

Chronische Hepatitis in der Hausarztpraxis

Hinweise, Diagnostik, Therapieoptionen

Viola Weich und Thomas Berg

Eine chronische Hepatitis kann durch unterschiedliche Faktoren induziert werden. Neben einer viralen Genese müssen metabolische, toxische (Alkohol, Medikamente, Chemikalien) und immunologische Auslöser geprüft sowie eine hereditäre Lebererkrankung ausgeschlossen werden. Darüber hinaus kann eine Begleithepatitis auch im Rahmen einer Systemerkrankung beobachtet werden. Eine diagnostische Abklärung sollte im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen möglichst frühzeitig erfolgen und sich an einer günstigen Kosten-Nutzen-Relation orientieren.

Übersicht

- Hepatitis-Diagnostik - wann indiziert?
- Chronische Hepatitis-B-Virus Infektion: Therapieindikation, Therapieziele, Therapie
- Chronische Hepatitis-C-Virus Infektion: Therapieindikation, Therapieziele, Therapie
- Nebenwirkungen der Kombinationstherapie

Wann besteht Anlass zur „Hepatitis-Diagnostik“?

Die chronische Hepatitis kann asymptomatisch verlaufen oder mit uncharakteristischen Beschwerden einhergehen, wie Müdigkeit, Leistungsminderung, diffusen Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Juckreiz oder Gelenkschmerzen. Der klinische Untersuchungsbefund ist meist unauffällig, gelegentlich ist die Leber vergrößert und druckschmerzhaft (Abb. 1).

Eine Bestimmung der ALT als Leberentzündungsparameter und der GGT als cholestatisch-metabolischer Parameter sollte neben dem Blutbild bei jedem Patienten zum Basis-Labor-Programm gehören, der sich in einer allgemeinärztlichen bzw. internistischen Praxis erstmals vorstellt. Sofern sich hier ein pa-

thologischer Wert ergibt, besteht Anlass zur weiterführenden Diagnostik, die mit dem Screening auf eine chronische Virushepatitis beginnt (Abb. 2). Bei Patienten oder Personen mit entsprechenden Risikofaktoren für den Erwerb hepatotroper Viren wie

- Erhalt von Blutprodukten (insbesondere vor 1990),
- intravenöser Drogenabusus,
- berufliche Exposition,
- sexuelle/ perinatale Transmission,

- dialysepflichtigen Patienten,
 - bei Lymphom-Erkrankungen,
 - bei jeder Form der Vaskulitis sowie
 - rheumatischen Krankheitsbildern
- sollten darüber hinaus neben den Transaminasen auch HBsAg und anti-HCV bestimmt werden.

Die Oberbauchsonographie gehört zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf chronische Virushepatitis. Schnittbildgebende Verfahren (CT oder MRT) sind für die Basisdiagnostik in der Regel nicht erforderlich.

Die Leberbiopsie ist bei serologisch eindeutiger Konstellation für die Diagnosestellung nicht notwendig. Die Indikation zur Leberbiopsie ist gegeben, wenn zu erwarten ist, dass der Befund hinsichtlich des weiteren Vorgehens therapeutische Konsequenzen hat.

Chronische Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion

Mit dem Nachweis von HBsAg ist eine Hepatitis B-Viruspersistenz gesichert. Ist der Patient länger als sechs Monate HBsAg-positiv, liegt definitionsgemäß eine chronische HBV-Infektion vor. Bei chronischer HBV-Infektion muss zwischen Patienten mit chronischer Hepatitis B und inaktiven HBsAg-Trägern unterschieden werden. Die Höhe der Hepatitis-Virämie (HBV-DNA quantitativ)

