

Abschlussbericht Teilprojekt 12.2

Projekttitlel: Kinetische analyse viraler und hepatozellulärer Umsatzraten und deren Korrelation zu virus- und wirtsspezifischen Faktoren

Projektleiter: Prof. Dr. med. S. Zeuzem, PD Dr. rer. nat. E. Herrmann
Medizinische Universitätskliniken des Saarlandes
Klinik für Innere Medizin II mit den Schwerpunkten
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
Kirrberger Straße
66421 Homburg/S.

Telefon: +49(0) 6841-1623201

Fax: +49(0) 6841-1623267

E-Mail: zeuzem@uniklinik-saarland.de
eva.herrmann@uniklinik-saarland.de

Berichtszeitraum: 01.02.2002 – 31.01.2005

I. Zusammenfassende Darstellung der Aufgabenstellung, Voraussetzungen und Ziele des Vorhabens sowie des wissenschaftlicher Standes vor Beginn des Vorhabens

1. Geplante Ziele des Vorhabens für die erste und zweite Förderphase.

In der Anfangsphase einer antiviralen Therapie bei Patienten mit chronischer Virushepatitis kann ein schneller biphasischer Abfall der Viruslast beobachtet werden. Die erste schnelle Phase dieses Abstiegs wird durch eine Therapie-induzierte Hemmung der Virusreplikation erklärt und die Rate selber reflektiert die Abbaurate von freiem Virus. Nach etwa 24 bis 48 Stunden verlangsamt sich der Rückgang der Viruslast etwas und eine zweite Phase mit nahezu exponentiellem Abfall beginnt. In diesem Projekt sollte und soll die Viruskinetik in der Anfangsphase der Therapie für verschiedene pegylierte Interferone mit und ohne Ribavirin für Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion bzw. der Therapie mit neuen enzymhemmenden Medikamenten bei Patienten mit chronischer HCV und HBV Infektion analysiert werden. Dadurch können Rückschlüsse auf die biologischen Abbauraten und auf relative Effizienzen der verschiedenen Therapieformen verglichen werden. Es ergeben sich wichtige Hinweise zur Dosierung, zur Kombination verschiedener Medikamente und zur Dauer einer optimalen Therapie. Außerdem können Unterschiede in der individuellen viralen und zellulären Dynamik für Patienten mit normalen und erhöhten Transaminasen, mit Leberzirrhose und für immunsupprimierte Patienten untersucht werden. Die mathematische Modellbildung wird verfeinert, wenn zusätzliche pharmakokinetische Parameter, virus- und wirtsspezifische Ansprechparameter verwendet werden können. Kinetische Analysen können insgesamt dazu verwendet werden, durch optimale Therapieformen die virologische Ansprechraten zu verbessern während gleichzeitig sowohl die Belastung der Behandlung in Hinblick auf Gesundheit und Lebensqualität der Patienten als auch die wirtschaftlichen Kosten verringert werden.

2. Stand der Wissenschaft und Technik und eigne Vorarbeiten vor Beginn des Projektes.

Ein zunächst vorliegendes Gleichgewicht zwischen Virusproduktion und -abbau für unbehandelte Patienten mit chronischer Virushepatitis wird durch den Beginn einer antiviralen Therapie gestört und führt zu einem Abstieg der Viruslast im Serum (1-9).

