

Chronische Hepatitis – Teil 2: Therapie

H. E. Blum, D. Moradpour

Medizinische Universitätsklinik Freiburg

Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis ist sehr variabel. Er kann im Einzelfall über Jahre oder Jahrzehnte völlig asymptomatisch sein oder aber zur Leberzirrhose und zum hepatozellulären Karzinom (HCC) führen (**Abb. 1**). Das Ziel der Therapie chronischer Hepatopathien ist die Verhinderung der Progression zur Leberzirrhose und deren Komplikationen, inklusive der HCC-Entwicklung. Für die Therapie der chronischen Hepatitis stehen drei Konzepte zur Verfügung: Basistherapie, ätiologie-spezifische Therapie und Lebertransplantation, einschl. überbrückende therapeutische Maßnahmen.

Basistherapie

Patienten mit kompensierter chronischer Hepatopathie können in der Regel ein weitgehend normales Leben führen. Besondere diätetische Maßnahmen sind nicht erforderlich. Bei dekompensierter Leberzirrhose mit Neigung zu Ödemen/Aszites bzw. hepatischer Enzephalopathie kann eine Kochsalz-/Flüssigkeits- bzw. Eiweißrestriktion angezeigt sein. Eine Einschränkung der körperlichen und beruflichen Aktivitäten ist nicht generell anzuraten, sofern diese nicht an die Leistungsgrenze gehen. Körperliche Schonung und Substitution von Vitaminen (B-Komplex, A, D, E und K) und Zink können allerdings bei fortgeschrittener Hepatopathie und nachgewiesenem Vitamin- bzw. Zinkmangel angezeigt sein. Gesichert oder potenziell hepatotoxische Substanzen (z.B. Alkohol, Medikamente) sollten vermieden, die Dosierung von unbedingt erforderlichen Medikamenten mit primär hepatischer Metabolisierung der Leberfunktion angepasst werden.

kurzgefasst: Bei chronischer Hepatitis ohne klinische Dekompensation (Ödem- bzw. Aszitesneigung oder hepatische Enzephalopathie) ist generell keine Einschränkung der körperlichen/beruflichen Aktivitäten oder die Einhaltung spezieller Diäten erforderlich. Besonders zu beachten ist jedoch die Vermeidung potenziell hepatotoxischer Substanzen.

Ätiologie-spezifische Therapie

Die Ätiologie-spezifische Therapie richtet sich nach der Ursache der chronischen Lebererkrankung. Wichtig hierbei ist die genaue Abklärung der Ätiologie, insbesondere auch der Ausschluss koexistierender Ursachen, wie z.B. HCV-Infektion plus Alkohol, HCV-Infektion plus Hämochromatose u.a.m. Die medikamentösen therapeutischen Strategien sind in **Tab. 1** zusammenfassend dargestellt.

Alkoholhepatitis und medikamenteninduzierte Hepatitis

Bei chronischen Lebererkrankungen, die durch Alkohol, Medikamente oder andere Lebertoxine verursacht sind, ist die wichtigste Maßnahme die Elimination der Noxe. Weitere durch klinische Studien belegte therapeutische Möglichkeiten bestehen nicht. Verschiedene Substanzen (Kortikosteroide,

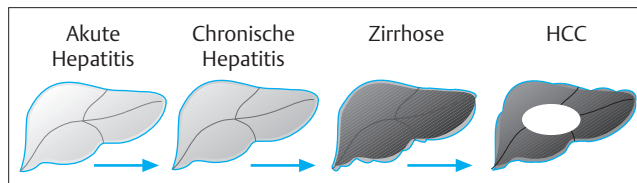


Abb. 1 Natürlicher Verlauf der Hepatitis B und C. HCC = Hepatozelluläres Karzinom

Tab. 1 Medikamentöse Therapie chronischer Lebererkrankungen.