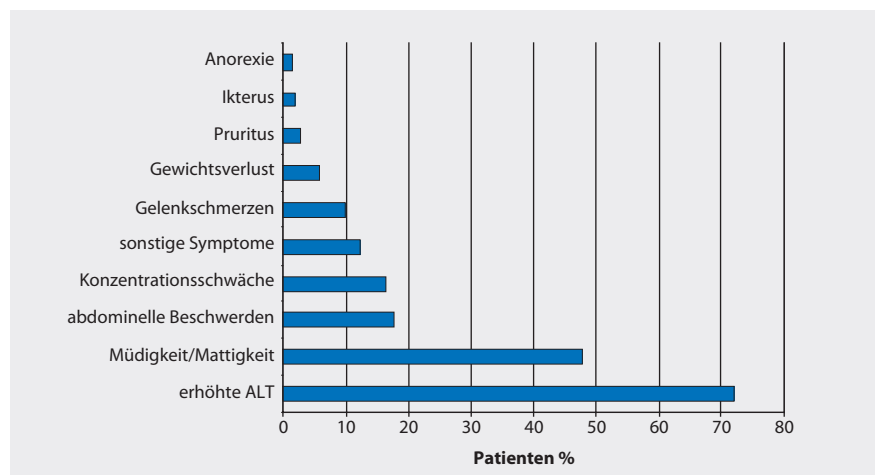


Abb. 1: Klinische Symptomatik bei 6364 Patienten mit chronischer Hepatitis C (Mehrfachnennungen möglich). Bei der Mehrzahl der Patienten bestehen uncharakteristische Beschwerden. Die HCV-Infektion wird meist aufgrund erhöhter Transaminasen diagnostiziert. Bei einem Viertel aller Patienten (26,8 %) liegen die Transaminasen im Normbereich. (Ergebnisse einer Online-Anwendungsbeobachtung des Berufsverbands Deutscher Gastroenterologen, AASLD 2005).

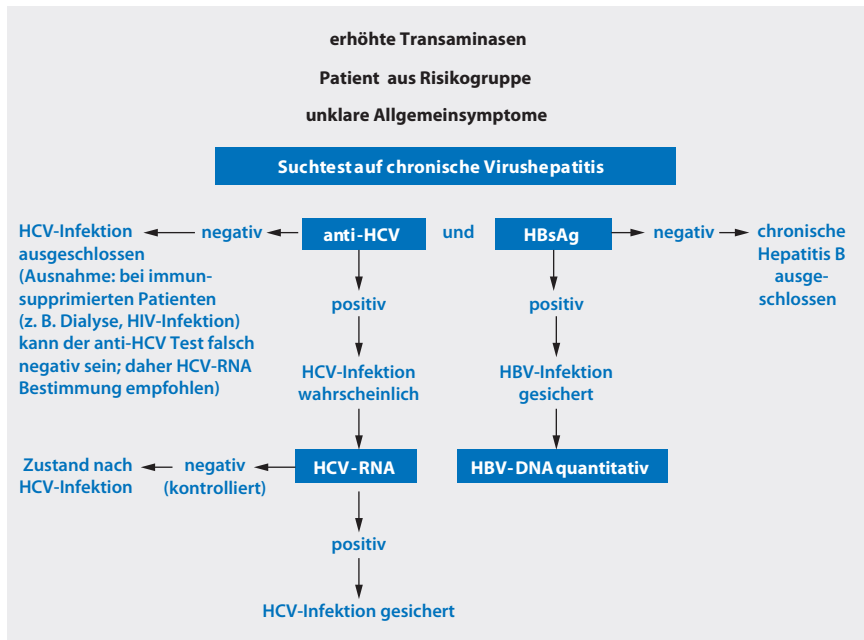


Abb. 2: Screening-Algorithmus bei Verdacht auf chronische Virus-Hepatitis.

