

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Therapie der chronischen Hepatitis**

**C-Virusinfektion**

Datz C

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

*2004; 2 (Sonderheft 1), 16-20*

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://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](http://www.kup.at/gastroenterologie)

Member of the 

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

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

# Therapie der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion

Ch. Datz

Schätzungen zufolge sind ca. 60.000 bis 80.000 Menschen in Österreich von einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) betroffen. Die chronische HCV kann zu einer Leberfibrose führen, die bei manchen Patienten fortschreitet und letztlich in der Entwicklung einer Zirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms resultiert. Darüber hinaus ist die chronische HCV-Infektion die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation. Obwohl der natürliche Verlauf der HCV-assoziierten Lebererkrankung interindividuell äußerst unterschiedlich ist, ist zu erwarten, daß Morbidität und Mortalität bis zum Jahr 2015 ohne effektive therapeutische Maßnahmen um das Dreifache zunehmen werden. Das primäre Behandlungsziel ist die Prävention möglicher Komplikationen der HCV-Infektion. Dies wird grundsätzlich durch die Eradikation des Virus erreicht. Die Einführung neuer Substanzen in der Behandlung der chronischen HCV, wie pegylierte Interferone und Kombinationstherapien mit Ribavirin, haben zu einer wesentlichen Verbesserung dauerhafter Viruseliminationsraten geführt. Das Erreichen einer kompletten Viruselimination mittels dieser Substanzen ist mit einer deutlichen Risikoreduktion sowohl in Hinblick auf die Entstehung einer Zirrhose als auch eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) und somit auch mit einer verbesserten Lebenserwartung vergesellschaftet.

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is estimated to affect approximately 60 000–80 000 people in Austria. Chronic HCV can lead to liver fibrosis that progresses in some patients and ultimately results in cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Moreover, chronic infection with HCV is the most common indication for liver transplantation. The natural history of HCV-related liver disease is highly variable among individuals, but without effective treatment strategies, hepatitis C-related morbidity and mortality is expected to increase nearly 3-fold by the year 2015. The primary goal of treatment is the prevention of complications of HCV infection. This is principally achieved by eradication of the virus. The introduction of new agents for the treatment of chronic HCV, such as pegylated interferons and combination therapy with ribavirin, has led to a substantial improvement in sustained virologic response rates. Achieving complete elimination of the hepatitis C virus with these compounds is associated with a significantly reduced risk for the development of cirrhosis and HCC and prolonged survival. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2 (Sonderheft 1): 16–20.

Die Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) wird zunehmend zu einem globalen Gesundheitsproblem. Man geht heute davon aus, daß weltweit ca. 170 Mio. Menschen von dieser Infektion betroffen sind, ca. 60.000–80.000 davon in Österreich [1]. Aufgrund des natürlichen Verlaufes der HCV-Infektion und der relativen Symptombefreiheit der meisten Patienten ist zu erwarten, daß es im Laufe des nächsten Jahrzehntes zu einer enormen Zunahme an Hepatitis C-assoziierten Komplikationen, wie Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom, kommen und damit auch die Zahl der Lebertransplantationen weiter zunehmen wird [2]. Diese Tatsache bedeutet nicht nur Leid für die Betroffenen, sondern sie stellt auch eine enorme gesundheitsökonomische Herausforderung dar.

Erfreulicherweise konnten im Laufe der letzten 15 Jahre entscheidende Fortschritte in der Behandlung der HCV-Infektion erzielt werden. Mittels aktueller antiviraler Kombinationstherapien ist es mittlerweile möglich, das Hepatitis C-Virus in hohem Maße dauerhaft zu eliminieren und damit zu erwartende Komplikationen der Lebererkrankung hintanzuhalten.

## Diagnostik der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion

Die optimale Strategie in der Diagnostik der chronischen HCV liegt zunächst im Screening von Populationen, die ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankung aufweisen. Mittels sorgfältiger Anamnese kann bei über 90 % dieser Patienten ein Risikofaktor für eine mögliche HCV-Infektion eruiert werden [3].