	Therapie der 1. Wahl	Alternativen/spezielle Situationen
Alkoholhepatitis		Kortikosteroide ? Pentoxifyllin
Virushepatitis B, C u. D		
HBV	HBeAg-pos.: IFN- α HBeAg-neg. anti-HBe pos.: Lamivudine	Lamivudine
HCV	IFN- α oder PEG-IFN- α + Ribavirin	Consensus IFN
HDV	IFN- α	
Autoimmunhepatitis	Prednisolon, Prednisolon + Azathioprin	Budesonid
Hereditär-metabolische Hepatopathien		
α_1 AT-Mangel		
Hämochromatose	Aderlass	
Morbus Wilson	D-Penicillamin	Zink
Primär biliäre Lebererkrankungen		
PBC	UDCA	UDCA + Budesonid
PSC	UDCA	
Nicht-Alkoholische Steatohepatitis (NASH) bzw. Nicht-Alkoholische Fettleber (NAFL)		

Pentoxifyllin, Silymarin, S-Adenosylmethionin, Vitamin E, Polyenylphosphatidylcholin u.a.m) wurden bzw. werden klinisch evaluiert. Eine generelle Empfehlung für die klinische Praxis lässt sich aktuell jedoch nicht begründen.

Chronische Hepatitis B

Zur Therapie der chronischen Hepatitis B wurden zahlreiche Strategien evaluiert (13, 20). Für die klinische Praxis hat sich bisher nur die Therapie mit Interferon- α (IFN- α) oder Nucleosidanaloga bewährt. In der klinischen Praxis basiert die Selektion der Patienten auf nur drei Kriterien: fehlende IFN- α -Kontraindikationen (**Tab. 2**), GOT-/GPT-Erhöhung und HBV-Marker (HBeAg positiv; bei HBeAg-Negativität bzw. Anti-HBe-Positivität, Nachweis von HBV-DNA). Eine Leberhistologie vor Therapiebeginn ist empfehlenswert, insbesondere im

Tab. 2 Kontraindikationen für die Interferon- α -Therapie

dekompensierte Leberzirrhose
 Autoimmunhepatitis oder andere Autoimmunkrankheiten
 endo- oder exogene Immunsuppression
 bekannte Depression oder eine andere schwere psychische Erkrankung
 Epilepsie
 Thrombopenie $< 50000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $< 2000/\mu\text{l}$
 Schwangerschaft

Hinblick auf den Nachweis zusätzlicher ätiologischer Faktoren, jedoch nicht absolute Voraussetzung.

Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis B ist heute 3–6 Millionen Einheiten IFN- α dreimal pro Woche s.c. über insgesamt 4–6 Monate. Damit ist eine dauerhafte Besserung bei 30–40% der Patienten zu erreichen. Eine Besserung ist definiert als Normalisierung der Transaminasen, Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe bzw., bei primär HBeAg-negativen bzw. anti-HBe-positiven Patienten, der Verlust von HBV-DNA und histologische Rückbildung der Entzündungsaktivität.

IFN- α -Alternativen sind Gegenstand intensiver klinisch-wissenschaftlicher Forschung. Lamivudine, ein orales Nukleosidanalogen, wurde für die Behandlung der chronischen Hepatitis B eingehend evaluiert (5, 11). Es führt zu einer deutlichen Suppression der HBV-Replikation und nach längerer Therapiedauer auch zu einer statistisch signifikanten Response (Elimination von HBeAg bzw. HBV-DNA und Serokonversion zu anti-HBe sowie Normalisierung der Serumtransaminasen). Die Therapiedauer richtet sich nach der Response, beträgt in der Regel jedoch mindestens 1–2 Jahre. Mit längerer Therapiedauer können sich jedoch Lamivudine-resistente HBV-Mutanten entwickeln, die mit einem Wiederauftreten der HBV-Replikation assoziiert sind. Neben Lamivudine wurden und werden auch andere Nukleosidanaloga zur Therapie der chronischen Hepatitis B evaluiert (z.B. Adefovir, Lobicavir). So wird in Zukunft eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Nukleosidanaloga angestrebt, mit dem Ziel, die Häufigkeit der Resistenzentwicklung zu vermindern und die HBV-Elimination zu verbessern.

