

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Erste Medizinische Klinik

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

**Therapie und natürlicher Verlauf  
der chronischen Hepatitis C Infektion  
bei alten Patienten**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Lena Hoepner  
aus Hamburg

Hamburg 2012

**(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)**

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.07.2012**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. A. W. Lohse**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. S. Lüth**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. J. Petersen**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 Hintergrund</b> .....	<b>6</b>
1.2.1 Hepatitis C .....	6
1.2.2 Natürlicher Verlauf.....	7
1.2.3 Diagnostik einer HCV Infektion .....	9
1.2.4 Therapie .....	10
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1 Definition der Studienpopulation</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2 Ein- und Ausschlusskriterien</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3 Durchführung</b> .....	<b>15</b>
2.3.1 Endpunkt .....	15
2.3.2 Labornormwerte .....	16
2.3.3 Statistik .....	16
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1 Baseline</b> .....	<b>17</b>
3.1.1 Altersverteilung .....	18
3.1.2 Übertragungswege .....	19
3.1.3 Komorbidität.....	20
3.1.4 Symptome .....	23
3.1.5 Labor.....	24
3.1.6 Leberbiopsie .....	24
3.1.7 Leberultrasonographie .....	25
3.1.8 Extrahepatische Manifestationen.....	27
<b>3.2 Natürlicher Verlauf</b> .....	<b>28</b>
3.2.1 Gründe für Therapielosigkeit.....	28
3.2.2 Leberbiopsie und –sonographie im Verlauf .....	29
3.2.3 Extrahepatische Manifestationen.....	31
3.2.4 Symptome .....	32

<b>3.3 Therapie.....</b>	<b>33</b>
3.3.1 Therapieerfolge .....	33
3.3.2 Therapieabbruch .....	35
3.3.3 Nebenwirkungen.....	36
3.3.4 Prädiktive Faktoren .....	37
3.3.4.1 Zeitpunkt des Ansprechens.....	38
3.3.4.2 Alter, Geschlecht, Rauchen und Laborparameter.....	38
3.3.4.3 Leberbiopsie .....	40
3.3.4.4 Logistische Regression .....	40
<b>3.4 Alter als prädiktiver Faktor- Analyse von Patienten aller Altersgruppen ..</b>	<b>41</b>
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>43</b>
<b>4.1 Baseline .....</b>	<b>43</b>
<b>4.2 Natürlicher Verlauf .....</b>	<b>50</b>
<b>4.3 Therapie.....</b>	<b>52</b>
<b>4.4 Prädiktive Faktoren .....</b>	<b>56</b>
<b>4.5 Diskussion vor der aktuellen Studienlage .....</b>	<b>59</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>62</b>
<b>6. Anhang.....</b>	<b>63</b>
<b>6.1 Tabellen .....</b>	<b>63</b>
<b>6.2 Klassifikation der Nebenwirkungen .....</b>	<b>66</b>
<b>6.3 Grafiken.....</b>	<b>67</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>8. Quellenangaben .....</b>	<b>73</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>88</b>
<b>10. Lebenslauf .....</b>	<b>89</b>
<b>11. Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>90</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Fragestellung**

In Deutschland leben aktuell schätzungsweise 500- 600.000 Hepatitis C Virusträger (RKI Bulletin 2008). Mit der steigenden Lebenserwartung nimmt auch der Anteil an älteren Patienten mit einer chronischen HCV (Hepatitis C Virus) Infektion zu. Aktuell wird kontrovers über die Möglichkeiten der antiviralen Therapie dieser Patientengruppe diskutiert. Aufgrund der aktuell noch unzureichenden Studienlage erscheint eine weitere Analyse sinnvoll.

Die retrospektive Datenanalyse schloss 99 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C der Genotypen 1, 2 und 3 über 60 Jahren ein. Es wurden die Patientenakten der ambulanten Patienten der hepatologischen Poliklinik des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf der Jahre 2001 bis 2008 ausgewertet.

Es ergaben sich folgende Einzelaspekte:

1. Charakterisierung des Patientenkollektives anhand von folgenden Parametern: Alter, Geschlecht, Genotypenverteilung, Symptomatik, Komorbidität, extrahepatische Manifestationen, Leberschaden (Biopsie, Sonographie), Laborwerte
2. Beurteilung des natürlichen Verlaufs über den Beobachtungszeitraum anhand von: Veränderungen in Symptomatik, extrahepatischen Manifestationen und im Leberschaden
3. Untersuchung der aktuellen Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin in Bezug auf Therapieerfolg, Ansprechverhalten, Nebenwirkungen und prädiktive Faktoren (Ansprechzeitpunkt, Fibrorestadium, Alter, Rauchen, Geschlecht, Cholesterin, Triacylglyceride, Thrombozyten, Bilirubin) und gegebenenfalls auch im Vergleich zu älteren Therapieformen (Interferon und Ribavirin als Kombinationstherapie, Interferonmonotherapie)
4. Vergleich von pegyliertem Interferon  $\alpha$  2a mit pegyliertem Interferon  $\alpha$  2b jeweils in Kombination mit Ribavirin in Bezug auf Therapieerfolg und Rate an Nebenwirkungen bei dem schwer zu therapierenden Genotyp 1.

## 1.2 Hintergrund

### 1.2.1 Hepatitis C

Die Infektion mit dem Hepatitis C Virus stellt ein bedeutendes globales gesundheitliches Problem dar. Weltweit hatten 120 bis 170 Millionen Menschen Kontakt mit dem HCV, was etwa 2-3% der Weltbevölkerung entspricht (Seedat et al. 2008). Die Zahl der chronisch infizierten Patienten liegt dabei bei rund 100 bis 130 Millionen, der Anteil der Neuinfizierten bei 3 bis 4 Millionen jedes Jahr (McHutchison 2004).

Eine besondere Patientengruppe stellen ältere Menschen dar. Bei den älteren Patienten (> 60 Jahre) lagen die Erstdiagnosen mit 5 Erstdiagnosen/ 100.000 Einwohner etwas niedriger (Seedat et al. 2008). Die Prävalenz der Menschen mit Antikörpern gegen HCV wird mit 0,9% für diese Altersgruppe angenommen (McHutchison 2004). Die Zahl der HCV infizierten Patienten steigt jedoch derzeit an und gilt als eine klinisch wesentliche Lebererkrankung im Alter (Floreani 2007). Für diese Patienten gibt es zurzeit noch eine unzureichende Studienlage, da sie oft aus Studienkollektiven ausgeschlossen werden. So wird weiterhin kontrovers diskutiert, ob eine therapeutische Intervention trotz fraglich höherer Nebenwirkungsrate und niedrigeren Erfolgschancen als bei jüngeren Patienten sinnvoll erscheint oder ob ein konservatives Vorgehen besser ist.

Die Infektion erfolgt parenteral über Blut, Blutprodukte oder die Verwendung von verunreinigten Gegenständen wie zum Beispiel Spritzen. Zur sexuellen oder perinatalen (3-5%) Übertragung kommt es nur selten. Bis 1991 gab es keine Möglichkeit Blutprodukte auf HCV zu testen, sodass in diesem Zeitraum Blutkonserven den häufigsten Infektionsweg darstellten. Mit der Einführung des Anti-HCV Test der Blutspender 1991 und der direkten Testung von Blutprodukten auf HCV RNA (ribonucleic acid) 1999 ist das Risiko einer Neuinfektion über Blutprodukte auf unter 1:1.000.000 gesunken (Peck- Radosavljevic 2006, Manns und Wedemeyer 2003). Trotzdem bleibt dies in der Anamnese bei alten Patienten der hauptsächliche Übertragungsweg. So fanden Armstrong et al. 2006 eine Assoziation zwischen dem Alter über 60 Jahren und der Übertragung über Bluttransfusionen bei Patienten mit chronischer HCV Infektion. Monica et al. 1998 fanden weiterhin operative Eingriffe

und kontaminierte Spritzen als wichtige Übertragungswege. Bei vielen Patienten (bis 40%) ist es jedoch nicht möglich den Übertragungsweg zu identifizieren (Seedat et al. 2008, Peck- Radosavljevic 2006, Manns und Wedemeyer 2003, Polywka et al. 1999). In dieses Bild passt es, dass sich die meisten älteren Patienten bereits in ihrer Kindheit oder dem frühen Erwachsenenalter infiziert zu haben scheinen (Cainelli 2008).

Beim Hepatitis C Virus handelt sich um ein behülltes RNA Virus aus der Familie der Flaviviridae. Anhand der Hüllproteine lassen sich 6 verschiedene Genotypen unterscheiden, die wiederum in etwa 100 Subtypen klassifiziert werden können. Die verschiedenen Genotypen zeigen in ihrer Verteilung ein geographisches Muster, aber auch typische Proportionen in der Altersverteilung und im Übertragungsweg. In Deutschland kommen vor allem die Genotypen 1a, 1b und 3a vor (Dusheiko et al.1994, McOmish et al. 1994, Hoofnagle 2002).

Bei jüngeren Patienten, die sich über i.v. Drogenabusus infiziert haben, finden sich vor allem die Genotypen 1a und 3a während bei Patienten über 50 Jahren, bei denen der Übertragungsweg vor allem in der Bluttransfusion liegt, Genotyp 1b überwiegt. Damit wird es in Zukunft zu einer weiteren Verschiebung vom Genotyp 1b zu den über i.v. Drogenabusus übertragenen Genotypen kommen (Manns und Wedemeyer 2003).

### **1.2.2 Natürlicher Verlauf**

Nach einer Inkubationszeit von zwei bis 26 Wochen kommt es nach der Infektion mit dem Hepatitis C Virus zu einer diffusen Leberzellentzündung, die akut oder chronisch verlaufen kann. Die akute Infektion verläuft meist asymptomatisch und anikterisch, sodass sie meist nicht bemerkt wird. Nur 20% der Patienten zeigen einen Ikterus oder andere für eine Hepatitis typische Beschwerden wie Müdigkeit, Übelkeit oder Oberbauchschmerzen, erhöhte Transaminasen (ALAT, ASAT) finden sich nur bei 40% der Patienten (Laufs et al. 2002, Ahmed et al. 2001). Die akute Hepatitis verläuft meist gutartig und gefährdet den Patienten in der Regel nicht lebensbedrohlich (Wright et al. 1991). Problematisch ist dagegen die hohe Rate an Chronifizierungen von 55-80% (Peck- Radosavljevic 2006).

Als chronisch wird jede Hepatitis definiert, die länger als 6 Monate besteht. 95% der Patienten zeigen in dieser Phase eine Transaminasenerhöhung, aber keine weiteren Symptome (Hoofnagle 1997). Auch bei älteren Patienten zeigt sich dieses Bild (Cainelli

2008). Es gilt als gesichert, dass es durch die Infektion in der Leber zu Umbauprozessen über sämtliche Stadien bis zur Zirrhose und weiter zum Hepatozellulären Karzinom (HCC) kommen kann (Peck- Radosavljevic 2006). Noch nicht vollständig geklärt ist bis jetzt, wie viele Patienten betroffen sind und ob es besonders gefährdete Gruppen gibt. Es sind jedoch interne und externe Kofaktoren bekannt, die den Verlauf beeinflussen. Bei den internen Kofaktoren kann man in virale Kofaktoren und Wirtsfaktoren unterscheiden. Zu den viralen Kofaktoren zählen der Genotyp, die Anzahl der Quasispezies und die virale Replikation. Die Wirtsfaktoren umfassen Alter und Geschlecht des Patienten, Infektionsweg und –dauer, eine mögliche Immunschwäche und andere Leberschädigungen wie z. B. Koinfektion mit anderen Hepatitisviren, Alkoholabusus oder Hämochromatose. Externe Kofaktoren sind dagegen Ernährungsgewohnheiten, täglicher Alkoholkonsum, Medikamente oder andere lebertoxische Stoffe. Auch das Stadium der initial gewonnen Leberhistologie scheint für die Langzeitprognose entscheidend zu sein (Manns und Wedemeyer 2003, Peck-Radosavljevic 2006). Der Einfluss des Alters auf den natürlichen Verlauf ist bis jetzt noch nicht vollständig geklärt. So scheint ein höheres Lebensalter mit einer höheren Chronifizierungsrate assoziiert zu sein (Peck- Radosavljevic 2006) sowie einen schnelleren Progress nach sich zu ziehen (Peck- Radosavljevic 2006, Minola et al. 2002).

Trotz des oft über Jahrzehnte unauffälligen Verlaufs kommt es über einen Zeitraum von 20- 30 Jahren bei 20-30% der Patienten zur Leberzirrhose (Nash et al 2009). Die Infektion mit dem HCV in einem höheren Lebensalter scheint mit einer höheren Rate an Patienten, die eine Leberzirrhose entwickeln assoziiert zu sein (Cainelli 2008). Bei einigen Patienten kommt es sogar erst durch die Symptomatik der Leberzirrhose zur Erstdiagnose der Hepatitis C (Fattovich et al. 1997). Bei manifester Zirrhose beträgt das Risiko für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) ein bis fünf Prozent pro Jahr (Serfaty et al. 1998, Fattovich et al. 1997, Alter et al. 1999).

Bei Patienten mit Leberzirrhose liegt die 5 Jahres Überlebensrate je nach Ausmaß und Schweregrad zwischen 50 und 80% (Leung et al. 2002). Bei dekompensierter Zirrhose, zum Beispiel bei rezidivierenden Varizenblutungen, ist die 1 Jahres Überlebensrate deutlich reduziert. Als Ultima Ratio bleibt dann nur eine Lebertransplantation. Der Anteil der Lebertransplantationen als Folge einer HCV Infektion wird mit 20 bis über

50% angegeben (Ahmed et al. 2001, Willems et al. 2002, Hutchison 2004). Jedoch liegt auch bei älteren Patienten die Mortalitätsrate insgesamt bei unter 5% (Cainelli 2008).

Außerhalb der Leber ist eine Manifestation der Hepatitis C Infektion ebenfalls möglich. Der genaue Pathomechanismus ist vielfach noch unbekannt. Es scheinen Immunkomplexe und kreuzreagierende Antikörper sowie die Aktivierung von B-Lymphozyten und Plasmazellen durch bestimmte Virusproteine eine Rolle zu spielen. Zu den extrahepatischen Manifestationen gehören Arthralgien und Arthropathien, transiente Knochenmarkshypoplasien, Kryoglobulinämie, membranoproliferative Glomerulonephritis, Autoimmunthyreopathie, Sicca- Syndrom, Vasculitis, Porphyria cutanea tarda, Lichen ruber planus, Diabetes mellitus Typ 2, Neuropathien und Depressionen (Peck- Radosavljevic et al. 2006, Manns und Wedemeyer 2003).

### **1.2.3 Diagnostik einer HCV Infektion**

Der Nachweis von Antikörpern gegen die Hepatitis C Viren (HCV-AK) ist etwa drei Monate nach der Infektion mittels ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) möglich. Die Antikörper sind gegen Struktur- und Nichtstrukturproteine der Virushülle gerichtet und weisen lediglich den früheren Kontakt mit dem Virus nach, nicht jedoch die Virusaktivität. Aufgrund der hohen Anzahl an falsch positiven Ergebnissen von bis zu 14, 3% (Polywka et al. 2001) muss jeder positive Test mit einer PCR (Polymerase Chain Reaction) bestätigt werden (Schroter et al 1999). Sind beide Tests positiv erfolgt die Bestimmung des Genotyps und der Viruslast. Die Viruslast ist als Anzahl der Viren pro Milliliter Blut definiert und wird in internationalen Einheiten (IU/ml) angegeben. Als Verfahren sind PCR oder bDNA Test (Branched DNA Test) möglich (Manns und Wedemeyer 2003).

Komplettiert wird die Diagnostik mit der Bestimmung der Leberenzymaktivität. Normalerweise beinhaltet dies die Alaninaminotransferase (ALAT) und Gamma-Glutamyl-Transfrase (GGT), bei Verdacht auf einen fortgeschrittenen Leberparenchymschaden zusätzlich Albumin, Blutgerinnung und Cholinesterase (CHE) (Manns und Wedemeyer 2003). Eine zusätzlich durchgeführte Leberbiopsie gibt Aufschluss über Aktivitätsgrad und Fibrorestadium sowie die Möglichkeit Aussagen über Prognose und Therapieindikation zu machen (Peck- Radosavljevic 2006). Dieser Goldstandard stellt jedoch gerade für ältere Patienten eine starke, teilweise auch

unzumutbare Belastung dar. In Zukunft könnten nicht invasive Methoden einen größeren Stellenwert bekommen. Dazu gehören FibroTest, eine Kalkulation von Serummarkern, Alter und Geschlecht, oder Fibroscan, eine sonographische Bestimmung der Leberelastizität (Cainelli 2008).

#### **1.2.4 Therapie**

Interferone sind natürlich vorkommende Glykoproteine, die die Differenzierung der Zellen des Immunsystems beeinflussen. Kommt es zur Infektion mit einem Virus, so bildet der Körper vermehrt Interferone (Heinrich et al. 2003), die bei der HCV Infektion jedoch nicht auszureichen scheinen, sodass man versucht das Immunsystem mit Interferonen von außen zu unterstützen. Hierfür findet vor allem Interferon alpha Verwendung, in der heutigen Standardtherapie jedoch als pegyliertes Molekül. Poly-Ethylen- Glykol- Ketten (PEG) werden an das Interferon angehängt um einen schnellen Abbau des Moleküls zu verhindern und so eine verbesserte Wirksamkeit und einen gleichmäßig hohen Wirkspiegel zu erreichen (Nash et al. 2009).

Seit 1998 wird die Hepatitis C Infektion mit einer kombinierten Therapie aus Interferon und Ribavirin behandelt. Dabei handelt es sich um ein Guanosidanalogon, das in die Virus RNA eingebaut wird und dort zu einem Kettenabbruch führt (Davis et al. 1998, McHutchison et al. 1998, Poynard et al. 1998). Daneben werden auch immunmodulatorische Effekte und die Induktion weniger lebensfähiger Virusmutanten diskutiert. Bei alleiniger Therapie mit Ribavirin kann nur eine kurzfristige Senkung der Transaminasen, jedoch keine vollständige Viruselimination erreicht werden. In der kombinierten Therapie kann Ribavirin den Effekt von Interferon jedoch deutlich verstärken (Peck- Radosavljevic et al. 2006, Di Bisceglie 1995).

Wichtigstes Therapieziel ist die vollständige Elimination der Viren um damit den Progress der Leberschädigung zu verhindern. Weitere Therapieziele sind die Beseitigung der Infektiösität, die Behandlung extrahepatischer Manifestationen und die Verbesserung der Lebensqualität (Zeuzem 2004). Voraussetzung für eine Therapie ist der Nachweis von Virus RNA. Weitere Indikationen sind eine biochemisch und/ oder histologisch nachgewiesene Entzündungsaktivität oder eine signifikante Fibrosierung.

Aufgrund der Therapienebenwirkungen und möglichen Komplikationen gibt es mehrere Kontraindikationen: ausgeprägte Thrombo- oder Leukozytopenie, ausgeprägte

Psychose, aktuelle Drogenabhängigkeit, aktueller Alkoholabusus, dekompensierte Leberzirrhose, nicht therapiertes oder therapierbares hepatocelluläres Karzinom oder Komorbiditäten wie z.B. Malignome, symptomatische koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus mit ausgeprägter Sekundärsymptomatik (Zeuzem 2004).

Bei Autoimmunerkrankungen, insbesondere bei Autoimmunthyreoiditis, drogenabhängigen Patienten mit Methadonsubstitution, koronarer Herzkrankheit, Krampfleiden und vorausgegangenen Depressionen muss eine sorgfältige Risiko-Nutzen Abwägung erfolgen. Höheres Lebensalter stellt nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) keine Kontraindikation dar, für alle Patienten, unter Berücksichtigung von Alter und Komorbidität, wird eine Therapie empfohlen (Sarrazin et al. 2010). Aufgrund der höheren Komorbiditätsrate und befürchteten Nebenwirkungen der Therapie wird jedoch oft auf eine Therapie verzichtet (Mindikoglu und Miller 2009). Bei älteren Patienten sollte bei reduzierter Lebenserwartung aufgrund von starkem arteriellem Hypertonus, Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) nicht therapiert werden (Cainelli 2008).

Als Therapieoptionen stehen in Deutschland verschiedene Interferon- und Ribavirinprodukte zur Verfügung. Zugelassen sind bei den Interferonen Interferon alpha 2a (Roferon®), Interferon alpha 2b (IntronA®), Interferon alfacon (Inferax®) und die pegylierten Interferone alpha 2a (Pegasys®) und 2b (PegIntron®), bei den Ribavirinen Rebetol® und Copegus®. Seit Sommer 2011 ist auch eine Kombination der Standardtherapie mit einem der Proteaseinhibitoren Boceprevir oder Telaprevir möglich. Für therapienaive Patienten wird als Standardtherapie eine kombinierte Therapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin empfohlen. Bei Kontraindikationen gegen Ribavirin sollte eine Monotherapie mit pegyliertem Interferon probiert werden. Patienten mit Genotyp 1 werden 48 Wochen therapiert, solche mit Genotyp 2 oder 3 nur 24 Wochen. Die Dosierungen liegen für PegInterferon alpha 2a bei 180µg/ Woche, für PegInterferon alpha 2b dagegen gewichtsadaptiert bei 1,5µg/ kg Körpergewicht/ Woche. Für Ribavirin liegt die Empfehlung für Genotyp 2 und 3 bei 800mg, für Genotyp 1 erfolgt eine gewichtsadaptierte Dosierung (Zeuzem 2004).

Das Ansprechen der Therapie wird über das Absinken der Viruslast kontrolliert. Nach vier Wochen wird die Viruslast erstmalig bestimmt. Ist die Viruslast jetzt bereits nicht mehr nachweisbar, so ist eine RVR (rapid virological response) erreicht. Die nächste Kontrolle erfolgt 12 Wochen nach Therapiestart. Ist die Viruslast negativ, spricht man von cEVR (early virological response) (Zhao et al. 2009). Ist erst zum Ende der Therapie kein Virus nachweisbar, so bezeichnet man dies als EOT (end of treatment response). Der endgültige Therapieerfolg wird 24 Wochen nach Therapieende bestimmt. Ist auch jetzt kein Virus nachweisbar, spricht man von SVR (sustained virologic response). Sinkt die Viruslast dagegen bis 12 Wochen nach Therapiestart nicht unter die Nachweisgrenze, spricht man von Nonresponse. Die Heilungschance liegt für den betroffenen Patienten nun nur noch bei etwa fünf Prozent, sodass die Therapie in der Regel abgebrochen wird. Kommt es nach negativer Viruslast bei Therapieende wieder zu einem positiven Virusnachweis, bezeichnet man dies als Relapse. Abhängig von Genotyp und Ansprechverhalten kann der Anteil dieser Patienten bei bis zu 30% liegen. Selten kommt es auch zu dem Fall, dass nach Therapieansprechen bereits unter der Therapie wieder Viren nachweisbar sind, was als Breakthrough bezeichnet wird (Peck-Radosavljevic 2006, Manns und Wedemeyer 2003).

Für therapienaive Patienten liegt die Rate an SVR beim Genotyp 1 für die Therapie mit PegInterferon alpha 2a bzw. 2b und Ribavirin bei etwa 50% (Zeuzem 2008). Für die Genotypen 2 und 3 liegt die Erfolgsrate mit 80% deutlich höher (Manns et al. 2001). Bei vortherapierten Patienten sind die Erfolgsraten niedriger und auch bei älteren Patienten werden niedrigere Erfolgsraten diskutiert. Die SVR Raten werden um 45% für Genotyp 1 Patienten über 65 Jahre angegeben (Thabut et al. 2006, Floreani et al. 2006). Für Studien mit Patienten verschiedener Genotypen ist ungeklärt, ob die SVR Raten denen jüngerer Patienten ähnlich sind (Mindikoglu und Miller 2009). Die Leitlinien der DGVS gehen von niedrigeren SVR Raten mit steigendem Lebensalter und höherem Alter zum Infektionszeitpunkt aus (Sarrazin et al. 2010). Cainelli 2008 empfiehlt die Therapie bei sorgsamer Abwägung generell bis zum 75. Lebensjahr bei signifikantem Risiko der Progression der Lebererkrankung, guter Lebenserwartung und Freiheit von ernsthaften Komorbiditäten.

Für die meisten Patienten ist die kombinierte Therapie mit PegInterferon und Ribavirin belastend, wobei die Nebenwirkungen am Anfang besonders stark sind. Sie ähneln den

Symptomen eines grippalen Infektes, da Interferone als körpereigene Stoffe auch natürlicherweise bei Virusinfektionen ausgeschüttet werden. Besonders nach der ersten Injektion von Interferon kommt es zu Fieber, Schüttelfrost, Gliederschmerzen und Abgeschlagenheit. Auch Leuko- und Thrombozytopenien werden beobachtet. Durch das Ribavirin kommt es neben Übelkeit auch zur Hämolyse und damit zum Abfall des Hämoglobins, sodass Blutkontrollen alle 4 Wochen sinnvoll sind. Bei 30% der Patienten treten psychische Veränderungen auf, wobei insbesondere Depressionen, Reizbarkeit und Aggressionen zu nennen sind. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Haarausfall und Pruritus. Bekannt ist auch das Neuauftreten oder die Verstärkung einer bereits bestehenden Autoimmunerkrankung durch Induktion von Autoantikörpern (Peck- Radosavljevic 2006).

Bei alten Patienten scheint die Rate an Nebenwirkungen unter der Therapie höher zu sein (Floreani 2007). Ob die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen jedoch ebenfalls höher ist, ist bislang umstritten (Floreani et al. 2006, Manns et al. 2001, Mindikoglu und Miller 2009). Insbesondere werden vermehrt Anämie, Thrombozytopenie und Neutopenie und folgende Dosisanpassungen für ältere Patienten beobachtet (Cainelli 2008).

Bis heute konnten einige Faktoren gefunden werden, die das Ansprechen der Patienten unter Therapie zu beeinflussen scheinen und so als prognostische Parameter genutzt werden können. So scheinen Patienten einen langsameren Progress zu zeigen und besser auf die Therapie zu reagieren, wenn sie jünger sind und die Infektion erst seit kurzer Zeit besteht (McHutchison 2004, Honda et al. 2009). Dies wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert. (Sezaki et al. 2009, Elefsiniotis et al. 2008). Weitere positive Faktoren sind die Genotypen 2 und 3 und eine geringe Viruslast, auch scheinen Frauen besser anzusprechen als Männer (Mc Hutchinson et al. 1998). Wichtiger Parameter ist die Leberbiopsie, die bei geringem Fibrosegrad und fehlender Steatose eine positive prognostische Bedeutung hat (Kaserer et al. 1998). Weiterhin scheinen hohe Cholesterinwerte mit einem Therapieerfolg assoziiert zu sein (Economou et al. 2008), ebenso ein niedriges Bilirubin und eine hohe Thrombozytenzahl (Mauss et al. 2009, Weltman et al. 2009). Auch der Polymorphismus CC des Interleukin IL28B scheint bei

Genotyp 1 Patienten ebenfalls mit einem signifikant besseren Therapieansprechen assoziiert zu sein (Thompson et al. 2010).

Alte Patienten sind bislang eine zu wenig untersuchte komplexe Patientengruppe, die eigene Abwägungen zur Therapieempfehlung notwendig machen. Diese Arbeit soll zur Klärung der Fragen beitragen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Definition der Studienpopulation**

Es handelt sich um eine retrospektive deskriptive Studie, die in der Poliklinik für Hepatologie der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurde. Die Datenerfassung erfolgte mittels Durchsicht von Patientenakten, die sich in den Archiven der Poliklinik für Hepatologie befanden.