Während einer ersten Phase einer Interferon- α Therapie bei chronischer HCV-Infektion wird die Viruskinetik durch einen raschen Dosis-abhängigen Abfall charakterisiert. Dieses frühe Ansprechen kann bei nahezu allen Patienten zu Beginn einer Interferon- α Therapie beobachtet werden. Nach etwa 24 bis 48 Stunden beginnt eine zweite mehrwöchige Phase mit einem langsameren exponentiellen Abfall. Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die nicht auf die Therapie ansprechen, haben nun dagegen eine konstante oder sogar wieder ansteigende Viruslast während dieser zweiten Phase. Die Rate des Rückganges der Viruslast bei auf die Therapie ansprechenden Patienten ist wenig dosisabhängig und von hoher Variabilität. Weiterhin zeigt Kombinationstherapie von Interferon- α Therapie mit Ribavirin für HCV infizierte Patienten keine deutliche Verbesserung dieser initialen Viruskinetik vielleicht jedoch seltener Rückfälle bei der Therapie (5,10). Mathematische Modelle der viralen Dynamik weisen auf hohe Umsatzraten der Virusproduktion und Abbauraten vor Therapiebeginn hin und ergeben eine geschätzte Halbwertszeit von 19-38 Stunden für HBV und wenige Stunden für HCV (< 6 h). Geschätzte Halbwertszeiten für produktiv infizierte Zellen variieren zwischen 10 und 30 Tagen bei chronischer HBV Infektion und von 2 bis 70 Tagen bei chronischer HCV Infektion (10). Die Abbauraten infizierter Zellen, die die zweite Phase des Abstiegs der Viruslast bestimmt, kann zur Vorhersage der Ansprechraten auf die Therapie verwendet werden. Die Analyse der Viruskinetik spricht dafür, dass der biphasische Abstieg der Viruslast zu Beginn Interferon- α basierten Therapie der chronischen Hepatitis C durch eine teilweise Hemmung der Virusproduktion erklärt werden kann, allerdings können auch weitere antivirale oder immunologische Effekte eine Rolle spielen. Die kinetische Analyse der Viruslast während der ersten Wochen einer Therapie bietet die Möglichkeit, die Ansprechraten nach Ende der Therapie vorherzusagen, neue Medikamente und Therapieformen zu untersuchen und die Therapie zu optimieren (10).

Spezifische kinetische Modelle für die Höhe der HCV RNA - Werte nach Einsetzen einer antiviralen Therapie wurden bereits entwickelt (1,6,10). Alle diese Modelle setzen konstante Raten für die Abbauraten von freiem Virus (c), von infizierten Zellen (δ), die Virusproduktion und die *de-novo* Infektion voraus. Ein allgemeiner aktueller Ansatz ist in einem Modell gegeben, das den therapeutischen Effekt von Interferon- α nach einer gewissen Verzögerungszeit t_0 durch konstante Effizienz-Faktoren ε und η

auf die Virusproduktion bzw. auf die *de-novo* Infektion beschreibt. Dieser Ansatz resultiert in einem linearen zweidimensionalen Differentialgleichungssystem mit einer allgemeinen biphasischen Exponentialfunktion als Lösung für die Höhe der Viruslast im Serum. Sie ist gegeben durch

$$V(t) = V_0 a \exp(-\lambda_1(t-t_0)) - V_0(1-a) \exp(-\lambda_2(t-t_0)),$$

für $t \geq t_0$ mit $a = \frac{\varepsilon c - \lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2}$ und $\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}(c - \delta) \pm \frac{1}{2}\sqrt{(c - \delta)^2 + 4(1 - \varepsilon)(1 - \eta)c\delta}$.

Solche Funktionen passen gut zu den Messungen der HCV-RNA Last im Serum aber sind nicht in der Lage das Verhalten der Viruslast für Patienten mit fehlendem virologischen Ansprechen oder solchen mit Rückfällen zu modellieren. Mit einem nichtlinearen kleinste Quadrate Ansatz für die logarithmierten Werte der Viruslast der ersten 4 Wochen können Schätzungen für die extremen Werte für c , δ und ε bestimmt werden. Vor allem mit Hilfe von Schätzungen für λ_2 , also im Wesentlichen für δ , können Vorhersagen für den Therapieerfolg getroffen werden. Mit Hilfe solcher Modelle konnten wir die Virus-Kinetik für Patienten mit chronischer HCV Infektion unter Interferon-Therapie und für Patienten mit chronischer HBV Infektion unter Lamivudin-Therapie charakterisieren und analysieren (1,3,5,11).

