

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**3. ÖGGH-Konsensuskonferenz zur
Diagnose und Therapie der
Virushepatitis, Krems, 8.-9. April
2005**

Renner F, Trauner M, Datz C

Denk H, Ferenci P, Holzmann H

Kessler HH, Munda P

Peck-Radosavljevic M, Vogel W

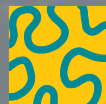
Wrba F

im Namen der Österreichischen
Gesellschaft für Gastroenterologie
und Hepatologie

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*
2007; 5 (1), 7-18

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

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

3. ÖGGH-Konsensuskonferenz zur Diagnose und Therapie der Virushepatitis, Krems, 8.–9. April 2005

Ch. Datz, H. Denk, P. Ferenci, H. Holzmann, H. H. Kessler, P. Munda, M. Peck-Radosavljevic, F. Renner, M. Trauner, W. Vogel, F. Wrba
im Namen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie

I. Vorwort

Die Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) hat als eine der ersten wissenschaftlichen Gesellschaften weltweit bereits im Jahre 1994 Empfehlungen zur Therapie der Virushepatitis erarbeitet. Diese Empfehlungen wurden 1998 überarbeitet [1]. Neue Entwicklungen in der Diagnostik und den therapeutischen Möglichkeiten haben eine neuerliche Aktualisierung notwendig gemacht. Aus diesem Grund fand am 8. und 9. April 2005 die 3. Konsensuskonferenz der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie in Krems statt.

II. Diagnose der Hepatitis B

Es wird eine Kombination aus biochemischen, serologischen und virologischen Diagnoseverfahren verwendet. Biochemische Verfahren zum Nachweis der Transaminasen (Aminotransferasen) sind Standard. Sie sind unspezifisch und wenig sensitiv. Weiters ist der wahre Normalwert für leberspezifische Transaminasen (GPT/ALT-Wert), abhängig von Alter und Geschlecht, noch nicht endgültig definiert.

1. Virologische Diagnostik

Die Diagnostik der HBV-Infektion ist wegen der zahlreichen verfügbaren serologischen Parameter, der unterschiedlichen Verlaufsformen und der individuell wechselnden Fragestellungen sehr komplex. Prinzipiell sind ein schrittweises Vorgehen mit Screeningparametern zu Beginn und Folgetests je nach Ergebnis zu empfehlen (Tab. 1).

Anmerkungen zu den einzelnen Parametern:

- HBsAg wird mittels Enzymimmunoassays mit hoher Spezifität und Sensitivität (Nachweisgrenze 0,2 ng/ml) bestimmt [2].
- Die Bestimmung der Anti-HBc-Ak umfaßt sowohl IgM als auch IgG und zeigt die stattgefundene Infektion mit HBV an. Der Nachweis von Anti-HBc-IgM-Ak ist ein wichtiger Marker für eine akute Hepatitis B. Die Quantifizierung von Anti-HBc-IgM-Ak kann sinnvoll zur Differenzierung zwischen akuter Hepatitis (hoher Antikörperspiegel) und chronischer Hepatitis mit akutem Schub (niedriger Antikörperspiegel) sein [3].

Tabelle 1: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Hepatitis B

HBsAg und Anti-HBc-Ak (und ev. Anti-HBs-Ak)
– wenn HBsAg positiv und Anti-HBc-Ak positiv
→ Anti-HBc-IgM und HBeAg und Anti-HBe
– wenn HBsAg negativ und Anti-HBc-Ak positiv
→ HBV-DNA (und Anti-HCV-Ak)

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: markus.peck@meduniwien.ac.at

- Der Nachweis von HBeAg bzw. Anti-HBe-Ak erlaubt eine Aussage über die Infektiosität des Patienten: Der Nachweis von HBeAg bedeutet hohe Infektiosität, während ein negatives HBeAg eine niedrige Infektiosität bedeutet.
- Die Quantifizierung der HBV-DNA ist für die Diagnose bei Verdacht auf Hepatitis B nur bei unklarem oder negativem HBsAg-Befund mit erhöhten Transaminasen (Verdacht auf HBe-Antigen-negative chronische Hepatitis B) und für die Therapieplanung notwendig [4]. Nach internationaler Übereinkunft wird ein Spiegel von 10^5 Kopien/ml (das typische Limit des Nachweises von Nicht-PCR-Verfahren) als „cut off“ zwischen inaktiven, nichtprogressiven Formen und den aktiven bzw. progressiven Verläufen angesehen.

Die Kombination aller zur Verfügung stehender Parameter sollte eine Aussage über das Krankheitsstadium zulassen (Tab. 2).

Der Grund für das Vorliegen einer abweichenden Befundkonstellation kann eine Mutante sein. Am häufigsten findet man HBe-Minusmutanten und S-Gen-Mutanten [5, 6]. Der Nachweis dieser Mutanten hat derzeit keine therapeutischen Konsequenzen, daher ist eine entsprechende Bestimmung nicht sinnvoll. Es können aber auch isolierte Anti-HBc-Ak vorliegen. Dabei muß an eine unspezifische Reaktion des Tests, an eine abgelaufene HBV-Infektion mit bereits wieder verschwundenen Anti-HBs-Ak und an eine sogenannte „okkulte“ Infektion mit aus unklaren Gründen negativem HBs-Ag und negativen Anti-HBs-Ak gedacht werden. In diesen Fällen kann eine Bestimmung von Anti-HCV-Ak bzw. der Nachweis von HBV-DNA bei bestimmten Patientengruppen sinnvoll sein [7]. Für Fragen bezüglich unklarer Befundkonstellationen stehen die Österreichischen Referenzzentren für Hepatitis A, B, C zur Verfügung: http://www.bmgf.gv.at/cms/site/attachments/9/7/5/CH0019/CMS1038915886483/liste_nationaler_referenzzentren_27-10-04.pdf

Die Bestimmung des HBV-Genotyps (A bis G) erscheint derzeit nicht erforderlich. Es gibt zwar kürzlich erschienene Publikationen zu möglichen Korrelationen zwischen HBV-Genotypen einerseits und Krankheitsprogression, Anspre-

Tabelle 2: Typische Befundkonstellationen der verschiedenen Stadien der Hepatitis B

	Inkubation	Akute Hep. B	HBe-Ag-pos. CHB	HBe-Ag-neg. CHB	St.p. Hep. B
HbsAg	+	+	+	+	–
Anti-HBs-Ak	–	–	–	–	+
Anti-HBc-Ak	–	+	+	+	+
Anti-HBc-IgM-Ak	–	+	–(+)	–	–
HBeAg	–	+	+	–	–
Anti-HBe-Ak	–	–	–	+	–(+)
HBV-DNA	++(+)	+++	+++	+	–

chen auf Therapie und Resistenzentwicklung andererseits [8–12]. Die Datenlage erscheint jedoch derzeit als noch nicht ausreichend, und es gibt auch noch keine therapeutischen Konsequenzen.

2. Stellenwert der Leberbiopsie

a. Indikationen zur Leberbiopsie aus klinischer Sicht

Die Leberbiopsie ist integraler Teil der Diagnose und des Managements von Patienten mit chronischer Hepatitis B. Zum einen ist sie von Bedeutung für die Diagnose der Chronizität, zum anderen zur Definition von Aktivität und Stadium der Erkrankung. Die Limitation der Methode liegt in der Problematik des Sampling Errors sowie der Morbidität für den Patienten und dem Risiko von Komplikationen. Häufig korrelieren die Transaminasenwerte mit dem Grad der entzündlichen Aktivität und das Serum-Bilirubin, -Albumin, Quickwert und die Thrombozytenzahl mit der Präsenz einer Zirrhose. Allerdings läßt sich klinisch das breite Spektrum der Übergangsveränderungen nicht erfassen. Zur Indikationsstellung einer Therapie kann insbesondere bei geringer Transaminasenerhöhung (<2fach) eine Leberbiopsie hilfreich sein.

b. Pathologie

Die prinzipiellen histopathologischen Anforderungen werden ausführlich im Abschnitt über die Hepatitis C abgehandelt. Für weitere Details und Literatur wird auf die Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet) hingewiesen [13, 14].

III. Therapie der Hepatitis B (Tab. 3)

1. Indikationsstellung zur Therapie der Hepatitis B

Alle aktuellen Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Hepatitis B haben eine limitierte Langzeitwirksamkeit. Dementsprechend muß die Indikationsstellung zur Therapie vorsichtig mit der Schwere der Lebererkrankung, dem Alter des Patienten, der Wahrscheinlichkeit des Response, den Nebenwirkungen und Komplikationen abgewogen werden.

a. Akute Hepatitis B

Akute Hepatitis B stellt keine Indikation zur antiviralen Therapie dar, da sie beim immunokompetenten Patienten in der Regel einen gutartigen selbstlimitierten Verlauf nimmt. Wenige Patienten nehmen einen protrahierten Verlauf, in diesen Fällen kann eine antivirale Therapie in Erwägung gezogen werden.

b. Fulminante Hepatitis B

Bei Patienten mit fulminanter Hepatitis B ist die Virusreplikation im Zustand der Präsentation in der Regel bereits

unterdrückt. Dementsprechend erscheint der Effekt einer antiviralen Therapie zweifelhaft, obwohl es unkontrollierte Daten aus Transplantationszentren gibt, daß die Gabe von Lamivudin in dieser Situation günstig sein könnte. Generell sollten Patienten mit einer fulminanten Hepatitis (definiert als Auftreten von Lebersversagen unter dem klinischen Bild der Enzephalopathie innerhalb von sechs Wochen nach Krankheitsbeginn ohne vorbestehende chronische Lebererkrankung) wegen der hohen Lebensgefahr in ein Zentrum mit Transplantationsoption verlegt werden. Dies sollte erfolgen bevor die Zeichen der schweren Enzephalopathie auftreten, da die Prognose dieser Komplikation bis hin zum Hirntod durch den Transport dramatisch verschlechtert wird. Die Lebertransplantation kann die einzige lebensrettende Maßnahme sein. Dabei kommt es meist nicht zu einer endogenen Infektion des Transplantats, da mit der Zerstörung der Leber das Virus erfolgreich aus dem Organismus eliminiert wird.

c. HBe-Antigen-positive chronische Hepatitis B

Bei Patienten mit milder chronischer Hepatitis B wird die Behandlung derzeit wegen der geringen Effizienz existierender Therapieformen nicht empfohlen. Diese Patienten sollten verlaufsbeobachtet werden. Bei Zeichen der Progression der Erkrankung oder Verschlechterung des Verlaufs ist eine antivirale Therapie angezeigt. Patienten mit moderater bis schwerer Verlaufsform der chronischen Hepatitis B sollten behandelt werden.

