



# Behandlung der Virushepatitis bei Patienten mit Leberzirrhose

Beat Helbling

Gastroenterologie/Hepatology, Stadtspital Waid, Zürich

## Behandlung der Virushepatitis bei Patienten mit Leberzirrhose

### Quintessenz

- Diagnostizieren! Patienten mit einer Leberzirrhose müssen gezielt gesucht und früh entdeckt werden. Die Zirrhose ist das Endstadium einer langen, meist stillen Erkrankung der Leber.
- Überwachen! Patienten mit Zirrhose müssen regelmässig nachkontrolliert werden. Durch Früherkennung und gezielte Therapie kann die Komplikationshäufigkeit der Folgen der Zirrhose, z.B. der portalen Hypertonie (Ösophagusvarizenblutung), vermindert werden. Durch die Früherkennung kann ein hepatozelluläres Karzinom in einem heilbaren Stadium gefunden werden.
- Antiviral therapieren! Durch die Diagnose einer chronischen Virusinfektion als Ätiologie der Zirrhose, kann eine gezielte Therapie erfolgen.
- HCV-Zirrhose-Therapie: pegyliertes Interferon und Ribavirin! Über 50% der Patienten mit Zirrhose bei chronischer Hepatitis C profitieren von einer 48 Wochen dauernden Kombinationsbehandlung mit pegyliertem Interferon kombiniert mit standarddosiertem Ribavirin. Die Therapie führt zwar oft zu Nebenwirkungen, die Dosis muss angepasst werden, oder die Therapie muss gar vorzeitig abgebrochen werden. Kommt es aber zur viralen Heilung, müssen diese Schwierigkeiten gegenüber der verminderten Morbidität nach der Therapie und der deutlich verbesserten Prognose im Falle einer späteren Lebertransplantation abgewogen werden. Zudem bestehen immer mehr Hinweise, dass Interferon auch ohne antivirale Wirkung einen antifibrotischen Effekt aufweist.

- HBV-Zirrhose-Therapie: Pegyliertes Interferon oder Lamivudin oder Adeovir Dipivoxil! Bei der chronischen Hepatitis B konnte neu die Überlegenheit der 48 Wochen dauernden Monotherapie mit pegyliertem Interferon gegenüber dem herkömmlichen Interferon gezeigt werden. Die Behandlung mit Interferonen bei einem Patienten mit Leberzirrhose und chronischer Hepatitis B ist aber gefährlich. Sie kann zur Leberdekompensationen führen. Deshalb stehen die neuen Möglichkeiten der Therapie mit den oral verabreichten, nebenwirkungsarmen Nucleosidanaloga im Vordergrund. Im Gegensatz zur Interferonbehandlung ist eine Therapie mit Lamivudin oder Adeovir Dipivoxil bei Patienten mit Leberzirrhose eine Dauerbehandlung. Die Therapie ist sehr wirksam in der Virusunterdrückung und der Verbesserung der Leberhistologie. Die Therapie führt aber zu Virusresistenzen. Insbesondere bei Lamivudin sind über 20% Resistenzen bereits nach einem Jahr Behandlung die Regel. In dieser Situation wirkt die Adeovir-Therapie, welche als Zweitlinien Behandlung in der Schweiz neuerdings zugelassen wurde.

## Traitement de l'hépatite virale chez des patients ayant une cirrhose

### Quintessence

- Diagnostiquer! Les patients ayant une cirrhose du foie doivent être recherchés et dépistés tôt. La cirrhose est le stade terminal d'une longue maladie du foie souvent muette.
- Surveiller! Les patients ayant une cirrhose doivent être contrôlés régulièrement. Le diagnostic précoce et le traitement spécifique peuvent diminuer les complications de la cirrhose, par ex. l'hypertension portale (hémorragies sur varices œsophagiennes). Le diagnostic précoce permet en outre de découvrir un carcinome hépatocellulaire à un stade guérissable.

