Thema

"Eine Langzeitstudie zur Hepatitis C"

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Senat
der Medizinischen Akademie "Carl Gustav Carus" Dresden

von Dipl. Med. Andrea Reinhold
geb. am 22.04.1957 in Burgstädt

Dresden, den 25.11.1992

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Zielstellung	1
2.	Einführung	2
2.1.	Zur Historie und dem "neuen ABC" der Virushepatitiden	2
2.1.1.	Zusammenfassende Darstellung zur Virushepatitis A, B, C, D, E, und F	4
2.2.	Zur Erforschung des Hepatitis-C-Virus	6
2.2.1.	Zur Struktur des Hepatitis-C-Virus	7
2.2.2.	Genomvariabilität und Klassifizierung in zwei Prototypen des Hepatitis-C-Virus	7
2.2.3.	Nachweismethoden	8
3.	Material und Methoden	11
3.1.	Patientengut	11
3.1.1.	Patientencharakteristika	11
3.1.2.	Gesamtübersicht aller untersuchten Gruppen	12
3.1.2.1.	Patientinnen mit Hepatitis C (n=36)	13
3.1.2.2.	Manifest erkrankte Patientinnen mit primär unkompliziertem Verlauf (n=22)	13
3.1.2.3.	Gruppe der infizierten Nichterkrankten (n=11)	13
3.1.2.4.	Vergleichsgruppe (n=9)	13
3.1.2.5.	Ehemänner bzw. Lebenspartner (n=35)	14
3.1.2.6.	Kinder der Patientinnen (n=66)	14
3.2.	Methodik	14
3.2.1.	Untersuchungsspektrum der Hepatitis-C-Patientinnen, der infizierten Nichterkrankten und der Vergleichsgruppe	14
3.2.1.1.	Anamnestische Erhebung	14
3.2.1.2.	Klinische Untersuchung	14
3.2.1.3.	Laboruntersuchungen	15
3.2.1.4.	Hepatitis-C-Antikörper-Testung mittels Anti-HCV-C100-ELISA (ELISA1) der Firma Ortho Diagnostic Systems	16
3.2.1.5.	Abdominelle Sonografie	17
3.2.1.6.	Histologische Untersuchungen	17
3.2.2.	α-Interferon-Therapie der Patientinnen mit chronischer Hepatitis C	17
3.2.3.	Untersuchungsspektrum der Ehemänner bzw. Lebenspartner (n=35)	17
3.2.4.	Untersuchungsspektrum der Kinder der Patientinnen mit Hepatitis C (n=66)	18
3.2.5.	Verlaufsbeobachtungen	18
3.2.6.	Statistische Methoden	19
4.	Ergebnisse	20
4.1.	Grunddaten und Eigenanamnese der Patientinnengruppen	20
4.2.	Symptome der Hepatitis C	21
4.3.	Anamnese hinsichtlich potentieller Leberschädigung	23
4.4.	Klinischer Befund	25
4.5.	Sonografie des Abdomens	26
4.6.	Laborparameter der Patientinnengruppen	27
4.6.1.	Laborbefunde 1991	27
4.6.2.	Laborparameter im Langzeitverlauf	30
4.6.2.1.	Initialphase der Hepatitis C 1979/80	30
4.6.2.2.	Langzeitverlauf	30
4.6.2.2.1.	Transaminasenkontrollen zur Verlaufsbeurteilung der Hepatitis C	32
4.6.2.2.2.	Gruppendynamik	33
4.6.2.2.3.	Polyphasische ALAT-Verläufe bei chronischem Verlauf der Hepatitis C	34
4.7.	Histologische Untersuchungen	35
4.8.	Hepatitis-C-Antikörper	39
4.8.1.	Serokonversion	40
4.8.2.	Anti-HCV-Persistenz und Titerverlauf	41

4.8.3. Anti-HCV und Verlauf der Hepatitis C 43
4.9. Therapie der Patientinnen mit chronischer Hepatitis C mit rekombinantem Interferon-α-2b der Firma Essex 46
4.10. Umgebungsuntersuchungen 46
4.10.1. Ehemänner, Lebenskameraden 46
4.10.2. Kinder 47

5. Diskussion 50
5.1. Epidemiologie, Risikogruppen und Übertragung der Hepatitis C 50
5.2. Inkubationszeit, klinisches Krankheitsbild und Untersuchungsbefund 55
5.3. Histologisches Bild 55
5.4. Laborparameter 57
5.4.1. Laborparameter in der Initialphase der Hepatitis 1979/80 57
5.4.2. Laborparameter im Langzeitverlauf 57
5.5. Verlauf und Prognose 58
5.6. Therapie der Virushepatitis C 61
5.6.1. Interferone - Vorbemerkung 61
5.6.2. Interferontherapie der Hepatitis C 63

6. Zusammenfassung 66

7. Anlagen 68

8. Thesen 83

9. Literaturverzeichnis

10. Erklärung

D 934°79
Medizinische Akademie Dresden
8. JULI 1993
Zentralbibliothek

Promotion: 1.06.93

Abkürzungsverzeichnis

AAP	Alaninaminopeptidase
AI-CAH	autoimmune chronisch-aktive Hepatitis
ALAT	Alaninaminotransferase
Anti-HCV	HCV-Antikörper
ASAT	Aspartataminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
C	Gruppe der chronisch an Hepatitis C erkrankten Patientinnen
CAH	chronisch aktive Hepatitis
CID	Schimpanseninfektionseinheit
CPH	chronisch persistierende Hepatitis
CR	Complete Response
DNA	Desoxyribonucleinsäure
E	Gruppe der an Hepatitis C erkrankten Patientinnen mit unkompliziertem Verlauf
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
Fam.	Familie
GGT	Gamma-Glutaryltransferase
HAV	Hepatitis A Virus
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HDV	Hepatitis D Virus
HEV	Hepatitis E Virus
HISG	Hyperimmunes Standardglobulin
HIV	human immunodeficiency virus
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IN	Gruppe der an Hepatitis C erkrankten Patientinnen mit inapparentem Verlauf
Inf.	Infektion
ISG	Immunserumglobulin
IVDA	intravenöser Drogenabusus
LM	Lebensmittel
NB	Normalbereich
NR	Non-Responder
PBC	primäre biliäre Zirrhose
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PR	Partial Response
PTH	Posttransfusionshepatitis
RIA	Radioimmunoassay
RIBA	recombinanter Immunoblot-Test
RNA	Ribonucleinsäure
s	Streuung
S	sporadisches Vorkommen
SOD	Superoxid-Dismutase
spez.	spezifisch
TA	Transaminasen
Th.	Therapie
V.	Viren
Vgl.	Vergleichsgruppe
zytopath.	zytopathogen
zytotox.	zytotoxisch

Medizinische Akademie Dresden
8. JULI 1993

1. Einleitung und Zielstellung

Dank der Erkenntnisse der letzten 20 Jahre auf den Gebieten der Virologie, Immunologie, Molekularbiologie und Gentechnologie sind gegenwärtig fünf Hepatitisviren im engeren Sinne differenzierbar, die den größten Teil aller viralen Lebererkrankungen in der Welt ausmachen: Hepatitis A-Virus, Hepatitis B-Virus, Hepatitis D-Virus sowie die "Non-A-Non-B-Hepatitis-Viren": Hepatitis C-Virus, Hepatitis E-Virus, (?Hepatitis F-Virus).

Mittels molekularer Hybridisierungsverfahren hatte die amerikanische Arbeitsgruppe um HOUGHTON und KUO Anfang 1989 (42) den Durchbruch bei der Erforschung der Non-A-Non-B-Hepatitis geschafft: Es wurden erstmalig Genomfragmente des parenteral übertragbaren NANB-Hepatitis-Virus (Hepatitis-C) aus infektiösem Schimpansenserum isoliert und als einsträngiges Hüll-RNS-Virus charakterisiert. Von der klonierten Virus-RNS ausgehend, wurde ein rekombinantes Virusprotein hergestellt, das die Grundlage für die lang erwartete Entwicklung eines spezifischen Antikörper-Testes (HCV-C-100-ELISA) darstellte. Auf der Basis des zuerst entdeckten Genomfragmentes, des Klons "5-1-1", konnten durch Primer-Extension weitere Fragmente und letztlich das gesamte Virusgenom sequenziert werden. Umfangreiche epidemiologische Studien wiesen anhand HCV-Antikörper-Screening-Tests die Durchseuchungsraten exakter aus und definierten den Anteil der C-Hepatitis an der Gesamtheit der NANB-Hepatitiden klarer. Dieser Anteil ist in Abhängigkeit von geographischer Region und betroffenen Risikogruppen sehr unterschiedlich. Während in Europa und den USA die im wesentlichen parenteral übertragene Hepatitis C den Hauptanteil der NANB-Hepatitiden ausmacht, dominieren die Hepatitis-E-Fälle in Nordafrika und Asien, wo große Epidemien der sogenannten "water-borne " oder "enterally" NANB-Hepatitis auftraten (ABBOTT).

Gegenwärtig wird über ein weiteres NANB-Hepatitis-Virus, das Hepatitis-F-Virus, im Zusammenhang mit "sporadischen" NANB-Hepatitis-Fällen spekuliert (219, 213). Der Prozentsatz von NANB-Hepatitiden an der Gesamtheit aller gemeldeten Virushepatitis-Fälle beträgt in Afrika und Asien etwa 50% bis 80%; in Europa, Nordamerika und Australien 12% bis 40% und in Japan 62% (22, 131, 117, 250, 76, 184).

Etwa 90% aller Posttransfusionshepatitiden (PTH) -einschließlich der durch Blut- und Plasmapräparate aufgetretenen Hepatitiden - werden derzeit durch das Hepatitis-C-Virus verursacht (79, 24, 158, 8).

Die Incidenz an Posttransfusionshepatitiden, die vor allem infolge Blutspendescreenings in den letzten Jahren bereits zurückging, könnte durch Eliminierung der Hepatitis-C-Virus infizierten Spender weiter drastisch gesenkt werden (8). Dazu dienen neu entwickelte Tests zum Nachweis von Hepatitis-C-Antikörpern. So sind die Anti-HCV-C-100-Tests der ersten Generation als Screeningtest und die Anti-HCV-Tests der zweiten Generation als Bestätigungstest geeignet, um infektiöse von nicht infektiösen HCV-C-100-ELISA-positiven Blutspendern zu unterscheiden. Mit der Polymerasekettenreaktion, die insbesondere zum Nachweis frischer HCV-Infektionen vor Serokonversion und bei sehr niedriger Hepatitis-C-Virus-Konzentration sowie unter der Nachweisgrenze liegenden und fehlenden Antikörpertitern geeignet ist, kann der HCV-Genomnachweis nach Amplifizierung homologer Gensequenzen geführt werden. Allerdings steht die Polymerasekettenreaktion derzeit nur bei gezielter Fragestellung, nicht aber zum Routineeinsatz zur Verfügung (241, 213).

