

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Therapie der chronischen Hepatitis

B

Gschwantler M, Dzirlo L, Formann E

Hellmich B

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2005; 3 (2), 17-25

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

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

Member of the



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

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

Therapie der chronischen Hepatitis B

M. Gschwantler, L. Dzirlo, E. Formann, B. Hellmich

Die Hepatitis B stellt mit weltweit über 350 Millionen chronisch Infizierter und mit über einer Million Todesfälle pro Jahr ein großes medizinisches Problem dar. Während der vergangenen Jahre wurden große Fortschritte im Bereich der Therapie der chronischen Hepatitis B erzielt. Derzeit stehen zwei verschiedene Therapiekonzepte zur Verfügung: (1) die Therapie mit modernen, pegylierten Interferonen, die durch ihre antiviralen und immunmodulatorischen Eigenschaften bei etwa einem Drittel aller behandelten Patienten die immunaktive (hochreplikative) Phase der chronischen Hepatitis B stabil in eine niedrigreplikative Phase überführen können und (2) Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga wie Lamivudine und Adefovir, die durch eine Hemmung der viralen Polymerase zu einer Hemmung der Virusreplikation führen. Da die Langzeitergebnisse der Therapie der chronischen Hepatitis B noch unbefriedigend sind, wird derzeit empfohlen, nur jene Patienten zu behandeln, bei welchen eine hohe Virusreplikation und eine klinisch relevante entzündliche Aktivität vorliegen.

Chronic hepatitis B, affecting more than 350 million people and causing more than one million deaths each year worldwide, represents a major global health problem. During the past few years considerable advantages in the treatment of chronic hepatitis B could be achieved. At present two therapeutic strategies are available: First, treatment with modern pegylated interferons, by which sustained suppression of viral replication can be achieved in about one third of patients. Second, nucleoside analogues and nucleotide analogues as lamivudine and adefovir, which suppress replication of the hepatitis B virus by inhibition of the viral polymerase. Current therapy of chronic hepatitis B has limited long-term efficacy. Therefore treatment should be restricted to patients with high viral replication and clinically relevant inflammatory activity. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2005; 3 (2): 17–25.

Obwohl die Hepatitis B aufgrund der Verfügbarkeit einer wirksamen aktiven Schutzimpfung im Prinzip weitgehend verhindert werden könnte, stellt sie nach wie vor weltweit ein enormes medizinisches Problem dar [1]. Es wird davon ausgegangen, daß weltweit über 350 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) infiziert sind und etwa zwei Milliarden eine HBV-Infektion durchgemacht haben [2]. Bei drei Viertel aller chronisch Infizierten handelt es sich um Asiaten [3]. Mit 1,2 Millionen Todesfällen pro Jahr stellt die Hepatitis B die zehnthäufigste Todesursache dar. Zusätzlich sterben jährlich etwa 320.000 Menschen an einem durch HBV verursachten Hepatom [4].

Während der vergangenen Jahre konnten große Fortschritte auf dem Gebiet der Therapie der chronischen Hepatitis B verzeichnet werden. Das Ziel des vorliegenden Artikels besteht darin, einen Überblick über die derzeit verfügbaren antiviralen Substanzen zu geben und die aktuellen Empfehlungen hinsichtlich Indikationsstellung und Therapie zusammenzufassen.

Klassifikation der chronischen HBV-Infektion

Unter dem Gesichtspunkt der Indikationsstellung zur antiviralen Therapie ist eine Einteilung chronischer HBV-Infektionen unter Berücksichtigung sowohl virologischer als auch klinischer Aspekte sinnvoll (Tab. 1).

Aus virologischer Sicht können zwei wesentliche Varianten des HBV unterschieden werden: „Wild-type“ (bei dem bei hoher Virusreplikation HBeAg im Serum nachweisbar ist) und „Precore-Mutante“ (bei welcher aufgrund einer Mutation in der Precore-Region der viralen DNA die Expression von HBeAg im Serum supprimiert ist). Sowohl bei Infektionen mit dem Wild-type als auch bei Infektionen mit der Precore-Mutante können eine hochreplikative und eine niedrigreplikative Form der chronischen HBV-Infektion unterschieden werden. Als Grenze zwischen hochreplikativer und niedrigreplikativer Form wird bei Infektion mit dem Wild-type ein Virustiter im Serum von 10^5 copies/ml definiert. Bei Infektionen mit der Precore-Mutante wird

derzeit diskutiert, ob die Grenze ebenfalls bei 10^5 copies/ml oder besser bei 10^4 copies/ml angenommen werden soll.

Unter klinischen Gesichtspunkten können drei Phasen einer chronischen HBV-Infektion unterschieden werden:

a) Immuntolerante Phase

Während dieser Infektionsphase kommt es trotz hoher Virusreplikation und dementsprechend hohem Virustiter im Serum ($> 10^5$ copies/ml) aufgrund einer Toleranz des Immunsystems gegenüber HBV zu keiner relevanten Leberentzündung. Dementsprechend sind die Transaminasen normal oder nur minimal erhöht und histologisch zeigen sich keine oder nur minimale entzündliche Veränderungen. Serologisch ist im Falle einer Infektion mit dem HBV wild-type neben HBsAg auch HBeAg nachweisbar; bei Infektion mit der HBV Precore-Mutante ist kein HBeAg im Serum vorhanden.

b) Immunaktive (hochreplikative) Phase

Durch die Immunreaktion gegen HBV-infizierte Hepatozyten kommt es zum Auftreten einer Leberentzündung mit Erhöhung der Transaminasen und histologischen Veränderungen im Sinne einer chronischen Virushepatitis. Die Hepatitis kann gering, mäßig oder schwer ausgeprägt sein. Bei Infektion mit HBV wild-type liegt der Virustiter im Serum während der immunaktiven Phase meist kontinuierlich über $> 10^5$ copies/ml und im Serum ist neben HBsAg auch HBeAg nachweisbar. Die durch HBV wild-type während der immunreaktiven Phase verursachte chroni-

Tabelle 1: Klassifikation der chronischen HBV-Infektion

HBV Wild-type	HBV Precore-Mutante
Immuntolerante Phase	
HBV-DNA $> 10^5$ copies/ml	HBV-DNA $> 10^4$ – 10^5 copies/ml
HBeAg+	HBeAg–
Transaminasen normal	Transaminasen normal
▼	▼
Immunaktive (hochreplikative) Phase	
HBV-DNA $> 10^5$ copies/ml	HBV-DNA $> 10^4$ – 10^5 copies/ml
HBeAg+	HBeAg–
Transaminasen deutlich erhöht	Transaminasen deutlich erhöht
▼	▼
Niedrigreplikative Phase	
HBV-DNA $< 10^5$ copies/ml	HBV-DNA $< 10^4$ – 10^5 copies/ml
HBeAg–	HBeAg–
Transaminasen normal oder gering erhöht	Transaminasen normal oder gering erhöht

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Gschwantler, Wilhelminenspital, 4. Medizinische Abteilung, Montleartstraße 37, A-1160 Wien, e-mail: Michael.Gschwantler@wienkav.at

sche Hepatitis wird in der internationalen Literatur als *HBeAg-positive chronische Hepatitis* bezeichnet.