Anders als bei der chronischen Hepatitis C (s. u.) scheint die Kombination von IFN- α mit z.B. Lamivudine die Therapie-Response im Vergleich zu der IFN- α -Monotherapie nicht signifikant zu verbessern (18).

Bei HBV-assoziiierter Leberzirrhose sollte bei Progression bzw. beginnender Dekompensation eine Lebertransplantation diskutiert werden. Ein besonderes Problem stellt hierbei jedoch die häufige Infektion des Transplantates dar. Die Wirksamkeit der posttransplantären IFN- α -Therapie ist nicht etabliert. Als Standardvorgehen zur Prävention der HBV-Infektion des Lebertransplantates hat sich die Gabe von Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG), evtl. in Kombination mit einem Nukleosidanalogen (z.B. Lamivudine) in der anhepatischen Phase und posttransplantär bewährt.

kurzgefasst: Zur Therapie der chronischen Hepatitis B in der Praxis stehen IFN- α und Lamivudine zur Verfügung. Die Indikationen für diese beiden Substanzen sind klar definiert. Bei einer Wirksamkeit von allerdings nur ca. 50% werden verschiedene alternative Strategien entwickelt und z.T. bereits in klinischen Studien evaluiert.

Chronische Hepatitis C

Zur Therapie der chronischen Hepatitis C wurden verschiedene Strategien evaluiert (3, 15). Für die klinische Praxis hat sich bisher nur die Behandlung mit IFN- α als Mono- und besonders als Kombinationstherapie mit Ribavirin bewährt. Der »Idealpatient« für eine IFN- α -Therapie hat folgende Charakteristika: Infektion mit einem anderen Genotyp als 1, niedrige Virämie, keine Leberzirrhose. Die Bedeutung der initialen HCV-RNA-Konzentration und des HCV-Genotyps als Selektionskriterium für eine antivirale Therapie liegt im Wesentlichen in der erforderlichen Dauer der Therapie: Bei HCV-Genotyp 1 und hoher Virämie ist eine mindestens 12-monatige antivirale Therapie erforderlich; bei anderem HCV-Genotyp und niedriger HCV-RNA-Konzentration genügen in der Regel 6 Monate.

Für die klinische Praxis gelten folgende Selektionskriterien: GOT-/GPT-Erhöhung, Positivität für anti-HCV und HCV-RNA sowie fehlende IFN- α -Kontraindikationen. Ein gutes Ansprechen ist zu erwarten bei jüngeren Patienten (unter 50 Jahre) ohne Zirrhose. Eine Leberhistologie vor Therapiebeginn wird sehr empfohlen, da einerseits andere ätiologische Faktoren erkannt werden können, andererseits die histologische Aktivität (Grading) und das Stadium der Leberfibrose bzw. -zirrhose (Staging), anders als bei der Hepatitis B, mit klinisch-chemischen Befunden nicht gut korrelieren.

Die Standardtherapie der chronischen Hepatitis C ist heute die Kombinationsbehandlung mit 3–6 MU IFN- α , dreimal pro Woche s.c., und Ribavirin (6). Die optimale Dosierung von Ribavirin ist gewichtsadaptiert 800 mg pro Tag bei einem Körpergewicht < 65 kg, 1000 mg bei 65–85 kg und 1200 mg bei > 85 kg. Die Kombinationstherapie mit IFN- α und Ribavirin zeigte bei mehreren klinischen Studien sowohl bei IFN- α -naiven Patienten (14, 17) wie auch bei IFN- α -Relapspatienten (4) deutlich bessere Langzeit-Responseraten (30–40%) als die IFN- α -Monotherapie (10–20%). Als Response gilt eine Normalisierung der Transaminasen, ein Verlust von HCV-RNA im Serum sowie Regredienz der histologischen Entzündungsaktivität.