Präsentiert sich der Patient mit einem akuten entzündlichen Schub (Anstieg der Transaminasen) einer chronischen Hepatitis, so soll die Einleitung einer Therapie verzögert werden, da bei ca. 15% der nicht-asiatischen Patienten eine spontane HBe-Ag-Elimination innerhalb eines Jahres beobachtet wurde.

d. HBe-Antigen-negative chronische Hepatitis B

Im überwiegenden Anteil der Patienten liegt eine milde Verlaufsform vor. Die schwere Form der Erkrankung ist meist mit der Praecore-Mutante assoziiert und hat einen aggressiveren Verlauf. Spontane dauerhafte Suppression der Virusreplikation oder ein anhaltender Response auf die Therapie ist weniger wahrscheinlich. Charakteristisch sind deutliche Fluktuationen der Transaminasen. Die Differenzierung zwischen HBe-Antigen-negativer chronischer Hepatitis und einem inaktiven HBs-Ag-Carrierstatus kann schwierig sein und verlangt unter Umständen serielle Untersuchungen über mindestens 6–12 Monate.

HBe-Antigen-negative Patienten sollten behandelt werden, wenn Hinweise für aktive Virusreplikation $>10^4$ Kopien/ml mit zweifach über der Norm erhöhten Transaminasen und/oder Histologie eines moderaten bis schweren Verlaufes und/oder molekularbiologischer Nachweis einer Praecore-Mutante mit zweifach über der Norm erhöhten Transaminasen vorliegen. Bei den Patienten ist grundsätzlich eine Langzeittherapie angezeigt, dementsprechend sollten nur Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Hepatitis B behandelt werden.

e. Inaktiver HBs-Antigen-Carrier

Die Langzeitprognose dieser Kondition ist zumindest in kaukasischen Patienten ausgezeichnet. Eine Reaktivierung der Virusreplikation und Auftreten einer Hepatitis wird nur in einem geringen Prozentsatz der Patienten ohne gleichzeitige Immunsuppression beobachtet. Dementsprechend ist keine antivirale Therapie angezeigt. In Situationen therapie- oder krankheitsbedingter Immunsuppression ist eine pro-

Tabelle 3: Zusammenfassung der Therapieoptionen bei chronischer Hepatitis B

HBeAg	HBV-DNS	GPT	Zirrhose	Therapie
–	–	normal	nein	keine
+	+	<2x	nein	keine/individuell zu entscheiden
+	+	>2x	nein	IFN, LAM, ADV
–	+	>2x	nein	IFN, LAM, ADV
±	+	erhöht	ja	kompensiert: IFN, LAM, ADV
±	+	erhöht	ja	dekompensiert: LAM, ADV

IFN = Interferon, LAM = Lamivudin, ADV = Adefovir

phylaktische antivirale Therapie (siehe unten) angezeigt, sonst kann es zu einer Aktivierung der Hepatitis B bis hin zum Leberversagen kommen.

f. Dekompensierte Zirrhose/Lebertransplantationskandidaten

Die Suppression der Virusreplikation kann in diesem Stadium der Erkrankung zu einer Verbesserung der Zirrhose (Rekompensation) mit Verzögerung der Transplantationsindikation führen. Allerdings ist das Entstehen eines hepatzellulären Karzinoms trotz wirksamer antiviraler Therapie beobachtet worden. Die HBV-Replikation nach Transplantation ist signifikant geringer, wenn diese zum Zeitpunkt der Transplantation supprimiert ist. Wenn es gelingt, das HBV-Rezidiv nach Transplantation zu verhindern, ist die Überlebensrate der Hepatitis-B-Patienten „normal“.

Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollten in entsprechenden Transplantationszentren behandelt werden. Eine antivirale Behandlung ist für alle Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation empfohlen. Patienten sollten während der Therapie überwacht werden (HBV-DNA quantitativ alle 3 Monate neben der klinisch-laborchemischen Überwachung). Derzeit wird die prophylaktische Therapie lebenslang nach der Lebertransplantation empfohlen.

g. Rezidiv der Hepatitis B nach der Transplantation

Die Prognose eines Rezidivs der Hepatitis B nach Transplantation ist schlecht. Die beste Strategie zur Prävention ist die kombinierte Therapie mit Hyperimmunglobulin und Lamivudin oder Adefovir. Interferon hat in diesem Setting derzeit keinen gesicherten Platz.

h. Weitere spezielle Patientengruppen

Extrahepatische Manifestationen der Hepatitis B, die eine Therapie verlangen, sind selten. In erster Linie ist eine antivirale Therapie bei neurologischer Manifestation (Guillain-Barré-Syndrom) oder bei der Hepatitis-B-assoziierten Glomerulonephritis notwendig. Patienten mit extrahepatischer Manifestation sollten behandelt werden, wenn entsprechende Virusreplikation sowie ausreichend Evidenz vorliegen, daß die Erkrankung mit der Hepatitis-B-Infektion zu tun hat.

Die Ko-Infektion mit HIV verursacht in der Regel eine höhere Morbidität und Mortalität. Dementsprechend ist bei diesen Patienten eine antivirale Therapie angezeigt. Der Effekt dieser Therapie ist umso besser, je kompletter die Immunrekonstitution gelingt. Bei diesen Patienten ist auch bei Vorliegen von normalen oder minimal erhöhten Transaminasen eine Leberbiopsie empfohlen.

Bei Ko-Infektion mit HCV wird die B-Replikation in der Regel unterdrückt. Allerdings kann auch das Gegenteil beobachtet werden. Die Verläufe der chronischen Hepatitis sind in der Regel schwerer mit raschem Übergang in Zirrhose und Auftreten von HCC. Es gibt derzeit wenig gesicherte Information zur antiviralen Therapie. Die Ko-Infektion mit HCV ist grundsätzlich Indikation zur Therapie, wobei diese entsprechend den Richtlinien der HCV-Infektion zu applizieren ist.

Eine Superinfektion mit dem HDV verursacht in der Regel eine akute Hepatitis mit kompletter Ausheilung, dementsprechend ist keine Therapie angezeigt. Die Verläufe einer chronischen Hepatitis D als Superinfektion einer chronischen B-Infektion sind variabel. Spontanheilungen sind

selten. Die Behandlung wird empfohlen, allerdings sind die Ergebnisse schlechter als bei der Mono-Infektion.

Die Indikation der Behandlung für Patienten im Dialysestadium ist nicht gesichert. Insgesamt scheint die Progression der Lebererkrankung langsamer zu sein. Grundsätzlich gelten die gleichen Empfehlungen für die Indikationsstellung wie für Patienten ohne Dialyse. Nach Nierentransplantation sollten die Patienten mit Nukleosid-Analoga behandelt werden [15].

Die Behandlung von Kindern nach dem 3. Lebensjahr sollte für diejenigen mit mittelgradiger bis schwerer HBe-Ag-positiver Hepatitis vorbehalten sein. Kinder mit geringer aktiver Erkrankung haben einen schlechten Langzeiterfolg. Bei der Gesamtgruppe der Kinder wird die Serokonversion durch die Therapie um 3–4 Jahre beschleunigt. Interferon ist grundsätzlich sicher bei Kindern und gleich effizient wie bei Erwachsenen. Die Datenlage für Lamivudin ist sehr limitiert und fehlt für Adefovir. Die Behandlung sollte nur in pädiatrischen Zentren mit Erfahrung erfolgen.

2. Optimale Therapie der Hepatitis B

a. Definition der Behandlungsendpunkte

Folgende Definitionen werden als Behandlungsendpunkte verwendet (EASL-Konsensus):

- Biochemischer Response: Abfall der Transaminasen in den Normbereich
- Virologischer Response bei einem HBV-DNA-Abfall auf $<10^5$ Kopien/ml, zusätzlich sollten HBe-Ag negativ und Anti-HBe-Ak positiv werden.
- Entsprechende histologische Veränderungen sollten auf einem Scoring-System für Nekroinflammation bzw. Fibrose wie dem hepatischen Aktivitätsindex (HAI) beruhen. Ein histologischer Response ist am besten durch einen vorbestimmten Abfall im HAI bei gleichbleibender Fibrose definiert. In der Regel wird ein 2-Punkte-Abfall im HAI-Score verwendet.
- Kombiniertes Response ist der beste Weg, um den Effekt einer Therapie zu beschreiben. Davon spricht man, wenn die Kriterien für einen biochemischen virologischen und/oder histologischen Response gegeben sind.
- Kompletter Response: Verlust des HBs-Ag mit dem Auftreten von Anti-HBs
- Initialer Response: Response, der innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach Beginn der Therapie auftritt
- End of Treatment Response (ETR): Response am Ende der Behandlung
- Von einem Maintained Response (MTR) spricht man unter laufender Therapie.
- Von einem Sustained Response (SR) spricht man bei einem mindestens 12 Monate nach dem Ende der Behandlung nachgewiesenen Response – dies wegen der Möglichkeit der späten Reaktivierung der Hepatitis B.

b. Empfehlungen

Neben der generellen Empfehlung zur aktiven Immunisierung gegen Hepatitis B muß sichergestellt werden, daß zumindest Kontaktpersonen von Patienten mit chronischer Hepatitis B immunisiert werden. Patienten mit chronischer Hepatitis B sollen außerdem aktiv gegen Hepatitis A immunisiert werden, um dieses zusätzliche Risiko für die Verschlechterung der Lebererkrankung auszuschalten.