Der initiale Schritt in der laborchemischen Diagnostik der chronischen HCV liegt im Nachweis von Antikörpern gegen HCV (anti-HCV), gefolgt von einem direkten Virusnachweis (HCV-RNA). Dieser Nachweis ist sowohl qualitativ als auch quantitativ möglich.

Aus der Internen Abteilung, Krankenhaus Oberndorf

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Christian Datz, Interne Abteilung, Krankenhaus Oberndorf, A-5110 Oberndorf, Paracelsusstraße 37; E-Mail: c.datz@kh-obdf.salzburg.at

### Qualitative Tests

HCV kann im Blut mittels Amplifikationstechniken wie der Polymerasekettenreaktion (PCR) oder transkriptionsmediierter Amplifikation (TMA) nachgewiesen werden. Die unteren Detektionslimits der derzeit gängigen Testverfahren liegen bei 50 IU/ml.

### Quantitative Tests

Die klinische Bedeutung der quantitativen Bestimmung der Viruslast liegt ausschließlich in der Einschätzung des möglichen Ansprechens auf eine antivirale Therapie und der Dynamik der Virämie unter einer solchen Therapie. Einmalige oder auch serielle Bestimmungen der serologischen Viruslast sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen über den Schweregrad, die aktuelle inflammatorische Aktivität oder eine mögliche Progression der Lebererkrankung treffen zu können [4].

Methoden für die quantitative Bestimmung der HCV-RNA sind in Tabelle 1 aufgelistet [5].

### HCV-Genotypisierung

Die Bestimmung des HCV-Genotyps ist wichtig im Hinblick auf Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Viruselimination durch eine antivirale Behandlung und sie stellt derzeit außerdem eine Entscheidungsgrundlage für Dosierung und Dauer einer Therapie dar. Es werden grundsätzlich 6 Genotypen unterschieden. Generell ist festzuhalten, daß die Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Viruselimination mittels einer antiviralen Kombinationstherapie für die in der westlichen Welt relevanten Genotypen 2 und 3 wesentlich höher ist als für die Genotypen 1 und 4.

Tabelle 1: Verschiedene Methoden quantitativer HCV-RNA-Bestimmungsverfahren im Vergleich (mod. nach [5])

Cobas AmpliCor HCV Monitor v2.0 (Roche Molecular Systems)	600 IU/ml bis < 500.00 IU/ml
SuperQuant (National Genetics Institute)	30 IU/ml bis 1,470.000 IU/ml
LCx HCV RNA Assay (Abbott Diagnostics)	25 IU/ml bis 2,030.000 IU/ml
Versant HCV RNA 3.0 Assay (Bayer Diagnostics)	615 IU/ml bis 7,700.000 IU/ml
Cobas TaqMan HCV RNA Assay (Roche Molecular Systems)	59 IU/ml bis 10,000.000 IU/ml

## Aktueller Stellenwert der Leberbiopsie in der Diagnostik der HCV

Die Rolle der Leberbiopsie im Management der chronischen HCV ist in der letzten Zeit zunehmend in Diskussion geraten.

Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion ist äußerst variabel. Obwohl eine Reihe von Faktoren bekannt ist, die mit einer Erkrankungsprogression vergesellschaftet sind, ist es derzeit nicht sicher möglich, abzuschätzen, in welchem Ausmaß der individuelle Patient einem Risiko unterworfen ist, zukünftig Komplikationen einer terminalen Lebererkrankung zu entwickeln [6]. Die Leberbiopsie bietet diesbezüglich eine wichtige Entscheidungshilfe, da durch eine histologische Aufarbeitung des gewonnenen Biopsates das Ausmaß der Bindegewebsvermehrung und der aktuellen entzündlichen Aktivität bestimmt werden kann [7]. Diese Indikatoren bestimmen somit die Dringlichkeit einer antiviralen Therapie, indem sie relativ objektiv den natürlichen Verlauf der chronischen HCV widerspiegeln. So wird vor allem in Abhängigkeit des Ausmaßes der Fibrose eine Therapieempfehlung ausgesprochen [8, 9].