Das Patientenkollektiv umfasste alle Patienten mit einer chronischen Hepatitis C, die sich im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 01.06.2008 in der Poliklinik vorstellten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen, eine mit einer antiviralen Therapie mit Interferon (n= 48) und eine mit einem natürlichen Verlauf (n= 51), unterteilt. Parallel wurde eine Studie mit demselben Design für jüngere Patienten (<60 Jahre) durchgeführt (Pudelski 2012).

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Patienten bei denen im Verlauf mindestens ein positiver HCV- RNA- Nachweis vorlag. Die Patienten mussten einen nachgewiesenen Genotyp 1, 2 oder 3 aufweisen. Alle Patienten waren zu Beginn des Beobachtungszeitraums/ der Therapie Interferon- naiv. Das Alter der Patienten lag zu diesem Zeitpunkt bei mindestens 60 Jahren. Für die untherapierten Patienten wurde ein Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr gefordert. Das therapierte Kollektiv musste mit einer Interferon- Therapie behandelt worden sein. Bei mehrfach therapierten Patienten wurde jeweils nur die erste Therapie ausgewertet.

## 2.3 Durchführung

Die Patientenakten wurden nach folgenden Kriterien ausgewertet:

Alter
Geschlecht
Genotyp
Übertragungsweg
Dauer des beobachteten Zeitraums
Dauer von der Erstdiagnose zum Beobachtungsbeginn
Dauer vom wahrscheinlichsten Infektionszeitpunkt bis zum Beobachtungsbeginn
Komorbiditäten
Leberzirrhose
Symptome (Beobachtungsstart/-ende)
Rauchen (Nikotinkonsum während der Beobachtung)
Sonographie (Beobachtungsstart/-ende)
Biopsie(Beobachtungsstart/-ende)
Labor (Hb (Hämoglobin), Leukozyten, Thrombozyten, INR (International Normalized Ratio), Bilirubin gesamt, ALAT (Alaninaminotransferase), Cholesterin, Triacylglyceride, Gesamteiweiß, Albumin, HCV- RNA) (Beobachtungsstart/-ende)
Grund für Therapielosigkeit
Therapieart (pegyliertes Interferon ( $\alpha$ 2a, $\alpha$ 2b, unbekannt)+ Ribavirin, Interferon + Ribavirin, Interferonmonotherapie)
Therapiedauer
Therapieansprechen (SVR, Nonresponse, Relapse, Breakthrough)
Zeitpunkt des Therapieansprechens (RVR, cEVR, EOT)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Therapieabbruch und Abbruchgründe

### 2.3.1 Endpunkt

Der Beobachtungsendpunkt wurde bei dem therapierten Kollektiv auf den Zeitpunkt der SVR, also sechs Monate nach Therapieende festgesetzt, es sei denn, es kam zu einer vorzeitigen Therapiebeendigung.

Das untherapierte Patientenkollektiv wurde über einen möglichst langen Zeitraum beobachtet. Dieser ging bis maximal zum Juni 2008, orientierte sich von da an rückwirkend an der letzten Kontrolle in der Poliklinik

### 2.3.2 Labornormwerte

Als Vergleichswerte für das Labor wurden die Referenzwerte des UKE- Zentrallabors verwendet:

Hb: Frauen: 12,3- 15,3g/dl; Männer: 14,0- 17,5g/dl
Leukozyten: 3,8- 11,0x10 <sup>9</sup> /l
Thrombozyten: 150- 400Mrd/l
INR: 0,85- 1,15
Bilirubin ges: 0,2- 1,0mg/dl
ALAT: Frauen: 10-35U/l; Männer: 10- 50U/l
Cholesterin ges: 150-240mg/dl
TAG: 70- 180mg/dl
Gesamteiweiß: 64- 83g/l
Albumin: <60 Jahre: 35- 50g/l; >60Jahre: 34- 68g/l

### 2.3.3 Statistik

Die Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel und SPSS for Windows in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf.

Mittels deskriptiver Statistik wurden stetige und dichotome Merkmale ausgewertet. Es wurden Mittelwerte, Minimum, Maximum und Standardabweichung berechnet und Häufigkeitsverteilungen, Auszählungen und Prozentwertberechnungen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in Form von Kreis-, Säulen-, Balkendiagrammen und als Tabellen dargestellt. Statistische Signifikanzen wurden mit Hilfe des Chi- Quadrattests nach Pearson, dem exakten Test nach Fisher, dem T-Test für Mittelwertgleichheit und der logistischen Regression (uni/ multivariabel) berechnet.

### 3. Ergebnisse:

#### 3.1 Baseline

Von 878 therapienaiven Patienten, die sich zwischen 2001 und 2008 in der Leberambulanz des Universitätsklinikums Hamburg- Eppendorf vorstellten, waren 99 Patienten zum Beginn des beobachteten Zeitraumes über 60 Jahre alt. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die Baselinedaten dieser Patienten:

Tabelle 1: Baselinedaten der Patienten über 60 Jahren

	<i>Therapie</i>	<i>keine Therapie</i>
<b>Anzahl</b>	48	51
<b>Alter</b> (Mittelwert (Min/Max))	63,83 (60/ 76)	65,74 (60/ 76)
<b>Geschlecht</b> (m/w)	25/ 23	14/ 37
<b>Geschlecht in %</b> (m/w)	52,1/ 47,9	27,5/ 72,5
<b>Genotypen</b>		
<b>1</b>	32	49
<b>2</b>	11	2
<b>3</b>	5	0
<b>Zirrhose</b> (ja/nein/V.a.)	5/ 43/ 0	8/43/ 0
<b>Komorbidität</b> (ja/nein)	17/ 31	22/ 29
<b>Beobachtungszeitraum</b> Monate (Min/ Max)	8,6 (1/ 21)	35,62 (12/ 114)
<b>Erstdiagnose- Beobachtungsstart</b> Monate (Min/ Max)	6,31 (<1/ 30)	5,48 (<1/ 34)
<b>wahrscheinl. Infektionszeitpunkt- Beobachtungsstart</b> Monate (Min/ Max)	24,33 (6/ 48)	30,72 (11/ 50)

Zusätzlich stellten sich 148 Patienten einmalig in der Ambulanz vor. Von den 99 untersuchten Patienten wurden 48 Patienten therapiert, 51 nicht. Das durchschnittliche Alter lag mit 65,74 Jahren in der untherapierten Gruppe über dem der Vergleichsgruppe (63,83 Jahre). Der Unterschied war signifikant ( $p=0,001$ , T-Test für Mittelwertgleichheit). Der Frauenanteil überwog bei den untherapierten Patienten mit 72,5% deutlich, während das Verhältnis in der therapierten Gruppe ausgewogen war (Frauenanteil 47,9%). Der Unterschied war signifikant ( $p=0,014$ , exakter Test nach Fisher). In beiden Gruppen überwog der Genotyp 1 (therapiert 32/ 48 Patienten/ untherapiert 49/ 51), während die restlichen Patienten auf die Genotypen 2 und 3 entfielen, auch dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,001$ , Qui Quadrat Test). Die Verteilung der Patienten mit Leberzirrhose war in beiden Gruppen annähernd gleich (therapiert 5/ 48/ untherapiert 8/ 51). In der Gruppe der untherapierten Patienten ergab sich eine höhere Rate an Komorbiditäten (43,1%) als in der therapierten Gruppe (35,4%). Sowohl für Komplikationen ( $p=0,556$ , exakter Test nach Fisher) als auch für Komorbiditäten ( $p=0,639$ , exakter Test nach Fisher) waren die Unterschiede zwischen

den Gruppen nicht signifikant. Die Patienten, die sich behandeln ließen, wurden für die Dauer der Therapie beobachtet, im Mittel ca. neun Monate. Der minimale Beobachtungszeitraum lag bei einem Monat, der maximale bei 21 Monaten. Die untherapierten Patienten konnten im Durchschnitt 36 Monate verfolgt werden (12-114 Monate). Die Beobachtungszeit war damit signifikant unterschiedlich ( $p=0$ , T-Test für Mittelwertgleichheit). Die Zeit zwischen der ersten Diagnosestellung einer HCV Infektion und dem Beginn der Beobachtung lag mit ca. 6 Monaten in beiden Gruppen annähernd gleich ( $p=0,43$ , T-Test für Mittelwertgleichheit). Auffällig ist jedoch, dass in der untherapierten Gruppe die Zeit vom wahrscheinlichen Infektionszeitpunkt bis zum Beginn der Beobachtung mit 31 statt 24 Monaten ca. 7 Monate länger dauerte. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0,546$ , T-Test für Mittelwertgleichheit).

### 3.1.1 Altersverteilung

#### Altersverteilung der Patienten zur Baseline

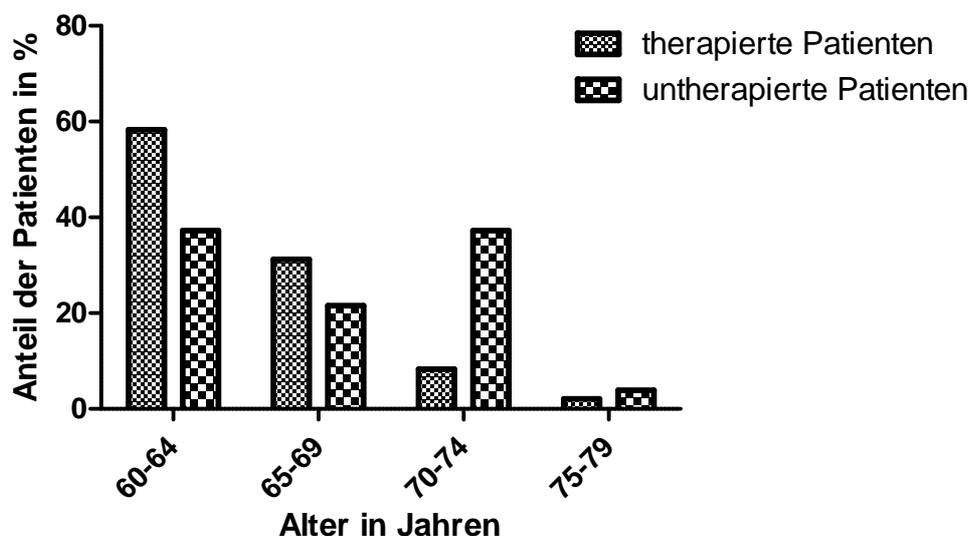


Abbildung 1: Altersverteilung der therapierten und untherapierten Patienten zur Baseline

In Abbildung 1 ist ein Überblick über die Altersverteilung beider Kollektive gegeben, wobei in 5-Jahresschritten klassiert wurde. Bei der therapierten Gruppe zeigte sich ein Überwiegen von knapp 60% in der Altersgruppe zwischen 60 und 64 Jahren, gefolgt von ca. 30% Patienten in der nächst älteren Gruppe. In der untherapierten Gruppe zeigte sich dagegen ein gleicher Anteil von 37% in den Altersklassen 60-64 und 70-74 Jahre.

Betrachtet man die Altersverteilung für die einzelnen Genotypen, so zeigte sich für Genotyp 1 in der therapierten wie auch der untherapierten Gruppe ein ähnliches Bild. In der therapierten Gruppe waren 56% der Patienten zwischen 60 und 64 Jahren alt, 34% zwischen 65 und 69 Jahren. Bei den untherapierten Patienten entfielen jeweils über 34% in die Altersklassen 60-64 Jahre und 70-74 Jahre, jedoch nur 20% in die dazwischen liegende Altersklasse. Bei der Betrachtung der anderen Genotypen überwogen die niedrigsten Altersgruppen sowohl für Genotyp 2 (54,5%) als auch für Genotyp 3 (80%). 148 Patienten stellten sich nur einmalig in der Ambulanz vor und konnten deshalb nicht in die Studie aufgenommen werden. Betrachtet man die Altersverteilung in dieser Gruppe zeigt sich folgendes Bild: Auch hier ist der Anteil der Patienten zwischen 60 und 64 Jahren mit 38% am höchsten, doch liegt der Anteil der Patienten über 70 Jahren bei 32%, mit einem hohen Anteil von Patienten mit einem Alter über 75 Jahren (17%).

### **3.1.2 Übertragungswege**

Das größte Übertragungsrisiko stellte bei den untherapierten Patienten eine frühere Bluttransfusion dar. 22,4% der untherapierten Genotyp 1 Patienten wurden so infiziert, während eine Übertragung durch eine Operation nur von 4,1% der Patienten dieser Gruppe genannt wurde. Bei 73,5% der Patienten konnte der Übertragungsweg jedoch nicht eruiert werden. Alle untherapierten Patienten mit Genotyp 2 gaben eine Bluttransfusion als Übertragungsweg an. Abbildung 2 zeigt die Infektionswege der therapierten Patienten.

Häufigster Übertragungsweg war in der Gesamtbetrachtung die Bluttransfusion mit 41,7% der therapierten Patienten, bei genauso vielen Patienten blieb der Übertragungsweg unbekannt. Für die Genotypen 1 und 2/ 3 der therapierten Patienten zeigte sich in der Abbildung 2 ein ähnliches Bild. Hauptübertragungsweg war bei der Einzelbetrachtung der Genotypen mit 43,8%/ 37,5% (Gt1/ Gt2) die Bluttransfusion. Operationen und intravenöser Drogenabusus spielen mit 6,3%/ 9,1% beziehungsweise 3,1%/ 9,1% nur eine untergeordnete Rolle. Auch hier imponierte der große Anteil unbekannter Übertragungswege (45,9%/ 36,4%). Ein anderes Bild zeigte sich für Genotyp 3. Hier war der IVDA (intravenöser Drogenabusus) mit 40% neben der Bluttransfusion der Hauptübertragungsweg. Die Patientenzahl war jedoch sehr gering, sodass in Abbildung 2 die Genotypen 2 und 3 zusammengefasst wurden.

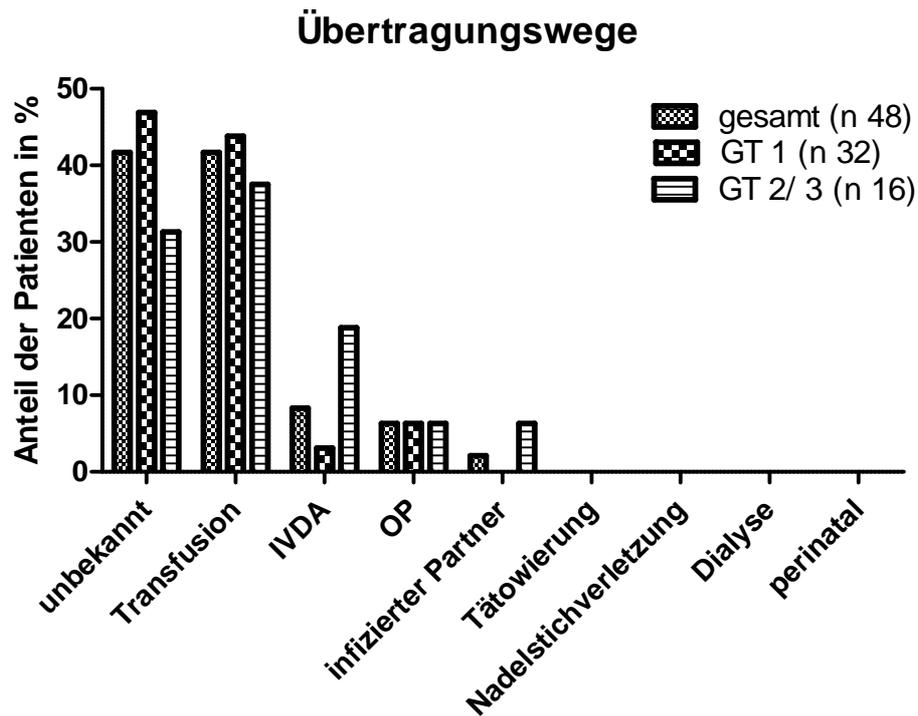


Abbildung 2: Übertragungswege therapierter Patienten

### 3.1.3 Komorbidität

Bei der Betrachtung der Komorbidität der eingeschlossenen Patienten zeigte sich, dass der Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Baseline an einer weiteren Erkrankung litten, in der untherapierten Gruppe mit 43,1% über dem der therapierten Gruppe lag (35,4%). In beiden Gruppen wurden am häufigsten kardiologische Erkrankungen außer KHK (koronare Herzkrankheit) (therapiert 29,0%/ untherapiert 34,4%), Stoffwechselerkrankungen (12,9%/ 17,2%) und gastroenterologische Erkrankungen (16,1%/ 17,2%) genannt. Drogenabusus (IVDA, DA (Drogenabusus), Nikotin, Alkohol) spielte nur eine untergeordnete Rolle, andere als die oben genannten Erkrankungen zeigten eine relativ gleichmäßige Verteilung und wurden jeweils nur von wenigen Patienten genannt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Komorbiditäten der Patienten zur Baseline

Komorbiditäten		
Anzahl (in %)	therapiert (n 48)	untherapiert (n 51)
Keine Komorbidität	31 (64,6%)	29 (56,9%)
Komorbidität	17 (35,4%)	22 (43,1%)
davon		
IVDA	0	0
Substitution	0	0
DA	1 (3,2%)	0
Nikotin	3 (9,7%)	2 (6,9%)
Alkohol	1 (3,2%)	0
KHK	1 (3,2%)	1 (3,4%)
Andere kardiologische Erkrankungen	9 (29,0%)	10 (34,4%)
Nierenerkrankungen	2 (6,5%)	2 (6,9%)
Neurologische Erkrankungen	1 (3,2%)	2 (6,9%)
STW Erkrankungen	4 (12,9%)	5 (17,2%)
Adipositas	4 (12,9%)	3 (10,3%)
Autoimmunerkrankungen	1 (3,2%)	2 (6,9%)
Gastroenterologische Erkrankungen	5 (16,1%)	5 (17,2%)
Psychische Erkrankungen	1 (3,2%)	3 (10,3%)
Malignome	0	0
Lungenerkrankungen	1 (3,2%)	3 (10,3%)
Blutkrankheiten	3 (9,7%)	2 (6,9%)
Infektion	0	1 (3,4%)

Der Anteil komorbider Patienten lag für den Genotyp 1 in der untherapierten Gruppe mit 40,8% über dem der therapierten Gruppe (34,4%). In beiden Gruppen wurden wiederum kardiologische Erkrankungen außer KHK (therapiert 25,4%/ untherapiert 25,6%), Stoffwechselerkrankungen (14,8%/ 12,8%) und gastroenterologische Erkrankungen (11,1%/ 12,8%) am häufigsten genannt. Die anderen Komorbiditäten waren gleichmäßig verteilt.

Bei den therapierten Genotyp 2 Patienten litten 18,2% (2/11) der Patienten unter einer weiteren Erkrankung. Genannt wurden Adipositas (1Mal), gastroenterologische (1) und psychische Erkrankungen (1). In der untherapierten Genotyp 2 Gruppe gaben alle Patienten (2/2) an, unter einer Komorbidität zu leiden. Genannt wurden hier neurologische Erkrankungen (1) sowie Lungenerkrankungen (1). Bei den therapierten Genotyp 3 Patienten dagegen (Komorbiditätsrate 80% (4/5)) wurden Drogenabusus (1), Nikotinabusus (2), andere kardiologische Erkrankungen außer KHK (2), Adipositas (1) und gastroenterologische Erkrankungen (1) angegeben. Untherapierte Genotyp 3 Patienten gab es nicht.

Tabelle 2 gibt die Komorbiditäten in Gruppen klassifiziert an. Zur Verdeutlichung sind folgend einige Beispiele zur Klassifikation genannt:

- Andere kardiologische Erkrankungen: art. Hypertonus, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie, Vorhofflimmern, double inlet left ventricle, Sick-sinus-syndrome, Trikuspidalinsuffizienz
- Psychischen Erkrankungen: Depression, Borderline- Persönlichkeitsstörung, Angststörung, endogene Psychose, Phobien, Panikstörung, Erschöpfungssyndrom, posttraumatische Belastungsstörung, Persönlichkeitsstörungen
- Gastroenterologische Erkrankungen: Barrett- Ösophagitis, Divertikulitis, Cholecystolithiasis, Pankreaslipomatose, Ulcus ventriculi/duodeni, Colon irritabile, Colitis ulcerosa, äthyltoxische Leberzirrhose, chronische Pankreatitis, Zölliakie, Refluxösophagitis, primär- biliäre Pankreatitis, Iliitis terminalis, Nicht-alkoholische Steatosis hepatis, Magenausgangsstenose, Helicobacter pylori positive Gastritis, Lactoseintoleranz,  $\alpha$ 1 Antitrypsinmangel, Morbus Meulengracht, Polypen
- Nierenerkrankungen: Nephrolithiasis, Nierenzysten, Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom, chronische Pyelonephritis, Niereninsuffizienz, Schrumpfnieren
- Stoffwechselerkrankungen: Hashimoto-Thyreoiditis, Osteoporose, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Hypothyreose, Hyperlipoproteinämie, Jodmangelstruma, Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie
- Autoimmunerkrankungen: Psoriasis, Graft versus Host Disease der Haut, rheumatoide Arthritis, M. Bechterew, Neurodermitis, atopisches Ekzem
- Bluterkrankungen: M. Werlhof, von Willebrand Jürgens Syndrom, Hyperkoagulationssyndrom, Hämophilie A und B, Anämie, Thromozytopenie, Leukozytopenie, Protein S Mangel, Faktor X Mangel und Kryoglobulinämie
- Lungenerkrankungen: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Lungenemphysem, chronische Bronchitis, Asthma bronchiale, Sarkoidose
- Drogenabusus: Cannabis, Kokain, Heroin, Benzodiazepine, Opiate
- Infektionen: HIV, chronische Hepatitis B.

### 3.1.4 Symptome

In Tabelle 3 sind die Symptome der Patienten zum Zeitpunkt der Baseline dargestellt. In beiden Gruppen war der Anteil symptomatischer Patienten mit 29,2% bei den therapierten und 29,4% bei den untherapierten Patienten nahezu gleich. In beiden Gruppen wurden Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung mit Abstand am häufigsten genannt (therapiert 78,6%/ untherapiert 72,2%). Übelkeit und Erbrechen wurden nur von untherapierten Patienten genannt, Oberbauchschmerzen und depressive Verstimmung wurden jeweils in der therapierten Gruppe (20,0%) häufiger als in der untherapierten Gruppe (5,6%) genannt. Der Anteil symptomatischer Patienten unterschied sich zwischen den beiden Gruppen in keinem Genotyp signifikant (Gt1 p=1, Gt2 p=1, exakter Test nach Fisher).

Tabelle 3: Symptome der Patienten zur Baseline

Symptome	therapiert (n 48)	untherapiert (n 51)
Anzahl (in %)		
Keine Symptome	34 (70,8)	36 (70,6)
Symptome	14 (29,2)	15 (29,4)
davon		
Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung	11 (78,6)	13 (72,2)
Oberbauchschmerzen	2 (14,3)	1 (5,6)
Übelkeit, Erbrechen		0 3 (16,7)
depressive Verstimmung	2 (14,3)	1 (5,6)

Im Genotyp 1 zeigte sich ein sehr ähnliches Bild. Der Anteil symptomatischer Patienten lag mit 28,1% bei den therapierten und 30,6% bei den untherapierten Patienten ähnlich. Am häufigsten wurden ebenfalls Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung (therapiert 60,0%/ untherapiert 72,2%) genannt. Der Anteil symptomatischer Patienten unterschied sich für Genotyp 1 zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (p=1, exakter Test nach Fisher). Bei den anderen therapierten Patienten lag der Anteil symptomatischer Patienten mit 37,3% (3/11) für Genotyp 2 und 40,0% (2/5) für Genotyp 3 ähnlich. Alle Patienten gaben Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung als Symptome an. Bei den untherapierten Patienten (Genotyp 2) litt kein Patient unter Symptomen (0/2). Für Genotyp 2 zeigte der exakte Test nach Fisher ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (p=1), für Genotyp 3 war dieser Test nicht möglich.

### 3.1.5 Labor

Die laborchemischen Parameter zeigten sich sowohl in der therapierten als auch der untherapierten Gruppe weitgehend unauffällig. Außer einem grenzwertig erhöhten Mittelwert des Eiweißes der therapierten Genotyp 2 Patienten sowie einem grenzwertig erhöhten Bilirubinmittelwert der untherapierten Genotyp 1 Patienten zeigten sich für alle erhobenen Laborparameter normwertige Ergebnisse. Einzige Ausnahme bildete die ALAT, die in allen untersuchten Gruppen deutlich erhöht war, den höchsten Wert zeigten die therapierten Genotyp 3 Patienten mit 171,80U/l (Normbereich weiblich 10-35U/l, männlich 10-50U/l). Signifikant war der Unterschied in der ALAT jedoch nur für Frauen mit Genotyp 1 (w:  $p=0$ , m:  $p=0.09$ , T-Test für Mittelwertgleichheit). In den übrigen Laborparametern fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Eine Darstellung der Laborparameter zur Baseline findet sich im Anhang (Tabelle 1-3).

### 3.1.6 Leberbiopsie

Zur Beschreibung des Leberzustandes wurden sowohl Leberbiopsien als auch Sonographiebefunde genutzt. Abbildung 3 zeigt einen Überblick über die Biopsien der therapierten Patienten zum Beobachtungsbeginn.

#### Baselinebiopsie der therapierten Patienten

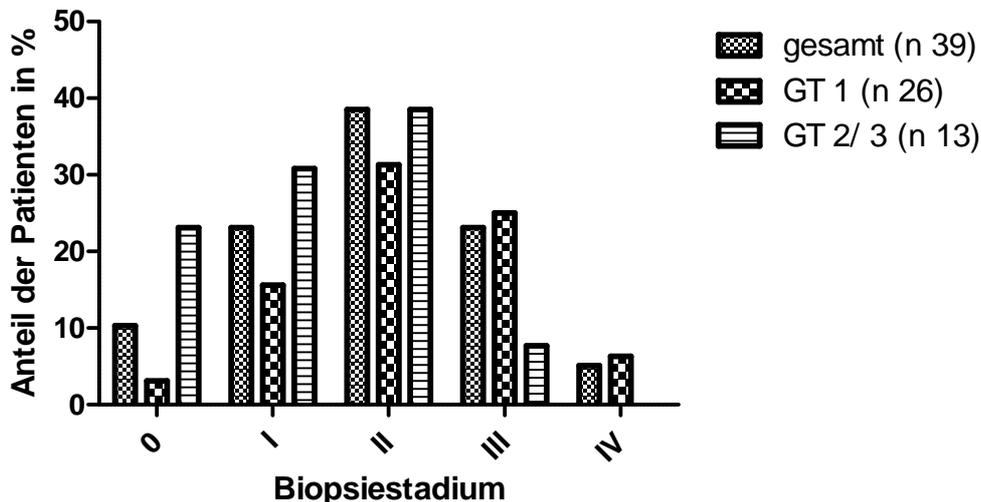


Abbildung 3: Ausgangsbiopsie (Baseline) der therapierten Patienten

In der Gesamtbetrachtung zeigte sich eine fast symmetrische Verteilung mit Maximum in Stadium II (38,5%) sowie 23,1% in Stadium I und III. Bei den Genotypen 1 und 2/ 3 stellt sich ein Maximum ebenfalls im Stadium II dar (Genotyp 1 31,3%/ Genotyp 2/ 3

38,5%). Für den Genotyp 1 zeigt sich eine Verschiebung zum Stadium 3 hin (25,0%), für den Genotyp 2/ 3 (30,8%) dagegen zum Stadium 1.