Verfügbare Therapeutika:

Die Empfehlung zur antiviralen Therapie sollte die limitierte Langzeiteffizienz der derzeitigen Therapiemöglichkeiten

ten, die Nebenwirkungen, die Kosten und die prädiktiven Faktoren für ein Ansprechen berücksichtigen. Zugelassen sind Interferon (pegyliertes), Lamivudin und Adefovir. Zu neueren antiviralen Substanzen wie Entecavir, Emtricitabin, Clevudin, Telbivudin und Beta-L-Nukleoside lagen zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz noch keine ausreichenden Ergebnisse für allgemeingültige Therapieempfehlungen vor, sodaß diese Substanzen in der Konsensuskonferenz noch nicht abgehandelt wurden.

- *Interferon α* : Sollte primär zur Behandlung der HBe-Antigen-positiven chronischen Hepatitis B im kompensierten Stadium der Lebererkrankung eingesetzt werden. Die Dauer der Therapie beträgt 12 Monate bei HBe-Antigen-positiver und mindestens 12 Monate bei HBe-Antigen-negativer chronischer Hepatitis B. Interferone sollten grundsätzlich nur bei Transaminasenerhöhung von mindestens 2x die Norm oder bei einer histologischen Aktivität von einem Score von >4 im HAI oder einer mittelgradigen Entzündungsaktivität in einem vergleichbaren Score (siehe Hepatitis C) eingesetzt werden. Derzeit gibt es keinen Hinweis, daß eine Kombination von Interferon mit einem Nukleosid-Analogon der Interferon-Monotherapie überlegen ist. Pegylierte Interferone sind beim Erwachsenen konventionellen Interferonen überlegen. Kontraindikation zur Interferon-Therapie besteht bei Child-B-Zirrhose bzw. bei Vorliegen der Standard-Kontraindikationen. Vorsicht bei Child A (Transaminasenanstieg bei erfolgreicher Therapie)!
- *Lamivudin*: Lamivudin wird täglich in einer Dosis von 100 mg verabreicht. Eine Therapie mit Lamivudin sollte über 6 Monate nach HBe-Antigen-Serokonversion hinaus durchgeführt werden. Bei Auftreten von Lamivudinresistenzen (Transaminasenanstieg, Anstieg der HBV-DNA $>1,0 \log_{10}$; siehe unten) (20–30% pro Jahr) ist eine Umstellung auf Adefovir sinnvoll. Alternativ kann bei milden Verläufen die Therapie mit Lamivudin fortgesetzt werden. Kommt es nach Beendigung der Lamivudin-Therapie zu einem Relaps, sollte mit dieser Therapie wieder begonnen werden. Lamivudin ist bei dekompensierter Leberzirrhose sicher.
- *Adefovir-Dipivoxil*: 10 mg/Tag ist effektiv zur Behandlung einer HBe-Antigen-positiven und -negativen chronischen Hepatitis B. Adefovir wirkt bei Lamivudinresistenz und ist sicher bei dekompensierter Lebererkrankung. Die Therapie sollte bis 6 Monate nach erfolgter HBe-Antigen-Serokonversion unter Serumkreatinin- und Phosphatkontrolle erfolgen.
- *Andere Nukleosid-Analoga*: Es besteht derzeit keine Indikation zum Einsatz anderer Nukleosid-Analoga außerhalb von Studien.
- *Andere Therapieoptionen*: Es besteht derzeit keine Studienlage, die den Einsatz anderer, nicht genannter Therapieprinzipien empfehlen könnte.

Behandlung der einzelnen Formen:

Patienten mit HBe-Antigen-positiver und -negativer moderater oder schwerer chronischer Hepatitis B ohne Zirrhose werden mit pegyliertem IFN in Dosierung wie bei Hepatitis C über 12 Monate behandelt. Für Kinder nach dem 3. Lebensjahr wird bis zum Vorliegen weiterer Studienergebnisse Standard-IFN in einer Dosis von 5–6 MU/m² über mindestens 6 Monate empfohlen. Bei Kontraindikation gegen IFN sollte Lamivudin oder Adefovir gegeben werden. Lamivudin wird dann in einer Dosis von 100 mg täglich über mindestens 1 Jahr, Adefovir in einer Dosis von 10 mg

täglich über denselben Zeitraum gegeben. Diese Therapie sollte über 6 Monate über den virologischen Response hinaus beibehalten werden. Ohne virologischen Response ist eine Therapie mit Lamivudin mit 3 Monaten zu begrenzen (Abfall der HBV-DNA-Kopien/ml um zwei log-Stufen) und auf eine Alternativsubstanz umzustellen. Bei Hepatitisrezidiv nach Beendigung der Lamivudin-Therapie kann diese Substanz neuerlich therapeutisch eingesetzt werden. Bei Auftreten von Lamivudin-resistenten Mutanten kann die Substanz unter der Voraussetzung, daß die HBV-DNA und Transaminasen niedrig bleiben, beibehalten werden. Alternativ kann Lamivudin vorsichtig abgesetzt und auf Adefovir gewechselt werden.

Bei Zirrhotikern ist Vorsicht geboten, es besteht eine relative Kontraindikation zu Interferon. Die Therapie mit Lamivudin und Adefovir gilt grundsätzlich als wirksam und sicher, unter der Gabe von Adefovir muß die Nierenfunktion überwacht werden.

Moderate bis schwere chronische Hepatitis D sollte mit IFN- α -9-MU oder 5 MU/m² 3 x wöchentlich über mindestens 1 Jahr behandelt werden. Alternativ kann eine Therapie mit pegyliertem IFN in Standarddosierung überlegt werden.

Eine Untersuchung auf HBs-Ag und Anti-HBc muß bei Patienten vor einer chemo- oder immunosuppressiven Therapie durchgeführt werden. Bei HBs-Ag-positiven Patienten, die eine zytoreduktive Chemotherapie oder immunosuppressive Therapie benötigen, wird eine prophylaktische Behandlung mit Lamivudin empfohlen. In solchen Fällen sollte nach internationalen Empfehlungen ein Hepatologe beigezogen werden. Anti-HBc-positive, HBs-Ag-negative Patienten sollten im Rahmen einer allogenen Knochenmarktransplantation mit Lamivudin prophylaktisch behandelt werden. Diese Therapie sollte für 3–6 Monate über die immunosuppressive oder zytoreduktive Therapiephase hinaus gegeben werden. Wegen des deutlich höheren Risikos des Entstehens Lamivudin-resistenter Mutanten unter langzeitimmunosuppressiver Therapie sollte alternativ eine Therapie mit Adefovir in Erwägung gezogen werden.

Bei Ko-Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus richtet sich die Therapie nach der C-Virusinfektion. Bei Ko-Infektion mit HIV ist die Therapie mit Nukleosid-Analogen der Interferon-Therapie vorzuziehen.

3. Virologisches Therapiemonitoring

a. Monitoring während Therapie

Die Routine-Laborkontrollen erfolgen 2 und 4 Wochen nach Therapiebeginn sowie anschließend monatlich. Bei Interferontherapie werden bei Therapieende und sechs Monate nach Therapieende aus dem Serum HBeAg und Anti-HBeAk qualitativ sowie die HBV-DNA quantitativ bestimmt. Sollte die HBeAg/Anti-HBeAk-Serokonversion erfolgt sein, werden HBsAg und Anti-HBsAk bestimmt. Bei Therapie mit Nukleosidanaloga wird ab Monat 6 nach Therapiebeginn in 3monatigen Abständen die HBV-DNA im Serum quantifiziert.

Für die Quantifizierung der HBV-DNA sind verschiedene Methoden auf dem Markt. Die früher eingesetzten, kaum standardisierten und arbeitsaufwendigen Methoden wurden in den letzten Jahren durch besser standardisierte und weitgehend automatisierte Verfahren ersetzt [16–19]. Grund-

sätzlich ist eine Methode zu verwenden, die ein Detektionslimit von mindestens 200 HBV-DNA-Kopien/ml und einen ausreichenden Linearitätsbereich (über mindestens 5 log₁₀) garantiert. Für die Wahl des eingesetzten Tests sollten auch die jeweils aktuellen Ergebnisse der EU-Ringversuche für die Qualitätskontrolle in der Molekularen Diagnostik (www.qcmd.org) herangezogen werden. Das Testergebnis sollte in IU/ml angegeben werden.

Derzeit ist die Vergleichbarkeit bei verschiedenen Tests nur sehr eingeschränkt möglich. Daher muß während der gesamten Therapie und im Nachbeobachtungszeitraum bei einem bestimmten Patienten immer derselbe Test verwendet werden. Die testspezifischen Abweichungskoeffizienten (inter- und intra-assay) sind derzeit sehr hoch. Daher ist nur eine Wertänderung > 1,0 log₁₀ im Vergleich zum Vorwert als signifikant zu betrachten.

b. Nukleosid-Resistenz

Unter der Therapie mit Nukleosid-Analoga können sich relativ schnell HBV-Mutanten, die gegen das jeweilige Medikament resistent sind, entwickeln. Unter einer dreijährigen Lamivudin-Therapie kommt es in mehr als 50% der Patienten zu einer solchen Entwicklung [20]. Die Selektion von Resistenzmutanten geht mit einem Virusanstieg einher. Daher ist bei Patienten mit Nukleosid-Resistenz und einem Anstieg der HBV-DNA im Serum > 1,0 log₁₀ die Testung auf derartige Mutationen indiziert. Dazu gibt es kommerziell erhältliche Tests, die auf unterschiedlichen Technologien beruhen [21, 22]. Zu beachten ist, daß auch mangelnde Adhärenz die Ursache für einen signifikanten Anstieg der HBV-DNA sein kann. Für diese Möglichkeit bietet sich der Nachweis des Medikamentenspiegels im Plasma an [23]. Die hier beschriebenen Untersuchungen sind aufwendig, und die Technologien stehen derzeit nur sehr wenigen Speziallaboratorien zur Verfügung.