Bei Infektion mit HBV Precore-Mutante liegt der Virustiter im Serum zumindest zeitweise über 10^4 – 10^5 copies/ml, kann jedoch starken zeitlichen Schwankungen unterworfen sein. Als Folge kann auch das Ausmaß der Transaminasenerhöhung stark variieren. Entsprechend dem Transaminasenverlauf wurden drei verschiedene Verlaufsformen beschrieben: (1) Rekurrierende Transaminasenanstiege mit zwischenzeitlich vollständiger Normalisierung; (2) rekurrierende Transaminasenanstiege ohne vollständige Normalisierung während der Intervalle; (3) kontinuierliche Erhöhung der Transaminasen ohne relevante Transaminasenanstiege [5]. Die durch HBV Precore-Mutante während der immunaktiven Phase verursachte chronische Hepatitis wird in der internationalen Literatur (und daher auch im Rahmen dieses Artikels) als *HBeAg-negative chronische Hepatitis* bezeichnet. Aufgrund der Möglichkeit von Fluktuationen des Virustiters und der Transaminasen kann die Differenzierung zwischen HBeAg-negativer chronischer Hepatitis und niedrigreplikativer Phase der Infektion (siehe unten) schwierig sein und ist oft erst durch serielle Bestimmung der Transaminasen und des Virustiters möglich.

c) Niedrigreplikative Phase

Während dieser Phase wird die Virusreplikation weitgehend durch das Immunsystem unterdrückt. Dementsprechend findet sich nur ein niedriger Virustiter im Serum ($< 10^5$ copies/ml bei Infektion mit HBV wild-type, bzw. $< 10^4$ – 10^5 copies/ml bei Infektion mit einer Precore-Mutante). Die Transaminasen sind meist normal oder nur gering erhöht, und histologisch zeigt sich keine relevante entzündliche Progression. Dementsprechend wird die niedrigreplikative Phase auch als *inaktiver Carrierstatus* bezeichnet. Serologisch findet sich während der niedrigreplikativen Phase HBsAg jedoch kein HBeAg.

Die eben beschriebenen drei Phasen einer chronischen HBV-Infektion folgen oft in der genannten Reihenfolge aufeinander: Nach einer immuntoleranten Phase variabler Dauer entwickelt sich eine immunaktive, hochreplikative Phase mit Auftreten laborchemischer und histologischer Zeichen einer chronischen Virushepatitis. Die hochreplikative Phase kann spontan in eine niedrigreplikative Phase übergehen. Dabei kommt es im Falle einer Infektion mit HBV wild-type zu einer Serokonversion mit Verlust des HBeAg und Auftreten von anti-HBe. Im Rahmen der Serokonversion können deutliche Transaminasenanstiege, gelegentlich auch schwere hepatitische Schübe auftreten. Die Wahrscheinlichkeit einer spontanen HBeAg-Serokonversion beträgt bei Kauasiern etwa 10% pro Jahr, bei Asiaten liegt sie deutlich niedriger. In der weiteren Folge kann es auch zur Elimination des HBsAg und dem Auftreten von anti-HBs kommen, was eine vollständige Ausheilung der Hepatitis anzeigt (obwohl das Virus weiterhin im Körper vorhanden bleibt). Bei einigen Patienten, die ursprünglich mit HBV wild-type infiziert waren, kann es im Rahmen der Serokonversion zu einer Selektion von Precore-Mutanten kommen. Nimmt bei diesen Patienten zu einem späteren Zeitpunkt die Virusreplikation wieder zu, kann sich eine HBeAg-negative chronische Hepatitis entwickeln.

Über den natürlichen Verlauf von Infektionen, die durch Precore-Mutanten ausgelöst werden, liegen weniger Daten vor, als über den natürlichen Verlauf der HBV wild-type Infektion.

Indikationsstellung zur antiviralen Therapie bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion

Immuntolerante Phase

Für Patienten in der immuntoleranten Phase wird derzeit die Durchführung einer antiviralen Therapie nicht empfohlen, da während dieser Phase keine klinisch relevante Hepatitis besteht und bisher keine großen klinischen Studien vorliegen. Bei Gabe von Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga bestünde zusätzlich das Risiko der Resistenzentwicklung, so daß bei Eintritt des Patienten in die immunaktive Phase die weitere Therapie erschwert wäre. In Einzelfällen (z. B. bei Patienten, die im medizinischen Bereich tätig sind) kann eventuell eine Therapie sinnvoll sein, um das Übertragungsrisiko auf andere Personen zu minimieren.

Immunaktive (hochreplikative) Phase

Bei Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B milder Ausprägung (Transaminasen nur gering erhöht, histologisch geringgradige entzündliche Veränderungen) wird derzeit empfohlen, eher zuzuwarten, da bei dieser Patientengruppe die Langzeitergebnisse der aktuell verfügbaren Therapiekonzepte als unbefriedigend einzustufen sind [6–10]. Bei mäßiggradiger oder schwerer chronischer Hepatitis (deutliche Transaminasenerhöhung, histologisch mäßige oder schwere entzündliche Veränderungen) sollte eine antivirale Therapie durchgeführt werden. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß bei Patienten mit Transaminasenerhöhung auf über das Fünffache des oberen Normwertes in bis zu 15% innerhalb eines Jahres ein spontaner Verlust des HBeAg auftritt [6, 7, 11].

Auch bei Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis wird bei milder Entzündung empfohlen, zuzuwarten und nur Patienten mit mäßiger oder schwerer Hepatitis einer antiviralen Therapie zuzuführen. Bei der Indikationsstellung zur Therapie ist zu berücksichtigen, daß die HBeAg-negative chronische Hepatitis im Vergleich zur HBeAg-positiven Form im Durchschnitt aggressiver verläuft, d. h. rascher zur Zirrhose fortschreitet und ein spontaner Übergang in eine niedrigreplikative Phase seltener ist.

Niedrigreplikative Phase (inaktiver Carrierstatus)

Patienten in der niedrigreplikativen Phase weisen bei niedrigem oder unter der Nachweisgrenze liegendem Serum-Virustiter normale oder nur minimal erhöhte Transaminasen auf. Histologisch bestehen meist nur minimale entzündliche Veränderungen. Die Prognose ist daher im allgemeinen als sehr gut einzustufen, und es besteht keine Indikation zur Einleitung einer antiviralen Therapie, zumal durch die derzeit verfügbaren Therapiekonzepte das HBsAg in keinem relevanten Ausmaß eliminiert werden kann.

Anders ist die Situation, falls bei Patienten mit inaktivem Carrierstatus eine immunsuppressive Therapie durchgeführt wird: In diesem Fall kann es zu einer Reaktivierung der HBV-Infektion mit Auftreten schwerster hepatitischer Schübe kommen. Es wird daher empfohlen, vor Einleitung einer Chemotherapie bzw. einer immunsuppressiven Therapie den HBsAg-Status zu untersuchen und bei Vorliegen einer HBV-Infektion während der immunsuppressiven Therapie und während der ersten sechs Monate nach Ende der immunsuppressiven Therapie prophylaktisch Lamivudine zu verabreichen [12–16].

Zusammenfassend kann demnach gesagt werden, daß (abgesehen von der prophylaktischen Gabe von Lamivudine bei HBV-infizierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie) im wesentlichen nur bei Patienten mit hoher

Virusreplikation (Virustiter im Serum $> 10^5$ copies/ml bei Infektion mit HBV wild-type, bzw. $> 10^4$ – 10^5 copies/ml bei Infektion mit HBV Precore-Mutante) und Vorliegen einer klinisch relevanten Hepatitis eine Indikation zur Durchführung einer antiviralen Therapie gegeben ist.

