

Journal für  
**Gastroenterologische und  
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Therapie der chronischen Hepatitis**

**B**

Stauber R

*Journal für Gastroenterologische  
und Hepatologische Erkrankungen*

*2004; 2 (Sonderheft 1), 12-15*

Österreichische Gesellschaft  
für Gastroenterologie und  
Hepatology

[www.oeggh.at](http://www.oeggh.at)



**ÖGGH**

Österreichische Gesellschaft  
für Chirurgische Onkologie

[www.aco-asso.at](http://www.aco-asso.at)

**acoasso**

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie  
Austrian Society of Surgical Oncology

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase  
and Scopus

[www.kup.at/gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)

Member of the



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

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

# Therapie der chronischen Hepatitis B

R. Stauber

Die chronische Hepatitis B (CHB) ist ein weltweites Gesundheitsproblem mit einer Prävalenz von > 8 % in Hochendemiegebieten. Bis eine Reduktion der Krankheitslast durch universelle Impfprogramme eintritt, stellt die Therapie der CHB eine enorme Herausforderung dar. Die wichtigsten Therapieziele sind virologische und biochemische Remission sowie Besserung der Leberhistologie. Eine antivirale Therapie ist prinzipiell bei aktiver CHB mit HBV-DNS > 10<sup>5</sup> Kopien/ml und erhöhten Transaminasen indiziert. Derzeit sind drei antivirale Substanzen zur Therapie der CHB zugelassen (Interferon- $\alpha$ , Lamivudin und Adefovir), mit denen ein vergleichbares virologisches Ansprechen von etwa 20–30 % über dem Spontanverlauf erzielt werden kann. Peginterferone scheinen konventionellem Interferon und Lamivudin überlegen zu sein. Neuere Virostatika befinden sich in klinischer Erprobung.

Chronic hepatitis B (CHB) represents a world-wide health problem with a prevalence of > 8 % in high endemicity areas. Until reduction of disease burden by universal vaccination programs, treatment of CHB remains a great challenge. The most important goals of treatment are virological response, biochemical response, and improvement of hepatic histology. Antiviral therapy is indicated in active CHB with HBV DNA levels > 10<sup>5</sup> copies/ml and elevated aminotransferases. At present, three antiviral drugs are licensed for treatment of CHB (interferon- $\alpha$ , lamivudine, and adefovir) which achieve a similar virological response rate of 20–30 % over spontaneous remission. Peginterferons seem to be superior to conventional interferon and lamivudine. Newer virostatic drugs are currently being investigated in clinical studies. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2 (Sonderheft 1): 12–5.

Weltweit wurden 2 Milliarden Menschen mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) infiziert und 360 Millionen Menschen leiden an chronischen HBV-Infektionen. Die Prävalenz der chronischen HBV-Infektion variiert von < 1 % in Niedrigendemiegebieten (Nordwesteuropa, Nordamerika, Australien) über 1–8 % in Gebieten mittlerer Durchseuchung (Mittelmeerländer, Osteuropa) bis zu > 8 % in Hochendemiegebieten (Asien, Afrika).

In den letzten 20 Jahren wurden beträchtliche Fortschritte in der Therapie chronischer Virushepatitiden gemacht. Seit der Entdeckung des Hepatitis C-Virus (HCV) 1989 waren die klinischen Therapiestudien auf HCV fokussiert, nicht zuletzt wegen der hohen Prävalenz von chronischer Hepatitis C in entwickelten Ländern. Die Therapie der chronischen Hepatitis B (CHB) stand im Schatten von HCV.

Vor Diskussion der einzelnen therapeutischen Optionen der CHB sei auf die Bedeutung der Prophylaxe mittels aktiver Immunisierung hingewiesen. Die WHO forderte 1992 die universelle Impfung aller Kinder mit dem Ziel, die CHB weltweit auszurotten. In Österreich ist die Hepatitis B-Impfung seit 1997 im Impfplan verankert. Bei kompletter Durchimpfung der Bevölkerung könnten HBV-bedingte Folgeerkrankungen wie Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom verhindert werden und die nachstehende Diskussion der Therapieoptionen würde bald überflüssig.

## Definition der chronischen Hepatitis B

Die CHB ist definiert als chronische nekroinflammatorische Lebererkrankung infolge persistierender HBV-Infektion [1–3]. Diagnostische Kriterien sind ein über 6 Monate positives HBsAg, eine HBV-DNS > 10<sup>5</sup> Kopien/ml und persistierende oder intermittierende Erhöhung der GPT/ALT.

