der Gruppe der übrigen Patienten fanden sich bei 43 von 165 Patienten (26,1%) erhöhte Werte für die Aktivität der y-GT im Serum (siehe Abb. 26).

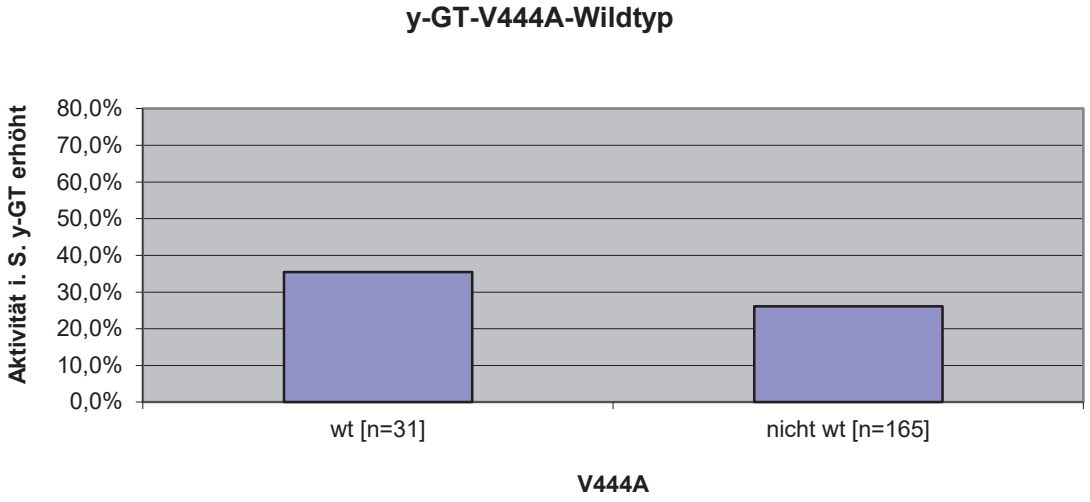

Abb. 26: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 35,5%, nicht Wildtyp 26,1%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

In der Gruppe der 69 homozygoten Patienten wurde bei 15 Patienten (21,7%) zu T12 eine erhöhte Aktivität der y-GT im Serum gefunden. Bei den nicht homozygoten Patienten war bei 39 von 127 Patienten (30,7%) die Aktivität der y-GT im Serum zu T12 erhöht. Somit zeigt sich, dass zu T12 bei 35,5% der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen im Vergleich zu 21,7% der homozygoten Patienten eine erhöhte Aktivität der y-GT gemessen werden konnte (siehe Abb. 27 und 28).

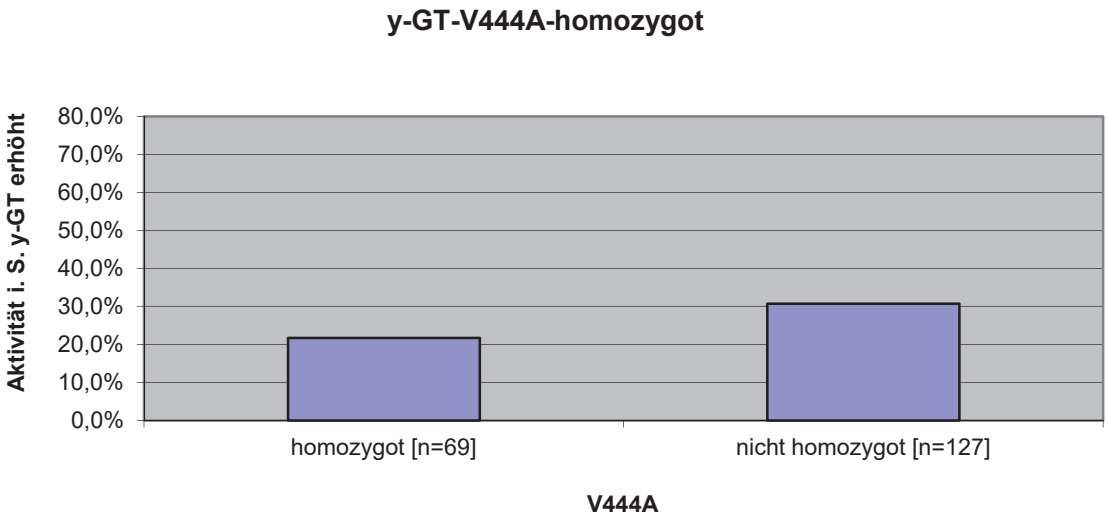

Abb. 27: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; homozygot 21,7%, nicht homozygot 30,7%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

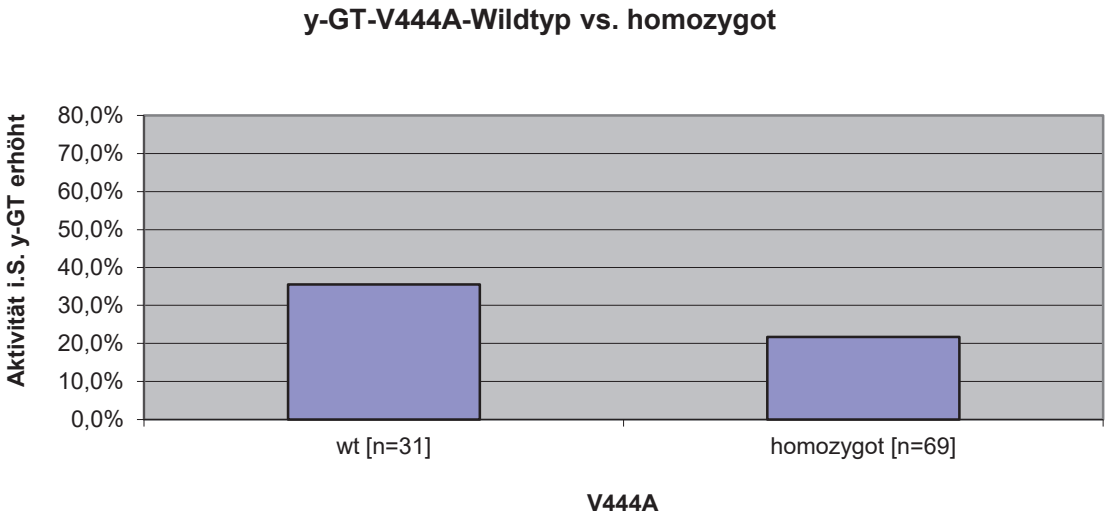

Abb. 28: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 35,5%, homozygot 21,7%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

In der Subgruppe der Patienten ohne sonographischen oder histologischen Nachweis einer Steatosis hepatis (n=110) war bei 6 der 17 Patienten (35,3%) mit zwei Wildtyp-Allelen und bei 21 von 93 der übrigen Patienten (22,6%) die Aktivität der y-GT im Serum zu T12 erhöht (siehe Abb. 29).

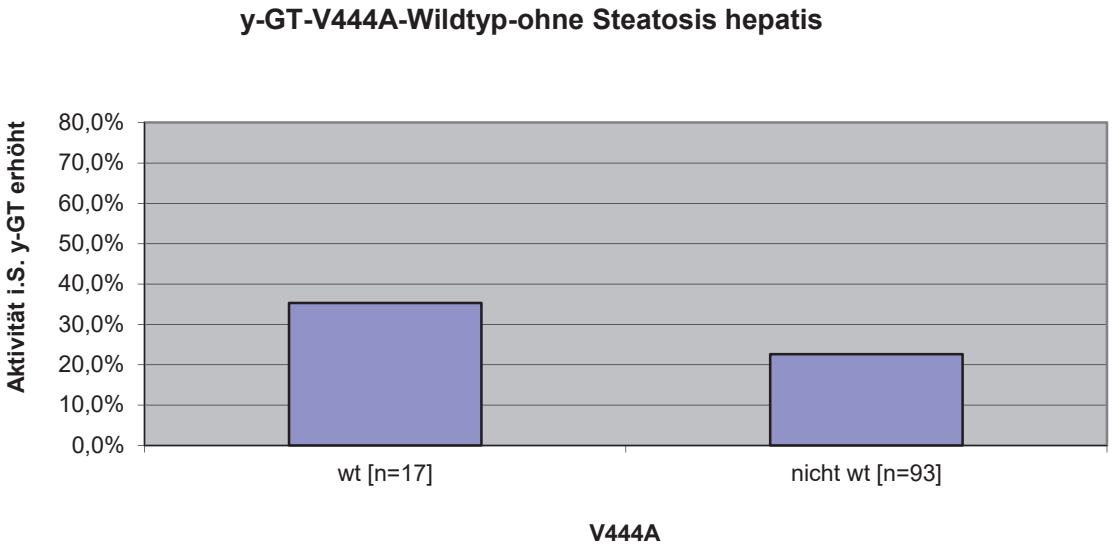

Abb. 29: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 35,3%, nicht Wildtyp 22,6%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

10 von 37 homozygoten Patienten (27,0%) dieser Gruppe zeigten zu T12 eine erhöhte Aktivität der y-GT im Serum, wohingegen bei 17 der 73 nicht homozygoten Patienten (23,3%) die Aktivität der y-GT im Serum zu T12 erhöht war (siehe Abb. 30).

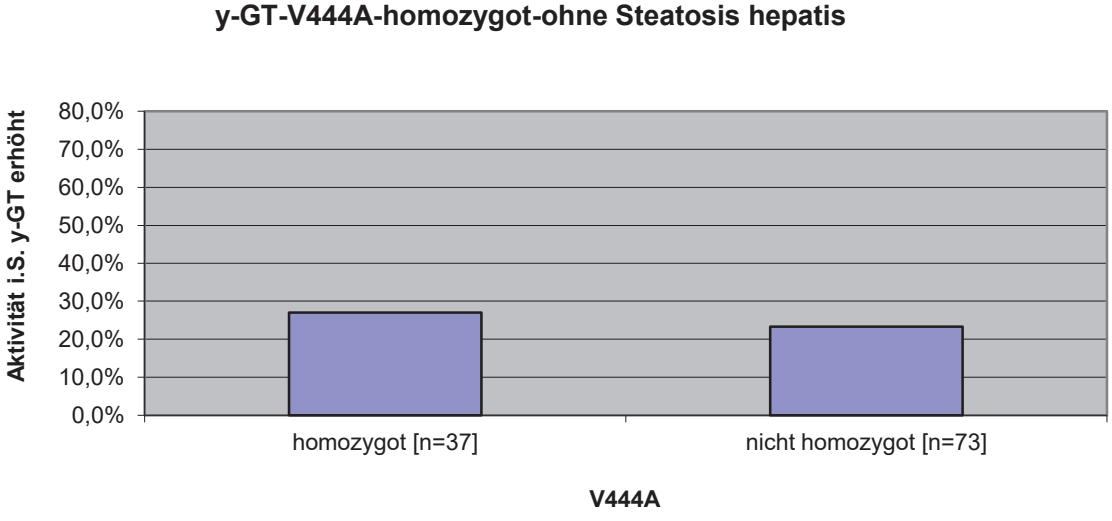

Abb. 30: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; homozygot 27,0%, nicht homozygot 23,3%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Vergleichend stellt sich der Anteil der Patienten mit einer Erhöhung der y-GT im Serum zu T12 bei den Patienten ohne Steatosis hepatis also mit 35,3% bei den Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen und 27,0% bei den homozygoten Patienten dar (siehe Abb. 31).

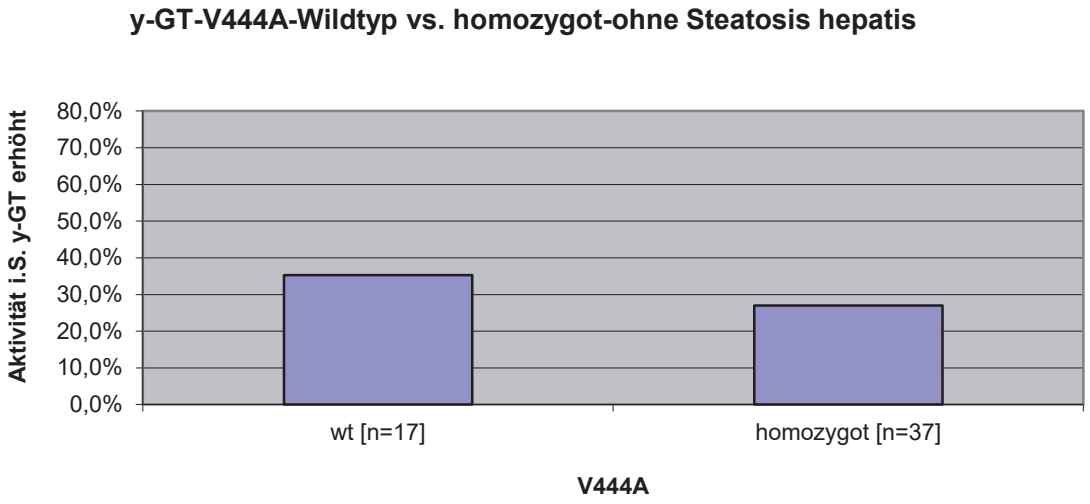

Abb. 31: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12; Wildtyp 35,3%, homozygot 27,0%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die Unterschiede zwischen den oben aufgeführten Gruppen in Bezug auf eine erhöhte Aktivität der y-GT im Serum zu T12 waren statistisch nicht signifikant.

4.3.4 Steatosis hepatis

In einem weiteren Schritt wurde in der Gruppe der 197 Patienten, bei denen zu Therapiewoche 12 (T12) keine HCV-RNA im Serum nachweisbar war, untersucht, ob der sonografische oder histologische Nachweis einer Steatosis hepatis mit einer erhöhten Aktivität der GOT, GPT oder y-GT einhergeht. Bei 193 Patienten war hierüber Information verfügbar.

Hier zeigte sich, dass von den 82 Patienten, bei denen eine Steatosis hepatis nachgewiesen wurde, 52 Patienten (63,4%) eine erhöhte Aktivität der GOT, 39 Patienten (47,6%) eine erhöhte Aktivität der GPT und 27 Patienten (32,9%) eine

erhöhte Aktivität der y-GT im Serum zu T12 aufwiesen. Bei den 111 Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis wurde bei 60 Patienten (54,1%) eine erhöhte Aktivität der GOT, bei 35 Patienten (31,5%) eine erhöhte Aktivität der GPT und bei 27 Patienten (24,3%) eine erhöhte Aktivität der y-GT im Serum zu T12 gemessen. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren in Bezug auf eine erhöhte Aktivität der GOT und y-GT statistisch nicht signifikant. Der Unterschied bei Betrachtung der GPT war statistisch signifikant mit p=0,026 (siehe Abb. 32).

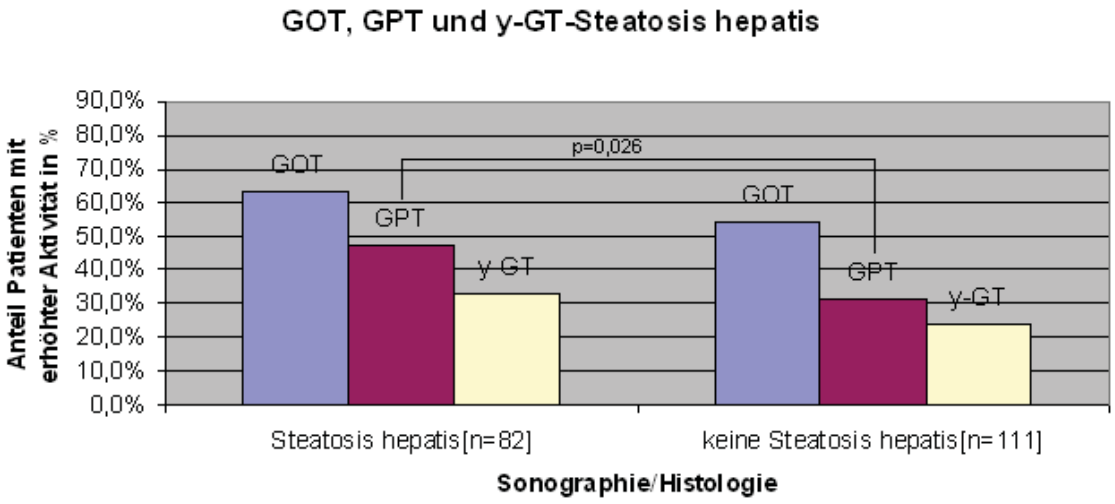

Abb. 32: Anteil der Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T12 mit erhöhter Aktivität der GOT, GPT und y-GT i.S. zu Therapiewoche 12 (T12) in Bezug auf Sonographie/Histologie; Unterschiede für GOT und y-GT statistisch nicht signifikant. Für GPT p=0,026.