Therapieziele bei Patienten mit chronischer Hepatitis B

Im Rahmen der derzeit verfügbaren Therapieregime besteht das primäre Ziel bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B in einer langfristigen Hemmung der Virusreplikation. Die Hemmung der Virusreplikation sollte möglichst vollständig sein, auf alle Fälle jedoch sollte der Virustiter im Serum auf unter 10^5 copies/ml absinken. Durch eine ausreichende Hemmung der Virusreplikation kann eine weitere Progression der Lebererkrankung verhindert werden und bereits verursachte Schäden können sich – zumindest teilweise – zurückbilden. Im Idealfall sollte die Hemmung der Virusreplikation auch nach Ende der antiviralen Therapie anhalten, im Sinne einer stabilen Überführung der immunaktiven, hochreplikativen Phase in eine niedrigreplikative Phase mit weitgehend normalen Transaminasen und histologisch fehlenden Zeichen einer klinisch relevanten Progression der Lebererkrankung. Im Falle einer Infektion mit HBV wild-type sollte als Zeichen des Übergangs in eine niedrigreplikative Phase eine Serokonversion mit Verlust des HBeAg und Auftreten von anti-HBe stattfinden.

Bei erfolgreicher und stabiler Überführung in eine niedrigreplikative Phase sind im weiteren Verlauf eine deutliche Senkung des Risikos einer Progression zur Zirrhose oder zum Hepatom, eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Verringerung der Mortalität an Lebererkrankungen zu erwarten [17].

Mit den derzeit verfügbaren Medikamenten kann weder in einem klinisch relevanten Ausmaß eine Elimination des HBsAg aus dem Serum, noch eine vollständige Elimination des Virus aus dem Körper erreicht werden. Insbesondere die in die körpereigene DNA integrierte HBV-DNA ist zur Zeit einer medikamentösen Therapie nicht zugänglich, so daß bis auf weiteres der Satz „Einmal HBV-Infektion, immer HBV-Infektion“ gültig bleibt.

Definition des Therapieerfolges bei chronischer Hepatitis B

Im Rahmen von Therapiestudien bei Patienten mit chronischer Hepatitis B werden verschiedene Endpunkte unterschieden:

- Ein biochemisches Ansprechen ist definiert als eine Normalisierung der Transaminasen.
- Von einer virologischen Response spricht man bei einem Absinken des Virustiters im Serum auf $< 10^5$ copies/ml. Im Falle einer Infektion mit HBV wild-type sollte parallel dazu das HBeAg aus dem Serum verschwinden.
- Zur histologischen Beurteilung des Therapieerfolges werden Scoring-Systeme wie der HAI (histologic activity index) oder der Metavir-Score verwendet, bei welchen die nekroinflammatorische Aktivität und das Ausmaß der Fibrose getrennt beurteilt werden. In den meisten Studien wurde ein histologisches Ansprechen auf die antivirale Therapie als eine Abnahme des HAI um mindestens zwei Punkte definiert.

- Ein kombiniertes Ansprechen liegt vor, wenn die Kriterien für biochemisches, virologisches und (falls Leberbiopsien durchgeführt wurden) histologisches Ansprechen erfüllt sind.
- Ein komplettes Ansprechen ist definiert durch die Elimination von HBsAg aus dem Serum.
- Unter zeitlichen Gesichtspunkten werden folgende Ansprech Kriterien unterschieden: Unter einem initialen Ansprechen versteht man ein Ansprechen während der ersten drei bis sechs Therapiemonate. Eine „End-of-treatment response“ ist definiert als ein Ansprechen zum Zeitpunkt der Beendigung der antiviralen Therapie und eine „Sustained response“ liegt vor, wenn ein Ansprechen – je nach Studie – sechs bis 12 Monate nach Therapieende gegeben ist.

Derzeit verfügbare Therapiekonzepte bei chronischer Hepatitis B

Derzeit stehen zwei prinzipiell verschiedene Therapiekonzepte zur Verfügung:

1. Die **Therapie mit Interferon- α** , das über antivirale und immunmodulatorische Eigenschaften verfügt [18–20]. Das Ziel besteht in einer stabilen Überführung der immunaktiven, hochreplikativen Phase der HBV-Infektion in eine niedrigreplikative Phase. Die früher eingesetzten Standardinterferone (nicht-pegylierte Interferone) mußten aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit – je nach Studienprotokoll – täglich oder zumindest dreimal wöchentlich verabreicht werden. Durch die Pegylierung des Interferonmoleküls kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Halbwertszeit, so daß bei gesteigerter Wirksamkeit eine einmalige Verabreichung pro Woche ausreicht. Derzeit sind zwei pegylierte Interferone am Markt: Peginterferon- α -2a (Pegasys®) und Peginterferon- α -2b (PegIntron®) [21]. Interferone können eine Reihe von Nebenwirkungen verursachen, aus welchen sich zahlreiche Kontraindikationen ableiten (Tab. 2, 3).

2. **Antivirale Substanzen**, die durch eine Hemmung der HBV-Polymerase die Virusreplikation supprimieren. Derzeit sind in Österreich das Nukleosidanalogon Lamivudine (Zeffix®) und das Nukleotidanalogon Adefovir

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Interferon- α

„Grippeartige“ Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit
Müdigkeit, Schlafstörungen, Depressionen
Gastrointestinale Unverträglichkeit, Diarrhoe
Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
Leukozytopenie, Thrombozytopenie
Anstieg der Triglyzeride
Haarausfall
Schilddrüsenfunktionsstörungen
Exantheme
Induktion von Autoimmunerkrankungen

Tabelle 3: Kontraindikationen gegen Interferon- α

Endogene Depressionen, Schizophrenie, Epilepsie
Schwere Allgemeinerkrankungen
Autoimmunerkrankungen
Gleichzeitige Antikoagulation
Fortgeschrittene Leberzirrhose (Stadium CHILD-PUGH B und C)
Hepatische Enzephalopathie, Aszites, Ösophagusvarizenblutung
Schwangerschaft oder unzureichende Empfängnisverhütung
Thrombozytopenie ($< 50.000/\mu\text{l}$), Leukozytopenie ($< 2.000/\mu\text{l}$)
Aktiver Drogen- oder Alkoholabusus
Psoriasis und andere Hauterkrankungen

(Hepsera®) für die Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen. Beide Substanzen zeichnen sich durch eine ausgezeichnete Verträglichkeit aus. Das für die Therapie der HIV-Infektion zugelassene Tenofovir weist auch eine Wirksamkeit gegen HBV auf [22].

In der weiteren Folge werden die Therapie der HBeAg-positiven und der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B getrennt besprochen, wobei jeweils zunächst die Ergebnisse der publizierten klinischen Studien zusammengefaßt werden und anschließend die aktuellen Empfehlungen für die klinische Praxis diskutiert werden. Auf eine detaillierte Abhandlung der Therapie der chronischen Hepatitis B bei speziellen Patientengruppen, wie HIV/HBV-Coinfizierten oder Patienten nach Lebertransplantation, mußte aus Platzgründen verzichtet werden.

Therapie der HBeAg-positiven chronischen Hepatitis B – Ergebnisse klinischer Studien

Interferon- α

In den ersten Studien mit Standardinterferon (nicht-pegyliertem) Interferon konnte bei etwa einem Drittel der Patienten eine HBeAg-Serokonversion erzielt werden [6, 23]. Folgestudien zeigten jedoch deutlich geringere Serokonversionsraten [24].

