

Aus der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie

(Direktor Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Therapiestrategien bei Patienten mit Hepatitis-C-Virusinfektion an
der Universitätsmedizin Göttingen: Eine retrospektive Analyse
von Therapieergebnissen**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sarah Mathes (geb. Seifert)

aus

Dessau

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in: Prof. Dr. rer. nat. S. Mihm

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. Simone Scheithauer

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 30. Juni 2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Überblick.....	1
1.2 Virologie und molekularbiologische Aspekte.....	1
1.3 Infektionsmodus und Epidemiologie	4
1.4 Diagnostik der HCV-Infektion.....	5
1.5 Histopathologie der Hepatitis C	9
1.6 Klinischer Verlauf und extrahepatische Manifestationen	10
1.7 Therapie der chronischen HCV-Infektion.....	11
1.7.1 Entwicklung der Therapie - ein historischer Überblick.....	11
1.7.2 Prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf eine interferonbasierte Therapie	14
1.7.3 Überblick über die zur Therapie zugelassenen Medikamente.....	15
1.7.3.1 Pegyliertes Interferon α (Pegasys®, Peg-Intron®)	15
1.7.3.2 Der Wirkstoff Ribavirin (Copegus®, Rebetol®)	16
1.7.3.3 Der Wirkstoff Boceprevir (Victrelis®)	16
1.7.3.4 Der Wirkstoff Telaprevir (Incivo®)	17
1.7.3.5 Der Wirkstoff Sofosbuvir (Sovaldi®).....	18
1.7.3.6 Der Wirkstoff Simeprevir (Olysio®).....	19
1.7.3.7 Der Wirkstoff Daclatasvir (Daklinza®)	20
1.7.3.8 Der Wirkstoff Ledipasvir (Harvoni®)	20
1.8 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	21

2. Patienten und Methoden	22
2.1 Das Patientenkollektiv.....	22
2.2 Methoden der Patienten- und Datenerfassung.....	22
2.3 Aus den Patientenakten erhobene Daten	24
2.4 Verwendete histologische Klassifikationen.....	25
2.5 Terminologie zur Beschreibung des virologischen Ansprechens	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Altersverteilung und Durchschnittsalter bei Erstdiagnose	29
3.2 Geschlechterverteilung.....	32
3.3 Genotypverteilung	33
3.4 Körpergewicht, Körpergröße und Body-Mass-Index (BMI).....	35
3.5 Infektionsstatus HAV, HBV und HIV.....	38
3.6 Infektionsmodus	40
3.7 Substanzabhängigkeit.....	41
3.8 Krankheitsassoziierte Symptome und Befunde.....	42
3.9 Begleiterkrankungen und extrahepatische Manifestationen	44
3.10 Spätfolgen der HCV-Infektion und Folgeerkrankungen der Leberzirrhose.....	46
3.11 Histologie	48
3.12 Höhe des γ -GT/ALT-Quotienten vor Therapiebeginn.....	53
3.13 Nebenwirkungen antiviraler Therapie.....	54
3.14 Kontraindikationen	55
3.15 Prädiktive Faktoren	56
3.16 Therapie der HCV-Infektion.....	57
4. Diskussion	63
4.1 Alter bei Erstdiagnose	63
4.2 Geschlechterverteilung.....	64
4.3 Genotyp.....	65
4.4 Body-Mass-Index	66
4.5 Infektionsstatus HAV, HBV und HIV.....	66
4.6 Infektionsmodus	68

4.7	Substanzabhängigkeit.....	69
4.8	Krankheitsassoziierte Symptome und Befunde.....	78
4.9	Begleiterkrankungen und extrahepatische Manifestationen.....	71
4.10	Spätfolgen der HCV-Infektion und Folgeerkrankungen der Leberzirrhose.....	73
4.11	Histologie.....	77
4.12	Prädiktive Faktoren.....	80
4.13	Nebenwirkungen antiviraler Therapie.....	83
4.14	Kontraindikationen.....	84
4.15	Therapie der HCV-Infektion.....	85
5.	Zusammenfassung.....	92
6.	Literaturverzeichnis.....	95

Abbildungsverzeichnis

Abb.1:	Genomorganisation und Polyproteinprozessierung von HCV	3
Abb.2:	Typische Verlaufsmuster der HCV-RNA und der Anti-HCV-Antikörper bei chronischer HCV-Infektion	7
Abb.3:	Unterteilung der Patientengruppen im Gesamtkollektiv (n=550)	24
Abb.4:	Boxplot Alter bei Erstdiagnose im Gruppenvergleich	30
Abb.5:	Boxplot Vergleich Alter bei Erstdiagnose bei Männern und Frauen	31
Abb.6:	Genotypverteilung im Gesamtkollektiv, bei den Nonrespondern und Respondern	34
Abb.7:	Übertragungswege der HCV-Infektion im Gesamtkollektiv und den einzelnen Patientengruppen	40
Abb.8:	Häufigkeit der Ausprägung der Steatose bei Nonrespondern und Respondern	50
Abb.9:	Häufigkeit der Ausprägung der Entzündung bei Nonrespondern und Respondern	51
Abb.10:	Häufigkeit der Ausprägung der Fibrose bei Nonrespondern und Respondern	52
Abb.11:	Häufigkeit der Therapieart bei Nonrespondern und Respondern	59
Abb.12:	Therapiezeit Nonresponder in Wochen	60
Abb.13:	Therapiezeit Responder in Wochen	60

Tabellenverzeichnis

Tab.1:	Staging der Leberbiopsie nach dem Desmet/Scheuer-Score	26
Tab.2:	Einteilung des Steatosegrades	26
Tab.3:	Grading der Leberbiopsie nach dem Desmet/Scheuer-Score	27
Tab.4:	Terminologie des virologischen Ansprechens auf eine antivirale Therapie	28
Tab.5:	Übersicht Alter bei Erstdiagnose der HCV-Infektion im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Patientengruppen	29
Tab.6:	Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv und den einzelnen Patientengruppen	32
Tab.7:	Übersicht der Genotypverteilung im Gesamtkollektiv und den einzelnen Patientengruppen	33
Tab.8:	Übersicht Körpergröße, Körpergewicht und BMI in der Gruppe der Responder	35
Tab.9:	Übersicht Körpergröße, Körpergewicht und BMI in der Gruppe der Nonresponder	36
Tab.10:	Infektionsstatus HAV, HBV und HIV	38
Tab.11:	Übersicht Häufigkeit von Substanzabhängigkeit im Gesamtkollektiv und den einzelnen Patientengruppen	41
Tab.12:	Übersicht Häufigkeit krankheitsassoziierter Symptome und Befunde	42
Tab.13:	Übersicht Häufigkeit von Begleiterkrankungen und extrahepatischen Manifestationen	44

Tab.14: Übersicht Häufigkeit der aufgetretenen Spätfolgen der HCV- Infektion	46
Tab.15: Übersicht Häufigkeit von Leberzirrhose, HCC, LTX, Exitus letalis	47
Tab.16: Übersicht Steatosegrad der ausgewerteten Leberbiopsien	50
Tab.17: Übersicht Entzündungsgrad der ausgewerteten Leberbiopsien	51
Tab.18: Übersicht Fibrosegrad der ausgewerteten Leberbiopsien	52
Tab.19: Höhe des γ -GT/ALT-Quotienten bei Nonrespondern und Respon- dern	53
Tab.20: Nebenwirkungen unter antiviraler Therapie bei Nonrespondern und Respondern	54
Tab.21: Gründe gegen die Durchführung einer antiviralen Therapie	55
Tab.22: Multivariate logistische Regressionsanalyse bezogen auf das The- rapieergebnis	57
Tab.23: Übersicht Therapieanzahl, Therapieart und -ergebnisse bei Non- respondern und Respondern	58
Tab.24: Übersicht durchschnittliche Therapiedauer bei Nonrespondern und Respondern	59
Tab.25: Gründe für einen Therapieabbruch bei Nonrespondern und Res- pondern	61

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BT	<i>Breakthrough</i>
CHE	Cholinesterase
DAA	<i>Direct-Acting Agent; Direct-Acting Antiviral</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid, Desoxyribonukleinsäure</i>
DRESS	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
EIA	Enzymimmunoassay
EOT	<i>End of treatment Response</i>
Epo α	Erythropoetin α
EVR	<i>Early Virologic Response</i>
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor</i>
GWA	genomweite Assoziationsstudie
HAI	<i>Histology Activity Index</i>
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Carcinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
iv.	intravenös
IE	Internationale Einheit
IFN- α	Interferon α
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IRES	<i>Internal Ribosome Entry Site</i>
IU	<i>International Unit</i>
KG	Körpergewicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSAID	<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, Nichtsteroidales Antirheumatikum</i>
NR	<i>Nonresponse</i>
ORF	<i>Open Reading Frame, offener Leserahmen</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction, Polymerase-Ketten-Reaktion</i>
PEG	Polyethylenglycol
RL	<i>Relapse</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid, Ribonukleinsäure</i>
RVR	<i>Rapid Virologic Response</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
sc.	subkutan
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
SVR	<i>Sustained Virologic Response</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WHO	<i>World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation</i>
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

1. Einleitung

1.1 Überblick

Die Entstehung einer Hepatitis kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden, zu denen neben erhöhtem Alkoholkonsum auch virale Infektionen gehören. Bis in die achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts bestand für Patienten nach Durchführung einer Bluttransfusion ein hohes Risiko, an einer Posttransfusionshepatitis zu erkranken (Seeff 2009). Erst 1989 gelang es, den Haupterreger dieser Erkrankung zu identifizieren: Das Hepatitis-C-Virus (HCV) (Choo et al. 1989, Farci 2002). HCV wird parenteral übertragen und kann beim Menschen eine Hepatitis verursachen, die unbehandelt eine hohe Chronifizierungsrate aufweist und zur Ausbildung einer Leberzirrhose oder sogar zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) führen kann. Neben einer Kombinationstherapie aus Interferon und Ribavirin stehen seit 2011 neue antivirale Wirkstoffe zur Therapie der Erkrankung zur Verfügung. Die Entwicklung eines Impfstoffes ist, anders als bei der Hepatitis A und B, bis heute nicht gelungen (Wedemeyer et al. 2012).

1.2 Virologie und molekularbiologische Aspekte

HCV gehört zur Familie der Flaviviridae. Bei allen Mitgliedern der Familie der Flaviviridae handelt es sich um kleine, behüllte Viren mit einem einzelsträngigen RNA-Genom in positiver Orientierung (ss(+)RNA) (Choo et al 1989). Die Viruspartikel des HCV haben einen Durchmesser von etwa 50-65 nm (Penin et al. 2004). Das Genom hat eine Länge von ca. 9600 Nukleotiden und beinhaltet einen offenen Leserahmen (ORF), der von einer nichtkodierenden 5' und 3' Region flankiert wird. Der offene Leserahmen kodiert ein Vorläuferprotein von ca. 3011 Aminosäuren (Choo et al. 1991, McLauchlan et al. 2002). Dieses Vorläuferprotein wird während und nach der Translation durch zelluläre und virale Proteasen in insgesamt zehn reife Proteine gespalten. Dabei handelt es sich um die drei Strukturproteine Core, E1, E2, welche durch Peptidasen im endoplasmatischen Retikulum prozessiert werden, sowie Nichtstrukturproteine NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B und das p7-Protein, welche von zwei viralen Proteasen, NS2-3 und NS3-

4A, gespalten werden. Das Coreprotein bildet zum einen das Kapsid um das virale RNA-Genom (McLauchlan et al. 2002) und ist zum anderen an der Regulation der Translation beteiligt (Ait-Goughoulte et al. 2006). Weiterhin wird ein Einfluss dieses Proteins auf die Signaltransduktion, die Apoptose, den Lipidmetabolismus und die Kanzerogenität vermutet (Penin et al. 2004). E1 und E2 sind Glykoproteine und bilden an der Virushülle einen Komplex, der die Anheftung und das Eindringen in eine Wirtszelle ermöglicht (Duvet et al. 2002). Das p7-Protein gilt als essentiell bei der Bildung und Freisetzung neuer infektiöser Viruspartikel (Steinmann et al. 2007, Wozniak et al. 2010), seine genaue Funktion während der Virusreplikation ist jedoch noch unklar. Die Nichtstrukturproteine NS2-NS5B sind für die Replikation des Virus zuständig (Steinmann et al. 2007). So ist beispielsweise der NS3-4A-Komplex wichtig für die Entstehung des viralen RNA-Replikationskomplexes (Lindenbach und Rice 2005). Die Serinprotease NS3-4A trägt zudem zur Persistenz und Pathogenese von HCV bei (Foy et al. 2005) und stellt damit eine Zielstruktur für neue spezifische Proteaseinhibitoren (Boceprevir und Telaprevir) dar. NS5B ist eine RNA-abhängige RNA-Polymerase, welche das Genom und Antigenom synthetisiert (Bressanelli et al. 2002). Dieses Enzym besitzt keine Korrekturfunktion und baut ca. einen Fehler pro 10^3 Nukleotide ein. Es ist so für die hohe Mutationsrate des Virus verantwortlich (Penin et al. 2004).

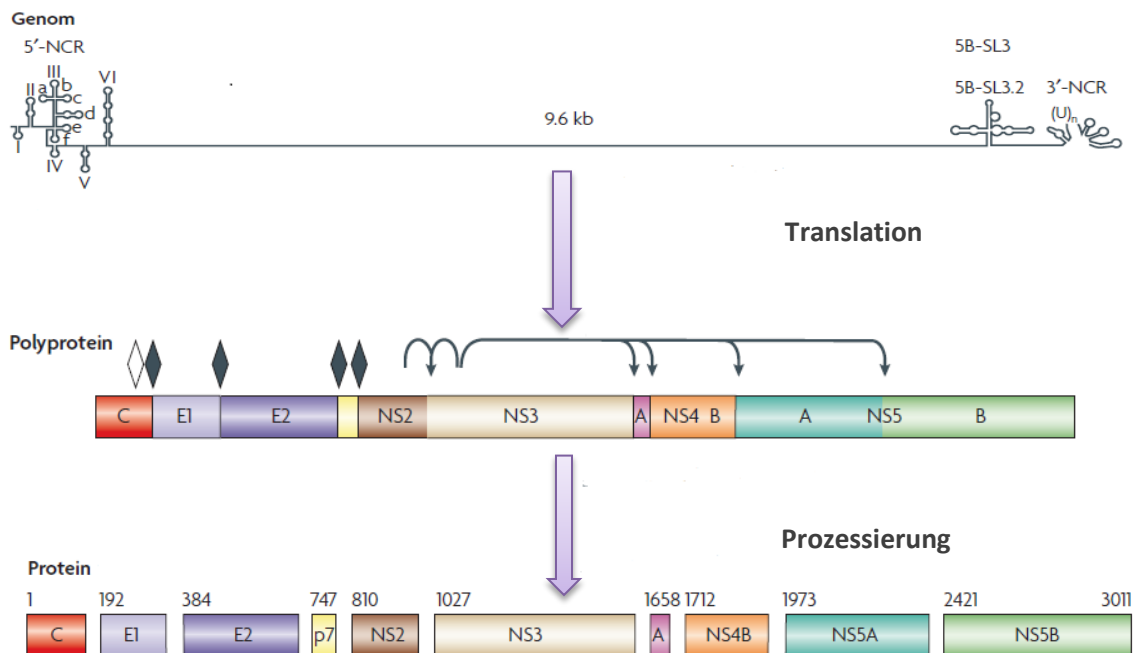


Abb. 1: Genomorganisation und Polyproteinprozessierung von HCV.

Aus dem einzelsträngigen 9,6 kb positiv polarisierten RNA-Genom entsteht durch IRES-vermittelte Translation ein Vorläuferprotein, das mittels zellulärer und viraler Proteasen prozessiert wird. Es entstehen drei Struktur- (Core, E1, E2) und sechs Nichtstrukturproteine (NS2, NS3, NS4A, NS5A, NS5B und p7). IRES: Internal Ribosome Entry Site; E1/2: envelope; NS: nonstructural (modifiziert nach Moradpour et al. 2007).

Bedingt durch diese hohe Mutationsrate besteht bei HCV eine ausgeprägte genetische Heterogenität, so dass zunächst sechs verschiedene Genotypen klassifiziert werden können, die sich in ihrer Nukleotidsequenz um mehr als 30% unterscheiden (Simmonds et al. 1993). So können die hohe Rate an chronischen Infektionen sowie das häufige Versagen einer Therapie erklärt werden. Eine Überarbeitung dieser Klassifikation erfolgte durch Smith et al. im Jahre 2014, wobei eine Einteilung der verschiedenen bisher entdeckten HCV-Isolate in sieben Genotypen und viele Subtypen vorgenommen wurde. In mehreren Studien konnte zudem das unterschiedlich häufige Vorliegen von bestimmten Genotypen in verschiedenen geographischen Regionen nachgewiesen werden. Hier zeigte sich, dass insge-

samt eine Infektion mit dem Genotyp 1, der mit den Subtypen 1a und 1b in erster Linie in Europa sowie in Nord- und Südamerika anzutreffen ist, am häufigsten vorliegt. Während in Asien die Genotypen 2 und 3 vorherrschend sind, findet sich in Afrika meistens der Genotyp 4. Genotyp 5 wurde in Südafrika nachgewiesen, Genotyp 6 in Hongkong und Vietnam. Neben dieser geographischen Einteilung konnte weiterhin gezeigt werden, dass bei iv.-Drogenabhängigen eine hohe Prävalenz der Genotypen 2 und 3 vorliegt (Dusheiko et al. 1994, McOmish et al. 1994).

1.3 Infektionsmodus und Epidemiologie

HCV ist weltweit verbreitet. Nach Schätzungen der WHO sind 130-170 Millionen Menschen bereits chronisch infiziert. Jährlich infizieren sich etwa 3-4 Millionen Menschen neu. Die Prävalenz von HCV variiert, in den meisten Ländern liegt sie bei unter 3%. In Europa leben circa 2-5 Millionen HCV-positive Personen, deren Infektion zumeist durch iv.-Drogenabusus verursacht wird. Die Prävalenz der Erkrankung bei Personen mit mehrjährigem iv.-Drogenabusus beträgt fast 90%. Hohe Infektionsraten finden sich besonders in Ländern Afrikas und Asiens (Ägypten 22%, Pakistan 4,8%, China 3,2%) (RKI 2012).

HCV wird parenteral übertragen. Bis in die achtziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts erfolgte eine Übertragung des Virus häufig über eine Transfusion kontaminierter Blutprodukte wie beispielsweise bei hämophilen Patienten oder im Rahmen operativer Eingriffe (Kumar et al. 1993). Durch die Entwicklung neuer Screeningverfahren für Blutprodukte auf HCV-Antikörper konnte das Infektionsrisiko jedoch drastisch gesenkt werden. Hierbei sei insbesondere ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) genannt, mit dessen Hilfe HCV-positive Spender identifiziert werden können (Heintges und Wands 1997, Gretch 1997). Ein Restrisiko für eine Virusübertragung besteht heute darin, dass zum Zeitpunkt des Screenings noch keine Antikörper im Serum des Spenders gebildet wurden (Schreiber et al. 1996). Eine hohe HCV-Prävalenz findet sich zudem auch bei iv.-Drogenabhängigen, die Spritzbesteck mit anderen Konsumenten teilen (needle sharing) (Zwahlen und Vlahov 2003). Beschäftigte im Gesundheitswesen sind durch Übertragung des Virus im Rahmen von Nadelstichverletzungen gefährdet

(Alter 2002). Eine Infektion des Patienten über unsterile medizinische Instrumente ist ebenso möglich (Heintges und Wands 1997). HCV kann auch von der Mutter auf das Kind übertragen werden, eine Virusübertragung geschieht dabei in erster Linie unter der Geburt. Bei 40% der Neugeborenen, deren Mütter Anti-HCV-positiv waren, konnte HCV-RNA im Nabelschnurblut nachgewiesen werden. Die Infektionsrate nach Exposition gegenüber dem Virus bei der Geburt liegt bei etwa 0-7%. Ist die Mutter zudem mit HIV infiziert, steigt die Infektionsrate auf bis zu 22% (Heintges und Wands 1997). Zudem zeigte sich, dass Kinder HCV-positiver Mütter durch Stillen kein erhöhtes Infektionsrisiko haben (Dienstag 1997). Anders als oft vermutet, ist die sexuelle Übertragung von HCV möglich, das Risiko einer Übertragung von Viren über diesen Weg ist aber eher gering (Heintges and Wands 1997). Laut des United States Public Health Service beträgt das Risiko einer sexuellen Übertragung des Virus circa 5% und ist somit niedriger als das Übertragungsrisiko für HBV oder HIV (Dienstag 1997).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Übertragung des Virus hauptsächlich parenteral erfolgt. Nach Einführung der Screeningtests konnte das Risiko, sich über eine Bluttransfusion zu infizieren, reduziert werden. Heute stellt der Spritzenaustausch beim iv.-Drogenkonsum den Hauptübertragungsweg dar. Die sexuelle und perinatale Übertragung spielt eine untergeordnete Rolle.

1.4 Diagnostik der HCV- Infektion

Klinische Symptome oder Zeichen einer Lebererkrankung sind bei der Diagnose der HCV-Infektion oftmals unzuverlässig, insbesondere bei kompensierter Leberfunktionsstörung, denn bei der chronischen HCV-Erkrankung können viele unspezifische Symptome wie Übelkeit, Oberbauchschmerzen oder Juckreiz auftreten. Diese Symptome korrelieren meist nicht mit dem Schweregrad einer bestehenden Lebererkrankung und klinische Zeichen wie Ikterus, Hepatosplenomegalie, Aszites oder eine hepatische Enzephalopathie treten meist erst auf, wenn die betroffenen Patienten eine dekompenzierte Leberzirrhose entwickeln (Fontana und Lok 2002).

Neben der virologisch-serologischen Diagnostik, der Anamnese und der klinischen Untersuchung des Patienten sind ebenso die ergänzende HAV-, HBV- und HIV-Diagnostik sowie die Durchführung klinisch-chemischer Basistests zur Diagnose der HCV-Infektion erforderlich. Hierbei sollten folgende Parameter bestimmt werden:

- Transaminasen, Bilirubin und γ -GT
- Kalium und Natrium
- Kreatinin
- Gesamteiweiß und Eiweißelektrophorese
- Gerinnungsstatus
- TSH
- Blutbild

Eine Oberbauchsonografie ergänzt die Diagnostik. Sollte sich dabei der Verdacht auf das Vorliegen einer Leberzirrhose ergeben, kann AFP bestimmt bzw. die Leberfunktion durch Bestimmung des Albumin-, des Cholinesterase- sowie des Quick-/INR-Wertes (International Normalized Ratio) ermittelt werden. Neben diesen Laborparametern weisen auch ein Thrombozytenabfall, eine verlängerte Prothrombinzeit sowie ein großer De-Ritis-Quotient ($AST/ALT > 1$) auf das Vorliegen einer Leberzirrhose hin. Eine Leberpunktion kann erfolgen, wenn sich daraus Konsequenzen für die Diagnose, Therapie oder die Verlaufsbeurteilung der Erkrankung ergeben (Fontana und Lok 2002, Leitlinie Management HCV-Infektion 2010).

Zur virologisch-serologischen Diagnostik einer HCV-Infektion werden drei virologische Marker verwendet: Die HCV-Antikörper, die HCV-RNA und der Genotyp (Pawlotsky 2002). Zu Beginn der Diagnostik wird ein Antikörpertest zur Bestimmung spezifischer HCV-Antikörper im Serum durchgeführt. Zur Detektion HCV-spezifischer Antikörper werden Enzymimmunoassays (EIA) verwendet. Drei Generationen dieser Antikörpertest sind bis heute entwickelt worden, die verschiedene HCV-Epitope, die auf den Nichtstrukturproteinen wie NS4, NS3, NS5 und der Kernregion liegen, nachweisen. Die Spezifität dieser EIAs liegt bei über 99%. Anti-HCV-EIAs sind bei immunkompetenten Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in mehr als 99% positiv (Pawlotsky 2002). Bei begründetem Zweifel an einem positiv

ausgefallenen Anti-HCV-Test, wenn beispielsweise die Leberwerte eines Patienten normwertig sind und er keine Risikofaktoren aufweist, kommt ein Bestätigungstest zur Anwendung (Rekombinanter Immunoblot Assay - RIBA) (Gretch 1997). Das sogenannte „serologische Fenster“, die Zeit zwischen HCV-Infektion und Nachweisbarkeit der ersten Anti-HCV-Antikörper (Serokonversion), ist von Patient zu Patient unterschiedlich lang. Meist ist die Serokonversion etwa sieben bis acht Wochen nach Infektion nachweisbar. Auftreten von HCV-RNA im Blut des Patienten ist ein verlässlicher Marker für das Vorliegen einer aktiven HCV-Replikation. Die HCV-RNA ist im Serum etwa ein bis zwei Wochen nach stattgehabter Infektion nachweisbar. Die Werte steigen bis zu einem Peak an und können bei einer Spontaneliminierung des Virus vollständig verschwinden. Bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion sind die HCV-RNA-Werte auf einem stabilen Niveau (Pawlotsky 2002).

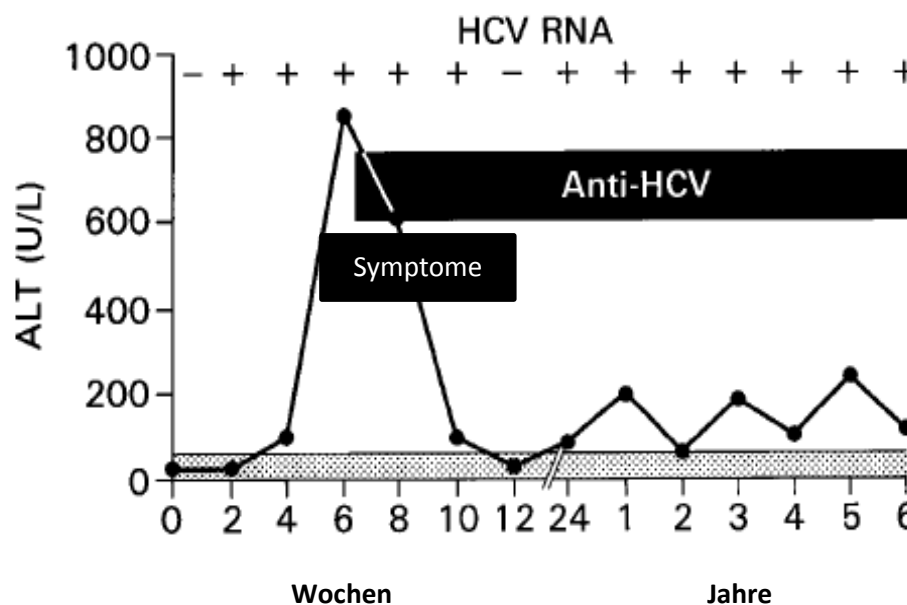


Abb. 2: Typische Verlaufsmuster der HCV-RNA und der Anti-HCV-Antikörper bei chronischer HCV-Infektion. (The clinical spectrum of disease, modifiziert nach Hoofnagle 1997)

Zur Bestätigung positiver Anti-HCV-Testergebnisse wird die HCV-RNA qualitativ im Serum oder aus der Leber bestimmt. Zur Anwendung kommen qualitative Tests wie die PCR und die TMA (transcription-mediated amplification). Die Sensitivität

dieser Test beträgt mehr als 96% und die Spezifität mehr als 99%. Zudem haben diese Tests eine sehr niedrige Nachweisgrenze von weniger als 50 IU/ml und werden zum Screening von Blutprodukten auf das Vorliegen einer HCV-Infektion genutzt. Die Anwendung solcher Screeningtests konnte das Risiko, an einer durch Übertragung von Blutprodukten verursachten HCV-Infektion zu erkranken, deutlich reduzieren. Zum quantitativen Nachweis der HCV-RNA werden verzweigt-kettige DNA-Amplifikation (branched-chain DNA amplification), quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion und quantitative Echtzeit-PCR verwendet. Dabei beträgt die Spezifität bei der verzweigt-kettigen DNA-Amplifikation zwischen 96% und 98%. In einigen Studien wurde eine mögliche Beziehung zwischen HCV-RNA-Werten und dem Grad der Leberentzündung oder Leberzirrhose beschrieben, die in anderen Studien nicht bestätigt werden konnte (Scott und Gretch 2007). Ist der Nachweis von HCV-RNA positiv, kann von einer replikativen HCV-Infektion ausgegangen werden und es erfolgt eine Genotypisierung im Anschluss. Der Genotyp verändert sich während des Verlaufs einer HCV-Infektion nicht. Nach der aktuellen Klassifikation können sieben Genotypen unterschieden werden, die ihrerseits wiederum in Subtypen unterteilt werden (Gretch 1997, Smith et al. 2014). Die Genotypisierung wird mittels direkter Sequenzierung der NS5B oder E1-Region, gefolgt von Sequenzalignment mit einer Referenzsequenz und einer phylogenetischen Analyse durchgeführt. Durch die bekannten Assays können alle Genotypen sicher identifiziert werden. Lediglich bei der Identifizierung der Subtypen treten in etwa 10% der Fälle Fehler auf (Pawlotsky 2002). Die Bestimmung des Genotyps ist ein zentrales Element der Diagnostik, da die Ribavirindosis und die Therapiedauer vom Genotyp abhängig sind. Auch ein mögliches Therapieansprechen kann bei bekanntem Genotyp vorausgesagt werden. Patienten mit Genotyp 2 oder 3 haben eine drei bis sechsmal höhere Wahrscheinlichkeit das Virus zu eliminieren als Patienten mit Genotyp 1 (Scott und Gretch 2007).

1.5 Histopathologie der Hepatitis C

Die chronische HCV-Erkrankung kann neben einer Leberfibrose zu einer Leberzirrhose und zur Entwicklung eines HCC führen. Sie stellt die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation weltweit dar (Ghany et al. 2010). An der hepatischen Fibrogenese sind verschiedene Zellen des Leberparenchyms beteiligt, wie zum Beispiel die Kupffer-Zellen (Lebermakrophagen), die Hepatozyten und die Ito-Zellen (Fettzellen). Im Rahmen der Entzündung können sich sogenannte Mottenfraßnekrosen bilden, die zu einem Übergang in eine Zirrhose mit Bindegewebsvermehrung führen (Mendes et al. 2008). Bei Vorliegen einer HCV-Infektion wird eine Leberbiopsie durchgeführt, um die Entzündungsaktivität (Grading), den Fibrosegrad (Staging) sowie die Steatose durch eine sich anschließende pathologisch-histologische Gewebeuntersuchung zu evaluieren. Es wurden verschiedene Scores entwickelt, um den Fibrosegrad und die Entzündungsaktivität einer solchen Gewebeprobe einteilen und beurteilen zu können sowie die Gewebeproben untereinander vergleichbar machen zu können. Beispielhaft seien hier die am häufigsten verwendeten genannt: Der METAVIR-Score, der Ishak Score - modifizierter HAI (histology activity index), der Knodel HAI oder das System nach Desmet und Scheuer (Brunt 2000). Durchschnittlich dauert es 30 Jahre von der Erstdiagnose der Infektion bis zur Diagnose einer Leberzirrhose. Als prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose haben sich die Infektionsdauer, das Geschlecht des Patienten und die Leberhistologie herausgestellt (Roß et al. 2001). Da die Leberzirrhose eine meist irreversible Veränderung des Leberparenchyms darstellt, ist es wichtig, die Entwicklung der zugrunde liegenden Fibrose aufzuhalten bzw. zu verzögern (Mendes et al. 2008). Die Progression der Leberfibrose ist unter anderem mit dem männlichen Geschlecht, der Infektionsdauer, höherem Alter bei Infektion, gleichzeitiger HIV-Infektion, Übergewicht sowie einem hohen initialen Fibrose- und Entzündungsgrad assoziiert. Zudem scheint eine Steatose der Leber ebenfalls mit einer Progression der Leberfibrose zusammenzuhängen. Die Steatosis hepatis kann bei Vorliegen einer chronischen HCV-Infektion auftreten. Bei HCV-infizierten Patienten ist ihr Auftreten mit erhöhtem Alkoholkonsum, Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipidämie und Adipositas assoziiert (Asselah et al. 2006). Desweiteren ist der Genotyp 3 häufiger mit dem Vorliegen einer Steatosis hepatis vergesellschaftet (Mihm et al. 1997). Überdies konnte durch in vitro Studien herausgefunden werden, dass das HCV-Core-Protein eine Fettakkumulation

in den Hepatozyten induzieren kann (Asselah et al. 2006). In mehreren Studien wird eine Abnahme der Steatosis hepatis sowie der Leberfibrose unter antiviraler HCV-Therapie berichtet. Diese Abnahme korreliert mit dem virologischen Ansprechen auf die Therapie und der Therapiedauer (Mendes et al. 2008). Insgesamt verzögert eine frühzeitige serologisch-virologische Diagnose einer bestehenden HCV-Infektion mit anschließender Durchführung einer antiviralen Therapie die Entwicklung einer Leberfibrose und somit das Entstehen einer irreversiblen Zirrhose der Leber. Die histopathologische Begutachtung von Gewebeproben zur Bestimmung des Fibrose- und Entzündungsgrades kann die histologischen Veränderungen unter einer solchen Therapie aufzeigen und den Grad einer eventuell bereits bestehenden virusbedingten Leberfibrose nachweisen.