- *Traitement antiviral! Le diagnostic d'une infection virale chronique comme l'étiologie de la cirrhose permet un traitement ciblé.*

- *Traitement de la cirrhose sur VHC: interféron pegylé et ribavirine! Plus de 50% des patients ayant une cirrhose sur hépatite C chronique profitent d'un traitement combiné interféron pegylé plus ribavirine à dose standard. Ce traitement a, il est vrai, souvent des effets indésirables; la dose doit être adaptée ou même le traitement interrompu avant terme. Mais s'il y a guérison virale, ces difficultés doivent être pesées contre la baisse de la morbidité après traitement et le pronostic est nettement meilleur dans l'éventualité d'une transplantation hépatique ultérieure. Il y a en outre de plus en plus d'arguments voulant que l'interféron ait un effet antifibrotique même sans traitement antiviral.*

- *Traitement de la cirrhose sur VHB: interféron pegylé ou lamivudine ou adéovir dipivoxil! Dans l'hépatite B chronique, il a été possible de démontrer récemment la supériorité d'une monothérapie de 48 semaines par interféron pegylé sur l'interféron standard. Mais le traitement par interférons d'un patient ayant une cirrhose du foie et une hépatite B chronique est risqué. Il peut entraîner une décompensation hépatique. Raison pour laquelle les nouvelles possibilités de traitement par analogues nucléosidiques oraux, grevés de peu d'effets indésirables, sont au premier plan. Contrairement au traitement par interférons, un traitement par lamivudine ou adéovir dipivoxil de patients ayant une cirrhose du foie est un traitement à long terme. Ce traitement est très efficace sur la suppression virale et l'amélioration de l'histologie hépatique. Mais ce traitement se heurte à des résistances. Pour la lamivudine surtout, plus de 20% de résistances sont déjà la règle après une année de traitement. Dans cette situation, le traitement d'adéovir est efficace, récemment admis en Suisse comme traitement de seconde intention.*

Traduction Dr G.-A. Berger

\* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 556 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

\* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 558 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Treatment of viral hepatitis in liver cirrhosis patients

### Summary

- **Diagnose!** Patients with liver cirrhosis must be specifically targeted and detected early. Cirrhosis is the end stage of a long, usually silent disease of the liver.
- **Monitor!** Cirrhosis patients must be regularly followed up. Early diagnosis and specific therapy can reduce the incidence of cirrhotic complications, e.g. portal hypertension (bleeding oesophageal varices). With early diagnosis a hepatocellular carcinoma can be detected at a curable stage.
- **Give antiviral treatment!** If a chronic virus infection is diagnosed as the cause of cirrhosis, targeted therapy can be administered.

● **HCV cirrhosis therapy:** pegylated interferon and ribavirin! Over 50% of cirrhotics with chronic hepatitis C benefit from 48 weeks' combination therapy with combined pegylated interferon and ribavirin in standard dosage. The treatment does often involve side effects, dosage must be adjusted or the therapy must be prematurely ended. However, if the virus infection is cured, these drawbacks must be weighed against decreased morbidity after the therapy and the markedly improved prognosis in the event of a later liver transplantation. In addition, there is growing evidence that interferon has an antifibrotic effect even without an antiviral effect.

● **Therapy of HBV cirrhosis:** pegylated interferon or lamivudine or adefovir dipivoxil! In chronic hepatitis B the superiority of 48-week monotherapy with pegylated interferon over conventional interferon has been demon-

strated afresh. Therapy with interferons in a patient with liver cirrhosis and chronic hepatitis B is, however, dangerous. It may result in liver decompensation. It is for this reason that new therapeutic openings, using orally administered nucleoside analogues with fewer side effects, are in the forefront. In contrast to interferon treatment, therapy with lamivudine or adefovir dipivoxil in cirrhotics is long-term therapy. The therapy is highly effective in suppressing the virus and improving liver histology. It does, however, lead to viral resistance. With lamivudine in particular, 20% resistance is the rule after as little as a year's treatment. In this situation adefovir therapy, which has recently been approved in Switzerland as second-line treatment, is effective.

Translation R. Turnill, MA


### Einführung

Lange Zeit galt die Leberzirrhose als Endstadium einer jahrelangen Viruserkrankung, die fatalistisch hingenommen werden musste. Insbesondere galt die antivirale Therapie als wirkungslos und gefährlich. Doch gerade Patienten mit einer Leberzirrhose profitieren am meisten von einer Behandlung. Durch die Elimination oder Unterdrückung des Hepatitisvirus verbessert sich die Prognose bei Patienten mit Leberzirrhose. Möglicherweise werden sogar hepatozelluläre Karzinome verhindert. Die Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose beeinflusst Morbidität und Mortalität viel unmittelbarer als die Therapie von Patienten ohne Leberzirrhose.

Vor kurzem sind neue Arbeiten zur Therapie von Patienten mit virusbedingter Leberzirrhose erschienen. Sie rechtfertigen eine aktivere Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose.

