

## ***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  
Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt  
Zentrum für Innere Medizin I  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt am Main

**Telefon:** +49 (0) 69 / 6301-5122

**Fax:** +49 (0) 69 / 6301-6448

**E-Mail:** zeuzem@em.uni-frankfurt.de

**Berichtszeitraum:** 01.02.2005 – 31.01.2007

## **II Zusammenfassende Darstellung der Aufgabenstellung, Voraussetzung und Ziele des Vorhabens sowie des wissenschaftlichen Standes vor Beginn des Vorhabens**

### **1. Aufgabenstellung**

Die Ziele des ursprünglichen Projektvorschlages sind weiterhin relevant und erreichbar oder wurden bereits erreicht. Die wichtigsten Ziele für die zweite Förderperiode sind die Entwicklung und Anwendung von Hepatitis C Viruskinetik Modellen für neue Therapien, einschließlich Therapieformen mit Enzym-Hemmern, und die Analyse von wirtsspezifischen Faktoren auf die initiale Viruskinetik und das Therapieansprechen, etwa bei immunsupprimierten Patienten oder bei Patienten mit Leberzirrhose. Weiterhin sollen erweiterte und allgemeinere Modelle insbesondere zur Analyse von Quasispezies und für kombinierte Pharmokokinetik/Viruskinetik-Modelle analysiert und weiterentwickelt werden.

### **2. Voraussetzungen**

Da keine eigene klinische Studie in diesem Projekt vorgesehen ist, ist die enge Kooperation mit andere klinischen Partner sowie dem Hep-Net Studienhaus eine wichtige Voraussetzung für dieses Projekt. Weitere wichtige Voraussetzungen waren die Verfügbarkeit statistischer und mathematischer Software und einer angemessenen Rechnerausstattung, damit die umfangreichen Mathematischen Modellierungen und Modellkalibrierungen durchgeführt werden konnten.

### **3. Planung des Vorhabens**

Das Vorhaben schloss sich direkt an Vorarbeiten bzw. die Arbeiten der ersten Förderphase an uns setzte diese fort. Im Zentrum der Planung standen die Themen

- Modelle zur Analyse der Viruskinetik während einer Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C.
- Virale und zelluläre Dynamik für Patienten mit normalen Transaminasen, Patienten mit Leberzirrhose und immunsupprimierte Patienten mit chronischer Hepatitis C.
- Virale Dynamik während einer Therapie mit spezifischen Enzym-Hemmern bei Patienten mit chronischer Hepatitis C.
- Virale Dynamik während einer anti-viralen Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B
- Kombinierte Modelle von effektiven Medikamentenspiegeln (PK/PD Analysen).
- Virale Kinetik der HCV Quasispezies.
- Definition von weiteren virologischen Ansprechparametern (wirts- und virusspezifisch).
- Erweiterte mathematische Modelle in Bezug auf Quasispezies-Evolution, virusspezifische Resistenzmechanismen, wirtsspezifische Immunantwort und genetische Polymorphismen.
- Individualisierte Therapie von Hepatitis C Virusinfektionen aufgrund der viralen Kinetik.

### **4. Wissenschaftlicher Stand vor Beginn des Vorhabens**

Während einer effektiven antiviralen Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C kann bei den meisten Patienten ein typischer multiphasischer Abfall der Viruslast im Blut beobachtet werden. Ähnliches gilt auch für die Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B. Die Entwicklung und Anwendung mathematischer Modelle zur Viruskinetik führte zu wesentlichen Erkenntnissen über die Mechanismen einer auf Interferon basierenden Therapie der chronischen Hepatitis C. Viruskinetik Modelle ermöglichen die Schätzung kinetischer Parameter wie zum Beispiel der Effizienz in der Hemmung der Virusproduktion, der Abbaurate von freiem Virus und der Verlustrate infizierter Zellen. Mit Hilfe solcher Schätzungen kann die Viruskinetik wichtige Aufschlüsse über die Auswirkungen verschiedener virus- und wirtsspezifischer Faktoren liefern.