IV. Virologische Diagnostik der Hepatitis C (Abb. 1)

1. Einleitung

a. Verfügbare Tests

Zur Diagnostik und zum Monitieren des Verlaufs einer Hepatitis C werden in der Regel folgende indirekte und direkte Nachweismethoden verwendet:

- Nachweis Hepatitis-C-Virus- (HCV-) spezifischer Antikörper (Anti-HCV-Ak) aus dem Serum mittels Enzymimmunoassays der 3. Generation (EIA3). Mit diesen Tests werden gemischte Antikörperpopulationen detektiert, die gegen verschiedene Epitope des Core-Proteins sowie der Nichtstrukturproteine NS3, NS4 und NS5 gerichtet sind. Diese kommerziellen Assays sind mittlerweile hoch spezifisch und sensitiv (98–99%).
- Nachweis viraler Nukleinsäure (HCV-RNS) aus Serum oder EDTA-Blut. Die Spezifität der kommerziellen Tests liegt bei 98–99%, die Nachweisbarkeitsgrenze bei 50 internationalen Einheiten (IE) pro ml.
- Bestimmung der Viruslast (Virusquantifizierung) mittels quantitativer HCV-PCR, Nachweisbarkeitsgrenze: 600 IE/ml; „real-time PCR“ (TaqMan), Nachweisbarkeitsgrenze: 10 IE/ml; „branched DNA-assay“ (bDNA), Nachweisbarkeitsgrenze: 615 IE/ml: Die PCR ist sensitiver, das bDNA-Verfahren besitzt einen breiten dynamischen Meßbereich. Eine hohe Sensitivität (10 IE/ml) und einen breiten Meßbereich bietet die PCR mittels der TaqMan-Methode (derzeit allerdings nur für HCV-Genotyp 1

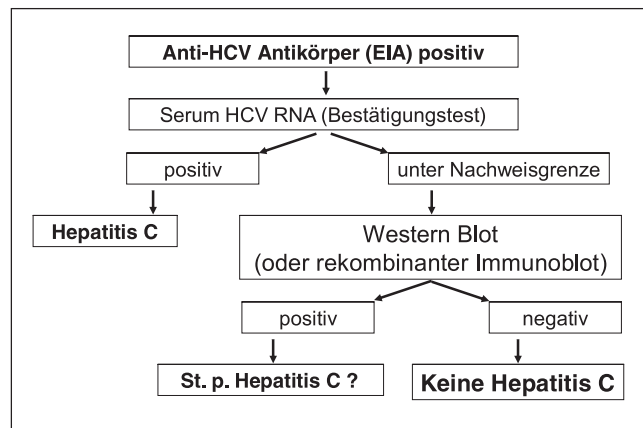


Abbildung 1: Virologische Diagnose der Hepatitis C

verfügbar). Die einmal gewählte Methode sollte bei Kontrollen beibehalten werden.

- Bestimmung des HCV-Genotyps nach PCR-Amplifikation mittels Hybridisierung des Amplifikats mit Genotyp-spezifischen Oligonukleotid-Sonden (line-probe assay) oder direkter Sequenzierung des Amplifikats und Sequenzvergleich mit einer Referenz-Datenbank.

Zusätzlich stehen für bestimmte Fragestellungen der Immunoblot zur Überprüfung der Spezifität von Anti-HCV-Antikörpern und ein kompetitiver ELISA zur immunologischen Genotypisierung zur Verfügung. Da der serologische Nachweis von Virusproteinen wie HCV-Core unempfindlicher ist als die HCV-RNS-Assays, wird er diagnostisch nicht empfohlen. Eine weitere molekularbiologische Methode zum HCV-RNS-Nachweis ist die „transcription-mediated amplification“ (TMA).

b. Probenversorgung

Die Probenversorgung sollte entsprechend dem jeweiligen Beipacktext des Testherstellers erfolgen. Sofern ein sofortiger Transport zum Untersuchungslabor nicht möglich ist, sollte vor dem Transport das Untersuchungsmaterial (Serum, EDTA-Blut) nicht länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur bzw. 72 Stunden bei 2–8°C gelagert werden.

c. Probentransport

Über ein geeignetes Transportsystem oder per Post (unter Berücksichtigung deren Richtlinien).

2. Basisdiagnostik

Bei immunkompetenten Personen erfolgt zunächst der Nachweis Hepatitis-C-Virus- (HCV-) spezifischer Antikörper (Anti-HCV-Ak) aus dem Serum. Bei positivem Befund sollte die Diagnose durch den Nachweis viraler Nukleinsäure (HCV-RNS) aus Serum oder EDTA-Blut mittels qualitativer PCR (Polymerasekettenreaktion) abgesichert werden.

Erläuterungen:

- Ein positiver HCV-RNA-Nachweis deutet auf Infektiosität hin.
- Bei wiederholt positiven Anti-HCV-Befunden im ELISA und negativem HCV-RNS-Nachweis können die Antikörper mittels Membranbindungstest mit einzelnen Antigenen auf ihre Spezifität überprüft werden.
- Ein einmalig negatives Anti-HCV-Resultat reicht nicht aus, um eine HCV-Infektion auszuschließen.
- Bei immunsupprimierten Patienten sollte auch bei nicht-nachweisbarem Anti-HCV ein HCV-RNS-Nachweis durchgeführt werden.

3. Einsatz virologischer Tests vor, während und nach der Therapie

a. Therapieentscheidung

Für eine Therapieempfehlung ist die Bestimmung des HCV-Genotyps Voraussetzung.

Erläuterungen:

- Die Viruslast und der HCV-Genotyp haben prognostische Bedeutung. So haben Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4 schlechtere Aussichten für den Erfolg einer antiviralen Therapie.
- Nach dem HCV-Genotyp richtet sich die Empfehlung für die Dosierung der Therapie und die Therapiedauer.

b. Virologische Diagnostik vor Therapiebeginn

Bestimmung der Höhe der Viruslast (HCV-RNS-Quantifizierung) zur weiteren Verlaufskontrolle des therapeutischen Ansprechens. Serologische Abklärung von Ko-Infektionen mit HIV- und Hepatitis-B-Virus.

c. Virologisches Therapie-Monitoring

Bei Infektionen mit HCV-Genotyp 2 und 3: Bestimmung der HCV-RNS qualitativ bei Therapieende (Woche 24) und 6 Monate nach Therapieende.

Bei Infektionen mit HCV-Genotyp 1 und 4: Bestimmung der HCV-RNS quantitativ 12 Wochen nach Therapiebeginn (optional nach 4 Wochen), qualitativ nach 24 Wochen Therapie (wenn zur Woche 12 noch nicht negativ), bei Therapieende (Woche 48) sowie 6 Monate nach Therapieende.

Erläuterungen:

- Qualitative HCV-RNS-Bestimmung mittels eines sensitiven molekularen Nachweisverfahrens (< 50 IE/ml) wie z. B. der PCR
- Quantitative HCV-RNS-Bestimmung
- Entscheidung über Abbruch der Therapie bei zu geringem Abfall der Viruslast bis zur Woche 12 (< 2 log-Stufen) bzw. bei noch nachweisbarer HCV-RNS in Woche 24 nach Therapiebeginn
- In speziellen klinischen Situationen kann die qualitative und/oder quantitative HCV-RNS-Bestimmung auch außerhalb dieser vorgegebenen Zeitpunkte indiziert sein.

V. Leberbiopsie bei Hepatitis C

1. Klinischer Stellenwert der Leberbiopsie

Der Stellenwert der Leberbiopsie (LB) im Management der chronischen Hepatitis C (CHC) hat mit den verbesserten Erfolgen der neuen Therapieformen in den letzten Jahren eine wesentliche Änderung erfahren. Während bisher die LB vor Beginn einer antiviralen Therapie beinahe routinemäßig empfohlen wurde, ist sie heutzutage nicht mehr obligat und wird zunehmend selektiv durchgeführt. Die LB ist für die Diagnose einer CHC heutzutage nicht mehr notwendig, sondern liefert in Einzelfällen wichtige Informationen im Entscheidungsprozess für oder gegen eine Therapie. Der zu erwartende Nutzen einer LB ist jedoch gegenüber den möglichen Nachteilen abzuwägen.

a. Vorteile der LB

Die LB liefert Informationen über das Ausmaß von Fibrose (Staging) und Entzündung (Grading). Das Fibroseausmaß dient als Maß für das Stadium der Erkrankung und damit die Prognose und Dringlichkeit der Therapie. Weiters erlaubt

die LB Aussagen über das Vorliegen bzw. den Stellenwert einer zusätzlichen Lebererkrankung (z. B. Steatose, NASH, Hämochromatose, Autoimmunhepatitis, Koinfektion mit HBV). Allerdings liefert die LB sehr selten (in nur 2 %) eine zusätzliche, unerwartete Diagnose. Die LB erlaubt mit der Feststellung des Fibrosegrades auch gewisse Aussagen über die Chancen auf ein therapeutisches Ansprechen, wobei nicht-invasiven Markern wie dem Genotyp hier eine größere Bedeutung zukommt. Darüber hinaus benötigen gerade jene Patienten mit ungünstigen histologischen Prädiktoren auf einen Therapieerfolg (höhergradige Fibrose, Zirrhose) ohnehin am dringendsten eine Therapie. Schließlich liefert die LB eine Ausgangshistologie zur Beurteilung einer möglichen (Spontan-) Progredienz (bei unbehandelten Patienten) bzw. Regredienz (unter Therapie).

b. Nachteile der LB

Zu den Nachteilen zählen die Kosten (Arbeitsausfall, Arbeitsaufwand, Materialkosten), Unbeliebtheit der LB bei den Patienten (Patientenangst), Schmerzen nach LB (20–30 %), schwerwiegende Komplikationen wie Blutungen (0,12–0,24 %) und die geringe, aber doch real existente Letalität (0,01–0,03 %) [24, 25]. Weitere Probleme liegen im Sampling-Error und der Interobserver-Variabilität (über 50 %). In großen Serienuntersuchungen war das gewonnene Biopsiematerial in 1,5–5 % der Fälle nicht zur diagnostischen Auswertung geeignet.

c. Empfehlungen für die klinische Praxis

Prinzipiell ist eine Leberpunktion nur dann sinnvoll, wenn sich aus dem histologischen Befund Konsequenzen im Management der CHC ergeben. Sind Arzt und Patient ohnehin zur Therapie entschlossen, ist eine LB im klinischen Alltag (außerhalb von Studien) keine Voraussetzung für die Therapie. Von Seiten des Kostenträgers wird in Österreich keine Biopsie vor Therapiebeginn verlangt.