Aufgrund der zunehmenden Behandlungseffektivität durch höhere, dauerhafte Viruseliminationsraten, vor allem bei Patienten, die mit den Genotypen 2 oder 3 infiziert sind, scheint eine antivirale Therapie in jedem Fall sinnvoll und eine Leberbiopsie routinemäßig nicht nötig.

Bei Patienten mit Genotyp 1-Infektion, die nur minimale histologische Veränderungen aufweisen und die einer antiviralen Therapie ablehnend gegenüber stehen, kann die Leberbiopsie als wichtiger Verlaufsparemeter dienen und im Falle einer Erkrankungsprogression Grundlage für eine Therapieentscheidung sein.

Patienten mit konstant normalen Transaminasen haben tendenziell mildere histologische Veränderungen und seltener progrediente Verläufe [10]. Dennoch ist auch bei diesen Patienten die Entwicklung einer Leberzirrhose möglich [11]. Somit hat die Biopsie bei diesen Patienten einen gewissen Stellenwert.

Generell ist festzuhalten, daß eine Leberbiopsie ungeachtet der Höhe der Transaminasen durchgeführt werden soll, falls davon eine Therapieempfehlung abhängig gemacht wird. Die Durchführung einer Leberpunktion ist jedoch keine Voraussetzung, um eine Therapie initiieren zu können.

## Grundlagen für eine antivirale Therapie

Den natürlichen Verlauf der Hepatitis C-Virusinfektion reflektierend, geht man heute davon aus, daß ca. 5–20 % aller Patienten mit einer chronischen HCV im Laufe von 20 bis 25 Jahren eine Leberzirrhose entwickeln [12]. Das Risiko, in weiterer Folge an einem Hepatom zu erkranken, beträgt ca. 1–2 % pro Jahr. Wenngleich dieser natürliche Verlauf interindividuell äußerst variabel ist, wurde eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert, die mit einer deutlichen Erkrankungsprogression assoziiert sind. Patienten mit Progressionstendenz sind vor allem Männer, Personen, die mehr als 50 g Alkohol täglich konsumieren, bei denen die Erkrankung erst in höherem Alter auftritt und die eine zweite chronische Virusinfektion haben (HBV, HIV). Ein erhöhtes Risiko weisen außerdem Patienten auf, die histo-

logisch entweder eine schwere Steatose oder eine Fibrose aufweisen, die nicht nur auf das Portalfeld beschränkt ist, und vor allem auch Patienten mit Adipositas [13–15]. Patienten mit diesen Konstellationen sind in jedem Falle Kandidaten für eine Therapie.

Die chronische HCV kann außerdem mit einer Reihe von extrahepatischen Manifestationen vergesellschaftet sein. Im Vordergrund steht dabei die Induktion von Kryoglobulinen, wobei sich als klinische Konsequenz eine Vasculitis entwickeln kann, in deren Folge diverse Hautmanifestationen, aber auch Schädigungen innerer Organe vornehmlich im Sinne einer Glomerulonephritis, auftreten können. Das Vorliegen einer derartigen Manifestation der HCV-Infektion stellt ungeachtet des Schweregrades der Lebererkrankung in jedem Falle eine Therapieindikation dar.

## Ziel der antiviralen Therapie

Im Vordergrund der Behandlung steht die Prävention potentieller HCV-assoziiierter Komplikationen wie Leberzirrhose und HCC. Grundsätzlich ist dies durch eine dauerhafte Viruselimination möglich. Dieses Ziel ist prinzipiell erreicht, wenn bei Beendigung der Therapie und auch 6 Monate nach Therapieende das HC-Virus mittels PCR nicht mehr nachzuweisen ist („sustained virologic response“, SVR). Es konnte gezeigt werden, daß der fehlende Virusnachweis in Therapiewoche 12 bzw. eine Abnahme der Virämie um 2 log im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn, in hohem Maße mit einer dauerhaften Viruselimination vergesellschaftet ist [16].