Davon abzugrenzen ist der inaktive HBsAg-Trägerstatus („healthy carrier state“) mit persistierendem HBsAg, aber einer HBV-DNS < 10<sup>5</sup> Kopien/ml und normaler GPT/ALT.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik, Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Stauber, Medizinische Univ.-Klinik, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: rudolf.stauber@meduni-graz.at

## HBV-DNS-Monitoring

Während die früher verwendeten Hybridisierungsassays relativ wenig sensitiv waren (Detektionslimit 10<sup>5</sup>–10<sup>6</sup> Kopien/ml), wird mit der heute routinemäßig eingesetzten quantitativen PCR eine Nachweisgrenze von  $\approx$ 100 Kopien/ml erreicht. Dies bedeutet, daß auch beim niedrigvirämischen inaktiven HBsAg-Trägerstatus mit der PCR ein positives Ergebnis angezeigt wird, aber eben mit deutlich niedrigerem Virustiter. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, einen Cut-off zwischen „niedrig-virämisch“ und „hoch-virämisch“ zu definieren. In einer eigenen Untersuchung fand sich unter Verwendung des Amplicor HBV-Monitor-Tests (Roche) ein medianer HBV-DNS-Titer von  $5,6 \times 10^3$  Kopien/ml bei inaktiven HBsAg-Trägern und von  $8,3 \times 10^8$  Kopien/ml bei aktiver (HBeAg-positiver) CHB [4]. Ein Cut-off von 10<sup>5</sup> Kopien/ml wurde in internationalen Richtlinien [1–3] als Voraussetzung für die antivirale Therapie definiert. Umgekehrt wird ein Abfall der HBV-DNS unter 10<sup>5</sup> Kopien/ml als Kriterium des virologischen Ansprechens auf die Therapie angesehen.

## HBV-Genotypen und HBV-Varianten

Mittels Sequenzanalyse, welche noch nicht routinemäßig zur Verfügung steht, wird HBV derzeit in 7 Genotypen (A–G) klassifiziert. Der Genotyp A findet sich hauptsächlich in Nordeuropa und Nordamerika, die Genotypen B und C in Asien und der Genotyp D in den Mittelmeerländern. Die Genotypisierung erlangt zunehmende Bedeutung hinsichtlich Prognose (Zirrhoserisiko C > B) und Therapieansprechen (A, B > C, D).

Unter den HBV-Varianten sind die sog. Precore-Mutanten klinisch am bedeutendsten. Die G1896A-Mutation führt zu einem vorzeitigen Stop-Codon in der Precore-Region und damit zur Störung der HBeAg-Produktion. Daraus resultiert eine aktive, aber HBeAg-negative Variante der CHB. Die Precore-Mutanten treten bevorzugt bei den Genotypen B, C und D auf. Die Virämie liegt bei HBeAg-negativer CHB etwas niedriger als bei der „wild type“ (HBeAg-positiven) CHB.

## Therapieziele

Die Ziele der antiviralen Therapie bei CHB sind: (i) persistierende Normalisierung der Transaminasen, (ii) HBe-Sero-

**Tabelle 1:** Endpunkte der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis B

Biochemical response	Normalisierung der ALT
Virological response	Abfall der HBV-DNS auf < 10 <sup>5</sup> Kopien/ml und Verlust des HBeAg (sofern initial positiv)
Histological response	Abnahme der histologischen Aktivität um mindestens 2 Punkte
Complete response	Biochemisches und virologisches Ansprechen, zusätzlich Verlust des HBsAg
On-treatment response	Ansprechen während der Therapie
Sustained response	Protrahierte Remission 6–12 Monate nach Therapieende

konversion (bei HBe-Antigen positiven Patienten), (iii) HBs-Serokonversion, (iv) dauerhafte Reduktion der Virämie und (v) histologische Remission.

Je nachdem, welche dieser Ziele erreicht werden, kann man verschiedene Endpunkte der antiviralen Therapie definieren (Tabelle 1).

### Allgemeine Maßnahmen

Unabhängig von einer allfälligen spezifischen Therapie ist eine Reduktion des Alkoholkonsums anzuraten. Weiters sollte eine Aufklärung über die Übertragungswege von HBV erfolgen und die Hepatitis-B-Impfung aller Kontaktpersonen veranlaßt werden.