Aufgrund der ausgezeichneten Heilungschance und der kürzeren Therapiedauer ist bei Vorliegen eines HCV-Genotyps 2 und 3 die LB gewöhnlich nicht notwendig, da in den meisten Fällen eine Therapie unabhängig vom Fibrosegrad durchgeführt wird.

Bei Patienten mit Genotyp 1 und 4 kann aufgrund der derzeit noch mittelmäßigen Heilungsrate und der längeren Therapiedauer durchaus der histologische Fibrosegrad in der LB zur Therapieentscheidung herangezogen werden. Bei Patienten, bei denen bereits einzelne porto-zentrale Bindegewebssepten nachweisbar sind, besteht in den meisten Fällen aus hepatologischer Sicht eine Behandlungsindikation.

Bei Patienten ohne Fibrose oder mit nur geringgradiger Fibrose ist grundsätzlich eine Therapie sinnvoll, es kann jedoch in Übereinkunft mit dem Patienten ein Zuwarten erwogen werden, um bessere Therapieoptionen in der Zukunft abzuwarten. In diesen Fällen ist jedoch eine regelmäßige klinische Kontrolle (Labor, Sonographie) wichtig und eine biopsische Verlaufskontrolle nach 3–5 Jahren zu erwägen.

Sogenannte nicht-invasive Fibrosetests können zwar das Vorliegen einer Leberzirrhose mit relativ großer Sicherheit vorhersagen, zur exakten Abschätzung des Fibrosegrades und der Aktivität können diese Parameter im klinischen Alltag aber noch nicht die LB ersetzen.

2. Pathologie

a. Entnahme und Bearbeitung des Biopsiematerials

Die Aussagekraft der Leberbiopsie wird maßgeblich durch die Menge an gewonnenem Lebergewebe bestimmt. Für die histologische Beurteilung ist eine Biopsielänge von mindestens 1,5 cm bei einem Nadeldurchmesser von 1,2–1,8 mm anzustreben. Eine adäquate Fixierung muß unmittelbar der Entnahme folgen. Als Standardfixans wird neutralgepufferte 2,5 bis 4%ige Formaldehydlösung empfohlen. Abweichungen vom Fixierungsprotokoll sollten nur in Absprache mit dem beurteilenden Pathologen erfolgen. Die sachgerechte Anweisung zur histologischen Begutachtung erfordert die Mitteilung der relevanten klinischen und serologischen Befunde.

Zur Optimierung der histologischen Befundung sollten dem Pathologen neben der klinischen Diagnose und ggf. Differenzialdiagnose folgende Parameter mitgeteilt werden:

- Laboraten (Transaminasen, γ -GT, AP, Gammaglobulin-konzentration, Autoantikörper- und Virusbefunde),
- anamnestische Angaben zur Dauer der Erkrankung und zu möglichen zusätzlich schädigenden Faktoren (z. B. Alkoholkonsum, Medikamente),
- alle weiteren Parameter, die aus klinischer Sicht einen Einfluß auf die Ausprägung und die Beurteilung der Hepatitis haben können.

Die histologische Beurteilung sollte möglichst auf der Begutachtung mehrerer Schnittstufen basieren und neben der HE-Färbung zumindest eine adäquate Faser und eine Eisenfärbung beinhalten. Bei Verdacht auf HBV-Infektion ist eine immunhistochemische Untersuchung mit Antikörpern gegen HBs- und HBc-Antigene zu empfehlen.

b. Histomorphologische Beurteilung

Die histomorphologische Beurteilung einer Leberbiopsie bei Hepatitis erfordert neben den Angaben über Biopsiegröße, Partikelzahl, Zahl der Portalfelder, evtl. Erhaltungszustand die Stellungnahme zur klinischen Fragestellung sowie Aussagen zur Frage der Chronizität, zum Ausmaß der entzündlichen Aktivität (Grading), zu Architektur und Fasergehalt (Staging) und zu Ätiologie und Differenzialdiagnose. Sind diagnostische Aussagen eingeschränkt oder unmöglich, so ist dies mit Angabe der Gründe festzuhalten. Vorbiopsien sollten bei der Bewertung berücksichtigt werden.

- Chronizität: In der pathomorphologischen Diagnose ist die Frage der Chronizität zu beantworten.

Erläuterung: Die Unterscheidung einer akuten von einer chronischen Hepatitis ist aus ätiologischer, prognostischer und therapeutischer Sicht relevant. Die Diagnose der Chronizität beruht auf zwei nichtdeckungsgleichen Sichtweisen: der klinischen und der histopathologischen Definition. Gemäß der klinischen Definition ist eine Hepatitis als chronisch anzusehen, wenn ihre Symptome oder Serumparameter über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten persistieren. Die klinische Definition bietet eine wesentliche Grundlage für die Indikationsstellung zur Biopsie. Ihre Aussagekraft ist aber mit der histopathologischen Chronizitätsdiagnose nicht deckungsgleich (z. B. Unsicherheit von Zeitangaben, mögliche Überlagerung mehrerer akuter Schädigungsbilder (z. B. akute Virushepatitis und akuter medikamentös-toxischer Leberparenchymschaden), Vorliegen definitiver histologischer Chronizitätszeichen vor dem Ablauf von 6 Monaten).

Die histopathologischen Kriterien der Chronizität sind portale Prädominanz der vorwiegend rundzelligen entzündlichen Infiltration sowie jeweils fakultativ eine portale Faser Vermehrung und die sogenannte Grenzzonehepatitis, d. h. entzündliche Infiltration und Leberzelluntergänge in der parenchymatösen Grenzlamelle (Grenzzonehepatitis, „Interface-Hepatitis“, früher als Mottenfraßnekrosen bezeichnet).

- Ätiologie: Eine Stellungnahme zur Ätiologie einer chronischen Hepatitis ist bei der pathomorphologischen Befundung obligat. Diese kann definitiv erfolgen, wenn eindeutige Gewebemerkmale (Milchglashepatozyten oder sogenannte „sanded nuclei“ bei chronischer Hepatitis B; immunhistochemischer Nachweis viraler Antigene oder molekularpathologischer Nachweis viraler Nukleinsäuren) vorliegen. Es ist jedoch legitim und Ausdruck einer rationellen interdisziplinären Diagnostik, sich auch auf verlässlich mitgeteilte, serologische Befunde (als solche zu kennzeichnen) zu beziehen. Auf Diskrepanzen bzw. untypische Veränderungen ist jedoch hinzuweisen. Ein zusätzlicher Nachweis viraler Antigene oder von Nukleinsäuren im Gewebe bei bekannter und eindeutiger Serumkonstellation und kompatibelem histologischem Bild ist nicht notwendig.
- Grading: Der Grad der entzündlichen Aktivität ist definiert durch das Ausmaß des zum Biopsiezeitpunkt bestehenden nekroinflammatorischen Parenchymschadens. Dieser kann in einem diagnostischen Score festgehalten werden. Akzeptiert sind die Scoringssysteme nach Batts und Ludwig, Desmet et al., Ishak et al. (sogenannter modifizierter HAI-Score) sowie Bedossa et al. (sogenannter METAVIR-Score; nur für Hepatitis C). Beim Grading und Staging der Hepatitis C ist jedenfalls der METAVIR-Score anzuwenden.

Erläuterung: Die entzündliche Aktivität chronischer Hepatitiden ist in den meisten Fällen variabel und kann sowohl ab- als auch zunehmen. Die Biopsie zeigt somit eine Momentaufnahme, die aber die entzündliche Potenz der bestehenden Hepatitis wiedergibt. Als isolierter Wert ist das Grading deshalb von geringerer Bedeutung als das Fibroestadium, erlaubt aber zusammen mit diesem auch dann prognostische Aussagen, wenn Infektionszeitpunkt oder Erstmanifestation einer chronischen Hepatitis nicht bekannt sind. Die Verwendung der früher üblichen Diagnosen „chronisch-persistierende Hepatitis“ und „chronisch-aktive/aggressive Hepatitis“ ist obsolet.

- Staging: Das Staging beschreibt das Ausmaß der Fibrose bzw. der Architekturstörung. Dieses kann in einem Score festgehalten werden. Zur Dokumentation sollte ebenfalls eines der oben erwähnten Scoringssysteme verwendet werden, unter Berücksichtigung des METAVIR-Scores bei der Hepatitis C.

Erläuterung: Morphometrische oder digitale Bildanalysen zur Fibrosequantifizierung sind abhängig von der Qualität der Bindegewebsfärbung und auf Grund der im Verlauf oft erheblich schwankenden Lymphozytendichte in Portalfeldern und fibrösen Septen fehleranfällig.

