

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Chronische Virushepatitis -
Naturgeschichte, Diagnostik und
Therapie**

Ferenci P

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (3), 11-19

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Chronische Virushepatitis – Naturgeschichte, Diagnostik und Therapie

P. Ferenci

Die chronische Virushepatitis wird entweder durch das Hepatitis C- oder das Hepatitis B-Virus hervorgerufen. Beide Infekte können zur Leberzirrhose und zum Hepatom führen. Interferon-alpha ist nach wie vor die einzig wirksame antivirale Substanz zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Etwa 2/3 der Patienten sprechen auf eine Therapie an. Allerdings gelingt eine Dauerheilung (dauerhafte Viruselimination) nach einer Interferon-Monotherapie nur bei weniger als 10 % der behandelten Patienten. Eine wesentliche Verbesserung der Dauerheilungsraten kann durch Kombination mit Ribavirin erreicht werden. Die derzeitige Standardtherapie der chronischen Hepatitis C ist die 6- (Genotyp 2 und 3) bis 12monatige (Genotyp 1 und 4) Gabe von PEG-Interferon-alpha/1 x Woche + Ribavirin (Genotyp 1 und 4: 1–1,2 g/d; Genotyp 2 und 3: 0,8 g/d). Für Nonresponder auf eine PEG-Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie gibt es derzeit keine akzeptierte Therapie, sie sollten nur im Rahmen klinischer Studien behandelt werden. Zur Therapie der chronischen Hepatitis B stehen zwei Substanzgruppen etwa ähnlicher Wirksamkeit zur Verfügung: Interferon-alpha und Nukleosidanaloga (Lamivudin, Adefovir). Bei den meisten Patienten können beide Substanzgruppen eingesetzt werden. Die Wirksamkeit von Interferon-alpha ist durch sein Nebenwirkungsprofil und von Nukleosidanaloga durch das Auftreten resistenter Virusstämme limitiert.

Chronic viral hepatitis is due either to the infection with the hepatitis B virus or the hepatitis C virus. Both infections may ultimately lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Interferon-alfa is still the only effective substance for treatment of chronic hepatitis C. About 2/3 of the patients respond to therapy but complete viral eradication is only possible in less than 10 % of patients treated with interferon alone. A mayor improvement in sustained virologic response rates can be achieved by combining interferon with ribavirin. The current standard therapy is 24 weeks (Genotypes 2 and 3) or 48 weeks (Genotypes 1 and 4) of PEG- Interferon-alpha/1 x week + Ribavirin (Genotype 1 and 4: 1–1.2 g/d; Genotype 2 and 3: 0.8 g/d). Nonresponders to PEG-interferon/ribavirin combination therapy should only be treated in clinical protocols. For treatment of chronic hepatitis B there are two different drug regimes with similar efficacy: interferon-alpha and nucleoside analogues (Lamivudine, Adefovir). Interferon alpha is limited by its side effect profile and nucleoside analogues by the potential development of resistant strains. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2 (3): 11–19.

Die chronische Hepatitis C ist die häufigste Ursache der Leberzirrhose in Österreich. Seit der Entdeckung des Hepatitis C-Virus (HCV) im Jahre 1987 hat sich sowohl in der Diagnostik, in der Vermeidung der Infektion und der Therapie vieles verändert. Während vor 15 Jahren der Hauptübertragungsweg die parenterale Gabe von Blut und Blutprodukten war, ist heute der Drogenmißbrauch die absolut häufigste Infektionsquelle und ist für etwa 95 % der Neuinfektionen verantwortlich. Die Übertragung durch Blut und Blutprodukte ist durch bessere Testverfahren, bessere Auswahl von Spendern und Verwendung von Einmalgeräten sehr selten geworden. HCV kommt weltweit vor, die Durchseuchung der Bevölkerung ist variabel, in Westeuropa und Nordamerika beträgt sie 0,5–2 %, in Osteuropa bis zu 10 %, in manchen Teilen Ägyptens bis zu 80 %. Es gibt mehrere HCV-Stämme, die sich in ihrer regionalen Verteilung, im Ansprechen auf Therapie und möglicherweise in pathogenetischen Mechanismen unterscheiden (Tabelle 1).

Klinik der Virushepatitis

Die akute Hepatitis kann sich durch typische Krankheits-symptome wie Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Ikterus manifestieren. Ein Großteil der mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infizierten Patienten ist asymptomatisch und die Diagnose wird nur zufällig durch Bestimmung der GPT gestellt. Die Inkubationszeit beträgt 4–6 Wochen. Hingegen ist die akute Hepatitis B bei 45 % der Patienten symptomatisch. Der Großteil der Fälle mit akuter Hepatitis B bei immunkompetenten Patienten heilt spontan aus. Es ist unbekannt, wie viele Patienten mit einer akuten Hepatitis C spontan das Virus eliminieren. Man schätzt, daß etwa 80 %

der Fälle chronifizieren, aber dieser Prozentsatz ist sicher zu hoch. Rezente Beobachtungen, unter anderem auch aus Österreich, zeigen eine spontane Heilungsrate von etwa 50 % [1].

Das HCV wird ausschließlich mit dem Blut übertragen, HBV mit Blut und Körpersekreten. Ob das HCV in anderen Körperflüssigkeiten vorkommt, ist umstritten, kann aber nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Übertragung des HCV durch zwischenmenschlichen Kontakt ist daher selten, das Risiko kann durch Vermeidung der Verwendung von Gegenständen der persönlichen Hygiene (z. B. Rasierapparate) durch andere Personen minimiert werden. Insbesondere wird das Virus nur extrem selten beim Intimkontakt übertragen. Das Übertragungsrisiko steigt bei einem Geschlechtsverkehr während der Zyklusblutung oder beim Küssen bei bestehender Parodontose. Darüber hinaus sind besondere Vorsichtsmaßnahmen nicht erforderlich. Ebenso sind Übertragungen von Mutter auf Kind perinatal und durch Stillen selten. Von Seiten der Pädiater besteht kein Einwand, daß HCV-RNS-positive Mütter stillen. Der einzige gesicherte Risikofaktor ist eine Koinfektion mit HIV. Im medizinischen Bereich genügt die Beachtung der allgemeinen Hygiene und Tragen von Handschuhen zur Vermeidung der Infektion. Medizinische Instrumente (sofern keine Einmalgeräte) sind nach Kontakt mit anti-HCV-pos. Patienten vorschriftsgemäß zu reinigen und zu desinfizieren. Gewerbliche Exposition ist grundsätzlich bei jenen Tätigkeiten möglich, bei denen eine Verletzung des Klienten vorkommen kann, wie beim Friseur (Rasiermesser), bei der Mani- und Pediküre, sowie in Tätowier- und Piercingstudios. Das Übertragungsrisiko ist durch Verwendung von Einmalgeräten vermeidbar. Im Drogenmilieu können Aufklärungskampagnen und Bereitstellung von Einmalnadeln und Einmalspritzen das Infektionsrisiko entscheidend vermindern.