Als Alternative zu IFN- α wurden pegylierte IFN- α -Präparate (PEG-IFN- α) entwickelt, die anders als IFN- α nicht 3 \times , sondern nur 1 \times pro Woche appliziert werden. Die Responseraten der PEG-IFN- α -Monotherapie bei IFN- α -Naiven sind im Vergleich zu IFN- α dosisabhängig deutlich höher (8, 22). IFN- α scheint die HCC-Inzidenz zu reduzieren, auch ohne biochemische bzw. virologische Response (16). Die nicht-pegylierten IFN- α -Präparate werden mittelfristig vermutlich durch die PEG-IFN- α abgelöst werden. Erste Daten zur Kombinationstherapie von PEG-IFN- α und Ribavirin zeigen im Vergleich zu IFN- α plus Ribavirin eine Verbesserung der anhaltenden Responseraten auf etwa 50% (EASL (European Association for the Study of the Liver)-Meeting, Prag 2001).

IFN- α -Ribavirin-Therapieversagen ist ein besonderes klinisches Problem. IFN- α -Alternativen sind deshalb Gegenstand intensiver klinisch-wissenschaftlicher Forschung. Consensus-IFN als Monotherapie in täglicher Dosierung und in Kombination mit Ribavirin wird aktuell in mehreren klinischen Studien bei Therapie-naiven Patienten wie auch bei bei IFN- α -Therapieversagern evaluiert. Daneben werden andere therapeutische Strategien wie Modifikationen der IFN- α -Monotherapie mit höherer bzw. täglicher Dosierung, längerer Therapiedauer u.a.m. klinisch geprüft. Die Studien zu Kombinationen von IFN- α mit Amantadin bzw. IFN- α mit Ribavirin plus Amantadin sind bisher nicht schlüssig.

Bei Leberzirrhose im Endstadium sollte eine Lebertransplantation erwogen werden. Anders als bei der chronischen Hepatitis B stellt die HCV-Infektion des Transplantates zwar ein häufiges, klinisch im Allgemeinen jedoch kein schwerwiegendes Problem dar (7).

kurzgefasst: Die Therapie der Wahl der chronischen Hepatitis C in der Praxis ist die Kombination von IFN- α bzw. pegyliertem IFN- α und Ribavirin. Bei einer Wirksamkeit von nur ca. 50% bei dem in Mitteleuropa prävalenten HCV-Genotyp I werden verschiedene alternative Strategien entwickelt und z. T. bereits in klinischen Studien evaluiert.

Chronische Hepatitis D

Zur Therapie der chronischen Hepatitis D wurden IFN- α und Lamivudine evaluiert. IFN- α resultiert in der für die Therapie der chronischen Hepatitis B angewandten Dosierung zu einer Responderate von < 15%. Lamivudine scheint bei der HDV-Infektion nicht wirksam zu sein (12). Damit ist IFN- α aktuell die einzige, wenn auch wenig wirksame therapeutische Option.

Aufgrund der bisher generell nicht befriedigenden Therapieergebnisse bei der chronischen Virushepatitis B, C und D werden alternative molekulare Therapiestrategien exploriert. Diese umfassen die Entwicklung neuer antiviraler Substanzen (Hemmstoffe der HBV- bzw. HCV-Polymerase, der HCV-Protease bzw. -Helikase u.a.m.) sowie molekulare Therapiekonzepte, wie die Blockade der viralen Genexpression durch Ribozyme, Antisense-Oligonukleotide sowie transdominant negative Virusmutanten (21). Ferner wird die Möglichkeit der therapeutischen Impfung mit Peptiden sowie mit »nackter« DNA intensiv exploriert.