Die Wirksamkeit moderner pegylierter Interferone wurde inzwischen in mehreren Studien getestet: In einer randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit verschiedener Dosierungen von Peginterferon α -2a (90 μ g vs. 180 μ g vs. 270 μ g jeweils einmal wöchentlich s.c.) mit jener von Standardinterferon (Interferon α -2a; 4,5 Mio. E 3x wöchentlich) verglichen. Die Therapiedauer betrug 24 Wochen. Am Ende der 24-wöchigen Follow-up-Periode war bei etwa einem Drittel der mit Peginterferon behandelten Patienten und bei 25 % der mit Standardinterferon therapierten Patienten kein HBeAg mehr im Serum nachweisbar. Die kombinierte Response (definiert als Elimination des HBeAg aus dem Serum plus Absinken des Virustiters unter 5×10^5 copies/ml plus Normalisierung der GPT) war in den mit Peginterferon behandelten Gruppen signifikant höher als in der Standardinterferon-Gruppe (24 % vs. 12 %; $p = 0,036$) [25].

In einer vor kurzem publizierten Studie wurde Peginterferon α -2b über 52 Wochen verabreicht (während der ersten 32 Wochen in einer Dosierung von 100 μ g/Woche, anschließend 50 μ g/Woche). Sechszwanzig Wochen nach Therapieende war bei 36 % der Patienten das HBeAg aus dem Serum eliminiert, 32 % hatten normale Transaminasen und bei 27 % war der Virustiter im Serum unter 2×10^5 copies/ml abgesunken [26].

In der größten bisher durchgeführten randomisierten Studie konnte gezeigt werden, daß mit einer Peginterferon α -Monotherapie die immunaktive (hochreplikative) Phase der chronischen Hepatitis B in einem signifikant höheren Prozentsatz stabil in eine niedrigreplikative Phase übergeführt werden kann als mit einer Lamivudine-Monotherapie. Sechs Monate nach einer 48-wöchigen Therapie mit Peginterferon α -2a (180 μ g 1 x wöchentlich) bzw. Lamivudine (100 mg täglich) waren sowohl Elimination des HBeAg als auch Absinken des Virustiters im Serum unter 10^5 copies/ml in der Interferongruppe signifikant häufiger als in der Lamivudinegruppe (32 % vs. 19 % für die HBeAg-Elimination, $p < 0,001$; bzw. 32 % vs. 22 % für HBV-DNA $< 10^5$

copies/ml; $p = 0,012$). Die Kombination aus Interferon α plus Lamivudine zeigte gegenüber einer Interferon-Monotherapie sechs Monate nach Therapieende keinen signifikanten Vorteil [27].

Patienten mit gering erhöhten Transaminasen und hohem Virustiter im Serum zeigen schlechtere Ansprechraten auf Interferon- α als Patienten mit deutlich erhöhten Transaminasen und niedrigem Virustiter [25–27]. Auch der HBV Genotyp ist von prognostischer Bedeutung: Die HBV Genotypen A und B sprechen besser auf die Therapie an als die Genotypen C und D [25, 26, 28, 29].

Die mit Interferon α erzielbaren HBeAg-Serokonversionsraten sind bei Asiaten niedriger als bei Kaukasiern, wahrscheinlich da im asiatischen Raum die Infektion häufig in der frühen Kindheit erfolgt und daher eine relative Immuntoleranz vorliegt [6, 30–32].

Die Ergebnisse mehrerer Studien deuten darauf hin, daß Interferon- α bei Patienten mit chronischer Hepatitis B zu weniger Nebenwirkungen und einer geringeren Einschränkung der Lebensqualität führt als bei Patienten mit chronischer Hepatitis C. Die Ursache dieses Phänomens ist derzeit noch unklar und könnte in Unterschieden zwischen den therapierten Patientenkollektiven (Asiaten vs. Kaukasier) oder in Unterschieden zwischen den therapierten Erkrankungen (chronische Hepatitis B vs. chronische Hepatitis C) liegen [25, 33–35].

Lamivudine

Mehrere Studien belegen, daß durch die Gabe von Lamivudine bei fast allen Patienten eine dramatische Suppression der HBV-Replikation erreicht werden kann. Mehrere randomisierte Studien zeigten, daß es nach einjähriger Therapiedauer bei 17–21 % der Patienten zu einer HBeAg-Serokonversion und bei etwa 40 % zu einer Normalisierung der Transaminasen kommt. Eine histologische Besserung trat bei mit Lamivudine behandelten Patienten signifikant häufiger auf als unter Placebo [24, 36–38].

Die Therapie mit Lamivudine ist im wesentlichen durch zwei Probleme belastet:

- Bei Patienten, die unter Lamivudine keine HBeAg-Serokonversion durchgemacht haben, kommt es nach Absetzen der Therapie fast immer zu einer neuerlichen Zunahme der Virusreplikation. Als Folge steigen häufig die Transaminasen an, in Einzelfällen kann es zum Auftreten schwerster hepatitischer Schübe kommen [39]. Bei Patienten, die unter Lamivudine eine HBeAg-Serokonversion durchgemacht haben, ist dieser Zustand oft instabil und es kommt nach Therapieende häufig zu einem Wiederauftreten des HBeAg im Serum verbunden mit einem Anstieg des Virustiters. Das Risiko des neuerlichen Auftretens des HBeAg bzw. einer Zunahme der Virusreplikation kann deutlich vermindert werden, wenn die Therapie mit Lamivudine noch zumindest 3–6 Monate über den Zeitpunkt der HBeAg-Serokonversion hinaus fortgesetzt wird [13, 40–42].
- Im Laufe der Therapie kann sich eine Resistenz gegen Lamivudine entwickeln, die durch eine Mutation in der YMDD-Sequenz der viralen Polymerase bedingt ist. Die häufigste Mutation besteht in dem Ersatz der Aminosäure Methionin durch Valin oder Isoleucin. Je höher der HBV-DNA-Titer vor Therapiebeginn war, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Resistenz gegen Lamivudine. Das Auftreten von YMDD-Mutanten führt häufig zu einem Anstieg der

Transaminasen. Oft kommt es bei Fortführung der Therapie wieder zu einer Normalisierung der Transaminasen, selten kann jedoch durch den Transaminasenanstieg eine Dekompensation der Lebererkrankung ausgelöst werden [43].

Lamivudine führt auch bei jenen Patienten, die keine HBeAg-Serokonversion durchmachen, zu einem deutlichen Absinken der Transaminasen und des Virustiters im Serum, so daß anzunehmen ist, daß auch diese Patientengruppe von der Therapie profitiert.

Ähnlich wie bei Interferon- α haben Patienten, die vor Therapiebeginn deutlich erhöhte Transaminasen und histologisch eine starke nekroinflammatorische Aktivität aufweisen, eine höhere Chance, unter Lamivudine eine HBeAg-Serokonversion durchzumachen als Patienten mit nur gering erhöhten Transaminasen und minimaler entzündlicher Aktivität [8, 9, 44].

