

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK I
DIREKTOR PROF. DR. MED. J. SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER CHRONISCHEN HEPATITIS C
ANALYSE EINES PATIENTENKOLLEKTIVS
DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS REGENSBURG**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Matthias Jungbeck

2009

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK I
DIREKTOR PROF. DR. MED. J. SCHÖLMERICH
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIK UND THERAPIE
DER CHRONISCHEN HEPATITIS C
ANALYSE EINES PATIENTENKOLLEKTIVS
DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS REGENSBURG**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Matthias Jungbeck

2009

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. Bernhard Weber

PD. Dr. Claus Hellerbrand

Prof. Dr. Wolfgang Jilg

21.12.2009

Etwas gerne tun – macht jede Last leichter.

Ovid

1. Einleitung	8
1.1 <i>Geschichte</i>	8
1.2 <i>Das Virus</i>	8
1.3 <i>Epidemiologie</i>	9
1.4 <i>Übertragung</i>	10
1.5 <i>Verlauf</i>	11
1.6 <i>Diagnostik</i>	12
1.7 <i>Therapie</i>	13
1.8 <i>Kontraindikation der Therapie</i>	15
2. Methodik	16
2.1 <i>Patientenerfassung</i>	16
2.2 <i>Statistische Auswertung</i>	17
3. Ergebnisse	18
3.1 <i>Demographische Charakteristika</i>	18
3.1.1 <i>Geschlechterverteilung</i>	18
3.1.2 <i>Altersverteilung</i>	19
3.1.3 <i>Alter bei Infektion</i>	20
3.1.4 <i>Infektionsdauer</i>	21
3.1.5 <i>Alter bei Erstdiagnose</i>	22
3.2 <i>Soziale Charakteristika</i>	23
3.2.1 <i>Herkunftsland</i>	23
3.2.2 <i>Familienstand</i>	24
3.2.3 <i>Schulbildung</i>	25
3.2.4 <i>Berufsausbildung</i>	25
3.2.5 <i>Arbeitsverhältnis</i>	26
3.3 <i>Infektionsmodus</i>	27
3.4 <i>Krankheits-assoziierte Symptome</i>	27
3.5 <i>Begleiterkrankungen</i>	28
3.6 <i>Body-Mass-Index</i>	29
3.7 <i>Laborwerte und Hepatitis Diagnostik</i>	30
3.8 <i>Histologie</i>	33
3.9 <i>Spätfolgen</i>	34
3.9.1 <i>Leberzirrhose</i>	34
3.9.2 <i>Hepatozelluläres -Karzinom</i>	35
3.10 <i>Therapie</i>	35
3.10.1 <i>Kontraindikationen der antiviralen Therapie</i>	35

3.10.2 Nebenwirkungen der antiviralen Therapie.....	36
4. Diskussion	39
4.1 Geschlechterverteilung	39
4.2 Altersverteilung	39
4.3 Alter bei Infektion	40
4.4 Infektionsdauer	41
4.5 Alter bei Erstdiagnose.....	41
4.6 Herkunftsland.....	42
4.7 Familienstand.....	43
4.8 Schulbildung	43
4.9 Berufsausbildung	44
4.10 Arbeitsverhältnis.....	44
4.11 Infektionsmodus.....	45
4.12 Krankheitsassoziierte Symptome.....	46
4.13 Begleiterkrankungen	47
4.14 Body-Mass-Index	51
4.15 Genotyp	51
4.16 Viruslast	52
4.17 Transaminasen	52
4.18 Histologie	53
4.19 Zirrhose.....	54
4.20 Hepatozelluläres Karzinom	55
4.21 Kontraindikationen der antiviralen Therapie.....	56
4.22 Nebenwirkungen der antiviralen Therapie.....	58
5. Zusammenfassung.....	60
6. Literatur.....	62
Erklärung.....	74
Danksagung.....	75
Lebenslauf	76

1. Einleitung

Die Hepatitis C ist eine durch das Hepatitis-C-Virus verursachte Infektionskrankheit beim Menschen. Unbehandelt zeichnet sie sich durch eine hohe Rate der Chronifizierung aus, die nach längerem Verlauf zu schwerwiegenden Leberschädigungen wie der Leberzirrhose und dem hepatozellulärem Karzinom (HCC) führen kann. Die Übertragung erfolgt parenteral durch Blutkontakt. Eine medikamentöse Therapie ist möglich. Eine Impfung steht derzeit nicht zur Verfügung.

1.1 Geschichte

Bis 1989 stellten Bluttransfusionen für den Patienten ein hohes Risiko dar, an einer Posttransfusions-Hepatitis zu erkranken. Auch nach der Entdeckung der Hepatitisviren B und A (HBV und HAV) in den 60er bzw. 70er Jahren und der routinemäßigen Testung aller Blutspender auf HBV blieben viele nach Bluttransfusionen aufgetretenen Hepatitisfälle in ihrer Ursache ungeklärt. In den Fällen, in denen auch Epstein-Barr oder Cytomegalie-Virus als Krankheitsauslöser ausgeschlossen werden konnten, blieb nur die Diagnose Non-A-Non-B-Hepatitis. Mit der Entdeckung des Hepatitis-C-Virus (HCV) konnte 1989 das beherrschende Agens dieser, durch Blut übertragbaren, Non-A-Non-B-Hepatitis molekularbiologisch identifiziert werden (Choo 1989; Bradley 1986).

1.2 Das Virus

Der Erreger ist ein etwa 45 nm großes behülltes Einzel(+)-Strang-RNA-Virus, das aus ca. 9600 Nukleotiden besteht und zur Familie der Flaviviridae gezählt wird. Das Genom ist durch enorme genetische Heterogenität gekennzeichnet, wodurch sechs Genotypen (1-6) und mehr als 50 Subtypen (a, b, c,...) unterschieden werden können. Die Genotypen 1, 2 und 3 sind weltweit verbreitet, während die Genotypen 4 und 5 in Afrika dominieren und der Genotyp 6 in Asien vorherrschend ist (Simmonds 1993).

Die niedrige Transkriptionsgenauigkeit der HCV-Polymerase ist für die hohe Genomvariabilität ursächlich. Die Mutationsrate liegt bei ca. 2000 Mutationen pro Nucleotidposition pro Jahr. Die große Variabilität und Heterogenität des Virus

erschwert den Aufbau einer protektiven Immunität, begünstigt die Persistenz im Wirtsorganismus und verhindert bislang die Entwicklung eines wirksamen Impfstoffes. Der Mensch ist einziger natürlicher Wirt des HCV (Simmonds 1994; Peterson 1997).

1.3 Epidemiologie

Das Hepatitis-C-Virus ist weltweit verbreitet. Schätzungsweise 170-200 Millionen Menschen sind infiziert, was ca. 3% der Weltbevölkerung entspricht. In Europa, USA, Kanada und Australien beträgt die Prävalenz weniger als 1,5%, in Afrika und Asien über 2,5% und im Mittleren Osten regional über 10% (WHO 2000). In Deutschland sind 400.000 bis 500.000 Menschen davon betroffen (ca. 0,6% der Bevölkerung), wobei jedes Jahr rund 6000-8000 Krankheitsfälle neu diagnostiziert werden (RKI 2006).

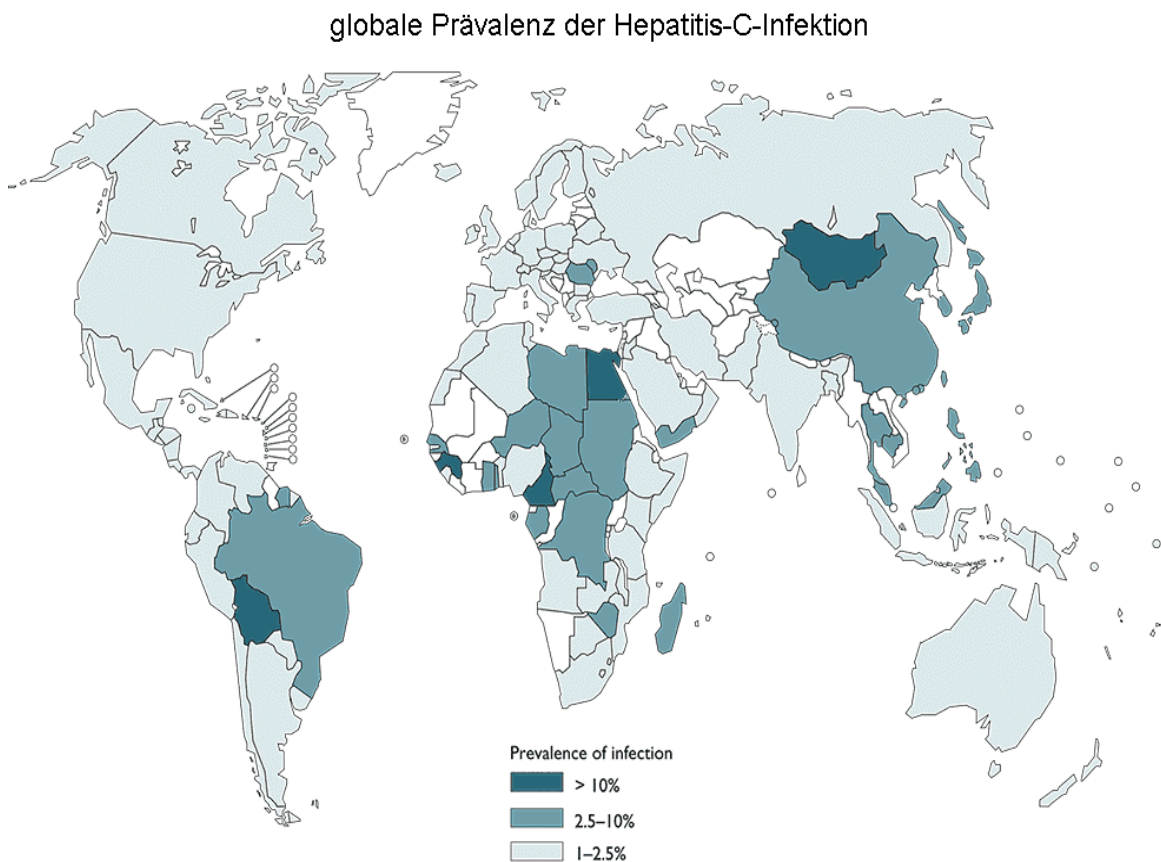


Abb. 1 Globale Prävalenz der Hepatitis-C Infektion,
http://www.who.int/ith/maps/hepatitisC2004_en.gif

1.4 Übertragung

In den meisten Fällen erfolgt die Infektion durch Eindringen von virushaltigem Blut in die Blutbahn oder das Gewebe des Empfängers.

Ein großes Risiko besteht bei intravenösem Drogenabusus, bei dem Spritzbesteck mit anderen Konsumenten geteilt wird. Die Prävalenz bei intravenös Drogenabhängigen ist mit bis zu 80% sehr hoch (Roy 2002).

Bis etwa zum Jahr 1990 waren auch Patienten betroffen, die bei operativen Eingriffen auf Spenderblut/-plasma angewiesen waren. Damals wurde Hepatitis C und auch B vielfach unbemerkt auf diese Patienten übertragen. Mit der Einführung und Weiterentwicklung moderner Testverfahren, wie der PCR (polymerase chain reaction), mit deren Hilfe heute Hepatitis-C-positive Spender identifiziert werden können, besteht heute nur noch ein minimales Risiko einer Ansteckung (ca. 1:5.000.000) durch eine Blutübertragung (Offergeld 2005).

Nachdem Mitte der 80er Jahre zuverlässige Verfahren zur Virusinaktivierung in Gerinnungsfaktorenpräparaten eingeführt wurden, existiert auch für Menschen mit Hämophilie durch diese Präparate praktisch kein Infektionsrisiko mehr. Dagegen kann man bei Patienten, die vor 1987 Blutgerinnungsfaktoren erhalten haben, einen positiven HCV-Antikörperstatus von bis zu 90% feststellen (Perret 1993; Mauser-Bunschoten 1995; Morfini 1994).

Beschäftigte im Gesundheitswesen sind durch im Rahmen von Nadelstichverletzungen (NSV) übertragenes, kontaminiertes Blut gefährdet. Das Risiko der Ansteckung nach einer NSV mit bekannt HCV positivem Blut wird in der Literatur mit rund 3 Prozent angegeben, erscheint aber stark abhängig von der Viruslast des Index-Patienten (Sulkowski 2002).

Die Prävalenz von HCV-Antikörpern bei Hämodialyse-Patienten beträgt rund 8%. Hierbei wird vermutet, dass nicht konsequent eingehaltene Hygienevorschriften zur Infektion führten (Tokars 2000).

Kleinste Mengen des Virus können auch in anderen Körperflüssigkeiten (Sperma, Speichel, Schweiß, Tränen und Muttermilch) nachgewiesen werden, jedoch ist eine Übertragung über diese Medien äußerst unwahrscheinlich (Hunt 1997; Liou 1992; Fiore 1995). So wird beim Geschlechtsverkehr Hepatitis C nur selten übertragen. Jedoch sollten sich Partner von infizierten Patienten mit Kondomen schützen und von risikoreichen Sexualpraktiken Abstand nehmen (Terrault 2002).

Eine vertikale Übertragung von Müttern auf ihre Kinder scheint gehäuft bei nachweisbarer HCV-RNA zum Geburtszeitpunkt möglich zu sein. Das durchschnittliche Übertragungsrisiko im Rahmen einer normalen Entbindung beträgt dabei etwa 5% (Polywka 1999; Conte 2000; Gibb 2000).

Auch Tätowierungen und Piercings können bei Verwendung verunreinigter Instrumente einen Risikofaktor darstellen (Ko 1992).

Bei einem erheblichen Anteil der Infizierten (ca. 30%) ist zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr nachvollziehbar, was ursächlich zur Infektion geführt hat („community acquired“ oder sporadische Hepatitis C). Es ist unklar, inwieweit es sich hier um bisher unbekannte Übertragungswege handelt oder um Risikoereignisse und Risikoverhaltensweisen, an die sich die Patienten nicht erinnern oder die sie nicht berichten (Hoofnagle 1997).

1.5 Verlauf

Die Hepatitis C ist eine Krankheit, die in der Akutphase nach Ansteckung aufgrund des meist symptomlosen oder symptomarmen Verlaufs oftmals nicht diagnostiziert wird. Bei lediglich etwa 20% der Patienten folgt eine fulminante akute Hepatitis mit Ikterus. Die Erkrankung wird nach einer Inkubationszeit von 20 bis 60 Tagen in vielen Fällen vom Betroffenen gar nicht oder lediglich als vermeintlich grippaler Infekt wahrgenommen. Die Akutphase geht in ca. 70-90 % der Fälle in eine chronische Verlaufsform über (Seeff 2002; Lauer 2001; Strader 2004; EASL 1999).

Aufgrund der hohen Virusvariabilität und der wahrscheinlich spezifischen Unterdrückung einer ausreichenden T-Zell-Antwort, kommt es zu einer fortlaufenden Vermehrung des Virus und damit zu einer chronischen Infektion. In den sich anschließenden ersten Jahren der Erkrankung haben Patienten keine bis wenige unspezifische Beschwerden. Gelegentlich treten vermehrte Müdigkeit oder abdominelle Schmerzen auf. Bleibt die Infektion unbehandelt, so führt sie bei bis zu 30% der Patienten nach 20-30 Jahren zu einer Leberzirrhose (bindegewebiger Umbau der Leber mit fortschreitendem Funktionsverlust) (Seeff 2002; Lauer 2001). Diese entwickelt sich rascher bei gleichzeitigem Alkoholabusus, Infektion im höheren Alter und bei gleichzeitig bestehender HIV-Infektion oder chronischer Hepatitis B. Mit fortschreitender Leberzirrhose werden deren Symptome (Aszites, Ödeme, Gerinnungsstörungen) manifest.

Personen mit HCV-bedingter Leberzirrhose weisen ein erhöhtes Risiko auf ein primäres Leberzellkarzinom (HCC) zu entwickeln. Die HCC-Rate unter diesen Patienten liegt pro Jahr bei ca. 3-6% (Wettstein 2001). Ein begleitender Alkoholkonsum bei chronischer Hepatitis C erhöht die Wahrscheinlichkeit ein HCC zu entwickeln überproportional (Wettstein 2001).

Morbidität und Mortalität einer chronischen Hepatitis C werden im Wesentlichen durch das Vorliegen einer Leberzirrhose bzw. eines Leberzellkarzinoms bestimmt. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einer Leberzirrhose wird abhängig von Ausmaß und Schweregrad mit 50-80% angegeben (Leung 2002). Die Überlebenszeit nach der Erstdiagnose eines Leberzellkarzinoms beträgt meist nur Monate bis wenige Jahre, abhängig vom Tumorstadium und der Therapieform. Eine Heilung kann nur bei vollständiger Tumorentfernung erzielt werden, wobei die dafür nötige Voraussetzung einer Diagnose im Frühstadium nur selten gegeben ist (Wettstein 2001).

Schätzungen zufolge lassen sich in den westlichen Ländern 20% der akuten Leberentzündungen, mehr als 40% aller Leberzirrhosen, 70-85 % der chronischen Leberentzündungen und 60% der Leberzelltumoren auf das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C zurückführen (EASL 1999).

Im Verlauf einer chronischen HCV-Infektion kann es zu einer Vielzahl weiterer Erkrankungen kommen. Zu diesen zählen unter anderem Autoimmunerkrankungen, wie die Autoimmune Thyreoditis und das Sjörgen Syndrom. Als dermatologische Komplikation kann u.a. eine Porphyria cutanea tarda auftreten. Mit der gemischten Kryoglobulinämie als hämatologischer und der membranproliferativen Glomerulonephritis als renaler Komplikation seien exemplarisch noch zwei weitere wichtige assoziierte Krankheitsbilder genannt (Zignego 1999).

1.6 Diagnostik

Meist erfolgt die Diagnose der Infektion erst Jahre nach der Ansteckung, da vom Patienten nur selten Krankheitssymptome verspürt werden. In einigen Fällen fallen bei einer Routineuntersuchung erhöhte Leberenzymwerte auf, die Anlass für eine Testung auf die Infektion mit Hepatitisviren B und C geben.

Die Diagnose erfolgt durch Nachweis virusspezifischer Antikörper gegen Struktur- und Nichtstrukturproteine mit einem Immunoassay (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Ist dieser Antikörpertest positiv, ist ein Nachweis von Teilen des Virusgenoms (HCV-RNA) mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) angezeigt, um eine akute oder chronische Infektion festzustellen bzw. auszuschließen. Liegt ein sicher positiver Antikörpertest und eine im Abstand von mindestens drei Monaten mehrfach negative PCR vor, so kann von einer früheren, ausgeheilten Infektion ausgegangen werden. Sechs bis acht Wochen nach Infektion sind spezifische Antikörper nachweisbar. In einzelnen Fällen kann dies auch mehrere Monate dauern (Lauer 2001; Strader 2004).

Anders als bei anderen Hepatitiden sind die Transaminasen-Werte des Blutes (GOT, GPT) häufig von der Schwere bzw. dem Stadium der Erkrankung unabhängig und daher kein sicherer Marker für den tatsächlichen Krankheitsverlauf (Lauer 2001; Strader 2004).

Eine Leberbiopsie vermag zuverlässige Aussagen über das Stadium der Krankheit, insbesondere über den Entzündungsgrad und das Fibrosestadium zu treffen. Das Scoring System nach Desmet und Scheuer ist eine verbreitete Klassifizierung zur Angabe des Grades der Entzündung (Grading, 1-4) und des Fibrosestadiums (Staging, 1-4), die durch den Pathologen am histologischen Präparat erfolgt (Saadeh 2001; Bedossa 1996; Desmet 1994;).

Vor Therapiebeginn sollten mindestens ein (Differential-) Blutbild, die Transaminasen (GPT, GOT), Bilirubin, Lebersyntheseparameter, Glukose und Nierenfunktionsparameter bestimmt werden. Die virologische Diagnostik umfasst den Nachweis von HCV-Antikörpern, HCV-RNA (quantitativ) und die Bestimmung des Genotyps. Koinfektionen (HBV, HIV), andere autoimmune oder hereditäre Erkrankungen der Leber, das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms sowie Schilddrüsenfunktionsstörungen sollten ausgeschlossen werden (Strader 2004; NIH 2002).