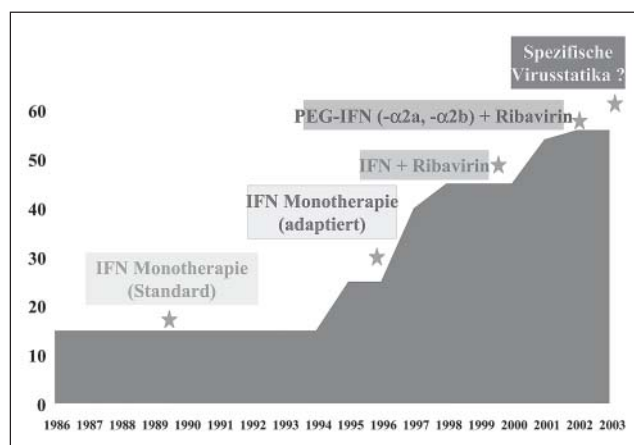


Abbildung 1: Therapie der chronischen HCV Infektion

Tabelle 2: Medikamente, die in der Behandlung der chronischen Hepatitis C eingesetzt werden

Peginterferon alpha-2a (40 kd) (Pegasys, Hoffmann-La Roche)	180 µg s.c. 1 x/Woche
Peginterferon alpha-2b (12 kd) (Peg-Intron, Schering-Plough)	1,5 µg/kg s.c. 1 x/Woche
Ribavirin (Copegus, Hoffmann-La Roche; Rebetol, Schering-Plough)	800–1,200 mg p.o., Dosis abhängig von: 1) HCV-Genotyp 2) Gewicht
Peginterferon alpha-2a als Monotherapie	180 µg s.c. 1 x/Woche
Peginterferon alpha-2b als Monotherapie	1,0 µg/kg s.c. 1 x/Woche
Interferon alpha-2a (Roferon A, Hoffmann-La Roche)	3–6 mU s.c. 3 x/Woche
Interferon alpha-2b (Intron-A, Schering-Plough)	3–5 mU s.c. 3 x/Woche

Wenn zum Zeitpunkt der Beendigung der antiviralen Therapie der direkte Virusnachweis negativ ist, das HC-Virus jedoch nach Therapieende wieder nachzuweisen ist, spricht man von Relapse. Bei Patienten, bei denen die serologische Viruslast unter Therapie zwar abnimmt, das HC-Virus jedoch nicht vollständig undetektierbar wird, spricht man von partiellem Response. Patienten ohne therapieinduzierter Regredienz der Virämie gelten als Non-responder.

Mittels antiviraler Kombinationstherapie ist es möglich, eine Regression histologischer Veränderungen, im speziellen eine Abnahme der Leberfibrose zu erreichen. Dies gilt vor allem für Patienten, bei denen eine dauerhafte Viruselimination gelingt. Aber auch Patienten ohne Dauerheilung profitieren histologisch von der Therapie, wenn auch in geringerem Ausmaß.

### Standardtherapie der chronischen Hepatitis C

In den letzten Jahren konnten durchschlagende Verbesserungen in der Behandlung der HCV-Infektion erzielt werden (Abb. 1). Die aktuelle Standardtherapie der chronischen HCV stellt die Kombinationstherapie aus wöchentlichen Subkutangaben eines pegylierten Interferons in Kombination mit täglich oral verabreichtem Ribavirin dar. Mit dieser Therapieform konnten bis dato die höchsten Raten an dauerhafter HC-Viruselimination erreicht werden [16–18].

Peginterferone sind Substanzen, die durch Bindung eines Polyethylenglykols an das Interferonmolekül gebildet werden. Dies führt zu einer verzögerten renalen Elimination, zu einer Verlängerung der Halbwertszeit, konstant höherem Serumspiegel und damit zu einer Verbesserung antiviraler Effekte [19]. Für die Behandlung der Hepatitis C sind 2 Peginterferone zugelassen, die pharmakologisch grundsätzlich unterschiedlich sind: Peginterferon-alpha 2a, eine 40 KDa-Form, und Peginterferon alpha 2b, eine 12 KDa-Variante. Peginterferon alpha 2a wird in einer fixierten Dosierung von 180 µg s.c. 1 × wöchentlich verabreicht, Peginterferon alpha 2b wird körperlsgewichts-assoziiert dosiert (1,5 µg/kg Körpergewicht). Peginterferone werden in Kombination mit Ribavirin verabreicht.

