

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Interferon bei dekompensierten
Zirrhotikern**

Graziadei I

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2006; 4 (4), 10-13

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatology

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

Interferon bei dekompensierten Zirrhotikern

I. Graziadei

Die antivirale Therapie bei dekompensierter Hepatitis-C-Zirrhose ist eine therapeutische Herausforderung. Es handelt sich zumeist um Patienten mit prognostisch ungünstigen Parametern für ein Ansprechen, und unter Umständen können lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten. Ziel der Therapie ist neben einer Krankheitsstabilisierung vor allem die Prävention der Reinfektion nach Lebertransplantation. Rezente Studien zeigten, daß durch eine spezielle Selektion der Patienten sowie Therapiemodifikation (Dosis-Eskalation) virologische Ansprechraten um maximal 30 % und bei etwa 65 % der Patienten mit erfolgreicher präoperativer Viruselimination eine Verhinderung der Reinfektion erzielt werden konnten. Auf Grund schwerer Nebenwirkungen wurden häufig Dosisreduktionen sowie eine vorzeitige Beendigung der Therapie beobachtet. Bei Patienten mit dekompensierter Hepatitis-B-Zirrhose sind Nucleosidanaloga, wie Lamivudin, Adefovir oder Entecavir, die Therapie der Wahl. Zahlreiche Studien zeigten, daß Lamivudin eine effektive und nebenwirkungsarme Therapie ist und bei 50 % der Patienten mit dekompensierter Zirrhose zu einer signifikanten Verbesserung der Leberfunktion führte.

Antiviral therapy in patients with decompensated liver cirrhosis due to hepatitis C is a therapeutic challenge. The majority of patients present with negative prognostic factors for sustained virologic response and severe, life threatening side effects may occur. The aim of an antiviral therapy in these patients are stabilization of liver disease and, in particular, prevention of hepatitis C recurrence following liver transplantation. Current studies showed that sustained virologic response rates of maximal 30 % could be achieved in selected patients using modified therapeutic regimes (low accelerating dosage). Hepatitis C recurrence was prevented in about 65 % of patients with preoperative virologic response. Due to severe side effects dosis reduction and therapy discontinuation were frequently necessary. Nucleosid analoga, such as lamivudine, adefovir and entecavir, are the therapy of choice in patients with decompensated hepatitis B cirrhosis. Several studies showed that lamivudine is an effective and well-tolerated therapy and has led to a significant improvement of liver function in about 50 % of patients with decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2006; 4 (4): 10–13.

Die chronischen Infektionen mit dem Hepatitis-B-(HBV) und -C-Virus (HCV) sind neben der Fettlebererkrankung Hauptursache der Leberzirrhose und des Leberzellkarzinoms. Die WHO schätzt, daß weltweit mehr als 400 Millionen Menschen mit dem HBV und 170 Millionen mit dem HCV infiziert sind. Österreich gehört mit einer Prävalenz von < 0,1 % bei HBV- und ca. 0,5 % bei HCV-Infektionen zu den Niedrigendemiegebieten der Welt. Durch eine effektive Schutzimpfung konnte die Inzidenz der HBV-Neuerkrankungen eingedämmt werden. Die hohe genetische Instabilität des Virus stellt das größte Problem in der Entwicklung einer effektiven Impfung bei der HCV-Infektion dar.

Im Gegensatz zur Hepatitis B, bei der etwa 95 % der Patienten die akute Infektion ausheilen, nimmt die akute Hepatitis C in über 50 % der Fälle einen chronischen Verlauf. Vor diesem Hintergrund bleibt die Infektion mit dem HCV die klinisch bedeutsamste Viruserkrankung der Leber.

Zahlreiche pro- und retrospektive Studien haben gezeigt, daß es bei etwa 10 % der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion zu einem raschen progredienten Verlauf kam. Bei einem Großteil jedoch wurde eine langsame Progredienz der Erkrankung über 30 oder mehr Jahre beobachtet [1–4]. Selbst beim Vorliegen einer Leberzirrhose (Inzidenz ca. 2–3 % pro Jahr) ist die mittelfristige Prognose gut [5]. Das Risiko eines HCV-Zirrhotikers, an einer malignen Transformation zu erkranken, liegt bei 1–4 % pro Jahr [4, 6]. Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis B verläuft ähnlich. Nach einer Infektionsdauer von 20 Jahren entwickeln etwa 20 % der Patienten eine Leberzirrhose [7]. Das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) liegt im weiteren Verlauf bei 1–4 % pro Jahr [6].