Die meisten publizierten Arbeiten zur Hepatitis C Viruskinetik gehen auf das von Neumann et al. (Science, 1998) vorgeschlagene mathematische Kompartimentmodell zurück. Dabei werden Kompartimente von infizierten (I) und nicht infizierten (T) Leberzellen sowie von freiem Virus (V) verwendet und der gegenseitige Einfluss dieser Kompartimente über die kinetischen Parameter Abbauraten freier Viren ( $c$ ), die Verlustrate der infizierten Zellen ( $\delta$ ), die Produktionsrate von neuem Virus ( $\rho$ ) und die Neu-Infektionsrate ( $\beta$ ) beschrieben. Ganz allgemein können Therapieeffekte als Einflussfaktoren auf diese vier Raten modelliert werden. Standardmodelle zur HCV Kinetik während einer Interferon-basierten Therapie verwenden insbesondere einen Effizienzfaktor ( $\epsilon$ ) zur die Produktionsrate von neuem Virus und eventuell zusätzlich einen Effizienzfaktor ( $\eta$ ) zur Neu-Infektionsrate.

## 5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Das Projekt zur Hepatitis C und B Viruskinetik ist ein wichtiges Grundlagenprojekt mit Kooperationen anderer Grundlagenprojekte (insbesondere PD Dr. Berg, Prof. Dr. Gerken, PD Dr. Hinrichsen, Dr. Grüner, Prof. Dr. Trautwein, Prof. Dr. Viazov und PD Dr. Wedemeyer). Einige dieser Projekte untersuchen virus- und wirtsspezifischen Faktoren des Ansprechens auf eine antivirale Therapie und zur Resistenzentwicklung. Die von diesen anderen Gruppen können und wurden in die mathematischen Viruskinetik-Modelle mit einbezogen.

Außerdem kooperiert dieses Projekt eng mit dem Hep-Net Studienhaus, da die mathematische Modellierung insbesondere Klinische Studien, die sich mit der Individualisierung und Optimierung der Therapie auf der Basis des initialen Ansprechens befassen sinnvoll ergänzt.

## II Darstellung der erzielten Ergebnisse und des voraussichtlichen Nutzens

### 1. Erzielte Ergebnisse

*Modelle zur Analyse der Viruskinetik während einer Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon mit und ohne Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C.* In einer Arbeit haben wir ein etwas modifiziertes und verallgemeinertes Modell zur HCV Viruskinetik beschrieben (siehe Ref. 1 der Publikationsliste). Dabei passten wir erstmals eine Lösungsfunktion des kompletten nichtlinearen Differentialgleichungssystems an die beobachteten Messwerte der HCV RNA an und modifizierten auch die Modellierung des Kompartiments der nicht infizierten Zellen. Außerdem wurde zusätzlich zu einem Effizienzfaktor zur Produktionsrate von neuem Virus auch noch ein Faktor zur Verstärkung der Verlustrate infizierter Zellen eingeführt, dieser neue Effekt kann jedoch mit einer Verzögerung von mehreren Tagen bis 4 Wochen auftreten. Mit Hilfe dieses Modells konnten wir einen dreiphasischen Rückgang der Viruslast erklären, der bei einigen Patienten beobachtet werden kann.

Das im vorherigen 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. Dabei zeigte sich, dass einige Patienten eine Viruskinetik mit ausgeprägter 3. 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 zeitlich etwas verzögert. 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.

*Virale und zelluläre Dynamik für Patienten mit normalen Transaminasen, Patienten mit Leberzirrhose und immunsupprimierte Patienten mit chronischer Hepatitis C.* Im Rahmen einer große internationale, Multicenter-Studie bei Patienten, die über einen längeren

Zeitraum normale ALT-Werte aufwiesen und eine Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin erhielten, haben wir als Substudie eine vergleichende Kinetikstudie durchgeführt, da in früheren Kinetikstudien eine Korrelation zwischen der Verlustrate infizierter Zellen und den ALT-Werten gefunden wurde. 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 (Ref. 2 der Publikationsliste). 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.

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 (Ref. 3 der Publikationsliste). Vergleichbare Untersuchungen wurden auch zur Korrelation von viruskinetischen Parametern mit der Dynamik der CD81-Expression auf Lymphozyten untersucht (Ref. 4 der Publikationsliste).