Autoimmunhepatitis

Therapie der Wahl bei der Autoimmunhepatitis ist die Prednisolonmonotherapie mit initial 3×20 mg täglich bis zur Besserung der GOT- und GPT-Werte, gefolgt von einer langsamen Reduktion auf eine Erhaltungsdosis von < 15 mg pro Tag. Alternativ kann initial mit einer Kombination von Prednisolon (30 mg täglich) und Azathioprin (50–100 mg täglich) behandelt werden. Bei Remission kann diese häufig ohne Prednisolon mit einer erhöhten Dosis von Azathioprin (100–200 mg täglich) erhalten werden. Aktuell wird im Vergleich zur etablierten Therapie mit Prednisolon Budesonid bzw. im Vergleich zu Azathioprin Mycophenolatmofetil in klinischen Studien evaluiert.

Hereditär-metabolische Lebererkrankungen

Bei hereditären Lebererkrankungen ist eine kausale medikamentöse Therapie bisher nicht verfügbar. Die frühzeitige Diagnose einer Hämochromatose bzw. eines Morbus Wilson und die dann eingeleitete Therapie mit regelmäßigen Aderlässen (500 ml einmal pro Woche bis zur Normalisierung des Serumferritins, dann 4- bis 8-mal pro Jahr als Erhaltungstherapie) bzw., neben Beachtung einer kupferarmen Diät, eine kupferchelierende Behandlung mit D-Penicillamin lassen eine wesentliche Verbesserung der Prognose erwarten. Bei fulminanter Verschlechterung des Morbus Wilson ist die Lebertransplantation die Therapie der Wahl. Als überbrückende Maßnahme kann der Einsatz des »Molecular Adsorbent Recirculating System« (MARS) sinnvoll sein (s.u.).

Primär biliäre Lebererkrankungen

Bei den primär biliären Erkrankungen ist Ursodeoxycholsäure (UDCA) Therapie der Wahl (13–15 mg/kg Körpergewicht täglich). Bei der PBC scheint nach einer neueren klinischen Studie die Kombination von UDCA mit Budesonid der UDCA-Monotherapie überlegen zu sein. Bei der PSC sind endoskopische Interventionen von besonderer Bedeutung.

Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)/Nicht-Alkoholische Fettleber (NAFL)

Pilotstudien zur Therapie der NASH/NAFL zeigten positive Resultate für Aderlass und Vitamin E als Antioxidans sowie für Troglitazone als Insulinsensitizer. Diese Substanzen werden aktuell in großen klinischen Studien evaluiert. Weitere therapeutische Konzepte sind die Blockade zytokininduzierter Mechanismen (19), Cox-2-Inhibitoren, Gewichtsabnahme sowie medikamentöse Strategien zur Reduktion der viszeralen Fettakkumulation (9). Für die Praxis lassen sich aktuell jedoch noch keine therapeutischen Empfehlungen formulieren.

kurzgefasst: Für die Therapie der nicht-viralen chronischen Hepatitis stehen z.T. wirksame Strategien zur Verfügung. Voraussetzung für ihren gezielten Einsatz ist die exakte Abklärung, ggf. mit Leberhistologie. Wie bei der chronischen Virushepatitis B, C und D müssen auch hier neue Strategien entwickelt und evaluiert werden, um die therapeutische Effizienz weiter zu verbessern.

Lebertransplantation

Neben dem fulminanten Leberversagen stellt grundsätzlich fast jede fortgeschrittene chronische Lebererkrankung unabhängig von der Ätiologie eine Indikation zur Lebertransplantation dar. Als neuartiges Verfahren zur Überbrückung der Wartezeit auf eine Lebertransplantation bei Patienten mit akuter Verschlechterung einer chronischen Lebererkrankung wird das »Molecular Adsorbent Recirculating System« (MARS) aktuell klinisch evaluiert. MARS ist im Prinzip eine extrakorporale Dialyse gegen Albumin. Wichtig für Patienten mit chronischer Hepatopathie ist die frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum, um den für den Patienten günstigsten Zeitpunkt für die Lebertransplantation zu wählen. Während die Lebertransplantation inzwischen exzellente Langzeitergebnisse erwarten lässt mit 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 90% für PBC-Patienten und 60–70% für Patienten mit HCV- bzw. Alkohol-toxisch bedingter Leberzirrhose, stellt der Mangel an Spenderorganen ein großes Problem dar. Die Lebertransplantation durch Leberlebendspende wird deshalb weltweit zunehmend praktiziert. Die damit verbundenen medizinischen und ethischen Probleme für Spender und Empfänger machen jedoch eine im Einzelfall sehr sorgfältige und kritische Abwägung aller Aspekte erforderlich (2).