Ziel der antiviralen Therapie ist die Viruselimination, um die Zirrhoseprogression und im Falle einer bereits bestehenden Leberzirrhose Komplikationen – insbesondere das HCC – zu verhindern. Die Therapie der dekompensierten viralen Leberzirrhose stellt eine besondere therapeutische

Herausforderung für den Kliniker dar, da es sich hier um eine „negative Selektion“ von Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit eines virologischen Ansprechens kombiniert mit einem deutlich erhöhten Risiko an unter Umständen lebensbedrohlichen Nebenwirkungen handelt.

Chronische Hepatitis C

Die Therapie mit pegyliertem Interferon (IFN) g in Kombination mit Ribavirin führt – je nach Genotyp – in 50 bis zu 100 % der Patienten zu einer dauerhaften Viruselimination, definiert als negativer Virusnachweis 6 Monate nach Beendigung der antiviralen Therapie [8–10]. Das virologische Ansprechen ist bei Leberzirrhotikern im Vergleich zu Patienten mit beginnender Fibrose geringer. Anhand von Subgruppenanalysen großer internationaler Studien sprechen etwa 30–50 % der Patienten mit fortgeschrittener Fibrose („bridging fibrosis“, Fibrosegrad III nach Ludwig und Batts) oder kompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh A) auf eine antivirale Therapie an [8–11].

Zahlreiche, größtenteils japanische, retrospektive Studien haben gezeigt, daß die Interferontherapie bei HCV-Patienten im Langzeitverlauf die HCC-Inzidenz reduzierte [12, 13]. Die Datenlage bei Patienten mit HCV-Zirrhose ist noch unklar. Im Gegensatz zu retrospektiven, teils unkontrollierten Studien konnte eine prospektive, randomisierte Studie aus Frankreich nur eine geringe, nichtsignifikante Reduktion der malignen Transformation durch Interferon beobachten [14]. Eine Metaanalyse zeigte, daß IFN bei HCV-Patienten mit Leberzirrhose nur einen geringen präventiven Effekt auf die Entwicklung eines HCCs hatte. Dieser Effekt konnte vor allem bei Patienten, die auf eine Therapie angesprochen hatten, gesehen werden [13]. Ergebnisse zum pegIFN in Kombination mit Ribavirin stehen uns in dieser Fragestellung noch nicht zur Verfügung und sind Thema laufender Studien. Patienten mit reduzierter Lebersynthesfunktion und Zeichen der Dekompensation wurden in diesen Studien nicht behandelt.

Interferon bei dekompensierter Zirrhose

Über viele Jahre stellte die dekompensierte Leberzirrhose eine absolute Kontraindikation für eine antivirale Kombinationstherapie dar. Daher sind die Therapieerfahrungen

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Ivo Graziadei, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: ivo.graziadei@uklibk.ac.at

bei diesem Patientenkollektiv äußerst gering. Insgesamt finden sich in der Literatur nur vier Studien, die sich mit der antiviralen Therapie bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose beschäftigten. Neben dem virologischen Ansprechen wurde in diesen Arbeiten vor allem der Einfluß der antiviralen Therapie auf die Reinfektionsrate nach Lebertransplantation (LT) analysiert. Die HCV-assoziierte Zirrhose ist mit einem Anteil von über 30 % in Europa und Nordamerika die häufigste Indikation zur Lebertransplantation. Nach der LT kommt es in nahezu 100 % der Fälle zu einer (Re-) Aktivierung des Virus, die in einer Reinfektion des neuen Organs resultiert [15–17]. Die Progression der HCV-Erkrankung zur Leberzirrhose und deren Dekompensation ist im Vergleich zu immunokompetenten Patienten nach LT signifikant beschleunigt [18, 19]. Vor diesem Hintergrund erscheint eine erfolgreiche Viruselimination vor der Transplantation im Sinne einer Rezidivprophylaxe sinnvoll.

In einer ersten randomisierten Pilotstudie wurden 15 Patienten mit dekompensierter Zirrhose (73 % Genotyp 1) mit entweder 1 MU IFN γ 2b täglich oder 3 x 1 MU/Woche in Kombination mit 800 mg Ribavirin behandelt [20]. Bei 33 % der Patienten kam es unter der Therapie zu einem virologischen Ansprechen. Allerdings traten bei 87 % der Patienten teilweise lebensbedrohliche Komplikationen auf. Nach zwei Todesfällen mußte die Studie vorzeitig beendet werden. Nur zwei Patienten wurden transplantiert. Beide waren vor LT HCV-PCR-positiv und entwickelten postoperativ ein Rezidiv.

In einer spanischen Studie erhielten 30 HCV-Patienten, die für eine LT gelistet waren, 3 x 3 MU IFN γ 2b/Woche und 800 mg Ribavirin täglich [21]. Die Hälfte der Patienten war im Stadium der kompensierten Zirrhose (Child A), 43 % präsentierten sich als Child B und 7 % als Child C. Ein Großteil der Patienten (83 %) hatte den Genotyp 1, der bekanntermaßen auch bei Leberzirrhose mit einem schlechteren Ansprechen assoziiert ist. Bei 9 Patienten (30 %) kam es zu einer erfolgreichen Viruselimination, wobei 6 Patienten (20 %) auch nach der LT HCV-RNA-negativ ohne histologischen Hinweis auf eine Rezidivinfektion blieben. Auch in dieser Studie traten häufig Nebenwirkungen auf, und bei 63 % der Patienten mußte eine Dosisreduktion durchgeführt werden.

Thomas et al. evaluierten 27 HCV-Zirrhötiker (67 % Genotyp 1) für eine tägliche 5-MU-IFN γ 2b-Therapie vor LT [22]. Auf Grund einer ausgeprägten Thrombopenie konnten 7 Patienten nicht eingeschlossen werden. Von den verbleibenden 20 Patienten sprachen 12 (60 %) auf die Therapie an, und die HCV-PCR war zum Zeitpunkt der LT negativ. Bei 4 Patienten (20 %) konnte nach durchschnittlich 34 Monaten eine anhaltende Viruselimination post-LT gesehen werden. Die Leberhistologie zeigte keine Hinweise auf eine Hepatitis im Transplantat. Alle Patienten entwickelten schwere Leuko- und Thrombopenien und mußten mit Wachstumsfaktoren, wie G-CSF, behandelt werden.

In der bisher größten Studie mit 124 Patienten (60 % Genotyp 1) wurden IFN und Ribavirin in einschleichender Dosierung verabreicht [23]. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren 63 % im Stadium der dekompensierten Leberzirrhose. Patienten, die auf eine frühere antivirale Therapie nicht angesprochen hatten, wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, therapierefraktärem Aszites und Enzephalopathie. Insgesamt konnten nur etwa 20 % der für diese Studie eva-

luierten Patienten tatsächlich eingeschlossen werden. Zu Beginn wurde IFN γ 2b in einer Dosierung von 3 x 1,5 MU/Woche oder pegIFN γ 2b in einer Dosis von 0,5 μ g/kg/Woche in Kombination mit täglich 600 mg Ribavirin verabreicht. Eine Dosis-Eskalation wurde, falls von den Patienten toleriert, zweiwöchentlich durchgeführt. Am Ende der Therapie waren 46 % der Patienten HCV-RNA-negativ. Ein virologischer Response konnte bei 15 Patienten (22 %) erreicht werden. Positive Faktoren für das Ansprechen waren ein Genotyp 2/3 (50 % virologisches Ansprechen vs. 13 % bei Genotyp 1) sowie das Erreichen der angestrebten maximalen Dosierung (3 x 5 MU IFN γ 2b/Woche bzw. 1,5 μ g/kg/Woche pegIFN γ 2b in Kombination mit 800–1200 mg Ribavirin) und Therapiedauer. Allerdings tolerierten nur 36 % der Patienten die volle Dosis und 22 % die vorgesehene Therapiedauer von 6 Monaten bei GT2/3 oder 12 Monate bei GT1. Neunzig der 124 Patienten wurden für eine LT gelistet und 47 im weiteren Verlauf erfolgreich transplantiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der LT HCV-PCR-positiv waren, entwickelten alle postoperativ eine Rezidivinfektion. Von den 15 Patienten mit anhaltendem virologischen Response blieben 12 HCV-PCR-negativ ohne histologischen Hinweis auf eine Reinfektion des Transplantats. Bei Patienten, die (noch) nicht transplantiert wurden, kam es bei Respondern zu einer laborchemischen und klinischen Stabilisierung der Leberzirrhose.

Chronische Hepatitis B

Die Therapie mit pegyliertem IFN γ ist die empfohlene Ersttherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B und führt bei etwa 30 % zu einem virologischen Ansprechen [24–26]. Der virologische Response wird bei HBeAg-positiven Patienten durch die Serokonversion HBeAg-antiHBe und bei der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis durch die negative HBV-DNA definiert. Alternativ stehen bei der Hepatitis B Nukleosidanaloga, wie Lamivudin, Adefovir und Entecavir, zur Verfügung, die vor allem bei Leberzirrhötikern oder bei Patienten, die keinen Response oder Unverträglichkeit auf Interferon aufweisen, empfohlen werden [27–29].

Frühere IFN γ -Studien zeigten, daß kompensierte Leberzirrhötiker im Vergleich zu Patienten mit geringer Fibrose idente Ansprechraten haben [30]. Die Nebenwirkungen waren dabei nur minimal höher. Ähnliche Ergebnisse berichteten rezent publizierte Studien mit peg-IFN. Dekompensationen unter IFN-Therapie wurden nicht beschrieben [24–26].

Die Elimination des Virus im nichtzirrhötischen Stadium führt zu einer Reduktion der Zirrhoseprogression und folglich der malignen Transformation. Für die Fragestellung IFN-Therapie und HCC-Prävention bei HBV-Zirrhötikern liegen widersprüchliche Daten vor. Im Gegensatz zu früheren Studien, die eine Verbesserung im Patientenüberleben und eine geringe Reduktion der HCC-Inzidenz durch IFN ergaben [31], zeigten rezentere Arbeiten wie auch eine kürzlich publizierte Metaanalyse keinen tumorpräventiven Effekt von IFN bei Patienten mit HBV-Zirrhose [13]. Allerdings wurde in diesen durchwegs unkontrollierten Studien herkömmliches IFN verwendet. Daten betreffend Tumorprävention mit pegIFN liegen noch nicht vor.

Eine vor zwei Jahren veröffentlichte prospektive, randomisierte Studie zeigte, daß die Langzeitgabe von Lamivudin bei HBV-Patienten mit fortgeschrittener Fibrose nicht nur zu

einer deutlichen Verlangsamung der Krankheitsprogression, sondern auch zu einer signifikanten Reduktion der HCC-Inzidenz führte [32].

Dekompensierte Leberzirrhose

Die dekompenzierte HBV-Zirrhose stellt eine absolute Kontraindikation für eine IFN-Therapie dar. Dies basiert auf zwei Studien, die eine signifikante Verschlechterung der Leberfunktion und folglich eine höhere Mortalität im Rahmen einer IFN-Therapie bei dekompenzierten Zirrhotikern zeigten [33, 34].

Im Gegensatz zu IFN wird Lamivudin von Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose gut toleriert. Studien an über 500 HBV-Patienten zeigten eine deutliche Suppression der aktiven Virusreplikation durch Lamivudin, sowohl bei HBeAg-positiven wie -negativen Patienten, wie auch eine signifikante Senkung des Child-Pugh-Scores in 30–77% der Patienten [30]. Zudem wurde die Notwendigkeit zur LT gesenkt und das Überleben der Patienten verbessert [30]. Allerdings kam es in den meisten Fällen nach Absetzen der Therapie wiederum zu einem Relapse. Außerdem ist die Effektivität bei länger dauernder Lamivudin-Gabe durch Resistenzentwicklungen (ca. 10–15% pro Jahr) limitiert. Die Entstehung einer Mutation ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [35].

Adefovir ist in der Therapie von Patienten mit dem HBV-Wildtyp, Lamivudin-resistenten Mutationen sowie HBeAg-escape-Mutante effektiv. Auch bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose und Lamivudin-resistenten Mutanten führte Adefovir bei ca. 90% zu einer HBV-DNA-Negativierung mit Verbesserung oder Stabilisierung des Child-Pugh-Scores [36]. Unter Adefovir wurden im Vergleich zu Lamivudin deutlich geringere Prozentsätze an Mutationen beobachtet [36]. Ergebnisse zu Entecavir bei dekompenzierter Zirrhose liegen noch nicht vor.

Zusammenfassung und Ausblick

Patienten mit einer dekompenzierten HCV-Leberzirrhose stellen ein ganz besonderes Patientenkollektiv für eine antivirale Kombinationstherapie dar. Es handelt sich zumeist um Patienten mit schlechten Voraussetzungen für ein virologisches Ansprechen (Genotyp 1, Non-Responder auf vorausgegangene Therapien). Weiters wird die Therapie auf Grund der Schwere der Lebererkrankung schlecht toleriert und ist mit häufigeren, unter Umständen lebensbedrohlichen Nebenwirkungen verbunden. Vor diesem Hintergrund sollten antivirale Therapien bei dekompenzierten HCV-Zirrhotikern Spezialabteilungen vorbehalten sein.

Erste Ergebnisse einer antiviralen Kombinationstherapie vor Lebertransplantation (LT) waren auf Grund geringer Ansprechraten von unter 10% und schwerer Nebenwirkungen enttäuschend. Eine bessere Selektion der Patienten sowie die einschleichende Dosierung von IFN und Ribavirin führten in weiteren Studien zu virologischen Ansprechraten um 30% und bei ca. 65% der Patienten, die auf eine Therapie angesprochen hatten, zu einer Rezidivprävention nach LT. Nebenwirkungen traten bei zwei Drittel der Patienten auf, und häufig mußten Dosisreduktionen durchgeführt werden.