ist für diese Differenzierung entscheidend. Bei hoch-replikativer chronischer Hepatitis B (> 10 000 Kopien/ml bzw. > 2000 IU/ml) kann eine Wildtyp- (HBeAg positiv, anti-HBe negativ) oder Präcore-Mutanten-HBV-Infektion (HBeAg negativ und anti-HBe positiv) vorliegen, was sich anhand des HBeAg-Status ablesen lässt. Bei Patienten mit Präcore-Mutanten-Infektion findet sich oft ein fluktuierender Krankheitsverlauf mit hepatitischen Schüben. Aufgrund des fluktuierenden Verlaufs kann die Unterscheidung zwischen Patienten mit chronischer HBeAg-negativer chronischer Hepatitis (Präcore-Mutanten) und inaktivem HBsAg-Trägerstatus im Einzelfall schwierig sein und erfordert daher zwingend eine Verlaufsbeobachtung mit initial 3-monatigen Bestimmungen der HBV-DNA [1]. In unklaren Situationen (z.B. diskrepante Befunde: erhöhte ALT bei niedriger HBV-DNA) kann eine Leberbiopsie differentialdiagnostisch hilfreich sein.

Der Verdacht auf eine chronische Hepatitis Delta-Virus (HDV) /HBV-Koinfektion ist insbesondere bei niedrig-replikativer HBeAg-negativer Hepatitis B mit Zeichen der Progredienz und erhöhten IgG-Konzentrationen gegeben. Eine Bestimmung von anti-HDV sollte dann veranlasst werden. Bei einer HBV/HDV-Koinfektion sind progrediente chronische Verläufe mit hoher entzündlicher Aktivität und Übergang in eine Leberzirrhose häufig.

Therapieindikation

Die Indikation zur antiviralen Behandlung besteht bei Patienten mit hoch-replikativer chronischer Hepatitis B (HBV-DNA > 100 000 Kopien/ml bzw. 20 000 IU/ml). Schwieriger ist die Therapieentscheidung bei Patienten mit normalen Transaminasen und mäßig erhöhten HBV-DNA-Konzentrationen (> 10 000 Kopien/ml bzw. 2000 IU/ml). In dieser Situation kann eine Leberpunktion zur Beurteilung der Krankheitsaktivität hilfreich sein. Bei histologischem Nachweis einer chronischen Hepatitis mit Fibrose ist dann die Indikation zur antiviralen Therapie gegeben.

Tab. 1 Übersicht über zugelassene Therapeutika zur Behandlung der chronischen Hepatitis B

Medikament	Dosierung	Empfohlene Therapie ¹		Probleme
		HBeAg-positive Patienten	HBeAg-negative Patienten	
Peg-Interferon-alfa-2a (Pegasys®) ²	180 µg s.c. 1 x pro Woche	48 Wochen	48 Wochen	Nebenwirkungen, kein Einsatz bei Zirrhose
Lamivudin (Zeffix®)	100 mg p.o. pro Tag	12 Monate über HBeAg-Serokonversion	nicht definiert (mind. 2–5 Jahre) bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose Dauertherapie ³	Resistenzrate hoch (> 50 % nach 5 Jahren) (Adefovir bei Lamivudin-Resistenz wirksam) ⁴
Adefovir (Hepsera®)	10 mg p.o. pro Tag	12 Monate über HBeAg-Serokonversion	nicht definiert (mind. 2–5 Jahre) bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose-Dauertherapie ³	Resistenzrate niedrig (29 % nach 5 Jahren) (Lamivudin bei Adefovir-Resistenz wirksam) ⁴
Entecavir (Baraclude™) Zulassung in USA seit 2005, in Europa für 2006 erwartet	0,5 mg pro Tag bei unvorbehandelten Patienten 1,0 mg/Tag bei Lamivudin-Resistenz	–	–	Partielle Kreuzresistenz mit Lamivudin. Wirksam bei Adefovir-Resistenz
Interferon-alfa-2a oder 2b (Roferon®-A oder Intron A®)	3 x 5–6 Mio IE s.c. pro Woche	–	12 Monate	Nebenwirkungen, kein Einsatz bei Zirrhose
	5–6 Mio IE s.c. täglich	4–6 Monate	–	

¹Bei nicht ausreichendem virologischem Ansprechen sollte ggf. nach 6-monatiger Therapiedauer ein alternatives Therapieschema erwogen werden (siehe Text, Abschnitt: Therapiedauer).