kurzgefasst: Die Lebertransplantation stellt für die meisten fortgeschrittenen Lebererkrankungen mit Leberzirrhose und beginnender Dekompensation unabhängig von der Ätiologie eine therapeutische Option dar. Ein großes Problem ist in diesem Zusammenhang der Organmangel. Neben der Leberlebendspende sollten vor allem Maßnahmen zur Verbesserung der Organspendebereitschaft auch in der Praxis implementiert werden.

Fazit für die Praxis

Chronische Lebererkrankungen können durch eine Vielzahl von Ätiologien bedingt sein. Ihre Diagnostik basiert auf einer detaillierten Anamnese, sorgfältiger klinischer Untersuchung sowie klinisch-chemischen, serologischen und bildgebenden Zusatzuntersuchungen, einschließlich perkutaner, transjugulärer und laparoskopischer Leberbiopsie. Molekularbiologische Analysen können die konventionelle Diagnostik ergänzen. Für die Behandlung chronischer Hepatopathien stehen Basistherapie, ätiologie-spezifische Therapie sowie die Lebertransplantation zur Verfügung. Die Behandlungsergebnisse werden durch die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien, einschließlich molekularer Konzepte und der Leberzelltransplantation ständig verbessert. Dennoch kommt der Implementierung bzw. Entwicklung neuer präventiver und prophylaktischer Maßnahmen zur Verhütung der Lebererkrankung eine ganz besondere Bedeutung zu (1). Neben der Vermeidung hepatotoxischer Substanzen, insbesondere von Medikamenten und Alkohol, und Verhütung der HCV-Transmission ist die aktive Impfung gegen HAV und HBV bei gefährdeten Patienten unbedingt angezeigt (10).

Literatur

- 1 Choo Q-L, Kuo G, Ralston R et al. Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 1294–1298
- 2 Cronin DC 2nd, Millis JM, Siegler M. Transplantation of liver grafts from living donors into adults – too much, too soon. N Engl J Med 2001; 344: 1633–1637
- 3 Davis GL. Current therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterology 2000; 118: 104–114
- 4 Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 339: 1493–1499
- 5 Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 1999; 341: 1256–1263

- 6 European Association for the Study of the Liver. Consensus Statement. J Hepatol 1999; 30: 956–961
- 7 Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. N Engl J Med 1996; 334: 815–820
- 8 Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 2000; 343: 1673–1680
- 9 James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 1999; 353: 1634–1636
- 10 Keefe EB, Iwarson S et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. Hepatology 1998; 27: 881–886
- 11 Lai CL, Chien RN, et al. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1998; 339: 61–68
- 12 Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, Hoofnagle JH. Lamivudine for chronic delta hepatitis. Hepatology 1999; 30: 546–549
- 13 Malik A, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: Treatment strategies for the next millennium. Ann Intern Med 2000; 132: 723–731
- 14 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 339: 1485–1482
- 15 Moradpour D, Blum HE. Current and evolving therapies for hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 1199–1202
- 16 Nishiguchi S, Shiomi S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. Lancet 2001; 357: 196–197
- 17 Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352: 1426–1432
- 18 Schalm SW, Heathcote J, Ciancara J et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection. Gut 2000; 46: 562–568
- 19 Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2000; 343: 1467–1476
- 20 Torresi J, Locarnini S. Antiviral chemotherapy for the treatment of hepatitis B virus infections. Gastroenterology 2000; 118: S83–S103
- 21 von Weizsäcker F, Wieland S, Köck J, Offensperger W-B, Moradpour D, Blum HE. Gene therapy for chronic viral hepatitis. Hepatology 1997; 26: 251–255
- 22 Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 2000; 343: 1666–1672