Charakteristisch für die Hepatitis C sind sehr niedrige Serumkonzentrationen von 10^2 bis 10^5 Viruspartikeln pro Milliliter, überwiegend anikterische und asymptomatische Verläufe, der etwa fünfmal höhere Carrierstatus als bei Hepatitis B und die mit 50% bemerkenswert hohe Chronifizierungsrate (96, 10, 7, 98, 105). Nur mäßig erhöhte Transaminasen, ein wellenförmiger oder "fluktuierender" Transaminasenverlauf, ausgeprägtes Schubverhalten der klinisch "stillen" Infektion waren häufig der Hintergrund von Fehldiagnosen oder fehlender Diagnose. Das heißt, das Intervall zwischen Infektion und Diagnose der chronischen Hepatitis C mußte bisher mit mehreren Jahren angegeben werden; ALTER (9) geht von einem Durchschnittszeitraum von 13 Jahren aus! Etwa 20 bis 40% der chronischen Hepatitis C sind einer chronisch aktiven Hepatitis

zuzuordnen. Circa 20% der chronisch Erkrankten entwickeln eine Leberzirrhose (19, 61, 235, 193), bei der die Virämie, die mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) feststellbar ist, persistiert (71). Auf dem Boden einer Hepatitis-C-Zirrhose entsteht etwa vier mal häufiger ein hepatozelluläres Karzinom als bei der Leberzirrhose infolge chronischer Hepatitis B (235). Die Therapieerfolge mit Interferon bei einem Teil der Patienten besonders in den ersten beiden Jahren der Hepatitis-C-Erkrankung mit Beseitigung der Virämie und Verschwinden der C-Virus-RNA sowie der HCV-Antikörper rechtfertigen die Hoffnung auf eine Verringerung des Chronifizierungsrisikos und damit verbesserte Prognose.

Mit weiteren wesentlichen Ergebnissen der Hepatitis-C-Forschung z. B. zur Immunitätslage, zu C-Virus-Mutanten, zu effizienteren Therapieformen und nicht zuletzt zur Impfprophylaxe wird in naher Zukunft zu rechnen sein. Die Aufgabe der **vorliegenden Arbeit** besteht in der Zusammenfassung, Aufarbeitung sowie Erstellung der Daten von 69 Patientinnen mit Virushepatitis C über den Zeitraum von 12 Jahren: Fragen des Klinischen Verlaufs, parenteraler und intrafamilärer Transmission, Antikörperdynamik, Virämie, Langzeitprognose und Interferontherapie werden diskutiert und in vielen Fällen definitiv beantwortet. Im Literaturüberblick sind insbesondere neue Ergebnisse zur Hepatitis-C-Virus-Struktur und modernen Nachweismethoden herausgearbeitet.

Unser seit 12 Jahren durch die Arbeitsgruppe Porst (181) an der Medizinischen Akademie Dresden und am Städtischen Klinikum Dresden Friedrichstadt **betreutes Patientengut** mit klinisch nachgewiesener NANB-Hepatitis konnte 1990 erstmalig mit dem HCV-C-100-ELISA der Firma ORTHO DIAGNOSTIC SYSTEMS getestet werden: 1979 waren in der ehemaligen DDR mit NANB-Hepatitis-Virus kontaminierte Anti-D-Immunglobulinchargen bei jungen Frauen nach Geburt, Abort oder Interruptio parenteral appliziert worden, infolgedessen über 2000 NANB-Erkrankungen auf dem Gebiet der ehemaligen DDR registriert werden mußten. Das Blut einer Rhesus-Faktor-positiven Blutspenderin war die Quelle der Infektionskette: Retrospektiv betrachtet befand sich diese Frau zum Zeitpunkt der Blutspende in der Initialphase einer akuten Hepatitis C.

Die an 69 Patientinnen im Zeitraum von 12 Jahren gewonnenen Daten umfassen Erkenntnisse zu klinischem Verlauf, zu parenteraler und intrafamiliärer Transmission, spezifischer Antikörperbildung, Virämie, Langzeitprognose und Interferontherapie der Hepatitis C. Eine wesentliche Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, auf die Besonderheiten dieses "neuen", "heimtückischen" Virus aufmerksam zu machen, die bislang große diagnostische Schwierigkeiten zur Folge hatten.

2. Einführung

2.1. Zur Historie und dem "neuen ABC" der Virushepatitiden

Bereits vor 2000 Jahren beschrieben griechische und römische Autoren die epidemische Gelbsucht. In der alten chinesischen Medizinliteratur wurde sie erwähnt; während des 18. Jahrhunderts erschienen häufig Berichte über die kontagiöse Natur der Gelbsucht (257). Während des amerikanischen Bürgerkrieges, des Burenkrieges in Südafrika, des 1. und 2. Weltkrieges wurden ausgedehnte Gelbsucht-Epidemien beobachtet (91), die intensive Forschungsarbeiten anregten. Die virale Äthiologie der Hepatitis sowie der fäkal-orale Übertragungsweg wurde durch orale Verabreichung von Serum, Duodenalsaft sowie filtriertem Stuhlmaterial akut infizierter Patienten auf Freiwillige bewiesen (247, 97). Eine kürzere Inkubationszeit und der fäkal-orale Übertragungsweg unterschieden die epidemische Hepatitis von einer anderen Virushepatitisform, die als Serumhepatitis oder homologer Serumikterus bekannt war (142). MC CALLUM führte 1947 die Bezeichnung Hepatitis A für infektiöse oder epidemische Hepatitis und Hepatitis B für Serumhepatitis ein. Nach Entdeckung des Australia-Antigens 1965 durch BLUMBERG (23), dessen Assoziation mit dem Hepatitis- B-Virus und dem elektronenoptischen Nachweis des kompletten Hepatitis-B-Virus 1970 durch DANE ("DANE-Particel") folgte 1973 der immunelektronenmikroskopische Nachweis des Hepatitis-A-Virus durch FEINSTONE (23, 196, 73).

Seit 1973 akzeptierte die WHO, die von der Internationalen Assoziation zum Studium von Leberkrankheiten vorgeschlagene Klassifikation, die Einteilung der Virushepatitiden in Typ A und B.

1977 entdeckte RIZETTO (196) mittels Immunfluoreszenz in Leberzellen Hepatitis-B-Erkrankter das **Delta-Virus**, ein defektes, inkomplettes RNS-Virus, das für seine Replikation das Hepatitis-B-Virus als Helfervirus benötigt. Mit Vervollkommnung der Hepatitis-Serologie Anfang bis Mitte der 70-er Jahre wurde über die Existenz zahlreicher Posttransfusionshepatitiden (4) sowie sporadischer Hepatitiden (245) berichtet, die sich nicht als Hepatitis A oder B klassifizieren ließen. Die Rate an Posttransfusionshepatitis (PTH) sank trotz Elimination der HBs-Ag-positiven Blutspender nicht. Für diese Hepatitis-Formen etablierte sich nach Ausschluß einer Hepatitis A-,B-, Zytomegalie- oder Ebstein-Barr-Virus-Genese der Begriff der "Non-A-Non-B-Hepatitis" (74).

Hepatitis-Epidemien in asiatischen, nordafrikanischen und mittelamerikanischen Entwicklungsländern wurden Anfang der 80-er Jahre nach serologischer Ausschlußdiagnostik und Beweis des fäkal oralen Übertragungsweges äthiologisch einer "A-like" Form der NANB-Hepatitis zugeordnet (12, 14, 125, 228). BALAYAN (14) gelang 1983 erstmals der immunelektronenmikroskopische Nachweis von Viruspartikeln in Stuhlproben dieser Erkrankten (14). REYES (192) konnte 1990 das **Hepatitis-E-Virus**, wie das enteral übertragbare NANB-Hepatitis-Virus genannt wird, als einsträngiges, nicht umhülltes RNS-Virus definieren, nachdem eine komplementäre zirkuläre DNS aus infiziertem Stuhl isoliert worden war. Die Hepatitis E ist durch einen selbstlimitierenden Verlauf sowie eine hohe Mortalitätsrate besonders bei Schwangeren (20%) sowie bei Kindern und Jugendlichen charakterisiert (70, 262, 193, 64).

SEELIG et al (213) vermuteten, ein neues Hepatitis-Virus der NANBH-Gruppe entdeckt zu haben, das **Hepatitis-F-Virus**:
Aus Stuhlextrakten von Patienten mit überwiegend akutem Verlauf posttransfusioneller und sporadischer NANB-Hepatitiden, die pathologisch erhöhte Transaminasen oder zumindest eine erhöhte γ-GT aufwiesen, wurde eine zirkuläre DNA von 5001 Basen-Länge isoliert, die einem Virusgenom entsprechen könnte. Diese DNA wies keine signifikanten DNA- oder Aminosäure-Sequenzhomologien zu bisher bekannten Sequenzen auf. Differentialzentrifugation und Enzymbehandlungen sprachen für ein proteinumhülltes DNA-Molekül. Elektronenoptische Untersuchungen zeigten, daß diese DNA in virusähnlichen Partikeln vorlag. Es könnte sich bei diesem Virus um einen bei Nagetieren vorkommenden Erreger handeln (214).

2.2. Zur Erforschung des Hepatitis-C-Virus

Die Übertragbarkeit der parenteralen NANB-Hepatitis konnte durch zahlreiche Versuche an Schimpansen und Krallenaffen bewiesen werden, die mit kontaminiertem Blut, Blutderivaten sowie Leberhomogenisaten nach intravenöser oder perkutaner Inokulation erkrankten (25, 26, 60, 230, 257). Leberbioptate von NANB-Hepatitis-Patienten sowie experimentell infizierter Schimpansen zeigten Veränderungen wie bei Virushepatitiden (20, 59, 106). Physiko-chemische Untersuchungen von BRADLEY (28) ergaben, daß die Infektiosität nach Behandlung mit 1:1000 Formalin, Erhitzen auf 100°C für 60 Minuten oder auf 60°C für 10 Stunden, durch Chloroform sowie durch Beta-Propiolacton in Kombination mit Ultraviolett-Bestrahlung verlorengeht. Nach Passage eines 80nm-Membranfilters blieb die Infektiosität erhalten (27, 75). Mittels einer Zellulosefaser mit 35nm Porengröße konnten HCV-Partikel eliminiert werden (260). Im Zytoplasma von Leberzellen wurden elektronenoptisch tubulär geformte Partikel im endoplasmatischen Reticulum beobachtet, die ultrastrukturellen Veränderungen bei RNA-Virus-Replikation ähnelten (25, 50, 256, 155, 179, 183). Picorna- bzw. Togavirusähnliche sphärische Partikel mit Hülle und einem Durchmesser von 27 bis 62 nm konnten in humanem- und Schimpansenserum elektronenoptisch festgestellt werden (29, 25, 119). Ob es sich bei diesen beschriebenen ultrastrukturellen Partikeln um Erregersubstrate oder Reaktionsprodukte der infizierten Zellen handelte, ist gegenwärtig noch nicht geklärt. Die Tatsache, daß Mitte der 80-er Jahre reverse Transkriptase in Seren von NANB-Hepatitis-Patienten und infizierten Schimpansen nachgewiesen wurde, sowie die bisherigen physiko-chemischen Untersuchungen wiesen auf die Natur des NANB-Hepatitis-Erregers als RNS-Virus hin (218, 30).
Trotz zahlreicher Berichte über NANB-Hepatitis-spezifische Antigen-Antikörper-Systeme, waren deren Ergebnisse bei Überprüfungen mit Referenzseren nicht reproduzierbar (13, 25, 189, 188). Hier muß auch das bei unserem Patientengut 1979 angewandte Ag-AK-Testsystem (Doppeldiffussionsmethode nach OUCHTERLONY) eingeordnet werden. Positive Reaktionen bei diesen Tests wären durch Interaktionen mit Rheumafaktoren und Immunkomplexen zu erklären (198, 75). Erfolgreiche Testmethoden der Hepatitis-B-Serologie, wie die Agargel-Immundiffusion, die Immunfluoreszenz, Enzymimmunoassay, Radioimmunoassay erbrachten nur unspezifische Aussagen (198, 221, 229). Ein Hauptgrund für die großen Probleme bei der Entwicklung spezifischer Nachweismethoden ist die Tatsache, daß die mit 10^2 bis 10^4 Partikeln pro Milliliter äußerst geringen Konzentrationen der zirkulierenden NANB-Hepatitis-Viren im Blut deutlich unter der Grenze serologischer Nachweismethoden liegen (62, 61, 201, 213).