Die HBV-Infektion erfolgt von Mutter auf das Neugeborene (vertikale Transmission) oder durch Sexualkontakt (horizontale Transmission). Übertragung im medizinischen Bereich sollte heute eigentlich nicht mehr möglich sein.

Aus der Klinischen Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Peter Ferenci, Univ. Klinik für Innere Medizin IV, Klinische Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: peter.ferenci@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Genotypen des Hepatitis C-Virus

Genotyp	Ausgangspunkt	% in Österreich	Heilungschance durch Therapie	Hauptübertragungsweg
1 (a und b)	Europa, N-Amerika, Japan	60–65 %	40–50%	Blut, iv. Drogen
2	Mediterrane Länder	2–5 %	80–100 %	Blut
3a	Indien, Pakistan	25–30 %	80–100 %	Blut, iv. Drogen
4	Ägypten	3 %	40–70 %	Blut

Die Genotypen 5 und 6 kommen in Österreich nicht vor.

Da seit einigen Jahren alle Neugeborenen in Österreich aktiv gegen Hepatitis B geimpft werden, sollte in der Zukunft auch die Übertragung durch zwischenmenschlichen Kontakt verhindert sein. Noch nicht Geimpfte sollten vor der Pubertät aktiv geimpft werden.

In den ersten zwanzig Jahren nach der Infektion verläuft die Erkrankung benigne (Abb. 1 und 2). Danach entwickeln etwa 1–2 % der Patienten/Jahr eine Zirrhose. Alkoholmißbrauch und Übergewicht begünstigen das Fortschreiten der Fibrosierung [2]. Selbst im Stadium der Zirrhose sind die meisten Patienten jahrelang asymptomatisch. Eine Dekompensation tritt bei 3–5 % der Zirrhotiker/Jahr auf, meist findet sich in der zirrhotischen Leber ein hepatozelluläres Karzinom. Somit sterben etwa 4 % der Infizierten innerhalb von 40 Jahren nach der Infektion an der Leberkrankheit [3]. Auf Grund epidemiologischer Daten wird angenommen, daß die „Spitze des Eisberges“ (an der notwendigen Zahl von Lebertransplantationen, Fällen von Hepatomen und der leberbezogenen Mortalität) erst in etwa 10 Jahren erreicht werden wird.

Die chronische Hepatitis C-Virusinfektion kann auch zu extrahepatischen Manifestationen führen. Gesichert ist der Zusammenhang mit der gemischten Kryoglobulinämie Typ 2, Glomerulonephritis, Non-Hodgkin B-Zelllymphomen, und nekrotisierender Vasculitis. Zusammenhänge werden unter anderem mit Thyreoiditis, Diabetes mellitus, Porphyrria cutanea tarda und Lichen planus diskutiert. Möglicherweise ist auch das zentrale Nervensystem befallen.

Diagnose

Akute Hepatitis B und C

Die Diagnostik erfordert wie bei allen akuten Lebererkrankungen die Bestimmung der GPT und der Prothrombinzeit (zur Beurteilung der Prognose), sowie eine Sonographie zum Ausschluß fokaler Leberschäden. Sofern Vorbefunde verfügbar sind, dürfte eine Abgrenzung von einer chronischen Hepatitis B oder C keine Probleme bereiten. Bei der akuten Hepatitis C kann der anti-HCV-Test anfänglich noch negativ sein (diagnostisches Fenster), bei diesen Pati-

Tabelle 2: Formen der chronischen Hepatitis B

Alle HBsAg +!	GPT	HBeAg	HBV-DNS	antiHBe	anti-δ
HBsAg Carrier	normal	neg	+/-	pos	neg
HBeAg+ CHB	erhöht	pos	+	neg	neg
antiHBe+ CHB	erhöht	neg	+	pos	neg
Hep. D	erhöht	+/-	+/-	+/-	pos
Hepatitis B					
+ andere Ursache*	erhöht	+/-	+/-	+/-	neg

* Koinfektion mit HCV, HIV; Vorliegen von Fettleber, Hämochromatose, medikamentös induzierte Leberschäden etc.

enten wird die Infektion durch Nachweis der HCV-RNS gesichert. Der diagnostische Test für die akute Hepatitis B ist der Nachweis von IgM-Antikörpern gegen HBcAg. Allerdings kann mit keinem serologischen Test eine akute Erkrankung von einem Schub einer chronischen Hepatitis B unterschieden werden. Die Diagnose ist nur durch eine Verlaufsbeurteilung möglich. Eine Leberbiopsie ist nicht erforderlich. Je nach Befundlage sind verschiedene Formen der chronischen Hepatitis C zu beschreiben (Tabelle 2).

Chronische Hepatitis C

Die Diagnose einer chronischen Hepatitis C erfordert den Nachweis von Antikörpern gegen das Hepatitis C-Virus (Anti-HCV) und eine mindestens sechsmonatige Kontrollperiode. Bei positivem Antikörpertest ist der Nachweis der HCV-RNS im Serum notwendig. Die Bestimmung des HCV-Genotyps und die Quantifizierung der HCV-RNS sind zur Therapieentscheidung notwendig. In die Diagnostik gehen Standardparameter zur Entzündung, Cholestase, und Syntheseleistung der Leber ein. Die Höhe der Transaminasen ist zur Indikationsstellung nicht hilfreich. Je nach Befundlage sind verschiedene Formen der chronischen Hepatitis C zu beschreiben (Tabelle 3).

Eine histologische Sicherung der Diagnose ist keine unbedingte Voraussetzung zur Therapieindikation. Eine Leberbiopsie sollte aber bei unklarer Anamnese (kein bekannter Infektionsweg) durchgeführt werden und erlaubt darüber hinaus eine diagnostische Abgrenzung – insbesondere gegenüber der Hämochromatose und alkoholischen Hepatopathien.