1.7 Therapie

In den letzten Jahren wurden Therapieschemata entwickelt, welche die Heilungschancen der chronischen Hepatitis C verbessert haben. Eine medikamentöse Therapie ist angezeigt, wenn HCV-RNA im Blut nachweisbar ist, die Transaminasen persistierend erhöht sind oder wenn durch eine Leberbiopsie

Zeichen von Fibrose, Entzündung und Nekrose im Lebergewebe dokumentiert werden konnten. Die Behandlung der Hepatitis C besteht derzeit aus einer Kombinationstherapie zweier Substanzen mit antiviralen Eigenschaften, dem pegylierten Interferon-alfa (Peg-INF) und dem Nukleosidanalogon Ribavirin. Peg-INF muss durch seine besonders lange Halbwertszeit lediglich einmal wöchentlich subkutan injiziert werden. Ribavirin wird täglich in Tablettenform eingenommen. Die derzeitige Standardtherapie ist vom HCV-Genotyp abhängig. Die Infektion mit dem Genotyp 1 sieht eine 48-wöchige, mit dem Genotyp 2 oder 3 eine 24-wöchige Behandlungsdauer vor. Neuer Studien weisen zudem darauf hin, dass in Abhängigkeit von der Kinetik des Abfalls der Viruslast, die Therapiedauer verkürzt werden kann bzw. die Therapie auch (frühzeitig) abgebrochen werden kann, da die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges zu gering ist. Die Therapiedauer für Patienten mit HCV-Typ 4, 5 und 6 ist nicht ausreichend evaluiert. Existierende Daten sprechen dafür, diese Patienten eher wie HCV-1-infizierte zu behandeln. Die dauerhafte Viruselimination (sustained response) gelingt in der Regel bei ca. 50% der Fälle bei Genotyp 1 und in ca. 75% der Fälle bei Genotyp 2 und 3. Ein Therapieerfolg ist durch Elimination von nachweisbarer HCV-RNA aus dem Blut, sowie durch eine Normalisierung der Transaminasen definiert (Keating 2003; Hadziyannis 2004; Strader 2004; Davis 2003; NIH 2002).

Ist bei Patienten sechs Monate nach Therapieabschluss der HCV-RNA Nachweis negativ, ist von einer Sustained response auszugehen. Hierbei kann mit hoher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass der Therapieerfolg anhaltend ist. Haben Patienten bei Therapieende keine nachweisbare HCV-RNA, werden aber in den anschließenden sechs Monaten HCV-RNA positiv, zeigt dieser Zustand einen Relapse an. Non responder sind Patienten, bei denen bereits bei Therapieabschluss HCV-RNA nachweisbar ist. Das Ansprechen wird dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Einen positiven Effekt haben ein niedriges Alter des Patienten, kurze Infektionsdauer, eine niedrige Viruslast im Blut vor Therapiebeginn und das Fehlen eines bindegewebigen Umbaus der Leber, sowie eine gute Compliance. Eine ungünstige Voraussetzung ist das Vorliegen des Genotyps 1, der therapieresistenter ist als andere Genotypen. Zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie sollte der Patient jegliche lebertoxische Substanzen wie Alkohol oder bestimmte Medikamente weitgehend meiden. Im Endstadium der Hepatitis C mit fortgeschrittener Leberzirrhose kann eine Lebertransplantation

notwendig werden (Keating 2003; Hadziyannis 2004; Strader 2004; Davis 2003; NIH 2002).

Die Behandlung geht häufig mit Nebenwirkungen einher. Grippeähnliche Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Gliederschmerzen werden bei einer großen Zahl an Patienten beobachtet, ebenso wie (reversibler) Haarausfall, Stimmungsschwankungen und Depression sowie neurologische Symptome. Bei einigen Patienten treten eine Thrombozytopenie, Leukozytopenie oder ein Hb-Abfall auf. Bei gravierenden Nebenwirkungen muss eine Dosisreduktion oder ggf. auch ein Therapieabbruch erfolgen (Keating 2003; Hadziyannis 2004; Strader 2004; Davis 2003).

1.8 Kontraindikation der Therapie

Eine Behandlung mit Peg-Interferon und Ribavirin ist bei bestimmten Begleiterkrankungen kontraindiziert, da es zu deren Exazerbation kommen kann. Hierzu zählen unter anderem eine sich im fortgeschrittenen Stadium befindliche Leberzirrhose, Blutbildveränderungen wie Thrombozytopenie ($<50.000/\mu\text{l}$) oder Leukopenie ($<2.000/\mu\text{l}$), eine Depression oder Psychose, Autoimmunhepatitis oder andere Autoimmunerkrankungen, sowie schwere Nieren- und Herzerkrankungen. Durch die Teratotoxizität von Ribavirin ist die Behandlung während einer Schwangerschaft nicht angezeigt. Auch aktueller Drogenabusus, eine Tumorerkrankung sowie eine vorangegangene Herz- oder Nierentransplantation schließen eine Therapie aus. Bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, ist die Therapie in Anbetracht der Risiken und Nebenwirkungen und des nicht belegten therapeutischen Nutzens sorgsam abzuwägen (Keating 2003; Hadziyannis 2004; Strader 2004; Davis 2003).

2. Methodik

2.1 Patientenerfassung

Insgesamt wurden 310 Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion erfasst, die in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Klinikums der Universität Regensburg im Zeitraum von 2002 bis 2006 behandelt wurden.

200 Patienten wurden retrospektiv, mithilfe des Arztbriefsystems ermittelt und 110 Erkrankte wurden im Zeitraum von 2004 bis 2006 prospektiv eingeschlossen.

Ein Großteil der Patienten wurden von niedergelassenen Hausärzten oder Internisten zur weiteren Abklärung oder Behandlung der Infektion zugewiesen und im Rahmen der hepatologischen Sprechstunde der Klinik ambulant behandelt. Des weiteren wurden Patienten ins Kollektiv aufgenommen, die sich im Rahmen von diagnostischen Eingriffen, krankheitsbedingten Komplikationen oder internistischen Begleiterkrankungen in stationärer Behandlung befanden.

Epidemiologische Stammdaten

Den 110 prospektiv untersuchten Patienten wurde ein Fragebogen zur Erfassung sozialer Charakteristika ausgehändigt. Erfragt wurden in hierbei Abstammung bzw. Herkunftsland, Familienverhältnisse, Schulbildung, Berufsausbildung sowie das Arbeitsverhältnis.

Als Basis der Datenerfassung dienten ferner die im Rahmen der klinischen Vorstellung gewonnenen Daten und Befunde. Folgende Parameter wurden bei prospektiv und retrospektiv erfassten Patienten dokumentiert: Geschlecht, Alter, Abstammung bzw. Herkunftsland, Alter bei Infektion, Alter bei Erstdiagnose, Infektionsdauer, Infektionsmodus, krankheits-assoziierte Symptome, Begleiterkrankungen, sowie Body-Mass-Index und Folgeerkrankungen.

Diagnostik

Mit dem Nachweis von HCV-Antikörper mittels enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA) und virusspezifischer RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) im Patientenserum konnte die Diagnose einer chronischen Hepatitis C laborchemisch gesichert werden. Des weiteren wurde die Viruslast bestimmt sowie eine Genotypisierung des Erregers durchgeführt. Diese Analysen wurden im

Rahmen der klinischen Routinediagnostik am Institut für Mikrobiologie und Hygiene des Klinikums der Universität Regensburg durchgeführt.

Zur weiteren Diagnostik erfolgte bei einem Teil der Patienten eine sonographisch gesteuerte perkutane Biopsie, um Informationen über das Ausmaß einer Fibrose (Staging) und der Entzündung (Grading) im Lebergewebe zu gewinnen. Die histomorphologischen Analysen erfolgten am Institut für Pathologie der Universität Regensburg. Die Daten wurden aus den pathologischen Befunden entnommen und ausgewertet.

Seltener waren (zusätzliche) sonographische oder computertomographische Untersuchungen indiziert, um eine Zirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom zu sichern bzw. ausschließen zu können.

Therapie

Die Indikation zur Durchführung einer medikamentösen antiviralen Therapie wurde bei Patienten mit positivem HCV-RNA-Nachweis, erhöhten Transaminasen und fakultativ histologisch gesicherten fibrotischem Umbau oder erhöhter Entzündungsreaktion in der Leber gestellt. Die bei den Infizierten vorhandenen Kontraindikationen gegen eine antivirale Therapie wurden erfasst.

Bis zum Jahre 2000 erfolgte eine alleinige Therapie mit Interferon-alpha. Danach wurde pegyliertes Interferon alpha 2a oder 2b eingesetzt. Zusätzlich wurde täglich das Nukleosidanalogon Ribavirin per os appliziert. Die Dosis von Ribavirin wurde körpergewichtsadaptiert verabreicht (1000mg bei KG < 80kg und 1200mg bei KG ≥ 80 kg). Die Dauer der Therapie war vom Genotyp abhängig. Genotyp 1 sah eine 48-wöchige, Genotyp 2 oder 3 eine 24-wöchige Behandlungsdauer vor. Die während der Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen wurden dokumentiert.

2.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms Excel 2000 (Version 9.0) der Firma Microsoft.

Es wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet sowie Häufigkeitstabellen und Diagramme erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Charakteristika

3.1.1 Geschlechterverteilung

Das untersuchte Kollektiv mit insgesamt 310 Patienten bestand aus 181 (58,4%) Männern und 129 (41,6%) Frauen (Abb. 2). Das Geschlechterverhältnis (m:w) betrug somit 1,4:1.

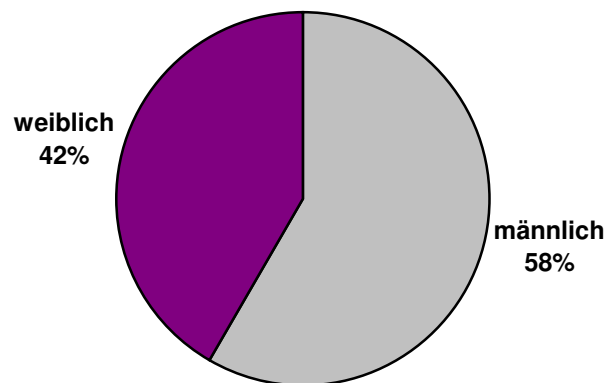


Abb. 2: Geschlechterverteilung der Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.1.2 Altersverteilung

Das mittlere Alter der untersuchten Patienten betrug 46,6 Jahre ($\pm 14,5$). Die Verteilung der Erkrankten nach Dekaden ist in Abbildung 3 dargestellt. Die größte Gruppe stellten die 40 bis 49 Jährigen (26,1%), gefolgt von den anteilig identisch großen Gruppen der 30 bis 39 Jährigen (19,0%) und 50 bis 59 Jährigen (19,0%). Auf die Dekade der Sechzigjährigen entfielen 15,5%, auf die der Siebzigjährigen 6,1%. Ein Infizierter (0,3%) befand sich in der Gruppe der 80 bis 90 Jährigen. Kinder im Alter bis 9 Jahren waren nicht im Kollektiv. Es konnten 4 (1,3%) Probanden im Alter von 10 bis 19 Jahren registriert werden. Die dritte Dekade war mit 39 (19,0%) Patienten vertreten.

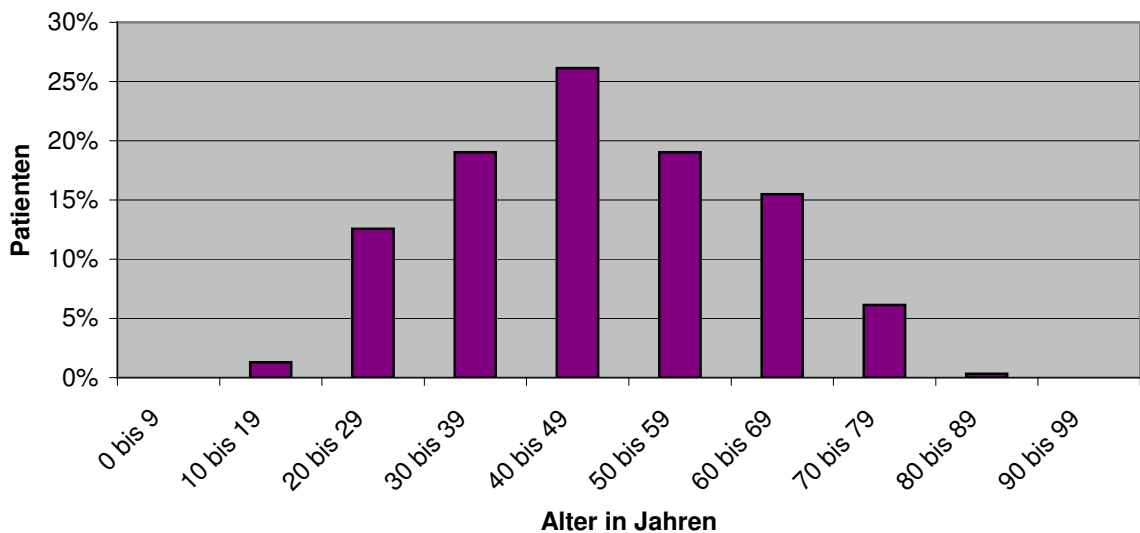


Abb. 3: Altersverteilung der Patienten mit chronischer Hepatitis C bei Erstvorstellung in Dekaden

3.1.3 Alter bei Infektion

Bei 174 (56,1%) der 310 Patienten konnte das Jahr identifiziert werden, bei dem die Infektion akquiriert wurde. Im Mittel infizierten sich die Probanden im Alter von 24,1 ($\pm 10,9$) Jahren. Die meisten Infektionen erfolgten im Alter von 20 bis 29 Jahren (36,2%), gefolgt vom Zeitraum zwischen dem 11. und 20. Lebensjahr (28,7%). 30 bis 39 Jährige waren mit einem Anteil von 20,7% vertreten. Bei 10 (5,8%) Personen ereignete sich die Übertragung zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr. 50 bis 59 Jährige (1,2%) und 60 bis 69 Jährige (0,6%) akquirierten den Virus selten. Der Infektionszeitraum war bei 136 (43,9%) Patienten nicht eruierbar (Abb.4).

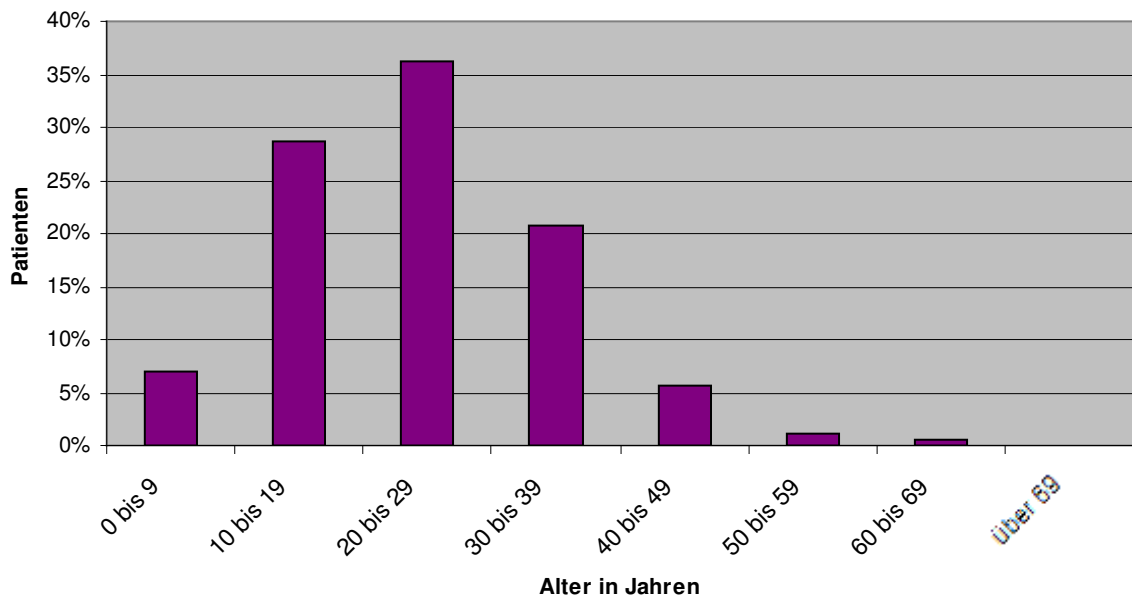


Abb. 4: Altersverteilung der Patienten mit chronischer Hepatitis C bei Infektion in Dekaden

3.1.4 Infektionsdauer

Bei den 174 Patienten, bei denen der Infektionszeitpunkt bekannt bzw. eruierbar war, konnte auch die Infektionsdauer berechnet werden. 9,8% dieser Patienten hatten sich weniger als 5 Jahre zuvor infiziert, bevor sie am Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden. Eine Infektionsdauer von 5 bis 9 Jahren wiesen 22 Patienten (12,6%) und eine Dauer von 10 bis 14 Jahren 19 (10,9%) Erkrankte auf. Den größten Anteil mit 16,1% bzw. 19,5% bildeten die Zeiträume von 15 bis 19 und 20 bis 24 Jahren. Es wurden 25 (14,4%) Patienten, die sich 25 bis 29 Jahre zuvor, 13 (7,5%), die sich 30 bis 34 Jahre zuvor und 9 (5,2%), die sich 35 bis 39 Jahre zuvor infiziert hatten, behandelt. Mit einer Infektionsdauer von mehr als 40 Jahren fanden sich 7 (4,0%) Patienten ein (Abb. 5).

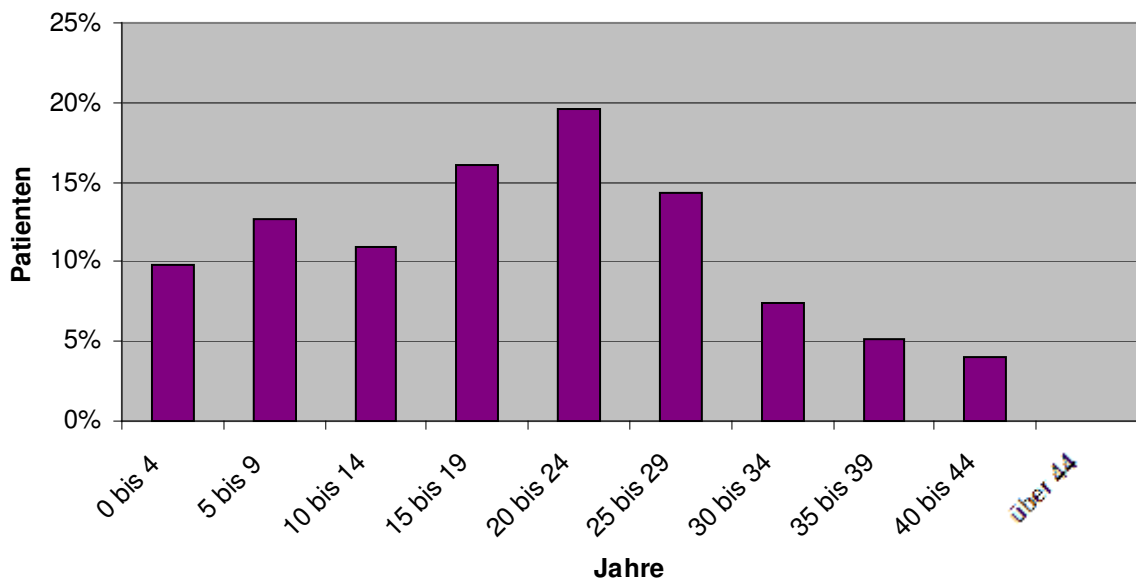


Abb. 5: Verteilung der Infektionsdauer bei Erstvorstellung der Patienten mit chronischer Hepatitis C (in 5 Jahresschritten)

3.1.5 Alter bei Erstdiagnose

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der chronischen Hepatitis C lag bei 42,0 ($\pm 14,8$) Jahren. Bei 15 von 305 Patienten (4,9%) wurde die Diagnose im Alter zwischen 10 und 19 Jahren gestellt. Im Alter von 20 bis 29 wurden 17,1% der Patienten als HCV-AK bzw. HCV-RNA positiv erkannt. Den größten Anteil verbuchte die Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren mit 26,6%. Bei 62 (20,3%) Patienten wurde die Diagnose zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr gesichert. Innerhalb des fünften Lebensjahrzehnts konnten 54 (17,7%) Erkrankte identifiziert werden, innerhalb des sechsten (8,5%), siebten (4,6%) und achten (0,3%) waren es weniger (Abb. 6).

