

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Analyse des natürlichen Verlaufs und der Ergebnisse antiviraler Therapie bei chronischer Hepatitis C: retrospektive Analyse einer großen Hamburger Kohorte von 2001 bis 2008

Dissertation

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

vorgelegt von:
Neele Pudelski
aus Hamburg

Hamburg 2012

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.07.2012**

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

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

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

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD. Dr. S. Polywka

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Fragestellung	5
1.2	Hintergrund.....	6
2.	Material und Methoden	14
2.1	Definition der Studienpopulation	14
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	14
2.3	Durchführung der Auswertung.....	15
2.4	Beobachtungsendpunkt.....	16
2.5	Labornormwerte	16
2.6	Statistische Auswertung	17
3.	Ergebnisse	18
3.1	Baseline-Daten.....	18
3.1.1	Patientenkollektiv	18
3.1.2	Altersverteilung.....	19
3.1.3	Übertragungswege	20
3.1.4	Komorbiditäten	21
3.1.5	Symptomatik der HCV-Infektion.....	22
3.1.6	Ausgangsbiopsie	23
3.1.7	Ausgangssonographie	24
3.1.8	Extrahepatische Manifestationen bei Beobachtungsbeginn.....	25
3.2	Beobachtungsendpunkt untherapiertes Kollektiv	26
3.2.1	Gründe für Therapielosigkeit	26
3.2.2	Biopsiebefund zum Beobachtungsende	27
3.2.3	Veränderung im Biopsiebefund	28
3.2.4	Sonographiebefund zu Beobachtungsende	29
3.2.5	Veränderungen im Sonographiebefund	30
3.2.6	Vergleich symptomatischer Patienten.....	31
3.2.7	Extrahepatische Manifestationen zu Beobachtungsende	32
3.3.	Endpunkt therapierter Verlauf	33
3.3.1	Ansprechraten	33
3.3.2	SVR-Raten im Direktvergleich pegIFN α 2a vs. α 2b	36
3.3.3	UAW im Direktvergleich pegIFN α 2a vs. α 2b	37

3.3.4	UAW bei Therapie mit pegIFN und Ribavirin	38
3.3.5	Vorzeitige Therapiebeendigung bei pegIFN und Ribavirin.....	39
3.3.6	Prädiktive Faktoren	40
4.	Diskussion	43
4.1	Baselinedaten.....	43
4.2	Endpunkt untherapiertes Kollektiv	45
4.3	Endpunkt therapiertes Kollektiv	47
4.4	Methodische Schwierigkeiten.....	56
4.5	Ausblick.....	58
5.	Zusammenfassung	59
6.	Abkürzungsverzeichnis	60
7.	Literaturverzeichnis.....	62
8.	Anhang	76
8.1.	Komorbiditäten- Aufteilung	76
8.2	Ausgangslabor untherapiertes und therapiertes Kollektiv unterteilt in die GT 1,2,3	77
8.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen- Aufteilung	78
9.	Danksagung	79
10.	Lebenslauf	80
11.	Eidesstattliche Versicherung	81

1. Einleitung

1.1 Fragestellung

Die chronische Hepatitis C stellt ein globales Problem für das Gesundheitssystem dar. In Deutschland leben aktuell schätzungsweise 500- 600.000 Virusträger (RKI Bulletin 2008). Zurzeit werden verschiedene Behandlungsformen der Hepatitis C- Therapie kontrovers diskutiert.

Ziel dieser Arbeit war es, Erfolgs- und Nebenwirkungsdaten einer HCV Therapie an einer großen, lebensnahen („real-live“) Kohorte von Universitätsambulanz Patienten zu erheben und mit den Daten der Therapie unter Studienbedingungen zu vergleichen. Dabei sollten unter anderem auch die Gründe für Therapieinitiierung bzw. die Gründe eine HCV Therapie zunächst nicht zu beginnen eruiert werden. Dabei war ein weiteres Ziel der vorliegenden Studie,

das Fortschreiten der Lebererkrankung der jeweiligen Therapiestrategie (Therapie/ keine Therapie) zu beurteilen.

Die retrospektive Datenanalyse schloss 779 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C der Genotypen 1,2 und 3, unter 60 Jahren ein. Es wurden sämtliche Patientenakten der ambulanten Patienten der hepatologischen Poliklinik des Universitätsklinikum 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), Laborwerten
2. Beurteilung des natürlichen Verlauf über den Beobachtungszeitraum anhand von: Veränderungen in Symptomatik, extrahepatischen Manifestationen und des Leberschadens
3. Untersuchung der aktuellen Standardtherapie mit pegylierten Interferon und Ribavirin in Bezug auf Therapieerfolg, Ansprechverhalten, Nebenwirkungen und prädiktive Faktoren (Ansprechzeitpunkt, Fibroestadium, Alter, Rauchen, Geschlecht, Cholesterin, Triacylglyceride, Thrombozyten, Bilirubin)

4. Vergleich der aktuellen Standardtherapie mit pegylierten Interferon und Ribavirin mit älteren Therapieformen (Interferon und Ribavirin als Kombinationstherapie, Interferonmonotherapie) in Bezug auf den Therapieerfolg
5. Vergleich von pegylierten Interferon α 2a mit pegylierten Interferon α 2b jeweils in Kombination mit Ribavirin in Bezug auf Therapieerfolg und Rate an Nebenwirkungen

1.2 Hintergrund

Als Hepatitis wird eine Entzündung der Leber bezeichnet, die laborchemische Zeichen des Leberschadens und Zeichen einer Leberfunktionsstörung hervorruft. Diese Entzündung kann dabei ursächlich unter anderem durch entzündliche Schädigungen, Autoimmunprozesse, hereditäre Stoffwechselerkrankungen, Alkohol, Medikamente oder Infektionen hervorgerufen werden. Eine besondere Rolle spielen die infektiösen, viralen Hepatitiden, wobei neben den „Begleithepatiden“, die unter anderem bei der Infektion mit Herpesviren, dem Coxsackievirus oder Arboviren auftreten können, die Hepatitisviren A-E mit 95% die größte Gruppe stellen (Harrison et al. 2008). Die chronische Hepatitis C Virus Infektion macht 60 bis 70% aller chronischen Virushepatitiden in Deutschland aus und stellt auch ein globales Gesundheitsproblem dar (Laufs et al 2002). Nach Angaben des RKI (Bulletin 2008) geht man davon aus, dass 120 bis 170 Millionen Menschen, entsprechend 2 bis 3% der Weltbevölkerung Kontakt mit dem Hepatitis C Virus hatten. Man geht weiterhin davon aus, dass 100 bis 130 Millionen Patienten chronisch mit dem Hepatitis C Virus infiziert sind. In Deutschland leben zurzeit schätzungsweise 400.000 bis 500.000 Virusträger. Im Jahre 2008 wurden 6.195 HCV Fälle erstdiagnostiziert, was einer bundesweiten Inzidenz von 7,5 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner entsprach (RKI Bulletin 2008).

Entdeckt wurde das Hepatitis C Virus 1989 durch Choo et al. (Choo et al. 1989). Bis dahin waren nur die Hepatitis A- und Hepatitis B-Virusinfektion bekannt. Es gab allerdings Verlaufsformen der Hepatitis, bei denen aber keine serologischen Marker für die Infektionen mit HAV- oder HBV-Infektion nachgewiesen werden konnten. Man ging also davon aus, dass es noch weitere Hepatitisviren gab und nannte diese Infektionen zunächst Non-A-Non-B-Hepatitis. Mit der Entdeckung des HCV konnten immerhin 70% aller Non-A-Non-B-Hepatitiden identifiziert werden (Houghton et al. 1991, Kuo et al. 1989).

Die Hepatitisviren gehören zum Teil ganz verschiedenen Virusfamilien an und besitzen als einzig gemeinsame Eigenschaft die Fähigkeit, Hepatozyten zu infizieren. Das Hepatitis C Virus gehört in die Familie der Flaviviridae und ist der einzige Vertreter der Gattung

Hepacivirus. Es handelt sich um ein behülltes RNA Virus, welches mit seiner positiver Einzelstrang RNA (ca. 9,6 Kilobasen lang) für ein aus 3011 Aminosäuren bestehenden Polyprotein kodiert. Neben den Strukturprotein (core) und zwei Hüllproteinen (E1 und E2) sowie dem kleinen p7 Membranproteinen (Ionenkanal mit unklarer Funktion), kodiert das Virus für die Nichtstrukturproteine (NS) mit jeweils verschiedenen essentiellen Funktionen für die Virusreplikation: NS2 (Cystein-Protease) NS3 (Serin-Protease, Helicase), NS4A und NS4B (Kofaktoren), NS5A (Kofaktor), NS5B (Polymerase). Die Nichtstrukturproteine sind ideale Angriffspunkte für gezielte Therapie mit antiviralen Substanzen (Zibert et al 1997, Peck-Radosavljevic et al. 2006).

Das Hepatitis C Virus kann molekularbiologisch in sechs Genotypen unterteilt werden, die auch eine unterschiedliche geographische Verteilung aufzeigen. Die einzelnen Genotypen können wiederum in circa 100 Subtypen untergliedert werden. In Europa und Amerika finden sich vornehmlich die Subtypen 1a, 1b und 3a (vorwiegend bei Drogenabhängigen), in Asien ist der Subtyp 1b der dominierende Genotyp, in Nordafrika und Mittlerem Osten der Genotyp 4, in Südafrika der Genotyp 5 und in Hongkong und Vietnam der Genotyp 6. Die Genotypen 2 und 3 sind weltweit vertreten, jedoch in wesentlich geringerem Ausmaß (Dusheiko et al. 1994, McOmish et al. 1994, Hoofnagle et al. 2002).

Die Übertragung erfolgt vornehmlich parenteral über Blut, Blutprodukte oder nosokomial durch Kontakt mit durch infiziertes Blut verunreinigten Gegenständen (z.B. Spritzen). Eine sexuelle oder perinatale Übertragung ist theoretisch möglich, aber selten und spielt epidemiologisch keine bedeutende Rolle. Vor Einführung der Testung von Blutspendern auf HCV-Antikörper (1990) und zusätzlich der Testung der Blutspenden auf HCV-RNA (1999) waren Blutkonserven der Hauptübertragungsweg. Heute liegt das Risiko einer Neuinfektion durch Blutprodukte bei unter 1:1.000.000. Aktuell werden die meisten Hepatitis C Infektionen durch intravenösen Drogenabusus ausgelöst. Auch durch Tätowierungen, Piercing, Akkupunktur und andere medizinische Eingriffe kann es, bei Vernachlässigung der hygienischen Maßnahmen zur HCV Infektion kommen. Das Risiko einer sexuellen Übertragung durch einen infizierten Partner ist gering, kann sich aber durch häufig wechselnde Sexualpartner, verletzungsträchtige Sexualpraktiken und hohe Viruslast erhöhen. Es besteht außerdem die Möglichkeit der perinatalen Übertragung. Das Risiko hierfür beträgt 3-5% (Peck-Radosavljevic et al. 2006, Manns et al. 2003). Das Stillen scheint keinen Übertragungsweg darzustellen (Polywka et al. 1999).

Interessant ist die Tatsache, dass bei annähernd der Hälfte der Patienten kein Risikofaktor für die Infektion ausgemacht werden kann (Manns et al. 2003).

Bei den verschiedenen Übertragungswegen können Häufungen der verschiedenen Genotypen und eine typische Altersverteilung gefunden werden. Während der Genotyp 1b häufig durch Bluttransfusionen übertragen wird und vorwiegend bei Patienten über 50 Jahren vorkommt, sind bei intravenösem Drogenabusus die Patienten meist jünger und die Infektion erfolgt überwiegend mit den Genotypen 1a und 3a. Dies erklärt, warum die Ausbreitung von GT 1b rückläufig ist, während die bei Patienten mit i.v. Drogenabusus vorherrschenden Genotyp 1a und 3a Infektionen relativ gesehen zunehmen (Manns et al. 2003).

Die Inkubationszeit der akuten Hepatitis C Infektion beträgt zwischen zwei und 26 Wochen, im Mittel liegt sie bei sechs bis zwölf Wochen.

Oft wird eine akute Infektion nicht bemerkt, da sie in den meisten Fällen asymptomatisch und anikterisch verläuft. Nur bei circa 30% der Patienten treten ein erkennbarer Ikterus oder hepatitistypische Beschwerden, wie Müdigkeit, Übelkeit oder Oberbauchschmerzen auf (Manns et al. 2003). Meist sind die Transaminase-Werte nur leicht erhöht und Fälle von akutem Leberversagen in der akuten Phase der HCV Infektion sind sehr selten (Laufs et al 2002, Ahmet et al 2001, Wright et al. 1991). Entscheidend für den späteren Krankheitsverlauf ist die hohe Chronifizierungsrate, die zwischen 55 und 80% beträgt (Peck-Radosavljevic et al. 2006). Jede Hepatitis die länger als 6 Monate besteht, wird definitionsgemäß als chronische Hepatitis bezeichnet.

Auch wenn die chronische Hepatitis C in der Regel über Jahre bis Jahrzehnte klinisch inapparent verläuft, führt sie bei 20-30% der Patienten über einen Zeitraum von 20 bis 30 Jahren zur Leberzirrhose (Laufs et al 1994, Nash et al 2009). Deutlich erhöhter Alkoholkonsum, Koinfektionen (HIV, HBV) oder andere Hepatotoxine können den Krankheitsverlauf dramatisch beschleunigen und verschlechtern (Peck-Radosavljevic et al. 2006, Manns et al. 2003). Insgesamt geht man davon aus, dass 20-50% der Lebertransplantationen in der westlichen Welt aufgrund einer durch eine chronische Hepatitis C Infektion verursachten Leberzirrhose durchgeführt werden (Ahmet et al 2001, Willems et al 2002).

In den letzten 10 Jahren ist die Bedeutung von extrahepatischen Manifestationen einer chronischen HCV-Infektion evident geworden. Zu den extrahepatischen Manifestationen gehören Arthralgien und Arthropathien, transiente Knochenmarkshypoplasien, Kryoglobulinämie, membranproliferative Glomerulonephritis, Autoimmunthyreopathie, Sicca Syndrom, Vasculitis, Porphyria cutanea tarda, Lichen ruber planus, Diabetes, Neuropathien und Depressionen (Peck-Radosavljevic et al 2006, Manns et al. 2003). Pathophysiologisch sind diese Immunphänomene zum einen durch Immunkomplexe und kreuzreagierende

Antikörper, zum anderen die Aktivierung von B-Lymphozyten und Plasmazellen durch bestimmte Proteine des HCV erklärbar (Manns et al. 2003).

Zur Diagnostik einer HCV-Infektion erfolgt der Nachweis von Antikörper gegen das Hepatitis C Virus (HCV-AK), die etwa zwei Monate nach der Infektion mithilfe eines ELISA-Tests (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) nachgewiesen werden können (Zeuzem et al 2004). Diese sind auch nach Ausheilung dauerhaft nachweisbar, so dass durch die alleinige Bestimmung des AK nicht ausgesagt werden kann, ob das Virus noch aktiv repliziert. Außerdem ist die Rate an falsch positiven Ergebnissen dieser Untersuchung mit bis zu 14,3% hoch (Polywka et al. 2001). Es muss jeder positive HCV AK ELISA mit einem HCV-Bestätigungs-Western-Blot und eine eventuelle Virämie mit einem PCR-Test (Polymerase Chain Reaction) bestätigt werden (Schroter et al 1999). An weiteren Untersuchungen folgen dann die Bestimmung des Genotyps und der Viruslast. Als Viruslast bezeichnet man die Anzahl von Hepatitis C Viren pro Milliliter Blut. Sie wird in internationalen Einheiten (IU/ml) angegeben. Sie kann entweder durch einen PCR- oder einem bDNA-Test bestimmt werden (Manns et al 2003). Zu der Diagnostik einer Hepatitis gehört außerdem die Bestimmung von Leberenzymaktivitäten. Im Normalfall reicht hierfür die Bestimmung von ALAT (Alaninaminotransferase) und Gamma GT. Bei Verdacht auf einen fortgeschrittenen Leberparenchymschaden sollten weitere Test, wie Blutbild, Albumin, Gerinnung oder Cholinesterase durchgeführt werden (Manns et al 2003). Auch die Leberbiopsie spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik und gibt Aufschluss über Aktivitätsgrad der Entzündung und Fibroestadium. Es lassen sich außerdem Aussagen über Prognose und Therapieindikation treffen (Peck-Radosavljevic et al. 2006).

Es besteht die Möglichkeit eine chronische Hepatitis C antiviral zu behandeln. Hierbei werden Interferone und Ribavirin eingesetzt. Interferone sind Zytokine, die eine regulierende Wirkung auf die Differenzierung der Zellen des Immunsystems haben. Bei einer akuten Virusinfektion werden vom Körper selbst verstärkt Interferone produziert um der Vermehrung des Virus entgegenzuwirken (Löffler und Petrides 2003). Diese und andere antivirale Mechanismen scheinen bei der akuten Hepatitis C Virus-Infektion in der Mehrzahl der Fälle nicht auszureichen um die Infektion auszuheilen, auch da die verschiedenen viralen Proteine die Interferon Antwort unterdrücken. Durch eine zusätzliche Gabe von Interferonen wird das Immunsystem exogen unterstützt. Es gibt verschiedene Arten von Interferonen, die im Körper verschiedene Funktionen haben. In der Hepatitis C Therapie spielt vor allem Interferon alpha eine große Rolle. In den heutigen Standardtherapien wird pegyliertes Interferon alpha eingesetzt. Dies bedeutet, dass an das Interferon PEG- Ketten (Poly-Ethylen-

Glykol-Ketten) gehängt werden. Diese sorgen für eine verbesserte Wirksamkeit, da die Interferone eine längere Halbwertszeit haben und dadurch konstant hohe Wirkspiegel erreicht werden (Nash et al 2009).

Ribavirin ist ein Guanosin-Analogon, das seit 1998 in Kombination mit Interferon in der Hepatitis C Therapie eingesetzt wird (Davis et al 1998, McHutchison et al 1998, Poynard et al 1998). Die genaue Wirkweise ist unklar, da neben der direkten antiviralen Wirkung auch noch immunmodulatorische Effekte in Betracht kommen. Eine alleinige Therapie mit Ribavirin reicht nicht aus, es unterstützt das Interferon allerdings maßgeblich in der Wirkung (Peck-Radosavljevic et al 2006, Di Bisceglie et al. 1995).

Primäres Ziel einer Therapie ist die vollständige Elimination des Hepatitis C Virus und damit die Verhinderung des Progress der Leberschädigung. Weitere sekundäre Ziele können die Beseitigung der Infektiosität und die Verbesserung der Lebensqualität sein (Zeuzem et al. 2004).

Es gibt allerdings auch viele Kontraindikationen für die langwierige, nebenwirkungsreiche und kostenintensive Therapie. Zu diesen zählen zum Beispiel Schwangerschaft und Stillzeit oder eine aktuelle Alkohol- oder Drogenabhängigkeit (Zeuzem et al. 2004). Zusätzlich gibt es Situationen, in denen die erhöhten Risiken von Nebenwirkungen einer Therapie gegen die Risiken des Fortschreitens der unbehandelten Erkrankung besonders kritisch abgewogen werden müssen, wie zum Beispiel beim Vorliegen einer Autoimmunerkrankung, Herz-, Haut, Augen- oder Lungenerkrankungen, bei Krampfleiden und Depression in der Anamnese.

Zur Therapie der chronischen Hepatitis C sind in Deutschland verschiedene Interferone und Ribavirinprodukte zugelassen. Bei den Interferonen kommen zur Therapie Interferon alpha 2a (Roferon), Interferon alpha 2b (IntronA) und die pegylierten Interferone alpha 2a (Pegasys) und 2b (PegIntron) infrage. Ribavirin ist in Deutschland unter dem Markennamen Rebetol und Copegus zugelassen.

Als Standardtherapie wird bei therapienaiven Patienten eine Kombinationstherapie aus pegylierten Interferon und Ribavirin empfohlen. Die Therapiedauer liegt bei Patienten mit Genotyp 1 zwischen 24 und 72 Wochen, bei den Genotypen 2 und 3 beträgt sie 16 bis 48 Wochen (Zeuzem et al update 2010). Die Dosierung der pegylierten Interferone beträgt für Interferon alpha 2a 180µg pro Woche und für Interferon alpha 2b ist sie gewichtsabhängig, 1,5µg pro Kilogramm Körpergewicht pro Woche. Die Ribavirindosis wurde im Untersuchungszeitraum bei der Therapie von Patienten mit Genotyp 1 körperrgewichtbezogen, bei den Genotypen 2 und 3 werden 800mg empfohlen (Zeuzem et al 2004). Nach einer Überarbeitung der Leitlinien von 2010 wird die gewichtsadaptierte

Ribavirindosis auch für die Genotypen 2 und 3 empfohlen (Zeuzem et al update 2010). Insgesamt wird eine Optimierung der Therapie hinsichtlich Dosierung, einer Individualisierung der Therapiedauer und Nebenwirkungsmanagements empfohlen (Zeuzem et al update 2010).

Aktuell sind neue Medikamente wie Proteaseinhibitoren, Polymeraseinhibitoren, Immunmodulatoren und Ribavirinanaloga in der Entwicklung, die in den nächsten Jahren auf den Markt kommen werden und in den ersten präklinischen Studien zum Teil schon erfolgsversprechende Ergebnisse liefern (Cross et al 2008, Manns et al 2009, Deutsch und Hadziyannis 2007, Cholongitas und Papatheodoridis 2008, Sarrazin und Zeuzem 2010, Reesink und Weegink 2009). Die Proteaseinhibitoren Telapravir und Boceprevir wurden für den Genotyp 1 2011 bereits zugelassen (Schlütter 2011). Telapravir hatte zum Beispiel in der Studie von Reesink und Weegink 2009, in Kombination mit der Standardtherapie, SVR Raten bis 67% bei Genotyp 1 erreicht, allerdings auch unter Verstärkung der Nebenwirkungen.

