

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Antivirale Therapie der
Chronischen Hepatitis C**

Jessner W, Graziadei I, Vogel W

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2005; 3 (1), 15-18

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

Antivirale Therapie der Chronischen Hepatitis C mit normalen Transaminasen

W. Jessner, I. Graziadei, W. Vogel

Der obere Normwert der ALT ist laboratoriums-spezifisch und typischerweise definiert durch ein Konfidenzintervall für eine scheinbar gesunde Population (34 U/l für Frauen und 45 U/l für Männer). Durch Ausschluß von Fettlebererkrankungen ist ein sog. „gesunder“ ALT-Wert definierbar (19 U/l für Frauen und 30 U/l für Männer), über dem auch unterhalb des Normwertes eine signifikante Entzündungsaktivität der Leber vorliegen kann. Eine persistent normale ALT macht einen benignen Erkrankungsverlauf wahrscheinlicher, schließt aber eine signifikante Krankheitsprogression nicht aus. Therapiestudien mit Interferon- α - und Peginterferon- α /Ribavirin-Kombinationstherapie zeigten in Bezug auf Sicherheit und Effektivität vergleichbare Ergebnisse wie bei Patienten mit erhöhter ALT. Die Indikation für die Behandlung der chronischen Hepatitis C kann daher unabhängig von der ALT vor Therapiebeginn abgeklärt werden und Patienten mit normaler ALT sollten nicht routinemäßig von der antiviralen Therapie ausgeschlossen werden.

The upper limit of normal ALT varies in different laboratories and is typically defined by a confidence limit for an apparently healthy population (34 U/l in women and 45 U/l in men). By excluding fatty liver disease a healthy ALT value can be defined (19 U/l for women and 30 U/l for men) above which significant inflammatory activity can be present even below the upper limit of normal. A persistently normal ALT is statistically associated with a more benign course of liver disease but does not preclude clinically significant progression. In studies on interferon- α and peginterferon- α combination therapy safety and efficacy were similar compared to patients with elevated baseline ALT. The indication for treatment of chronic hepatitis C can be evaluated independently from baseline ALT and patients with normal ALT should not be routinely excluded from antiviral therapy. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2005; 3 (1): 15–18.

Abkürzungen:

ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
ASH	Alcoholic Steatohepatitis
AST	Aspartataminotransferase
γ -GT	γ -Glutamyl-Transpeptidase
HCV-PCR	Hepatitis C Virus-Polymerasekettenreaktion (=Virusdirektnachweis)
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
LDH	Laktatdehydrogenase
MHC	Major Histocompatibility Complex
NASH	Non Alcoholic Steatohepatitis
SVR	Sustained Virologic Response (= negative HCV-PCR 6 Monate nach Beendigung der antiviralen Therapie)

Die Behandlungsoptionen der chronischen Hepatitis C haben sich innerhalb der letzten 10 Jahre dramatisch verbessert. Neben der Verlängerung der Therapiedauer für Interferon- α -Monotherapie von 6 auf 12 Monate war einer der wichtigsten Schritte die Einführung der Kombinationstherapie von Interferon- α und Ribavirin, welcher zu 3- bis 4-fach höheren „Sustained Response“-Raten (HCV-PCR-Negativität 6 Monate nach Therapieende) als unter Interferon- α -Monotherapie führte [1, 2].

Ein weiterer Schritt war die Entwicklung von pegylierten Interferonen. Darunter versteht man die Anbindung einer Polyethylenglykol-Seitenkette an das native Interferonmolekül, wodurch eine Verlängerung der Halbwertszeit von 6–8 Stunden auf bis zu 7 Tage ermöglicht wird. Dies soll eine effektivere Viruselimination zufolge haben. Die Kombination aus Peginterferon und Ribavirin führt zur SVR-Raten von 54–63 % bei Patienten mit erhöhten Alaninaminotransferase-Aktivitäten (ALT) und ist derzeit der weltweit übliche Therapiestandard in dieser Patientenpopulation [3–5]. Dabei werden 48 Wochen Therapie für Patienten

mit den Genotypen 1 oder 4, im Gegensatz zu 24 Wochen für jene mit den Genotypen 2 oder 3, empfohlen.