1.6 Klinischer Verlauf und extrahepatische Manifestationen

Hepatitis C ist eine Erkrankung, die in der Akutphase nach Infektion meist asymptomatisch verläuft und infolge dessen oftmals nicht diagnostiziert werden kann. Nach einer Infektion kann das Virus entweder spontan vom Körper eliminiert werden oder die akute Infektion geht mit der Zeit in eine chronische Infektion über (Seeff 2002). Dies ist bei der HCV-Infektion bei 85% der Betroffenen der Fall. Die akute Infektion hat eine Inkubationszeit von sieben Wochen, ist lediglich in einem Drittel der Fälle symptomatisch und zeigt einen ikterischen Verlauf (Hoofnagle 1997). Unwohlsein, Übelkeit, rechtsseitige Oberbauchschmerzen und dunkler Urin können hierbei ebenso wie erhöhte ALT-Werte auftreten. Diese Symptome halten im Mittel circa zwei bis zwölf Wochen an, bevor sie wieder abklingen. Die Ausprägung der Symptome ist variabel. Nur sehr selten kann eine HCV-Infektion einen fulminanten Verlauf nehmen (Hoofnagle 1997).

Eine chronische HCV-Infektion liegt vor, wenn es sich um eine länger als sechs Monate fortbestehende Infektion handelt, in deren Verlauf die HCV-RNA im Blut des Patienten stets positiv ist (Wietzke-Braun et al. 2007). Weniger als 25% der chronisch infizierten Patienten sind symptomatisch. Insgesamt handelt es sich um unspezifische, teils nur intermittierend auftretende Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit, rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Juckreiz und Arthralgien. Der Urin kann

dunkel verfärbt sein, Gewichtsverlust und intermittierendes Fieber können hinzutreten. Bei zwei Drittel der Patienten können erhöhte ALT-Werte im Blut nachgewiesen werden. Bei einem Drittel der Patienten liegen die ALT-Werte jedoch im Normbereich. Der Nachweis der HCV-RNA ist bei der chronischen Infektion positiv. Bei 20-30% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion kommt es zur Entwicklung einer Leberzirrhose, auf deren Boden ein HCC entstehen kann (Hoofnagle 1997). Das Vorliegen einer Leberzirrhose wird meist erst offenbar, wenn typische Symptome durch Dekompensation der Leberfunktion auftreten. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass regelmäßiger Alkoholkonsum bei bestehender HCV-Infektion zu einer Zunahme der Entstehung einer Leberzirrhose, deren Progression sowie der Entstehung eines HCC führen kann (Seeff 2002). Im Rahmen einer HCV-Infektion können zusätzlich extrahepatische Symptome und Erkrankungen auftreten. Nach Cacoub et al. (1999) entwickeln 40-76% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion im zeitlichen Verlauf der Erkrankung mindestens eine extrahepatische Manifestation. Diese Manifestationen werden oft nicht als Symptome der HCV-Infektion wahrgenommen. Die am häufigsten auftretenden extrahepatischen Manifestationen sind die gemischte Kryoglobulinämie, das Non-Hodgkin-Lymphom, die membranoproliferative Glomerulonephritis und die Porphyria cutanea tarda. Zudem tritt ein Diabetes mellitus Typ II häufiger bei Patienten mit HCV-Infektion auf, als bei HBV-Infizierten (Singh und Reau 2006).

1.7 Therapie der chronischen HCV-Infektion

1.7.1 Entwicklung der Therapie – ein historischer Überblick

Die antivirale Therapie der HCV-Infektion hat die dauerhafte Elimination des Virus zum Ziel, wodurch die Entstehung bzw. Progression einer Leberzirrhose und eines HCC verhindert werden sowie die Infektiösität vermindert werden kann. Das dauerhafte virologische Ansprechen auf eine Therapie, als Sustained Virologic Response bezeichnet (SVR), ist mit der Heilung der HCV-Infektion assoziiert. Es ist als fehlender Nachweis der HCV-RNA im Blut sechs Monate nach Therapieende definiert (Hofmann et al. 2012).

Im Jahr 1992 wurde Interferon α zur Therapie der HCV-Infektion in den USA zugelassen. Interferon α ist ein Zytokin, das starke antivirale und antiproliferative Effekte zeigt und subkutan oder intramuskulär injiziert wird. Die Halbwertszeit beträgt bei beiden Injektionsarten circa zwei bis drei Stunden. Unter Interferonmonotherapie konnte zunächst bei einigen Patienten ein Abfall der ALT-Werte und der Viruslast im Blut beobachtet werden. Allerdings traten unter der Monotherapie mit Interferon α viele Nebenwirkungen auf und die Ansprechraten waren gering. Einen Fortschritt in der HCV-Therapie brachte das Nukleosidanalogon Ribavirin, das bereits 1972 entwickelt worden war und antivirale Aktivität gegenüber RNA- und DNA-Viren zeigt. Ribavirin wird oral verabreicht und führt, als Monotherapie angewendet, zu einem Abfall erhöhter ALT-Werte. Auf die HCV-RNA-Konzentration im Blut hat Ribavirin allein aber kaum einen Einfluss. Erst nach Zulassung einer Kombinationstherapie von Interferon α und Ribavirin über die Dauer von 48 Wochen im Jahre 1998 konnte das dauerhafte Ansprechen auf die antivirale Therapie auf bis zu 50% erhöht werden. Durch das Anhängen von Polyethylenglycol an Interferon (Pegylierung) konnte die Halbwertszeit des Wirkstoffs verlängert werden. Musste Interferon α aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit früher dreimal wöchentlich appliziert werden, so war, dank der Einführung des pegylierten Interferons, nur noch eine wöchentliche Injektion nötig. Zudem konnte PEG-Interferon in europäischen und amerikanischen Studien eine höhere Wirksamkeit nachgewiesen werden. Durch den Einsatz von PEG-Interferon in der antiviralen Kombinationstherapie konnte überdies die Ansprechrate bei Patienten mit Genotyp 1 auf 45-55% gesteigert werden. Patienten mit Genotyp 2 oder 3 wiesen so bereits nach 24-wöchiger Kombinationstherapie von Ribavirin mit PEG-Interferon Ansprechraten von 70-80% auf (Hoofnagle 2009, Hayashi und Takehara 2006, Dusheiko 1997).

Im Jahr 2011 wurden mit Boceprevir und Telaprevir zwei neue Medikamente zur antiviralen Therapie der chronischen HCV-Infektion zugelassen, die jedoch nur bei Genotyp 1-positiven Patienten verabreicht werden durften. Beide Wirkstoffe gehören zur Klasse der Proteinaseinhibitoren und werden in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin verabreicht (Hofmann et al. 2012). Im Vergleich zur dualen Standardtherapie konnten in Studien Ansprechraten bei therapienaiven Patienten von bis zu 68% unter Verwendung von Boceprevir und bis zu 75% unter Verwendung von Telaprevir erreicht werden. Relapser erreichten unter einer Kombi-

nationstherapie mit Boceprevir SVR-Raten von 75%. Unter Gabe einer Telaprevir-Kombinationstherapie konnten Nonresponder das Virus in bis zu 86% der Fälle eliminieren (Jesudian et al. 2012).

Seit 2014 sind in Deutschland zur Therapie der chronischen HCV-Infektion der NS3/4A-Protease-Inhibitor Simeprevir, der Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase-NS5B Sofosbuvir sowie die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir zugelassen. Der Einsatz dieser Medikamente im Rahmen einer Kombinationstherapie führt zu einer Verkürzung der Therapiezeit und ist nebenwirkungsärmer, so dass auf eine Interferongabe zum Teil sogar verzichtet werden kann. Auch können diese Medikamente bei Genotyp 2, 3, 4, 5 und 6 angewendet werden und bieten so nahezu allen Patienten die Möglichkeit einer Therapie. Zudem konnte auch die SVR-Rate verbessert werden: Therapienaive Genotyp 1-Patienten wiesen in Studien SVR-Raten von 80% unter Dreifachkombination mit Sofosbuvir auf (Gane et al. 2013, Leitlinie Therapieempfehlungen DGVS 2014). Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren, eliminierten unter Kombination von Sofosbuvir und Ribavirin das Virus in 78% der Fälle (Jacobson et al. 2013). Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass unter einer zwölfwöchigen interferonfreien Kombinationstherapie von Sofosbuvir und Daclatasvir eine SVR in 98% der Fälle bei therapienaiven und retherapierten Genotyp 1-Patienten erreicht werden konnte (Sulkowski et al. 2014). Unter der Gabe von Ledipasvir, Ribavirin und Sofosbuvir konnten bei Patienten mit Genotyp 1a sogar Ansprechraten von 96-99% erzielt werden (Afdhal et al. 2014 a). Im Februar 2015 wurde neben dem NS5B-Inhibitor Dasabuvir (Exviera®) das Medikament Viekirax® in Europa zur antiviralen Therapie zugelassen, eine Kombination aus dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir, dem Proteaseinhibitor Paritaprevir und dem CYP3A4-Inhibitor Ritonavir (Leitlinie S3 Hepatitis C 2015).

1.7.2 Prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf eine interferonbasierte Therapie

HCV besitzt eine hohe genetische Heterogenität. Diese ist replikationsbedingt und trägt zur Chronifizierung bei, indem das Virus durch die körpereigene Immunantwort nicht bzw. erschwert eliminiert werden kann (Torres-Puente et al. 2008). Ein Nichtansprechen auf die antivirale interferonbasierte Therapie hat eine Progression der Erkrankung mit Ausbildung einer Zirrhose und dem Entstehen eines HCC zur Folge (Kumar et al. 2008). Der Therapieerfolg ist somit unter anderem abhängig von vorliegenden Mutationen des HCV-Genoms. Durch mehrere Studien wird belegt, dass eine hohe genetische Variabilität in der hypervariablen Region HRV des Glycoproteins E2 und der V3 Domäne des NS5A Proteins vorliegt. Zudem weist auch das humane Interleukin 28B (IL28B) genetische Variabilität auf (Torres-Puente et al. 2008, Imran et al. 2013). Genetische Polymorphismen von IL28B und der virale Genotyp sind die wichtigsten Prädiktoren für den Erfolg einer interferonbasierten Therapie der chronischen HCV-Infektion (Ge et al. 2009, Thomas et al. 2009). So sind genetische Variationen im Bereich der Interferon-Lambda-Gene die stärksten Prädiktoren für eine SVR bei chronisch infizierten HCV-Patienten im Vergleich zu biochemischen oder histologischen Parametern (Fischer et al. 2013, Hofmann et al. 2012, Ge et al. 2009). Zudem konnte eine Reihe weiterer günstiger prädiktiver Faktoren für eine Viruselimination identifiziert werden. Mihm et al. konnten 1999 zeigen, dass Patienten mit HCV und Genotyp 1a, 1b und 3a, deren γ -GT/ALT-Quotient vor Therapiebeginn unter 0,4 lag, eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer SVR unter Interferontherapie aufwiesen, als Patienten, deren γ -GT/ALT-Quotient vor Therapiebeginn über 0,4 lag (Genotyp 1, bzw. 0,5 bei Genotyp 3). Der γ -GT/ALT-Quotient ist dabei unabhängig von der Höhe der HCV-RNA-Konzentration im Blut. Die Elimination des Virus (SVR) unter dualer Kombinationstherapie ist assoziiert mit dem Alter des Patienten (Patienten jünger als 40 Jahre), dem Vorliegen einer Rapid Virologic Response (RVR) unter antiviraler Therapie, dem Vorliegen des IL28B rs12979860 CC-Genotyps und dem Fehlen einer Steatose (Amanzada et al. 2012). Weitere Faktoren, die mit einem Therapieansprechen assoziiert werden, sind das weibliche Geschlecht und kaukasische oder asiatische Abstammung. Regelmäßiger Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, eine Steatose der Leber und ein BMI >25 kg/m² führen hingegen zu einer Progression der Leberfibrose und zu einem verringerten

Ansprechen auf eine antivirale Therapie, da beispielsweise bei Übergewichtigen Interferon weniger gut in die Zellen aufgenommen werden kann (Imran et al. 2013, Hofmann et al. 2012).

1.7.3 Überblick über die zur Therapie zugelassenen Medikamente

1.7.3.1 Pegyliertes Interferon α (Pegasys®, Peg-Intron®)

Zugelassen sind die pegylierten Interferone zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion, meist in Kombination mit Ribavirin und Proteinaseinhibitoren, aber auch als Monotherapie bei Intoleranz gegenüber Ribavirin. Bei der Pegylierung wird an Interferon α -2a bzw. -2b Polyethylenglycol gekoppelt, was zu einem verzögerten Abbau des Interferons α im Körper führt (kbv 2001). PEG-Interferon α -2a und -2b unterscheiden sich durch ihre Molekülmassen und ihre Halbwertszeiten (-2a 77 Stunden, -2b 40 Stunden) (Wedemeyer et al. 2012). α -Interferon ist ein Zytokin mit antiviraler und antiproliferativer Wirkung und wird subkutan oder intramuskulär injiziert (Dusheiko 1997). Nebenwirkungen unter Interferontherapie sind Rötungen an der Einstichstelle, grippeähnliche Symptome wie Fieber, Myalgie, Müdigkeit und Kopfschmerzen sowie Übelkeit, Thrombozyto- und Leukozytopenie (kbv 2001). Auch psychiatrische Nebenwirkungen wie Depressionen und Suizidabsicht können, neben der Induktion von Autoimmunphänomenen (beispielsweise Autoimmunthyreoditis) und einer Anämie auftreten. Ebenso können sich unter Therapie mit Interferon Antikörper gegen das Interferon bilden. Relative Kontraindikationen für die Anwendung von Interferon α sind demnach das Bestehen einer schweren Depression, eine dekompensierte Leberzirrhose, Hyperthyreose, Autoimmunhepatitis, Anämie sowie Thrombozyto- und Leukozytopenie. Von einer Gabe während der Schwangerschaft, vor allem in Kombination mit dem teratogenen Ribavirin, sollte abgesehen werden (Dusheiko 1997).

1.7.3.2 Der Wirkstoff Ribavirin (Copegus®, Rebetol®)

Ribavirin ist ein synthetisch hergestelltes Nucleosidanalogen, das oral verabreicht wird (Reichard et al.1997). Der Wirkstoff ist indiziert zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion, im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit PEG-Interferon α -2a, Interferon α -2b und den neuen zur HCV-Therapie zugelassenen Medikamente in Form einer Tripletherapie. Für den Einsatz im Rahmen einer Monotherapie ist das Medikament nicht zugelassen (AkdÄ 2009 Ribavirin, AkdÄ 2014 Sofosbuvir, AkdÄ 2014 Daclatasvir). In Studien konnte unter Ribavirinmonotherapie eine Erniedrigung der ALT-Werte nachgewiesen werden, die Behandlung führte jedoch nicht zu einer Reduktion der HCV-RNA-Konzentration (Reichard et al.1997). Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Ribavirin gelten Neutropenie, Thrombozytopenie und Hämolyse mit Harnsäure- und Bilirubinanstieg. In Kombination mit PEG-Interferon α -2b oder Interferon α -2b können psychiatrische Störungen wie beispielsweise Depressionen und Suizidabsichten auftreten. Deshalb sollte bei vorbestehenden psychiatrischen Erkrankungen die Indikation zur Durchführung einer Kombinationstherapie bei chronischer HCV-Infektion streng gestellt werden. Eine Dosisanpassung des Medikaments bei Leberfunktionsstörungen ist nicht nötig. Hingegen ist eine Behandlung mit Ribavirin bei einer Kreatinin-Clearance von unter 50 ml/min und einem Serumkreatininspiegel von über 2 mg/dl kontraindiziert. Ebenso kontraindiziert ist die Ribaviringabe in der Schwangerschaft. Ein Übertreten von Ribavirin in die Muttermilch ist nicht bekannt, jedoch sollte auch während der Stillzeit auf die Gabe von Ribavirin verzichtet werden (AkdÄ 2009 Ribavirin).

1.7.3.3 Der Wirkstoff Boceprevir (Victrelis®)

Boceprevir ist ein oral verfügbarer Inhibitor der NS3/4A-Serinprotease. Er bindet reversibel und kovalent an die Seringruppe der NS3/4A-Protease und hemmt so die Virusreplikation (Pan et al. 2012). Die Zulassung von Boceprevir gilt nur in Kombination mit der Gabe von Ribavirin und PEG-Interferon α bei chronischer HCV-Infektion des Genotyps 1 und kompensierter Lebererkrankung. Dabei kann das Medikament zur Therapie von therapienaiven und bereits vortherapierten

Patienten eingesetzt werden (AkdÄ Boceprevir 2009). Die empfohlene Tripletherapie besteht aus der Gabe von täglich dreimal 800 mg Boceprevir in Kombination mit Ribavirin und PEG-Interferon α . Unter Gabe der Kombinationstherapie mit Boceprevir traten im Vergleich zur dualen Standardtherapie häufiger Anämien auf. Sehr häufig ($> 1/10$) kommt es bei Gabe von Boceprevir zudem zu Neutropenie, Angst, Depressionen, Geschmacksstörungen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Pruritus, Hautausschlag, Arthral- und Myalgien sowie grippeähnlichen Symptomen. Zu Interaktionen kann es mit CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazin, Phenobarbital und Phenytoin kommen. Kontraindiziert ist die Anwendung von Boceprevir in der Schwangerschaft, bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, bei Autoimmunhepatitis und bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, deren Clearance von CYP3A4/5 abhängt (beispielsweise Midazolam, Tyrosinkinaseinhibitoren, Ergotaminderivaten). Zur Therapie der HCV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen ist Boceprevir nicht zugelassen. Zur Behandlung von Patienten über 65 Jahre liegen nicht genügend Daten vor. Die Anwendung bei dekompensierter Leberzirrhose ist bis jetzt nicht untersucht. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion bzw. leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung ist nicht notwendig (AkdÄ Boceprevir 2009).

1.7.3.4 Der Wirkstoff Telaprevir (Incivo®)

Telaprevir steht wie Boceprevir oral zur Verfügung und ist ein Inhibitor der NS3A/4-Serinprotease. Die Virusreplikation in der Wirtszelle wird durch eine reversible kovalente Bindung von Telaprevir an die Seringruppe der Protease gehemmt (Pan et al. 2012). Telaprevir ist für eine Kombinationstherapie mit PEG-Interferon α und Ribavirin bei therapienaiven Patienten und bei solchen, die mit der dualen Standardtherapie bzw. einer Interferonmonotherapie vorbehandelt wurden, zugelassen. Dabei sollten dreimal täglich 750 mg Telaprevir in Kombination mit Ribavirin und PEG-Interferon α verabreicht werden. Aufgrund der Gefahr von Resistenzmutationen sollte wie bei der Anwendung von Boceprevir, keine Telaprevirmonotherapie durchgeführt werden. Im Vergleich zur Anwendung der dualen Standardtherapie traten unter zusätzlicher Anwendung von Telaprevir ver-

mehrt schwere Anämien, Hautausschlag, ein Stevens-Johnson-Syndrom und ein DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) auf. Zudem traten bei mehr als zehn Patienten Diarrhoen, Erbrechen, Hämorrhoiden und Proktalgie auf. Kontraindikationen bestehen bei Schwangerschaft sowie bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, deren Ausscheidung abhängig ist von CYP3A (beispielsweise Amiodaron, Chinidin, Ergotaminderivate, Simvastatin, Sildenafil und Midazolam). Auf die gleichzeitige Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia und III sollte ebenfalls, wie bei der Gabe von Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital, verzichtet werden. Bei dekompensierter Lebererkrankung sowie für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen besteht keine Zulassung. Zur Anwendung bei über 65-jährigen oder Patienten mit mittelgradiger oder hochgradiger Nierenfunktionsstörung liegen keine ausreichenden Daten vor. Telaprevir geht im Tierexperiment in die Muttermilch über und sollte nicht während der Stillperiode angewendet werden (AkdÄ Telaprevir 2012).

1.7.3.5 Der Wirkstoff Sofosbuvir (Sovaldi®)

Sofosbuvir ist ein seit Januar 2014 zugelassenes, oral verfügbares antivirales Prodrug und Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase-NS5B. Der Wirkstoff wird in die RNA eingebaut, sorgt für einen Kettenabbruch und eine Hemmung der Virusreplikation. Zugelassen ist die Gabe von Sofosbuvir bei allen Genotypen entweder im Rahmen einer Tripletherapie mit Ribavirin und PEG-Interferon über zwölf Wochen oder als duale, interferonfreie Kombinationstherapie mit Ribavirin über zwölf bzw. 24 Wochen zur Erst- oder Retherapie. Sofosbuvir darf nicht als Monotherapie oder in Kombination mit Telaprevir oder Boceprevir verabreicht werden. Die Tagesdosis beträgt 400 mg. Eine Dosisanpassung sollte bei schwerer Nierenfunktionsstörung erfolgen. Eine Dosisanpassung bei Leberfunktionsstörung oder älteren Patienten ist nicht nötig. In der Schwangerschaft und Stillzeit darf Sofosbuvir nicht angewendet werden. Eine weitere Kontraindikation besteht bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff. Für eine Therapie bei Kindern und Jugendlichen besteht keine Zulassung. Sofosbuvir ist Substrat von P-Glykoprotein, was zu einer Wirkungsabschwächung des Medikaments unter gleichzeitiger Gabe

von Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut oder Antibiotika führen kann. Häufige Nebenwirkungen in Kombination mit Ribavirin sind Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und eine erhöhte Bilirubinkonzentration im Blut. In Kombination mit Ribavirin und PEG-Interferon können zusätzlich eine Anämie, Diarrhoe, Pruritus und grippeähnliche Symptome auftreten. Insgesamt gehen die Nebenwirkungen jedoch nicht über das bekannte Nebenwirkungsspektrum der Kombinationstherapie aus PEG-Interferon und Ribavirin hinaus. Gegenüber Boceprevir und Telaprevir traten keine spezifischen dermatologischen Nebenwirkungen auf (AkdÄ Sofosbuvir 2014, Leitlinie Therapieempfehlungen DGVS 2014).

1.7.3.6 Der Wirkstoff Simeprevir (Olysio®)

Zugelassen ist der Wirkstoff als Kombinationstherapie zur Erst- und Retherapie einer chronischen HCV-Infektion des Genotyps 1 oder 4. Der Wirkstoff hemmt die NS3/4A-Protease und wurde im Mai 2014 in Deutschland zugelassen. Bei Genotyp 1 und 4 kann Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und ggf. Ribavirin für zwölf Wochen als interferonfreie Therapie bzw. bei Genotyp 3 zusätzlich als Tripletherapie bestehend aus Simeprevir, PEG-Interferon und Ribavirin über 24 Wochen angewendet werden. Täglich sollte eine Dosis von 150 mg Simeprevir eingenommen werden. Eine Monotherapie sollte nicht durchgeführt werden. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist Simeprevir nicht zugelassen. Eine Dosisempfehlung kann für Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht gegeben werden. Wechselwirkungen können mit Medikamenten, die Cytochrom P450-3A4 induzieren, beispielsweise Digoxin, Amiodaron, Carbamazepin, Azithromycin, Itrakonazol, Amlodipin, Omeprazol etc. bestehen. Das Auftreten einer Anämie wurde unter Simeprevir nicht beobachtet. Die Applikation während der Stillzeit und Schwangerschaft ist nicht zugelassen, da fetale Fehlbildungen verursacht werden können (Leitlinie Therapieempfehlungen DGVS 2014, EMA 2014).

1.7.3.7 Der Wirkstoff Daclatasvir (Daklinza®)

Der 2014 zugelassene Wirkstoff Daclatasvir ist wie Ledipasvir ein NS5A-Inhibitor und kann für die Erst- und Retherapie der chronischen HCV-Infektion bei Genotyp 1 bis 4 eingesetzt werden. Er hemmt die virale RNA-Replikation und die Assoziation von Virusbestandteilen. Es stehen keine Daten zur Behandlung von Patienten mit Genotyp 1 bzw. 3 mit Leberzirrhose zur Verfügung. Die Wirksamkeit bei bestehender Koinfektion mit HIV oder HBV ist nicht nachgewiesen. Bei Stillenden, Schwangeren und Kindern darf der Wirkstoff nicht angewendet werden. Eine Dosisanpassung bei vorliegender Störung der Nieren- oder Leberfunktion ist nicht nötig. Täglich sollten 60 mg Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin oder in Kombination mit PEG-Interferon α und Ribavirin eingenommen werden. Nebenwirkungen der Kombination mit Ribavirin und Sofosbuvir sind Übelkeit, Kopfschmerz, Ermüdung, Anämie, Depression, Arthralgien und Hautausschlag. In Kombination mit PEG-Interferon α treten grippeähnliche Nebenwirkungen auf, die dem Nebenwirkungsspektrum des PEG-Interferons entsprechen. Häufig kommen hier Neutropenie und Anämie vor. Da Daclatasvir ein Substrat des CYP3A4-Komplexes ist, kann es zu Medikamenteninteraktionen bei gleichzeitiger Anwendung mit Clarithromycin, Ketoconazol und Atazanavir bzw. Ritonavir kommen. Kontraindikationen bestehen bei gleichzeitiger Einnahme von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Phenobarbital und Dexamethason, da hier ein Wirksamkeitsverlust durch einen vermehrten Abbau von Daclatasvir auftreten kann (AkdÄ Daclatasvir 2014).

1.7.3.8 Der Wirkstoff Ledipasvir (Harvoni®)

Der im Dezember in Kombination mit dem Wirkstoff Sofosbuvir zugelassene Inhibitor des viralen Nichtstrukturproteins NS5A ist eine Fixkombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir. Dieser kann als interferonfreies Therapieregime auch in Kombination mit Ribavirin bei therapienaiven oder vortherapierten Patienten mit Genotyp 1, 3 und 4 eingesetzt werden. Als häufig auftretende Nebenwirkungen werden Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bilirubin- und Lipaseanstieg beobachtet. Das Medikament sollte nicht gleichzeitig mit Johanniskraut, Rifampicin, Carbamazepin,

Phenytoin oder Rosuvastatin eingenommen werden. Der Tenofovir-Spiegel unter HIV-Therapie erhöht sich zudem unter gleichzeitiger Ledipasvir/Sofosbuvir-Anwendung und erhöht das Risiko einer renalen Toxizität. Bei bestehender schwerer Niereninsuffizienz sollte die Fixkombination nicht angewendet werden (AkdÄ Ledipasvir/Sofosbuvir 2015).

1.8 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es epidemiologische, klinische und therapeutische Daten sowie histologische und klinisch-chemische Parameter von 550 Patienten mit HCV-Infektion, die im Zeitraum von 1994 bis 2009 an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) untersucht und behandelt wurden, zu erfassen und auszuwerten. Dabei sollen die durchgeführten antiviralen Therapien im Hinblick auf Therapieerfolg, Ansprechverhalten und Nebenwirkungen analysiert werden. Zudem soll die Häufigkeit von Folgeerkrankungen, die auf dem Boden einer chronischen HCV-Infektion entstehen, wie beispielsweise eine Leberzirrhose oder ein HCC, dargestellt werden. Seit 2011 sind mehrere antivirale Medikamente zur Therapie der chronischen HCV-Infektion zugelassen worden, die gegenüber der dualen Kombinationstherapie höhere Heilungsraten aufweisen, jedoch kostenintensiv sind und somit wahrscheinlich nicht allen infizierten Patienten zur Verfügung stehen werden. Vor diesem Hintergrund sollen in vorliegender Dissertation positive prädiktive patienten- und virusspezifische Faktoren für eine dauerhafte Viruselimination unter der kostengünstigeren und leichter zugänglichen dualen Standardtherapie ermittelt und diskutiert werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Das Patientenkollektiv

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden Daten aus den Krankenakten von Patienten mit HCV-Infektion über den Zeitraum von 1994 bis 2009 erhoben, die in der Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie der UMG untersucht und behandelt wurden.

Dabei wurden personenbezogene Daten sowie klinische, klinisch-chemische, histologische und virologische Parameter und therapeutische Daten erfasst.

Es bestanden für die Datenerfassung Einschluß- und Ausschlußkriterien.

Einschlußkriterium war das Vorliegen einer HCV-Infektion des Patienten, d.h. eine HCV-RNA-Positivität, Ausschlußkriterium war ein fehlender Nachweis einer HCV-Infektion, d.h. kein Nachweis von HCV-RNA.

2.2 Methoden der Patienten- und Datenerfassung

Durch das Rechenzentrum der UMG wurden die Patientennummern aller Patienten mit der ICD-10 Kodierung 17.1 (akute HCV) und 18.2 (chronische HCV) des ausgesuchten Zeitraums erfasst.

566 Patienten mit diesen Diagnosen konnten ermittelt werden. Bei Sichtung der Patientenakten konnten keine Patienten mit einer akuten HCV-Infektion identifiziert werden. Dies war zum einen durch eine zum Teil unvollständige Datenlage und zum anderen durch einen bereits zum Zeitpunkt der Datensichtung stattgehabten Übergang der akuten in eine chronische Infektion bedingt. Alle Patientenakten wurden anhand der Patientenummer im Archiv der UMG herausgesucht und per Hand (chart review) gesichtet sowie ausgewertet. 16 Patientenakten waren aufgrund von Archivierungsfehlern nicht mehr aufzufinden. Insgesamt standen somit 550 Akten zur Auswertung zur Verfügung.

Die Daten wurden aus den vorliegenden Laborberichten, Arztbriefen, pathologischen und radiologischen Befunden sowie den Untersuchungsunterlagen der Ambulanz und von Klinikaufenthalten erhoben. Mit den Angaben aus den Patientenakten wurde mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes MS-EXCEL

eine Datenbank erstellt. Die Berechnung von Mittelwerten, Häufigkeiten und Standardabweichungen, die Prüfung der einzelnen Stichproben auf Signifikanz und die Durchführung einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse erfolgte unter Verwendung des Statistikprogramms STATISTIKA (www.statsoft.de), welches vom Hochschulrechenzentrum (GWDG) der Universität Göttingen zur Verfügung gestellt wurde. Ein p-Wert < 0,05 wurde dabei als statistisch signifikant angesehen.

Alle HCV-positiven Patienten, die sich an der UMG vorgestellt hatten, wurden zur Auswertung und besseren Vergleichbarkeit in vier Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bildeten Patienten, deren Akten unvollständig waren bzw. bei denen die zu erfassenden Parameter trotz intensiver Recherche nicht zu ermitteln waren (n=40; 7,27%). Die zweite Patientengruppe bildeten Patienten, die bei Vorliegen von Kontraindikationen oder aus persönlichen Gründen (z. B. Bedenken gegenüber der Durchführung einer antiviralen Therapie, Wunsch einer heimatnahen Versorgung nach Einholung einer Zweitmeinung) keine Therapie an der UMG durchführten (n=271; 49,27%). Patienten, die eine Therapie an der UMG erhalten hatten (n=239; 43,45%), wurden in zwei weitere Gruppen eingeteilt. Zum einen in eine Patientengruppe, die durch eine Therapie HCV entsprechend einer SVR eliminierten (n=112; 20,36%) und zum anderen in eine Patientengruppe, bei der eine antivirale Therapie nicht zur Viruselimination führte (n= 127; 23,09%), also eine Nonresponse, Relapse oder ein Breakthrough zu verzeichnen war. Anhand der ermittelten Daten wurde das Patientenkollektiv an der UMG charakterisiert und beide Patientengruppen hinsichtlich prädiktiver Parameter und bekannter Erfolgskriterien in Bezug auf eine antivirale Therapie verglichen.