Das Ansprechverhalten der antiviralen Therapie wird unter anderem anhand der Veränderung der Viruslast beurteilt. Die erste Verlaufs-Viruslastbestimmung erfolgt vier Wochen nach Therapiestart. Liegt die Viruslast nach vier Wochen unterhalb der Nachweisgrenze, bezeichnet man diesen Zustand als RVR (rapid virological response). Die nächste Kontrolle wird spätestens in Woche 12 durchgeführt und bei negativer Viruslast spricht man von EVR (early virological response) (Zhao et al 2009). Die Viruslast am Ende der Therapie wird als EOT (end of treatment) bezeichnet. Der Therapieerfolg wird 24 Wochen nach Therapieende gemessen. Ist die Viruslast dann immer noch unterhalb der Nachweisgrenze spricht man von SVR (sustained virologic response). Ein solcher Wert wird als definitiver Therapieerfolg und damit als Heilung der Infektion angesehen. Sinkt die Viruslast auch nach Woche 12 nicht unter die Nachweisgrenze spricht man von einer Nonresponse. Es erfolgt zu diesem Zeitpunkt ein Therapieabbruch, wenn die Ausgangsviruslast nicht um mindestens 2 log Stufen abgesunken ist (Zeuzem et al update 2010). Bei Patienten, die bei Therapieende eine negative Viruslast haben, nach Therapieende das Virus allerdings wieder nachweisbar ist, wird der Zustand als Relapse bezeichnet. Je nach Genotyp und Ansprechverhalten kann es bei bis zu 30% der Patienten zum Relapse kommen. In einigen Fällen kommt es zunächst zu einem Ansprechen der Therapie, aber noch während der Therapie wird die Viruslast wieder positiv. Dieser Zustand wird als Breakthrough bezeichnet (Peck-Radosavljevic et al 2006, Manns et al. 2003). Die Erfolgsrate einer Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin liegt bei circa 50% bei Patienten mit Genotyp 1 (Zeuzem et al. 2008). Bei Patienten mit einer Genotyp 2 oder 3 Infektion sind die Ansprech- und Ausheilungsraten deutlich höher

und liegen bei bis zu 80% (Manns et al. 2001). Diese Prozentzahlen beziehen sich auf Patienten die therapieaiv sind. Bei vortherapierten Patienten sind die Erfolgsraten einer Re-Therapie deutlich niedriger.

Die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin wird von den Patienten in der Regel als sehr belastend und nebenwirkungsreich erlebt. Da Interferone auch natürlicherweise bei einer Virusinfektion ausgeschüttet werden, sind die Nebenwirkungen ähnlich denen eines grippalen Infekts. Insbesondere nach der ersten Interferoninjektion treten Gliederschmerzen, Fieber, Schüttelfrost und Abgeschlagenheit gehäuft auf. Diese Nebenwirkungen treten vermehrt am Anfang auf und nehmen im Verlauf der Therapie ab. Auch treten häufig Laborveränderungen insbesondere eine Leuko- und Thrombozytopenie auf. Unter der Ribavirin Medikation kommt es fast regelhaft zur Hämolyse und verminderter Erythropoese, welche zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann, wenn nicht regelhaft Laborkontrollen durchgeführt werden. Psychische Veränderungen und insbesondere Depressionen, Reizbarkeit und Aggressionen kommen in 30% der Fälle vor. An weiteren Nebenwirkungen können Haarausfall, Pruritus, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen und Müdigkeit auftreten. Nicht selten kommt es unter Interferon zum Neuauftreten oder zur Exazerbation einer bereits bestehenden Autoimmunerkrankung, wie zum Beispiel einer Autoimmunthyreoiditis, durch Induktion von Autoantikörpern. Nach der Einnahme von Ribavirin kommt es oftmals zu Übelkeit (Peck- Radosavljevic et al 2006).

Es ist noch nicht komplett geklärt, warum die antivirale Therapie trotz adäquater Einnahme nicht bei allen Patienten zu einem Therapieerfolg führt. Es gibt allerdings Ansätze, bei denen Faktoren gefunden wurden, die als prognostische Parameter für das Ansprechen einer antiviralen Therapie genutzt werden können. Ein besseres Ansprechen kann erreicht werden, wenn die Patienten jünger sind und die Krankheit erst seit kurzer Zeit besteht (Marelli et al. 1999). Ebenfalls sind weibliches Geschlecht, eine geringe Ausgangsviruslast und die Genotypen 2 oder 3 gute Voraussetzungen (Mc Hutchinson et al. 1998). Auch die Leberhistologie stellte sich als wichtiger prädiktiver Faktor heraus, da ein geringer oder fehlender Fibrosegrad und eine fehlende Steatosishepatitis ebenfalls eine bessere Ansprechrate prognostizieren (Kaserer et al. 1998). Economou et al. (2009) fand zudem einen Zusammenhang zwischen hohem Cholesterinwert und einem Therapieerfolg. Ebenso scheinen ein niedriges Bilirubin und hohe Thrombozyten mit einer SVR assoziiert zu sein (Mauss et al 2009, Weltman 2009). Nach aktuellen Studien scheint ein Polymorphismus im IL28B Gen eine gute Korrelation sowohl mit dem Therapieansprechen einer antiviralen Therapie bei chronischer HCV und der spontanen Ausheilung bei akuter HCV Infektion zu zeigen

(Sugiyama et al, 2011 Ge et al. 2009). Auch in vitro zeigte sich eine deutliche antivirale Aktivität (Ge et al. 2009).

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 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurde.

Die Datenerfassung erfolgte mittels Durchsicht und Auswertung von Patientenakten, der Ambulanz der I. Medizinischen Klinik.

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, unterteilt: eine therapie-naive Gruppe bei denen eine antivirale Therapie mit Interferon begonnen wurde (n= 621) und eine therapie-naive Gruppe mit einem natürlichen Verlauf (n= 158).

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 Genotypen 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 unter 60 Jahre. Gewählt wurde diese Alterseinteilung vor allem um die Vergleichbarkeit mit den aktuellen Studien zu optimieren in denen hohes Alter häufig Ausschlusskriterium ist. Für die untherapierten Patienten wurde ein Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr gefordert. Alle Patienten mit kürzeren Zeiträumen wurden ausgeschlossen, da aufgrund der langsamen Progredienz der Erkrankung keine Veränderungen des Verlaufes zu erwarten waren. Innerhalb des therapierten Kollektivs wurden nur solche Patienten analysiert, welche mit einer Interferon- Therapie behandelt worden sind. Bei mehrfach therapierten Patienten wurde jeweils nur die erste Therapie ausgewertet, so dass insgesamt nur therapie-naive Patienten analysiert wurden.

2.3 Durchführung der Auswertung

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, Leukozyten, Thrombozyten, INR, Bilirubin gesamt, ALAT, Cholesterin Triacylglyceride, Gesamteiweiß, Albumin, HCV- RNA) (Beobachtungsstart/-ende)
Grund für Therapielosigkeit
Therapieart (pegyliertes Interferon (α 2a, α 2b, unbekannt) + Ribavirin, Interferon + Ribavirin, Interferonmonotherapie)
Therapiedauer
Therapieansprechen (SVR, Nonresponse, Relapse, Breakthrough)
Zeitpunkt des Therapieansprechens (RVR, cEVR, EOT)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Therapieabbruch und Abbruchgründe

2.4 Beobachtungsendpunkt

Der Beobachtungsendpunkt wurde bei dem therapierten Kollektiv auf den Zeitpunkt der SVR, also sechs Monate nach Ende der Therapie festgesetzt, es sei denn, es kam zu einer vorzeitigen Therapiebeendigung. In diesem Fall wurde der Zeitpunkt der Therapiebeendigung gewertet.

Das therapienaive 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.

2.5 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 ⁹ /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

2.6 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel (2003, 2007) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Wa USA) und SPSS for Windows (Version 17, IBM, Amork) 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 Säulen-, Balkendiagrammen und als Tabellen dargestellt. Statistische Signifikanzen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrattests nach Pearson, dem exakten Test nach Fisher oder dem 2-seitigen t-Test und der logistischen Regression berechnet.

3. Ergebnisse

Die Daten des Patientenkollektives wurden zur Beantwortung der oben gestellten Fragen ausgewertet. Die Auswertung wurde in drei Bereiche unterteilt: Zunächst erfolgte die Analyse der Daten zu Beobachtungsbeginn. Es schließen sich die Auswertungen der Endpunkte des therapie-naiven und des therapierten Kollektivs an.

3.1 Baseline-Daten

Zu Beginn erfolgt eine Darstellung der Charakteristika des Kollektivs am Start der Beobachtung. Hierfür kam es zu einer Unterteilung des gesamten Patientenkollektivs in eine therapie-naive und eine therapierte Untergruppe. In einigen Fällen wurde eine weitere Unterteilung in die verschiedenen Genotypen vorgenommen. Die Datenauswertung zu Beobachtungsbeginn diente vor allem der Analyse der Vergleichbarkeit zwischen den beiden definierten Untergruppen.

3.1.1 Patientenkollektiv

Zunächst kam es zu einem ersten Überblick über das Patientenkollektiv (Tab. 3.1.1). Von den insgesamt 779 Patienten durchliefen 621 Patienten mindestens eine antivirale Therapie, 158 Patienten blieben therapienaiv.

	therapiert	untherapiert
Anzahl	621	158
Alter in Jahren (Mittelwert (Min/Max))	41 (15/59)	41 (18/56)
Geschlecht (m/w)	376/ 245	83/ 75
Geschlecht in % (m/w)	61/ 40	53/ 48
Genotypen		
1 (%)	338 (54)	130 (82)
2 (%)	58 (9)	9 (6)
3 (%)	225(36)	19 (12)
Zirrhose (%)	33 (5)	3 (2)
Komorbidität (%)	225 (36)	73 (46)
Beobachtungszeitraum Monate (Min/ Max)	9 (<1/ 133)	42 (12/ 161)
Erstdiagnose bis Beobachtungsstart Monate (Min/ Max)	5 (<1/ 36)	5 (<1/ 29)
wahrscheinl. Infektionzeitpunkt bis Beobachtungsstart Monate (Min/ Max)	16 (<1/ 45)	18 (<1/ 45)

Tab.3.1.1 Baseline-Daten im Gruppenvergleich

In Bezug auf Alter und Geschlecht gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch im Bezug auf fortgeschrittene Lebererkrankung und nachgewiesene Leberzirrhose (untherapiert 2%, therapiert 5% n.s.) und Komorbidität (untherapiert 46%, therapiert 36%, n.s.) zeigten sich keine Unterschiede. In beiden Gruppen zeigte die überwiegende Mehrheit der Patienten eine chronische Infektion mit dem Genotyp 1 (untherapiert 82%, therapiert 54%) auf.

Interessanterweise fanden sich im untherapierten Kollektiv weniger Patienten mit den Genotypen 2 und 3 und mehr Patienten mit Genotyp 1 im Vergleich zum therapierten Kollektiv (untherapiert GT 2 6%, GT 3 12%; therapiert GT 2 9%, GT 3, 36%).

Der Beobachtungszeitraum, definiert als Zeitpunkt der Erstvorstellung bis zum Ende der Therapie, beziehungsweise bis zur letzten Vorstellung vor Ende des Beobachtungszeitraumes in der Poliklinik, war im untherapierten Kollektiv signifikant länger (Mittelwert untherapiert 42 Monate, therapiert 9 Monate). Die anderen untersuchten Zeiträume unterschieden sich nicht signifikant.

3.1.2 Altersverteilung

Zur weiteren Beschreibung der beiden Kollektivgruppen erfolgte eine Unterteilung in verschiedene Altersgruppen.

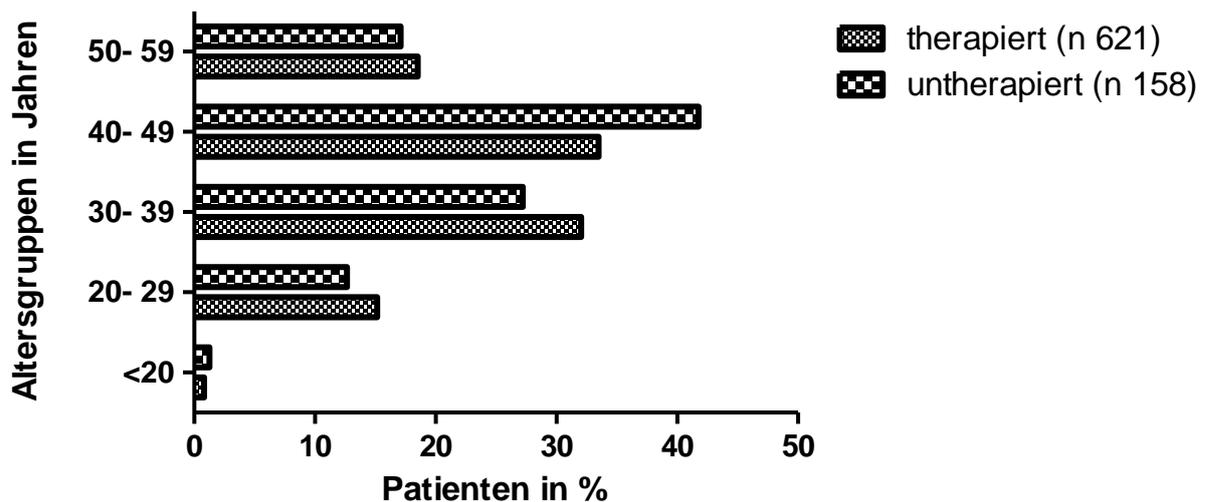


Abb.3.1.1 Altersverteilung im Gruppenvergleich

Der größte Teil der Patienten lag in der Altersgruppe zwischen 40 und 49 Jahre (untherapiert 42%, therapiert 34%). Es folgten 30 bis 39 Jahre (untherapiert 27%, therapiert 32%), 50 bis 59 Jahre (untherapiert 17%, therapiert 19%), 20 bis 29 Jahre (untherapiert 15%, therapiert 13%) und unter 20 Jahre (untherapiert 1%, therapiert 1%).

3.1.3 Übertragungswege

Des Weiteren wurden die möglichen Übertragungswege der HCV Infektion in der gesamten Kohorte analysiert und mögliche Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen beurteilt.

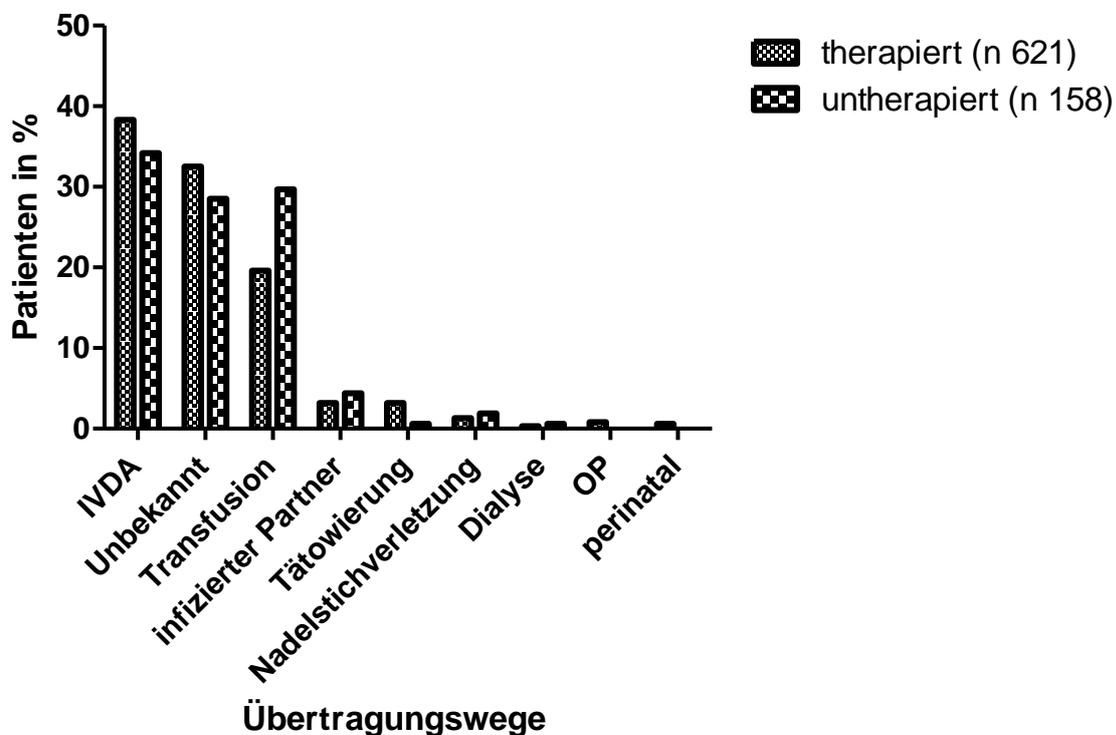


Abb. 3.1.2 Übertragungswege im Gruppenvergleich

Am häufigsten zeigte sich eine Virusübertragung durch intravenösen Drogenabusus (therapiert 38%, untherapiert 34%) und durch Transfusionen in der Vorgeschichte (therapiert 20%, untherapiert 30%). Die Übertragung über Dialyse, infizierte Partner, Tätowierung, Nadelstichverletzung, perinatal oder durch Operation waren in beiden Gruppen relativ selten (unter 10%). Bei knapp einem Drittel der Patienten blieb der Übertragungsweg ungeklärt (therapiert 33%, untherapiert 29%)

Bei einer genaueren Analyse der einzelnen Genotypen zeigten sich Unterschiede der Übertragungswege. Bei Patienten mit Genotyp 1 Infektion waren die Hauptübertragungswege ein unbekannter Übertragungsweg (33%), intravenöser Drogenabusus (30%) und Transfusionen (29%). Bei Patienten mit Genotyp 2 Infektion war die Übertragung mit 43% am häufigsten unbekannt. Bei Patienten mit Genotyp 3 Infektion war i.v. Drogenabusus häufigster Übertragungsweg (55%).

3.1.4 Komorbiditäten

Auch wurde nach dem Vorhandensein und Art der möglichen Komorbiditäten, sowie nach Unterschieden zwischen den Gruppen gesucht.

Anzahl (in %)	therapiert (n 621)	untherapiert (n 158)
Komorbidität	225 (36)	73 (46)
keine	396 (64)	85 (54)
Davon		
Nikotin	68 (18)	30 (22)
Alkohol	38 (10)	13 (10)
Adipositas	42 (11)	10 (8)
kardiologische Erkrankungen (ohne KHK)	32 (8)	17 (13)
psychische Erkrankungen	34 (9)	12 (9)
Gastroenterologische Erkrankungen	25 (7)	10 (8)
Stoffwechselerkrankungen	30 (8)	8 (6)
Autoimmunerkrankungen	21 (6)	8 (6)
Blutkrankheiten	26 (7)	5 (4)
Drogenabusus	13 (3)	8 (6)
Lungenerkrankungen	17 (5)	4 (3)
neurologische Erkrankungen	16 (4)	4 (3)
Substitutionstherapie	2 (1)	2 (2)
KHK	7 (2)	1 (1)
Nierenerkrankungen	8 (2)	1 (1)
Malignome	0	1 (1)
Infektion	1 (<1)	0

Tab. 3.1.2 Komorbiditäten

Der Anteil an Patienten mit einer oder mehr Komorbidität(en) insgesamt lag im therapierten Kollektiv bei 36%, im untherapierten bei 46%. Tabelle 3.1.2 zeigt eine Übersicht im Gruppenvergleich. Die häufigsten Komorbiditäten waren in beiden Gruppen: Nikotin- und Alkoholabusus, Adipositas, kardiologische und psychische Erkrankungen. Bei genauerer Aufteilung der Patienten in die verschiedenen Genotypen zeigte sich, ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit dem Vorhandensein von Komorbiditäten in der therapie-naiven Gruppe mit Genotyp 3 (74%). Eine genaue Aufschlüsselung der Komorbiditäten findet sich im Anhang.

3.1.5 Symptomatik der HCV-Infektion

Es sind Symptome beschrieben, die in Zusammenhang mit einer chronischen Hepatitis C Infektion stehen. Zu diesen Symptomen gezählt wurden, der Komplex aus Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung; Oberbauchschmerzen; Übelkeit und Erbrechen und depressive Verstimmung. Nach dem Vorhandensein dieser Symptome wurde in den beiden Beobachtungsgruppen gesucht (Abb.3.1.3).