4.4 GOT, GPT und y-GT bei Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24 und der Polymorphismus V444A

4.4.1 GOT

Bei 195 Patienten, die zu Therapiewoche 24 (T24) der antiviralen Therapie ohne Nachweis von HCV-RNA im Serum waren, wurde die Höhe der Aktivität der Aspartataminotransferase (AST/GOT) im Serum zu diesem Zeitpunkt betrachtet und in Beziehung zum Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP gesetzt.

31 dieser Patienten besaßen zwei Wildtyp-Allele. Hiervon zeigten 15 (48,4 %) eine erhöhte Aktivität der GOT zu T24 im Serum. Von den übrigen 164 Patienten wiesen 89 (54,3 %) Werte oberhalb des oberen Referenzwertes für die Aktivität der GOT im Serum zu Therapiewoche 24 auf (siehe Abb. 33).

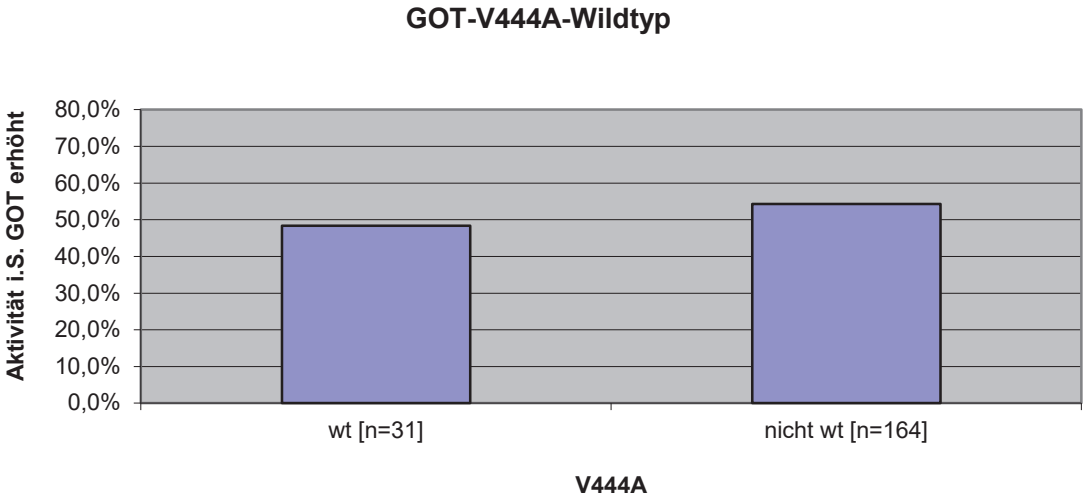

Abb. 33: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; Wildtyp 48,4 %, nicht Wildtyp 54,3 %; Unterschied statistisch nicht signifikant.

50,0% (35 von 70 Patienten) der Patienten, die homozygot für den Genpolymorphismus V444A von BSEP waren, wiesen zu Therapiewoche 24 der antiviralen Therapie eine erhöhte Aktivität der GOT im Serum auf. Bei den 125 nicht homozygoten Patienten waren es zu diesem Zeitpunkt 55,2% (69 Patienten) (siehe Abb. 34). Vergleichend stellt sich der Anteil der Patienten mit einer Erhöhung der Aktivität der GOT im Serum zu T24 bei den Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen mit 48,4% gegenüber dem der homozygoten Patienten mit 50,0% dar (siehe Abb. 35).

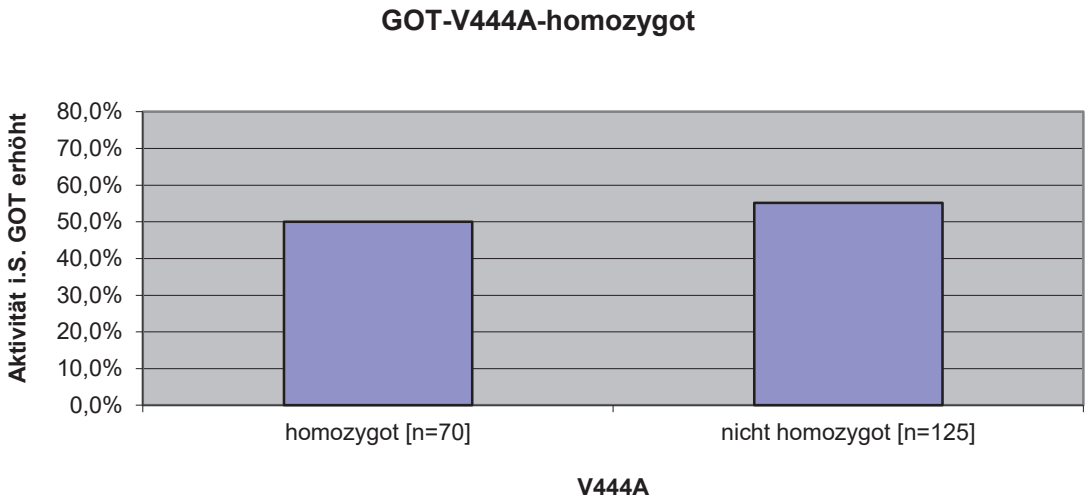

Abb. 34: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; homozygot 50,0%, nicht homozygot 55,2%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

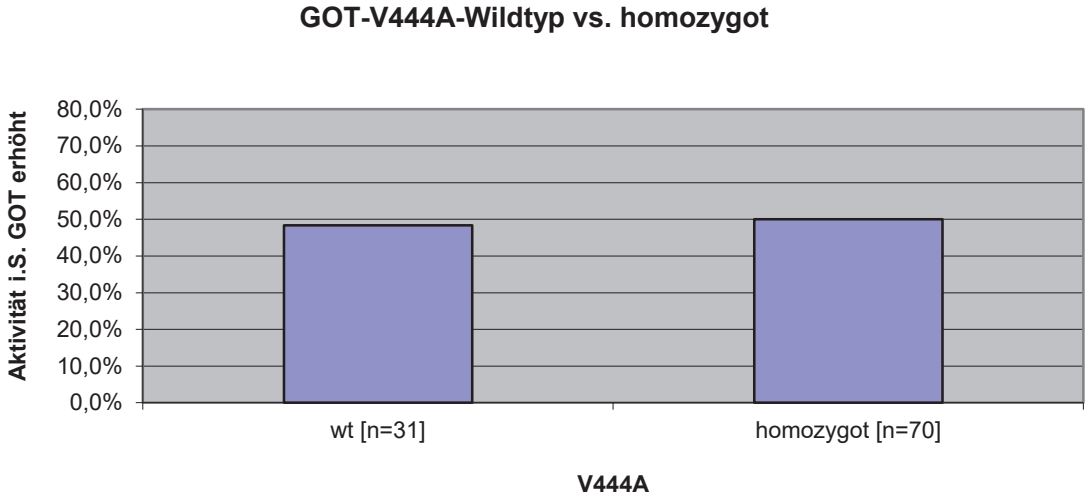

Abb. 35: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; Wildtyp 48,4%, homozygot 50,0%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten mit einer Aktivität der GOT im Serum oberhalb des oberen Referenzwertes zu T24 in der Subgruppe der Patienten bestimmt, bei denen zu T24 keine HCV-RNA nachweisbar war und die ohne sonographischen oder histologischen Nachweis einer Steatosis hepatis waren (n=124).

Hier fand sich, dass 9 von 20 Patienten (45,0%) dieser Gruppe mit zwei Wildtyp-Allelen und 33 von 104 (26,6%) der Patienten ohne zwei Wildtyp-Allele zu T24 eine Erhöhung der Aktivität der GOT im Serum hatten (siehe Abb. 36).

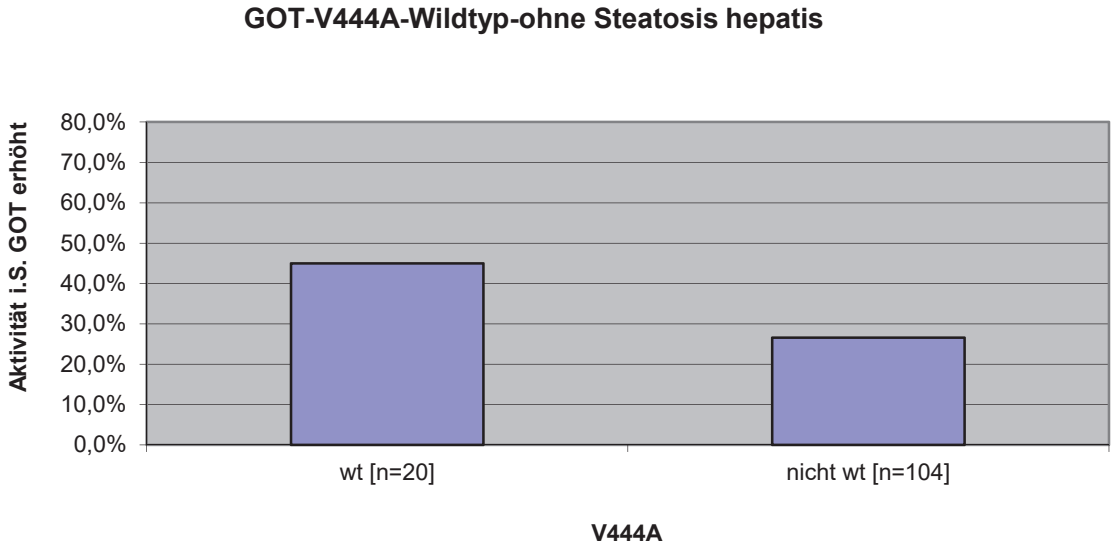

Abb. 36: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; Wildtyp 45,0%, nicht Wildtyp 26,6%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

23 von 47 homozygoten Patienten (48,9%) dieser Gruppe wiesen zu T24 eine Erhöhung der Aktivität der GOT im Serum auf. Bei den 77 nicht homozygoten Patienten wurde bei 34 Patienten (44,2%) eine erhöhte Aktivität der GOT im Serum gemessen (siehe Abb. 37).

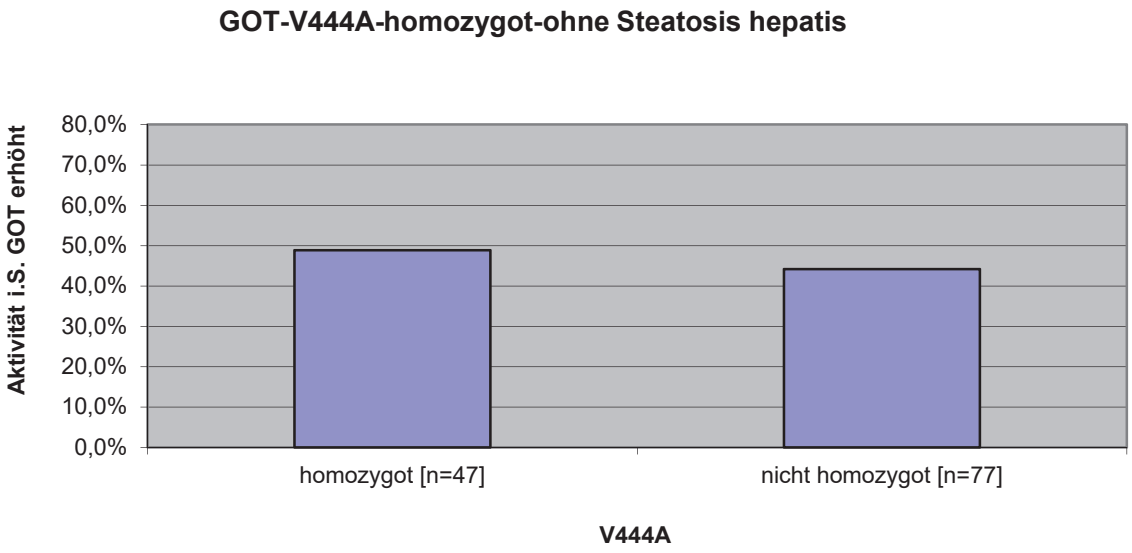

Abb. 37: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; homozygot 48,9%, nicht homozygot 44,2%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Im Vergleich wiesen also 45,0% der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen und 48,9% der homozygoten Patienten in der Subgruppe der Patienten ohne Steatosis hepatis eine Erhöhung der Aktivität der GOT im Serum zu T24 auf (siehe Abb. 38).

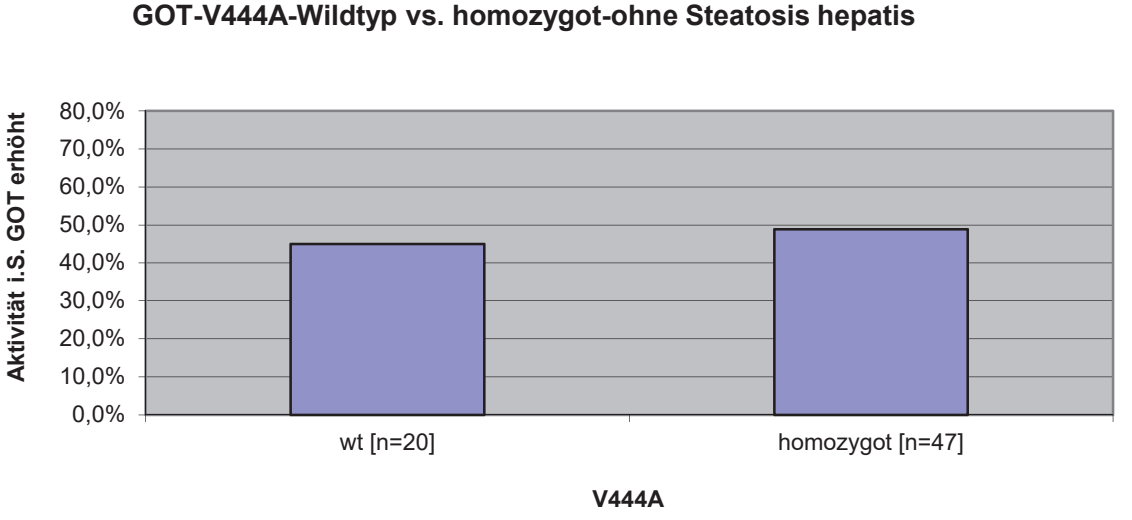

Abb. 38: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GOT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; Wildtyp 45,0%, homozygot 48,9%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die Unterschiede zwischen den oben aufgeführten Patientengruppen in Bezug auf den Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP und eine erhöhte Aktivität der GOT im Serum waren zu Therapiewoche 24 nicht signifikant.

4.4.2 GPT

Zu T24 wurde ebenso die Aktivität der Alaninaminotransferase (ALT/GPT) im Serum der 195 Patienten, die zu T24 ohne Nachweis von HCV-RNA im Serum waren, in Beziehung zum Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP betrachtet.
10 der 31 Patienten (32,2%) mit zwei Wildtyp-Allelen wiesen zu T24 eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum auf. Bei den übrigen Patienten wurde bei 58 von 164 Patienten (35,4%) zu T24 eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum gemessen. (Siehe Abb. 39).