### Interferon-α (IFN-α)

Interferon-α ist seit Anfang der 90er Jahre zur Therapie der CHB zugelassen. Studien zur Interferontherapie der CHB datieren bereits in die Mitte der 70er Jahre zurück. Die Ergebnisse der IFN-α-Therapie bei HBeAg-positiver CHB wurden in einer Meta-Analyse von 15 randomisierten, kontrollierten Studien aus dem Zeitraum 1987–1992 zusammengefaßt [5]. Die Therapiedauer variierte von 3–6 Monaten und die Interferondosis zwischen 3 × 3 und 3 × 10 MU pro Woche. Der Therapieerfolg muß an den nicht unbeträchtlichen spontanen Remissionsraten in den Kontrollgruppen gemessen werden; der therapiebedingte Benefit liegt damit etwa bei 20 % (siehe Tabelle 3). Eine

**Tabelle 2:** Ergebnisse der antiviralen Therapie bei HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B

	IFN-α [5]		Lamivudin [19]		Adefovir [20]	
	12–24 Wo.	Kontrolle	52 Wo.	Placebo	48 Wo.	Placebo
HBV-DNS neg.* (%)	37	17	44	16	21	0
Verlust des HBeAg (%)	33	12	32	11	24	11
Verlust des HBsAg (%)	8	2	< 1	0	0	0
GPT/ALT normal (%)	Δ 23		41	7	48	16
Histologie besser (%)	–		52	23	53	25
Resistenzentwicklung	Nein		65 % nach 5a		2,5 % nach 2a	
Persistierende Serokonversion	80–90 %		≈70 % nach 3a		–**	

\* bei IFN-α und Lamivudin Messung der HBV-DNS mittels Hybridisierungs-Assay (Nachweisgrenze ≈10<sup>5</sup> Kopien/ml); bei Adefovir mittels PCR (Nachweisgrenze 400 Kopien/ml); \*\* noch keine Daten

Serokonversion kann auch noch nach der Therapie eintreten bzw. durch die Interferontherapie beschleunigt werden. Niederau et al. fanden in einer Langzeitbeobachtung nach Interferontherapie eine kumulative HBeAg-Clearance von 56 % nach 5 Jahren und ein signifikant besseres Überleben bei Patienten mit negativem HBeAg [6].

Die HBeAg-negative CHB spricht insgesamt weniger gut auf IFN-α an. Durch eine längere Therapiedauer können aber die virologischen Ansprechraten verbessert werden. So führte eine 24-monatige Therapie mit IFN-α2b 3 × 6 MU zu einer dauerhaften Negativierung der HBV-DNS bei 7 von 21 HBeAg-negativen Patienten (33 %) [7]. Dementsprechend wurde im EASL-Konsensus IFN-α 3 × 5/6 MU 12–24 Monate lang empfohlen, hingegen im AASLD-Konsensus eine doppelt so hohe Dosis 12 Monate lang (siehe Tabelle 3).

### Lamivudin

Lamivudin (Zeffix®, Epivir®) ist ein Nukleosidanalogon, welches sowohl die reverse Transkriptase als auch die HBV-Polymerase hemmt, und seit 1999 zur Therapie der CHB zugelassen. Lamivudin wird bei CHB mit 100 mg p.o. einmal täglich dosiert (Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion), ist ausgezeichnet verträglich und auch zur antiviralen Therapie bei dekompensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation geeignet. Das virologische Ansprechen ist bei HBeAg-positiver CHB und 52-wöchiger Therapiedauer ähnlich wie mit IFN-α, allerdings werden in diesem Zeitraum keine Komplettremissionen mit Negativierung des HBsAg beobachtet (Tabelle 2). Bei HBeAg-negativer CHB erzielte Lamivudin ein virologisches Ansprechen (HBV-DNS < 2,5 pg/ml) in 91 % vs. 26 % mit Placebo [8]. In einem Kollektiv von dekompensierten Zirrhotikern kam es unter einer 9-monatigen Therapie mit Lamivudin neben virologischer Remission zu einer deutlichen Besserung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score 10,3 ± 0,4 → 7,5 ± 0,5) [9].