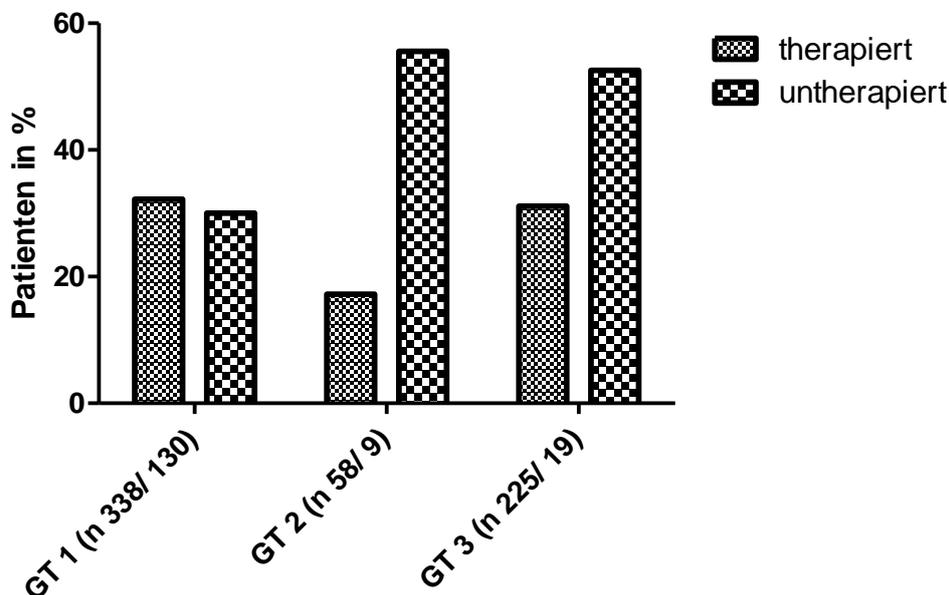


Abb.3.1.3 Symptome am Beobachtungsbeginn im Gruppenvergleich unterteilt in die Genotypen 1,2,3

In Genotyp 2 gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven (therapiert 17%, untherapiert 56% $p=0,022$). In den anderen Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede (GT 1 therapiert 32%, untherapiert 30%; GT 3 therapiert 31%, untherapiert 53%).

Die häufigsten Symptome waren in beiden Gruppen Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung (therapiert 57%, untherapiert 58%), gefolgt von Oberbauchschmerzen (therapiert 22%, untherapiert 23%), depressiver Verstimmung (therapiert 15%, untherapiert 14%) und Übelkeit und Erbrechen (therapiert 7%, untherapiert 5%). Bei genauerer Unterteilung in die Genotypen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.1.6 Ausgangsbiopsie

Die Beurteilung der Leberschädigung zum Beobachtungsbeginn erfolgte mittels Leberbiopsie. Die Einteilung wurde anhand der Fibrosestadien I-IV nach Ishak vorgenommen. Auch in diesem Fall wurde ein direkter Vergleich zwischen therapierten und therapienaiven Kollektiv durchgeführt (Abb.3.1.4)

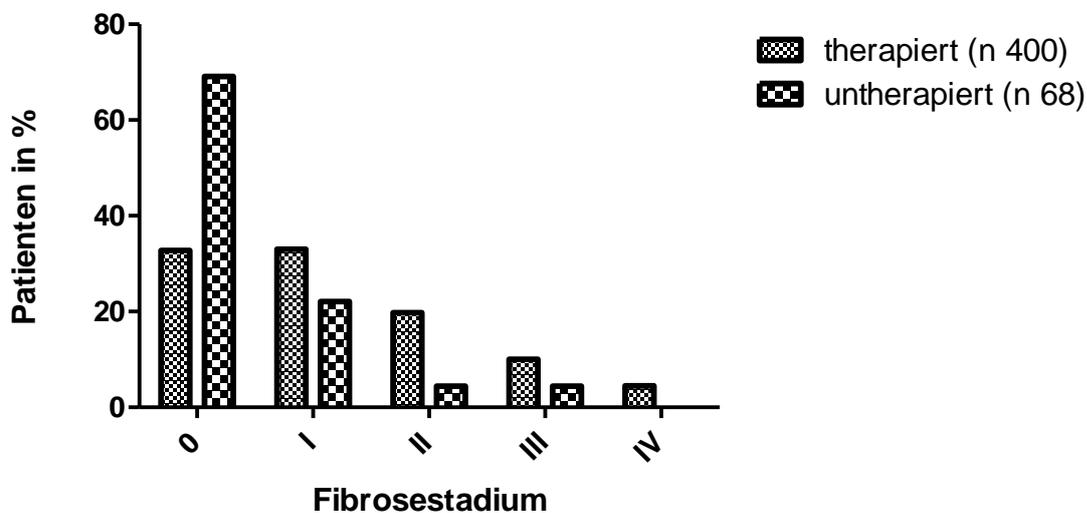


Abb.3.1.4 Ausgangsbiopsie im Gruppenvergleich unterteilt in Fibrosestadium I-IV nach Ishak

Der Anteil an Patienten mit Biopsie lag im therapierten Kollektiv bei 64% und im untherapierten bei 43%. Im untherapierten Kollektiv zeigte sich deutlich häufiger Fibrosestadium 0 (69%) als in der therapierten Vergleichsgruppe (32%). Ein Stadium IV fand sich im untherapierten Kollektiv nicht (therapiert 5%). Die übrigen Patienten zeigten Stadium I bis III (I therapiert 33%, untherapiert 22%; II therapiert 20%, untherapiert 4%; III therapiert

10%, untherapiert 4%). Bei einer genaueren Differenzierung in die einzelnen Genotypen konnten keine wesentlichen Unterschiede beobachtet werden.

3.1.7 Ausgangssonographie

Als weiterer Parameter zur Beurteilung des Parenchymschadens diente die Abdomensonographie. Beurteilt wurde der Leberparenchymschaden unterteilt in die Kategorien unauffällige Sonographie, mittlerer Parenchymschaden, schwerer Parenchymschaden, Parenchymbau und Leberzirrhose (Abb.3.1.5).

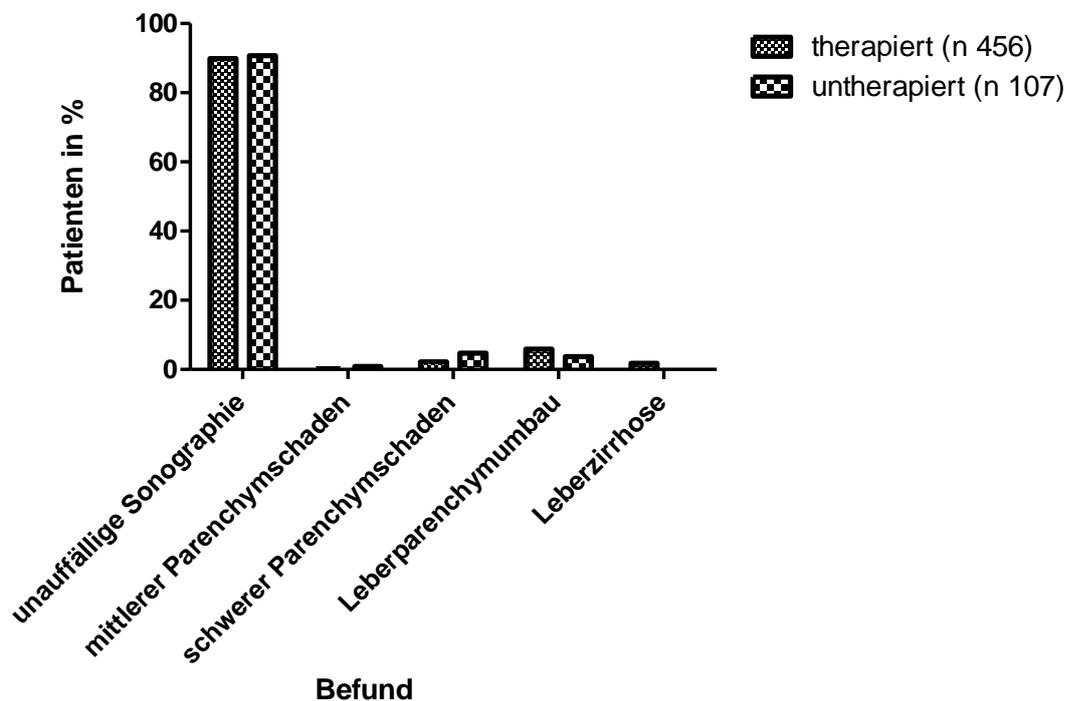


Abb.3.1.5 Ausgangssonographie im Gruppenvergleich

Eine Sonographie zu Beobachtungsbeginn wurde im therapierten Kollektiv bei 73% und im untherapierten bei 67% durchgeführt. Der Großteil der Patienten zeigte eine unauffällige Sonographie (therapiert 90%, untherapiert 91%). Im untherapierten Kollektiv zeigte sich keine Leberzirrhose (therapiert 2%). Die restlichen Patienten hatten Zeichen für Parenchymbau (therapiert 6%, untherapiert 4%), schweren (therapiert 2%, untherapiert 5%) oder mittleren Parenchymschaden (therapiert <1%, untherapiert 1%). Die weitere Unterteilung in die einzelnen Genotypen zeigte keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.1.8 Extrahepatische Manifestationen bei Beobachtungsbeginn

Zur Komplettierung der Ausgangsdaten wurde nach dem Vorhandensein und der Art von extrahepatischen Manifestationen gesucht und Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsgruppen beurteilt (Abb.3.1.6).

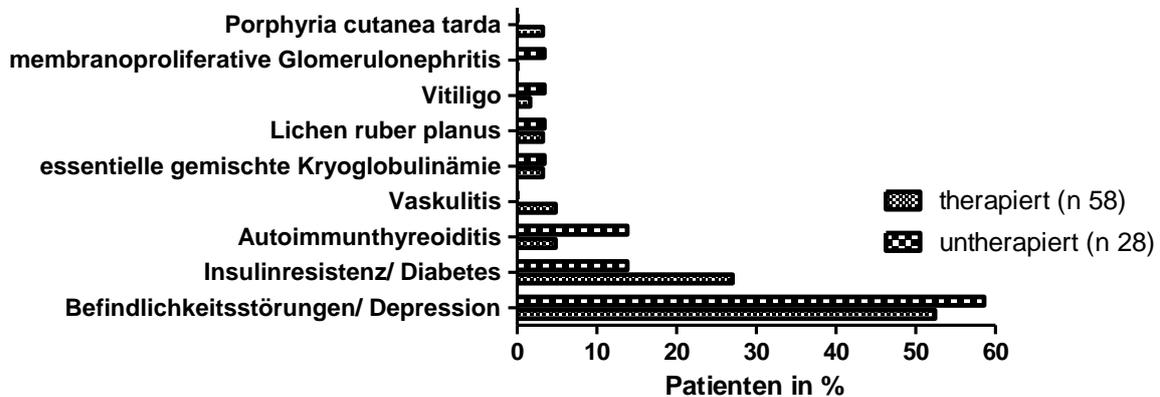


Abb.3.1.6 Extrahepatische Manifestationen am Beobachtungsbeginn bei Gruppenvergleich

9% aller Patienten im therapierten Kollektiv und 18% im untherapierten Kollektiv wiesen extrahepatische Manifestationen auf. Am häufigsten kamen Befindlichkeitsstörungen beziehungsweise Depression (therapiert 52%, untherapiert 59%), gefolgt von Insulinresistenz/ Diabetes mellitus (therapiert 27%, untherapiert 14%) und Autoimmunthyreoiditis (therapiert 5%, untherapiert 14%) vor. Die übrigen extrahepatischen Manifestationen traten seltener auf. Neuropathie, Sicca- und Sjögren-Syndrom wurden mit getestet, kamen aber nicht vor.

Bei Betrachtung der Laborparameter (siehe Kapitel 8.2) ist hervorzuheben, dass die Alanin-Aminotransferase Werte des therapierten Kollektivs in allen drei Genotypen deutlich höher waren, als die des untherapierten Kollektivs. Dieser Unterschied war bei den Genotypen 1 und 3 signifikant (jeweils $p=0$), Genotyp 2 war knapp nicht signifikant ($p=0,059$). Beim Genotyp 2 war der INR im Mittelwert beim therapierten Kollektiv signifikant höher ($p=0,013$). In den übrigen Werten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven.

3.2 Beobachtungsendpunkt untherapiertes Kollektiv

Nach Betrachtung der Ausgangsdaten folgt nun die Betrachtung des Endpunkts für das therapienaive Kollektiv. Hierbei wurde das Kollektiv in die Genotypen 1, 2 und 3 unterteilt. Die Auswertung dient der Beantwortung der Frage nach möglichen Veränderungen während des therapielosen Verlaufs.

3.2.1 Gründe für Therapielosigkeit

Zunächst stellte sich die Frage nach den Gründen für die Therapielosigkeit der Patienten.

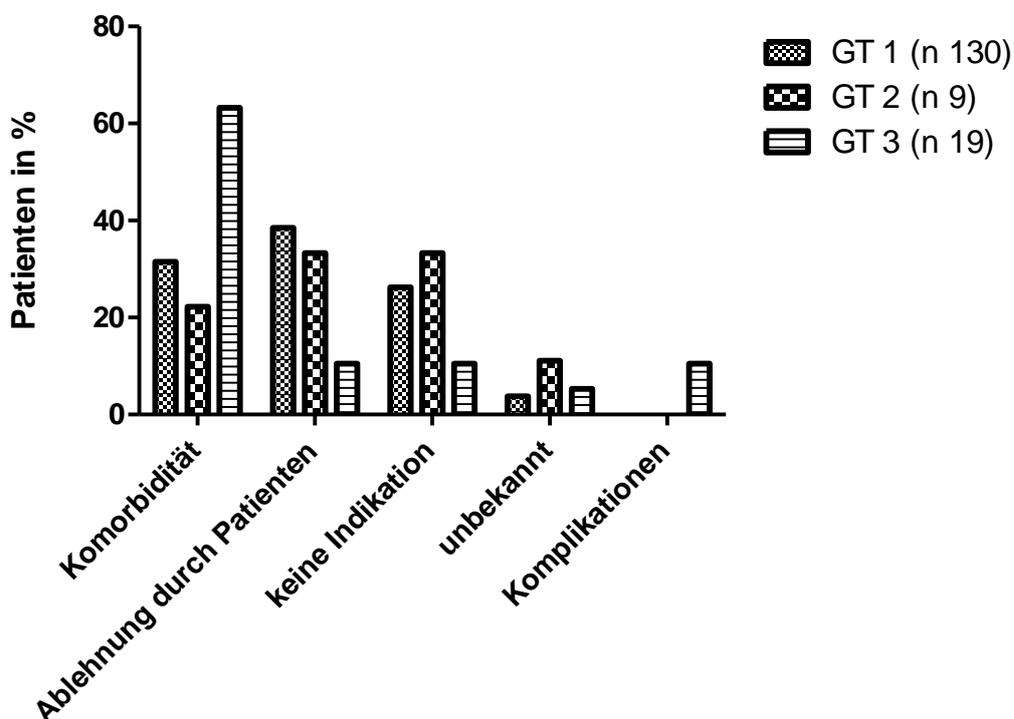


Abb.3.2.1 Gründe für Therapielosigkeit unterteilt in die GT 1,2,3

Gründe waren die Ablehnung der Therapie durch den Patienten (GT 1 39%, GT 2 33%, GT 3 11%), keine Therapieindikation (GT 1 26%, GT 2 33%, GT 3 11%), Vorhandensein von Komorbiditäten, die eine Kontraindikation für die Therapie darstellten (GT 1 32%, GT 2 22%, GT 3 63%) und Komplikationen (GT 3 11%). Bei einem Teil der Patienten war der Grund unbekannt (GT 1 4%, GT 2 11%, GT 3 5%) (Abb.3.2.1).

Zu den Komorbiditäten die einen Grund für Therapielosigkeit darstellten waren intravenöser Drogenabusus, anderer Drogenabusus, Alkoholabusus, Malignome, Nierenerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Blutsystems und

Autoimmunerkrankungen. Die häufigsten waren bei GT 1 und 3 Alkoholabusus (jeweils 25%) und psychiatrische Erkrankungen (GT 1 23%, GT 3 50%). Bei Genotyp 2 hatten nur 2 Patienten Komorbiditäten die eine Therapielosigkeit bedingten (50% Malignome, 50% gastroenterologische Erkrankungen).

3.2.2 Biopsiebefund zum Beobachtungsende

Ein wichtiger Parameter zur Beurteilung einer möglichen Verschlechterung während des untherapierten Verlaufs ist das Fibrorestadium der Leberbiopsie am Verlaufsende (Abb.3.2.2). Eingeteilt wurden die Biopsieergebnisse in die Fibrosegrade 0 bis IV nach Ishak.

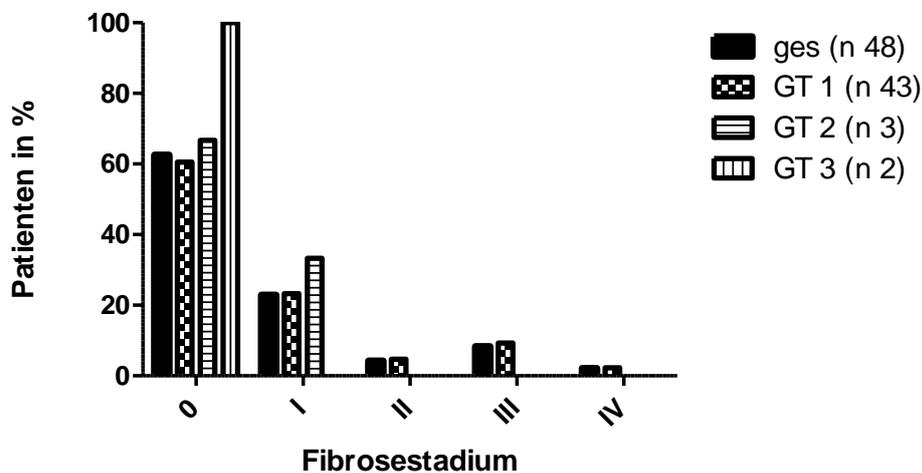


Abb.3.2.2 Endbiopsie unterteilt in Fibrorestadium I- IV nach Ishak in den GT 1,2,3

Im Gesamtkollektiv wurde bei 30% der Patienten eine Leberbiopsie durchgeführt. Davon zeigten 63% ein Stadium 0, 23% ein Stadium I, 8% ein Stadium III, 4% ein Stadium II und 2% ein Stadium IV: Es wurden in den GT 1 und 2 jeweils 33% biopsiert, im GT 3 waren es 11%. Es zeigte sich, dass beim Genotyp 1 61% der Patienten Fibrorestadium 0, 23% Stadium I, 5% Stadium II, 9% Stadium III und 2% Stadium IV aufwiesen. Bei Genotyp 2 hatten 67% Stadium 0 und 33% Stadium I. Bei Genotyp 3 zeigte sich bei allen Patienten ein Stadium 0.

3.2.3 Veränderung im Biopsiebefund

Eine genauere Beurteilung zur möglichen Veränderung des Parenchymschadens, lieferte der Direktvergleich von Anfangs- und Endbiopsie (Abb. 3.2.3). Die Veränderungen der Biopsie wurden in die Kategorien Verbesserung, gleichbleibende und Verschlechterung der Biopsie eingeteilt.

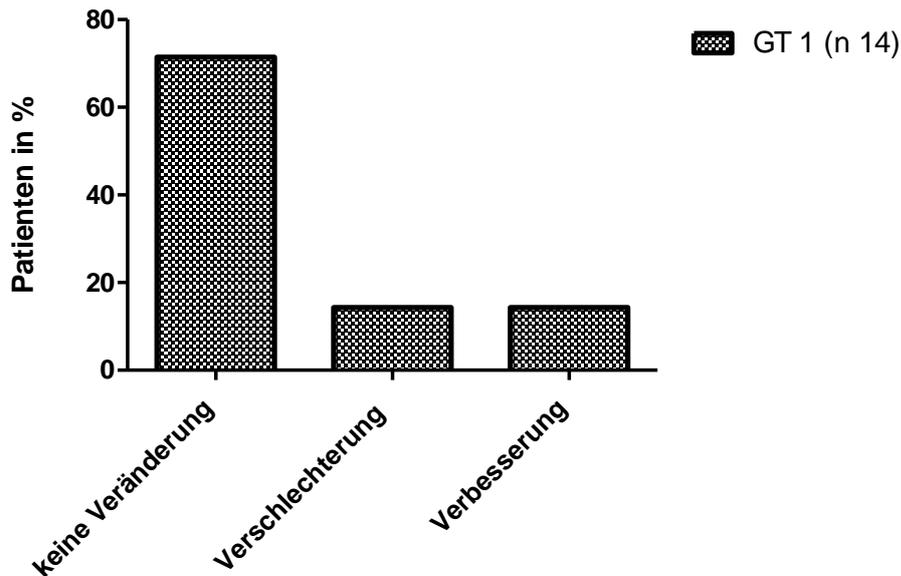


Abb. 3.2.3 Veränderung im Biopsiebefund Direktvergleich GT 1

Es zeigte sich, bei 71% der Patienten keine Veränderung zwischen den Biopsien und bei jeweils 14% kam es entweder zur Verbesserung oder Verschlechterung. Die gleich gebliebenen Biopsien zeigten alle Patienten ein Stadium 0. Bei den Verbesserungen handelte es sich jeweils um Verbesserungen von Stadium I auf 0, bei den Verschlechterungen veränderten sich die Stadien jeweils von 0 auf I.

3.2.4 Sonographiebefund zu Beobachtungsende

Als weiterer Parameter zur Beurteilung eines möglichen Parenchymschadens, diente der Befund der Abdomensonographie zum Beobachtungsende (Abb. 3.2.4). Beurteilt wurde der Leberparenchymschaden unterteilt in die Kategorien: unauffällige Sonographie, mittlerer und schwerer Leberparenchymschaden, Leberparenchymumbau und Leberzirrhose.