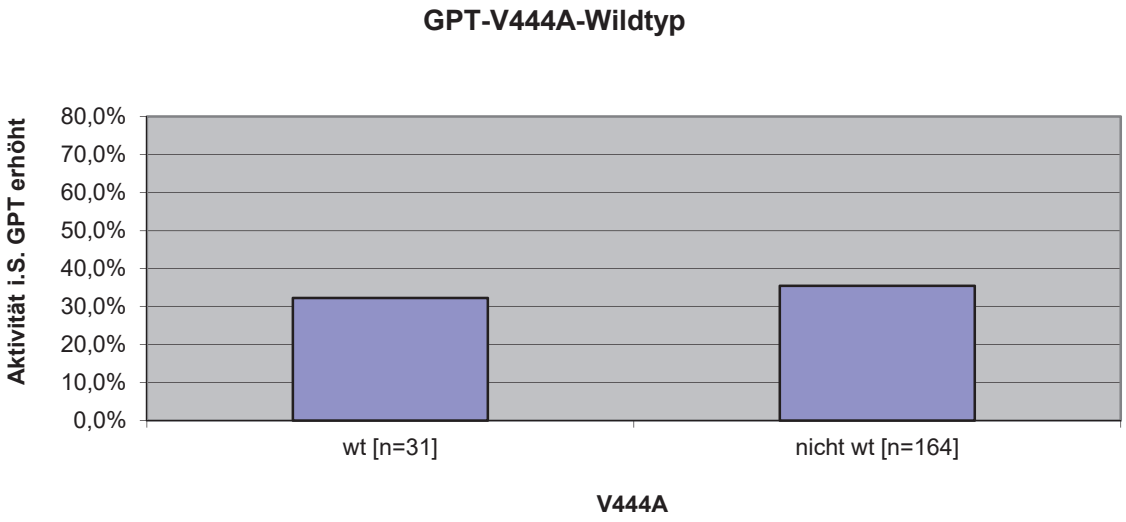

Abb. 39: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; Wildtyp 32,2%, nicht Wildtyp 35,4%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Unter den 70 homozygoten Patienten waren 23 Patienten (32,9%), bei denen zu T24 eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum festgestellt wurde. Bei 45 der 125 nicht homozygoten Patienten (36,0%) war zu Therapiewoche 24 eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum feststellbar (siehe Abb. 40). Somit zeigt sich, dass bei 32,2% der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen im Vergleich zu 32,9% bei den

homozygoten Patienten eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum zu T24 gemessen werden konnte (siehe Abb. 41).

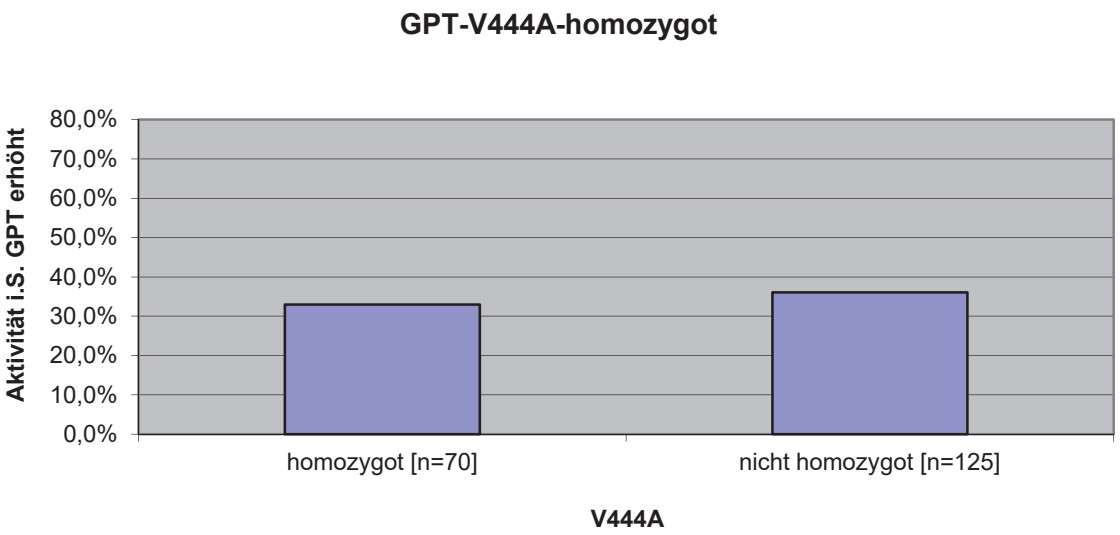

Abb. 40: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; homozygot 32,9%, nicht homozygot 36,0%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

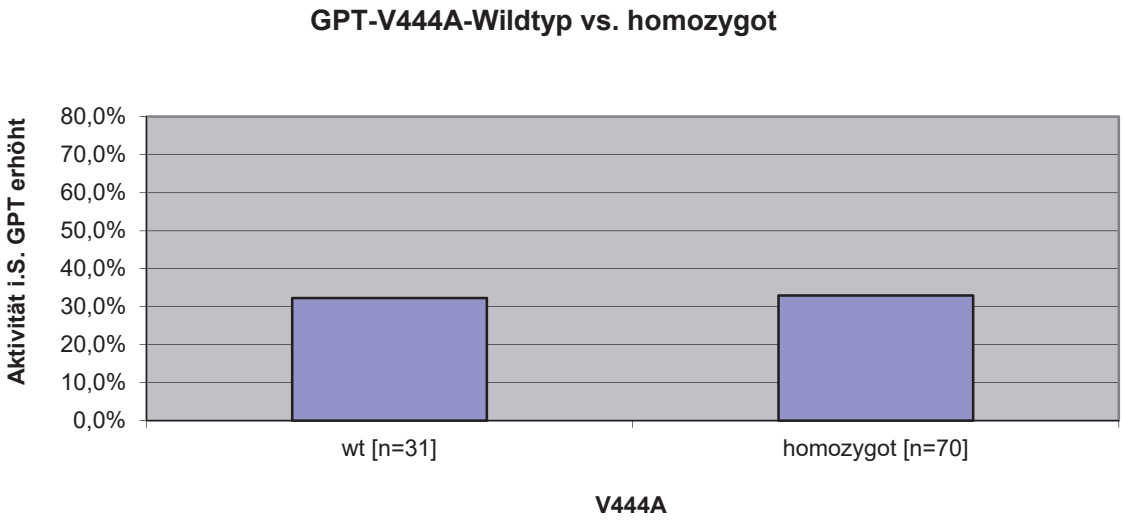

Abb. 41: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; Wildtyp 32,2%, homozygot 32,9%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

In der Subgruppe dieser Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis (n=124) war die Aktivität der GPT im Serum bei 7 der 20 Patienten (35,0%) mit zwei Wildtyp-Allelen gegenüber 33 der 104 Patienten (31,7%) ohne zwei Wildtyp-Allele zu T24 erhöht (siehe Abb. 42).

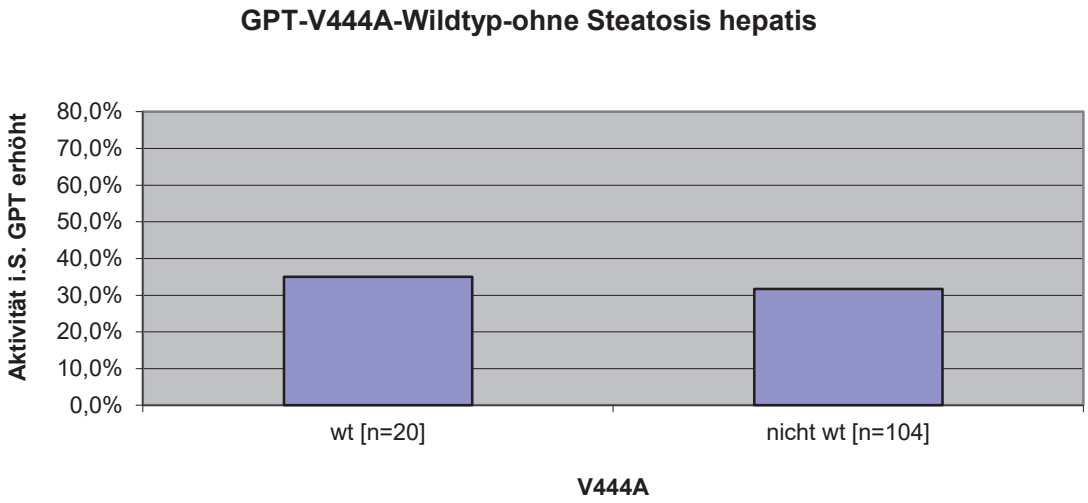

Abb. 42: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; Wildtyp 35,0%, nicht Wildtyp 31,7%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Unter den 47 homozygoten Patienten ohne Steatosis hepatis fand sich bei 16 Patienten (34,0%) eine Erhöhung der Aktivität der GPT im Serum zu T24. Bei den nicht homozygoten Patienten dieser Gruppe waren es 24 von 77 Patienten (31,2%) (siehe Abb. 43).

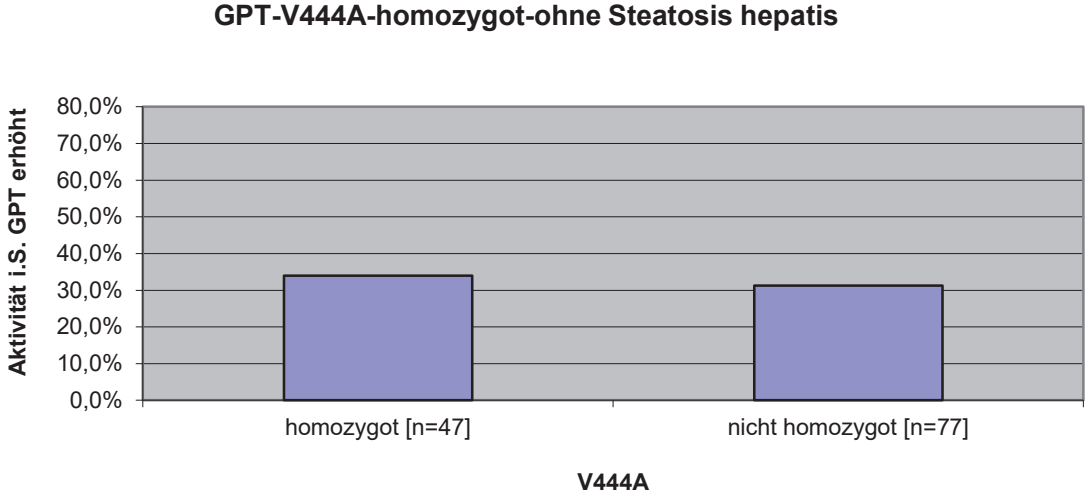

Abb. 43: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; homozygot 34,0%, nicht homozygot 31,2%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Gegenübergestellt wiesen also 35,0% der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen und 34,0% der homozygoten Patienten eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum zu T24 bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis auf (siehe Abb. 44).

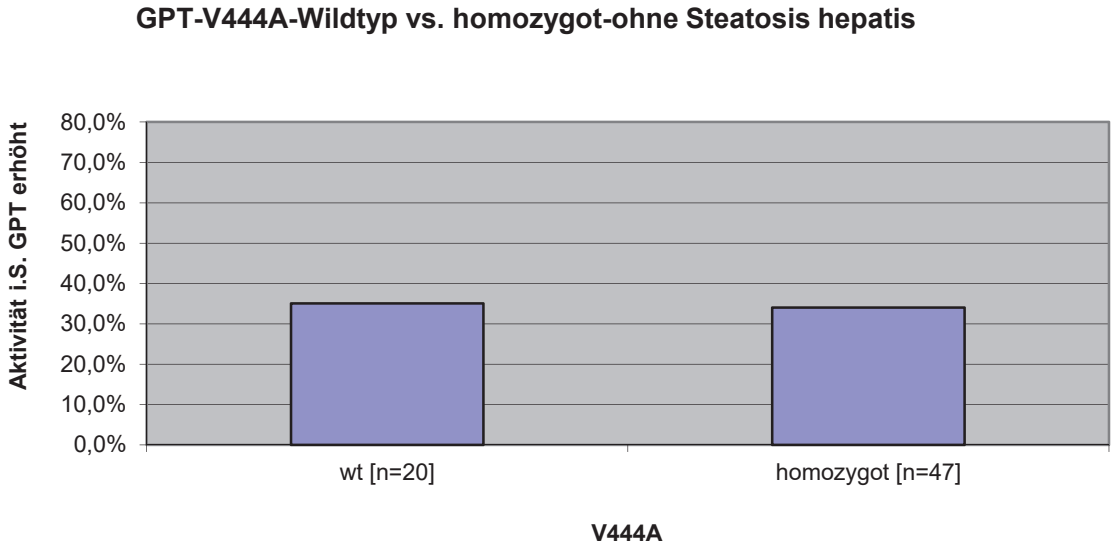

Abb. 44: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der GPT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis; Wildtyp 35,0%, homozygot 34,0%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf eine erhöhte Aktivität der GPT im Serum zu T24 waren statistisch nicht signifikant.

4.4.3 y-GT

Die Aktivität der y-Glutamyltransferase (y-GT) im Serum bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA im Serum zu T24 wurde betrachtet und in Beziehung zum Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP gesetzt.
In der Gruppe der 31 Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen wiesen 10 Patienten (32,3%) zu Therapiewoche 24 eine erhöhte Aktivität der y-GT im Serum auf. In der Gruppe der übrigen 164 Patienten fanden sich zu diesem Zeitpunkt bei 50 Patienten (30,5%) erhöhte Werte für die Aktivität der y-GT im Serum (siehe Abb. 45).

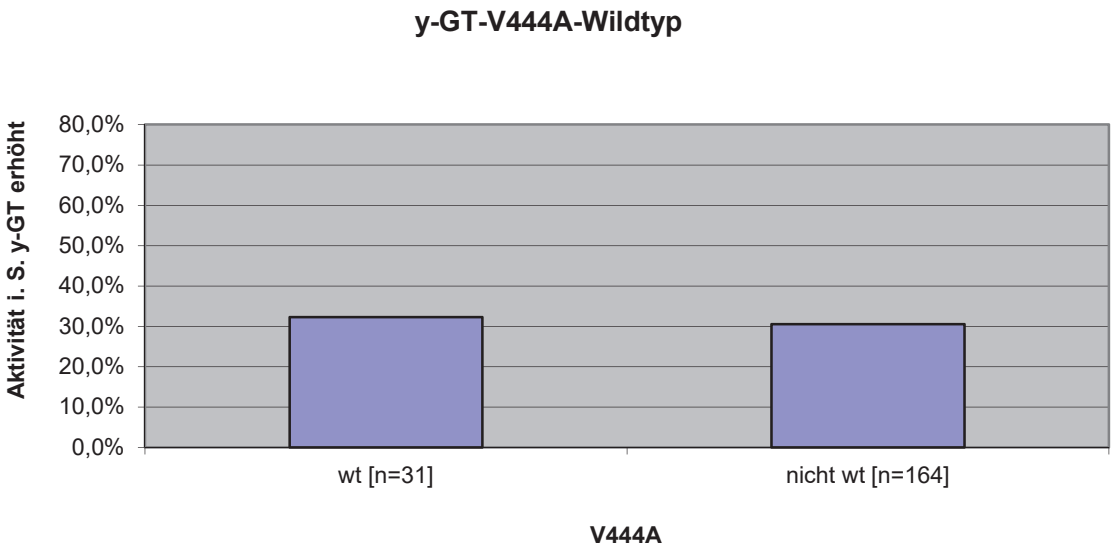

Abb. 45: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; Wildtyp 32,3%, nicht Wildtyp 30,5%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

20 der 70 homozygoten Patienten (28,6%) wiesen zu T24 eine erhöhte Aktivität der y-GT im Serum auf. Bei den nicht homozygoten Patienten war bei 40 von 125 Patienten (32,0%) die Aktivität der y-GT im Serum zu T24 erhöht (siehe Abb. 46). So ließ sich bei 32,3% der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen gegenüber 28,6% der homozygoten Patienten eine Erhöhung der Aktivität der y-GT im Serum zu T24 finden (siehe Abb. 47).