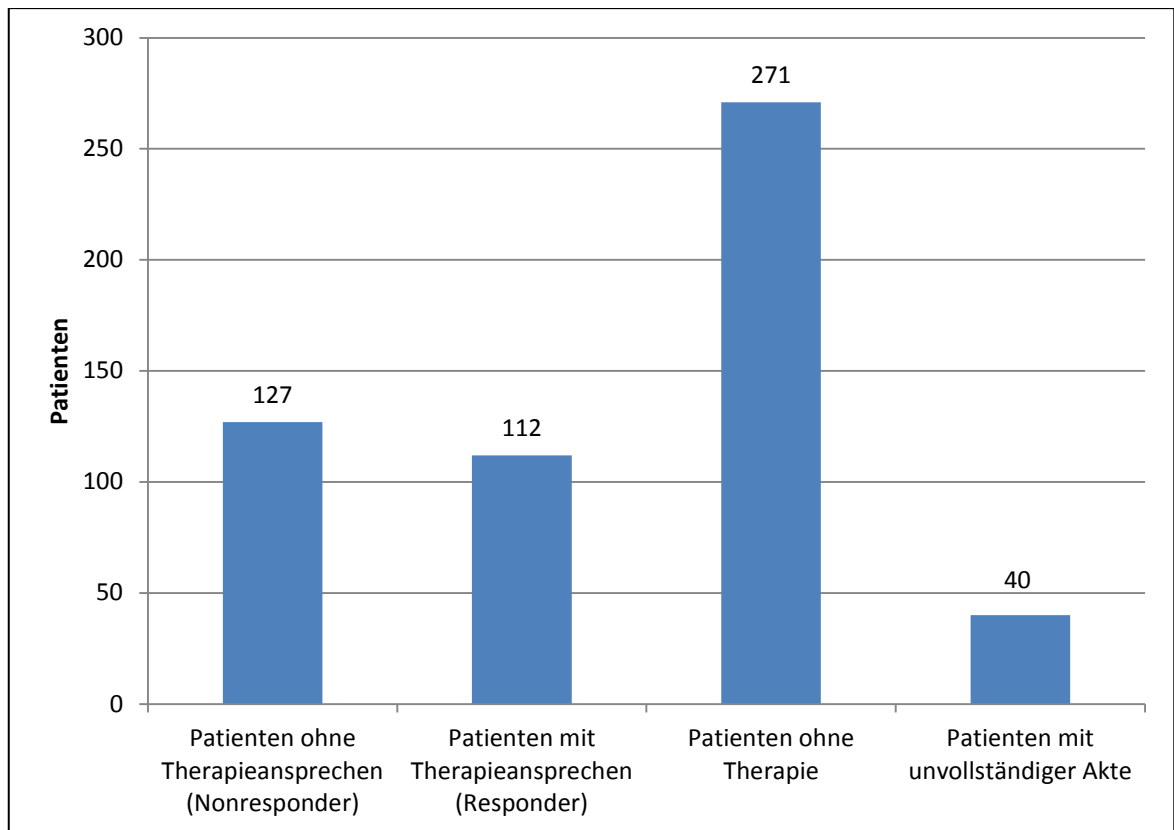


Abb. 3: Unterteilung der Patientengruppen im Gesamtkollektiv (n=550)

2.3 Aus den Patientenakten erhobene Daten

Bei der Auswertung der Daten wurden neben der Anzahl aller mit HCV-infizierten Patienten die personenbezogenen Daten wie das Patientenalter bei Erstdiagnose der HCV-Infektion, das Geschlecht, die Körpergröße und das Körpergewicht erfasst. Aus der Körpergröße und dem Körpergewicht wurde anschließend der BMI berechnet. Weiterhin wurden die Übertragungswege der HCV-Infektion, der Status bereits bestehender oder durchgemachter viraler Infektionserkrankungen wie z. B. HAV, HBV, HDV, HIV, EBV, CMV, HSV sowie das Auftreten von HCV-RNA und der Genotyp der vorliegenden HCV-Infektion notiert, wobei die Daten zu einer bestehenden oder durchgemachten EBV-, CMV- oder HSV-Infektion nicht gezeigt werden. Zudem wurde das Kollektiv im Hinblick auf eine früher oder aktuell bestehende Drogen- oder Alkoholabhängigkeit untersucht. Krankheitsassoziierte Symptome und extrahepatische Manifestationen einer bestehenden HCV-Infektion wurden neben bestehenden allgemeinen Vorerkrankungen der Patienten ebenso

erfasst. Von Relevanz in der Datenerhebung waren weiterhin die Durchführung einer Therapie, deren Dauer, die eingesetzten Medikamente, deren Dosierung und die Therapieergebnisse nach stattgehabter Therapie. Die Anzahl durchgeführter Therapien pro Patient, Gründe, die gegen die Durchführung einer antiviralen Therapie an der UMG sprachen und Nebenwirkungen unter Therapie wurden ebenfalls festgehalten. Weiterhin wurde die Anzahl der Patienten ermittelt, die bedingt durch die HCV-Infektion eine Leberzirrhose entwickelten, an einem HCC erkrankten oder aufgrund einer Folgeerkrankung der HCV-Infektion verstarben. Aus den vorliegenden Laborberichten wurden die Transaminasen sowie die Cholestaseparameter analysiert. Aus den zur Verfügung stehenden Werten wurde jeweils der γ -GT/ALT-Quotient vor Einleitung der ersten Therapie rechnerisch bestimmt.

2.4 Verwendete histologische Klassifikationen

Die vorliegenden histologischen Befunde der Leberpunktionen vor Beginn einer Therapie wurden nach dem unten aufgeführten Desmet/Scheuer-Score eingeteilt bzw. klassifiziert, um eine Vergleichbarkeit der Befunde innerhalb des Patientenkollektivs zu erreichen. Darüber hinaus wurde der Grad einer vorliegenden Steatose nach den gültigen Kriterien aus den vorliegenden Befunden bestimmt.

Tab. 1: Staging der Leberbiopsie nach dem Desmet/Scheuer-Score
(modifiziert nach Brunt 2000 sowie Leitlinie biopsische Diagnostik der HCV 2004)

<i>Score</i>	<i>verbal</i>	<i>Histologische Merkmale</i>
0	Keine Fibrose (F0)	Keine Faservermehrung
1	Milde/geringgradige Fibrose (F1)	Portale Faservermehrung, keine Septen
2	Mäßige/mittelgradige Fibrose (F2)	Inkomplette oder komplette porto-portale Fasersepten unabhängig von Zahl und Breite der Septen, Architektur erhalten
3	Schwere/hochgradige Fibrose (F3)	Septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung (porto-portale Septen, Verschiebung der porto/azinären Architektur), kein kompletter zirrhotischer Umbau
4	Zirrhose (F4)	Zirrhotischer Umbau oder indirekte Zeichen (fragmentierte, herausgelöste Pseudolobuli)

Tab. 2 : Einteilung des Steatosegrades (modifiziert nach Brunt et al.1999)

<i>Grad der Verfettung</i>	<i>verbal</i>	<i>betroffener Anteil</i>
Grad 0	Unterer Grenzwert	< 5%
Grad 1	Mild/geringgradig	< 33 %
Grad 2	Mäßig/mittelgradig	33 – 66 %
Grad 3	Schwer/hochgradig	>66 %

Tab. 3: Grading der Leberbiopsie nach dem Desmet/Scheuer-Score
(modifiziert nach Scheuer 1991 sowie Leitlinie biopsische Diagnostik der HCV 2004)

<i>Grad</i>	<i>verbal</i>	<i>Histologische Merkmale</i>
1	Minimal	Geringe portale Entzündungszellinfiltration, keine oder minimale azinäre Parenchymzelluntergänge oder Entzündungsinfiltrate, keine Grenzzonenhepatitis
2	Mild/geringgradig	Geringe oder mäßige portale Entzündungszellinfiltration, geringe, fokale Grenzzonenhepatitis, einzelne parenchymatöse Einzelzellnekrosen, keine Gruppennekrosen
3	Mäßig/mittelgradig	Erhebliche portale Entzündungszellinfiltration, ausgiebige Grenzzonenhepatitis, zahlreiche azinäre Einzelzellnekrosen, evtl. einzelne Gruppennekrosen, keine Brücken- oder panlobulären Nekrosen
4	Schwer/hochgradig	Schwere portale Entzündungszellinfiltration und Grenzzonenhepatitis, schwere azinäre Entzündung mit Gruppennekrosen und evtl. Brücken- und panlobulären Nekrosen

2.5 Terminologie zur Beschreibung des virologischen Ansprechens

Das virologische Ansprechen auf eine antivirale Therapie bei HCV-Infektion wird international folgendermaßen eingeteilt:

Tab. 4: Terminologie des virologischen Ansprechens auf eine antivirale Therapie
(modifiziert nach Hofmann et al. 2012 und Giannini et al. 2010)

<i>Art des virologischen Ansprechens</i>	<i>Definition</i>
Rapid Virologic Response (RVR)	Rascher Abfall der HCV-RNA-Konzentration mit fehlender Nachweisbarkeit bis zu Woche vier der Therapie; HCV-RNA nicht nachweisbar zu Therapiewoche vier und zwölf (Telaprevir) und nicht nachweisbar bis Woche acht und 24 (Boceprevir)
Early Virologic Response (EVR)	Abfall HCV-RNA um mind. 2 log ₁₀ - Stufen bis Therapiewoche zwölf bzw. HCV-RNA in Therapiewoche zwölf nicht nachweisbar
Sustained Virologic Response (SVR)	24 Wochen nach Therapie ist die HCV-RNA nicht mehr nachweisbar (Heilung)
Partielle Response	Abnahme HCV-RNA mindestens um 2 log IE/ml, die HCV-RNA ist jedoch nie negativ
Breakthrough	fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA unter Therapie gefolgt, von positiven HCV-RNA-Befunden noch unter der Therapie
Relapse (REL)	Fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut unter antiviraler Therapie, gefolgt von einem positiven HCV-RNA-Befund nach Therapieende
Nonresponse (NR)	Fehlendes Ansprechen auf die antivirale Therapie, persistierende Nachweisbarkeit der HCV-RNA
Null-Response	Abfall der HCV-RNA um weniger als 2 log IE/ml unter antiviraler Therapie

3. Ergebnisse

3.1 Altersverteilung und Durchschnittsalter bei Erstdiagnose

Tab. 5: Übersicht Alter bei Erstdiagnose der HCV-Infektion im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Patientengruppen

	<i>Geschlecht</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
	Gesamt	40,5 a	13 a	81 a	14,06
<i>Gesamtkollektiv</i> (n= 550)	Weiblich	44,2 a	17 a	81 a	14,55
	Männlich	38,1 a	13 a	72 a	13,23
	Gesamt	43,3 a	17 a	72 a	13,56
<i>Nonresponder</i> (n= 127)	Weiblich	46,2 a	17 a	72 a	14,66
	Männlich	40,6 a	19 a	66 a	11,98
	Gesamt	37,3 a	16 a	63 a	11,52
<i>Responder</i> (n= 112)	Weiblich	41,4 a	20 a	63 a	9,97
	Männlich	35,1 a	16 a	62 a	11,77
	Gesamt	41,0 a	13 a	81 a	15,79
<i>Ohne Therapie</i> (n= 271)	Weiblich	44,6 a	19 a	81 a	16,61
	Männlich	38,7 a	13 a	72 a	14,90
	Gesamt	38,3 a	18 a	73 a	13,13
<i>Unvollst. Akte</i> (n= 40)	Weiblich	40,1 a	22 a	73 a	15,17
	Männlich	37,7 a	18 a	66 a	12,60

Im Gesamtkollektiv betrug das Alter bei Erstdiagnose der HCV-Infektion 40,5 ($\pm 14,06$) Jahre. Der jüngste Patient war bei der Erstdiagnose der Erkrankung 13 Jahre alt, der älteste Patient 81 Jahre.

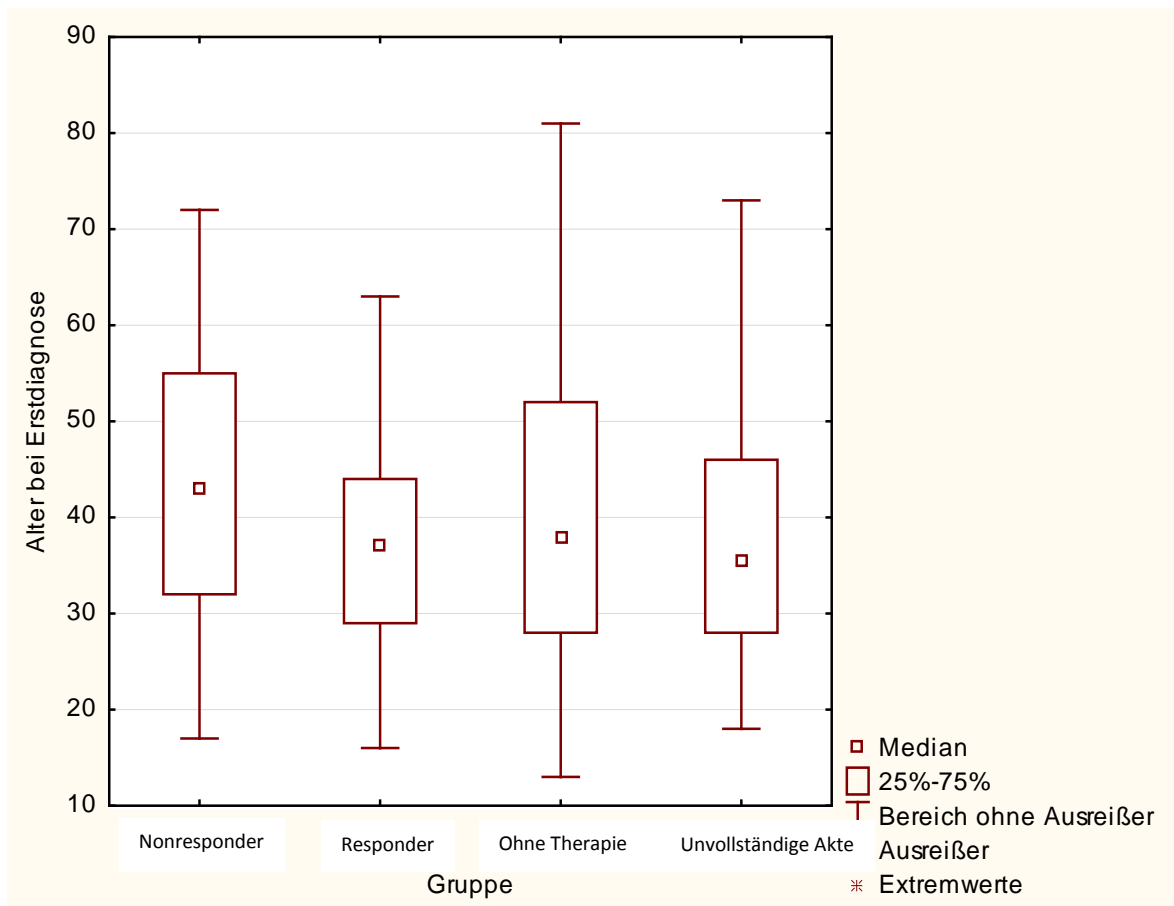


Abb. 4: Boxplot Alter bei Erstdiagnose im Gruppenvergleich

In die Patientengruppe, in welcher die Patienten nach antiviraler Therapie das Virus eliminierten (Responder), konnten 112 Patienten eingeordnet werden. Die Patienten waren in dieser Gruppe im Durchschnitt bei Erstdiagnose 37,3 ($\pm 11,52$) Jahre alt. Der jüngste Patient erhielt die Diagnose im Alter von 16 Jahren, der älteste Patient mit 63 Jahren. Signifikant älter waren hingegen die Patienten (Nonresponder, $n=127$), welche das Virus nach antiviraler Therapie nicht eliminierten ($p < 0,01$, t-Test). Hier wurde die Erstdiagnose der Erkrankung im Mittel im Alter von 43,3 ($\pm 13,56$) Jahren gestellt, wobei der jüngste Patient mit 17 und der älteste Patienten mit 72 Jahren die Erstdiagnose einer HCV-Infektion erhielt. Frauen waren bei Erstdiagnose der HCV-Infektion sowohl im Gesamtkollektiv ($p=0,00001$, t-Test) als auch in der Gruppe der Nonresponder ($p=0,0224$, t-test), Responder ($p=0,0072$, t-Test) und untherapierten Patienten ($p=0,0255$, t-Test) signifikant älter als Männer.

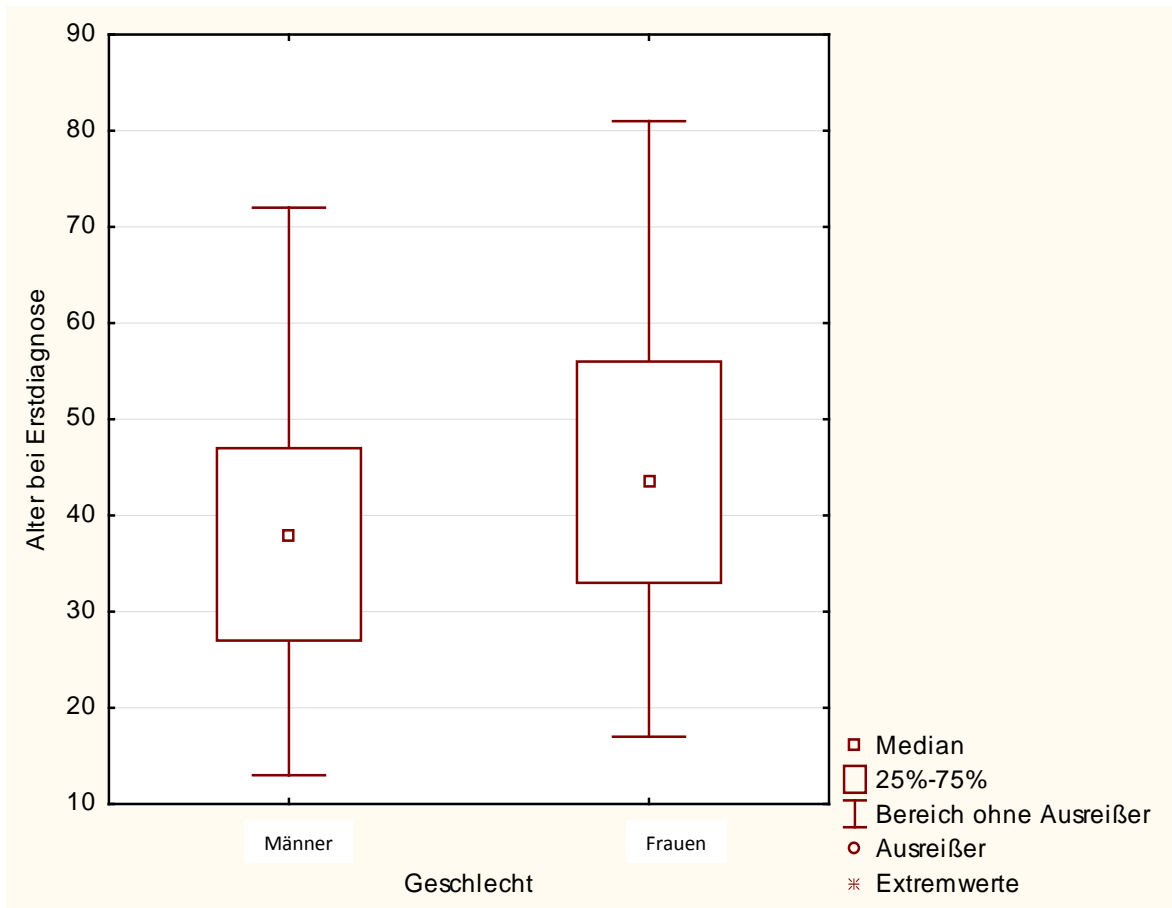


Abb. 5: Boxplot Vergleich Alter bei Erstdiagnose bei Männern und Frauen

3.2 Geschlechterverteilung

Tab. 6: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Patientengruppen

	<i>Geschlecht</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
<i>Gesamtkollektiv</i> (<i>n= 550</i>)	Weiblich	216	39,28
	Männlich	334	60,72
<i>Nonresponder</i> (<i>n= 127</i>)	Weiblich	61	48,04
	Männlich	66	51,96
<i>Responder</i> (<i>n= 112</i>)	Weiblich	41	36,61
	Männlich	71	63,39
<i>Ohne Therapie</i> (<i>n= 271</i>)	Weiblich	104	38,38
	Männlich	167	61,62
<i>Unvollst. Akte</i> (<i>n= 40</i>)	Weiblich	10	25
	Männlich	30	75

Im Gesamtkollektiv betrug der Anteil der männlichen Patienten 60,72%, der Anteil der weiblichen Patienten lag bei 39,28%. Es ergab sich insgesamt ein signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung zwischen den einzelnen Patientengruppen ($p=0,0475$, Chi²-Test).

3.3 Genotypverteilung

Am häufigsten lag im Gesamtkollektiv bei Patienten mit bekanntem Genotyp eine Infektion des Subtyps 1b vor (38,0%), gefolgt vom Subtyp 3a (12,18%) und 1a (11,63%). Genotyp 1 (a und b) lag bei insgesamt 49,63%, Genotyp 3 (a und b) bei 12,54% vor. Bei insgesamt sechs Patienten konnte nicht eindeutig zwischen dem Vorliegen eines Subtyps unterschieden werden. Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Genotypverteilung zwischen der Gruppe der Nonresponder und Responder ($p < 0,01$, Kolmogorov-Smirnov-Test). Zahlenmäßig war der Anteil der Patienten mit Genotyp 1 (85,82%) in der Gruppe der Nonresponder größer als der Anteil der Patienten mit Genotyp 2 oder 3 (2,35% bzw. 5,51%). In der Gruppe der Responder war der Anteil der mit Genotyp 3 infizierten Patienten (25,03%) zudem höher als in der Gruppe der Nonresponder. Genotyp 1-positiv waren hier 66,04%. Genotyp 5 und 6 waren im UMG-Patientenkollektiv nicht vertreten.

Tab. 7: Übersicht der Genotypverteilung im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Patientengruppen

Gruppe/ Genotyp	Gesamtkollektiv (n=550) N (%)	Nonresponder (n=127) N (%)	Responder (n=112) N (%)	OhneTherapie (n=271) N (%)	Unvollst. Akte(n=40) N (%)
1a	64 (11,63)	14 (11,02)	24 (21,4)	21 (7,74)	5 (12,5)
1b	209 (38,0)	95 (74,80)	50 (44,64)	49 (18,08)	15 (37,5)
2a	10 (1,81)	1 (0,78)	4 (3,57)	4 (1,47)	1 (2,5)
2b	5 (0,9)	2 (1,57)	1 (0,89)	1 (0,36)	1 (2,5)
3a	67 (12,18)	7 (5,51)	27 (24,14)	21 (7,74)	12 (30,0)
3b	2 (0,36)	-	1 (0,89)	1 (0,36)	-
4	3 (0,54)	1 (0,78)	1 (0,89)	1 (0,36)	-
1a+1b	4 (0,72)	2 (1,57)	1 (0,89)	1 (0,36)	-
1a+4	1 (0,18)	-	1 (0,89)	-	-
1a+2b	1 (0,18)	-	-	-	1 (2,5)
unbekannt	184 (33,45)	5 (3,93)	2 (1,78)	172 (63,46)	5 (12,5)

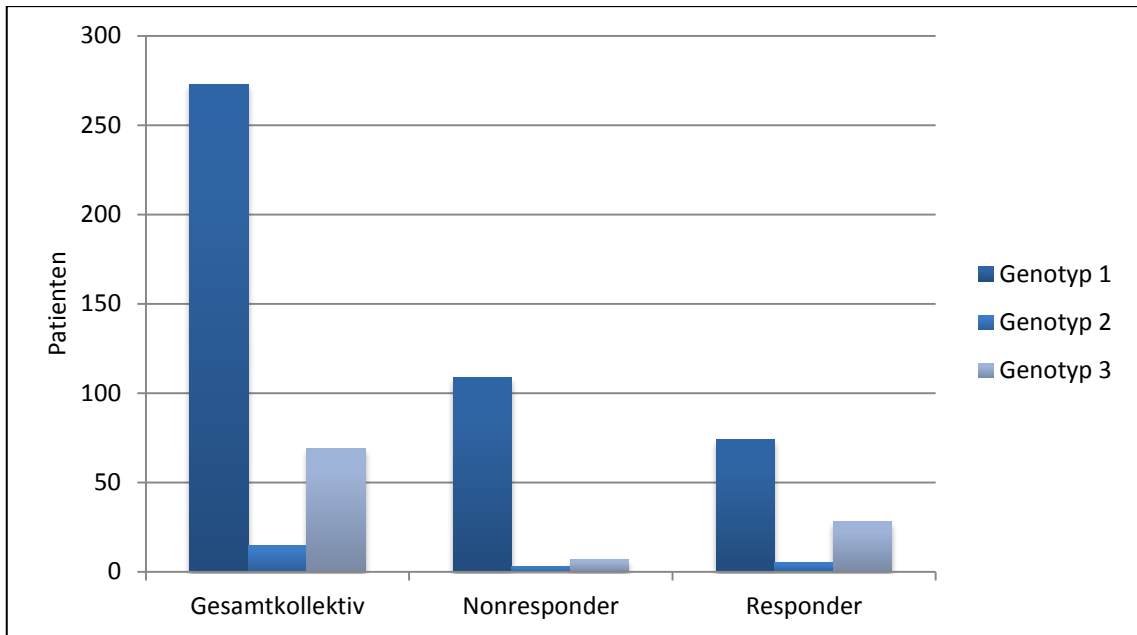


Abb. 6: Genotypverteilungen im Gesamtkollektiv bei den Nonrespondern und Respondern

3.4 Körpergewicht, Körpergröße und Body-Mass-Index (BMI)

Tab. 8: Übersicht Körpergröße, Körpergewicht und BMI in der Gruppe der Responder

<i>Frauen</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Gewicht kg (n=41)</i>	68,72	45	100	12,73
<i>Größe cm (n=38)</i>	163,86	154	177	6,65
<i>BMI kg/m² (n=37)</i>	25,90	16,7	38,1	5,34
<hr/>				
<i>Männer</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Gewicht kg (n=71)</i>	79,59	49	118	12,93
<i>Größe cm (n=67)</i>	177,04	161	192	6,60
<i>BMI kg/m² (n=67)</i>	25,31	17,1	36,8	3,84
<hr/>				
<i>Gesamt</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Gewicht kg (n=112)</i>	75,67	45	118	13,83
<i>Größe cm (n=105)</i>	172,35	154	192	9,14
<i>BMI kg/m² (n=104)</i>	25,72	16,7	38,1	4,41

Tab. 9: Übersicht Körpergröße, Körpergewicht und BMI in der Gruppe der Nonresponder

<i>Frauen</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Gewicht kg (n=41)</i>	68,27	50	100	12,63
<i>Größe cm (n=38)</i>	163,50	148	180	6,13
<i>BMI kg/m² (n=37)</i>	25,54	18,4	37,6	4,83
<hr/>				
<i>Männer</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Gewicht kg (n=71)</i>	79,57	48	120	13,90
<i>Größe cm (n=67)</i>	176,30	161	192	6,73
<i>BMI kg/m² (n=67)</i>	26,26	18,9	36,3	3,97
<hr/>				
<i>Gesamt</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>SD</i>
<i>Gewicht kg (n=112)</i>	74,14	48	120	14,42
<i>Größe cm (n=105)</i>	169,95	148	192	9,08
<i>BMI kg/m² (n=104)</i>	25,91	18,4	37,6	4,41

Für die Patienten der Gruppe der Nonresponder und Responder wurde aus den vorliegenden Daten für Körpergewicht und Körpergröße der BMI berechnet. Dieser berechnet sich nach der Formel:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

BMI-Werte liegen beim normalgewichtigen Erwachsenen unter 25 kg/m². Übergewicht liegt bei Werten zwischen 25-30 kg/m², eine Adipositas bei Werten über 30 kg/m² vor (Abangah et al. 2014).

Die Patienten in der Gruppe der Responder waren im Mittel 172,35 (±9,14) cm groß und hatten ein Gewicht von etwa 75,67 (±13,83) kg, was einem gemittelten BMI von 25,72 (±4,41) kg/m² entspricht. Die Patienten der Nonrespondergruppe waren im Mittel 169,95 (±9,08) cm groß und hatten ein Gewicht von etwa 74,14 (±14,42) kg, einem gemittelten BMI von 25,91 (±4,41) kg/m² entsprechend. Frauen wiesen in der Gruppe der Nonresponder einen BMI von 25,54 kg/m² und bei den Respondern von 25,90 kg/m² auf. Werte ähnlicher Größenordnung lagen bei den Männern vor. So lag der BMI bei den männlichen Nonrespondern bei 26,26 kg/m² und bei den Respondern bei 25,31 kg/m². Insgesamt besteht somit kein signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe des BMI-Wertes zwischen der Gruppe der Responder und Nonresponder (p=0,5851, Mann-Whitney-U-Test).

3.5 Infektionsstatus HAV, HBV und HIV

Tab 10: Infektionsstatus HAV, HBV und HIV

		HAV		HBV		HIV	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
<i>Gesamt- kollektiv (n= 550)</i>	Keine Infektion/Immunität	138	25,09	212	38,54	209	38,0
	Aktive Infektion	11	1,63	38	6,9	14	2,5
	durchgemachte Infektion	125	22,72	134	24,36	-	-
	Impfung	38	6,90	14	2,5	-	-
	unbekannt	274	49,81	161	29,27	327	59,4
<i>Non- responder (n= 127)</i>	Keine Infektion/Immunität	45	35,43	69	54,33	68	53,54
	Aktive Infektion	5	3,93	4	3,14	-	-
	durchgemachte Infektion	20	15,74	33	25,98	-	-
	Impfung	19	14,96	12	9,44	-	-
	unbekannt	38	29,92	9	7,08	59	46,45
<i>Responder (n= 112)</i>	Keine Infektion/Immunität	29	25,89	51	45,53	62	55,35
	Aktive Infektion	-	-	5	4,46	-	-
	durchgemachte Infektion	15	13,39	31	27,67	-	-
	Impfung	19	16,96	2	1,78	-	-
	unbekannt	49	43,75	23	20,53	50	44,64
<i>Ohne Therapie (n= 271)</i>	Keine Infektion/Immunität	52	19,18	73	20,93	59	21,77
	Aktive Infektion	5	1,84	28	10,33	13	4,79
	durchgemachte Infektion	46	16,97	51	18,81	-	-
	Impfung	-	-	-	-	-	-
	unbekannt	168	61,99	119	43,91	199	73,43
<i>Unvollst. Akte (n= 40)</i>	Keine Infektion/Immunität	12	30,0	19	47,5	20	50,0
	Aktive Infektion	1	2,5	1	2,5	1	2,5
	durchgemachte Infektion	8	20,0	10	25,0	-	-
	Impfung	-	-	-	-	-	-
	unbekannt	19	47,5	10	25,0	19	47,5

Nicht bei allen Patienten war die Datenlage bezüglich zusätzlich bestehender Virusinfektionen eindeutig. Bei 49,81% der Patienten des Gesamtkollektivs kann so keine Aussage bezüglich des Vorliegens einer HAV-Infektion getroffen werden. Ebenso verhielt es sich bei 29,27% der Patienten bezüglich einer HBV-Infektion und 59,4% der Patienten bezüglich einer HIV-Infektion. Einen Überblick über die vorhandenen Daten liefert Tabelle 10.

Eine gleichzeitige Infektion mit HIV lag bei 2,5% (n=14) der Patienten des Gesamtkollektivs vor, die sich zu einem Großteil in der Gruppe der nichttherapierten Patienten befanden (n=13).

25,98% der Nonresponder (n=33) und 27,67% (n=31) der Responder hatten zum Erhebungszeitpunkt bereits eine Infektion mit HBV durchgemacht, nur 3,14% der Nonresponder (n=4) und 4,46% (n=5) der Responder wiesen eine aktive HBV-Infektion auf. Eine aktive HBV-Infektion lag bei 6,9% (n= 38) Patienten des Gesamtkollektivs vor. Die meisten dieser Patienten konnten ebenfalls der Gruppe der nichttherapierten Patienten zugeordnet werden (n=28; 10,33%). Lediglich 1,63% (n=11) der Patienten wiesen eine gleichzeitig bestehende aktive Infektion mit HAV auf. In der Gruppe der Nonresponder wiesen fünf Patienten (3,93%) eine aktive HAV-Infektion auf, 15,74% (n=20) hatten bereits eine HAV-Infektion durchgemacht. In der Gruppe der Responder war kein Fall von aktiver HAV-Infektion nachweisbar. Hier hatten bereits 13,39% (n=15) der Patienten eine HAV-Infektion durchgemacht. Eine durchgemachte HBV-Infektion bzw. aktive HBV-Infektion lag in der Gruppe der Nonresponder nicht signifikant häufiger vor als in der Gruppe der Responder ($p>0,05$, Fisher-Test). Auch für das Vorliegen einer aktiven bzw. durchgemachten HAV-Infektion gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ($p>0,05$, Fisher-Test).