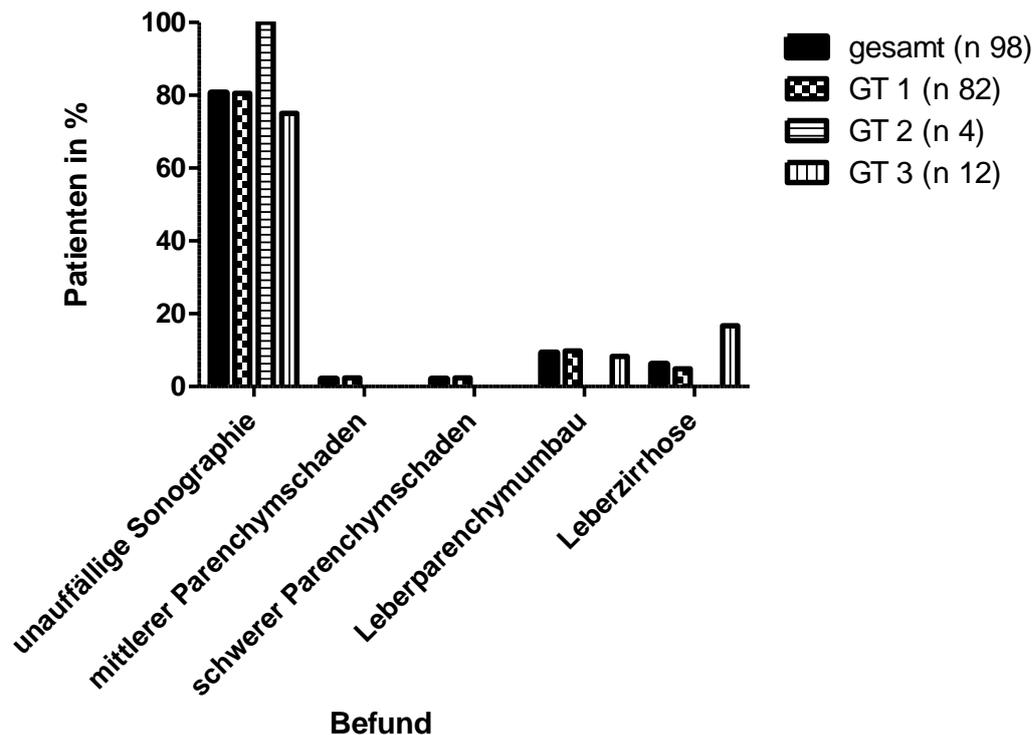


Abb.3.2.4 Endsonographie bewertet nach Leberparenchymschaden unterteilt in die Genotypen 1,2,3

Im Gesamtkollektiv wurden am Beobachtungsende 62% der Patienten sonographiert. Davon hatten 81% eine unauffällige Sonographie, 9% einen Parenchymumbau, 6% eine Leberzirrhose und jeweils 2% einen mittleren oder einen schweren Parenchymschaden. Von den Patienten mit GT 1 wurden 63% sonographiert. Es ergab sich, dass 81% eine unauffällige Sonographie, jeweils 2% einen mittleren und einen schweren Parenchymschaden, 10% einen Leberparenchymumbau und 5% eine Leberzirrhose hatten. Beim Genotyp 2 wurden 44% der Patienten mit dem Ergebnis untersucht, dass alle dieser Patienten eine unauffällige Sonographie aufwiesen. 63% der Patienten mit Genotyp 3 wurden am Beobachtungsende eine erneut sonographiert. Davon hatten 75% der Patienten eine unauffällige Sonographie, 8% einen Leberparenchymumbau und 17% eine Leberzirrhose.

3.2.5 Veränderungen im Sonographiebefund

Auch hier wurde zur besseren Beurteilung ein Direktvergleich zwischen Anfangs- und Endsonographie vorgenommen (Abb. 3.2.5).

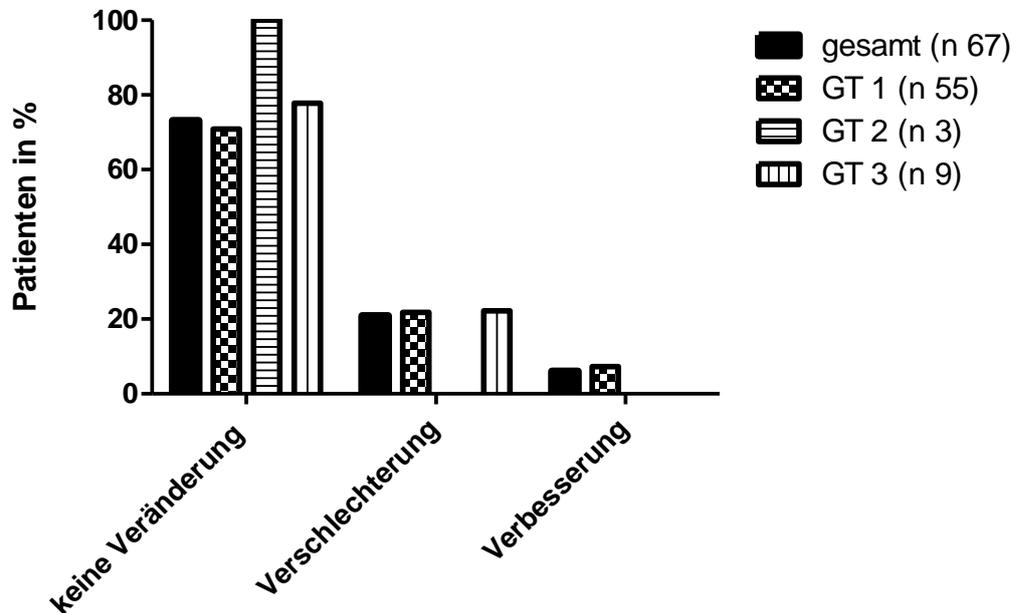


Abb.3.2.5 Sonographieveränderung im Direktvergleich unterteilt in die GT 1,2,3

42% des Gesamtkollektivs hatten eine Sonographie am Anfang und am Ende der Beobachtung, im GT 1 waren es 42%, GT 2 33% und GT 3 47%. Davon zeigten die meisten Patienten keine Veränderung (gesamt 73%, GT 1 71%, GT 2 100%, GT 3 78%). Bei einem Teil verschlechterte sich das Ergebnis (gesamt 21%, GT 1 22%, GT 3 22%). Bei einem kleinen Teil verbesserte sich das Ergebnis (gesamt 6%, GT 1 7%).

3.2.6 Vergleich symptomatischer Patienten

Ein wichtiger Punkt zur Beurteilung der Veränderungen während des therapienaiven Verlaufs war der Anteil an symptomatischen Patienten am Anfang und am Ende des Verlaufes.

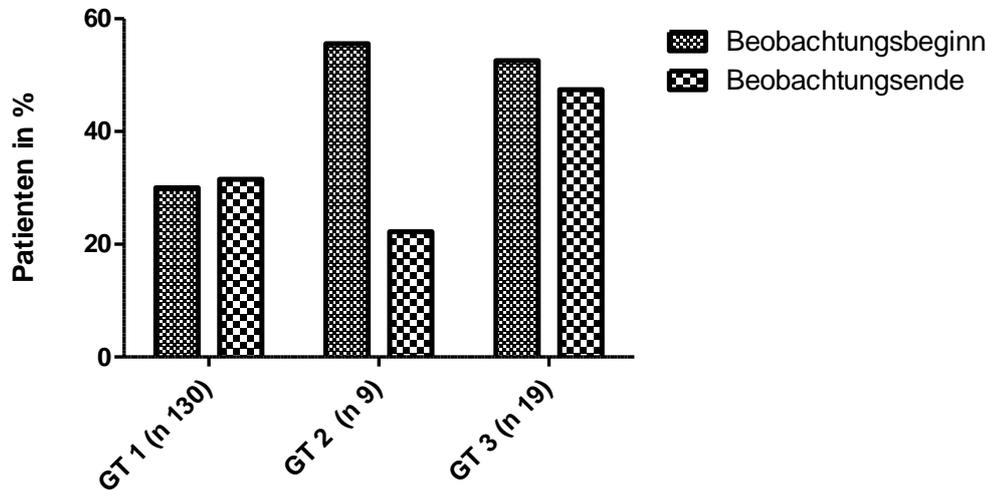


Abb.3.2.6 Vergleich symptomatischer Patienten im Direktvergleich unterteilt in die Genotypen 1,2,3

Bei Genotyp 1 zeigte sich, dass am Verlaufsbeginn 30% am Verlaufsende 32% der Patienten symptomatisch waren. Bei Genotyp 2 hatten 56% der Patienten am Anfang und 22% am Ende des Verlaufs Symptome. Im Genotyp 3 hatten zu Beobachtungsbeginn 53% Symptome, am Beobachtungsende waren es noch 47% (Abb. 3.2.6).

3.2.7 Extrahepatische Manifestationen zu Beobachtungsende

Auch zum Ende der Beobachtung kam es zu einer Beurteilung des Anteils und der Art an extrahepatischen Manifestationen.

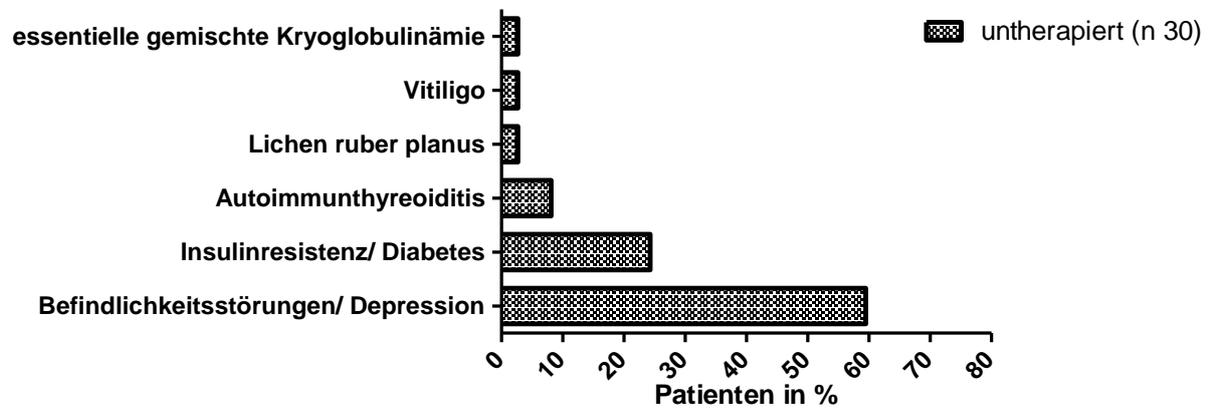


Abb.3.2.7 Extrahepatische Manifestationen am Beobachtungsende

Bei 19% der Patienten traten extrahepatische Manifestationen auf. Der Anteil lag am Beobachtungsbeginn bei 18%. Den größten Anteil hatten mit 60% Befindlichkeitsstörungen beziehungsweise Depressionen. Gefolgt wurde dieses von Insulinresistenz beziehungsweise Diabetes mellitus (24%), Autoimmunthyreoiditis (8%) und Vitiligo, Lichen ruber planus und essentieller gemischter Kryoglobulinämie (jeweils 3%) (Abb.3.2.7). Sjögren- und Sicca-Syndrom, Neuropathie, membranoproliferative Glomerulonephritis, Porphyria cutanea tarda und Vaskulitis wurden ebenfalls getestet, kamen aber nicht vor.

3.3. Endpunkt therapiertes Verlauf

Es schließt sich die Betrachtung des Endpunktes des therapierten Kollektivs an. Auch hier erfolgte eine Unterteilung in die Genotypen 1, 2 und 3. Beurteilt wurde Effektivität und Verträglichkeit der antiviralen Therapie anhand von Therapieansprechen und Nebenwirkungen. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit verschiedener prädiktiver Faktoren getestet.

3.3.1 Ansprechraten

Zunächst erfolgte eine Auswertung der Ansprechraten von unterschiedlichen Therapieschemata unterteilt in die verschiedenen Genotypen (Abb.3.3.1 bis 3.3.3). Therapiert wurden die Patienten entweder mit einer Kombination aus pegylierten Interferon und Ribavirin, mit Interferon und Ribavirin oder mit einer Interferonmonotherapie. Das Ansprechen der Therapie wurde beurteilt nach SVR, Non-Response, Relapse und Breakthrough.

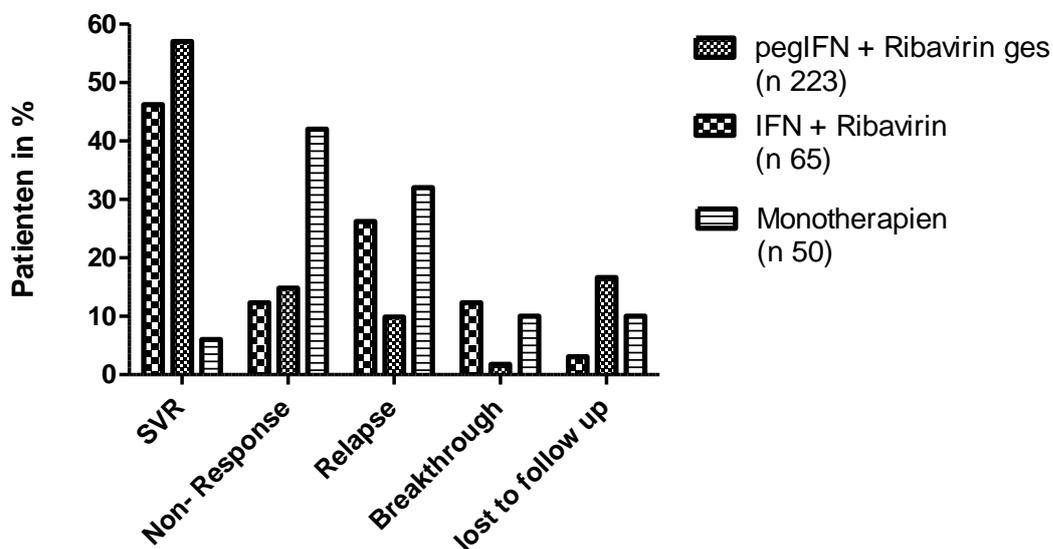


Abb.3.3.1 Ansprechraten der verschiedenen Therapieschemata Genotyp 1

Bei den Patienten mit Genotyp 1, die mit einer Kombinationstherapie aus pegylierten Interferon und Ribavirin behandelt wurden, kam es in 57% der Fälle zu einer SVR, bei 14% zur Non-Response, bei 10% zum Relapse, bei 2% zum Breakthrough und bei 17% der Patienten gab es keine Werte nach dem Beendigung der Therapie, so dass das komplette Ansprechen nicht beurteilt werden konnte. Bei den Patienten, die mit einer Kombination aus

Interferon und Ribavirin behandelt wurden kam es in 46% der Fälle zu einer SVR, in 12% zur Non-Response, in 26% zum Relapse, in 12% zum Breakthrough und bei 3% gab es keine Werte nach Therapiende. Bei den Monotherapien mit Interferon kam es in 6% der Fälle zu einer SVR, in 42% zur Non-Response, in 32% zu einem Relapse, in 10% zum Breakthrough und in 10% der Fälle gab es nach dem Ende der Therapie keine weiteren Werte mehr. Die Rate an Relapse ($p= 0,002$) und Breakthrough ($p= 0,001$) waren bei Therapie mit IFN und Ribavirin signifikant höher als bei der aktuellen Standardtherapie. SVR und Non-Response unterschieden sich nicht signifikant (Abb.3.3.1).

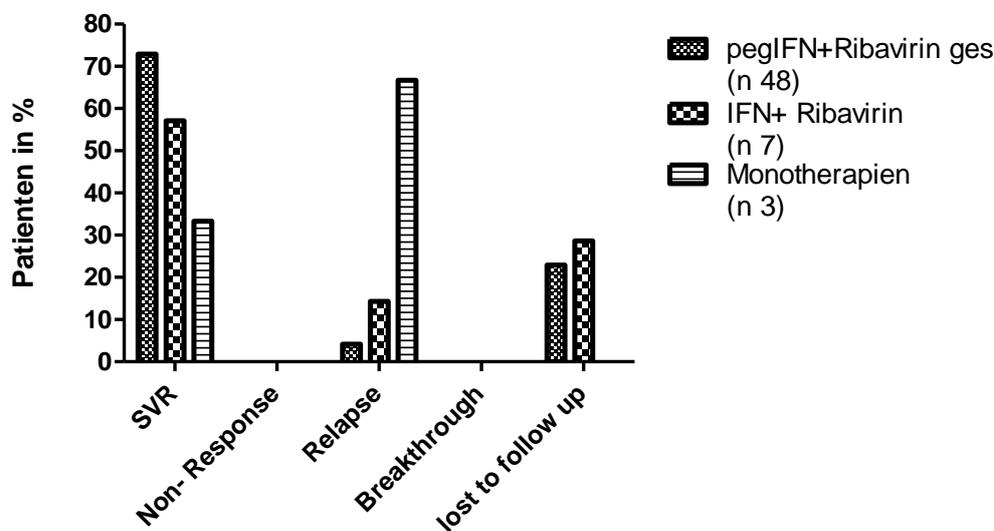


Abb.3.3.2 Ansprechraten verschiedener Therapieschemata Genotyp 2

In der Therapie mit pegylierten Interferon und Ribavirin kam es bei 73% der Genotyp 2 Patienten zu einer SVR, 4% hatten einen Relapse und bei 23% konnte aufgrund fehlender Werte keine Aussage über den Therapieerfolg gemacht werden. Bei der Therapie mit einer Kombination aus Interferon und Ribavirin kam es zu SVR-Raten von 57%, 14% der Patienten hatten einen Relapse und bei 29% konnte keine Aussage über den Therapieerfolg gemacht werden. Die Patienten, die eine Interferonmonotherapie erhielten, hatten SVR- Raten von nur 33%. Die Rate an Patienten mit einem Relapse lag bei 67%. Obwohl die SVR Raten der aktuellen Standardtherapie etwas höher lagen, waren die Unterschiede zwischen der Therapie mit pegylierten Interferon und der mit Interferon statistisch nicht signifikant (Abb.3.3.2).

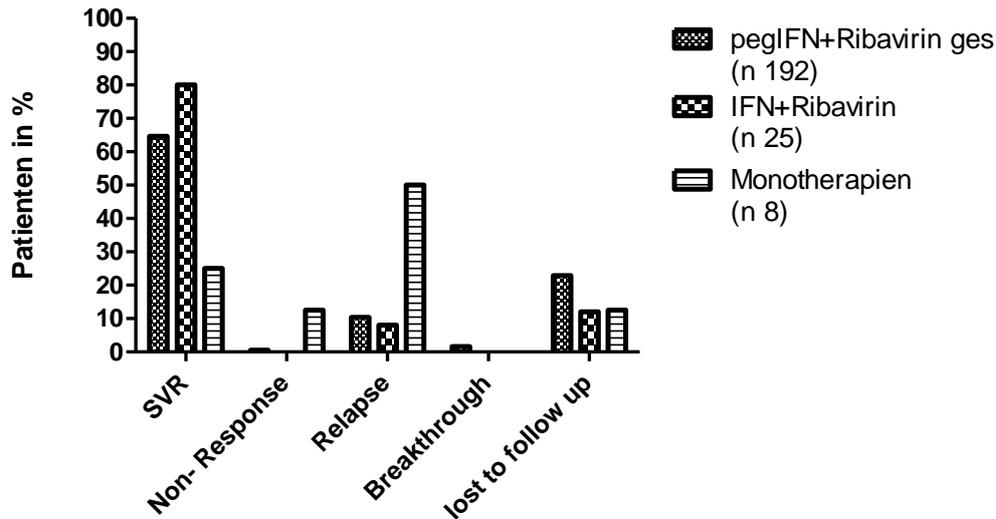


Abb.3.3.3 Ansprechraten der verschiedenen Therapieschemata Genotyp 3

Bei den Patienten mit Genotyp 3, die mit einer Kombinationstherapie aus pegylierten Interferon und Ribavirin behandelt wurden, kam es in 65% zu einer SVR, 1% der Patienten hatten eine Non-Response, bei 10% kam es zum Relapse und bei 23% der Patienten konnte der Therapieerfolg nicht beurteilt werden. In der Gruppe die mit der Kombination aus Interferon und Ribavirin therapiert wurden, hatten 80% eine SVR, 8% einen Relapse und in 12% gab es nach Beendigung der Therapie keine Werte mehr. Bei den Patienten mit einer Interferonmonotherapie kam es in 25% zur SVR, 13% hatten eine Non-Response, bei 50% kam es zum Relapse und in 13% der Fälle konnte der Therapieerfolg nicht beurteilt werden. Die höheren SVR-Raten der Therapie mit Interferon waren im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie statistisch nicht signifikant (Abb.3.3.3).

3.3.2 SVR-Raten im Direktvergleich pegIFN α 2a vs. α 2b

Aufgrund der aktuellen Diskussion bezüglich Wirksamkeitsunterschieden zwischen pegyliertem Interferon α 2a und α 2b, wurde auch in dieser Studie ein Direktvergleich der beiden Präparate durchgeführt.

Dargestellt wurden die SVR-Raten der beiden Interferonpräparate, die jeweils in Kombination mit Ribavirin verabreicht wurden, im direkten Vergleich (Abb.3.3.4).