- Konkurrierende Erkrankungen: Zusätzliche Erkrankungen der Leber können die Progression einer chronischen Hepatitis beschleunigen und deren Prognose verschlechtern. Sämtliche Hinweise auf eine zusätzliche Schädigung müssen beschrieben und gewertet werden.

- Besonderheiten: In der Regel sind für die morphologische Diagnostik einer chronischen Hepatitis die unter „Entnahme und Bearbeitung des Biopsiegewebes“ beschriebenen konventionellen Verfahren ausreichend. In besonderen Fällen können in Absprache mit dem behandelnden Arzt zusätzliche Spezialuntersuchungen sinnvoll sein und meist auch am formalinfixierten Biopsiegewebe durchgeführt werden. Diese Untersuchungen können z. B. umfassen:
- Nachweis viraler Nukleinsäuren (HCV inklusive Subtypisierung), seltener EBV oder HBV (in unklaren Fällen),
- Nachweis von Mutationen (falls kein Vollblut direkt zur Verfügung steht; z. B. bei Verdacht auf genetische Hämochromatose),
- Klonalitätsanalysen bei Verdacht auf Leberinfiltration durch ein malignes Lymphom.

Diese Untersuchungen erfordern spezifische Voraussetzungen in bezug auf molekularpathologische Expertise, Assay-Design, Kontrollen und Kontaminationsvermeidung und sind daher entsprechend eingerichteten Zentren vorbehalten.

Für weitere Details und Literatur wird auf die Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet) hingewiesen [13, 14].

VI. Akute Hepatitis C

1. Virologische Diagnostik der akuten Hepatitis-C-Virus-Infektion

Zur Frühdiagnose der akuten Hepatitis-C-Virus-Infektion eignet sich insbesondere der HCV-RNS-Nachweis, da in der Frühphase (serodiagnostisches Fenster: bis zu 8 Wochen beim Erwachsenen, beim Neugeborenen bis zu 8 Monaten) der Infektion die Anti-HCV-Antikörper noch fehlen können.

2. Therapie der akuten Hepatitis

Eine Interferon-Behandlung im akuten Stadium einer Hepatitis C kann die Chronifizierung verhindern. Daher ist bei jedem Patienten mit einer gesicherten akuten Hepatitis C ein Therapieversuch zu erwägen [26].

Unklar ist, wann die antivirale Therapie begonnen werden soll (bis zu 50% Spontanheilungsrate innerhalb der ersten 3 Monate nach Infektion) [27]. Vor Therapiebeginn sollten die üblichen Laboruntersuchungen durchgeführt werden (Tab. 4). Eine Leberbiopsie ist nicht erforderlich.

Eine österreichweite Dokumentierung dieser seltenen Fälle ist anzustreben. Wenn nach einer dreimonatigen Beobachtungszeit keine Spontanheilung (HCV-RNA dauerhaft unter der Nachweisgrenze) aufgetreten ist, wird eine 6monatige Monotherapie mit pegyliertem IFN in Standarddosierung empfohlen. Sowohl nach Spontanheilung als auch nach 6monatiger Therapie wird empfohlen, die Patienten für ein Jahr nachzubeobachten.

3. Vorgehen bei Nadelstichverletzungen

Bei Nadelstichverletzungen im medizinischen Bereich oder bei anderen Risikoberufen sollte das Blut des potentiellen Überträgers sofort zu virologischer Testung eingesandt werden. Weiters sollen auch bei dem/der Verletzten

die Transaminasen und die Anti-HCV-Antikörper bestimmt werden, da ansonsten im Einzelfall eine Differenzierung zwischen akuter und chronischer Hepatitis C schwierig sein kann. Eine qualitative HCV-PCR-Testung sollte nach einem Monat erfolgen. Bei Transaminasenanstieg sollte die HCV-RNS neuerlich bestimmt werden, um eine Therapieentscheidung treffen zu können. Nach sechs Monaten sind weitere Blutabnahmen zum Ausschluß einer Infektion (Bestimmung der Anti-HCV-Antikörper und qualitative HCV-PCR) indiziert:

- Postexpositionelle serologische Testung des potentiellen Überträgers (Anti-HCV-Antikörper, falls positiver HCV-RNS-Nachweis) und des Betroffenen (Anti-HCV-Antikörper).
- Kontrolluntersuchungen des Betroffenen (wenn der potentielle Überträger HCV-RNS-positiv und der Verletzte HCV-RNS-negativ ist oder die Abklärung einer HCV-Infektion des Indexpatienten nicht möglich ist). HCV-RNS-Nachweis 4 Wochen nach der Verletzung, Transaminasenkontrollen in 2wöchentlichem Abstand von Woche 2 bis 12 post expositionem oder Transaminasenkontrollen 2–4 Wochen und 12 Wochen post expositionem, bei Transaminasenanstieg neuerliche Testung auf HCV-RNS.
- Bei unauffälligen Befunden Abschlußuntersuchung auf Anti-HCV-Antikörper und Transaminasen 6 Monate post expositionem.

VII. Chronische Hepatitis C

1. Diagnostische Kriterien und Indikationsstellung

Die Diagnose einer chronischen Hepatitis C erfordert:

- eine mindestens sechsmonatige Kontrollperiode. In die serologische Basisdiagnostik gehen Standardparameter zur Entzündung, Cholestase und Syntheseleistung der Leber ein (Tab. 4)
- den Nachweis von Antikörpern gegen das Hepatitis-C-Virus (Anti-HCV)
- Bei positivem Antikörpertest sind der Nachweis der Hepatitis-C-Virus-RNS im Serum und die Bestimmung des HCV-Genotyps für die Therapieempfehlung notwendig.
- Eine histologische Sicherung der Diagnose ist keine unbedingte Voraussetzung zur Therapieindikation. Bei Patienten mit normalen Transaminasen kann die Leberbiopsie eine aktive Leberentzündung und/oder eine Fibrose zeigen. Unter besonderen Bedingungen (wie unklarer Korrelation der entzündlichen Aktivität und der

Tabelle 4: Routineabklärung und -kontrollen

Einmalig vor Therapiebeginn:

Klinische Untersuchung einschließlich Sonographie, Blutbild, inkl. Differentialblutbild, Thrombozyten, GPT, GOT, Gamma-GT, Pseudo-Cholinesterase, alkalische Phosphatase, Quick-Wert (bzw. Prothrombinzeit oder Normotest), Eisen, Ferritin, Elektrophorese, Immun-Globuline, Alpha1-Fetoprotein, Anti-HIV, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HCV, Anti-Delta (bei Hepatitis B)
HCV-Genotyp
HCV-Virusmenge
Autoantikörper (ANA, ASMA, evtl. Anti-LKM)
Schilddrüsenhormone, mikrosomale Schilddrüsen-Antikörper
Schwangerschaftstest (bei Frauen in gebärfähigem Alter)

Verlaufskontrolle während der Therapie:

2 und 4 Wochen nach Therapiebeginn sowie anschließend monatlich
Klinische Untersuchung
Blutbild, Thrombozyten, GPT

Transaminasenhöhe) kann eine Leberbiopsie die Therapieentscheidung beeinflussen. Außerhalb von Studien sind Biopsiekontrollen nicht erforderlich.

- Die Abgrenzung einer chronischen Hepatitis C von einer Autoimmun-Hepatitis kann in Einzelfällen – besonders bei Vorliegen von Anti-LKM-Antikörpern – schwierig sein. Solche Patienten sollten in ein spezialisiertes hepatologisches Zentrum zur Begutachtung überwiesen werden.

2. Therapieempfehlungen bei chronischer Hepatitis C

a. Therapie bei bisher unbehandelten („De-novo-“) Patienten
De-novo-Patienten sollten aufgrund besserer Ansprechraten eine Kombinationstherapie bestehend aus PEG-Interferon-alpha und Ribavirin erhalten.

Dosierungsschema:

Die heute verfügbaren pegylierten Interferone unterscheiden sich hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften. Ob diese Unterschiede für die Patienten bedeutsam sind, ist derzeit nicht bekannt und kann nur durch direkte Vergleichstudien beurteilt werden. Solche Studien sind derzeit nicht verfügbar. Die empfohlene PEG-Interferon-alpha-Dosierung wurde in internationalen Registrierungsstudien für jedes der beiden Präparate erarbeitet. Daher richtet sich die Dosierungsempfehlung nach evidenzbasierten Daten in der Literatur [28–30] (die hier angegebenen Dosierungen unterscheiden sich von der Fachinformation im Austria Codex).

Die Therapiedauer und die Ribavirindosierung richten sich nach dem Genotyp [29, 31]:

- **Genotyp 1 und 4:** PEG-Interferon- α 2a (Pegasys[®], Roche): 180 μ g/Woche + (1,0 [50–75 kg Körpergewicht] bis 1,2 g [ab 75 kg Körpergewicht]) Ribavirin (Copegus[®], Roche)/d PEG-Interferon- α 2b (Pegintroni[®], Aesca): 1,5 μ g/kg/Woche + (1,0 [50–75 kg Körpergewicht] bis 1,2 g [ab 75 kg Körpergewicht]) Ribavirin (Rebetol[®], Aesca)/d. (Aufgrund einer Posthoc-Analyse wird derzeit vom Hersteller ein abweichendes Dosierungsschema für Ribavirin (0,8 g [unter 65 kg Körpergewicht], 1,0 g [65–85 kg Körpergewicht], 1,2 g [ab 85 kg Körpergewicht]) empfohlen; aufgrund der derzeit vorliegenden Daten kann nicht abschließend beurteilt werden, welches dieser beiden Dosierungsschemata bevorzugt werden soll). Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, soll die Therapie beendet werden. Bei Respondern sollte die Behandlung für insgesamt 48 Wochen fortgesetzt werden.
- **Genotyp 2 und 3:** PEG-Interferon- α 2a (Pegasys[®], Roche): 180 μ g/Woche + 800 mg Ribavirin/d PEG-Interferon- α 2b (Pegintroni[®], Aesca): 1,5 μ g/kg/Woche + 800 mg Ribavirin/d. Die Behandlungsdauer ist 24 Wochen (lt. rezenten Daten kann es sinnvoll sein, Patienten mit Zirrhose 48 Wochen zu behandeln).