3. Geplantes Arbeitsprogramm für die erste und zweite Förderphase vor Beginn des Projektes.

3.1. Virale Dynamik in Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion unter Therapie mit pegylierten Interferonen mit und ohne Ribavirin. Vor Beginn des Projektes lagen kinetische Analysen für Patienten mit chronischer Hepatitis C unter der Therapie mit Standardinterferon vor. Dort kann der Verlauf der Viruslast für Patienten, die auf die Therapie ansprechen, während der ersten Wochen durch eine biphasische Funktion beschrieben werden. Durch die Dosisgaben dreimal die Woche und die kurze Abbauraten von Standardinterferon können jedoch störende Oszillationen in den Verlaufskurven der Viruslast bemerkt werden, die die Schätzungen der Raten verfälschen können. Werden Interferone durch Polyethylen-Glykol (PEG) modifiziert, so erhält das Medikament eine verlangsamte Abbauraten und somit eine größere Halbwertszeit (12). Therapie mit Peginterferon- α 2a scheint die Abbauraten von infizierten Leberzellen insbesondere für HCV-1 infizierte Patienten deutlich zu

beschleunigen und damit die virologischen Ansprechraten im Vergleich zur Therapie mit Standardinterferonen zu verbessern (11,12). Die antiviralen Wirkungsmechanismen von Ribavirin bei Patienten mit chronischer HCV Infektion sind immer noch kontrovers. Es wurden widersprüchliche Ergebnisse hierzu vorgelegt. Deshalb war eine detaillierte Analyse der Kinetik für Patienten mit Peginterferonen mit und ohne Ribavirin geplant.

3.2. Virale und zelluläre Dynamik für Patienten mit normalen Transaminasen. Die Korrelation zwischen den Transaminasen als Ersatzgröße zur Bestimmung der Umsatzrate von Leberzellen und der Abstiegsrate der zweiten Phase, die in dem aktuellen biomathematischen Modell im wesentlichen von der Abbaurrate der infizierten Leberzellen bestimmt wird, bestätigt die mathematischen Modelle. Somit ist auch die Analyse und der Vergleich der Viruskinetik für Patienten mit normalen oder erhöhten Transaminasen von Bedeutung.

3.3. Virale Dynamik während einer Therapie mit spezifischen Enzym-Hemmern. Spezifische Enzym-Hemmer beginnen in der Therapie von chronischer Hepatitis C (z.B. Protease und RNA-abhängige RNA-Polymerase-Hemmer) und Hepatitis B (Polymerase-Hemmer) eine zunehmende Rolle zu spielen. Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B sind einige Polymerase-Hemmer bereits in Phase III (z.B. Adefovir Dipivoxil, Entecavir). Dies erlaubt es die Effizienzen solcher Medikamente in Mono- und Kombinationstherapien zu vergleichen. Hierzu waren und sind Analysen der Viruskinetik geplant.

3.4. Kombinierte Modelle von effektiven Medikamentenspiegeln. Ein weiterer wichtiger Schritt für die Verbesserung der mathematischen Modellierung der Viruskinetik ist es, die Serumkonzentrationen der aktiven Medikamentenwirkstoffe in das dem Modell zugrundeliegende Differentialgleichungssystem aufzunehmen. In dieser Weise kann ein dosis-abhängiger Effizienzfaktor für die Virusproduktion in einem kombinierten pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Modell integriert werden.

3.5. Virale Kinetik der HCV Quasispezies. Die Heterogenität von HCV erklärt sich aus der ständigen und hohen Replikationsrate, der geringen Genauigkeit der RNA-

abhängigen RNA Polymerase und der Immunüberwachung des Wirts. Antivirale Therapie kann die Evolution der Quasispezies beschleunigen, insbesondere bei Patienten mit verzögertem und/oder schlechtem Ansprechen auf Interferon- α . Die Kinetik der HBV und HCV Quasispezies Evolution war vor Beginn des Projektes noch nicht untersucht worden.