²PegInterferon-alfa-2b (Pegintron®) ist ebenfalls bei chronischer Hepatitis B wirksam, jedoch zurzeit für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen.

³Cave: schwere Reaktivierungen nach Absetzen möglich (in Einzelfällen fulminantes Leberversagen)

⁴Kombinationstherapie unter Fortführung der Lamivudin- bzw. Adefovir-Therapie empfohlen, da bei einem Wechsel auf eine Nukleos(t)id-Analoga-Monotherapie mit erhöhten Resistenzbildungen zu rechnen ist.

Die „immuntolerante“ Phase der HBV-Infektion, erkennbar an der Konstellation: hohe Virämie, HBeAg-positiv, normale Transaminasen und histologisch nur minimale hepatitische Veränderungen, findet man vor allem bei jungen Patienten mit vertikaler Transmission. Da diese Patienten ein erhöhtes HCC-Risiko haben und es im Verlauf mit zunehmendem Alter zu einem Progress der Erkrankung kommen kann, tendiert man auch hier zu einer antiviralen Therapie. Die Höhe der Transaminasen korreliert nicht gut mit der Krankheitsprogression und ist daher für die Therapie-Indikationsstellung nur begrenzt verwertbar [2].

Bei Patienten mit HBV-induzierter Zirrhose sollte jede messbare Virämie Anlass zu einer antiviralen Therapie geben, die dann in der Regel mit Nukleos(t)id-Analoga zeitlich unlimitiert erfolgt. Eine Therapie mit (PEG)-IFN α ist bei fortgeschrittener Zirrhose Child B bzw. C kontraindiziert.

Eine antivirale Therapie mit Lamivudin wird außerdem im dritten Trimenon bei HBV-infizierten Schwangeren mit hoher Viruslast empfohlen, um, trotz Impfung des Neugeborenen, die Rate perinataler HBV-Infektionen zu verringern.

Bei inaktivem HBsAg-Träger, charakterisiert durch normale Transaminasen und einer HBV-DNA < 10 000 Kopien/ml im Langzeitverlauf, besteht keine Indikation zu einer antiviralen Therapie.

Therapieziele

Primäres Ziel der antiviralen Therapie ist die langfristige Suppression der Virusreplikation mit Normalisierung der Transaminasen sowie die Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe bei HBeAg-positiven Patienten (Abb. 4). Durch die effektive und anhaltende Suppression der Virämie auf Werte unter 10^3 – 10^4 Kopien/ml können nicht nur die Spätkomplikationen wie die Zirrhose- und HCC-Entwicklung reduziert oder verhindert werden, sondern auch ein deutlicher Rückgang der histologischen entzündlichen Aktivität und der Fibrose einschließlich Reversion früher Zirrhose-Stadien induziert werden [3]. Eine komplette Ausheilung der HBV-Infek-

tion mit Verlust von HBsAg und Bildung von anti-HBs gelingt jedoch nur selten (< 5%).

Während die Interferon-basierte Therapie aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur über einen begrenzten Zeitraum erfolgen kann, werden Nukleos(t)id-Analoga in der Regel zur Langzeittherapie eingesetzt (Tab. 1). Hauptproblem der Langzeit-Nukleos(t)id-Analoga-Therapie ist die Bildung von resistenten HBV-Mutanten. Bei Resistenzentwicklung (Anstieg der HBV-DNA unter Therapie > 1 log-Stufe) kann jedoch durch einen Therapiewechsel meist erneut eine langfristige Kontrolle der HBV-Infektion induziert werden (siehe Tab. 1).

Therapie der Wahl bei HBV/HDV-koinfizierten Patienten ist die Applikation von pegyliertem Interferon-alpha für die Dauer eines Jahres. Die kompletten virologischen Ansprechraten sind jedoch niedrig und nach Absetzen der Therapie treten häufig Rezidive auf.