Man begann deshalb 1986 an amerikanischen Blutspendeinstituten zur Senkung der hohen PTH-Rate indirekte NANB-Hepatitis-Marker einzuführen: Spender mit pathologischen ALAT-Werten sowie Hepatitis B-core-Antikörpern (Anti-HBc) wurden ausgesondert. Letzteres beruht auf statistischen Beobachtungen, die besagen, daß Anti-HBc-positive Spender größtenteils aus Risikogruppen stammen, die häufig sowohl Carrier des Hepatitis B - als auch des parenteral übertragbaren NANB-Hepatitis-Virus sind (62, 69, 92, 16, 121). An der Verbesserung virusinaktivierender Verfahren bei der Blutkonserven- und Plasmaproduktherstellung wird ebenso intensiv gearbeitet wie an der Weiterentwicklung spezifischer und sensitiver Nachweismethoden der Virushepatitis C (104, 102, 103, 45, 226).

HOUGHTON et al. - amerikanischen Forschern der kalifornischen Gesellschaft Biotechnology Company CHIRON - war es 1989 gelungen, virale Nucleotidsequenzen des Hepatitis-C-Virus, des parentalen NANB-Hepatitis-Erregers zu identifizieren und einen ersten Antikörpertest zu entwickeln (43). Sie verwendeten zur Charakterisierung des Hepatitis-C-Virus mit gentechnologischen Methoden mehrere Liter ausgewählten hochtitrigen Schimpansenplasmas, das von D. BRADLEY vom CENTER FOR DISEASE CONTROL ATLANTA aus experimentellen Infektionsstudien zur Verfügung gestellt wurde. Nach Virusanreicherung durch Pelletierung wurde virale Nucleinsäure aus dem Plasma extrahiert. Aufgrund zahlreicher Hinweise auf die Natur des Hepatitis-C-Erregers als RNS-Virus wurde die extrahierte genomische RNS mit der reversen Transkriptase in komplementäre, zirkuläre DNS umgeschrieben. Diese c-DNS-Sequenzen wurden in Lambda-Bakteriophagen (gt11) kloniert. Bakteriophagen fungierten als Vektor für die Expression von c-DNS-verschlüsselten Proteinen. Durch Inkubation von über einer Million solcher c-DNS-Sequenzen mit Seren von Patienten mit chronischer NANB-Hepatitis, konnte ein erstes Klon ("5-1-1"), das tatsächlich Virusproteine exprimierte, die mit den NANB-Hepatitis-Antikörpern

mit einem der beiden Prototypen des HCV übereinstimmen. Der zweite Prototyp entspricht am ehesten dem Japanischen-Typ 2. - Die Prognose der durch diesen Prototyp hervorgerufenen Hepatitis C sowie der α-Interferon-Therapie-Effekt soll ungünstiger sein im Vergleich zum ersten Prototyp (66). Die Übereinstimmung des Gesamtnucleotids sowie der Amminosäuren zwischen Hepatitis C-Prototyp 1 und 2 beträgt 79% bis 85%. Das Core-, NS3- und NS4-Protein stimmen am meisten überein und scheinen für einen breit reaktiven HCV-AK-Test geeignet.
Die N-terminale Strukturregion E2/NS1 ist die sogenannte hypervariable Region, das bedeutet, daß die Nucleotidsequenz innerhalb dieser Hüllregion während der verschiedenen Krankheitsphasen eines Individuums wechseln kann! Dieses Phänomen könnte eine wichtige Rolle bei der Chronifizierung und bei der Entwicklung effektiver Impfvakzine spielen. Die Nucleotid-Sequenz-Unterschiede, die zwischen den beiden C-Hepatitis-Prototypen festgestellt wurden, wirken sich wahrscheinlich auf die Interaktion zwischen Virus und Wirt verschieden aus, was einer unterschiedlichen Pathogenität entsprechen würde. In Zukunft wird es bedeutsam sein, Prototyp-spezifische Tests zu entwickeln, um den Einfluß des Genotyps auf den Krankheitsverlauf einschätzen zu können. Die Unterschiede innerhalb der Hüllproteine könnten für die An- oder Abwesenheit neutralisierender Antikörper verantwortlich sein (110, 224, 231, 126, 127, 128, 169, 65, 101).

Bei **Untersuchungen der Seren unseres Patientengutes** am Max von Pettenkofer Institut der Universität München wurde festgestellt, daß das identifizierte HCV dem Europäischen-Virus-Typ entspricht. Dieser ist bezüglich der Nucleotidsequenz zu 90% mit dem amerikanischen Prototyp identisch, zu 93% mit dem japanischen Typ 1 und nur zu 72% mit dem japanischen Typ 2. "Unsere" Seren reagierten stark mit rekombinantem Core-Protein, aber nur unspezifisch mit einem Hüllprotein, was obengenannte Erkenntnisse unterstreicht (80).

2.2.3. Nachweismethoden

Unter Verwendung des zuerst entdeckten Klons 5-1-1 des Hepatitis-C-Virus wurde von Kuo et al (139) ein spezifischer AK-Test eingeführt: Ein Teil des offenen Leserahmens des C-Virus wurde mit der humanen Superoxiddismutase als Fusionsprotein von 527 Amminosäuren in Hefezellen exprimiert. Das im Fusionsprotein enthaltene Proteinstück (C-100) des Hepatitis-Virus stammt aus dem Genombereich NS 3 bis NS 4. Das bedeutet, der Antikörper aus NANB-Patienten-Seren ist gegen Nichtstrukturproteine gerichtet. Das Fusionsprotein wurde aus Hefezellen extrahiert, gereinigt und als Antigen für Westernblots und RIA bzw. ELISA der ersten Generation eingesetzt (201). Mit der weiteren genetischen Erforschung des Hepatitis-C-Virus geht die ständige Vervollkommnung diagnostischer Testmethoden einher, insbesondere mit dem Ziel, die Frühphase der Hepatitis C sowie Infektiosität, Immunitätslage und Prognose zu erfassen. Die Entwicklung von Impfvakzinen ist ein erklärtes "Fernziel", berücksichtigt man die Schwierigkeiten durch mindestens zwei bisher bekannte Hepatitis-C-Subtypen, hypervariable Genregionen sowie die während der verschiedenen Krankheitsphasen wechselnden Nucleotidsequenzen allein bei einem Patienten (110, 38, 129, 101, 66).

Die neueren Immunoassays der 2. Generation beziehen eine zunehmende Zahl von rekombinanten Antigenen oder synthetisch hergestellten Peptiden der Nichtstruktur- und Strukturregion des C-Virus-Genoms ein. Damit stehen zunehmend sensitivere und spezifischere Testverfahren im Vergleich zu den Tests der 1. Generation zur Verfügung, die im Wesentlichen nur das NS4-Antigen nutzten. Der Erkenntniszuwachs bezüglich der Funktion der einzelnen Genabschnitte, z. B. hinsichtlich immundominanter Strukturgen-Regionen (E2/NS1), läßt weitere effizientere Tests erwarten.

Starter der Kettenreaktion, bei der HCV-Genom-Fragmente von über 200 Basenpaaren in 30 bis 35 Zyklen vervielfacht werden können.

Die PCR weist Hepatitis-C-Virus-RNA nach und dient der Beurteilung der Virus-Replikation bzw. der Infektiosität

- bei noch negativen Antikörpertests vor dem Serokonversionszeitpunkt in der Inkubationsphase (sie kann bereits ab der 1. Woche nach Inkubation positiv verlaufen und ist somit Nachweismethode für die Inkubations- bzw. Akutphase der Hepatitis)
- bei unter die Nachweisgrenze abgefallenen AK-Titern im Laufe chronischer Hepatitis C Infektionen
- von HCV-Carriern
- bei fehlender oder zu geringer AK-Antwort bei immunsupprimierten Patienten
- in Hepatozyten und monozytären Zellen
- in Lebertumorgewebe (HCC)
- von Körperflüssigkeiten bzw. -sekreten

Nach Ausheilung der Hepatitis C sowie bei kompletter Response infolge Interferontherapie verschwindet die HCV-RNA im Serum. In Körperflüssigkeiten bzw. -sekreten ist die HCV-RNA bei akuter Hepatitis C, nicht aber bei chronischer Hepatitis C nachzuweisen. (77, 169, 81, 128, 32, 248, 72).

3. Material und Methoden

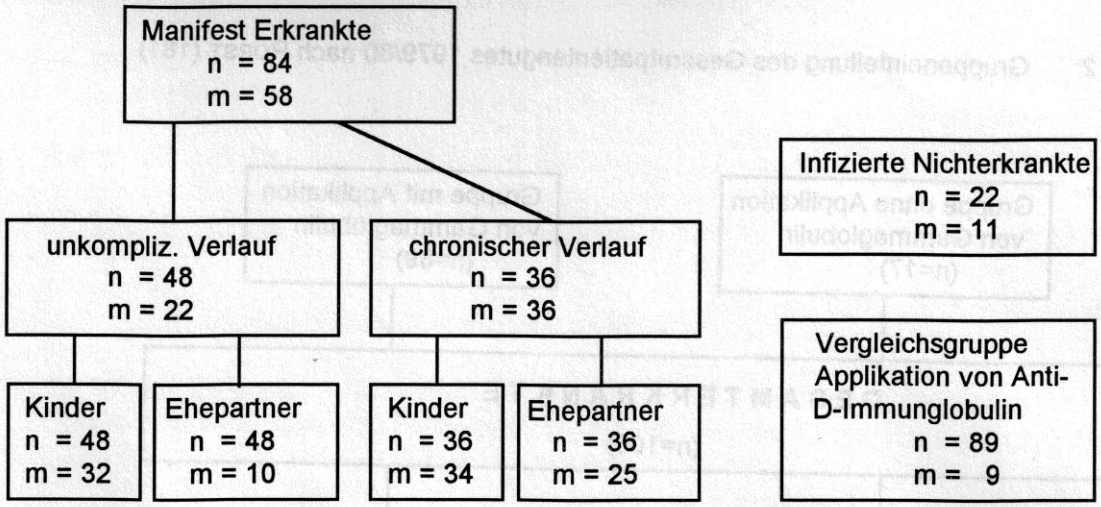
3.1. Patientengut

3.1.1. Patientencharakteristika

1979 wurden in der DDR gehäuft Fälle von Hepatitis beobachtet, die bei jungen Frauen nach Applikation von Anti-D-Immunglobulin bei Rhesusinkompatibitität nach Entbindung, Abort und Interruptio auftraten. Diese Hepatitis-Fälle wurden nach Ausschluß einer Hepatitis-A- und -B-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus-Infektion als Virushepatitiden der Non-A-Non-B-Gruppe definiert.
Ausgangspunkt der Infektion war eine Rhesus-Faktor-positive Blutspenderin, die sich zum Zeitpunkt der Spende in der Initialphase einer Hepatitis C befand. Fünf Plasmaspender wurden mit dem kontaminierten Erythrozytenkonzentrat der Blutspenderin geboostert und erkrankten an NANB-Hepatitis. Aufgrund der Nichteinhaltung der Sicherheitsvorschriften beim Hersteller wurde das Serum der fünf Plasmaspender zur Immunglobulinherstellung verwendet. Nach Kenntnis der Infektionskette erfolgte die Sperrung der Chargen; die betroffenen Patientinnen sowie ihre Kinder und Lebenspartner wurden erfaßt und unabhängig von Krankheitsgefühl oder klinischer Symptomatik betreut.
Im Raum Dresden wurden 1979/80 in der Medizinischen Akademie Dresden von der Arbeitsgruppe PORST 106 betroffene Frauen untersucht (siehe Abb. 2), bei denen eine parenteral übertragene NANB-Hepatitis vermutet wurde. Diese primär gesunden jungen Frauen stellen für wissenschaftliche Aussagen besonders geeignete Patienten dar, da die Möglichkeit der Langzeitbeobachtung besteht und ein hohes Maß an Homogenität der Patientengruppen einschließlich der Vergleichsgruppe vorliegt:

- parenterale Applikation von Anti-D-Immunglobulin zu einem definiertem Zeitpunkt
- Zustand nach Entbindung, Abort, Interruptio
- Fehlen von Begleitkrankheiten
- weitgehendes Fehlen von exogenen Noxen (Alkohol, Ovulationshemmer, potentiell lebertoxische Medikamente. berufliche Noxen)
- vergleichbares Alter sowie vergleichbare Größen- und Gewichtsverhältnisse.