Inzwischen sind auch Daten über die langfristige Anwendung von Lamivudine verfügbar: Der Anteil von Patienten mit Lamivudine-resistenten YMDD-Mutanten steigt mit zunehmender Therapiedauer und betrug in einer von Chang et al. publizierten Studie 17 % nach einem Jahr, 40 % nach zwei Jahren, 57 % nach drei Jahren und 67 % nach vier Jahren [44]. In einer Analyse von 998 Patienten hatten nach fünfjähriger Therapiedauer 65 % eine Resistenz gegen Lamivudine entwickelt [45]. Der Anteil von Patienten mit HBeAg-Serokonversion stieg von 22 % nach einem Jahr auf 47 % nach vier Jahren Therapie mit Lamivudine [44]. Auch andere Studien belegen, daß die HBeAg-Serokonversionsrate mit zunehmender Therapiedauer ansteigt [36, 46, 47]. Nach dreijähriger Therapie konnte bei einem Großteil der Patienten auch eine histologische Besserung nachgewiesen werden [48]. Es ist in der Literatur gut belegt, daß Lamivudine selbst über einen Zeitraum von sechs Jahren ohne relevante Nebenwirkungen toleriert wird [45].

Adefovir

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie, in welche 515 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B eingeschlossen wurden, wurde die Wirksamkeit von Adefovir 10 mg tgl. bzw. 30 mg tgl. mit Placebo verglichen. Nach 48 Wochen Therapie war der Virustiter im Serum bei den mit Adefovir 10 mg bzw. 30 mg behandelten Patienten signifikant stärker abgesunken als in der Placebogruppe (im Median um $-3,52 \log_{10}$ copies/ml in der Adefovir 10 mg Gruppe vs. $-4,76 \log_{10}$ copies/ml in der Adefovir 30 mg Gruppe vs. $-0,55 \log_{10}$ copies/ml in der Placebogruppe; $p < 0,001$). Darüber hinaus kam es in den mit Adefovir 10 mg bzw. 30 mg behandelten Patientengruppen in 48 % bzw. 55 % zu einer Normalisierung der Transaminasen (Placebogruppe: 16%; $p < 0,001$), in 12 % bzw. 14 % zu einer HBeAg-Serokonversion (Placebogruppe: 6%; $p = 0,01$) und bei 53 % bzw. 59 % zu einer histologischen Besserung (Placebogruppe: 25%; $p < 0,001$). Innerhalb der 48-wöchigen Therapiephase wurde keine Resistenzentwicklung gegen Adefovir beobachtet. Die Nebenwirkungen von Patienten, die mit Adefovir 10 mg tgl. behandelt wurden, unterschieden sich nicht signifikant von jenen, die in der Placebogruppe beobachtet wurden. Die Verträglichkeit von Adefovir 30 mg tgl. war hingegen deutlich schlechter, insbesondere kam es gehäuft zum Auftreten von Nierenfunktionsstörungen [49]. Es wird daher allgemein empfohlen, Adefovir in einer Dosierung von 10 mg tgl. zu verabreichen [50].

Der Anteil von Patienten mit HBeAg-Serokonversion kann deutlich gesteigert werden, wenn die Therapie über ein Jahr hinaus verlängert wird [51, 52]. Nach Absetzen der Therapie bei Patienten, bei welchen noch keine Serokonversion eingetreten ist, kommt es fast immer zu einem Wiederanstieg des HBV-DNA-Titers im Serum und einem Anstieg der Transaminasen; daher ist bei diesen Patienten eine langfristige Therapie zu empfehlen [40, 42].

Auch bei langfristiger Gabe treten Resistenzentwicklungen unter Adefovir deutlich seltener auf als unter Lamivudine. In einer bisher nur als Abstract vorliegenden Studie betrug die kumulative Inzidenz einer Resistenzentwicklung gegen Adefovir 0 %, 3 %, 11 % und 18 % nach 1, 2, 3 und 4-jähriger Therapiedauer. Bisher konnten keine Baseline-Charakteristika, die mit dem Auftreten von Resistenzen assoziiert waren, identifiziert werden [53].

Kombinationstherapie

Durch eine Kombination von Interferon- α mit Lamivudine kann zwar während der Therapie die Virussuppression im Vergleich zur Interferon-Monotherapie verstärkt und der Anteil von Patienten mit nicht nachweisbarem HBeAg im Serum erhöht werden, jedoch bleibt die Frequenz einer dauerhaften – d. h. auch nach Therapieende weiter bestehenden – Absenkung des Virustiters unter 10^5 copies/ml bzw. einer dauerhaften Elimination des HBeAg aus dem Serum unbeeinflusst [26, 27].

In einer randomisierten Studie, in welcher die Kombination aus Lamivudine plus Adefovir mit einer Lamivudine-Monotherapie verglichen wurde, konnte kein Vorteil der Kombinationstherapie hinsichtlich Absenkung des Virustiters, HBeAg-Serokonversion und Normalisierung der Transaminasen festgestellt werden. Eine Resistenzentwicklung trat allerdings bei Patienten mit Kombinationstherapie signifikant seltener auf als bei Patienten mit Lamivudine-Monotherapie [54].

Aufgrund der publizierten Daten wird derzeit eine Kombinationstherapie als Primärtherapie der chronischen Hepatitis B außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen [12, 13, 40].

Derzeit empfohlene praktische Vorgangsweise bei der Primärtherapie der HBeAg-positiven chronischen Hepatitis B

Eine Therapie mit Interferon- α führt in einem höheren Prozentsatz zu einer stabilen Überführung einer immunaktiven (hochreplikativen) Phase der chronischen Hepatitis B in eine niedrigreplikative Phase als die Therapie mit einem Nukleosid- bzw. Nukleotidanalogen. Nach Absetzen einer Therapie mit Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga sind Relapses häufig und die langfristige Gabe dieser Substanzen ist mit dem Problem der Resistenzentwicklung belastet.

Deshalb wurde im Rahmen von Konsensuskonferenzen der ÖGGH (Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie) bzw. der EASL (European Association for the Study of the Liver) die Empfehlung abgegeben, bei Fehlen von Kontraindikationen (siehe Tabelle 3) Interferon- α als Primärtherapie einzusetzen. Bei Nichtansprechen auf die Interferontherapie oder bei Vorliegen von Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit gegen Interferon- α sollte eine Therapie mit Lamivudine oder Adefovir

vir eingeleitet werden [12, 40]. Dies entspricht auch der Ansicht der Autoren dieses Artikels. Grundsätzlich sollten moderne pegylierte Interferone eingesetzt werden. Dem Protokoll der größten bisher durchgeführten Studie entsprechend empfehlen wir eine Therapiedauer von 48 Wochen, wobei derzeit unklar ist, ob bei einem Teil der Patienten die Therapiedauer ohne Wirkungsverlust verkürzt werden kann.

Andere Fachgesellschaften gelangten zu etwas abweichenden Schlußfolgerungen: Gemäß den „Practice Guidelines“ der AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) sind Interferon- α , Lamivudine und Adefovir als gleichberechtigte Optionen zur Primärtherapie der HBeAg-positiven chronischen Hepatitis B zu betrachten [13]. Die Konsensuskonferenz der APASL (Asian Pacific Association for the Study of the Liver) empfiehlt, bei einer Erhöhung der GPT auf das über Fünffache des oberen Normwertes Lamivudine oder Adefovir gegenüber Interferon den Vorzug zu geben, da bei diesen Patienten mit besonders hoher entzündlicher Aktivität das Risiko besteht, durch Interferon- α einen schweren hepatitischen Schub auszulösen [42].

Wird zur Primärtherapie Lamivudine eingesetzt, so sollte die Therapie vier bis sechs Monate über den Zeitpunkt der HBeAg-Serokonversion hinaus fortgesetzt werden, um Relapse möglichst zu verhindern [13, 40–42]. Kommt es zu keiner Serokonversion, so führt ein Absetzen der Therapie praktisch immer zu einer Reaktivierung der Infektion. Daher sollte die Therapie mit Lamivudine fortgeführt werden, bis eine Resistenzentwicklung eintritt. Bei Resistenzentwicklung sollte auf ein anderes Nukleosid- bzw. Nukleotidanalogon umgestellt werden (siehe Abschnitt „Management von Therapieversagern“).