### Baselinebiopsie der untherapierten Patienten

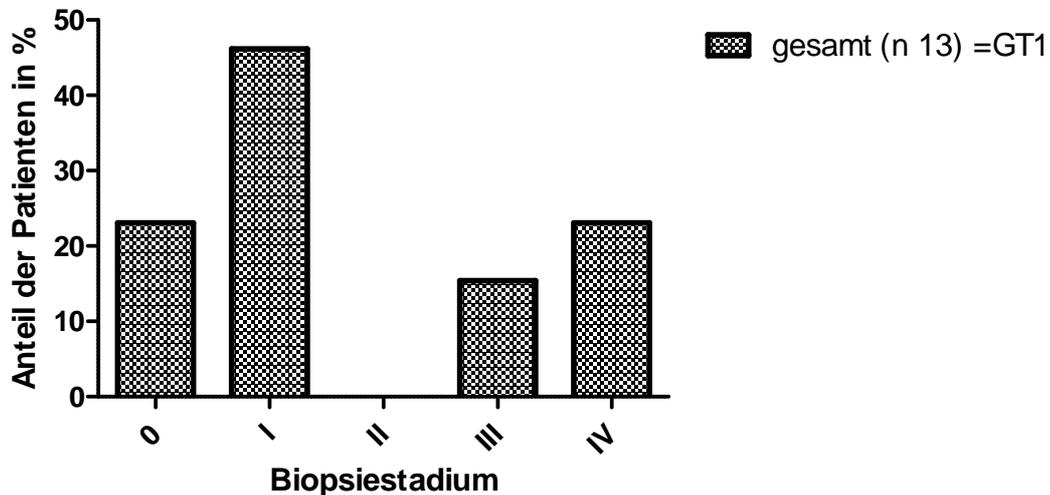


Abbildung 4: Ausgangsbiopsie (Baseline) der untherapierten Patienten

Bei den untherapierten Patienten zeigten die meisten Biopsien einen Befund im Stadium I (46,2%), unauffällige Befunde (Stadium 0) und Befunde im Stadium IV waren mit jeweils 23,1% gleich häufig.

#### 3.1.7 Lebersonographie

Betrachtet man vergleichend die Sonographien der Leber zum Beobachtungsbeginn zeigt sich ein anderes Bild (Abbildung 5 und 6). In allen untersuchten Gruppen hatten über 70% der Patienten einen unauffälligen Sonographiebefund beziehungsweise zeigten einen leichten Parenchymschaden. Für Genotyp 2/ 3 lag der Anteil mit 80% noch höher, die Befunde der untherapierten Gruppe waren tendenziell etwas besser. Der Teil der Patienten mit Leberumbau lag für die therapierte Gruppe bei maximal 14,3% (Gt1). 10,7% der therapierten Genotyp 1 Patienten zeigten eine manifeste Leberzirrhose. Bei den untherapierten Genotyp 1 Patienten lag der Zirrhoseanteil mit 12,1% etwas höher, der Anteil der Patienten mit Leberumbau dagegen etwas niedriger (9,1%). Sowohl in der therapierten als auch in der untherapierten Gruppe konnten nur sehr wenige Patienten den mittleren Befunden zugeordnet werden.

### Baselinesonographie der therapierten Patienten

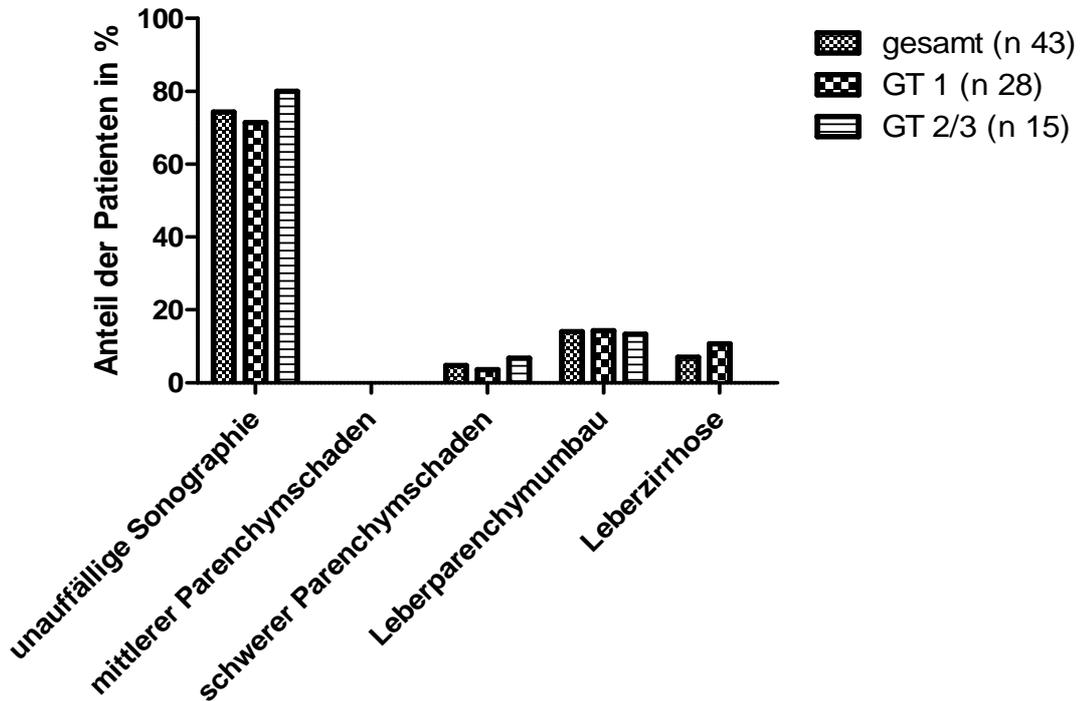


Abbildung 5: Ausgangssonographie (Baseline) der therapierten Patienten.

### Baselinesonographie der untherapierten Patienten

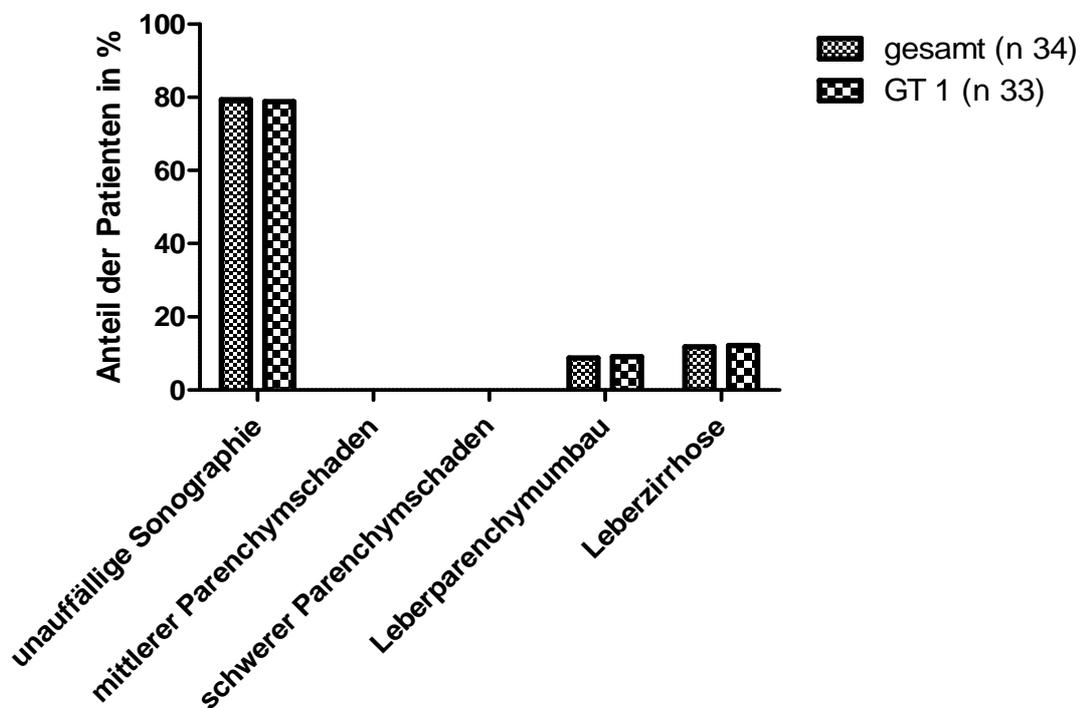


Abbildung 6: Ausgangssonographie (Baseline) der untherapierten Patienten

### 3.1.8 Extrahepatische Manifestationen

Einen Überblick über die extrahepatischen Manifestationen der chronischen Hepatitis C Infektion ist in Tabelle 6 dargestellt. Dabei zeigte sich mit 22,9% in der therapierten ein etwas höherer Anteil als in der untherapierten Gruppe (15,7%). Am häufigsten fand sich eine Insulinresistenz bzw. ein manifester Diabetes mellitus (therapiert 61,5%/ untherapiert 55,6% der genannten Manifestationen). In beiden Gruppen litten 3 Patienten unter einer Depression. Bei den therapierten Patienten wurden essentiell gemischte Kryoglobulinämie und membranproliferative Glomerulonephritis, in der untherapierten Gruppe Autoimmunthyreoiditis jeweils ein Mal genannt.

Tabelle 6: Extrahepatische Manifestationen (Baseline)

Extrahepatische Manifestationen	therapiert	untherapiert
<b>Anzahl (in %)</b>		
<b>Nein</b>	37 (77,1)	43 (84,3)
<b>Ja</b>	11 (22,9)	8 (15,7)
<b>davon Anzahl extrahepatischer Manifestationen (in %)</b>		
Essentielle gemischte Kryoglobulinämie	1 (7,7)	0
Membranproliferative Glomerulonephritis	1 (7,7)	0
Porphyria cutanea tarda	0	0
Lichen ruber planus	0	0
Vaskulitis	0	0
Vitiligo	0	0
Sjögren Syndrom	0	0
Autoimmunthyreoiditis	0	1 (11,1)
Insulinresistenz/ Diabetes	8 (61,5)	5 (55,6)
Neuropathie	0	0
Befindlichkeitsstörungen/ Depression	3 (23,1)	3 (33,3)
Sicca- Syndrom	0	0

Für den Genotyp 1 fand sich mit 18,8% in der therapierten und 16,3% in der untherapierten Gruppe ein vergleichbarer Teil betroffener Patienten. Insulinresistenz bzw. ein manifester Diabetes mellitus (therapiert 71,4%/ untherapiert 55,6% der genannten Manifestationen) wurde ebenfalls am häufigsten angegeben. In der untherapierten Gruppe litten 3 Patienten unter einer Depression sowie einer unter einer Autoimmunthyreoiditis. Bei den therapierten Patienten wurden jeweils ein Mal essentiell gemischte Kryoglobulinämie und membranproliferative Glomerulonephritis angegeben.

Bei den Patienten des Genotyps 2 fand sich bei 27,3% der therapierten Patienten eine extrahepatische Manifestation, 3 Patienten litten unter einer Insulinresistenz bzw. einem manifesten Diabetes mellitus, einer unter einer Depression. Keiner der untherapierten

Patienten mit Genotyp 2 zeigte eine extrahepatische Manifestation. Beim Genotyp 3 gaben 2 von 5 Patienten eine extrahepatische Manifestation an, beide eine Depression.

### 3.2 Natürlicher Verlauf

#### 3.2.1 Gründe für Therapielosigkeit

Im Folgenden werden zunächst die untherapierten Patienten im Verlauf ihrer Krankheit dargestellt. Dabei stellt sich die Frage aus welchem Grund die Patienten nicht therapiert wurden. Bei der Betrachtung von Abbildung 7 fällt auf, dass über 50% der Patienten mit Begründung durch das hohe Alter nicht therapiert wurden, während Komorbidität (17,6%), Ablehnung durch den Patienten (15,7%) oder Komplikationen eine vergleichsweise geringe Rolle spielten. Für Genotyp 1 zeigt sich ein sehr ähnliches Bild: Alter (53,1%), Komorbidität (16,3%), Ablehnung durch den Patienten (14,3%). Beim Genotyp 2 lehnte ein Patient die Therapie ab, der andere wurde aufgrund einer Komorbidität (Bluterkrankung) nicht therapiert.

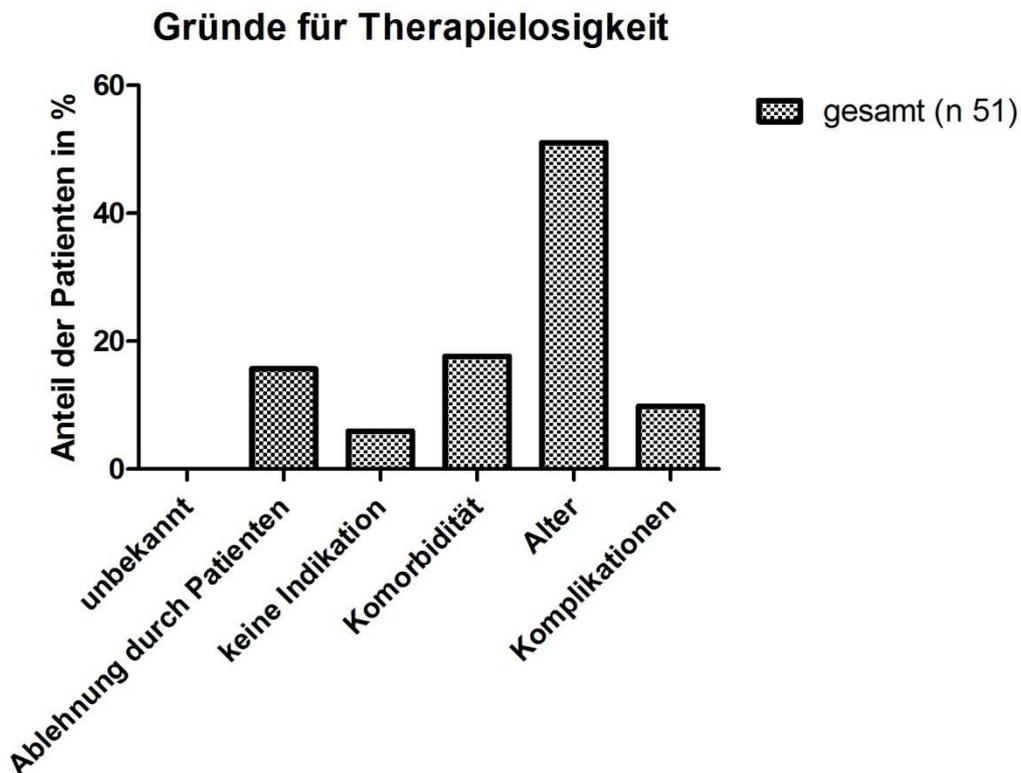


Abbildung 7: Gründe für die Entscheidung gegen eine Therapie

Tabelle 7 gibt eine genauere Übersicht über die Komorbiditäten, die als Begründung für ein abwartendes Vorgehen angegeben wurden. Dabei zeigte sich ein weites Spektrum an Erkrankungen: Psychiatrische Erkrankungen sowie Herzerkrankungen wurden jeweils zweimal genannt, alle anderen Erkrankungen nur einmal. Bei einem Patienten konnte die Komorbidität nicht näher benannt werden.

Tabelle 7: Komorbidität als Grund für Therapielosigkeit Genotyp 1

<b>Komorbidität als Grund für Therapielosigkeit</b>	
<b>Grund</b>	<b>Anzahl (in %)</b>
ohne Angabe	1 (8,3)
Malignome	1 (8,3)
Nierenerkrankungen	1 (8,3)
psychiatrische Erkrankungen	2 (16,7)
Bluterkrankungen	1 (8,3)
Autoimmunerkrankungen	1 (8,3)
Herzerkrankungen	2 (16,7)
neurologische Erkrankungen	1 (8,3)
Adipositas	1 (8,3)
orthopädische Erkrankungen	1 (8,3)

### **3.2.2 Leberbiopsie und –sonographie im Verlauf**

Lediglich vier von 51 untherapierten Patienten (alle Genotyp 1) wurden am Ende des untherapierten Verlaufes biopsiert, zwei Patienten in Stadium III, jeweils einer in Stadium I und IV, sodass die Sonographie zur Verlaufskontrolle der Leberschäden herangezogen wird. Einen Überblick über die Sonographien, die am Ende des beobachteten Zeitraumes durchgeführt wurden, gibt Abbildung 8. Dabei zeigte sich weiterhin bei über 70% der Patienten ein unauffälliger Befund beziehungsweise ein leichter Leberparenchymschaden. Die Werte für Parenchymbau (15,9%) und Leberzirrhose (11,4%) lagen leicht über denen der Ausgangssonographie.

## Endsonographie der untherapierten Patienten

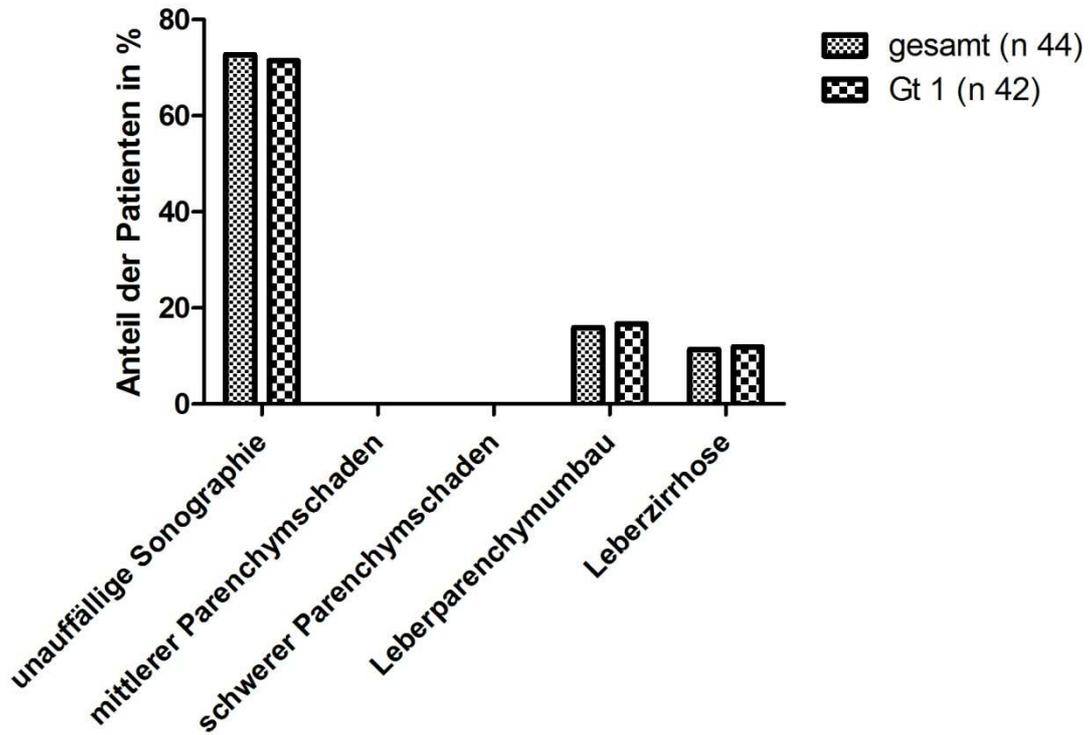


Abbildung 8: Sonographie zum Ende des Beobachtungszeitraumes

## Sonographieveränderung

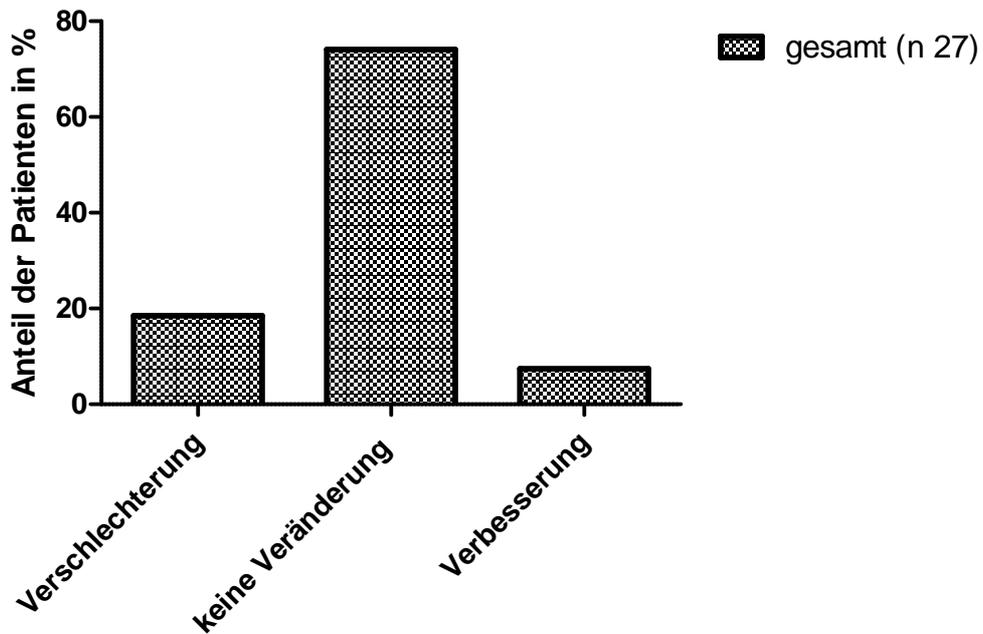


Abbildung 9: Sonographieveränderung im Direktvergleich

Bei einem direkten Vergleich der Anfangs- und Endsonographie von Patienten, die beide Untersuchungen durchlaufen haben, zeigte sich das in Abbildung 9 gezeigt Bild. Bei 74,1% der Patienten zeigte sich keine Veränderung zur Ausgangssonographie. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des Befundes überwog mit 18,5% den Anteil der verbesserten Befunde (7,4%).

### 3.2.3 Extrahepatische Manifestationen

Beim Vergleich der extrahepatischen Manifestationen der untherapierten Patienten am Beginn und Ende des beobachteten Zeitraumes zeigte sich eine leichte Zunahme der betroffenen Patienten von 15,7% (8 Patienten) auf 19,6% (10 Patienten), die alle dem Genotyp 1 zuzuordnen waren. Die relativen Verhältnisse blieben jedoch annähernd gleich: Am häufigsten blieb die Insulinresistenz (bzw. manifester Diabetes mellitus) mit 54,5% (6 Nennungen) im Vergleich zu 55,6% (5 Nennungen) am Beobachtungsbeginn, gefolgt von Depressionen, die von 33,3% (3 Nennungen) auf 36,4% (4 Nennungen) zunahm. Auch am Ende des Beobachtungszeitraumes zeigte keiner der untherapierten Genotyp 2 Patienten eine extrahepatische Manifestation.

Tabelle 8: Vergleich der extrahepatischen Manifestationen am Beginn und Ende des Beobachtungszeitraumes

Extrahepatische Manifestationen untherapierte Patienten Vergleich Anfang- Ende		
Anzahl (in %)	Beobachtungsbeginn	Beobachtungsende
<b>Nein</b>	43 (84,3)	41 (80,4)
<b>Ja</b>	8 (15,7)	10 (19,6)
<b>davon Anzahl extrahepatischer Manifestationen (in %)</b>		
Essentielle gemischte Kryoglobulinämie	0	0
Membranoproliferative Glomerulonephritis	0	0
Porphyria cutanea tarda	0	0
Lichen ruber planus	0	0
Vaskulitis	0	0
Vitiligo	0	0
Sjögren Syndrom	0	0
Autoimmunthyreoiditis	1 (11,1)	1 (9,1)
Insulinresistenz/ Diabetes	5 (55,6)	6 (54,5)
Neuropathie	0	0
Befindlichkeitsstörungen/ Depression	3 (33,3)	4 (36,4)
Sicca- Syndrom	0	0

### 3.2.4 Symptome

Vergleicht man den Anteil symptomatischer Patienten der untherapierten Gruppe am Beginn und Ende des Beobachtungszeitraumes, so zeigt sich kein Unterschied. Bei Genotyp 1 Patienten blieb der Anteil konstant bei 30,6%, beim Genotyp 2 blieben weiterhin alle Patienten symptomfrei. Von den betroffenen Genotyp 1 Patienten wurden jedoch andere Symptome genannt. Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung wurde nur noch von 55,6% der Patienten statt 72,2% am Beobachtungsbeginn genannt, der Anteil der Nennungen von Übelkeit/Erbrechen sank von 16,7% auf 11,1%. Dagegen stiegen die Nennungen von Oberbauchschmerzen und depressiver Verstimmung jeweils von 5,6% auf 16,7%.

#### Vergleich symptomatischer Patienten, untherapierte Gruppe

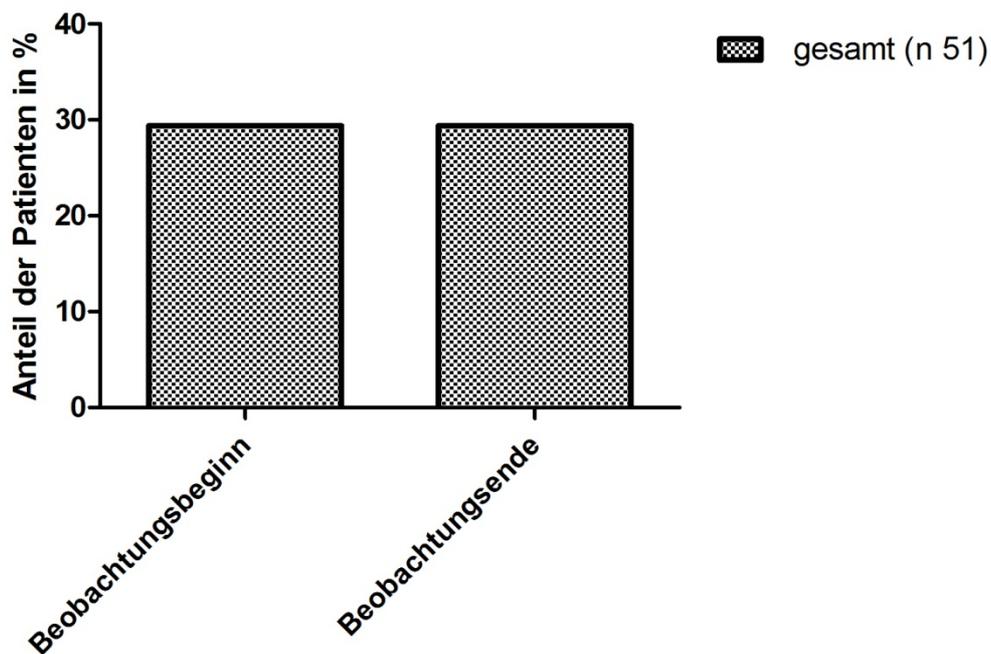


Abbildung 10: Vergleich untherapierter symptomatischer Patienten am Beginn und Ende des Beobachtungszeitraumes

### 3.3 Therapie

#### 3.3.1 Therapieerfolge

Nun erfolgt eine genauere Betrachtung der therapierten Patienten im Verlauf. Von den 32 therapierten Patienten mit Genotyp 1 wurden 17 mit pegyliertem Interferon Alpha 2a, 5 mit pegyliertem Interferon Alpha 2b, 2 Patienten mit anderen PegIFN (pegyliertes Interferon) Therapien, 6 Patienten mit Interferon, jeweils in Kombination mit Ribavirin, und 2 Patienten mit einer Interferonmonotherapie behandelt. Alle Patienten waren zum Behandlungsbeginn therapie-naiv. Dabei zeigte sich für PegIFN alpha 2a eine SVR (sustained viral response) Rate von 29,4%, für PegIFN Alpha 2b von 40%, wobei die Patientenzahl deutlich geringer war. Der Unterschied im Therapieerfolg (SVR) war nicht signifikant (exakter Test nach Fisher,  $p=1$ ). Eine entsprechende Abbildung findet sich im Anhang (Abbildung 1). Die Relapserate war mit 17,6% für Alpha 2a und 20,0% für Alpha 2b vergleichbar ( $p=1$ ), zum Breakthrough kam es bei keinem Patienten. Für Alpha 2a lag die Zahl der Nonresponder bei 41,2% gegenüber 0% bei Alpha 2b ( $p=0,135$ ), wobei der Anteil der Patienten bei denen keine weiteren Daten nach Therapieende erhoben werden konnten in dieser Gruppe mit 40,0% sehr hoch war. Für Alpha 2a lag der Anteil der nicht weiter verfolgbaren Patienten nur bei 11,8%.