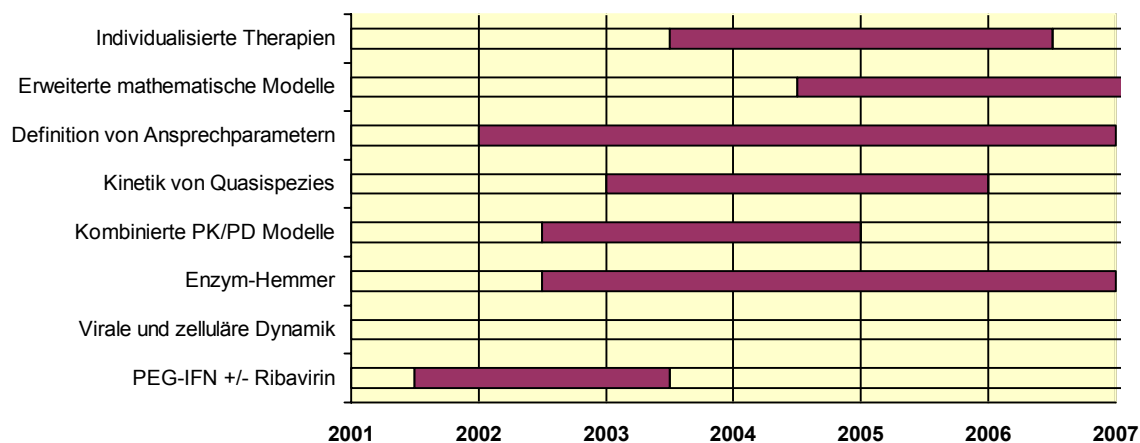
3.6. Definition von weiteren virologischen Ansprechparametern (wirts- und virusspezifisch). In enger Kooperation mit den Partnern des Hep-Netzes sollen verschiedene weitere virologische Ansprechparameter definiert werden. Diese werden sich aus einer Beurteilung der Quasispezies Evolution, der molekularen Definition von virus-spezifischen Resistenzen und qualitativer und quantitativer Beurteilung der Immunantwort und einem wachsenden Verständnis der Wirtsgenetik zusammensetzen. Die Definition solcher Parameter soll interaktiv vorgenommen werden, d.h. Parameter werden innerhalb unserer kinetischen Modelle *in vivo* getestet und umgekehrt werden wir unseren Partnern Serum, Zellen und Gewebeproben von Patienten zur Verfügung stellen, die sehr gut in Hinblick auf ihre initiale Viruskinetik, das Ansprechen zu Therapieende und das anhaltende Ansprechen klassifiziert sind.

3.7. Erweiterte mathematische Modelle in Bezug auf Quasispezies-Evolution, virusspezifische Resistenzmechanismen, wirtsspezifische Immunantwort und genetische Polymorphismen. Die wichtigsten virologischen Ansprechparameter, insbesondere die Immunantwort der Patienten wird in weiter entwickelte biomathematische Modelle eingefügt werden, die dann eine bessere und genauere Vorhersage und Analyse der biologischen *in vivo* Virusdynamik erlauben. Die Erweiterung bisheriger Modelle war vor allem für die zweite Förderphase geplant.

3.8. Individualisierte Therapie von Hepatitis C Virusinfektionen aufgrund der viralen Kinetik. Individualisierte Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vermag voraussichtlich die virologischen Ansprechraten zu erhöhen während zu gleichen Zeit die Belastung der Behandlung für den Patienten (in Bezug auf Nebenwirkungen/ Lebensqualität) und für die Gesellschaft (Pharmakoökonomie) reduziert werden kann. Ein frühzeitiger Abbruch der Therapie für solche Patienten, für die alle Modifikationen der Therapie nicht erfolgreich sind, kann die Zahl der

Patienten, die ohne Erfolg lange und teuer behandelt werden, begrenzen. Hierzu ist die Kooperation mit weiteren Partnern des Kompetenznetzes von entscheidender Bedeutung.

