

Abschlussbericht Teilprojekt 7

Projekttitlel: Aufbau eines Studienhauses, Konzeption und Durchführung multizentrischer Studien

Projektleiter: Prof. Dr. med. S. Zeuzem
Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt
Zentrum für Innere Medizin I
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Telefon: +49 (0) 69 / 6301-5122

Fax: +49 (0) 69 / 6301-64 48

E-Mail: zeuzem@em.uni-frankfurt.de,
manns.michael@mh-hannover.de

Berichtszeitraum: 01.02.2005 – 31.01.2007

I Zusammenfassende Darstellung der Aufgabenstellung, Voraussetzung und Ziele des Vorhabens sowie des wissenschaftlichen Standes vor Beginn des Vorhabens

1. Aufgabenstellung

Virushepatitis ist eine weltweit bedeutende Infektionskrankheit, die wesentliche Ursache für die Entwicklung einer Leberzirrhose und deren Folgen wie Leberversagen und dem Leberzellkarzinom ist. In Deutschland ist ca. 1% der Bevölkerung mit Hepatitis B oder C infiziert. Trotz Verbesserung und der Erweiterung der Therapieoptionen bleibt die Behandlung der Virushepatitis suboptimal. Aufgrund neuer Medikamentenentwicklungen und zukünftiger Perspektiven (spezifische Enzym-Hemmer, immunologische und molekularbiologische Therapieverfahren) wurden und werden viele großangelegte klinische Studien benötigt, um die neuen Therapiemöglichkeiten zu analysieren. Für die klinische Forschung sind gut organisierte multizentrische Strukturen notwendig, um im internationalen Vergleich bestehen zu können.

2. Voraussetzungen

Für die Bereitstellung der erforderlichen Strukturen wurde in der ersten und zweiten Förderperiode des Projektes das Hep-Net Studienhaus aufgebaut und wird auch in der dritten Förderperiode in diesem Rahmen weitergeführt. Wichtige Arbeitsgrundlagen wurden in der wissenschaftliche Geschäftsordnung des Hep-Net Studienhauses festgelegt und umfassen das Expertengremium, die biometrische Beratung, die logistische Unterstützung sowie insgesamt eine enge Kooperation mit der Hep-Net Geschäftsstelle und den Mitgliedern des Kompetenznetzes.

3. Planung des Vorhabens

Für die Planung und Organisation großangelegter klinischer Studien, die insbesondere von Seite der Wissenschaftler initiiert werden („investigator initiated trials“) und unabhängig von den Interessen der Industrie sind, ist das Hep-Net Studienhaus ein wesentlicher Bestandteil. Dabei war und ist geplant, die Güte der klinischen Studien unter den ethischen, logistischen, klinischen und rechtlichen Gesichtspunkten zu garantieren. Weiterhin wird durch die biometrische Beratung, die allen Hep-Net Partnern und Mitgliedern zur Verfügung steht, sowie durch Begutachtung und Zertifizierung neuer klinischer Studien durch das Hep-Net Expertengremium die hohe Qualität der Studien sichergestellt. Verschiedene Studien zu bisher verfügbaren Medikamenten für Hepatitis C (akute Infektion, Vergleich pegyliertes und Konsensus-Interferon, Verbesserung der Verträglichkeit, Patienten mit fehlendem virologischen Ansprechen, Viruskinetik der ersten Wochen, Behandlungsschemata, extrahepatitischen Manifestationen) und Hepatitis B (spezielle Indikatoren für chronisch infizierte Patienten, z.B. post-transplantal, Koinfektionen, Mutanten, extrahepatitischen Manifestationen) waren und sind geplant. Auch weitere Phase I-III Studien sollten je nach Verfügbarkeit neuer spezieller Medikamente organisiert werden. Hep-Net und sein Studienhaus sind und sollen auch weiterhin ein wichtiger Partner der pharmazeutischen Industrie werden, um in Hep-Net Zentren Patienten für deren nationale und internationale Studien zu gewinnen. Darüber hinaus sollte die Möglichkeit zur Online-Datenerfassung im Rahmen der Studien etabliert werden.