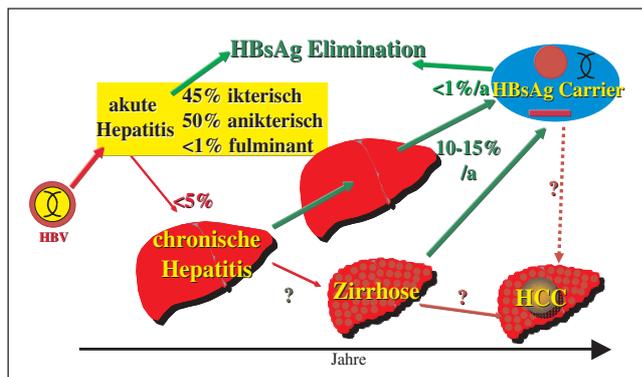


Abbildung 1: Naturgeschichte der chronischen Hepatitis B-Virusinfektion

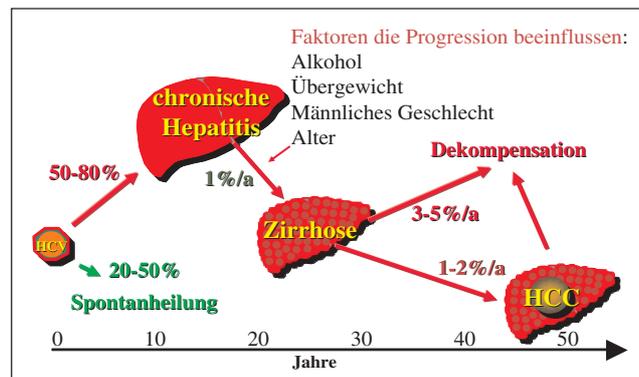


Abbildung 2: Naturgeschichte der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion

Tabelle 3: Formen der chronischen Hepatitis C

Alle antiHCV +!	GPT	HCV-RNS	HBsAg	anti-HIV
Abgeheilte Hepatitis C	normal	neg	neg	neg
Chronische Hepatitis C	erhöht	pos	neg	neg
HCV-Carrier???	normal	pos	neg	neg
Koinfektion	erhöht	pos	+/-	+/-
+ andere Ursache*	erhöht	+/-	neg	neg

* Fettleber, Hämochromatose, Autoimmunhepatitis, medikamentös induzierte Leberschäden etc.

Chronische Hepatitis B

Die Diagnose einer chronischen Hepatitis B erfordert den Nachweis des HBsAg im Blut und eine mindestens sechsmonatige Kontrollperiode. Zur weiteren Charakterisierung soll HBeAg and antiHBe bestimmt werden. Zur Therapieentscheidung und -überwachung ist die Quantifizierung der HBV-DNS notwendig. In die Diagnostik gehen Standardparameter zur Entzündung, Cholestase und Syntheseleistung der Leber ein. Die Höhe der Transaminasen spielt bei der Indikationsstellung zur Therapie eine gewisse Rolle.

Eine histologische Sicherung der Diagnose ist keine unbedingte Voraussetzung zur Therapieindikation, ist aber in Einzelfällen zur Auswahl der richtigen Therapie entscheidend.

Therapie

Chronische Hepatitis C

Die Therapie jeder Infektionskrankheit, so auch der chronischen Hepatitis C, zielt auf Dauerheilung der Erkrankung durch eine Elimination des Erregers aus dem Körper hin. Da dieses Ziel besonders bei chronischen Infekten nur schwer, und manchmal gar nicht, erreicht werden kann, werden neben der Viruselimination oft auch andere Therapieziele definiert. Bei der chronischen Hepatitis C sind dies die Verbesserung der Lebensqualität und die Verhinderungen der langfristigen Komplikationen der chronischen Hepatitis C wie die Entwicklung der Zirrhose und des Hepatoms.

Interferon alpha

Wirkmechanismus und Beurteilung der Wirksamkeit

Das einzige antiviral wirksame Medikament bei chronischer Hepatitis C ist Interferon-alpha. Interferon-alpha ist ein körpereigenes Zytokin, welches von virusbefallenen Zellen produziert wird. Bindet sich Interferon-alpha an seinen Rezeptor an der Zelloberfläche, kommt es letztlich zur Produktion von antiviral aktiven Proteinen, die entweder das Virus zerstören oder zur Apoptose der befallenen Zelle führen [4]. Darüber hinaus ist Interferon-alpha eine potente immunmodulatorische Substanz. Voraussetzung für eine erfolgreiche antivirale Wirkung von Interferon-alpha ist eine intakte Signalkaskade. Leider kann das Hepatitis C-Virus diese Signalübertragung mit interferieren und somit die antivirale Wirkung blockieren [5]. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist das Vorliegen Interferon-sensitiver Virusstämme.

Das Ansprechen auf Interferon kann in zwei Phasen unterteilt werden. In der ersten Phase kommt es zur Hemmung der Virusreplikation und zur Verhinderung der Neuinfektion nichtbefallener Hepatozyten. Diese initiale Phase dauert etwa 2 Wochen und ist von der Interferondosis abhängig. Interferon-sensitive Virusstämme reagieren prompt

Tabelle 4: Charakteristika von pegylierten (PEG) Interferon (IFN) alpha-Präparaten

	Pegylierung Größe Seitenkette	t _{1/2} (d)	Elimination durch	Empfohlene Dosis µg/Wo
PEG-IFN-α2a (PEGASYS®)	40 kD verzweigt	> 7	Leber	180
PEG-IFN-α2b (PEGIntron®)	12 kD linear	2	Niere	1,5/kg

kD = Kilodalton

auf exogen zugeführtes Interferon. Bereits 24 h nach einer einzigen Interferondosis sinkt die Viruskonzentration im Blut um mehr als 90 % ab [6, 7], hingegen ändert sich die Viruskonzentration bei Interferon-resistenten Stämmen kaum. Die Hemmung der Virusreplikation und der Infektion nichtbefallener Hepatozyten durch Interferon ist die Voraussetzung, aber nicht ausreichend für eine erfolgreiche Viruselimination. In der zweiten Phase werden virusbefallene Hepatozyten entweder durch natürlichen Zelluntergang oder durch zelluläre Immunabwehr entfernt [8]. Dieser Vorgang ist von der Interferondosis weitgehend unabhängig und dauert mehrere Monate.

Die erfolgreiche komplette Viruselimination wird durch Kombination mit Ribavirin entscheidend verbessert. Ribavirin ist ein Nukleosidanalogue mit einer antiviralen Aktivität gegen eine Reihe von RNA-Viren. Obwohl Ribavirin selbst keine Aktivität gegen HCV hat, ist es in Kombination mit Interferon hoch wirksam [9, 10]. Der genaue Wirkmechanismus von Ribavirin bei chronischer Hepatitis C ist nicht bekannt. Die Hauptwirkung von Ribavirin dürfte die Steigerung (oder Beschleunigung) der Elimination von virusbefallenen Hepatozyten sein. Möglicherweise ist dieser Effekt durch eine verbesserte Immunantwort erklärbar. Somit kann die Zahl der Rezidive nach Absetzen von Interferon-alpha signifikant gesenkt und der Prozentsatz der dauergeheilten Patienten bis auf das Fünffache angehoben werden.