Balkendiagramm zur geplanten Laufzeit der Teilprojekte



III. Darstellung der erzielten Ergebnisse, des voraussichtlichen Nutzens, wissenschaftlicher Fortschritte anderer Stellen

Hauptziele des Projektes während der ersten Förderphase waren zunächst die Analyse der viralen Kinetik bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die mit Peginterferon α -2a mit und ohne Ribavirin oder mit Standardinterferon α -2b mit Ribavirin behandelt wurden. Weitere wichtige Forschungsziele lagen in der Entwicklung und Anwendung von Modellen zur Therapie mit Enzyminhibitoren sowie in der Analyse wirtsspezifischer Faktoren, z.B. bei Patienten mit normalen oder erhöhten Transaminase-Spiegel. Für weitere Forschungsziele wie etwa der Entwicklung komplexer mathematischer Modelle auch für die Analyse der Quasispezieskinetik sowie für kombinierte PK-PD Modelle sollten wichtige Vorarbeiten durchgeführt werden. Das Projekt hat insgesamt große medizinische und pharmako-ökonomische Bedeutung. Die umfassende Modellierung von viraler Dynamik erlaubt es, Vorhersagen über den Therapieerfolg zu treffen und außerdem die Dauer, Dosierung und Kombination von Therapieformen allgemein oder individuell zu optimieren. Eine frühzeitige Erkennung von Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen werden, erlaubt es behandelten Ärzten, die Therapie frühzeitig abzubrechen, und somit die Belastung der Patienten durch Nebenwirkungen als

auch die Gesamtkosten der Therapie zu reduzieren. Die Beurteilung der viralen Kinetik kann die Entwicklung von neuen Medikamenten und Therapieformen beschleunigen, da der Zeitrahmen in der Phase II (Dosis-Bestimmung) von 18 bis 24 Monaten (Aussagen über das dauerhafte virologische Ansprechen) auf weniger als 6 Monate (Aussage über virologische Raten) verkürzt werden kann. Außerdem lassen sich Unterschiede zwischen Therapieformen oder der Einfluss verschiedener wirts- und virusspezifischer Faktoren mit Hilfe der Analyse von Viruskinetik-Modellen effizient erkennen. In dieser Hinsicht war das Projekt bisher bereits sehr erfolgreich und weitere komplexe Analysen und Strategien zur Individualisierung der antiviralen Therapie wurden vorbereitet.

Zusammenfassung bereits erzielter Forschungsergebnisse

1. Modelle zur Hepatitis C Viruskinetik. In einer aktuellen Publikation haben wir ein im Vergleich zu den bisherigen üblicherweise verwendeten Basismodell zur Hepatitis C Viruskinetik (vgl. Abschnitt I.2), das auf einem Modell zur HIV-Kinetik beruhte, etwas modifiziertes und verallgemeinertes Modell zur Hepatitis C Viruskinetik beschrieben (13). Dabei passten wir erstmals eine Lösungsfunktion des kompletten nichtlinearen Differentialgleichungssystems an die beobachteten Messwerte der HCV RNA an und modifizierten auch die Modellierung des Kompartments der nicht infizierten Zellen. Außerdem wurde zusätzlich zu einem Effizienzfaktor zur Virus-Produktionsrate auch noch ein Faktor zur Verstärkung der Verlustrate infizierter Zellen während einer antiviralen Therapie eingeführt, dieser neue Effekt kann jedoch mit einer Verzögerung von mehreren Tagen bis zu 4 Wochen auftreten. Mit Hilfe dieses Modells konnten wir einen dreiphasischen Rückgang der Viruslast erklären, der bei einigen Patienten beobachtet werden kann (13).