Diese Verbesserungen führten dazu, daß für Patienten mit milder oder nur langsam progredienter Erkrankung die Risiko-/Nutzen-Abwägung hinsichtlich antiviraler Therapie immer mehr in Richtung einer großzügigen Indikationsstellung verlagert wurde. Dies gilt im besonderen für die mit hohen SVR-Raten einhergehenden Genotypen 2 und 3 (Tabelle 1). Für die Genotypen 1 und 4 ist aufgrund der längeren Therapiedauer und der niedrigeren SVR-Raten eine antivirale Therapie bei histologisch geringer Erkrankungsaktivität nicht generell empfehlenswert. Die klassische Patientengruppe, der ein benigner Verlauf der chronischen Hepatitis C zugeschrieben wird, ist jene mit normalen Transaminasen.

Definition „Normale Transaminasen“

Transaminasen sind primär intrazelluläre Enzyme, die nach Zellschädigung vermehrt ins Serum diffundieren und dort hinsichtlich ihrer Aktivität gemessen werden können. Als Marker für Leberzellschädigung hat die ALT die höchste Spezifität und wird daher ausschließlich für die Verlaufsbeobachtung von chronischen viralen Hepatitiden herangezogen. Der sog. obere Normwert ist laboratoriums-spezifisch und typischerweise die obere Schranke eines Konfidenzintervalles für eine Population, die als (leber-)gesund angesehen wird. Überraschenderweise hat sich dieser obere Normwert in den ca. 50 Jahren der klinischen Verwendung der ALT kaum verändert [6], obwohl immer mehr Lebererkrankungen bekannt und diagnostizierbar wurden, die eine ALT-Erhöhung verursachen können.

Anlässlich einer Umstellung auf neue IFCC- (International Federation of Clinical Chemistry) Referenztestmethoden (Testung bei 37°C und nicht bei 25°C oder 30°C wie

Tabelle 1: Vergleich der SVR-Raten mit Peginterferon- α 2a 180 μ g/Wo + Ribavirin 800 mg/d bei Patienten mit normaler [9] und erhöhter ALT [4].

	Genotyp 1		Genotyp 2 oder 3	
	24 Wochen	48 Wochen	24 Wochen	48 Wochen
Normale ALT	13 %	40 %	72 %	78 %
Erhöhte ALT	29 %	41 %	84 %	79 %

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Abt. f. Gastroenterologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: wolfgang.vogel@uklibk.ac.at

bisher) im ersten Quartal des Jahres 2003 wurde auch eine Studie veröffentlicht, die eine neue Evaluierung der Referenzbereiche zum Ziel hatte. Darin wurde der vorläufige obere Normwert für die ALT mit 34 U/l für Frauen und 45 U/l für Männer angegeben [7]. Es muß jedoch betont werden, daß auch in dieser rezenten Studie z. B. kein Ausschluß der häufigen nicht-alkoholischen (NASH) oder alkoholischen (ASH) Fettlebererkrankungen oder etwa der medikamentös-toxischen Hepatitis erfolgte. Obwohl nicht angegeben, ist der Ausschluß von viralen Hepatitiden anzunehmen, da die Evaluierung an stationären Patienten durchgeführt wurde. Die Normalbereiche wurden über Enzymprofilbestimmungen (und zwar für die ALT: ALP, AST, γ -GT und LDH) definiert. Dabei wurden im wesentlichen Patienten, bei denen die anderen Parameter im Normbereich lagen, als lebergesund eingestuft und deren ALT für die Ermittlung des Referenzbereiches herangezogen. Da die ALT aber auch der sensitivste Parameter für Nekroinflammation der Leber ist, muß *a priori* angenommen werden, daß minimale Aktivitätserhöhungen in den so ermittelten Referenzbereich hineinfallen und es damit zu einer Unterschätzung der Häufigkeit chronischer Lebererkrankungen kommt.