Ribavirin (1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) ist ein Purin-Nukleosid-Analogon mit pleiotropen antiviralen Eigenschaften, der genaue Wirkmechanismus wird derzeit jedoch nur unvollständig verstanden [20]. Ribavirin wird bei Patienten mit HC-Genotyp 1-Infektion derzeit körperlsgewichtsassoziiert dosiert. Patienten, die mehr als 75 kg wiegen, erhalten 1.200 mg täglich, Patienten unter 75 kg erhalten 1.000 mg. Bei Infektionen mit HC-Genotyp-2 oder -3 ist derzeit eine fixe Dosierung von 800 mg Standard. Substanzen, die derzeit in der Behandlung der chronischen HCV eingesetzt werden, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

### Effektivität der Therapie und prognostische Parameter

Prinzipiell ist die Effektivität der antiviralen Therapie einerseits von viralen Faktoren, andererseits von diversen Patientencharakteristika abhängig. Virale Faktoren, die mit deutlich niedrigeren dauerhaften Eliminationsraten assoziiert sind, sind Infektionen mit HCV-Genotyp 1 und eine hohe Viruslast vor Therapiebeginn (> 800.000 IU/ml).

Patientenbezogene Faktoren eines schlechten Ansprechens sind höheres Alter, Adipositas, das Vorliegen einer Leberzirrhose, Relapse oder Nonresponse auf eine früher durchgeführte antivirale Therapie. Unabhängige Variable,

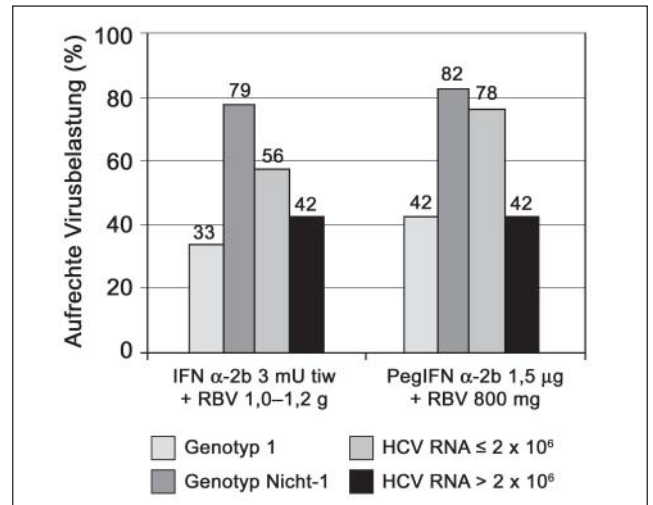


Abbildung 2: SVR-Raten mit Peginterferon alpha-2b in Kombination mit Ribavirin für 48 Wochen in Abhängigkeit von HCV-Genotyp und Virämie (mod. nach [16])

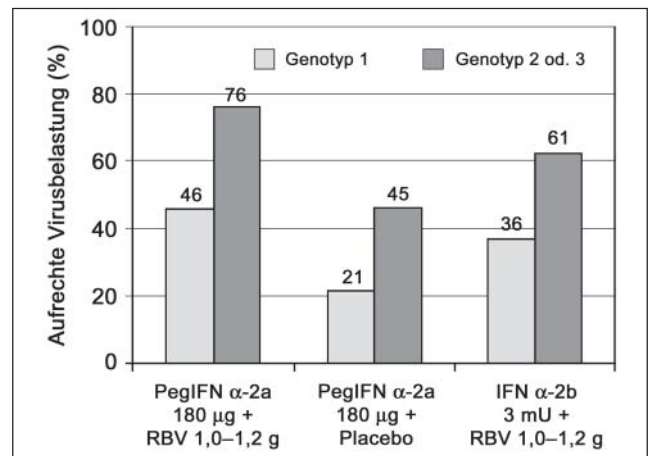


Abbildung 3: SVR-Raten mit Peginterferon alpha-2a oder Interferon alpha-2b in Kombination mit Ribavirin in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp (mod. nach [17])