Problematisch ist aber die hohe Resistenzrate durch Auftreten sog. YMDD-Mutationen der HBV-Polymerase. In Langzeitstudien wurden Resistenzraten von bis zu 65 %

**Tabelle 3:** Empfehlungen zur antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis B

HBeAg	HBV-DNS	GPT/ALT	Therapieempfehlung
+	> 10 <sup>5</sup> Kopien/ml	< 2 × ULN	Observanz; Leberbiopsie? Kontrolle der GPT/ALT alle 6–12 Monate
+	> 10 <sup>5</sup> Kopien/ml	> 2 × ULN <sup>c</sup>	Interferon 3 × 9/10 MU (5/6 MU tägl.) 16 Wochen; Lamivudin* oder Adefovir ≥ 1 Jahr**
–	> 10 <sup>5</sup> Kopien/ml <sup>a</sup> > 10 <sup>4</sup> Kopien/ml <sup>b</sup>	> 2 × ULN <sup>c</sup>	Interferon 3 × 9/10 MU (5/6 MU tägl.) 12 Monate; Lamivudin* oder Adefovir > 1 Jahr***
+/-	> 10 <sup>5</sup> Kopien/ml <sup>a</sup> > 10 <sup>3</sup> Kopien/ml <sup>b</sup>	Zirrhose	Lamivudin* oder Adefovir; falls dekompensiert → Evaluierung zur Lebertransplantation

ULN = upper limit of normal; <sup>a</sup> basierend auf EASL Konsensus (2003) und AASLD practice guideline (2004); <sup>b</sup> nach [3]; <sup>c</sup> oder bei histologisch mittel- bis hochgradiger Aktivität; \* unter HBV-DNS-Monitoring, bei Lamivudin-Resistenz Wechsel auf Adefovir; \*\* bei fehlender Serokonversion fortsetzen; Lamivudin 3–6 Monate nach Serokonversion fortsetzen; \*\*\* optimale Therapiedauer unbekannt

nach 5 Jahren beobachtet [10]. Diese Resistenzen sind durch klinische Verschlechterung mit Anstieg der GPT/ALT („flare“) gekennzeichnet, welche besonders beim Zirrhotiker zu einer lebensbedrohlichen Einschränkung der Leberfunktion führen kann. Um die Resistenzentwicklung rechtzeitig zu erfassen, ist ein engmaschiges virologisches Monitoring mit Messung der HBV-DNS alle 3 Monate und gegebenenfalls Nachweis von YMDD-Mutationen erforderlich.

## Adefovir

Adefovir dipivoxil (Hepsera®) ist ein Vorläufer („pro-drug“) des Nukleosid-Analogons Adefovir, welches ebenfalls die reverse Transkriptase und die HBV-Polymerase hemmt, und seit 2003 zur Therapie der CHB zugelassen. Die Verträglichkeit ist gut, allerdings wurde bei höheren Dosen Nephrotoxizität beobachtet. Die empfohlene Dosis von 10 mg/d sollte nur bei guter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 50 ml/min) eingesetzt werden. Die virologischen, biochemischen und histologischen Ansprechraten sind ähnlich wie diejenigen von Lamivudin (Tabelle 2). Bei HBeAg-negativer CHB zeigte sich ein virologisches Ansprechen (HBV-DNS < 400 Kopien/ml) von 51 % mit Adefovir vs. 0 % mit Placebo [11]. Die Resistenzrate liegt erfreulicherweise mit nur 2,5 % nach 2 Jahren sehr niedrig [12]. Die Wirkung von Adefovir wird durch eine bestehende Lamivudin-Resistenz (YMDD-Mutation) nicht beeinträchtigt [13]. Adefovir ist prinzipiell in denselben Situationen wie Lamivudin zur Therapie der CHB geeignet, allerdings wird es in Österreich derzeit aufgrund der hohen Kosten nur bei nachgewiesener Lamivudin-Resistenz bewilligt.

## Prädiktoren des Therapieansprechens

Sowohl für IFN- $\alpha$  als auch Lamivudin wurden einerseits deutliche erhöhte Transaminasen (GPT/ALT > 5-fach) und andererseits niedrige Virämie (HBV-DNS < 100 pg/ml [Hybridisierungssassay], entsprechend  $\approx 10^7$  Kopien/ml) als Prädiktoren eines virologischen Ansprechens gefunden. Patienten asiatischer Herkunft, welche im Durchschnitt niedrigere Transaminasen und höhere Virämie aufweisen, zeigten in der Literatur schlechtere Ansprechraten. Allerdings war die antivirale Therapie in Subgruppen mit übereinstimmenden Prädiktoren bei asiatischen und westlichen Patienten gleich effektiv.