Zur Verkürzung der Therapiedauer bei Patienten mit rascher Negativierung der HCV-RNS (und niedriger Ausgangsviruslast) lagen zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz noch keine ausreichenden Ergebnisse vor, sodaß für dieses Vorgehen keine Empfehlungen abgegeben wurden.

Überprüfung der Therapie:

Vor Therapiebeginn sollte eine komplette Routineuntersuchung erfolgen (Tab. 4). Die Kontraindikationen für die Kombinationstherapie Interferon mit Ribavirin sind zu be-

Table 5: Vorsichtsmaßnahmen bei geplanter Behandlung mit Ribavirin

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
- Symptomatischer koronarer Herzkrankheit* (kardiologische Abklärung und Therapie vor Beginn der antiviralen Therapie erforderlich)
- Vorliegen von Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit (internistische/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

(* absolute Kontraindikation)

achten (Tab. 5). Zwei und vier Wochen nach Therapiebeginn, in einmonatigen Abständen bis zu Therapieende und in dreimonatigen Abständen danach sollten bei den Patienten die Transaminasen, das komplette Blutbild (inkl. Differenzialblutbild) bestimmt werden. Die HCV-RNS sollte bei Patienten mit Genotyp 1, 4 drei Monate nach Therapiebeginn (optional nach 4 Wochen), nach 6 Monaten Therapie, bei Therapieende, sowie sechs Monate nach Therapieende (mit PCR) bestimmt werden. Bei Patienten mit Genotyp 2, 3 ist eine Bestimmung der HCV-RNS bei Therapieende und 6 Monate nach Therapieende ausreichend. Zusätzlich sollte bei Patienten mit Genotyp 1 und 4 die HCV-RNS vor Therapiebeginn und 12 Wochen nach Therapiebeginn quantifiziert werden.

Bewertung des Therapieerfolges:

Die Beurteilung des Therapieerfolges orientiert sich derzeit an der HCV-RNS im Serum. Das Ansprechen wird 12 Wochen nach Therapiebeginn (EVR = early virologic response, HCV-RNS qualitativ unter der Nachweisgrenze oder Abfall der Viruskonzentration im Serum um mindestens 2 log), bei Therapieende (ETR = end of treatment response, HCV-RNS qualitativ unter der Nachweisgrenze) und sechs Monate nach Therapieende (SVR = sustained virologic response, HCV-RNS qualitativ unter der Nachweisgrenze) beurteilt. Langfristige Nachkontrollen des Therapieerfolges, auch mittels PCR (Bestimmung der HCV-RNS) sind sinnvoll. Die Untersuchung auf EVR ist nur bei Patienten mit Genotyp 1 und 4 sinnvoll.

Eine Normalisierung der Transaminasen und eine Negativierung der HCV-RNS charakterisieren das komplette Ansprechen und grenzen es vom partiellen Ansprechen bzw. den Therapieversagern ab. Ob es bei SVR auch tatsächlich zu einer kompletten und dauerhaften Viruselimination kommt, ist nicht bekannt. Eine histologische Kontrolle des Therapieerfolges ist nicht nötig.

Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance und der psychischen Situation der Betroffenen:

Die optimalen Therapieerfolge können bei Patienten erreicht werden, die die volle Medikation über die gesamte Therapiezeit erhalten. Am wichtigsten ist eine ausreichend hohe Dosierung von Ribavirin. Diese ist durch die Nebenwirkungen von Ribavirin häufig limitiert. Die Interferondosis

ist in den ersten Therapiewochen entscheidend, kann danach ohne wesentlichen Wirkungsverlust reduziert werden. Die volle Therapiedauer ist entscheidend. Die wesentlichsten Interferonnebenwirkungen sind eine Thrombozytopenie und Leukopenie und die Interferon-induzierte Depression. Aufgrund des hohen Risikos (bis 40 %) für die Entwicklung einer klinisch relevanten psychischen Störung, insbesondere einer Depression, ist eine Evaluation der psychischen Situation (Symptome einer Depression) bei jeder klinischen Kontrolle vor, während und nach einer antiviralen Therapie zu empfehlen. Einfache standardisierte Erhebungsinstrumente wie die HAD-Skala (14 Fragen) zur Erfassung von Angst und Depressivität oder der ADAPT (12 Fragen) zur Evaluation des Bedarfes an psychischer Betreuung können hierfür hilfreich sein und werden empfohlen. Bei Vorliegen einer psychischen Störung oder psychischem Betreuungsbedarf (z. B. mangelnde Krankheitsbewältigung mit gestörter Compliance) ist eine begleitende psychosomatische (psychotherapeutische und/oder psychopharmakologische) Behandlung zu empfehlen. Aufgrund der derzeitigen Datenlage ist auch die prophylaktische Gabe von Antidepressiva zu erwägen.

Verwendung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren:

Bei nicht-zirrhosen Patienten sind die hämatologischen Interferon-Nebenwirkungen nur in seltensten Fällen bedrohlich, selbst bei sehr niedrigen Leukozytenzahlen sind Infektionen extrem selten, Blutungen durch Thrombozytopenien sind bisher nicht berichtet worden.

Bei der ribavirininduzierten Anämie ist die Gabe von Erythropoetin sinnvoll und führt zur Besserung der Lebensqualität und verbesserten Ansprechraten [32, 33]. Die Gabe von Erythropoetin ist bei Hämoglobinwerten unter 10 g/L sinnvoll, um die initiale Ribavirindosis bis Therapieende fortführen zu können. Wenn möglich, ist der Versuch der Dosissteigerung von Ribavirin anzustreben. Die Gabe von G-CSF kann in manchen Fällen indiziert sein.

b. Leberzirrhose

Das Vorliegen einer Leberzirrhose ist keine grundsätzliche Kontraindikation gegen eine Interferon-Behandlung. Allerdings ist besonders bei Patienten mit Hepatitis C mit einer niedrigeren Ansprechrate zu rechnen. Bei Patienten im Child-A-Stadium gelten die gleichen Empfehlungen wie für nichtzirrhose De-novo-Patienten.

Neben den in der Tabelle 6 angeführten Kontraindikationen gegen eine Interferon-Alpha-Therapie sollten Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (Child B/C) nur in Ausnahmefällen und in einem entsprechend erfahrenen Zentrum behandelt werden. Bei Patienten auf der Warteliste für die

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 2.000/ μ l
-

Lebertransplantation sollte eine antivirale Therapie erwogen werden. Hinsichtlich der Dosierung und Therapiedauer gibt es keine generellen Empfehlungen. Eine individuelle Dosisanpassung ist erforderlich.

c. Vorgehen bei zusätzlichem Bestehen einer HIV-Infektion

Im Zeitalter der HAART-Therapie scheint die Lebererkrankung bei HIV-Infizierten einen wichtigen Stellenwert für das Langzeitüberleben zu haben. Das Vorliegen einer HIV-Infektion ist grundsätzlich keine Kontraindikation gegen eine antivirale Therapie der Hepatitis C. Die Dosierungsrichtlinien sind im wesentlichen ähnlich wie bei monoinfizierten Patienten [34–36].

d. Vorgehen bei Patienten mit normalen Transaminasen

Patienten mit normalen Transaminasen können behandelt werden. Die Indikation zur antiviralen Therapie sollte individuell gestellt werden und Faktoren wie den Genotyp, Alter, Begleiterkrankungen, Fibrosegrad und Therapiewunsch des Patienten berücksichtigen. Die Dosierungsrichtlinien sind im wesentlichen ähnlich wie bei anderen Patienten.

e. Nonresponder und Relapser [37]

Nonresponder und Relapser auf Interferon-Monotherapie oder Standard-Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie: Bei diesen Patienten ist die Wiederholung der Therapie mit PEG-Interferon/Ribavirin sinnvoll (Dosierung und Therapiedauer wie oben) [38].

Nonresponder und Relapser auf PEG-Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie: Eine Wiederholung der Therapie mit PEG-IFN/Ribavirin außerhalb von kontrollierten Studien ist nicht zu empfehlen.

Langzeit-Interferon-Monotherapie bei Nonrespondern: Falls das primäre Ziel der Therapie – die dauerhafte Viruselimination – nicht erreicht werden kann, besteht auf Grund retrospektiver Studien und theoretischer Überlegungen die Meinung, daß eine Langzeittherapie mit Interferon bzw. PEG-Interferonen die Fibroseprogression, die Notwendigkeit zur Lebertransplantation sowie die Entstehung des hepatozellulären Karzinoms verzögern kann. Derzeit sind zwei große prospektive Studien im Gang (HALT-C-Studie, EPIC-Studie), die diese Fragestellung untersuchen. Die Resultate beider Studien kann man erst 2008 erwarten, daher ist derzeit eine Empfehlung zur Langzeittherapie von Nonrespondern nicht möglich.

f. Weitere Sonderformen

Koinfektionen mit HBV: Die Therapie richtet sich nach der HCV-Infektion.

Vor und nach Lebertransplantation: Bei Patienten auf der Warteliste für die Lebertransplantation sollte eine antivirale Therapie erwogen werden. Für Therapieempfehlungen nach Lebertransplantation ist die publizierte Datenbasis für eine generelle Empfehlung nicht ausreichend. Diese Patienten sollten im Rahmen klinischer Studien in einem entsprechend erfahrenen Zentrum behandelt werden.