Abbildung 3: Gruppeneinteilung des Gesamtpatientengutes nach 11 Jahren



n Patientenanzahl 1979
m Patientenanzahl 1991

3.1.2.1. Patientinnen mit chronischer Hepatitis C (n=36)

Von den ursprünglich 106 erfaßten Patientinnen erkrankten 84 manifest. Es entwickelte sich in 36 Fällen ein chronisches Krankheitsbild, charakterisiert durch Persistenz oder Rezidivieren pathologisch erhöhter Laborparameter länger als 6 Monate. Die weitere klinische und paraklinische Verlaufskontrolle erfolgte über einen Zeitraum von 11 Jahren, derzeit sind noch 36 dieser Patientinnen in Beobachtung.

3.1.2.2 Manifest erkrankte Patientinnen mit primär unkompliziertem Verlauf (n=22)

Initial (1979) waren 48 Patientinnen dieser Gruppe stationär behandelt worden, es kam hier innerhalb eines halben Jahres nach Infektion zur Normalisierung der pathologischen Laborparameter, insbesondere der ALAT. Innerhalb von 12 Jahren nach Erkrankungsbeginn konnten 22 Patientinnen nachuntersucht werden.

3.1.2.3. Gruppe der infizierten Nichterkrankten (n=11)

Von 106 Patientinnen, die kontaminiertes Anti-D-Immunglobulin erhalten hatten, zeigten 22 weder Symptome noch pathologische Befunde. 11 davon wurden auch 1990 nochmals kontrolliert.

3.1.2.4. Vergleichsgruppe (n=9)

Eine Anti-D-Immunglobulin-Charge, die im gleichen Zeitraum 1979 appliziert wurde, erwies sich als nicht kontaminiert, da bei all diesen Frauen subjektive Beschwerden fehlten und regelrechte

klinische und paraklinische Befunde über ein Jahr erhoben wurden. Zum jetzigen Zeitpunkt kamen 9 dieser Patientinnen unserer Aufforderung zur Kontrolluntersuchung nach.

3.1.2.5. Ehemänner bzw. Lebenspartner (n=35)

Im Rahmen der Umgebungsuntersuchungen wurden 1979/80 alle 106 Partner der betroffenen Frauen durch die zuständigen Hygieneorgane bzw. die Arbeitsgruppe PORST einem Screening unterworfen.
1989/90 ließen sich insgesamt 35 Partner, davon 25 der Patientinnen mit chronischer Hepatitis C und 10 der Patientinnen mit primär unkompliziertem Verlauf nachuntersuchen.

3.1.2.6. Kinder der Patientinnen

1979 wurden 82 Säuglinge der an Hepatitis C erkranken Frauen untersucht, außerdem eine Vergleichsgruppe von 28 Säuglingen gesunder Mütter, die post partum nicht kontaminiertes Anti-D-Immunglobulin erhalten hatten (181).
Die Kinder mit initialen Transaminasenerhöhungen sowie histologisch gesicherter Virushepatitis (4 Fälle) standen im Mittelpunkt der Langzeitnachuntersuchungen:

1990 wurden insgesamt 66 Kinder untersucht, davon 39, die im Infektionszeitraum geboren wurden.

3.2. Methodik

3.2.1. Untersuchungsspektrum der Hepatitis-C-Patientinnen, der Infizierten Nichterkrankten und der Vergleichsgruppe

3.2.1.1. Anamnestische Erhebung

Im Rahmen einer vollständigen Anamnese erfolgte insbesondere die Befragung nach
- seit der letzten Kontrolluntersuchung aufgetretenen besonderen Ereignissen, Krankheiten, Operationen (z.B. Cholelithiasis/Cholecystektomie)
- zwischenzeitlichen und momentanen Beschwerden (insbesondere Leber- und Gallensymptomatik)
- Einnahmemodus- und -dauer von Medikamenten, insbesondere von Kontrazeptiva
- Alkoholkonsum
- eventuellen beruflichen, potentiell lebertoxischen Noxen
- weiteren Geburten, Interruptionen oder Aborten

Zusammenstellung von Daten aus den Krankenunterlagen:
- Initialsymptome (Prodromie und Krankheitssymptome)
- klinische Untersuchungsergebnisse der Initialphase.

3.2.1.2. Klinische Untersuchung

Erfassung von Alter, Größe, Gewicht, Durchführung der allgemeinen internistischen Untersuchung (Status praesens), insbesondere der Registrierung des Leber- und Milzpalpationsbefundes.

3.2.1.3. Laboruntersuchungen

Folgende Laborparameter wurden bestimmt:

ALAT	Photometrie	(340 nm) / UV-Test
	NB (Frauen)	0,18 - 0,40 µmol/l*s
	NB (Männer)	0,22 - 0,57 µmol/l*s
ASAT	Photometrie	(340 nm) / UV-Test
	NB (Frauen)	0,24 - 0,44 µmol/l*s
	NB (Männer)	0,27 - 0,49 µmol/l*s
GammaGT	Photometrie	(340 nm)
	NB (Frauen)	<0,42 µmol/l*s
	NB (Männer)	<0,58 µmol/l*s
AP	Photometrie	(405 nm)
	NB (Frauen)	1,45 - 2,80 µmol/l*s
	NB (Männer)	1,95 - 3,65 µmol/l*s
G-LDH	UV-Test	
AAP	Photometrie	
	NB	<84 µmol/l*s
Bilirubin ges.	Photometrie	(550 nm)
	NB	<0,84 µmol/l*s
Hb	Photometrie	
	NB (Frauen)	7,4 - 10,5 mmol/l
	NB (Männer)	8,6 - 12,0 mmol/l
Leukozyten	elektrische Teilchenzählung	
	NB	3,8 - 9,8 Gpt/l
Thrombozyten	elektrische Teilchenzählung	
	NB	150 - 300 Gpt/l
IgA	Nephelometrie	
	NB	2,7 ± 0,9 g/l
IgM	Nephelometrie	
	NB	2,15 ± 0,2 g/l
IgG	Nephelometrie	
	NB	20,45 ± 0,9 g/l
Proteine	Spektralphotometrie / Biuret-Methode	
	NB	62,85 g/l
Elektrophorese	Messung mit Celluloseacetatfolien	
Albumin	NB	0,56 - 0,66
Alpha1-Globulin	NB	0,03 - 0,05
Alpha2-Globulin	NB	0,05 - 0,10
Beta-Globulin	NB	0,09 - 0,14
Gamma-Globulin	NB	0,12 - 0,20
Eisen	Spektralphotometrie (600 nm) / Ferene-Methode	
	NB	9 - 32 µmol/l
Cholesterol	Spektralphotometrie (500 nm) / Methode nach Trinder	
	NB <24	Jahre <5,7 mmol/l
	24-30	Jahre <6,2 mmol/l
	31-40	Jahre (Frauen) <6,2 mmol/l
		(Männer) <6,7 mmol/l
	>40	Jahre <6,7 mmol/l
Triglyceride	Spektralphotometrie (550 nm) / enzymatischer Farbtest	
	NB <30	Jahre 0,35 - 1,50 mmol/l
	30-40	Jahre (Frauen) 0,35 - 1,50 mmol/l
		(Männer) 0,50 - 1,70 mmol/l
	>40	Jahre 0,50 - 1,70 mmol/l

HBs-Ag, Anti-HBc	Enzymimmunoassay, ABBOTT, Kugeltest
ANF, AMA, SMA, LKM1-AK	indirekte Immunfluoreszenz an Rattenorgankryostatschnitten und mit Tumorzellmonolayern

3.2.1.4. Hepatitis-C-Antikörper-Testung mittels Anti-HCV-C100-ELISA der Firma Ortho Diagnostic Systems (ELISA1)

Nur ausgewählten Einrichtungen des Blutspende- und Transfusionswesens der ehemaligen DDR wurden 1988/89 HCV-AK-Testkits der Firma Ortho-Diagnostic Systems übergeben. Deshalb erfolgten die ersten Anti-HCV-Bestimmungen von ROGGENDORF und Mitarbeitern am Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig Maximilians Universität München. Eine vollständige Aufarbeitung aller vorhandenen Seren nahm 1990 die Arbeitsgruppe MEISEL am Institut für Virologie und Immunologie der Humboldt-Universität Berlin vor. Seit November 91 können Anti-HCV-Testungen am Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Städtischen Klinikums Dresden Friedrichstadt vorgenommen werden.

Bei der Anti-HCV-Testung standen tiefgekühlte Seren der Jahre 1979 bis 87 - die von der Arbeitsgruppe PORST (181) gewonnen wurden -, sowie Seren des Zeitraumes von 1988 bis 1992 eigener Kontrolluntersuchungen zur Verfügung:

Tabelle 3: 1990/92 auf Hepatitis C-AK getestete Seren

Patientengruppe	Patientenanzahl	Anzahl der getesteten Seren	
		1979-87	1988-91
Patientinnen mit chronischem Verlauf der Hepatitis C	39	355	57
deren Kinder	28	-	28
Ehemänner	25	-	25
Patientinnen mit unkompliziertem Verlauf der Hepatitis C	31	90	17
deren Kinder	18	-	18
Ehemänner	5	-	5
infizierte Nichterkrankte	22	22	3

Der verwendete Test arbeitet nach dem ELISA-Prinzip in Mikrofilterplatten, die mit rekombinanten Antigenen beschichtet sind. In die Näpfe der Platten werden jeweils 200 Mikroliter Probenverdünnungslösung (phosphatgepufferte NaCl-Lösung mit Proteinstabilisatoren) und 20 Mikroliter zu testendes Serum gegeben. In jedem Test sind drei Negativ- und zwei Positivkontrollen, sowie ein Leerwert mitzuführen. Nach einer Inkubation bei 37°C für eine Stunde werden die Näpfchen mit PBS und Polysorbat fünfmal gewaschen und danach 500 Mikroliter Konjugat (monoklonale Mausantikörper gegen humanes IgG konjugiert mit Meerettichperoxidase) zugegeben. Nach erneuter Konjugation bei 37°C für eine Stunde muß wieder fünfmal gewaschen werden. Danach werden 200 Mikroliter Substrat OPD (Orthophenylendiamin) zugegeben und für 30 Minuten bei Raumtemperatur im Dunklen inkubiert. Die Farbreaktion wird unter Zugabe von 50 Mikrolitern 4N

Schwefelsäure gestoppt und die Farbextinktion bei 490 nm im Photometer abgelesen. Der cut-off-Wert ergibt sich aus einer Extinktion von 0,4 und der Addition dieses Wertes mit dem arithmetischem Mittel der Negativ-Kontrollen. Positive Untersuchungsergebnisse sollen kontrolliert werden.

3.2.1.5. Abdominelle Sonografie

Die Oberbauchsonografie wurde mit dem Sonoline 1 Siemens mit dem Sector-Scan 5 MHZ durchgeführt und folgende Organe bzw. Organstrukturen wurden beurteilt:

Leber, intra- und extrahepatische Gallenwege, Gallenblase, Nieren, Milz, Gefäße sowie Retroperitonealraum.