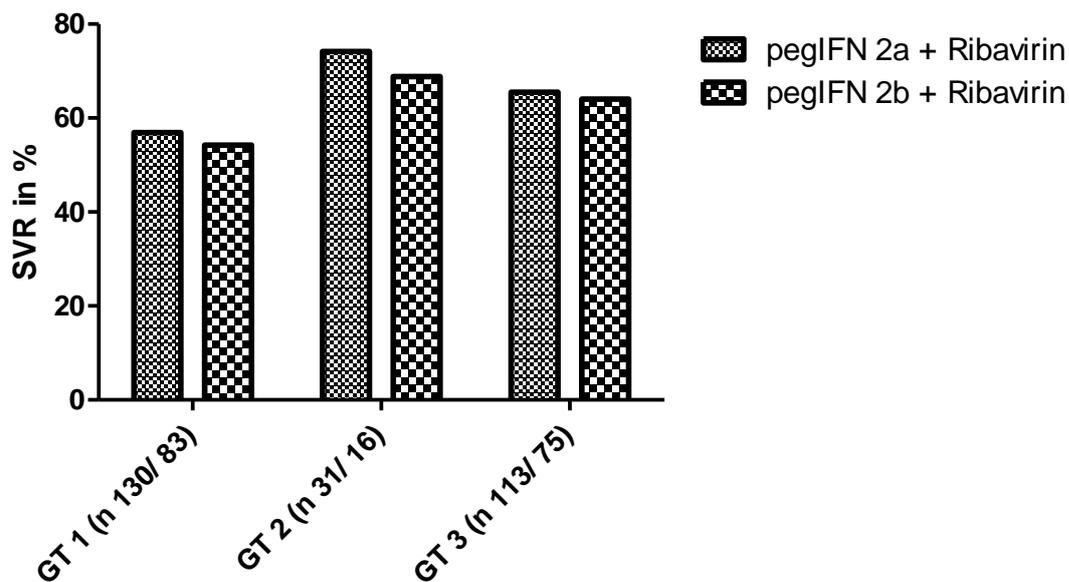


Abb. 3.3.4 SVR- Raten im Direktvergleich pegIFN α 2a vs. α 2b unterteilt in die Genotypen 1,2,3

Es zeigten sich bei keinem Genotyp signifikante Unterschiede zwischen den beiden Präparaten (GT 1 pegIFN α 2a 57% (n 74), pegIFN α 2b 54% (n 45); GT 2 pegIFN α 2a 74% (n 23), pegIFN α 2b 69% (n 11); GT 3 pegIFN α 2a 66% (n 74), pegIFN α 2b 64% (n 48)). Auch bei Betrachtung von Non-Response, Relapse und Breakthrough fanden sich keine Unterschiede zwischen den Therapieschemata.

3.3.3 UAW im Direktvergleich pegIFN α 2a vs. α 2b

Zur Differenzierung möglicher Unterschiede zwischen pegIFN α 2a und α 2b wurde das Vorhandensein und die Art von möglichen Nebenwirkungen getestet. Auch hier wurde die Auswertung nach Genotypen getrennt vorgenommen (Abb.3.3.5).

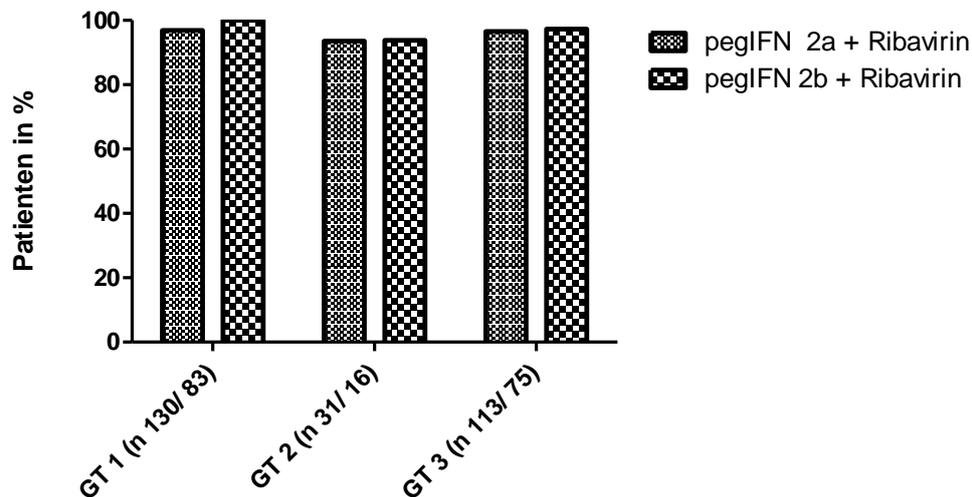


Abb.3.3.5 UAW im Direktvergleich pegIFN α 2a vs. α 2b unterteilt in die GT 1,2,3

Es zeigte sich, dass es beim Vorkommen von Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede gab (GT 1 pegIFN α 2a 97%, pegIFN α 2b 100%; GT 2 pegIFN α 2a 94%, pegIFN α 2b 94%; GT 3 pegIFN α 2a 96%, pegIFN α 2b 97%). Bei der Art der unerwünschten Arzneimittelwirkungen konnte im Direktvergleich der beiden Präparate ebenfalls kein Unterschied festgestellt werden.

3.3.4 UAW bei Therapie mit pegIFN und Ribavirin

Bei Therapie nach aktuellem Standard, mit pegyliertem Interferon und Ribavirin, wurde getestet, ob es Unterschiede im Vorkommen und in der Art der Nebenwirkungen zwischen den drei Genotypen gab (Tab.3.3.1).

	GT 1 (n 223)	GT 2 (n 48)	GT 3 (n 192)
UAW	219 (98)	45 (94)	185 (96)
keine UAW	4 (2)	3 (6)	7 (4)
davon (auf 100%)			
Verschlechterung Allgemeinbefinden	152 (15)	32 (19)	135 (19)
Verschlechterung Leistungsfähigkeit	158 (15)	26 (16)	103 (15)
UAW von Haut und Schleimhäuten	142 (14)	26 (16)	87 (12)
Stimmungsveränderung	108 (11)	13 (8)	71 (10)
UAW bei der Nahrungsaufnahme	86 (8)	19 (11)	67 (10)
Schmerzen des Bewegungsapparates	89 (9)	14 (8)	68 (10)
Kopfschmerzen	88 (9)	14 (8)	66 (9)
UAW des Respirationstraktes	48 (5)	10 (6)	29 (4)
UAW des Gastrointestinaltraktes	41 (4)	3 (2)	18 (3)
Neurologische UAW	35 (3)	4 (2)	24 (3)
UAW des sensorischen Systems	35 (3)	3 (2)	12 (2)
UAW des Herz- Kreislaufsystems	30 (3)	3 (2)	14 (2)
UAW des nephrotischen Systems	11 (1)	1 (1)	8 (1)
UAW des Reproduktionsorgane	7 (1)	0	2 (<1)
UAW des Blutsystems	3 (<1)	0	0

Tab.3.3.1 UAW bei Therapie mit pegIFN und Ribavirin unterteilt in die GT 1,2,3

Bei Genotyp 1 hatten 98%, bei Genotyp 2 94% und bei Genotyp 3 96% der Patienten Nebenwirkungen. Die häufigste UAW waren Verschlechterung des Allgemeinbefindens (GT 1 15%, GT 2 19%, GT 3 19%), Verschlechterung der Leistungsfähigkeit (GT 1 15%, GT 2 16%, GT 3 15%) und UAW von Haut und Schleimhäuten (GT 1 14%, GT 2 16%, GT 3 12%). Zwischen den Genotypen konnte in Bezug auf die UAW kein wesentlicher Unterschied beobachtet werden. Eine genaue Aufschlüsselung der Nebenwirkungen findet sich im Anhang.

3.3.5 Vorzeitige Therapiebeendigung bei pegIFN und Ribavirin

Ebenfalls von Bedeutung zur Effektivitätsbeurteilung einer antiviralen Therapie war der Anteil der Patienten bei dem es zu einer vorzeitigen Therapiebeendigung kam und die dazu führenden Gründe. Getestet wurde dies bei Therapie mit pegylierten Interferon und Ribavirin in den Genotypen 1, 2 und 3 (Tab. 3.3.2).

Anzahl (in %)	GT 1 (n 223)	GT 2 (n 48)	GT 3 (n 192)
vorzeitige Therapiebeendigung	66 (30)	8 (17)	23 (12)
davon			
Complianceprobleme	15 (23)	6 (75)	15 (65)
fehlendes Ansprechen	30 (46)	0	3 (13)
UAW	11 (17)	1 (13)	2 (9)
Komorbidität	8 (12)	1 (13)	3 (13)
sonstige	2 (3)	0	0

Tab.3.3.2 Anteil und Gründe für vorzeitige Therapiebeendigung bei pegylierten IFN und Ribavirin unterteilt in die Genotypen 1,2,3

Im Genotyp 1 beendeten 30% die Therapie vorzeitig, im Genotyp 2 waren es 17% und im Genotyp 3 nur 12%. Gründe für eine vorzeitige Therapiebeendigung waren fehlendes Ansprechen (GT 1 46%, GT 3 13%), Complianceprobleme (GT 1 23%, GT 2 75%, GT 3 65%), Nebenwirkungen der antiviralen Therapie (GT 1 17%, GT 2 13%, GT 3 9%), Komorbidität (GT 1 12%, GT 2 13%, GT 3 13%) und sonstige (GT 1 3%).

3.3.6 Prädiktive Faktoren

Der zweite Aspekt bei der Betrachtung des therapierten Kollektivs war die Beurteilung der Effektivität von bestimmten prädiktiven Faktoren. Getestet wurden in der Literatur schon beschriebene prädiktive Faktoren wie Fibrosestadium und Ansprechzeitpunkt, aber auch Faktoren, die zurzeit Gegenstand der Forschung sind, wie zum Beispiel das Rauchen.

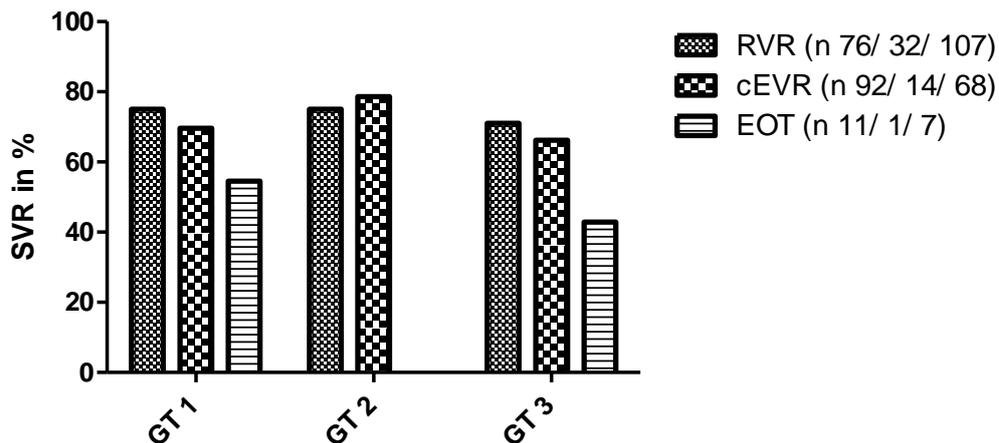


Abb.3.3.6 Zeitpunkt des Ansprechens als prädiktiver Faktor bei Therapie mit pegIFN und Ribavirin unterteilt in die GT 1,2,3

Beurteilt wurde der Anteil an SVR-Raten in Bezug auf den Zeitpunkt des erstmaligen Therapieansprechens (RVR, cEVR, EOT) (Abb.3.3.6). Es zeigte sich, dass die höchsten SVR-Raten zum Zeitpunkt von RVR (GT 1 75%, GT 2 75%, GT 3 71%) und cEVR (GT 1 70%, GT 2 79%, GT 3 66%) erreicht wurden. Beim erstmaligen Ansprechen zum Zeitpunkt von EOT kam es seltener zum Erreichen von SVR (GT 1 55%, GT 3 43%)

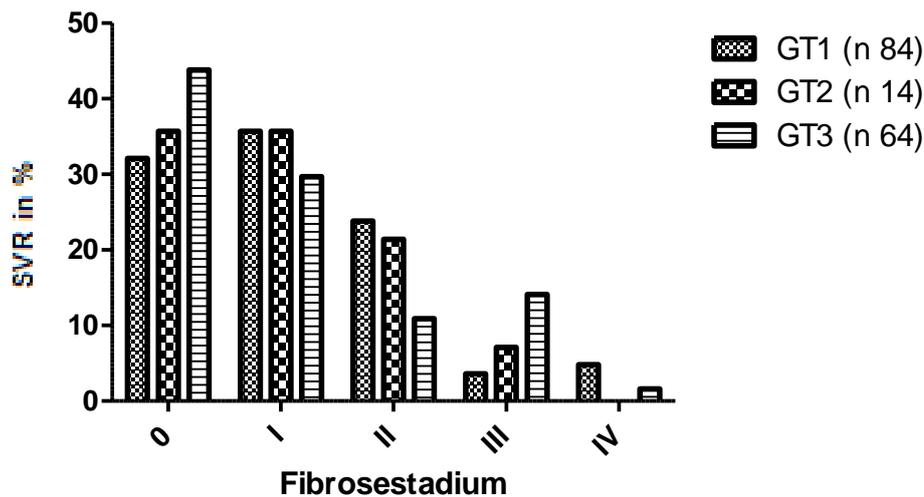


Abb.3.3.7 Stadium der Ausgangsbiopsie als prädiktiver Faktor für SVR in den Genotypen 1,2,3 bei Therapie mit pegIFN und Ribavirin

Es wurde außerdem ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Fibrosestadium der Ausgangsbiopsie und den SVR-Raten der Genotypen 1,2 und 3 getestet (Abb.3.3.7). Die Fibrose wurde nach Ishak (Stadium 0-IV) bewertet. Die höchsten SVR Raten wurden in den Fibrosestadien 0 (GT 1 32%, GT 2 36%, GT 3 44%) und I (GT 1 36%, GT 2 36%, GT 3 30%) erreicht. Mit Fibrosestadium II (GT 1 24%, GT 2 21%, GT 3 11%) und III (GT 1 4%, GT 2 7%, GT 3 14%) waren die SVR-Raten geringer. Mit Stadium IV erreichten bei GT 1 5% und GT 3 2% eine SVR.

SVR	GT 1 (n 179)	GT 2 (n 35)	GT 3 (n 124)
Alter zum Therapiestart (min/max)	42 (15/59)	45 (24/59)	36 (19/52)
Geschlecht m/ w (%)	73/ 54 (58/ 42)	19/ 16 (54/ 46)	75/ 49 (61/ 39)
Raucher ja/ nein (%)	59/ 68 (47/ 53)	12/ 23 (34/ 66)	66/ 58 (53/ 47)
Cholesterin (min/max)	184 (113/ 276)	146 (78/ 301)	154 (87/ 267)
Triacylglyceride (min/max)	111 (43/ 404)	118 (55/ 275)	88 (29/ 373)
Thrombozyten (min/max)	222 (88/ 443)	222 (102/ 357)	227 (108/ 463)
Bilirubin (min/max)	0,6 (0,2/ 1,7)	0,7 (0,3/ 2,5)	0,7 (0,2/ 3,3)

Tab.3.3.3 Prädiktive Faktoren bei Therapie mit pegIFN und Ribavirin unterteilt in die Genotypen 1,2,3

Desweiteren wurden Alter, Geschlecht, Rauchen, Cholesterin, Triacylglyceride, Thrombozyten und Bilirubin auf ihre Qualität als prädiktive Faktoren getestet (Tab.3.3.3).

Bei Genotyp 1 Patienten mit SVR konnten signifikant höhere Cholesterinwerte nachgewiesen werden als in den andern Gruppen ($p= 0,01$), außerdem war das Bilirubin signifikant höher ($p= 0,03$). Die Chance eine SVR zu erreichen nahm bei Cholesterin um den Faktor 1,016 zu

(Konfidenzintervall 1,004/1,029). Bei niedrigen Bilirubinwerten erhöhte sich die SVR Rate um den Faktor 0,382 (Konfidenzintervall 0,157/ 0,929). Bei Betrachtung der prädiktiven Faktoren in der Multivarianzanalyse war nur noch die Erhöhung von Cholesterin signifikant ($p=0,021$) mit höheren SVR-Werten (Faktor 1,016 Konfidenzintervall 1,002/1,030) assoziiert. Bei der Analyse der Einzelfaktoren bei Genotyp 3 Patienten mit SVR, korrelierte Alter mit einem Faktor von 0,925 (Konfidenzintervall 0,876/0,976) signifikant mit niedrigeren SVR-Raten ($p= 0,005$). Höhere Thrombozytenwerte zeigten ebenfalls signifikant ($0,002$) bessere SVR-Raten. Die Chance eine SVR zu erreichen nahm um den Faktor 1,013 zu (Konfidenzintervall 1,004/1,021). Bei der Betrachtung der Multivarianzanalyse zeigte sich zusätzlich ein Einfluss von Geschlecht auf die SVR, der signifikant war ($p=0,043$). Es stieg die Chance eine SVR zu erreichen 0,073 (Konfidenzintervall 0,006/0,921), bei männlichen Patienten. Der Einfluss von Thrombozyten ($p= 0,005$, $Ex(B)= 1,034$, Konfidenzintervall 1,01/1,059) und Alter ($p= 0,027$, $Ex(B)= 0,818$, Konfidenzintervall 0,684/ 0,977) bestätigte sich auch in der Multivarianzanalyse.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beinhaltet eine retrospektive Analyse von 779 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C der Genotypen 1, 2 und 3, unter 60 Jahren, die in der hepatologischen Poliklinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf der Jahre 2001 bis 2008 behandelt wurden. Die Patienten wurden entweder über einen möglichst langen Zeitraum therapie-naiv beobachtet oder erhielten eine antivirale Therapie mit einem Interferonpräparat. Ziel der Studie war es, genaue Daten über Erfolgsraten und Nebenwirkungen einer antiviralen Therapie einer großen Kohorte von Patienten eines Schwerpunktzentrums unter Nicht-Studienbedingungen zu finden. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit, auch unter dem Hintergrund der Entwicklung von nebenwirkungsärmeren HCV Kombinationstherapien war es einerseits zu ermitteln, ob es in jedem Fall notwendig ist Patienten mit einer chronischen Hepatitis C antiviral zu therapieren, oder ob ein abwartendes Verhalten ebenfalls zu rechtfertigen ist.

- a) In wie weit ein abwartendes, konservatives Verhalten ebenfalls zu rechtfertigen ist.
- b) Bei welchen Patienten eine Therapieindikation gestellt wurde.
- c) Wie weit die Lebererkrankung in therapie-naiven Patienten im Vergleich mit den behandelten Patienten über den Beobachtungszeitraum voranschritt.

4.1 Baselinedaten

Zunächst wurden zum Beobachtungsbeginn die Charakteristika einer chronischen Hepatitis C Infektion erhoben und die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen geprüft. Außerdem wurde nach Unterschieden zwischen dem untherapierten und dem therapierten Kollektiv und zwischen den einzelnen Genotypen gesucht, die eventuell schon Hinweise auf das weitere Vorgehen geben.

Bei Betrachtung der Baselinedaten zeigte sich, dass eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen in Bezug auf Alter, Geschlecht, Zirrhose, Übertragungswege, Komorbidität, Symptome und extrahepatische Manifestationen gegeben war. In der therapierten Gruppe fanden sich signifikant mehr Patienten mit den Genotypen 2 und 3, was sich dadurch erklärt, dass die Therapiedauer bei diesen Genotypen mit 24 Wochen, deutlich kürzer (Zeuzem et al. 2004) und die Therapieerfolge besser sind als Genotyp 1, in der aktuellen Literatur um die 80% (Manns et al. 2001, Hadziyannis et al. 2004, Zeuzem et al. 2008). Außerdem zeigten sich in der untherapierten Gruppe deutlich mehr Patienten mit einer unauffälligen Ausgangsbiopsie

(untherapiert 69%, therapiert 32% Stadium 0) und während sich in der therapierten Gruppe mehr Patienten mit höheren Fibrosestadien (Stadium IV therapiert 5%, untherapiert 0%). Leberfibrose ist nach den Leitlinien eine Indikation zur Therapie (Zeuzem et al. 2004), während sich bei dem untherapierten Kollektiv eventuell auf die lange Progedienz, mindestens 20 Jahre von einem unauffälligen Ergebnis bis zur manifesten Fibrose, berufen wird (Bialek und Terrault 2006, Hissar et al 2008, Ferenci et al 2007, Wiese et al 2004). Bei Vergleich der Ergebnisse von Sonographie und Biopsie fiel im direkten Vergleich auf, dass der Fibrosegrad in der Sonographie insgesamt besser ist als der der Biopsie. Die Sonographie ist nicht das geeignete Mittel um eine leichte Fibrose nachzuweisen (Denzer und Lüth 2009), was die vielen unauffälligen Befunde in dieser Studie erklären könnte. So bleibt zum Nachweis von diskreter Fibrose aktuell nur die Leberbiopsie, die trotz vorhandener Nachteile, wie Invasivität des Verfahrens, Untersucherabhängigkeit und wirkliche Präzision nur bei diffuser Schädigung, den Goldstandard darstellt (Thomas und Seeff 2005, Guido und Rugge 2004, Denzer und Lüth 2009).