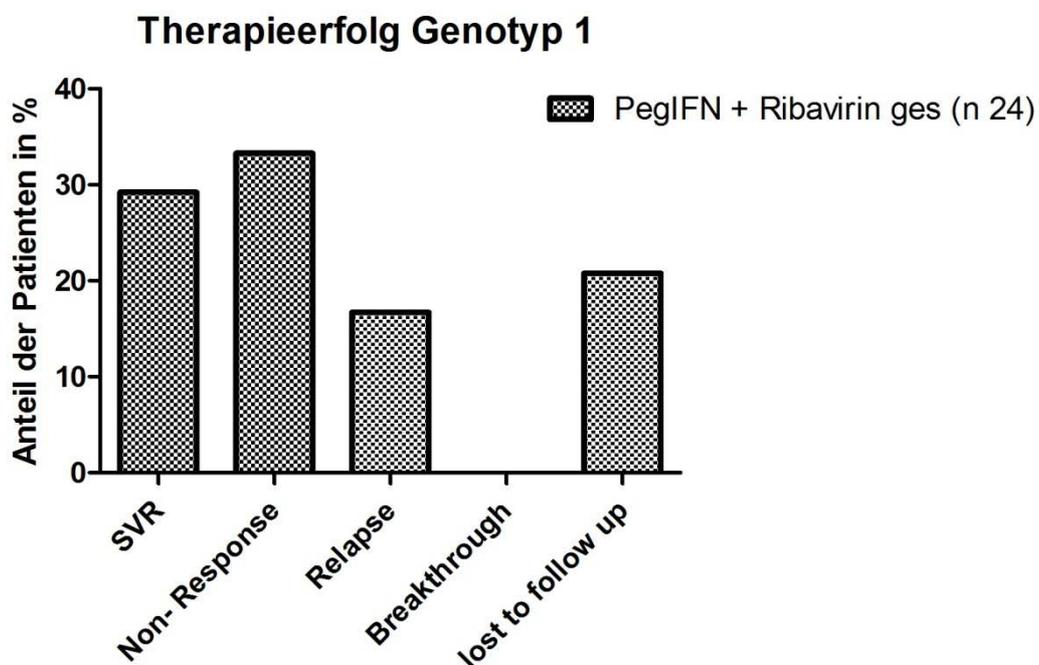


Abbildung 11: Therapieerfolg der PegIFN und Ribavirin Therapie (PegIFN Alpha 2a/ Ribavirin+ PegIFN Alpha 2b/ Ribavirin+ andere PegIFN Therapien/ Ribavirin)

Abbildung 11 zeigt den Therapieerfolg der heutigen Standardtherapien mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Dabei ist PegIFN und Ribavirin als Zusammenfassung der Daten von PegIFN Alpha 2a/ Ribavirin+ PegIFN Alpha 2b/ Ribavirin+ andere PegIFN Therapien/ Ribavirin zu verstehen. Bei der Interferonmonotherapie erreichte kein Patient eine SVR, es kam zu Nonresponse (50%) und Breakthrough (50%, n=2). Für die Therapie mit Interferon und Ribavirin lag die SVR Rate bei 66,7% (4 von 6 Patienten), während ein Patient eine Nonresponse zeigte, ließen sich bei einem anderen nach Therapieende keine Daten mehr erheben. Die SVR Rate über alle PegIFN Therapien lag bei 29,2% (Qui Quadrat Test nach Pearson, getestet gegen IFN/Ribavirin und Monotherapie,  $p=0,128$ ), Nonresponse trat bei 33,3% ( $p=0,616$ ), Relapse bei 16,7% ( $p=0,467$ ), Breakthrough trat nicht auf ( $p=0,01$ ). Damit war allein der Unterschied im Breakthrough signifikant (exakter Test nach Fisher). Im direkten Vergleich von PegIFN/ Ribavirin mit IFN/ Ribavirin Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Therapieerfolg (SVR:  $p=0,156$ , exakter Test nach Fisher). Insgesamt ließen sich 20,8% der Patienten mit PegIFN Therapie nach Therapieende nicht weiter verfolgen.

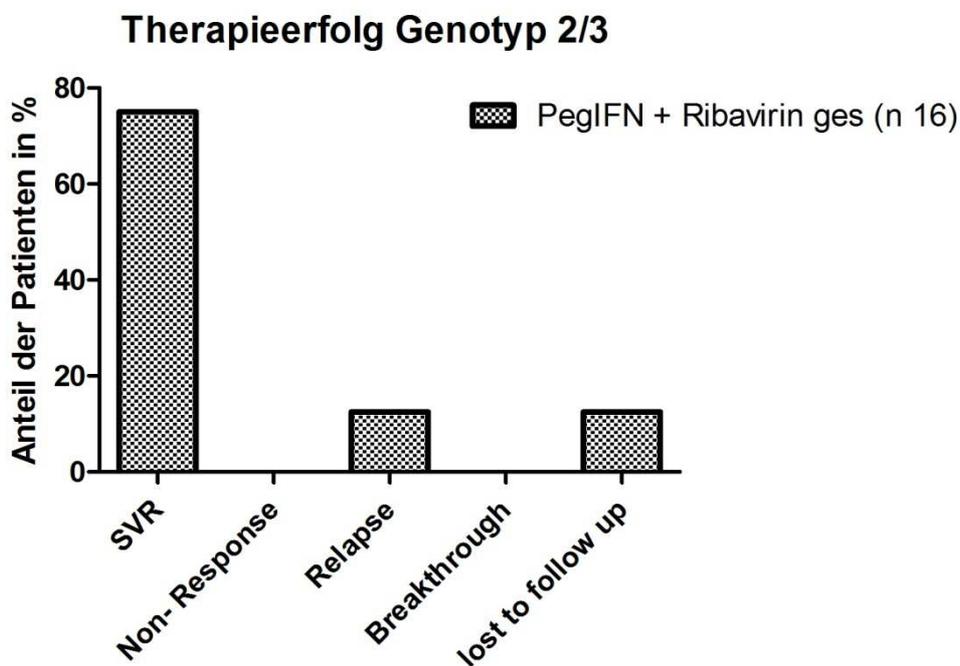


Abbildung 12: Therapieerfolg der weiteren verwendeten Schemata für Genotyp 1 Patienten (pegIFN und Ribavirin ges= PegIFN Alpha 2a/ Ribavirin+ PegIFN Alpha 2b/ Ribavirin+ andere PegIFN Therapien/ Ribavirin)

Bei den Genotypen 2 und 3 wurden von 16 Patienten 13 mit PegIFN Alpha 2a und 3 mit PegIFN Alpha 2b therapiert. Andere PegIFN Therapien, Interferonkombinations- oder -monotherapien wurden nicht verwendet. Dabei zeigte sich für Alpha 2a eine SVR Rate von 69,2%, während die Relapserate mit 15,4% genauso hoch lag wie der Anteil der nicht weiter verfolgbaren Patienten (Abbildung 2 im Anhang). Zur Nonresponse kam es nicht. Für Alpha 2b lag die SVR Rate bei 100% (3/ 3 Patienten). Im exakten Test nach Fisher fand sich in der zweiseitigen Signifikanz weder in Genotyp 2 noch 3 ein Unterschied in den beiden Präparaten ( $p=1$ ), auch in der Relapserate von Genotyp 2 zeigte der Vergleich  $p=1$ . Die durchschnittliche Ansprechrate beider Therapiearten für Genotyp 2/ 3 lag bei 75,0%, die Relapserate bei 12,5% und damit ebenso hoch wie der Anteil der nicht weiter verfolgbaren Patienten (Abbildung 12).

Für die PegIFN Therapie lag die SVR Rate über alle Genotypen bei 47,5% (19/40 Patienten). Ein Vergleich mit anderen Therapieschemata war nicht möglich.

### **3.3.2 Therapieabbruch**

Die Abbruchrate lag für die PegIFN Therapie insgesamt bei 32,5%, bei den IFN Therapien nur bei 16,7%. Bei den Monotherapien brachen alle Patienten die Therapie ab. Bei der Betrachtung der Therapieabbrüche bei Genotyp 1 Patienten zeigten sich für die aktuellen Therapien Abbruchraten von 52,9% für PegIFN Alpha 2a und 40,0% für PegIFN Alpha 2b. Damit ergab sich eine durchschnittliche Abbruchrate der pegIFN Therapien/ Ribavirin für Genotyp 1 Patienten von 50,0%. Für die Monotherapie mit Interferon lag die Abbruchrate bei 100%, für die Interferon/ Ribavirin Therapie bei 16,7%.

Bei den Genotyp 2/3 Patienten lag die Rate der Therapieabbrüche deutlich niedriger. Nur bei einem von 16 therapierten Patienten kam es zum vorzeitigen Beenden der Therapie (PegIFN Alpha 2a) aufgrund eines eigenständigen Therapieabbruches durch den Patienten. Die Abbruchrate lag damit für Genotyp 2/ 3 bei 6,3%.

Die Gründe für den Therapieabbruch sind für alle PegIFN/ Ribavirin Therapien in Tabelle 9 dargestellt. Dabei zeigte sich, dass Nonresponse mit 61,5% die Hauptursache für den Abbruch darstellte, während Therapienebenwirkungen und Komorbidität mit jeweils 8,3% eine untergeordnete Rolle spielten. Der Anteil an eigenständigen Abbrüchen lag bei 23,1%.

Tabelle 9: Abbruchgründe der PegIFN/ Ribavirin Therapien

<b>Therapieabbruch</b>	<b>pagIFN und Ribavirin gesamt</b>
	<b>Patientenanzahl (n 40)</b>
Abbruch	13 (32,5)
kein Abbruch	27 (67,5)
unbekannt	0
<b>Abbruchgründe</b>	<b>Patientenanzahl (n 13)</b>
Non Response	8 (61,5)
mangelnde Compliance	0
UAW	1 (7,7)
Breakthrough	0
fehlende Kostenübernahme	0
Komorbidität	1 (7,7)
eigenständig	3 (23,1)
Komplikationen	0
Patient verstorben	0
unbekannt	0

### 3.3.3 Nebenwirkungen

Obwohl die Nebenwirkungen der PegIFN/ Ribavirin Therapie nur bei einem Patienten Grund für einen Abbruch der Therapie waren, litten alle Patienten unabhängig vom Therapieregime unter Nebenwirkungen. In Tabelle 10 sind die Nebenwirkungen der PegIFN Therapie in Gruppen klassifiziert gezeigt. Zur Verdeutlichung sind im Anhang einige Beispiele zur Klassifikation genannt.

Tabelle 10: Therapienebenwirkungen der Therapie mit PegIFN

<b>Therapienebenwirkungen der PegIFN Therapie</b>	<b>Genotyp 1 (n 24)</b>	<b>Genotyp 2/3 (n 16)</b>
<b>UAW</b>	24 (100)	16 (100)
<b>keine UAW</b>	0	0
<b>davon</b>		
Verschlechterung Leistungsfähigkeit	15 (17,0)	11 (15,5)
Stimmungsveränderung	6 (6,8)	7 (9,9)
Verschlechterung Allgemeinbefinden	10 (11,4)	13 (18,3)
Kopfschmerzen	4 (4,5)	2 (2,8)
Schmerzen des Bewegungsapparates	7 (8,0)	5 (7,0)
Neurologische UAW	2 (2,3)	4 (5,6)
UAW des sensorischen Systems	3 (3,4)	2 (2,8)
UAW bei der Nahrungsaufnahme	6 (6,8)	8 (11,3)
UAW des Respirationstraktes	9 (10,2)	3 (4,2)
UAW des Gastrointestinaltraktes	3 (3,4)	2 (2,8)
UAW des Herz- Kreislaufsystems	3 (3,4)	2 (2,8)
UAW des Blutsystems	1 (1,1)	0
UAW des nephrotischen Systems	1 (1,1)	0
UAW der Reproduktionsorgane	2 (2,3)	0
UAW von Haut und Schleimhäuten	16 (18,2)	12 (16,9)

In der Gesamtbetrachtung aller bei Genotyp 1 durchgeführten PegIFN Therapien waren Nebenwirkungen an Haut und Schleimhäuten (18,2%), Verschlechterung der Leistungsfähigkeit (17,0%), Verschlechterung des Allgemeinbefindens (11,4%) und Beschwerden des Respirationstraktes die häufigsten Nebenwirkungen.

Beim Vergleich der aktuellen Therapien zeigte sich ein sehr ähnliches Bild. Besonders häufig waren sowohl bei Alpha 2a als auch Alpha 2b eine Verschlechterung der Leistungsfähigkeit (2a 16,4%/ 2b 15,8%) sowie Nebenwirkungen an Haut und Schleimhäuten (2a 18,0%/ 2b 15,8%). Bei Alpha 2b wurden Störungen des Allgemeinbefindens mit 21,1% häufiger genannt (2a 9,8%). Eine Tabelle mit den Nebenwirkungen der PegIFN Alpha 2a und 2b Therapie findet sich im Anhang (Tabelle 4 und 5).

Auch für die anderen Genotypen zeigte sich kein großer Unterschied. Am häufigsten wurden von den Patienten mit PegIFN Therapie auch hier Verschlechterung des Allgemeinbefindens (18,3%), Nebenwirkungen an Haut und Schleimhäuten (16,9%) und Leistungsminderung (15,5%) angegeben (Tabelle 10). Sowohl bei PegIFN Alpha 2a als auch Alpha 2b wurden Verschlechterung des Allgemeinbefindens (2a 17,9%/ 2b 18,8%), Nebenwirkungen an Haut und Schleimhäuten (2a 17,9%/ 2b 12,5%) sowie unangenehme Wirkungen bei der Nahrungsaufnahme (2a 10,7%/ 2b 12,5%) von den Patienten als beeinträchtigend empfunden. Verminderung der Leistungsfähigkeit war bei der Therapie mit PegIFN Alpha 2a mit 17,9% häufiger (2b 6,3%), die relativen Nennungen von Stimmungsveränderungen (2a 8,9%/ 2b 12,5%) und Schmerzen des Bewegungsapparates (2a 5,4%/ 2b 12,5%) überwogen dagegen bei der Anwendung von PegIFN Alpha 2b.

### **3.3.4 Prädiktive Faktoren**

Bei der Untersuchung der therapierten Patienten stellte sich die Frage nach Möglichkeiten den Therapieerfolg schon möglichst frühzeitig vorherzusagen. In diesem Zusammenhang wurden der Zeitpunkt des Therapieansprechens, Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, Cholesterin, Triglyceride, Thrombozytenzahl, Bilirubin und die Biopsie zum Zeitpunkt der Baseline als mögliche prädiktive Faktoren untersucht.

#### **3.3.4.1 Zeitpunkt des Ansprechens**

Zunächst wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Therapieansprechens, der über eine Viruslast des Patienten unterhalb der Nachweisgrenze definiert wurde, und dem Therapieerfolg betrachtet. Für Genotyp 1 zeigte sich für Patienten mit RVR (rapid viral response, 4 Wochen nach Therapiebeginn) ein 100%iger Therapieerfolg (SVR). Bei Erreichen einer cEVR (early viral response, 12 Wochen nach Therapiebeginn) zeigten nur 37,5% der Patienten eine SVR, bei genauso vielen Patienten kam es zu einem Relapse. Ein Patient sprach erst zum EOT (end of treatment response) an, erlitt jedoch einen Relapse.

Für die Genotypen 2 und 3 ergab sich ein ähnliches Bild. Patienten mit einer RVR erreichten zu 81,8% eine SVR, nur 9,1% erlitten einen Relapse. Bei einem Ansprechen zu cEVR erreichten noch 75,0% der Patienten eine SVR, es kam zu keinem Relapse, wobei die Rate von Patienten, die nicht weiter beobachtet werden konnten, bei 25,0% lag. Auch hier sprach ein Patient erst zum Ende der Therapie (EOT) auf die Behandlung an. Es kam wiederum zu einem Relapse. Entsprechende Abbildungen finden sich im Anhang (Abbildung 3 und 4).

#### **3.3.4.2 Alter, Geschlecht, Rauchen und Laborparameter**

Bei der Betrachtung weiterer oben genannter Parameter als mögliche prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg zeigten sich bei den mit PegIFN Alpha 2a therapierten Patienten Unterschiede zwischen den Patienten, die eine SVR erreichten und denjenigen, bei denen es zur Nonresponse kam. Die Patienten mit Nonresponse waren älter (66,71\_Jahre vs. 64,00 Jahre), zeigten einen höheren Raucheranteil (28,6% vs. 0%) und hatten höhere Cholesterin- (275,00mg/dl vs. 177,00mg/dl) und Triglyceridwerte (209,33mg/ dl vs. 100,00mg/dl).

Dagegen gab es bei diesem Therapieregime keine Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlechtsverteilung und Rauchen zwischen der Gruppe, die eine SVR erreichte und den Patienten mit Relapse (Tabelle 6 im Anhang).

Bei der Therapie mit PegIFN Alpha 2b kam es bei keinem Patienten zur Nonresponse, nur ein Patient erlitt einen Relapse, sodass ein Vergleich zwischen Patienten mit SVR und Relapse nur bedingt möglich ist. Der Patient mit Relapse war etwas älter (64,0Jahre

vs. 62,50Jahre) und Nichtraucher (SVR 50% Raucher). In der SVR Gruppe lag der Frauenanteil bei 50%.

Bei der Betrachtung aller mit PegIFN therapierten Genotyp 1 Patienten zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der Therapie mit PegIFN Alpha 2a. Die Patienten mit Nonresponse waren älter als die Patienten mit SVR (66,39 vs. 63,58 Jahre), hatten höhere Blutfette, sowohl bei Cholesterin (234mg/ dl vs. 183mg/ dl) als auch Triacylglyceriden (209mg/dl vs. 116mg/ dl), jedoch ein niedrigeres Bilirubin (0,713 vs. 1,043). Höhere Cholesterinwerte waren signifikant mit Nonresponse assoziiert ( $p=0,023$ , T-Test für Mittelwertgleichheit). In den anderen untersuchten Parametern fanden sich nur minimale Unterschiede außer einer leicht höheren Thrombozytenzahl für Relapsepatienten. Keiner der weiteren untersuchten prädiktiven Faktoren zeigte sich signifikant mit dem Therapieansprechen assoziiert (exakter Test nach Fisher, T-Test für Mittelwertgleichheit).

Für Genotyp 2 ist ebenfalls nur ein Vergleich zwischen Patienten mit SVR und Relapse der PegIFN Alpha 2a Therapie möglich, da auch hier kein Patient eine Nonresponse erlitt. Dabei waren die Patienten mit Relapse etwas jünger (64,50 Jahre vs. 65,67 Jahre), im Geschlechterverhältnis (50%) und Rauchverhalten (0% Raucher) gab es keine Unterschiede. Ein Vergleich der Cholesterin- und Triglyceridwerte war nicht möglich. Patienten mit Genotyp 3 und PegIFN Alpha 2a Therapie erreichten alle einen Therapieerfolg (SVR). Bei der Therapie mit PegIFN Alpha 2b lag die SVR Rate für Genotyp 2/3 bei 100%.

Bei der Betrachtung aller mit PegIFN therapierten Genotyp 2 Patienten zeigte sich ein erhöhtes Bilirubin bei den Patienten mit Relapse (1,95 mg/ dl), nicht jedoch bei den Patienten, die eine SVR erreichten (0,76 mg/dl). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (T-Test für Mittelwertgleichheit). In den übrigen Parametern gab es nur minimale Unterschiede, ein Vergleich der Cholesterin- und Triglyceridwerte war ebenfalls nicht möglich. Auch hier gab es keine signifikante Assoziation zwischen prädiktiven Faktoren und Therapieerfolg (exakter Test nach Fisher, T-Test für Mittelwertgleichheit). Bei unauffälligen Werten der untersuchten Faktoren fand sich auch bei Genotyp 3 kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Faktoren und dem Therapieerfolg (exakter Test nach Fisher, T-Test für Mittelwertgleichheit).

### **3.3.4.3 Leberbiopsie**

Einen weiteren möglichen prädiktiven Faktor stellte die zum Beginn des Beobachtungszeitraumes entnommene Leberbiopsie dar. Für Genotyp 1 zeigte sich dabei, dass 71,4% der Patienten mit SVR eine Biopsie im Stadium II hatten, während die restlichen Patienten dieser Gruppe zu gleichen Teilen auf die Stadien I und IV entfielen (jeweils 14,3%). Die Patienten mit Nonresponse zeigten dagegen zu jeweils 40% die Stadien II und III und zu 20% Stadium IV, während jeweils 25% der Patienten mit Relapse eine Baselinebiopsie der Stadien 0 bis III aufwiesen. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Biopsieergebnis und Therapieerfolg für Genotyp 1 Patienten (Qui Quadrat Test).

Bei den Genotypen 2 und 3 zeigten alle Patienten mit SVR in der Baselinebiopsie Befunde der Stadien 0 bis II, die jeweils zwischen 30% und 40% lagen. Zum Relapse kam es nur bei einem Patienten, dieser hatte in seiner Biopsie einen Befund Stadium II. Auch hier konnte keine Signifikanz im Zusammenhang zwischen Baselinebiopsie und Therapieerfolg gezeigt werden (Qui Quadrat Test). Entsprechende Abbildungen finden sich im Anhang (Abbildung 5 und 6).

Betrachtet man abschließend alle mit PegIFN therapierten Patienten aller Genotypen, die einen Therapieerfolg in Form einer SVR erreichen konnten, so zeigt sich in der Baselinebiopsie, dass der Großteil der Patienten einen Befund im Stadium II oder niedriger hatte (Abbildung 7 im Anhang). Einzige Ausnahme stellten 14,3% der Genotyp 1 Patienten im Stadium IV dar. Patienten der Genotypen 1 und 3 zeigten ein Maximum im Stadium II mit 71,4% bzw. 66,7%. Die Genotyp 2 Patienten lagen dagegen zu über 85% in den Stadien 0 und I.

### **3.4.4.4 Logistische Regression**

Ergänzend zu T-Test für Mittelwertgleichheit und Qui- Quadrattest wurde eine logistische Regression für alle prädiktiven Faktoren durchgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden alle Genotypen für diese Analyse zusammengefasst. Zunächst erfolgte die einzelne Analyse der prädiktiven Faktoren. Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse: Mit Steigerung der Thrombozytenzahl um 1 Mrd/l erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eine SVR zu erreichen um 0,2% ( $p=0,767$ , 95% Konfidenzintervall (KI) 0,989-1,015). Rauchen steigerte die Chance eine SVR zu erreichen um 37,5% ( $p=0,751$ ). Bei zunehmendem Alter um 1 Jahr sank die Wahrscheinlichkeit eine SVR zu

erreichen um 11,4% ( $p=0,284$ , KI 0,709-1,106). Weibliches Geschlecht senkte die SVR Wahrscheinlichkeit um 42,9% ( $p=0,465$ ). Bei den Laborparametern war ein steigendes Bilirubin (jeweils um eine Einheit) mit einer gesunkenen SVR Rate um 8,6% ( $p=0,875$ , KI 0,296-2,817), Triglyceride um 1% ( $p=0,258$ , KI 0,974- 1,007) und Cholesterin um 1,7% ( $p=0,277$ , KI 0,952-1,014) assoziiert. Keine der Analysen zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen den prädiktiven Faktoren und dem Erreichen der SVR. Eine multivariable Analyse war aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich.

### 3.4 Alter als prädiktiver Faktor – Analyse von Patienten aller Altersgruppen

Zur Analyse des Einflusses des Alters bei Therapiebeginn auf die SVR wurde eine gemeinsame Analyse der Patienten der parallel erhobenen Studie jüngerer Patienten (Pudelski 2012) und der Patienten dieser Studie durchgeführt, um eine größere Altersspanne überblicken zu können. Mit freundlicher Genehmigung der Autorin wurden die Daten von 621 Patienten unter 60 Jahren mit den Genotypen 1-3 in die Auswertung einbezogen. Gezeigt sind hier die SVR Raten in den verschiedenen Altersklassen zur Baseline getrennt für Männer und Frauen. In Abbildung 13 sind zunächst alle Genotypen zusammengefasst und Männer und Frauen gegenüber gestellt.

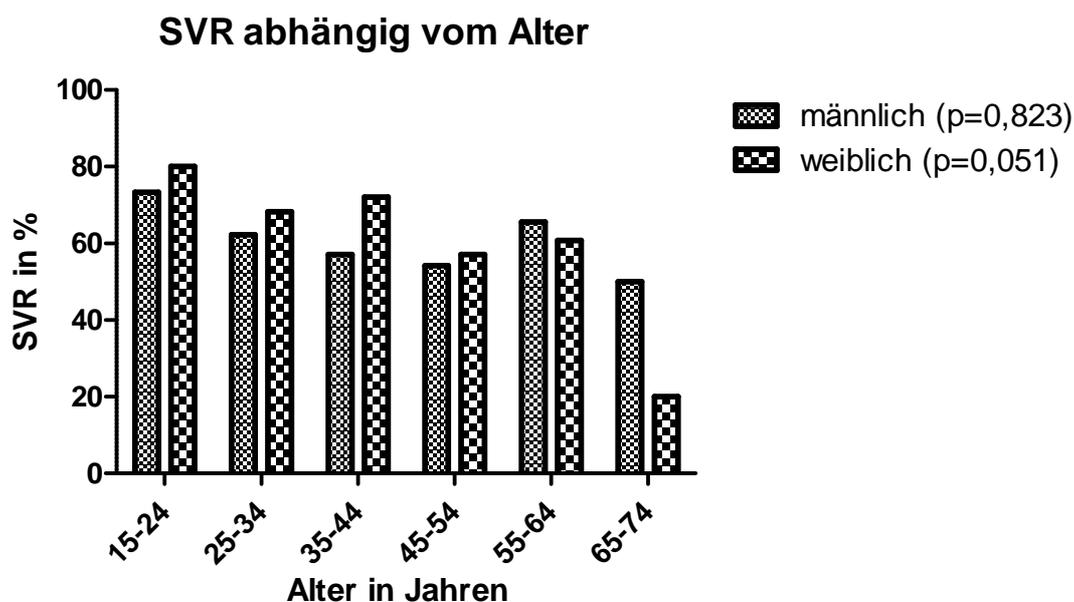


Abbildung 13: Therapieerfolg (SVR) abhängig vom Alter (n=669, 621 Patienten <60Jahre + 48 Patienten >60Jahre)

Dabei lässt sich bei den Männern kein Einfluss des Alters auf die SVR ( $p=0,823$ ) nachweisen. Bei Frauen dagegen zeigt sich tendenziell eine niedrigere SVR Rate ab 50 Jahren; der Zusammenhang ist knapp nicht signifikant. In den Einzelanalysen der Genotypen ist dieser Trend nicht mehr darstellbar. Die Zusammenhänge sind deutlich nicht signifikant. In Abbildung 14 ist eine Altersgrenze bei 45 Jahren gesetzt, dabei fällt auf, dass die SVR Rate der Frauen über 45Jahren von 71,2% auf 54,6% absinkt, während dieser Effekt bei den Männern sehr viel geringer ist (60,7% und 56,6%).