*Virale Dynamik während einer Therapie mit spezifischen Enzym-Hemmern bei Patienten mit chronischer Hepatitis C.* Entgegen den Erwartungen zu Beginn des Projektes lagen während der Laufzeit nur relativ wenige klinische Daten zur Therapie mit spezifischen Enzym-Hemmern vor. Dennoch konnte die erste Original-Arbeit zur mathematischen Modellierung der Hepatitis C Viruskinetikdaten mit einem Enzymhemmer, dem Protease-Inhibitor BILN 2061, publiziert werden. Insbesondere wurde auch die Abhängigkeit der Effizienz in der Hemmung der Virusproduktion von den pharmakokinetischen Parametern bei niedrigen Dosen gezeigt. Allerdings scheint ein Sättigungseffekt einzutreten, da eine entsprechende Abhängigkeit bei höheren Dosen nicht nachgewiesen werden konnte (Ref. 5 der Publikationsliste)

Bei einer weiteren explorative Therapie, einer Hoch-Dosis Therapie mit Konsensus-Interferon bei Patienten, die in einer vorherigen Standardtherapie nicht angesprochen hatten, untersucht und relativ hohe Effizienzen beobachtet (Ref.6 der Publikationsliste).

*Virale Dynamik während einer anti-viralen Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B.* Ergänzend wurden Viruskinetikanalysen zur antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis B durchgeführt (Ref. 7-9 der Publikationsliste). Insbesondere wurde eine detaillierte Viruskinetikanalyse zur Hepatitis B Viruskinetik von Lamivudin und Adefovir Kombinationstherapie in Patienten mit Lamivudin-Resistenz durchgeführt (Ref. 8). Es zeigt sich durch den Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe, dass selbst bei Lamivudin-Resistenz eine Kombinationstherapie Vorteile in der Behandlung der Hepatitis B Virusinfektion bringen könnte.

*Kombinierte Modelle von effektiven Medikamentenspiegeln (PK/PD Analysen).* Während der Projektphase wurde das Modell hierzu weiterentwickelt (vgl. Ref. 20 der Publikationsliste) und entsprechende Analysen klinischer Daten vorbereitet.

*Virale Kinetik der HCV Quasispezies.* Eine weitere Herausforderung liegt in der Analyse der HCV Kinetik von Quasispezies (siehe auch Ref. 10 der Publikationsliste). Zunächst wurde eine Untersuchung der Dynamik von Quasispezies ohne ausführliche Modellierung von Patienten, die nicht auf eine Interferon-basierte Therapie angesprochen haben, publiziert

(Referenz 11 der Publikationsliste). Zur mathematischen Modellierung 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.

*Individualisierte Therapie von Hepatitis C Virusinfektionen aufgrund der viralen Kinetik.* Eine ausführliche multizentrische und internationale klinische Studie konnte noch nicht die Überlegenheit einer auf Grund der initialen Kinetik individualisierten Therapie nachweisen (Ref. 12 der Publikationsliste). Dennoch überzeugt das Konzept und eine weitere klinische Studie zur individualisierten Therapie, die auch in Absprache mit den Ergebnissen dieses Projektes geplant wurde, wird zur Zeit in Hep-Net Studienhaus durchgeführt.

## 2. Voraussichtlicher Nutzen.

Das hier beschriebene Projekt hat große medizinische und pharmako-ökonomische Bedeutung. Eine direkte wirtschaftliche Verwertung war und ist aber nicht geplant. Die umfassende Modellierung von viraler Dynamik erlaubt es, Vorhersagen über den Therapieerfolg zu treffen und außerdem die Dauer, Dosierung und Kombinationen von Therapieformen allgemein oder individuell zu optimieren. Eine frühzeitige Erkennung von Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen werden, erlaubt es behandelnden Ärzten die Therapie frühzeitig abubrechen, und somit sowohl 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 (Aussage über das anhaltende 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 erfolgreich und weitere komplexere Analysen wurden vorbereitet.

***Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.*** Nicht zuletzt mit Bezug zu einer in diesem Projekt entstandenen Arbeit<sup>1</sup> wurden aktuell mathematische Modelle der Viruskinetik vorgeschlagen, die eine potentielle Mutagenese von Ribavirin mit aufnehmen und die Viruskinetik zum Teil auch mit der Pharmakokinetik von Ribavirin vergleichen.<sup>2-4</sup> Eine Herausforderung für die Modellierung stellen die teilweise beobachteten triphasischen Viruskinetikverläufe<sup>1</sup> dar. Hier konnte kürzlich gezeigt werden, dass neben der Annahme nicht-konstanter Immunantworten während der antiviralen Therapie auch die Modellierung einer Proliferation sowohl infizierter als auch nicht-infizierter Zielzellen des HCV zu einem triphasischen Verlauf führen. Hier zeigt sich unter geeigneten Annahmen ein „Schultereffekt“, eine Zwischenphase mit nahezu gleich bleibender Viruslast zwischen der schnellen ersten Phase und einer langsameren Phase der Viruskinetik.<sup>5</sup> Allerdings sind diese Modelle sehr komplex und die Modell-Parameter können nicht vollständig identifiziert werden. Sie stehen auch nicht im Widerspruch zu den hier erzielten Ergebnissen.