3.6 Infektionsmodus

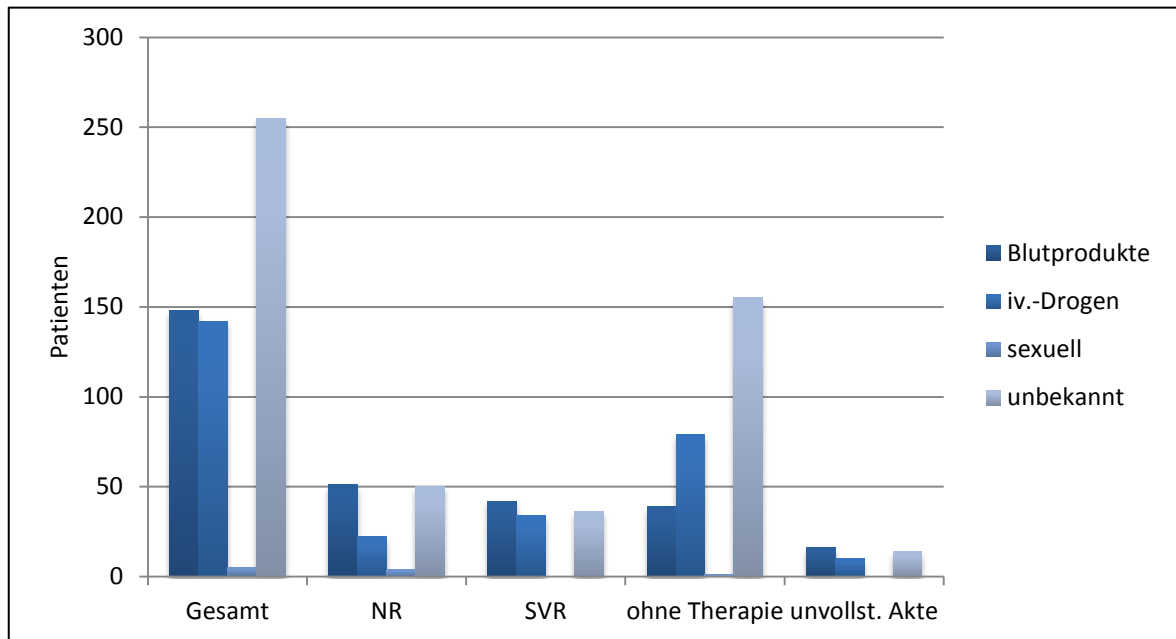


Abb. 7: Übertragungswege der HCV-Infektion im Gesamtkollektiv und den einzelnen Patientengruppen

Bei insgesamt 255 Patienten des Gesamtkollektivs (46,36%) konnte der Übertragungsweg der HCV-Infektion nicht eindeutig geklärt werden und war unbekannt. Die vorliegenden Daten weisen eine Übertragung des Virus über Blut, beispielsweise durch eine Bluttransfusion oder im Rahmen eines operativen Eingriffs als Hauptquelle einer Infektion aus (26,90%, n=148). Bei 142 Patienten (25,81%) konnte die Übertragung auf einen iv.-Drogenabusus zurückgeführt werden. Lediglich in 0,9% der Fälle (n=5) wurde das Virus über sexuelle Kontakte übertragen. 40,15% der Nonresponder (n=51) und 37,5% der Responder (n=42) infizierten sich über Blutprodukte bzw. operative Eingriffe, 17,32% der Nonresponder (n=22) und 30,35% der Responder (n=34) im Rahmen eines iv.-Drogenabusus. Betrachtet man die Gruppe der Responder und Nonresponder, so zeigte sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit der Übertragung des Virus über Blutprodukte oder einen iv.-Drogenabusus ($p=0,2895$, Fisher-Test).

3.7 Substanzabhängigkeit

Tab. 11: Übersicht Häufigkeit von Substanzabhängigkeit im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Patientengruppen

		<i>Alkohol</i>		<i>iv-Drogen</i>		<i>Nikotin</i>	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
<i>Gesamtkollektiv</i> (n=550)	Nie	243	44,18	223	40,54	124	22,54
	Aktuell	38	6,90	56	10,18	215	39,09
	Früher	60	10,90	84	15,27	4	0,72
<i>Nonresponder</i> (n=127)	Nie	82	64,56	82	64,56	46	36,22
	Aktuell	-	-	-	-	52	40,94
	Früher	20	15,74	22	17,32	-	-
<i>Responder</i> (n=112)	Nie	71	63,39	61	54,46	35	31,25
	Aktuell	-	-	-	-	52	46,42
	Früher	19	16,96	29	25,89	-	-
<i>Ohne Therapie</i> (n=271)	Nie	70	25,83	57	21,03	30	11,07
	Aktuell	35	12,91	48	17,71	96	35,42
	Früher	13	8,48	30	11,07	-	-
<i>Unvollst. Akte</i> (n=40)	Nie	20	50,0	23	57,5	13	32,5
	Aktuell	3	7,5	8	20,0	15	37,5
	Früher	8	20,0	3	7,5	4	10,0

Bei der Datenerhebung wurde ein stattgehabter oder zum Erhebungszeitpunkt aktueller Alkohol-, Nikotin- oder iv.-Drogenabusus berücksichtigt. Dabei lagen bezüglich eines Nikotinabusus bei 37,63% (n=207) der Patienten keine Angaben vor. Ein Alkoholkonsum war bei 199 Patienten (36,18%) und ein iv.-Drogenkonsum bei 187 (34%) unbekannt (Daten werden nicht gezeigt).

Ein zum Erhebungszeitpunkt bestehender Alkohol- und iv.-Drogenabusus trat im Gesamtkollektiv nur bei einem geringen Anteil der Patienten (6,90%, n=38 und 10,18%, n=56) auf. Häufiger war hingegen ein Nikotinkonsum bei 39,09% der Patienten (n=215) nachweisbar. Vergleicht man die Gruppe der Nonresponder, Responder und untherapierten Patienten miteinander, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich eines früheren oder aktuellen Alkohol- ($p < 0,01$, Chi²-Test) oder Nikotinkonsums ($p = 0,0009$, Chi²-Test). Ein iv.-Drogenkonsum, der mit dem Auftreten des Genotyp 2 und 3 assoziiert ist, trat in der Gruppe der Responder nicht signifikant häufiger auf, als in der Gruppe der Nonresponder ($p = 0,1265$, Chi²-Test). Insgesamt lag dieser jedoch häufiger bei Patienten mit Genotyp 2- und 3-Infektion vor ($p = 0,0048$, Fisher-Test) als bei Patienten mit anderem Genotyp.

3.8 Krankheitsassoziierte Symptome und Befunde

Tab. 12: Übersicht Häufigkeit krankheitsassoziiierter Symptome und Befunde

	Gesamtkollektiv (n=550)	Nonresponder (n=127)	Responder (n=112)	Ohne Therapie (n=271)	Unvollst. Akte (n=40)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<i>Müdigkeit</i>	44 (8,0)	21 (16,53)	15 (13,39)	4 (1,47)	1 (10,0)
<i>Heller Stuhl</i>	6 (1,09)	2 (1,57)	1 (0,89)	2 (0,73)	1 (2,5)
<i>Dunkler Urin</i>	13 (2,3)	7 (5,51)	2 (1,78)	4 (1,47)	-
<i>Druckschmerz Oberbauch</i>	50 (9,09)	16 (12,59)	16 (14,28)	15 (5,53)	3 (7,5)
<i>Gewichtsverlust</i>	9 (1,63)	4 (3,14)	1 (0,89)	3 (1,10)	1 (2,5)
<i>Übelkeit/ Erbrechen</i>	11 (2)	4 (3,14)	2 (1,78)	5 (1,84)	-
<i>Diahrroe</i>	10 (1,81)	1 (0,78)	2 (1,78)	7 (2,58)	-
<i>Pruritus</i>	10 (1,81)	3 (2,36)	3 (2,67)	3 (1,10)	1 (2,5)
<i>Arthralgie</i>	3 (0,54)	1 (0,78)	2 (1,78)	-	-
<i>Ikterus</i>	4 (0,72)	1 (0,78)	1 (0,89)	2 (0,73)	-
<i>Erhöhte Transaminasen</i>	137 (24,90)	61 (48,03)	62 (55,35)	7 (2,58)	7 (17,5)
<i>Sklerenikterus</i>	7 (1,27)	1 (0,78)	1 (0,89)	5 (1,84)	-
<i>Fieber</i>	3 (0,54)	1 (0,78)	-	1 (0,36)	1 (2,5)
<i>Leistungsabfall</i>	13 (2,36)	4 (3,14)	7 (6,25)	-	2 (5,0)
<i>Schlafstörung</i>	2 (0,36)	1 (0,78)	-	1 (0,36)	-
<i>beschwerdefrei</i>	65 (11,81)	26 (20,47)	19 (16,96)	16 (5,9)	4 (10,0)

In der Datenerhebung wurden bestehende krankheitsassoziierte Symptome und Befunde erfasst, die vor der Durchführung einer medikamentösen Therapie auftraten. Hierbei muss beachtet werden, dass die aufgeführten Symptome einem individuellen subjektiven Empfinden unterliegen und bei einigen Patienten mehr als ein Symptom bzw. Befund gleichzeitig vorlag. Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so traten eine Erhöhung der Transaminasen (24,90%, n=137), ein rechtsseitiger Druckschmerz im Bereich des Oberbauches (9,09%, n=50), Müdigkeit (8%, n=44) und Leistungsabfall (2,36%, n=13) am häufigsten auf. Einige Patienten waren beschwerdefrei (11,81%, n=65). Diese Verteilung spiegelt sich auch in der Gruppe der Nonresponder und Responder wieder. In der Gruppe der Nonresponder traten im Vergleich zu den anderen Gruppen zudem häufiger ein Gewichtsverlust (3,14%, n=4) und Übelkeit bzw. Erbrechen (3,14%, n=4) auf. Sehr

selten berichteten die Patienten über das Auftreten eines Ikterus (0,72%, n=4), Fieber und Arthralgie (je 0,54%, n=3) sowie Schlafstörungen (0,36%, n=2).

3.9 Begleiterkrankungen und extrahepatische Manifestationen

Die folgende Tabelle stellt die Häufigkeit von Begleiterkrankungen und die als extrahepatische Manifestationen geltenden Erkrankungen der HCV-Infektion der Patienten dar.

Tab. 13: Übersicht Häufigkeit von Begleiterkrankungen und extrahepatischen Manifestationen

	Gesamtkollektiv (n=550)	Nonresponder (n=127)	Responder (n=112)	Ohne Therapie (n=271)	Unvollst. Akte (n=40)
	N (%)	N (%)	N(%)	N (%)	N(%)
Diabetes mellitus Typ I	1 (0,18)	1 (0,78)	-	-	-
Diabetes mellitus Typ II	37 (6,72)	19 (14,96)	7 (6,25)	7 (2,58)	4 (10,0)
Art. Hypertonie	54 (9,81)	21 (16,53)	19 (16,96)	12 (4,42)	2 (5,0)
Porphyria cutanea tarda	1 (0,18)	-	-	1 (0,36)	-
Sjögren-Syndrom	1 (0,18)	1 (0,78)	-	-	-
Rheumatoide Arthritis	2 (0,36)	2 (1,50)	-	-	-
Monoklonale Gammopathie	2 (0,36)	2 (1,57)	-	-	-
Raynaud-Symptomatik	1 (0,18)	-	1 (0,89)	-	-
M. Behcet	1 (0,18)	-	-	-	1 (2,5)
NHL	1 (0,18)	1 (0,78)	-	-	-
Autoimmunthyreoditis	9 (1,63)	8 (6,20)	1 (0,89)	-	-
Hyperlipoproteinämie	11 (2,0)	5 (3,93)	5 (4,46)	1 (0,36)	-
Hyperurikämie	6 (1,09)	2 (1,57)	3 (2,67)	-	1 (2,5)
M. Wilson	1 (0,18)	-	-	1 (0,36)	-
Autoimmunhepatitis	3 (0,54)	-	-	3 (1,10)	-
α1-Antitrypsinmangel	1 (0,18)	1 (0,78)	-	-	-
M. Meulengracht	2 (0,36)	1 (0,78)	1 (0,89)	-	-
Pankreatitis	2 (0,36)	-	-	2 (0,73)	-
Niereninsuffizienz	14 (2,54)	4 (3,1)	1 (0,89)	7 (2,58)	2 (5,0)
Nierentransplantation	7 (1,27)	2 (1,57)	2 (1,78)	3 (1,10)	-
Bilharziose	1 (0,18)	1 (0,78)	-	-	-
Thalassämia minor	2 (0,36)	2 (1,57)	-	-	-
Faktor-V-Leiden- Mutation	1 (0,18)	-	1 (0,89)	-	-
Hämophilie A	1 (0,18)	1 (0,78)	-	-	-
Hämophilie B	3 (0,54)	-	1 (0,89)	2 (0,73)	-
v. Willebrand-Jürgens- Syndrom	6 (1,09)	3 (2,36)	2 (1,78)	-	1 (2,5)
Myasthenia gravis	2 (0,36)	-	2 (1,78)	-	-
Depression	39 (7,09)	13 (10,23)	8 (7,14)	12 (4,42)	6 (15,0)
Schizophrenie	6 (1,09)	-	6 (5,35)	-	-
Bipolare Psychose	1 (0,18)	1 (0,78)	-	-	-

In der Gruppe der Patienten, bei denen keine antivirale Therapie durchgeführt wurde, war neben der arteriellen Hypertonie (4,42%, n=12) eine Depression (n=12, 4,42%), die gleichzeitig eine Kontraindikation zur Durchführung einer antiviralen Therapie darstellen kann, die häufigste angegebene Begleiterkrankung. Ein Diabetes mellitus Typ II, der als eine extrahepatische Manifestation der HCV-Infektion gilt, lag bei 6,72% (n=37) der Patienten des Gesamtkollektivs vor. Mit 9,81% (n=54) und 7,09% (n=39) traten eine arterielle Hypertonie und Depression am häufigsten im Gesamtkollektiv auf. In der Gruppe der Nonresponder traten als extrahepatische Manifestationen am häufigsten ein Diabetes mellitus Typ II (14,96%, n=19) und eine arterielle Hypertonie (16,53%, n=21) auf. Eine Autoimmunthyreoditis (6,20%, n=8) und eine Depression (10,23%, n=13) waren ebenfalls unter den am häufigsten auftretenden Begleiterkrankungen vertreten. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich auch in der Gruppe der Responder mit einem Auftreten eines Diabetes mellitus Typ II bei 6,25% (n=7), einer arteriellen Hypertonie mit 16,96% (n=19) und einer Depression mit 7,14% (n=8).

3.10 Spätfolgen der HCV-Infektion und Folgeerkrankungen der Leberzirrhose

In der folgenden Tabelle wird die Häufigkeit des Auftretens von Erkrankungen dargestellt, die durch einen zirrhotischen Umbau der Leber auf dem Boden einer bestehen HCV-Infektion entstanden sind.

Tab. 14: Übersicht Häufigkeit der aufgetretenen Spätfolgen der HCV-Infektion

	Gesamtkollektiv (n=550)	Nonresponder (n=127)	Responder (n=112)	Ohne Therapie (n=271)	Unvollst. Akte (n=40)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Ösophagusvarizen	17 (3,09)	4 (3,14)	2 (1,78)	11 (4,05)	-
Grad 1	6 (1,09)	3 (2,36)	2 (1,78)	1 (0,36)	-
Grad 2	3 (0,54)	3 (2,36)	-	-	-
Grad 3	6 (1,09)	3 (2,36)	2 (1,78)	1 (0,36)	-
Grad 4	-	-	-	-	-
Ösophagusvarizen- blutung	12(2,18)	8 (6,29)	3 (2,67)	1 (0,36)	-
Aszites	12 (2,18)	2 (1,57)	1 (0,89)	6 (2,21)	3 (7,5)
Hepatomegalie	8 (1,45)	3 (2,36)	-	5 (1,84)	-
Hepatische Enzephalopathie	15 (2,72)	3 (2,36)	1 (0,89)	11 (4,05)	-
Spontan bakterielle Peritonitis	3 (0,54)	-	-	2 (0,73)	1 (2,5)
Hepatorenales Syndrom	4 (0,72)	-	-	4 (1,47)	-

Mit 3,09% (n=17) aller Folgeerkrankungen traten Ösophagusvarizen und eine hepatische Enzephalopathie (n=15, 2,72%) am häufigsten im Gesamtkollektiv auf, gefolgt von Aszites und Ösophagusvarizenblutungen mit einem Anteil von je 2,18% (n=12). Die Folgeerkrankungen einer Leberzirrhose traten bei den Nonrespondern und untherapierten Patienten häufiger auf als bei den Respondern. Hierbei wiesen 4,05% (n=11) der Patienten ohne Therapie Ösophagusvarizen auf, gegenüber 3,14% (n=4) bei den Nonrespondern und 1,78% (n=2) bei den Respondern. Eine hepatische Enzephalopathie trat mit 4,05% (n=11) ebenfalls bei den untherapierten Patienten häufiger auf als bei den Nonrespondern mit 2,36% (n=3) und den Respondern mit 0,89% (n=1). Eine spontan bakterielle Peritonitis war mit einer Auftretenshäufigkeit von 0,54% (n=3) im Gesamtkollektiv selten.

Tab. 15: Übersicht Häufigkeit von Leberzirrhose, HCC, LTX, Exitus letalis

	Gesamtkollektiv (n=550)	Nonresponder (n=127)	Responder (n=112)	Ohne Therapie (n=271)	Unvollst. Akte (n=40)
	N (%)	N (%)	N(%)	N (%)	N (%)
Leberzirrhose	65 (11,81)	28 (22,04)	9 (8,03)	23 (8,48)	5 (12,5)
Child A	14 (2,54)	8 (6,29)	4 (3,57)	2 (0,73)	-
Child B	10 (1,81)	4 (3,14)	1 (0,89)	5 (1,84)	-
Child C	4 (0,72)			4 (1,47)	-
HCC	54 (9,81)	13 (10,23)	4 (3,57)	34 (12,54)	3 (7,5)
LTX	36 (6,54)	11 (8,66)	3 (2,67)	20 (7,38)	2 (5,0)
Exitus letalis	23 (4,18)	5 (3,93)	4 (3,57)	13 (4,79)	1 (2,5)

Eine Leberzirrhose kann auf dem Boden einer chronischen HCV-Infektion entstehen. 11,81% der Patienten des Gesamtkollektivs (n=65) wiesen den vorliegenden Akten zufolge eine Leberzirrhose auf, welche zum Teil nicht histologisch gesichert war, jedoch beispielsweise durch bildgebende Verfahren diagnostiziert wurde. Dabei waren 22,04% (n=28) der Nonresponder, 8,48% (n=23) der Patienten ohne Therapie und 8,03% (n=9) der Responder betroffen. Bei einigen Patienten konnte zudem aus den vorhandenen Daten eine Einteilung der Leberzirrhose nach Child erhoben werden. Eine Leberzirrhose Child A (2,54%, n=14) lag häufiger als eine fortgeschrittene Leberzirrhose Child C (0,72%, n=4) vor, die nur in der Gruppe der nichttherapierten Patienten auftrat (1,47%, n=4).

Neben einer Leberzirrhose kann auf dem Boden einer chronischen HCV-Infektion ebenfalls ein HCC entstehen, welches bei 54 Patienten des Gesamtkollektivs (9,81%) diagnostiziert worden war. Bei unzureichender Datenlage ergab sich das gemittelte Auftreten eines HCC 10,66 ($\pm 8,77$) Jahre nach Erstdiagnose. Zudem ergab sich kein signifikanter Unterschied für die Häufigkeit des Auftretens eines HCC zwischen der Gruppe der therapierten gegenüber der nicht therapierten Patienten ($p > 0,05$, Fisher-Test). In der Gruppe der Nonresponder trat ein HCC zahlenmäßig häufiger auf als bei den Respondern, wobei sich dieser Unterschied als statistisch nicht signifikant herausstellte ($p = 0,0506$, Fisher-Test).

Eine Lebertransplantation (LTX) wurde im Gesamtkollektiv in 36 Fällen (n=6,54%) durchgeführt.

23 Patienten des Gesamtkollektivs (4,18%) verstarben an den Folgen einer chronischen HCV-Infektion und den damit einhergehenden Erkrankungen im Mittel nach 13,33 (\pm 7,44) Jahren. Im Hinblick auf das Auftreten eines Exitus letalis ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Patientengruppen ($p > 0,05$, Fisher-Test).

3.11 Histologie

Eine Leberpunktion wurde zur histologischen Diagnostik bei insgesamt 237 (43,09%) Patienten des Gesamtkollektivs durchgeführt. 116 (91,33%) Patienten der Gruppe der Nonresponder, 92 (82,14%) Responder sowie 28 Patienten (70%) mit unvollständiger Akte wurden biopsiert. Lediglich bei einem (0,36%) Patienten aus der Gruppe der untherapierten Patienten wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, deren Ergebnis unbekannt war (in den vorliegenden Tabellen und Grafiken nicht gezeigt). Die Einteilung des Steatosegrades sowie das Staging und Grading nach dem Desmet/Scheuer-Score erfolgte wie im Methodenteil beschrieben. In der Gruppe der Responder zeigten 23,21% der Patienten ($n=26$) keine Steatose des Leberparenchyms. 13,39% der Patienten ($n=15$) konnte der Grad 0 d.h. eine Steatose, die weniger als 5% des Lebergewebes betrifft, zugeteilt werden. Der Grad der Steatose war bei 47 Patienten (41,96%) nicht bekannt. Nur 0,89% der Patienten ($n=1$) wies eine schwere Steatose auf. Hingegen konnte bei 19,68% der Patienten der Gruppe der Nonresponder ($n=25$) keine Steatose des Leberparenchyms nachgewiesen werden. 7,08% der Patienten ($n=9$) konnte der Grad 0 zugeteilt werden. Wiederum bei 44,88%, d.h. bei 57 Patienten, war das Vorliegen einer Steatose oder eine eventuelle Gradeinteilung aus den Unterlagen nicht zu ermitteln. Eine Steatose des Schweregrades 3 lag bei 1,57% der Patienten vor ($n=2$).

27,55% der Nonresponder ($n=35$) wiesen in der histologischen Untersuchung keine Fibrosezeichen auf. Eine schwere Fibrose zeigten 6,29% ($n=8$) der Patienten. In 27 Fällen (21,25%) konnte der Grad der Fibrose aus den Akten nicht ermittelt werden. Bei 17,32% der Patienten ($n=22$) lag bereits eine Leberzirrhose vor. Demgegenüber war bei 30,25% der Responder ($n=34$) keine Fibrose nachweisbar.

Eine schwere Fibrose trat nicht auf. In 34 Fällen (30,35%) konnte der Grad der Fibrose aus den Akten nicht ermittelt werden. Eine Zirrhose lag bei 7,14% der Patienten (n=8) vor. Im Gesamtkollektiv wiesen 6,0% der Patienten (n=33) und 12,55% aller therapierten Patienten (n=30) eine histologisch gesicherte Leberzirrhose auf. 14,9% der Patienten des Gesamtkollektivs (n=82) und 14,36% aller therapierten Patienten (n=79) wiesen bereits eine Leberfibrose auf.

Vergleicht man die Gruppe der Nonreponder und die Responder bezüglich der histologischen Entzündungsaktivität, so waren in drei Fällen (2,67%) bei den Respondern keine Entzündung nachweisbar, keiner der Patienten zeigte eine schwere Entzündungsaktivität und eine milde Entzündungsaktivität lag bei 39 Patienten (34,82%) vor. Bei den Nonrespondern war in acht Fällen (6,29%) keine Entzündung nachweisbar. Ein Patient zeigte eine schwere Entzündungsaktivität, dies entspricht einem Anteil von 0,78%. Am häufigsten war eine minimale Entzündungsaktivität nachweisbar. Dies war bei 40 Patienten der Gruppe der Nonresponder (31,49%) der Fall.

Tab. 16: Übersicht Steatosegrad der ausgewerteten Leberbiopsien

	<i>Steatosegrad</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
<i>Gesamtkollektiv</i> <i>(n= 550)</i>	Keine Steatose	54	9,81
	Unterer Grenzwert	24	4,36
	Mild	51	9,27
	Mäßig	7	1,27
	Schwer	4	0,72
	unbekannt	410	74,54
<i>Nonresponder</i> <i>(n=127)</i>	Keine Steatose	25	19,68
	Unterer Grenzwert	9	7,08
	Mild	30	23,62
	Mäßig	4	3,14
	Schwer	2	1,57
	unbekannt	57	44,54
<i>Responder</i> <i>(n= 112)</i>	Keine Steatose	26	23,21
	Unterer Grenzwert	15	13,39
	Mild	20	17,85
	Mäßig	3	2,67
	Schwer	1	0,89
	unbekannt	47	41,96
<i>Unvollst. Akte</i> <i>(n= 40)</i>	Keine Steatose	3	7,50
	Unterer Grenzwert	-	-
	Mild	1	2,50
	Mäßig	-	-
	Schwer	1	2,50
	unbekannt	5	12,50

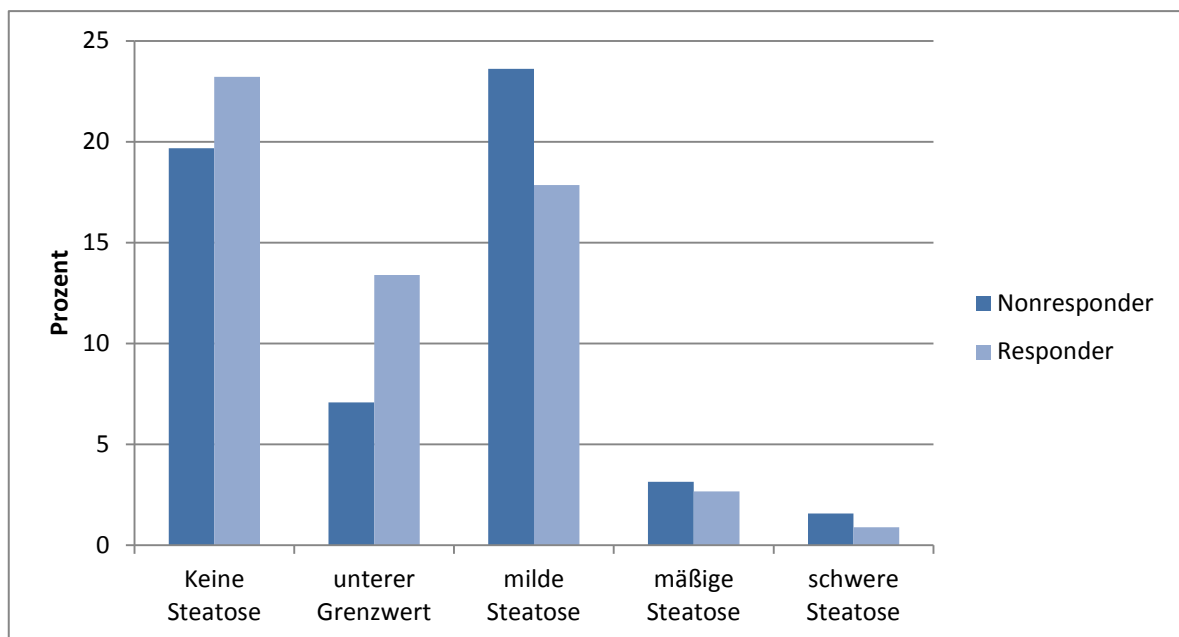


Abb. 8: Häufigkeit der Ausprägung der Steatose bei Nonrespondern und Respondern

Tab. 17: Übersicht Entzündungsgrad der ausgewerteten Leberbiopsien

Gruppe	Grad der Entzündung	N	(%)
<i>Gesamtkollektiv</i> (n= 550)	Keine Entzündung	12	2,18
	Minimal	71	12,90
	Mild	76	13,81
	Mäßig	1	0,18
	Schwer	1	0,18
	unbekannt	389	70,72
<i>Nonresponder</i> (n= 127)	Keine Entzündung	8	6,29
	Minimal	40	31,49
	Mild	35	27,55
	Mäßig	8	6,29
	Schwer	1	0,78
	unbekannt	35	27,55
<i>Responder</i> (n=112)	Keine Entzündung	3	2,67
	Minimal	27	24,10
	Mild	39	34,82
	Mäßig	8	7,14
	Schwer	-	-
	unbekannt	35	31,25
<i>Unvollst. Akte</i> (n=40)	Keine Entzündung	1	2,50
	Minimal	4	10,00
	Mild	2	5,00
	Mäßig	1	2,50
	Schwer	-	-
	unbekannt	32	80,00

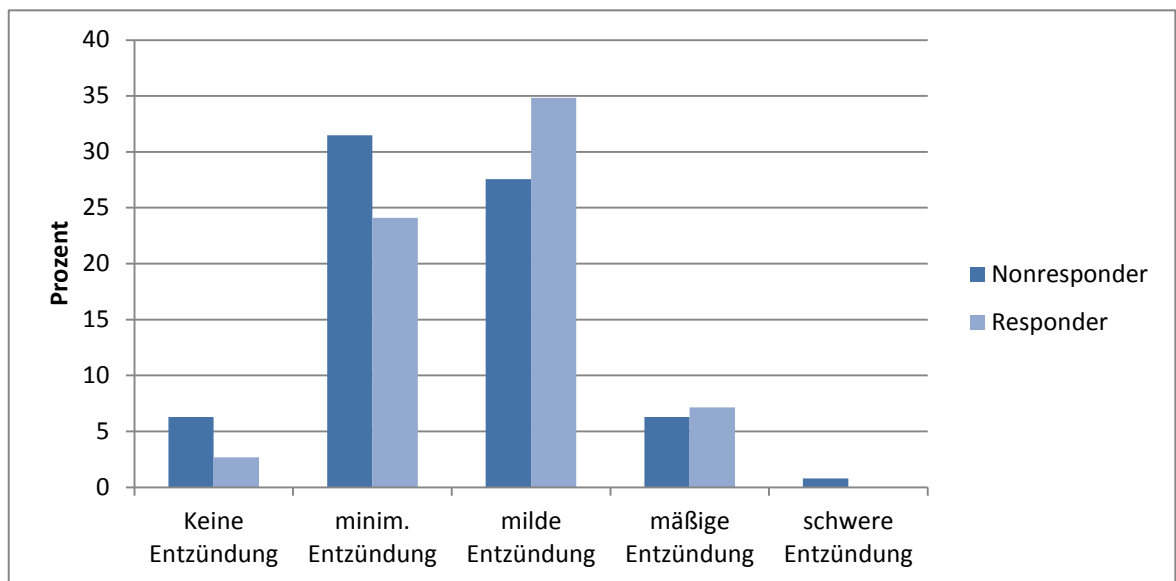


Abb. 9: Häufigkeit der Ausprägung der Entzündung bei Nonrespondern und Respondern

Tab. 18: Übersicht Fibrosegrad der ausgewerteten Leberbiopsien

Gruppe	Fibrosegrad	N	(%)
<i>Gesamtkollektiv</i> (n= 550)	Keine Fibrose	71	12,09
	Milde Fibrose	40	7,27
	Mäßige Fibrose	34	6,18
	Schwere Fibrose	8	1,45
	Zirrhose	33	6,00
	unbekannt	364	66,18
<i>Nonresponder</i> (n= 127)	Keine Fibrose	35	27,55
	Milde Fibrose	23	18,11
	Mäßige Fibrose	12	9,44
	Schwere Fibrose	8	6,29
	Zirrhose	22	17,32
	unbekannt	27	21,25
<i>Responder</i> (n= 112)	Keine Fibrose	34	30,25
	Milde Fibrose	16	14,28
	Mäßige Fibrose	20	17,85
	Schwere Fibrose	-	-
	Zirrhose	8	7,14
	unbekannt	34	30,55
<i>Unvollst. Akte</i> (n= 40)	Keine Fibrose	2	5,00
	Milde Fibrose	1	2,50
	Mäßige Fibrose	2	5,00
	Schwere Fibrose	-	-
	Zirrhose	3	7,50
	unbekannt	32	80,00

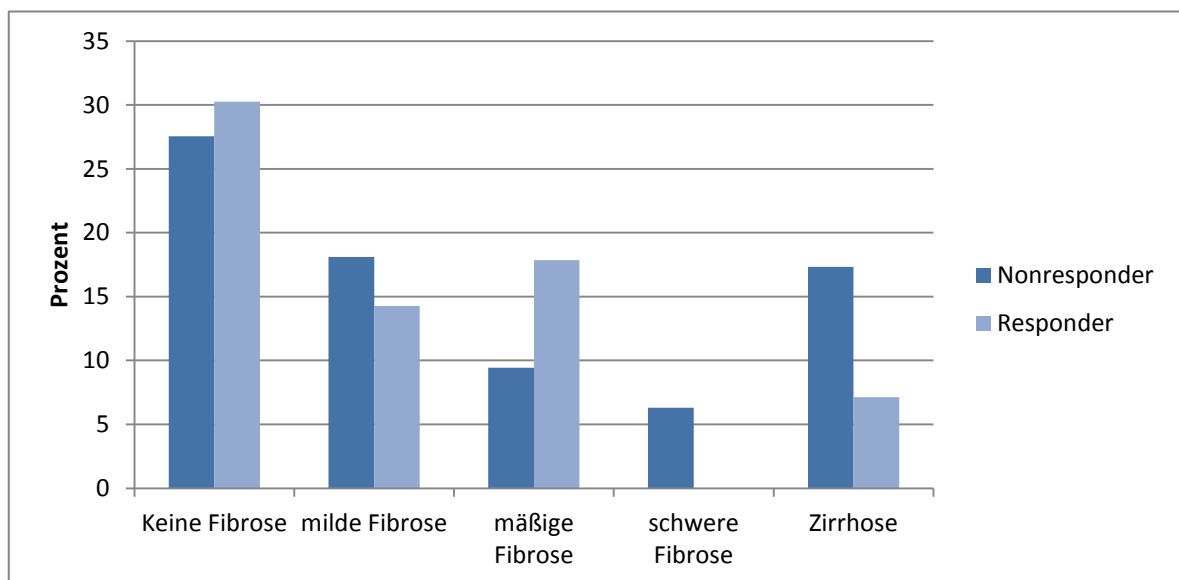


Abb. 10: Häufigkeit der Ausprägung der Fibrose bei Nonrespondern und Respondern

3.12 Höhe des γ -GT/ALT-Quotienten vor Therapiebeginn

Tab. 19: Höhe des γ -GT/ALT-Quotienten bei Nonrespondern und Respondern

	<i>Geschlecht</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Maximum</i>	<i>Minimum</i>	<i>SD</i>
<i>Therapierte</i>					
<i>Patienten</i> (n=199)	gesamt	0,90	6,08	0,1	0,80
<i>Nonresponder</i>					
(n=121)	Gesamt	1,07	6,08	0,1	0,92
	weiblich	1,25	6,08	0,17	1,12
	männlich	0,89	3,31	0,1	0,62
<i>Responder</i>					
(n=78)	Gesamt	0,64	3,5	0,1	0,49
	weiblich	0,67	3,5	0,1	0,64
	männlich	0,62	1,81	0,16	0,38

Vor Therapiebeginn konnte bei 121 Patienten der Gruppe der Nonresponder (95,27%) und 78 (69,64%) Patienten der Gruppe der Responder der γ -GT/ALT-Quotient rechnerisch ermittelt werden. Im Mittel betrug der Wert des γ -GT/ALT-Quotienten bei allen therapierten Patienten 0,90 (\pm 0,80). Ein signifikant geringerer Wert des Quotienten lag bei der Gruppe der Responder mit 0,64 (\pm 0,49) gegenüber 1,07 (\pm 0,92) bei den Nonrespondern vor ($p < 0,01$, Mann-Whitney-U-Test).