Bei Betrachtung des Ausgangslabors unterteilt nach Genotypen und therapeutischem Vorgehen, fanden sich im therapierten Kollektiv bei Genotyp 1 und 3 signifikant höhere Alanin-Aminotransferase-Werte. In der Literatur wird von Persico et al. (2005) beschrieben, dass persistierend normale ALAT Werte Indikatoren für einen milderen Krankheitsverlauf sind und Missiha et al. (2008) sehen hohe ALAT Werte als Prädiktor für die Entwicklung einer Leberzirrhose. Diese Erkenntnisse sprechen dafür, Patienten mit hohen ALAT Werten eher antiviral zu therapieren um Komplikationen zu vermeiden und ist somit wahrscheinlich die Erklärung für die oben erwähnten Unterschiede. Außerdem stellte sich heraus, dass das Vorkommen von extrahepatischen Manifestationen in dieser Studie deutlich unter den Zahlen von Vergleichsstudien, ca. 40% (therapiert 9%, untherapiert 18%) lag (Ali und Zein 2005). Dies könnte dadurch erklärt sein, dass extrahepatische Manifestationen immer noch relativ unbekannt sind und deshalb unzureichend dokumentiert werden. Außerdem ist auffällig, dass in dieser Studie Depression und Befindlichkeitsstörungen als häufigste extrahepatische Manifestationen erhoben wurden (therapiert 52%, untherapiert 59%), während die in der Literatur als häufigste angegebene gemischte Kryoglobulinämie (Ali und Zein 2005, Zignego et al 2006) nur zu einem geringen Prozentsatz vorkam. Erklärt werden könnte dieses durch die Tatsache, dass eine gemischte Kryoglobulinämie in 90% der Fälle asymptomatisch ist, so dass sie gezielt diagnostiziert werden müsste. Eine umfassende Eruiierung wäre insofern sinnvoll, da Kryoglobulinämie mit der Entwicklung von B-Zell Lymphomen assoziiert ist (Ali und Zein 2005). Der Grund für die häufige Dokumentation von Depression ist wahrscheinlich auf

die Tatsache zurückzuführen, dass zu der Beurteilung der Therapiefähigkeit auch die Frage nach psychischen Komorbiditäten gehört. Es wäre also sinnvoll, in der Zukunft verstärkt auf die extrahepatischen Manifestationen zu achten und vielleicht ein Screeningverfahren einzuführen, wie es von Zignego et al 2006 empfohlen wird, um so ein vollständiges Bild zu erhalten.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Baselinedaten der unterschiedlichen Kollektive untereinander, mit einigen gruppenspezifischen Unterschieden, vergleichbar sind, was eine weitere Analyse möglich macht. Zusätzlich fanden sich mit erhöhten ALAT- und Fibrosewerten Faktoren, die vermehrt im therapierten Kollektiv vorkamen und damit als Indikatoren für die Notwendigkeit einer antiviralen Therapie gewertet werden können.

4.2 Endpunkt untherapiertes Kollektiv

Bei Betrachtung des Endpunktes des untherapierten Kollektivs, ging es zunächst um die Beantwortung der Frage, ob ein abwartendes Verhalten zu rechtfertigen ist. Beurteilt wurden hierbei Veränderungen in Biopsie, Sonographie, Symptomatik und extrahepatischen Manifestationen.

Bei der Betrachtung der Biopsieergebnisse zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zu den Ergebnissen der Ausgangsbiopsie. Der Anteil an Patienten mit einer Fibrose war in dieser Gruppe also immer noch sehr gering (Stadium IV 2%). Im Genotyp 1 konnte zusätzlich bei 14 Patienten ein Direktvergleich zwischen Ausgangs- und Endbiopsie durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich, dass es bei dem Großteil der Patienten zu keiner Änderung kam (71%). Auch die Patienten mit Veränderung im Ergebnis blieben in den Fibrorestadien 0 und I. Die Bewertung der Verlaufssonographie zeigte ein ähnliches Bild. Es konnten bei um die 40% der Patienten sowohl Anfangs- als auch Endsonographie ausgewertet werden, die in allen Genotypen bei einem Großteil der Patienten keine Veränderungen zeigte (gesamt 73%). Die Dauer bis zur Manifestation einer Leberzirrhose wird in Studien mit mindestens 20 Jahren angegeben (Bialek und Terrault 2006, Hissar et al 2008, Ferenci et al 2007, Wiese et al 2004). Da die Beobachtungszeiträume dieser Studie deutlich kürzer waren (Mittelwert 42 Monate), könnte dies zumindest ein Erklärungsansatz für die nicht vorhandenen oder minimalen Veränderungen in Histologie und Sonographie sein. Aber auch wenn längere Beobachtungszeiträume wünschenswert gewesen wären, sprechen die Ergebnisse für eine langsame Progredienz der Erkrankung.

Auch kam es nicht zu einem vermehrten Auftreten von Symptomen. In den Genotypen 1 und 3 gab es keine signifikanten Veränderungen, die Patienten mit Genotyp 2 hatten zu Beobachtungsende sogar weniger Symptome, wobei die Ergebnisse ebenfalls nicht signifikant und zusätzlich die Gruppe mit neun Patienten sehr klein war. Die Betrachtung der extrahepatischen Manifestationen zum Ende der Beobachtung, ergab ebenfalls keine signifikanten Veränderungen zu denen am Beobachtungsbeginn.

In keiner der Auswertungen konnten signifikante Verschlechterungen im Vergleich zu den Ausgangsdaten gefunden werden.

Nach diesen Ergebnissen ist ein Abwägen der Therapieindikation und gegebenenfalls abwartendes Verhalten bei einigen Patienten durchaus zu rechtfertigen. Diese Aussage kann allerdings nur mit einigen Einschränkungen getroffen werden. Zum einen sind das, die schon oben erwähnten wünschenswert längeren Beobachtungszeiträume, die in dieser Studie zwar möglichst lang gewählt wurden im Mittel aber nur bei 42 Monaten lagen. Zum anderen waren direkte Vergleiche von Biopsien und Sonographien bei nur einem geringen Teil der Patienten möglich, was die Aussagekraft der Ergebnisse reduziert. Es bleibt allerdings die Tendenz einer langsamen Progredienz, was ein abwartendes Verhalten, gerade in Bezug auf die, in näherer Zukunft auf den Markt kommenden neuen, erfolgsversprechenden Medikamente, rechtfertigt (Cross et al 2008, Manns et al 2009, Deutsch und Hadziyannis 2007, Cholongitas und Papatheodoridis 2008, Sarrazin und Zeuzem 2010, Reesink und Weegink 2009).

Zusätzlich untersucht worden, sind die Gründe, die zur Therapielosigkeit der Patienten führten. Es fiel auf, dass sich bei Genotyp 1 und 2 ein relativ größerer Teil der Patienten selber gegen eine antivirale Therapie entschieden (GT 1 39%, GT 2 33%). Es stellte sich die Frage nach den Gründen. Gerade beim Genotyp 1 ist die Therapie mit 48 Wochen sehr lang und nebenwirkungsreich, auf der anderen Seite scheint der Verlauf der chronischen Hepatitis C langsam progredient zu sein, so dass wenige Einschränkungen für die Patienten resultieren. Dies sind mögliche Gründe für eine mangelnde Therapiemotivation. Fraenkel et al (2005) haben sich mit der Frage beschäftigt welche Punkte bei der Entscheidung für eine Therapie eine Rolle spielen und fanden, dass vor allem die Faktoren Kosten-Nutzen Abwägung, das eigene Krankheitskonzept, gesellschaftliche Gründe, aber auch die Bewertung des behandelnden Arztes eine Rolle spielen. Es ist deshalb wichtig die Gründe für die Ablehnung des Patienten zu ergründen um eventuell vorhandene falsche Vorstellungen zu klären und dann gemeinsam mit dem Patienten, die für ihn richtige Entscheidung zu treffen. Beim Genotyp 3 wurden die meisten Patienten aufgrund des Vorhandenseins von Komorbiditäten nicht therapiert (63%). Dies ist eine Erklärung für Therapielosigkeit bei diesem relativ schnell

und mit gutem Erfolg zu therapierenden Genotyp. Bei der näheren Betrachtung der Komorbiditäten, die Grund für die Therapielosigkeit waren, fiel auf, dass bei Genotyp 1 und 3 bestehender Alkoholabusus (jeweils 25%) und psychiatrische Erkrankungen (GT 1 23%, GT 3 50%) die Hauptgründe waren. In diesem Zusammenhang wichtig ist, dass laut aktuellen Leitlinien eine absolute Kontraindikationen für eine Therapie, bei Patienten mit bestehenden Alkoholabusus oder manifester Psychose besteht (Zeuzem et al. 2004). Relative Kontraindikationen sind frühere schwere Depressionen und aktuelle psychiatrische Erkrankungen. In aktuellen Studien wird postuliert, (Horsmans et al. 2006), dass eine antivirale Therapie auch mit bestehender Depression möglich ist, wenn sie ausreichend medikamentös mit selektiven Serotonin Reuptakeinhibitoren therapiert und psychiatrisch begleitet wird. Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte überlegt werden, ob bei den Patienten, die eine Depression als psychische Erkrankung aufweisen, eine antivirale Therapie unter psychiatrischer Kontrolle nicht anzustreben ist.

Insgesamt sollte bei Komorbiditäten gründlich geprüft werden, inwieweit sie tatsächlich Kontraindikationen für eine antivirale Therapie darstellen.

4.3 Endpunkt therapiertes Kollektiv

Bei Bewertung des untherapierten Kollektivs ergaben sich Hinweise auf einen langsam progredienten Verlauf, ohne wesentliche Einschränkungen für die Patienten. Es stellte sich also die Frage, ob trotz dieser unauffälligen Ergebnisse eine antivirale Therapie sinnvoll ist. Zur Beantwortung dieser Frage wurden die Erfolgsraten verschiedener Therapieschemata, Nebenwirkungen und Abbruchraten getestet. Außerdem wurde nach Faktoren gesucht, die einen möglichen Therapieerfolg voraussagen können.

Untersucht wurden zum einen die aktuelle Standardtherapie mit pegylierten Interferon und Ribavirin, zum anderen ältere Therapieformen wie die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin und eine Interferonmonotherapie. Die Therapiedauer entsprach mit 48 Wochen für Genotyp 1 und 24 Wochen für die Genotypen 2 und 3 den zur der Zeit aktuellen Empfehlungen (Zeuzem et al. 2004). Die Medikamente wurden nach den Empfehlungen der Hersteller verwendet.

Bei dem Vergleich der Therapieergebnisse des Genotyp 1 zeigten sich bei der Therapie mit pegylierten Interferon die besten Raten an vollständiger Remission, SVR, (SVR 57%). Danach folgte die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin (SVR 46%) und am schlechtesten schnitten Patienten unter Interferonmonotherapie ab (SVR 6%). Es wurde also

deutlich, dass beim Genotyp 1 die heutige Standardtherapie den älteren Therapieformen überlegen war. Dieses fanden auch Simin et al. (2007) und Jamall et al. (2008), die die Therapie mit pegylierten Interferon mit der Interferontherapie, jeweils in Kombination mit Ribavirin, verglichen und bei Genotyp 1 eine Überlegenheit der Therapie mit pegylierten Interferon fanden. Das die Interferonmonotherapie wiederum den anderen Therapien unterlegen ist, zeigte sowohl ein Review von Brok et al. (2009) als auch ein Artikel von Martin und Jensen (2006), in denen die Interferon-Ribavirinkombinationstherapie mit der Interferonmonotherapie verglichen wurde.

Die zweite Auffälligkeit bei Betrachtung der Ansprechraten waren die SVR-Raten von 57% bei der Therapie mit pegylierten Interferon. In der Literatur werden die Ansprechraten für Genotyp 1 bei um die 50% (Zeuzem et al. 2008, Diago et al. 2007, Hadziyannis et al. 2004) oder mit 44% beziehungsweise 42% noch niedriger angegeben (Kogure et al. 2008, Manns et al. 2001). Damit waren die SVR-Raten in dieser Studie relativ hoch. Ein Grund könnte sein, dass in unserer Untersuchung eine Altersgrenze von 60 Jahren gezogen wurde. Da ältere Patienten signifikant schlechtere SVR-Raten aufweisen als Junge (Reddy et al. 2009, Floreani et al. 2009, Honda et al. 2009, Thabut et al. 2005, Ebinuma et al. 2009, Hansen et al. 2009) könnte dieser Ausschluss die hohen SVR Raten erklären. Da aber ein hohes Alter oft Ausschlusskriterium für Medikamentenstudien ist, sind die Ergebnisse wieder vergleichbar und damit die Erfolgsraten dieser Studie überdurchschnittlich gut.

Beim Genotyp 2 zeigte sich ein ähnliches Bild wie beim Genotyp 1. Die aktuelle Standardtherapie dominierte in den SVR-Raten über die beiden älteren Therapieformen (73%), wobei die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin (57%) noch besser war als die Interferonmonotherapie (33%). Beim Genotyp 3 zeigte sich hingegen, dass die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin (80%) der aktuellen Standardtherapie (65%) überlegen war. Zu berücksichtigen ist, dass die Patientenzahlen bei der Therapie mit Interferon und Ribavirin deutlich niedriger waren (pegIFN n 192, IFN n 25), als die der Standardtherapie. Die „lost-to-follow-up“-Raten der Standardtherapie waren im Gegenzug höher (pegIFN 23%, IFN 12%). Aktuelle Studien fanden in den Genotypen 2 und 3 keinen Vorteil der aktuellen Standardtherapie in Bezug auf den Therapieerfolg (Hadziyannis et al. 2004, Manns et al. 2001, Jamall et al. 2008). Es konnte allerdings auch keine Überlegenheit der Interferontherapie nachgewiesen werden, was sich mit den uneinheitlichen Ergebnissen dieser Studie deckt. Die SVR-Raten lagen bei der aktuellen Standardtherapie bei 73% in Genotyp 2 und bei 65% in Genotyp 3. In aktuellen Studien werden die SVR-Raten für beide Genotypen bei 80% und damit höher angegeben (Manns et al. 2001, Hadziyannis et al. 2004,

Zeuzem 2008). Es bestand in dieser Studie allerdings ein hoher Prozentsatz an Patienten bei denen der Therapieerfolg nicht bewertet werden konnte (jeweils 23%). Dieser hohe Anteil beeinflusste einerseits die Aussagefähigkeit, könnte andererseits aber die niedrigeren SVR-Raten zu mindestens teilweise erklären. Dieser Erklärungsversuch wird dadurch unterstützt, dass die Raten an Therapieversagern, sowohl Nonresponse (GT 2 0%, GT 3 1%) als auch Relapse (GT 2 4%, GT 3 10%) sehr gering waren. So liegt die Vermutung nahe, dass sich unter den „lost-to-follow-up“-Patienten ein großer Teil an SVR Patienten verbirgt.

Zusammenfassend fanden sich bei Betrachtung des Therapieansprechens bei Genotyp 1 überdurchschnittlich gute SVR-Raten. Die Erfolgsraten der anderen Genotypen waren zwar objektiv schlechter als in Vergleichsstudien beschrieben. Die Ergebnisse sind aber wahrscheinlich durch die hohen „lost-to-follow-up“-Raten zu erklären. Diese Ergebnisse rechtfertigen also durchaus eine antivirale Therapie.

Die häufigste Form des Therapieversagens in Genotyp 1 war bei Patienten die mit der aktuellen Standardtherapie behandelt wurden, eine Non-Response (14%). Bei diesen Patienten wurde die antivirale Therapie in der Mehrzahl der Fälle nach Woche zwölf abgebrochen. Es wird aktuell diskutiert wie man die Rate an Non-Respondern verringern kann. Getestet wurde, bei Patienten, die bis Woche 12 (EVR) noch keinen negativen Virusnachweis hatten, die Therapie nicht abzubrechen sondern auf 72 Wochen zu verlängern (Watanabe et al. 2009, Pearlman 2008, Zeuzem et al. 2008). Die Studie wurde an slow viral respondern (LVR) durchgeführt, also Patienten die einen negativen Virusnachweis in Woche 13 bis 24 hatten. Die Ergebnisse zeigten die Tendenz, dass eine Therapieverlängerung von Vorteil ist, bewiesen es aber nicht. Dieser Aussage schloss sich auch Ferenci et al (2009) an, der in Bezug auf die SVR-Raten ebenfalls nur eine Tendenz sah, allerdings eine signifikante Verminderung der Relapseraten bei einer 72 Wochen Therapie bei Patienten mit LVR fand. Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Erhöhung der Dosis an pegylierten Interferon. Auch dieser Punkt wird kontrovers diskutiert. Während Song et al. (2009) durch Erhöhung der Interferondosis (pegIFN α 2b > 1,2 μ g/kg/W) eine Verbesserung der RVR- und SVR- und Senkung der Non-Response-Raten fand, führte bei Marcellin et al. (2009) eine solche Dosiserhöhung nur zu einer Erhöhung der Rate an Nebenwirkungen, aber nicht zu einer Verbesserung der SVR. Auswirkungen auf den Therapieerfolg scheint die Compliance des Patienten zu haben. So führten die Einhaltung der Therapielänge und die der vorgegebenen Therapiedosis zu signifikant höheren SVR-Raten (Furusyo 2007). Auf der Basis dieser uneinheitlichen Ergebnisse konnte keine allgemeine Empfehlung zur Therapie von LVR Patienten gemacht werden. Lediglich das Einhalten der Therapieempfehlungen scheint

gesichert sinnvoll zu sein. Eine weitere Auffälligkeit stellt die hohe Rate an Patienten dar, bei denen es nach Beendigung der Therapie keine weiteren Werte mehr erhoben und deshalb die SVR nicht bewertet werden konnte (GT 1 17%, GT 2, 3 jeweils 23%). Es scheint ein Problem darin zu bestehen, die Patienten nach Beendigung der Therapie an die Klinik zu binden und die Wichtigkeit dieses Testes sechs Monate nach Beendigung der Therapie zu vermitteln. Sicherlich wäre auch die Einführung eines Testes der den Erfolg der Therapie schneller als sechs Monate nach der Therapie vorhersagen könnte sinnvoll, weil dann die Assoziation zur Therapie noch höher ist.

Ein weiterer Aspekt zur Beantwortung der Frage, ob eine antivirale Therapie durchgeführt werden sollte, ist die Beurteilung der Therapieverträglichkeit. Dies wurde anhand von Nebenwirkungen und Therapieabbruch beurteilt. Man konnte erkennen, dass in allen Genotypen der Großteil der Patienten Nebenwirkungen hatten (pegIFN GT1 98%, GT 2 94%, GT 3 96%). Es konnte hier allerdings keine Aussage über die Qualität der Nebenwirkungen gemacht werden und inwieweit diese den Patienten beeinträchtigten. Die hohen Raten an symptomatischen Patienten entsprechen allerdings der aktuellen Meinung, wonach die hohe Zahl an Nebenwirkungen als ein Hauptproblem der antiviralen Therapie gewertet wird (Fried 2002). Die häufigsten Nebenwirkungen waren in allen Genotypen einer Verschlechterung der Leistungsfähigkeit, des Allgemeinbefindens, Reaktionen von Haut und Schleimhäuten und Stimmungsveränderungen. Die Nebenwirkungen sollten möglichst konsequent therapiert werden, um die Compliance der Patienten aufrechtzuerhalten (Bacon und McHutchison 2007). Dieses könnte effektiv durch eine Reduktion der Interferon und/ oder Ribavirindosierung erreicht werden (Fried et al. 2002). Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass es bei Dosisreduktion von Interferon bei Genotyp 1 zu einer Senkung der SVR-Raten kommt (Furusyo et al. 2007), bei einer Dosisreduktion von Ribavirin zu einer Zunahme der Relapserate (Hiramatsu et al. 2008). Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung die die Lebensqualität signifikant senkt (Dan et al. 2005) und die Compliance der Therapie herabsetzt (Martin-Santos et al. 2007) ist die Depression, die in der Rubrik Stimmungsveränderung auch in dieser Studie häufig vorkam. Hier wird eine rasche Bekämpfung empfohlen. Diese sollten, um die Gefahr des Therapieversagens zu reduzieren, mit selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRI) behandelt werden (Horsmans et al. 2006).

Bei Betrachtung der Raten an vorzeitiger Therapiebeendigung in der aktuellen Standardtherapie hatten die Patienten mit Genotyp 1 mit 30% die meisten Abbrüche. Die anderen Genotypen lagen deutlich niedriger (GT 2 17%, GT 3 12%). Dies ist durch den hohen Anteil an fehlendem Therapieansprechen bei Genotyp 1 zu begründen (46%). Bei den

Genotypen 2 und 3 waren der häufigste Grund Complianceprobleme (GT 2 75%, GT 3 65%). Es stellt sich deshalb die Frage, warum gerade die Patienten deren Therapie mit 24 Wochen im Vergleich zu Genotyp 1 kurz ist und die eine gute Aussicht auf Heilung haben, die Therapie vorzeitig beendeten. Ein Grund könnten Nebenwirkungen sein, die den Patienten subjektiv beeinträchtigen, aus medizinischer Sicht aber kein Grund für Abbruch darstellten. Eine mögliche Option wäre in diesem Fall eine Reduktion der pegIFN Dosis (pegIFN α 2a von 180 μ g auf 135 μ g) die bei den Genotypen 2 und 3 nicht zu einer Verschlechterung der SVR-Raten führt (Weiland et al. 2008), aber die Rate an Nebenwirkungen senken könnte (Fried 2002). Ein weiterer Aspekt zur Erhöhung der Compliance ist eine schnelle Behandlung der Nebenwirkungen (Bacon et al. 2007), dies gilt auch für eine Behandlung der psychischen Nebenwirkungen (Horsmans et al. 2006). Es ist auf jeden Fall notwendig, die Gründe der Complianceprobleme zu ergründen, da eine vorzeitige Therapiebeendigung die Relapseraten erhöht und die SVR-Raten senkt (Marcellin et al. 2009). Vielleicht müssten die Patienten noch genauer über die Nebenwirkungen und die Chancen einer Therapie aufgeklärt und diese Patientengruppen noch stärker an die Klinik gebunden werden um mögliche Abbrüche zu verhindern und die Compliance der Patienten zu erhöhen.