3.2.1.6. Histologische Untersuchungen

Es erfolgte bei 22 Patientinnen mit chronischer Hepatitis C und bei 8 Patientinnen mit unkompliziertem Verlauf 1989-91 eine Leberblindpunktion, deren histologisches Ergebnis mit den größtenteils vorliegenden Vorbefunden verglichen wurde. (Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie Dresden: Direktor Prof. Dr. Müller; Institut für Pathologie am Städtischen Klinikum Dresden Friedrichstadt: Chefarzt Prof. Dr. Justus)

3.2.2. α-Interferon-Therapie der Patientinnen mit chronischer Hepatitis C

15 von 36 Patientinnen mit chronischer Hepatitis C mit schubweise oder kontinuierlich erhöhten Transaminasen sowie Nachweis von HCV-RNA mit der Polymerasekettenreaktion wurden bzw. werden mit rekombinantem α-Interferon 2b in einer Dosierung von 3x3 Mio. IE subcutan über 6 Monate behandelt.

3.2.3. Untersuchungsspektrum der Ehemänner bzw. Lebenspartner (n=35)

Anamnestische Erhebungen:

- bekannte Leber-, Gallenwegs-, Stoffwechselwechselerkrankungen, Cholelithiasis, Cholecystekomie,
- Einnahme von Medikamenten
- Alkohoklkonsum
- berufliche,eventuell lebertoxische Noven

Klinische Untersuchung des Abdomens und Laborchemische Untersuchungen:

Amminotransferasen	Elektrophorese
Gesamtbilirubin	Hämoglobin
Alkalische Phosphate	Hämatokrit
Gamma-Glutaryltransferase	Leukozyten
Glutamat-Lactatdehydrogenase	Cholesterol
Gesamteiweiß	Triglyceride
Anti HCV-Test (siehe 3.2.1.4)	Harnsäure

3.2.6. Statistische Methoden

Die Stichproben vom Umfang n wurden durch den Mittelwert unter Annahme einer normalverteilten Grundgesamtheit charakterisiert:

x Mittelwert
s Standardabweichung
n Umfang der Stichprobe
-H Daten mit der größeren Standardabweichung
-L Daten mit der niedrigeren Standardabweichung

$$x = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i \quad ; \quad s^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i - x)^2$$

Zur Feststellung der Signifikanz für das jeweilig untersuchte Merkmal in den verschiedenen Gruppen wurden der F-Test und der t-Test nach STUDENT angewendet.
Der F-Wert wird durch das Verhältnis der Varianzen charakterisiert:

$$F = \frac{Sx^2}{Sx^2}\frac{H}{L}$$

Ist der errechnete Wert kleiner als der Tabellenwert, kann direkt mit der Berechnung des Konfidenzintervalls fortgefahren werden:

$$f = n_1 + n_2 - 2$$

Ist der errechnete Wert größer als der Tabellenwert, wird die korrigierte Konfidenzintervallmethode angewendet:

$$f_k = \frac{1}{\left[\frac{K^2}{(n_H - 1)} + \frac{(1-K)^2}{(n_L - 1)}\right]} \quad ; \quad K = \frac{\frac{S_{XH}^{\ 2}}{n_H}}{\left(\frac{S_{XH}^{\ 2}}{n_H} + \frac{S_{XL}^{\ 2}}{n_L}\right)}$$

Mit Hilfe des Freiheitsgrades wird der entsprechende t-Wert für die Konfidenzzahl von 95% in der entsprechenden Tabelle abgelesen.
Für die Bestimmung der Bereiche gilt folgende Formel:

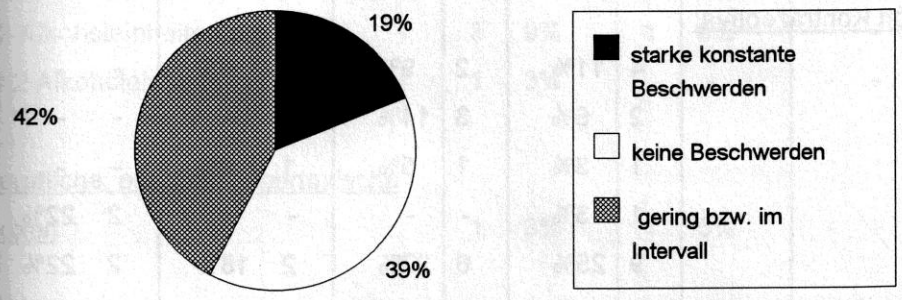
$$= (X_H - X_L) \pm \sqrt{\left(\frac{(n_H - 1)\, S_{XH}^{\ 2} + (n_L - 1)\, S_{XL}^{\ 2}}{(n_H + n_L - 2)}\right) * \left(\frac{1}{n_H} + \frac{1}{n_L}\right)} * t$$

Schließt der Bereich der errechneten Mittelwerte die Null ein, besteht mit 95%-iger Sicherheit kein signifikanter Unterschied für das untersuchte Merkmal zwischen den zu vergleichenden Gruppen. Die Nullhypothese, daß beide Stichproben der gleichen Grundgesamtheit angehören, wird angenommen.
Die Berechnungen wurden auf einem Computer mittels eines BASIC-Programmes durchgeführt.

- **1979** wurde ein hoher Prozentsatz von **asymptomatischen Verläufen** bei folgenden Hepatitis-C- Patientinnen registriert:
  75% der (1991 nachuntersuchten) 36 chronisch Erkrankten
  41% der (1991 nachuntersuchten) 22 unkompliziert Erkrankten
- die Rate der ikterischen Verläufe lag initial niedrig :
  8% der chronisch Erkrankten
  27% der unkompliziert Erkrankten

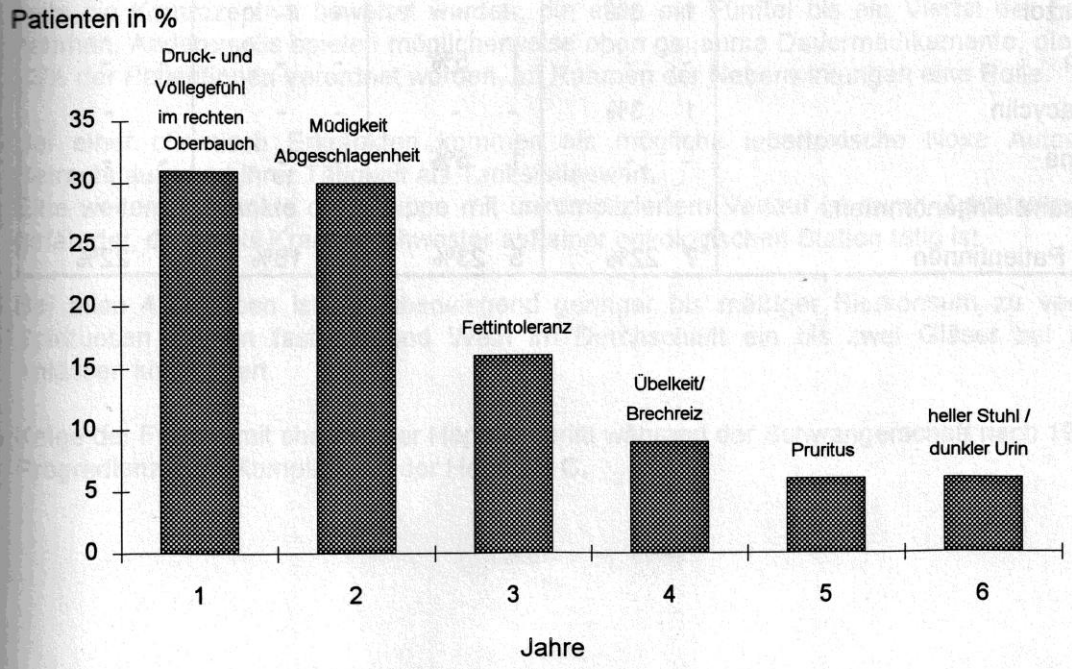
- 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn gaben 61% der Patientinnen mit chronischer Hepatitis C subjektive Beschwerden an. Nur 6 (19%) der 22 "Symptomträgerinnen" beschrieben die Beschwerden als konstant und ausgeprägt.

Diagramm 1: Subjektive Beschwerden im 10. Erkrankungsjahr



- Es wurde vorwiegend über rechtsseitigen Oberbauchdruck, Nahrungsmittelintoleranz und verminderte Leistungsfähigkeit geklagt.

Diagramm 2: Prozentuale Verteilung der angegebenen Symptome bei Patientinnen mit chronischer Hepatitis C 1990



- Die Symptomrate von 27% bei der Gruppe mit unkompliziertem Verlauf ließ sich im Wesentlichen auf Gallensteinleiden zurückführen (4 Patientinnen mit Cholelithiasis, 2 Cholecystektomierte, 1 Patientin mit Zysticusverschluß).

4.3. Anamnese hinsichtlich potentieller Leberschädigung

Tabelle 6: Anamnese hinsichtlich potentieller Leberschädigung der Patientinnengruppen 1991

	C n=36		E n=22		IN n=11		Vgl. n=9	
Dauereinnahme von Kontrazeptiva:								
Trisiston	4	11%	2	9%	1	9%	-	-
Gravistat	2	6%	3	14%	-	-	-	-
Minisiston	1	3%	1	5%	1	9%	-	-
Sequostat	1	3%	-	-	-	-	2	22%
Insgesamt:	9	25%	6	27%	2	18%	2	22%
Dauereinnahme von anderen Medikamenten:								
Thyreotom	3	9%	2	9%	2	18%	1	11%
L-Thyroxin	2	6%	-	-	-	-	-	-
Bellusecal	-	-	1	5%	-	-	-	-
Adversuten	-	-	-	-	-	-	1	11%
Methimazol	1	3%	-	-	-	-	-	-
Obsidan	-	-	1	5%	-	-	-	-
Oxytetracyclin	1	3%	-	-	-	-	-	-
Rewodina	-	-	1	5%	-	-	-	-
insgesamt eingenommen: von n Patientinnen	7	22%	5	23%	2	18%	2	22%

Tabelle 6: Fortsetzung

	C n=36		E n=22		IN n=11		Vgl. n=9	
Alkoholkonsum (1 Alkoholeinheit entspricht 1 Glas Bier, Wein oder Schnaps)								
- Abstinenz	4	11%	2	9%	-	-	-	-
- bis 4 Alkoholeinheiten pro Woche	15	41%	8	36%	9	82%	8	89%
- 1 Alkoholeinheit pro Tag	9	25%	11	50%	2	18%	1	11%
- 2 Alkoholeinheiten pro Tag	3	9%	1	5%	-	-	-	-
- >2 Alkoholeinheiten pro Tag	1	3%	-	-	-	-	-	-
Berufliche, potentiell lebertoxische Noxen	1	3%	1	5%	-	-	-	-
nach 79 weitere								
Geburten	11	30%	9	41%	4	36%	2	22%
Interruptio	7	19%	6	27%	3	27%	2	22%
Abort	5	14%	3	14%	1	9%	1	11%

- Als potentielle "Mitverursacher" der uncharakteristischen Oberbauchsymptome könnten einerseits die Kontrazeptiva bewertet werden, die etwa ein Fünftel bis ein Viertel der Frauen einnahmen. Andererseits spielen möglicherweise oben genannte Dauermedikamente, die an 18 bis 23% der Patientinnen verordnet worden, im Rahmen der Nebenwirkungen eine Rolle.

- Bei einer chronisch Erkrankten kommen als mögliche lebertoxische Noxe Autoabgase in Betracht aufgrund ihrer Tätigkeit als Tankstellenwart.
  Eine weitere Erkrankte der Gruppe mit unkompliziertem Verlauf ist durch Zytostatika potentiell gefährdet, da sie als Krankenschwester auf einer onkologischen Station tätig ist.

- Bei allen 4 Gruppen ist ein überwiegend geringer bis mäßiger Bierkonsum zu verzeichnen. Spirituosen würden fast nie und Wein im Durchschnitt ein bis zwei Gläser bei feierlichen Anlässen konsumiert.