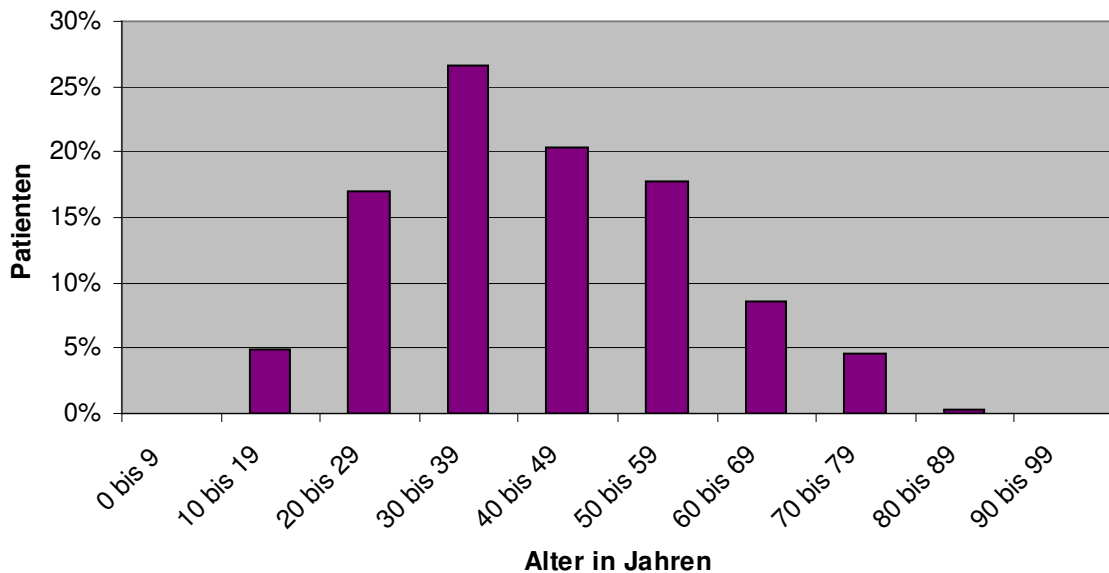


Abb. 6: Altersverteilung der Patienten mit chronischer Hepatitis C bei Erstdiagnose in Dekaden

3.2 Soziale Charakteristika

3.2.1 Herkunftsland

Des weiteren wurde das Herkunftsland bzw. die Abstammung der Patienten erfasst. Mit einer Anzahl von 211 (68,0%) bildeten deutschstämmige Patienten die Mehrheit. Auf Russland entfielen 9,4%, auf Kasachstan 7,4% und auf Rumänien 5,2%. Sonstige westeuropäische Staaten sowie sonstige ehemalige GUS-Staaten stellten 3,2% bzw. 2,6% des Patientenkollektivs. Es wurden 7 (2,3%) türkischstämmige Patienten behandelt. Aus sonstigen Staaten kamen weitere 6 (2%) Patienten (Abb. 7).

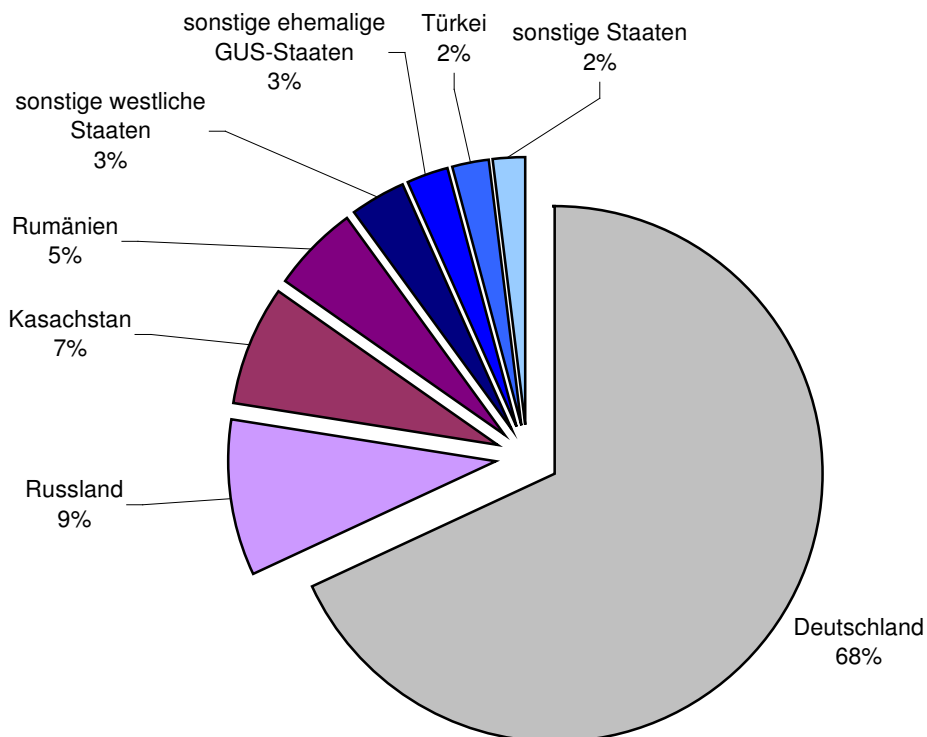


Abb. 7: Verteilung der Herkunftsländer der Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.2.2 Familienstand

Bei den 110 prospektiv erfassten Patienten zeigte sich, dass 63 (57,3%) verheiratet waren. 25,5% waren ledig, 10,0 % geschieden und 3,6% verwitwet. In einer festen Beziehung zusammenlebend waren 4 Personen (3,6%) (Abb. 8).

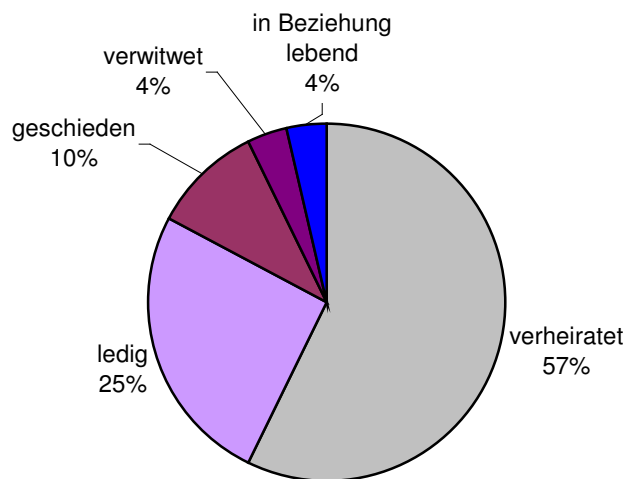


Abb. 8: Verteilung des Familienstandes der Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.2.3 Schulbildung

Die Patienten besuchten zum überwiegenden Teil eine Hauptschule (59,1%), 24 der 110 (21,8%) Erkrankten erlangten die Mittlere Reife, 10 (9,1%) das Abitur sowie 7 (6,4%) die Fachhochschulreife. Ein (0,9%) Patient besuchte eine Sonderschule. 3,3% hatten keinen Schulabschluss (Abb. 9).

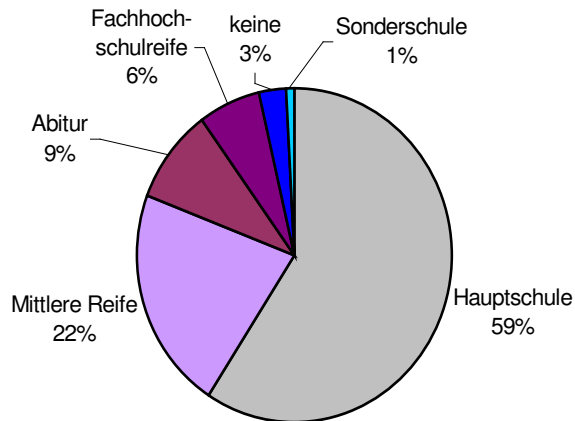


Abb. 9: Verteilung der Schulbildung der Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.2.4 Berufsausbildung

Ein Lehre schlossen 58 von 110 (52,7%) Patienten ab, 25 (22,7%) Personen hatten keine Berufsausbildung, eine Fachschule besuchten 10,9%. Einen Universitätsabschluss konnten 6,4% vorweisen, einen Fachhochschulabschluss 5,5%, einen sonstigen Abschluss 1,8% (Abb. 10).

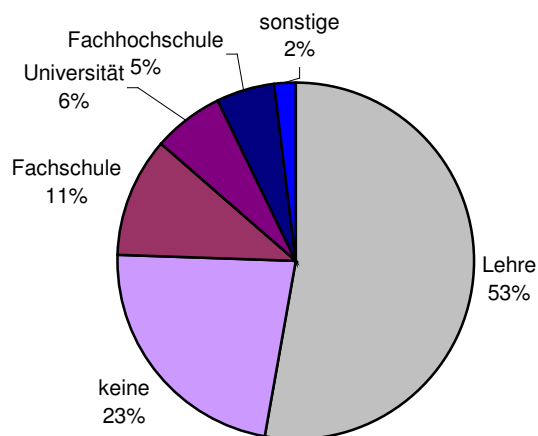


Abb. 10: Verteilung der Berufsausbildung der Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.2.5 Arbeitsverhältnis

Erwerbstätig waren insgesamt ca. die Hälfte der 110 Patienten (48,2%). Dabei waren 42 (38,9%) vollzeit- und 11 (10%) teilzeitbeschäftigt. Der Anteil an arbeitslosen Erkrankten war 19,1%. Regulär berentet waren 5,5% der Patienten, 21,8% wurden frühzeitig pensioniert bzw. gingen frühzeitig in Rente. Die Gruppe der Hausfrauen betrug 4,5%. Mit einem Anteil von 0,9% waren Gefängnisinsassen vertreten. Schüler oder Studenten waren nicht im Kollektiv. Unter den Patienten im Alter zwischen 18 und 65, die weder Schüler, Studenten, Hausfrauen, Hausmänner noch Rentner oder Frührentner waren, betrug die Arbeitslosenquote 39,6% (Abb. 11).

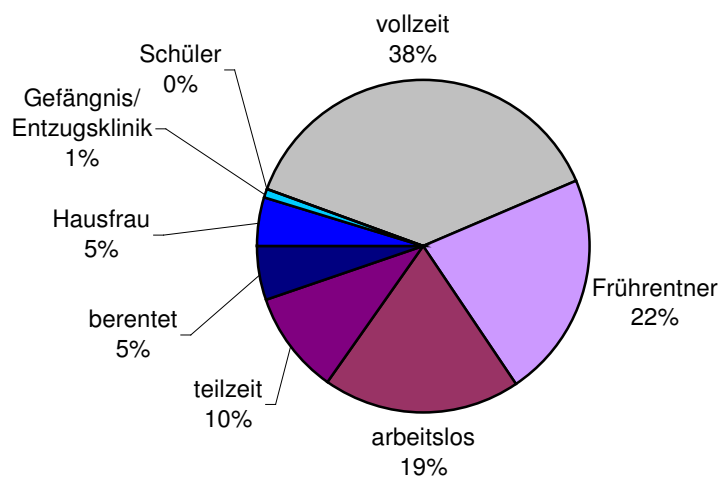


Abb. 11: Verteilung des Arbeitsverhältnisses der Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.3 Infektionsmodus

Anamnesetisch war bei 122 (40,4%) Patienten eine Infektionsursache nicht eruierbar. Ein i.v. Drogenabusus konnte bei 90 (29,8%) Personen als (wahrscheinliche) Ursache ermittelt werden. Der Anteil des männlichen Geschlechts lag bei den erfassten Patienten mit i.v. Drogenabusus als Übertragungsweg bei 70%. Ein weiterer Infektionsweg war die Applikation von Blutprodukten (24,2%), welche vor 1991 transfundiert wurden. Bei 12 (4,0%) Patienten kann Geschlechtsverkehr mit einem infizierten Partner als Infektionsquelle angenommen werden. In 1% der Fälle führte eine Nadelstichverletzung bei medizinischen Personal zur Infektion. Auf eine vertikale Übertragung durch die Mutter auf ihr Kind entfielen weitere 1% (Abb. 12).

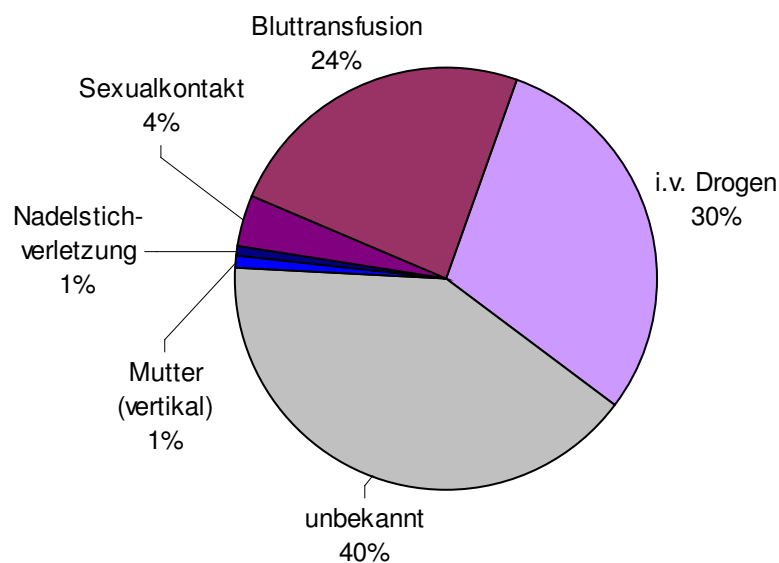


Abb. 12: Verteilung des Infektionsweges der Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.4 Krankheits-assoziierte Symptome

Erfasst wurden zudem HCV-assoziierte Symptome, welche in Zeiten auftraten, in denen die Patienten nicht medikamentös antiviral therapiert wurden. Insgesamt gaben 235 (75,8%) Probanden Beschwerden an. So klagten ein Großteil der

Patienten über Müdigkeit (42,0%), Leistungsminderung (37,8%), Abgeschlagenheit (32,9%) und abdominelle Schmerzen (24,2%). Psychisch instabil oder zu Depressionen neigend zeigten sich 63 Erkrankte (20,3%), 19,4% klagten über Arthralgien. Seltener traten Hautveränderungen (15,5%) und Juckreiz (8,7%) auf. 24,2 % waren beschwerdefrei (Abb. 13).

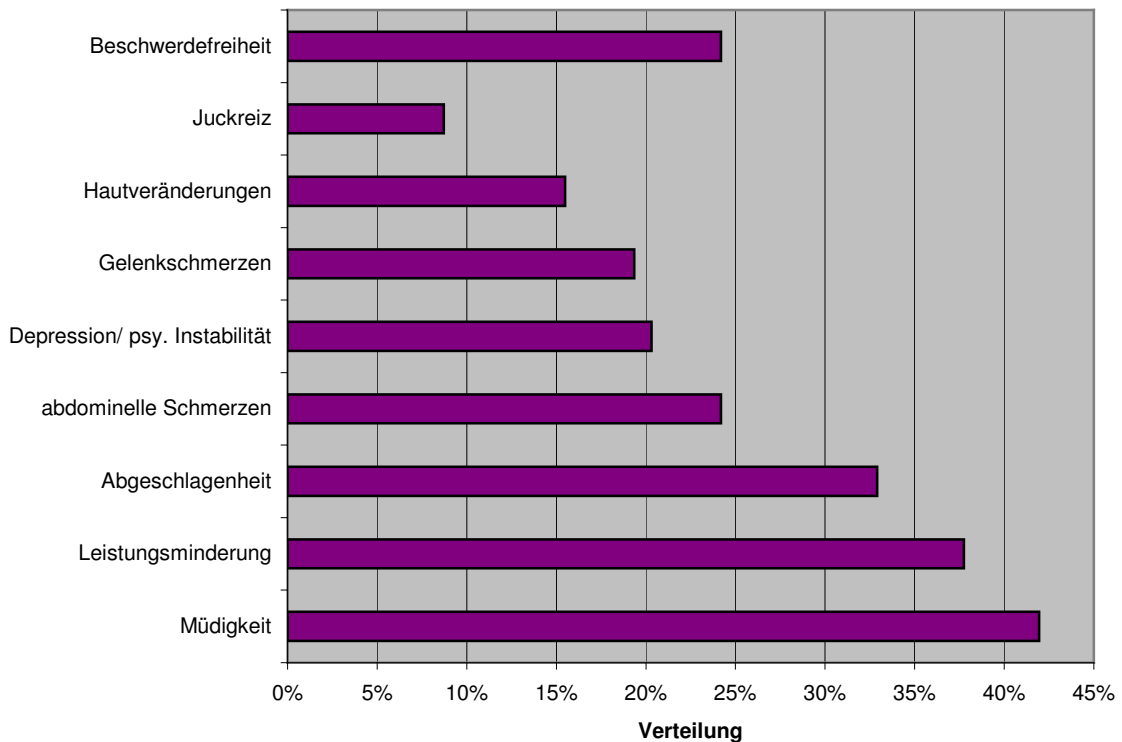


Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der krankheits-assoziierten Symptome der Patienten mit chronischer Hepatitis C (vor/ohne antiviraler Therapie) (Mehrfachnennungen)

3.5 Begleiterkrankungen

Das Kollektiv wurde zudem auf das Auftreten von bestimmten Begleiterkrankungen hin untersucht (Tab. 1). Es zeigte sich, dass Herz-Kreislauferkrankungen bei 107 (34,5%) Patienten vorlagen. Schilddrüsenfunktionsstörungen traten bei 66 (21,3%) und ein Diabetes Mellitus (Typ 2) bei 64 (20,7%) Patienten auf. Weniger häufig waren Nierenfunktionsstörungen (6,5%) und Malignome (auch Zustand nach, exklusive der Hepatozellulären Karzinome) (6,5%). Bei 18 (5,9%) Personen konnte zusätzlich zur chronischen Hepatitis C Infektion eine chronische Hepatitis B

Infektion festgestellt werden. Unter einer Coinfektion mit dem HIV-Virus litten 15 (4,8%) Patienten.

Zusätzlich trat bei 20 (6,6%) Patienten in der Vergangenheit eine apparente oder inapparente Hepatitis-A Infektion auf. Eine frühere apparente oder inapparente, zum Erfassungszeitpunkt ausgeheilte Hepatitis-B Infektion, ist bei 40 (13,3%) Patienten aufgetreten.

Des Weiteren wurden zusätzliche hepatotoxische Risikofaktoren erfasst. So berichteten 98 Probanden (31,6%) über einen früheren oder aktuellen intravenösen Drogenmissbrauch. Ein ausgeprägter aktueller oder früherer Alkoholabusus war bei 9,4% der Infizierten zu konstatieren. 89 (28,7%) Patienten gaben an, früher oder aktuell regelmäßig (an mindestens 3 Tagen pro Woche) Alkohol zu konsumieren. Die Quote der aktuellen und ehemaligen Raucher lag bei 47,4%.

Begleiterkrankungen		
	n	%
Herz-/ Kreislaufproblem	107	34,5
Schilddrüsenfunktionsstörung	66	21,3
Diabetes mellitus	64	20,7
Nierenfunktionsstörung	30	9,7
Malignome (auch Zustand nach) ohne HCC	20	6,5
Hep B	18	5,9
HIV	15	4,8
Zustand nach Hepatitis A	20	6,6
Zustand nach Hepatitis B	40	13,3
aktueller oder früherer Nikotinabusus	147	47,4
aktueller oder früherer i.v. Drogenabusus	98	31,6
aktueller oder früherer Alkoholabusus	23	9,4
aktueller oder früherer regelmäßiger Alkoholgenuss (3≥Tage/Woche)	89	28,7

Tab. 1: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen der Patienten mit chronischer Hepatitis C (Mehrfachnennungen)

3.6 Body-Mass-Index

Der mittlere Body-Mass-Index der Patienten lag bei 26,1 (\pm 4,4), ein Untergewicht (BMI < 18,5) lag bei 7 (2,4%) Patienten vor. Ein Gewicht im Normbereich (BMI 18,5 – 25) war bei 40,2% zu verzeichnen. 118 (40,6%) Patienten (BMI 25 – 30)

waren präadipös. An Adipositas Grad I (BMI 30 – 35) litten 14,1%, an Grad II (BMI 35 – 40) 1,4% und an Grad III (BMI \geq 40) 1,4% (Abb. 14).

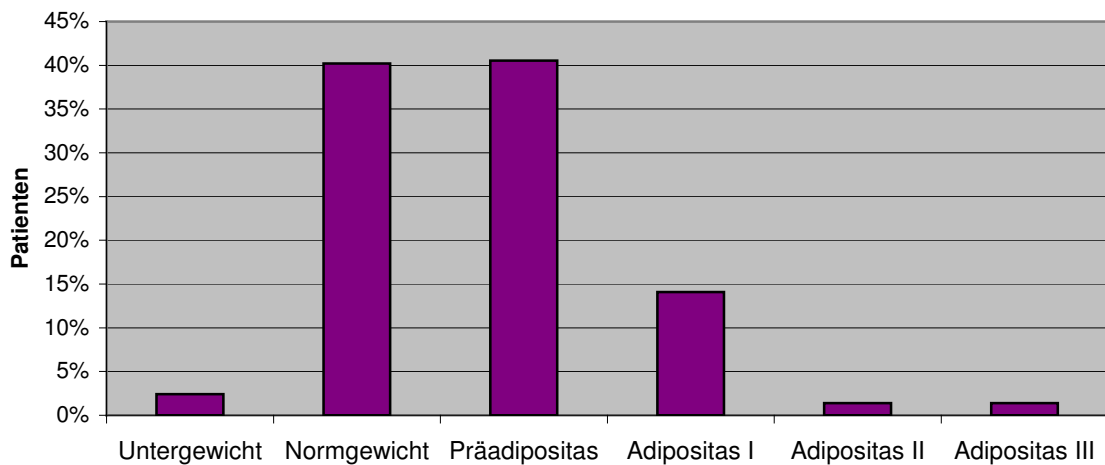


Abb. 14: Verteilung des Body-Mass-Indexes der Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.7 Laborwerte und Hepatitis Diagnostik

3.7.1 Genotyp

Eine Genotypisierung wurde bei 251 Patienten durchgeführt. Mit einem Anteil von 73,7% war der Genotyp 1 am häufigsten vertreten, gefolgt von Genotyp 3 mit 19,9%. Selten konnte der Genotyp 4 (3,6%) und Typ 2 (2,4%) nachgewiesen werden (Abb. 15).

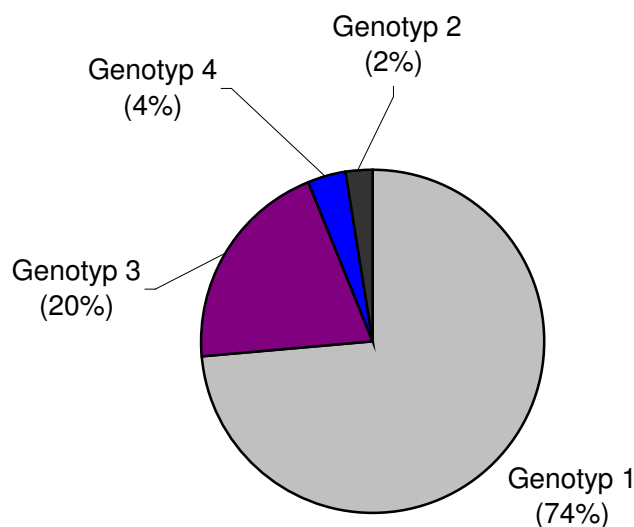


Abb. 15: Verteilung der Genotypen der Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.7.2 Viruslast

Bei 235 Probanden wurde die Viruslast vor einer möglichen Therapie bestimmt. Bei 50,6% der an Hepatitis C erkrankten Patienten wurden weniger als 2 Mio. Virus-Kopien pro Milliliter Serum registriert. Entsprechend konnte bei 49,4% eine höhere Viruslast (> 2 Mio. Kopien/ml) ermittelt werden (Abb.16).

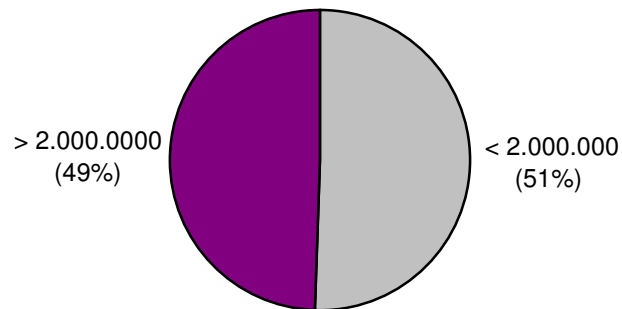


Abb. 16: Verteilung der Viruslast in Kopien pro Milliliter im Serum der Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.7.3 Transaminasen

Bei allen Personen im Kollektiv wurden die Transaminasen GOT und GPT bestimmt. Hierbei zeigte sich, dass bei 31,5% der HCV-Infizierten die GOT- und bei 17,5% die GPT-Werte im Normbereich lagen. Eine Erhöhung bis auf das 2-fache des maximalen Normwertes waren bei 42,5% (GOT) und bei 43,2% (GPT) zu verzeichnen. Die GOT war bei 26,0% und die GPT bei 39,4% der Patienten mehr als zweifach erhöht (Abb. 17).

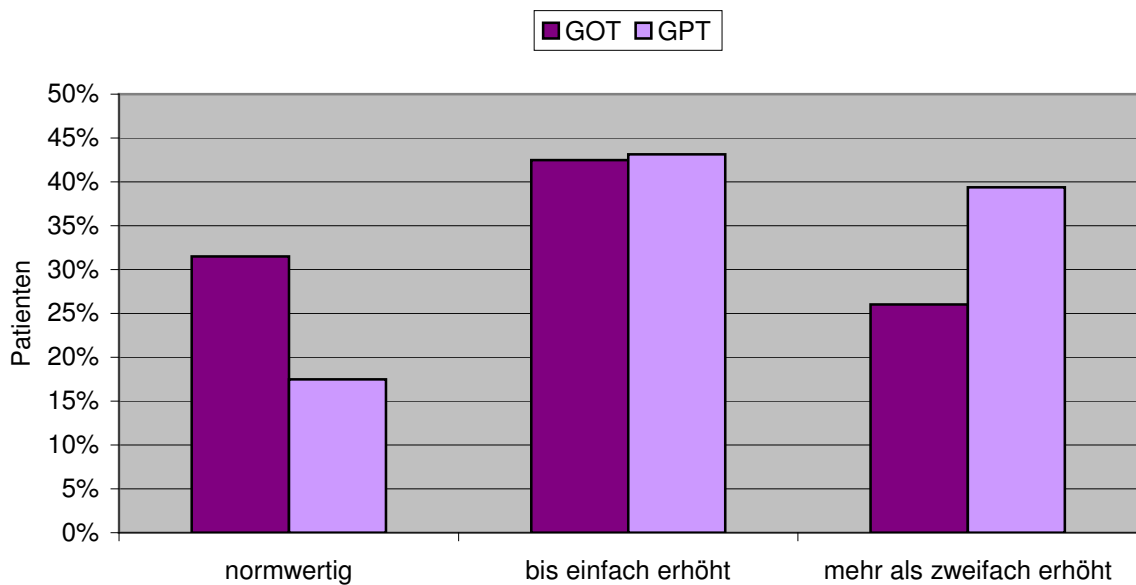


Abb. 17: Verteilung der Erhöhung der Serum-Transaminasen bei den Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.8 Histologie

Um Informationen über das Ausmaß der Fibrose (Staging) und Entzündung (Grading) im Lebergewebe zu gewinnen, wurde bei 164 Patienten eine ultraschallgesteuerte perkutane Leberbiopsie durchgeführt. Die histologischen Veränderungen wurden nach Desmet und Scheuer (Saadeh 2001; Bedossa 1996; Desmet 1994) klassifiziert (Abb. 18).

Keine Vermehrung von Bindegewebsfasern (Stage 0) konnte bei 8,5% der Patienten dokumentiert werden. Eine geringgradige Fibrose (Stage 1) (40,9%) sowie eine mittelgradige Fibrose (Stage 2) (27,4%) dominierten das histologische Erscheinungsbild. Die Biopsie erbrachte bei 13,4% der Infizierten eine hochgradige Fibrose (Stage 3), bei 9,8% eine manifeste Zirrhose mit kompletten bindegewebigem Umbau der Leber.

Bei 10,4% der Probanden fanden sich keine Entzündung (Grad 0) im Gewebe. Eine minimale Entzündungsreaktion (Grad 1) war bei 47,0% der Infizierten erkennbar. Eine geringgradige (Grad 2) (32,9%) sowie eine mittelgradige (Grad 3) (9,2%) Entzündung trat seltener auf, hochgradige Entzündungsreaktionen vom Grad 4 waren sporadisch vorhanden (0,6%).

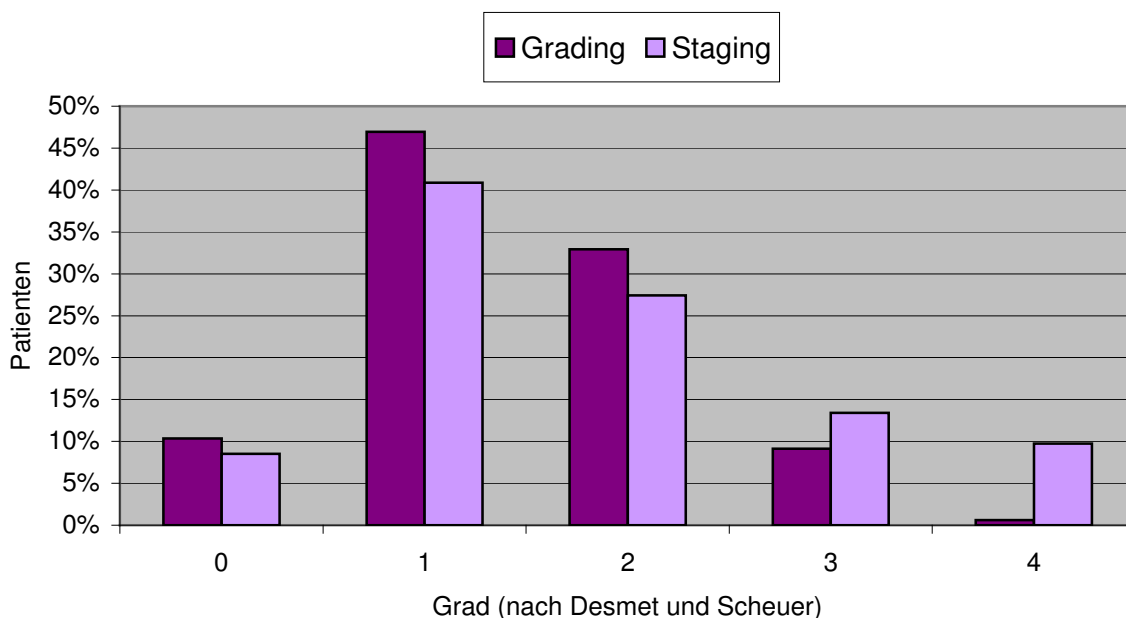


Abb. 18: Verteilung von Grading und Staging (nach Desmet und Scheuer) bei den Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.9 Spätfolgen

3.9.1 Leberzirrhose

Histologisch oder klinisch konnte bei 71 (22,9%) Infizierten eine Leberzirrhose diagnostiziert werden. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 51,0 ($\pm 10,3$) Jahren. Die Geschlechterverteilung (m:w) entsprach 2,6:1. Somit hatten Männer einen Anteil von 71,8% an den Zirrhose-Patienten, Frauen (28,2%) waren weniger häufig betroffen (Abb. 19).

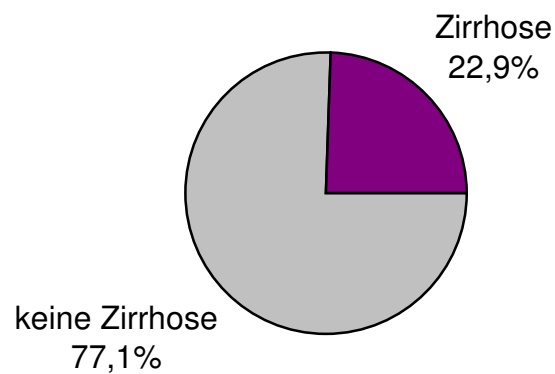


Abb. 19: Anteil der Erkrankten mit Leberzirrhose unter den Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.9.2 Hepatozelluläres -Karzinom

Bei einem Teil des Kollektivs führte die chronische Hepatitis C Infektion zu dem Entstehen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Insgesamt litten 19 (6,1%) Patienten unter dieser Spätfolge. Das HCC entwickelte sich dabei bei 18 (94,7%) Individuen auf dem Boden einer bestehenden Zirrhose. Bei nur einem (5,3%) Patienten war die Leber nicht vollständig bindegewebig umgebaut. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose des Karzinoms lag bei 60,2 ($\pm 6,5$) Jahren. Die Geschlechterverteilung (m:w) entsprach 1,7:1. 63,3% der HCC Patienten waren männlich, 36,8% weiblich (Abb.20).

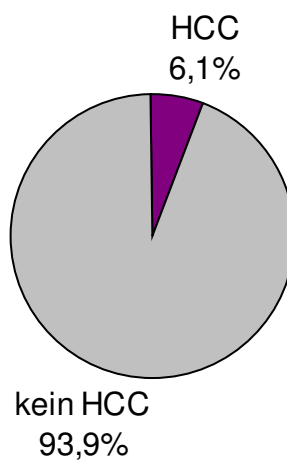


Abb. 20: Anteil der Erkrankten mit HCC unter den Patienten mit chronischer Hepatitis C

3.10 Therapie

3.10.1 Kontraindikationen der antiviralen Therapie

Bei 128 (41,3%) der 310 Patienten bestanden eine oder mehrere Kontraindikationen, weswegen keine medikamentöse Behandlung der chronischen Hepatitis C eingeleitet werden konnte (Tab. 2). Am häufigsten führte das Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (21,1%) zum Ausschluss. Einen aktuellen Drogenabusus betrieben 25 (19,5%) Patienten. Eine Depression und/oder die Neigung zu Psychosen wiesen 23 (18,0%) auf. Bei 18 (14,1%) Personen wurde aufgrund des fortgeschrittenen Alters keine Behandlung durchgeführt. Von weiteren 18 (14,1%) Probanden wurde die Therapie abgelehnt. Ein Malignom

(13,3%), eine Autoimmunerkrankung (10,9%) und eine schwerwiegende Thrombozytopenie (7,8%) schlossen weitere Patienten von der Therapie aus. Bei 7 (5,5%) Patienten lag keine zwingende Indikation vor, da die Transaminasen im Normbereich lagen und sich histologisch trotz bereits länger andauernder Infektion keine starken Veränderungen zeigten. Weniger häufig musste wegen einer Herzinsuffizienz und/oder koronarer Herzerkrankung (3,1%) von einer Therapie Abstand genommen werden. Bei 4 (3,1%) lag vor Beginn eine deutliche Leukozytopenie vor. Da schon zwei vorherige Therapieversuche nicht zu einer Elimination des Virus im Körper geführt hatten, bestand für 2 (1,6%) Patienten aktuell keine Behandlungsindikation. Zwei (1,6%) weitere Patienten wiesen eine deutliche Anämie auf. Ein (0,8%) Infizierter befand sich in einem zu schlechten Allgemeinzustand.

Ausschlussgründe		
	n	%
Leberzirrhose	27	21,1
aktueller Drogenabusus	25	19,5
Depression/Psychose	23	18,0
fortgeschrittenes Alter	18	14,1
Patientenwunsch	18	14,1
Malignom	17	13,3
Autoimmunerkrankung	14	10,9
Thrombozytopenie	10	7,8
normwertige Transaminasen	7	5,5
Herzinsuffizienz/KHK	4	3,1
Leukozytopenie	4	3,1
keine Therapiemöglichkeit mehr	2	1,6
Anämie	2	1,6
schlechter Allgemeinzustand	1	0,8

Tab.2 : Häufigkeitsverteilung der Ausschlussgründe einer antiviralen Therapie bei den Patienten mit chronischer Hepatitis C (Mehrfachnennungen)

3.10.2 Nebenwirkungen der antiviralen Therapie

Die Therapie mit Interferon und Ribavirin ist sehr häufig mit Nebenwirkungen verbunden. So traten bei 115 von 118 (97,5%) therapierten Patienten eine oder mehrere unerwünschte Arzneimittelreaktionen auf (Tab. 3). Am häufigsten klagten die Patienten über Abgeschlagenheit (42,4%), vermehrte Müdigkeit (30,5%) und grippale Symptome (36,4%). Bei 28 (23,7%) Personen kam es zu Arthralgien, bei

24 (20,3%) zu Übelkeit. Nicht selten traten während der Therapie Depressionen (19,5%) auf. Bei jeweils 15,3% kam es zu einer Thrombozytopenie bzw. Leukozytopenie. Eine große Anzahl der Patienten bemerkte eine Leistungsminderung (14,4%), Fieberschübe (12,7%), Juckreiz (12,7%), Haarausfall (11,0%) und Appetitsverlust (13,0%). 12 Infizierte litten unter Hautveränderungen, jeweils 11 (9,3%) unter Gewichtsabnahme oder Muskelschmerzen (9,3%). Gelegentlich kam es zu einem Hämoglobin-Abfall (7,6%), Diarrhoe (7,6%), Oberbauchbeschwerden (5,9%) oder Konzentrationsstörungen (5,9%). Als weniger typische Nebenwirkungen traten Drehschwindel (5,9%), Neutropenie (5,1%), Vergesslichkeit (5,1%), Antriebsarmut (5,1%) und Schlafstörungen (5,1%) auf. Nebenwirkungen, welche bei weniger als 5 Patienten auftraten zeigt Tabelle 3.

Nebenwirkungen		
	n	%
Abgeschlagenheit	50	42,4
Grippale Symptome	43	36,4
Müdigkeit	36	30,5
Arthralgien	28	23,7
Übelkeit	24	20,3
Depression	23	19,5
Thrombozytopenie	18	15,3
Leukozytopenie	18	15,3
Leistungsminderung	17	14,4
Fieberschübe	15	12,7
Juckreiz	15	12,7
Haarausfall	13	11,0
Appetitsverlust	13	11,0
Hautveränderungen	12	10,2
Gewichtsabnahme	11	9,3
Muskelschmerzen	11	9,3
Hämoglobin- Abfall	9	7,6
Diarrhoe	9	7,6
Oberbauchbeschwerden	7	5,9
Konzentrationsstörung	7	5,9
Drehschwindel	7	5,9
Neutropenie	6	5,1
Vergesslichkeit	6	5,1
Antriebsarmut	6	5,1
Schlafstörungen	6	5,1
Gereiztheit	4	3,4
Sehstörungen	4	3,4
Schweißausbrüche	4	3,4
Hörstörungen	4	3,4
Geschmacksveränderungen	4	3,4
psychopatische Attacken	3	2,5
Kopfschmerzen	3	2,5
Belastungsdyspnoe	3	2,5
Erbrechen	3	2,5
Schüttelfrost	3	2,5
Husten	2	1,7
Heiserkeit	2	1,7
vermehrte Infektanfälligkeit	2	1,7
Entwicklung einer Autoimmunerkrankung	2	1,7
(Kribbel-) Paresthesien	2	1,7
Libidoverlust	1	0,8
Taubheitsgefühl in Extremitäten	1	0,8
Mundtrockenheit	1	0,8
Mundwinkelrhagaden	1	0,8
Inkontinenz	1	0,8
Vaskulitis	1	0,8
Schluckbeschwerden	1	0,8
keine Nebenwirkungen	3	2,5

Tab. 3: Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkungen der antiviralen Therapie bei den Patienten mit chronischer Hepatitis C (Mehrfachnennungen)

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, klinische, epidemiologische und sozioökonomische Daten von insgesamt 310 Patienten zu erfassen und auszuwerten, die im Zeitraum von 2002 bis 2006 am Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden. Im folgenden werden die Ergebnisse nochmals im Kontext mit anderen nationalen und internationalen Studien zusammengefasst und diskutiert und darauf eingegangen, welche praktische Bedeutung jene haben bzw. welche Forderungen sich aus der Untersuchung ergeben.

4.1 Geschlechterverteilung

Das männliche Geschlecht ist mit einem Anteil von 58,4% in der vorliegenden Untersuchung von Patienten mit chronischer Hepatitis C häufiger vertreten als das weibliche (41,6%). Diese unterschiedliche Geschlechterverteilung wird national, bei den Untersuchungen von Niederau et al (Niederau I; 2006) und Hüppe et al. (Hüppe 2007) (Männeranteil von 57,4% bzw. 58,8%) wie international gefunden (Shatin 2004, McHutchinson 2005) und hängt vermutlich mit einer Ungleichverteilung hinsichtlich des i.v. Drogenkonsums zusammen, welcher einen großen Anteil am Infektionsmodus hat. So ist der Anteil der Männer bei den erfassten Patienten mit i.v. Drogenabusus als Übertragungsweg 70%, und somit signifikant höher als der Anteil der Frauen. Auch die Zahlen anderer Studien bestätigen diese Diskrepanz (Niederau (I) 2006). Ferner zeigen Männer und Frauen einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf. Drei Kohorten-Studien zeigten, dass HCV infizierte Männer häufiger ein fortgeschrittenes Fibrosestadium erreichen als Frauen (Zarski 2003, Mohsen 2001, Poynard 1997). Zudem zeigen Frauen ein besseres Ansprechen auf antivirale Therapie (Mangia 2005, Gebo 2002, Strader 2004).

4.2 Altersverteilung

Das mittlere Alter der untersuchten Patienten betrug 46,6 Jahre ($\pm 14,5$). Die größte Gruppe stellten die 40 bis 49 Jährigen (26,1%), gefolgt von den anteilig identisch großen Gruppen der 30 bis 39 Jährigen (19,0%) und 50 bis 59 Jährigen (19,0%). Auf die Dekade der Sechzigjährigen entfielen dagegen nur 15,5% und

auf die der Siebzigjährigen 6,1%. Eine sehr ähnliche Altersstruktur zeigte sich auch bei großen internationalen Studien (Poynard 1998, Hüppe 2007, Rantala 2008). Das mittlere Alter lag dort bei 40-44 Jahren.

Mehrere Studien zeigten, dass die Wirksamkeit der antiviralen Therapie bei höherem Alter schlechter sei, als bei jüngeren Patienten (Mangia 2005, Gebo 2002, Strader 2004). Somit ist das Alter ein negativer prädiktiver Faktor. Patienten mit einem Alter > 60 Jahre erzielen seltener ein sustain response als jüngere. Gründe hierfür sind unter anderem eine hohe Rate an Nebenwirkungen während der Therapie, trotz häufig guter Compliance (Mauss 2008, Meyer 2007).

4.3 Alter bei Infektion

Bei 56,1% der Patienten konnte der Zeitraum eingegrenzt bzw. definiert werden, bei dem die Infektion akquiriert wurde. Im Mittel infizierten sich die Probanden in einem Alter von 24,1 ($\pm 10,9$) Jahren. Die meisten Infektionen erfolgten im Alter von 20 bis 29 Jahren (36,2%), gefolgt vom Zeitraum zwischen dem 11. und 20. Lebensjahr (28,7%). 30 bis 39 Jährige waren mit einem Anteil von 20,7% vertreten. Bei 10 (5,8%) Personen ereignete sich die Übertragung zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr. 50 bis 59 Jährige (1,2%) und 60 bis 69 Jährige (0,6%) akquirierten den Virus selten. Wie auch bei anderen Untersuchungen war der Infektionszeitraum jedoch auch bei einem relativ großen Anteil der Patienten (43,9%) nicht eruierbar.

Diese Daten zeigen eine erhöhte Gefahr der Infektion im jungen Erwachsenenalter. Ein Aspekt, der hierbei eine Rolle spielt, ist i.v. Drogenkonsum, der in dieser Altersklasse höher ist als in den anderen (Radun 2004, RKI 2009).

Ein erhöhtes Alter zum Infektionszeitpunkt (nach dem 40. Lebensjahr) ist mit schnellerer Progression der Leberfibrose assoziiert und reduziert die Dauer (gemessen vom Infektionszeitpunkt) bis zur Entwicklung einer Zirrhose. Die Gründe hierfür sind unklar, könnten aber mit Alterungsprozessen im Immunsystem einhergehen. Im Gegenzug ist der natürliche Verlauf der Hepatitis-C-Infektion bei Kindern und Jugendlichen häufig mild (Vogt 1999, Wright 2003 , Zarski 2003, Minola 2002).

4.4 Infektionsdauer

Bei den 174 Patienten, bei denen der Infektionszeitpunkt bekannt bzw. eruierbar war, konnte auch die Infektionsdauer ($19,5 \pm 10,6$) berechnet werden. 9,8% dieser Patienten hatten sich weniger als 5 Jahre zuvor infiziert, bevor sie am Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden. Eine Infektionsdauer von 5 bis 9 Jahren wiesen 12,6%, eine Dauer von 10 bis 14 Jahren 10,9% der Erkrankten auf. Den größten Anteil mit 16,1% und 19,5% bildeten die Zeiträume von 15 bis 19 Jahren und 20 bis 24 Jahren. Behandelt wurden ferner 14,4% Patienten, die sich 25 bis 29 Jahre zuvor, 7,5%, die sich 30 bis 34 Jahre zuvor und 5,2%, die sich 35 bis 39 Jahre zuvor infiziert hatten. Mit einer Infektionsdauer von mehr als 40 Jahren fanden sich 7 (4,0%) Patienten ein.

Eine längere Krankheitsdauer ist mit einem höhergradigen Fibrose- bzw. Zirrhose-Risiko vergesellschaftet, was wiederum die Ansprechbarkeit der antiviralen Therapie herabsetzt (Maus (I) 2008, Mayer 2007). Diese Daten begründen die Empfehlung, die chronische Hepatitis C möglichst frühzeitig zu behandeln und nicht erst die fortgeschrittene Erkrankung als Indikation zur antiviralen Therapie anzusehen.

4.5 Alter bei Erstdiagnose

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der chronischen Hepatitis C lag bei 42,0 ($\pm 14,8$) Jahren. Bei 15 von 305 Patienten (4,9%) wurde die Diagnose im Alter zwischen 10 und 19 Jahren gestellt. Im Alter von 20 bis 29 wurden 17,1% der Patienten als HCV-AK bzw. HCV-RNA positiv erkannt. Den größten Anteil verbuchte die Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren mit 26,6%. Bei 62 (20,3%) Patienten wurde die Diagnose zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr gesichert. Innerhalb des fünften Lebensjahrzehnts konnten 54 (17,7%) Erkrankte identifiziert werden, innerhalb des sechsten (8,5%), siebten (4,6%) und achten (0,3%) waren es weniger.

Diese Zahlen bestätigen die Ergebnisse des Roland Koch Instituts (2009) bzgl. der Verteilung des Alters der HCV Infizierten bei Erstdiagnose. Diese Erhebung zeigt, welche Problematik in der Diagnostik der chronischen Hepatitis C herrscht. Im Durchschnitt erfolgt die Diagnose in dieser Untersuchung wie auch in unserem Kollektiv erst 20 Jahre nach Infektion mit dem HC-Virus. Bei Hüppe 2007 betrug

die durchschnittliche Infektionsdauer bis zur Erstdiagnose ca. 12 Jahre. Dieser Zeitraum ist zu lange, denn durch frühzeitige Diagnose und Therapie hofft man, durch Elimination des Virus als Ursache der Entzündung, den Umbauprozess der Leber frühzeitig zu stoppen und somit karzinogenen Prozessen den Boden zu entziehen. Zudem ist eine Therapie erfolgversprechender, je geringer das Fibroestadium des Patienten ist (Niederau 2008, Maus 2008, Neumann 2000). Rechtzeitiges Screening von Risikogruppen, sorgfältige Evaluation von teilweise unspezifische Symptomen und Laborwerten ist daher essentiell, um eine möglichst frühzeitige Diagnose stellen zu können.

4.6 Herkunftsland

Mit einem Anteil von 68,0% bildeten deutschstämmige Patienten die Mehrheit der HCV-Infizierten. Auf Russland entfielen 9,4%, auf Kasachstan 7,4% und 5,2% auf Rumänien. Sonstige westeuropäische Staaten sowie sonstige ehemalige GUS-Staaten stellten 3,2% bzw. 2,6% des Patientenkollektivs. 2,3% der Patienten waren türkischstämmig. Aus sonstigen Staaten kamen weitere 2% der Patienten. Auch Hüppe (2007) und Niederau (I) (2006) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So stammten dort 63,4 - 64,4 % aus Deutschland und 19,2% - 21,0% aus der ehemaligen UdSSR (hiervon die meisten aus Russland, Kasachstan und der Ukraine). Die drittgrößte Gruppe bildete Westeuropa (ca. 5,5%), gefolgt von der Türkei (2,5% - 3,3%). Der hohe Anteil der Personen aus der ehemaligen UdSSR am Gesamtkollektiv der Hepatitis C Infizierten in Deutschland deutet darauf hin, dass die HCV-Prävalenz in dieser Population hoch ist. Dies wird auch durch Trautwein (1995) und Holbach (2004) bestätigt. Hier lag die Prävalenz der HCV-Antikörper mit ca. 3% annähernd 10-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands. Gründe hierfür sind nicht sterile medizinische und zahnmedizinische Eingriffe in diesen Staaten oder selten auch traditionelle Handlungen, welche ein Blut zu Blut Kontakt beinhalten (Holbach 2004). Noch höhere Prävalenzen von bis zu 20% weißt Ägypten auf. Durch unsteril vorgenommenen Massen-Schistosomias-Eradikations-Kampagnen zwischen 1960 und 1987, konnte sich dort die Hepatitis C schnell ausbreiten (Frank 2000).

4.7 Familienstand

Bei den 110 prospektiv erfassten Patienten zeigte sich, dass 63 (57,3%) verheiratet waren. 25,5% waren ledig, 10,0 % geschieden und verwitwet bzw. in einer festen Beziehung zusammenlebend waren 3,6% der Infizierten.

Diese Ergebnisse decken sich sehr gut mit denen von Niederau (II) 2006. Dort waren 63,4 % der Patienten verheiratet, 12,1% ledig, 10,6% geschieden, 5,2% verwitwet und 5,7% in einer festen Beziehung lebend, aber nicht verheiratet. Diese Zahlen finden sich in ähnlicher Verteilung auch in der Allgemeinbevölkerung (SBA 2009). Somit besteht bezüglich dem Familienstand keine besonderen Abweichungen oder Auffälligkeiten im untersuchten Kollektiv von HCV Infizierten.

4.8 Schulbildung

Die erfassten Patienten besuchten zum überwiegenden Teil eine Hauptschule (59,1%), 24 der 110 (21,8%) Erkrankten erlangten die Mittlere Reife, 10 (9,1%) das Abitur sowie 7 (6,4%) die Fachhochschulreife. Insgesamt hatten 96,7% einen Schulabschluss.

In einer von Niederau (II) (2006) durchgeführten Studie mit 714 Patienten zeigten sich hiervon teilweise abweichende Zahlen. Dort hatten zwar auch 98,5 % einen Schulabschluss, aber eine deutlich geringere Anzahl hatte einen Hauptschulabschluss (38,2%). Im Vergleich erlangten dagegen mehr Patienten ein Mittlere Reife (33,4 %) oder die Fachhochschulreife (10,6%). 15,6 % der Infizierten hatte Abitur. Das sind ca. 9% mehr als im Regensburger Kollektiv. Die etwas geringere Schulbildung unserer Patienten im Vergleich, könnte zum einen durch das eher ländlich geprägte Einzugsgebiets der Universitätsklinik Regensburg bedingt sein, wo weiterführende Schulen früher seltener vorhanden waren. Zum anderen besteht das Regensburger Kollektiv aus 32% nicht deutschstämmigen Patienten, welche in der Regel eine geringere schulische Bildung aufweisen. Bei Niederau (II) 2006, war 94,9% des Kollektivs deutschstämmig.

4.9 Berufsausbildung

52,7% der Patienten schlossen eine Lehre ab und 10,9% besuchten eine Fachschule. Einen Universitätsabschluss konnten 6,4% vorweisen, einen Fachhochschulabschluss 5,5%, einen sonstigen Abschluss 1,8%. 22,7% hatten keine Berufsausbildung.

In der Erhebung von Niederau (II) 2006, fanden sich deutlich weniger Patienten ohne Berufsabschluss (9,5%), 32,7 schlossen eine Lehre ab, 32,7 hatten eine andere Ausbildung. Ähnlich viele konnten einen Hochschulabschluss (8%) oder einen Fachhochschulabschluss (9,8%) vorweisen. Diese Abweichung könnte dadurch zustande kommen, dass bei Niederau (II) 2006 das Kollektiv zu 94,9% deutschstämmig war. Das Regensburger Kollektiv besteht dagegen aus 32% nicht deutschstämmigen Patienten, die in der Regel eine geringere schulische und berufliche Ausbildung aufweisen.

4.10 Arbeitsverhältnis

Erwerbstätig waren insgesamt ca. die Hälfte der 110 Patienten (48,2%). Dabei waren 42 (38,9%) vollzeit- und 11 (10%) teilzeitbeschäftigt. Der Anteil an arbeitslosen Erkrankten war 19,1%. Regulär berentet waren 5,5% der Patienten, 21,8% wurden frühzeitig pensioniert bzw. gingen frühzeitig in Rente. Die Gruppe der Hausfrauen/-männer betrug 4,5%. Mit einem Anteil von 0,9% waren Gefängnisinsassen vertreten. Schüler oder Studenten waren nicht im Kollektiv.

Unter den Patienten im Alter zwischen 18 und 65, die weder Hausfrauen, Hausmänner, Rentner oder Frührentner waren, betrug die Arbeitslosenquote 39,6%.

Diese Zahlen decken sich gut mit den Angaben in der Literatur. In der großen Studie von Hüppe (2007) waren 41,6% aller 10326 erfassten Patienten erwerbstätig. Mit etwa einem Drittel (33,0%) war der größte Teil davon vollzeitbeschäftigt, 8,6% teilzeitbeschäftigt. Der Anteil arbeitsloser Patienten betrug 27,7% an allen Patienten. 15,5% waren Rentner, 7,6% Hausfrauen/-männer. Auch bei Niederau (II) (2006) hatten nur 42,1% feste Anstellung. Auch hier hatten von den Personen unter 65 Jahre nur die Hälfte eine reguläre Vollzeit-Beschäftigung. Die Arbeitslosenquote betrug 20%. Dort bezogen 25% der Personen unter 65 bereits eine Rente. Diese Zahlen verdeutlichen die

wirtschaftliche Problematik, in der sich viele HCV Infizierte befinden. Viele finden keinen Arbeitsplatz oder sind nicht leistungsfähig genug. Damit werden sie entweder arbeitslos oder werden frühverrentet. Bei einem Teil der Infizierten sind zudem niedrige berufliche Qualifikation in Kombination mit einem Migrationshintergrund mit sprachlichen Defiziten Gründe für die Erwerbslosigkeit. Des Weiteren spielt ein fortgesetzter Drogenkonsum oder auch eine Depression der Erkrankten hierfür eine Rolle. Entsprechend sollten diese Patienten Unterstützung erfahren und beispielsweise in Substitutionsprogramme und Entzugsprogramme eingeschleust werden. Ferner sollten Depressionen ärztlich, wenn nötig medikamentös, behandelt werden, um so viele Patienten wie möglich ins Arbeitsleben integrieren zu können.

4.11 Infektionsmodus

Die eindeutige Klärung des HCV-Übertragungsweges ist oft schwierig und kann nicht immer eindeutig gesichert werden. Bei 40,4 % der Infizierten war zum Zeitpunkt der Diagnose nicht mehr nachvollziehbar, was ursächlich zur Infektion geführt hat („community acquired“ oder sporadische Hepatitis C).

Der Anteil der Patienten mit unbekannter Transmissionsquelle wird in anderen großen Studien mit 23,0 bis 50,0 % angegeben (Hüppe 2007, Strader 2004, Heintges 2001, Van Damme 1998). Es ist unklar, inwieweit es sich hierbei um bisher unbekannte Übertragungswege handelt oder um Risikoereignisse und Risikoverhaltensweisen, an die sich die Patienten nicht erinnern oder die sie nicht berichten. Ein häufiger Infektionsmodus war die Applikation von Blutprodukten (24,2%), die vor 1991 transfundiert wurden. Hier waren Patienten betroffen, die im Zuge von Operationen, Geburten oder Unfällen auf eine Bluttransfusion angewiesen waren. Erst ab 1991 konnten, mit Hilfe der PCR, Hepatitis-C-positive Spender identifiziert werden. Heute besteht dagegen nur noch ein minimales Risiko einer Ansteckung (ca. 1:5.000.000) durch eine Blutübertragung (Offergeld 2005). Andere Untersuchungen zeigten einen Anteil am Infektionsmodus durch Blutprodukte von 13,0 % - 17,7 % (Hüppe 2007, RKI 2009, Niederau (I) 2006).

Nachdem Blutprodukte heute kein relevantes Risiko für eine HCV-Übertragung mehr darstellen, wird der größte Anteil der Patienten heute durch i.v. Drogenkonsum infiziert (Radun 2004, RKI 2009, Alter 2002). In der vorliegenden Erhebung konnte ein i.v. Drogenabusus bei 29,8% der Personen als

(wahrscheinliche) Ursache ermittelt werden. Hierbei birgt vor allem das sogenannte Needle-Sharing ein großes Infektionsrisiko (Hagan 2001, Hahn 2002). Auch diese Zahl deckt sich mit den Werten anderer Studien (36% - 45,5%) (RKI 2009, Hüppe 2007, Radun 2004).

Bei 4,0% Patienten kann Geschlechtsverkehr mit einem infizierten Partner als Infektionsquelle angenommen werden, obwohl der sexuelle Übertragungsweg bei der Hepatitis C insgesamt, anders als bei der Hepatitis B, keine wesentliche Rolle spielt. Fast alle Studien weisen darauf hin, dass das Übertragungsrisiko im Allgemeinen gering bis sehr gering ist (Alter 2002, Strader 2004, Fornis 2004).

In 1% der Fälle führte eine Nadelstichverletzung bei medizinischen Personal zur Infektion. Das Risiko der Ansteckung nach einer Nadelstichverletzung mit bekannt HCV positivem Blut wird in der Literatur mit rund 3 Prozent angegeben, erscheint aber stark abhängig von der Viruslast des Index-Patienten. Dies ist somit ein insgesamt seltener Infektionsmodus (Sulkowski 2002).

Auf eine vertikale Übertragung durch die Mutter auf ihr Kind entfielen weitere 1%. Eine vertikale Übertragung scheint gehäuft bei nachweisbarer HCV-RNA zum Geburtszeitpunkt möglich zu sein. Das durchschnittliche Übertragungsrisiko im Rahmen einer normalen Entbindung beträgt dabei etwa 5% (Polywka 1999, Conte 2000, Gibb 2000).

Die Zahlen zum Infektionsweg sind interessant, da sie der Meinung in der Öffentlichkeit und in einigen Ärztekreisen widersprechen, die Hepatitis C sei heute nahezu exklusiv eine Erkrankung von Drogenabhängigen. Dies trifft auf die heute eher seltene Neuinfektion zu. In der Gesamtgruppe der Betroffenen spielt der Drogenweg in Deutschland somit keine dominierende Rolle. Entsprechend sollte hier Aufklärungsarbeit geleistet werden, damit sich Patienten nicht sozialen Stigmata ausgesetzt sehen. Trotz des medizinischen Fortschritts ist es auch heute bei einem Großteil der Patienten nicht möglich den Übertragungsweg sicher zu bestimmen.

4.12 Krankheitsassoziierte Symptome

Erfasst wurden zudem HCV-assoziierte Symptome, welche in Zeiten auftraten, in denen die Patienten nicht medikamentös antiviral therapiert wurden. Nicht alle Patienten leiden an ihrer Erkrankung. So zeigten sich in der aktuellen Untersuchung 24,2% der Patienten beschwerdefrei. Insgesamt gaben 75,8% der

Probanden Beschwerden an. So klagten ein Großteil der Patienten über Müdigkeit (42,0%), Leistungsminderung (37,8%), Abgeschlagenheit (32,9%) und abdominelle Schmerzen 24,2%. 19,4% gaben Athralgien an. Seltener traten Hautveränderungen (15,5%) und Juckreiz (8,7%) auf.

Diese Befunde decken sich sehr gut mit den in der Literatur beschriebenen klinischen Symptomen (Ware 1999, Bayliss 1998, Bonkovsky 1999). Bei Hüppe (2007) traten bei etwa der Hälfte der Patienten uncharakteristische Beschwerden auf. Zudem wurde Müdigkeit (45,6%), abdominelle Schmerzen (17,9%) und Konzentrationsschwäche (14,8%) angegeben. Bei 8,1% bestanden Muskel- und Gelenkschmerzen. Die häufig unspezifischen Beschwerden treten meist nur mild und intermittierend auf, wobei ein Großteil der Patienten überhaupt keine Symptome verspürt. Dies gilt für den klinischen Verlauf der chronischen Hepatitis C als charakteristisch (Ware 1999, Bayliss 1998, Bonkovsky 1999). Diese Ergebnisse machen deutlich, dass sorgfältige Anamnese und Interpretation der oft uncharakteristische Befunde, sowie ein Screening durch Bestimmung von GPT und HCV-AK von Risikogruppen für eine möglichst frühzeitige Diagnose bedeutsam sind.

Ein bemerkenswertes Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass 20,3% der Patienten sich psychisch instabil oder zu Depressionen neigend zeigten. Dies ist ein häufiger Befund bei Hepatitis C Infizierten. Nach der Diagnose fühlen sich viele Patienten durch die Erkrankung stigmatisiert, so dass bei 15-35% der Betroffenen Depressionen und Angstsymptome nachzuweisen sind, wodurch die Lebensqualität sehr eingeschränkt ist (Fontana 2002, Gallegos 2003, Kraus 2000). In der Literatur hatten HCV-Infizierte mit Wissen um ihre Infektion eine schlechtere Lebensqualität als Infizierte ohne Kenntnis über ihre Infektion. Schon die Mitteilung der Diagnose schränkt die Lebensqualität ein (Rodger 1999). Umso wichtiger ist die psychische Betreuung und intensive Aufklärung der Betroffenen nach Mitteilung der Diagnose. Über die Krankheit und deren Verlauf gut informierte Patienten zeigten weniger depressive Symptome als schlecht informierte (Fontana 2002, Gallegos 2003, Kraus 2000).

4.13 Begleiterkrankungen

Des weiteren wurden zusätzlich vorliegende hepatotoxische Risikofaktoren erfasst. Ein ausgeprägter aktueller oder früherer Alkoholabusus war bei 9,4% der

Infizierten zu konstatieren. 28,7% der Patienten gaben an, früher oder aktuell regelmäßig (an mindestens 3 Tagen pro Woche) Alkohol zu konsumieren. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Hüppe (2007). Dort litten 7,7% an einem ausgeprägten Alkoholabusus. Bei Niederau (II) (2006) tranken 29,7% der Infizierten regelmäßig (mindestens 1 mal pro Woche) Alkohol. Starker Alkoholkonsum bei Patienten mit chronischer Hepatitis C ist mit dem vermehrten Auftreten von schweren Lebererkrankungen wie Zirrhose oder HCC assoziiert (Aizawa 2000, Khan 2000). Der durchschnittliche Konsum von mehr als 50g Alkohol pro Tag führt zu einer deutlich beschleunigten Progression der Leberfibrose (Wright 2003, Zarski 2003, Poynard 1997). Sogar ein moderater Alkoholkonsum führt zu vermehrter Fibrose im Vergleich mit Patienten die gänzlich auf Alkohol verzichten (Zarski 2003, Hézode (I) 2003). Patienten sollten daher umfassend aufgeklärt und darauf hingewiesen werden, dass selbst der Genuss kleinster Mengen Alkohol eine Leberfibrose fördert. Zumal Patienten, denen ihr HCV-Status bewusst ist, eher den Rat den Alkoholkonsum zu reduzieren beherzigen, als Patienten die nichts von ihrer Infektion wissen (McCuskar 2001).

Ein weitere Begleiterkrankung stellt ein i.v. Drogenabusus dar. 31,6% der Probanden berichten über einen früheren oder aktuellen intravenösem Drogenmissbrauch. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung gaben bei Hüppe 2007 20,2% der Patienten einen aktuellen Drogenmissbrauch an. Eine große Erhebung der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (2007) zeigte, dass i.v.-Drogenkonsumenten in einigen Mitgliedstaaten der Europäischen Union, darunter auch in Deutschland, besonders häufig von einer HCV-Infektion (Prävalenz von 60–80 %) betroffen sind. Patienten mit aktuellem Drogenkonsum sollten in Substitutionsprogramme oder wenn möglich in Drogenentzugsprogramme eingeschleust werden. Vor allem in industrialisierten Ländern ist es vordringlich, zu verhindern, dass ein i.v. Drogenkonsum aufgenommen wird. Erstrebenswert ist daher das Hinwirken auf einen Entzug - und wo das nicht möglich ist - auf die Bereitstellung von einem 24-h-Zugang zu sterilen Spritzen sowie Konsumräume in denen die Abhängigen unter hygienischen, risikoärmeren Bedingungen Drogen konsumieren können. In Deutschland sollte der Prävention von Hepatitis C unter Jugendlichen allgemein und speziell unter i.v. Drogenkonsumenten höchste Priorität zukommen (Schulte 2008).

Die Quote der aktuellen und ehemaligen Raucher lag bei 47,4%. Niederau (II) (2006) ermittelte einen Anteil von aktuellen Rauchern von 25,5%. Rauchen stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die hepatologische Inflammation und Fibrose bei HCV-Infizierten Patienten dar (Pessione 2001, Hézode (II) 2003). Deshalb sollten Patienten angehalten werden, das Rauchen aufzugeben, um einer beschleunigten Progression der Lebererkrankung entgegenzuwirken.

Unter einer Coinfektion mit dem HIV-Virus litten 4,8% der Patienten. Bei Hüppe (2007) sind mit einem Anteil von 4,7% fast exakt so viele Patienten gleichzeitig mit dem HI-Virus infiziert. Es treten vermehrt endständigen Lebererkrankungen bei Patienten mit HIV/HCV-Koinfektionen im Vergleich zu Patienten mit einer HCV-Monoinfektion auf. Eine Koinfektion von HIV und HCV führt zu einer erheblichen Beschleunigung der Fibrosierung, so dass früher, oft schon 10-15 Jahre nach der HCV-Infektion, eine Leberzirrhose festzustellen ist (Graham 2001, Poynard 1997, Eyster 1993). Infizierte sollten frühzeitig spezifisch und parallel gegen HIV und HCV therapiert werden, um einem Fortschreiten der Leberfibrose, sowie der Immunsupprimierung entgegenzuwirken. Bei Werten von > 400 CD4-Zellen/ml entsprechen die Erfolgsaussichten einer anti-HCV-Therapie weitgehend denen ohne einer HIV-Infektion. Daten zur Kombinationsbehandlung von Interferon-alpha und Ribavirin zeigen, dass diese Behandlung auch bei HIV/HCV-coinfizierten Patienten sicher und effektiv durchführbar ist (Zehnter 2006, Torriani 2004, Mauss 2008).

Eine frühere apparente oder inapparente, zum Erfassungszeitpunkt ausgeheilte Hepatitis-B Infektion, ist bei 13,3% der Patienten aufgetreten. Bei 5,9% der Personen konnte zusätzlich zur chronischen Hepatitis C Infektion eine chronische Hepatitis B Infektion festgestellt werden. Bei 6,6% der Patienten fand sich eine ausgeheilte Hepatitis A-Infektion.

In anderen Untersuchungen zeigten etwa 2-10% der Anti-HCV-positiven Patienten gleichzeitig Marker einer Hepatitis B Virusinfektion (Sakhuja 2003, Mariscal 2004, Chlabicz 2005). Bei Hüppe 2007 konnten 8,6% der untersuchten Patienten mit einer abgelaufenen identifiziert werden. Eine Koinfektion mit Hepatitis B konnte bei 1,5% der Patienten mit chronischer Hepatitis C nachgewiesen werden. Die Spannweite der Zahlen zur Koinfektion mit anderen Viren wie HIV oder HBV ist vor allem auf eine unterschiedliche Patientenselektion zurückzuführen. Unsere

Patienten wurden unter anderem über die Infektiologischen Sprechstunde der Universitätsklinik Regensburg eingeschlossen, wo Patienten mit zum Teil multiplen Infektionskrankheiten behandelt werden, welche sich auf Überweisung von Niedergelassenen Ärzte vorstellten. Dies erklärt die etwas höheren Zahlen zur Koinfektion im Vergleich zu anderen Studien. Bei Hepatitis C infizierten Patienten, die eine frühere oder aktuelle Hepatitis B Infektion aufweisen, schreitet der Krankheitsprozess durch vermehrte Fibrosierung der Leber schneller voran (Sakhuja 2003, Mariscal 2004). Es ist daher notwendig Patienten mit chronischer Hepatitis C auf eine Koinfektion mit Hepatitis B hin zu untersuchen und sonst ggf. gegen Hepatitis A und B aktiv zu impfen (Clinical Effectiveness Group 2005). Eine Impfung ist zudem deswegen auch deswegen als sehr sinnvoll zu erachten, da Patienten mit chronischer HCV-Infektion, wenn sie mit einem zweiten Virus (z. B. Hepatitis A) superinfiziert werden, ein beträchtliches Risiko zur Entwicklung einer fulminanten Hepatitis aufweisen (Vento 1998). Zu beachten ist dabei, dass die Antikörperbildung nach Impfung gegen Hepatitis B bei Patienten mit Hepatitis C reduziert ist (Chlabicz 2005).

Das Kollektiv wurde außerdem auf das Auftreten von bestimmten Begleiterkrankungen hin untersucht. Es zeigte sich, dass Herz-Kreislaufkrankungen bei 34,5% der Patienten vorlagen. Schilddrüsenfunktionsstörungen traten bei 21,3% und ein Diabetes Mellitus (Typ 2) bei 20,7% der Patienten auf. Weniger häufig waren Nierenfunktionsstörungen (6,5%) und Malignome (auch Zustand nach, exklusive der Hepatozellulären Karzinome) (6,5%).

Begleiterkrankungen wurden einerseits erfasst, um eventuelle Kontraindikationen für eine Interferontherapie festzustellen, andererseits wurde geprüft, ob bestimmte Erkrankungen besonders häufig mit der chronischen Hepatitis C assoziiert sind. Laut Literatur haben die Kryoglobulinämie, die Membranproliferative Glomerulonephritis, die Porphyria cutanea tarda, die Immunvaskulitis und die Autoimmunthyreoditis eine enge Assoziation zur HCV Infektion (Zignego 1999). Diese Erkrankungen traten in unserem Kollektiv nur selten bis gar nicht auf. Im Vergleich zu anderen Studien wie Niederau (II) 2006 oder Hüppe 2007 weisen unsere Patienten mehr Nebendiagnosen auf. Dies liegt vermutlich auch in der Selektion des Patientenkollektivs begründet. Einige unserer Patienten wurden zum Teil aufgrund vieler Nebenerkrankungen oder Komplikationen ihrer Erkrankungen in das Universitätsklinikum Regensburg überwiesen. Andere Studien schlossen

ihre Patienten dagegen v.a. über niedergelassene Fach- und Hausärzte ein, welche Patienten mit eher unkomplizierten Krankheitsverläufe behandeln.

4.14 Body-Mass-Index

Der mittlere Body-Mass-Index der Patienten lag bei 26,1 (\pm 4,4), ein Untergewicht (BMI < 18,5) lag bei 2,4% der Patienten vor. Ein Gewicht im Normbereich (BMI 18,5 – 25) war bei 40,2% zu verzeichnen. 40,6% der Patienten (BMI 25 – 30) waren prä-adipös. An Adipositas Grad I (BMI 30- 35) litten 14,1%, an Grad II (BMI 35-40) 1,4% und an Grad III (BMI \geq 40) 1,4%.

Bei der Untersuchung von Niederau (II) (2006) betrug der mittlere BMI 24,4, bei Hüppe (2007) 24,7. Diese Verteilung entspricht annähernd der Verteilung des BMI in der Normalbevölkerung (Statista 2009). Dabei zeigten vorangegangene Studien, dass ein BMI > 25 mit dem Auftreten von Fettleberhepatitis assoziiert ist, die wiederum zu einer vermehrten Fibrose führt, welche die Gefahr für das Auftreten eines Hepatozellularen Karzinoms erhöht (Zarski 2003, Hu 2004, Kumar 2005). Leberfibrose, Leberverfettung und GPT-Level können in Folge von Gewichtsreduktion durch Diät und körperliches Training verringert werden. Dabei sollte ein Gewichtsverlust von ca. 0,5 kg pro Woche angestrebt werden. Eine Gewichtsreduktion sollte nur bei stabilen Patienten erfolgen, die zum Zeitpunkt nicht anti-viral, medikamentös therapiert werden (Hickman 2002).

4.15 Genotyp

Das Hepatitis-C-Virus kann durch Vergleich von Aminosäuresequenzen in mindestens 6 verschiedene Genotypen unterteilt werden. Die Genotypen 1, 2 und 3 sind weltweit verbreitet, während die Genotypen 4 und 5 in Afrika dominieren und der Genotyp 6 in Asien vorherrschend ist (Simmonds 1993). Nach einer großen Studie von Hüppe (2007) lässt die Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland vorwiegend die Genotypen 1 (ca. 62%), 3 (ca. 28%) und 2 (ca. 7%) erwarten. Auch andere Autoren beschreiben eine derartige Verteilung mit Genotyp 1 als vorherrschende Erscheinungsform (Haushofer 2001, Niederau (II) 2006).

Auch die Zahlen der vorliegenden Untersuchung belegen dies. Mit einem Anteil von 73,7% war der Genotyp 1 auch in dieser Untersuchung am häufigsten vertreten, gefolgt von Genotyp 3 mit 19,9%. Selten konnte der Genotyp 4 (3,6%)

und Typ 2 (2,4%) nachgewiesen werden. Anhand des Genotyps kann die Therapiedauer und der Therapieerfolg abgeschätzt werden. Die Infektion mit dem Genotyp 1 sieht eine 48-wöchige, mit dem Genotyp 2 oder 3 eine 24-wöchige Behandlungsdauer vor. Die dauerhafte Viruselimination (sustained response) gelingt in der Regel bei ca. 50% der Fälle bei Genotyp 1 und in ca. 75% der Fälle bei Genotyp 2 und 3. (Hadziyannis 2004; Strader 2004).

4.16 Viruslast

Bei 235 Probanden wurde die Viruslast vor einer möglichen Therapie bestimmt. Bei 50,6% der an Hepatitis C erkrankten Patienten wurden weniger als 2 Mio. Virus-Kopien pro Milliliter Serum registriert. Entsprechend konnte bei 49,4% eine höhere Viruslast (> 2 Mio. Kopien/ml) ermittelt werden.

In der Literatur wird berichtet, dass ein prätherapeutische HCV-Titer von weniger als 2 Mio. Virus-Kopien pro Milliliter Serum mit einer signifikant höheren Sustained Response-Rate und damit besseren Ansprechen der antiviralen Therapie vergesellschaftet ist (Niederrau 2008, Fleig 2004). Somit hatten die Hälfte der Patienten einen positiven Prognosefaktor für eine erfolgreiche Behandlung. Die HCV-RNA-Werte zu Therapiebeginn lagen bei unserem Kollektiv im Mittel bei 6,1 Millionen Kopien/ml. Damit handelt es sich um geringfügig höhere Viruslasten als bei großen Studien, in denen die durchschnittlichen Werte zwischen 4,3 und 5,7 Millionen Kopien/ml betragen (McHutchison 1998, Poynard 1998, Davis 1998).

4.17 Transaminasen

Bei allen Personen im Kollektiv wurden die Transaminasen GOT und GPT bestimmt. Eine Erhöhung dieser Werte zeigt unspezifisch einen Leberschaden an. Hierbei zeigte sich, dass bei 31,5% der HCV-Infizierten GOT und bei 17,5% GPT im Normbereich lagen. Eine Erhöhung bis auf das 2-fache des maximalen Normwertes waren bei 42,5% (GOT) und bei 43,2% (GPT) zu verzeichnen. Die GOT war bei 26,0% und die GPT bei 39,4% der Patienten mehr als zweifach erhöht.

Die gefundenen Ergebnisse korrelieren gut mit Werten in der Literatur. So boten auch bei Hüppe (2007) und Niederrau (II) (2006) 25,8% bzw. 24 % der Patienten normwertige GPT-Werte. Annähernd 25% der Patienten mit einer chronischen

Hepatitis C (Spanne von 10 - 40%) zeigen normwertige Transaminasen. Meist werden diese eher bei Frauen gefunden, mit tendenziell niedriger Entzündungsreaktion der Hepatozyten (Puoti 2003). Unter anderem ging eine Untersuchung aus Regensburg der Frage nach, ob man mit Transaminasen als „Surrogatmarkern“ auf eine prätherapeutische Histologie verzichten könnte. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass die Höhe von GPT grob mit der histologischen Entzündungsaktivität korreliert, jedoch keine Rückschlüsse auf das Fibroestadium erlaubt. Da jedoch auch bei einigen Patienten mit niedrigen Transaminasen eine starke Entzündung der Leber vorliegen kann, würde ein Verzicht auf eine histologische Untersuchung teilweise zu einer deutlichen Fehleinschätzung der tatsächlichen Entzündungs- und Umbauvorgänge in der Leber führen (Lock 2000, Pradat 2002). Anders als bei anderen Hepatitiden sind also die Transaminasen-Werte im Serum häufig von der Schwere bzw. dem Stadium der Erkrankung unabhängig und daher kein sicherer Marker für den tatsächlichen Krankheitsverlauf. Um die Leberfunktionen besser erfassen zu können, sollten zusätzlich Bilirubin, Prothrombin Zeit und Albumin bestimmt werden sowie eine Leberbiopsie durchgeführt werden (Lauer 2001; Strader 2004). Diese Ergebnisse machen deutlich, dass sorgfältige Anamnese und Interpretation der gefundenen Befunde, sowie ein Screening von Risikogruppen für eine möglichst frühzeitige Diagnose bedeutsam sind.

4.18 Histologie

Um Informationen über das Ausmaß der Fibrose und Entzündung im Lebergewebe zu gewinnen, wurde bei 52,9% der Patienten eine ultraschallgesteuerte perkutane Leberbiopsie durchgeführt. Die histologischen Veränderungen wurden nach Desmet und Scheuer (Saadeh 2001; Bedossa 1996; Desmet 1994) klassifiziert. Keine Vermehrung von Bindegewebsfasern (Stage 0) konnte bei 8,5% der Patienten dokumentiert werden. Eine geringgradige Fibrose (Stage 1) (40,9%) sowie eine mittelgradige Fibrose (Stage 2) (27,4%) dominierten das histologische Erscheinungsbild. Die Biopsie erbrachte bei 13,4% der Infizierten eine hochgradige Fibrose (Stage 3), bei 9,8% eine manifeste Zirrhose mit kompletten bindegewebigem Umbau der Leber.

Bei 10,4% der Probanden fanden sich keine Entzündung (Grad 0) im Gewebe. Eine minimale Entzündungsreaktion (Grad 1) war bei 47,0% der Infizierten

erkennbar. Eine geringgradige (Grad 2) (32,9%) sowie eine mittelgradige (Grad 3) (9,2%) Entzündung trat seltener auf, hochgradige Entzündungsreaktionen vom Grad 4 waren sporadisch vorhanden (0,6%).

Die Erhebung von Niederau (II) 2006 ergab eine fast deckungsgleiche Verteilung der beiden Parameter Fibrose (18,6% keine Fibrose, 37,8% geringgradige Fibrose, 27,3% mittelgradige Fibrose, 14,3% Zirrhose) und Grad der Entzündung (10% keine Entzündung, 46,1% geringe Entzündung, 33,2% mäßiggradige Entzündung, 10,6% ausgeprägte Entzündung). Andere große Studien bestätigen diese Zahlen (Strader 2004, Rantala 2008, Hüppe 2007). Bei einer Hepatitis dient die Leberbiopsie in erster Linie der Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading) und des Fibrose-Ausmaßes (Staging) und ist in der Beurteilung dieser Parameter nach wie vor der Goldstandard (Dienstag 2002, Marcellin 2002). Hilfreich ist die Leberbiopsie auch bei normwertigen Transaminasen, da der negative prädiktive Wert, auch bei mehrmaligen Transaminasen Bestimmung, nicht ausreichend hoch ist. Sie ist serologische Tests in der Fibroseevaluation überlegen und besitzt prädiktive Bedeutung für das therapeutische Ansprechen. So zeigten einige Studien, dass mit zunehmendem Entzündungsgrad und gleichzeitiger Parenchymverdichtung die Rate der Patienten mit dauerhaftem Ansprechen auf eine antivirale Therapie signifikant abnahm (Mauss (I) 2008, Mayer 2007, Dienstag 2002, Marcellin 2002, Pradat 2002)

4.19 Zirrhose

Histologisch oder klinisch konnte bei 22,9% der Infizierten eine Leberzirrhose diagnostiziert werden. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 51,0 ($\pm 10,3$) Jahren. Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C ist hochvariabel. Große Studien zeigten bei unbehandelter oder nicht erfolgreich therapierter Infektion nach 20-30 Jahren bei 10-35% der untersuchten Patienten die Entwicklung einer Leberzirrhose (Seeff 2002, Lauer 2001, Stroffolini 2006, Rantala 2008). Eine Zirrhose entwickelt sich rascher bei gleichzeitigem Alkoholabusus, Infektion im höheren Alter und bei gleichzeitig bestehender HIV-Infektion oder chronischer Hepatitis B, sowie beim männlichen Geschlecht (Wright 2003, Graham 2001, Mariscal 2004). Dies wird auch in dieser Untersuchung gefunden, wo die Geschlechterverteilung (m:w) bei 2,6:1 angegeben werden kann. Somit hatten Männer einen Anteil von 71,8% an den Zirrhose-Patienten. Frauen (28,2%) waren

weniger häufig betroffen. Morbidität und Mortalität einer chronischen Hepatitis C werden im Wesentlichen durch das Vorliegen einer Leberzirrhose bzw. eines Leberzellkarzinoms bestimmt. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einer Leberzirrhose wird abhängig von Ausmaß und Schweregrad mit 50-80% angegeben (Leung 2002).

4.20 Hepatozelluläres Karzinom

Bei einem Teil des untersuchten Kollektivs führt die chronische Hepatitis C Infektion zu dem Entstehen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Insgesamt litten in der vorliegenden Erhebung 6,1% der Patienten unter dieser Spätfolge. Das HCC entwickelte sich dabei bei 94,7% der Individuen aus einer zuvor bestehenden Zirrhose. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose des Karzinoms lag bei 60,2 ($\pm 6,5$) Jahren. Die Geschlechterverteilung (m:w) entsprach 1,7:1, 63,3% der HCC Patienten waren männlich, 36,8% weiblich. Andere Studien zeigen einen Anteil von 0,2-6 % an den untersuchten HCV-infizierten Patienten, die ein HCC entwickelten (Hüppe 2007, Stroffolini 2006, But 2008, Monto 2001). Für die unterschiedlichen Daten dürften wenigstens teilweise eine unterschiedliche Patientenselektion verantwortlich sein (z. B. Klinikkollektive mit unterschiedlicher Alters- und Geschlechtsverteilung und unterschiedlichen Anteilen von Risikogruppen). Meist sind auch die Patientenzahlen klein und die Beobachtungszeiten kurz. Da in unserem Kollektiv Patienten aus der Gastroenterologischen Klinik der Universität Regensburg eingeschlossen wurden, einem Zentrum für die Behandlung von schwerwiegenden Lebererkrankungen, war hier der Anteil der Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und HCC eher am oberen Rand der angegebenen Spannweite in der Literatur. Die Überlebenszeit nach der Erstdiagnose eines Leberzellkarzinoms beträgt meist nur Monate bis wenige Jahre, abhängig vom Tumorstadium und der Therapieform. Eine Heilung kann nur bei vollständiger Tumorentfernung erzielt werden, wobei die dafür nötige Voraussetzung einer Diagnose im Frühstadium nur selten gegeben ist (Wettstein 2001).

Weltweit gesehen ist das HCC eines der häufigsten Karzinome. In den westlichen Industrieländern zählt es zu den eher seltenen Tumoren. Jedoch konnte dort eine steigende Inzidenz nachgewiesen werden, wofür auch die HCV-Infektion verantwortlich gemacht wird (El-Serag 2000, Erhardt 2002).

Eine Konsequenz dieser Ergebnisse sollte daher sein, die Screening-Maßnahmen weiter zu verbessern, um das HCC häufiger in einem früheren Tumorstadium zu diagnostizieren. Da die Leberzirrhose als Präkanzerose anzusehen ist, auf deren Boden ein HCC mit der Wahrscheinlichkeit von ca. 1-5% pro Jahr entsteht, ist es zunächst entscheidend, Patienten mit einer Zirrhose zu identifizieren. Liegt eine solche vor, sollte im Abstand von 6 Monaten eine Ultraschallkontrolle der Leber in Verbindung mit einer Alpha-Feto-Protein Bestimmung, einem Tumormarker, der bei HCC häufig erhöht ist, erfolgen, mit gegebenenfalls angeschlossener CT-Untersuchung. Wie auch die vorliegende Studie zeigen konnte, entsteht ein HCC nur selten ohne Vorliegen einer Leberzirrhose. Bei nur 5,3% der Patienten war die Leber nicht vollständig bindegewebig umgebaut. Eine weitere Konsequenz sollte darin bestehen, diejenigen Patienten zu identifizieren, welche ein hohes Risiko aufweisen, eine Leberzirrhose zu entwickeln, z.B. Patienten mit zusätzlichen Alkoholabusus oder HIV-Coinfektion (El-Serag 2000, Erhardt 2002).

Schätzungen zufolge lassen sich in den westlichen Ländern 20% der akuten Leberentzündungen, mehr als 40% aller Leberzirrhosen, 70-85 % der chronischen Leberentzündungen und 60% der Leberzelltumoren auf das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C zurückführen (EASL 1999). Aufgrund dieser Zahlen, sollten Präventions-Maßnahmen gegen die Verbreitung der chronischen Hepatitis-C Infektion ausgebaut, Therapieoptionen zur Viruselimination verbessert und Medikamente entwickelt werden, die ein Fortschreiten der Leberfibrose verhindern oder zumindest verzögern können.

4.21 Kontraindikationen der antiviralen Therapie

In den letzten Jahren wurden Therapieschemata entwickelt, welche die Heilungschancen der chronischen Hepatitis C verbessert haben. Eine medikamentöse Therapie ist angezeigt, wenn HCV-RNA im Blut nachweisbar ist, die Transaminasen persistierend erhöht sind oder wenn durch eine Leberbiopsie Zeichen von Fibrose, Entzündung und Nekrose im Lebergewebe dokumentiert werden konnten. Die Behandlung der Hepatitis C besteht derzeit aus einer Kombinationstherapie zweier Substanzen mit antiviralen Eigenschaften, dem pegylierten Interferon-alfa (Peg-INF) und dem Nukleosidanalogen Ribavirin. Ein Therapieerfolg ist durch Elimination von nachweisbarer HCV-RNA aus dem Blut,

sowie durch eine Normalisierung der Transaminasen definiert (Keating 2003, Hadziyannis 2004, Strader 2004, Davis 2003, NIH 2002).

Eine Behandlung mit Peg-Interferon und Ribavirin ist bei bestimmten Begleiterkrankungen kontraindiziert, da es zu deren Exazerbation kommen kann. Hierzu zählen unter anderem eine sich im fortgeschrittenen Stadium befindliche Leberzirrhose, Blutbildveränderungen wie Thrombozytopenie ($<50.000/\mu\text{l}$) oder Leukopenie ($<2.000/\mu\text{l}$), eine Depression oder Psychose, Autoimmunhepatitis oder andere Autoimmunerkrankungen, sowie schwere Nieren- und Herzerkrankungen. Durch die Teratotoxizität von Ribavirin ist die Behandlung während einer Schwangerschaft nicht angezeigt. Auch aktueller Drogenabusus, eine Tumorerkrankung sowie eine vorangegangene Herz- oder Nierentransplantation schließen eine Therapie aus. Bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, ist die Therapie in Anbetracht der Risiken und Nebenwirkungen und des nicht belegten therapeutischen Nutzens sorgsam abzuwägen (Keating 2003; Hadziyannis 2004; Strader 2004; Davis 2003).

Auch im untersuchten Kollektiv boten 128 (41,3%) der 310 Patienten eine oder mehrere Kontraindikationen, weswegen keine medikamentöse Behandlung der chronischen Hepatitis C eingeleitet werden konnte. Am häufigsten führte das Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (21,1%) zum Ausschluss. Einen aktuellen Drogenabusus betrieben 25 (19,5%) Patienten. Eine Depression und/oder die Neigung zu Psychosen wiesen 18,0% auf. Bei 14,1% der Personen wurde aufgrund des fortgeschrittenen Alters keine Behandlung durchgeführt. Von weiteren 14,1% der Probanden wurde die Therapie abgelehnt. Ein Malignom (13,3%), eine Autoimmunerkrankung (10,9%) und eine schwerwiegende Thrombozytopenie (7,8%) schlossen weitere Patienten von der Therapie aus. Bei 5,5% der Patienten lag keine zwingende Indikation vor, da die Transaminasen im Normbereich lagen und sich histologisch trotz bereits länger andauernder Infektion keine starken Veränderungen zeigten. Weniger häufig musste wegen einer Herzinsuffizienz und/oder koronarer Herzerkrankung (3,1%) von einer Therapie Abstand genommen werden. Bei 3,1% lag vor Beginn eine deutliche Leukozytopenie vor. Da schon zwei vorherige Therapieversuche nicht zu einer Elimination des Virus im Körper geführt hatten, bestand für 2 (1,6%) Patienten derzeit keine Behandlungsindikation. Zwei (1,6%) weitere Patienten wiesen eine deutliche Anämie auf. Ein (0,8%) Infizierter befand sich in einem zu schlechten Allgemeinzustand. Diese Ausschlussgründe entsprechen in Qualität und Quantität

denen in großen Studien beschriebenen Kontraindikationen (Keating 2003; Hadziyannis 2004; Strader 2004; Davis 2003; NIH 2002).

Nicht jeder Patient mit einer chronischen Hepatitis C muss und kann behandelt werden, und nicht jeder Patient profitiert von einer Therapie. Es ist daher wichtig, die Indikation und Kontraindikationen für eine antivirale Therapie korrekt zu stellen bzw. zu beachten.

4.22 Nebenwirkungen der antiviralen Therapie

Die Therapie mit Interferon und Ribavirin ist sehr häufig mit Nebenwirkungen verbunden. So traten bei 97,5% therapierten Patienten eine oder mehrere unerwünschte Arzneimittelreaktionen auf. Dabei handelte es sich jedoch in den meisten Fällen um milde und nur vorübergehend auftretende Beschwerden, aufgrund derer die Therapie weitergeführt werden konnte oder ggf. zu einer Dosisreduktion führte. Am häufigsten klagten die Patienten auch in unseren Kollektiv über Abgeschlagenheit (42,4%), vermehrte Müdigkeit (30,5%) und grippale Symptome (36,4%). Bei 23,7% der Personen kam es zu Arthralgien, bei 20,3% zu Übelkeit. Die grippalen Symptome schwächen sich nach den ersten Monat der Behandlung ab. Einfache Interventionen, wie die Einnahme von Paracetamol, Steigerung der Trinkmenge und vermehrte Ruhephase können diese Symptome lindern (Aspinall 2004, Russo 2003).

Nicht selten traten während der Therapie ferner Depressionen (19,5%) auf. Depressionen sind eine in der Literatur häufig (bis ca. 25%) auftretende Nebenwirkung der Hepatitis C Therapie, die sowohl bei Patienten wieder bzw. vermehrt auftreten, die bereits vor Therapie an Depressionen litten, als auch bei solchen, die zuvor keine depressiven Symptome geboten haben (Patten 2004). Patienten sollten daher während der Therapie eng überwacht werden und frühzeitig, gegebenenfalls konsiliarisch durch einen Psychiater, auch medikamentös, z.B. mit selektiven Serotonin-Re-uptake-Inhibitoren, behandelt werden. Eine suizidale Gefährdung ist allerdings immer eine absolute und unmittelbare Indikation für ein Absetzen der Therapie (Kraus 2005). Bei jeweils 15,3% kam es in unserer Erhebung zu einer Thrombozytopenie bzw. Leukozytopenie, bei 7,6% zu einem Hämoglobin-Abfall. Ribavirin akkumuliert in den Erythrozyten und führt zu einer Hämolyse. In den meisten Studien erreichte der Hämoglobin-Abfall um durchschnittlich 3 g/dl in der vierten Therapiewoche

sein Maximum. Nach Therapieende sind diese Veränderungen rasch reversibel (McHutchison 1998, Bodenheimer 1997). Eine geringere Anzahl der untersuchten Patienten bemerkte eine Leistungsminderung (14,4%), Fieberschübe (12,7%), Juckreiz (12,7%), Haarausfall (11,0%) und Appetitsverlust (13,0%). 10,2% der Infizierten litten unter Hautveränderungen, jeweils 9,3% unter Gewichtsabnahme oder Muskelschmerzen. Als weniger typische Nebenwirkungen traten Diarrhoe (7,6%), Oberbauchbeschwerden (5,9%) oder Konzentrationsstörungen (5,9%), Schwindel (5,9%), Neutropenie (5,1%), Vergesslichkeit (5,1%), Antriebsarmut (5,1%) und Schlafstörungen (5,1%) auf.

Die dokumentierten Nebenwirkungen stimmen in Qualität und Häufigkeit mit den Angaben aus anderen großen Studien gut überein (Keating 2003; Aspinall 2004; Strader 2004; Davis 2003, Russo 2003). Auch dort waren Abgeschlagenheit und grippale Symptome am häufigsten vertreten. Während der Therapie müssen die Patienten engmaschig überwacht werden um frühzeitig unerwünschte, unter Umständen auch schwerwiegende Nebenwirkungen zu erkennen. Gegebenenfalls muss daraufhin eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden.

Hinsichtlich nahezu aller Daten der vorliegenden Untersuchung besteht eine weitgehende qualitative und quantitative Übereinstimmung mit (größeren) nationalen und internationalen Untersuchungen, was anzeigt, dass sie als repräsentativ gelten können, und u.a. als Grundlage für Aufklärungsaktionen oder Entscheidungshilfen für Screeningstrategien dienen können.

5. Zusammenfassung

Die chronische Infektion mit Hepatitis-C-Viren (HCV) ist weltweit eine der häufigsten Lebererkrankungen und auch in Deutschland sind ca. 1% der Bevölkerung infiziert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, klinische, epidemiologische und sozioökonomische Daten von insgesamt 310 Patienten zu erfassen und auszuwerten, die im Zeitraum von 2002 bis 2006 am Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden.

Hierfür wurden die Daten von 200 Patienten retrospektiv mit Hilfe des Arztbriefsystems ermittelt. Weitere 110 Erkrankte wurden prospektiv eingeschlossen und die Dataakquirierung erfolgte hierbei zusätzlich durch einen standardisierten Fragebogen.

Eingeschlossen wurden 181 (58%) Männer und 129 (42%) Frauen. Das mittlere Alter der untersuchten Patienten betrug 47 (± 15) Jahre. Mit einem Anteil von 68% bildeten deutschstämmige Patienten die Mehrheit, der überwiegende Rest kam aus ehemaligen GUS-Staaten. 57% waren verheiratet, 26% ledig und 14% geschieden oder verwitwet.

97% hatten einen Schulabschluss, hiervon 59% Hauptschule, 22% Mittlere Reife und 15% Abitur oder Fachhochschulreife. Eine Berufsausbildung hatten ca. 80% der Infizierten und hierbei 53% eine Lehre und 11% einen Fachschulabschluss. 12% hatten einen Universitäts- oder Fachhochschulabschluss.

Als wahrscheinliche Infektionsursachen wurden i.v. Drogenabusus bei 30% und Applikation von Blutprodukte bei ca. 25% der Patienten ermittelt. Bei 40% der Patienten war die Infektionsursache unklar. Soweit sicher eruierbar, war die Infektion im Mittel im Alter von 24 (± 11) Jahren erfolgt, die meisten Infektionen hierbei im Alter von 20 bis 29 Jahren (36%). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose der chronischen Hepatitis C lag dagegen erst bei 42 (± 15) Jahren.

Drei Viertel der Patienten gaben (vor Therapie) Beschwerden an, die jedoch meist wie Müdigkeit (42%), Leistungsminderung (38%), Abgeschlagenheit (33%) oder abdominelle Schmerzen (24%) eher unspezifisch waren. Ein Viertel der Patienten war beschwerdefrei und bei 32% bzw. 18% der HCV-Infizierten lagen auch die GOT- und GPT-Serumspiegel im Normbereich. Nur weniger als 50% der Patienten zeigten eine Transaminasenerhöhung bis auf das 2-fache des maximalen Normwertes.

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass sorgfältige Anamnese und Interpretation der oft uncharakteristische Befunde, sowie ein Screening durch Bestimmung von Transaminasen und/oder anti-HCV-Antikörpern (von Risikogruppen) für eine möglichst frühzeitige Diagnose bedeutsam sind.

Ein bemerkenswertes Ergebnis der vorliegenden Studie ist ferner, dass sich 20% der Patienten als psychisch instabil oder zu Depressionen neigend zeigten, vermutlich auch dadurch, dass sich nach der Diagnose viele Patienten durch die Erkrankung stigmatisiert fühlen. Dies sowie die Zahlen zu den Infektionswegen ist von Bedeutung, da sie der verbreiteten Meinung in der Öffentlichkeit widersprechen, die HCV-Erkrankung sei heute nahezu exklusiv eine Erkrankung von Drogenabhängigen bzw. die Notwendigkeit für weitere intensive Informations- und Aufklärungsarbeit sowie bei Infizierten als auch bei Nichtinfizierten unterstreichen.

Bei 118 Patienten wurde eine Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin durchgeführt, wobei bei nahezu allen Patienten eine oder mehrere unerwünschte Nebenwirkungen zu beobachten waren, die jedoch in den meisten Fällen milde und nur vorübergehend auftraten. Führend waren hierbei Abgeschlagenheit (42%), (vermehrte) Müdigkeit (31%) und grippale Symptome (36%). Bei 20% der Patienten traten zudem Depressionen auf. Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer engmaschigen, ggf. fachärztlich-konsiliarischen psychiatrischen Überwachung sowie der sorgfältigen Aufklärung der Patienten über potentielle Nebenwirkungen, um eine gute Compliance zu erreichen und die Patienten und den Therapieerfolg nicht zu gefährden.

Die Notwendigkeit einer Therapie wird durch natürlichen Verlauf der Erkrankung dokumentiert, der sich auch in der vorliegenden Untersuchung widerspiegelt. So zeigten histologisch gesichert bereits 30% der Patienten eine mittelgradige Fibrose und je ca. 10% eine hochgradige Fibrose bzw. kompletten zirrhotischen Umbau. Basierend auf histologischen und klinischen Daten wurde sogar bei 23% der HCV-Infizierten eine Leberzirrhose diagnostiziert und 6% hatten bereits ein hepatozelluläres Karzinom (HCC).

Die Daten der vorliegenden Untersuchung sind qualitativ und quantitativ vergleichbar zu (größeren) nationalen und internationalen Untersuchungen, was anzeigt, dass sie als repräsentativ gelten können. In dieser Kombination sind sie jedoch die ersten für den Süddeutschen Raum und können so u.a. eine Grundlage für Aufklärungsaktionen oder Entscheidungshilfen für Screeningstrategien liefern.

6. Literatur

Aizawa Y, Shibamoto Y, Takagi I, Zeniya M, Toda G.