Dialysepatienten: Eine Interferonmonotherapie 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, sollten in einem erfahrenen Zentrum behandelt werden.

linämie oder Vaskulitis, können von einer antiviralen Therapie profitieren. Die bestehenden Erfahrungen sind für Empfehlungen hinsichtlich der Dosierung und Therapiedauer nicht ausreichend.

Vorgehen bei Drogen- und Alkoholabhängigen: Eine antivirale Therapie ist bei aktuell i.v. Drogen- bzw. Alkoholabhängigen absolut kontraindiziert. Abstinente Patienten und stabile Patienten in einem Substitutionsprogramm sollen eine entsprechende antivirale Therapie erhalten.

Kinder und Jugendliche (3–18 Jahre): Bei Kindern über 3 Jahren gibt es derzeit noch keine kontrollierten Studien bei chronischer Hepatitis C [39]. In Einzelfällen ist die Rücksprache mit einem spezialisierten Zentrum erforderlich. Bei Kindern unter 3 Jahren wird die IFN-Therapie generell nicht empfohlen.

3. Allgemeinmaßnahmen bei chronischer Hepatitis C

a. Empfehlung zur Impfprophylaxe

Arbeiten in der Literatur weisen darauf hin, daß Patienten mit einer Hepatitis C häufiger eine fulminante Hepatitis A erleiden. Bei fehlender Immunität sollte eine aktive Immunisierung gegen Hepatitis A und/oder Hepatitis B erfolgen.

b. Alkoholkonsum

Es gibt klare Hinweise aus der Literatur, daß auch mäßiggradiger chronischer Alkoholkonsum die Progression der chronischen Hepatitis C beschleunigt. Daher sollte den Patienten Alkoholabstinenz empfohlen werden.

Literatur:

1. Ferenci P, Penner E, Stauber R, Vogel W, Judmaier G. Empfehlungen zur Behandlung der Virushepatitis mit Interferon-alpha. Österreichische Ärztezeitung 1994; 49 (18): 44–8 (ÖÄZ-Serviceseiten).
2. Weber B, Dengler T, Berger A, et al. Evaluation of two new automated assays for hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) detection: Immulite HBsAg and Immulite 2000 HBsAg. J Clin Microbiol 2003; 41: 135–43.
3. Colloredo G, Bellati G, Leandro G, et al. Quantitative analysis of IgM anti-HBc in chronic hepatitis B patients using a new "gray-zone" for the evaluation of "borderline" values. J Hepatol 1996; 25: 644–8.
4. Kessler HH, Preininger S, Stelzl E, et al. Identification of different states of hepatitis B virus infection with a quantitative polymerase chain reaction assay. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7: 298–300.

5. Locarnini S, McMillan J, Bartholomeusz A. The hepatitis B virus and common mutants. Semin Liver Dis 2003; 23: 5–20.
6. Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. J Clin Virol 2005; 32: 102–12.
7. Haushofer AC, Hauer R, Brunner H, et al. No evidence of hepatitis B virus activity in patients with anti-HBc antibody positivity with or without anti-hepatitis C virus antibody positivity. J Clin Virol 2004; 29: 221–3.
8. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. J Hepatol 2000; 33: 998–1002.
9. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. Hepatology 2001; 33: 218–23.
10. Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, et al. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 165–70.
11. Zollner B, Petersen J, Schafer P, et al. Subtype-dependent response of hepatitis B virus during the early phase of lamivudine treatment. Clin Infect Dis 2002; 34: 1273–7.
12. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. Hepatology 2003; 37: 19–26.
13. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A, Langner C, Dries V, Terracciano L, Denk H, et al. Biopic diagnosis of chronic hepatitis. Results of an evidence-based consensus conference of the German Society of Pathology, of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and of Compensated Hepatitis (HepNet). Pathologie 2004; 25: 337–48.
14. Krakamp B, Janssen J, Menzel J, Schafer A, Runzi M. Requirements and recommendations for performing endosonographies. Z Gastroenterol 2004; 42: 175–85.
15. Berger A, Preiser W, Kachel HG, et al. HBV reactivation after kidney transplantation. J Clin Virol 2005; 32: 162–5.
16. Leb V, Stöcher M, Valentine-Thon E, et al. Fully automated, internally controlled quantification of hepatitis B virus DNA by real-time PCR by use of the MagNA Pure LC and LightCycler instruments. J Clin Microbiol 2004; 42: 585–90.
17. Yao JD, Beld MG, Oon LL, et al. Multicenter evaluation of the VERSANT hepatitis B virus DNA 3.0 assay. J Clin Microbiol 2004; 42: 800–6.
18. Stelzl E, Müller Z, Marth E, Kessler HH. Rapid quantification of HBV DNA by automated sample preparation and real-time PCR. J Clin Microbiol 2004; 42: 2445–9.
19. Weiss J, Wu H, Farrenkopf B, et al. Real time TaqMan PCR detection and quantitation of HBV genotypes A–G with the use of an internal quantitation standard. J Clin Virol 2004; 30: 86–93.
20. Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. Hepatology 2001; 33: 1527–32.
21. Lok ASF, Zoulim F, Locarnini S, et al. Monitoring drug resistance in chronic hepatitis B virus (HBV)-infected patients during lamivudine therapy: Evaluation of performance of INNO-LiPA HBV DR assay, J Clin Microbiol 2002; 40: 3729–34.

Teilnehmerliste (in alphabetischer Reihenfolge):

Dr. Fritz Aicher, Dr. Stephan Allinger, Dr. Bernhard Angermayer, Dr. Thomas Bamberger, Dr. Emma Bankuti, Prim. Dr. Bernhard Josef Bauer, Dr. Hedwig Bimbauer, Dr. Elisabeth Bischof, Dr. Hartwig Bogner, Dr. Barbara Bogner, OA Dr. Klaus Bogner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Brunner, Dr. Robert Felix Buder, OA Dr. Marco Carniel, Dr. Beatrix Czerny-Scheucher, Dr. Ulrike Czizek, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Datz, Univ.-Prof. Dr. Helmut Denk, Univ.-Prof. Dr. Johann Deutsch, Univ.-Prof. Dr. Brigitte Dragosics, Dr. Gerald Eder, OA Dr. Kurt Herbert Erhart, Prim. Dr. Gunter Feischl, Univ.-Prof. Dr. Gabriele Fischer, Dr. Elisabeth Formann, Dr. Kurt Fröschl, Univ.-Prof. Dr. Alfred Gangl, Dr. Herma Gattringer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Rupert Gschwantler, Dr. Gerald Gurakuqi, Dr. Calin Gurguta, Prim. Dr. Franz Hackl, Dr. Karin Hammer, Univ.-Prof. Dr. Johann Hammer, Dr. Gerold Hartmann, Dr. Harald Michael Hofer, Dr. Monika Homocik, Dr. Wolf-Dietrich Huber, OA Dr. Rainer Hubmann, Prim. Dr. Bernhard Jaritz, Dr. Wolfgang Jessner, Dr. Andreas Kapper, OA Dr. Ernst Kerstan, Univ.-Prof. Dr. Harald Kessler, Dr. Markus Korger, Dr. Anna Kreisl, Univ. Prof. Dr. Günter J. Krejs, Dr. Katarzyna Krzyzanowska, Dr. Mathilde Kutilek, Dr. Herman Laferl, Univ.-Prof. Dr. Georg Leb, Univ. Prof. Dr. Klaus Lechner, Dr. Heinrich Leskowschek, OA Dr. Werner Lin, Dr. Andreas Ferdinand Maieron, Prof. Dr. Gabriele Moser, Univ.-Prof. Dr. Thomas Müller, Univ.-Prof. Dr. Christian Müller, Dr. Christian Österreicher, Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljevic, Prim. Univ.-Doz. Dr. Johann Pidlich, OA Dr. Dieter Plamenig, Ass. Dr. Georg Plankensteiner, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Pristautz, OA Dr. Karin Susanne Ptacek-Wegerer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Renner, Dr. Monika Schmid, Ass. Dr. Johannes Schuh, Dr. Michael Schwab, Hofrat Dr. Erhard Schwarzner, Prim. Dr. Franz Siebert, Dr. Vanessa Stadlbauer, OA Dr. Bernhard Stadler, Univ.-Prof. Dr. Rudolf Stauber, Univ.-Prof. Dr. Felix Stockenhuber, Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner, Dr. Gregor Ulbrich, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Vogel, Dr. Martin Wagner, Dr. Martin Wagner, OA Dr. Reinhard Weber, Alexandra Weisgram, Prof. Dr. Werner Weiss, Univ.-Prof. Dr. Friedrich Wrba, Dr. Gernot Zollner

22. Kessler HH, Stelzl E, Marth E, Stauber RE. Detection of mutations in the hepatitis B virus polymerase gene. *Clin Chem* 2003; 49: 989–92.
23. Donnerer J, Kronawetter M, Kapper A, et al. Therapeutic drug monitoring of the HIV/AIDS drugs abacavir, zidovudine, efavirenz, nevirapine, indinavir, lopinavir, and nelfinavir. *Pharmacology* 2003; 69: 197–204.
24. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med* 1993; 118: 96–8.
25. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99: 1396–400.
26. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP; German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452–7.
27. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003; 37: 60–4.
28. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
29. 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, Ackrill 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.
30. Manns MP, McHutchison JC, Gordon SC, et al. 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.
31. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993–9.
32. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wright T, Younossi Z, Goon BL, Tang KL, Bowers PJ. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1302–11.
33. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, Wright TL, Mody SH, Tang KL, Goon BL, Bowers PJ, Leitz G, Afdhal NH; PROACTIVE Study Group. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004; 40: 1450–8.
34. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Ceron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839–48.
35. 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; AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451–9.
36. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438–50.
37. Feld JJ, Liang TJ. HCV Persistence: Cure is still a four letter word. *Hepatology* 2005; 41: 23–5.
38. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015–23.
39. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, Wiebecke B, Langer B, Meisner H, Hess J. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341: 866–70.

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](#)