Aktuelle Arbeiten untersuchten auch den Zusammenhang der Hepatitis C Quasispezies oder spezifischer Mutationsmuster bei Patienten mit der Viruskinetik und dem Therapieansprechen mit widersprüchlichen Ergebnissen.<sup>6-7</sup> Dies bestätigt, dass aufwändige Modellierungen von Quasispezieskinetiken mit ausreichend großen Datensätzen für aussagefähigen Ergebnissen benötigt werden.

### 3. Literaturhinweise

1. Herrmann, E., Lee, J.-H., Marinou, G., Modi, M., Zeuzem, S.: Effect of ribavirin on Hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology*, 37: 1351-1358, 2003.
2. Dixit, N.M., Layden-Almer, J.E., Layden, T.J., Perelson, A.S.: Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature*, 432: 922-924, 2004.
3. Dixit, N.M., Perelson, A.S.: The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. *Cell Mol. Life Sci.*, 63: 832-842, 2006.
4. Dahari, H., Markatou, M., Zeremski, M., Haller, I., Ribeiro, R.M., Licholai, T., Perelson A.S., Talal, A.H.: Early ribavirin pharmacokinetics, HCV RNA and alanine aminotransferase kinetics in HIV/HCV co-infected patients during treatment with pegylated interferon and ribavirin. *J. Hepatol.*, 47, 23-30, 2007.
5. Dahari, H., Ribeiro, R.M., Perelson, A.S.: Triphasic decline of hepatitis C virus RNA during antiviral therapy. *Hepatology*, 46: 16-21, 2007.
6. Layden-Almer, J.E., Kuiken, C., Ribeiro, R.M., Kunstmann, K.J., Perelson, A.S., Layden, T.J., Wolinsky, S.M.: Hepatitis C virus genotype 1a NS5A pretreatment sequence variation and viral kinetics in African american and white patients. *J. Infect. Dis.*, 192: 1078-1087, 2005.
7. Shire, N.J., Horn, P.S., Rouster, S.D., Stanford, S., Eyster, M.E., Sherman, K.E.: HCV kinetics, quasispecies, and clearance in treated HCV-infected and HCV/HIV-1-coinfected patients with hemophilia. *Hepatology*, 44: 1146-1157, 2006.

### 4. Publikationen

#### *Originalarbeit des Projekts während der ersten und zweiten Förderphase*

26. Herrmann, E., Lee, J.H., Marinou, G., Modi, M., Zeuzem, S.: Effect of ribavirin on Hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 2003, 37: 1351-1358.
27. 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: 442-449.
28. Tang, K.H., Herrmann, E., Cooksley, H., Tatman, N., Chokshi, S., Williams, R., Zeuzem, S., Naoumov, N.V.: Relationship between early HCV kinetics and T-cell reactivity in chronic hepatitis C genotype 1 during peginterferon and ribavirin therapy. *J Hepatol* 2005, 43: 776-782.
1. Kronenberger, B., Herrmann, E., Hofmann, W.P., Wedemeyer, H., Sester, M., Mihm, U., Ghali, T., Zeuzem, S., Sarrazin, C.: Dynamics of CD81 expression on lymphocyte subsets during interferon-(alpha)-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C. *J. Leukoc. Biol.*, 80: 298-308, 2006.
2. Herrmann, E., Zeuzem, S., Sarrazin, C., Hinrichsen, H., Benhamou, Y., Manns, M.P., Reiser, M., Reesink, H., Calleja, J.L., Forns, X., Steinmann, G.G., Nehmiz, G.: Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with the serine protease inhibitor BILN 2061. *Antivir. Ther.*, 11: 371-6, 2006.
3. Cornberg, M., Hadem, J., Herrmann, E., Schuppert, F., Schmidt, H.H.J., Reiser, M., Marschal, O., Steffen, M., Wedemeyer, H., Manns, M.P.: Treatment with daily consensus interferon (CIFN) plus ribavirin in non-responder patients with chronic hepatitis C: A randomized open-label pilot study. (2006) *J Hepatol*, 44: 291-301.
29. Wolters, L.M., Hansen, B.E., Niesters, H.G., Zeuzem, S., Schalm, S.W., de Man, R.A.: Viral dynamics in chronic hepatitis B patients during lamivudine therapy. *Liver* 2002, 22:

121-126.