Therapie der chronischen Hepatitis B

Die therapeutischen Möglichkeiten bei chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion haben sich in den letzten Jahren erheblich verbessert. Inzwischen sind in Europa vier Medikamente zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen:

- die Immunmodulatoren Standard-Interferon-alpha sowie Peg-Interferon-alpha-2 α (PEG-IFN α),
- das Nukleosid-Analogon Lamivudin und
- das Nukleotid-Analogon Adefovir dipivoxil.

Für die Nukleosid-Analoga Entecavir und Telbivudin wird eine Zulassung 2006 bzw. 2007 in Deutschland erwartet (Tab. 1).

In Abhängigkeit bestimmter Charakteristika (z.B. HBeAg-Status, HBV-Genotyp, Alter des Patienten, Begleiterkrankungen und Höhe der Transaminasen) wird primär entweder eine PEG-IFN α oder Nukleos(t)id-Analoga-Therapie favorisiert. Bei ungenügender Response



Abb. 3: Bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für den Erwerb hepatotroper Viren.

Tab. 2 Absolute Kontraindikationen

für Behandlung mit (Peg)-Interferon und Ribavirin

Dekompensierte Leberzirrhose
Schwere unkontrollierte psychiatrische Erkrankung
Schwere Thrombopenie (< 50 / nl) oder Neutropenie (< 1 / nl)
Aktueller Alkohol-, Drogenabusus
Schwangerschaft / Stillzeit
Schwere Allgemeinerkrankungen mit ungünstiger Prognose (z.B. Malignome)
Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA 3-4)

Tab. 3 DGVS Konsensus 2004

zur Therapie der chronischen Hepatitis C

HCV-Genotyp	Therapieempfehlung	Therapiedauer
Genotyp 2 und 3	Peg IFN alpha 2a 180 μ g/ Woche oder PegIFN alpha 2b 1,5 μ g/kgKG/ Woche + 800mg Ribavirin	24 Wochen
Genotyp 1, 4-6	Peg IFN alpha 2a 180 μ g/ Woche oder Peg IFN alpha 2b 1,5 μ g/kgKG/ Woche + 800-1400 mg Ribavirin (in Abhängigkeit vom KG)	48 Wochen

Anmerkung: In Zukunft wird die Therapiedauer anhand der frühen Viruskinetik individueller festgelegt werden (d.h. Verlängerung der Therapiedauer bei frühem virologischem Ansprechen)

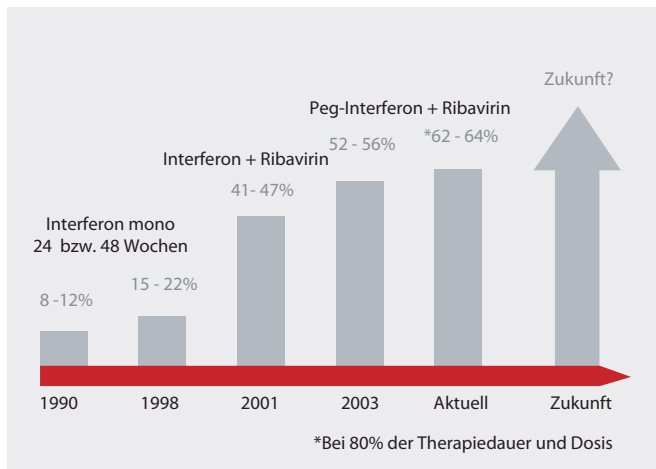


Abb. 4: Therapieentwicklung bei Hepatitis C. Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der chronischen Hepatitis C haben in den letzten Jahren zu einer zunehmenden Verbesserung der anhaltenden Remissionsraten (d.h. Heilungen) geführt.

auf die Primärtherapie ist ein Wechsel der Therapieform erforderlich. Bei dekompensierter Zirrhose sollten primär Nukleos(t)id-Analoga eingesetzt werden; (PEG)-IFN α ist in dieser Situation kontraindiziert. Nukleos(t)id-Analoga weisen insgesamt eine sehr gute Verträglichkeit auf. Eine primäre Kombinationstherapie ist bisher nicht etabliert.