Korrespondenz

Prof. Dr. Dr. h.c. H. E. Blum
Medizinische Universitätsklinik
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
E-Mail: heblum@ukl.uni-freiburg.de

Chronische Hepatitis – Teil 3: der konkrete Fall

Anamnese: Ein 60-jähriger Patient wurde zur Abklärung eines **Sklerenikterus** zugewiesen. Vor 10 Jahren sei anlässlich einer Blutspende erstmals eine **erhöhte GPT** aufgefallen, subjektiv bestanden jedoch nie Zeichen einer Lebererkrankung. Als operativ tätiger Arzt habe er in den letzten 20 Jahren wiederholt akzidentelle Stich- und Schnittverletzungen erlitten. Der Patient trank bis zu diesem Zeitpunkt ca. **1/2 l Wein pro Tag**.

Untersuchungen: Klinisch fand sich ein leichter Sklerenikterus, eine **konsistenzvermehrte Leber** und eine eben palpable Milz. Die **GPT war auf 45 (< 23) U/l**, das **Bilirubin auf 2,8 (< 1,2) mg/dl** und die **γ-Globuline waren auf 35 (10–23) %** erhöht. Der **Albuminspiegel war auf 28 g/l** und der **Spontanquichwert auf 66 %** erniedrigt. Serologisch ergaben sich der **positive Nachweis von anti-HCV-Antikörpern**; HBsAg und anti-HBc waren negativ. Die Abdomen-Sonographie ergab den Verdacht auf eine Zirrhose; eine umschriebene intrahepatische Raumforderung war nicht darstellbar. Die **histologi-**

sche Untersuchung zeigte eine **feinknotige Leberzirrhose** mit Zeichen der **chronischen Hepatitis C** und eines chronischen aethylichen Leberschadens (Mallory bodies, Maschendrahtfibrose und Leberzellsiderose). Endoskopisch zeigten sich keine Ösophagus- oder Fundusvarizen. Aufgrund dieser Befunde wurde die Diagnose einer **Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium B als Folge einer chronischen Hepatitis C kombiniert mit einem aethylichen Leberschaden** gestellt.

Therapie und Verlauf: Im weiteren Verlauf kam es zu einer Dekompensation der Zirrhose mit Aszites, hepatischer Enzephalopathie (HE) und verstärktem Ikterus. HE-präzipitierende Faktoren wie Diätfehler, spontane bakterielle Peritonitis oder Diuretikaüberdosierung lagen nicht vor. Unter konsequenter Alkoholkarenz und milder diuretischer Behandlung mit Spironolacton gingen Aszites und hepatische Enzephalopathie zurück, ein leichter Sklerenikterus blieb jedoch bestehen, und laborchemisch zeigten sich weiterhin Zeichen der Leberinsuffizienz. So

wurde **von einer Interferon-α-Therapie abgesehen und nach 6 Monaten konsequenter Alkoholkarenz eine orthotope Lebertransplantation** mit einer Hemihепatektomie rechts beim Lebendspender durchgeführt. Die histologische Untersuchung des Explantates zeigte neben der bekannten Zirrhose ein im Rahmen der Vorabklärung nicht erkanntes mittelgradig differenziertes hepatozelluläres Karzinom im Lobus caudatus.

Prognose: Die Prognose ist günstig. Obwohl es bei chronischer Hepatitis C regelmäßig zu einem Rezidiv in der Transplantatleber kommt, scheint diese in der Regel nicht die Lebenserwartung zu beeinflussen. Als Zufallsbefund in einem Explantat diagnostizierte hepatozelluläre Karzinome haben eine relativ günstige Prognose. Unter diesem Aspekt ist die Transplantation zum richtigen Zeitpunkt erfolgt.

PD Dr. Darius Moradpour,
Prof. Dr. Dr. h.c. Hubert E. Blum,
Freiburg