4. Wissenschaftlicher Stand vor Beginn des Vorhabens

Die Behandlung von HCV infizierten Patienten mit einer Interferon- α -basierten Therapie kann zum dauerhaften Abbau der Viruslast führen und die Histologie und Prognose verbessern. Jedoch waren und sind neue Therapiekonzepte zur Verbesserung der dauerhaften virologischen Ansprechraten geplant und notwendig. Die Projektleiter des Hep-Net Studienhauses waren bereits an vielen internationalen multizentrischen Phase I-III Studien beteiligt. Indikationen umfassen Patienten mit chronischer Hepatitis B, akuter oder

chronischer Hepatitis C und Patienten mit chronischer Virus Hepatitis nach Transplantationen. Weiterhin haben die Antragsteller des Hep-Net Studienhauses bereits verschiedene nationale multizentrische Studien geplant, organisiert und durchgeführt von denen auch einige in das Hep-Net Studienhaus aufgenommen wurden bzw. werden sollten.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Wesentliche Grundvoraussetzung des Hep-Net Studienhauses ist eine enge Kooperation mit der Hep-Net Geschäftsstelle und den Mitgliedern des Kompetenznetzes. Insgesamt trägt das Hep-Net Studienhaus mit der Koordinierung und logistischen Unterstützung zur Durchführung multizentrischer klinischer Studien entscheidend zur Förderung der internationalen Kooperationen sowie die horizontale Vernetzung im Hep-Net bei. Auch die vertikale Vernetzung wurde verbessert, indem allen assoziierten Hep-Net Mitgliedern die Teilnahme an klinischen Studien erleichtert wurde.

II Darstellung der erzielten Ergebnisse und des voraussichtlichen Nutzens

1. Erzielte Ergebnisse

Während der ersten Förderphase wurde unter der der Leitung von Prof. Dr. M.P. Manns und Prof. Dr. S. Zeuzem die wissenschaftliche Geschäftsordnung des Hep-Net Studienhauses erstellt und in der folgenden Zeit weiter fortgeschrieben. Neben einer allgemeinen Beschreibung der Ziele und Aufgaben des Hep-Net Studienhauses, wurde dabei das Vorgehen der Zertifizierung von Studien in die Kategorien A (Hep-Net geprüft) und B (Hep-Net gefördert) und die Publikationsrichtlinien festgelegt. Für die Begutachtung neuer Studien wurde ein Expertengremium bestimmt, dessen Zusammensetzung sich an den Hep-Net Modellregionen orientiert. Die Mitglieder des Expertengremiums sind aktuell Prof. Dr. M.P. Manns (Repräsentant der Modellregion Nord), Prof. Dr. S. Zeuzem (Modellregion Süd-West), Prof. Dr. W. Fleig (Modellregion Ost), Prof. Dr. D. Schuppan (Modellregion Süd) und Prof. Dr. M. Reiser (Modellregion West). An der Begutachtung und Betreuung klinischer Studien war auch die Biometrikerin des Hep-Net Studienhauses Prof. Dr. E. Herrmann sowie seit 01.06.2006 S. Martens und die wissenschaftliche Koordinatorin S. Meyer sowie seit 01.01.2006 B. Wiebner der Hep-Net Zentrale beratend mit beteiligt. Bisher wurden 30 Studien durch das Hep-Net Expertengremium begutachtet und 19 davon in das Hep-Net Studienhaus aufgenommen. Insgesamt wurden bisher mehr als 5.000 Patienten in Studien des Hep-Net Studienhaus rekrutiert. Ein Teil der Studien ist bereits abgeschlossen und deren Ergebnisse analysiert und veröffentlicht (siehe Publikationsliste).