Analysis of factors affecting the appearance of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a long term follow-up study after histologic diagnosis.

Cancer 2000; 89(1): 53-9

Alter MJ.

Prevention of spread of hepatitis C.

Hepatology 2002; 36: 93–98

Aspinall R, Pockros PJ.

The management of side-effects during therapy for hepatitis C.

Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(9): 917-29

Bayliss MS, Gandek B, Bungay KM, Sugano D, Hsu MA, Ware JE Jr.

A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C.

Qual Life Res 1998; 7: 39-55

Bedossa P, Poynard T.

An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group.

Hepatology 1996; 24: 289-93

Bodenheimer HC jr, Lindsay KL, Davis GL, Lewis JH, Thung SN, Seef LB.

Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial.

Hepatology 1997; 26: 473-7

Bonkovsky HL, Woolles JM.

Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group.

Hepatology 1999; 29: 264-270

Bradley DW, Maynard JE.

Etiology and natural history of post-transfusion and enterically transmitted non-A, non-B hepatitis.

Sem Liver Dis 1986; 6: 56-66

But DY, Lai CL, Yuen MF

Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma.

World J Gastroenterol. 2008 Mar 21; 14(11): 1652-6

Chlabicz S, Lapinski TW, Grzeszczuk A, Prokopowicz D.

Four-year follow up of hepatitis C patients vaccinated against hepatitis B virus.

World J Gastroenterol 2005; 11(12): 1798-801

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

Clinical Effectiveness Group, 2005

United Kingdom national guideline on management of viral hepatitis A, B & C 2005.
http://www.bashh.org/guidelines/2005/hepatitis_abc_final_0905.pdf

Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E.

Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15.250 pregnant women.
Hepatology 2000; 31: 751-755

Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J.

Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group.
N Engl J Med 1998; 339: 1493-9

Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J.

Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2 b plus ribavirin patients with chronic hepatitis C.
Hepatology 2003; 38: 645-652

Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ.

Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging.
Hepatology 1994; 19: 1513-1520

Dienstag JL.

The role of liver biopsy in chronic hepatitis C.
Hepatology. 2002 Nov; 36 (5 Suppl 1): 152-60

EASL, European Association for the Study of the Liver.

International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus statement.
J Hepatol 1999; 31: (Suppl1): 3-8

El-Serag HB, Mason AC.

Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States.
Arch Intern Med 2000; 160: 3227-30

Erhardt A, Theobald I, Petry W, Röhrborn A, Heintges T, Wettstein M, Häussinger D.

Hepatocellular carcinoma: rising incidence of hepatitis C virus associated cases at a university clinic in Germany.
Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 2665

Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht 2007

Stand der Drogenproblematik in Europa. Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften, Luxemburg, S 84.

Jahresbericht 2007: Verfügbar unter: <http://www.emcdda.europa.eu>

Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ.

Natural history of hepatitis C virus in multitransfused hemophiliacs: effect of co-infection with human immunodeficiency virus. The multicenter hemophilia cohort study.

J Acquir Immune Defic Syndr 1993; 6: 602–610 (III)

Fiore RJ, Potenza D, Monno L, Appice A, DiStefano M, Giannelli A, LaGrasta L, Romanelli C, DiBari C, Pastore G.

Detection of HCV RNA in serum and seminal fluid from HIV-1 co-infected intravenous drug addicts.

J Med Virol 1995; 46: 364-367

Fleig WE, Krummenerl P, Lesske J, Dienes HP, Zeuzem S, Schmiegel WH, Häussinger D, Burdelski M, Manns MP; German Society for Alimentary Metabolic Disorders; Hepatitis Competence Network.

Indikationsstellung akute/chronische Hepatitis C.

Z Gastroenterol 2004; 42: 707-713

Fontana RJ, Hussein KB, Schwartz SM, Moyer CA, Su GL, Lok AS.

Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving anti-viral therapy.

Hepatology 2002; 36: 401-407

Forns X, Brugera M.

Nosocomial transmission of HCV.

Hepatol Rev 2004; 1: 52–56

Frank C, Mohamed MK, Stickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, El Khoby T, Abdel-Wahab Y, Aly Ohn ES, Anwar W, Sallam I.

The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt.

Lancet 2000; 355: 887-91

Gallegos-Orozco JF, Fuentes AP, Gerardo Argueta J, Pérez-Pruna C, Hinojosa-Becerril C, Sixtos-Alonso MS, Cruz-Castellanos S, Gutiérrez-Reyes G, Olivera-Martínez MA, Gutiérrez-Ruiz MC, Kershennobich D

Health related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C.

Arch Med Res 2003; 34: 124-129

Gebo KA, Jenckes MW, Chander G, Torbenson MS, Ghanem KG, Herlong HF, Sulkowski MS, El-Kamary SS, Harris KA, Guedelhoefer OC, Bass EB.

Management of chronic hepatitis C.

Evid Rep Technol Assess (Summ). 2002 Jun;(60):1-7

Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K

Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission.

Lancet 2000; 356: 904- 907

- Hadziyannis** SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group.
Peginterferon alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose.
Ann Intern Med 2004; 140 (5): 346-355 (Ib)
- Hagan** H, Thiede H, Weiss NS, Hopkins SG, Duchin JS, Alexander ER.
Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C.
Am J Public Health 2001; 91: 42–46
- Hahn** JA, Page-Shafer K, Lum PJ, Bourgois P, Stein E, Evans JL, Busch MP, Tobler LH, Phelps B, Moss AR.
Hepatitis C virus seroconversion among young injection drug users: relationships and risks.
J Infect Dis 2002; 186: 1558–1564
- Haushofer** AC, Koptcy C, Hauer R, Brunner H, Halbmayr WM.
HCV genotypes and age distribution in patients of Vienna and surrounding areas.
Journal of Clinical Virology 2001; 20; 41–47
- Heintges** T, Erhardt A, Niederau C, Häussinger D.
Epidemiologie und Übertragungswege der Hepatitis C.
2. Auflage. Berlin-Oxford: Blackwell Verlag, 2001: 80–104
- Hézode** (I) C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D.
Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study.
Aliment Pharmacol Ther 2003; 17(8): 1031-7
- Hézode** (II) C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavrier JP, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D.
Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C.
Gut 2003; 52(1): 126-9
- Hickman** IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, Jonsson JR, Powell EE.
Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C.
Gut 2002; 51(1): 89-94
- Holbach** M, Frösner GG, Holbach B, Dittmeier E.
Hepatitis B und C bei Spätaussiedlern.
MMW Fortschr Med 2004; 146: 81-5
- Hoofnagle** JH
Hepatitis C: The clinical spectrum of disease.
Hepatology 1997; 26 (Suppl I): 15-20

- Hu** KQ, Kyulo NL, Kyulo NL, Esrailian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, Runyon BA.
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 2004; 40(1): 147-54
- Hunt** CM, Carson KL, Sharara AI
Hepatitis C in pregnancy.
Obstet Gynecol 1997; 89: 883- 890
- Hüppe** D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S, Schmidt W, Ullrich J, Sbrijer I, Heyne R, Schober A, John C, Hey KH, Bokemeyer B, Kallinowski B, Möller B, Pape S, Gutmann M, Alshuth U, Niederau C.
Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland – Eine Analyse von 10326 Hepatitis-Cinfizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen.
Gastroenterol 2007; 45: 1–11
- Keating** G, Curran M.
Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C.
Drugs 2003; 63: 701-730
- Khan** KN, Yatsunami H.
Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients.
Alcohol 2000; 35(3): 286-95
- Ko** YC, Ho MS, Chiang TA, Chang SJ, Chang PY.
Tattooing as risk of hepatitis C virus infection.
J Med Virol 1992; 38: 288-91
- Kraus** MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H.
Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C.
Psychosomatics 2000; 41: 377-384
- Kraus** MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M.
Psychiatric side-effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C.
World J Gastroenterol 2005; 11(12): 1769-74
- Kumar** D, Farrell GC, Kench J, George J.
Hepatic steatosis and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C.
J Gastroenterol Hepatol 2005; 20: 1395-1400
- Lauer** GM, Walker BD.
Hepatitis C virus infection.
N Engl J Med 2001; 341: 41-52
- Leung** NW
Management of viral Hepatitis C.
J Gastroenterol Hepatol 2002; 17(Suppl): 146–154

- Liou TC, Chang TT, Young KC, Lin XZ, Lin CY, Wu HL**
 Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites.
 J Med Virol 1992; 37: 197- 202
- Lock G, Knöll A, Hauer S, Gelbmann CM, Hellerbrand C, Jilg W, Schölmerich J, Hartmann A.**
 Leberhistologie bei Hepatitis C: Korrelation mit verschiedenen biochemischen und virologischen Parametern
 Med Klin 2000; 95: 603-7
- Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A.**
 Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 versus 24 weeks in HCV genotype 2 or 3.
 N Engl J Med 2005; 352 (25): 2609-17
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK.**
 Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial.
 Lancet 2001; 358: 958–965
- Marcellin P, Asselah T, Boyer N.**
 Fibrose and disease progression in hepatitis C.
 Hepatology 2002; 36: 47-56 (IV)
- Mariscal LF, Rodríguez-Iñigo E, Bartolomé J, Castillo I, Ortiz-Movilla N, Navacerrada C, Pardo M, Pérez-Mota A, Graus J, Carreño V.**
 Hepatitis B infection of the liver in chronic hepatitis C without detectable hepatitis B virus DNA in serum.
 J Med Virol 2004; 73(2): 177-86
- Mauser-Bunschoten EP, Bresters D, van Drimmelen AA, Roosendaal G, Cuypers HT, Reesink HW, van der Poel CL, van den Berg HM, Lelie PN.**
 Hepatitis C infection and viremia in Dutch hemophilia patients.
 J Med Virol 1995; 45: 241- 246
- Mauss (II) S, Hueppe D, Zehnter E.**
 Behandlung der chronischen Hepatitis C mit Peginterferon alpha 2b und Ribavirin bei HIV oder HBV koinfizierten Patienten.
 Z Gastroenterol 2008; 46:131
- Mauss (I) S, Hueppe, John C.**
 Estimation the likelihood of sustained virological response in chronic hepatitis C therapy.
 J Hepatol 2008; 48, Suppl. 2: 303
- Mayer U, Zehnter E, Mauss S.**
 Treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEG) and ribavirin in patients older than 60 years.
 Gastroenterology 2007; 132, Suppl.2: A790-791

McCuskar M.

Influence of hepatitis C status on alcohol consumption in opiate users in treatment.

Addiction 2001; 96(7): 1007-14

McHutchison JG, Bacon BR.

Chronic hepatitis: An age wave of disease burden.

Am J Manag Care 2005; 11: 286–295

McHutchison JG, Gordon SC, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK.

Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group.

N Engl J Med 1998; 339: 1485-92

Minola E, Prati D, Suter F, Maggiolo F, Caprioli F, Sonzogni A, Fraquelli M, Paggi S, Conte D.

Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. Blood 2002; 99(12): 4588-91

Mohsen AH, Trent HCV Study Group.

The epidemiology of hepatitis C in a UK health regional population of 5.12 million.

Gut 2001; 48(5): 707-13

Monto A, Wright TL;

The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma.

Semin Oncol. 2001 Oct; 28(5): 441-9

Morfini M, Mannucci PM, Ciavarella N, Schiavoni M, Gringeri A, Rafanelli D, Di Bona E, Chistolini A, Tagliaferri A, Rodorigo G

Prevalence of infection with the hepatitis C virus among Italian hemophiliacs before and after the introduction of virally inactivated clotting factor concentrates: a retrospective evaluation.

Vox Sang 1994; 67: 178-182

Neumann AU, Zeuzem S, Brunda MJ, Hoffman JH.

Rapid viral response to treatment with pegylated interferon alfa-2a is strongly predictive of a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C.

Hepatology 2000; 32, Suppl.2: 318A

Niederau (I) C, Kapagiannidis C.

Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland.

Med Klin 2006; 101: 448–457

Niederau (II) C, Bemba G, Kautz A.

Sozio-ökonomische Charakteristika, Lebensqualität und Wissensstand bei Patienten mit Hepatitis-C-Virusinfektion in Deutschland.

Z Gastroenterol 2006; 44:305-317

Niederau C, Kaden T.

Therapy of chronic Hepatitis C in 2008.
MMW Fortschr Med. 2008 Mar 27; 150(13): 31-4

NIH, National Institutes of Health consensus development conference statement.

Management of hepatitis C: 2002.
Hepatology 2002; 36 (Suppl.): 3-15 (Übersicht)

Patten SB, Barbui C.

Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice.
Psychother Psychosom 2004; 73(4): 207-15

Perret BA., Senn M., Affentranger P., Poorbeik M., Burckhardt JJ., Morell A.

Hepatitis-C-Virus-Serostatus der Hämophilen in der Schweiz.
Schweiz. med. Wschr. 1993; 123: 79–81

Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, Rueff B, Valla DC, Degos F.

Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C.
Hepatology 2001; 34 (1): 121-5

Peterson WL, Lee WM.

Advances in the understanding of hepatitis C and other hepatotropic viruses.
JAMA 1997 Jun 18; 277(23): 1858-60

Polywka S, Schröter M, Feucht HH, Zöllner B, Laufs R.

Die vertikale Übertragung des Hepatitis-C-Virus von infizierten Müttern auf ihre Kinder.
Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 1999; 42: 562-568

Poynard T, Bedossa P, Opolon P.

Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C.
Lancet 1997; 349 (9055): 825-32

Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J.

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 1998; 352; 1426-32

Pradat P, Poynard T, Alberti, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, Badalamenti S, Trépo C.

Predictive value of ALT Levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study.
Hepatology 2002; 36: 973-977 (III)

Puoti C, Guido M, Mangia A, Persico M, Prati D; Committee on HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels of the Italian Association for the Study of the Liver.

Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels.
Dig Liver Dis 2003; 35(5): 362-9

Radun D, Hamouda O.

Epidemiologie der Hepatitis B und C in Deutschland.
Med Welt 2004; 55: 206–210

Rantala M, van de Laar MJ.

Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review.
Euro Surveill. 2008 May 22; 13 (21):pii=18880.

RKI, Robert-Koch-Institut

Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland, Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008.
Epidemiologisches Bulletin 2009; (20): 195-8

RKI, Robert-Koch-Institut

Virushepatitis B, C und D im Jahr 2005.
Epid Bull 2006; 46: 399-407

Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N.

The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life.
Hepatology 1999; 30: 1299-1301

Roy K, Hay G, Andragetti R, Taylor A, Goldberg D, Wiessing L.

Monitoring hepatitis C virus infection among injection drug used in the European Union: a review of the literature.
Epidemiol Infect. 2002; 129: 577-85

Russo M, Fried MW.

Side effects on therapy of chronic hepatitis C.
Gastroenterology 2003; 124(6): 1711-9

Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K.

The role of liver biopsy in chronic hepatitis C.
Hepatology 2001; 33: 196-200

Sakhuja P, Malhotra V, Gondal R, Sarin SK, Thakur V.

Histological profile of liver disease in patients with dual hepatitis B and C virus infection. Indian J Pathol Microbiol 2003; 46(4): 555-8

SBA (Statistisches Bundesamt) 2009

<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevoelkerung/EheschliessungenScheidungen/Tabellen.psml>

Schulte B, Stöver H, Leicht A, Schnackenberg K, Reimer J.

Prävention der Hepatitis C bei Drogenkonsumenten
Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2008; 51: 1210–1217

Seeff LB.

Natural history of chronic hepatitis C.
Hepatology 2002; 36(suppl 1): 35-46

Shatin D, Schech SD, Patel K, McHutchison JG.

Population-based hepatitis C surveillance and treatment in a national managed care organization.
Am J Manag Care 2004; 10: 250–256

Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS.

Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region.
J Gen Virol 1993; 74: 2391-2399

Simmonds P, Mellor J, Craxi A, Sanchez-Tapias JM, Alberti A, Prieto J, Colombo M, Rumi MG, Lo Iacano O, Ampurdanes-Mingall S, Forns-Bernhardt X, Chemello L, Civeira MP, Frost C, Dusheiko G.

Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients.
J Hepatol 1996; 14: 517-524

Statista, 2009;

<http://de.statista.com/statistik/diagramm/studie/103056/umfrage/gewichtsklasse-nach-altersabhaengigem-body-mass-index/>

Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases.

Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C.
Hepatology 2004; 39: 1147-1171

Stroffolini T, Sagnelli E, Mariano A, Craxí A, Almasio P; Italian Hospitals Collaborating Group.

Characteristics of HCV positive subjects referring to hospitals in Italy: a multicentre prevalence study on 6999 cases.
Journal of Viral Hepatitis 2006; 13: 351-354

Sulkowski MS, Ray SC, Thomas DL.

Needlestick transmission of hepatitis C.
JAMA 2002; 287: 2406-13

Terrault NA.

Sexual activity as a risk factor for hepatitis C.
Hepatology 2002; 36 (suppl 1): 99-105

Tokars JI, Frank M, Alter MJ, Arduino MJ.

National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2000.
Semin Dial 2002; 15: 162-71

- Torriani** FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Pásse S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT; APRICOT Study Group.
Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients.
N Engl J Med 2004; 351: 438-450
- Trautwein** C, Kiral G, Tillmann HL, Witteler H, Michel G, Manns MP.
Risk factors and prevalence of hepatitis E in German immigrants from the Soviet Union.
J Med Virol 1995; 45: 429-34
- Van Damme** P, Vellinga A.
Epidemiology of hepatitis B and C in Europe.
Acta Gastroenterologica Belgica 1998; 61: 175-182
- Vento** S, Garofano T, Ronzini, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, Concia E.
Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C.
N Engl J Med 1998; 338(5): 286-90
- Vogt** M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, Wiebecke B, Langer B, Meisner H, Hess J.
Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening.
N Engl J Med 1999; 341: 866–870 (III)
- Ware** JE, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL.
Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response.
Hepatology 1999; 30: 550-555
- Wettstein** M, Erhardt A, Petry W, Niederau C, Häussinger D.
Hepatozelluläres Karzinom bei Hepatitis-C-Infektion.
Hepatitis C. 2001: 187-233
- WHO**, World Health Organisation.
Hepatitis C – global prevalence (update).
Wkly Epidemiol Rec. 2000; 75: 18-19
- Wright** M, Goldin R, Fabre A, Lloyd J, Thomas H, Trepo C, Pradat P, Thursz M; HENCORE collaboration.
Measurement and determinance of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study.
Gut 2003; 52(4): 574-9
- Zarski** JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, Sturm N, Garcia-Kennedy R, Hodaj E, Truta B, Wright T, Gish R.
Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C.
J Hepatol 2003; 38(3): 307-14

Zehnter E, Mauss S, John C.

Efficacy and tolerability of Peg interferon alfa-2a (40 kDa) and ribavirin in GT-4 patients with chronic hepatitis C (cHC) in Germany.

Liver Int 2006; 26, Suppl. 1:74

Zignego AL, Brechot C.

Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies.

J Hepatol 1999; 31: 369–76

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt

Regensburg, den 12.06.2009

Matthias Jungbeck

Danksagung

Für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas, die stetige Unterstützung und die Korrektur der vorliegenden Arbeit möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn PD. Dr. med. Claus Hellerbrand bedanken.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin allen, die mich bei meiner wissenschaftlichen Arbeit in Regensburg tatkräftig unterstützt haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich besonders bei meinen Eltern bedanken, die mich zu jeder Zeit bestens unterstützt haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Matthias Jungbeck
Geburtsdatum u. -ort	14.04.1982 in Bad Kötzing
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig
Religion	römisch-katholisch

Schulbildung:

Sept. 1988 – Juli 1992	Besuch der Volksschule Arnbruck
Sept. 1992 – Juni 2001	Besuch des Benedikt-Statler-Gymnasiums in Bad Kötzing
Juni 2001	Abitur

Wehrdienst:

Jan. 2002 – Sept. 2002	Ausbildung zum Sanitätssoldat im Lazarettregiment 12 in Feldkirchen
------------------------	--

Studium:

Okt. 2002 – März 2003	Studium der Rechtswissenschaften, Universität Bayreuth
April 2003 – März 2005	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
März 2005	Physikum an der LMU
April 2005 – Mai 2009	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
Mai 2009	Staatsexamen an der Universität Regensburg
Mai 2009	Approbation als Arzt