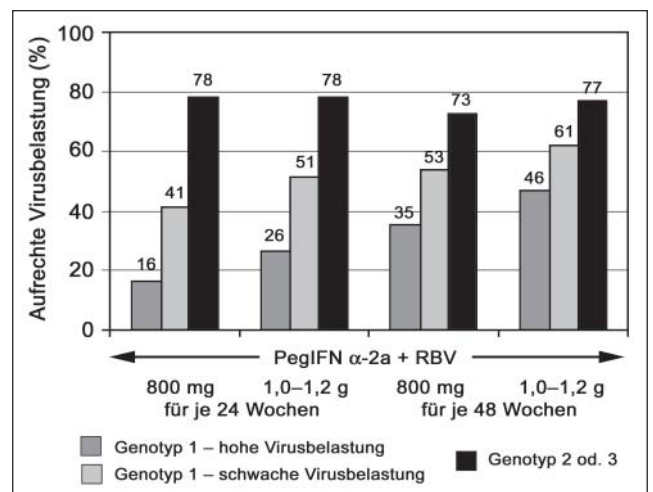


Abbildung 4: SVR-Raten bei Patienten, die Peginterferon alpha-2a und je 2 unterschiedliche Dosen Ribavirin für 24 oder 48 erhielten (mod. nach [18])

die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines SVR einhergehen, sind Alter < 40 Jahre, HC-Genotyp-nicht-1, Körpergewicht < 75 kg und geringgradige histologische Veränderungen. Ansprechraten im Sinne einer dauerhaften Viruselimination in Abhängigkeit viraler Faktoren sind in den Abbildungen 2–4 veranschaulicht [16–18].

Aufgrund von Viruskinetikstudien konnte gezeigt werden, daß eine fehlende Abnahme der Virämie in Therapiewoche 12 um 2 log im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapie zu 97 % mit einem Nicht-Ansprechen vergesellschaftet ist. Vor diesem Hintergrund scheint bei diesen Patienten ein Fortsetzen der Therapie über diesen Zeitraum hinaus nicht sinnvoll.

## Dauer und Dosierung der antiviralen Therapie

Patienten mit Genotyp 1-Infektion sollte nach derzeitigem Stand der Erkenntnisse mit einem pegylierten Interferon und Ribavirin, körperlsgewichtsassoziiert dosiert, behandelt werden. Patienten mit > 75 kg erhalten 1.200 mg Ribavirin, Patienten unter 75 kg 1.000 mg. Unmittelbar vor Therapiebeginn wird eine quantitative HCV-PCR durchgeführt. Kommt es zu Therapiewoche 12 zu keiner signifikanten Reduktion der Virämie, kann der Abbruch der Therapie in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die 48 Wochen behandelt werden, sollte 24 Wochen nach Therapieende eine qualitative HCV-PCR durchgeführt werden, um eine dauerhafte Viruselimination dokumentieren zu können.

Patienten, die mit dem HCV-Genotyp-2 oder -3 infiziert sind, werden 24 Wochen mit einem Peginterferon in Kombination mit Ribavirin in einer Dosierung von 800 mg behandelt. Bei Patienten, die über den vollen Zeitraum behandelt werden, sollte ebenso 24 Wochen nach Therapieende der direkte Virusnachweis geführt werden.

## Re-Therapie von Nonrespondern und Relapsen

Bei Patienten, die auf eine Therapie mit Standard-Interferon und Ribavirin nicht im Sinne eines SVR angesprochen haben, kann mittels einer neuerlichen Kombinationstherapie unter Verwendung eines Peginterferons in 10 % eine dauerhafte Viruselimination erzielt werden [21]. Bei Patienten mit Relapse ist generell festzuhalten, daß sie auf eine neuerliche Therapie wiederum ansprechen werden. Bei Patienten, die auf eine Standard-Interferon-Monotherapie relapsierten, konnte in 50 % ein SVR erreicht werden [22].

Wenngleich das primäre Ziel der antiviralen Behandlung die dauerhafte Viruselimination ist, konnte in einigen Studien gezeigt werden, daß diese Therapie auch zur Regression fibrotischer Leberveränderungen führt und damit auch Zirrhoseraten und Hepatominzidenz günstig zu beeinflussen vermag [23–25]. Inwieweit eine antivirale Dauertherapie auch bei virologischen Non-Respondern sinnvoll ist, ist derzeit Gegenstand laufender Studien.