2. Viruskinetik in Patienten mit chronischer Hepatitis C unter Behandlung mit pegyliertem Interferon mit und ohne Ribavirin. Das im vorigen Abschnitt skizzierte modifizierte Modell zur Hepatitis C Viruskinetik wurde von uns eingeführt, um die Viruskinetik von Patienten mit chronischer Hepatitis C mit Genotyp 1, die mit pegyliertem Interferon mit Ribavirin behandelt wurden, mit der Viruskinetik von Patienten zu vergleichen, die eine Monotherapie mit pegyliertem Interferon erhielten (13). Dabei zeigte sich, dass einige Patienten eine Viruskinetik mit ausgeprägter

dritten Phase aufwiesen. Dies lässt sich durch die Annahme erklären, dass sich die Therapieeffekte nicht auf eine Verminderung der Virusproduktion beschränken, sondern dass auch die Verlustrate infizierter Zellen verstärkt wird, wenn auch mit zeitlich verzögertem Beginn. Die Gründe hierfür könnten beispielsweise daran liegen, dass eine hohe Konzentration von HCV das Immunsystem supprimiert und sich dieses wieder erholt, wenn die Viruslast in der ersten Zeit der Therapie deutlich gefallen ist. Interessanterweise zeigt sich aber, dass dieser Effekt einer Verstärkung der Verlustrate infizierter Zellen bei Patienten, die mit Kombinationstherapie behandelt wurde, signifikant stärker ausfiel, als bei Patienten, die nur eine Monotherapie erhielten.

3. Virale und zelluläre Dynamik bei Patienten mit normalen Transaminasen. Kürzlich wurde eine große internationale, Multicenter-Studie bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum normale ALT-Werte aufwiesen und eine Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin erhielten, durchgeführt (14). Dabei waren wir motiviert auch eine vergleichende Kinetikstudie durchzuführen, da in früheren Kinetikstudien eine Korrelation zwischen der Verlustrate infizierter Zellen und den ALT-Werten gefunden wurde (15). Wir verglichen deshalb eine Subpopulation von 20 Patienten mit normalen ALT-Werten mit 19 Patienten mit erhöhten ALT-Werten, die die gleiche Therapie erhielten, mit unserem dreiphasischen Modell (13). Insgesamt zeigte sich, dass Patienten mit normalen ALT-Werten sowohl in der Gesamtstudie als auch in der Substudie vergleichbare Raten in Bezug auf dauerhaftes virologisches Therapieansprechen zeigten. In der Viruskinetik ergab sich eine vergleichbare erste und dritte Phase, während die zweite Phase etwas aber noch nicht signifikant langsamer ausfiel. Dies lässt sich mit der Annahme erklären, dass Patienten mit normalen ALT-Werten einen vergleichbaren Therapieeffekt in Bezug auf Hemmung der Virusproduktion jedoch vor Therapiebeginn eine langsamere Verlustrate infizierter Zellen aufweisen. Dieser Nachteil wird jedoch frühzeitig während der Therapie aufgehoben und die evtl. therapiebedingt verstärkte Verlustrate infizierter Zellen ist vergleichbar zu derjenigen von Patienten mit zu Therapiebeginn erhöhten ALT-Werten. Außerdem konnten wir zeigen, dass Patienten, deren GGT-Werte zu Therapiebeginn oberhalb des 0.93-fachen des oberen Normalwertes lagen, im Vergleich zu Patienten, deren GGT-Werte zu Therapiebeginn unterhalb des 0.93-fachen des oberen Normalwertes lagen, eine signifikant geringere Hemmung der

Virusproduktion und einen signifikant niedrigere Verlustrate infizierter Zellen aufwiesen. Dies passt gut dazu, dass in dieser Patientengruppe signifikant schlechtere Ansprechraten beschrieben wurden (16). In einer weiteren Kinetikanalyse fanden wir Zusammenhänge zwischen einer stärkeren Immunantwort in Patienten mit chronischer Hepatitis C während antiviraler Therapie und der Beobachtung einer schnelleren dritten Phase in der Kinetik (17). Das Manuskript hierzu ist zur Publikation eingereicht.