Dies wurde in einer Studie an fast 7.000 Erst-Blutspendern in Italien gezeigt [8]. Eine Population mit minimalem Risiko für Fettlebererkrankungen und medikamentös-toxische Hepatitis wurde definiert durch: normaler BMI (body mass index), normale Serumwerte von Cholesterin, Triglyceriden und Glukose sowie keine rezente Medikamenteneinnahme. Die geschlechtsspezifische 95. Perzentile der ALT wurde als „gesunde“ ALT-Obergrenze definiert und errechnete sich mit 30 U/l für Männer und 19 U/l für Frauen. Eine Analyse an anti-HCV-positiven Patienten zeigte eine Verbesserung der Sensitivität der ALT für die Detektion der HCV-Infektion von 39,7% auf 61,1%. Somit liegt die „gesunde“ ALT-Obergrenze wesentlich niedriger als der vom Labor ausgegebene obere Normwert. Werte im oberen Normalbereich, d. h. eine ALT von 30–45 U/l für Männer und 19–34 U/l für Frauen stehen durchaus mit einer gewissen Entzündungsaktivität im Einklang. Dies zeigt sich direkt in den HCV-Therapiestudien bei Patienten mit normaler ALT, da es auch innerhalb des Normbereiches in „Sustained Respondern“ zu einem Absinken der ALT in den „gesunden“ Bereich kommt [9].

Ein weiteres Definitionsproblem ist der Begriff der persistent normalen ALT. Die meisten Prävalenzstudien in bezug auf normale ALT bei chronischer Hepatitis C untersuchten diese nur zu einem einzigen Zeitpunkt. In Therapiestudien wurden aber mehr Messungen über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt, um die ALT-Erhöhung zu dokumentieren [6]. Da ALT-Werte im gleichen Patienten schwanken, steigt mit der Anzahl der Bestimmungen die Wahrscheinlichkeit der Diagnose einer ALT-Erhöhung. So wurde gezeigt, daß bei länger dauernder Beobachtung bei 20–30% der Patienten, die initial als solche mit persistent normaler ALT definiert wurden, immer wieder erhöhte ALT-Werte zu messen sind [10].

Wie „benigne“ ist die chronische Hepatitis C mit normalen Transaminasen?

Die Histopathologie der Leber bei Patienten mit HCV-Infektion und normalen Transaminasen wurde in mehreren Studien untersucht. Im Vergleich zu Patienten mit erhöhten Transaminasen bestehen tendenziell ein wenig weit fort-

geschrittenes (Fibrose-) Stadium und niedrigere entzündliche Aktivität. Trotzdem haben bis zu 30% dieser Patienten ein signifikantes Fibroestadium (Fibroestadium ≥ 2 , z. B. nach der Klassifikation nach Ludwig und Batts) bis hin zu brückenbildender Fibrose oder Zirrhose in 5–10% [11, 12]. Die ALT kann auch mit der Entwicklung der Zirrhose wieder in den Normbereich zurückgehen. Trotz normaler ALT sind bei diesen Patienten Komplikationen der Zirrhose wie Leberversagen oder Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms möglich. Es kann daher durch eine ALT im Normbereich nicht direkt auf eine milde Lebererkrankung geschlossen werden und dies besonders dann nicht, wenn andere Leberfunktionstests abnorm sind. Weiters sollte berücksichtigt werden, daß auch bei Patienten mit normaler ALT die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines signifikanten Fibroestadiums mit dem Patientenalter und anderen Faktoren wie Übergewicht und Alkoholkonsum steigt [11].

Es sollte daher bei einer normalen ALT nicht auf eine Leberbiopsie verzichtet werden und zwar insbesondere nicht, wenn unter der Annahme eines milden Verlaufs der chronischen Hepatitis C zunächst keine antivirale Therapie vorgesehen ist.

Wie sicher ist die antivirale Therapie bei normalen Transaminasen?

Interferon- α wirkt über verschiedene biologische Mechanismen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C [13, 14]. Ein wichtiger Vorgang ist die Auslösung des sog. „antiviralen Zustandes“ in der Zielzelle, bei dem es zu einer Vielzahl von Veränderungen in der Zelle mit dem Effekt der Hemmung der Virusproduktion kommt. Eine weitere Interferonwirkung ist die vermehrte Expression von MHC I- und II-Molekülen auf virusbefallenen Zellen mit dem Effekt einer Stimulation der zellvermittelten Immunität durch T-Lymphozyten mit dem Ziel der Elimination von virusbefallenen Zellen. Diese entzündliche Aktivität im Rahmen der chronischen Hepatitis C spielt aber eine entscheidende Rolle hinsichtlich der chronisch-progressiven Organschädigung.