### Zirrhose diagnostizieren

Zunächst gilt es, eine Leberzirrhose überhaupt zu entdecken. Oft erfolgt die Diagnose bei der ersten Dekompensation. Das ist zu spät. Die Dia-

gnose einer Zirrhose kann schwierig sein, sie muss aus dem Puzzle von Klinik, Labor, Abdomensonographie und Leberbiopsie gestellt werden. Zur Standortbestimmung (Tab. 1 ) bei Zirrhose gehört die Abklärung der Ätiologie (u. a. mittels Anamnese, Hepatitisserologie, Transferrinsättigung), des Schweregrades der Lebererkrankung mittels Laborparameter (Transaminasen, Quick, Albumin, Bilirubin, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten) und der Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Natrium, Kalium). Die Folgen der portalen Hypertonie müssen individuell gesucht werden. Oft ist dazu eine Ösophagogastroduodenoskopie sinnvoll, um signifikante Varizen vor der ersten Blutung zu entdecken und eine Prophylaxe (Ligatur oder eine Nadolol- bzw. Propranolol-Therapie) einzuleiten. Hepatitis-A-Antikörper- und Hepatitis-B-surface-Antikörper-negative Patienten mit HCV-assoziiierter Zirrhose sollen geimpft werden. Es gibt Hinweise, dass die Mortalität einer frischen Hepatitis-A-Infektion bei Patienten mit HCV-assoziiierter Zirrhose massiv erhöht ist. Allerdings konnte dies an einem grossen Schweizer Kollektiv nicht bestätigt werden.

### Natürlicher Verlauf der viralen Leberzirrhose

Ein Patient mit einer Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis C hat ein 4,5mal höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und ein 20mal höheres Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln als ein Patient mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose [1]. Innerhalb von fünf Jahren dekomensieren 20% mit Aszites, Ösophagusvarizenblutung, Ikterus oder Enzephalopathie, 10–20% entwickeln ein hepatozelluläres Karzinom und 10–15% werden an der Leberzir-

**Tabelle 1. Checkliste bei Patienten mit kompensierter, viraler Zirrhose.**

Diagnostik	Hepatitis Serologie A, B, C Lebersynthese und Nierenfunktionsparameter Abdomensonographie Ösophagogastroduodenoskopie
Unspezifische Therapie	Alkoholabstinenz Hepatitis-A- und -B-Impfung bei negativen Patienten Proteinreiche Ernährung Primärprophylaxe Grad II Ösophagusvarizen
Überwachung	Labor und Sonographie Kontrollintervall festlegen
Antivirale Therapie	Indikation und Therapieplan festlegen

rhose sterben. Zudem ist die HCV-assoziierte Leberzirrhose die häufigste Transplantationsindikation (Details dazu finden Sie auf der entsprechenden amerikanischen bzw. europäischen Homepage (Website: [www.opt.org](http://www.opt.org) und [www.eltr.org](http://www.eltr.org)). Ist das Hepatitis-C-Virus vor der Lebertransplantation nicht eliminiert, kommt es immer zu einem Reinfekt des Transplantates. 20–30% dieser Patienten haben nach 1–5 Jahren bereits wiederum eine Zirrhose im Transplantat [2]. Die antivirale Therapie nach der Transplantation ist schwierig und wenig wirksam. Insgesamt scheinen somit gerade Patienten mit einer HCV-assoziierten Leberzirrhose am meisten von einer antiviralen Behandlung profitieren zu können.

### Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C bei Leberzirrhose

Prospektiv wurde bisher die Wirksamkeit und Verträglichkeit erst bei der Monotherapie mit pegyliertem Interferon alpha untersucht. 30% war die Erfolgsrate dieser Behandlung bei Patienten mit Leberzirrhose [3]. Die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin ist bei Patienten mit Hepatitis-C-bedingter Leberzirrhose nur in retrospektiven Subgruppenanalysen studiert worden [4, 5]. Die schweizerische Multizenterstudie SASL 15 [6] untersuchte Wirksamkeit und Verträglichkeit der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin bei Patienten mit Leberzirrhose erstmals prospektiv. 124 Patienten wurden eingeschlossen und unabhängig vom Genotyp während 48 Wochen behandelt. Beide Gruppen erhielten 180 µg pegyliertes Interferon alfa-2a (Pegasys®). Da die Ribavirin-Verträglichkeit bei Zirrhose unklar war, wurde das pegylierte Interferon randomisiert mit einer tiefen Ribavirin-Dosierung (600 mg/die bei <75 kg schweren Patienten und 800 mg/die bei schwereren Patienten) oder mit der Standard-Ribavirin-Dosierung (1000 mg bei <75 kg bzw. 1200 mg/die bei schwereren Patienten) kombiniert. 52% der Patienten mit Standard-Ribavirin-Dosierung eliminierten das Virus anhaltend. Im Gegensatz dazu waren es 38% der Patienten mit tiefer Ribavirin-Dosierung ( $p = 0,153$ ). Die Studie zeigte, dass kein signifikanter Unterschied in der Verträglichkeit der beiden Ribavirin-Dosierungen bestand. In beiden Gruppen musste die Therapiedosis häufig reduziert werden (57% in der tiefdosierte Gruppe, 78% in der standarddosierte Gruppe). 23 bzw. 27% der Patienten mussten die Therapie wegen Nebenwirkungen vorzeitig abbrechen. Schwere Nebenwirkungen traten ebenfalls unabhängig von der Ribavirin-Dosierung auf, bei 15 Patienten in der tief dosierten Gruppe und 9 Patienten in der hoch dosierten Gruppe. 2 Patienten starben während der Therapie (nicht im