Therapie der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B – Ergebnisse klinischer Studien

Interferon- α

Eine Therapie der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B mit Standardinterferon führt nur in einem geringen Prozentsatz zu einer dauerhaften Suppression der Virusreplikation im Sinne einer „sustained response“ [55].

Derzeit liegen nur wenige Daten zur Wirksamkeit pegylierter Interferone bei HBeAg-negativer chronischer Hepatitis vor. Im Rahmen der größten bisher publizierten randomisierten Studie wurden 177 Patienten durch 48 Wochen mit Peginterferon α -2a (180 μ g 1 x wöchentlich) therapiert. Sechs Monate nach Therapieende konnte bei 59 % eine Normalisierung der Transaminasen und bei 43 % ein Absinken des Virustiters im Serum unter 2×10^4 copies/ml festgestellt werden. Die 181 Patienten, welche im Rahmen der Studie 48 Wochen lang mit Lamivudine behandelt wurden, wiesen sechs Monate nach Therapieende nur in 44 % normale Transaminasen und in 29 % einen Virustiter $< 2 \times 10^4$ copies/ml auf. Die Kombination aus Interferon- α plus Lamivudine zeigte gegenüber einer Interferon-Monotherapie sechs Monate nach Therapieende keinen signifikanten Vorteil [56].

Lamivudine

In einer randomisierten Studie wurde gezeigt, daß Lamivudine nach 12-monatiger Therapie bei HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B zu ähnlichen Ergebnissen führt

wie bei HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B: Zu Therapieende war bei fast allen Patienten ein deutlicher Abfall des HBV-DNA-Titers im Serum nachweisbar, bei 75 % hatten sich die Transaminasen normalisiert und bei 60 % zeigte die Leberbiopsie eine histologische Besserung. Nach Absetzen von Lamivudine kam es bei fast allen Patienten (95 %) zu einer Reaktivierung der Infektion [57].

Wird die Therapie über ein Jahr hinaus fortgesetzt, so kommt es aufgrund von Resistenzentwicklungen zu einem langsamen Absinken des Anteils von Patienten mit virologischem bzw. biochemischem Ansprechen [58].

Die Häufigkeit von Resistenzentwicklungen bei HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B ist mit jener bei HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B vergleichbar und beträgt 10–40 % nach einem Jahr bzw. 50–60 % nach drei Jahren [58, 59]. Bei Auftreten einer Resistenz kommt es zunächst zu einem neuerlichen Anstieg der HBV-DNA im Serum und später zu einem Anstieg der Transaminasen. Bei einem Teil der Patienten tritt im Rahmen der Resistenzentwicklung ein klinisch manifester Hepatitis Schub auf.

Die optimale Dauer der Lamivudine-Therapie bei HBeAg-negativer chronischer Hepatitis ist derzeit noch unbekannt. Es wird jedoch empfohlen, die Therapie über mehr als ein Jahr fortzuführen [13].

Adefovir

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie, in welche 185 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B eingeschlossen wurden, wurde die Wirksamkeit von Adefovir 10 mg tgl. mit Placebo verglichen. Nach 48 Wochen Therapie war der Virustiter im Serum bei den mit Adefovir 10 mg behandelten Patienten signifikant stärker abgesunken als in der Placebogruppe (im Median um $-3,91 \log_{10}$ copies/ml in der Adefovir 10 mg Gruppe vs. $-1,35 \log_{10}$ copies/ml in der Placebogruppe; $p < 0,001$). Außerdem kam es in der mit Adefovir 10 mg tgl. behandelten Patientengruppe in 72 % zu einer Normalisierung der Transaminasen (Placebogruppe: 29 %; $p < 0,001$) und bei 64 % zu einer histologischen Besserung (Placebogruppe: 33 %; $p < 0,001$). Innerhalb der 48-wöchigen Therapiephase wurde keine Resistenzentwicklung gegen Adefovir beobachtet. Die Nebenwirkungen von Patienten, die mit Adefovir 10 mg tgl. behandelt wurden, unterschieden sich nicht signifikant von jenen, die in der Placebogruppe beobachtet wurden [60].

Auch bei Weiterführung der Therapie mit Adefovir 10 mg tgl. traten keine relevanten Nebenwirkungen auf. Der Anteil von Patienten mit Resistenzentwicklung gegen Adefovir betrug 3 % nach 96 Wochen und 5,9 % nach 144 Wochen [61]. Die optimale Dauer einer Therapie mit Adefovir bei HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B ist derzeit noch unbekannt.

Kombinationstherapie

Verglichen mit einer Peginterferon-Monotherapie führt die Kombination von Peginterferon mit Lamivudine zwar während der Therapie zu einem stärkeren Abfall des Virustiters im Serum und bei einem höheren Anteil der Patienten zu einer Normalisierung der Transaminasen, aber sechs Monate nach Therapieende ist kein Unterschied mehr nachweisbar [56]. Aufgrund der publizierten Daten wird derzeit eine Kombinationstherapie als Primärtherapie der chronischen Hepatitis B außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen [12,13,40].

Derzeit empfohlene praktische Vorgangsweise bei der Primärtherapie der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B

Eine Therapie mit Peginterferon- α führt signifikant häufiger zu einer dauerhaften Normalisierung der Transaminasen und einem stabilen Absinken des Virustiters im Serum als eine Therapie mit Lamivudine. Aufgrund dieser Daten wird analog zur HBeAg-positiven chronischen Hepatitis vom ÖGGH-Konsensus und vom EASL-Konsensus empfohlen, bei Fehlen von Kontraindikationen Interferon zur Primärtherapie der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis einzusetzen [12, 40]. Grundsätzlich sollten moderne pegylierte Interferone verwendet werden und die Therapie-dauer sollte ein Jahr betragen. Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder von Unverträglichkeit gegen Interferon sollte eine Therapie mit Lamivudine oder Adefovir eingeleitet werden.

Management von Therapieversagern

Patienten, die primär mit Interferon- α behandelt wurden, die aber auf die Therapie nicht ansprachen oder die Therapie nicht tolerierten, sollten Lamivudine oder Adefovir erhalten.

Bei Entwicklung einer Resistenz gegen Lamivudine kommt es bereits einige Wochen bis einige Monate vor Anstieg der Transaminasen zu einem Anstieg des Virustiters im Serum. Es ist daher zu empfehlen, besonders bei Patienten mit bereits weit fortgeschrittener Lebererkrankung, in regelmäßigen Abständen (etwa alle drei bis sechs Monate) den HBV-DNA-Titer zu bestimmen, um die Entwicklung einer Resistenz möglichst frühzeitig zu erkennen [13, 40–42]. Grundsätzlich kann unter laufender Lamivudine-Therapie ein neuerlicher Anstieg des Virustiters um mehr als einen dekadischen Logarithmus als beweisend für das Auftreten einer YMDD-Mutante angesehen werden.