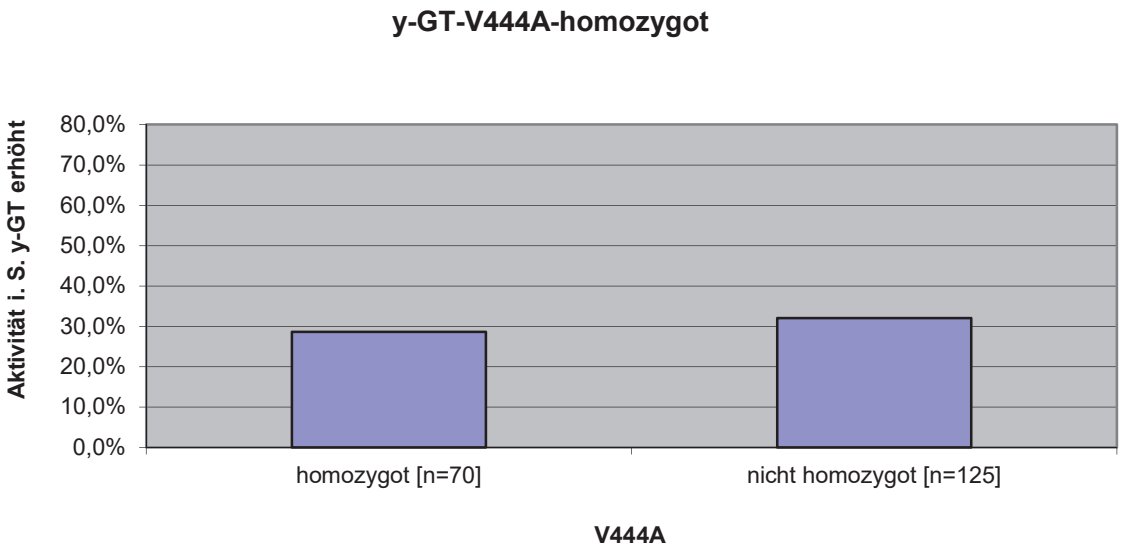

Abb. 46: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; homozygot 28,6%, nicht homozygot 32,0%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

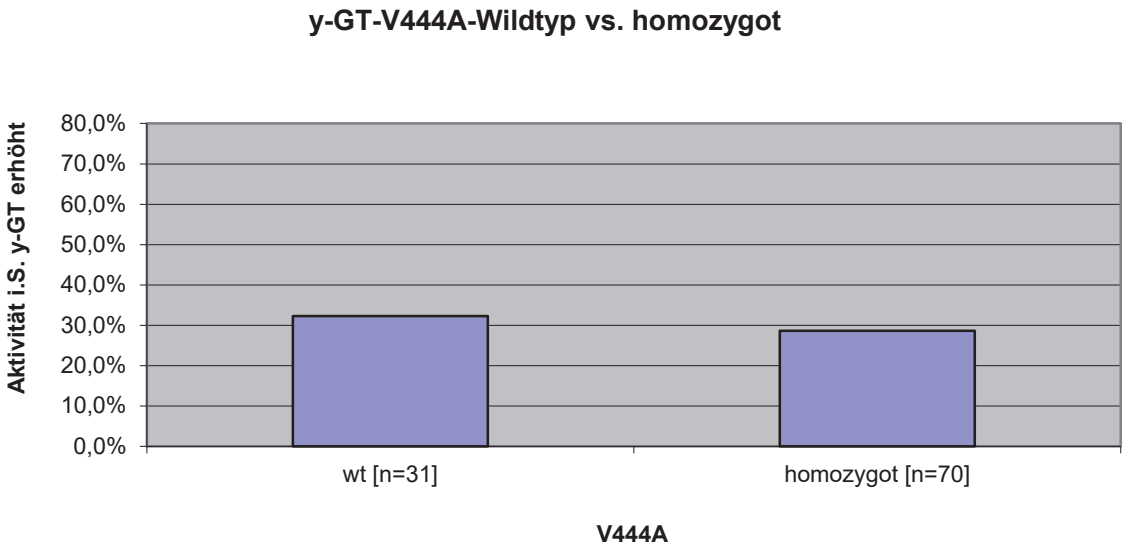

Abb. 47: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; Wildtyp 32,3%, homozygot 28,6%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Auch die Aktivität der y-GT im Serum wurde in der Subgruppe der Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis zu T24 untersucht. Hier wurde bei 5 der 20 Patienten (25,0%) mit zwei Wildtyp-Allelen und bei 29 der 104 Patienten (27,9%) ohne zwei Wildtyp-Allele zu T24 eine Erhöhung der Aktivität der y-GT im Serum gefunden (siehe Abb. 48).

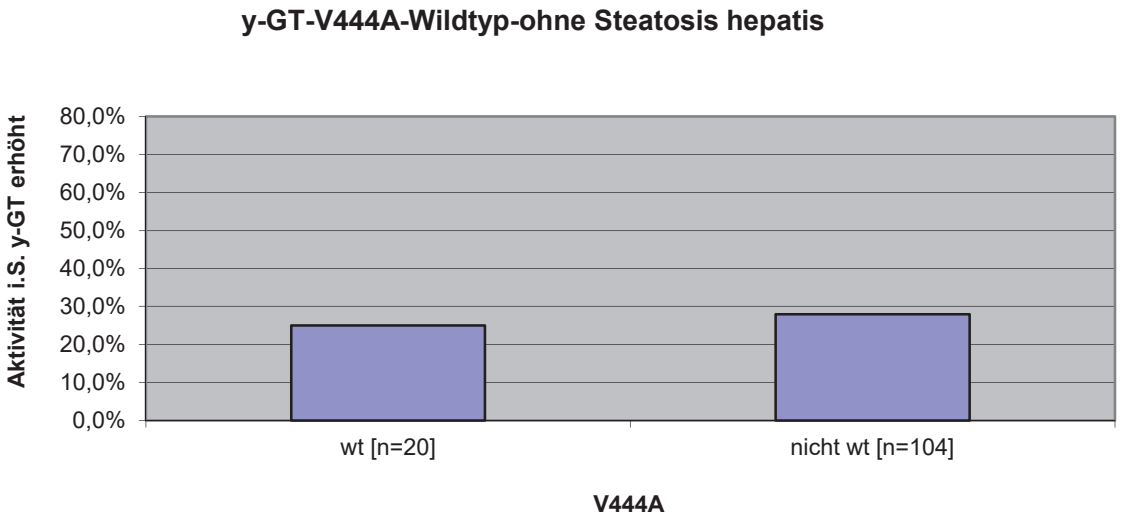

Abb. 48: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; Wildtyp 25,0%, nicht Wildtyp 27,9%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Bei den 47 homozygoten Patienten dieser Gruppe hatten 15 Patienten (31,9%) zu T24 eine erhöhte Aktivität der y-GT im Serum, während es bei den 77 nicht homozygoten Patienten 19 Patienten (24,7%) waren (siehe Abb. 49).

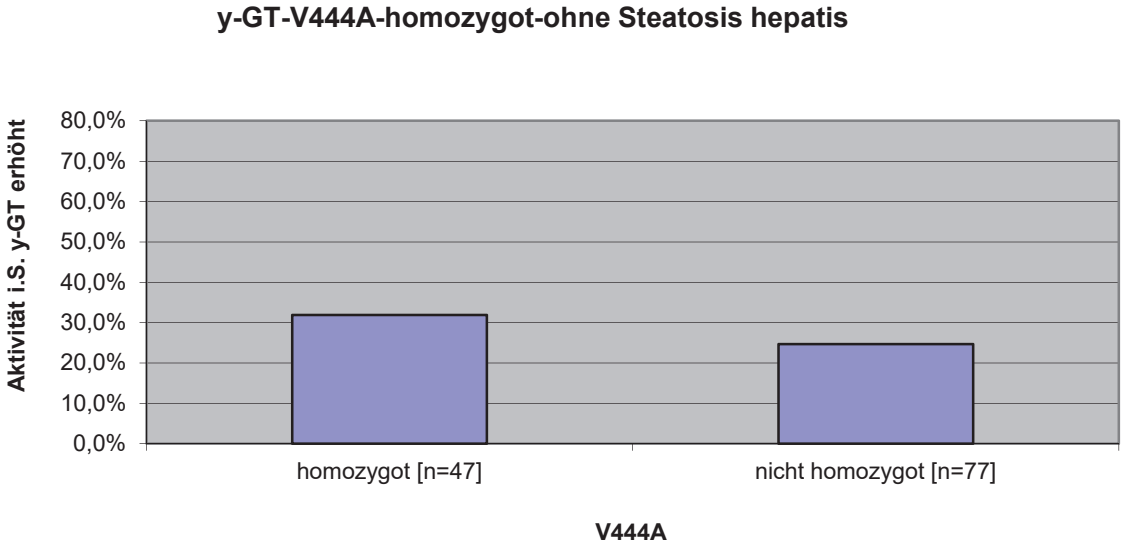

Abb. 49: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; homozygot 31,9%, nicht homozygot 24,7%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Im Vergleich war also bei 25,0% der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen und bei 31,9% der homozygoten Patienten die Aktivität der y-GT im Serum in der Gruppe

der Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis zu T24 erhöht (siehe Abb. 50).

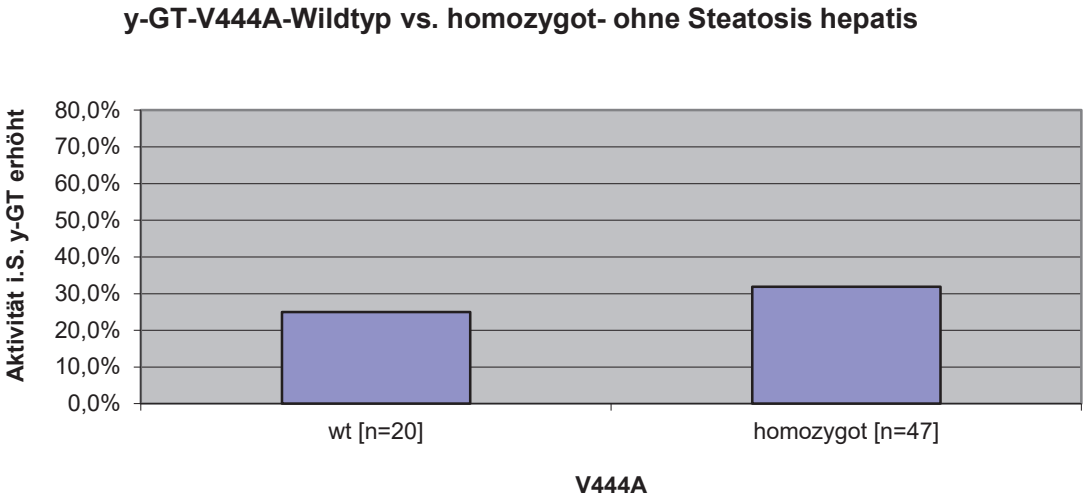

Abb. 50: Anteil der Patienten mit erhöhter Aktivität der y-GT i.S. zu Therapiewoche 24 (T24) bei den Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis und ohne Nachweis von HCV-RNA zu T24; Wildtyp 25,0%, homozygot 31,9%; Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf eine erhöhte Aktivität der y-GT im Serum zu Woche 24 der antiviralen Therapie waren statistisch nicht signifikant.

5. Diskussion

5.1 Therapieansprechen insgesamt

In der vorliegenden Studie wurde an einem Kollektiv von 260 Patienten die Therapie ihrer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion evaluiert. Alle 260 Patienten waren nachweislich chronisch mit dem Hepatitis C-Virus infiziert. Die Patienten wurden, wie oben beschrieben, je nach vorliegendem HCV-Genotyp und virologischem Ansprechen zwischen 24 und 72 Wochen mit pegyliertem Interferon alpha und dem Nukleosidanalogon Ribavirin therapiert. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die vor der untersuchten antiviralen Therapie keine Therapie ihrer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion erhalten hatten, die also therapienaiv waren.

Im vorliegenden Kollektiv erzielten insgesamt, unabhängig aller untersuchten Faktoren, 143 von 255 Patienten (56,1%) ein dauerhaftes Therapieansprechen (SVR). Diese Ansprechrate ist kohärent mit denen vorheriger, großer Therapiestudien mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin. 2001 fanden Manns *et al.* einen Anteil von 54% an SVR über das gesamte Studienkollektiv, das mit pegyliertem Interferon alpha 2b in einer der vorliegenden Studie entsprechenden Dosis therapiert wurde {Manns 2001}. Bei Fried *et al*. lag die Ansprechrate für SVR bei 56% in einem Patientenkollektiv, das mit pegyliertem Interferon alpha 2a therapiert wurde {Fried 2002}.

220 der 260 Patienten (84,6%) des vorliegenden Studienkollektivs sprachen zu Therapieende (ETR) auf die antivirale Kombinationstherapie an. Diese Werte waren bei Manns *et al*. (65% ETR) und Fried *et al*. (69% ETR) leicht geringer, bei Hadziyannis *et al*. (69-85%) ähnlich {Hadziyannis 2004}.

Im vorliegenden Kollektiv zeigte das Geschlechterverhältnis einen Anteil von 51,9% weiblichen und 48,1% männlichen Patienten. Das Geschlecht war hier kein unabhängiger Prädiktor für dauerhaftes Therapieansprechen in der logistischen Regression. Dieser Zusammenhang wurde auch in den großen Studien zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin gefunden {Manns 2001}, {Fried 2002}, {Berg 2003}, {Hadziyannis 2004}.

Ein junges Alter der Patienten bei Therapiebeginn (<40 Jahre) wurde von Manns *et al*. und Fried *et al*. als unabhängiger Prädiktor für dauerhaftes Therapieansprechen gesehen, Berg *et al.* fanden diesen Zusammenhang nicht. Das Ergebnis der vorliegenden Studie weist eine Tendenz zum besseren dauerhaften Ansprechen bei Patienten mit einem Alter unter 40 Jahren bei Therapiebeginn auf (65.3% vs. 52,8% SVR). Allerdings war der Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant und das Alter konnte in der logistischen Regression nicht als unabhängiger Prädiktor für dauerhaftes Therapieansprechen ausgemacht werden.

Es gibt Studien, die ein niedriges Körpergewicht als unabhängigen Prädiktor für dauerhaftes Therapieansprechen definieren {Manns 2001}, {Fried 2002}. Durch Berg *et al*. konnte dieser Zusammenhang wiederum nicht gezeigt werden {Berg 2003}. In der vorliegenden Studie wurde das Therapieansprechen in Bezug auf den BMI untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im dauerhaften Therapieansprechen zwischen Patienten, die normalgewichtig, übergewichtig oder adipös waren (52,8% SVR BMI < 25; 60% SVR BMI ≥ 25; 58,1% SVR BMI ≥ 30). In der nominalen logistischen Regression stellte sich der BMI vor Therapie ebenfalls nicht als unabhängiger prädiktiver Faktor für ein dauerhaftes Therapieansprechen heraus. Bezüglich der vorliegenden Ergebnisse zum dauerhaften Therapieansprechen auf die antivirale Kombinationstherapie in Abhängigkeit vom BMI muss festgehalten werden, dass diese nicht unbedingt mit den Ergebnissen der oben genannten Studien vergleichbar sind, da diese nicht den BMI als Index, der das Körpergewicht in Relation zum Körpergröße setzt, sondern lediglich das Körpergewicht betrachten.