Ursprünglich führten die Resultate der Therapiestudien mit Interferon- α -Monotherapie bei Patienten mit normaler ALT zu der Empfehlung, daß diese Patienten nicht außerhalb klinischer Studien behandelt werden sollen [15]. Der Grund dafür war, daß bei bis zur Hälfte der Patienten *de novo* ALT-Erhöhungen während der Therapie beobachtet wurden, welche bei einigen Patienten auch nach Beendigung der Therapie persistierten. Auch wegen der damals niedrigen SVR-Raten kam man zur Schlußfolgerung, daß Interferon- α -Monotherapie bei Patienten mit normaler ALT keine Vorteile bringt.

Erst die Studien mit Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie bei Patienten mit normaler ALT zeigten, daß ALT-Erhöhungen äußerst selten auftreten und diese Therapie genauso sicher wie bei Patienten mit erhöhter ALT ist [12, 16, 17]. Die Ergebnisse wurden in der vor kurzem publizierten Studie in bezug auf Peginterferon- $\alpha 2a$ /Ribavirin-Kombinationstherapie bestätigt [9]. Darin wurden nur vorübergehende ALT-Erhöhungen sowohl in den Therapiegruppen, als auch in der Kontrollgruppe ohne Therapie festgestellt. Die Mehrzahl der ALT-Auslenkungen trat gemeinsam mit einem virologischen Rückfall auf. Das sonstige Nebenwirkungsprofil war analog jenem bei Patienten

mit erhöhter ALT zu Therapiebeginn. Allerdings wurden in dieser Studie Patienten mit brückenbildender Fibrose und Zirrhose ausgeschlossen.

Insgesamt bestehen aber für die derzeit übliche Standardtherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin keine Sicherheitsbedenken hinsichtlich Patienten mit normaler ALT. Die Publikation von ähnlichen Daten für Peginterferon- α 2b wird erwartet.

Wie effektiv ist die antivirale Therapie bei normalen Transaminasen?

Alle größeren Studien zu Interferon- α /Ribavirin-Kombinationstherapie fanden keine Korrelation zwischen initialen ALT-Werten und der Wahrscheinlichkeit einer SVR. Im Gegenteil – die SVR-Raten sind gewöhnlich am höchsten bei Patienten mit einem niedrigen Fibrosegrad und damit einem früheren Krankheitsstadium [12].

Die im Dezember 2004 veröffentlichte Studie mit Peginterferon- α 2a/Ribavirin-Kombinationstherapie bei Patienten mit normaler ALT führte zur Zulassung dieser Therapie [9]. In dieser randomisierten, offenen, internationalen Studie wurden 440 Patienten im Verhältnis 3:3:1 in eine Gruppe A mit 24 Wochen Therapie, eine Gruppe B mit 48 Wochen und eine Kontrollgruppe ohne Therapie randomisiert. Persistent normale ALT wurde definiert als ALT kleiner oder gleich dem oberen Normwert bei mindestens 3 Untersuchungen, die mindestens 4 Wochen auseinanderliegen mußten, mit mindestens einem Wert innerhalb der 42-tägigen Screening-Periode und mindestens einem Wert gemessen zwischen 6 und 18 Monaten vor Beginn der Screeningperiode. Als oberer ALT-Normwert wurde jener des jeweiligen Studienzentrums herangezogen und auf den Normwert der Studie, nämlich 30 U/l normiert. Leider wurden weder die Testmethode noch spezifische ALT-Normwerte für Frauen und Männer angegeben. Fast alle Patienten wurden leberbiopsiert und jene ohne histologische Veränderungen im Sinne einer chronischen Hepatitis sowie jene mit Übergang zu Zirrhose oder Zirrhose wurden ausgeschlossen. Dies impliziert allerdings ein selektioniertes Patientengut. Die weiteren Patientencharakteristika einschließlich Genotypenverteilung waren vergleichbar mit jenen der großen Studien mit Patienten mit erhöhter ALT [3–5].

Für HCV-Genotyp 1 war die SVR 40 % nach 48 Wochen und 13 % nach 24 Wochen Behandlung ($p < 0,001$). Für die Genotypen 2 und 3 war dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen 24 Wochen (72 % SVR) und 48 Wochen (78 % SVR) Therapie nachzuweisen. Diese SVR-Raten sind ähnlich wie jene bei Patienten mit erhöhter ALT (siehe Tabelle 1). Die SVR-Raten für den Genotyp 4 waren 13 % für 24 Wochen und 56 % für 48 Wochen Therapie, also ähnlich jenen für Genotyp 1. Weiters erhielten alle Patienten 800 mg Ribavirin täglich und diese Dosis war in der Studie von Hadziyannis et al. [4] bei Genotyp 1-Patienten weniger effektiv als die Standarddosis mit 1.000–1.200 mg täglich. Es ist daher zu erwarten, daß eine höhere gewichtsbezogene Ribavirin-Dosis auch zu höheren SVR-Raten bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 und persistent normalen ALT-Werten führt.