- Keine der Frauen mit chronischer Hepatitis erlitt während der Schwangerschaft nach 1979 eine Progredienz oder Komplikation der Hepatitis C.

4.6. Laborparameter der Patientinnengruppen

4.6.1. Laborbefunde 1991

Bei allen 4 Gruppen der untersuchten Frauen wurden im Zeitraum von 1988-91 folgende Laborparameter ermittelt und durch Mittelwert und Standardabweichung charakterisiert

Tabelle 9: Laborparameter der Patientinnengruppen 1991

Laborparameter 1991 [SI-Einheit]	Hepatitis C-Patientinnen mit chron. Verlauf n=36			Hepatitis C-Patientinnen mit unkompl. Verlauf n=22			Infizierte Nichterkrankte n=11			Vergleichsgruppe n=9		
	n	x	s	n	x	s	n	x	s	n	x	s
BSG [mm]	36	7/13	4,5/6,4	22	6/17	5,4/7,1	11	6/13	4,4/5,1	9	5/12	3,1/4,2
ASAT [µmol/l*s]	35	0,78	0,27	22	0,37	0,07	11	0,35	0,05	9	0,34	0,06
ALAT [µmol/(*s]	35	0,95	0,45	22	0,28	0,13	11	0,24	0,07	9	0,30	0,08
γ-GT [µmol/l*s]	35	0,75	0,46	22	0,31	0,42	11	0,31	0,12	9	0,28	0,10
AP [µmol/l*s]	35	2,54	0,67	22	2,60	0,71	11	2,30	0,51	9	2,43	0,55
Bilirubin gesamt [µmol/l]	35	10,20	4,58	22	11,43	4,55	11	9,89	2,87	9	9,48	2,63
AAP [µmol/l*s]	35	0,84	0,27	22	0,67	0,21	11	0,59	0,09	9	0,62	0,11
G-LDH [µmol/l*s]	35	0,22	0,43	22	0,10	0,06	11	0,09	0,05	9	0,08	0,05
Quick (TZW) [%]	35	98,10	4,34	20	96,50	4,17	11	98,00	5,81	9	7,30	5,21
PTT [s]	35	40,41	5,01	20	40,50	5,03	11	41,00	4,20	9	40,70	4,10
Serumprotein [g/l]	36	76,30	5,93	22	76,10	5,81	11	76,80	5,50	9	76,50	5,95
Albumin	36	0,60	0,04	22	0,60	0,05	11	0,59	0,04	9	0,58	0,04
α1-Globulin	36	0,03	0,01	22	0,03	0,01	11	0,03	0,01	9	0,03	0,02
α2-Globulin	36	0,08	0,01	22	0,08	0,03	11	0,09	0,02	9	0,09	0,01
ß-Globulin	36	0,11	0,02	22	0,12	0,04	11	0,13	0,03	9	0,13	0,02
γ-Globulin	36	0,18	0,04	22	0,16	0,04	11	0,17	0,03	9	0,17	0,03
Fe [µmol/l]	34	25,10	7,55	21	20,60	5,43	9	23,50	5,11	9	21,50	5,05
Harnsäure [µmol/l]	32	332	68,39	20	310	65,75	8	296	61,51	7	299	59,34
Cholesterol,ges. [mmol/l]	35	5,94	0,95	22	5,62	0,91	7	5,68	0,44	7	5,57	0,45
Triglyceride [mmol/l]	36	1,00	0,28	22	0,89	0,15	7	0,86	0,11	7	0,80	0,10
Hämoglobin [mmol/l]	35	8,12	0,42	22	8,04	0,41	11	7,82	0,39	6	7,90	0,38
Hämatokrit (PCV)	35	0,39	0,04	22	0,38	0,04	11	0,37	0,04	9	0,35	0,03
Leukozyten [Gpt/l]	35	5,46	1,49	22	5,57	1,82	11	5,60	1,50	9	5,72	1,53
Thrombozyten [Gpt/l]	34	187	50,25	19	203	65,47	11	224	53,78	7	220	52 ,38

Die Mittelwerte der einzelnen Laborparameter wurden mit Hilfe des χ^2-Tests im Gruppenvergleich auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Die Signifikanzberechnung der 4 Gruppen untereinander ergab folgende Ergebnisse der resul-
tierenden 6 Vergleichsvarianten (siehe Anlagen; Tab. 33-38):

- Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der Laborparameter zwischen der Gruppe der
  Infizierten Nichterkrankten und Vergleichsgruppe,

  Patientinnen mit unkompliziertem Verlauf und Vergleichsgruppe,

  Infizierten Nichterkrankten und Patientinnen mit unkompliziertem Verlauf.

- Signifikante Unterschiede ergaben sich beim Vergleich der Laborparameter der Gruppe mit chronischem Verlauf mit:
  der Vergleichsgruppe,
  den infizierten Nichterkrankten, sowie
  der Gruppe mit unkompliziertem Verlauf.

- Pathologisch erhöhte Mittelwerte folgender Laborparameter waren nur in der Gruppe mit chronischem Verlauf festzustellen (siehe Tabelle 9):
  ALAT x=0,95 µmol/l*s
  ASAT x=0,78 µmol/l*s
  γGT x=0,75 µmol/l*s
  AAP x=0,84 µmol/l*s - (grenzwertig)

Tabelle 10: 36 Patientinnen mit chronischem Verlauf und 1991 erhöhten Laborparametern

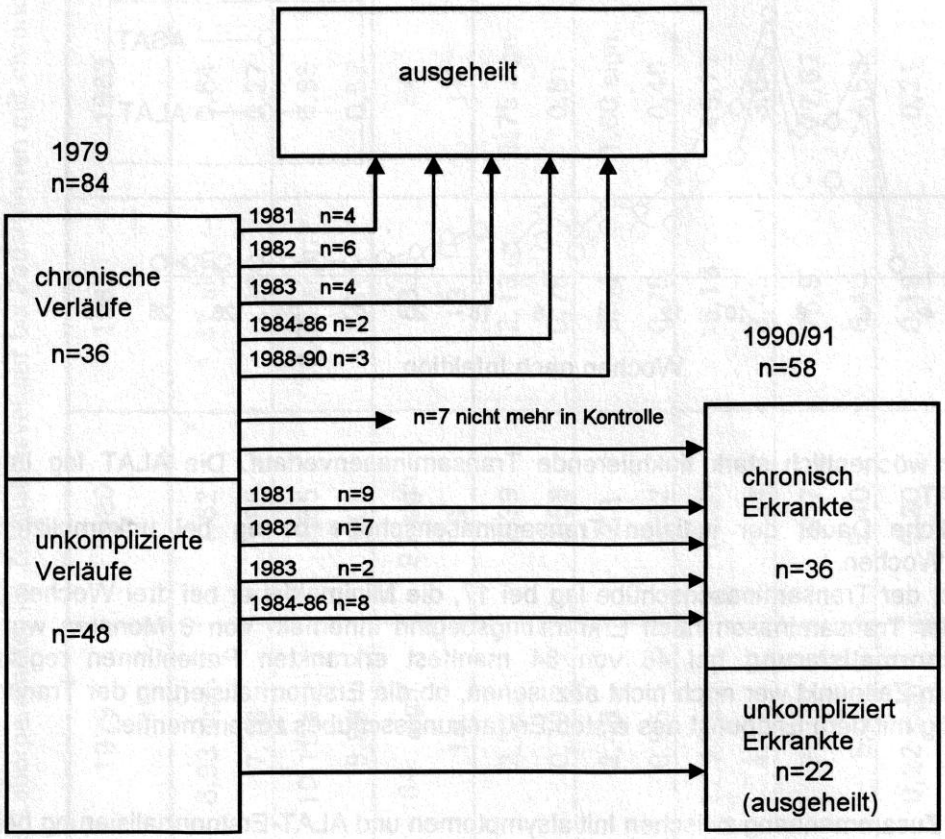
	n Anzahl der Patientinnen	Prozent [%]
ALAT [µmol/s*l		
>2	2	6
>1	8	22
>0,75	15	42
grenzwertig	7	19
normal	4	11
ASAT [µmol/s*l		
>2	1	3
>1	5	15
>0,75	3	8
grenzwertig	16	44
normal	11	30
γGT [µmol/s*l		
>0,45	18	50
AAP [µmol/s*l		
>0,84	16	44
AP [µmol/s*l		
>3,7	4	11

Bei "Symptomträgerinnen" (Prodromie und klinische Symptomatik) der Initialphase der Hepatitis C war eine raschere ALAT-Erstnormalisierung festzustellen als bei asymptomatischen Patientinnen.

Bei späteren Kontrollen im Folgejahr bzw. sogar in den Folgejahren mußten bei 26 Patientinnen, die der Gruppe mit unkompliziertem Verlauf angehörten, deutliche ALAT - Erhöhungen festgestellt werden. Bei Bestätigung erhöhter Enzymaktivitäten anläßlich nunmehr engmaschigerer (6 bis 12 mal pro Jahr) Kontrollen erfolgte eine Korrektur der Gruppenzugehörigkeit dieser Patientinnen: das heißt, ein Teil der Patientinnen, bei denen primär ein unkomplizierter ("akuter") Krankheitsverlauf mit Ausheilung innerhalb von 6 Monaten angenommen worden war, mußte der Gruppe mit chronischem Verlauf zugeordnet werden.
Nach Ausschluß anderer Ursachen des Anstieges der ALAT, Beurteilung der klinischen Symptome und Befunde sowie histologischer Verlaufsbeurteilung ergaben sich Veränderungen im Sinne einer Gruppendynamik (siehe Abbildung 4).

4.6.2.2.2. Gruppendynamik

Abbildung 4: Reklassifizierung der primär unkomplizierten und chronischen Verlaufsformen



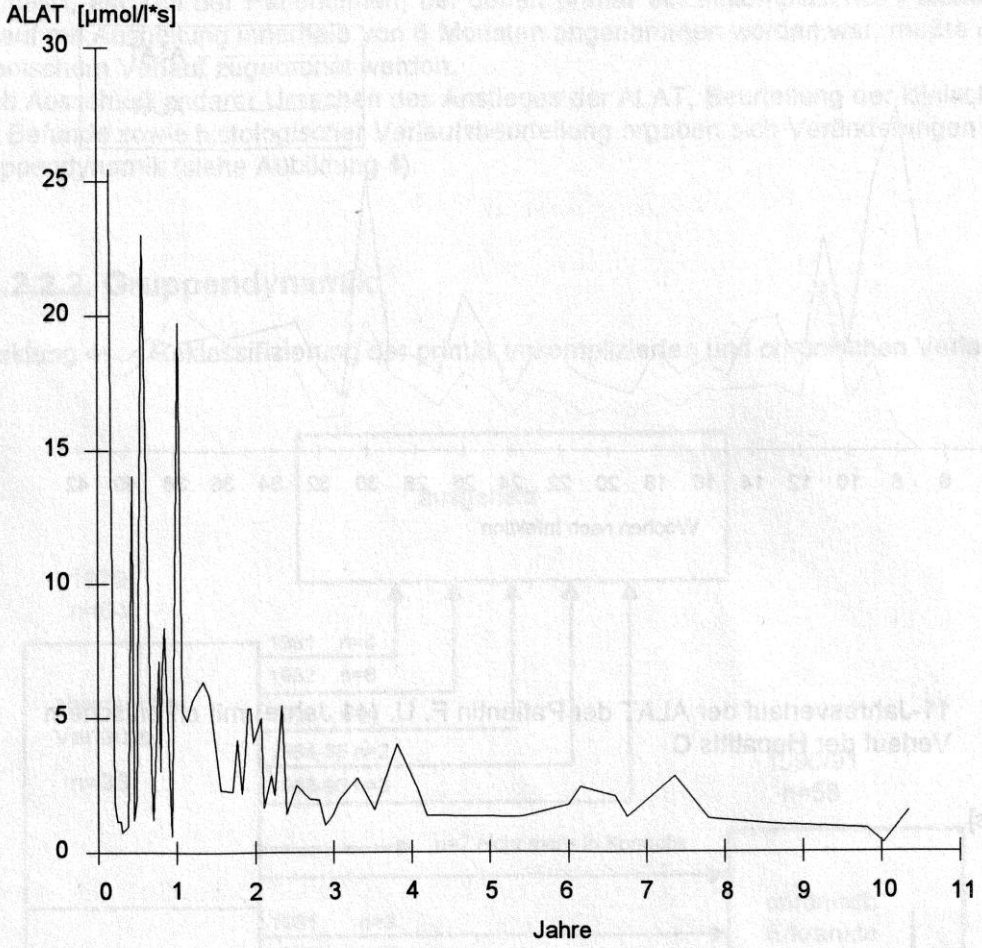
<u>Definition der Patientinnen-Gruppen:</u>