Durch eine galenische Veränderung kann die Wirkdauer von Interferon soweit verlängert werden, daß es nur mehr einmal wöchentlich gegeben werden muß. Diese Verlängerung der Verfügbarkeit wird durch eine Bindung des Interferonmoleküls an Polyethylenglykol (PEG) erreicht. Zwei Firmen haben unterschiedlich pegylierte Interferone in den Handel gebracht. Im Gegensatz zu den handelsüblichen Interferon-alpha-Präparaten unterscheiden sich diese zwei Medikamente in vielen Punkten wesentlich (Tabelle 4 und 5). Gegenüber Standard-Interferonen erhöhen pegylierte Interferon die Ansprechraten um etwa 20 % [11, 12].

In einer vor kurzem publizierten randomisiert-kontrollierten Studie [13] wurden 1.311 Patienten in 4 Gruppen mit unterschiedlicher Therapiedauer (24 vs. 48 Wochen) und Ribavirindosis (800 mg/d vs. 1000 or 1200 mg/d) behandelt. Die Ansprechrate auf eine 48-wöchige Therapie mit der höheren Ribavirindosis war 63 %. Das wichtigste Resultat dieser Studie war aber, daß bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3 eine 24-wöchige Therapie mit der niedrigeren Ribavirindosis ausreicht.

Die antivirale Wirkung von Interferon kann durch verschiedene Parameter gemessen werden. Ursprünglich wurde ein erfolgreiches Ansprechen durch die Normalisierung der GPT unter Therapie dokumentiert. Spätere Studi-

Tabelle 5: Dauerheilungsraten (%) nach 48wöchiger Therapie

Interferon	Fried et al. [11]		IFN α 2b	Manns et al. [12]	
	PEG-IFN α 2a	IFN α 2b		IFN α 2b	PEGIFN α 2b
Dosis	180 μ g/Wo		3 MU/3 xWo	3 MU/3 xWo	1,5 μ g/kg/Wo 1,5 (4 Wo) \rightarrow 0,5 μ g/kg (44 Wo)
RBV-Dosis	1–1,2 g/d (n = 453)	Placebo (n = 224)	1–1,2 g/d (n = 444)	1–1,2 g/d (n = 505)	0,8 g/d (n = 511) 1–1,2 g/d (n = 514)
Alle Patienten	56 ^a	29	44	47	54** 47
Genotyp 1	46 ^b	21	36	33	42* 34
Genotyp 2/3	76 ^c	45	61	79	82 80
F3/F4	43	21	33	41	44 59

Intent to treat Analyse, beide Studien hatten den gleichen Vergleichsarm (3 MU IFN α 2b/3 xWoche + 1–1,2 g RBV/d); ^a p < 0,01, ^b p = 0,01, ^c p = 0,005, ^d p = 0,003, ^e p = 0,04 PEGIFN- α 2a/RBV vs. IFN α 2b/RBV, * p = 0,02 ** p \leq 0,01 PEGIFN- α 2a (1,5 μ g/kg/Woche)/RBV über 48 Wochen vs. IFN α 2b/RBV

en verwenden den direkten Virusnachweis als Parameter. Grundsätzlich unterscheidet man bei der Beurteilung des Ansprechens („Response“) eine Normalisierung der Transaminasen („biochemisches Ansprechen“) von der fehlende Nachweisbarkeit des Virus („virologisches Ansprechen“) zu Therapieende („end of treatment response“) oder 6 Monate nach Therapieende („sustained virologic response“ – Dauerheilung).

Dosierung und Therapiedauer

Die optimale Dosis und Dauer einer Interferontherapie ist nicht bekannt. Sie wird neben virologischen Faktoren (Virussubtyp und Virusmenge, initiale Virusresistenz) auch von individuellen Faktoren (Fibrosegrad, Eisengehalt der Leber, Körpergewicht, Alkoholkonsum) beeinflusst. Die publizierten Registrierungsstudien mit der Kombination von pegylierten Interferon mit Ribavirin [11, 12] sind die Basis für die Empfehlungen von internationalen Konsensuskonferenzen (Abb. 3). Empfohlen wird bei bisher unbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C die Gabe von Peginterferon (180 μ g PEGASYS®/Woche oder 1,5 μ g PegIntron®/kg/Woche) in Kombination mit Ribavirin [14]. Die Ribavirindosis beträgt bei Patienten mit Genotyp 1 oder 4 1,0 (50–75 kg Körpergewicht) bis 1,2 g (ab 75 kg) pro Tag, bei Patienten mit Genotyp 2 und 3 800 mg/d. Patienten mit den Genotypen 2 und 3 werden 24 Wochen behandelt. Eine Überprüfung der HCV-RNS während der Therapie ist bei diesen Patienten nicht notwendig. Bei Patienten mit Genotyp 1 oder 4 wird der Erfolg der Therapie erstmals nach 12 Wochen beurteilt. Ist nach 12wöchiger Behandlung die HCV-RNS nicht negativ oder die Viruskonzentration im Blut nicht um mindestens 99% (2 log) abgefallen, sollte die Therapie beendet werden. Bei virologischem Ansprechen werden die Patienten insgesamt 48 Wochen behandelt. Eine Kontrolle der Leberhistologie ist selten indiziert und sollte, falls notwendig, frühestens sechs Monate nach Therapieende erfolgen.

Tabelle 6: Befunde und Erkrankungen, bei denen die Behandlung mit Interferon-alpha kontraindiziert bzw. eingeschränkt ist

- Anamnese einer Psychose
- Anamnese eines Anfallsleidens
- Schwere Allgemeinerkrankung
- Autoimmunerkrankung
- Gleichzeitige Heparintherapie
- Dekompensierte Leberzirrhose (Stadium Child-Pugh C)
- Ösophagus-Varizenblutung
- Hepatische Enzephalopathie
- Schwangerschaft oder eine unzureichende Methode der Empfängnisverhütung
- Blutungsneigung bei subkutaner Injektion
- Immunsuppression (zum Beispiel Cyclosporin A- oder Steroidtherapie)
- Thrombozytenzahl unter 70.000/ μ l
- Leukozytenzahl unter 2000/ μ l

Das Vorliegen einer Leberzirrhose ist keine grundsätzliche Kontraindikation gegen eine Interferon-Behandlung. Allerdings ist mit einer niedrigeren Ansprechrate zu rechnen. Patienten im Child A-Stadium werden wie nichtzirrotische Patienten behandelt. Unklar ist, ob eine Behandlung bei Patienten mit Child B durchgeführt werden soll. Hinsichtlich der Dosierung und Therapiedauer gibt es keine generellen Empfehlungen. Sinnvollerweise sollte die Interferondosis so niedrig wie möglich gewählt werden. Eine individuelle Dosisanpassung ist erforderlich. Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child C) werden derzeit nicht behandelt. Patienten nach Lebertransplantation sollten ausschließlich in hepatologischen Spezialabteilung im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden.