Die Betrachtung des HCV-Genotyps, mit dem die Patienten der vorliegenden Studie infiziert waren, zeigt ein ähnliches Bild, wie in den übrigen Studien zur Wirksamkeit der antiviralen Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin {Manns 2001}, {Fried 2002}, {Hadziyannis 2004}. Die große Mehrzahl der Patienten war im vorliegenden Kollektiv mit HCV-Genotyp 1 infiziert (75%). Eine Infektion mit Genotyp 2 oder 3 lag zu 22,3% vor. Das Therapieansprechen wurde hier in Bezug auf den vorliegenden HCV-Genotyp untersucht. Ein Ansprechen zu Therapieende (ETR) zeigten 81,1% der Patienten, die mit Genotyp 1 oder 4 infiziert waren und 96,6% der Patienten, die mit einem anderen Genotyp infiziert waren. Der Unterschied war statistisch signifikant mit p=0,003. Der Einfluss des

Genotyps auf das dauerhafte Therapieansprechen war noch deutlicher ausgeprägt. Die Patienten mit einer Genotyp 1- oder 4-Infektion sprachen zu 48,7% dauerhaft auf die antivirale Kombinationstherapie an. In der Gruppe der Patienten, die mit einem anderen Genotyp infiziert waren, erzielten 82,8% ein SVR. Der Unterschied war signifikant mit $p<0,001$ und in der nominalen logistischen Regression stellte sich eine Infektion mit einem anderen HCV-Genotyp als 1 oder 4 als stärkster Prädiktor für ein dauerhaftes Therapieansprechen heraus ($p<0,001$, siehe Tabelle 4). Dass der vorliegende HCV-Genotyp das Therapieansprechen mit am stärksten beeinflusst, wurde auch von Manns *et al.*, Fried *et al*. und Hadziyannis *et al*. gezeigt. Die Ansprechraten für SVR bei Genotyp 1 lagen hier zwischen 42 und 52% gegenüber 76 bis 84% bei den Patienten mit Genotyp 2 oder 3 {Manns 2001}, {Fried 2002}, {Hadziyannis 2004}. Die Ursache dieses schlechteren Therapieansprechens beim HCV-Genotyp 1 ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht ausreichend geklärt. Hierzu bedarf es noch einer genaueren Charakterisierung des Virus und seines Replikationszyklus und der Interaktion mit der Wirtszelle.

Ein weiterer unabhängiger Prädiktor für dauerhaftes Therapieansprechen auf eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin bei chronischer Hepatitis C-Virusinfektion ist im vorliegenden Studienkollektiv die Höhe der Viruslast vor Therapiebeginn. Patienten, deren Viruslast vor Therapie unter 600.000 IU/ml lag, sprachen signifikant häufiger dauerhaft auf die antivirale Kombinationstherapie an als Patienten mit einer Viruslast, die vor Therapiebeginn größer oder gleich 600.000 IU/ml war (64,3 vs. 46,7% SVR; $p=0,008$). In der durchgeführten nominalen logistischen Regression fand sich die Höhe der Viruslast vor Therapie unter 600.000 IU/ml als unabhängiger Prädiktor für dauerhaftes Therapieansprechen mit dem zweithöchsten Signifikanzniveau von $p=0,020$ nach dem Fehlen von HCV-Genotyp 1 oder 4. Auch andere Autoren konnten die Höhe der Viruslast vor Therapie als unabhängigen Prädiktor für dauerhaftes Therapieansprechen ausmachen. Der untere Grenzwert der Höhe der Viruslast, die das Therapieansprechen negativ beeinflusst, variiert allerdings. So sind Werte zwischen 130.000 und 2.000.000 IU/ml zu finden {Manns 2001}, {Fried 2002}, {Berg 2003}. McHutchinson *et al*. konnten 2009 zeigen, dass eine Viruslast vor Therapie kleiner oder gleich 600.000 IU/ml als unabhängiger Prädiktor für dauerhaftes Therapieansprechen anzusehen ist {McHutchison 2009}.

Da im vorliegenden Studienkollektiv der HCV-Genotyp 1 und eine hohe Viruslast als unabhängige Prädiktoren für das Ausbleiben eines dauerhaften Therapieansprechens auf die antivirale Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin gefunden wurde und dieser Zusammenhang auch so in den meisten großen Studien zur Wirksamkeit dieser Therapie bestand, kann angenommen werden, dass das vorliegende Studienkollektiv repräsentativ ist und sich für weitere Analysen eignet.

5.2 Steatosis hepatis

Das Vorliegen einer Steatosis hepatis wird von einigen Autoren ebenfalls als unabhängiger prädiktiver Faktor für das Ausbleiben eines dauerhaften Therapieansprechens gesehen {Poynard 2003a}, {McHutchison 2009}.
Dieses steht im Kontrast zu den Resultaten der vorliegenden Studie. Die Patienten, bei denen der Nachweis einer Steatosis hepatis erfolgte, sprachen signifikant häufiger auf die antivirale Kombinationstherapie an als Patienten ohne Steatosis hepatis (69,5 vs. 49,4% SVR, p=0,002). In der durchgeführten logistischen Regression stellte sich das Vorhandensein einer Steatosis hepatis ebenfalls als unabhängiger Prädiktor für dauerhaftes Therapieansprechen dar.
Im vorliegenden Kollektiv könnte die Verteilung der HCV-Genotypen einen möglichen Erklärungsansatz für das vorliegende Ergebnis liefern. Unter den 157 Patienten ohne Nachweis einer Steatosis hepatis waren 124 Patienten (79,0%), die mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infiziert waren, während unter den 97 Patienten, bei denen eine Steatosis hepatis nachgewiesen wurde, 67 Patienten (69,1%) eine Infektion mit HCV-Genotyp 1 oder 4 hatten. Es ist also denkbar, dass der höhere Anteil an Infektionen mit HCV-Genotyp 1 oder 4 in der Gruppe der Patienten ohne Steatosis hepatis das Ergebnis zum schlechteren Therapieansprechen innerhalb dieser Gruppe beeinflusst hat. Der HCV-Genotyp stellt im vorliegenden Studienkollektiv nämlich den stärksten Prädiktor für dauerhaftes Therapieansprechen dar.
Zudem wurde in den oben angeführten Studien, die den Nachweis einer Steatosis hepatis als unabhängigen Prädiktor für Therapieansprechen sahen, das Bestehen einer Steatosis hepatis stets histologisch gesichert. In der vorliegenden Studie

wurde nur bei einem kleinen Teil der Patienten eine Leberbiopsie durchgeführt und histologisch auf das Vorliegen einer Steatosis hepatis untersucht. Bei der großen Mehrheit der Patienten stützt sich die Diagnose einer Steatosis hepatis auf die durchgeführte Sonographie der Leber. Der Befund der Sonographie der Leber und vor allem die Diagnose einer Steatosis hepatis ist zu einem gewissen Teil immer vom Untersucher abhängig. In der vorliegenden Studie wurde die Sonographie der Leber nicht immer von demselben Untersucher durchgeführt. Daher kann eine Verzerrung des Ergebnisses durch untersucherabhängige Unterschiede in der Durchführung und Befundung der Sonographie der Leber nicht ausgeschlossen werden.

Generell stellt sich die Frage nach Genese und Effekt der Steatosis hepatis im Rahmen einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion. Es gibt Anhalt dafür, dass die Steatosis hepatis unmittelbar durch die bestehende Infektion der Hepatozyten mit dem Hepatitis C-Virus hervorgerufen wird. Oxidativer Stress im Hepatozyten, die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), trägt zur Entstehung einer Leberverfettung bei {Vidali 2008}, {Camma 2006}. Der Mechanismus, wie das Hepatitis C-Virus oxidativen Stress und Steatosis hepatis induziert, ist noch nicht vollständig beschrieben. Es gibt verschiedene Stellen, an denen das Hepatitis C-Virus mit dem Lipidmetabolismus des Hepatozyten interferiert. Hierbei spielt das *core*-Protein eine wichtige Rolle {Roingeard 2013}.

Die Expression des *core*-Proteins von HCV geht mit einer erhöhten Konzentration an reaktiven Sauerstoffspezies in verschiedenen Zelllinien einher {Okuda 2002}. Durch eine Inhibition des mitochondrialen Elektronentransports scheint das Virus die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies zu initiieren {Korenaga 2005}.

Ferner inhibiert das *core*-Protein die Aktivität des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) und damit die VLDL-Sekretion {Perlemuter 2002}. Dieser Effekt ist bei HCV-Genotyp 3 stärker als bei anderen HCV-Genotypen ausgeprägt {Mirandola 2006}. Ein weiterer Ort, an dem das Hepatitis C-Virus den Fettstoffwechsel der Hepatozyten beeinflusst, ist der PPAR *alpha*, einem nukleären Rezeptor, der über eine Regulation der Expression von Enzymen des ß-Oxidationssystems in Peroxisomen, Microsomen und Mitochondrien den Fettstoffwechsel im Hepatozyten moduliert. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass das *core*-Protein des Hepatitis C-Virus eine verminderte Expression von PPAR *alpha* verursacht {Dharancy 2005}. Dieser Effekt ist ebenfalls besonders am HCV-

Genotyp 3 zu beobachten {Gottardi 2006}. Darüber hinaus scheint es durch das *core*-Protein und auch durch die Nichtstrukturproteine NS2, NS4b und NS5a zu einer gesteigerten Aktivität und Expression des *sterol regulatory element-binding protein 1* (SREBP 1) zu kommen {Waris 2007}, {Kim 2007}, {Oem 2008}, {Park 2009}, {Xiang 2010}. Dieser Zusammenhang konnte insbesondere für das *core*-Protein von HCV-Genotyp 3a gezeigt werden {Jackel-Cram 2010}. SREBP 1 (in Leberzellen wird vor allem SREBP 1c exprimiert) ist ein Transkriptionsfaktor, der im inaktivem Zustand in einem Komplex mit dem SREBP *cleavage-activating protein* (SCAP) an das ER gebunden ist und nach Aktivierung durch SCAP im Rahmen eines Abfalls der intrazellulären Lipidkonzentration in den Nucleolus gelangt {Bengoechea-Alonso 2007}. Dort bindet es an *sterol responsive elements* (SREs) in der Promoterregion der Zielgene und kann so die Expression von Genen des Fettsäurestoffwechsels hochregulieren, u.a. der Fettsäure-Synthase {Horton 2002}, {Raghow 2008}.

Die oben aufgeführten Zusammenhänge, die einen Erklärungsansatz für den Einfluss des Hepatitis C-Virus auf das Entstehen einer Steatosis hepatis liefern, könnten auch im vorliegenden Studienkollektiv dazu geführt haben, dass der Anteil der Patienten, die nicht mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infiziert waren, in der Gruppe der Patienten mit Nachweis einer Steatosis hepatis größer war. Denn im Umkehrschluss waren folglich mehr Patienten mit einer Infektion mit HCV-Genotyp 2 oder 3 in dieser Gruppe und die oben beschriebenen Zusammenhänge begründen möglicherweise ein gehäuftes Auftreten von Steatosis hepatis bei Patienten, die mit HCV-Genotyp 3 infiziert sind. Allerdings sollte bedacht werden, dass eine Steatosis hepatis auch durch viele andere Faktoren begünstigt werden kann. Es ist letztendlich nicht zu klären, in welchen Maß das Hepatitis C-Virus oder andere Faktoren, wie Komorbiditäten und Komedikation, im vorliegenden Studienkollektiv zur Entstehung beigetragen haben.

5.3 Der Polymorphismus V444A und Therapieansprechen

Wenige Studien existieren, die das Therapieansprechen bei chronischer HCV-Infektion in Bezug auf den Polymorphismus V444A von BSEP untersuchen. Iwata *et al*. fertigten eine Studie mit 451 Patienten an, die mit pegyliertem Interferon und

Ribavirin behandelt wurden. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied beim dauerhaften Therapieansprechen (SVR) in Korrelation mit dem V444A-Polymorphismus. Patienten, die mit HCV-Genotyp 2 oder 3 des Hepatitis C-Virus infiziert waren und nicht das C-Allel trugen, erzielten häufiger ein dauerhaftes Therapieansprechen und in der dort durchgeführten logistischen Regression zeigte sich das C-Allel als unabhängiger Prädiktor für das Ausbleiben eines dauerhaften Therapieansprechens. In der Gruppe der Patienten, die mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infiziert waren, fanden Iwata *et al*. keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen SVR und dem Polymorphismus V444A. Diese Arbeit zeigte darüber hinaus eine Assoziation zu einem höheren Grad an Leberfibrose bei Trägern des C-Allels {Iwata 2011}.

Der Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus V444A und dem Therapieansprechen bei chronischer Hepatitis C-Virusinfektion wurde auch von Kubitz *et al*. untersucht. Sie evaluierten die Therapie mit Interferon und Ribavirin von 353 Patienten und konnten einen signifikanten Zusammenhang für HCV-Genotyp 1 und 4 nachweisen. Die untersuchte Kohorte enthielt 282 Patienten mit Genotyp 1 oder 4. Homozygote Träger des Wildtypallels hatten zu 84% ein Ansprechen bei Ende der Therapie (ETR) und erreichten zu 62% ein dauerhaftes Therapieansprechen. Bei Patienten, die nicht zwei Allele der A444-Variante trugen, betrug die ETR-Rate lediglich 66% und die SVR-Rate 33%. Auch hier konnte durch multivariate Regressionsanalyse der Polymorphismus V444A als unabhängiger Prädiktor für dauerhaftes Therapieansprechen ausgemacht werden {Kubitz 2011}.

Eine weitere kürzlich erschienene Arbeit, die im Gegensatz zur vorliegenden Studie primär das Therapieansprechen in Zusammenhang mit dem Polymorphismus V444A und nicht den Transaminasenverlauf unter der antiviralen Therapie untersucht, konnte ein signifikant häufigeres dauerhaftes Therapieansprechen (SVR) bei den Wildtyp-Patienten gegenüber den übrigen Patienten aufzeigen. Diese Ergebnisse fanden sich sowohl im gesamten Patientenkollektiv (60,5% vs.41,4%) als auch in der Gruppe der Patienten, die mit Genotyp 1 oder 4 infiziert waren (62,2% vs. 33,2%). In der Gruppe der Patienten mit Genotyp 2 oder 3 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Therapieansprechen {Sagir 2013}.

Aus diesen Ergebnissen scheint hervorzugehen, dass der Genpolymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP einen Einfluss auf das Therapieansprechen bei chronischer HCV-Infektion hat.

In der vorliegenden Studie wurde an einem Kollektiv von 260 Patienten der Zusammenhang zwischen dauerhaftem Therapieansprechen auf eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion überprüft. In Bezug auf das Therapieansprechen zu Therapieende (ETR) zeigte sich in der vorliegenden Studie ein anderer Zusammenhang als in Bezug auf dauerhaftes Therapieansprechen (SVR). Während sich für ETR ein signifikant höheres Ansprechen bei Patienten, die homozygot für den Polymorphismus V444A waren, gegenüber den anderen Patienten zeigte (91,0% vs. 81,1% ETR, p=0,036), sprachen die Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen häufiger dauerhaft auf die antivirale Therapie an. Im Vergleich zwischen den für den Polymorphismus homozygoten Patienten und den Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen war der Unterschied allerdings nicht mehr signifikant (91,0% vs. 90,0%).

Im Folgenden wird der Einfluss des Polymorphismus V444A vornehmlich auf das dauerhafte Therapieansprechen (SVR) diskutiert, da dieses letztendlich den Erfolg einer antiviralen Therapie darstellt und somit eine wesentlich höhere Relevanz als ETR hat. Innerhalb des gesamten Patientenkollektivs erzielten 66,7% der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen, 54,2% der Patienten, die für den Polymorphismus V444A homozygot oder heterozygot waren, und 49,4% der homozygoten Patienten ein SVR. Es ist eine Tendenz zum schlechteren dauerhaften Therapieansprechen beim C-Allel zu erkennen. Allerdings waren die Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant. Auch in der logistischen Regression fand sich keine statistische Signifikanz für den Polymorphismus V444A als unabhängiger Prädiktor für SVR im gesamten Patientenkollektiv (siehe Tabelle 4). Da aber der HCV-Genotyp, wie oben ausgeführt, den größten Einfluss auf das Therapieansprechen hat, wurde das Therapieansprechen in der Gruppe der Patienten, die mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infiziert waren, gesondert evaluiert. In dieser Gruppe von 195 Patienten sprachen die Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen signifikant häufiger dauerhaft auf die antivirale Kombinationstherapie an als die übrigen Patienten. Die SVR-Rate lag hier bei 65,6% gegenüber 46,0% bei den Patienten mit Hetero- oder Homozygotie

für V444A (p=0,042). Die geringste dauerhafte Ansprechrate in dieser Gruppe wurde mit 40,3% bei den homozygoten Patienten gefunden. Es zeigte sich ein signifikant schlechteres Ansprechen der homozygoten Patienten gegenüber den Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen (p=0,018). Wie durch Kubitz *et al*. und Sagir konnte am vorliegenden Studienkollektiv somit gezeigt werden, dass der Polymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP das Therapieansprechen einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion mit HCV-Genotyp 1 oder 4 signifikant beeinflusst. Im Gegensatz zu Kubitz *et al.* wurde dieses in der vorliegenden Studie anhand eines Kollektivs verdeutlicht, dass einheitlich und ausschließlich mit pegyliertem Interferon therapiert wurde.