Chronischer Verlauf:
Persistenz der pathologischen Laborwerte länger als 6 Monate, histologische Sicherung, Hepatitis-C-Antikörper-Nachweis, Nachweis der C-Virus-RNA im Serum mittels PCR

primär unkomplizierter Verlauf:
Laborwertnormalisierung innerhalb der ersten 6 Monate der Erkrankung

Für unsere Patientinnen mit chronischer Hepatitis C war ein polyphasischer, schubweiser Verlauf charakteristisch:

Diagramm 7: 11-Jahresverlauf der ALAT der Patientin V. U. (43 Jahre) mit chronischem Verlauf der Hepatitis C



Bei mehreren chronischen Hepatitis C- Fällen wurden die ALAT - Kontrollen zufällig mehrmals zum Zeitpunkt normaler Enzymaktivitäten - also "außerhalb des Schubes" - durchgeführt, so daß bei Fehlen klinischer Symptome und Befunde, sowie Ablehnung der histologischen Sicherung eine Ausheilung der Erkrankung zunächst zu vermuten war. Spätere Kontrollen zeigten aber wieder pathologische ALAT-Werte (>0,75 µmol/s*l), so daß retrospektive keine *endgültige* ALAT-Normalisierung (nach ALTER) vorgelegen hatte.

4.7. Histologische Untersuchungen

Ausgehend von 84 manifest an Hepatits C erkrankten Patientinnen in Jahre 1979 konnte nach 10 Jahren bei über einem Drittel (36%) der Patientinnen die Diagnose histologisch untermauert werden.

Histologische Diagnosesicherung im 10-Jahresverlauf (Zeitraum nach Erkrankungsbeginn):

< ½	Jahr	n=30
½ - 1	Jahr	n=23
2. u. 3.	Jahr	n=15
4. - 7.	Jahr	n=17
8. - 10.	Jahr	n=30

Parenteraler Transmissionsweg, großes Transfusionsvolumen, milde Symptome und hohe Aminotransferasen in der Akutphase, Gallengangsläsionen und Piecemeal-Nekrosen in der Akutphasen-Biopsie, polyphasischer Aminotransferasenverlauf und positive HCV-Antikörpertiter (183).

Eine Verbesserung der Prognose durch **passive Immunprophylaxe** mit Humangammaglobulin konnte sowohl anhand früherer Studien einschließlich der am eigenen Patientengut von PORST als auch älterer Literaturangaben nicht bewiesen werden. Die passive Immunprophylaxe wird prä- sowie postexpositionell bei der Hepatitis C als nicht effizient bewertet und daher nicht empfohlen (62, 180, 181, 255).
Bei 85% unserer Patientinnen mit chronischem Verlauf blieben **Hepatitis-C-Antikörper** über 11 Jahre nachweisbar. Bei 44% persistierten sie seit dem Zeitpunkt der **Serokonversion** hochtitrig. Diese trat durchschnittlich zwischen 12. bis 20. Woche post infectionem auf **in Abhängigkeit vom** ELISA1-**AK-Test**. Vergleichbare Serokonversionszeiten wurden mit dem ELISA1 auch nach Faktor-VIII-Konzentratgabe (12-16 Wochen) und posttransfusionell (22 Wochen) festgestellt (201, 96). Deutlich längere Serokonversionszeiten von 12 bis 21 Monate beobachtete man bei immunsupprimierten Patienten nach Organtransplantation (146, 31). Modernere AK-Tests können die Existenz von Hepatitis-C-AK schon in der Inkubationsphase anzeigen. Bei 15% der von uns beobachteten chronischen Verläufe fielen die AK-Titer nach Jahren allmählich ab und verschwanden bei einigen Fällen unter die Nachweisgrenze. Durch **Anwendung der PCR** konnte die hier noch bestehende Virämie nachgewiesen werden. Bei einer Patientin mit chronischem Verlauf, die 1991 klinisch, laborchemisch und histologisch keine Zeichen der Hepatitis mehr aufwies, waren Anti-HCV hochtitrig nachweisbar und die PCR verlief positv, so daß hier sicher ein Carrierstatus vorliegt. Die Existenz von HCV-Carriern wurde bereits 1979 in der Literatur erwähnt. Jetzt läßt sich der Carrierstatus bei positivem oder negativem HCV-Antikörpertest durch die PCR beweisen (46, 136, 140, 246, 81, 238). Nach akuter Hepatitis C (unkomplizierter Verlauf) persistierten die HCV-AK über ein halbes Jahr bis zu 5 Jahren bei 60%, länger als 5 Jahre bei 23% der Fälle; die 10-Jahresgrenze wurde jedoch nicht überschritten.
Bei den inapparent Erkrankten (infizierte Nichterkrankte) fanden sich aufgrund der AK-Titer-Verläufe Hinweise auf zwei Verlaufsformen:

1. Akute inapparente Hepatitis C mit hohem AK-Initialtiter und raschem (½ Jahr bei 30% der Patientinnen) oder langsamerem (bis 6 Jahre bei 30% der Fälle) AK-Abfall.
2. Reinfektion bei vorbestehendem Carrierstatus oder mangelnde Immunantwort mit unter dem cut-off liegenden HCV-Antikörpern.

Wir konnten in unserem Krankengut keine chronisch aktive Hepatitis oder **Leberzirrhose** diagnostizieren. Es fanden sich jedoch bei 10 Patientinnen mit chronischem Verlauf sonografische Zeichen der Leberstrukturverdichtung, Hepatomegalie und rerefizierte Lebervenen. Eine Laparoskopie hatten diese Frauen bisher abgelehnt. Die Virämie wurde durch die PCR in allen 10 Fällen nachgewiesen. Die **in unserem Patientengut fehlende Zirrhoserate** stimmt mit den Ergebnissen der Untersucher von Patientinnen mit Anti-D-Immunglobulin- bedingter Hepatitis C aufgrund des gleichen Erregers und der gleichen Infektionskette überein (253). Sie steht aber im Gegensatz zu zahlreichen Literaturangaben mit frühzeitigem Übergang der chronischen Hepatitis C in eine Leberzirrhose und einer durchschnittlichen Zirrhoserate von 20% (111, 40). Der bisher bei unseren Patientinnen beobachtete milde Verlauf der chronischen Hepatitis C drückt sich auch im Fehlen **extrahepatischer** - zumeist hämatopoetischer - **Komplikationen** aus. Welche Rolle das HCV bei der Pathogenese der in 0,1 bis 1,2% der akuten Hepatitis-C-Fälle auftretenden aplastischen Anämie spielt, bedarf noch weiterer Untersuchungen (15).

Das **Hepatozelluläre Karzinom (HCC)**, daß weltweit mit 250000 bis 1000000 Fällen pro Jahr veranschlagt wird, gehört zu den hochmalignen Tumoren mit extrem schlechter Prognose. Es entwickelt sich in der Mehrzahl der Fälle auf dem Boden einer Zirrhose und wird hauptsächlich bei alkoholischer Zirrhose, bei Hepatitis-B-Virusträgern sowie bei Hepatitis-C-Virusträgern mit und ohne Zirrhose beobachtet. Der Anteil Hepatitis-B- bzw. -C-Marker-positiver Patienten mit HCC schwankt nach jeweiliger Durchseuchungsrate in den einzelnen geographischen Regionen erheblich:
Der Prozentsatz von HCC-Fällen ohne positive Hepatitis-B-Serologie ist in Afrika und dem Fernen Osten wesentlich geringer als in Europa und Nordamerika, wo das HCC besonders auf dem Boden

6. Zusammenfassung

Virushepatitiden sind nach grippalen Infekten und Durchfallerkrankungen die häufigsten Infektionen in zivilisierten Ländern. Dank der Erkenntnisse auf dem Gebiet der Virologie und Gentechnik sind gegenwärtig fünf Hepatitisviren, die den größten Teil aller viralen Leberkrankheiten verursachen, zu definieren: A, B, C, D, E. Zwei weitere Virushepatitiden, F und G, werden bereits diskutiert.

HOUGHTON und KUO gelang 1989 die Isolierung von Genomfragmenten des Erregers der Virushepatitis C; die mit der Entwicklung von Antikörper-Nachweismethoden einherging.

1990 konnte REYES das Hepatitis-E-Virus als enteral übertragbares Virus der NonA-NonB-Gruppe als nicht umhülltes RNA-Virus beschreiben.

Diese beiden sensationellen Fortschritte spiegeln sich in den Ergebnissen zielgerichteter Forschungstätigkeit wieder:
Die Zahl der C-Hepatitis-Carrier in der Welt wird auf ca. 100 Millionen Menschen geschätzt, etwa 170000 Neuerkrankungsfälle pro Jahr treten allein in Europa auf. Der Anteil der Posttransfusionshepatitis beträgt 70 bis 95%. Die Prävalenz in der Normalbevölkerung Deutschlands liegt derzeit bei 0,33%, in Risikogruppen bis zu 1,26%. Die Inkubationszeit beträgt bei parenteralem Übertragungsweg, wie auch in unserem Patientengut, 7 bis 8 Wochen. Seitdem es 1990/91 gelungen war, HCV-RNA mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) in menschlichem Speichel, Sperma, Urin, Stuhl und Vaginalsekret nachzuweisen und Speicheltransmissionsversuche an Schimpansen positiv verliefen, wird der nicht parenterale Hepatitis-C-Übertragungsweg anerkannt. Dieser wird jedoch (aufgrund niedriger HCV-Konzentrationen in Körperflüssigkeiten von 1 bis 4 Polymerasekettenreaktionseinheiten pro Milliliter) als wenig effektiv eingeschätzt. Diese Tatsache konnte anhand der vorliegenden Arbeit bestätigt werden: Nur in einem von 58 Fällen wurden bei einem Ehemann einer chronisch an Hepatitis C Erkrankten sowohl HCV-Antikörper als auch HCV-RNA mittels PCR nachgewiesen. Die über mehr als ein Jahrzehnt klinisch, laborchemisch und mittels Antikörper- und PCR-Testung überwachten 66 Kinder (zum Infektionszeitpunkt und danach geborene) unserer Patientinnen können alle als gesund eingestuft werden. Risikogruppen sind wie bei der Hepatitis B zu erfassen und zu kontrollieren. Die Sicherheit obengenannter Ergebnisse basiert auf seroepidemiologischen Daten (HCV-AK/PCR). Die klinischen Bilder der Hepatitiden des "neuen Alphabetes" A bis F sind bekannt und differentialdiagnostisch nicht zu unterscheiden. Paraklinische Befunde der C-Hepatitis spiegeln die im Vergleich zu A- und B-Hepatitis geringere Immunantwort wieder: d. h. es wird initial nur eine mäßige Auslenkung der "Leberenzyme" mit typischen wöchentlichen Transaminasenerhöhungen festgestellt. Während in der Anfangsphase der C-Hepatitis häufig histologisch das Bild einer chronisch lobulären Hepatitis imponierte, waren im weiteren Verlauf in unserem Patientengut ausschließlich chronisch persistierende Formen ohne Progression festzustellen. Der gefürchtete Übergang in eine Lebercirrhose oder auch in ein primäres Leberkarzinom konnte bei unseren Patientinnen bisher ausgeschlossen werden. Vielleicht ist dies aufgrund der Zuordnung des Erregers zum Europäisch / Amerikanischen Prototyp, bei dem bisher mildere Verläufe mit besserer Langzeitprognose als beim Japanischen Typ 2 beobachtet wurden, erklärbar. Interresant und bemerkenswert sind die Ergebnisse der Serologie in unserem Patientengut:
Mit dem Anti-C100-ELISA, dem 4-RIBA und der "nested" PCR wurden bei 100% der manifest Erkrankten in der Initialphase der Hepatitis C positive Ergebnisse festgestellt, -unabhängig von klinischen Auffälligkeiten, Laborbefunden und Leberhistologie. Die Serokonversion war mit dem Anti-C100-ELISA-Test, einem HCV-AK-Test der "ersten Generation", nach durchschnittlich 7 Wochen festzustellen. Bei allen chronisch Erkrankten war noch 11 Jahre nach Infektion Virus-RNA mittels PCR nachweisbar; die hochtitrigen Antikörper (C100-ELISA) sanken bei der Mehrzahl dieser Patientinnen langsam in den einfach positiven Bereich. Nur bei einigen chronisch Erkrankten persistieren hochtitrige AK noch nach mehr als 13 Jahren. Aufgrund der serologischen Ergebnisse mußte die primäre Gruppeneinteilung revidiert werden. Dadurch wird die Gruppendynamik plausibel, bei der primär infizierte Nichterkrankte oder primär unkompliziert (akut) Erkrankte später der Gruppe chronisch an Hepatitis C erkrankter Patientinnen zugeordnet werden mußten.

Nach 12 Jahren wurde eine Chronifizierungsrate von 43% bei unserem Patientengut gesichert, die im Vergleich zur Hepatitis B, wo 10 - 15% chronische Verläufe beobachtet werden, bemerkenswert hoch ist und den Literaturangaben der am häufigsten mitgeteilten Chronifizierungsrate um 50% nahekommt.

Der therapeutische Nihilismus wird durch die Möglichkeit des gezielten Einsatzes von Interferon durchbrochen, obwohl eine endgültige C-Viruselimination chronischer C-Hepatitis-Verläufe nur bei circa 15% der Fälle zu erwarten ist. Wir behandeln zur Zeit 15 Patientinnen mit 3 mal 3 Millionen Einheiten rekombinanten α-Interferons 2b (Intron A der Firma ESSEX) pro Woche und beobachteten die in der Literatur bekannten Kurz- und Langzeitnebenwirkungen. Die Response-Quote betrug 87%. Relapserate und Langzeiterfolge sind nach Therapieende abzuwarten.

Seit 1989/90 konnte aus der Virushepatitisgruppe Non-A-Non-B die Hepatitis C und E abgegrenzt werden. Neue Erkenntnisse zu Seroepidemiologie, Übertragung, Langzeitverlauf und Therapie wurden weltweit in der Folgezeit erarbeitet; einen Beitrag dazu sollte die vorliegende Arbeit leisten.

Thesen

1. Die Hepatitis C wird weltweit durch 2 Hepatitis-Virus-Prototypen verursacht.
2. Es besteht ein europäisches Nord-Süd-Gefälle betreffend der Hepatitis-C-Prävalenz. In Deutschland liegt die Prävalenz bei 0,33.
3. Es existieren bei der Hepatitis C die gleichen Risikogruppen wie bei der Hepatitis B.
4. Das Risiko der vertikalen und intrafamilären Übertragung der Hepatitis C ist sehr gering.
5. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 7 bis 8 Wochen. Es überwiegen subklinische und anikterische Verlaufsformen.
6. Die Leitsymptome chronisch Erkrankter sind Druck- und Völlegefühl im rechten Oberbauch sowie Leistungsinsuffizienz.
7. Die Laborwerte, insbesondere die Transaminasen sind bei der akuten Hepatitis C oft nur mäßig sowie im wöchentlichen Zyklus erhöht; bei chronischem Verlauf liegen zumeist nur gering erhöhte Transaminasen unter Berücksichtigung von Hepatitis-C-Schüben vor.
8. Die Hepatitis C ist die Virushepatitis mit der höchsten Chronifizierungsrate, die im Durchschnitt bei 50% liegt. Im eigenen Patientengut beträgt sie 43% (12 Jahre Beobachtungszeitraum).
9. Es gibt derzeit keinen zuverlässigen Prognosemarker.
10. Die Serokonversion schwankt in Abhängigkeit von der Art des Hepatitis-C-Antikörpers circa 1 bis 12 Wochen nach der Infektion.
11. Mittels Polymerasekettenreaktion ist die C-Virus-RNA im Serum bereits ab einer Woche nach Infektion nachweisbar.
12. Es besteht eine positive Korrelation der Hepatitis C zum Auftreten des Hepatozellulären Karzinoms (28% bis 75%).
13. Die differentialdiagnostische Abgrenzung zu autoimmunen chronischen Lebererkrankungen ist insbesondere vor geplanter Interferontherapie notwendig.
14. Ein Therapieversuch mit Interferon bei chronischem Verlauf der Hepatitis C ist nach strenger Indikationsstellung angezeigt. Die Responderquote liegt bei 20 bis 80%.
15. Der Nutzen einer passiven Immunprophylaxe mit humanem Gammaglobulin ist nicht gesichert.

Literatur

263 Titel

168. OHTA, Y., TSUJI, T.: Current evaluation of diagnostic methods on viral hepatitis type C and consequent clinical features. Rinsho-Byori. 39 (1991): 575-577.

169. OKAMOTO, H., OKADA, S., SUGIYAMA, Y., TANAKA, T., SUGAI, Y., AKAHANE, Y., MACHIDA, A., MISHIRO, S., YOSHIZAWA, H., MIYAKAWA, Y., et al: Detection of hepatitis C virus RNA by a two-stage polymerase chain reaction with two pairs of primers deduced from the 5'-noncoding region. Jpn. J. Exp. Med. 60 (1990): 215-122.

170. OLIVERI, F., BALDI, M., BRUNETTO, M.R., SARACCO, G., ROSINA, F., TORRANI, M., CERENZIA, M., RIZETTO, M., SORANZO, M.L., COLLA, L., VALLAURI, P., VERME, G., KUO, G., HUGHTON, M., BONINO, F.: Antibody to hepatitis C virus in the serum of patients with chronic hepatitis. Eur. J. Gasteroenterol. Hepatol. 2 (1990): 347-350.

171. OMATA, M., YOKOSUKA, O., TAKANO, S., KATO, N., HOSODA, K., IMAZEKI, F., TADA, M., ITO, Y., OHTO M.: Abheilung der akuten Hepatitis C unter Therapie mit Beta-Interferon. Lancet, 338 1991): 914-915.

172. PAPE G.R.: Wirkungsmechanismus der Interferone; unter besonderer Berücksichtigung chronischer Hepatitis B. In PAUMGARTNER, P., STROHMEYER, G.: Chronische Virushepatitis und ihre Behandlung mit Interferon alfa, Springer-Verlag; (1991): 18-27.

173. PAPPAS, S.C., HOOFNAGEL, J.H., YOUNG, N., STRAUS, S.E., JONES, E.A.: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with aciclovir: a pilot study. J.-Med.-Virol. 15 (1985): 1-9

174. PATTI, A.M., SANTI, A.L., POMPA, M.G., VESCIA, N., NATILI, S., TOSSINI, G., MASTROENI, I., FARA, G.M.: Epidemiology and its rules in liver disease. Third International Symposium on HCV. Strasbourg. Sep. 16-17 (1991).

175. PATZWALDT, H.-G., OBERDÖRSTER, F.: Zum Risiko der Übertragung einer Virushepatitis mit Immunglobulin. Dtsch. Gesundh. wes. 35 (1980): 1500-1505.

176. PEANO, G.M., FENOGLIO, L.M., MENARDI, G., BALBO, R., MARENCHINO, D., FERRO, G.F., FENOGLIO, S.: Prevalence of seric antibodies to HCV in a blood donor population using a second generation test for anti-HCV. Third International Symposium on HCV. Strasbourg. Sep. 16-17 (1991).

177. PENDY, L., DAWSON, G., LESNIEWSKI, R., VALLERI, D., LEETE, J., HOJVAT, S., KRENC, T.: Detection of antibodies to hepatitis C virususing a 2nd generation test. Third International Symposium on HCV. Strasbourg. Sep. 16-17 (1991).

178. PERILLO, R., REGENSTEIN, F.G., PETERS, M., et al.: Prednisone with drawal followed by recombinant alpha interferon in the treatment of chronic hepatitis B. Ann Intern Med., 109 (1988): 95-100.

179. PFEIFFER, U.: Elektronenmikroskopische Befunde bei Hepatitis non-A, non-B. Leber Magen Darm 14 (1984): 216-222.

180. PIAZZA, M.: Periodic gammaglobulin to prevent hepatitis C in at-risk sexual partners. Third International Symposium on HCV. Strasbourg. Sep. 16-17 (1991).

181. PORST, H.: Die Virushepatitis C als immunologisch und klinisch definierte Form der Non-A/Non-B-Hepatitis. - Ein Beitrag zu Diagnostik, Klinik, Paraklinik, Verlauf, Prognose und Prophylaxe dieser Erkrankung. Med. Akad. Dresden 1981, Diss. B.

182. PORST, H., LEHMANN, H.U., SCHENTKE,K.-U., TSCHÖPEL, L., FRANK, K.-H., et al.: Virushepatitis Non-A, Non-B: eine prospektive Studie zum Chronizitätsrisiko. Dt. Ges.-wesen 27 (1983): 1043-1046.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. sc. med. Porst, meinem Lehrer und ehemaligen Chef, dem leitenden Chefarzt des Städtischen Klinikums Dresden Friedrichstadt und Chefarzt der III. Medizinischen Klinik Friedrichstadt gilt mein ganz besonderer Dank für die Anregung dieser Arbeit, für die ständige Unterstützung und kritischen Hinweise.

Die Bereitstellung von Laborkapazität verdanke ich Herrn Prof. Meißner, dem Leiter des Institutes für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik am Städtischen Klinikum Dresden Friedrichstadt.

Für die Beurteilung der mikroskopischen Leberpräparate danke ich Herrn Prof. Dr. sc. med. Justus, dem Leiter des Institutes für Pathologie "Georg Schmorl" am Städtischen Klinikum Dresden Friedrichstadt.

Die Durchführung der ELISA 1 -Testungen sowie Kontrolluntersuchungen mittels 4-RIBA-Testes sowie PCR verdanke ich Frau Dr. rer. nat. H. Meisel, Leiterin des Institutes für Immunologie und Virologie der Humboldt-Universität-Berlin und ihrer ehemaligen Mitarbeiterin Frau Dr. med. K. Reimer.

Herrn Prof. Dr. sc. med. Frank, Leiter des Institutes für Immunologie der Medizinischen Akademie Dresden und Frau Dr. med. C. Luckner gilt mein Dank für die gute Zusammenarbeit sowie die Durchführung der indirekten Immunfluoreszenstechnik an Rattenorganschnitten und mit Tumorzell-monolayern.

Herzlicher Dank gilt allen Mitarbeitern der Station 46 der III. Medizinischen Klinik Friedrichstadt, insbesondere Stationsschwester Petra Kunath für die von 1988 bis 1992 zusätzlich geleistete ambulante Arbeit.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel verfaßt habe.

Dresden, den 25.11.1992 Andrea Reinhold