Die Therapie ist für den Patienten belastend. Die wesentlichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengefaßt.

Weitere Versuche mit Kombinationen zur Verbesserung des Ansprechens auf Interferon

Verschiedenste Kombinationen wurden im Laufe der Zeit auf ihre Wirksamkeit überprüft. Meist gibt es zwar ein nachvollziehbares Rationale für diese Versuche, aber kontrollierte Studien haben keinen Benefit für die Kombination von Interferon mit Ursodesoxycholsäure, nichtsteroidalen Antirheumatika, Aderlaßtherapie, N-Acetylcystein oder Amantadin gezeigt. Derzeit wird in Österreich die Triplekombination PEGASYS® + Ribavirin + Amantadin in einer prospektiven Doppelblindstudie (TRIPEG-Studie) geprüft. Endgültige Daten sind Ende 2004 zu erwarten. Es gibt daher derzeit kein Rationale, eines dieser Regime außerhalb von klinischen Prüfungen einzusetzen.

Tabelle 7: Vorsichtsmaßnahmen bei geplanter Behandlung mit Ribavirin (* absolute Kontraindikation)

Ribavirin führt bei allen Patienten zu einem Abfall des Hämoglobins um ca. 2 g/dL. Als Folge der Hämolyse steigt das Serumbilirubin (belanglos) und die Serumharnsäure (meist unproblematisch, Vorsicht bei Gichtpatienten!) an.

Besondere Vorsicht ist geboten bei:

- Vorliegen einer Anämie (Hb < 13 g/dl beim Mann, < 12 g/dl bei der Frau). Falls eine Kombinationstherapie trotzdem gegeben werden soll, muß mit einer Ribavirindosis von 600 mg/d begonnen werden. Bei einem Hb < 10 g/dl ist Ribavirin kontraindiziert
 - Symptomatische koronare Herzkrankheit* (kardiologische Abklärung und Therapie vor Beginn der antiviralen Therapie erforderlich)
 - Vorliegen von Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit (kardiologische Abklärung nötig), wie Diabetes, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Adipositas
- Teratogenität:**
- Schwangerschaft*
 - Unzureichende Methode der Empfängnisverhütung* (bei Mann und Frau!) während und bis sechs Monate nach der Verabreichung von Ribavirin

Sonderformen

- Dialysepatienten: Die Indikation zur Interferontherapie beruht nicht alleine auf der Höhe der Transaminasen, sondern ist im speziellen von der Grunderkrankung und der Prognose abhängig zu machen. Eine Interferontherapie ist bei Patienten zu überlegen, die für eine Nierentransplantation vorgesehen sind, da eine Therapie nach der Transplantation das hohe Risiko einer Abstoßungsperiode birgt.
- Extrahepatische Manifestationen: Patienten mit extrahepatischen Manifestationen einer Hepatitis C, wie Kryoglobulinämie oder Vaskulitis, können von einer antiviralen Therapie profitieren.
- Vorgehen bei Drogen- und Alkoholabhängigen: Eine antivirale Therapie ist bei aktuell i.v.-Drogen- bzw. Alkoholabhängigen absolut kontraindiziert. Patienten nach einer erfolgreichen Entziehungskur und/oder im Methadonprogramm können eine entsprechende antivirale Therapie erhalten.
- Koinfektionen mit HBV oder bei zusätzlichem Bestehen einer HIV-Infektion: Seit der Verfügbarkeit und den Erfolgen der HAART bei HIV/AIDS ist die Leberzirrhose mit ihren Komplikationen eine der Haupttodesursachen bei dieser Patientengruppe geworden. Daher wäre eine erfolgreiche Elimination des HCV unbedingt anzustreben. Das Vorliegen einer HIV-Infektion (bei normaler Zahl von CD4 Zellen) ist keine Kontraindikation gegen eine antivirale Therapie der Hepatitis C. Die Wirksamkeit der PEG-IFN/Ribavirin-Kombinationstherapie bei HIV-Infizierten wurde in prospektiven kontrollierten Studien (mit Dauerheilungsraten zwischen 27 und 40 %) dokumentiert [15, 16].
- Patienten mit normalen Transaminasen: Unklar ist ob Patienten mit normalen Transaminasen behandelt werden sollten. Derzeit wird diskutiert, ob der Normalbereich der Transaminasen nicht zu hoch ist. Auf alle Fälle sollten HCV-RNS-positive Patienten mit normalen Transaminasen langfristig kontrolliert werden; kommt es zu einem Anstieg der Werte, besteht eine Therapieindikation. Die NIH-Konsensuskonferenz überlässt diese Entscheidung dem Patienten und seinem Arzt [14]. Grundsätzlich sind die Ansprechraten bei Patienten mit (wirklich) normalen Transaminasen ähnlich denen bei Patienten mit erhöhten Transaminasen. Besteht eine medizinische Indikation zur Behandlung, ist primär eine Leberbiopsie durchzuführen. Bei einer mittelgradigen entzündlichen Aktivität ist eine Therapie möglich.
- Nonresponder auf eine vorangegangene Kombinationstherapie: Ob diese Patienten von einer neuerlichen Therapie profitieren, ist unbekannt. Erhielten die Patienten in der Erstbehandlung ein Standardinterferonpräparat, kann ein Therapieversuch mit einem pegylierten

Interferon erwogen werden. Sinnvoll ist dies nur im Rahmen einer klinischen Studie. Nach der derzeitigen spärlichen Datenlage profitieren maximal 10% der Nonresponder von einer neuerlichen Therapie.

Neue antivirale Substanzen

Merimepodib (MPB) (VX-497, Vertex, USA) ist ein neuer selektiver Inhibitor der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) mit einer potenten antiviralen Aktivität gegen HCV im in vitro-Replicon System. In einer Phase 2-Studie erhöhte 50 mg VX-497 die antivirale Aktivität einer Peg-IFN/Ribavirin-Rethherapie bei Nonrespondern [17].

Derzeit wird von mehreren Firmen nach Hemmern von HCV-Enzymen gesucht. Am weitesten sind die Erfahrungen mit Hemmern der HCV Serin (NS3/4A) Protease [18]. VX-950 (Vertex, USA) und BILN-2061 (Boehringer Ingelheim, D) sind potente Hemmer der HCV-Replikation in vivo und in vitro. Allerdings wurden bereits distinkte resistente Virusstämme identifiziert. Klinische Erfahrungen gibt es bis dato nicht.