## Behandlung spezieller Patientengruppen

### 1. Patienten mit normalen Transaminasen

Bei ca. 20 % aller Patienten mit chronischer HCV finden sich konstant normale Transaminasen. Die Erkrankung

scheint bei diesen Patienten generell milder zu verlaufen, allerdings ist eine Erkrankungsprogression trotz normaler Leberwerte möglich [10]. Die Ansprechraten auf eine antivirale Therapie sind mit jenen Patienten vergleichbar, die erhöhte Transaminasen aufweisen [26]. In jedem Fall sollte eine Therapieentscheidung von individuellen Patientencharakteristika abhängig gemacht werden.

### 2. Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Behandlung niereninsuffizienter Patienten scheint insofern sinnvoll, als der natürliche Verlauf einer chronischen HCV nach erfolgter Nierentransplantation aggressiver zu sein scheint und auch mit einem verkürzten Transplantatüberleben in Zusammenhang gebracht wurde [27]. Der Einsatz von Ribavirin ist bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz relativ kontraindiziert. Über die Verwendung von Peginterferonen liegen bei diesen Patienten nur präliminäre Daten vor. Studien unter Einsatz von Standardinterferonen zeigten dauerhafte Viruseliminationsraten von 14–71 % bei jedoch deutlich erhöhter Toxizität [28, 29].

### 3. Therapie nach Organtransplantation

Aufgrund der praktisch obligatorischen HCV-Transplantatinfektion nach erfolgter Lebertransplantation und der damit verbundenen möglichen Erkrankungsprogression ist eine antivirale Behandlung sinnvoll. Aufgrund der erhöhten Toxizität und höherer Abstoßungsraten ist die Therapie bei diesen Patienten problembehaftet und speziellen Zentren vorbehalten [30]. Die Therapie von Patienten mit chronischer HCV nach Herz-, Lungen- oder Nierentransplantation ist generell kontraindiziert.

## Nebenwirkungen der antiviralen Therapie

Generell sind die Nebenwirkungen der Peginterferone vergleichbar denen der Standardinterferone, wenngleich grippeähnliche Symptome und Depressionen in der Kombinationstherapie Peginterferon alpha 2a und Ribavirin seltener aufzutreten scheinen als in der Kombination mit einem Standardinterferon [16].

Nebenwirkungen wie Leuko- und Thrombopenie, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Störungen von Konzentration und Merkfähigkeit, Arthralgien und Myalgien, Sehstörungen, Kopfschmerzen, lokale Hautirritationen, Gewichtsverlust, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen und Alopezie treten in vergleichbarer Häufigkeit auch unter Peginterferongabe auf.

Klassische Ribavirin-induzierte Nebenwirkungen sind trockene Haut, Pruritus, Hautveränderungen, Gichtanfälle und die Entwicklung einer hämolytischen Anämie. Aufgrund der potentiell teratogenen Wirkung von Ribavirin muß für die Zeit der Therapie bis einschließlich 6 Monate nach Ende der Behandlung für eine effektive Kontrazeption Sorge getragen werden. Todesfälle, die mit der Verwendung von Interferonen und Ribavirin in Zusammenhang gebracht wurden, traten aufgrund von Sepsis, Myokardinfarkt, apoplektischem Insult und Suizid auf.

Hämatologische Nebenwirkungen sind teilweise durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren wie Erythropoetin und Granulozyten-Kolonie-Stimulierungsfaktoren kompensierbar. Auch therapieinduzierte Depressionen sind durch die Gabe von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern besser beherrschbar.