3.13 Nebenwirkungen antiviraler Therapie

Tab. 20: Nebenwirkungen unter antiviraler Therapie bei Nonrespondern und Respondern

<i>Nebenwirkung</i>	<i>Patienten N (%) Patienten mit SVR</i>	<i>Patienten N (%) Patienten NR, BT, RL</i>
<i>Müdigkeit</i>	57 (50,89%)	68 (53,54%)
<i>Arthralgie</i>	46 (41,07%)	47 (37,00%)
<i>Abgeschlagenheit/Schwäche</i>	39 (34,82%)	52 (40,94%)
<i>Kopfschmerzen</i>	40 (35,71%)	43 (33,85%)
<i>Pruritus</i>	29 (25,89%)	38 (29,92%)
<i>Dermatitis</i>	27 (24,10%)	34 (26,77%)
<i>Depression</i>	25 (22,32%)	33 (25,98%)
<i>Übelkeit/Erbrechen</i>	23 (20,53%)	33 (25,98%)
<i>Fieber</i>	18 (16,07%)	22 (17,32%)
<i>Blutbildveränderung</i>	16 (14,28%)	15 (11,81%)
<i>Diarrhoe</i>	8 (7,14%)	11 (8,66%)
<i>Trockener Husten</i>	8 (7,14%)	6 (4,72%)

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen unter antiviraler Therapie bei Patienten ohne und mit Therapieansprechen waren Müdigkeit (Responder 50,89%, n=57, Nonresponder 53,54%, n=68), Arthralgie (Nonresponder 37%, n=47; Responder 41,07% n=46), Abgeschlagenheit (Nonresponder 40,94%, n=52; Responder 34,82%, n=39) und Kopfschmerzen (Nonresponder 33,85%, n=43; Responder 35,71%, n=40). Seltener traten trockener Husten mit 4,72% (n=6) bei den Nonrespondern und 7,14% (n=8) bei den Respondern bzw. Diarrhoe mit 8,66% (n=11) bei den Nonrespondern und 7,14% (n=8) bei den Respondern auf. Unter Blutbildveränderungen wurden Anämie, Thrombozyto- und Neutropenie zusammengefasst.

3.14 Kontraindikationen

Tab. 21: Gründe gegen die Durchführung einer antiviralen Therapie

<i>Kontraindikationen/Einschränkungen</i>	<i>N (%)</i>
<i>Intravenöser Drogenabusus</i>	34 (12,54%)
<i>Methadonsubstitution</i>	14 (5,16%)
<i>Alkoholabusus</i>	35 (12,91%)
<i>Bevorstehende Lebertransplantation</i>	20 (7,38%)
<i>Leberzirrhose Child C</i>	4 (1,47%)
<i>HCC</i>	34 (12,54%)
<i>Depression</i>	12 (4,42%)
<i>Schizophrenie</i>	5 (1,84%)
<i>Borderline-Störung</i>	2 (0,73%)
<i>Frühere Suizidversuche</i>	3 (1,10%)
<i>Schwangerschaft</i>	2 (0,73%)
<i>HIV-Infektion</i>	13 (4,79%)
<i>HFE-Mutation</i>	1 (0,36%)
<i>Sarkoidose</i>	2 (0,73%)
<i>Maligne Grunderkrankung</i>	6 (2,21%)
<i>Ablehnung der Therapie durch den Patienten</i>	5 (1,84%)

Im Folgenden werden die Gründe bzw. Kontraindikationen und Einschränkungen dargestellt, welche die Durchführung einer Therapie bei chronischer HCV-Infektion verhinderten. Zu beachten ist dabei, dass bei einigen Patienten mehr als eine Kontraindikation bzw. Einschränkung gleichzeitig vorlag. Bei 107 Patienten (39,48%) konnten diese aus den Akten nicht ermittelt werden. Ursächlich waren am häufigsten ein vorliegender Alkohol- (12,91%, n=35) oder iv.-Drogenabusus

(12,54%, n=34), Bevorstehen einer Lebertransplantation (7,38%, n=20) und das Vorliegen eines HCC (12,54%, n= 34).

3.15 Prädiktive Faktoren

Mehrere verschiedene patienten- und virusspezifische Faktoren bestimmen, ob ein Patient durch eine antivirale Therapie HCV dauerhaft eliminieren kann (SVR). Mittels univariater Analyse wurde überprüft, ob es signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens prädiktiver Faktoren wie Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, BMI, Genotyp, einer Early Virologic Response (EVR), des γ -GT/ALT-Quotienten sowie eines aktuellen oder früheren Alkoholkonsums zwischen der Gruppe der Nonresponder und Responder gab. Ein signifikanter Unterschied konnte für das Alter bei Erstdiagnose ($p < 0,01$), das Geschlecht ($p = 0,0475$), den Genotyp ($p < 0,01$), eine EVR beim ersten Therapieversuch ($p < 0,0001$), den γ -GT/ALT-Quotienten ($p < 0,01$) und einen aktuellen oder früheren Alkoholkonsum ($p < 0,01$) nachgewiesen werden. Die Höhe des BMI unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,5851$).

Alle signifikanten Faktoren wurden anschließend in einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse nochmals auf Signifikanz bezüglich des Einflusses auf das Therapieergebnis geprüft. Die EVR wurde nicht mit einbezogen, da sie nur in der Gruppe der Responder zu beobachten war. In dieser Analyse zeigten der Genotyp 1 und der γ -GT/ALT-Quotient einen signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis. Das Alter bei Erstdiagnose war mit einem p-Wert von 0,0542 knapp nicht signifikant. Das Geschlecht des Patienten ($p = 0,1604$) sowie ein aktueller oder früherer Alkoholkonsum ($p = 0,8826$) hatten keinen signifikanten Einfluss.

Tab. 22: Multivariate logistische Regressionsanalyse bezogen auf das Therapieergebnis

<i>prädiktiver Faktor</i>	<i>Odds-Ratio</i>	<i>95%-KI</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Alter</i>	1,033	0,9993-1,0690	0,0542
<i>Genotyp</i>	6,1975	1,8863-20,3621	0,0066
<i>γ-GT/ALT-Quotient</i>	2,2758	1,1155-4,6426	0,0237
<i>Geschlecht</i>	0,5575	0,2465-1,2607	0,1604
<i>Alkoholkonsum</i>	0,9320	0,3663-2,3714	0,8826

3.16 Therapie der HCV-Infektion

Von 112 Patienten, die durch eine antivirale Therapie an der UMG HCV eliminierten, also eine SVR erlangten, gelang dies bei 80 Patienten (71,41%) bereits nach dem ersten Therapieversuch. Lediglich vier Patienten (3,57%) benötigten vier Therapieversuche, um das Virus eliminieren zu können. 28,02% dieser Patienten (n=44) erlangten eine RVR, 18,47% (n=29) erreichten eine EVR. Insgesamt wurden bei 112 Respondern 157 Therapieversuche durchgeführt. Vergleichend dazu wurden bei 127 Patienten in der Gruppe der Nonresponder 207 Therapieversuche durchgeführt. Diese Patienten hatten unter bzw. nach Therapie eine Nonresponse, einen Relapse oder ein Breakthrough zu verzeichnen. Aus diesem Grund führten viele Patienten mehr als eine Therapie durch. 75 Patienten (59,05%) wurden lediglich einmal therapiert. Eine Folgetherapie wurde bei 32 Patienten (25,19%) durchgeführt. Ein Patient unternahm fünf Therapieversuche (0,78%).

Tab. 23: Übersicht Therapieanzahl, Therapieart und -ergebnisse bei Nonrespondern und Respondern

	<i>Nonresponder (n=127)</i>	<i>Responder (n=112)</i>
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
<u>Therapieversuche</u>		
1	75 (59,05)	80 (71,42)
2	32 (25,19)	23 (20,53)
3	13 (10,23)	5 (4,46)
4	6 (4,72)	4 (3,57)
5	1 (0,78)	-
<u>Therapieart</u>		
Monotherapie Interferon	98 (47,34)	49 (31,21)
Duale Kombinationstherapie	101 (48,79)	104 (66,24)
Tripletherapie	7 (3,38)	3 (1,92)
unbekannt	1 (0,48)	1 (0,63)
<u>Therapieergebnisse</u>		
Nonresponse	146 (70,53)	25 (15,92)
Relapse	59 (28,50)	23 (14,64)
Breakthrough	2 (0,96)	-
Rapid Virologic Response	-	44 (28,02)
Early Virologic Response	-	29 (18,47)
Slow Virologic Response	-	7 (4,45)
Sustained Virologic Response	-	29 (18,47)

In der Gruppe der Responder erhielt der Hauptteil der Patienten eine Kombinationstherapie (66,24%, n=104), bestehend aus Interferon α und Ribavirin (pegyliertes Interferon α -2a mit 180- μ g/Woche sc., pegyliertes Inteferon α -2b mit 1-1,5 μ g/kg KG/Woche, Ribavirin 12-15 mg/kg KG täglich gewichtsadaptiert) und 31,21% eine Monotherapie (n=49) mit PEG-Interferon α . Auch in der Gruppe der Nonresponder wurde am häufigsten eine Kombinationstherapie aus PEG-Interferon α und Ribavirin durchgeführt (48,79% n=101). Eine Tripletherapie (Interferon α , Ribavirin, Amantadin) war hingegen selten.

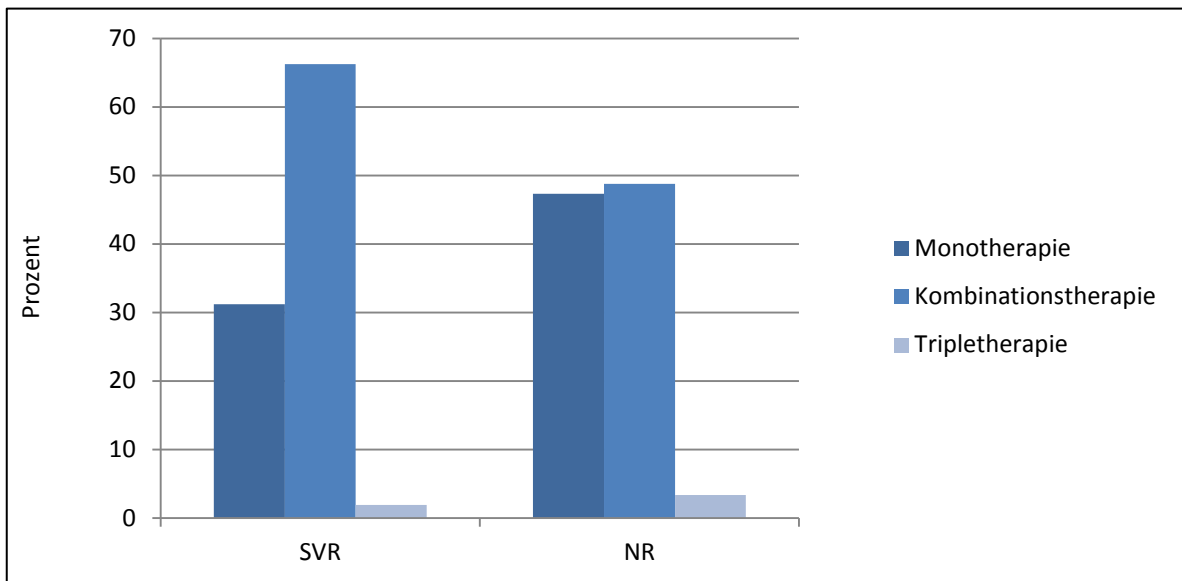


Abb. 11: Häufigkeit der Therapieart bei Nonrespondern und Respondern

Die mittlere Therapiedauer betrug bei den Respondern 41,26 ($\pm 13,75$) Wochen. In 90 Fällen (57,32%) wurde eine Therapie über insgesamt 48 Wochen durchgeführt. In 33 Fällen (21,01%) wurde 24 Wochen lang therapiert. In der Gruppe der Non-responder betrug die mittlere Therapiedauer 37,56 ($\pm 21,97$) Wochen. In 71 Fällen (34,29%) wurde eine Therapie über insgesamt 48 Wochen durchgeführt. In 29 Fällen (14,0%) wurde 24 Wochen lang therapiert. Die Dauer weiterer Therapien, wie in den Akten angegeben, zeigt Abbildung 12 und 13. Eine Therapiezeit von über 48 Wochen lässt sich mit der Durchführung einer Langzeit-Interferontherapie erklären.

Tab. 24: Übersicht durchschnittliche Therapiedauer bei Nonrespondern und Respondern

	<i>Mittelwert (Wochen)</i>	<i>Minimum (Wochen)</i>	<i>Maximum (Wochen)</i>	<i>SD</i>
<i>Nonresponder (n=127)</i>	37,56	4	176	21,97
<i>Responder (n=112)</i>	41,26	12	96	13,75

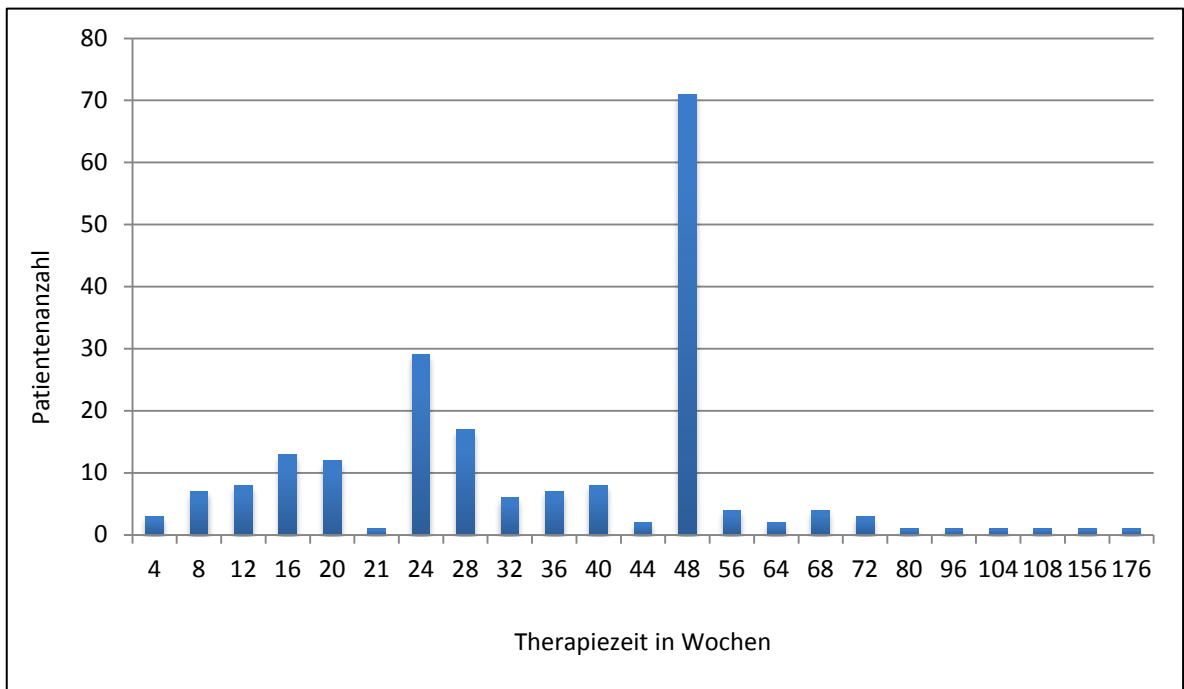


Abb. 12: Therapiezeit Nonresponder in Wochen

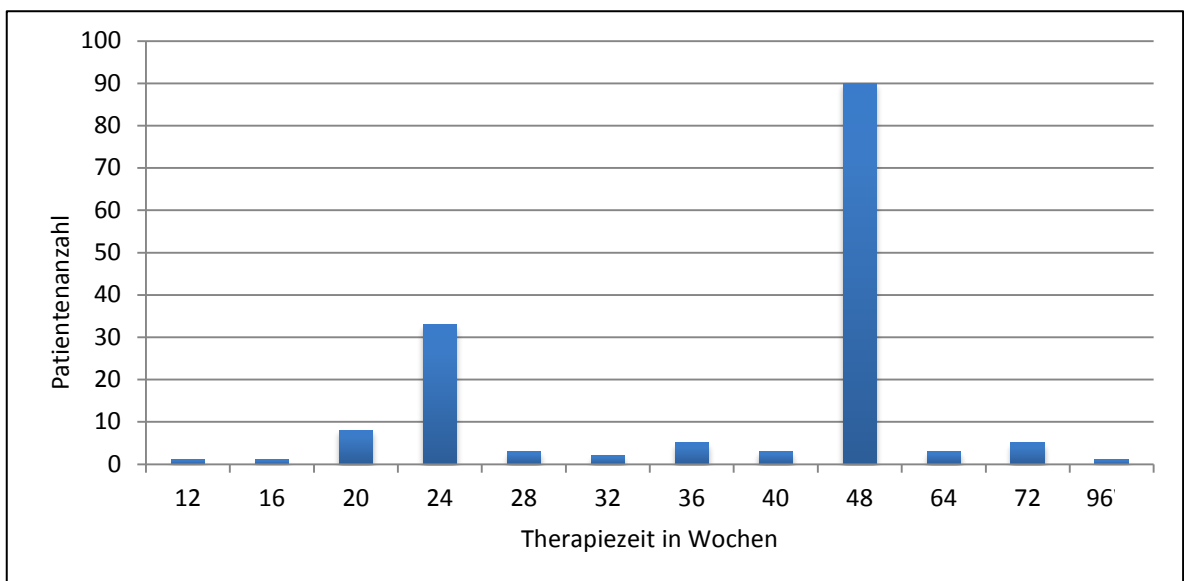


Abb. 13: Therapiezeit Responder in Wochen

In 15 von 157 Fällen (4,45%) wurde in der Gruppe der Responder die Therapie vorzeitig abgebrochen. Dies geschah aus unterschiedlichen Gründen. Neben dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen unter laufender Therapie in einem Fall

(6,66%) kam es in drei Fällen (20%) zu psychischen Nebenwirkungen in Form einer Depression und in weiteren zwei Fällen (13,33%) zu einem Krampfanfall unter der Therapie. Im Mittel erfolgte der Therapieabbruch nach 34,28 ($\pm 10,22$) Wochen. Demgegenüber fand ein Therapieabbruch in 38 von 207 Fällen der begonnenen Therapien der Nonresponder (18,35%) statt. Als häufigster Grund für den Therapieabbruch wurden neben nicht näher klassifizierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch ein fehlendes Therapieansprechen, definiert als Abfall der HCV-RNA im Blut um weniger als 2 \log_{10} -Stufen im Vergleich zur Konzentration vor Therapiebeginn innerhalb von zwölf Wochen, genannt. Im Mittel erfolgte der Therapieabbruch in dieser Gruppe nach 26,3 ($\pm 13,67$) Wochen. Bei einigen Patienten lagen mehrere Abbruchgründe gleichzeitig vor. In den meisten Fällen konnte ein Grund für den Abbruch einer antiviralen Therapie nicht ermittelt werden (31,68%, n=32). Das Auftreten einer Anämie lag 1,98% der Therapieabbrüche zugrunde (n=2). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die oftmals in den Akten nicht genau klassifiziert wurden, führten in 15 Fällen (14,85%) zum Therapieabbruch.

Tab. 25: Gründe für einen Therapieabbruch bei Nonrespondern und Respondern

	<i>Nonresponder (n=127)</i> N (%)	<i>Responder (n=112)</i> N (%)
<u>Abbruchgründe</u>		
<i>Kein Therapieansprechen</i>	35 (34,65)	3 (20,0)
<i>Breakthrough</i>	1 (0,99)	-
<i>Hausarzt Therapie abgesetzt</i>	1 (0,99)	-
<i>Patientenwunsch</i>	1 (0,99)	-
<i>UAW</i>	15 (14,85)	1 (6,66)
<i>Anämie</i>	2 (1,98)	-
<i>Leukozytopenie</i>	1 (0,99)	1 (6,66)
<i>Infekt/Sepsis</i>	3 (2,97)	-
<i>Psych.</i>	3 (2,97)	3 (20,0)
<i>Beeinträchtigung/Depression</i>		
<i>Krampfanfall</i>	-	2 (13,33)
<i>Sarkoidose</i>	1 (0,99)	-
<i>Hyperthyreose</i>	1 (0,99)	-
<i>Nekrotisierende Pankreatitis</i>	1 (0,99)	-
<i>Ösophagitis</i>	1 (0,99)	-
<i>Schwangerschaft</i>	-	1 (6,66)
<i>Zirrhose</i>	1 (0,99)	-
<i>unbekannt</i>	32 (31,68)	4 (26,66)

Insgesamt 46,86% (n=112) aller Patienten, die an der UMG eine antivirale Therapie erhielten (n=239), konnten das Virus eliminieren.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit umfasst eine retrospektive Analyse der Daten von 550 Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion, die in der Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie der UMG in den Jahren 1994 bis 2009 untersucht und behandelt wurden. Die Ergebnisse wurden unter Einbeziehung nationaler und internationaler Studien diskutiert und zusammengefasst. Es muss darauf hingewiesen werden, dass bei retrospektiven Datenanalysen im Vergleich zu prospektiv angelegten Studien Einschränkungen bezüglich der Aussagekraft erhobener Ergebnisse auftreten können, da Laborparameter, Diagnostik und Follow-up-Untersuchungen im Patientenkollektiv nicht zu einem festgelegten Kontrollzeitpunkt durchgeführt wurden.

4.1 Alter bei Erstdiagnose

Das Alter bei Erstdiagnose der HCV-Infektion konnte bei 411 der 550 Patienten, deren Akten zur Datenerfassung vorlagen, bestimmt werden. Im Mittel waren die Patienten bei Erstdiagnose 40,5 ($\pm 14,06$) Jahre alt. Im Vergleich der Patientengruppen miteinander kann festgestellt werden, dass weibliche Patienten bei Erstdiagnose der Erkrankung signifikant älter waren als männliche. So waren bei den Respondern weibliche Patienten bei Erstdiagnose im Mittel 41,4 ($\pm 9,97$) Jahre und männliche 35,1 ($\pm 11,77$) Jahre alt. Ebenso verhielt es sich bei den Nonrespondern: Das mittlere Alter der Männer betrug 40,6 ($\pm 11,98$) Jahre, das mittlere Alter der Frauen 46,2 ($\pm 14,66$) Jahre. Zudem waren Patienten in der Gruppe der Nonresponder signifikant älter (43,3 $\pm 13,56$ Jahre) als Patienten der Gruppe der Responder mit 37,3 ($\pm 11,52$) Jahren. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen nationaler und internationaler Studien. Untersuchungen nationaler Kollektive geben ein mittleres Alter von 43,4 ($\pm 14,2$) bis 49,4 ($\pm 14,6$) Jahren an (Hüppe et al. 2008, Niederau et al. 1998). In internationalen Studien, die französische und amerikanische Patienten einschlossen, lag das Alter der Patienten im Mittel zwischen 40,0 (± 10) und 45,2 ($\pm 10,3$) Jahren (Allison et al. 2012, Zarski et al. 2003). Insgesamt entsprach die Altersverteilung der mit HCV-infizierten Patienten bei Erstdiag-

nose in Studien der Altersverteilung des UMG-Patientenkollektivs. In diesen Studien wird der Anteil der über 60-jährigen mit 6,2-12,3% angegeben (Roeder et al. 2014, RKI 2006, Hüppe et al. 2008, Lattimore et al. 2014). Das Ansprechen auf eine antivirale Therapie ist bei Patienten über 60 Jahren geringer und die Patienten leiden häufiger unter Begleiterkrankungen und damit assoziierten Medikamentenwechselwirkungen als jüngere Patienten. Meist ist deshalb ein Therapieabbruch oder eine Dosisreduktion antiviraler Medikamente erforderlich (Roeder et al. 2014, Vespasiani-Gentilucci et al. 2015).

4.2 Geschlechterverteilung

60,72% der insgesamt erfassten 550 Patienten mit chronischer HCV-Infektion waren Männer, 39,28% Patienten waren weiblichen Geschlechts. Der Unterschied der Verteilung der Geschlechter in den einzelnen Patientengruppen war signifikant. So betrug der Anteil der männlichen Patienten, die durch eine antivirale Therapie einen andauernden Therapieerfolg zu verzeichnen hatten (SVR) 63,39%, wohingegen 36,61% der weiblichen Patienten das Virus nach antiviraler Therapie erfolgreich eliminierten. Mit 51,96% war der Anteil der männlichen Patienten in der Gruppe der Nonresponder ebenfalls größer als der der Frauen (48,04%). Der größere Anteil männlicher Responder in der vorliegenden Studie dürfte jedoch in erster Linie durch den insgesamt größeren Anteil männlicher Patienten am Gesamtkollektiv begründet sein. Eine ähnliche Geschlechterverteilung wird national (RKI 2006, Niederau und Kapagiannidis 2006, Hüppe et al. 2008) und international (Mohsen 2001, Zeuzem et al. 2004, George et al. 2009, Lattimore et al. 2014, Poynard et al. 1998) in Studien gefunden. Hier ist insgesamt eine höhere Anzahl von Männern mit HCV infiziert (national 57,4-58,8% Hüppe et al. 2008, Niederau und Kapagiannidis 2006) und international (51-72% George et al. 2009, Zeuzem et al. 2004), was mit einer Ungleichverteilung hinsichtlich des Drogenkonsums zusammenhängen kann, da sich 71% der Männer im Alter von 20-29 Jahren aufgrund von intravenösem Drogenabusus infizieren (RKI 2006, Hüppe et al. 2008). In der Literatur erreichen jedoch Frauen deutlich häufiger einen andauernden Therapieerfolg (SVR) im Vergleich zu Männern (Poynard et al. 1998, Zeuzem et al. 2004, Mangia et al. 2005).

4.3 Genotyp

Bisher konnte HCV durch eine Analyse der variablen Nukleotidsequenzen des Virusgenoms, die für das Coreprotein und das NS3- und -5-Protein kodieren, in sechs verschiedene Genotypen und deren Subtypen eingeteilt werden. Nach Simmonds et al. (2005) konnte zwischen Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 unterschieden werden, wobei Genotyp 1, 2 und 3 in Europa und Nord- bzw. Südamerika, und Genotyp 4 und 5 in Afrika dominieren (Mcomish et al. 1994). Aktuelle Publikationen nehmen nun eine Einteilung in sieben Genotypen und 67 Subtypen (Smith et al. 2014) vor. Im UMG-Patientenkollektiv war der Genotyp 1 mit einem Anteil von 49,63% der Patienten am häufigsten vertreten. Der Genotyp 3 lag immerhin bei insgesamt 12,54% der Patienten vor. 11,63% waren Genotyp 1a-positiv, 1,81% der Patienten waren positiv für den Genotyp 2a, 12,18% der Patienten waren mit Genotyp 3a und 0,54% der Patienten mit Genotyp 4 infiziert. Genotyp 5 oder 6 konnten im Kollektiv nicht nachgewiesen werden. In der Gruppe der Patienten mit andauerndem Therapieansprechen (SVR) konnte bei 44,64% das Vorliegen des Genotyps 1b und bei 24,14% des Genotyps 3a nachgewiesen werden. Bei den Nonrespondern wiesen 74,80% den Genotyp 1b und 5,51% den Genotyp 3a auf. Außerdem war zu beobachten, dass der Subtyp 1b sowie 3a deutlich häufiger vorlagen als die Subtypen 1a (11,63%) und 3b (0,36%). Eine ähnliche Genotypverteilung ist auch in nationalen Studien zu beobachten, so sind von Genotyp 1 60,8% (Hüppe et al. 2008) bis 72,7% (Niederau et al. 1998) der Patienten betroffen. Der Genotyp 3 liegt laut dieser Studien bei ca. 16,6-35,7% der Patienten vor (Hüppe et al. 2008, Niederau et al. 1998). Laut internationaler Studien liegen in 4-53% der Fälle ein Genotyp 1 und bei 5-30,7% der Fälle der Genotyp 3 vor (Bruggmann et al. 2014, George et al. 2009, Lattimore et al. 2014). Niederau et al. (1998) unterscheiden das Auftreten von Genotypen nach Subtypen. Hier lag ebenfalls der Subtyp 1b häufiger vor als der Subtyp 1a. Anhand des Genotyps kann die Therapiedauer und der Therapieerfolg abgeschätzt werden. Bei Vorliegen eines Genotyp 1 wurde mit Ribavirin in Kombination mit PEG-Interferon über 48 Wochen therapiert, eine Genotyp 2- oder 3-Infektion sah eine 24-wöchige Behandlungsdauer vor. Dabei zeigten Genotyp 1-Patienten eine deutlich geringere Ansprechrate (SVR in etwa 42-52% der Fälle) als Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren (76-82%) (Hofmann et al. 2012). Durch Einsatz der neuen zur Verfü-

gung stehenden antiviral wirksamen Medikamente kann die Therapiedauer verkürzt und die Ansprechrate für Patienten mit Genotyp 1-Infektion erhöht werden.

4.4 Body-Mass-Index

Der BMI lag bei den Patienten mit dauerhafter Viruselimination nach antiviraler Therapie bei 25,72 ($\pm 4,41$) kg/m² und bei den Nonrespondern bei 25,91 ($\pm 4,41$) kg/m² vor Beginn einer Therapie und unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Per definitionem liegt ein Übergewicht (Präadipositas) bei einem BMI zwischen 25-30 kg/m² vor (Abangah et al. 2014). In einer deutschen Studie von 2008 (Hüppe et al. 2008) betrug der mittlere BMI der Patienten 24,7 ($\pm 4,1$) kg/m². Mehrere Studien zeigten, dass die Häufigkeit einer Steatosis hepatis, die zu einer Progression einer Leberfibrose führen kann, mit einem BMI > 25 kg/m² und noch häufiger mit einem BMI >30 kg/m² assoziiert ist (Hu et al. 2004, Kumar et al. 2005, Zarski et al. 2003, Abenavoli et al. 2014, Roingear 2013, Lonardo et al. 2014). Eine Gewichtsreduktion kann bei Übergewichtigen das Ausmaß der Steatose reduzieren (Abenavoli et al. 2014) und ein niedriger BMI (< 30 kg/m²) wird zudem als ein günstiger Prädiktor für das Erreichen einer SVR angesehen (Hofmann et al. 2012).