Somit sind für Peginterferon- α 2a/Ribavirin-Kombinationstherapie analoge Heilungsraten bei Patienten mit normaler ALT wie bei jenen mit erhöhter ALT zu erwarten, was

eine wichtige Information hinsichtlich der Indikationsstellung für die antivirale Therapie darstellt.

Schlußfolgerungen für die klinische Praxis

Wie bei jeder klinischen Entscheidung fließen auch in die Indikationsstellung der antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C mehrere Aspekte ein. Das primäre Therapieziel ist das Stoppen oder Umkehren der Krankheitsprogression, um das Auftreten der beiden gefürchteten Komplikationen Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom zu vermeiden. Es gibt aber andere wichtige Gründe, eine Hepatitis C zu therapieren, wie z. B. die Prävention der Übertragung, eine Verbesserung der Krankheitssymptome (Müdigkeit) und der Lebensqualität, eine Therapie von extrahepatischen Manifestationen, wie z. B. einer HCV-assoziierten Glomerulonephritis, sowie persönliche Gründe des Patienten, für den die Erkrankung in der Regel eine erhebliche psychische Belastung darstellt [12]. So gibt es keine absolut verlässliche Methode, die Übertragung von der HCV-virämischen Mutter auf das Kind während der Geburt zu verhindern, doch ist bei dauerhaft negativer HCV-PCR nach antiviraler Therapie eine Übertragung hoch unwahrscheinlich. Weiters können im Gesundheitswesen tätige Personen einen dringenden Therapiewunsch wegen der Möglichkeit der Übertragung auf den Patienten und damit verbundenen arbeitsrechtlichen Konsequenzen haben.

Extrahepatische Manifestationen sind mannigfaltig und können wichtige Therapieindikationen darstellen [18]. Viele Patienten mit HCV-assoziierten Kryoglobulinämien oder Glomerulonephritiden haben normale oder fast normale ALT-Werte. Ferner besteht oft eine „psychische Indikation“ zur Therapie, da das Wissen, an einer potentiell lebensbedrohlichen und übertragbaren Infektionskrankheit zu leiden, zu Angstzuständen und Depressionen führen kann.

Es gibt zusätzliche Erkrankungen, die die Indikation zur antiviralen Therapie beeinflussen können. Die chronische Hepatitis C ist schneller progredient bei Patienten mit HIV-Koinfektion und die Wahrscheinlichkeit einer guten Effektivität und Tolerabilität der Therapie ist in den Frühstadien der Hepatitis als auch der HIV-Infektion höher. Auch HCV-Patienten mit Nierenerkrankungen, die wahrscheinlich eine Nierentransplantation benötigen werden, sollten früh therapiert werden, da im chronischen Nierenversagen keine Ribavirin-Therapie mehr möglich ist und Interferon- α bei Nierentransplantierten aufgrund der Abstoßungsgefahr generell kontraindiziert ist. Andererseits wird die Prognose nach Nierentransplantation durch HCV-Virämie negativ beeinflusst [19].

Ein sehr wichtiger und durchaus kontroversieller Punkt ist die Frage nach Durchführung einer Leberbiopsie. Die Beurteilung der Leberhistologie ist der „Goldstandard“, um die Schwere und das Stadium der Erkrankung und damit die Prognose einzuschätzen. Da auch bei Patienten mit normaler ALT signifikante Fibroestadien möglich sind (s. o.), sollte die Indikation zu diesem Eingriff nicht unbedingt von einer ALT-Erhöhung abhängig gemacht werden. Andere, die Erkrankungsprogression begünstigende Faktoren, wie Alter, Übergewicht, Alkoholkonsum usw., sollten berücksichtigt werden. Die Leberhistologie ist ein wesentlich besserer Marker für das Einschätzen des Krankheitsstadiums und/oder der Indikationsstellung für eine antivirale Therapie als die ALT allein. Wie bereits erwähnt, ist

aber auch ohne histologische Abklärung oder bei minimaler oder fehlender histologischer Aktivität eine Therapie sinnvoll, wenn andere Faktoren einschließlich eines dringenden Patientenwunsches dafür sprechen, und dies gilt insbesondere für die mit einer hohen SVR-Wahrscheinlichkeit assoziierten Genotypen 2 und 3.