Antifibrotika

Gelingt es durch eine Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie nicht, die Virusreplikation zu stoppen, geht die Leberentzündung unvermindert weiter und kann über einen längeren Zeitraum hinweg zur Leberzirrhose führen. Die chronische Entzündung *per se* ist ein starker Reiz zur Fibrogenese. Diese kann weiter durch oxydativen Stress (z. B. durch vermehrten Alkoholkonsum und/oder durch hepatische Eisenspeicherung [19]) weiter gesteigert werden. Daher wären Fibrogenese-hemmende Therapien sinnvoll, die das Fortschreiten der Fibrosierung unabhängig von einem antiviralen Effekt verhindern könnten. Die Testung solcher Medikamente ist durch das Fehlen leicht verfügbarer Parameter schwierig. Folgende Medikamente haben ein antifibrotisches Potential:

- Interferon-alpha: Neben antiviralen und immunmodulierenden Effekten hat Interferon-alpha auch antifibrotische Eigenschaften. So konnte in vielen Therapiestudien bei chronischer Hepatitis C selbst bei Interferon-Nonrespondern eine signifikante Abnahme der Fibrose festgestellt werden [20, 21]. Diese war natürlich weniger deutlich als bei kompletten Respondern. Basierend auf diesen Beobachtungen wurden mathematische Modelle erstellt, die durch eine jahrelange (jahrzehntelange?) Interferontherapie die Verhinderung einer Leberzirrhose voraussagen [22]. Einige mehrjährige placebokontrollierte Therapiestudien sind vor kurzem begonnen worden (HALT-C Studie: PEG-Interferon-alpha2a vs. Placebo; EPIC Studie: PEG-Interferon-alpha2b vs. Placebo). Endgültige Daten sind kaum vor 2008 zu erwarten. Eine

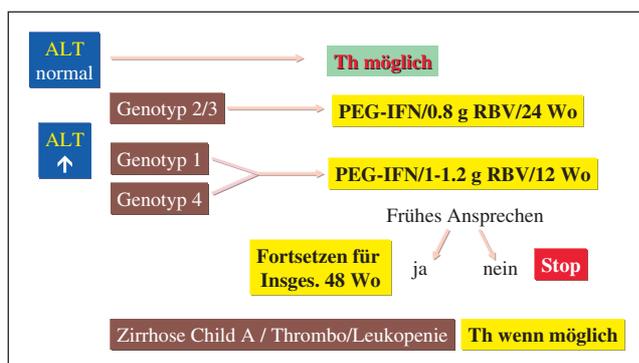


Abbildung 3: Algorithmus zur Therapie der chronischen Hepatitis C

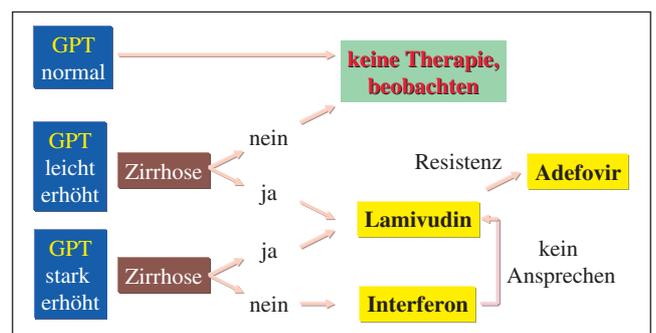


Abbildung 4: Algorithmus zur Therapie der chronischen Hepatitis B

Monotherapie mit Ribavirin zeigte ähnliche Effekte, aber Langzeitresultate fehlen [23].

- Silymarin, ein Extrakt aus der Mariendistel (*Silybum marianum* Gaertneri), wird seit Jahrhunderten zur Therapie von Leberkrankheiten verwendet. Die klinische Wirkung von Silymarin ist kontroversiell. In einer vor 25 Jahren in Österreich durchgeführten, prospektiv-randomisierten, placebokontrollierten Studie wurde eine signifikante Senkung der Mortalität in der Verumgruppe beobachtet [24]. Damals wurde angenommen, daß dieser Effekt vorwiegend durch Entgiftung von freien Radikalen, die beim erhöhten Alkoholkonsum entstehen, zu erklären ist. Andere Studien konnten jedoch keinen Benefit bei Patienten mit alkoholischer Zirrhose beobachten. Soweit eine retrospektive Analyse der österreichischen Studie, die zu einer Zeit durchgeführt wurde, als die Hepatitis C unbekannt war, überhaupt möglich ist, scheinen Patienten mit chronischer Hepatitis C (diagnostiziert 10 bis 20 Jahre nach Studienende) von der Silymaringabe profitiert haben [Ferenci P, unpublizierte Beobachtungen]. Silymarin ist eine potente (die dzt. von allen im Handel befindlichen Medikamente potenteste) antifibrotische Substanz [25]. Daher erscheint ein langfristiger Einsatz bei Patienten mit chronischer Hepatitis C zur Verhinderung der Fibroseprogression sinnvoll. Eine kontrollierte Studie in Österreich und Deutschland ist derzeit im Laufen.
- Therapeutische Impfung: Durch spezielle immunogene viruspezifische Epitope wird versucht, eine viruspezifische T-Zell-Antwort zu induzieren. Erste Versuche zeigen, daß dieses Konzept möglich ist, aber zu keiner Viruselimination führt. Hingegen konnten in einer prospektiven Studie bei etwa einem Drittel der behandelten Nonresponder gezeigt werden, daß der Fibrosegrad in einem kurzen Zeitraum abnahm [26]. Ob sich dieses Therapiekonzept wirklich durchsetzen wird, kann derzeit nicht beurteilt werden.
- Interleukin-10: Eine prospektive Phase II/III-Studie wurde mit einer kleinen Gruppe von Interferon-Nonrespondern mit täglicher Gabe von 4 bzw. 8 µg IL-10/d über 3 Monate publiziert [27]. Die Patienten wurden vor Beginn und bei Therapieende leberbiopsiert. Bei den meisten fand sich eine signifikante Reduktion der Fibrose. Der antifibrotische Wirkmechanismus von IL-10 ist unbekannt. IL-10 hat antiinflammatorische, aber keine antiviralen Eigenschaften [28].

Chronische Hepatitis B

Die derzeitige Strategie der Behandlung der chronischen Hepatitis B ist die Hemmung der aktiven Virusreplikation. Die Wirksamkeit der Therapien wird durch kontinuierliche Überwachung der Blutspiegel der HBV-DNA im Serum, der Aktivität der Serum-Transaminasen, des Verlustes von Virusantigenen (HBeAg und HBsAg), der Serokonversion zu anti-HBe und anti-HBs und letztlich durch Verbesserung der Leberhistologie kontrolliert. Die Effizienz der Therapie mit Interferon-alpha (IFN- α) und mit den Nukleosidanaloga Lamivudin und Adefovir wurde durch diese klinischen Marker nachgewiesen und diese Kombination ist derzeit zur Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen.