30. Mihm, U., Gärtner, B., Faust, D., Hofmann, W.P., Sarrazin, C., Zeuzem, S., Herrmann, E.: Viral kinetics in patients with lamivudine-resistant hepatitis B during adefovir-lamivudine combination therapy. *J Hepatol* 2005, 43: 217-224.
4. ter Borg, M.J., van Zonneveld, M., Zeuzem, S., Senturk, H., Akarca, U.S., Simon, C., Hansen, B.E., Haagmans, B.L., de Man, R.A., Schalm, S.W., Janssen, H.L., HBV 99-01 Study Group: Patterns of viral decline during PEG-interferon alpha-2b therapy in HBeAG-positive chronic hepatitis B: Relation to treatment response. *Hepatology*, 44: 721-727, 2006.
31. 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.
32. von Wagner, M., Lee, J.H., Rüster, B., Kronenberger, B., Sarrazin, C., Roth, W.K., Zeuzem, S.: Dynamics of hepatitis C virus quasispecies turnover during interferon- $\alpha$  treatment. *J Viral Hepat* 2003, 10: 413-422.
5. Zeuzem, S., Pawlotsky, J.M., Lukasiewicz, E., von Wagner, M., Goulis, I., Lurie, Y., Gianfranco, E., Vrolijk, J.M., Esteban, J.I., Hezode, C., Lagging, M., Negro, F., Soulier, A., Verheij-Hart, E., Hansen, B., Tal, R., Ferrari, C., Schalm, S.W., Neumann, A.U.; DITTO-HCV Study Group: International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 43: 250-257, 2005.

## 5. Übersichtsarbeiten und Kommentare.

33. Zeuzem S, Herrmann E: First-phase parameters in hepatitis C viral kinetics. *J Viral Hepat* 2002, 9: 332-333.
34. Zeuzem S, Herrmann E: Dynamics of hepatitis C virus infection. *Ann Hepat* 2002, 1: 56-63.
6. Herrmann E, Zeuzem S: Hepatitis C viral kinetic models. *Cell Death Diff* 2003, 10 (Suppl 1): 7-8.
35. Herrmann E, Sarrazin C: Hepatitis-C-Virus – Viruskinetik und Resistenzmechanismen. *Z Gastroenterol* 2004, 42: 387-396.
36. Herrmann E, Sarrazin C: Hepatitis C viral kinetics. *J Gastroenterol Hepatol* 2004, 19: S133-S137.
37. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med* 2004, 140: 370-381.
38. Micol F, Zeuzem S, Herrmann E: Cinética del virus de la hepatitis C. In "Conceptos Actuales en Hepatitis C", 2. Ed., Eds: Sánchez NM, Esquivel MZ. Mc Craw Hill, México, 2005: 47-60.
7. Perelson AS, Herrmann E, Micol F, Zeuzem S: New kinetic models for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2005, 42: 749-754.
8. Herrmann, E., Zeuzem, S.: The role of viral kinetics for monitoring therapy of chronic hepatitis C infection. *Hepatology Reviews*, 2: 49-56, 2005.
9. Friedrich-Rust, M., Herrmann, E., Zeuzem, S.: Antiviral mechanisms of interferon and ribavirin in hepatitis C virus infection. Update in treatment of liver disease, Editoren: V. Arroyo, M. Navasa, X. Forns, R. Bataller, A. Sánchez-Fueyo, J. Rodés. *Ars Medica*, Barcelona: 149-159, 2005.
10. Micol, F., Zeuzem, S., Herrmann, E.: Cinética del virus de la hepatitis C. *Conceptos Actuales en Hepatitis C: 2.Auflage*, Editoren: N.M. Sánchez, M.Z. Esquivel. Mc graw Hill, Mexico: 47-60, 2005.

11. Herrmann, E., Zeuzem, S.: The kinetics of hepatitis C virus. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 18: 339-342, 2006.
12. Mihm, U., Herrmann, E., Sarrazin, C., Zeuzem, S.: Predicting response in hepatitis C virus therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 23: 1043-1054, 2006