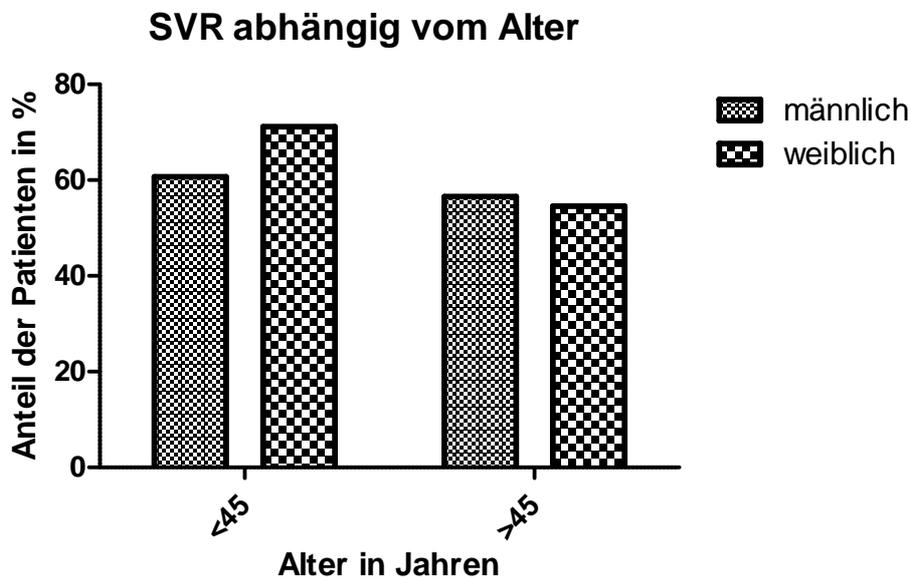


Abbildung 14: SVR-Rate unter und über 45 Jahren (n=669, 621 Patienten <60Jahre + 48 Patienten >60Jahre)

## **4. Diskussion**

### **4.1 Baseline**

In der deutschen Bevölkerung waren zum Ende des Jahres 2008 25,6% der Menschen über 60 Jahre alt- Tendenz steigend (Statistisches Bundesamt Deutschland 2010). Der Anteil der Patienten der gleichen Altersgruppe, die sich zwischen 2001 und 2008 in der Poliklinik des UKE vorstellten lag dagegen nur bei 11,3%- also mehr als die Hälfte weniger: Dabei lag die Rate an Erstdiagnosen von HCV in Deutschland bei den über 60jährigen bei  $>5/100.000$  Einwohner (Schreier et al. 2003). Es stellt sich die Frage warum alte Patienten unterrepräsentiert sind. In dieses Bild passt die Tatsache, dass sich 148 Patienten über 60 Jahren nur einmalig vorstellten, also mehr als in dieser Studie verfolgt werden konnten. Damit liegt die Hypothese nahe, dass sehr konservativ in Bezug auf eine mögliche Therapie vorgegangen wurde und die Patienten eher in die Betreuung des Hausarztes entlassen wurden, sodass eine Nachverfolgung nicht mehr möglich war. Damit ergibt sich ein sehr kleines Studienkollektiv von insgesamt 99 ambulanten Patienten mit einer ungleichmäßigen Verteilung der Genotypen, wobei der hohe Anteil an Genotyp 1 Patienten den Ergebnissen anderer Studien entspricht (Marcus und Tur-Kaspa 2005). Weitere Schwierigkeiten waren zum Teil nicht oder verspätet erhobene Untersuchungsbefunde, die durch die Wahl von ambulanten Patienten als Untersuchungskollektiv sicherlich erhöht wurden, wechselnde Untersucher, sich ändernde Untersuchungsstandards und Therapieregime im untersuchten Zeitraum sowie signifikante Unterschiede zwischen der therapierten und untherapierten Gruppe zur Baseline (Alter, Geschlecht, Genotypenverteilung und Beobachtungszeiträume), sodass die Aussagekraft der vorgestellten Ergebnisse relativ gesehen werden muss.

Auffällig in der sonst relativ gleichmäßigen Verteilung zwischen therapiertem und untherapierter Studiengruppe ist, dass in der untherapierten Gruppe deutlich mehr Frauen zu finden waren. In der therapierten Gruppe fand sich dagegen ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis, sodass ein unterschiedliches Verhalten zwischen Männern und Frauen als alleinige Begründung nicht ausreichend sein kann. Damit bietet sich ein Erklärungsversuch über das Alter an. Auffällig ist, dass der Anteil der 70 bis 75jährigen Patienten in der untherapierten mit 37,25% deutlich über dem der

therapierten Gruppe (8,33%) liegt (siehe Abbildung 1 und 2). Das insgesamt höhere Durchschnittsalter der untherapierten Patienten bzw. die ungleiche Altersstruktur harmonieren dabei mit dem höheren Frauenanteil mit einer insgesamt höheren Lebenserwartung und damit einer höheren Repräsentanz in einem älteren Kollektiv. Interessant ist der Zusammenhang zwischen Alter der beiden Vergleichsgruppen und der Entscheidung für oder gegen Therapie. Die Leitlinien der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen) (Fleig et al. 2004) nennen Alter zwar nicht als Kontraindikation für eine Therapie, gehen aber davon aus, dass Alter über 40 Jahre ungünstig für den Therapieerfolg ist und sehen eine Therapieindikation auch nur dann gegeben, wenn unter Berücksichtigung des Lebensalters ein Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und deren Komplikationen besteht. Auch die aktuellen Leitlinien der DGVS gehen von niedrigeren SVR Raten mit steigendem Lebensalter aus (Sarrazin et al. 2010). Damit scheint das etwas höhere Alter der untherapierten Gruppe unter anderem ein wichtiger Grund für die Entscheidung gegen die Therapie gewesen zu sein.

Den häufigsten Infektionsweg stellte in beiden Gruppen eine frühere Bluttransfusion dar (bis 43,8% für therapierte Genotyp 1 Patienten). Der hohe Anteil an Patienten mit einer Bluttransfusion in der Vorgeschichte findet sich auch in anderen Studien. So fanden Thabut et al. 2006 einen Anteil von 53% der 65-80 jährigen Patienten mit einer Transfusion in der Vorgeschichte, wobei jedoch nicht bei jeder Transfusion von einer Übertragung ausgegangen werden kann. Marcus und Tur- Kaspas 2005 beschreiben für die heute über 60jährigen einen Infektionszeitpunkt in den 1960er- 1980er Jahren über Bluttransfusionen. Bei den therapierten Genotyp 3 Patienten war der IVDA ein ebenso wichtiger Infektionsweg, wobei der Anteil von 40,0% im Vergleich zu in der Literatur angegebenen Daten für jüngere Patienten relativ niedrig lag (Manns und Wedemeyer 2003). Bei jüngeren Patienten scheint dieser Übertragungsweg eine bedeutendere Rolle zu spielen. So benennen ihn Bialek und Terrault 2006 als den zurzeit häufigsten Übertragungsweg in den USA. Bemerkenswert ist der hohe Anteil an unbekanntem Übertragungswegen in allen Genotypen, aber insbesondere bei Genotyp 1 Patienten (46,9%- 73,5%). Aber auch McHutchison 2004 zeigte, dass sich Patienten vielfach nicht an den Infektionsweg erinnern. Gründe könnten eine Bluttransfusion oder eine Übertragung während einer Routine OP sein, die für die Patienten subjektiv wenig

einschneidende Ereignisse waren, sodass sie bei der Anamneseerhebung von den Patienten nicht genannt wurden oder den Patienten möglicherweise auch unbekannt sind. Eine weitere Ursache könnte in der Scham der Patienten liegen von der Übertragung zu berichten. Eine weitere Erklärung bieten die früher unzureichenden Nachweismöglichkeiten der HCV Infektion vor 1990 (Einführung des Antikörpertests 1990, Peck- Radosavljevic 2006), sodass auch bei den wenigen symptomatischen Patienten eine Infektion nicht nachgewiesen werden konnte und die Patienten den unspezifischen Erkrankungszeichen keine große Bedeutung zumäßen. Scheinbar im Widerspruch dazu steht die durchschnittliche Zeit zwischen wahrscheinlichem Infektionszeitpunkt und Beobachtungsbeginn von nur 24 (therapiert) bzw. 30 Monaten (untherapiert). Diese Zeitspanne konnte jedoch nur für relativ wenig Patienten erhoben werden, sodass diese Ergebnisse die Hypothesen über Infektionen zu früheren Zeitpunkten nicht einschränken.

Bei der Betrachtung der Komorbiditäten für den Genotyp 1 zeigt sich zwar bei den untherapierten Patienten mit 40,8% ein leicht höherer Anteil betroffener Patienten als in der therapierten Gruppe (34,4%), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Bei der genaueren Untersuchung der Komorbiditäten zeigen sich ebenfalls keine Unterschiede. In beiden Gruppen waren andere kardiologische Erkrankungen mit Ausnahme der koronaren Herzkrankheit die häufigste Komorbidität (therapiert 25,9%/ untherapiert 25,6%), in die auch art. Hypertonus eingeordnet wurde, sodass sich diese Häufung durch den großen Anteil von alten Patienten mit art. Hypertonus in der Bevölkerung und damit auch im untersuchten Kollektiv erklären lässt. Nach Angaben des Robert Koch Institutes und des Statistischen Bundesamtes leiden über 80% der über 65jährigen Männer und Frauen in Deutschland an einem Blutdruck oberhalb des Hypertoniegrenzwertes von 140/90 mmHg (Janhsen et al. 2008). Ein Vergleich mit den jüngeren Patienten, die in einer parallel durchgeführten Studie im UKE untersucht wurden (Pudelski 2012), bestätigt diesen Erklärungsansatz. Hier lag der Anteil an Patienten mit anderen Herzerkrankungen außer KHK bei maximal 15,2%, mit Ausnahme der untherapierten Genotyp 2 Patienten (20%), die jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl von 9 Patienten relativiert werden müssen. Insgesamt lag der Anteil der Komorbiden bei den jüngeren Patienten mit mindestens 33,3% (untherapiert

Gt2) jedoch nicht niedriger. Für Genotyp 1 lagen die Werte mit 35,8%/ 43,1% auf einem vergleichbaren Niveau mit den alten Patienten.

Für die Symptomatik ist die Situation ähnlich. Auch hier haben beide Gruppen der alten Patienten mit 28,1% bzw. 30,6% vergleichbare Anteile an Patienten, die an Symptomen der chronischen Hepatitis C litten, wobei die Zahl der untherapierten betroffenen Patienten wiederum leicht überwog. Vergleicht man dies mit den in Studien genannten Zahlen, so liegen diese bei jüngeren Patienten deutlich höher. So nennen Lang et al. 2006 nur einen Anteil von 2,1% an asymptomatischen Patienten in seinem Untersuchungskollektiv. Am häufigsten wurde sowohl in der therapierten (60,0%) als auch in der untherapierten Gruppe (72,2%) der alten Patienten Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung genannt, was in der untherapierten Gruppe etwas höher lag als bei den jüngeren Patienten (therapiert 58,2%/ untherapiert 52,1% Pudelski 2012). Diese Zahlen werden durch die Ergebnisse von Poynard et al. 2002, McHutchison 2004 und Hassoun et al. 2002 bestätigt, die bis zu 67% Patienten mit Müdigkeit als Symptom fanden, Lang et al. 2006 nennen sogar 86% betroffene Patienten. Auch scheint laut Marcus und Tur- Kaspas 2005 ein höheres Lebensalter mit Müdigkeit bei Hepatitis C Infektion assoziiert zu sein. Müdigkeit stellt in der älteren Bevölkerung jedoch ein häufiges Symptom dar, das leicht übersehen wird und nicht mit der HCV Infektion in Zusammenhang stehen muss.

Sowohl Alter als auch Komorbidität werden bei älteren Patienten als Grund für die Entscheidung gegen eine Therapie und als Ausschlusskriterien von Studien angeführt (Marcus und Tur- Kaspas 2005), was jedoch aufgrund der eben gezeigten Ergebnisse erst einmal unbegründet erscheint. Jedoch handelt es sich lediglich um eine quantitative Abschätzung, die den Leidensdruck der Patienten nicht erfassen kann. Hier wäre eine weitere Studie notwendig.

Bei der Betrachtung des Labors fällt nur bei Genotyp 1 in der therapierten Gruppe ein doppelt so hoher Wert der ALAT (116,53U/l) wie für die untherapierte Gruppe (59,88U/l) auf, nicht jedoch bei den anderen Genotypen. Signifikant ist der Zusammenhang jedoch nur bei den Frauen (Gt1). Erklärbar wird die Diskrepanz der Werte zum Teil dadurch, dass ein hoher Wert der ALAT eine Therapieindikation darstellt. Dies wird dadurch verständlich, dass erst mit Voranschreiten der Erkrankung konstant hohe Transaminasen zu finden sind (Manns und Wedemeyer 2003), sodass die

Therapie dringender indiziert ist um Komplikationen zu verhindern. Dies kann jedoch nicht die Unterschiede zwischen den Genotypen erklären. Das restliche Labor war im Normbereich, ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, und passt damit zu den beschriebenen langsam progredienten Verläufen der chronischen Hepatitis C (Seeff 2009).

Auch bei der Baselinebiopsie ergeben sich mögliche Erklärungsansätze für ein abwartendes Vorgehen. Bei den untherapierten Patienten (Genotyp 1) fällt auf, dass fast 70% der untherapierten Patienten einen unauffälligen Biopsiefund bzw. einen leichten Leberschaden zeigen. Bei diesen Patienten ist es in Anbetracht des langsam progredienten Krankheitsverlaufes nachvollziehbar zunächst keine Therapieindikation zu stellen. Weiterhin auffällig ist, dass die restlichen 30% der untherapierten Patienten Befunde der fortgeschrittenen Fibrose bzw. der überwiegende Teil dieser Gruppe sogar der Zirrhose zeigen. Auch bei diesen Patienten erscheint in Anbetracht des hauptsächlichen Therapiezieles eine Progredienz zur Zirrhose zu vermeiden ein Therapieversuch nur bedingt sinnvoll. So empfiehlt die DGVS in ihren Leitlinien nur eine Therapie für Patienten mit Child Stadium A, bedingt auch B, um das Risiko für die Entwicklung eines Hepatocellulären Karzinoms zu minimieren, nicht jedoch für Stadium C (Zeuzem 2004/ Sarrazin 2010). Aus den hier erhobenen Daten ist jedoch keine Stadienklassifikation möglich, sodass die Frage zur Therapieindikation gemäß der Leitlinien offen bleiben muss. Die therapierten Patienten zeigen in der Baselinebiopsie ein gegensätzliches Bild. Für Genotyp 1 und 3 zeigt sich eine deutliche Häufung der Patienten in den mittleren Biopsiestadien, sodass sich die beiden Beobachtungen gut ergänzen.

Einen ähnlichen Gegensatz zwischen der therapierten und untherapierten Gruppe könnte man auch für die Sonographieergebnisse erwarten. Hier zeigt sich jedoch ein ganz anderes Bild. Die Ergebnisse der untherapierten Patienten sind den Befunden der Sonographie sehr ähnlich mit einem Anteil von über 70% unauffälligen Befunden bzw. leichten Schäden und knapp 20% Leberumbau oder Zirrhose. Der Befund der therapierten Patienten ist jedoch fast identisch mit dem der untherapierten Patienten und damit konträr zum Biopsieergebnis. Auch hier zeigt sich ein Anteil von über 70% der untersuchten Patienten mit einem unauffälligen Befund/ leichten Schaden und etwa 25% Leberumbau/ Zirrhose statt der erwarteten Häufung im mittleren Bereich. Dabei

muss den Biopsieergebnissen mehr Glauben geschenkt werden, da die Biopsie als Goldstandard zur Beurteilung des Leberschadens gilt (Thomas und Seeff 2005). Die abweichenden Befunde der Sonographie werfen die Frage nach der Zuverlässigkeit dieser Methode auf, deren Aussagekraft umstritten ist. Zwar beschreiben Zheng et al. 2003 die Sonographie zum Nachweis einer leichten Fibrose als besser geeignet als die Serologie, nicht jedoch bei fortgeschrittenen Leberschäden, und schlagen eine Kombination beider Methoden vor. Denzer und Lüth 2009 dagegen beschreiben die Sonographie wie MRT und CT als ungeeignet zur Diagnose leichter Fibrose und nennen Fibroscan als sichere Methode zur Diagnose von schwerer Fibrose/ Zirrhose, nicht jedoch für leichte Leberschäden. Somit bleibt die Biopsie als einzige sichere Methode zur Diagnose des Leberparenchymschadens (Guido und Rugge 2004, Thomas und Seeff 2005).

Mögliche Ursachen für Fehler in den Sonographieergebnissen könnten in unerfahrenen Untersuchern, einer unklaren Dokumentation oder auch in der Auswertung der Befunde liegen. Die Diskrepanz der Ergebnisse der verschiedenen Methoden nur bei den therapierten Patienten ist möglicherweise über die mangelnde Aussagekraft der Sonographie im Bereich der geringen/ mittleren Fibrorestadien zu erklären. Für jüngere Patienten (Alter Median 49 Jahre) zeigen Wiese et al. 2005 25 Jahre nach Infektion bessere Ergebnisse: Milde Fibrose zeigte sich bei 55% der Patienten, höhere Fibrorestadien bei 9%, Zirrhose nur bei 2% Patienten. Die besseren Ergebnisse der jüngeren Patienten passen zur derzeitigen Studienlage, die von einem schnelleren Progress der alten Patienten ausgeht. Poynard et al. 2001 zeigen einen schnelleren Progress alter Patienten in allen Fibrorestadien, während der Zeitpunkt der Infektion nach dem 50. Lebensjahr auch mit einem schnelleren Fortschreiten des Leberschadens assoziiert ist (Minola et al. 2002, Tong et al. 1995). Honda et al. (2009) fanden einen signifikant höheren Fibrosegrad bei Patienten über 65 Jahren als bei jüngeren Patienten, während Thabut et al. (2006) eine signifikant höhere Zirrhoserate für Patienten zwischen 65 und 80 Jahren (37%) als für jüngere Patienten (14%) fanden.

Auch für die extrahepatischen Manifestationen fanden sich für die therapierte und die untherapierte Gruppe der älteren Patienten vergleichbare Werte (Tabelle 6). Auffällig ist, dass nur 18,8% (therapiert) bzw. 16,3% (untherapiert) der Patienten betroffen waren. Dies liegt deutlich unter den in anderen Studien angegebenen Werten. So beschreiben

Ali und Zein 2005, dass fast 40% der CHC Patienten eine extrahepatische Manifestation entwickeln. Damit wird die Frage nach einer Erklärung dieser Diskrepanz aufgeworfen. Natürlich besteht die Möglichkeit, dass es im untersuchten Kollektiv zufällig wenig extrahepatische Manifestationen gab, aber auch ein systematischer Fehler ist hier nicht ausgeschlossen. Möglicherweise wurden die extrahepatischen Manifestationen nicht als solche erkannt oder nicht ausreichend dokumentiert, was aufgrund der Tatsache, dass extrahepatische Manifestationen relativ unbekannt sind und meist asymptomatisch verlaufen, nicht verwundert. In Studien besonders häufig vorkommende extrahepatische Manifestationen wie z. B. essentiell gemischte Kryoglobulinämie fanden sich mit 14,3%/0% (therapiert/ untherapiert) wenig im untersuchten Patientenkollektiv, was über den gleichen Ansatz begründet werden kann. Ali und Zein 2005 geben den Anteil der gemischten Kryoglobulinämie in HCV Patienten dagegen mit bis zu 50% an. Weiterhin auffällig war der hohe Anteil an Insulinresistenz/ Diabetes an den extrahepatischen Manifestationen von über 50% in beiden Gruppen. Vergleichsstudien zeigen deutlich niedrigere Werte (21%) bzw. ordnen den Zusammenhang zwischen Hepatitis C und Insulinresistenz als noch nicht gesichert ein (Ali und Zein 2005, Zignego et al. 2007). Damit stellt sich die Frage, ob Diabetes überhaupt als extrahepatische Manifestation eingeordnet werden kann oder ob es sich nicht um Patienten mit einem von der Hepatitis unabhängigen Diabetes mellitus Typ 2 handelt. So gibt der Bundesgesundheitsurvey 1998 an, dass bei den 60-69jährigen 11,4% der Frauen und 12,9% der Männer an einem manifesten Diabetes mellitus litten. Für die Altersgruppe ab 70 Jahren lagen die Werte sogar noch höher (Robert Koch Institut 1998). Immerhin 33,3% der extrahepatischen Manifestationen der Genotyp 1 Patienten zeigten eine Depression. Hier stellt sich ebenfalls die Frage ob die Depression wirklich als extrahepatische Manifestation oder nicht vielmehr als Symptom der chronischen Hepatitis C eingeordnet werden muss. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse von McHutchison 2004 gestützt, der einen Anteil von bis zu 30% für Patienten mit psychischen Erkrankungen, insbesondere Depression, bei untherapierten Patienten benennt. Poynard et al. 2002 dagegen fand nur 7% depressive Patienten. Weiterhin möglich ist eine von der HCV Infektion unabhängige Komorbidität. Weltweit liegt die Prävalenz der Depression derzeit bei 151,2 Millionen Menschen, in Europa bei 22,2 Millionen (Mathers et al. 2008).

## 4.2 Natürlicher Verlauf

Bei der Entscheidung für ein abwartendes Vorgehen spielten die oft genannten Gründe Komorbidität (16,3%) und Komplikationen (10,2%) offensichtlich in unserer Studie nur eine untergeordnete Rolle. Dagegen wurden über 50% der Genotyp 1 Patienten nur mit Begründung durch ihr Alter nicht therapiert, obwohl dies den Leitlinien widerspricht (Fleig et al. 2004). Tahbut et al. (2005) benennen in ihrer Arbeit drei mögliche Begründungen alte Patienten nicht zu therapieren:

- 1) Den Ausschluss von Patienten über 70 Jahre aus den meisten randomisierten, kontrollierten Studien
- 2) Den fehlenden Nachweis, dass antivirale Therapie das Kurz- und Langzeitoutcome älterer Patienten verändert
- 3) Die Angst vieler Ärzte vor befürchteten Therapienebenwirkungen älterer Patienten

Zunächst soll nun der natürliche Verlauf betrachtet werden, anschließend werden Effizienz und Nebenwirkungsprofil der Therapie beleuchtet um abschließend einen Bewertungsversuch der Situation zu ermöglichen.

Nur 4 von 49 Patienten (Gt1) wurden auch am Ende des beobachteten Zeitraumes biopsiert, was im Vergleich zu den sonst üblichen Biopsieraten zur Baseline sowohl bei natürlichen als auch therapierten Verläufen sehr niedrig liegt. So nennen Manesis et al. 2009 eine Rate von 65,5% Baselinebiopsien für natürliche Verläufe, McHutchison et al. 2009 sogar Raten von über 93,9% für therapierte junge Patienten. Aber auch für ältere Patienten werden ähnliche Biopsieraten zur Baseline für therapierte Verläufe angegeben. Nudo et al. 2006 fanden Raten von 95,1% für jüngere und 90% für ältere Patienten. Auch hier ist der Grund für die unterschiedlichen Biopsieraten in Baseline und Endpunkt fraglich. Die aktuellen Leitlinien der DGVS sehen eine Indikation zur Biopsie, wenn die Ergebnisse (entzündliche Aktivität/ Grading, Fibroseausmaß/ Staging, Klärung einer möglichen Komorbidität oder Neoplasie, mögliche Prognosefaktoren) voraussichtlich für das kurz- oder langfristige Vorgehen von Bedeutung sind (Dienes 2004). Dies gilt generell gleichermaßen für alle Patienten unabhängig vom Alter der Patienten und sollte in regelmäßigen Abständen auch überprüft werden, sodass die niedrige Biopsierate am Ende des natürlichen Verlaufes

kaum zu rechtfertigen ist. Dabei muss man jedoch auch den relativ kurzen Beobachtungszeitraum bedenken, der einen Teil des Effektes sicher erklären kann.

Somit bleibt nur die Sonographie als Verlaufsparemeter für den Fibrosegrad. Auch am Ende des untherapierten Verlaufes zeigen über 70% der alten Patienten einen unauffälligen Befund bzw. einen leichten Leberschaden in der Sonographie. Auch der direkte Vergleich von Anfangs- und Endsonographien einzelner Patienten zeigte bei 73,1% der Patienten keine Veränderung des Befundes, bei knapp 20% der Patienten kam es zu einer Verschlechterung, sodass allenfalls von einem leichten Progress ausgegangen werden kann. Kritisch zu sehen ist in diesem Zusammenhang der kurze Beobachtungszeitraum von ca. 3 Jahren in dem ein Progress möglicherweise noch gar nicht ausreichend sichtbar wird. Andererseits harmonieren die Ergebnisse mit dem langsam progredienten Verlauf der allgemein für die chronische Hepatitis C beschrieben wird. So fanden Barrett et al. 2001 und Wiese et al. 2005 einen komplikationslosen Verlauf über 22 bzw. 25 Jahre und auch Seeff 2009 zeigt in seinem Review der Studienergebnisse zwischen 1968 und 2009 einen langsam progredienten Verlauf. Allerdings benannten Stern et al. (2009) ein hohes Lebensalter als unabhängigen prädiktiven Faktor für einen schnelleren Progress der Fibrose.

Bei den extrahepatischen Manifestationen steigt der Anteil betroffener Patienten im Verlauf leicht von 16,3% auf 20,4%. Jeweils ein Patient kommt zu den Gruppen mit Depression und Diabetes hinzu, sodass sich die relativen Zahlen der genannten extrahepatischen Manifestationen kaum verschieben. Auch hier lässt sich die Erklärung für die Zunahme wie schon bei den Baseline-daten, am ehesten im Alter der Patienten suchen (s.o.). Die Depressionen lassen sich als Symptom der Hepatitis interpretieren (Manns und Wedemeyer 2003), was mit dem leichten Anstieg der Nennung von Depressionen in den Symptomen harmoniert (5,6% auf 16,7%). Der Anteil der Nennungen von Müdigkeit sank leicht ab, insgesamt blieb der Anteil symptomatischer Patienten aber identisch.

Somit lässt sich der natürliche Verlauf über 3 Jahre zusammenfassend als leicht progredient bezüglich des Leberschadens und der extrahepatischen Manifestationen, nicht aber bezüglich der Symptome einschätzen.

### 4.3 Therapie

Bei der Betrachtung des Therapieerfolges zeigen sich für PegIFN Alpha 2a SVR Raten von 29,4% für Genotyp 1. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien. So fanden Reddy et al. 2009 SVR Raten von 39% für über 50jährige Patienten. Der Unterschied in den Ergebnissen lässt sich damit gut mit dem unterschiedlichen Cut-off der beiden Studien erklären. Für PegIFN Alpha 2b lag die SVR Rate mit 40% deutlich höher, allerdings war die Patientenzahl sehr klein, sodass die Ergebnisse relativiert werden müssen und sich kein signifikanter Unterschied ergibt. Trotzdem stimmen die Werte gut mit den Ergebnissen von Honda et al. 2009 überein, die für über 65jährige Genotyp 1 Patienten eine SVR Rate von 37,4% beschreiben. Für alle pegylierten Interferone lag die SVR Rate bei den beobachteten Patienten bei 29,2% und damit niedriger als die von Ebinuma et al. 2009 gefundenen Werte von 41,5% für Genotyp 1. Für jüngere Patientengruppen liegen auch in anderen Studien die SVR Raten für Genotyp 1 Patienten deutlich höher: Zeuzem 2008 zeigt für die Therapie mit pegyliertem Interferon SVR Raten von 50%, Diago et al. 2007 fanden für die Therapie mit PegIFN Alpha 2a eine SVR Rate von 48%, Hadziyannis et al. 2004 für das gleiche Präparat SVR Raten von 52%. Für PegIFN Alpha 2b geben Manns et al. 2001 eine SVR Rate von bis zu 42% für Genotyp 1 Patienten an. Damit lagen die SVR Raten für ältere Patienten im Vergleich unter denen jüngerer Patienten.

Für die Genotypen 2 und 3 lagen die SVR Raten mit 69,2% für PegIFN Alpha 2a deutlich höher als für Genotyp 1. Wiederum sind die Patientenzahlen für PegIFN Alpha 2b zu gering um eine Aussage machen zu können, die SVR Rate von 75% für die PegIFN Therapie ist vergleichbar mit den Erfolgsraten jüngerer Patienten. So fand Zeuzem 2008 SVR Raten von 80% für die Therapie mit PegIFN für jüngere GT2/3 Patienten, Manns et al. 2001 fanden die gleiche Rate für die Therapie mit PegIFN Alpha 2b und Hadziyannis et al. 2004 mit 78% eine vergleichbare SVR Rate für PegIFN Alpha 2a. Über alle Genotypen mit PegIFN Therapie lag die SVR Rate bei 47,5% (19/40 Patienten) und damit vergleichbar mit den Ergebnissen für ältere Patienten von Floreani et al. 2006 mit 45,5% für Therapie mit PegIFN Alpha 2b und Thabut et al. 2006 mit 45% für pegylierte Interferone.

Auffällig ist die hohe Rate an lost to follow up Patienten von 20,8% für PegIFN Therapien von Genotyp 1 Patienten und immerhin 12,5% für die Genotypen 2/3. Diese

Patienten beendeten die Therapie erfolgreich, ohne Nonresponse oder Breakthrough, meldeten sich jedoch nicht mehr zum Zeitpunkt der SVR, sodass keine Aussage über den Erfolg der Therapie gemacht werden kann. Mögliche Ursachen könnten darin liegen, dass die Patienten die Bedeutung der Virusbestimmung zur SVR nicht richtig einschätzen konnten, die Compliance nicht hoch genug war oder der Termin einfach vergessen wurde. Mögliche Gegenmaßnahmen wären eine noch bessere Aufklärung der Patienten und eine engere Bindung an die Klinik mit einer sofortigen Terminvergabe für die Kontrolle zur SVR. Eine weitere Möglichkeit wäre es die Kontrolle an die Hausärzte abzugeben, um den Aufwand für die Patienten möglichst niedrig zu halten und damit die Compliance zu fördern. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Idee die SVR möglicherweise schon zu einem früheren Zeitpunkt zu bestimmen, um die Rate an durchgeführten Viruslastbestimmungen steigern.

Die Relapserate lag für PegIFN Alpha 2a (17,6%) und PegIFN Alpha 2b (20,0%) für Genotyp 1 deutlich über den Relapseraten für jüngere Patienten. So werden für PegIFN Alpha 2a Relapseraten von 16% bis 31,5%, für PegIFN Alpha 2b von 9,7% bis 23,5%, zum Teil mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Therapieregimen angegeben (Rumi et al. 2010, Ascione et al. 2010, McHutchison et al. 2009). Reddy et al. 2009 fanden dagegen für über 50jährige Genotyp 1 Patienten Relapseraten von 41% (25% für jüngere Patienten), sodass die Ergebnisse im Vergleich als gut bewertet werden können. Die Diskrepanz zwischen den Relapseraten der jüngeren und älteren Patienten passt zu den Ergebnissen von Silva et al. 2007, die einen Zusammenhang zwischen dem Alter über 40 Jahren und einer höheren Relapserate fanden. Auch die Nonresponserate war für ältere Gt1 Patienten (PegIFN 33,3%) zum Teil deutlich höher als für jüngere Patienten. Zwar nennen Mc Hutchison et al. 2009 mit 830/3070 Patienten (27%) ähnlich hohe Zahlen, die jedoch auch die Patienten mit Breakthrough enthalten. Ascione et al. 2010 fanden dagegen über alle Genotypen Raten bis zu 83,8% end of treatment reponse für die Therapie mit PegIFN Alpha 2a, für PegIFN Alpha 2b jedoch nur 64,4%, was auch für eine Therapieabhängigkeit der Nonresponseraten sprechen würde.

Bei Genotyp 2/ 3 Patienten kam es dagegen nur bei 12,5% der Patienten zum Relapse (Alpha 2a 15,4%, Alpha 2b 0%), Nonresponse gab es nicht. Diese Werte liegen zwar wieder deutlich über den Raten der jüngeren Patienten (Alpha 2a 7,5%, Alpha 2b 10,4%

Ascione et al. 2010), liegen in Anbetracht der hohen SVR Raten aber so niedrig, dass ein Therapieversuch mit PegIFN für Genotyp 2/3 Patienten vom Therapieansprechen gerechtfertigt erscheint. Für Genotyp 1 sind die Ansprechraten dagegen kritischer zu betrachten.

Bei der Betrachtung der älteren Therapieverfahren, die nur bei Genotyp 1 Patienten verwendet wurden, fällt eine sehr hohe SVR Rate von 66,7% für die Therapie mit Interferon und Ribavirin auf. Nudo et al. 2006 fanden in ihrer zu 70% mit IFN und Ribavirin therapierten Gruppe über alle Genotypen SVR Raten von 33,3% für über 60jährige Patienten und lag damit ähnlich wie Honda et al. 2007 (31,8%) und Iwasaki et al. 2006 (32%). Die Diskrepanz lässt sich über die geringe Anzahl der hier untersuchten Patienten (n=6) erklären.

Für die Therapie mit PegIFN zeigten sich hohe Abbruchraten von 50,0% (Alpha 2a 52,9%, Alpha 2b 40,0%), was deutlich über den Ergebnissen von Honda et al. 2009 mit einer Abbruchrate von 32,2% für über 65jährige mit PegIFN Alpha 2b therapierte Gt1 Patienten liegt. 2/3 der Abbrüche wurden bei den hier untersuchten Patienten durch Nonresponse begründet, während Honda et al. 2009 neben Nonresponse auch Nebenwirkungen als Hauptursache für den Therapieabbruch nennen. Nebenwirkungen und Komorbidität spielten bei dem hier untersuchten Kollektiv nur eine untergeordnete Rolle, ebenso wie ein eigenständiger Therapieabbruch durch den Patienten. McHutchison et al. 2009 fanden in ihrer Untersuchung jüngerer Patienten ähnlich hohe Abbruchraten von 47,0% für PegIFN Alpha 2a und 40,0% für PegIFN Alpha 2b. Diese waren nur zu 25,7%/ 20,4% (Alpha 2a/ Alpha 2b) durch Nonresponse und durch 12,7%/13,0% durch Nebenwirkungen begründet. Ähnliche Werte nennen Escudero et al. 2008 mit einer Abbruchrate von 12% aufgrund von Nebenwirkungen der Therapie mit PegIFN Alpha 2a/ 2b. Damit relativiert sich die hohe Zahl der Therapieabbrüche alter Patienten und eine zurückhaltende Indikationsstellung zur Therapie aufgrund von Komorbiditäten und erwarteten schweren Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führen könnten, erscheint unbegründet. Dagegen scheint es sich bei den älteren Patienten um eine Gruppe mit einer vergleichsweise hohen Compliance zu handeln. Für die Therapie der Patienten vom Genotyp 2/3 mit PegIFN lag die Abbruchrate bei nur 6,3% und damit vergleichbar mit den Ergebnissen von Ascione et al. 2010, die bei jüngeren Patienten eine Abbruchrate von 1,5% für die Therapie mit PegIFN Alpha 2a

und 13,4% für PegIFN Alpha 2b fanden, die jeweils durch Therapienebenwirkungen begründet war, sodass sich auch aus diesem Blickwinkel eine Therapie für alte Genotyp 2/3 Patienten anbietet. Floreani et al. 2006 dagegen nennen mit 24,2% für alle Genotypen eine relativ hohe Abbruchrate bei älteren Patienten (>60 Jahre) aufgrund von Nebenwirkungen, sodass die Ergebnisse insgesamt als uneinheitlich betrachtet werden müssen.

Alle Patienten litten unabhängig vom Genotyp unter Nebenwirkungen der Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Am häufigsten waren unspezifische Nebenwirkungen wie eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens oder der Leistungsfähigkeit sowie Nebenwirkungen von Haut- und Schleimhäuten, die jedoch zum größten Teil nicht so stark waren, dass sie einen Therapieabbruch nach sich gezogen hätten (s.o.). Bei einem Vergleich mit jüngeren Patienten, die in einer parallel durchgeführten Studie am UKE untersucht wurden, zeigt sich ein ähnliches Bild. Auch hier lag der Anteil symptomatischer Patienten über 90% (Pudelski 2012), die am häufigsten aufgeführten Nebenwirkungen waren mit den oben genannten identisch. Damit sind die Nebenwirkungen eher als therapiespezifisch, nicht als altersspezifisch zu betrachten. Diese Daten werden durch die Ergebnisse von Elefsiniotis et al. 2008 gestützt, die beschreiben, dass 90,8% ihrer Patienten über alle Altersgruppen gesehen eine Therapie mit PegIFN Alpha 2b ohne schwere Nebenwirkungen absolvierten. Als häufigste Nebenwirkungen nennt Fried 2002 Müdigkeit, grippeartige Symptome und gastrointestinale Beschwerden, neuropsychiatrische Symptome und Veränderungen des Blutbildes. Depressionen, die als häufige Nebenwirkung der Interferontherapie genannt werden (Horsmans 2006, Dan et al. 2006 und Martin- Santos 2008), spielten mit unter 7% nur eine untergeordnete Rolle, wobei die von Dan et al. 2005 ebenfalls beschriebene Minderung der Lebensqualität durch die hohe Rate an (unspezifischen) Nebenwirkungen durchaus nachvollziehbar ist. Entscheidend ist die Frage als wie einschränkend die Patienten selbst diese Reduktion der Lebensqualität erleben und an welchem Punkt ihres Lebens die Patienten stehen. Bei einem Patienten, der seine Lebensqualität durch die Therapie als nicht sehr eingeschränkt erlebt und der die Perspektive hat, die durch eine SVR erreichte Verbesserung der Lebensqualität (John-Baptiste et al. 2009, Barrett et al. 2001) noch mehrere Jahre erleben zu können, wird von einem Therapieversuch sehr viel mehr profitieren können als ein Patient, der stark

unter der Therapie leidet und nur noch eine kurze Lebenserwartung hat. Hier wäre eine weiterführende Studie zum subjektiven Erleben der Therapie durch die Patienten sicherlich hilfreich.

#### **4.4 Prädiktive Faktoren**

Weiterhin wurden mögliche prädiktive Faktoren untersucht um einen Therapieerfolg (SVR) möglichst frühzeitig in oder sogar vor der Therapie vorhersagen zu können. Der Zeitpunkt des Therapieansprechens wurde als möglicher prädiktiver Faktor beleuchtet. Dabei zeigte sich für Genotyp 1, dass alle Patienten, bei denen in Woche 4 kein HCV mehr nachweisbar (RVR) war, eine SVR Rate von 100%, bei Patienten mit cEVR lag die SVR Rate dagegen schon unter 40%, während es bei noch späterem Ansprechen nicht mehr zur SVR kam. Einschränkend muss die geringe Zahl untersuchter Patienten gesehen werden. Für Genotyp 2/3 war der Unterschied zwischen den RVR, 81,8% erreichten SVR, und cEVR, 75% erreichten SVR, nicht ganz so groß. Auch andere Studien nennen RVR als positiven prädiktiven Faktor für das Erreichen einer SVR bei alten Patienten. So fanden Reddy et al. 2009 für über 50jährige Genotyp 1 Patienten die eine RVR erreichten eine SVR Rate von 83%, für cEVR nur 61%. Honda et al. 2009 fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen RVR und SVR für mit PegIFN Alpha 2b therapierte Genotyp 1 Patienten über 65 Jahre. Elefsiniotis et al. 2007 fanden dagegen für über 55Jährige Patienten nur noch das Fibrosestadium als prädiktiven Faktor für SVR bei einer Therapie mit PegIFN Alpha 2b. Auch für jüngere Patienten findet sich ein ähnliches Bild. So fanden Pocha et al. 2009 (Gt2), Kau et al. 2008 und Garcia- Retortillo et al. 2009 (Gt1/4) ausschließlich RVR, Silva et al. 2007 (Gt1) und Kogure et al. 2008 (Gt1) ausschließlich EVR, Yu et al. 2007 (Gt 1, 2, 3), Almasio et al. 2007 (Gt1, 2, 3) und Weltman et al. 2009 (Gt1) RVR und EVR als prädiktive Faktoren für SVR. Damit scheint sich die Tendenz für Genotyp 1 bereits zum Zeitpunkt der RVR den Therapieerfolg abschätzen zu können, die aus unseren Ergebnissen nahe lag, in anderen Studien nicht zu bestätigen und ein Abwarten bis zur EVR notwendig zu sein, um eine Entscheidung über einen möglichen Therapieabbruch aufgrund einer Nonresponse treffen zu können. Für Genotyp 2/3 Patienten scheint ein entsprechendes Vorgehen aufgrund der sehr ähnlichen SVR Raten für Patienten mit Ansprechen zu RVR und EVR, der insgesamt besseren SVR Raten und der kürzeren Therapiedauer

sinnvoll. Nach Angaben von Annicchiarico et al. (2007) ist bei diesen Genotypen sogar nach einem Therapieversagen noch eine spontane Elimination des Virus möglich, sodass sich die Frage stellt ob hier nicht in jedem Fall die komplette Therapie durchgeführt werden sollte.

In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und SVR bei alten Patienten gefunden. So fand Sezaki et al. 2009 für Frauen über 50 Jahre mit Genotyp 1 eine deutlich niedrigere SVR Rate als für Männer (PegIFN, 22% vs. 53%), übereinstimmend mit Kogure et al. 2008, die für Frauen über 56 Jahre (Genotyp 1, PegIFN) signifikant schlechtere SVR Raten als für Männer fanden (17% vs. 50%). Entsprechend fanden Honda et al. 2009 für Männer SVR Raten von bis zu 50% für Genotyp 1 Patienten, die mit PegIFN Alpha 2b therapiert wurden, für Frauen nur Raten unter 30%. Dieser Trend zeigt sich auch in der Analyse von Patienten aller Altersgruppen. Dabei zeigt sich für Frauen der Trend einer Altersabhängigkeit der SVR Rate mit einem Knick der SVR Rate bei 45 Jahren (Abbildung 13 und 14). Für Männer fand sich kein Zusammenhang zwischen Alter und SVR. Einen möglichen Erklärungsansatz bieten Trépo et al. 2009 mit der Hypothese, dass Östrogen über eine antifibrotische/ entzündungshemmende Wirkung einen Schutzfaktor gegen Fibroseprogression darstellt. So fanden sie für die unter 50jährigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und Fibroseprogress (66% der Männer, 41% der Frauen), über bei einem Alter über 50 Jahre dagegen nicht mehr (77% der Männer, 61% der Frauen). Unabhängig davon war Alter ein Prädiktor für Progress. Auf einen Zusammenhang mit Östrogen hinweisend war ebenfalls die Tatsache, dass Frauen bis zum 50. Lebensjahr eine konstante Viruslast zeigten, bevor sie danach deutlich anstieg, was aber nicht in Zusammenhang mit einem Fibroseprogress gebracht werden konnte. Diese Ergebnisse konnten in den von uns erhobenen Daten der über 60jährigen Patienten nicht bestätigt werden, Frauen zeigten in der Relapse und Nonresponse Gruppe einen ähnlichen Anteil wie in der Patientengruppe mit SVR.

Auch das Alter wird in mehreren Studien als prädiktiver Faktor genannt. Honda et al. 2009 fanden eine signifikante Assoziation zwischen Alter und SVR für die Therapie mit PegIFN Alpha 2b und auch Kau et al. 2008 beschreiben junges Alter als prädiktiv für das Erreichen einer SVR. Nanna et al. 2009 zeigen eine signifikant bessere SVR Rate für Menschen unter 45 Jahren. In den hier analysierten Daten kann jedoch kein

Zusammenhang zwischen Alter und SVR gezeigt werden. Das durchschnittliche Alter der Patienten, die SVR, Relapse und Nonresponse erreichten, war jeweils vergleichbar. Dies passt zu den Ergebnissen von Elefsiniotis et al. 2008, die das Alter nicht als prädiktiv zeigen konnten.

In der Untersuchung von Gesamtcholesterin und Triglyceriden als mögliche prädiktive Faktoren bei Genotyp 1 Patienten zeigten sich in der Gruppe mit Nonresponse signifikant höhere Werte als in der Gruppe mit SVR bei jedoch insgesamt geringen Patientenzahlen. In der logistischen Regression zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang von Cholesterin oder Triglyceriden mit der SVR. Dies widerspricht den Ergebnissen von Economou et al. 2008, die hohe Gesamtcholesterinwerte mit höheren SVR Raten assoziiert fanden. Ergänzt wird dieses Bild durch die Beobachtung von Mawatari et al. 2009, die ein hohes HDL assoziiert mit dem Nichterreichen einer SVR beschreiben. Weitere Studien sind notwendig um das Bild zu ergänzen.

Auch die Thrombozytenzahl wird als prädiktiver Faktor diskutiert. So fanden Mauss et al. 2009 einen Zusammenhang zwischen hohen Thrombozytenzahlen und dem Erreichen einer SVR bei der Therapie. Auch Garcia- Retortillo et al. 2009 fanden einen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl zum Zeitpunkt der cEVR und der SVR. Die Ergebnisse können aus den Daten dieser Studie nicht bestätigt werden. So war bei Gt 1 Patienten die Thrombozytenzahl bei Relapsepatienten am höchsten, in der logistischen Regression zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Thrombozytenzahl und SVR.

Weltman et al. 2009 zeigten einen Zusammenhang zwischen niedrigem Bilirubin vor Therapie und einem Therapieerfolg (SVR). Im Gegensatz dazu lag bei unseren Patienten der durchschnittliche Bilirubinwert bei Patienten mit Nonresponse deutlich unter dem von Patienten, die eine SVR erreichen konnten. In der logistischen Regression zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Bilirubin und SVR.

Das Fibrosestadium der Patienten wurde ebenfalls als möglicher prädiktiver Faktor für SVR untersucht. Dabei zeigte sich eine Häufung der Patienten, die später eine SVR erreichten, in den Biopsiestadien 0, I und II für alle Genotypen mit Ausnahme eines Genotyp 1 Patienten in Stadium IV der ebenfalls eine SVR erreichte, was durch die kleine Patientenzahl relativiert werden muss. Bei Patienten die eine Nonresponse

zeigten (nur Genotyp 1) fand sich dagegen eine Häufung in den Stadien II, III und IV. Für die Patienten mit Relapse lässt sich kein Zusammenhang zwischen Biopsie und Therapieansprechen zeigen. Damit ergibt sich das Bild, dass ein niedrigeres Fibrorestadium mit einem besseren Therapieerfolg assoziiert ist, was sich in anderen Studien bestätigt. So beschreiben Elefsiniotis et al. 2008 (Gt 1/4), Pocha et al. 2009 (Gt2/3), Silva et al. 2007 (Gt1) ein niedriges Fibrorestadium und Kau et al. 2008 (Gt2/3), Weltman et al. 2009 (Gt1) das Fehlen von schwerer Fibrose/ Zirrhose als positiven prädiktiven Faktor für SVR, während Powis et al. 2008 (Gt3) und Napoli et al. 2008 (Gt1) Fibrose bzw. fortgeschrittene Fibrose als negativen prädiktiven Faktor darstellen.

Somit zeigten sich ein Ansprechen bei RVR und EVR sowie ein niedriges Fibrorestadium in der Baselinebiopsie als prädiktive Faktoren, ein Zusammenhang zwischen Alter oder Geschlecht und SVR zeigte sich nicht.

#### **4.5 Diskussion vor der aktuellen Studienlage**

Um sich der Lösung der Frage ob alte Patienten therapiert werden sollten oder nicht zu nähern, ist es sinnvoll neben den oben diskutierten Ergebnissen einen Einblick in die aktuelle Studienlage zu bekommen. Auch hier wird uneinheitlich diskutiert. Betrachtet man zunächst den natürlichen Verlauf, so sind für jüngere Patienten langsam progrediente Verläufe beschrieben (Seeff et al. 2009, Wiese et al. 2005), die erst nach 30 bis 40 Jahren zu Komplikationen führen (Ascione et al. 2007). Dieses Bild mit nur leichtem Progress des Leberschadens wie auch der extrahepatischen Manifestationen sowie gleichbleibender Symptomatik zeigte sich auch in den Ergebnissen dieser Studie, wobei die Patienten jedoch nur 3 Jahre beobachtet werden konnten, was in Anbetracht der langen Zeiträume bis zur Entstehung der Komplikationen allenfalls einen kleinen Einblick geben kann. Monica et al. 2006 bestätigen diesen Eindruck nach einer Beobachtung über 10 Jahre. Dabei zeigte sich eine Mortalität von nur 5,7% bezogen auf durch die Lebererkrankung verursachte Todesfälle, was fünffach niedriger war als Todesfälle aus anderen Ursachen. Marcus und Tur- Kaspas 2005 und Mindikoglu und Miller 2009 beschreiben dagegen für alte Patienten ein schnelleres Fortschreiten des Leberschadens. Damit kann man einerseits für ein abwartendes Vorgehen argumentieren, um den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu garantieren und

ihnen Nebenwirkungen der Therapie zu ersparen, was durch die geringe Wahrscheinlichkeit an den Folgen von Hepatitis C zu versterben und der langen Zeitspanne bis zum Eintreten möglicher Komplikationen gerechtfertigt erscheint. Andererseits scheint gerade bei älteren Patienten der Progress des Leberschadens schneller zu sein und ein Therapieversuch zur Verhinderung von Komplikationen, insbesondere in Anbetracht der steigenden Lebenserwartung, damit generell begründbar.

Gerade im gesellschaftlichen Kontext ist dieser Punkt interessant. McHutchison und Bacon 2005 und Davis et al. 2009 erwarten für die kommenden Jahre eine starke Zunahme von Patienten mit Komplikationen der chronischen Hepatitis C Infektion. Betroffen werden vor allem alte Menschen sein. Damit werden entsprechende Kosten im Gesundheitswesen entstehen, die durch eine Therapie zumindest zum Teil reduziert werden könnten. Floreani 2009 argumentiert ebenfalls für eine Therapie zur Vermeidung von Komplikationen auch im Sinne der betroffenen Patienten. Aber auch neben dem Benefit der verhinderten Komplikationen spricht für den Einzelnen viel für eine Therapie. So ist eine SVR mit einer höheren Lebensqualität nach der Therapie (John- Baptiste et al. 2009) und einer Verlängerung der Lebenserwartung um 4,9 Jahre assoziiert (Siebert et al. 2009). Manesis et al. 2009 zeigen sogar, dass gerade alte Patienten als Risikogruppe in Bezug auf Komplikationen der HCV Infektion am meisten von einer SVR profitieren. Gegen eine Therapie sprechen die niedrigeren Ansprechraten mit steigendem Alter (Honda et al. 2009, Kau et al. 2008, Nanna et al. 2009) und die insgesamt hohe Nebenwirkungsrate, die bei alten Patienten tendenziell noch höher zu sein scheint (Mindikoglu und Miller 2009), jedoch sind schwere Nebenwirkungen selten (Elefsiniotis et al. 2008). Damit scheint letztendlich eine individuelle Entscheidung für oder gegen eine Therapie nach sorgfältiger Abwägung der Argumente und maßgeblich der Einstellung und Motivation des Patienten zur Therapie die einzig sinnvolle Lösung, da gerade die über 60jährigen eine sehr heterogene Gruppe an Patienten darstellen. Diese Gruppe umfasst den sportlichen Frührentner ebenso wie die bettlägerige komorbide 76jährige, die sicherlich ganz unterschiedliche Ansprüche an den Umgang mit ihrer Erkrankung haben werden.

Zurzeit bilden pegylierte Interferone (PegIFN Alpha 2a/ 2b) in Kombination mit Ribavirin auch für alte Patienten die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C. Ob

es tatsächlich einen Unterschied in der Wirksamkeit oder dem Nebenwirkungsprofil der beiden Präparate gibt, wird derzeit kontrovers diskutiert. Während Rumi et al. 2010, Ascione et al. 2010 und Awad et al. 2009 PegIFN Alpha 2a leicht im Vorteil sahen fanden McHutchison et al. 2009, Magni et al. 2009 und Yenice et al. 2006 keinen Unterschied. Eine mögliche Verbesserung der SVR Raten kann sicherlich in der Verlängerung der Therapie für Patienten mit spätem Ansprechen, wie in mehreren Studien vorgeschlagen (Pearlman 2008, Scherzer et al. 2009 und Watanabe et al. 2009), gesehen werden. Auch eine Verkürzung der Therapiedauer für Patienten mit schnellem Ansprechen wird derzeit diskutiert und könnte die Zeit mit Nebenwirkungen für die Patienten entscheidend verkürzen (Zeuzem 2008). Auch neue Therapieansätze sind vielversprechend. So werden neue Verfahren wie Protease- und Polymeraseinhibitoren, mit zum Teil schon vielversprechenden Ansätzen diskutiert (Zeuzem 2008) und werden sicherlich die Forschung der nächsten Jahre bestimmen. Bereits im Sommer 2011 erfolgte die Zulassung der Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir in der Europäischen Union. Damit ergibt sich auch die Hoffnung auf eine Verbesserung der Therapieoptionen gerade für alte Patienten als problematische Patientengruppe. Wichtig wären für die Zukunft auch größere prospektive Studien mit alten Patienten über längere Beobachtungszeiträume, um die hier gefundenen Tendenzen zu bestätigen. Dabei wäre es auch sinnvoll einen Fokus auf das Krankheits- und Therapieerleben der Patienten selbst zu legen, denn letztendlich ermöglicht nur dies eine individuelle patientenzentrierte Therapie.

## 5. Zusammenfassung

Die Daten von 99 Patienten (48 therapiert vs. 51 untherapiert) über 60 Jahre, die sich zwischen 2001 und 2008 im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf vorstellten wurden retrospektiv analysiert. Einschlusskriterien waren positiver HCV RNA Nachweis, Genotyp 1,2 oder 3, Interferontherapie oder ein natürlicher Verlauf von mindestens einem Jahr. Beide Gruppen waren außer in Alter ( $p=0,001$ ), Geschlecht ( $p=0,014$ ), Genotypen ( $p=0,001$ ) und Beobachtungszeitraum ( $p=0$ ) balanciert. Hauptübertragungsweg war eine frühere Bluttransfusion. Komorbiditäten (am häufigsten genannt Herzerkrankungen) als auch Symptome waren in beiden Gruppen nicht häufiger als bei jüngeren Patienten. Für die therapierten Patienten fanden sich Biopsieergebnisse in mittleren Stadien, für untherapierte Patienten dagegen vor allem unauffällige Befunde (70%) sowie fortgeschrittenen Leberschäden, was für diese Gruppe durch die Sonographie bestätigt wurde. Die Rate an extrahepatischen Manifestationen war auffallend niedrig ( $<19\%$ ), am häufigsten wurden Insulinresistenz/ Diabetes und Depression genannt. Im natürlichen Verlauf (mittlere Beobachtungszeit 3 Jahre) zeigte sich eine leichte Progredienz für Leberfibrose und extrahepatische Manifestationen, nicht jedoch für die Symptomatik ( $p=ns$ ). In der Therapie fanden sich niedrigere SVR Raten als für jüngere Patienten (PegIFN Alpha 2a/ 2b/ PegIFN 29,4%/ 40%/ 29,2% für Gt1) (69,2%/100%/75% für Gt2/3) (Overall SVR 47,5%), übereinstimmend mit der derzeitigen Studienlage. Die Relapseraten lagen für Gt 1 bis zu 20%, für Gt 2 jedoch deutlich niedriger. Die Therapie mit PegIFN war signifikant weniger mit Breakthrough belastet als frühere Therapieformen ( $p=0,01$ ), sonst zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Therapieerfolg. Die Abbruchrate der Therapie war für GT1 Patienten mit 50% für PegIFN hoch, was jedoch zu 66,7% auf Nonresponse zurückzuführen war. Nebenwirkungen der Therapie zeigten sich bei allen Patienten, sie führten jedoch in der Regel nicht zum Therapieabbruch. Prädiktive Faktoren für SVR scheinen RVR, EVR und niedrige Fibroestadien in der Baseline zu sein, jedoch war keiner der untersuchten prädiktiven Faktoren signifikant mit SVR assoziiert (log. Regression). Es zeigte sich kein Zusammenhang des Therapieerfolgs mit Alter und Geschlecht. Damit scheint eine Therapie bei alten Patienten gut durchführbar, der natürliche Verlauf langsam progredient, sodass eine individuelle Abwägung der Therapieentscheidung als sinnvoll erachtet werden kann.

## 6. Anhang

### 6.1 Tabellen

Tabelle 1: Ausgangslabor (Baseline) der therapierten Patienten Gt1 und Gt2

	therapiert	
Mittelwert (Max/ Min/ Standardabweichung)	GT 1	GT 2
Hb (mg/dl) m	14,806 (16,9/ 11,8 )	15,460 (17,3/ 14,4 )
Hb (mg/dl) w	13,688 (16,8/ 8,7)	14,367 (15,8/ 13,2)
Leukozyten (/µg) m	5,42 (7/ 1)	6,64 (8/ 6)
Leukozyten (/µg) w	6,87 (12/ 3)	5,33 (6/ 4)
Thrombozyten (/ng) m	162,00 (309/ 51)	218,60 (256/ 189)
Thrombozyten (/ng) w	176,81 (327/ 90)	229,80 (308/ 162)
Bilirubin (mg/dl)	0,853 (2,7/ 0,2/ 0,5255)	1,000 (3,4/ 0,3/ 0,8807)
INR	1 (1/ 1/ 0,108)	1 (1/ 1/ 0,064)
ALAT (U/L) m	108,75 (416/ 20)	81,40 (141/ 15)
ALAT (U/L) w	124,31 (233/ 31)	123,17 (223/ 40)
Cholesterin (mg/dl)	184,19 (353/ 116/ 53,708)	200,75 (227/ 175/ 24,717)
Triacylglyceride (mg/dl)	127,40 (374/ 61/ 82,664)	128,75 (240/ 80/ 74,634)
Gesamteiweiß (g/l)	76,13 (83/ 45/ 9,479)	83,60 (95/ 78/ 6,580)
Albumin (g/l)	40,47 (47/ 22/ 4,862)	42,78 (46/ 41/ 2,048)
Viruslast (IU/ml)	1287764,41 (2000000/ 384/ 3518176,220)	791544,00 (7000000/ 769/ 2080878,892)

Tabelle 2: Ausgangslabor (Baseline) der therapierten Patienten Gt3

	GT 3
Mittelwert (Max/ Min/ Standardabweichung)	GT 3
Hb (mg/dl) m	15,300 (16,5/ 13,1)
Hb (mg/dl) w	14,200 (14,2/ 14,2)
Leukozyten (/µg) m	5,40 (8/ 4)
Leukozyten (/µg) w	8 (8/8)
Thrombozyten (/ng) m	158,75 (179/ 118)
Thrombozyten (/ng) w	200 (200/ 200)
Bilirubin (mg/dl)	0,660 (1/ 0,4/ 0,2302)
INR	1 (1/ 1/ 0,101)
ALAT (U/L) m	182,50 (264/ 76)
ALAT (U/L) w	129,00 (129/ 129)
Cholesterin (mg/dl)	165,00 (191/ 139/ 36,770)
Triacylglyceride (mg/dl)	111,50 (125/ 98/ 19,092)
Gesamteiweiß (g/l)	70,50 (71/ 70/ 0,707)
Albumin (g/l)	43,25 (48/ 41/ 3,202)
Viruslast (IU/ml)	513400,00 (1000000/ 7000/ 462534,10)

Tabelle 3: Ausgangslabor (Baseline) der untherapierten Patienten

> 60	untherapiert	
Mittelwert (Max/ Min/ Standardabweichung)	GT 1	GT 2
Hb (mg/dl) m	14,914 (16,4/ 12,5)	
Hb (mg/dl) w	12,323 (13,4/ 9,4)	15,100 (15,2/ 15)
Leukozyten (/µg) m	7,21 (13/ 5)	
Leukozyten (/µg) w	5,78 (11/ 3)	9,25 (13/ 5/ 5,445)
Thrombozyten (/ng) m	218,79 (190/ 96)	
Thrombozyten (/ng) w	166,45 (353/ 7)	294,00 (310/278/ 22,627)
Bilirubin (mg/dl)	1,076 (8,7/ 0,2/ 1,3498)	0,650 (0,8/ 0,5/ 0,2121)
INR	1,04 (2/ 1/ 0,137)	1 (1/ 1/ 0,170)
ALAT (U/L) m	55,86 (130/ 14)	
ALAT (U/L) w	61,49 (193/ 12)	108,00 (187/ 29/ 111,723)
Cholesterin (mg/dl)	176,60 (257/ 101/ 33,713)	223,00 (256/ 190/ 46,669)
Triacylglyceride (mg/dl)	108,00 (293/ 44/ 45,240)	140,50 (228/ 53/ 123,744)
Gesamteiweiß (g/l)	76,00 (87/ 61/ 6,021)	80,00 (81/ 79/ 1,414)
Albumin (g/l)	41,89 (65/ 30/ 6,222)	46,00 (47/ 45/ 1,414)
Viruslast (IU/ml)	1648400,70 (5000000/ 0/ 7633809,216)	340000,00 (680000/ 0/ 480832,611)

Tabelle 4: Therapienebenwirkungen von PegIFN Therapien bei Patienten mit Genotyp 1

Therapienebenwirkungen von Genotyp 1 Patienten			
	PEG IFN alpha 2a + Ribavirin	PEG IFN alpha 2b + Ribavirin	pegIFN und Ribavirin ges
	Patientenanzahl (n 17)	Patientenanzahl (n 5)	Patientenanzahl (n 24)
UAW	17 (100)	5 (100)	24 (100)
keine UAW	0	0	0
davon			
Verschlechterung Leistungsfähigkeit	10 (16,4)	3 (15,8)	15 (17,0)
Stimmungsveränderung	4 (6,6)	1 (5,3)	6 (6,8)
Verschlechterung Allgemeinbefinden	6 (9,8)	4 (21,1)	10 (11,4)
Kopfschmerzen	2 (3,3)	2 (10,5)	4 (4,5)
Schmerzen des Bewegungsapparates	5 (8,2)	1 (5,3)	7 (8,0)
Neurologische UAW	0	1 (5,3)	2 (2,3)
UAW des sensorischen Systems	3 (4,9)		3 (3,4)
UAW bei der Nahrungsaufnahme	4 (6,6)	2 (10,5)	6 (6,8)
UAW des Respirationstraktes	7 (11,5)	2 (10,5)	9 (10,2)
UAW des Gastrointestinaltraktes	2 (3,3)		3 (3,4)
UAW des Herz- Kreislaufsystems	3 (4,9)		3 (3,4)
UAW des Blutsystems	1 (1,6)		1 (1,1)
UAW des nephrotischen Systems	1 (1,6)		1 (1,1)
UAW des Reproduktionsorgane	2 (3,3)		2 (2,3)
UAW von Haut und Schleimhäuten	11 (18,0)	3 (15,8)	16 (18,2)

Tabelle 5: Therapienebenwirkungen von PegIFN Therapien bei Patienten mit Genotyp 2/ 3

Therapienebenwirkungen von Genotyp 2/ 3 Patienten			
	PEG IFN alpha 2a + Ribavirin	PEG IFN alpha 2b + Ribavirin	pegIFN und Ribavirin ges
	Patientenanzahl (n 13)	Patientenanzahl (n 3)	Patientenanzahl (n 16)
UAW	13 (100)	3 (100)	16 (100)
keine UAW	0	0	0
davon			
Verschlechterung Leistungsfähigkeit	10 (17,9%)	1 (6,3%)	11 (15,3%)
Stimmungsveränderung	5 (8,9%)	2 (12,5%)	7 (9,7%)
Verschlechterung Allgemeinbefinden	10 (17,9%)	3 (18,8%)	13 (18,1%)
Kopfschmerzen	2 (3,6%)	1 (6,3%)	3 (4,2%)
Schmerzen des Bewegungsapparates	3 (5,4%)	2 (12,5%)	5 (6,9%)
Neurologische UAW	3 (5,4%)	1 (6,3%)	4 (5,6%)
UAW des sensorischen Systems	2 (3,6%)		2 (2,8%)
UAW bei der Nahrungsaufnahme	6 (10,7%)	2 (12,5%)	8 (11,1%)
UAW des Respirationstraktes	2 (3,6%)	1 (6,3%)	3 (4,2%)
UAW des Gastrointestinaltraktes	2 (3,6%)		2 (2,8%)
UAW des Herz- Kreislaufsystems	1 (1,8%)	1 (6,3%)	2 (2,8%)
UAW des Blutsystems	0	0	0
UAW des nephrotischen Systems	0	0	0
UAW des Reproduktionsorgane	0	0	0
UAW von Haut und Schleimhäuten	10 (17,9%)	2 (12,5%)	12 (16,7%)

Tabelle 6: prädiktive Faktoren für PegIFN Therapien von Genotyp1 Patienten

GT 1		SVR	Non- Response	Relapse
(Pegasys)	Alter zum Therapiestart (min/max)	64,00 (61/ 67)	66,71 (63/ 71)	64,00 (60/ 72)
PEG IFN alpha 2a + Ribavirin	Geschlecht m/ w	2/ 3 (40,0/ 60,0)	3/ 4 (42,9/ 57,1)	1/ 2 (33,3/ 66,7)
Patientenanzahl (n 17)	Raucher ja/ nein	0/ 5 (0/ 100)	2/ 5 (28,6/ 71,4)	0/ 3 (0/ 100)
	Cholesterin (min/ max)	177,00 (175/ 179)	275,00 (197/ 353)	0
	Triacylglyceride (min/ max)	100,00 (78/ 122)	209,33 (75/ 374)	0
(PegIntron)	Alter zum Therapiestart (min/max)	62,50 (61/ 64)	0	64,00 (64/ 64)
PEG IFN alpha 2b + Ribavirin	Geschlecht m/ w	1/ 1 (50,0/ 50,0)	0	1/ 0 (100/ 0)
Patientenanzahl (n 5)	Raucher ja/ nein	1/ 1 (50,0/ 50,0)	0	0/ 1 (0/ 100)
	Cholesterin (min/ max)	189,50 (178/ 201)	0	0
	Triacylglyceride (min/ max)	131,00 (89/173)	0	0
pegIFN und Ribavirin ges	Alter zum Therapiestart (min/max)	63,58 (60,81/ 66,63)	66,39 (63,11/ 70,69)	63,94 (59,54/ 71,99)
Patientenanzahl (n 24)	Geschlecht m/ w	3/ 4 (42,9/ 57,1)	4/4 (50/50)	2/2 (50/50)
	Raucher ja/ nein	1/ 6 (14,3/ 85,7)	2/6 (25/75)	0/4 (0/100)
	Cholesterin (min/ max)	183,25 (175/ 201)	234,67 (154/ 353)	0
	Triacylglyceride (min/ max)	115,5 (78/ 173)	209,33 (75/ 374)	0
	Thrombozyten (min/ max)	144,43 (51/ 235)	153,38 (107/ 265)	201,5 (108/ 309)
	Bilirubin (min/max)	1,043 (0,6/ 2,7)	0,713 (0,2/ 1,5)	1,1 (0,7/ 1,6)

## 6.2 Klassifikation der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind einige Beispiele zur Klassifikation der Nebenwirkungen in Gruppen genannt:

- Verschlechterung der Leistungsfähigkeit: Konzentrationsstörung, Schlafstörungen, Gedächtnisstörungen
- Verschlechterung Allgemeinbefinden: Müdigkeit, Schwäche, Somnolenz, Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Gewichtsverlust
- Neurologische UAW: Parästhesien, Hyp-/ Hyperästhesien, Tremor, Rigor, periphere Neuropathie
- Stimmungsveränderung: Reizbarkeit, depressive Stimmungslage, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Nervosität, Benommenheit
- UAW des sensorischen Systems: Augenschmerzen, Ohrenscherzen, Rhinitis, Epistaxis, Lichtempfindlichkeit, Sehstörungen, Geschmacksstörungen, Xerophthalmie
- UAW bei der Nahrungsaufnahme: Dysphagie, orale Candidamykose, Mundtrockenheit, Glossitis
- UAW des Respirationstraktes: Kurzatmigkeit, Infekte der oberen Atemwege, Bronchitis, Belastungsdyspnoe, Husten
- UAW des Gastrointestinaltraktes: Diarrhoen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Meteorismus, Übelkeit, Erbrechen
- UAW des Herz-Kreislaufsystems: Synkopen, Palpitation, Tachykardie, Arrhythmien, pectanginöse Beschwerden
- UAW des Blutsystems: Leukopenie, Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Anämie
- UAW des nephrotischen Systems: Dysurie, Flankenschmerzen, Hämaturie.
- UAW der Reproduktionsorgane: Libidoverlust, Impotenz, Dyspareunie
- UAW von Haut und Schleimhäuten: Pruritus, Haarausfall, Dermatitis, Hauttrockenheit, Reaktion an der Injektionsstelle, Exanthem, Urtikaria, Ekzem
- UAW des Bewegungsapparates: Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche

### 6.3 Grafiken

#### Therapieerfolg Genotyp 1

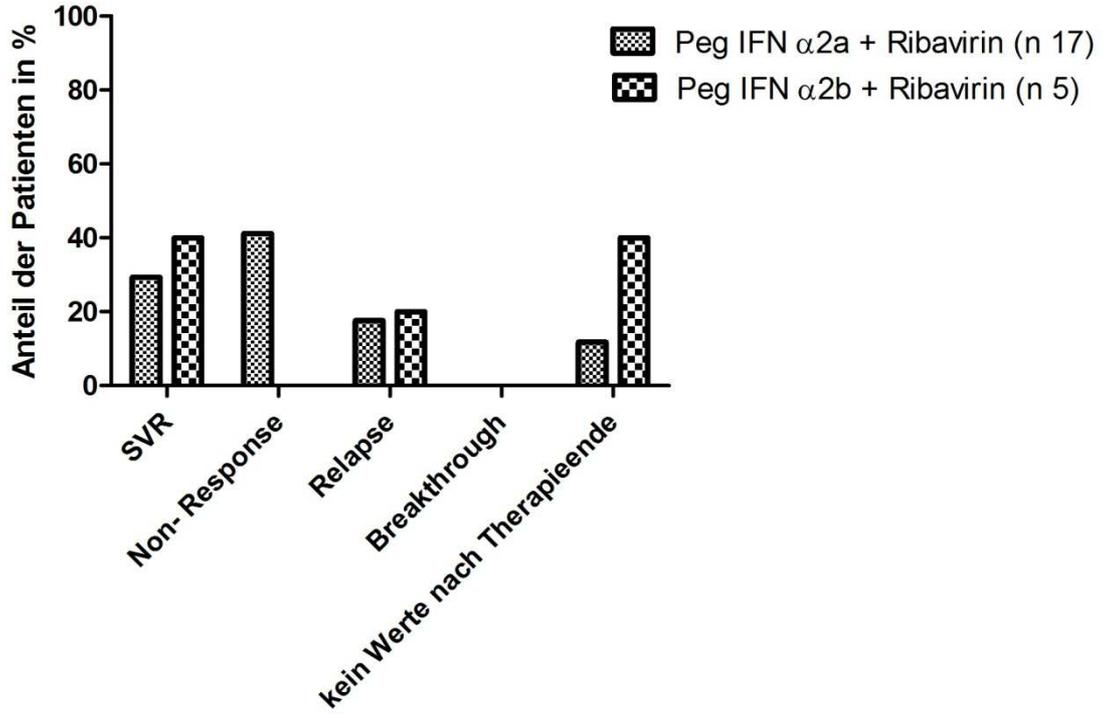


Abbildung 1: Therapieerfolg von PegIFN Alpha 2a/ 2b für Genotyp 1 Patienten

#### Therapieerfolg Genotyp 2/3

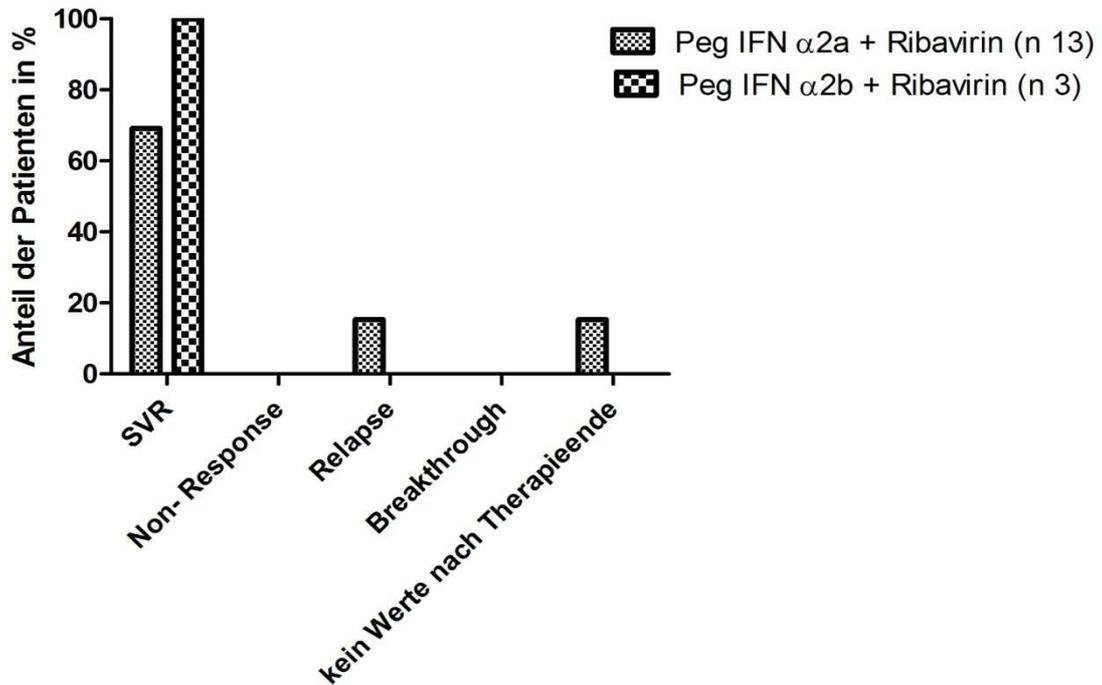


Abbildung 2: Therapieerfolg von PegIFN Alpha 2a/ 2b für Genotyp 2/ 3 Patienten

### Zeitpunkt des Ansprechens als präd. Faktor Gt1

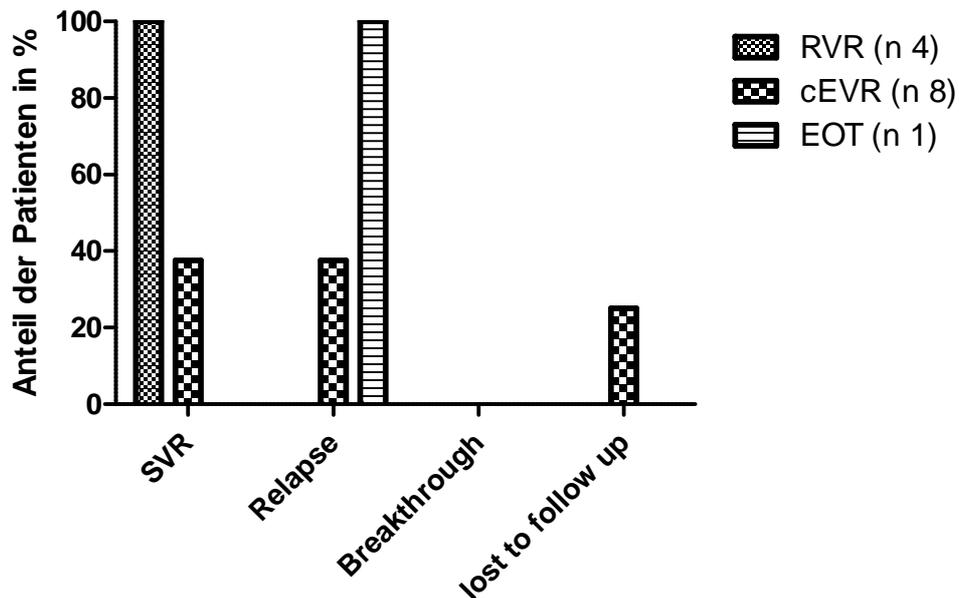


Abbildung 3: Zeitpunkt des Therapieansprechens als prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen der PegIFN/ Ribavirin Therapie bei Genotyp 1 Patienten

### Zeitpunkt des Ansprechens als präd. Faktor Gt2/3

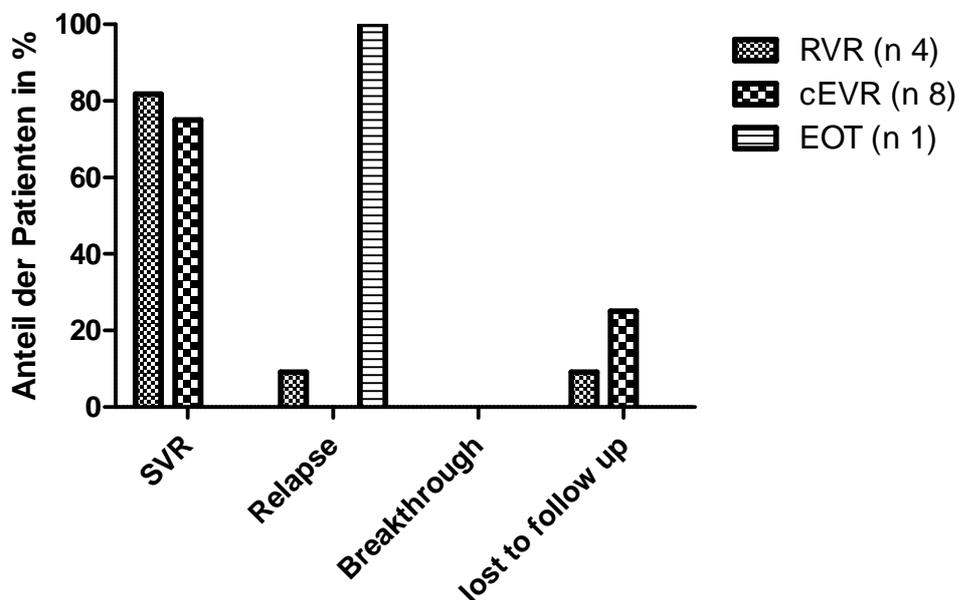


Abbildung 4: Zeitpunkt des Therapieansprechens als prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen der PegIFN/ Ribavirin Therapie bei Genotyp 2/3 Patienten

### Baselinebiopsie als präd. Faktor Gt1

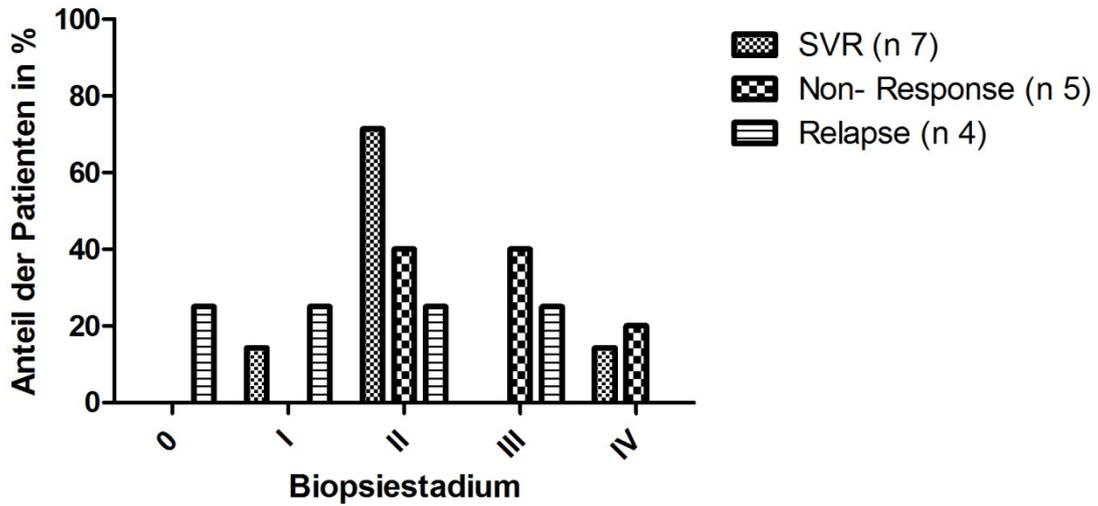


Abbildung 5: Baselinebiopsie als prädiktiver Faktor für den Therapieerfolg mit PegIFN/ Ribavirin therapierter Genotyp 1 Patienten

### Baselinebiopsie als präd. Faktor Gt2/3

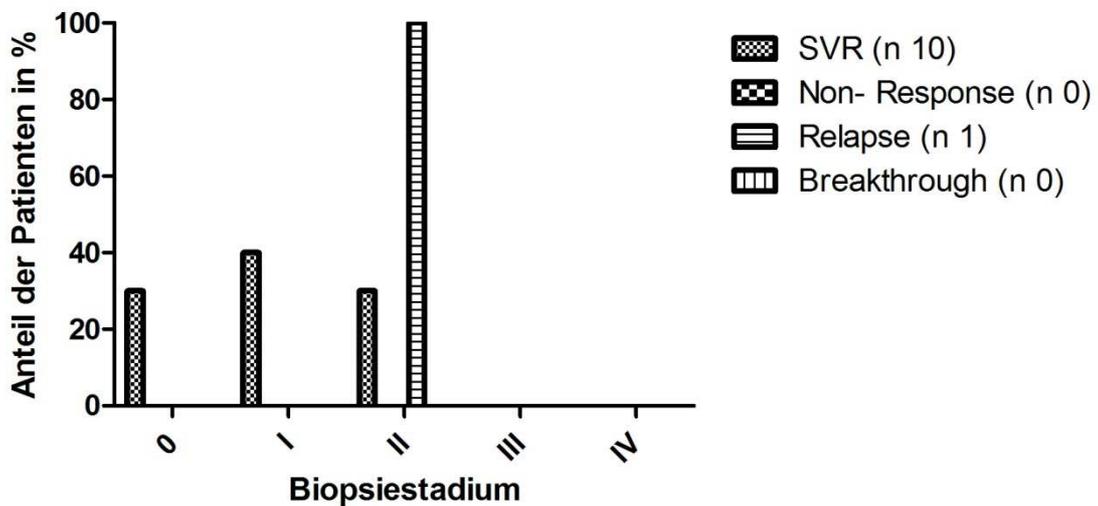


Abbildung 6: Baselinebiopsie als prädiktiver Faktor für den Therapieerfolg mit PegIFN/ Ribavirin therapierter Genotyp 2/ 3 Patienten

### Baselinebiopsie von Patienten mit SVR

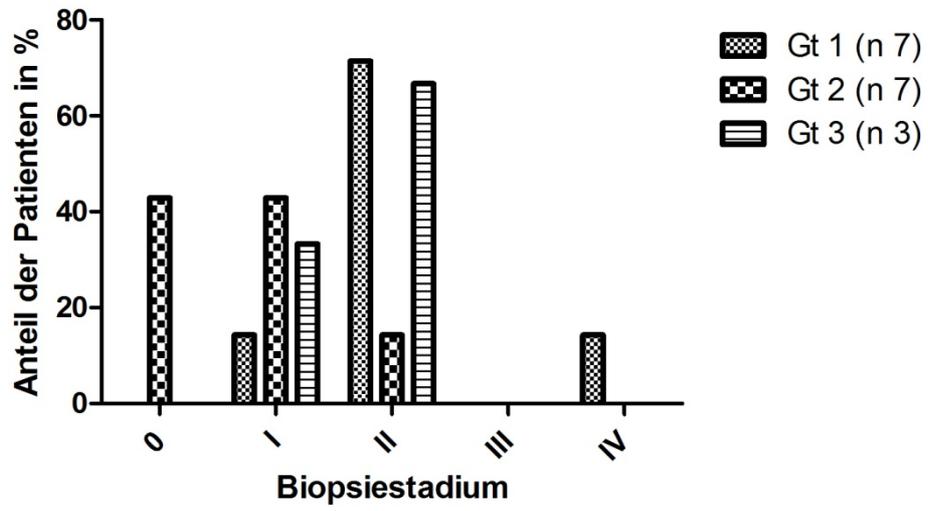


Abbildung 7: Baselinebiopsie von Patienten mit erfolgreicher Therapie (SVR)

## 7. Abkürzungen

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALAT	Alanin- Aminotransferase (= Glutamat- Pyruvat- Transaminase (GPT))
ASAT	Aspartat- Aminotransferase (= Glutamat- Oxalacetat- Transaminase (GOT))
bDNA Test	Branched DNA Test
cEVR	early virological response
CHE	Cholinesterase
DA	Drogenabusus ( nicht intravenös)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EOT	end of treatment response
Gt	Genotyp
HAV	Hepatitis A Virus
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HCV-AK	Antikörper gegen das Hepatitis C Virus
IFN	Interferon
INR	International Normalized Ratio
IVDA	intravenöser Drogenabusus
IVDA	intravenöser Drogenabusus
KI	Konfidenzintervall (95%)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Poly-Ethylen- Glykol- Ketten
PegIFN	pegyliertes Interferon
RKI	Robert Koch Institut
RNA	ribonucleic acid
RVR	rapid virological response
SVR	sustained virologic response

TAG	Triacyglyceride
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
ZNS	Zentralnervensystem

## 8. Quellenangaben

- **Ahmed A, Keeffe EB (2001):** Hepatitis C virus and liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 4 (5) 1073-1890.
- **Ali A, Zein NN (2005):** Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Cleve Clin J Med.* 72 (11) 1005- 889.
- **Almasio PL, Cottone C, D`Angelo F (2007):** Pegylated interferon therapy in chronic hepatitis C: lights and shadows of an innovative treatment. *Dig Liver Dis.* 39 (Suppl 1) S 88- 95.
- **Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS (1999):** The prevalence of Hepatitis C Virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 341 (8) 556-562.
- **Annicchiarico BE, Siciliano M, Avolio AW, Grillo RL, Bombardieri G (2007):** A 5-year prospective study of the late resolution of chronic hepatitis C after antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 25(9):1039-46.
- **Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ (2006):** The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 144(10):705-14.
- **Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino- Marsilia G, Fontanella L, Leandro G (2010):** Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa- 2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 138 (1) 116- 22.
- **Ascione A, Tartaglione T, Di Costanzo GG (2007):** Natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis.* 39 (Suppl 1): S4-7.
- **Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C (2009):** Peginterferon alfa 2a may achieve higher sustained virological response than Peginterferon alfa 2b in chronic hepatitis c: a cochrane systematic review of randomized clinical trials. Poster, Nummer 858, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.

- **Barrett S, Goh J, Coughlan B, Ryan E, Stewart S, Cockram A, O'Keane JC, Crowe J (2001):** The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut*. 49 (3) 423- 30.
- **Bialek SR, Terrault NA (2006):** The Changing Epidemiology and Natural History of Hepatitis C Virus Infection. *Clin Liver Dis*. 10:697-715.
- **Cainelli F (2008):** Hepatitis C Virus Infection in the Elderly. *Drugs Aging*. 25(1):9-18.
- **Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M (1989):** Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne Non-A, Non-B hepatitis genome. *Science*. 244: 359-362.
- **Dan AA, Martin LM, Crone C, Ong JP, Farmer DW, Wise T, Robbins SC, Younossi ZM (2006):** Depression, anemia and health- related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 44 (3) 491- 8.
- **Davis GL, Alter MJ, El-Seraq H, Poynard T, Jennings LW (2010):** Aging of hepatitis C virus (HCV)- infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*. 138(2):513-21.
- **Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffmann ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J (1998):** Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 339 (21):1493-1499.
- **Denzer UW, Lüth S (2009):** Non- invasive diagnosis and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 23 (3) 453- 60.
- **Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, Swain M, Kleiner DE, Mahaney K, Hoofnagle JH (1995):** Ribavirin as therapy for chronic hepatitis c. A randomized double blind placebo controlled trial. *Ann Intern Med*. 123 (12): 897- 903.
- **Diago M, Oliveira A, Sola R, Romero- Gomez M, Moreno- Otero R, Perez R, Salmeron J, Enriguez J, Planas R, Gavilan JC, Del Olmo J, Uribarrena R, Sillero C, Benitez A, Sacherz- Galdon, Dalmau B, Erana L, Montoro M, Portu J, Garijo JM, Barniol R, Dominquez A, Rota R, Olcoz JL, Anton M,**

- Pamplona X, Casanovas T, Jimenez E, Huarte M, Diaz F, Sanchez- Ruano J, Orive M, Munoz- Sanchez M, Roset M (2007):** Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon alpha2a (40kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate. *Aliment Pharmacol Ther.* 25 (8) 899- 906.
- **Dienes HP (2004):** Definition und Diagnostik der akuten und chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol.* 42 (8):705-706.
  - **Dienstag JL (für die dt. Ausgabe Ross M und Schmidt HHJ) (2008):** Chronische Hepatitis. In: *Harrisons Innere Medizin.* Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, 17.Auflage, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, S.2414ff.
  - **Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, McIntyre N, Simmonds P (1994):** Hepatitis C virus genotypes: an investigation of typespecific differences in geographic origin and disease. *Hepatology.* 19 (1), 13-18.
  - **Ebinuma H, Saito H, Ojira K, Nakamoto Y, Yamgishi Y, Hibi T (2009):** Disadvantages of peginterferon and ribavirin treatment in elderly patients with chronic hepatitis c: an analysis using the propensity score methods. Poster, Nummer 844, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.
  - **Economou M, Milionis H, Filis S, Baltayiannis G, Christou L, Elisaf M, Tsianos E (2008):** Baseline cholesterol is associated with the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 23(4):586-91.
  - **Elefsiniotis IS, Pavlidis C, Ketikoglou I, Koutsounas S, Scarmeas N, Pantazis KD, Moulakakis A, Tsianos EV (2008):** Patient`s age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin. *Eur J Intern Med.* 19(4):266-70.
  - **Escudero A, Rodriguez F, Serra MA, del Olmo JA, Montes F, Rodrigo JM (2008):** Pegylated  $\alpha$ -interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated  $\alpha$ -interferon- 2b plus ribvairin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: Prospective, non-randomized study. *J Gastroenterol Hepatol.* 23(6):861-6.

- **Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G (1997):** Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*.112 (2) 463-472.
- **Fleig WE, Krummenerl P, Leßke J (2004):** Indikationsstellung akute/chronische Hepatitis C. *Z Gastroenterol*. 42:707-713.
- **Floreani A (2007):** Liver Diseases in the Elderly: An Update. *Dig Dis*. 25:138-143.
- **Floreani A (2009):** Hepatitis C: Should antiviral therapy be offered to elderly patients? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 6 (9) 503- 4.
- **Floreani A (2009):** Liver disorders in the elderly. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 23:909-917.
- **Floreani A, Minola E, Carderi I, Ferrara F, Rizzotto ER, Baldo V (2006):** Are elderly patients poor candidates for pegylated interferon plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C? *J Am Geriatr Soc*. 54 (3):549-550.
- **Fried MW (2002):** Side Effects of Therapy of Hepatitis C and Their Management. *Hepatology*. 36(5 Suppl 1):S237-44.
- **Fuchs M (2007):** Hepatitis C. In: *Hepatitis C. Rationale Diagnostik und Therapie*. Fuchs M, 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 52f.
- **Garcia- Retortillo M, Morillas RM, Miquel M, Rodriguez-López, Cirera I, Vergara M, Sala M, Giménez MD, Canete N, Gallach M, Ardèvol M, Alvarez MA, Montoliu S, Romero-Gomez M, Planas R, Solà R (2009):** Predictive factors of sustained virological response in patients with complete early virological response to the treatment of hepatitis c. Poster, Nummer 875, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.
- **Guido M, Rugge M (2004):** Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis*. 24 (1) 89- 97.

- **Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM, PEGASYS International Study Group (2004):** PegInterferon- alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 140 (5) 346- 55.
- **Hassoun Z, Willems B, Deslauriers J, Nguyen BN, Huet PM (2002):** Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the Fatigue Impact Scale. *Dig Dis Sci.* 47:2674-81.
- **Heinrich PC, Schaper F, Timmermann A, Martens AS, Lehmann U (2003):** Endokrine Funktionen II: Zytokine. In: *Biochemie und Pathobiochemie.* Löffler G, Petrides PE, 7. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S 816.
- **Heintges T, Erhardt A, Niederau C, Häussinger D (2001):** Epidemiologie und Übertragungswege. In: *Hepatitis C.* Häusinger D, Niederau C, 2. Auflage, Blackwell Wissenschafts- Verlag, Berlin, Wien, S.93.
- **Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshoka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H (2009):** Efficacy of peginterferon- alpha 2b plus ribavirin in patients aged 65 and older with chronic hepatitis C. *Liver Int.* (Epub ahead of print PMID: 19523048).
- **Honda T, Katano Y, Urano F, Murayama M, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H (2007):** Efficacy of ribavirin plus interferon –alpha in patients aged > or = 60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 22:989-995.
- **Hoofnagle JH (1997):** Hepatitis C: clinical spectrum of disease. *Hepatology.* 26 (3 Suppl 1):15-20.
- **Hoofnagle JH (2002):** Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology.* 36: (5 Suppl 1) 21-29.
- **Horsmans Y (2006):** Interferon- induced depression in chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother.* 58 (4) 711- 3.

- **Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL (1991):** Molecular biology of the Hepatitis C Viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology*. 14 (2):381-388.
- **Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, Osawa T, Kita K, Ando M, Shimoe T, Takaguchi K, Hashimoto N, Kobatake T, Tomita M, Kawaguchi M, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y (2006):** Limitations of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 43:54-63.
- **Janhsen K, Strube H, Starker A (2008):** Hypertonie, Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 43. Robert Koch- Institut, Berlin. [Online im Internet] URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_pruef\\_verweise?p\\_uid=gast&p\\_aid=35534506&p\\_fid=11737&p\\_ftyp=TXT&p\\_pspkz=D&p\\_sspkz=&p\\_wsp=&p\\_vtrau=4&p\\_hl\\_p\\_nr=1&sprache=D&p\\_sprachkz=D&p\\_lfd\\_nr=47&p\\_news=&p\\_modus=2&p\\_window=&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_pruef_verweise?p_uid=gast&p_aid=35534506&p_fid=11737&p_ftyp=TXT&p_pspkz=D&p_sspkz=&p_wsp=&p_vtrau=4&p_hl_p_nr=1&sprache=D&p_sprachkz=D&p_lfd_nr=47&p_news=&p_modus=2&p_window=&p_janein=J) [Stand: 18.3.2010, 13:00].
- **John- Baptiste AA, Tomlison G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, Yoshida EM, Anderson FH, Krahn MD (2009):** Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 104 (10) 2439- 48.
- **Kaserer K, Friedler R, Steindl P, Müller CH, Wrba F, Ferenci P (1998):** Liver biopsy is a useful predictor of response to interferon therapy in chronic hepatitis c.
- **Kau A, Vermehren J, Sarrazin C (2008):** Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol*. 49 (4) 634- 51.
- **Kogure T, Ueno Y, Fukushima K, Nagasaki F, Kondo Y, Inoue J, Matsuda Y, Kakazu E, Yamamoto T, Onodera H, Miyazaki Y, Okamoto H, Akahane T, Kobayashi T, Mano Y, Iwasaki T, Ishii M, Shimosegawa T (2008):** Pegylated interferon plus ribavirin for genotype 1b chronic hepatitis C in Japan. *World J Gastroenterol*. 14 (47) 7225- 4230.
- **Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE et al.(1989):** An assay for

circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 244 (4902): 362-364.

- **Lang CA, Conrad S, Garrett L, Battistutta D, Cooksley WGE, Dunne MP, McDonald GA (2006):** Symptom Prevalence and Clustering of Symptoms in People Living with Chronic Hepatitis C Infection. *J Pain Symptom Manage*. 31(4):335-44.
- **Laufs R, Polywka S, Feucht HH, Schroter M, Zollner B, Oehler G (2002):** Hepatitis C. Virology, transmission modes, clinical aspects, prevention and therapy. *Anaesthesist*. 51 (11):884-889.
- **Leung NW (2002):** Management of viral hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 17:146-154.
- **Magni C, Niero F, Argentero B, Giorgi R, Mainini A, Pastecchia C, Ricci E, Schiavini M, Terzi R, Vivirito MC, Resta M (2009):** Antiviral activity and tolerability between pegylated interferon alfa 2a and alfa 2b in naive patients with chronic hepatitis c: results of a prospective monocentric randomized trial. Poster, Nummer 883, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.
- **Manesis EK, Papatheodoridis GV, Touloumi G, Karafoulidou A, Ketikoglou J, Kitis GE, Antoniou A, Kanatakis S, Koutsounas SJ, Vafiadis I (2009):** Natural course of treated and untreated chronic HCV infection: results of a nationwide Hepnet. Greece cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 29(10):1121-30.
- **Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK (2001):** Peginterferon alfa- 2b plus ribavirin compared with interferon alfa- 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 358 (9286):958- 65.
- **Manns und Wedemeyer (2003):** Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie, 1.Aufl., UNI-MED Verlag AG, Bremen, S. 13-15.
- **Marcus EL, Tur-Kaspa R (2005):** Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis*. 41(11):1606-12.

- **Martin- Santos R, Diez- Quevedo C, Castellvi P, Navines R, Miquel M, Masnou H, Soler A, Ardevol M, Garcia F, Galeras JA, Planas R, Sola R (2008):** De novo Depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 27 (3) 257- 65.
- **Mathers C, Boerma T, Fat DM (2008):** The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization, Genf, Schweiz. [Online im Internet] URL: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf) [Stand: 18.3.2010, 13:00].
- **Mauss S, Zehnter E, Manns MP, Teuber G, Dahhan T, Kaiser S, Meyer U, Witthoef, Moeller B, Dikopoulos N, Brack J, Bilzer M, Tossing G, Hueppe D (2009):** Baseline platelet count predict sustained viral response (SVR) in the treatment of chronic hepatitis c with peg- IFN  $\alpha$  2b and ribavirin: results from the german peg- IFN  $\alpha$  2b observational study. Poster, Nummer 1577, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.
- **Mawatari H, Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Kirikoshi H, Shinohara Y, Tomeno W, Nakajima A, Saito S (2009):** Usefulness of measurement of serum high density lipoproteinphospholipid as a predictor of the NVR to hepatitis c therapy with pegylated interferon and ribavirin. Poster, Nummer 1652, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.
- **McHutchison JD, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK (1998):** Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 339 (21):1485-1492.
- **McHutchison JG (2004):** Understanding hepatitis C. *Am J Manag Care.* 10 (2 Suppl):S.21-9.
- **McHutchison JG, Bacon BR (2005):** Chronic hepatitis C: an age wave of disease burden. *Am J Manag Care.* 11(10 Suppl):S.286-95.
- **McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis**

- MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS, IDEAL Study Team (2009):** Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 361 (6) 580- 93.
- **McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, Cobain TJ, Krusius T, Kolho E, Naukkarinen R (1994):** Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J.Clin.Microbiol.* 32 (4), 884-892.
  - **Mindikoglu AL, Miller RR (2009):** Hepatitis C in the elderly: epidemiology, natural history and treatment. *Clin Gastroenterol Hepatology.* 7(2): 128-134.
  - **Minola E, Prati D, Suter F, Maggiolo F, Caprioli F, Sonzogni A, Fraquelli M, Paggi S, Conte D (2002):** Age at infection affects the long term outcome of transfusion- associated chronic hepatitis C. *Blood.* 99: 4588-4591.
  - **Monica F, Lirussi F, Pregun I, Vasile F, Fabris L, Okolicsanyi L (2006):** Hepatitis C virus infection in a resident elderly population: a 10-year follow-up study. *Dig Liver Dis.* 38(5):336-40.
  - **Monica F, Lirussi F, Nassuato G, Castelletto MR, Mottola A, Okolicsanyi L (1998):** Hepatitis C virus infection and related chronic liver disease in a resident elderly population: the Silea Study. *J Viral Hepat.* 5(5):345-51.
  - **Nanna H, Obel N, Bukh J, Weis N (2009):** Age 45 years or younger is strongly associated with antiviral treatment response in hepatitis c virus infected patients. Poster, Nummer 877, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.
  - **Napoli N, Giannelli G, Antonaci A, Antonaci S (2008):** The use of different Peg- interferon alpha- 2b regimes plus ribavirin in HCV- 1b- infected patients after rapid virological response does not affect the achievement of sustained virological response. *J Viral Hepat.* 15 (4) 300- 4.
  - **Nash KL, Bentley I, Hirschfield GM (2009):** Managing hepatitis C virus infection. *BJM.* 338:b2366.
  - **Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N, Deschênes M (2006):** Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Can J Gastroenterol.* 20(9):589-92.

- **Pearlman BL (2008):** Extended- therapy duration for chronic hepatitis C, genotype 1: the long and the short of it. *World J Gastroenterol.* 14 (23) 3621- 7.
- **Peck- Radosavljevic M (2006):** Leitfaden der chronischen Infektionskrankheiten der Leber, 1. Aufl., UNI-MED Verlag AG, Bremen, S.64-103.
- **Pocha C, Buss D, Thuras P, Dieperink E (2009):** Stage of fibrosis and rapid virologic response predict outcome of antiviral therapy in hcv genotype 2 and 3. Poster, Nummer 853, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.
- **Polywka S, Schroter M, Feucht HH, Zollner B, Laufs R (1999):** Low risk of vertical transmission of Hepatitis C Virus by breast milk. *Clin Infect Dis.* 29 (5):1327-1329.
- **Polywka S, Schroter M, Feucht HH, Zollner B, Laufs R (2001):** Relevance of reactivity in commercially available Hepatitis C Virus antibody assays. *J Clin Microbiol.* 39 (4)1665-1668.
- **Powis J, Peltekian KM, Lee SS, Sherman M, Bain VG, Cooper C, Krajden M, Deschenes M, Balshaw RF, Heathcote EJ, Yoshida EM, Canadian Pegasys Study Group (2008):** Exploring differences in response to treatment with peginterferon alpha 2a (40kD) and ribavirin in chronic hepatitis C between genotypes 2 and 3. *J Viral Hepat.* 15 (1) 52- 7.
- **Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, Ghillani P, Charlotte F, Piette JC, Moussalli J (2002):** Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 9:295-303.
- **Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J (1998):** Randomized trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks of treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet.* 352 (9138) 1426-1432.
- **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. *J Hepatol.* 34:730-739.

- **Pudelski N (2012):** Retrospektive Analyse des natürlichen Verlaufs und der Ergebnisse antiviraler Therapie bei chronischer Hepatitis C Infektion anhand einer großen Hamburger Kohorte von 2001 bis 2008. Med. Dissertation. Universität Hamburg (eingereicht, derzeit noch nicht veröffentlicht).
- **Reddy KR, Messinger D, Poescu M, Hadziyannis SJ (2009):** Peginterferon alpha- 2a (40kDa) and ribavirin: comparable rates of sustained virological response in sub- sets of older and younger HCV genotype 1 patients. J Viral Hepat. 16 (10) 724- 31.
- **Robert Koch Institut (1998):** Bundesgesundheitsurvey 1998 Diabetes mellitus [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=8391&suchstring=&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TAB&methode=&vt=&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=1&p\\_1fd\\_nr=2&p\\_news=&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=94445212&hlp\\_nr=2&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=8391&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=TAB&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_1fd_nr=2&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=94445212&hlp_nr=2&p_janein=J) besucht am 2.2.2010.
- **Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D`Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M (2010):** Randomized study of peginterferon- alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 138 (1) 108- 15.
- **Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HHJ, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S (2010):** Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol. 48: 289–351.
- **Scherzer TM, Kerschner H, Beinhardt S, Rutter K, Hofer H, Steindl-Munda PE, Popow-Kraupp T, Ferenci P (2009):** Week 8 is the optimal time point to select patients with chronic hepatitis c genotype 1/4 for treatment extention to 72 weeks. Poster, Nummer 34, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.
- **Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K (2003):** Hepatitis C, Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 15. Robert Koch Institut, Berlin

[Online im Internet] URL:

[http://www.rki.de/cln\\_160/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis\\_c.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/hepatitis\\_c.pdf](http://www.rki.de/cln_160/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/hepatitis_c.pdf) [Stand: 18.3.2010, 13:00].

- **Schroter M, Feucht HH, Schafer P, Zollner B, Laufs R, Knodler B (1999):** Definition of false-positive reactions in screening for Hepatitis C Virus antibodies. *J Clin Microbiol.* 37 (1) 233-234.
- **Seedat J, Marcus U, Fehrmann S (2008):** Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008: Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. In: *Epidemiologisches Bulletin* 2008 Nr. 20: Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionserkrankungen und Public Health. Robert Koch Institut, Berlin [Online im Internet] URL:  
[http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/reNrCsBhRlkqE/PDF/234qACVormxU.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reNrCsBhRlkqE/PDF/234qACVormxU.pdf) [Stand: 20.2.2010, 13:00].
- **Seeff LB (2009) :** The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int.* 29 (Suppl 1): 89-99.
- **Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, Poupon R (1998):** Determinants of outcome of compensated Hepatitis C Virus-related cirrhosis. *Hepatology.* 27 (5) 1435-1440.
- **Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H (2009):** Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci.* 54(6):1317-24.
- **Siebert U, Sroczynski G, Aidelsburger P, Rossol S, Wasem J, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB (2009):** Clinical effectiveness and cost effectiveness of tailoring chronic hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin to HCV genotype and early viral response: a decision analysis based on German guidelines. *Pharmacoeconomics.* 27(4):341-54.
- **Silva GF, Polonio RJ, Pardini MI, Corvino SM, Henriques RM, Peres MN, Silveira LV, Coelho KI (2007):** Using pegylated interferon alfa-2b and ribavirin to treat chronic hepatitis patients infected with hepatitis c genotype 1: are

nonresponders and relapsers different populations? *Braz J Infect Dis.* 11 (6) 554-60.

- **Statistisches Bundesamt Deutschland (2010):** Bevölkerung nach Altersgruppen Deutschland. Wiesbaden [Online im Internet] URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Staistik/Zeitreihen/LangeReihen/Bevoelkerung/Content100/lrbev01ga.templateId=renderPrint.psm1> [Stand: 15.08.2010, 11:10].
- **Stern C, Cardoso AC, Moucari R, Martinot-Peignoux M, Ripault MP, Boyer N, Bedossa P, Marcellin P (2009):** Age, insulin resistance and steatosis are independent risk factors for fibrosis progression in untreated patients with mild chronic hepatitis C: a prospective study with repeat biopsies. Poster, Nummer 1630, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.
- **Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, Massard J, Munteanu M, Di Martino V, Ratzu V, Poynard T (2006):** Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr and older: a severe and neglected curable disease? *Am J Gastroenterol.* 101 (6):1260- 7.
- **Thomas DL, Seeff LB (2005):** Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 9 (3):383- 98.
- **Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard T, Vock DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG (2010):** Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 139(1):120-9.e18.
- **Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL (1995):** Clinical outcomes after transfusion- associated hepatitis C. *N Engl J Med.* 332: 1463-1466.
- **Trépo E, Bailly F, Moreno C, Lemmers A, Trepo C, Adler M, Pradat P (2009):** Hepatitis C and menopause: interplay of age, gender, HCV replication and activity in progression and consequence for therapy. Poster, Nummer 1631,

60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.

- **Watanabe S, Enomoto N, Koike K, Izumi N, Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M, PERFECT Study Group (2009):** Prolonged treatment with pegylated interferon alpha 2b with ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real- life setting in Japan. *Hepatol Res.* (Epub ahead of print, PMID 19788694).
- **Weltman M, Dore G, Sievert W, McCaughan GW, Crawford DH, Cheng W, Rawlinson W, Yoshihara M, McCloud PI, Rizkalla B, Roberts SK (2009):** Baseline and ontreatment predictors of SVR to peg interferon alfa- 2a therapy and ribavirin in HCV genotype (GT) 1 treatment naive patients: new insights from the chariot study. Poster, Nummer 1579, 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009), Boston, USA, 30.10.-3.11.2009.
- **Wiese M, Grüngreiff K, Güthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H, East German Hepatitis C Study Group (2005):** Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany- a 25 year multicenter study. *J Hepatol.* 43 (4) 590- 8.
- **Willems M, Metselaar HJ, Tilanus HW, Schalm SW, de Man RA (2002):** Liver transplantation and hepatitis C. *Transpl Int.* 15 (2-3) :61-72.
- **Wright TL, Hsu H, Donegan E, Feinstone S, Greenberg H, Read A, Ascher NL, Roberts JP, Lake JR (1991):** Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med.* 115(2):111-2.
- **Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N (2006):** The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol.* 17 (2):94- 8.
- **Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC (2007):** Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha- 2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol.* 22 (6):832- 6.

- **Zeuzem S (2004):** Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol.* 42 (8): 714-719.
- **Zeuzem S (2008):** Interferon- based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 5 (11):610- 22.
- **Zhao SH, Chu YL, Cheng DX, Wagar AB, Yu Q, Yang PH, Xue X, Yang HJ, Liu EQ (2009):** Treatment of peg interferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for 48 weeks in Chinese patients with chronic hepatitis C. *Int J clin pract.* 63(9): 1334-9.
- **Zheng RQ, Wang QH, Lu MD, Xie SB, Ren J, Su ZZ, Cai YK, Yao JL (2003):** Liver fibrosis in chronic viral hepatitis: An ultrasonographic study. *World J Gastroenterol.* 9 (11): 2484- 9.
- **Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB; for the Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCV infection (2007):** Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis.* 39 (1): 2- 17.

## 9. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ansgar W. Lohse möchte ich für die Möglichkeit danken in der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums meine Promotionsarbeit anfertigen zu können.

Primär gilt mein Dank Herrn PD Dr. Stefan Lüth und Herrn Dr. Julian Schulze zur Wiesch, die die Arbeit von der Planung bis zur Promotion begleitet haben und bei allen Problemen mit Ratschlägen und kompetenter Betreuung zur Seite standen. Des Weiteren möchte ich Frau Dr. Claudia Röder für ihre Hinweise zur Grafikgestaltung danken.

In Zusammenhang mit der statistischen Auswertung der Daten gilt mein herzlicher Dank Frau Dr. Christine Gräfin zu Eulenburg insbesondere jedoch Herrn Michael Supplieth, der mir bei jedem neuen statistischen Problem mit unendlicher Geduld mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich Frau Neele Pudelski danken, die mir in hoffnungslosen Situationen immer wieder den Mut gegeben hat weiter zu machen.

Natürlich gilt mein Dank auch meiner Familie und meinem Freund Andreas, die immer an mich geglaubt haben.

Allen, die mich während der Entstehung dieser Arbeit begleitet haben, möchte ich Danke sagen.

## **10. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: .....