Zusammenhang mit der Behandlung). Zusammenfassend zeigt die Untersuchung, dass eine Therapie mit standarddosiertem Ribavirin und pegyliertem Interferon bei Patienten mit HCV-assoziierte Leberzirrhose eine akzeptable Verträglichkeit und eine HCV-Eliminationsrate von immerhin 52% aufweist. Allerdings zeigen die hohe Anzahl Nebenwirkungen und Therapieabbrüche, dass die Behandlung nur in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Hepatologen durchgeführt werden sollte.

### Antivirale Therapie der chronischen Hepatitis B bei Leberzirrhose

Auch bei der Hepatitis-B-bedingten Leberzirrhose bestehen neue Möglichkeiten, antiviral zu behandeln. Patienten mit chronischer Hepatitis B (HBs-Antigen positiv) entwickeln insbesondere dann eine Leberzirrhose, wenn sie Zeichen der aktiven HBV-Replikation (HBe-Antigen positiv oder HBe-Antigen negativ und HBV-DNA-PCR  $\geq 10^5$  Kopien/ml, d.h. HBe-Antigen-negative Mutante) und erhöhte Transaminasen ( $\geq 2$  ULN) aufweisen. Doch die Monotherapie mit pegyliertem Interferon alfa-2a [7], welche kürzlich für eine Behandlung von 48 Wochen bei chronischer Hepatitis B in der Schweiz zugelassen wurde, kann bei Patienten mit Leberzirrhose in der Regel nicht eingesetzt werden. Interferon basierte Behandlungen führen zu einer Kontrolle der HBV-Replikation durch das Immunsystem. Dies hat den grossen Vorteil gegenüber Nukleosidanaloga, dass nach einer erfolgreichen Interferontherapie auch nach Absetzen der Behandlung die HBV-Replikation nicht wieder aufflackert. Im Gegensatz zur chronischen Hepatitis C besteht bei der Hepatitis-B-bedingten Zirrhose aber deshalb auch ein erhöhtes Dekompensationsrisiko unter Interferontherapie. Die Abräumreaktion von Hepatozyten unter Interferon kann zu einer «flair up»-Hepatitis führen, die eine Zirrhose zur Dekompensation bringen kann. Eine Behandlung mit Interferon sollte deshalb bei Patienten mit HBV-bedingter Leberzirrhose unter Abwägen der Vor- und Nachteile nur in speziellen Fällen erfolgen. Mit den Nukleosidanaloga bestehen neu mehrere alternative Möglichkeiten, eine Therapie der Hepatitis B bei Leberzirrhose durchzuführen. Die Nukleosidanaloga unterdrücken die Hepatitis-B-Replikation effizient. Sie verbessern die Entzündung, die Leberfunktion und sogar die Leberfibrose. Das Problem der Nukleosidanaloga ist die Resistenzentwicklung. Die Häufigkeit beträgt bei Lamivudin (Zeffix®) nach einem Jahr über 20% und nach vier Jahren über 60%. Auch die Resistenzentwicklung birgt die Gefahr eines Hepatitis-schubes. Bei der Studie von Liaw et al. [8] wurden 651 Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen, 436 erhielten Lamivudin 100 mg täglich, 215 Placebo für