Die spontane Serokonversion von Hepatitis B e-Antigen (HBeAg) zu anti-HBe kommt etwa bei 15 % der Patienten/Jahr vor. Normalerweise kommt es gleichzeitig mit der Serokonversion zur Normalisierung der Serum-Transaminasen, einem Abfall des Hepatitis B-Virus (HBV) im Serum (unter 10^6 Kopien/ml) und einer deutlichen Abnah-

me der entzündlichen Veränderungen in der Leber. Verfügbare antivirale Therapien wie IFN- $\alpha 2$ und Nukleosidanaloga (Lamivudin und Adefovir) steigern die Rate der HBeAg-Serokonversion und reduzieren die Progression der Erkrankung. Alle Therapien sind bei Patienten mit normalen Transaminasen unwirksam. Die besten Ansprechraten kann man bei Patienten mit hoher Entzündungsaktivität erwarten. Die Ansprechraten sind ähnlich, ob sie durch Kombination gesteigert werden können, wird derzeit in prospektiven Studien untersucht.

Interferon-alpha

Die Ansprechrate auf IFN- $\alpha 2$ ist nur 20%. Präliminäre Daten zeigen, daß Peginterferon- $\alpha 2a$ effektiver als konventionelles IFN ist [29]. In dieser prospektiven Studie bei 194 bisher unbehandelten Patienten mit HBeAg pos.-chronischer Hepatitis B wurden verschiedene Dosierungen von Peginterferon alpha-2a (90, 180 oder 270 µg/Woche) mit 4,5 MU Standard-Interferon alpha-2a 3 x Woche, jeweils für 24 Wochen verglichen. 24 Wochen nach Therapieende kam es bei 37, 35 bzw. 29% der mit PEG-IFN (90, 180, 270 µg) und bei 25% mit Standard-IFN behandelten Patienten zur HBeAg-antiHBe-Serokonversion. Auf Grund der Nebenwirkungen und dem Risiko der gesteigerten Morbidität ist die Anwendung von IFN- $\alpha 2$ bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose kontraindiziert.

Nukleosidanaloga

Die Wirksamkeit von Lamivudin ist gut belegt. Nach einer einjährigen Therapie betrug die HBeAg-Serokonversionsrate 16–18% gegenüber 4–6% bei unbehandelten Kontrollen [30, 31]. Eine Verbesserung der Leberhistologie (definiert als Reduktion des nekroinflammatorischen Scores um 2 Punkte) wurde bei 49–56% der behandelten Patienten beobachtet (23–25% bei Kontrollen). Durch Verlängerung der Therapie stieg die Serokonversionsrate auf 27, 40, 47 und 50% nach 2, 3, 4 bzw. 5 Jahren Behandlung. Allerdings wurde gleichzeitig eine Zunahme Lamivudin-resistenter Mutanten (YMDD-Mutante) beobachtet, nach 5 Jahren waren 67% der HBV-Stämme Lamivudin-resistent.

Adefovir dipivoxil ist ein potenter Hemmer der HBV-Replikation, auch bei Lamivudin-resistenten Stämmen. Bei HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B war nach 48wöchiger Gabe von 10 mg oder 30 mg Adefovir dipivoxil/Tag die Reduktion der HBV-DNA-Konzentration im Serum (um 3,52 bzw. 4,76 im Vergleich zu Placebo: 0,55 log Kopien/ml; bei 21% bzw. 39% unter der Nachweisgrenze vs. 0%), die histologische Besserung (53% bzw. 59% vs. 25%), die Normalisierung der Transaminasen (48%, bzw. 55% vs. 16%) und die Häufigkeit der HBeAg-Serokonversion (12% bzw. 14% vs. 6%) signifikant [32]. In einer zweiten Studie [33] bei anti-HBe-positiver chronischer Hepatitis B verbesserte sich nach 48wöchiger Therapie mit 10 mg Adefovir dipivoxil/Tag die Leberhistologie bei 64% der Patienten (33% unter Placebo; $p < 0,001$), bei 51% war die Serum-HBV-DNA unter der Nachweisgrenze (0% in der Placebogruppe; $p < 0,001$). Der antivirale Effekt war unabhängig vom HBV-Genotyp, dem HBeAg-Status oder der Rasse. In beiden Studien wurden keine Adefovir-resistente Mutationen identifiziert. Das Nebenwirkungsprofil von Lamivudin und Adefovir war nicht unterschiedlich von Placebo.

Derzeit werden verschiedene Kombinationen wie Lamivudin mit IFN oder PEG-IFN, Lamivudin mit Adefovir untersucht. Weitere neue Nukleosidanaloga wie Entecavir, Clevudine und Emtricitabin werden derzeit in Phase III-Studien getestet.

Die Europäische Lebergesellschaft (EASL) hat im vorigen Jahr **folgende Empfehlungen** zur Therapie der chronischen Hepatitis B formuliert (siehe auch Algorithmus in Abb. 4) [34]:

1. HBeAg-positive Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Hepatitis ohne Zirrhose: Initialtherapie: Interferon alpha für 4–6 Monate (5 MU/d oder 9–10 MU 3 x Woche), bei Kontraindikation gegen Interferon oder bei schlechter Verträglichkeit: Lamivudin (100 mg/d) oder Adefovir (10 mg/d) mindestens für 1 Jahr. Bei Wiederauftreten nach Therapieende neuerliche Behandlung mit Nukleosidanaloga.
2. HBeAg-negative Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Hepatitis ohne Zirrhose: Interferon alpha für 12–24 Monate (5–6 MU/3x Woche), bei Kontraindikation gegen Interferon oder bei schlechter Verträglichkeit: Lamivudin (100 mg/d) oder Adefovir (10 mg/d) mindestens für 1 Jahr. Die optimale Therapiedauer ist unbekannt. Bei Wiederauftreten nach Therapieende neuerliche Behandlung mit Nukleosidanaloga.
3. Patienten mit milder Hepatitis (normale oder niedrige Transaminasen) werden unabhängig vom HBeAg-Status nicht antiviral behandelt, sondern nur in regelmäßigen Intervallen kontrolliert.
4. Bei Rezidiv unter laufender Lamivudin-Therapie durch Lamivudin-resistente Stämme gibt es folgende Optionen: (i) Fortführung der Lamivudin-Gabe, falls Serum-HBV-DNA und Transaminasen unter dem Ausgangswert; (ii) keine Therapie bei Patienten ohne Zirrhose und ohne Immunsuppressiva; (iii) Wechsel zu Adefovir.
5. Patienten mit kompensierter Zirrhose werden wie nicht-zirrhotische Patienten behandelt. Patienten mit dekomensierter Zirrhose sollen für eine ev. Lebertransplantation evaluiert werden. Bei Nachweis einer HBV-Replikation soll eine Therapie mit Nukleosidanaloga gegeben werden, Interferon ist kontraindiziert. Patienten können sich soweit erholen, daß möglicherweise die Transplantation hinausgezögert werden kann. Nach der Transplantation werden Patienten mit rekurrenter Hepatitis B mit Lamivudin oder Adefovir behandelt. Die Nierenfunktion muß unter Adefovir genau überwacht werden.
6. HBV-infizierte Patienten, die eine immunsuppressive oder zytostatische Therapie benötigen: Lamivudin sollte 2–4 Wochen vor der geplanten Therapie begonnen werden und für 3–6 Monate nach Ende der immunsuppressiven Therapie fortgeführt werden. Adefovir ist außer bei Patienten nach Nierentransplantation eine sichere Alternative.
7. Koinfektionen mit HBV oder bei zusätzlichem Bestehen einer HIV-Infektion: Seit der Verfügbarkeit und den Erfolgen der HAART bei HIV/AIDS ist die Leberzirrhose mit ihren Komplikationen eine der Haupttodesursachen bei dieser Patientengruppe geworden. Daher wäre eine erfolgreiche Elimination des HCV unbedingt anzustreben. Das Vorliegen einer HIV-Infektion (bei normaler Zahl von CD4-Zellen) ist keine Kontraindikation gegen eine antivirale Therapie der Hepatitis C.

Literatur:

1. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, Gangl A, Ferenci P. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003; 37: 60–4.
2. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, Doo E, Khokar F, Promrat K, Herion D, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 97–104.
3. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S35–S46.

4. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 227–64.
5. Taylor DR, Shi ST, Romano PR, Barber GN, Lai MM. Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PKR by HCV E2 Protein. *Science* 1999; 285: 107–10.
6. Zeuzem S, Lee JH, Franke A, Ruster B, Prummer O, Herrmann G, Roth WK. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alpha. *Hepatology* 1998; 27: 1149–56.
7. Magalini A, Puoti M, Putzolu V, Quiros-Roldan E, Forleo MA, Rossi S, et al. Decrease of HCVRNA after three days of daily interferon treatment is predictive of the virological response at one month. *J Clin Lab Anal* 2000; 14: 120–4.
8. Ferenci P. Have we achieved the optimal dosing of interferon in hepatitis C? *Viral Hepatitis Reviews* 1999; 5: 229–45.
9. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomized 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. *Lancet* 1998; 352: 1426–32.
10. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–92.
11. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
12. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
13. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
14. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: June 10–12, 2002. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S3–20.
15. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H, Jr, Pisse S, De Pamphilis J, Frank Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT, for the APRICOT Study Group. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438–50.
16. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, Peters MG, Koziel MJ, Bhan AK, Alston B, Colquhoun D, Nevin T, Harb G, van der Horst C, for the AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451–9.
17. Marcellin P, Horsmans Y, Nevens F, Grange JD, Bronowicki JD, Vetter D, Kauffman R, Knox S, McNair L, Moseley S, Alam J. A phase II, placebo-controlled study of Merimepodib (VX-497), in combination with pegylated interferon-alpha, and ribavirin in patients with chronic hepatitis C non-responsive to previous therapy with interferon-alpha and ribavirin. *J Hepatology* 2004 (in press).
18. Ferenci P. Protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C – a new target for the magic bullet identified. *J Hepatol* 2004; 40: 184–6.
19. Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Chopra S, Flamm S, Reddy RK, Grace N, et al. Iron reduction as an adjuvant to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C who have previously not responded to interferon: A multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000; 32: 135–8.
20. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778–89.
21. Poynard T, McHutchinson J, Manns M, Trepco C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, et al. Impact of pegylated IFN alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303–13.
22. Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, Moussalli J, Olivi M, Vidaud M, et al. Modeling the impact of interferon alpha treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group. *Gastroenterology* 1999; 116: 378–86.
23. Hoofnagle JH, Ghany MG, Kleiner DE, Doo E, Heller T, Promrat K, Ong J, Khokhar F, Soza A, Herion D, Park Y, Everhart JE, Liang TJ. Maintenance therapy with ribavirin in patients with chronic hepatitis C who fail to respond to combination therapy with interferon alpha and ribavirin. *Hepatology* 2003; 38: 66–74.
24. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, Meryn S, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9: 105–13.
25. Schuppan D, Jia JD, Brinkhaus B, Hahn EG. Herbal products for liver diseases: a therapeutic challenge for the new millennium. *Hepatology* 1999; 30: 1099–104.

26. Nevens F, Roskams T, Van Vlierberghe H, Horsmans Y, Sprengers D, Desmet V, et al. A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1289–96.
27. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JYN, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: A pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000; 118: 655–60.
28. Nelson DR, Tu Z, Soldevila-Pico C, Abdelmalek M, Zhu H, Xu YL, Cabrera R, Liu C, Davis GL. Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proviral and anti-inflammatory effect. *Hepatology* 2003; 38: 859–68.
29. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahn FE, Pluck N. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298–305.
30. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 61.
31. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256.
32. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808–16.
33. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800–7.
34. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, Mele A, Paumgartner G, Pietrangelo A, Rodes J, Rosenberg W, Valla D. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): S3–25.

Univ.-Prof. Dr. med. Peter Ferenci

Geboren 1948 in Budapest. Medizinstudium in Wien von 1966 bis 1972. 1973–1979 Facharzt-ausbildung an der 1. Medizinischen Universitätsklinik (Prof. Dr. E. Deutsch) und 1. Univ.-Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie (Prof. Dr. F. Wewalka) in Wien. 1979 Facharzt für Innere Medizin, seit 1994 Zusatzfach: Gastroenterologie und Hepatologie (neugeschaffen 1994). 1974–1980 Ausbildung in Psychotherapie bei Prof. Dr. E. Ringel. 1984 Verleihung der Venia docendi an der Medizin. Fakultät der Universität Wien. 1990 Verleihung des Titels „a. o. Univ.-Professor“. 1998 Zusatzfach Humangenetik. 2002 Leiter des Labors für Molekulargenetik der Univ. Klinik für Innere Medizin IV. 2004 Verleihung der Ehrendoktorwürde (Dr. h. c.) der Universität Cluj-Napoca.

Mitglied und Vorstandsmitglied in nationalen und internationalen Fachgesellschaften, Organisation von nationalen und internationalen Fachkongressen.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)