4. Virale Dynamik während einer Behandlung mit spezifischen Enzymhemmern. Zurzeit ist noch keine Kinetikanalyse bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die mit spezifischen Enzymhemmern behandelt wurden, publiziert. Wir haben zuletzt eine Kinetikanalyse der HCV RNA von Patienten durchgeführt, die 2 Tage mit einem spezifischen neuen Protease-Hemmer (BILN 2061) behandelt wurden (18). Das Manuskript hierzu ist zur Publikation eingereicht. Allgemein ermöglichen Modelle zur Viruskinetik den Vergleich sehr verschiedener Therapien. Da die Therapieeffekte eines Protease-Hemmers im Gegensatz zu denen von Interferon und Ribavirin offensichtlich sind, bietet eine solche Analyse auch die Möglichkeit Schlussfolgerungen aus früheren Kinetikanalysen zu überprüfen.

Neben den besprochenen Arbeiten zur HCV Kinetik wurde auch eine Arbeit zur HBV Kinetik bei Patienten, die mit Lamivudine behandelt wurden, publiziert (19). Eine weitere größere Analyse zusammen mit Prof. H. Chan (Hong Kong) im Zusammenhang mit HBV Kinetik befindet sich in Vorbereitung.

Ein Manuskript zu einer weiteren Analyse der Viruskinetik einer Adefovir und Lamivudin Kombinationstherapie bei Patienten mit chronischer Lamivudin resistenter Hepatitis B befindet sich unter Begutachtung.

5. Kombinierte Modelle zu Medikamentenspiegeln und Viruskinetik (PK/PD-Analysen). Kürzlich wurde eine erste Arbeit zu einem kombinierten pharmakokinetischen und viruskinetischen Modell publiziert (20). Sie enthält eine Kinetikanalyse von Patienten, die mit HCV und HIV koinfiziert sind und mit pegyliertem Interferon α -2b behandelt wurden. Parallel haben wir auch ein Modell dazu entwickelt und algorithmisch umgesetzt und zur Schätzung kinetischer

Parameter bei Patienten mit chronischer HCV Infektion, die mit pegyliertem Interferon α -2a behandelt wurden, angewandt. Ein Manuskript hierzu befindet sich in Vorbereitung.

6. *Viruskinetik von HCV Quasispezies*. Eine weitere Herausforderung liegt in der Analyse der HCV Kinetik von Quasispezies. Kürzlich wurde in unserer Gruppe eine Untersuchung der Dynamik von Quasispezies von Patienten, die nicht auf eine Interferon-basierte Therapie angesprochen haben, publiziert (21). Zur Untersuchung der Kinetik von Quasispezies bei Patienten, die auf eine Therapie angesprochen haben, konnten wir ein komplexes mathematisch-statistisches Modell entwickeln und algorithmisch umsetzen. Es umfasst insbesondere auch Modellwahl-Kriterien zur Parameterreduktion und soll demnächst zur Datenauswertung eingesetzt werden. Neben der direkten Analyse von Quasispezies, untersuchten wir auch HCV-Sequenzen im Bereich der NS5A-Region in Korrelation mit dem Therapieansprechen und der initialen Viruskinetik (22).

Literaturhinweise

Arbeiten, des Projektleiters, Prof. Dr. S. Zeuzem, und der Biomathematikerin des Projektes, PD Dr. Eva Herrmann, sind durch Unterstreichungen markiert. Arbeiten, die im Rahmen dieses Projektes entstanden sind, sind mit (•) gekennzeichnet.