4.5 Infektionsstatus HAV, HBV und HIV

Neben einer Infektion mit HCV konnte bei einigen Patienten eine Koinfektion mit einem weiteren Virus der Hepatitisgruppe bzw. mit HIV nachgewiesen werden. 4,79% der nicht therapierten Patienten waren bei bestehender HCV-Infektion gleichzeitig mit HIV infiziert. Eine gleichzeitig vorhandene aktive HAV-Infektion konnte bei 1,84%, der nicht antiviral therapierten Patienten nachgewiesen werden. In dieser Gruppe trat eine gleichzeitige aktive HBV-Infektion bei 10,33% der Patienten auf. Bei 3,14% der Nonresponder und 4,46% der Responder lag gleichzeitig eine aktive HBV-Infektion vor. Bei keinem der Responder und 3,93% der Nonres-

ponder bestand neben einer HCV-Infektion zudem eine aktive HAV-Infektion. Insgesamt gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Häufigkeit des Vorliegens einer aktiven bzw. durchgemachten HAV- oder HBV-Infektion zwischen der Gruppe der Nonresponder und Responder. Zudem konnte eine Infektion mit HIV weder bei den Nonrespondern, noch bei den Respondern nachgewiesen werden, wobei der Anteil der Patienten mit HIV-Koinfektion im Gesamtkollektiv bei 2,5% lag. Dieser Anteil betrug in einer vorliegenden Studie 4,7% (Hüppe et al. 2008) sowie 3,6% in einer britischen Studie (Mohsen 2001). Das Vorliegen einer begleitenden HBV- bzw HIV-Infektion bzw. deren frühzeitige Diagnose ist bei chronisch an Hepatitis C erkrankten Patienten entscheidend, denn zusätzlich bestehende Infektionen können zu einer deutlichen Progression des fibrotischen Umbaus der Leber und zur Entwicklung einer Leberzirrhose und eines HCC führen. Im Falle der Hepatitis B wurde berichtet, dass sogar eine okkulte Infektion mit dem Virus eine Zunahme des fibrotischen Umbaus bedingen kann. Aus diesem Grund sollte eine antivirale Therapie der HBV-Infektion erfolgen (Monto und Wright 2001, Mariscal et al. 2004, Mohsen 2001, Leitlinie Management hepatitis C virus infection EASL 2014). Bei bestehender HIV-Infektion sind insbesondere Patienten mit geringer CD4-positiver Zellzahl und Immunsuppression gefährdet eine Zirrhose auszubilden, da HCV hier verstärkt replizieren kann (Eyster et al. 1993). Diese Patienten sollten deshalb frühzeitig antiretroviral und ggf. parallel antiviral therapiert werden (Leitlinie Management hepatitis C virus infection EASL 2014). Noch nicht immunisierte, HCV-infizierte Patienten und iv.-Drogenabhängige sollten gegen Hepatitis B geimpft werden, auch um eine zusätzliche Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV) zu verhindern, da bei einer Koinfektion von HBV und HDV das Risiko der Entstehung einer Leberzirrhose zusätzlich erhöht ist (Chlabicz et al. 2005, Huang und Lo 2014, Leitlinie Management hepatitis C virus infection EASL 2014).

4.6 Infektionsmodus

Bei einer großen Zahl der Patienten mit chronischer HCV-Infektion kann der Übertragungsweg nicht eindeutig gesichert werden. Dies kann zum einen dadurch bedingt sein, dass sich Patienten an zurückliegende Risikoereignisse nicht erinnern oder zum anderen, dass während der Anamnese keine Auskunft darüber gegeben wird. Bei 46,36% der UMG-Patienten war der genaue Übertragungsweg zum Zeitpunkt der Diagnose unbekannt. In internationalen und nationalen Studien werden Werte von 23-40,6% angegeben (Conte et al 2000, Hüppe et al. 2008, Niederau et al. 1998 und 2006). 26,90% der Patienten des UMG-Gesamtkollektivs infizierten sich über die Verabreichung von Blutprodukten (hierunter wurde auch eine Übertragung während operativ-diagnostischer Eingriffe oder des Stechens von Tätowierungen oder Piercings gezählt). In der Literatur liegen diese Werte zwischen 18,4-35,9% (Conte et al 2000, Niederau und Kapagiannidis 2006, Hüppe et al. 2008, Alter 2002). Die Übertragung durch Blutprodukte oder operative Eingriffe lag insgesamt häufiger bei Patienten vor, die unter Therapie HCV nicht eliminieren konnten (40,15%), als bei Patienten, die unter einer Therapie eine SVR erreichten (37,5%). Heutzutage infizieren sich die meisten Patienten durch iv.-Drogenkonsum, und über gemeinsam genutztes Spritzbesteck (Hahn et al. 2002, Hagan et al. 2001). Ein iv.-Drogenabusus konnte bei insgesamt 25,81% des Gesamtkollektivs als wahrscheinliche Ansteckungsquelle identifiziert werden. Auch diese Werte decken sich mit den Angaben anderer Studien. In internationalen Studien werden hier Zahlen von 30-68% angegeben (Rantala und van de Laar 2008, Alter 2002), während in nationalen Studien der Anteil der über iv.-Drogenkonsum infizierten Patienten etwa bei 16,0-45,5% liegt (Hüppe et al. 2008, Niederau et al. 1998). In der Gruppe der Nonresponder konnte bei 17,32% der Patienten die Infektion auf einen iv.-Drogenabusus zurückgeführt werden, in der Gruppe der Patienten, die das Virus unter Therapie dauerhaft eliminierte, dagegen 30,35%. Das Risiko, sich über die Gabe von Blutprodukten mit HCV anzustecken, ist jedoch seit Einführung der Screeningtests sehr gering (Heintges und Wands 1997). Sexuell wurden insgesamt 0,9% der HCV-Infektionen der UMG-Patienten übertragen, was im Vergleich zu den anderen Übertragungswegen niedrig erscheint, sich jedoch mit den Angaben der Literatur deckt (1,3% bis maximal 15%, Conte et al. 2000, Niederau und Kapagiannidis 2006, Hüppe et al. 2008, Alter 2002). HCV kann zu einem geringen Anteil auch vertikal, also von der Mutter auf das Kind übertragen

werden. Studien geben eine vertikale Übertragungsrate von 1-7% an, die bei zusätzlich HIV-infizierten Müttern drei- bis achtmal höher liegt. Meist geschieht eine Übertragung perinatal, sie kann jedoch auch in utero diaplazentar erfolgen. Stillen erhöht die Infektionsgefahr jedoch nicht (Polywka et al. 1999, Gibb et al. 2000, Alter 2002). In dieser Erhebung konnte eine vertikale Virusübertragung von der Mutter auf das Kind in keinem Fall nachgewiesen werden. Die nosokomiale Übertragung der HCV-Infektion tritt in Deutschland heute bedingt durch Einhaltung hygienischer Standards, nur noch sporadisch auf (RKI 2006).

4.7 Substanzabhängigkeit

In der Datenerhebung wurden neben krankheitsassoziierten Symptomen, Befunden und Begleiterkrankungen zusätzlich vorliegende Abhängigkeitserkrankungen in den Gruppen der therapierten und nicht therapierten Patienten erfasst. Unterschieden wurde dabei zwischen einem iv.-Drogen-, Alkohol- und Nikotinabusus. Ein aktueller Alkoholabusus war bei 6,90% aller Patienten nachweisbar, wobei hier 12,91% der unbehandelten Patienten betroffen waren. Über einen früheren Alkoholabusus berichteten 15,74% der Nonresponder, 16,96% der Responder und 8,48% der untherapierten Patienten. Es bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich eines aktuellen oder früheren Alkoholkonsums zwischen den Nonrespondern, Respondern und der Gruppe der untherapierten Patienten. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen großer Studien, in denen 7,7-56,57% der HCV-Infizierten angeben, früher oder aktuell regelmäßig Alkohol konsumiert zu haben (Hüppe et al. 2008, Dibonaventura et al. 2014). Regelmäßiger und erhöhter Alkoholkonsum (>40-50 g/Tag) kann zu einer Schädigung der Leber mit Ausbildung einer Fibrose und Entwicklung einer Zirrhose und eines HCC führen. Dabei entsteht unter alleinigem chronischen Alkoholeinfluss schneller eine dekompensierte Leberzirrhose, als bei alleiniger Infektion mit HCV oder HBV. Die Kombination aus Vorliegen einer HCV-Infektion, einer HBV-Infektion und Alkoholmissbrauch wirkt bei der Entwicklung einer Leberzirrhose und eines HCC synergistisch (Muir 2014, Samonakis et al. 2014, Monto und Wright 2001, Wedemeyer et al. 2012, Scherzer et al. 2008, El-Serag und Mason 2000, Hüppe et al. 2008). In diesem

Zusammenhang kommt der Suchtprävention und Entzugstherapien eine besondere Bedeutung zu. Nicht alkoholranke, HCV-infizierte Patienten sollten zudem über die fibrosefördernde Wirkung von Alkohol aufgeklärt werden (Alter 2002, Leitlinie Management hepatitis C virus infection EASL 2014, Strader et al. 2004). Sehr oft wird eine HCV-Infektion über einen iv.-Drogenmissbrauch durch Teilen des Spritzbestecks mit anderen Konsumenten hervorgerufen. Etwa 60-90% der iv.-Drogensüchtigen sollen sich bereits mit HCV infiziert haben (Hagan et al. 2001, Strader et al. 2004, Alter 2002). Über einen aktuellen iv.-Drogenabusus wurde von 17,71% der unbehandelten Patienten berichtet. Einen früheren iv.-Drogenabusus räumten in der Gruppe der Responder 25,89%, bei den Nonrespondern 17,32% und bei den untherapierten Patienten 11,07% ein. Insgesamt trat ein iv.-Drogenkonsum bei den Respondern nicht signifikant häufiger auf als bei den Nonrespondern, er lag jedoch signifikant häufiger bei Patienten mit Genotyp 2 und 3 vor, als bei Patienten anderen Genotyps. Fasst man die Zahlen aller Patientengruppen zusammen, so lag bei einem Anteil von insgesamt 10,18% ein aktueller und bei 15,27% ein früherer iv.-Drogenkonsum vor. Hüppe et al. (2008), Niederau et al. (1998, 2006) und das Robert-Koch-Institut (2006) geben Häufigkeiten für einen aktuellen oder früheren iv.-Drogenabusus von 16-55,3% des jeweiligen Gesamtkollektivs an. Meist lag ein iv.-Drogenmissbrauch bei Männern häufiger vor als bei Frauen (Niederau et al. 2006, RKI 2006).

Im Gesamtkollektiv lag bei 39,09% der Patienten ein Nikotinabusus vor. 22,54% der Patienten gaben an, noch nie geraucht zu haben und 0,72% der Patienten hatten das Zigarettenrauchen zum Zeitpunkt der Datenerfassung aufgegeben. 44,18% der Patienten des Gesamtkollektivs hatten zum Untersuchungszeitpunkt noch nie Alkohol, 40,54% bzw. 22,54% niemals iv.-Drogen oder Zigaretten konsumiert.

4.8 Krankheitsassoziierte Symptome und Befunde

Krankheitsassoziierte Symptome, die vor Beginn einer Therapie bei den Patienten bestanden, wurden aufgezeichnet. Eine Limitation der Auswertung bestand darin, dass nicht jeder Patient solche spezifischen Symptome aufwies. Zudem muss be-

rücksichtigt werden, dass nicht zu allen Patienten ausreichende bzw. aussagekräftige Daten zu bestehenden Krankheitssymptomen vorlagen. 5,9% der Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen keine Therapie erhielten, waren beschwerdefrei. 16,96% der Patienten, die das Virus nach Therapie erfolgreich eliminieren konnten (SVR) und 20,47% der Patienten ohne Viruselimination, waren trotz bestehender HCV-Infektion beschwerdefrei bzw. symptomlos. Daten aus der Literatur geben hier Zahlen von 29,4-33,6% beschwerdefreien Patienten an. Am häufigsten auftretende Symptome bzw. Befunde waren bei den Patienten der oben genannten drei Gruppen erhöhte Transaminasen (2,58-55,35%), Oberbauchdruckschmerz (5,53-12,28%), Müdigkeit (1,47-16,53%), Abgeschlagenheit bzw. Leistungsabfall (3,14-6,25%) und Übelkeit (1,78-3,14%). In 0,54-2% der Fälle traten zusätzlich Fieber, Arthralgien, Pruritus sowie ein Ikterus auf. In der Literatur lagen Müdigkeit bei 45,6-59,3% und Bauchbeschwerden bei 17,9-24,6% der Patienten vor. (Hüppe et al. 2008, Niederau und Kapagiannidis 2006).

4.9 Begleiterkrankungen und extrahepatische Manifestationen

Das Patientenkollektiv wurde bezüglich des Auftretens von Begleiterkrankungen und extrahepatischen Manifestationen der chronischen HCV-Infektion untersucht. Nicht bei allen Patienten war die Datenlage diesbezüglich ausreichend, so dass hier nur die zur Auswertung vorliegenden Angaben eines Teils der therapierten und unbehandelten Patienten wiedergegeben werden können. Insgesamt traten kardiovaskuläre Erkrankungen häufig auf, wobei es sich vor allem um das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie handelte. 16,96% der Patienten, die HCV durch eine Therapie eliminiert hatten, litten unter einer arteriellen Hypertonie, wohingegen 16,53% der Nonresponder von dieser Erkrankung betroffen waren. Im Gesamtkollektiv waren immerhin 9,81% der Patienten von einer arteriellen Hypertonie betroffen. Eine Niereninsuffizienz trat bei 0,89% der Responder, 3,1% der Nonresponder und 2,58% der unbehandelten Patienten auf. 2,54% der Patienten des Gesamtkollektivs waren demnach von einer Niereninsuffizienz betroffen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben aus der Literatur. Bei Hüppe et al. (2008) waren 9,3% der Patienten des Gesamtkollektivs von einer kardio-

vaskulären Erkrankung betroffen. Davon litten 5,3% an einer essentiellen Hypertonie. Bei Cheng et al. (2014) wiesen 12,2% der Patienten eine Nierenbeteiligung bei bestehender HCV-Infektion auf. Bei einigen Patienten konnten sogenannte extrahepatische Manifestationen der chronischen HCV-Infektion beobachtet werden. Diese traten insgesamt eher selten auf, lagen jedoch zahlenmäßig häufiger in der Gruppe der Nonresponder als bei den Respondern vor. 14,96% der Nonresponder und 6,25% der Responder waren an einem Diabetes mellitus Typ II erkrankt. Im internationalen Vergleich waren 4,5-28,2% der Patienten an Diabetes mellitus II erkrankt (Hüppe et al. 2008, Cheng et al. 2014). Neuesten Untersuchungen zufolge, kann eine Insulinresistenz bei mit Genotyp 3-infizierten Patienten zu einem Fortschreiten einer Leberfibrose führen sowie die Ansprechrate einer herkömmlichen dualen Kombinationstherapie auch bei Genotyp 2 reduzieren. Ob ein reduziertes Therapieansprechen durch Insulinresistenz auch unter Einsatz neuer DAAs auftritt ist noch unklar (Abenavoli et al. 2014, Lonardo et al. 2014). Eine starke Assoziation zur chronischen HCV-Infektion haben neben dem Diabetes mellitus Typ II ebenso die Kryoglobulinämie, die Porphyria cutanea tarda, die Autoimmunthyreoditis und das NHL (Zignego und Bréchet 1999). Auch die Myasthenia gravis und eine monoklonale Gammopathie können extrahepatische Manifestationen darstellen (Singh und Reau 2006). Bei 0,89% der Responder und bei 6,20% der Nonresponder trat eine Autoimmunthyreoditis auf, was den Werten vorliegender Studien entspricht, in denen bis zu 30% der Patienten betroffen waren, (Zignego und Bréchet 1999, Cheng et al. 2014, Hüppe et al. 2008). Bei 1,78% der Responder trat eine Myasthenia gravis auf. Ein NHL, ein Sjögren-Syndrom und eine monoklonale Gammopathie traten bei 0,78-1,57% der Nonresponder auf. Dies entspricht ebenfalls den Angaben der Literatur. Das Sjögren-Syndrom konnte in den vorliegenden Studien bei 3% der Patienten nachgewiesen werden, ein B-Zell-Lymphom bei 2,7% (Hüppe et al. 2008, Zignego und Bréchet 1999, Cheng et al. 2014). Neben dem Auftreten der oben genannten Begleiterkrankungen gaben einige Patienten zudem an, unter Depressionen zu leiden, sich psychisch instabil zu fühlen oder eine geringere Lebensqualität zu haben. Dies war bei 4,42% der Patienten ohne Therapie, 7,14% der Responder und 10,23% der Nonresponder der Fall. In nationalen und internationalen Studien wird der Anteil der an Depressionen leidenden Patienten mit 5,91-46,05% angegeben (Hüppe et al. 2008, Di-bonaventura et al. 2014). Das Auftreten einer Depression oder von Angstzustän-

den ist häufig bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion zu beobachten. Das Wissen, mit HCV infiziert zu sein, Angst um die eigene Gesundheit sowie das Risiko, die Erkrankung auf andere zu übertragen, führt zu einer Einschränkung der Lebensqualität der Patienten (Marinho und Barreira 2013). Rodger et al. (1999) sowie Bonkovsky und Woolley (1999) konnten bestätigen, dass chronisch mit HCV-infizierte Patienten ohne Kenntnis über ihre bestehende Infektion, eine deutlich höhere Lebensqualität aufwiesen, als Patienten, denen die chronische HCV-Infektion bekannt war oder die nicht infiziert waren. Eine psychische Betreuung dieser Patienten sowie eine Aufklärung der Patienten und ihrer Familien über die Erkrankung ist sehr wichtig, damit die Patienten ihre Erkrankung besser verstehen und mit ihr umzugehen lernen.

4.10 Spätfolgen der HCV-Infektion und Folgeerkrankungen der Leberzirrhose

Mit der Zunahme des zirrhotischen Parenchyumbaues der Leber kommt es zu einer zunehmenden Einschränkung der Leberfunktion, wobei das Risiko für ein Auftreten von damit verbundenen Folgeerkrankungen mit dem Schweregrad der Leberzirrhose steigt. Diese Folgeerkrankungen treten in der Regel erst innerhalb einiger Jahre auf, da bis zur Ausbildung einer Leberzirrhose mitunter 15-30 Jahre vergehen können. Mit steigendem Schweregrad der Leberzirrhose sinkt auch bedingt durch Folgeerkrankungen und Komplikationen die Lebenserwartung (Seeff 2002, Muir 2014, Poynard et al. 1997, Wright et al. 2003). Als typische Folgeerkrankungen und Zeichen einer dekompensierten Leberzirrhose gelten in der Regel die Ausbildung einer portalen Hypertension, die wiederum die Entwicklung von Ösophagusvarizen bzw. Ösophagusvarizenblutungen sowie Aszites, Ödemen und eine Splenomegalie nach sich ziehen kann. Zudem können sich eine hepatische Enzephalopathie und ein hepatorenales oder hepatopulmonales Syndrom auf dem Boden einer Leberzirrhose ausbilden. Mitunter kann es zu einer bakteriellen Infektion des Aszites, einer spontan bakteriellen Peritonitis, kommen (Muir 2014, Fontana und Lok 2002). Zu der Häufigkeit, mit denen diese Folgeerkrankungen auftreten, werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht. Ein Aszites kann bei 2-23% der Patienten auftreten. Etwa 5% der Patienten leiden unter Öso-

phagusvarizen und bei 2-6,5% kommt es im Laufe der Zeit zu einer oberen gastrointestinalen Blutung. Eine hepatische Enzephalopathie tritt in 1-2% der Fälle auf und ist damit seltener als ein hepatorenales Syndrom mit einer Häufigkeit von bis zu 21,6% (Samonakis et al. 2014, Muir 2014, Niederau et al. 1998). 5,1% der Patienten wiesen bei Erstuntersuchung eine Hepatomegalie auf (Hüppe et al. 2008). Im UMG-Patientenkollektiv traten die Folgeerkrankungen mit unterschiedlicher Häufigkeit in den drei Patientengruppen auf, wobei die Werte jedoch meist im Bereich der Literaturangaben lagen. Dabei war zu beobachten, dass Patienten mit SVR zahlenmäßig seltener unter einer Folgeerkrankung litten als Patienten mit Nonresponse oder nichttherapierte Patienten. Ein Aszites trat bei 1,57% der Nonresponder und 2,21 % der unbehandelten Patienten auf, wobei 0,73% der Nichttherapierten zusätzlich eine spontan bakterielle Peritonitis entwickelten. Nur in 0,89% der Fälle trat ein Aszites bei den Respondern auf. Häufiger waren Ösophagusvarizen bei den Nonrespondern (3,14%) anzutreffen, hier kam es bei 6,29% der Patienten zu mindestens einer Varizenblutung als im Vergleich zu den unbehandelten Patienten (0,36%) und Patienten mit SVR (2,67%). Eine hepatische Enzephalopathie entwickelte sich bei 2,36% der Nonresponder und 4,05% der untherapierten Patienten, bei den Respondern trat diese Erkrankung bei 0,89% der Patienten auf. Ein hepatorenales Syndrom konnte nur bei 1,47% der Patienten ohne Therapie beobachtet werden. Eine Vergrößerung der Leber (Hepatomegalie) wiesen 1,45% der Patienten des Gesamtkollektivs auf.

Gemäß der Daten aus den vorliegenden Patientenakten konnte bei 8,48% der Patienten, die keine antivirale Therapie erhielten, ein zirrhotischer Umbau der Leber nachgewiesen werden. Dieser war jedoch nicht in allen Fällen histologisch gesichert. Davon lag in 0,73% der Fälle eine Leberzirrhose Child A vor. 1,84% der Patienten wiesen eine Leberzirrhose Child B und 1,47% der Patienten eine Leberzirrhose Child C auf. Bei den übrigen Patienten war eine Leberzirrhose nachweisbar. Eine Einteilung nach dem Child-Pugh-Score war jedoch nicht erfolgt. In der Gruppe der Responder wiesen 8,03% der Patienten eine Leberzirrhose auf, davon konnte bei 0,89% der Patienten eine Zirrhose Child B und 3,57% eine Zirrhose Child A diagnostiziert werden. Die übrigen Patienten wiesen eine Leberzirrhose auf, die nicht nach dem Child-Pugh-Score eingeteilt war. In der Gruppe der Nonresponder lag bei 22,04% der Patienten eine Leberzirrhose vor, wobei von diesen Patienten 6,29% eine Leberzirrhose der Ausprägung Child A und 3,14% eine Le-

berzirrhose Child B aufwiesen. Insgesamt wurde bei einem Anteil von 11,81% der Patienten am Gesamtkollektiv eine Leberzirrhose angegeben, was den Angaben mehrerer Studien entspricht, in denen Zahlen von 3,6-20% genannt werden (Seeff 2002, Hüppe et al. 2008, Hu et al. 2004, Poynard et al. 1997, Mohsen 2001, George et al. 2009). In Zusammenschau der Ergebnisse trat eine Leberzirrhose zahlenmäßig häufiger bei Patienten ohne antivirale Therapie auf als bei Patienten, die nach einer antiviralen Therapie das Virus nicht eliminierten. Wiederum seltener erfolgte der Zirrhosenachweis in Patienten der Respondergruppe. Eine fortgeschrittene Leberzirrhose Child C trat nur bei den unbehandelten Patienten auf. Bekanntermaßen kann sich auf dem Boden einer Leberfibrose bzw. -zirrhose ein HCC entwickeln. Ein bei Infektion höheres Lebensalter, eine Koinfektion mit HIV oder HBV oder ein Alkoholabusus können die Ausbildung einer Fibrose und Entstehung einer Leberzirrhose beschleunigen (Muir 2014, Wright et al. 2003, Poynard et al. 1997, Hüppe et al. 2008). Eine dekompensierte Leberzirrhose liegt vor, wenn klinische Komplikationen wie beispielsweise Aszites oder eine hepatische Enzephalopathie auftreten, die meist Zeichen einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung sind. Mit der Einteilung der Leberzirrhose nach dem Child-Pugh-Score, hierbei fließen in die Einteilung die Bilirubin- und Albuminwerte, die Prothrombinzeit sowie das Vorhandensein von Aszites oder hepatischer Enzephalopathie ein, kann eine Prognose der Erkrankung abgegeben werden. Dabei liegt die 2-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Child A Zirrhose bei 85-100%, mit Child B Zirrhose bei 57-81% und für Child C bei lediglich 35-45% (Muir 2014). Das primäre Ziel sollte also eine frühe Diagnose der HCV-Infektion und eine Reduktion der genannten Risikofaktoren sein, gefolgt von einer adäquaten Therapie, um das Fortschreiten und die Entstehung einer Leberzirrhose aufzuhalten.

Bei einigen Patienten führte die bestehende HCV-Infektion zur Ausbildung eines HCC. Bei 12,54% der Patienten ohne Therapieversuch entwickelte sich auf diesem Wege ein HCC. 7,38% der Patienten dieser Gruppe erhielten eine Lebertransplantation, 4,79% erlagen einer Leberzirrhose mit den auftretenden Folgeerkrankungen. Demgegenüber entwickelten 10,23% der Nonresponder ein HCC. 8,66% der insgesamt 127 Patienten erhielten eine Lebertransplantation, 3,93% verstarben an den Folgen einer Leberzirrhose. In der Gruppe der Responder entwickelten lediglich 3,57% ein HCC, 2,67% unterzog sich einer Lebertransplantation und 3,57% der Patienten verstarb an den Folgen eines HCC. Insgesamt

konnte in der vorliegenden Datenerhebung bei einem Anteil von 9,81% aller Patienten (n=550) ein HCC nachgewiesen werden, 4,18% der Patienten verstarb durch Folgeerkrankungen einer HCV-Infektion oder infolge eines HCC, das im Mittel 10,66 ($\pm 8,77$) Jahre nach Erstdiagnose der HCV-Infektion auftrat. Obwohl in der Gruppe der Nonresponder ein HCC zahlenmäßig häufiger als in der Gruppe der Responder auftrat, ergab sich zwischen beiden Gruppen bezüglich der Auftrenshäufigkeit eines HCC kein signifikanter Unterschied. Im Vergleich beider Patientengruppen untereinander zeigte sich bezüglich des Auftretens eines Exitus letalis ebenso kein signifikanter Unterschied. Mehrere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen, wobei der Anteil der mit HCV-infizierten Patienten, die ein HCC entwickelten, mit 0,1-6%, teilweise sogar bis 23% angegeben wird (Hüppe et al. 2008, Seeff 2002, Kumar et al. 2005, Niederau et al. 1998). Ebenso wird das männliche Geschlecht, eine gleichzeitig bestehende oder früher durchgemachte HBV-Infektion, ein früherer oder aktueller Alkoholkonsum von >40-50 g/Tag, das Vorbestehen einer Fibrose oder eines zirrhotischen Umbaus der Leber sowie ein Alter von >60 Jahren als Risikofaktor für die Entstehung eines HCC angegeben (Niederau et al 1998, El-Serag und Manson 2000, Wright et al. 2003, Mariscal et al. 2004, Monto und Wright 2001, Kumar et al. 2005, Scherzer et al. 2008). Eine HIV-Infektion kann zudem durch Immunsuppression zu einem Fortschreiten der Leberschädigung durch HCV führen (Eyster et al. 1993). In der Gruppe der Nonresponder und Responder lag jedoch keine aktive HIV-Infektion vor. Aktuelle Zahlen belegen, dass europaweit eine Infektion mit HCV die Ursache von 10% aller akuten Hepatitiden ist und dass 10-20% der Infizierten eine Leberzirrhose ausbilden können. Das Risiko bei bestehender Leberzirrhose ein HCC zu entwickeln, liegt bei diesen Patienten bei ca. 1-5% pro Jahr und 33% der an einem HCC erkrankten Patienten, können infolge dessen innerhalb des ersten Jahres versterben (Leitlinie Management hepatitis C virus infection EASL 2014). Deshalb ist eine frühzeitige, leitliniengerechte, potente, antivirale Therapie, auch eventuell bestehender Koinfektionen, die zur Verhinderung oder Verzögerung der Entstehung einer Fibrose oder Leberzirrhose beiträgt, eminent wichtig. Gleichsam sollten infizierte Patienten über die Bedeutung einer Alkoholkarenz aufgeklärt werden. Patienten mit bestehender Leberzirrhose sollten regelmäßig Screeninguntersuchungen bezüglich des Auftretens eines HCC durchführen lassen (Leitlinie Management hepatitis C virus infection EASL 2014).

4. 11 Histologie

Im Rahmen der Diagnostik bei chronisch an HCV erkrankten Patienten sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden, um das Ausmaß der Entzündungsaktivität und den Fibrosegrad bestimmen zu können (Leitlinie biopsische Diagnostik HCV 2004, Leitlinie Management hepatitis C virus infection EASL 2014). Bei 82,14% der Patienten mit SVR und bei 91,53% der Nonresponder wurde vor Therapiebeginn eine Leberbiopsie durchgeführt, was einem Anteil von 43,09% des Gesamtkollektivs entspricht. Unter Anwendung des Desmet/Scheuer-Scores kann im Rahmen des Stagings die Ausprägung einer bestehenden Fibrose klassifiziert werden (Leitlinie biopsische Diagnostik HCV 2004, Brunt 2000). 30,25% der Patienten mit SVR wiesen in der histologischen Untersuchung keine fibrotischen Veränderungen des Leberparenchyms auf. Milde Fibrosezeichen zeigten 14,28%, eine mäßige Fibrose bestand bei 17,85% dieser Patienten. Bei keinem der Patienten lag eine schwere Leberfibrose vor. 7,14% der Patienten, die nach einer antiviralen Therapie das Virus eliminieren konnten, waren bereits von einem zirrhotischen Umbau der Leber betroffen. Demgegenüber wiesen 18,11% der Patienten in der Gruppe der Nonresponder eine milde Fibrose auf. 9,44% zeigten eine mäßiggradige Fibrose. 6,29% der Responder wiesen bereits schwere fibrotische Veränderungen auf und bereits bei 17,23% der Nonresponder lag zum Untersuchungszeitpunkt eine histologisch gesicherte Leberzirrhose vor. Den Angaben der Literatur entsprechend lässt sich aus diesen Werten schlussfolgern, dass die Nonresponder bereits vor Therapiebeginn häufiger von einem mäßigen bis schweren fibrotischen Umbau der Leber bzw. eine Leberzirrhose betroffen waren als die Responder, denn die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf eine antivirale Therapie ist geringer und die Prognose der Erkrankung schlechter bei bereits bestehender Fibrose oder Zirrhose (Hüppe et al. 2008, Leitlinie Management hepatitis C virus infection EASL 2014, Strader et al. 2004). Insgesamt wiesen 14,9% der therapierten Patienten vor Therapiebeginn eine Leberfibrose auf. 6,0% der Patienten des Gesamtkollektivs und 12,55% der therapierten Patienten wiesen eine Leberzirrhose auf. Diese Werte liegen im Bereich der Angaben der internationalen Literatur, in der das prätherapeutische Auftreten einer mäßiggradigen bis schweren Leberfibrose bei 10-35,4% und das Auftreten einer Leberzirrhose bei 3,6-16,8% der Patienten nachweisbar war (Hüppe et al. 2008, Zarski et al. 2003, Niederau et al 1998, Mohsen 2001). Eine frühzeitige antivirale Therapie der HCV-Infektion ist im Hinblick auf die

Entwicklung einer Leberzirrhose unabdingbar, denn ohne Durchführung einer Therapie können bis zu 33% der Patienten innerhalb von 20 Jahren bereits eine Leberzirrhose entwickeln (Poynard et al. 1997).

Das Grading der Leberbiopsie in Bezug auf das Ausmaß der Entzündung erfolgte ebenfalls nach dem Desmet/Scheuer-Score (Leitlinie bioptische Diagnostik HCV 2004, Brunt 2000). Minimale entzündliche Veränderungen waren bei 24,10% der Patienten mit SVR sowie bei 31,49% der Nonresponder nachweisbar. Milde Entzündungszeichen zeigten 34,82% der Responder und 27,55% der Nonresponder. Eine mäßiggradige Entzündung trat bei beiden Gruppen mit 7,14% bzw. 6,29% bei den Nonrespondern etwa gleich häufig auf. Schwere Entzündungszeichen waren selten und lediglich in 0,78% der Fälle der Nonresponder zu beobachten. Keine nachweisbare Entzündungsaktivität lag bei 2,67% der Responder und 6,29% der Nonresponder vor. Vergleicht man beide Patientengruppen und die Angaben der Literatur miteinander, ist eine ähnliche Verteilung der Schweregrade der Entzündung nachweisbar. Eine höhergradige Entzündungsaktivität tritt insgesamt seltener auf als eine geringe. Dabei wird das Auftreten von minimalen bis milden Entzündungszeichen in 12,8-45,8% der Fälle angegeben (Mohsen 2001, Zarski et al. 2003). Die Bestimmung der Entzündungsaktivität ist neben dem Fibrorestaging von großer Bedeutung, da das Auftreten von vermehrter periportal Entzündung und Brückennekrosen (Grad 3-4 nach Scheuer) auf eine Progression der Fibrose hinweisen kann (Leitlinie bioptische Diagnostik HCV 2004, Brunt 2000). Hierbei ist das Auftreten panlobulärer Nekrosen signifikant häufiger mit der Progression der Erkrankung vergesellschaftet als das Vorhandensein portaler Nekrosen. Das Ausmaß der Entzündung bzw. der Nekrose ist zudem nicht nur ein Maß für die Schwere, sondern auch für die Aktivität der Erkrankung und darüber hinaus der Parameter, der am besten auf eine Therapie anspricht. Dies bedeutet, dass das Entzündungsausmaß mit der Durchführung oder dem Unterlassen einer Therapie variiert (Brunt 2000). George et al. (2009) sowie Zarski et al. (2003) konnten diesen Umstand in ihren Studien beweisen: Unter einer antiviralen Therapie kam es zur histologisch nachweisbaren Abnahme der Entzündungsaktivität.