## Wer soll therapiert werden?

Grundsätzlich ist die antivirale Therapie bei aktiver CHB (Definition siehe oben) indiziert, nicht jedoch beim inaktiven HBsAg-Trägerstatus (Tabelle 3). Interferon gilt bei HBeAg-positiver CHB aufgrund der höheren Rate an Komplett- bzw. Dauerremissionen als Therapie der ersten Wahl. Im Falle von Kontraindikationen gegen Interferon, bei Nonrespondern auf Interferon sowie bei Zirrhose kommt primär Lamivudin in Frage. Adefovir ist prinzipiell in denselben Situationen wie Lamivudin indiziert, aber durch die hohen Kosten (noch) auf die Therapie von Patienten mit Lamivudin-Resistenz limiert.

## Peginterferon

Bei HBeAg-positiver CHB wurden kürzlich Daten einer Phase II-Studie an 194 vorwiegend asiatischen Patienten

**Tabelle 4:** Peginterferon- $\alpha$ 2a bei HBeAg-positiver CHB (Phase II-Studie)

	HBeAg neg.	HBV-DNS < 500.000 Kopien/ml	Kombinierter Endpunkt*
IFN- $\alpha$ 2a 3 $\times$ 4,5 MU	25 %	25 %	12 %
PEG-IFN- $\alpha$ 2a 90 $\mu$ g	37 %	43 %	27 %
PEG-IFN- $\alpha$ 2a 180 $\mu$ g	35 %	39 %	28 %
PEG-IFN- $\alpha$ 2a 270 $\mu$ g	29 %	27 %	19 %

\* HBeAg neg. + HBV-DNS < 500.000 Kopien/ml + Normalisierung der ALT

publiziert, welche eine Überlegenheit einer 6-monatigen Therapie mit Peginterferon- $\alpha$ 2a gegenüber Standardinterferon (3  $\times$  4,5 MU) zeigte [14]. Interessanterweise waren die 90  $\mu$ g- und 180  $\mu$ g-Dosis effektiver als die 270  $\mu$ g-Dosis des Peginterferons (Tabelle 4). Ein kombinierter Endpunkt (Verlust des HBeAg + Abfall der HBV-DNS + Normalisierung der ALT) konnte mit Peginterferon etwa doppelt so häufig als mit Standardinterferon erreicht werden. Die Therapie mit Peginterferon war relativ gut verträglich (Therapieabbruch in nur 2 %).

Daten zu Peginterferon bei HBeAg-negativer CHB liegen bisher nur in Abstrakt-Form vor: In einer internationalen Studie mit Peginterferon- $\alpha$ 2a vs. Lamivudin vs. Peginterferon- $\alpha$ 2a/Lamivudin zeigte das Peginterferon ein signifikant höheres virologisches und biochemisches Ansprechen als Lamivudin [15].

Aufgrund dieser Ergebnisse ist der bevorzugte Einsatz von Peginterferon bei der CHB, analog zur chronischen Hepatitis C, naheliegend und die Registrierung in dieser Indikation nach Abschluß der laufenden Phase III-Studien in naher Zukunft zu erwarten.

## Andere Virostatika

Famciclovir 3  $\times$  500 mg täglich zeigte bei der CHB nur bescheidene virologische Ansprechraten bei beträchtlichen Resistenzraten und wurde daher zugunsten von Lamivudin und Adefovir verlassen.

Neuere gegen HBV wirksame Virostatika wie Entecavir, Clevudin (L-FMAU), Telbivudin und Tenofovir werden derzeit in Phase-II- und -III-Studien geprüft.

## Kombinationstherapien

Anders als bei der chronischen Hepatitis C, wo die Kombination Interferon plus Ribavirin einen Durchbruch in der antiviralen Therapie gebracht hat, führen analoge Kombinationen von Interferon plus Virostatikum bei der CHB offenbar nicht zu höheren Remissionsraten. Eine Kombinationstherapie mit IFN- $\alpha$  plus Lamivudin brachte keinen eindeutigen Benefit gegenüber der Interferonmonotherapie [16]. Präliminäre Daten der oben erwähnten Studie zu Peginterferon- $\alpha$ 2a vs. Lamivudin vs. Peginterferon- $\alpha$ 2a/Lamivudin bei HBeAg-negativer CHB [15] zeigten ebenfalls keinen Benefit der Kombinationstherapie gegenüber der Peginterferon-Monotherapie. Kombinationen von zwei oder mehreren Virostatika sind – analog zur anti-HIV-Therapie – theoretisch sinnvoll und werden in Studien evaluiert.