Chronische Virushepatitis C

Die chronische Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion ist bei positivem anti-HCV-Test (seit mindestens sechs Monaten) sowie Nachweis der HCV-RNA mittels molekularer Tests im Serum gesichert. Häufig zeigen sich leicht bis mäßig erhöhte Transaminasen, die subjektive Be-

schwerdesymptomatik ist meist unspezifisch (Abb. 1).

Vor Beginn einer antiviralen Therapie sollten eine Quantifizierung der HCV-RNA und eine Bestimmung des HCV-Genotyps erfolgen. Ferner sollte bei HCV-infizierten Patienten der anti-HBs-Titer bestimmt werden. Bei einem anti-HBs-Spiegel <10 IU/l wird eine aktive HBV-Immunsierung von der STIKO empfohlen, um eine zusätzliche HBV-Infektion zu verhindern.

Therapieindikation

Die erheblichen Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C haben dazu geführt, die Therapie-Indikation großzügiger zu stellen. Wenn eine chronische Hepatitis C gesichert ist und keine Kontraindikationen vorliegen (Tab. 2), ist prinzipiell die Indikation zu einer antiviralen Behandlung gegeben. Eine Leberbiopsie ist für die Therapieindikationsstellung keine Voraussetzung.

Therapieziele

Ziel der Therapie ist es, ein anhaltendes virologisches Ansprechen zu erreichen. Wenn sechs Monate nach Therapieende die HCV-RNA (mittels sensitiver Tests) nicht mehr im Serum nachgewiesen werden kann, ist von einer Ausheilung der chronischen HCV-Infektion auszugehen, verbunden mit einem Rückgang der Fibrose, einschließlich Reversibilität früher Zirrhoseformen.

Therapie der chronischen Hepatitis C

Inzwischen können mit der Kombinationstherapie bestehend aus PEG-IFN α plus Ribavirin ca. 50 % der HCV-Genotyp 1- und ca. 80 % der HCV-Genotyp 2- und 3-infizierten Patienten geheilt werden (4–6) (Abb. 4).

Hinsichtlich der Chancen auf einen anhaltenden Therapieerfolg ist gerade bei HCV-Genotyp 1 die frühzeitige Diagnose wünschenswert, da junge Patienten (< 40 Jahre) ohne fortgeschrittene Lebererkrankung (histologisch geringes Fibroestadium) mit etwa 60 bis 70% deutlich günstigere Heilungsraten zeigen als ältere Patienten (> 40 Jahre) mit beginnender Zirrhose (< 40% anhaltende Remissionen). Auch die Verträglichkeit der antiviralen Kombinationstherapie nimmt mit zunehmendem Alter und Schweregrad der Erkrankung ab.

Die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit PEG-IFN α plus Ribavirin ist aktueller Standard. Die Therapiedauer richtet sich nach dem HCV-Genotyp und beträgt in der Regel 48 Wochen bei HCV-Typ 1 (sowie Typ 4,5 und 6) bzw. 24 Wochen bei HCV-Typ 2 und 3 (Tab. 3). Der initiale Abfall der Hepatitis C-Virämie innerhalb der ersten zwölf Therapiewochen hat die höchste Bedeutung für das dauerhafte Therapieansprechen. Patienten, die nach zwölf Wochen nicht mindestens eine Reduktion der HCV-RNA um zwei log-Stufen zeigen oder nach 24 Wochen noch HCV-RNA positiv sind, haben kaum Chancen, eine anhaltende Remission zu erreichen. Hier sollte die Therapie frühzeitig beendet werden.