In der antiviralen Therapie werden aktuell die beiden pegylierten Interferonprodukte, α 2a und α 2b verwendet. Es herrscht zurzeit eine Diskussion über die mögliche Überlegenheit eines der beiden Präparate. Aus diesem Grund wurde auch in dieser Studie ein Medikamentenvergleich durchgeführt. Es zeigte sich bei Genotyp 1 kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die SVR-Raten (α 2a 57%, α 2b 54%). Zu diesen Ergebnissen kamen auch Escudero et al. (2008), Yenice et al. (2006), McHutchison et al. (2009), Magni et al. (2009) und Awad et al. (2009). Dem entgegen stehen die Ergebnisse, die signifikant bessere SVR-Raten bei Therapie mit pegIFN α 2a fanden (Rumi et al 2009, Ascione et al. 2009). Prati et al. (2009) fanden niedrigere SVR-Raten bei Therapie mit pegIFN α 2b bei Patienten mit mittleren und schweren Fibrosestadien der Leber. Die Ergebnisse sind insgesamt uneinheitlich, zeigen aber die Tendenz, dass es keine Unterschiede beim Therapieerfolg zwischen den beiden Präparaten gibt, was auch den Ergebnissen dieser Studie entspricht. Bei den Therapieversagern in Genotyp 1 zeigten sich ebenfalls ähnliche Ergebnisse in beiden Gruppen, wobei pegIFN α 2a etwas höhere Relapseraten aufwies, pegIFN α 2b etwas höhere Raten an Non-Response, allerdings war keiner der Unterschiede signifikant. Diese Ergebnisse decken sich auch mit denen von McHutchison et al. (2009) und Rumi et al. (2009) die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei den Relapseraten fanden, wobei bei McHutchison die Relapserate von pegIFN α 2a etwas höher war als bei pegIFN α 2b.

Auch bei Genotyp 2 und 3 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Präparaten in Bezug auf die SVR (GT 2 α 2a 72%, α 2b 69%; GT 3 α 2a 66%, α 2b 74%). Auch in der Rate der Therapieversager konnte kein Unterschied festgestellt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Escudero et al. (2008) und Magni et al. (2009). Rumi et al. (2009) fanden keine Unterschiede bei Genotyp 3, in Genotyp 2 war pegyliertes Interferon α 2a hingegen signifikant besser. Bei Ascione et al (2009) zeigten sich für beide Genotypen signifikant bessere SVR-Raten für pegyliertes Interferon α 2a. Die Studienlage ist für die Genotypen 2 und 3 nicht so gut wie für Genotyp 1, es zeichnet sich aber auch hier keine deutliche Überlegenheit der Wirksamkeit eines Präparates ab, was den Ergebnissen dieser Studie entspricht.

Bei Betrachtung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigte sich in keinem Genotyp ein Unterschied zwischen den beiden Präparaten.

Bei der Entscheidung für eine antivirale Therapie, wäre es hilfreich mit bestimmten Faktoren die Erfolgsaussichten abschätzen zu können. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie mehrere Faktoren auf Ihre Qualität als prädiktiver Faktor getestet.

Bei Betrachtung des Therapieansprechens als Vorhersagewert, zeigten sich in allen Genotypen die höchsten SVR-Raten zu den Zeitpunkten RVR (4 Wochen) und cEVR (12 Wochen). Bei Genotyp 1 und 3 verlief die Therapie bei Patienten mit RVR am erfolgreichsten (GT 1 75%, GT 3 71%), bei Genotyp 2 war es cEVR (79%), wobei die Unterschiede nicht signifikant waren. In der Literatur wird der prädiktive Wert von RVR und EVR kontrovers diskutiert. Es herrscht Einigkeit darüber, dass beide prädiktive Faktoren für SVR sind (Yu et al. 2007, Almasio et al. 2007, Weltman et al. 2007). Einige Studien zeigten, dass RVR ein stärkerer prädiktiver Faktor ist (Napoli et al. 2007, Kau et al. 2008, Garcia-Retortillo et al. 2009). Genauso gibt es Studien, die EVR als starken prädiktiven Faktor sahen (Silva et al. 2007, Kogure et al. 2008). Eine Studie die sich speziell mit den prädiktiven Faktoren der Genotyp 2 und 3 beschäftigte, fand nur RVR als starken prädiktiven Faktor (Pocha et al. 2009). Diese uneinheitlichen Ergebnisse entsprechen dieser Studie, in der auch keine eindeutige Dominanz gefunden wurde.

Der Schweregrad der Leberschädigung wurde ebenfalls auf eine mögliche Eignung als prädiktiver Faktor untersucht. Es zeigte sich, dass bei allen Genotypen in den niedrigeren Fibrotestadien (0, I und II) höhere SVR-Raten vorkamen als in den höheren. Dies deckt sich mit der aktuellen Literatur, wo fehlende oder leichte Fibrose ein prädiktiver Faktor für das Erreichen von SVR gewertet wird (Silva et al. 2007, Kau et al 2008, Pocha et al. 2009, Weltman et al. 2009). Im Umkehrschluss gilt eine schwere Fibrose oder das Vorhandensein

einer Zirrhose als prädiktiver Faktor für Therapieversagen (Mihm et al. 2006, Powis et al 2007, Prati et al 2009). Für die Ergebnisse von Prati et al. muss allerdings die Einschränkung gemacht werden, dass die schlechteren SVR Raten in den hohen Fibrosescores (S3-S6) nur bei Therapie mit pegIFN α 2b gefunden wurde. Bei der Therapie mit pegIFN α 2a konnte ein solcher Zusammenhang nicht beobachtet werden.

Auffällig in dieser Studie war, dass beim Genotyp 3 diese Korrelation nicht so stark zu sein schien, da auch bei Fibrorestadium III (14%) ein sogar noch etwas höherer Prozentsatz als bei Stadium II (11%) eine SVR erreicht. Unterstützen kann man diese Hypothese durch eine Studie von Cooper et al. (2009) die aussagte, dass die Relapserate nur beim Genotyp 1 in den höheren Fibrorestadien (F3-F4) signifikant steigt, bei den Genotypen 2 und 3 aber nicht. Demgegenüber steht eine Studie von Powis et al. (2007), die herausfand, dass der Einfluss von Leberzirrhose auf schlechtere SVR Raten bei Genotyp 3 größer ist, als der beim Genotyp 2. Genotyp 2 zeigte in Bezug auf die SVR-Raten allerdings das gleiche Muster wie GT 1, hatte also nur noch geringe SVR-Raten in den Fibrorestadien 3 und 4 (7%). Eine Studie von Pocha et al. (2009) fand das geringe Fibrose in den Genotypen 2 und 3 zu besseren SVR Raten führt. Es ist also vorstellbar, dass bei den gut zu therapierenden Genotypen 2 und 3 der Einfluss von Fibrose auf das Ansprechen der Therapie nicht so groß ist wie beim schwerer zu therapierenden Genotyp 1. Dass es sehr wahrscheinlich einen Einfluss gibt, zeigte auch unsere Studie, in denen die Fibrorestadien 0 und I deutlich mit den höchsten SVR-Werten assoziiert waren. Wie groß dieser Einfluss vor allem im Genotyp 2 und 3 ist, muss noch weiter diskutiert werden. Ein von Cooper et al. (2009) gefundene Zusammenhang zwischen schwerer Fibrose beziehungsweise Zirrhose und höheren Relapseraten konnte in dieser Studie nicht gefunden werden.

Es wurden die Auswirkungen von Geschlecht, Rauchen, Alter, Cholesterin und Triacylglyceriden, Thrombozyten und Bilirubin auf das Therapieansprechen untersucht. Es zeigte sich in Bezug auf das Geschlecht, dass es keine direkten Unterschiede zwischen den Patienten mit einer SVR und denen mit Therapieversagen gab. Lediglich bei Genotyp 3 zeigte sich in der Multivarianzeanalyse ein signifikanter Effekt, der allerdings in der Einzelanalyse nicht bestätigt werden konnte. Hierdurch wird deutlich, dass der Einfluss von Geschlecht kein isolierter Faktor ist. In diesem Zusammenhang wird aktuell diskutiert, ob Frauen in der Menopause schlechter auf die antivirale Therapie ansprechen. So fanden Kogure et al. (2009) bei über 56 Jahre alten Frauen signifikant schlechtere SVR Raten. Da in unserer Studie eine Altersgrenze von 60 Jahren gezogen wurde, wirkt sich ein möglicher Effekt der Menopause wahrscheinlich nicht so stark aus, könnte aber eine mögliche Erklärung für den signifikanten

Wert in der Multivarianzanalyse sein. Man müsste eine Kumulation mit den Patienten über 60 Jahre durchführen um eine mögliche Korrelation nachzuweisen. Bei Betrachtung des Alters zeigte sich, bei Genotyp 3, dass die SVR-Raten mit zunehmendem Lebensalter signifikant abnahmen. Bei den anderen Genotypen konnte dieser Zusammenhang nicht gefunden werden. Diese Ergebnisse entsprechen der uneinheitlichen Studienlage. In der Studie von Elefsiniotis et al (2009) war das Alter kein prädiktiver Faktor. Silva et al (2007) fanden heraus, dass ein Alter über 40 Jahren mit höheren Raten von Relapse assoziiert ist. Dazu passend fanden Kogure et al signifikant schlechtere SVR-Raten bei Frauen über 56 Jahren und Kau et al (2009) fanden ein junges Alter als prädiktiven Faktor für SVR. Aufgrund dieser uneinheitlichen Studienlage besteht weiterhin Forschungsbedarf ob sich das Patientenalter als prädiktiver Faktor eignet. Bei der Untersuchung ob die Höhe der Blutfettwerte, erhoben in Form von Gesamtcholesterin und Triacylglyceriden zu Therapiebeginn, Einfluss auf das Therapieergebnis hatten, fanden sich im Genotyp 1 deutlich höhere Gesamtcholesterinwerte bei den Patienten die einen Therapieerfolg in Form von SVR aufwiesen, als bei denen mit Therapieversagen. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen von Economou et al (2009), die ein hohes Gesamtcholesterin ebenfalls als prädiktiven Faktor für das Erreichen von SVR sahen. Diese Ergebnisse konnten allerdings nur für Gesamtcholesterin bei Genotyp 1 gefunden werden. Bei den anderen Genotypen und bei der Untersuchung von Triacylglyceriden zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. An den Ergebnissen des Genotyps 1 ist aber zu erkennen, dass ein Einfluss des Cholesterinspiegels auf das Therapieansprechen möglich ist. Wie zuverlässig dieser Einfluss tatsächlich ist und ob sich daraus Konsequenzen für die Einstellung des Fettstoffwechsels vor einer antiviralen Therapie ergeben muss weiter untersucht werden. In der Literatur wurde auch die Höhe der Thrombozyten als prädiktiver Faktor für ein Therapieansprechen beschrieben. So fanden Mauss et al (2009) und Garcia-Retortillo et al (2009), dass hohe Thrombozyten vor einer antiviralen Therapie ein prädiktiver Faktor für das Erreichen einer SVR sind. Auch in dieser Studie wurden die Thrombozyten am Beobachtungsstart auf ihren Einfluss bezüglich des Therapieerfolgs untersucht. Bei Genotyp 3 konnte in unserer Studie dieser Einfluss gefunden werden. Die anderen Genotypen wiesen diesen Zusammenhang nicht auf. Es handelt sich bei den Thrombozyten also ebenfalls um einen prädiktiven Faktor, wo noch weiterer Untersuchungsbedarf besteht. Ebenfalls auf seinen Einfluss als prädiktiver Faktor untersucht wurde die Höhe von Bilirubin vor Therapiestart. Im Genotyp 1 fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen Bilirubinwerten und SVR-Raten. Diese Ergebnisse entsprechen Weltman et al (2009) der ein niedriges Bilirubin als prädiktiven Faktor für das Erreichen einer SVR fand. Einschränkend

muss allerdings betrachtet werden, dass sich der Einfluss von Bilirubin auf die SVR-Raten in der Multivarianzanalyse nicht mehr signifikant bestätigt. Es scheint, dass der Einfluss von Bilirubin von den anderen überprüften Faktoren beeinflusst wird, welches seine Aussagekraft als prädiktiver Faktor reduziert.

Man kann also sagen, dass eine antivirale Therapie bei chronischer Hepatitis C zu rechtfertigen ist, wenn keine Kontraindikationen vorliegen und der Patient zur Therapie motiviert ist. Die Heilungsraten der Standardtherapie sind bei Genotyp 1 in dieser Studie besser, bei den anderen Genotypen wahrscheinlich genauso gut oder besser als Vergleichsdaten. Es gibt keine Dominanz einer der beiden verglichenen Präparate.

Allerdings sollte in Zukunft darauf geachtet werden Patienten effektiver an die Klinik zu binden, um die hohen Abbruchraten und vielen „lost-to-follow-up“-Patienten zu reduzieren. Als Vorhersageparameter für SVR eignen sich frühes Therapieansprechen und niedriges Fibrosestadium. Ansonsten zeigten sich nur Tendenzen, es besteht allerdings noch weiterer Forschungsbedarf.

So bleibt abschließend wieder die Frage, welches Vorgehen bei einer chronischen Hepatitis C sinnvoll ist. Zum einen scheint der Verlauf der Erkrankung langsam progredient zu sein und die Patienten wenig zu beeinträchtigen. Auf der anderen Seite sind die Therapieerfolge der aktuellen Standardtherapie so gut, dass eine wirkliche Chance auf Heilung besteht. Die Therapie ist mit 48 Wochen für Genotyp 1 und 24 Wochen für die Genotypen 2 und 3 relativ lang und mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen verbunden. Der untherapierte Verlauf kann gerade bei Infektion in jungem Alter über die Jahre doch zur Zirrhose führen und damit den Patienten gefährden. Außerdem reduzieren höhere Fibrosegrade die Erfolgsaussichten einer antiviralen Therapie (Mihm et al. 2006, Powis et al 2007, Prati et al 2009).

Nach den Ergebnissen dieser Studie scheinen beide Vorgehensweisen gerechtfertigt. Es scheint sinnvoll den Patienten über beide Optionen aufzuklären. Auch ist es wichtig den Patienten auf die Einschränkungen während der Therapie zu informieren um so eine möglichst hohe Compliance des Patienten zu erreichen, da diese die Erfolgsraten der Patienten verbessert (Marcellin et al. 2009). Gerade junge Patienten mit den Genotypen 2 und 3, die zum einen eine kürzere Therapie, zum anderen höhere Therapieerfolgsaussichten haben als die des Genotyp 1 ist bei Therapiemotivation eine antivirale Therapie durchaus zu empfehlen. Bei Genotyp 1 Patienten kann man bei asymptomatischen Patienten ohne Fibrose kann man aufgrund der längeren Therapiedauer und der niedrigeren Erfolgsaussichten

vielleicht auch ein abwartendes Verhalten rechtfertigen. Insgesamt scheint es aber sinnvoll die Entscheidung individuell mit dem Patienten zu treffen.

4.4 Methodische Schwierigkeiten

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung, bei der einige methodische Schwierigkeiten auftraten, die nachfolgend kurz erläutert werden.

Die Datengewinnung erfolgte mittels Durchsicht von archivierten Patientenakten. Es konnten nicht bei allen Patienten die vorher festgelegten Parameter erhoben werden. Dies war zum einen in einer teilweise unzureichenden Dokumentation begründet. Zum anderen wurden die Daten in einem Zeitraum von 2001 bis 2008 erhoben in dem sich der Stand über die Diagnostik und Verlaufskontrolle der chronischen Hepatitis C änderte. Ein weiterer Grund könnten die persönlichen Unterschiede der verschiedenen Untersucher, die in diesem Zeitraum in der Ambulanz der I. medizinischen Klinik arbeiteten sein. Ebenfalls Einfluss haben könnte der Faktor, dass es sich in der Studie ausschließlich um ambulante Patienten handelte, wo die durchgeführten Untersuchungen stärker von der „Compliance“ der Patienten abhängen als im stationären Bereich. Dies führte dazu, dass Untersuchungen aufgrund von unregelmäßigem Erscheinen nicht oder erst verspätet durchgeführt werden konnten, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwerte.

In der Studie kam es zur Auswertung aller ambulanten Patienten der ersten medizinischen Klinik, die die im Methodenteil beschriebenen Kriterien erfüllten. Daraus ergibt sich aber naturgemäß eine ungleiche Verteilung in den Subgruppen. Zum einen wird im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf der größte Teil der Patienten mit einer chronischen Hepatitis C antiviral therapiert, wodurch die Gruppe der therapierten Patienten wesentlich größer ist als die Gruppe bei denen der natürliche Verlauf bewertet wurde. Diese Zahlen entsprechen den Empfehlungen der im Beobachtungszeitraum aktuellen Leitlinien in denen die Indikationen für eine antivirale Therapie relativ weitgefasst sind. „Eine Indikation zur Behandlung besteht bei allen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die symptomatisch sind, die unter Berücksichtigung von Lebensalter und Komorbidität ein Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und deren Komplikationen haben, von denen ein relevantes Transmissionsrisiko auf Dritte ausgeht und bei denen keine Kontraindikation für eine Therapie mit (pegylierten) Interferon- α allein oder in Kombination mit Ribavirin besteht.“(Zeuzem Gastroenterologie 2004).

Zum anderen ist die Verteilung der Patienten auf die drei Genotypen sehr unterschiedlich. So war der größte Teil der Patienten chronisch infiziert mit Genotyp 1 (therapiert: 338 von 621, untherapiert: 130 von 158 Patienten), ein ebenfalls großer Anteil entfiel auf GT 3 (therapiert: 225 von 621, untherapiert: 19 von 158 Patienten) und den geringsten Anteil machte Genotyp 2 aus (therapiert: 58 von 621, untherapiert: 9 von 158 Patienten). Diese Verteilung entspricht der Genotypenverteilung in Deutschland, wo die Genotypen 1 und 3 als die häufigsten angegeben werden (Manns und Wedemeyer 2003).

Die anderen Parameter, die zur Beurteilung des Gruppenvergleichs herangezogen wurden: Patientenalter, Geschlechtsverteilung, Zirrhoserate, Anzahl der Komorbiditäten und die Zeiträume zwischen der Erstdiagnose und Beobachtungsbeginn und zwischen dem wahrscheinlichsten Infektionszeitpunkt und dem Beobachtungsstart waren zwischen dem therapierten und untherapierten Kollektiv gleichmäßig verteilt. Unterschiedlich war naturgemäß der Beobachtungszeitraum, der in der untherapierten Gruppe (untherapiert: 4, therapiert 9) länger war, da bei dem untherapierten Kollektiv ein möglichst langer Beobachtungszeitraum gefordert wurde, während in der therapierten Gruppe der Verlauf in der Regel sechs Monate nach Therapieende beendet wurde.

Das gesamte Patientenkollektiv war mit 779 Patienten relativ groß. Für die Einzelauswertung wurden allerdings verschiedene Untergruppen gebildet, so dass die Patientenzahlen in einigen Gruppen relativ klein waren. Unterteilt wurde einerseits in eine therapierte und eine untherapierte Gruppe, die dann jeweils noch einmal in die Genotypen unterteilt wurden. Da es in den letzten Jahren zu einem Wandel in der antiviralen Therapie von der Interferonmonotherapie über eine Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin bis zur aktuellen Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin kam, wurden die therapierten Patienten auch nach der Art ihrer antiviralen Therapie subklassiert. Für bestimmte Auswertungen wurden die Therapien mit pegylierten Interferon und Ribavirin in die beiden aktuellen Präparate pegyliertes Interferon α 2a und pegyliertes Interferon α 2b unterteilt. Für eine statistische Auswertung war die Patientenzahl, auch in den Subgruppen, ausreichend, für die Bewertung der Ergebnisse und der statistischen Signifikanz wären teilweise höhere Patientenzahlen wünschenswert gewesen.

4.5 Ausblick

Die Auswertung des therapierten Kollektivs gibt einen guten Überblick über die aktuelle Standardtherapie im Vergleich zu den älteren Therapien und auch einen Vergleich der beiden aktuellen Standardpräparate. Aufgrund der guten Therapieergebnisse ist eine antivirale Therapie durchaus zu empfehlen. Aber auch der natürliche Verlauf scheint bei der Mehrzahl der Patienten nur langsam progredient zu sein, so dass auch ein abwartendes Verhalten zu rechtfertigen ist. Dies auch in Hinblick auf den Umbruch den die HCV-Therapie in den nächsten Jahren erleben wird. Es gibt neue Ansätze, die eine Therapie individualisieren und damit effektiver machen sollen. Neue Medikamente wie Proteaseinhibitoren, Polymeraseinhibitoren, Immunmodulatoren und Ribavirinanaloge sind aktuell in der Forschung und erzielen in ersten Studien in Kombination mit der Standardtherapie zum Teil erfolgsversprechende Ergebnisse (Cross et al 2008, Manns et al 2009, Deutsch und Hadziyannis 2007, Cholongitas und Papatheodoridis 2008, Sarrazin und Zeuzem 2010, Reesink und Weegink 2009). Die Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir wurden für den Genotyp 1 2011 bereits zugelassen (Schlütter 2011). Die Prüfung dieser neuen Therapieoptionen wird Aufgaben der Hepatitis C Forschung der nächsten Jahre sein.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden zum einen der natürliche Verlauf und zum anderen die Therapie der chronischen Hepatitis C (HCV) Infektion an einer großen Deutschen Patientenkohorte analysiert und verglichen.

Es wurden die Patientenakten der ambulanten Patienten der ersten medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf der Jahre 2001 bis 2008 ausgewertet. Die vorliegende retrospektive Datenanalyse schließt 779 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C der Genotypen 1, 2 und 3, im Alter von 18-60 Jahren ein,

Bei Studienbeginn waren beide Gruppen (therapiert/ untherapiert) in Bezug auf Alter, Geschlecht, Komorbidität, Zirrhose, Symptomen und extrahepatischen Manifestationen gleich verteilt.

Bei der Betrachtung des untherapierten Verlaufs zeigte sich, dass es sowohl in der Prüfung des Leberschadens mittels Sonographie und Biopsie, als auch im Auftreten von Symptomen und extrahepatischen Manifestationen keine wesentlichen Änderungen zum größtenteils blanden Ausgangsbefund gab. Dieses spricht zum einen für einen langsamen Verlauf der Hepatitis.