Mehrere Studien zeigten, daß zumindest ein Teil der Patienten von einer Weiterführung der Therapie mit Lamivudine auch dann profitiert, wenn bereits eine Resistenzentwicklung eingetreten ist. Dies wird dadurch erklärt, daß sich YMDD-Mutanten langsamer vermehren als HBV wild-type und auch nach dem Auftreten von YMDD-Mutanten weiterhin Lamivudine-sensible Viren vorhanden sind, welche durch die Therapie effektiv supprimiert werden. Im Gegensatz dazu kamen zwei Studien aus Asien zu dem Ergebnis, daß bei Auftreten einer YMDD-Mutation Lamivudine abgesetzt werden kann, ohne die Auslösung eines hepatitischen Schubes zu riskieren [62, 63]. Jedenfalls ist der therapeutische Gewinn einer Weiterführung der Therapie mit Lamivudine bei Patienten mit YMDD-Mutanten geringer als bei Patienten ohne YMDD-Mutanten [36, 44, 46, 47]. Eine große Analyse legt nahe, daß erst nach vierjährigem Bestehen einer Resistenz gegen Lamivudine mit einem erhöhten Risiko der Dekompensation der Lebererkrankung zu rechnen ist [45].

Da die Weiterführung einer Therapie mit Lamivudine nach Entstehung von YMDD-Mutanten eine verminderte Effektivität aufweist wird empfohlen, diese Patienten auf Adefovir umzustellen [12, 13, 40]. Nach Beginn der Therapie mit Adefovir sollte jedoch Lamivudine parallel durch einige Wochen hindurch weiter genommen werden, da es ansonsten bei einem Teil der Patienten zum Auftreten von hepatitischen Schüben (wahrscheinlich durch Reaktivierung von wild-type HBV) kommen kann [64, 65].

Management von Patienten mit Leberzirrhose

Für Patienten mit kompensierter Leberzirrhose gelten grundsätzlich dieselben Therapieempfehlungen wie für Patienten im präzirrhotischen Stadium [12, 13, 40].

Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist Interferon- α kontraindiziert. Bei diesen Patienten sollte daher zur Primärtherapie ein Nukleosid- oder ein Nukleotidanaloga eingesetzt werden. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, daß sowohl Lamivudine als auch Adefovir bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose erfolgreich und ohne relevante Nebenwirkungen eingesetzt werden können [66–69].

Ausblick in die Zukunft

Zur Zeit werden zahlreiche weitere Nukleosid- und Nukleotidanaloga – größtenteils mit vielversprechenden Ergebnissen – in klinischen Studien getestet. Zu diesen Substanzen zählen Entecavir [70, 71], Emtricitabine [72], Telbivudine [73], Clevudine [74], Valtorcitabine [75] und Remofovir [76]. Eine detaillierte Diskussion der Ergebnisse der bisher durchgeführten Phase I–III-Studien mit diesen Wirkstoffen würde den Rahmen dieses Artikels sprengen. Entecavir verfügt über eine stärkere antivirale Wirkung als Lamivudine und Adefovir [70, 71]. Mit einer baldigen Zulassung in der Europäischen Union ist zu rechnen.

In randomisierten Studien wurde gezeigt, daß die immunmodulatorische Substanz Thymosin- α 1 (Thymalfasin) als Monotherapie und in Kombination mit Interferon- α gegen HBV wirksam ist [77, 78]. Therapeutische Impfstoffe sind in Entwicklung [79].

Möglicherweise liegt die Zukunft der Therapie der chronischen Hepatitis B – vergleichbar mit der Therapie der HIV-Infektion – in einer primären Kombination mehrerer antiviraler Substanzen, um die antivirale Wirksamkeit zu erhöhen und die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern.

Literatur:

1. World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 (Revised October 2000). Available at: <http://www.who.int/inf-fs/en/fact204.html>. Accessed April 5, 2002.
2. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733–45.
3. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1980; 8: 18–20.
4. World Health Organization warns of growing "crisis of suffering". Available at: <http://www.who.int/whr/1997/presse.htm>. Accessed April 8, 2002.
5. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002; 36: 263–70.
6. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. 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.
7. Tine F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993; 18: 154–62.
8. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Hepatology* 1999; 30: 770–4.
9. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, Heathcote J, Brown NA, Atkins M, Woessner M, Gardner SD. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186–94.
10. Lok AS, Wu PC, Lai CL, Lau JY, Leung EK, Wong LS, Ma OC, Lauder IJ, Ng CP, Chung HT. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992; 102: 2091–7.

11. Vajro P, Migliaro F, Fontanella A, Orso G. Interferon: a metaanalysis of published studies in pediatric chronic hepatitis B. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 219–23.
12. 3. ÖGGH Konsensuskonferenz zur Diagnose, Prävention und Therapie der Virushepatitis, Krems, 8.-9. April 2005. Abrufbar über: <http://www.oeggh.at>.
13. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857–61.
14. Lau GKK, He ML, Fong DYT, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AKW, Locarini S, Liang R. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002; 36: 702–9.
15. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HBsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001; 115: 58–62.
16. Chan TM, Fang GX, Tang CSO, Cheng IKP, Lai KM, Ho SKN. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HbsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology* 2002; 36: 1246–52.
17. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422–7.
18. Tompkins WA. Immunomodulation and therapeutic effects of the oral use of interferon-alpha: mechanism of action. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 817–28.
19. Kuhen KL, Vessey JW, Samuel CE. Mechanism of interferon action: identification of essential positions within the novel 15-base-pair KCS element required for transcriptional activation of the RNA-dependent protein kinase pkr gene. *J Virol* 1998; 72: 9934–9.
20. Kuhen KL, Samuel CE. Mechanism of interferon action: functional characterization of positive and negative regulatory domains that modulate transcriptional activation of the human RNA-dependent protein kinase Pkr promoter. *Virology* 1999; 254: 182–95.
21. Foster GR. Review article: Pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 825–30.
22. Qi X, Delaney IV W, Ray AS, Yang H, Miller MD, Xiong S. In vitro characterization of anti-HBV efficacy and intracellular metabolism of tenofovir. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 32.
23. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, Dienstag JL, O'Brian C, Tamburro C, Jacobson IM. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990; 323: 295–301.
24. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, Dhillon A, Moorat A, Berbar J, Gray DF, International Lamivudine Study Group. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562–8.
25. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, Chutaputti A, Yu Chang W, Zahm FE, Pluck N. Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298–305.
26. Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TMK, Gerken G, de Man RA, Niesters HGM, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW, for the 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: 123–9.
27. Lau G, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongasawat S, Cooksley G, Gane E, Fried M, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, Zahm F, Pluck N. Peginterferon alfa-2a (40 kD) (PEGASYS®) monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, multinational study. *Hepatology* 2004; 40 (Suppl 1): 171A.
28. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002; 36: 1425–30.
29. Erhardt A, Reineke U, Blondin D, Gerlich WH, Adams O, Heintges T, Niederau C, Haussinger D. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 716–25.
30. Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alfa-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989; 10: 761–3.
31. Hoofnagle JH. Alpha-interferon therapy of chronic hepatitis B. Current status and recommendations. *J Hepatol* 1990; 11: S100–S107.
32. Lok ASF, Chung HT, Liu VWS, Ma OCK. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology* 1993; 105: 1833–8.
33. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209–12.
34. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673–80.
35. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon α -2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666–72.
36. Lai CL, Chien RW, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray F and the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 61–8.
37. Dienstag JL, Schiff E, Wright T, Hann HI, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubinn M, Brown NA for the US Lamivudine Investigator Group. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256–63.
38. Schiff E, Karayalcin S, Grimm I, Perrillo R, Dienstag J, Husa P, Schalm S, Crowther L, Sullivan M, Wossner M, McPhillips P, Brown N, and the International Lamivudine Investigator Group. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha 2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. *Hepatology* 1998; 28 (Suppl): 388A.
39. Honkoop P, de Man RA, Niesters HGM, Zondervan PE, Schalm SW. Severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 2000; 32: 635–9.
40. The EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002; Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39: S3–S25.
41. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828–53.
42. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 239–45.
43. Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implication in anti-hepatitis B virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 246–52.
44. Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, Ng KY, Nicholls GJ, Dent JC, Leung NW. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1276–82.
45. Lok ASF, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714–22.
46. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Chien RN, Dent J, Roman L, Edmundson S, Lai CL. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 119: 172–80.
47. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Lim SG, Wu PC, Dent JC, Edmundson S, Condreay LD, Chien RN; on behalf of the Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances Hepatitis B e antigen seroconversion rates and improves liver histology: results after three years of therapy. *Hepatology* 2001; 33: 1527–32.
48. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HWL, Woessner M, Stephenson SL, Gardner S, Gray DF, Schiff ER. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 105–17.
49. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfssohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL, for the Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808–16.
50. Dando TM, Plosker GL. Adefovir dipivoxil. A review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2003; 63: 2215–34.
51. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Jain A, Craig J, Fry J, Brosgart C. Adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg for the treatment of patients with HBeAg+ chronic hepatitis B: continued efficacy beyond 48 weeks. *Hepatology* 2002; 36: 373A.
52. Marcellin P, Chang T, Lim S, Sievert W, Tong M, Arterburn S, Xiong S, Brosgart CL, Currie G. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 31–2.
53. Locarini S, Qi X, Arterburn S, Snow A, Brosgart CL, Currie G, Wulfssohn M, Miller MD, Xiong S. Incidence and predictors of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): A36.
54. Sung JY, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote E, Perrillo R, Brosgart C, Woessner M, Scott SA, Cambell FM. A randomised double-blind phase II study of lamivudine (LAM) compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil (ADV) for treatment naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): week 52 analysis. *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl 2): 69.
55. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon α treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121: 101–9.

56. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N, for the Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206–17.
57. Tassopoulos N, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin BD, Hawley S, Barber J, Condreay L, Gray F, and the Lamivudine Precore Mutant Study Group. 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.
58. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36: 219–26.
59. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, Kleiner DE. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000; 32: 828–34.
60. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL, for the Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800–7.
61. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Chang TT, Heathcote J, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Chen SS, Arterburn S, Ma J, Xiong S, Wollman M, James C, Currie G, Brosgart CL. Three year study of adefovir dipivoxil (ADV) demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B (CHB) patients in a long term safety and efficacy study (LTSES). *J Hepatol* 2004; 40 (Suppl 1): 17.
62. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. To continue or not to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. *Gastroenterology* 2002; 122: A628.
63. Wong VW, Chan HL, Wong ML, Leung L. It is safe to stop lamivudine after emergence of YMDD mutants during lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2002; 36 (Suppl1): 177.
64. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosgart CL, Schiff E. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126: 81–90.
65. Peters MG, Hann HW, Martin P, Heathcote J, Buggisch P, Rubin R, Bourliere M, Kowdley K, Trepo C, Gray DF, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart CL. Adefovir dipivoxil alone and in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91–101.
66. Liaw YF, Sung JY, Chow WC, Shue K, Keene O, Farrell G. Effects of lamivudine on disease progression and development of liver cancer in advanced chronic hepatitis B: a prospective double-blind placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003; 38: 262A.
67. 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 on behalf of the Adefovir Dipivoxil Study 435 International Investigators Group. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38: 1419–27.
68. Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, Tillman H, Samuel D, Villeneuve JP, Hadziyannis S, Xiong S, Arterburn S, Brosgart CL, Currie G. Adefovir dipivoxil (ADV) provides significant clinical benefit, reduces MELD score and prevents transplantation in chronic hepatitis B patients wait-listed for liver transplantation (OLT) with lamivudine-resistance (LAM-R). *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 5.
69. Fung SK, Lok SF. Management of patients with hepatitis B virus-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 1): 54–64.
70. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, Van Vlierberghe H, Anderson FH, Thomas N, Dehertogh D. Entecavir is superior to lamivudine in reducing HBV DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1831–8.
71. Dienstag JL, Wei LJ, Xu D, Cross A, Kreter B, Wilber R. Entecavir (ETV) is superior to lamivudine and adefovir in trials of HBeAg-positive and negative chronic hepatitis B infection: a cross-study analysis with published reports. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 174.
72. Leung N, Gish RG, Wang C, Corey L, Sacks S, Fried M, Wright T, Hut T, Chan F, Rousseau FS. A randomized, double-blind comparison of 3 doses of emtricitabine in patients with chronic hepatitis B given 48 weeks of treatment. *Hepatology* 2001; 34: 349A.
73. Han SH, Leung NWY, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, Poynard T, Brown NA, Myers M, Chao G, Lloyd D, Lai CL. Results of a one-year international phase IIb trial of LdT, and LdT plus lamivudine, in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2004; 40 (Suppl 1): 16.
74. Marcellin P, Mommeja-Marin H, Sacks SL, Lau GKK, Sereni D, Bronowicki JP, Conway B, Trepo C, Blum MR, Yoo BC, Mondou E, Sorbel J, Snow A, Rousseau F, Lee HS. A phase II dose-escalating trial of clevudine in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004; 40: 140–8.
75. Lim SG, Lai CL, Myers M, Yuen MF, Wai CT, Lloyd D, Pietropaolo K, Zhou XJ, Chao G, Brown NA. Final results of a phase I/II dose escalation trial of valtorcitabine in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 16.
76. Lau D, Nguyen T, Tong M, Brown R, Gish R, Grant G, Pico S, Joshi S, Siegal S, Lin CC. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of remofovir in chronic HBV patients in USA and Canada following daily dosing for 28 days. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 32.
77. Chien RN, Liaw YF, Chen TC, Yeh CT, Sheen IS. Efficacy of thymosin α 1 in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1998; 27: 1383–7.
78. Rasi G, Mutchnick MG, Di Virgilio D, Sinibaldi-Vallebona P, Piermarchi P, Colella F, Favalli C, Garaci E. Combination low-dose lymphoblastoid interferon and thymosin α 1 therapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Vir Hep* 1996; 3: 191–6.
79. Maertens G, Livingston B, Southwood S, Babé L, Power S, De Young L, Huang M, Chesnut R, Sette A, Newman M. Induction of strong T-cell responses in human HLA transgenic mice by a polypeptide vaccine designed for the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005; 42 (Suppl 2): 16.

Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Gschwantler

Geboren in Wien. Nach Matura am Schottengymnasium der Benediktiner Medizinstudium an der Universität Wien (1981–1987; Promotion sub auspiciis praesidentis). Während der Turnusausbildung Tätigkeit im Psychiatrischen KH Baumgartner Höhe, im Wilhelminenspital und in der KA Rudolfstiftung. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin (1991–1997) und zum Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie (1997–2000) bei Univ.-Prof. Dr. Werner Weiss an der 4. Medizinischen Abteilung der KA Rudolfstiftung. Habilitation im Oktober 2000. Seit 1. Jänner 2004 Vorstand der 4. Medizinischen Abteilung des Wilhelminenspitals. Sekretär der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie von 1999 bis 2003.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Virushepatitis, *Helicobacter pylori*, kolorektale Adenome, portale Hypertension.



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](#)