Die Therapiedauer wird in Zukunft individuell anhand bestimmter Kriterien (Höhe der Hepatitis-C-Virämie, Stadium der Fibrose) und insbesondere der Geschwindigkeit des Abfalls der HCV-RNA angepasst werden. So können HCV-Typ 1-infizierte Patienten (ohne Zirrhose), mit niedriger Viruslast (< 600 000 IU/ml), die ein rasches virologisches Ansprechen zeigen (HCV-RNA bereits zur Woche 4 negativ mittels sensitivem Testverfahren), erfolgreich mit einer kürze-

Tab. 4 Häufige Nebenwirkungen unter einer Peg-Interferon und Ribavirin-Therapie	
Peg-Interferon	Ribavirin
Fieber	Anämie
Schüttelfrost	Dyspnoe
Kopfschmerzen	Trockener Reizhusten
Glieder-, Gelenk-, Muskelschmerzen	Schlafstörung
Verminderte Leistungsfähigkeit	Hautausschlag
Appetitlosigkeit	Pruritus
Depression	Teratogenes Risiko
Schilddrüsenfunktionsstörungen	
Neutropenie, Thrombozytopenie	
Schlafstörungen	

ren (d.h. 24-wöchigen) Therapiedauer behandelt werden, während Patienten mit später virologischer Response (jenseits von Woche 12) von einer Verlängerung der Therapiedauer profitieren [7].

Nebenwirkungen der Kombinationstherapie

Prinzipiell kann PEG-IFN α ein weites Spektrum von Nebenwirkungen hervorrufen. Am häufigsten treten zu Beginn der PEG-IFN α -Therapie grippeartige Symptome wie Fieber, Kältegefühl, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Glieder-, Gelenk- und Muskelschmerzen sowie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen auf. Da die Compliance des Patienten einen wichtigen Faktor für den Therapieerfolg darstellt, ist es wichtig, den Patienten über das potentielle Nebenwirkungsspektrum, besonders auch im Hinblick auf seine berufliche Tätigkeit, zu informieren (Tab. 4). Bei klinisch relevanten Blutbildveränderungen sollte zunächst eine Dosisreduktion erfolgen. Kriterien für den Therapieabbruch stellen Depressionen mit Suizidalität, Krampfanfälle, Neutropenie ($< 0,4$ /nl) und Thrombozytopenie (< 30 /nl) dar. Die Ribavirin-induzierte hämolytische Anämie lässt sich meist durch eine entsprechende Ribavirin-Dosisreduktion gut beherrschen. ■

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Berg
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt
Hepatologie und Gastroenterologie
Universitätsklinikum Charité
Campus Virchow-Klinikum
Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
E-Mail: thomas.berg@charite.de

Literatur

1. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001; 34 (4Pt1): 617-24.
2. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut*. 2005; 54 (11): 1610-4.
3. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003; 124 (1): 105-17.
4. 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 (13): 975-982.
5. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140 (5): 346-55.
6. Manns MP, Mc Hutchison JG, 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: 958-965.
7. Berg T, von Wagner M, Hinrichsen H et al. *Gastroenterology* 2006; 130 (4): 1086-1097.

Mögliche Interessenkonflikte:

T. Berg und V. Weich werden im Rahmen des durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) (BMBF-Förderkennzeichen: 01 KI 0437) unterstützt.



→ Fazit für die Praxis

- Die therapeutischen Möglichkeiten bei chronischer Hepatitis B- und C-Infektion haben sich in den letzten Jahren zunehmend verbessert.
- Die Behandlung der chronischen Virushepatitis geht für Patient und Krankenkasse mit einem hohen Aufwand einher und erfordert somit eine spezielle ärztliche Kompetenz.
- Bei rechtzeitiger Diagnosestellung kann durch eine effiziente antivirale Therapie bei der Mehrzahl der Infizierten die Progression der Erkrankung zur Zirrhose und deren Komplikationen verhindert werden.
- Der Frühdiagnose der chronischen Virushepatitis durch ein Screening bei Risikogruppen bzw. Patienten mit erhöhten Transaminasen kommt daher eine entscheidende Bedeutung im Management der chronischen Hepatitisvirus-Infektion zu.