Bei dem Vergleich der Therapieansprechraten zeigten sich gute Ergebnisse in den SVR-Raten der aktuellen Standardtherapie. Der Genotyp 1 hatte mit 57% bessere Raten als in der aktuellen Studienlagen. In den anderen beiden Genotypen waren die Ergebnisse schlechter (GT 2 73%, GT 3 65%), was allerdings wahrscheinlich auf die hohen „lost-to-follow-up“-Raten zurückzuführen ist. Beim Direktvergleich der beiden aktuellen Standardpräparate (pegIFN α 2a und α 2b) konnte bei keinem Genotyp eine Dominanz festgestellt werden. Nebenwirkungen der Therapie treten bei fast allen Patienten ohne Gruppenunterschiede auf. Als prädiktive Faktoren für SVR scheinen sich sowohl frühes Therapieansprechen im Sinne von RVR und cEVR, als auch niedrige Fibrosestadien zu eignen.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass prinzipiell beide Vorgehensweisen möglich sind und dass gerade in Hinblick auf in Kürze auf den Markt kommende neue Therapieoptionen auch ein abwartendes Verhalten zu rechtfertigen ist. Eine Entscheidung sollte individuell in Zusammenarbeit mit dem Patienten getroffen werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alaninaminotransferase
AK	Antikörper
bDNA	Branched Desoxyribonucleinacid
cEVR	complete early virological response
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DA	Drogenabusus
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EOT	end of treatment
EVR	early virological response
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GT	Genotyp
GvHD	Graft versus host disease
Hb	Hämoglobin
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C- Virus
HIV	humanes Immundefizienz Virus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IFN	Interferon
INR	International Normalized Ratio
IU	international unit
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzerkrankung
LVR	slow viral responder
NASH	nicht alkoholische Steatohepatitis
PCR	Polymerase Chain Reaction
Peg	Poly- Ethylen- Glykol
RKI	Robert- Koch- Institut
RNA	Ribonucleinaminoacid
RVR	rapid virological response
SSRI	selektiven Seretonin Wiederaufnahmehemmern
STW	Stoffwechsel
SVR	substained virologic response
TAG	Triacylglyceride

UAW

unerwünschte Arzneimittelwirkung

ZNS

zentrales Nervensystem

7. Literaturverzeichnis

- **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
- **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
- **Awad, T, Thorlund, K, Hauser, G, Stimac, D, Mabrouk, M, Glud, C (2010):** Sustained Virological Response than Peginterferon alfa-2b in Chronic Hepatitis C: Systematic Review of Randomized Trials. Hepatol; 51(1176-1184.)
- **Bacon BR, McHutchison JG (2007):** Into the light: strategies for battling hepatitis C. Am J Manag Care (13 Suppl 12) 319- 26
- **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 (4) 697- 715

- **Brok J, Gluud LL, Gluud C (2010):** Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev* 20 (1) CD005445

- **Cholongitas E, Papatheodoridis GV (2008):** Review article: Novel therapeutic options for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 27 (10) 866- 84

- **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

- **Cooper C, Feinman V, Ghent C, Farley J, Witt- Sullivan H, Robert J, Peltekian K, Poliquin M, Ghesquiere W, Woolstencroft R, Marotta P (2009):** Determinants of virologic relapse following hepatitis c antiviral therapy: analysis of the canadian power program. Poster, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.- 03.11.2009

- **Cross TJ, Antoniadis CG, Harrison PM (2008):** Current and future management of chronic hepatitis C infection. *Postgrad Med J* 84 (990) 172- 6

- **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, 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. *The 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

- **Deutsch M, Hadziyannis SJ (2008):** Old and emerging therapies in chronic hepatitis C: an update. *J Viral Hepat* 15 (1) 2- 11

- **Di Bisceglie AM, Conieevaram 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, Enríguez J, Planas R, Gavilan JC, Del Olmo J, Uribarrena R, Sillero C, Benitez A, Sacher- 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

- **Dusheiko,G., Schmilovitz-Weiss,H., Brown,D. F McOmish, PL Yap, S Sherlock, N, McIntyre, and P Simmonds (1994):** Hepatitis C virus genotypes: an investigation of typespecific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 19 (1), 13-18.

- **Ebinuma H, Saito H, Ojiro 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, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.- 03.11.2009

- **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 ribavirin 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* 1997;112 (2) 463-472

- **Ferenci P, Ferenci S, Datz C, Rezman I, Oberaigner W, Strauss R (2007):** Morbidity and mortality in paid Austrian plasma donors infected with hepatitis C at plasma donation in the 1970s. *J Hepatol* 47 (1) 31-6

- **Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, Gschwantler M, Brunner H, Wenisch C, Bischof M, Strasser M, Datz C, Vogel W, Löschenberger K, Steindl-Munda P, Austrian Hepatitis Study Group (2010):** Peginterferon Alfa-2a/ Ribavirin for 48 or 72 Weeks in Hepatitis C Types 1 and 4 Patients With Slow Virologic Response. *Gastroenterology* 138 (2) 503- 12

- **Floreani A (2009):** Hepatitis C: Should antiviral therapy be offered to elderly patients? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6 (9) 503- 4

- **Fraenkel L, McGraw S, Wongcharatrawee S, Garcia- Tsao G (2005):** What do patients consider when making decisions about treatment for hepatitis C? *Am J Med* 118 (12) 1387-91

- **Fried MW (2002):** Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 36 (5 Suppl 1) S 237-44

- **Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Masumoto A, Maruyama T, Nakamuta M, Enjoji M, Azuma K, Shimono J, Sakai H, Shimoda S, Hayashi J, Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group (2008):** Association between the treatment length and cumulated dose of pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin and their effectiveness as a combination treatment for Japanese chronic hepatitis C patients: project of the Kyushu University Liver Disease Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 23 (7 Pt 1) 1094- 104

- **Garcia- Retortillo M, Morillas RM, Miquel M, Rodriguez- Lopez O, Cirera I, Vergara M, Sala M, Gimenez MD, Canete N, Gallach M, Ardevol M, Alvarez MA, Montoliu S, Romero- Gomez M, Planas R, Sola R (2009):** Predictive factors of sustained virological response in patients with complete early virological response to the treatment of hepatitis c. Poster, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.-03.11.2009

- **Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB (2009):** Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461(7262): 399-401

- **Guido M, Ruge 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

- **Harrison, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (2008: Harrisons Innere Medizin Band 2 (17. Auflage)) S 2385**

- **Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Inoue Y, Igura T, Mochizuki K, Imanaka K, Kaneko A, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Nagase T, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshiara H, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Ohkawa K, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N (2009):** Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose- dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 16 (8) 586- 94

- **Hissar SS, Kumar M, Tyagi P, Goyal A, Suneetha PV, Agarwal S, Rastogi A, Sakhuja P, Sarin SK (2008):** Natural history of hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection in India. *J Gastroenterol Hepatol* 24 (4) 581-7

- **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.* 30 (4) 527-37

- **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.

- **Jamall IS, Yusuf S, Azhar M, Jamall S (2008):** Is pegylated interferon superior to interferon, with ribavirin, in chronic hepatitis C genotypes 2/3? *World J Gastroenterol* 14 (43) 6627-31

- **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. *Histopathology* 32 (5):454-461
- **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
- **Laufs R (1994):** Was bedeutet der Befund „HCV-Antikörper positiv“? *Deutsches Ärzteblatt;* 91:285-287
- **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
- **Löffler und Petrides (2003):** *Biochemie und Pathobiochemie* S 816
- **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, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.- 03.11.2009

- **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 MP, Wedemeyer H (2003):** Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie 2003 S. 13, S. 14, S. 15

- **Manns MP (2009):** Early viral response (EVR) rates in treatment naïve patients with chronic hepatitis c (CHC) genotype 1 infection treated with MK 7009, a novel NS3/4A protease inhibitor, in combination with pegylated interferon alfa 2a and ribavirin for 28 days. Poster, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.- 03.11.2009

- **Marcellin P (2009):** Peg interferon alfa 2a (40kD) (PegIFN α 2a) has a wide safety margin in combination with ribavirin (RBV) 1000/ 1200mg/day in patients infected with HCV genotype 1: pooled analysis of data from 4 randomized multicenter studies. Poster, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.- 03.11.2009

- **Marelli A., Nardecchia L, De Gennaro F, Reggiani A, Quinzani M, Bodini P (1999):** Therapy of chronic hepatitis C with alpha- interferon in 182 patients. Evaluation of results, response predictive factors and side effects. *Minerva Med* 90 (11- 12) 405- 12

- **Martin P, Jensen DM (2008):** Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 23 (6) 844-55

- **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

- **Mauss S, Zehnter E, Manns MP, Teuber G, Dahhan T, Kaiser S, Meyer U, Witthoef T, Moeller B, Dikopoulos N, Brack J, Bilzer M, Tossing G, Hueppe D (2009):** Baseline platelet count predicts sustained viral response (SVR) in the treatment of chronic hepatitis c with peg- IFN α - 2b and ribavirin: results from the German peg- IFN α - 2b observational study. Poster, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.- 03.11.2009

- **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- 92

- **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,P.L., Dow,B.C., EA Follett, C Seed, AJ Keller, TJ Cobain, T Krusius, E, Kolho, and R Naukkarinen (1994):** Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. J.Clin.Microbiol. 32 (4), 884-892.

- **Mihm U, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S (2006):** Review article: predicting response in hepatitis C virus therapy. Aliment Pharmacol Ther 23 (8) 1043- 54

- **Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ (2008):** Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. Gastroenterology 134 (6) 1699- 714

- **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, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.- 03.11.2009

- **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 2009 BJM 338:b2366
- **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 (S 66, S68- 69, S 74- 75, S 67, S 82, S79- 82)
- **Persico M, Perrotta S, Persico E, Terracciano L, Folori A, Ruggeri L, Nicosia A, Vecchione R, Mura VL, Masarone M, Torella R (2006):** Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALAT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years.J Viral Hepatol 13 (5) 290-6
- **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, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.- 03.11.2009
- **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, 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

- **Prati G, Rumi M, Aghemo A, D`Ambrosio R, De Nicola S, Colombo M (2009):** The influence of liver fibrosis on the outcome of pegylated interferon and ribavirin anti HCV therapy: a sub- analysis of the MIST study. Poster, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.- 03.11.2009

- **Reddy KR, Messinger D, Poescu M, Hadziyannis SJ (2009):** Peginterferon alpha-2a (40kDa) and ribavirin: comparable rates of sustained virological response in subsets of older and younger HCV genotype 1 patients. *J Viral Hepat* 16 (10) 724- 31

- **Reesink HW, weegink CJ (2009):** New hope for a cure for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 51 (4) 835-7

- **Robert Koch Institut (2008):** Epidemiologisches Bulletin 2008 Nr. 20 18.05.2009

- **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, Zeuzem S (2009):** Resistance to Direct Antiviral Agents in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* 138 (2) 447- 62

- **Schlütter J. (2011):** Therapeutics: new drugs hit the target. *Nature* 474 (7350) 5-7

- **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

- **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

- **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

- **Simin M, Brok J, Stimac D, Glud C, Glud LL (2007):** Cochrane systematic review: pegylated interferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 25 (10) 1153- 62

- **Song C, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Machizuki K, Imanaka K, Iio S, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Tatsumi T, Imai Y, Kato M, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N (2009):** Reducing drug doses in genotype 1 patients with chronic hepatitis c during treatment with pegylated interferon alfa 2b plus ribavirin delays the timing of hcv RNA negativity or prevents its attainment; a propensity score-matched study. Poster, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.-03.11.2009

- **Sugiyama M, Tanaka Y, Nakanishi M, Mizokami M. (2011):** Novel findings for the development of drug therapy for various liver diseases: Genetic variation in IL-28B is associated with response to the therapy for chronic hepatitis C. *J Pharmacol Sci.* 2011; 115 (3): 263-9.

- **Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, Massard J, Munteanu M, Di Martino V, Ratziu 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

- **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* 40 (2) 135- 44

- **Weiland O, Hollander A, Mattsson L, Glaumann H, Lindahl K, Schvarcz R, Lindh G, Enquist R, Quist A (2008):** Lower than standard dose peg- IFN alfa- 2a for chronic hepatitis C caused by genotype 2 and 3 is sufficient when given in combination with weight- based ribavirin. *J Viral Hepat.* 15 (9) 641- 5

- **Weltman M (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, AASLD- The Liver Meeting, Boston 30.10.-03.11.2009

- **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

- **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 (2008):** Interferon- based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 5 (11) 610- 22

- **Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, Sarrazin C, Hueppe D, Zehnter E, Manns MP (2009):** Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 16 (2) 75- 90

- **Zeuzem, S, Sarrazin, C, Berg, T, Ross, S, Schirmacher, P, Wedemeyer, H, Neumann, U, Schmidt, H, Spengler, U, Wirth, S, Kessler, H, Peck-Radosavljevic, M, Ferenci, P, Vogel, W, Moradpour, D, Heim, M, Cornberg, M, Protzer, U, Manns, MP, Fleig, WE, Dollinger, MM (2004/ Update 2010):** Update: S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 021/012 Gastroenterol; 48: 289–351

- **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

- **Zibert, A, Roggendorf, M. Niederau C. (1997):** Molekularbiologie des Hepatitis-C-Virus. *Hepatitis C, Blackwell Wissenschaft* 8, 13-16.

- **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

8. Anhang

8.1. Komorbiditäten- Aufteilung

- **Kardiologische Erkrankungen:** arterieller Hypertonus, Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie, Vorhofflimmern, double inlet left ventricle, Sick-sinus-syndrome und 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, NASH, Magenausgangsstenose, Helicobacter pylori positive Gastritis, Lactoseintoleranz, $\alpha 1$ Antitrypsinmangel, Morbus Meulengracht, Colonpolypen.
- **Stoffwechselerkrankungen:** Hashimotothyreoiditis, Osteoporose, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Hypothyreose, Hyperlipoproteinämie, Jodmangelstruma, Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie.
- **Autoimmunerkrankungen:** Psoriasis, Graft versus Host Disease der Haut, rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Neurodermitis, atopisches Ekzem.
- **Bluterkrankungen:** Morbus Werlhof, von Willebrand Jürgens Syndrom, Hyperkoagulationssyndrom, Hämophilie A und B, Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Protein S Mangel, Faktor X Mangel.
- **Drogenabusus:** Cannabis, Kokain, Heroin, Benzodiazepine, Opiate.
- **Lungenerkrankungen:** Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Lungenemphysem, chronische Bronchitis, Asthma bronchiale, Sarkoidose.
- **Neurologische Erkrankungen:** Migräne, Polyneuropathie, Tinnitus, Restless- legs- Syndrom.
- **Nierenerkrankungen:** Nephrolithiasis, Nierencysten, Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom, chronische Pyelonephritis, Niereninsuffizienz, Schrumpfnieren.
- **Malignome:** chronisch lymphatische Leukämie, Rectumkarzinom, Prostatakarzinom, B- Zell Non- Hodgkin Lymphom.
- **Infektionen:** HIV, chronische Hepatitis B.

8.2 Ausgangslabor untherapiertes und therapiertes Kollektiv unterteilt in die GT 1,2,3

	Untherapiert		
Mittelwert (Max/ Min)	GT 1	GT 2	GT 3
Hb männl (mg/dl)	15,168 (18,4/ 9,7)	15,25 (16,6/ 14,5)	15,355 (17,3/ 12,7)
Hb weibl (mg/dl)	13,353 (15,9/ 9,5)	13,900 (14,5/ 13,3)	13,138 (14,9/ 9)
Leukozyten männl (/µg)	7,33 (22/ 3)	6,88 (10/ 5)	7,29 (12/ 3)
Leukozyten weibl (/µg)	6,67 (13/ 3)	6,92 (9/ 5)	6,54 (8/ 5)
Thrombozyten männl (/ng)	211,62 (365/ 50)	281,75 (326/ 204)	191,64 (276/ 54)
Thrombozyten weibl (/ng)	235,61 (428/ 45)	293,80 (366/ 229)	194,75 (269/ 98)
Bilirubin (mg/dl)	0,672 (2,8/ 0,2)	0,517 (0,7/ 0,3)	0,749 (1,6/ 0,3)
INR	1,09 (4/ 1)	0,96 (0,8/ 1)	1,06 (1/ 1,2)
ALAT männl (U/L)	52,62 (163/ 8)	57,00 (153/ 15)	64,09 (166/ 16)
ALAT weibl (U/L)	41,97 (245/ 7)	17,40 (28/ 10)	39,29 (75/ 11)
Cholesterin (mg/dl)	178,47 (271/ 104)	192,57 (221/ 158)	163,88/ 235/ 75)
Triacylglyceride (mg/dl)	08,23 (619/ 41)	91,00 (123/ 53)	82,00 (171/ 38)
Gesamteiweiß (g/l)	77,08 (92/ 49)	78,40 (87/ 72)	78,00 (93/ 69)
Albumin (g/l)	43,59 (65/ 37)	44,20 (47/ 38)	42,80 (49/ 37)
Viruslast (IU/ml)	3062822,09 (300000000/ 0)	302293,11 (1507000/ 0)	439108,89 (3000000/ 38)

Abb.8.2.1 Ausgangslabor untherapiertes Kollektiv unterteilt in die GT 1,2,3

	therapiert		
Mittelwert (Max/ Min)	GT 1	GT 2	GT 3
Hb männl(mg/dl)	15,516 (18,0/9,6)	15,266 (16,8/ 13,6)	15,546 (18,0/ 12,7)
Hb weibl (mg/dl)	13,663 (16,5/ 8,9)	13,815 (15,4/ 11,9)	13,545 (15,8/ 10,3)
Leukozyten männl (/µg)	7,11 (15/ 3)	7,01 (12/ 4)	7,69 (18/ 3)
Leukozyten weibl (/µg)	6,63 (14/ 2)	6,78 (13/ 3)	6,94 (12/ 3)
Thrombozyten männl (/ng)	202,69 (329/ 52)	209,09 (431/ 54)	209,82 (363/ 45)
Thrombozyten weibl (/ng)	224,21 (443/49)	242,15 (386/ 153)	230,23 (463/ 79)
Bilirubin (mg/dl)	0,701 (2,9/ 0,2)	0,692 (2,5/ 0,3)	0,684 (3,3/ 0,2)
INR	1,09 (11/ 1)	1,03 (2/ 1)	1,03 (2/ 1)
ALAT männl (U/L)	90,68 (906/ 7)	92,10 (286/ 14)	123,06 (339/ 15)
ALAT weibl (U/L)	68,95 (340/ 7)	59,31 (228/ 9)	75,24 (283/ 11)
Cholesterin (mg/dl)	175,41 (325/ 86)	192,90 (369/ 78)	154,59 (269/ 73)
Triacylglyceride (mg/dl)	110,23 (404/ 40)	116,70 (275/ 40)	89,39 (373/ 25)
Gesamteiweiß (g/l)	78,36 (97/ 61)	79,53 (90/ 71)	78,90 (95/ 67)
Albumin (g/l)	43,88 (54/ 28/ 3,844)	44,37 (50/ 38)	43,69 (57/ 33)
Viruslast (IU/ml)	685956,72 (10000000/38)	580637,69 (13154000/386)	856088,51 (20000000/269)

Abb.8.2.2 Ausgangslabor therapiertes Kollektiv unterteilt in die GT 1,2,3

8.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen- Aufteilung

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

9. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ansgar W. Lohse, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation in der I. medizinischen Klinik zu schreiben.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank meinen Betreuern Herrn PD Dr. med. Stefan Lüth und Herrn Dr. Julian Schulze zur Wiesch, zum einen für die Überlassung des Themas, aber insbesondere dafür, dass sie in der ganzen Zeit für mich da und mir, sowohl in fachlichen als auch in organisatorischen Fragen, immer eine große Hilfe waren.

Ich danke Frau Dr. Christine Gräfin zu Eulenburg für die Hilfe bei der Lösung von statistischen Problemen und ganz besonders Herrn Michael Supplieth, der mit seiner Kompetenz und unendlichen Ruhe die gesamte statistische Auswertung begleitet hat und ohne den SPSS immer noch ein unlösbares Problem darstellen würde.

Danke, an Lena Hoepner, ohne die ich die Zeit im Keller garantiert nicht überstanden hätte und die Arbeit in dieser Form sicherlich nicht vorliegen würde.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern. Dafür dass sie mir dies ermöglicht haben und vor allem aber dafür, dass sie immer für mich da sind.

Danke, an Julia Carolin Schwarz für das Korrekturlesen, „Arbeit in die richtige Form bringen“ und damit auch für die maximale Schonung meiner Nerven.

Und meiner Familie und Freunden, die mich ermutigt haben weiterzumachen und daran geglaubt haben, dass dieses Projekt tatsächlich irgendwann beendet wird.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Neele Pudelski
Adresse: Lokstedter Damm 16
22453 Hamburg
Geburtsdatum und –ort: 21.07.1984 in Hamburg
Telefon: 040/ 55201303
E- Mail: neele.pudelski@web.de

Berufserfahrung und Praktika:

ab 10.2011: Assistenzärztin: Prof. Dr. de Weerth, Dr. Coym,
Klinik für Innere Medizin, Diakonie- Klinikum Hamburg

Praktisches Jahr:

09.2010-01.2011 Asklepios Klinik Nord- Heidberg, Hamburg: Neurologie
06.2010-09.2010 Diakonie Klinik Alten Eichen, Hamburg: Innere Medizin
02.2010-06.2010 Asklepios Klinik Nord- Heidberg, Hamburg: Chirurgie

Famulaturen:

Innere Medizin (2x), Neurologie, Allgemeinmedizin

Hochschulausbildung:

10.2004-06.2011 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
06.2011 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note 2,5
03.2007 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note 2,5

Schulbildung:

1991-2004 Grundschule, Realschule und Fachgymnasium in Norderstedt
Abschluss: Abitur, Note 1,4

11. 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: