

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

Therapie der chronischen Hepatitis

B: Resistenzmechanismen gegen

Hemmer der HBV-Polymerase

Müller C

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2009; 7 (4), 7-10

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: Resistenzmechanismen gegen Hemmer der HBV-Polymerase

C. Müller

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren wurde auf dem Gebiet der Behandlung der chronischen Hepatitis B eine Reihe von neuen Präparaten auf den Markt gebracht, die eine willkommene Bereicherung unserer therapeutischen Optionen darstellt. Derzeit sind 7 Medikamente für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen. Standard-Interferon- $\alpha 2$, pegyliertes Interferon- $\alpha 2$, Lamivudin (LAM), Adefovir (ADF), Entecavir (ETV), Telbivudin (LdT) und Tenofovir (TDF) [1]. Während bei Standardinterferon und pegyliertem Interferon virale Resistenzentwicklungen nicht auftreten, ist dies bei den Nukleosid/Nukleotid-Analoga häufig der Fall. Die Entwick-

lung von resistenten HBV-Mutanten stellt eine zunehmende therapeutische Herausforderung dar; durch sorgfältige Selektion der eingesetzten Therapeutika und häufiges virologisches Monitoring des Patienten sollte eine ungebremste Resistenzentwicklung jedoch verhindert werden können.

Abstract: Treatment of Chronic Hepatitis B: Mechanisms of Resistance Against Inhibitors of HBV Polymerases. Several new therapeutic agents for the treatment of chronic hepatitis B have been developed during recent years. At present, 7 drugs are licensed for that indication.

Standard interferon- $\alpha 2$, pegylated interferon- $\alpha 2$, lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, and tenofovir. Using standard interferon- α or pegylated interferon- α no viral resistance has been documented. In contrast, treatment with nucleoside/nucleotide analogues often results in selection of resistant viral mutants, the replication of which is no longer suppressed by the antiviral agent. Careful planning of the treatment strategy and frequent monitoring for increase of viral load and/or emergence of viral mutants under treatment are mandatory to avoid development of viral therapeutic resistance. **J Gastroenterol Hepatol Erkr 2009; 7 (4): 7–10.**

HBV-Replikation

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein Mitglied der Familie der Hepadnaviridae und ist aus partiell doppelsträngiger zirkulärer DNA aufgebaut. Das HBV-Virus repliziert durch Bildung einer RNA-Zwischenform, die durch eine viruseigene reverse Transkriptase [2], ähnlich wie beim HI-Virus, in eine DNA rückgeschrieben wird. Das nur 3,2 Kilobasen kleine HBV-Genom weist als weitere Besonderheit überlappende Leserahmen („open reading frames“ [ORF]) auf; dieselbe DNA-Nukleotidsequenz kodiert durch Verschieben des Leserahmens unterschiedliche Proteine. Der HBV-Polymerase/Reverse-Transkriptase fehlt die Fähigkeit zum „proof-reading“, was zu einer hohen Rate von täglich entstehenden HBV-Mutanten führt.

Klassen und Wirkmechanismen der Nukleosid/Nukleotid-Analoga

Die Nukleosid/Nukleotid-Analoga hemmen die Funktion der HBV-Polymerase/Reverse-Transkriptase. Die HBV-Polymerase ist ein Protein mit mehreren Funktionen und ist aus 4 Domänen aufgebaut [3]. Eine Priming-Region gefolgt von einer Spacer-Region (unbekannte Funktion), eine Domäne mit RNA-abhängiger RNA-Polymerase/DNA-Polymerasefunktion („Reverse Transkriptase“) und eine Domäne mit einer Ribonuklease-H-Aktivität. Die Polymerase/Reverse-Transkriptase-Domäne wird in 7 Unterdomänen A–G weiter unterteilt [4] (Abb. 1).

Die derzeit verfügbaren Nukleosid/Nukleotid-Analoga können in 3 chemische Klassen eingeteilt werden: Lamivudin

und Telbivudin gehören zu den so genannten L-Nukleosid-Analoga; sie werden in die DNA-Kette durch die Reverse-Transkriptase eingebaut, verursachen aber einen vorzeitigen Kettenabbruch. Die zweite Klasse der Nukleosid-Analoga weist einen Zyklopentan-Zuckerrest auf und hemmt sowohl das Priming der HBV-DNA-Polymerase als auch die negative und positive Strangsynthese durch die Reverse-Transkriptase; in diese Klasse fällt Entecavir. Die dritte Klasse sind die so genannten Nukleotid-Analoga (azyklische Phosphonate), zu denen Adefovir und Tenofovir zählen. Sie führen zu einer Hemmung der Polymerase durch Einbau in die wachsende DNA-Kette und vorzeitigen Kettenabbruch sowie zu einer Hemmung der Synthese des negativen DNA-Stranges durch die Reverse-Transkriptase des HBV-Virus [5] (Tab. 1).

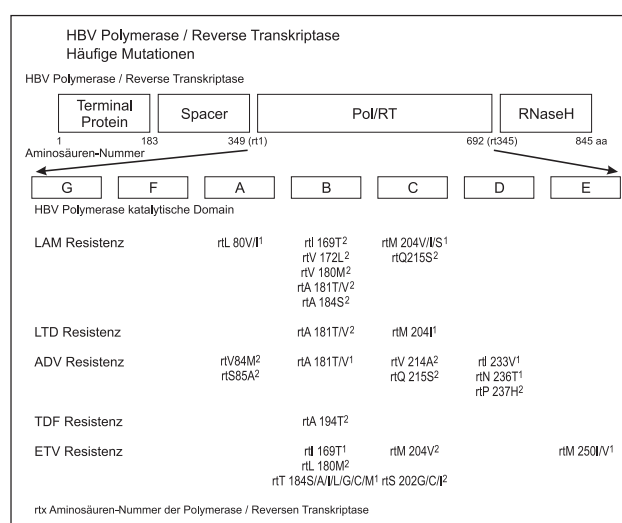


Abbildung 1: Schematische Darstellung der HBV-Polymerase/Reverse-Transkriptase und ihrer 7 katalytischen Domänen. Die häufigsten Resistenzmutationen gegen die 5 verfügbaren oralen Nukleosid/Nukleotid-Analoga sind in Bezug auf ihren Ort innerhalb der Polymerase aufgelistet, z. B. rT204V/I bedeutet, dass in der Reversen Transkriptase die Aminosäure an Position 204, die beim Wildtyp Methionin entspricht, bei der Mutante durch Valin oder Isoleucin ersetzt wird.

¹: Primäre Resistenzmutationen; ²: Sekundäre, meist kompensatorische Mutationen.

Aus der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Christian Müller, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: christian.j.mueller@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Eigenschaften der Nukleosid/Nukleotid-Analoga

Klasse	Vertreter	Aktivität	Anti-HBV-Potenz	Genetische Barriere gegen Resistenzentwicklung
L-Nukleosid-Analoga	Lamivudin	Pol: vorzeitiger Kettenabbruch	++	1
	Telbivudin	Pol: vorzeitiger Kettenabbruch	+++	1
Guanosin-Nukleosid	Entecavir	Pol: hemmt Priming RT: hemmt neg. u. pos. Strangsynthese	++++	3
Nukleotid-Analoga	Adefovir	Pol: hemmt Priming RT: hemmt neg. Strangsynthese	+	1
	Tenofovir	Pol: hemmt Priming RT: hemmt neg. Strangsynthese	++++	3

Pol: HBV-Polymerase; RT: HBV-reverse Transkriptase

■ HBV-Resistenzmutationen

Antivirale Resistenz ist definiert als eine Verminderung der Empfänglichkeit eines Virus für einen Hemmeffekt eines Virustatikums, meist verursacht durch Mutationen im Virusgenom, welche die Bindungsstelle zwischen Polymerase/Reverse-Transkriptase und Nukleosid/Nukleotid-Analogen verändern. Die entstehenden Mutanten sind in Präsenz des spezifischen Nukleosid/Nukleotid-Analogs (Selektionsdruck) durch eine höhere Replikationsrate gekennzeichnet als der Wildtyp des Virus [6]. Umgekehrt ist jedoch meistens unter Bedingungen ohne Selektionsdruck, das heißt bei Absenz des entsprechenden Nukleosid/Nukleotid-Analogs, der Wildtyp von einer höheren replikativen Fitness, ohne Selektionsdruck verdrängt er daher meistens eine Virusmutante. Kompensatorische Mutationen können jedoch bei mutierten Viren zusätzlich die virale Fitness erhöhen. Gegen alle verwendeten Nukleosid/Nukleotid-Analoga sind HBV-Polymerase/Reverse-Transkriptase-Mutationen bekannt, die sich jedoch in Häufigkeit und klinischer Wertigkeit unterscheiden.

Eine Kreuzresistenz gegen verschiedene Polymerasehemmer kann häufig beobachtet werden bei Medikamenten der gleichen antiviralen Klasse [2], so z. B. zwischen Lamivudin und Telbivudin.

Wird die Wirkung einer antiviralen Substanz erst durch die gleichzeitige Präsenz von multiplen Mutationen aufgehoben, wird sie auch als Therapeutikum mit hoher genetischer Barriere gegen Resistenzentwicklung bezeichnet [7]. So ist z. B. für die Entwicklung einer Entecavir-Resistenz eine Lamivudin-Resistenz rtL180M und rtM204V notwendig. Eine Resistenz tritt jedoch erst ein, wenn zusätzliche Entecavir-spezifische Mutationen vorliegen. Im Gegensatz dazu gibt es zwischen den Nukleosid-Analoga Lamivudin/Telbivudin und den Nukleotid-

Analoga Adefovir und Tenofovir keine wesentlichen Kreuzresistenzen.

Die antivirale Potenz eines Medikaments und die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung verhalten sich reziprok. Ein Medikament mit hoher antiviraler Aktivität ist in der Lage, die HBV-DNA-Replikation schnell und fast vollständig zu supprimieren. Somit wird die Gelegenheit zu Mutationen und Resistenzentwicklung klein gehalten. Im Gegensatz dazu hat ein Medikament mit mäßiggradiger antiviraler Aktivität keine komplette Replikationssuppression zur Folge, sodass durch fortgesetzte Virusvermehrung und Mutationen allmählich HBV-Mutanten auftreten, die dem Selektionsdruck entkommen. Der zweite wesentliche Faktor ist die genetische Barriere eines Medikaments für die Resistenzentwicklung. Die genetische Barriere ist definiert als die Anzahl der Mutationen im HBV-Virus, die notwendig ist, um die Empfindlichkeit gegen eine antivirale Substanz zu reduzieren. Bei den L-Nukleosiden Lamivudin und Telbivudin und für das Nukleotid Adefovir ist eine einzige spezifische Mutation ausreichend, eine Resistenz zu erzeugen: Somit haben diese Substanzen eine geringe genetische Barriere. Im Gegensatz dazu ist Entecavir eine antivirale Substanz mit hoher genetischer Barriere. Es müssen zumindest 3 Mutationen vorliegen: die Lamivudin-Resistenzen rtL180M und rtM204V plus rtI169 oder rtS184 oder rtS202 oder rtM250 [7]. Da das spontane und gleichzeitige Auftreten von 3 Mutationen unwahrscheinlich ist, resultiert daraus eine hohe genetische Barriere gegen Resistenzentwicklung. Da jedoch 2 dieser notwendigen Mutationen durch Lamivudin selektiert werden können, wird es verständlich, dass eine vorausgegangene Lamivudin-Therapie einen Risikofaktor für eine nachfolgende Entecavir-Resistenz darstellt. Die genetische Barriere für Tenofovir erscheint ähnlich wie für Entecavir hoch zu sein.

Tabelle 2: Wahrscheinlichkeit der Resistenzentwicklung gegen Nukleosid/Nukleotid-Analoga in der Behandlung der chronischen Hepatitis B

Substanz	Therapiejahre				
	1	2	3	4	5
Lamivudin	23 %	46 %	55 %	71 %	65 %
Adefovir (HBe-Ag-neg. Pat.)	0 %	3 %	11 %	19 %	30 %
Entecavir	< 1 %	< 1 %	1,2 %	1,2 %	1,2 %
Telbivudin	5 %	25 %	–	–	–
Tenofovir	0 %	< 1 %	–	–	–

■ Monitoring

Das Auftreten von HBV-Resistenzen kann zur klinischen Verschlechterung eines Patienten mit chronischer Hepatitis B unter Nukleosid/Nukleotid-Analogatherapie führen. Jeder Anstieg der Serumtransaminasen soll als Hinweis für das Auftreten einer Nukleosid/Nukleotid-Resistenzmutante des Hepatitis-B-Virus gewertet werden. Da es das klinische Ziel ist, eine HBV-Mutation bereits vor einer klinischen Verschlechterung zu erkennen, ist eine regelmäßige HBV-DNA-Quantifizierung wichtig [8]. Unter Therapie mit Nukleosid/Nukleotid-Analoga

ist ein Anstieg der HBV-DNA um mehr als $1 \times \log_{10}$ IU/ml als Hinweis auf die Selektion einer Resistenzmutante zu werten und sollte Anlass zur direkten Bestimmung der Virusmutante sein. Für bekannte Virusmutanten stehen dazu so genannte „Line probe assays“ (LIPA) auf Hybridisationsbasis zur Verfügung [5, 9]. Bisher unbekannte Mutationen können jedoch nur durch direkte Sequenzierung der Polymerase/Reverse-Transkriptase-Region des HBV-Genoms gefunden werden.

■ Prävention der Entstehung von resistenten HBV-Mutanten

Sowohl die Eigenschaften der Nukleosid/Nukleotid-Analoga als auch die Therapiestrategie und die Compliance des Patienten sind wichtige Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentstehung beeinflussen. Je höher die antivirale Potenz des Nukleosid/Nukleotid-Analogons, desto stärker ist die Virussuppression und desto weniger wahrscheinlich das Auftreten einer potenziell resistenten Mutante. Je höher die genetische Barriere gegen die Resistenz, desto weniger wahrscheinlich ist das Auftreten einer Resistenzvariante. Ebenso beeinflussen Faktoren wie Nebenwirkungen und pharmakokinetische Eigenschaften des Medikaments (Häufigkeit der Einnahme, Verteilung im Organismus) die Resistenzentwicklung. Mindestens genau so wichtig ist jedoch die eingeschlagene Therapiestrategie, die Auswahl eines situationsangepassten optimalen antiviralen Regimes und die Beratung des Patienten bezüglich einer regelmäßigen Einnahme; dies beeinflusst wiederum den dritten großen Faktor im Erfolg einer antiviralen Therapie, die Compliance des Patienten. Die Wahl des optimalen therapeutischen Regimes ist von außerordentlicher Bedeutung. So sollte nur dann eine antivirale Behandlung erfolgen, wenn sie auch notwendig ist. Erfolgt sie, dann möglichst mit Medikamenten mit hoher antiviraler Potenz und hoher genetischer Barriere, die zudem noch niedrige Nebenwirkungsraten aufweisen und ein bequemes Einnahmeregime ermöglichen. Im Speziellen ist als Ersttherapie die Monotherapie mit Lamivudin oder Adefovir wegen der hohen Resistenzraten nicht mehr zu empfehlen [7, 10]. Nach 12-monatiger Monotherapie mit Adefovir oder Entecavir oder nach einer 6-monatigen Therapie mit Lamivudin oder Telbivudin und einer dennoch weiter bestehenden Virämie von $> 1 \times 10^3$ IU/ml wird die zusätzliche Add-on-Therapie mit einem weiteren, nicht kreuzresistenten antiviralen Medikament empfohlen [8].

Bei Auftreten einer Resistenzmutation kommt es zunächst nur zu einem geringgradigen Anstieg der HBV-DNA im Serum, weil HBV-Mutanten eine verminderte Replikationsfitness im Vergleich zum Wildtyp aufweisen. Treten jedoch später im Verlauf der Virusevolution so genannte kompensatorische Mutationen auf, die die Replikationsfitness erhöhen, so ist dies mit einem starken Anstieg der HBV-DNA, oft über Ausgangsniveau vor Therapiebeginn, vergesellschaftet. Ein virologischer Durchbruch (Auftreten von Resistenzmutationen) ist meist nicht sofort von einem Anstieg der Transaminasen begleitet, dieser kommt jedoch als biochemischer „Breakthrough“ bei virologischem „Rebound“ (Wiederherstellung der replikatorischen Fitness durch zusätzliches Auftreten kompensatorischer Mutationen) vor. Der dadurch entstehende akute Schub

einer Hepatitis kann bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose auch zur Dekompensation der Lebererkrankung führen.

Die kumulative Rate von HBV-Resistenzmutanten über die Behandlungsjahre ist am besten für die bereits länger am Markt befindlichen Substanzen Lamivudin und Adefovir bekannt und in Tabelle 2 dargestellt.

■ Kombinationstherapie als Ersttherapie

Die Idee, sofort mit einer Kombinationstherapie zu beginnen, entstand aus der Tatsache, dass eine Lamivudin-Monotherapie innerhalb von wenigen Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Resistenzentwicklung führt. Die initiale Kombinationstherapie von Lamivudin mit Adefovir konnte nach 2 Jahren Therapiezeit die HBV-Resistenz von 44 % (Lamivudin alleine) auf 19 % (Lamivudin plus Adefovir) senken [11]. Obwohl diese Behandlungsstrategie vorteilhaft ist, wird sie durch die neueren, potenteren Medikamente mit hoher genetischer Barriere in den Hintergrund gedrängt. Ein möglicher Einsatz für die primäre Kombinationstherapie wäre bei Patienten mit weit fortgeschrittener Leberzirrhose zu sehen, bei denen eine Resistenzentwicklung mit einem Hepatitis Schub klinisch katastrophale Konsequenzen hätte. Ebenso hat eine Kombinationstherapie dann einen Stellenwert, wenn Medikamente mit höherer antiviraler Aktivität nicht verfügbar sind. Andererseits hat auch die Strategie einer sequenziellen Monotherapie Nachteile. So können multiresistente Mutanten auftreten, wie sie für Entecavir bei Lamivudin- und Adefovir-Resistenzen bereits beschrieben wurden. Diese Kreuzresistenzen sind häufiger bei Substanzen der gleichen antiviralen Klasse zu beobachten. Die Konsequenz daraus ist, dass jeder Therapiewechsel auf eine Substanz erfolgen sollte, die mit der bisher gegebenen Medikation keine Kreuzresistenz aufweist (Abb. 2).

■ Zusammenfassung

Die Verfügbarkeit von mehreren hochpotenten und nebenwirkungsarmen Nukleosid/Nukleotid-Analoga hat die Behandlungsmöglichkeit der chronischen Hepatitis B wesentlich bereichert. Das Auftreten von HBV-Resistenzmutanten gegen verschiedene dieser Nukleosid/Nukleotid-Analoga stellt jedoch eine zunehmende Herausforderung in der Therapie dar. Die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzentwicklung des HBV-Virus gegen ein bestimmtes Nukleosid/Nukleotid-Analogon ist abhängig von der antiviralen Potenz des Therapeutikums, der genetischen Barriere für die Resistenz und der Patientencompliance. Um eine Resistenzentwicklung frühzeitig zu er-

	I169T	L180M	A181V/T	T184G/S	A194T	S202I	M204V/I	Q215S	N236T	M205V
LAM	2	2	2	2			1	2		
LdT		2	2				1			
TDF			1					2	1	
TDF					2					
ETV	1	2		1		2	2			1

Abbildung 2: Kreuzresistenzen der HBV-Polymerase für verschiedene Nukleosid/Nukleotid-Analoga. Primäre (1) und sekundäre (2) Mutationen.

kennen, ist eine regelmäßige HBV-DNA-Bestimmung (alle 3–6 Monate) wesentlich. Bei Auftreten eines virologischen „Breakthroughs“ ist die Bestimmung der Resistenzmutation

■ Relevanz für die Praxis und Fragen

Neue Nukleosid/Nukleotid-Analoga haben in den vergangenen Jahren die Therapie der chronischen Hepatitis B bereichert, sie bringen aber das Problem der Resistenzentwicklung in den klinischen Fokus. Um eine Resistenzentwicklung zu verhindern, ist eine rasche Senkung der Viruslast mit einem möglichst potenten Therapeutikum anzustreben, das zudem eine hohe „genetische Barriere“ aufweist. Jeder Transaminasenanstieg unter Therapie kann ein Hinweis für das Auftreten einer Resistenzmutante des HBV-Virus sein, ebenso ein Anstieg der HBV-DNA im Serum um $> 1 \times \log_{10}$ IU/ml; in diesem Fall sollte der Umstieg auf ein nicht-kreuzresistentes Alternativtherapeutikum erfolgen.

1. Unter kompensatorischer Mutation versteht man
 - a) die Erhöhung der viralen Fitness eines Virus durch eine zusätzliche Mutation,
 - b) eine Mutation in einem für ein anderes Protein kodierenden Genomabschnitt des Virus,
 - c) eine Mutation, die durch eine erhöhte Infektiosität eine geringere virale Replikation kompensiert,
 - d) eine Mutation im menschlichen Genom, die zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit für das Hepatitis-B-Virus führt.
2. Unter genetischer Barriere gegen Resistenzentwicklung eines antiviralen Therapeutikums versteht man
 - a) die schlechte Penetration des Therapeutikums zum Wirkort,
 - b) eine verminderte antivirale Wirksamkeit,
 - c) die Anzahl der notwendigen Mutationen im Virus, um die Empfindlichkeit gegen eine antivirale Substanz zu verringern,
 - d) eine verminderte Bioverfügbarkeit des Therapeutikums.
3. Um eine Resistenzentwicklung frühzeitig zu erkennen, ist das regelmäßige Monitoring mittels quantitativer HBV-Bestimmung wie oft notwendig?
 - a) Alle 1–3 Monate
 - b) Alle 3–6 Monate
 - c) Alle 6–9 Monate
 - d) Alle 9–12 Monate

Lösung: 1a; 2c; 3b

notwendig. Ein frühzeitiges Erkennen einer HBV-Resistenzmutante und eine dadurch mögliche zielgerichtete Änderung der Therapie kann sowohl Hepatitisschübe mit hepataler Dekompensation als auch die Akkumulation von HBV-Mutationen verringern.

Literatur:

1. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1486–500.
2. Ghany M, Liang TJ. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 132: 1574–85.
3. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51–68.
4. Steitz TA. DNA polymerases: structural diversity and common mechanisms. *J Biol Chem* 1999; 274: 17395–8.
5. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, Liaw YF, Mizokami M, Kuiken C; Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46: 254–65.
6. Villet S, Billioud G, Pichoud C, Lucifora J, Hantz O, Sureau C, Deny P, Zoulim F. In vitro characterization of viral fitness of therapy-resistant hepatitis B variants. *Gastroenterology* 2009; 136: 168–76.
7. Zoulim F. Combination of nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: lesson from experimental models. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 608–11.
8. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227–42.
9. Degertkin B, Hussain M, Tan J, Oberhelman K, Lok AS. Sensitivity and accuracy of an updated line probe assay (HBV DR v.3) in detecting mutations associated with hepatitis B antiviral resistance. *J Hepatol* 2009; 50: 42–8.
10. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1315–41.
11. Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote EJ, Perrillo RP, Brosgart CL, Woessner MA, Scott SA, Gray DF, Gardner SD. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2008; 48: 728–36.

Univ.-Prof. Dr. Christian Müller

Geboren 1956. Medizinstudium 1974–1979 an der Universität Wien, 1980–1982 Assistent am Institut für Immunologie Wien, 1982–1987 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Kardiologischen Univ.-Klinik, II. Medizinischen Univ.-Klinik und an der II. Univ.-Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie. 1987 Facharzt für Innere Medizin, Oberarzt an der II. Univ.-Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, 1990–1991 Research Fellow an der Georgetown University, Washington, DC, Division of Molecular Virology and Immunology. 1991 Habilitation in Innerer Medizin, stationsführender Oberarzt an der Univ.-Klinik für Innere Medizin IV, Klin. Abt. für Gastroenterologie und Hepatologie. 1997 außerordentlicher Universitätsprofessor.

Verschiedene Funktionen in der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, Gesellschaft für Innere Medizin und der Gesellschaft der Ärzte in Wien.



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](#)