Die dekompenzierte Leberzirrhose stellt bei der chronischen Hepatitis B eine absolute Kontraindikation zur IFN-Therapie dar. Bei diesen Patienten stehen Nukleosidanaloga,

wie Lamivudin, Adefovir oder Entecavir, zur Verfügung. Zahlreiche Studien zeigten, daß Lamivudin eine nebenwirkungsarme Therapie ist und bei 50% der Patienten mit dekompenzierter Zirrhose zu einer signifikanten Verbesserung der Leberfunktion führt. Daher sollte bei allen Patienten mit dekompenzierter Hepatitis-B-Zirrhose eine Lamivudintherapie begonnen werden. Erste Ergebnisse zeigten, daß die Kombinationstherapie mit Nukleosidanaloga eventuell der Monotherapie überlegen ist. Diesbezüglich sind jedoch randomisierte Studien zur Bestätigung notwendig.

Literatur:

1. Alberti A, Chemello L, Benvegnu L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl 1): 17–24.
2. Seef LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 215–285.
3. Benvegnu L, Gios M, Bocato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53: 744–9.
4. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303–10.
5. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2886–95.
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35–S50.
7. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47–58.
8. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger 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: 975–82.
10. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Acckrill AM. 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.
11. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673–80.
12. Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Hu TH, Tung HD, Chen CH, Chen WJ, Changchien CS. Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Viral Hepat* 2006; 13: 409–14.
13. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001; 34: 593–602.
14. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, Bourliere M, Boucher E, Miguet JP, Parlier D, Lemonnier C, Opolon P. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999; 29: 1870–5.
15. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, Maertens G, Williams R. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 815–20.
16. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8: S14–S18.
17. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, Neuhaus P. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004; 77: 226–31.
18. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, Radke C, Neuhaus P. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 41: 830–6.
19. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35: 666–78.
20. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C

- virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 350–5.
21. Fornis X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la Mata M, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, Rimola A, Rodes J. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 389–96.
 22. Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G, Yong S, Cavaliere P, Van Thiel DH. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 905–15.
 23. Everson GT, Trotter J, Forman L, Kugelmas M, Halprin A, Fey B, Ray C. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42: 255–62.
 24. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206–17.
 25. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682–95.
 26. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123–9.
 27. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 105–17.
 28. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, Tzourmakliotis D, Manesis E, Hadziyannis SJ. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005; 42: 121–9.
 29. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011–20.
 30. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 142–52.
 31. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Fukuda M, Koida I, Arase Y, Chayama K, Murashima N, Kumada H. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer* 1998; 82: 827–35.
 32. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, Dixon JS, Gray DF, Sabbat J. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–31.
 33. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104: 1116–21.
 34. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, Schiff E, Bodicky C, Miller B, Denham C. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995; 109: 908–16.
 35. Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, Mathou N, Vlachogiannakos J, Iliadou E, Kougioumtzan A, Economou M, Triantos C, Tzourmakliotis D, Avgerinos A. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 57–63.
 36. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann HL, Samuel D, Zeuzem S, Lilly L, Rendina M, Villeneuve JP, Lama N, James C, Wulfsohn MS, Namini H, Westland C, Xiong S, Choy GS, Van Doren S, Fry J, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38: 1419–27.

Univ.-Prof. Dr. Ivo Graziadei

Geboren 1964 in Innsbruck, Medizinstudium 1982–1988 an der Universität Innsbruck, 1988–1989 Gastarzt am Institut für Biochemische Pharmakologie der Universität Innsbruck. 1989–1991 Turnusarzt am KH der Barmherzigen Schwestern Linz. 1991–1996 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Medizinischen Universitätsklinik Innsbruck. 1995–1996 Clinical Fellow an der Liver Unit, King's College London. 1996–1997 Clinical Fellowship in Hepatology an der Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. 1998 Habilitation in Innerer Medizin, geschäftsführender OA und stellvertretender Leiter der Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Universität Innsbruck.

Funktionen: Vorstandsmitglied der Österreichischen Transplantationsgesellschaft, Leiter der Arbeitsgruppe Intestinale Onkologie der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie.

Zahlreiche Originalarbeiten, Übersichtsartikel und Buchbeiträge, Abstracts, Wissenschaftspreise und Vorträge bei internationalen und nationalen Kongressen.



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](#)