Ebenso wie die Entzündung und die Fibrose kann auch eine Steatose der Leber bezüglich des Schweregrades eingeteilt werden. Das Vorliegen einer Steatosis

hepatitis ist häufig assoziiert mit einer chronischen HCV-Infektion und einem höheren Körpergewicht des Patienten ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$), vermehrtem Alkoholkonsum sowie im Rahmen eines metabolischen Syndroms auftretenden Stoffwechselstörungen beispielsweise dem Diabetes mellitus Typ II. Im Patientenkollektiv zeigten 19,68% der Nonresponder und 23,21% der Responder keine Steatose, bei 44,88% der Nonresponder und 41,96% der Responder war der Grad der Steatose unbekannt. Eine Steatose, die weniger als 5% der Hepatozyten betrifft, lag bei 13,39% der Responder und 7,08% der Nonresponder vor. Milde Steatosezeichen waren bei 23,62% der Nonresponder, eine mäßige Steatose bei 3,14% und eine schwere Steatose der Leber bei 1,57% zu beobachten. Im Vergleich wiesen 17,85% der Responder eine milde, sowie 2,67% eine mäßige und lediglich 0,89% eine schwere Steatose auf. Wie die Entzündungsaktivität weist die Steatosis hepatitis in beiden Patientengruppen eine nahezu gleiche Verteilung auf. Den Literaturangaben zufolge (Asselah et al. 2006) liegt bei 40-86% HCV-infizierter Patienten eine Steatose der Leber vor. Dies war bei 15,63% der Patienten des UMG-Patientenkollektivs, die eine Leberbiopsie erhalten hatten, der Fall. Die abweichenden Werte können hierbei in der relativ hohen Anzahl der Patienten mit unbekanntem Steatosegrad begründet sein, da die Diagnose des Schweregrades einer vorliegenden Entzündung bzw. Fibrose in den histologischen Untersuchungen von übergeordneter Priorität war. In den letzten Jahren wurde das Auftreten einer Steatose im Zusammenhang mit der chronischen HCV-Infektion und deren Rolle in der Entstehung einer Leberzirrhose oder eines HCC untersucht. Dabei konnte herausgefunden werden, dass eine Steatose der Leber, in Kombination mit einer Insulinresistenz, zu einer Progression einer Leberfibrose führen können. Besondere Bedeutung hat das Auftreten einer Steatose bei mit Genotyp 3-infizierten Patienten, denn hier korreliert die Viruslast mit dem Ausmaß der Steatose. Zudem zeigt sich nach erfolgreicher antiviraler Therapie eine Reduktion bzw. ein Abklingen der Steatose, die nach einem Relapse wieder nachweisbar ist (Hu et al. 2004, Abenavoli et al. 2014, Lonardo et al. 2014, Nkontchou et al. 2011, Roingard 2013). Bei Vorliegen einer Steatose ist das Ansprechen auf eine antivirale Therapie reduziert (Lonardo et al. 2014). Darüber hinaus entsteht ein HCC häufiger bei mit Genotyp 3-infizierten Patienten als bei Patienten anderen Genotyps. Die Rolle der Steatose in Bezug auf die hepatische Karzinogenese ist noch nicht abschließend geklärt (Nkontchou et al. 2011, Lonardo et al. 2014). Ein deutlicher

Gewichtsverlust soll bei übergewichtigen, Genotyp 3-infizierten Patienten zudem das Ausmaß einer Lebersteatose reduzieren können (Abenavoli et al. 2014).

4.12 Prädiktive Faktoren

Ob eine antivirale Therapie bei einem Patienten zu einer SVR, also einer dauerhaften Eliminierung von HCV führt, wird durch verschiedene patienten- und virus-spezifische Faktoren bestimmt. Mehrere Studien befassen sich damit, Faktoren herauszustellen, die als positive Prädiktoren hinsichtlich einer dauerhaften Viruseliminierung fungieren. Durch Bestimmung von geeigneten Prädiktoren können maximale Ansprech- und Heilungsraten durch Anpassung von Therapiedauer und -dosis erreicht werden. Ein Alter < 40 Jahren, das weibliche Geschlecht, ein BMI, der idealerweise unter 25 kg/m² liegt sowie eine niedrigere Viruslast zu Therapiebeginn konnten bereits als positive Prädiktoren einer SVR identifiziert werden (Grebely et al. 2014, Hofmann et al. 2012, Strader et al. 2004). Mit Genotyp 2- und 3-infizierte Patienten haben gegenüber mit Genotyp 1-infizierten Patienten ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit das Virus zu eliminieren (Giannini et al. 2010). Tritt nach Therapiebeginn eine EVR mit Abfall der Viruslast (HCV-RNA) um mindestens 2 log₁₀-Stufen bis zum Therapietag 28 auf oder kommt es zu einer RVR, so erreichen 80-90% der Patienten eine SVR unter dualer Kombinationstherapie (Strader et al. 2004, Deltenre et al. 2009). Neben diesen prädiktiven Faktoren konnten 2009 durch in Europa, Japan, Australien und den USA durchgeführte genomweite Assoziationstudien (GWA) genetische Polymorphismen im IL28B-Gen identifiziert werden, die eine hohe prognostische Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung und das Therapieansprechen haben. Eine spontane Eliminierung der HCV oder eine SVR unter interferonbasierter Therapie ist abhängig vom Auftreten der genetischen Polymorphismen rs12979860 und rs8099917 auf Chromosom 19 nahe dem IL28B-Gen, das für das humane Interleukin 28B (Interferon-Lambda-3) kodiert. Homozygote Patienten mit CC-Genotyp, unabhängig ihrer Abstammung, weisen zwei- bis dreimal häufiger eine SVR auf als Patienten mit CT- oder TT-Genotyp. Der CC-Genotyp liegt bei Patienten asiatischer Abstammung häufiger vor als bei Patienten europäischer oder afrikanischer Abstammung. Deshalb kann

eine spontane Viruselimination bzw. ein Therapieansprechen insgesamt häufiger bei Patienten asiatischer Abstammung gegenüber Patienten europäischer oder afrikanischer Abstammung beobachtet werden. Durch die genomweiten Assoziationsstudien konnte der IL28B-Polymorphismus als der stärkste prätherapeutische Prädiktor eines Therapieansprechens identifiziert werden. Patienten mit Genotyp 1 oder 4, die zusätzlich das G-Allel tragen, haben den Studien zufolge eine eher geringe Wahrscheinlichkeit das Virus spontan zu eliminieren oder auf ein Therapieansprechen unter interferonbasierter Therapie. Diese Patienten könnten von einer nebenwirkungsärmeren interferonfreien Therapie mit den neuen antiviral wirksamen Medikamenten profitieren (Ge et al. 2009, Mertens et al. 2009, Mertens et al. 2010, Mechie et al. 2014, Rauch et al. 2010, Suppiah et al. 2009, Tanaka et al. 2009, Thomas et al. 2009). Bei Vorliegen des IL28B-Polymorphismus kann durch zusätzliche Kombination weiterer unabhängiger Prädiktoren die Vorhersagekraft bezüglich einer Viruselimination unter Therapie noch erhöht werden. So gelten ein niedriger γ -GT/ALT-Quotient und Vitamin B-12-Spiegel, ein erhöhter Vitamin D-Spiegel und eine geringe Serum-Ferritin-Konzentration vor Therapie sowie ein frühzeitiger Hb-Abfall und eine RVR bzw. EVR unter Therapie als Prädiktoren einer SVR unter dualer Standardtherapie (Amanzada et al. 2011, Amanzada et al. 2012 a, Amanzada et al. 2012 b, Amanzada et al. 2012 c, Amanzada et al. 2013 a, Amanzada et al. 2013 b, Amanzada et al. 2014, Mechie et al. 2015). Liegen keine Insulinresistenz, Brückennekrosen, Steatose oder Leberzirrhose vor, wirkt sich das ebenfalls positiv auf das Erreichen einer SVR aus (Giannini et al. 2010, Strader et al. 2004, Grebely et al. 2014, Deltenre et al. 2009, Hofmann et al. 2012). Legt man diese Erkenntnisse zugrunde und vergleicht sie mit den entsprechenden Parametern des Patientenkollektivs, kann man deutliche Übereinstimmungen finden. Die Responder waren mit 37,3 (\pm 11,52) Jahren bei Erstdiagnose der HCV-Infektion signifikant jünger als die Nonresponder mit 43,3 (\pm 13,56) Jahren. Insgesamt 85,82% der Nonresponder waren mit dem Genotyp 1 infiziert, 5,51% mit dem Genotyp 3. Demgegenüber waren bei den Respondern 66,04% Genotyp 1-positiv und 25,03% Genotyp 3-positiv. Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Genotypverteilung dieser beiden Gruppen. 18,47% der Responder erreichten eine EVR und 28,08% eine RVR. Eine EVR bzw. RVR wurde in der Gruppe der Nonresponder nicht detektiert, es gab also auch hier einen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens einer EVR und RVR zwischen den bei-

den Patientengruppen. Betrachtet man die BMI-Werte, so zeigt sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied: Nonresponder hatten einen BMI von 25,91 ($\pm 4,41$) kg/m², Responder von 25,72 ($\pm 4,41$) kg/m². Bei beiden Therapiegruppen war der Anteil der männlichen Patienten signifikant höher (51,96-63,39%), als der Anteil der weiblichen Patienten (36,61-48,04%). Dies kann aber durch den höheren Anteil männlicher Patienten am Gesamtkollektiv bedingt sein.

Neben diesen prognostischen Parametern wurde zusätzlich der γ -GT/ALT-Quotient vor Therapiebeginn bei beiden Patientengruppen bestimmt, da der Wert dieses Quotienten eine Prognose bezüglich des Ansprechens auf eine interferonbasierte Therapie geben kann. Der Wert ist unabhängig von der zu Therapiebeginn vorliegenden Viruslast. Liegt ein Wert von $<0,5$ vor, so haben Patienten mit Genotyp 1a, 1b und 3a gute Chancen, auf eine Therapie in Kombination mit Interferon anzusprechen (Mihm et al. 1999). Diese These wird auch durch eine 2013 erschienene Studie von Saludes et al. (2013) gestützt. Ein hoher γ -GT-Wert tritt vermehrt bei Nonrespondern auf, ist mit fortgeschrittener Leberfibrose, einer Steatose sowie Insulinresistenz assoziiert und kann eine Prognose bezüglich eines Therapieansprechens geben. In dieser Studie lagen die Werte des γ -GT/ALT-Quotienten bei den Respondern bei 0,58, bei den Nonrespondern bei 0,98. Bei insgesamt 69,64% der Responder konnte vor Therapiebeginn der γ -GT/ALT-Quotient rechnerisch ermittelt werden und lag im Mittel bei 0,64 ($\pm 0,49$). Ebenso konnte der Quotient bei 95,27% der Nonresponder ermittelt werden. Hier betrug der Wert 1,07 ($\pm 0,92$). Die Werte des γ -GT/ALT-Quotienten waren demnach bei den Nonrespondern signifikant höher als bei den Respondern. Zudem bestand auch ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alkohol- und Nikotinkonsums zwischen beiden Gruppen. Nach der Durchführung einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass der Genotyp 1 sowie der γ -GT/ALT-Quotient einen signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis haben.

4.13 Nebenwirkungen antiviraler Therapie

Bei 239 Patienten wurde an der UMG im untersuchten Zeitraum eine Therapie eingeleitet. Müdigkeit trat unter Therapie bei 50,89% der Responder und 53,54% der Nonresponder auf. Kopfschmerzen bei 35,71% der Responder und 33,85% der Nonresponder, Abgeschlagenheit und Schwäche bei 34,82-40,94% und ein Pruritus bei 25,89-29,92%. Über das Auftreten von Fieber berichteten 16,07-17,32%, Arthralgien lagen bei 41,07% der Responder und 37,0% der Nonresponder vor. Neben Pruritus traten auch Hautausschläge (Dermatitis) bei 24,10-26,77% der Patienten auf. Unter Übelkeit bzw. Erbrechen litten während der Therapie 20,53-25,98% der Patienten. Blutbildveränderungen im Sinne einer Anämie, Neutro -und Thrombozytopenie waren bei 11,81% der Nonresponder und 14,28% der Responder zu konstatieren. Das Auftreten einer Depression oder depressiven Verstimmung wurde mit 22,32-25,98% angegeben. Eher selten traten eine Diarrhoe (7,14-8,66%) und ein trockener Husten auf (4,72-7,14%). Bei diesen Symptomen handelt es sich um die typischen und zu erwartenden Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Interferonen und Ribavirin. Vergleichbare Zahlen findet man auch in der Literatur, in der das Auftreten von Müdigkeit in 50-64%, von Kopfschmerzen in 47-62%, Arthralgien in 27-35%, Depression in 21-34%, Dermatitis in 16-21% und Erythrozyto-, Neutro- und Thrombozytopenie in 3-22% der Fälle angegeben wird (Aspinall und Pockros 2004, Russo und Fried 2003). Oft beeinträchtigen diese Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patienten so stark, dass eine Dosisanpassung der Medikamente erfolgen muss oder die Therapie von den Patienten selbst abgebrochen wird. Die Patienten beschreiben meist grippeähnliche Symptome wie Myalgien, Übelkeit, Arthralgien und Fieber, die in erster Linie dem Nebenwirkungsspektrum von Interferonen entsprechen. Hierzu zählt auch das Auftreten einer Neutro- oder Thrombozytopenie und von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Zudem kann eine Anämie mit begleitender Müdigkeit und Hautausschlägen mit Pruritus auftreten, die eher durch die Gabe von Ribavirin ausgelöst werden. Eine Depression tritt häufig als Nebenwirkung auf und ist mit der Einnahme von Interferon vergesellschaftet. Vorbestehende Depressionen oder psychische Erkrankungen können zudem unter Therapie in ihrer Ausprägung zunehmen. Eine Substanzabhängigkeit prädisponiert dafür, häufiger eine psychische Erkrankung unter einer antiviralen Therapie zu entwickeln. Bei auftretenden Blutbildveränderungen sollte eine Dosisanpassung der Medikamente durchgeführt werden,

es können aber auch zellbildungsstimulierende Faktoren wie G-CSF und EPO α eingesetzt werden. Arthralgien, Myalgien und Kopfschmerzen kann mit der Gabe von Schmerzmitteln beispielsweise NSAIDs entgegengewirkt werden. Diese sollten aber nur eingeschränkt bei Leberzirrhose eingesetzt werden. Zudem sollten sich die Patienten Ruhe gönnen, viel Schlafen und auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr achten. Depressionen kann mit dem Einsatz von SSRI begegnet werden. Bei Einsatz all dieser Medikamente sollte jedoch auch unbedingt deren Nebenwirkungsspektrum beachtet werden (Strader et al. 2004, Aspinall und Pockros 2004, Russo und Fried 2003, Kraus et al. 2005, Bonkovsky und Woolley 1999). Vor Therapiebeginn sollten die Patienten über eventuell auftretende Nebenwirkungen und deren Behandlung aufgeklärt werden, um die Compliance zu verbessern und einen vorzeitigen Therapieabbruch zu verhindern (Russo und Fried 2003).

4.14 Kontraindikationen

Aufgrund bestehender Kontraindikationen wurde bei einigen Patienten des UMG-Patientenkollektivs keine antivirale Therapie durchgeführt. In einigen Fällen lagen mehrere Kontraindikationen gleichzeitig vor. Insgesamt konnte bei 271 Patienten keine Therapie eingeleitet werden. 1,84% dieser Patienten lehnte eine Therapie auf eigenen Wunsch hin ab. Bei 39,48% waren die Gründe, die dazu führten, dass keine Therapie aufgenommen wurde unklar und konnten aus den vorliegen Daten nicht ermittelt werden. 12,54% der übrigen Patienten waren zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung iv.-drogenabhängig, 12,91% waren alkoholabhängig und 5,16% befanden sich in einem Substitutionsprogramm mit Methadon. Bei 1,47% der Patienten lag entweder eine fortgeschrittene Leberzirrhose Child C vor oder es sollte eine Lebertransplantation durchgeführt werden (7,38%). Aufgrund des Vorliegens eines HCC konnten 12,54% der Patienten keine Therapie durchführen. Psychische Erkrankungen können ebenfalls als Kontraindikationen gelten. 4,42% der UMG-Patienten litten unter starken Depressionen, 1,84% unter einer Schizophrenie, 0,73% unter einer Borderline-Störung und 1,1% der Patienten blickte bereits auf frühere Suizidversuche zurück. Eine bereits bestehende maligne Grund-

erkrankung hatten 2,21% der Patienten. Eine Schwangerschaft bestand bei 0,73% der Erkrankten. Zu den Kontraindikationen der dualen Kombinationstherapie zählen neben Bestehen einer Schwangerschaft, ein aktueller Alkohol- und iv.-Drogenabusus und eine ausgeprägte unbehandelte Depression, Epilepsie oder Psychose. In der Stillzeit und bei Kindern sollte keine antivirale Therapie durchgeführt werden. Bei Vorliegen eines Malignoms, einer schweren Zytopenie oder neurologischer Erkrankungen ist die antivirale Therapie ebenso kontraindiziert, wie bei bekannter akuter Suizidalität vor Therapiebeginn (Leitlinie Management hepatitis C virus infection EASL 2014, Leitlinie Therapieempfehlungen bng 2012).

4.15 Therapie der HCV-Infektion

Bis zur Zulassung neuer antiviral wirksamer Medikamente im Jahre 2011 und 2014 bestand die Therapie der chronischen HCV-Infektion aus einer Kombination aus pegyliertem Interferon α -2a oder α -2b mit Ribavirin. Dabei wurde pegyliertes Interferon α -2a mit einer Dosis von 180- μ g/Woche sc., pegyliertes Inteferon α -2b mit 1-1,5 μ g/kg KG/Woche und Ribavirin 12-15 mg/kg KG täglich gewichtsadaptiert verabreicht. Nach dem Genotyp richtete sich die Therapiedauer, die bei Genotyp 1 in der Regel 48 Wochen und bei Genotyp 2 und 3 24 Wochen betrug. Mit diesen Therapieregimen konnten Ansprechraten von 40-52% bei Genotyp 1-Patienten und 76-82% bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3 erreicht werden (Lange et al. 2014, Meier und Ramadori 2009, Strader et al. 2004, Mangia et al. 2005, Hofmann et al. 2012, Wedemeyer et al. 2012).

Ein Anteil von 66,24% der Responder erhielt im UMG-Patientenkollektiv eine duale Kombinationstherapie. Alle Daten dieser Arbeit wurden zwischen 1994 und 2009 erhoben. Einige Patienten erhielten zu Beginn dieses Zeitraums eine Interferonmonotherapie, eine Therapiekombination aus Interferon α , Ribavirin und Amantidin oder eine Langzeittherapie mit Interferon, die über die Dauer von 48 Wochen hinausging, was den damaligen Therapieempfehlungen entsprach (Santantonio et al. 2005, McHutchison et al. 1998, Brillanti et al. 2000, Di Bisceglie et al. 2008, Berg et al. 2006). Ein andauernder Therapieerfolg konnte unter einer Interferonmonotherapie jedoch bei lediglich 5-20% der Patienten erreicht werden (Lange et

al. 2014). Im UMG-Patientenkollektiv erhielten 31,21% der Responder eine Monotherapie mit Interferon α und 1,92% der Patienten eine Tripletherapie mit Amantadin. Demgegenüber führten Patienten ohne Viruselimination zu 47,34% eine Monotherapie, zu 3,38% eine Tripletherapie und zu 48,79% eine duale Kombinationstherapie durch. Die mittlere Therapiedauer betrug in der Gruppe der Responder insgesamt 41,26 (\pm 13,75) Wochen. 57,32% der Patienten führten eine Therapie über die Dauer von 48 Wochen durch, 21,01% der Patienten über 24 Wochen. Bereits 71,42% der Patienten dieser Gruppe erreichten eine SVR nach dem ersten Therapieversuch. 20,53% benötigten einen zweiten, 4,46% einen dritten und 3,57% einen vierten Therapieversuch um das Virus erfolgreich zu eliminieren. 18,47% der Responder zeigten eine EVR, 28,02% eine RVR. Die mittlere Therapiedauer der Patienten ohne Viruselimination betrug 37,56 (\pm 21,97) Wochen, da 18,35% der begonnenen Therapien vor Therapieende abgebrochen worden waren. 34,29% der Patienten führten eine Therapie über die Dauer von 48 Wochen durch, 14,0% über 24 Wochen. 59,05% der Patienten führten nur eine Therapie durch. 25,19% hatten einen zweiten, 10,23% einen dritten und 4,72% einen vierten Therapieversuch. Nur 0,78% der Patienten wagte einen fünften Therapieversuch. Innerhalb dieser Therapiegruppe trat eine Nonresponse am häufigsten mit 70,53% auf. Seltener waren dagegen ein Relapse mit 28,50% und ein Breakthrough in 0,96% der Fälle. Betrachtet man diese Ergebnisse, so entspricht der Anteil der Patienten mit SVR nach antiviraler Therapie in Bezug auf alle therapierten Patienten 46,86%. Eine SVR konnten somit 40,43 % aller therapierten Genotyp 1-Patienten und 76,74% aller therapierten Genotyp 2- und 3-Patienten erreichen, was den Therapieergebnissen der anerkannten Studien entspricht (Lange et al. 2014, Meier und Ramadori 2009, Strader et al. 2004, Mangia et al. 2005, Hofmann et al. 2012, Wedemeyer et al. 2012). Ein Therapieabbruch trat in der Gruppe der Patienten ohne Viruselimination mit 18,35% der Fälle häufiger auf als in der Gruppe der Responder mit 4,45% der Fälle. Der Abbruch der Therapie erfolgte bei den Respondern im Mittel nach 34,28 (\pm 10,22) Wochen, bei den Nonrespondern nach 26,3 (\pm 13,67) Wochen. Die Hauptursache eines Therapieabbruchs war in beiden Gruppen das Auftreten unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen, die durch eine Dosisreduktion nicht behoben werden konnten, psychische Beeinträchtigungen sowie eine Anämie.

Seit Erhebung der Patientendaten wurden neue antiviral wirksame Medikamente zur Therapie einer chronischen HCV-Infektion auf dem europäischen Markt zugelassen. Zu diesen Medikamenten gehören seit 2011 die Serinproteinaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir und seit 2014 die NS5A-Inhibitoren Ledipasvir und Daclatasvir, der NS5B-Inhibitor Sofosbuvir und der Hemmer der NS3/4A-Protease Simeprevir. Telaprevir und Boceprevir wurden zunächst nur zur Anwendung von Genotyp 1-Patienten zugelassen. Mehrere randomisierte Phase-III-Studien verglichen die duale Standardtherapie aus pegyliertem Interferon α und Ribavirin mit der Dreifachtherapie bestehend aus pegyliertem Interferon α , Ribavirin und Telaprevir bzw. Boceprevir. Bei 40-60% der Patienten konnte die Therapiedauer unter deren Anwendung auf 24 Wochen verkürzt werden (Wedemeyer et al. 2012). In der ADVANCE-Studie konnte unter Dreifachtherapie mit Telaprevir bei therapienaiven Patienten eine deutliche Verbesserung der Heilungsraten erzielt werden. In der Telaprevirgruppe erreichten bis zu 75% der Patienten eine SVR im Gegensatz zu den Patienten unter Standardkombinationstherapie mit lediglich 44%. Auch in der SPRINT-2-Studie konnte unter Einsatz der Dreifachtherapie mit Boceprevir eine höhere Heilungsrate bei therapienaiven Patienten nachgewiesen werden (53-68% gegenüber 23-40% unter dualer Kombinationstherapie). Zwei randomisierte Studien untersuchten die Wirksamkeit einer Dreifachtherapie bei partiellen Respondern, Null-Respondern und Relapsen. Dabei wies die REALIZE-Studie SVR-Raten von bis zu 86% bei Relapsen, 59% bei partiellen Respondern und bis zu 33% bei Null-Respondern unter Dreifachtherapie mit Telaprevir, gegenüber 24% bzw. 15% und 5% unter dualer Standardtherapie nach. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in der RESPOND-2 Studie unter Einsatz von Boceprevir beobachtet werden: Die Ansprechraten der Relapser lagen im Vergleich zur Standardtherapie (SVR-Rate 29% bei Relapsen und 7% bei partiellen Respondern) bei 75% bei den Relapsen und 52% bei den partiellen Respondern. Zudem konnte unter Verwendung von Telaprevir und Boceprevir eine signifikante Zunahme der SVR-Rate bei allen IL28B-Genotypen nachgewiesen werden (Jesudian et al. 2012). Auch bei dieser Tripletherapie gilt das Vorliegen einer RVR oder EVR als prognostisch günstiger Faktor um eine SVR dauerhaft zu erreichen (Akiyama et al. 2013, Pockros 2008). Als therapieassoziierte Nebenwirkungen werden das Auftreten ausgeprägter Hautausschläge (Dermatitis) unter Telaprevir in 5-9% der Fälle, die in ein Stevens-Johnson-Syndrom oder ein DRESS münden können sowie Pruritus bei

23-52% oder eine Anämie bei 27-37% der Patienten angegeben. Eine ausgeprägte Anämie lag in den Studien bei 3% der Patienten vor (Hezode et al. 2009, McHutchison et al. 2009, AkdÄ Telaprevir 2012). Die Abbruchraten lagen unter Boceprevirtherapie bei 1-2% gegenüber 21% in der Kontrollgruppe unter dualer Kombinationstherapie und bei Gabe von Telaprevir bei 10% gegenüber 7% in der Kontrollgruppe. Unter der Gabe von Telaprevir traten vermehrt Hautausschlag und anorektale Beschwerden, unter Boceprevir öfter eine Anämie und Dysgeusie im Vergleich zur dualen Kombinationstherapie auf (Jesudian et al. 2012). Der Wirkstoff Sofosbuvir ist seit 2014 in Europa zur Therapie der HCV-Infektion zugelassen und zur Anwendung bei allen Genotypen geeignet, wohingegen Simeprevir nur für die Therapie der Genotypen 1 und 4 zugelassen ist (Leitlinie Therapieempfehlungen DGVS 2014). Gemäß der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (Leitlinie Therapieempfehlungen DGVS 2014) kann seit der Einführung dieser beiden Medikamente, die Therapie mit Boceprevir und Telaprevir nicht mehr als Standardtherapie empfohlen werden, da eine Therapie mit den neuen Präparaten deutlich kürzer und nebenwirkungsärmer ist und deshalb den betroffenen Patienten nicht vorenthalten werden darf. So wiesen nach zwölf Wochen bereits 90% der nicht therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 oder 4 unter einer Tripletherapie mit Sofosbuvir, Ribavirin und PEG-Interferon eine SVR auf, wobei nur selten Nebenwirkungen auftraten (Lawitz et al. 2013). 84% der therapienaiven Patienten mit Genotyp 1, die eine Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin erhielten, konnten nach einer 24-wöchigen Therapie das Virus dauerhaft eliminieren (Gane et al. 2013). Durch Einsatz der Zweitgenerationspräparate ist nun auch eine interferonfreie Therapie möglich. In einer Studie wurden unter interferonfreier dualer Kombinationstherapie SVR-Raten von 78% bei therapienaiven Genotyp 2- und -3-Patienten erreicht. 50% der vortherapierten Patienten mit Genotyp 2 oder 3 erreichten nach zwölf Wochen eine SVR, insgesamt 78% eliminierten das Virus nach 16 Wochen. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Responseraten bei Patienten mit Genotyp 3 oder vorliegender Leberzirrhose niedriger waren. Ein Therapieabbruch geschah in 1-2 % der Fälle aufgrund geringer Nebenwirkungen (Jacobson et al. 2013). Insgesamt konnte unter Anwendung von Sofosbuvir eine geringere Ausprägung von Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Neutropenie im Vergleich zur Gabe von pegyliertem Interferon α beobachtet wer-

den (Lawitz et al. 2013). Unter dem Einsatz einer Tripletherapie mit Simeprevir, PEG-Interferon α und Ribavirin über zwölf Wochen erreichten 80,4% der therapie-naiven Genotyp 1-positiven Patienten eine SVR. Patienten mit Genotyp 1, die bereits eine Therapie erhalten hatten, wiesen SVR-Raten von 88,7% unter Tripletherapie auf (Kanda et al. 2014). Neben diesen Substanzen wurden 2014 auch Daclatasvir und Ledipasvir als weitere, hocheffektiv wirksame, antivirale Substanzen zugelassen. Daclatasvir kann bei Patienten mit Genotyp 1 bis 4 eingesetzt werden (Leitlinie Therapieempfehlungen DGVS 2014). Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte SVR-Raten von 98% bei therapie-naiven und retherapierten Genotyp 1-Patienten unter einer interferonfreien Kombinationstherapie von Sofosbuvir und Daclatasvir nach zwölf Wochen und eine SVR-Rate von 89-92% bei Genotyp 2 und 3 nachweisen. Als Nebenwirkungen werden unter Kombination aus Daclatasvir, Ribavirin und Sofosbuvir am häufigsten Müdigkeit, Kopfschmerzen und Übelkeit angegeben (Sulkowski et al. 2014). Afdhal et al. (2014 a und b) konnten darüber hinaus Responseraten von 97-99% bei therapie-naiven Genotyp 1-Patienten sowie von 94-99% bei vortherapierten Genotyp 1-Patienten bei einer Therapiedauer von 12-24 Wochen unter interferonfreier Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin nachweisen. Als häufigste Nebenwirkungen wurden auch hier Kopfschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit genannt. In der Gruppe der vortherapierten Patienten kam es zu keinem Therapieabbruch aufgrund von Arzneimittelnebenwirkungen. Im Februar 2015 wurden mit Dasabuvir und einer Dreifachkombination bestehend aus Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir weitere neue antiviral wirksame Substanzen in Europa zugelassen. Die Fixkombination kann in Kombination mit Dasabuvir und bzw. oder Ribavirin bei Patienten mit Genotyp 1- oder 4- Infektion oder vollständig kompensierter Leberzirrhose angewendet werden. Studien belegen bei Genotyp 1b im Falle einer Ersttherapie SVR-Raten von 99% und bei Genotyp 1a und Leberzirrhose SVR-Raten von 92-95%. Bei Genotyp 4-Infektion konnten bei Ersttherapie ohne Ribavirin SVR-Raten von 91% erreicht werden. Unter zusätzlicher Gabe von Ribavirin unter Erst- und Retherapie SVR-Raten von 100% (Leitlinie S3 Hepatitis C 2015).

Vor dem Hintergrund dieser aktuellen Entwicklungen ist nach Einführung der neuesten Wirkstoffe eine noch effektivere Therapie, die eine erhöhte Heilungsrate (SVR) gegenüber der dualen Standardtherapie aufweist, für Patienten aller Genotypen sowie für die Retherapie von Nonrespondern und die Therapie von Patienten mit bereits bestehender Leberzirrhose verfügbar. Unter diesen Gesichtspunkten ist die Durchführung einer solchen Therapie nun bei nahezu allen Patienten aus der Gruppe der Nonresponder, unter Berücksichtigung individueller Kontraindikationen möglich. Häufig stand einer erfolgreichen Viruseliminierung in dieser Patientengruppe ein Therapieabbruch entgegen, der meist aufgrund unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen unter Einsatz von Interferon bei langer Therapiedauer erfolgte. Da durch Einführung der neuen antiviralen Substanzen auch die Anwendung interferonfreier Therapieregime möglich wird sowie die Therapiedauer an sich verkürzt werden konnte, könnte durch Verringerung der Abbruchrate und Erhöhung der Compliance der Patienten zusätzlich die Responderate in dieser Patientengruppe gesteigert werden und somit langfristig der Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines HCC wirksam vorgebeugt werden. Trotz scheinbar exzellenter Erfolgsaussichten gibt es auch Stimmen, die eine interferonfreie Therapie und die Verfügbarkeit der neuen Therapieregime kritisch hinterfragen. Die neuen Therapieregime werden aufgrund hoher Therapiekosten und abhängig von länderspezifischen Gesundheitssystemen und Therapieleitlinien möglicherweise nicht allen HCV-infizierten Patienten zur Verfügung stehen. Insbesondere Patienten in Ländern mit schlechtem Zugang zu medizinischer Versorgung bzw. einem niedrigeren Gesundheitsbudget werden davon betroffen sein. Darüberhinaus ist zu bedenken, dass die vorliegenden Studien meist nur Patienten betrachten, die eine milde Form der HCV-Infektion aufweisen und nur wenige Patienten mit Leberzirrhose einschließen. Über eine HCV-Infektion kann sich eine Leberzirrhose und auf dem Boden einer Leberzirrhose ein HCC entwickeln. Bisher konnte jedoch nur unter Einsatz interferonbasierter antiviraler Therapien eine Reduktion der Progression einer Leberfibrose hin zu einer Leberzirrhose nachgewiesen werden. Ob dies auch unter Anwendung neuer und vor allem interferonfreier Therapieregime gelingt, bleibt abzuwarten (Brailon 2015, Mechie et al. 2015, Moon et al. 2015). Im Hinblick auf die oben genannten Argumente und Ergebnisse internationaler Studien könnte eine Identifikation von Patienten mittels Kombination verlässlicher, kostengünstiger und nichtinvasiver Vor-Therapie-Prädiktoren, die von einer dua-

len interferonbasierten Therapie als kostengünstige und verfügbare Alternative zu neuen Therapieregimen profitieren, sinnvoll sein (Ge et al. 2009, Mechie et al. 2015, Rauch et al. 2010, Suppiah et al 2009, Tanaka et al. 2009, Thomas et al. 2009, Amanzada et al. 2012 a, Amanzada et al. 2012 b, Amanzada et al. 2012 c, Amanzada et al. 2013 b, Amanzada et al. 2014, Mihm et al. 1999). Patienten, die bisher auf eine interferonbasierte Therapie nicht ansprechen oder Patienten, die aufgrund vorliegender Genpolymorphismen eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit haben das Virus zu eliminieren, sollten jedoch direkt den Zugang zu einer Therapie mit den neuen zur Verfügung stehenden antiviralen Medikamenten erhalten.

5. Zusammenfassung

Die chronische HCV-Infektion gehört zu den häufigsten Lebererkrankungen weltweit, auf deren Boden sich über eine Leberzirrhose ein HCC entwickeln kann.

Die vorliegende Arbeit beinhaltet eine retrospektive Analyse der Daten von 550 Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion, die in der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie der UMG in den Jahren 1994 bis 2009 untersucht und behandelt wurden. Hierbei wurde in Patienten mit unvollständigen Angaben (n=40; 7,27%), Patienten, die keine Therapie durchführten (n=271; 49,27%) sowie in Patienten mit (n=112; 20,36%) und ohne Ansprechen auf eine antivirale Therapie (n=127; 23,09%) unterteilt. Epidemiologische, klinisch-chemische und histologische Parameter, Angaben hinsichtlich des Therapieverlaufs, Therapieansprechens und eventuell auftretender Nebenwirkungen unter Therapie wurden ausgewertet. Zudem wurde der Einfluss virus- und patientenspezifischer Faktoren auf den Erfolg einer antiviralen Therapie erörtert.

Bezüglich der Geschlechterverteilung ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen, da der Anteil der Männer (n=336, 61,72%) im Gesamtkollektiv höher war als der Anteil der Frauen (n=214, 39,28%). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der HCV-Infektion betrug 40,5 (\pm 14,06) Jahre. Frauen waren bei Erstdiagnose der Erkrankung signifikant älter als Männer. Die Infektion wurde im Gesamtkollektiv in 26,90% der Fälle über die Applikation von Blutprodukten übertragen. Weitere 25,81% der Patienten infizierten sich über die Verwendung nicht sterilen Spritzbestecks bei iv.-Drogenabusus. Nur 0,9% der Patienten infizierte sich über sexuelle Kontakte. 49,63% des Gesamtkollektivs waren mit dem Genotyp 1 infiziert, 2,72% mit dem Genotyp 2 und 12,54% mit dem Genotyp 3. Genotyp 5 und 6 waren im UMG-Patientenkollektiv nicht vertreten. Ein früherer iv.-Drogenkonsum lag bei Patienten mit SVR nicht signifikant häufiger vor als bei Nonrespondern, jedoch waren Genotyp 2 und 3 häufiger mit einem iv.-Drogenabusus assoziiert. Eine gleichzeitig bestehende aktive bzw. eine durchgemachte HAV- oder HBV-Infektion lag bei den Nonrespondern ebenfalls nicht signifikant häufiger vor als bei den Respondern. Unter den therapierten Patienten befand sich keiner mit einer HIV-Infektion.

Viele Patienten gaben unspezifische Beschwerden bzw. Symptome an. Dabei handelte es sich meist um Oberbauchdruckschmerz (9,09%), Müdigkeit (8,0%)

und Leistungsabfall (2,36%). 11,81% der Patienten waren beschwerdefrei. Als häufigste Begleiterkrankungen traten eine Depression (7,09%), eine Niereninsuffizienz (2,54%) sowie eine arterielle Hypertonie auf (9,81%). Als extrahepatische Manifestation einer HCV-Infektion wird ein Diabetes mellitus Typ II angesehen, der bei 6,72% der Patienten auftrat. Im Rahmen der Diagnostik vor Therapiebeginn wurde bei 91,33% der Nonresponder und 82,14% der Responder eine Leberpunktion durchgeführt, um das Ausmaß der Entzündungsaktivität, der Leberfibrose und einer Lebersteatose zu bestimmen. 6,0% der Patienten des Gesamtkollektivs wiesen eine Leberzirrhose auf. 15,63% aller therapierten Patienten wiesen eine Steatose der Leber auf. Eine höhergradige Entzündung bestand in keiner der Gruppen. Infolge einer Leberzirrhose traten Ösophagusvarizen (3,09%), Ösophagusvarizenblutungen und Aszites (2,18%) sowie eine hepatische Enzephalopathie mit 2,72% als Folgeerkrankungen am häufigsten auf. Ein HCC trat im Mittel 10,66 ($\pm 8,77$) Jahre nach Erstdiagnose der Infektion bei 12,54% der unbehandelten Patienten, 10,23% der Nonresponder und 3,57% der Responder auf. 4,18% aller Patienten verstarben durch Folgeerkrankungen einer HCV-Infektion oder infolge eines HCC.

66,24% der Responder und 48,79% der Nonresponder führten eine duale Kombinationstherapie aus PEG-Interferon α und Ribavirin durch, wobei die häufigsten Nebenwirkungen Müdigkeit (50,89-53,54%), Kopfschmerzen (33,85-35,71%), Abgeschlagenheit (34,82-40,54%) und Arthralgien (37,0-41,07%) darstellten. Blutbildveränderungen traten bei 11,81-14,28% der therapierten Patienten auf. 22,32-25,98% der Patienten zeigten eine Depression oder depressive Verstimmung unter antiviraler Therapie.

Die mittlere Therapiedauer betrug bei den Respondern 41,46 ($\pm 13,75$) Wochen. 57,32% der Patienten wurden über 48 Wochen therapiert, wobei 71,42% der Patienten dieser Gruppe eine SVR nach dem ersten Therapieversuch erreichten. Die mittlere Therapiedauer der Patienten ohne Viruselimination betrug 37,56 ($\pm 21,97$) Wochen. 18,35% der begonnenen Therapien wurden hier vorzeitig abgebrochen. 34,29% der Patienten, die das Virus nicht eliminieren konnten, führten eine Therapie über die Dauer von 48 Wochen durch.

Insgesamt erreichten 46,86% aller therapierten Patienten eine SVR.

Im Gruppenvergleich der Nonresponder zu den Respondern zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Genotypen. In der Gruppe der Responder

trat deutlich häufiger der Genotyp 3 (25,0%) auf gegenüber den Nonrespondern mit 5,51%. Die Responder waren zudem signifikant jünger (37,3 (\pm 11,52) Jahre) als die Nonresponder (43,3 (\pm 13,56) Jahre) und wiesen vor Therapiebeginn einen deutlich geringeren γ -GT/ALT-Quotienten (0,64 (\pm 0,49) vs. 1,07 (\pm 0,92)) auf. Die Höhe des BMI war in beiden Gruppen nahezu gleich (Responder 25,72 (\pm 4,41) kg/m²; Nonresponder 25,91 (\pm 4,41) kg/m²). Einen signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis hatten die Höhe des γ -GT/ALT-Quotienten vor Therapiebeginn und der HCV Genotyp 1.

Die Daten der vorliegenden Erhebung können als repräsentativ angesehen werden, da sie eine weitgehende Übereinstimmung mit anerkannten nationalen und internationalen Studien aufweisen. Sie bestätigen die Aussagekraft des γ -GT/ALT-Quotienten und des Genotyps als prädiktive Faktoren bezüglich einer interferonbasierten dualen Kombinationstherapie. Zudem unterstreichen sie den Stellenwert einer frühzeitigen antiviralen Therapie der chronischen HCV-Infektion.

Neue antiviral wirksame Medikamente (DAA) und interferonfreie Therapieregime versprechen gegenüber der dualen Standardtherapie höhere Heilungsraten, sind jedoch für einen Großteil der HCV-infizierten Patienten aus Kostengründen nicht verfügbar und eine Reduktion des Zirrhoserisikos konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Durch Bestimmung und Kombination valider, günstiger und nichtinvasiver Vor-Therapie-Prädiktoren kann die Vorhersagekraft für die Heilung einer HCV-Infektion gesteigert werden und Patienten, die von der Standardtherapie profitieren, können so identifiziert werden. Die duale interferonbasierte Kombinationstherapie könnte für diese Patienten eine verfügbare, das Zirrhoserisiko nachweisbar reduzierende und vor allem kostengünstige Therapiealternative darstellen.

6. Literaturverzeichnis

Abangah G, Yousefi A, Asadollahi R, Veisani Y, Rahimifar P, Alizadeh S (2014): Correlation of Body Mass Index and Serum Parameters With Ultrasonographic Grade of Fatty Change in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Iran Red Crescent Med J 16, e12669

Abenavoli L, Masarone M, Peta V, Milic N, Kobylak N, Rouabhia S, Persico M (2014): Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. World J Gastroenterol 20, 15233–15240

Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R et al. (2014a): Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 370, 1483–1493

Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski J-P, Agarwal K, Buggisch P et al. (2014b): Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 370, 1889–1898

Ait-Goughoulte M, Hourieux C, Patient R, Trassard S, Brand D, Roingeard P (2006): Core protein cleavage by signal peptide peptidase is required for hepatitis C virus-like particle assembly. J Gen Virol 87, 855–860

AkdÄ, Neue Arzneimittel Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009): Ribavirin Teva® (Ribavirin). Link: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2009003-RibavirinTeva.pdf> (letzter Zugriff 26.5.2014)

AkdÄ, Neue Arzneimittel Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009): Victrelis® (Boceprevir). Link: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2011029-Victrelis.pdf> (letzter Zugriff 26.5.2014)

AkdÄ, Neue Arzneimittel Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Incivo® (Telaprevir). Link: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2012033-Incivo.pdf> (letzter Zugriff 26.5.2014)

AkdÄ, Neue Arzneimittel Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014): Daklinza® (Daclatasvir). Link: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201414-Daklinza.pdf> (letzter Zugriff 26.11.2014)

AkdÄ, Neue Arzneimittel Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014): Sovaldi® (Sofosbuvir). Link: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201406-Sovaldi.pdf> (letzter Zugriff 11.6.2014)

AkdÄ, Neue Arzneimittel Information der arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2015): Harvoni® (Ledipasvir/Sofosbuvir). Link: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-SN/201502-Harvoni.pdf> (letzter Zugriff 11.9.2015)

Akiyama MJ, Piotrowski JI, Roytman MM, Chan SMA, Hong LK, Huddleston L, Trujillo R, Tsai NCS (2013): New triple therapy for chronic hepatitis C: real life clinical experience in a community setting. *Hawaii J Med Public Health* 72, 6–13

Aktuelle Empfehlung der DGVS zur Therapie der chronischen Hepatitis C (2014) Link: <http://www.dgvs.de/leitlinien/aktuelle-empfehlungen/aktuelle-empfehlung-der-dgvs-zur-therapie-der-chronischen-hepatitis-c/> (letzter Zugriff 12.09.2014)

Allison RD, Conry-Cantilena C, Koziol D, Schechterly C, Ness P, Gibble J, Kleiner DE, Ghany MG, Alter HJ (2012): A 25-year study of the clinical and histologic outcomes of hepatitis C virus infection and its modes of transmission in a cohort of initially asymptomatic blood donors. *J Infect Dis* 206, 654–661

Alter MJ (2002): Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 36, S93–98

Amanzada A, Goralczyk A, Moriconi F, Blaschke M, Schaefer I-M, van Thiel D, Mihm S, Ramadori G (2011): Ultra-rapid virological response, young age, low γ -GT/ALT-ratio, and absence of steatosis identify a subgroup of HCV Genotype 3 patients who achieve SVR with IFN- α (2a) monotherapy. *Dig Dis Sci* 56, 3296–3304

Amanzada A, Schneider S, Moriconi F, Lindhorst A, Suermann T, van Thiel DH, Mihm S, Ramadori G (2012a): Early anemia and rapid virological response improve the predictive efficiency of IL28B-genotype for treatment outcome to antiviral combination therapy in patients infected with chronic HCV genotype 1. *J Med Virol* 84, 1208–1216

Amanzada A, Schneider S, Moriconi F, Mihm S, van Thiel DH, Ramadori G (2012b): Enhancing predictive ability of IL28B-SNPs for SVR in HCV. *Aliment Pharmacol Ther* 35, 317–318

Amanzada A, Goralczyk AD, Schneider S, Moriconi F, Lindhorst A, Mihm S, Van Thiel DH, Ramadori G (2012c): High predictability of a sustained virological response (87%) in chronic hepatitis C virus genotype 1 infection treatment by combined IL28B genotype analysis and γ -glutamyltransferase/alanine aminotransferase ratio: a retrospective single-center study. *Digestion* 86, 218–227

Amanzada A, Kopp W, Spengler U, Ramadori G, Mihm S (2013a): Interferon- λ 4 (IFNL4) transcript expression in human liver tissue samples. *PLoS ONE* 8, e84026

Amanzada A, Goralczyk AD, Moriconi F, van Thiel DH, Ramadori G, Mihm S (2013b): Vitamin D status and serum ferritin concentration in chronic hepatitis C virus type 1 infection. *J Med Virol* 85, 1534–1541

Amanzada A, Goralczyk AD, Reinhardt L, Moriconi F, Cameron S, Mihm S (2014): Erythropoietin rs1617640 G allele associates with an attenuated rise of serum erythropoietin and a marked decline of hemoglobin in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy. *BMC Infect Dis* 14, 503

Aspinall RJ, Pockros PJ (2004): The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 20, 917–929

Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F (2006): Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 55, 123–130

Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR et al. (2006): Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130, 1086–1097

Berg T, Mauss S, Hüppe D, Buggisch P (2012): Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C Update 2012. Link: <http://www.drrentmann.de/docs/bng/HepCUpdate2012.pdf> (letzter Zugriff 11.6.2014)

Bonkovsky HL, Woolley JM (1999): Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 29, 264–270

Braillon A (2015): Interferon-free treatments against HCV are far from free. *Lancet Lond Engl* 386, 856

Bressanelli S, Tomei L, Rey FA, De Francesco R (2002): Structural analysis of the hepatitis C virus RNA polymerase in complex with ribonucleotides. *J Virol* 76, 3482–3492

Brillanti S, Levantesi F, Masi L, Foli M, Bolondi L (2000): Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon nonresponsive chronic hepatitis C. *Hepatology* 32, 630–634

Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, Marinho RT, Sherman M, Ryder SD, Sperl J et al. (2014): Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 21 Suppl 1, 5–33

Brunt EM (2000): Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 31, 241–246

Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR (1999): Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 94, 2467–2474

Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, Opolon P (1999): Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 42, 2204–2212

Cheng Z, Zhou B, Shi X, Zhang Y, Zhang L, Chen L, Liu X (2014): Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection: 297 cases from a tertiary medical center in Beijing, China. *Chin Med J* 127, 1206–1210

Chlabicz S, Lapinski T-W, Grzeszczuk A, Prokopowicz D (2005): Four-year follow up of hepatitis C patients vaccinated against hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 11, 1798–1801

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 viral hepatitis genome. *J Hepatol* 36 (5), 582-585

Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, Gallegos C, Coit D, Medina-Selby R, Barr PJ (1991): Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 88, 2451–2455

Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E (2000): Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 31, 751–755

Deltenre P, Canva V, El Nady M, François C, Castelain S, Dharancy S, Louvet A, Bocket L, Lazrek M, Hollebecque A et al. (2009): A 2-log drop in viral load at 1 month is the best predictor of sustained response in HCV patients with normal ALT: a kinetic prospective study. *J Viral Hepat* 16, 500–505

Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, Lok AS, Bonkovsky HL, Morgan TR et al. (2008): Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 359, 2429–2441

Dibonaventura MD, Yuan Y, Lescrauwaet B, L'italien G, Liu GG, Kamae I, Mauskopf JA (2014): Multicountry burden of chronic hepatitis C viral infection among those aware of their diagnosis: a patient survey. *PLoS ONE* 9, e86070

Dienstag JL (1997): Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 26 (3 Suppl 1), 66S-70S

Dusheiko G (1997): Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 26, 112S–121S

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

Duvet S, Op De Beeck A, Cocquerel L, Wychowski C, Cacan R, Dubuisson J (2002): Glycosylation of the hepatitis C virus envelope protein E1 occurs post-translationally in a mannosylphosphoryldolichol-deficient CHO mutant cell line. *Glycobiology* 12, 95–101

El-Serag HB, Mason AC (2000): Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 160, 3227–323

EMA, European Medicines Agency (2014): Olysio, INN-Simeprevir-Europa. Link: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf (letzter Zugriff 11.6.2014)

European Association for Study of Liver (2014): EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 60, 392–420

Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ (1993): Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6, 602–610

Farci P (2002): Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome [Science 1989;244:359-362]. *J Hepatol* 36, 582–585

Fischer J, Böhm S, Müller T, Witt H, Sarrazin C, Susser S, Migaud P, Schott E, Stewart G, Brodzinski A et al. (2013): Association of IFNL3 rs12979860 and rs8099917 with biochemical predictors of interferon responsiveness in chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One* 8, e77530

Fontana RJ, Lok ASF (2002): Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 36, S57–64

Foy E, Li K, Sumpter R, Loo Y-M, Johnson CL, Wang C, Fish PM, Yoneyama M, Fujita T, Lemon SM, Gale M (2005): Control of antiviral defenses through hepatitis C virus disruption of retinoic acid-inducible gene-I signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 2986–2991

Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, Hindes RG, Berrey MM (2013): Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 368, 34–44

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

George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM (2009): Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 49, 729–738

Ghany MG, Lok ASF, Everhart JE, Everson GT, Lee WM, Curto TM, Wright EC, Stoddard AM, Sterling RK, Di Bisceglie A (2010): Predicting clinical and histological outcomes based on standard laboratory tests in advanced chronic hepatitis c. *Gastroenterology* 138 (1), 136-146

Giannini EG, Basso M, Savarino V, Picciotto A (2010): Predictive factors for response to peginterferon-alpha and ribavirin treatment of chronic HCV infection in patients aged 65 years and more. *Dig Dis Sci* 55, 3193–3199

Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K (2000): Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 356, 904–907

Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, Morris MD, Hajarizadeh B, Amin J, Cox AL et al. (2014): The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 59, 109–120

Gretch DR (1997): Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 26, 43S–47S

Hagan H, Thiede H, Weiss NS, Hopkins SG, Duchin JS, Alexander ER (2001): Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health* 91, 42–46

Hahn JA, Page-Shafer K, Lum PJ, Bourgois P, Stein E, Evans JL, Busch MP, Tobler LH, Phelps B, Moss AR (2002): Hepatitis C virus seroconversion among young injection drug users: relationships and risks. *J Infect Dis* 186, 1558–1564

Hayashi N, Takehara T (2006): Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol* 41, 17–27

Heintges T, Wands JR (1997): Hepatitis C virus: epidemiology and transmission. *Hepatology* 26, 521–526

Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki J-P, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L et al. (2009): Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 360, 1839–1850

Hofmann WP, Sarrazin C, Zeuzem S (2012): Current standards in the treatment of chronic hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int* 109, 352–358

Hoofnagle JH (1997): Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology* 26, 15S–20S

Hoofnagle JH (2009): A step forward in therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 360, 1899–190

Hu K-Q, Kyulo NL, Esrailian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, Runyon BA (2004): Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol* 40, 147–154

Huang C-R, Lo SJ (2014): Hepatitis D virus infection, replication and cross-talk with the hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 20, 14589–14597

Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S, Schmidt W, Ullrich J, Sbrijer I, Heyne R et al. (2008): Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany--an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units. *Z Gastroenterol* 46, 34–44

Imran M, Manzoor S, Ashraf J, Khalid M, Tariq M, Khaliq HM, Azam S (2013): Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection. *Virol J* 10, 299

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M et al. (2013): Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 368, 1867–1877

Jesudian AB, Gambarin-Gelwan M, Jacobson IM (2012): Advances in the treatment of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol* 8, 91–101

Kanda T, Nakamoto S, Wu S, Yokosuka O (2014): New treatments for genotype 1 chronic hepatitis C - focus on simeprevir. *Ther Clin Risk Manag* 10, 387–394

kbv, Kassenärztliche Bundesvereinigung (2001): Wirkstoff aktuell pegylierte Interferone PegIntron® und Pegasys®. Link:
http://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/wa/interferone_wa.pdf
(letzter Zugriff 26.5.2014)

Kraus M-R, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M (2005): Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 11, 1769–1774

Kumar A, Kulkarni R, Murray DL, Gera R, Scott-Emuakpor AB, Bosma K, Penner JA (1993): Serologic markers of viral hepatitis A, B, C, and D in patients with hemophilia. *J Med Virol* 41, 205–209

Kumar D, Farrell GC, Kench J, George J (2005): Hepatic steatosis and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 20, 1395–1400

Kumar D, Malik A, Asim M, Chakravarti A, Das R-H, Kar P (2008): Influence of quasispecies on virological responses and disease severity in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 14, 701–708

Lange CM, Jacobson IM, Rice CM, Zeuzem S (2014): Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med* 6, 4–15

Lattimore S, Irving W, Collins S, Penman C, Ramsay M, Collaboration for the Sentinel Surveillance of Blood-Borne Virus Testing (2014): Using surveillance data to determine treatment rates and outcomes for patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 59, 1343–1350

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR et al. (2013): Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 368, 1878–1887

Leitlinie bioptische Diagnostik HCV 2004 siehe Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Kompetenznetz Hepatitis (HepNet) (2004): Biopsy diagnosis of chronic hepatitis.

Leitlinie Management HCV-Infektion 2010 siehe Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH et al. (2010): Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection

Leitlinie Management hepatitis C virus infection EASL 2014 siehe European Association for Study of Liver (2014)

Leitlinie S3 Hepatitis C 2015 siehe Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, Hinrichsen H, Hofer H, Hüppe D, Manns MP, Mauss S, Petersen J et al. (2015): S3 guideline hepatitis C addendum

Leitlinie Therapieempfehlungen bng 2012 siehe Berg T, Mauss S, Hüppe D, Bug-gisch P (2012): Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C Update 2012

Leitlinie Therapieempfehlungen DGVS 2014 siehe Aktuelle Empfehlung der DGVS zur Therapie der chronischen Hepatitis C (2014)

Lindenbach BD, Rice CM (2005): Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature* 436, 933–938

Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Loria P (2014): Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol* 20, 7089–7103

Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M et al. (2005): Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 352, 2609–2617

Marinho RT, Barreira DP (2013): Hepatitis C, stigma and cure. *World J Gastroenterol* 19, 6703–6709

Mariscal LF, Rodríguez-Iñigo E, Bartolomé J, Castillo I, Ortiz-Movilla N, Navacerada C, Pardo M, Pérez-Mota A, Graus J, Carreño V (2004): Hepatitis B infection of the liver in chronic hepatitis C without detectable hepatitis B virus DNA in serum. *J Med Virol* 73, 177–186

McHutchison JG, 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. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339, 1485–1492

McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ, PROVE1 Study Team (2009): Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 360, 1827–1838

McLauchlan J, Lemberg MK, Hope G, Martoglio B (2002): Intramembrane proteolysis promotes trafficking of hepatitis C virus core protein to lipid droplets. *EMBO J* 21, 3980–3988

McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, Cobain TJ, Krusius T, Kolho E, Naukkarinen R (1994): Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 32, 884–892

Mechie N-C, Röver C, Cameron S, Amanzada A (2014): Predictability of IL-28B-polymorphism on protease-inhibitor-based triple-therapy in chronic HCV-genotype-1 patients: A meta-analysis. *World J Hepatol* 6, 759–765

Mechie N-C, Goralczyk AD, Reinhardt L, Mihm S, Amanzada A (2015): Association of serum vitamin B12 levels with stage of liver fibrosis and treatment outcome in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a retrospective study. *BMC Res Notes* 8, 260

Meier V, Ramadori G (2009): Hepatitis C virus virology and new treatment targets. *Expert Rev Anti Infect Ther* 7, 329–350

Mendes LSC, Nita ME, Ono-Nita SK, Mello ES, da Silva LC, Alves VAF, Carrilho FJ (2008): Prognostic factors for progression of liver structural lesions in chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol* 14, 2522–2528

Mertens J, Bregadze R, Mansur A, Askar E, Bickeböller H, Ramadori G, Mihm S (2009): Functional impact of endotoxin receptor CD14 polymorphisms on transcriptional activity. *J Mol Med* 87, 815–824

Mertens J, Ramadori G, Mihm S (2010): Functional relevance of the IRF-1 promoter polymorphism rs2549009 on transcriptional activity in a native genomic environment. *Hum Mol Genet* 19, 4587–4594

Mihm S, Fayyazi A, Hartmann H, Ramadori G (1997): Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology* 25, 735–739

Mihm S, Monazahian M, Grethe S, Fechner C, Ramadori G, Thomssen R (1999): Ratio of serum gamma-GT/ALT rather than ISDR variability is predictive for initial virological response to IFN-alpha in chronic HCV infection. *J Med Virol* 58, 227–234

Mohsen AH, Trent HCV Study Group (2001): The epidemiology of hepatitis C in a UK health regional population of 5.12 million. *Gut* 48, 707–713

Monto A, Wright TL (2001): The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 28, 441–449

Moon C, Jung KS, Kim DY, Baatarkhuu O, Park JY, Kim BK, Kim SU, Ahn SH, Han K-H (2015): Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 60, 573–581

Moradpour D, Penin F, Rice CM (2007): Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 5 (6), 453–463

Muir AJ (2014): Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients: a review for practitioners new to hepatitis C care. *Top Antivir Med* 22, 685–689

Niederau C, Kapagiannidis C (2006): Epidemiology of hepatitis C in Germany. *Med Klin (Munich)* 101, 448–457

Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hürter D, Nawrocki M, Kruska L, Hensel F, Petry W, Häussinger D (1998): Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 28, 1687–1695

Nkontchou G, Ziolkowski M, Aout M, Lhabadie M, Baazia Y, Mahmoudi A, Roulot D, Ganne-Carrie N, Grando-Lemaire V, Trinchet J-C et al. (2011): HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat* 18, e516–522

Pan Q, Peppelenbosch MP, Janssen HLA, de Knegt RJ (2012): Telaprevir/boceprevir era: from bench to bed and back. *World J Gastroenterol* 18, 6183–6188

Pawlotsky J-M (2002): Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 36, S65–73

Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky J-M (2004): Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 39, 5–19

Pockros PJ (2008): Emerging therapies for chronic hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 4, 729–734

Polywka S, Schröter M, Feucht HH, Zöllner B, Laufs R (1999): Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin Infect Dis* 29, 1327–1329

Poynard T, Bedossa P, Opolon P (1997): Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 349, 825–832

Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J (1998): Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet Lond Engl* 352, 1426–1432

Rantala M, van de Laar MJW (2008): Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill* 13

Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, Bochud M, Battegay M, Bernasconi E, Borovicka J et al. (2010): Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 138, 1338–1345, 1345.e1–7

Reichard O, Schvarcz R, Weiland O (1997): Therapy of hepatitis C: alpha interferon and ribavirin. *Hepatology* 26, 108S–111S

RKI, Robert-Koch-Institut (2006): Virushepatitis B,C und D im Jahr 2005. Epidemiologisches Bulletin 46/2006 Link:
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/Ausgabenlinks/46_06.pdf
(letzter Zugriff 28.5.2014)

RKI, Robert-Koch-Institut (2012): Hepatitis C. Epidemiologisches Bulletin 4/2012 Link:
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/04_12.pdf
(letzter Zugriff 28.5.2014)

Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N (1999): The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 30, 1299–1301

Roeder C, Jordan S, Schulze Zur Wiesch J, Pfeiffer-Vornkahl H, Hueppe D, Mauss S, Zehnter E, Stoll S, Alshuth U, Lohse AW, Lueth S (2014): Age-related differences in response to peginterferon alfa-2a/ribavirin in patients with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 20, 10984–10993

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

Roß RS, Viazov S, Roggendorf M (2001): Virologische Diagnostik bei HCV-Infektionen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 44, 602–612

Russo MW, Fried MW (2003): Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 124, 1711–1719

Saludes V, Bascuñana E, Jordana-Lluch E, Casanovas S, Ardèvol M, Soler E, Planas R, Ausina V, Martró E (2013): Relevance of baseline viral genetic heterogeneity and host factors for treatment outcome prediction in hepatitis C virus 1b-infected patients. *PLoS ONE* 8, e72600

Samonakis DN, Koulentaki M, Coucoutsis C, Augoustaki A, Baritaki C, Digenakis E, Papiamoni N, Fragaki M, Matrella E, Tzardi M, Kouroumalis EA (2014): Clinical outcomes of compensated and decompensated cirrhosis: A long term study. *World J Hepatol* 6, 504–512

Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, Francavilla R, Pastore G (2005): Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 42, 329–333

Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH et al. (2010): Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol* 48, 289–351

Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, Hinrichsen H, Hofer H, Hüppe D, Manns MP, Mauss S, Petersen J et al. (2015): S3 guideline hepatitis C addendum. *Z Gastroenterol* 53, 320–334

Scherzer T-M, Reddy KR, Wrba F, Hofer H, Staufer K, Steindl-Munda P, Gangl A, Ferenci P (2008): Hepatocellular carcinoma in long-term sustained virological responders following antiviral combination therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 15, 659–665

Scheuer PJ (1991): Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 13, 372–374

Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Kompetenznetz Hepatitis (HepNet) (2004): Biopsy diagnosis of chronic hepatitis. *Z Gastroenterol* 42, 175–185

Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ (1996): The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 334, 1685–1690

Scott JD, Gretch DR (2007): Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 297, 724–732

Seeff LB (2002): Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 36, S35–46

Seeff LB (2009): The history of the „natural history“ of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 29 Suppl 1, 89–99

Seeff LB, Hoofnagle JH (2002): National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 36, S1–2

Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS (1993): Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 74 (Pt 11), 2391–2399

Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G et al. (2005): Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 42, 962–973

Singh N, Reau N (2006): Extrahepatic manifestations of HCV infection: A brief review and update. *Curr hepatitis rep* 5, 133–141

Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P (2014): Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 59, 318–327

Steinmann E, Penin F, Kallis S, Patel AH, Bartenschlager R, Pietschmann T (2007): Hepatitis C virus p7 protein is crucial for assembly and release of infectious virions. *PLoS Pathog* 3, e103

Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases (2004): Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 39, 1147–1171

Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ et al. (2014): Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 370, 211–221

Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E et al. (2009): IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 41, 1100–1104

Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S et al. (2009): Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41, 1105–1109

Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G et al. (2009): Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 461, 798–801

Torres-Puente M, Cuevas JM, Jiménez-Hernández N, Bracho MA, García-Robles I, Wrobel B, Carnicer F, Del Olmo J, Ortega E, Moya A, González-Candelas F (2008): Genetic variability in hepatitis C virus and its role in antiviral treatment response. *J Viral Hepat* 15, 188–199

Vespasiani-Gentilucci U, Galati G, Gallo P, De Vincentis A, Riva E, Picardi A (2015): Hepatitis C treatment in the elderly: New possibilities and controversies towards interferon-free regimens. *World J Gastroenterol* 21, 7412–7426

Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M (2012): Therapie der Hepatitis C. Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. *Chemother J* 21, 1-7

Wietzke-Braun P, Manhardt L-B, Rosenberger A, Uy A, Ramadori G, Mihm S (2007): Spontaneous elimination of hepatitis C virus infection: a retrospective study on demographic, clinical, and serological correlates. *World J Gastroenterol* 13, 4224–4229

Wozniak AL, Griffin S, Rowlands D, Harris M, Yi M, Lemon SM, Weinman SA (2010): Intracellular proton conductance of the hepatitis C virus p7 protein and its contribution to infectious virus production. *PLoS Pathog* 6, e1001087

Wright M, Goldin R, Fabre A, Lloyd J, Thomas H, Trepo C, Pradat P, Thursz M, HENCORE collaboration (2003): Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *Gut* 52, 574–579

Zarski J-P, Mc Hutchison J, Bronowicki J-P, Sturm N, Garcia-Kennedy R, Hodaj E, Truta B, Wright T, Gish R (2003): Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 38, 307–314

Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J (2004): Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 40, 993–999

Zignego AL, Bréchet C (1999): Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 31, 369–376

Zwahlen M, Vlahov D (2003): Commentary: Modelling and understanding differences in human immunodeficiency and hepatitis C virus epidemiology in injection drug users. *Int J Epidemiol* 32, 715–716

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. rer. nat. S. Mihm für die Ermöglichung der Weiterführung meiner Arbeit sowie für die engagierte fachliche Unterstützung, insbesondere für die konstruktiven Gespräche und zeitnahen Korrekturen bedanken, die zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

Danken möchte ich auch den Hilfskräften des Instituts der Medizinischen Statistik der UMG, die mir bei der Darstellung und Auswertung meiner Ergebnisse kompetent zur Seite standen.