- **Zeuzem S**, Schmidt JM, Lee J-H, Ruster B, Roth WK. Effect of interferon alfa on the dynamics of hepatitis C virus turnover in vivo. *Hepatology* 1996;23:366-371.
- Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:4398-4402.
- **Zeuzem S**, de Man RA, Honkoop P, Roth WK, Schalm SW, Schmidt JM. Dynamics of hepatitis B virus infection in vivo. *J Hepatol* 1997;27:431-436.
- Lam NP, Neumann AU, Gretch DR, Wiley TE, Perelson AS, Layden AJ. Dose-dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. *Hepatology* 1997; 26:226-231.
- **Zeuzem S**, Schmidt JM, Lee J-H, von Wagner M, Teuber G, Roth WK. Hepatitis C virus dynamics *in vivo*: effect of ribavirin and interferon alfa on viral turnover. *Hepatology* 1998;28:245-252.
- Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, Perelson AS. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- α therapy. *Science* 1998; 282:103-107.
- **Zeuzem S**, Lee J-H, Franke A, Ruster B, Prümmer O, Herrmann G, Roth WK. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 1998;27:1149-1156.
- Tsiang M, Rooney JF, Toole JJ, Gibbs CS. Biphasic clearance kinetics of hepatitis B virus from patients during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatology* 1999;29:1863-1869.
- Bekkering FC, Stalgis C, McHutchison JG, Brouwer JT, Perelson AS. Estimation of early hepatitis C viral clearance in patients receiving daily interferon and ribavirin therapy using a mathematical model. *Hepatology* 2001;33:419-423.
- **Herrmann E**, Neumann AU, Schmidt JM, **Zeuzem S**. Hepatitis C virus kinetics. *Antiviral Therapy* 2000;5:85-90.

- **Zeuzem S, Herrmann E**, Lee J-H, Fricke J, Neumann AU, Modi M, Colucci G, Roth WK. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon- α -2a. *Gastroenterology* 2001; 120:1438-1447.
- **Zeuzem S**, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai M-Y, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1672.
- (•) **Herrmann E**, Lee JH, Marinos G, Modi M, **Zeuzem S**: Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 2003, **37**: 1351-1358
- **Zeuzem S**, Moises D, Gane E, *et al.* : Peginterferon α -2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004, 127: 1724-1732
- (•) Kronenberger B, **Herrmann E**, Micol F, von Wagner M, **Zeuzem S**: Viral kinetics during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels. *Hepatology* 2004, **40**: 1442-1449.
- Berg T, Sarrazin C, **Herrmann E**, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, Wiedenmann B, Hopf U, **Zeuzem S**: Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: Significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003, **37**: 600-609.
- (•) Tang KH, **Herrmann E**, Tatman N, Chokshi S, Cooksley H, Sablon E, **Zeuzem S**, Naoumov N: Relationship between early viral kinetics and immune reactivity in chronic hepatitis C (genotype 1) patients treated with peginterferon- α 2a and ribavirin. *Hepatology* 2003, **38** (Suppl. 1): 247A
- (•) **Herrmann E**, Zeuzem S, Sarrazin C, Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, Steinmann G, Nehmiz G. Hepatitis C viral kinetics in chronically infected patients treated with the serine protease inhibitor BILN 2061. *J Hepatol* 2004, **40** (Suppl. 1): 24
- (•) Wolters, L.M., Hansen, B.E., Niesters, H.G., **Zeuzem S**, Schalm SW, de Man, RA: Viral dynamics in chronic hepatitis B patients during lamivudine therapy. *Liver* 2002, **22**: 121-126.
- Powers KA, Dixit NM, Ribeiro RM, *et al.*: Modeling Viral and drug kinetics: hepatitis C virus treatment with pegylated interferon α -2b. *Sem Liv Dis* 2003, **23** (Suppl): 13-18.

- (•) von Wagner M, Lee JH, Ruster B, Kronenberger B, Sarrazin C, Roth WK, **Zeuzem S**: Dynamics of hepatitis C virus quasispecies turnover during interferon- α treatment. *J Viral Hepat* 2003, **10**: 413-422.
- (•) Sarrazin, C., **Herrmann, E.**, Bruch, K., **Zeuzem S**: Hepatitis C virus non-structural (NS)5A protein and interferon resistance: a model for testing the reliability of mutational analysis. *J Virol* 2002, **76**: 11079-11090.