Mögliche Erklärungsansätze für den Einfluss von V444A auf das Therapieansprechen einer interferonbasierten Therapie der Hepatitis C-Virusinfektion liefern Kubitz *et al*. {Kubitz 2011}. Wie bereits in der Einleitung dieser Arbeit geschildert, konnte von einigen Arbeitsgruppen dargelegt werden, dass der Polymorphismus V444A mit einer verminderten Expression von BSEP einhergeht {Meier 2006}, {Byrne 2009}. Eine Erhöhung der intrazellulären Gallensalzkonzentration ist also denkbar und könnte die Replikation des Hepatitis C-Virus über eine FXR-Modulation beeinflussen {Kubitz 2011}. So konnten Chang *et al*. *in vitro* nachweisen, dass die Expression von HCV-RNA und dem Nichtstrukturprotein NS5B FXR-abhängig durch Gallensalze stimuliert wird {Chang 2007}. Dass die Replikation von HCV-Genotyp 1 durch Gallensalze ebenfalls FXR-abhängig gefördert wird, demonstrierten Scholtes *et al. in vitro* {Scholtes 2008}.

Eine weitere mögliche Erklärung für den Einfluss des Polymorphismus V444A auf das Therapieansprechen ist darin zu sehen, dass Gallensalze das Interferon-*signaling* verändern {Kubitz 2011}. Podevin *et al*. konnten aufzeigen, dass es durch Gallensäuren konzentrationsabhängig zu einer Inhibition der interferon-induzierten 2'-5'-Oligoadenylatsynthetase (2'-5'-OAS), einem antiviralen Protein, kommt {Podevin 1995}, {Podevin 1999}. Durch von der 2'-5'-OAS gebildete Oligoadenylate erfolgt eine Aktivierung der RNAse L, die in der Lage ist, zelluläre und virale RNA zu spalten {Silverman 1994}. Zusätzlich führten bei Podevin *et al.* Gallensäuren zu einer verminderten Expression weiterer antiviraler Proteine wie MxA und OAS p100 in HepG2 Zellen {Podevin 1999}. In einer Arbeit von Chang *et al*. wird beschrieben, dass Gallensalze die Phosphorylierung und somit Aktivität

von *signal transducer and activator of transcription 1* (STAT1) verringern, welcher an der Signaltransduktion zu den Interferon-Zielgenen beteiligt ist {Chang 2004}, {Kubitz 2011}.
In wieweit sich die Erkenntnis, dass der Polymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP das Therapieansprechen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virusinfektion beeinflusst, für die klinische Anwendung nutzbar machen lässt, ist nicht bekannt. Denkbar wäre eine Individualisierung der Therapie, eventuell mit zusätzlicher Komedikation unter Berücksichtigung des Polymorphismus V444A.

5.4 Der Polymorphismus V444A und die Transaminasen GOT, GPT sowie die y-GT

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig der Einfluss des Polymorphismus V444A der Gallensalzexportpumpe BSEP auf den Verlauf der Aktivität der Transaminasen GOT, GPT sowie der y-GT im Serum unter der Therapie einer chronischen HCV-Infektion mit pegyliertem Interferon und Ribavirin untersucht.
Die Aktivität der Transaminasen und der y-GT im Serum wurde, wie oben beschrieben, zu definierten Zeitpunkten (T0, T12 und T24) bestimmt. Anschließend wurde die Höhe der Aktivität der Transaminasen und der y-GT im Serum bei den Patienten, die zu T12 und T24 ohne Nachweis von HCV-RNA waren, in Beziehung zum Polymorphismus V444A gesetzt. Es wurden nur Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA in diese Analyse eingeschlossen, um eine mögliche Erhöhung der Aktivität von GOT, GPT und y-GT im Serum auf dem Boden einer ausgeprägten Virusreplikation auszuschließen. Da das Vorhandensein einer Steatosis hepatis im vorhandenen Kollektiv signifikant mit einer Erhöhung der Aktivität der GPT korrelierte (siehe Abb. 32) und auch für die GOT und y-GT Erhöhungen der Aktivität im Rahmen einer Steatosis hepatis beschrieben sind {Volzke 2011}, wurde zusätzlich die Höhe der Aktivität der GOT, GPT und y-GT im Serum in der Subgruppe der Patienten ohne Steatosis hepatis (n=111), die zu T12 und T24 ohne Nachweis von HCV-RNA waren, in Abhängigkeit vom Polymorphismus V444A betrachtet. Tabelle 5 stellt nochmals zusammengefasst die Ergebnisse dieser Untersuchung dar (siehe Tabelle 5).

V444A/Aktivität i.S. erhöht	wt(%)	nicht wt(%)	homozygot(%)	nicht homozygot(%)	p
T12: insg.(n=197)					
GOT	58,1	58,4	60,0	64,3	ns
GPT	45,2	36,7	40,0	37,0	ns
y-GT(n=196)	35,5	26,1	21,7	30,7	ns
T12: ohne Steatosis(n=111)					
GOT	52,9	54,3	65,8	47,9	ns
GPT	35,3	30,9	39,5	27,4	ns
y-GT	35,3	22,6	27,0	23,3	ns
T24: insg.(n=195)					
GOT	48,4	54,3	50,0	55,2	ns
GPT	32,2	35,4	32,9	36,0	ns
y-GT(n=194)	32,3	30,5	28,6	32,0	ns
T24: ohne Steatosis(n=124)					
GOT	45,0	26,6	48,9	44,2	ns
GPT	35,0	31,7	34,0	31,2	ns
y-GT	25,0	27,9	31,9	24,7	ns

Tabelle 5: Anteil der Patienten in % mit Erhöhung der Aktivität von GOT, GPT und y-GT im Serum zu T12 und T24 nach V444A im gesamten Kollektiv, das zu T12 bzw. T24 ohne Nachweis von HCV-RNA blieb, und in der Subgruppe dieses Kollektivs ohne histologischen oder sonographischen Nachweis eine Steatosis hepatis; wt: zwei Wildtyp-Allele, homozygot: zwei C-Allele; p: aus χ^2 –Test, ns: nicht signifikant.

Es konnte folglich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf eine Erhöhung der Aktivität von GOT, GPT und y-GT im Serum zu T12 und T24 in Abhängigkeit vom Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP bei den Patienten ohne Nachweis von HCV-RNA zum entsprechenden Zeitpunkt gefunden werden. Diese Tatsache lässt zwei Schlussfolgerungen zu. Erstens: der Polymorphismus V444A hat keinen Einfluss auf die Höhe der Aktivität von GOT, GPT und y-GT im Serum bei Patienten, die unter einer antiviralen Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin ohne Nachweis von HCV-RNA sind. Zweitens wäre es möglich, dass ein Einfluss besteht, dieser aber in der vorliegenden Studie nicht verdeutlicht werden konnte. Gründe für Letzteres könnten eventuell darin liegen, dass die Anzahl der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, zu gering

war, um kleine Unterschiede statistisch signifikant hervorzuheben. Vor allem die Anzahl der Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen erscheint hier zu gering. Zusätzlich muss in Erwägung gezogen werden, dass die Höhe der Aktivität von GOT, GPT und y-GT im Serum zusätzlich durch Ernährung, Komedikation und Komorbiditäten der Studienteilnehmer beeinflusst worden sein könnte und so ein Einfluss des Polymorphismus V444A verschleiert wurde.

Nimmt man nun an, dass trotz der vorliegenden Resultate dennoch ein Einfluss des Polymorphismus V444A auf die Höhe der Aktivität von GOT, GPT und y-GT im Serum bei Patienten besteht, die unter einer antiviralen Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin ohne Nachweis von HCV-RNA sind, könnte dieser auf dem Boden einer erhöhten intrazellulären Gallensalzkonzentration in Folge einer verminderten BSEP-Expression stattfinden. Es sind diverse Mechanismen beschrieben, die den zellschädigenden Effekt von Gallensalzen auf die Hepatozyten darlegen. Einen Aspekt stellt hierbei die Induktion der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) durch einen gestörten Elektronentransport der hepatozytären Mitochondrien und die Einleitung von Apoptose dar. Eine mäßige Erhöhung der Gallensalzkonzentration, wie sie bei für den Polymorphismus V444A homozygoten Patienten vorstellbar wäre, führt zur Apoptose von Hepatozyten {Perez 2009}.

Eine entscheidende Rolle in der durch Gallensalze induzierten Apoptose von Hepatozyten spielt eine Aktivierung des Todesrezeptors Fas (CD95/APO-1) {Perez 2009}. Faubion *et al*. zeigten, dass Gallensalze (GCDC, ein Substrat von BSEP) direkt zu einer Aktivierung von Fas mit konsekutiver Aktivierung der Caspase 8 (eine für die Apoptose essentielle Protease) führen und so eine Apoptose in Nagetierhepatozyten auslösen können {Faubion 1999}. In einer Arbeit von Reinehr *et al.* wird die Tyrosinphosphorylierung von EGFR (*epidermal growth factor receptor*) durch Gallensalze und anschließende Aktivierung von Fas mit der Folge einer Apoptose in Rattenhepatozyten beschrieben {Reinehr 2003}. Zudem konnten Sodemann *et al.* eine Translokation von Fas an die Zelloberfläche nachweisen, die durch die Behandlung von McNtcp-Zellen mit GCDC getriggert wurde {Sodeman 2000}.

6. Literaturverzeichnis

Alberts, B. (**2008**): Molecular biology of the cell. 5. Aufl. New York: Garland Science.

Alter, M. J. (**2007**): Epidemiology of hepatitis C virus infection. In: *World J Gastroenterol* 13 (17), S. 2436–2441.

Ananthanarayanan, M.; Balasubramanian, N.; Makishima, M.; Mangelsdorf, D. J.; Suchy, F. J. (**2001**): Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. In: *J Biol Chem* 276 (31), S. 28857–28865.

Ananthanarayanan, M.; Li, Y.; Surapureddi, S.; Balasubramaniyan, N.; Ahn, J.; Goldstein, J. A.; Suchy, F. J. (**2011**): Histone H3K4 trimethylation by MLL3 as part of ASCOM complex is critical for NR activation of bile acid transporter genes and is downregulated in cholestasis. In: *AJP: Gastrointestinal and Liver Physiology* 300 (5), S. G771.

Aoki, Y.; Ohkoshi, S.; Yamagiwa, S.; Yano, M.; Takahashi, H.; Waguri, N. (**2011**): Characterization of elevated alanine aminotransferase levels during pegylated-interferon α-2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. In: *Hepatology Research* 41 (2), S. 118–125.

Bacon, B. R. (**2002**): Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. In: *Hepatology* 36 (5 Suppl 1), S. S179-84.

Bartenschlager, R.; Frese, M.; Pietschmann, T. (**2004**): Novel insights into hepatitis C virus replication and persistence. In: *Adv Virus Res* 63, S. 71–180.

Bedogni, G.; Miglioli, L.; Masutti, F.; Tiribelli, C.; Marchesini, G.; Bellentani, S. (**2005**): Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. In: *Hepatology* 42 (1), S. 44–52.

Bengoechea-Alonso, M. T.; Ericsson, J. (**2007**): SREBP in signal transduction: cholesterol metabolism and beyond. In: *Curr Opin Cell Biol* 19 (2), S. 215–222.

Berg, T.; Sarrazin, C.; Herrmann, E.; Hinrichsen, H.; Gerlach, T.; Zachoval, R. (**2003**): Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. In: *Hepatology* 37 (3), S. 600–609.

Blanchard, E.; Hourioux, C.; Brand, D.; Ait-Goughoulte, M.; Moreau, A.; Trassard, S. (**2003**): Hepatitis C virus-like particle budding: role of the core protein and importance of its Asp111. In: *J Virol* 77 (18), S. 10131–10138.

Bradley, D. W. (**1985**): The agents of non-A, non-B viral hepatitis. In: *J Virol Methods* 10 (4), S. 307–319.

Brookes, A. J. (**1999**): The essence of SNPs. In: *Gene* 234 (2), S. 177–186.

Bukh, J.; Miller, R.; Purcell, R. (**1995**): Genetic Heterogeneity of Hepatitis C Virus: Quasispecies and Genotypes. In: *Semin Liver Dis* 15 (01), S. 41–63.

Byrne, J. A.; Strautnieks, S. S.; Ihrke, G.; Pagani, F.; Knisely, A..S.; Linton, K. J. (**2009**): Missense mutations and single nucleotide polymorphisms in ABCB11 impair bile salt export pump processing and function or disrupt pre-messenger RNA splicing. In: *Hepatology* 49 (2), S. 553–567.

Byrne, J. A.; Strautnieks, S. S.; Mieli-Vergani, G.; Higgins, C. F.; Linton, K. J.; Thompson, R. J. (**2002**): The human bile salt export pump: characterization of substrate specificity and identification of inhibitors. In: *Gastroenterology* 123 (5), S. 1649–1658.

Calisher, Charles H.; Gould, Ernest A. (**2003**): Taxonomy of the virus family Flaviviridae. In: *Adv Virus Res* 59, S. 1–19.

Camma, C.; Bruno, S.; Di Marco, V.; Di Bona, D.; Rumi, M.; Vinci, M. (**2006**): Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 43 (1), S. 64–71.

Chang, K. O.; George, D. W. (**2007**): Bile acids promote the expression of hepatitis C virus in replicon-harboring cells. In: *J Virol* 81 (18), S. 9633–9640.

Chang, K. O.; Sosnovtsev, S. V.; Belliot, G.; Kim, Y.; Saif, L. J.; Green, K. Y. (**2004**): Bile acids are essential for porcine enteric calicivirus replication in association with down-regulation of signal transducer and activator of transcription 1. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (23), S. 8733–8738.

Charatcharoenwitthaya, P.; Lindor, K. D. (**2007**): Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. In: *Clin Liver Dis* 11 (1), S. 37-54, viii.

Childs, S.; Yeh, R. L.; Georges, E.; Ling, V. (**1995**): Identification of a sister gene to P-glycoprotein. In: *Cancer Res* 55 (10), S. 2029–2034.

Childs, S.; Yeh, R. L.; Hui, D.; Ling, V. (**1998**): Taxol resistance mediated by transfection of the liver-specific sister gene of P-glycoprotein. In: *Cancer Res* 58 (18), S. 4160–4167.

Choo, Q. L.; Richman, K. H.; Han, J. H.; Berger, K.; Lee, C.; Dong, C. et al. (**1991**): Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 88 (6), S. 2451–2455.

Chopra, A. R.; Kommagani, R.; Saha, P.; Louet, J. F.; Salazar, C.; Song, J. (**2011**): Cellular Energy Depletion Resets Whole-Body Energy by Promoting Coactivator-Mediated Dietary Fuel Absorption. In: *Cell Metabolism* 13 (1), S. 35–43.

Davit-Spraul, A.; Gonzales, E.; Baussan, C.; Jacquemin, E. (**2009**): Progressive familial intrahepatic cholestasis. In: *Orphanet J Rare Dis* 4 (1), S. 1.

Dean, M.; Allikmets, R. (**1995**): Evolution of ATP-binding cassette transporter genes. In: *Curr Opin Genet Dev* 5 (6), S. 779–785.

Dean, M.; Rzhetsky, A.; Allikmets, R. (**2001**): The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. In: *Genome Res* 11 (7), S. 1156–1166.

Deleersnyder, V.; Pillez, A.; Wychowski, C.; Blight, K.; Xu, J.; Hahn, Y. S. et al. (**1997**): Formation of native hepatitis C virus glycoprotein complexes. In: *J Virol* 71 (1), S. 697–704.

Demme, U.; Keil, E. (**2000**): Klinische Chemie systematisch. Bremen: UNI-MED Verl.