Eine weiteres, vor allem gesundheitspolitisches Problem ist die Frage, ob die derzeitigen Screening-Richtlinien, welche eine Abklärung hinsichtlich viraler Hepatitiden im Falle einer erhöhten ALT vorsehen, noch adäquat sind. Da bereits ALT-Werte im oberen Normbereich Ausdruck einer Entzündungsaktivität der Leber sein können und eindeutig gezeigt wurde, daß durch eine Senkung des oberen ALT-Normwertes die Sensitivität hinsichtlich Hepatitis C-Diagnose erhöht werden kann, muß eine Ausweitung des Screenings grundsätzlich diskutiert werden. Dies gilt speziell für Individuen im oberen ALT-Normbereich, d.h. über dem „gesunden“ Grenzwert [8], bei denen eine Fettlebererkrankung aufgrund des Risikoprofils unwahrscheinlich ist.

Zusammenfassend ist die Bedeutung der ALT hinsichtlich der Entscheidung zur antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C eine untergeordnete. Eine persistent normale ALT macht zwar einen benignen Verlauf dieser chronischen Lebererkrankung wahrscheinlicher, schließt aber eine klinisch signifikante Krankheitsprogression nicht aus. Die Leberbiopsie ist für die Indikationsstellung die wesentlich aussagekräftigere Untersuchung, ist aber nicht zwingend vor Therapiebeginn. Sowohl die Sicherheit als auch die Effektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon- α und Ribavirin ist unabhängig von den ALT-Werten zu Therapiebeginn.

Literatur:

- McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling M-H, Cort S, Albrecht JK. Interferon Alpha-2b Alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–92.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht JK. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426–32.
- Fried M, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marinos G, Goncalves F, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 976–82.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
- Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman ML, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M-H, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
- Koff JM, Younossi Z. Hepatitis C with normal liver enzymes: to treat or not to treat. Pro: most patients should be treated. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 972–3.
- Schumann G, Klauke R. New IFCC reference procedures for the determination of catalytic activity concentrations of five enzymes in serum: preliminary upper reference limits obtained in hospitalized subjects. *Clin Chim Acta* 2003; 327: 69–79.
- Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1–10.
- Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy RK, Pockros PJ, Prati D, Shiffman ML, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724–32.
- Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, Palmentieri B, Sasso FC, Torrella R. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118: 760–4.
- Alberti A, Noventa F, Benvegno L, Boccato S, Gatta A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002; 137: 961–4.
- Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36: S179–S184.
- Stark GR, Kerr IM, Williams BRG, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 227–64.
- Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to antiviral therapy. *Hepatology* 2000; 32: 889–96.
- Anonymous. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26–27 February 1999: Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl 1): 3–8.
- Mangia A, Spinzi G, Vuturo O, Paziienza V, Iacobellis A, Piattelli M, Giacobbe A, Leandro G, Piermanni V, Minoli G, Montalto G, Andriulli A. Viral clearance in HCV viraemic patients with normal alanine aminotransferase after combination therapy: a controlled, open-labelled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 331–7.
- Hui C-K, Monto A, Belaye T, Lau E, Wright TL. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminases. *Gut* 2003; 52: 1644–8.
- Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol* 2004; 40: 341–52.
- Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1071–81.



Dr. Wolfgang Jessner

Geboren 1963 in Wien. 1998 Promotion zum Dr. med. univ. an der Universität Wien. 1998–2000 Assistenzarzt am Institut für Pathophysiologie der Universität Wien (Elektrophysiologie an Leber- und Gallengangsepithelzellen). 2000–2003 Prüferarzt im Rahmen von klinischen Studien zur Therapie der chronischen Hepatitis C an der Klinik für Innere Medizin IV, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universität Wien. Seit 2003 Assistenzarzt an der Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck.

Mehrere Vorträge bei internationalen Fachkongressen, bisher 18 Publikationen in internationalen Fachzeitschriften, davon 14 zur Therapie der chronischen Hepatitis C.

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](#)