## HBV und Lebertransplantation

Die Erfolg einer Lebertransplantation bei CHB-assoziiierter Leberzirrhose wurde früher durch das universelle HBV-Rezidiv im Transplantat limitiert. Durch eine kombinierte HBV-Rezidivprophylaxe mittels Hepatitis-B-Immunglobulin (HBIG) plus Lamivudin kann das HBV-Rezidiv in > 90 % verhindert werden und das Überleben nach Lebertransplantation deutlich verbessert werden [17]. Aus den vorliegenden Daten ergeben sich folgende Empfehlungen: (i) Lamivudin bei aktiver CHB bereits vor der Transplantation; (ii) HBIG plus Lamivudin als lebenslange Dauertherapie nach der Transplantation (eventuell kann HBIG nach einigen Jahren abgesetzt werden, darüber besteht jedoch kein Konsens); (iii) virologisches Monitoring hinsichtlich Lamivudin-Resistenz (siehe oben), gegebenenfalls Wechsel auf Adefovir (zunächst überlappend mit Lamivudin). Die Wirksamkeit von Adefovir als „rescue therapy“ bei Lamivudin-Resistenz konnte in einer rezenten Studie in einem Kollektiv von Transplantations-Patienten bestätigt werden [18].

### Literatur:

1. The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003; 38: 533–40.
2. Lok ASF, McMahon BJ. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857–61.
3. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 87–106.
4. Kessler HH, Preininger S, Stelzl E, et al. Identification of different states of hepatitis B virus infection with a quantitative PCR assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 298–300.
5. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312–23.
6. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422–7.
7. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997; 26: 1621–5.
8. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 29: 889–96.
9. Villeneuve JP, Condealy LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 207–10.
10. Lok ASF, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714–22.
11. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800–7.
12. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125: 292–7.
13. Perillo R, Hann HW, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126: 81–90.
14. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298–305.
15. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) monotherapy is more effective than lamivudine monotherapy in the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B: 72-week results from a phase III, partially double-blind study of PEGASYS alone vs PEGASYS plus lamivudine vs lamivudine. *J Hepatol* 2004; 40 (suppl 1): 34 (abstract).
16. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000; 46: 562–8.
17. Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Sem Liver Dis* 2004; 24 (suppl 1): 55–62.
18. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38: 1419–27.
19. 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: 1256–63.
20. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808–16.



### ao. Univ.-prof. Dr. med. Rudolf E. Stauber

Geboren 1961 in Leoben. Von 1979 bis 1984 Medizinstudium an der Karl-Franzens-Universität Graz, 1984 Promotion. Ausbildung: Forschungsaufenthalt am Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Bern, mit einem Stipendium des Österreichischen Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung. 07/1985 Amerikanisches Staatsexamen (FMGEMS). 1985–1988 Facharzt Ausbildung in Innerer Medizin und Spezialausbildung in Gastroenterologie, Medizin. Univ.-Klinik Graz. 1988–1990 Forschungsaufenthalt an der Division of Gastroenterology, University of Pittsburgh, USA, mit einem Max-Kade-Stipendium. 1990–1991 Fortsetzung der Facharzt Ausbildung in Innerer Medizin und Spezialausbildung in Gastroenterologie, Med. Univ.-Klinik Graz. 1991 Facharzt für Innere Medizin. Seit 1992 Oberarzt an der Med. Univ.-Klinik Graz. Seit 1993 Leiter der Leberambulanz, Med. Univ.-Klinik Graz. 1993–1999 Leiter der §48 Arbeitsgruppe für Experimentelle Hepatologie. 1994 Zusatzfach Gastroenterologie und Hepatologie und Habilitation zum Univ.-Doz. für Innere Medizin. 1997 Amtstitel „Außerordentlicher Universitätsprofessor“. Seit 2001 Ausbildung im Zusatzfach Intensivmedizin.

Mitglied in zahlreichen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Seit 1990 Reviewer für wissenschaftliche Zeitschriften (*Dig Dis Sci*, *J Hepatol*). Seit 2002 Fachgutachter der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Karl-Franzens-Universität Graz.

Ca. 63 Originalarbeiten, zahlreiche Übersichtsartikel, Buchbeiträge, Proceedings und Abstracts sowie Vorträge bei nationalen und internationalen Fachkongressen.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)