Dharancy, S.; Malapel, M.; Perlemuter, G.; Roskams, T.; Cheng, Y.; Dubuquoy, L. (**2005**): Impaired expression of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha during hepatitis C virus infection. In: *Gastroenterology* 128 (2), S. 334–342.

Dixon, P. H.; van Mil, S. W. C.; Chambers, J.; Strautnieks, S.; Thompson, R. J.; Lammert, F. et al. (**2009**): Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Gut* 58 (4), S. 537–544.

Dusheiko, G.; Schmilovitz-Weiss, H.; Brown, D.; McOmish, F.; Yap, P. L.; Sherlock, S. et al. (**1994**): Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. In: *Hepatology* 19 (1), S. 13–18.

Fattovich, G.; Giustina, G.; Degos, F.; Tremolada, F.; Diodati, G.; Almasio, P. et al. (**1997**): Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. In: *Gastroenterology* 112 (2), S. 463–472.

Faubion, W. A.; Guicciardi, M. E.; Miyoshi, H.; Bronk, S. F.; Roberts, P. J.; Svingen, P. A. et al. (**1999**): Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas. In: *J Clin Invest* 103 (1), S. 137–145.

Fickert, P.; Zollner, G.; Fuchsbichler, A.; Stumptner, C.; Pojer, C.; Zenz, R. et al. (**2001**): Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver. In: *Gastroenterology* 121 (1), S. 170–183.

Friebe, P.; Bartenschlager, R. (**2002**): Genetic Analysis of Sequences in the 3' Nontranslated Region of Hepatitis C Virus That Are Important for RNA Replication. In: *Journal of Virology* 76 (11), S. 5326–5338.

Fried, W.; Shiffman, M. L.; Reddy, K. R.; Smith, C.; Marinos, G.; Goncales, F. L. (**2002**): Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. In: *N Engl J Med* 347 (13), S. 975–982.

Gerlach, J. T.; Diepolder, H. M.; Zachoval, R.; Gruener, N. H.; Jung, M.-C.; Ulsenheimer, A. (**2003**): Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. In: *Gastroenterology* 125 (1), S. 80–88.

Gerloff, T.; Stieger, B.; Hagenbuch, B.; Madon, J.; Landmann, L.; Roth, J. (**1998**): The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. In: *J Biol Chem* 273 (16), S. 10046–10050.

Ghany, M. G.; Kleiner, D. E.; Alter, H.; Doo, E.; Khokar, F.; Promrat, K. (**2003**): Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. In: *Gastroenterology* 124 (1), S. 97–104.

Gomez, J.; Martell, M.; Quer, J.; Cabot, B.; Esteban, J. I. (**1999**): Hepatitis C viral quasispecies. In: *J Viral Hepat* 6 (1), S. 3–16.

Gosert, R.; Egger, D.; Lohmann, V.; Bartenschlager, R.; Blum, H. E.; Bienz, K.; Moradpour, D. (**2003**): Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harboring subgenomic replicons. In: *J Virol* 77 (9), S. 5487–5492.

Gottardi, A. de; Pazienza, V.; Pugnale, P.; Bruttin, F.; Rubbia-Brandt, L.; Juge-Aubry, C. E. et al. (**2006**): Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma mRNA levels are reduced in chronic hepatitis C with steatosis and genotype 3 infection. In: *Aliment Pharmacol Ther* 23 (1), S. 107–114.

Hadziyannis, S. J.; Sette, H.; Morgan, Ti. R.; Balan, V.; Diago, M.; Marcellin, P. (**2004**): Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. In: *Ann Intern Med* 140 (5), S. 346–355.

Häussinger, D.; Hallbrucker, C.; Saha, N.; Lang, F.; Gerok, W. (**1992**): Cell volume and bile acid excretion. In: *Biochem J* 288 (Pt 2), S. 681–689.

Häussinger, D.; Saha, N.; Hallbrucker, C.; Lang, F.; Gerok, W. (**1993**): Involvement of microtubules in the swelling-induced stimulation of transcellular taurocholate transport in perfused rat liver. In: *Biochem J* 291 (Pt 2), S. 355–360.

Hayashi, H.; Takada, T.; Suzuki, H.; Onuki, R.; Hofmann, A. F.; Sugiyama, Y. (**2005**): Transport by vesicles of glycine- and taurine-conjugated bile salts and taurolithocholate 3-sulfate: a comparison of human BSEP with rat Bsep. In: *Biochim Biophys Acta* 1738 (1-3), S. 54–62.

Higgins, C. F. (**1992**): ABC Transporters: From Microorganisms to Man. In: *Annu. Rev. Cell. Biol.* 8 (1), S. 67–113.

Hirano, M.; Maeda, K.; Hayashi, H.; Kusuhara, H.; Sugiyama, Y. (**2005**): Bile salt export pump (BSEP/ABCB11) can transport a nonbile acid substrate, pravastatin. In: *J Pharmacol Exp Ther* 314 (2), S. 876–882.

Ho, R. H.; Leake, B. F.; Kilkenny, D. M.; Meyer zu Schwabedissen, H. E.; Glaeser, H.; Kroetz, D. L.; Kim, R. B. (**2010**): Polymorphic variants in the human bile salt export pump (BSEP; ABCB11): functional characterization and interindividual variability. In: *Pharmacogenetics and Genomics* 20 (1), S. 45–57.

Hofmann, A. F. (**1999**): Bile Acids: The Good, the Bad, and the Ugly. In: *News Physiol Sci* 14, S. 24–29.

Hoofnagle, J. H. (**1997**): Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. In: *Hepatology* 26 (3 Suppl 1), S. 15S-20S.

Hoofnagle, J. H. (**2002**): Course and outcome of hepatitis C. In: *Hepatology* 36 (5 Suppl 1), S. S21-9.

Horton, J. D.; Goldstein, J. L.; Brown, M. S. (**2002**): SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. In: *J Clin Invest* 109 (9), S. 1125–1131.

Iwata, R.; Stieger, B.; Mertens, J. C.; Müller, T.; Baur, K.; Frei, P. et al. (**2011**): The role of bile acid retention and a common polymorphism in the ABCB11 gene as host factors affecting antiviral treatment response in chronic hepatitis C. In: *Journal of Viral Hepatitis* 18 (11), S. 768–778.

Jackel-Cram, C.; Qiao, L.; Xiang, Z.; Brownlie, R.; Zhou, Y.; Babiuk, L.; Liu, Q. (**2010**): Hepatitis C virus genotype-3a core protein enhances sterol regulatory element-binding protein-1 activity through the phosphoinositide 3-kinase-Akt-2 pathway. In: *J Gen Virol* 91 (Pt 6), S. 1388–1395.

Keitel, V.; Vogt, C.; Häussinger, D.; Kubitz, R. (**2006**): Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Gastroenterology* 131 (2), S. 624–629.

Kenny-Walsh, E. (**1999**): Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. In: *N Engl J Med* 340 (16), S. 1228–1233.

Kim, K. H.; Hong, S. P.; Kim, K.; Park, M. J; Kim, K. J.; Cheong, J. (**2007**): HCV core protein induces hepatic lipid accumulation by activating SREBP1 and PPARgamma. In: *Biochem Biophys Res Commun* 355 (4), S. 883–888.

Klaassen, C. D.; Reisman, S. A. (**2010**): Nrf2 the rescue: Effects of the antioxidative/electrophilic response on the liver. In: *Toxicology and Applied Pharmacology* 244 (1), S. 57–65.

Knisely, A. S.; Strautnieks, Sandra S.; Meier, Y.; Stieger, B.; Byrne, J. A.; Portmann, B. C. (**2006**): Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. In: *Hepatology* 44 (2), S. 478–486.

Kolykhalov, A. A.; Feinstone, S. M.; Rice, C. M. (**1996**): Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. In: *J Virol* 70 (6), S. 3363–3371.

Korenaga, M.; Wang, T.; Li, Y.; Showalter, L. A.; Chan, T.; Sun, J.; Weinman, S. A. (**2005**): Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. In: *J Biol Chem* 280 (45), S. 37481–37488.

Kubitz, R.; Brinkmeyer, C.; Sagir, A.; Herebian, D.; Häussinger, D. (**2011**): Genetic Variants of the Bile Salt Export Pump: Inducers and Modifiers of Liver Diseases. In: *Dig Dis* 29 (1), S. 89–92.

Kubitz, R.; Dröge, C.; Stindt, J.; Weissenberger, K.; Häussinger, D. (**2012**): The bile salt export pump (BSEP) in health and disease. In: *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 36 (6), S. 536–553.

Kubitz, R.; Keitel, V.; Scheuring, S.; Kohrer, K.; Häussinger, D. (**2006**): Benign recurrent intrahepatic cholestasis associated with mutations of the bile salt export pump. In: *J Clin Gastroenterol* 40 (2), S. 171–175.

Kubitz, R.; Sutfels, G.; Kuhlkamp, T.; Kolling, R.; Häussinger, D. (**2004**): Trafficking of the bile salt export pump from the Golgi to the canalicular membrane is regulated by the p38 MAP kinase. In: *Gastroenterology* 126 (2), S. 541–553.

Kullak-Ublick, G. A.; Beuers, U.; Paumgartner, G. (**2000**): Hepatobiliary transport. In: *J Hepatol* 32 (1 Suppl), S. 3–18.

Kunkel, M.; Lorinczi, M.; Rijnbrand, R.; Lemon, S. M.; Watowich, S. J. (**2001**): Self-Assembly of Nucleocapsid-Like Particles from Recombinant Hepatitis C Virus Core Protein. In: *Journal of Virology* 75 (5), S. 2119–2129.

Lam, Ping; Soroka, Carol; Boyer, James (**2010**): The Bile Salt Export Pump: Clinical and Experimental Aspects of Genetic and Acquired Cholestatic Liver Disease. In: *Semin Liver Dis* 30 (02), S. 125–133.

Lammert, F.; Marschall, H. U.; Glantz, A.; Matern, S. (**2000**): Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. In: *J Hepatol* 33 (6), S. 1012–1021.

Lang, C.; Meier, Y.; Stieger, B.; Beuers, U.; Lang, T.; Kerb, R. (**2007**): Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. In: *Pharmacogenet Genomics* 17 (1), S. 47–60.

Lauer, G. M.; Walker, B. D. (**2001**): Hepatitis C virus infection. In: *N Engl J Med* 345 (1), S. 41–52.

Lecureur, V.; Sun, D.; Hargrove, P.; Schuetz, E. G.; Kim, R. B.; Lan, L. B.; Schuetz, J. D. (**2000**): Cloning and expression of murine sister of P-glycoprotein reveals a more discriminating transporter than MDR1/P-glycoprotein. In: *Mol Pharmacol* 57 (1), S. 24–35.

Leruez-Ville, M.; Kunstmann, J. M.; Almeida, M. de; Rouzioux, C.; Chaix, M. L. (**2000**): Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. In: *Lancet* 356 (9223), S. 42–43.

Levy, S.; Strausberg, R. L. (**2008**): Human genetics: Individual genomes diversify. In: *Nature* 456 (7218), S. 49–51.

Liaw, Y. F.; Chu, C. M. (**2009**): Hepatitis B virus infection. In: *Lancet* 373 (9663), S. 582–592.

Lindenbach, B. D.; Evans, M. J.; Syder, A. J.; Wolk, B.; Tellinghuisen, T. L.; Liu, C. (**2005**): Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. In: *Science* 309 (5734), S. 623–626.

Maheshwari, A.; Ray, S.; Thuluvath, P.J. (**2008**): Acute hepatitis C. In: *Lancet* 372 (9635), S. 321–332.

Manns, M. P.; McHutchison, J. G.; Gordon, S. C.; Rustgi, V. K.; Shiffman, M.; Reindollar, R. et al. (**2001**): Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. In: *Lancet* 358 (9286), S. 958–965.

Manns, M. P. (**2006**): Handbuch Hepatitis C. Diagnostik, Verlauf, Therapie. 2. Aufl. Bremen, London, Boston: UNI-MED.

Marcellin, P.; Asselah, T.; Boyer, N. (**2002**): Fibrosis and disease progression in hepatitis C. In: *Hepatology* 36 (5 Suppl 1), S. S47-56.

Martell, M.; Esteban, J. I.; Quer, J.; Genesca, J.; Weiner, A.; Esteban, R. et al. (**1992**): Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. In: *J Virol* 66 (5), S. 3225–3229.

Mataki, C.; Magnier, B. C.; Houten, S. M.; Annicotte, J. S.; Argmann, C.; Thomas, C. (**2007**): Compromised intestinal lipid absorption in mice with a liver-specific deficiency of liver receptor homolog 1. In: *Mol Cell Biol* 27 (23), S. 8330–8339.

Mauss, S.; Berg T.; Rockstroh J.; Sarrazin C.; Wedemeyer H. (**2012**): Hepatology 2012. A Clinical Textbook. 3. Aufl.: Flying Publisher.

McHutchison, J. G.; Lawitz, E. J.; Shiffman, M. L.; Muir, A. J.; Galler, G. W.; McCone, J. (**2009**): Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. In: *N Engl J Med* 361 (6), S. 580–593.

Meier, P. J.; Stieger, B. (**2002**): Bile salt transporters. In: *Annu Rev Physiol* 64, S. 635–661.

Meier, Y.; Pauli-Magnus, C.; Zanger, U. M.; Klein, K.; Schaeffeler, E.; Nussler, A. K. (**2006**): Interindividual variability of canalicular ATP-binding-cassette (ABC)-transporter expression in human liver. In: *Hepatology* 44 (1), S. 62–74.

Meier, Y.; Zodan, T.; Lang, C.; Zimmermann, R.; Kullak-Ublick, G. A.; Meier, P. J. et al. (**2008**): Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331TC polymorphism in the bile salt export pump. In: *World J Gastroenterol* 14 (1), S. 38–45.

Mellor, J.; Holmes, E. C.; Jarvis, L. M.; Yap, P. L.; Simmonds, P. (**1995**): Investigation of the pattern of hepatitis C virus sequence diversity in different geographical regions: implications for virus classification. The International HCV Collaborative Study Group. In: *J Gen Virol* 76 (Pt 10), S. 2493–2507.

Merican, I.; Sherlock, S.; McIntyre, N.; Dusheiko, G. M. (**1993**): Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. In: *Q J Med* 86 (2), S. 119–125.

Mirandola, S.; Realdon, S.; Iqbal, J.; Gerotto, M.; Dal Pero, F.; Bortoletto, G. (**2006**): Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. In: *Gastroenterology* 130 (6), S. 1661–1669.

Mishra, P.; Younossi, Z. M. (**2007**): Abdominal ultrasound for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). In: *Am J Gastroenterol* 102 (12), S. 2716–2717.

Misra, S.; Ujhazy, P.; Gatmaitan, Z.; Varticovski, L.; Arias, I. M. (**1998**): The role of phosphoinositide 3-kinase in taurocholate-induced trafficking of ATP-dependent canalicular transporters in rat liver. In: *J Biol Chem* 273 (41), S. 26638–26644.

Misra, S.; Varticovski, L.; Arias, I. M. (**2003**): Mechanisms by which cAMP increases bile acid secretion in rat liver and canalicular membrane vesicles. In: *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 285 (2), S. G316-24.

Mizuno, M.; Yamada, G.; Tanaka, T.; Shimotohno, K.; Takatani, M.; Tsuji, T. (**1995**): Virion-like structures in HeLa G cells transfected with the full-length sequence of the hepatitis C virus genome. In: *Gastroenterology* 109 (6), S. 1933–1940.

Moradpour, D.; Brass, V.; Bieck, E.; Friebe, P.; Gosert, R.; Blum, H. E. (**2004**): Membrane association of the RNA-dependent RNA polymerase is essential for hepatitis C virus RNA replication. In: *J Virol* 78 (23), S. 13278–13284.

Moradpour, D.; Penin, F.; Rice, C. M. (**2007**): Replication of hepatitis C virus. In: *Nat Rev Micro* 5 (6), S. 453–463.

Mühlberger, N.; Schwarzer, R.; Lettmeier, B.; Sroczynski, G.; Zeuzem, S.; Siebert, U. (**2009**): lHCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. In: *BMC Public Health* 9 (1), S. 34.