maximal fünf Jahre. Innerhalb von durchschnittlich knapp drei Jahren Therapie hatten die Patienten der Lamivudin-Gruppe mit 8% signifikant weniger Leberzirrhosekomplikationen als die Patienten der Placebogruppe mit 18%. Zudem traten weniger hepatozelluläre Karzinome in der Lamivudin-Gruppe auf (3,9 vs 7,4%). 49% der Patienten unter Lamivudin entwickelten während der Studiendauer eine Resistenz. Doch auch bei Patienten, die eine Resistenz entwickelt hatten, war das Risiko für eine Dekompensation der Zirrhose geringer als bei Patienten in der Placebogruppe. Zusammenfassend verbessert der Einsatz von Lamivudin bei Patienten mit Hepatitis-B-bedingter Leberzirrhose die Morbidität. Kommt es zur Resistenz gegen Lamivudin ist Adefovir Dipivoxil 10 mg täglich per oral (Hepsera®) wirksam [9]. Adefovir hat den Vorteil weniger häufig Resistenzen zu entwickeln (2% nach 2 Jahren), ist aber potentiell nephrotoxisch. Neuerdings ist Adefovir in der Schweiz als (teure) Zweitlinientherapie zugelassen. Die Dauer der Therapie ist bei Patienten mit Leberzirrhose nicht definitiv geklärt, doch sofern es nicht zu einer Serokonversion kommt, ist wohl eine lebenslange Behandlung bei Patienten mit Leberzirrhose sinnvoll. Aufgrund der Erfahrungen bei anderen chronischen Viruserkrankungen liegen Therapien mit Kombinationen der verschiedenen Möglichkeiten auf der Hand. Bisher konnte aber weder ein Vorteil von Kombinationstherapien mit verschiedenen Nukleosidanaloga noch von Nukleosidanaloga kombiniert mit Interferon bei der chronischen Hepatitis B gezeigt werden [10]. In den nächsten Jahren werden weitere Nukleosidanaloga auf den Markt kommen. Möglicherweise ergeben sich dann Kombinationsmöglichkeiten. Denn konzeptuell ist die Monotherapie einer viralen chronischen Erkrankung (trotz der aktuell mehrfach nachgewiesenen Wirksamkeit) fragwürdig und möglicherweise kurz-

sichtig. Mangels Alternativen sollten die aktuellen Möglichkeiten den Patienten mit Leberzirrhose trotzdem nicht vorenthalten werden. Das junge Wissen auf diesem Gebiet zeigt im Moment einen enormen Entwicklungsschub. Therapien sollten deshalb nicht allein nach «Kochbuch», sondern in Absprache mit einem erfahrenen Hepatologen durchgeführt werden.

## Zusammenfassung

Patienten mit einer Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis C profitieren besonders von einer Therapie. In Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Hepatologen sollte wenn immer möglich versucht werden HCV-Zirrhotiker mit standarddosiertem pegyliertem Interferon und Ribavirin zu behandeln. Patienten mit einer Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis B haben ein verbessertes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, wenn sie eine gut verträgliche, effektive, orale Langzeittherapie mit Lamivudin oder Adefovir Dipivoxil erhalten.

## Key Messages

### Patienten mit viraler Zirrhose

Diagnostizieren.  
Überwachen.  
Antiviral therapieren.

### Zirrhose durch chronische Hepatitis C

Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon/Ribavirin evaluieren.

### Zirrhose durch chronische Hepatitis B

Therapie mit Lamivudin 100 mg/die oral evaluieren.  
Zweitlinientherapie mit Adefovir Dipivoxil 10 mg/die oral evaluieren.

## Literatur

- 1 Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhard A, Buschkamp M, Hürter D, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28:1687–95.
- 2 Neumann UP, Berg Th, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–6.
- 3 Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673–80.
- 4 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. PEG interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958–65.
- 5 Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–55.

- 6 Helbling B, Jochum W, Stamenic I, Knöpfli M, Cerny A, Borovicka J, et al. and Renner EL for Swiss Association for the Study of the Liver (SASL). HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated (40 kDa, branched) interferon alfa-2a/ribavirin. *Hepatology* 2004;Suppl. 1:399A [Abstract].
- 7 Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee S-D, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, et al. Peginterferon alfa-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 2003;10:298–305.
- 8 Liaw YF, Sung JY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–31.
- 9 Perillo R, Won Hann H, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir Dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81–90.
- 10 Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem St, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365:123–9.

Korrespondenz:  
Dr. med. Beat Helbling  
Leitender Arzt  
Gastroenterologie/Hepatology  
Klinik für Innere Medizin  
Stadtspital Waid  
Thiëchestrass 99  
CH-8037 Zürich  
[Beat.Helbling@waid.stzh.ch](mailto:Beat.Helbling@waid.stzh.ch)