Als Voraussetzungen für die teilnehmenden Zentren an den klinischen Studien gelten die vorherige Teilnahme an internationalen multizentrischen Phase I-III Studien oder die erfolgreiche Durchführung von „investigator-initiated“ Studien, Erfahrung mit und strikte Einhaltung der ICH/CPMP Richtlinien „Good Clinical Practice“, spezialisierte hepatologische Ambulanz, Kliniken mit einem lokalen Netzwerk, so dass innerhalb kurzer Zeit eine ausreichende Anzahl von Patienten rekrutiert werden können sowie eine Transparenz von laufenden klinischen Studien gewährleistet ist.

Außerdem wurden als logistische Projektziele des Hep-Net Studienhauses für die ersten beiden Förderperioden eine enge Kooperation mit den Hep-Net Daten-, Seren- und Gewebekbanken sowie ein Studienregister verwirklicht.

Die folgenden Studien wurden bzw. werden im Hep-Net Studienhaus durchgeführt:

1. Akute Hepatitis II Studie (M.P. Manns; Ziel ist die Untersuchung der Verhinderung einer Chronifizierung einer akuten Hepatitis C Infektion, Studienbeginn Februar 2001, Rekrutierungsende Februar 2004, Studienende April 2004; 89 Patienten an 53 Zentren)
2. Akute Hepatitis III Studie (M.P. Manns, G. Pape, H. Wedemeyer, T. Gerlach; Ziel ist der Vergleich der Prognose bei sofortigem Therapiebeginn vs. Verzögerter Therapie

- bei akuter Hepatitis C Infektion; Studienbeginn April 2004, Rekrutierungsende Dezember 2007, geplantes Studienende Dezember 2007; bisherige Rekrutierung 100 von insgesamt 150 Patienten an 39 Zentren)
3. Kohortenstudie zu HCV (M. Wiese; Ziel ist die Beobachtung des natürlichen Verlaufs einer HCV-Genotyp I Infektion; Studienstart 1979; eingeschlossen sind 1980 Patientinnen an 15 Zentren)
 4. Vergleich 16 vs. 24 Wochen Therapie bei chronischer Hepatitis C bei Genotyp 2/3 (S. Zeuzem; Ziel ist der Vergleich einer 16 vs. 24 Wochen Standardtherapie bei HCV-Genotyp 2/3 Patienten; Studienbeginn Januar 2002; Studienende März 2004; 153 Patienten an 6 Zentren)
 5. REDD 2/3 Studie (M.P. Manns; Ziel ist Die Prüfung der Reduktion von Dauer und Dosierung bei HCV Genotyp 2/3 Infektion; Studienbeginn August 2003, geplantes Rekrutierungsende März 2006, geplantes Studienende September 2007; in Deutschland wurden 363 Patienten an 35 Zentren eingeschlossen)
 6. HCV Genotyp 2/3 (B. Kallinowski; Ziel ist die Prüfung der Nicht-Unterlegenheit von 12 vs. 24 Wochen Therapie bei chronischer Hepatitis C; Studienstart Dezember 2002, geplantes Rekrutierungsende Dezember 2005, geplantes Studienende Dezember 2006; geplant 238 Patienten an 16 Zentren)
 7. INDIV (T. Berg; Ziel ist der Vergleich einer Standardtherapie vs. Individualisierte Therapiedauer von 24 bis 72 Wochen bei chronischer Hepatitis C; Studienstart Februar 2002, Rekrutierungsende Dezember 2003, Studienende August 2004; 436 Patienten in 19 Zentren)
 8. INDIV II (C. Sarrazin; Ziel ist der Vergleich einer Standard vs. Individualisierten Therapie von 24 bis 72 Wochen bei chronischer Hepatitis C; Studienstart Juli 2006, geplantes Rekrutierungsende Dezember 2007; geplantes Studienende Dezember 2009; bisher sind 310 von 390 Patienten an 22 Zentren rekrutiert)
 9. CIPPAD (T. Berg, M. Schäfer; Ziel ist die Prüfung der Reduktion von Depressionshäufigkeit und -schwere; Studienstart Februar 2004, Rekrutierungsende Mai 2006, geplantes Studienende August 2008; 205 Patienten an 23 Zentren)
 10. Triple Therapie mit und ohne Amantadin (H. Hinrichsen; Ziel ist der Vergleich der Viruskinetik und Compliance unter Standardtherapie und Tripeltherapie mit Amantadin bei chronischer Hepatitis C; Studienstart Juli 2002, Rekrutierungsende Januar 2003, Studienende April 2003; 100 Patienten an 10-12 Zentren)
 11. PRAMA (S. Zeuzem; Vergleich der Standardtherapie und Tripeltherapie mit Amantadin bei chronischer Hepatitis C; Studienbeginn Januar 2003, Studienende März 2007; 705 Patienten an 45 Zentren)
 12. TRELTA (P. Buggisch; Ziel ist der Vergleich der Relapse-Rate unter Standardtherapie plus Amantadin bei Patienten mit Relapse auf frühere Therapie, 72 vs. 48 Wochen bei chronischer Hepatitis C; Studienstart November 2005, geplantes Rekrutierungsende Januar 2008, geplantes Studienende November 2009; geplant ist die Rekrutierung von 300 Patienten an mehr als 25 Zentren)
 13. Langzeittherapie zur Verbesserung der Fibroseprogression (D. Schuppan; Ziel ist die Verhinderung der Fibroseprogression; Studienbeginn November 2000, Studienende 2007; 140 Patienten an 18 Zentren)
 14. Leberzirrhoseprogression unter Therapie (D. Häussinger; Ziel ist die Prävention der Zirrhoseprogression unter Therapie bei chronischer Hepatitis C; Studienstart Oktober 2001, Rekrutierungsende Juli 2005, Studienende 2007; 249 Patienten)
 15. GIHALT (M.P. Manns; Ziel ist der Vergleich der Therapie nach Lebertransplantation zwischen Peg-IFN Monotherapie und Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C; Studienstart Dezember 2003, geplantes Studieende Dezember 2008; geplant sind 150 geplanten Patienten an mindestens 9 Zentren)
 16. PIMODI (R. Zachoval; Ziel ist die Prüfung einer IFN-Monotherapie bei Dialyse-Patienten; Studienbeginn 2004; geplantes Studienende 2007; geplant sind 60 Patienten an ca. 15 Zentren)

17. GAHB (H.L. Tillmann; Ziel ist die Therapieoptimierung der akuten Hepatitis B; Studienstart Januar 2007, geplantes Rekrutierungsende 2008, geplantes Studienende Anfang 2010; geplant sind 140 Patienten an 75 Zentren)
18. HBV/HCV Koinfektionsstudie (C. Trautwein; Ziel ist die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie der Koinfektion; Studienstart Juli 2003, Studienende 2007; 22 Patienten an 19 Zentren)
19. Delta Studie (M.P. Manns, C. Yurdaydin, H. Boskoya; Ziel ist der Vergleich einer PEG-IFN plus Adefovirtherapie vs. Adefovir Monotherapie vs. PEG-IFN Monotherapie bei chronischer Hepatitis Delta Infektion; Studienbeginn Januar 2004, Rekrutierungsende September 2004; Studienende Januar 2006; 91 Patienten an 14 Zentren)

Die in das Hep-Net Studienhaus anerkannte Studien werden in einem Hepatitis-Studienregister auf der Internetseite des Hep-Nets vorgestellt. Dieses Studienregister soll zukünftig weiter erweitert werden, auch im Hinblick auf internationale multizentrische Studien unter deutscher Beteiligung.

Außerdem wurde eine logistische Infrastruktur geschaffen und eine Online-Datenerfassung und Online-Randomisierung etabliert. Dies wurde durch Anwendung des von Hep-Net entwickelten Pseudanonymisierungskonzeptes auch für klinische Studien ermöglicht. Außerdem bietet das Hep-Net Studienhaus Unterstützung bei der Planung (z. B. dem Erstellen von Studienplänen, zentrale biometrische Beratung, der Zusammenarbeit mit Ethikkommissionen), der Patientenrekrutierung (Vermittlung von Kontakten zu Prüfärzten, Patienten- und Ärzteschüren), dem Monitoring und der Auswertung (zentrale biometrische Beratung, Fortbildungskurse für Prüfärzte und Study Nurses) der zertifizierten klinischen Studien.

Auf der Basis statistischer Datenanalyse von mehreren multizentrischen klinischen Studien und durch Kooperation verschiedener Hep-Net Mitglieder wurde außerdem eine Online-Berechnung der dauerhaften virologischen Ansprechrate einer Interferon-basierten Therapie der chronischen Hepatitis C zur Verfügung gestellt (<http://www.uniklinikum-saarland.de/hcvresponserechner>).

Da die klinischen Studien zur akuten und chronischen Hepatitis B und C eine lange Laufzeit haben, werden in den nächsten Jahren weitere Publikationen erwartet. Bereits publiziert wurden Ergebnisse der CIPPAD-Studie, der Studie zur Leberzirrhoseprogression unter Therapie, der Acute HCV II Studie, der Hepatitis Delta Studie, der Anti-D-Studie und der Genotyp 2/3-Studie (Zeuzem). Weitere Publikationen befinden sich kurz vor Publikation oder sind in Vorbereitung und es werden weitere Publikationen in den Fachzeitschriften sowie auf den entsprechenden Kongressen erwartet.

2. Voraussichtlicher Nutzen

Die umfassende Erfahrung im Bereich nationaler und internationaler klinischer Studien zur Virushepatitis, die im Hep-Net mit und durch die Projektleiter gebündelt wurde, garantiert qualitativ und wissenschaftlich hochwertige Studien – von der Planung über die Organisation und Durchführung (insbesondere Rekrutierung von Patienten in klinische Studien, Online-Randomisierung und Datenerfassung) bis hin zur Auswertung und Interpretation der Ergebnisse. Mit 19 durch das Expertengremium zertifizierten Studien und über 5.000 in diesen Studien rekrutierten Patienten wurden Erkenntnisse erlangt, die für die Verbesserung und Weiterentwicklung der Therapie der Virushepatitis in der klinischen Praxis wegweisend sind. Durch seine Arbeit konnte sich das Hep-Net Studienhauses bereits in den ersten beiden Förderperioden etablieren und fand nationale und internationale Anerkennung als vorbildliche Organisationsstruktur sowohl als Ansprechpartner der pharmazeutischen Industrie als auch für die Durchführung pharmanabhängiger Studien.

Das Hep-Net Studienhaus hat sich in den ersten beiden Förderperioden als erfolgreiches Projekt bewährt und ist eine Anlaufstelle für Universitätskliniken, öffentliche Krankenhäuser, Allgemeinmediziner und niedergelassenen Spezialisten im Sinne der horizontalen und vertikalen Vernetzung zur Umsetzung multizentrischer, klinischer Studien.

Die Verbesserung der öffentlichen Wahrnehmung der Erkrankung und der Forschung in diesem Bereich ist ebenfalls Ziel der neu gegründeten deutschen Leberstiftung. Als Ziel und Ergebnis dieser nationalen und internationalen Zusammenarbeit sind Aufklärung über Virushepatitis sowie Akzeptanz und Anerkennung von klinischen Studien bei Ärzten und Patienten zu nennen.

Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritts auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen. Die Organisationsstruktur des Hep-Net Studienhauses ist national und international einzigartig und vorbildlich. In der Therapie der Virushepatitis wurden Verbesserungen erzielt und es befinden sich neue anti-virale Therapieverfahren in der klinischen Entwicklung. Das Expertengremium des Hep-Net Studienhauses berücksichtigt diese aktuellen Entwicklungen bei der Beurteilung der klinischen Studien, die zertifiziert werden sollen.

Publikationen. Es sind bereits einige Studien des Hep-Net abgeschlossen und Ergebnisse von Studien wurden bereits publiziert.

Originalarbeiten aus Studien des Hep-Net Studienhaus:

1. Berg T, Kronenberger B, Hinrichsen H., Gerlach T., Buggisch P., Herrmann E, Spengler U, Goeser T, Nasser S, Wursthorn K, Pape GR, Hopf U, **Zeuzem S**: Triple therapy with amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003, 37: 1359-1367.
2. Cornberg M, Hüppe D, Wiegand J, Felten G, Wedemeyer H, **Manns MP**. Treatment of chronic hepatitis C with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin: 24 weeks of therapy are sufficient for HCV genotype 2 and 3. *Z Gastroenterol.* 2003, 41: 517-522.
3. Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroeger J, Fritsch WP, Kubitschke A, Aslan N, Tillmann HL, **Manns MP**, Wedemeyer H. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology.* 2004, 40: 98-107.
4. van Bömmel F, Wunsche T, Mauss S, Reinke P, Bergk A, Schurmann D, Wiedenmann B, Berg T. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2004, 40: 1421-1425.
5. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, **Zeuzem S**. Peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005, 129: 522-527.
6. Wiese M, Grüngreiff K, Güthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H, for the East German Hepatitis C Study Group. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany—a 25-year multicenter study. *J Hepatol* 2005; 43: 590–598.
7. Schäfer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, Heinz A, van Bömmel F, Berg T. Prevention of Interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005, 42: 793-798.
8. Potthoff A, Sarhaddar J, Wiegand J, Lichtinghagen R, Sarrazin C, Ciner A, Hadem J, Trautwein C, **Manns MP**, Wedemeyer H. Spontaneous resolution of chronic hepatitis C virus infection after antiviral treatment and relapse. *Hepatol Res.* 2005, 31: 18-23.
9. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, **Zeuzem S**: Early Monotherapy with Pegylated Interferon alpha-2b for Acute Hepatitis C Infection: the Hep-Net Acute-HCV-II Study. *Hepatology* 2006, 43: 250-256.
10. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, **Zeuzem S**. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006, 130: 1086-1097.
11. Kronenberger B, Berg T, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Buggisch P, Spengler U, Göser T, Nasser S, Wursthorn K, Pape GR, Hopf U, **Zeuzem S**:

Efficacy of amantadine on quality of life in patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha and ribavirin: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Eur J Gastroenterol Hepat.*, 2007, 19: 639-646.

12. Von Wagner M, Hofmann WP, Teuber G, Berg T, Goeser T, Spengler U, Hinrichsen H, Weidenbach H, Gerken G G, Manns M P, Buggisch P, **Zeuzem S**: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Peginterferon alfa-2a (40kD) and ribavirin with and without 400 mg amantadine-sulphate for 48 weeks in treatment naïve HCV genotype 1-infected patients, *AASLD 2007*.

Originalarbeiten aus weiteren nationalen und internationalen, multizentrischen klinischen Studien unter Mitarbeit von Prof. Dr. M.P. Manns und/oder Prof. Dr. S. Zeuzem oder von Arbeiten die eine statistische Analyse der Biometrikerin des Studienhauses Prof. Dr. E. Herrmann enthält

1. Jung MC, Gruner N, Zachoval R, Schraut W, Gerlach T, Diepolder H, Schirren CA, Page M, Bailey J, Birtles E, Whitehead E, Trojan J, **Zeuzem S**, Pape GR: Immunological monitoring during therapeutic vaccination as a prerequisite for the design of new effective therapies: induction of a vaccine-specific CD4+ T-cell proliferative response in chronic hepatitis B carriers. *Vaccine* 2002, 20: 3598-3612.
2. Lee SS, Heathcote E, Reddy K, **Zeuzem S**, Fried M, Wright T, Pockros P, Häussinger D, Smith C, Lin A, Pappas S: Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J. Hepatol.* 2002, 37: 500-506.
3. Cornberg M, Hinrichsen H, Teuber G, Berg T, Naumann U, Falkenberg C, **Zeuzem S**, **Manns MP**: Mycophenolate mofetil in combination with recombinant interferon alfa-2a in interferon-nonresponder patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2002, 37: 843-847.
4. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann HL, Samuel D, **Zeuzem S**, Lilly L, Rendina M, Villeneuve JP, Lama N, James C, Wulfsohn MS, Namini H, Westland C, Xiong S, Choy GS, Van Doren S, Fry J, Brosgart CL (Adefovir Dipovoxil Study 435 International Investigators Group). Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003, 38: 1419-1427.
5. Berg T, Sarrazin C, **Herrmann E**, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, Wiedenmann B, Hopf U, **Zeuzem S**: Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003, 37: 600-609.
6. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, **Manns MP**, Goodman Z, **Zeuzem S**, Younossi Y, Albrecht J: Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003, 38: 75-85.
7. **Zeuzem S**, Heathcote EJ, Shiffman ML, Wright TL, Bain VG, Sherman M, Feinman SV, Fried MW, Rasenack J, Sarrazin C, Jensen DM, Lin A, Hoffmann JH, Sederati F: Twelve weeks of follow-up is sufficient for the determination of sustained virologic response in patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2003, 39: 106-111.
8. Teuber G, Pascu M, Berg T, Lafrenz M, Pausch J, Kullmann F, Ramadori G, Arnold R, Weidenbach H, Musch E, Junge U, Wiedmann KH, **Herrmann E**, Zankel M, **Zeuzem S**: Randomized, controlled trial with IFN- α combined with ribavirin with and without amantadine sulphate in non-responders with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2003, 39: 606-613.
9. Rasanack J, **Zeuzem S**, Feinman SV, Heathcote, EJ, **Manns MP**, Yoshida EM, Swain, MG, Gane E, Diago M, Revicki DA, Lin A, Wintfeld N, Green J: Peginterferon alpha-2a (40kD) [Pegasys®] Improves HR-QOL Outcomes Compared with Unmodified Interferon alpha-2a [Roferon®]-A: In Patients with Chronic Hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2003, 21: 341-349.
10. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizetto M, **Zeuzem S**, Pockros PJ, Lin A, Akrill

- AM (PEGASYS International Study Group): Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004, 140: 346-355.
11. **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: 993-999.
 12. Mangia A, Leandro G, Helbling B, Renner EL, Tabone M, Sidoli L, Baronio S, Foster GR, **Zeuzem S**, Berg T, Di Marco V, Cino N, Andriulli A: Combination therapy with amantadine and interferon in naive patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of individual patient data from six clinical trials. *J. Hepatol.* 2004, 40 478-483.
 13. **Zeuzem S**, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P (PEGASYS Study NR16071 Investigator Group): Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004, 127: 1724-1732.
 14. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, **Zeuzem S**, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man, RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW (HBV 99-01 Study Group): Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005, 365: 123-129
 15. van Zonneveld, M, Flink, HJ, Verhey, E, Senturk, H, **Zeuzem S**, Akarca, US, Cakaloglu, Y, Simon, C., So, TM, Gerken, G, de Man, RA, Hansen, BE, Schalm SW, Janssen HL (HBV 99-01 Study Group): The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005, 21: 1163-1171
 16. **Zeuzem S**, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, Gianfranco E, Vrolijk JM, Esteban JI, Hezode C, Lagging M, Negro F, Soulier A, Verheij-Hart E, Hansen B, Tal R, Ferrari C, Schalm SW, Neumann AU (DITTO-HCV Study Group): International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005, 43: 250-257
 17. Niro GA, Ciancio A, Tillman HL, Lagget M, Olivero A, Perri F, Fontana R, Little N, Campbell F, Smedile A, **Manns MP**, Andriulli A, Rizzetto M. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005, 22: 227-232.
 18. **Zeuzem S**, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J: Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. *J Hepatology* 2006, 44: 97-103.
 19. Cornberg M, Hadem J, **Herrmann E**, Schuppert F, Schmidt HHJ, Reiser M, Marschal O, Steffen M, Wedemeyer H, **Manns MP**. Treatment with daily consensus interferon (CIFN) plus ribavirin in non-responder patients with chronic hepatitis C: A randomized open-label pilot study. *Journal of Hepatology* 2006, 44: 291-301.
 20. **Zeuzem S**, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J: Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. *J Hepatology* 2006, 44, 97-103.
 21. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, **Zeuzem S**, Hadziyannis S, Hamzeh FM, Wright TL, Fried M: Impact of Ribavirin Dose reductions in Hepatitis C Virus Genotype 1 patients completing Peginterferon alfa-2a/Ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007, 5: 124-129.
 22. Lukasiewicz E, Hellstrand K, Westin J, Ferrari C, Neumann AU, Pawlotsky JM,

Schalm SW, **Zeuzem S**, Veldt BJ, Hansen BE, Verhey-Hart E, Lagging M: Predicting treatment outcome following 24 weeks peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in patients infected with HCV genotype 1: Utility of HCV-RNA at day 0, day 22, day 29, and week 6. *Hepatology* 2007, 45: 258-259.

23. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann H, Samuel D, **Zeuzem S**, Villeneuve JP, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Brosgart C, Chuck S: Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: Final long-term results. *Liver Transpl.* 2007, 13: 349-360.

24. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Müh U, Welker M, Wincheringer D, Zhou Y, Chu HM, Lin C, Weegink C, Reesink H, **Zeuzem S**, Kwong AD: Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007, 132: 1767-1777.

25. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, Shafran SD, Barange K, Lin A, Soman A, **Zeuzem S**: Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med.* 2007, 357: 124-134.

Reviews / Richtlinien:

1. Wedemeyer H. Conditions for Clinical multicenter-studies for the treatment of chronic hepatitis C. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2003, 4: 253.
2. **Manns MP**, Meyer S & Wedemeyer H. Nebenwirkungen und Kosten senken – Jeder Gastroenterologe kann sich beteiligen. *Gastro Nachrichten* 2003, 39: 18
3. **Zeuzem S**. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med.* 2004, 140: 370-381.
4. **Zeuzem S**. Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol.* 2004, 42: 714-719. (Remark: actual German guideline)
5. **Manns MP**, Caselmann WH, Wiedmann KH, Wedemeyer H. Standardtherapie der chronischen Hepatitis B. *Z Gastroenterol.* 2004, 42: 687-691. (Remark: actual German guideline)
6. Cornberg M, **Manns MP**. New approaches and therapeutic modalities for the treatment of patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2005, 4: 144-150.
7. **Cornberg M**, Meyer S, **Manns MP**. Chronische Hepatitis C – Management von Patienten, bei denen eine antivirale Therapie versagt hat. *Med Welt* 2005; 56: 499-504.
8. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, Reiss P, Thiebaut R, Weiland O, Yazdanpanah Y, **Zeuzem S**. ECC Jury: Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005, 42: 615-624.
9. Cornberg M, **Manns MP**. Future trends in hepatitis C therapies. *Future Virol* 2006, 1: 99 - 107.
10. **Manns MP**, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects and complications. *Gut* 2006, 55: 1350-1359.