Mullenbach, R.; Weber, S. N.; Krawczyk, M.; Zimmer, V.; Sarrazin, C.; Lammert, F.; Grunhage, F. (**2012**): A frequent variant in the human bile salt export pump gene ABCB11 is associated with hepatitis C virus infection, but not liver stiffness in a German population. In: *BMC Gastroenterol* 12, S. 63.

Murphy, E. L.; Bryzman, S. M.; Glynn, S. A.; Di Ameti; Thomson, R. A.; Williams, A. E. et al. (**2000**): Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). In: *Hepatology* 31 (3), S. 756–762.

Ndjomou, J. (**2003**): Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates indicates a unique pattern of endemic infection in Cameroon. In: *Journal of General Virology* 84 (9), S. 2333–2341.

Niederau, C.; Lange, S.; Heintges, T.; Erhardt, A.; Buschkamp, M.; Hurter, D. et al. (**1998**): Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. In: *Hepatology* 28 (6), S. 1687–1695.

Noe, J.; Kullak-Ublick, G. A.; Jochum, W.; Stieger, B.; Kerb, R.; Haberl, M. (**2005**): Impaired expression and function of the bile salt export pump due to three novel ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis. In: *J Hepatol* 43 (3), S. 536–543.

Noureddin, M.; Yates, K. P.; Vaughn, I. A.; Neuschwander-Tetri, B. A.; Sanyal, A. J.; McCullough, A. (**2013**): Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. In: *Hepatology*, S. n/a.

Oem, J. K.; Jackel-Cram, C.; Li, Y. P.; Zhou, Y.; Zhong, J.; Shimano, H.. (**2008**): Activation of sterol regulatory element-binding protein 1c and fatty acid synthase transcription by hepatitis C virus non-structural protein 2. In: *J Gen Virol* 89 (Pt 5), S. 1225–1230.

Okuda, K.; Ohtsuki, T.; Obata, H.; Tomimatsu, M.; Okazaki, N.; Hasegawa, H. et al. (**1985**): Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. In: *Cancer* 56 (4), S. 918–928.

Okuda, M.; Li, K.; Beard, M. R.; Showalter, L. A.; Scholle, F.; Lemon, S. M.; Weinman, S. A. (**2002**): Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. In: *Gastroenterology* 122 (2), S. 366–375.

Orland, J. R.; Wright, T. L.; Cooper, S. (**2001**): Acute hepatitis C. In: *Hepatology* 33 (2), S. 321–327.

Park, C. Y.; Jun, H. J.; Wakita, T.; Cheong, J.; Hwang, S. B. (**2009**): Hepatitis C virus nonstructural 4B protein modulates sterol regulatory element-binding protein signaling via the AKT pathway. In: *J Biol Chem* 284 (14), S. 9237–9246.

Pauli-Magnus, C.; Lang, T.; Meier, Y.; Zodan-Marin, T.; Jung, D.; Breymann, C. (**2004**): Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Pharmacogenetics* 14 (2), S. 91–102.

Pembrey, L.; Newell, M. L.; Tovo, P. A. (**2005**): The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. In: *J Hepatol* 43 (3), S. 515–525.

Penin, F.; Dubuisson, J.; Rey, F. A.; Moradpour, D.; Pawlotsky, J. M. (**2004**): Structural biology of hepatitis C virus. In: *Hepatology* 39 (1), S. 5–19.

Perez, M. J.; Briz, O. (**2009**): Bile-acid-induced cell injury and protection. In: *World J Gastroenterol* 15 (14), S. 1677–1689.

Perlemuter, G.; Sabile, A.; Letteron, P.; Vona, G.; Topilco, A.; Chretien, Y. (**2002**): Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. In: *FASEB J* 16 (2), S. 185–194.

Planas, R.; Balleste, B.; Alvarez, M. A.; Rivera, M.; Montoliu, S.; Galeras, J. A. (**2004**): Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. In: *J Hepatol* 40 (5), S. 823–830.

Plass, J. R. M.; Mol, O.; Heegsma, J.; Geuken, M.; Faber, K. N.; Jansen, P. L. M.; Muller, M. (**2002**): Farnesoid X receptor and bile salts are involved in transcriptional regulation of the gene encoding the human bile salt export pump. In: *Hepatology* 35 (3), S. 589–596.

Podevin, P.; Calmus, Y.; Bonnefis, M. T.; Veyrunes, C.; Chereau, C.; Poupon, R. (**1995**): Effect of cholestasis and bile acids on interferon-induced 2',5'-adenylate synthetase and NK cell activities. In: *Gastroenterology* 108 (4), S. 1192–1198.

Podevin, P.; Rosmorduc, O.; Conti, F.; Calmus, Y.; Meier, P. J.; Poupon, R. (**1999**): Bile acids modulate the interferon signalling pathway. In: *Hepatology* 29 (6), S. 1840–1847.

Poynard, T.; Ratziu, V.; Charlotte, F.; Goodman, Z.; McHutchison, J.; Albrecht, J. (**2001**): Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. In: *J Hepatol* 34 (5), S. 730–739.

Poynard, T.; Ratziu, V.; McHutchison, J.; Manns, M.; Goodman, Z.; Zeuzem, S. (**2003a**): Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. In: *Hepatology* 38 (1), S. 75–85.

Poynard, T.; Yuen, M. F.; Ratziu, V.; Lai, C. L. (**2003b**): Viral hepatitis C. In: *Lancet* 362 (9401), S. 2095–2100.

Pradat, P.; Alberti, A.; Poynard, T.; Esteban, J. I.; Weiland, O.; Marcellin, P. (**2002**): Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. In: *Hepatology* 36 (4 Pt 1), S. 973–977.

Prati, D. (**2006**): Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. In: *J Hepatol* 45 (4), S. 607–616.

Puoti, C.; Castellacci, R.; Montagnese, F.; Zaltron, S.; Stornaiuolo, G.; Bergami, N. (**2002**): Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). In: *J Hepatol* 37 (1), S. 117–123.

Pybus, O. G. (**2001**): The Epidemic Behavior of the Hepatitis C Virus. In: *Science* 292 (5525), S. 2323–2325.

Raghow, R.; Yellaturu, C.; Deng, X.; Park, E. A.; Elam, M. B. (**2008**): SREBPs: the crossroads of physiological and pathological lipid homeostasis. In: *Trends Endocrinol Metab* 19 (2), S. 65–73.

Reinehr, R.; Graf, D.; Häussinger, D. (**2003**): Bile salt-induced hepatocyte apoptosis involves epidermal growth factor receptor-dependent CD95 tyrosine phosphorylation. In: *Gastroenterology* 125 (3), S. 839–853.

Robert Koch Institut: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2009. In: Epidemiologisches Bulletin 20/**2010**.

Roberts, E. A.; Yeung, L. (**2002**): Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. In: *Hepatology* 36 (5 Suppl 1), S. S106-13.

Roingeard, P. (**2013**): Hepatitis C virus diversity and hepatic steatosis. In: *J Viral Hepat* 20 (2), S. 77–84.

Sagir, N. (**2013**). Einfluss des Polymorphismus V444A der Gallensalzpumpe BSEP auf das Therapieansprechen bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Virusinfektion. urn:nbn:de:hbz:061-20130807-144516-5

Santolini, E.; Pacini, L.; Fipaldini, C.; Migliaccio, G.; Monica, N. (**1995**): The NS2 protein of hepatitis C virus is a transmembrane polypeptide. In: *J Virol* 69 (12), S. 7461–7471.

Sarrazin, C.; Berg, T.; Ross, R. S.; Schirmacher, P.; Wedemeyer, H.; Neumann, U. et al. (**2010**): Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. In: *Z Gastroenterol* 48 (2), S. 289–351.

Schmitt, M.; Kubitz, R.; Lizun, S.; Wettstein, M.; Haussinger, D. (**2001**): Regulation of the dynamic localization of the rat Bsep gene-encoded bile salt export pump by anisoosmolarity. In: *Hepatology* 33 (3), S. 509–518.

Scholtes, C.; Diaz, O.; Icard, V.; Kaul, A.; Bartenschlager, R.; Lotteau, V.; Andre, P. (**2008**): Enhancement of genotype 1 hepatitis C virus replication by bile acids through FXR. In: *J Hepatol* 48 (2), S. 192–199.

Seeff, L. B.; Hollinger, F. B.; Alter, H. J.; Wright, E. C.; Cain, C. M.; Buskell, Z. J. et al. (**2001**): Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. In: *Hepatology* 33 (2), S. 455–463.

Seeff, L. B. (**2002**): Natural history of chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 36 (5 Suppl 1), S. S35-46.

Serafino, A.; Valli, M. B.; Andreola, F.; Crema, A.; Ravagnan, G.; Bertolini, L.; Carloni, G. (**2003**): Suggested role of the Golgi apparatus and endoplasmic reticulum for crucial sites of hepatitis C virus replication in human lymphoblastoid cells infected in vitro. In: *J. Med. Virol.* 70 (1), S. 31–41.

Shimoike, T.; Mimori, S.; Tani, H.; Matsuura, Y.; Miyamura, T. (**1999**): Interaction of hepatitis C virus core protein with viral sense RNA and suppression of its translation. In: *J Virol* 73 (12), S. 9718–9725.

Silverman, R. H. (**1994**): Fascination with 2-5A-dependent RNase: a unique enzyme that functions in interferon action. In: *J Interferon Res* 14 (3), S. 101–104.

Simmonds, P.; Holmes, E. C.; Cha, T. A.; Chan, S. W.; McOmish, F.; Irvine, B. (**1993**): Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. In: *J Gen Virol* 74 (Pt 11), S. 2391–2399.

Simmonds, P.; Bukh, J.; Combet, C.; Deleage, G.; Enomoto, N.; Feinstone, S. (**2005**): Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. In: *Hepatology* 42 (4), S. 962–973.

Sodeman, T.; Bronk, S. F.; Roberts, P. J.; Miyoshi, H.; Gores, G. J. (**2000**): Bile salts mediate hepatocyte apoptosis by increasing cell surface trafficking of Fas. In: *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278 (6), S. G992-9.

Song, X.; Kaimal, R.; Yan, B.; Deng, R. (**2008**): Liver receptor homolog 1 transcriptionally regulates human bile salt export pump expression. In: *The Journal of Lipid Research* 49 (5), S. 973–984.

Stieger, B. (**2009**): Recent insights into the function and regulation of the bile salt export pump (ABCB11). In: *Current Opinion in Lipidology* 20 (3), S. 176–181.

Strader, D. B.; Wright, T.; Thomas, D. L.; Seeff, L. B. (**2004**): Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. In: *Hepatology* 39 (4), S. 1147–1171.

Su, W. P.; Peng, C. Y.; Lai, H.C.; Liao, K. F; Huang, W. H.; Chuang, P. H. (**2009**): Persistent transaminase elevations in chronic hepatitis C patients with virological response during peginterferon and ribavirin therapy. In: *Hepatogastroenterology* 56 (91-92), S. 798–801.

Sulkowski, M. S.; Thomas, D. L. (**2005**): Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection in injection drug users: implications for treatment. In: *Clin Infect Dis* 40 Suppl 5, S. S263-9.

Tanaka, T.; Kato, N.; Cho, M. J.; Sugiyama, K.; Shimotohno, K. (**1996**): Structure of the 3' terminus of the hepatitis C virus genome. In: *J Virol* 70 (5), S. 3307–3312.

Tanaka, Y.; Shimoike, T.; Ishii, K.; Suzuki, R.; Suzuki, T.; Ushijima, H. et al. (**2000**): Selective binding of hepatitis C virus core protein to synthetic oligonucleotides corresponding to the 5' untranslated region of the viral genome. In: *Virology* 270 (1), S. 229–236.

Thurairajah, P. H.; Thorburn, D.; Hubscher, S.; White, A.; Lai, W. K.; O'Donnell, K.; Mutimer, D. (**2007**): Incidence and characterization of serum transaminases elevations in pegylated interferon and ribavirin treated patients with chronic hepatitis C. In: *Aliment Pharmacol Ther* 25 (11), S. 1293–1300.

Tong, M. J.; el-Farra, N. S.; Reikes, A. R.; Co, R. L. (**1995**): Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. In: *N Engl J Med* 332 (22), S. 1463–1466.

van de Laar TJ; Matthews, G. V.; Prins, M.; Danta, M. (**2010**): Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. In: *AIDS* 24 (12), S. 1799–1812.

van Mil, S. W. C.; van der Woerd, W. L.; van der Brugge, G.; Sturm, E.; Jansen, P. L. M.; Bull, N. (**2004**): Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. In: *Gastroenterology* 127 (2), S. 379–384.

Vandelli, C.; Renzo, F.; Romano, L.; Tisminetzky, S.; Palma, M. de; Stroffolini, T. et al. (**2004**): Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. In: *Am J Gastroenterol* 99 (5), S. 855–859.

Vauloup-Fellous, C. (**2006**): Signal Peptide Peptidase-catalyzed Cleavage of Hepatitis C Virus Core Protein Is Dispensable for Virus Budding but Destabilizes the Viral Capsid. In: *Journal of Biological Chemistry* 281 (38), S. 27679–27692.

Verma, S.; Jensen, D.; Hart, J.; Mohanty, S. R. (**2013**): Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In: *Liver Int*

Vidali, M.; Tripodi, M. F.; Ivaldi, A.; Zampino, R.; Occhino, G.; Restivo, L. (**2008**): Interplay between oxidative stress and hepatic steatosis in the progression of chronic hepatitis C. In: *J Hepatol* 48 (3), S. 399–406.

Volzke, H.; Alte, D.; Ittermann, T.; Schmidt, C. O.; Rettig, R.; Mayerle, J. (**2011**): Subjects with sonographical hepatic steatosis should be excluded from studies to establish upper reference levels of serum transaminases. In: *Liver Int* 31 (7), S. 985–993.

Walker, J. E.; Saraste, M.; Runswick, M. J.; Gay, N. J. (**1982**): Distantly related sequences in the alpha- and beta-subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold. In: *EMBO J* 1 (8), S. 945–951.

Walter, J.; Radun, D.; Claus, H.; Hamouda, O.; Stark, K. (**2005**): [Hepatitis B and C risk factors in Germany--results of the national surveillance]. Risikofaktoren der Hepatitis B und C in Deutschland--Ergebnisse der bundesweiten Surveillance. In: *Gesundheitswesen* 67 (7), S. 441–447.

Waris, G.; Felmlee, D. J.; Negro, F.; Siddiqui, A. (**2007**): Hepatitis C virus induces proteolytic cleavage of sterol regulatory element binding proteins and stimulates their phosphorylation via oxidative stress. In: *J Virol* 81 (15), S. 8122–8130.

Weerachayaphorn, J.; Cai, S. Y.; Soroka, C. J.; Boyer, J. L. (**2009**): Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 is a positive regulator of human bile salt export pump expression. In: *Hepatology* 50 (5), S. 1588–1596.

Wiese, M.; Grungreiff, K.; Guthoff, W.; Lafrenz, M.; Oesen, U.; Porst, H. (**2005**): Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany--a 25-year multicenter study. In: *J Hepatol* 43 (4), S. 590–598.

Wilson, L. E.; Torbenson, M.; Astemborski, J.; Faruki, H.; Spoler, C.; Rai, R. (**2006**): Progression of liver fibrosis among injection drug users with chronic hepatitis C. In: *Hepatology* 43 (4), S. 788–795.

Xiang, Z.; Qiao, L.; Zhou, Y.; Babiuk, L. A.; Liu, Q. (**2010**): Hepatitis C virus nonstructural protein-5A activates sterol regulatory element-binding protein-1c through transcription factor Sp1. In: *Biochem Biophys Res Commun* 402 (3), S. 549–553.

7. Danksagung

Ich danke meiner Familie für die stete Unterstützung, die ich beim Anfertigen dieser Arbeit jederzeit erfahren habe. Zudem bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Abdurrahman Sagir, für die ausgezeichnete Betreuung, die das Entstehen dieser Arbeit erst möglich gemacht hat.

8. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, Maximilian Brockmeyer