## Zusammenfassung und Ausblick

Die letzten Jahre haben entscheidende Verbesserungen im therapeutischen Management der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion gebracht. Durch die Einführung neuer Therapieregime unter Verwendung pegylierter Interferone in Kombination mit Ribavirin ist es mittlerweile bei nahezu 60 % aller Patienten möglich, das HC-Virus dauerhaft zu eliminieren. Diese Viruselimination geht mit einer signifikanten Reduktion von Leberassozierten Spätfolgen einher. Trotz der hohen Kosten der antiviralen Medikamente hat sich gezeigt, daß die Therapie aufgrund der Möglichkeit, hepatische Spätkomplikationen zu reduzieren, äußerst kosteneffektiv ist [31]. Dennoch ist festzuhalten, daß diese Therapie langwierig und belastend ist. Die obigen Ausführungen sollen mögliche therapeutische Standards im Jahr 2004 widerspiegeln. Das Wissen um die Therapie der chronischen HCV befindet sich jedoch in konstantem Fluß. Inwieweit die Einführung einer neuen Generation antiviraler Substanzen, wie z. B. der Proteaseinhibitoren, eine weitere Steigerung dauerhafter Viruseliminationsraten bei reduzierter Toxizität zu induzieren vermag, wird möglicherweise die nahe Zukunft zeigen.

### Literatur:

1. Liang TJ, Rehermann B, Seef LB, Hoofnagle J. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132: 296–305.
2. Wong JB, McQuillan GM, McHutchinson JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000; 90: 1562–9.
3. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): S93–S98.
4. Fontana RJ, Lok A. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): S57–S64.
5. Pawlotsky JM. Diagnostic testing in hepatitis C virus infection: viral kinetics and genomics. *Semin Liv Dis* 2003; 23 (suppl 1): S3–S11.
6. Datz C, Cramp ME, Haas T, et al. The natural course of hepatitis C-virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis centre. *Gut* 1999; 44: 563–7.
7. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, et al. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001; 32: 904–9.
8. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 22: 696–9.
9. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825–32.
10. Kronenberger B, Ruster B, Lee JH, et al. Hepatocellular proliferation in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or abnormal aminotransferase levels. *J Hepatol* 2000; 33: 640–7.
11. Kyrlagkitis I, Portmann B, Smith H, O'Grady J, Cramp ME. Liver histology and progression of fibrosis in individuals with chronic hepatitis C and persistently normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2003; 7: 1455–6.
12. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C 2002. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): S1–S2.
13. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C coinfecting patients. The Multivirc group. *Hepatology* 1999; 30: 1054–8.
14. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001; 134: 120–4.
15. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): S47–S56.
16. 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.
17. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC et al. Peginterferon alpha 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
18. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon alpha 2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.
19. Pedder SC. Pegylation of interferon alpha: structural and pharmacokinetic properties. *Semin Liv Dis* 2003; 23 (suppl 1): S19–S22.
20. Lau JYN, Tam R, Liang TJ, Hong Z. Mechanisms of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002; 35: 1002–9.
21. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay K, et al. Peginterferon alpha-2 and Ribavirin in patients with chronic hepatitis C who failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015–23; discussion 947.
22. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *International Hepatitis Interventional Therapy Group*. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493–9.
23. Poynard T, McHutchinson J, Manns MP, et al. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303–13.
24. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 483–91.
25. Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon reduces the risk for hepatocellular carcinoma: natural surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *IHIT Study Group*. *Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy*. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174–81.
26. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. International, multicenter, randomized, controlled study for the treatment of patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels with peginterferon-alpha-2a (40 KD) (Pegasys) and ribavirin (Copegus) (abstr). *Hepatology* 2003; 38: 280A.
27. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257–63.
28. Koenig P, Vogel W, Umlauf F, et al. Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1507–9.
29. Campistol JM, Esforzado N, Martinez J et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha 2b in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2704–9.
30. Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Pico C, et al. Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2004; 10: 199–207.
31. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 425–32.



**Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Christian Datz**

Geboren 1960. Medizinstudium an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, Promotion 1985. Von 1990 bis 1995 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Landesklinik für Innere Medizin I am St. Johannsspital Salzburg. 1996 Aufenthalt als Senior Research Fellow am King's College Hospital London. Seit 1998 Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie. 2001 Habilitation in Innerer Medizin an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck. Seit 2002 2. Sekretär der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie. Seit 2004 Leiter der Internen Abteilung am Krankenhaus Oberndorf/Salzburg.

# 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](#)