

Therapie der chronischen Hepatitis B

T. Berg und F. van Bömmel

Medizinische Klinik m.S. Hepatologie und Gastroenterologie, Universitätsklinikum Charité, Campus Virchow Klinikum, Universitätsmedizin Berlin

Schlüsselwörter

■■■ fehlen!

Key words

■■■ fehlen!

Therapie der chronischen Hepatitis B

Die therapeutischen Möglichkeiten bei chronischer Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion haben sich in den letzten Jahren erheblich verbessert. Inzwischen sind in Europa 5 Medikamente zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen (Standard-Interferon-alpha, PEG-Interferon-alpha-2a, Lamivudin, Adefovir dipivoxil und Entecavir), und für das Nucleosid-Analogon Telbivudin wird die Zulassung erwartet. Für die langfristige Kontrolle der HBV-Infektion benötigt die Mehrzahl der HBV-infizierten Patienten eine antivirale Langzeittherapie über mehrere Jahre. Nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten kann mit einer Kurzzeittherapie (z.B. über 6–12 Monate) eine anhaltende Remission der chronischen Hepatitis B induziert werden. Die mit der Langzeittherapie verbundene Resistenzentwicklung gegenüber Nucleos(t)id-Analoga stellt eine zunehmende Herausforderung im therapeutischen Management der HBV-Infektion dar. Dennoch kann heutzutage bei rechtzeitiger Diagnosestellung durch die etablierten antiviralen Therapiestrategien in den meisten Fällen die Progression der Erkrankung zur Zirrhose und deren Komplikationen verhindert werden. Der Frühdiagnose der chronischen Hepatitis B durch HBsAg-Screening bei Risikogruppen bzw. Patienten mit erhöhten Transaminasen kommt daher eine entscheidende Bedeutung im Management der HBV-Infektion zu.

Treatment of chronic hepatitis B

Many advances have been made over the past decade in the treatment of chronic hepatitis B and especially the availability of new drugs has opened better strategies to control viral replication. There are at least five licensed therapies for HBV infection: the immunomodulators interferon-alpha and peg-interferon-alpha 2a as well as the nucleos(t)ide analogues Lamivudine, Adefovir dipivoxil, Entecavir while the nucleoside-analogue Telbivudine will be approved in the near future. To control HBV-infection, long-term treatment for several years is needed for most of the HBV-infected patients. In only a small

proportion of the patients a sustained remission can be achieved after a short-term treatment period of 6–12 months. Unfortunately, long-term treatment with the nucleos(t)ide is associated with the major risk to develop drug resistance. Strategies to achieve sustained responses and concepts to prevent progression to cirrhosis as well as drug resistance will be outlined in this communication.

Einleitung

Mit einer weltweiten Inzidenz von bis zu 500 Millionen Infizierten ist die Hepatitis-B-Virus(HBV)-Infektion eine der am weitesten verbreiteten Infektionskrankheiten. An den Spätfolgen wie Leberzirrhose oder dem hepatozellulären Karzinom versterben jährlich ca. 1 Million Menschen. In Deutschland leben schätzungsweise 500.000 Menschen mit chronischer HBV-Infektion, worunter sich mit 42% ein besonders hoher Anteil von Menschen mit Migrations-Hintergrund befindet [1]. Bei türkischstämmigen Migranten besteht mit ca. 9% HBV-infizierten Personen eine besonders hohe Prävalenzrate [2]. Risikofaktoren für die Infektion mit HBV sind in Deutschland vor allem ein intravenöser Drogenabusus, berufliche Exposition und promiskuitives Sexualverhalten. Durch die Einführung der Hepatitis-B-Impfung im Kindesalter und bei Risikogruppen sowie durch verbesserte Hygienemaßnahmen, HBsAg-Screening der Blutspender und die generelle aktive und passive Immunisierung Neugeborener von HBsAg-positiven Müttern hat die Rate der HBV-Neuinfektionen in den letzten Jahren abgenommen.

Die therapeutischen Möglichkeiten bei chronischer HBV-Infektion haben sich in den letzten Jahren erheblich verbessert. Inzwischen sind in Europa 5 Medikamente zur

Diese Arbeit ist Teil der Aktivitäten des durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Kompetenznetzes Hepatitis (Hep-Net; BMBF-Förderkennzeichen: 01 KI 0437) sowie des European Vigilance Network of Excellence Combating Viral Resistance to Treatment der Europäischen Union VIRGIL (LSHM-CT-2004-503359).

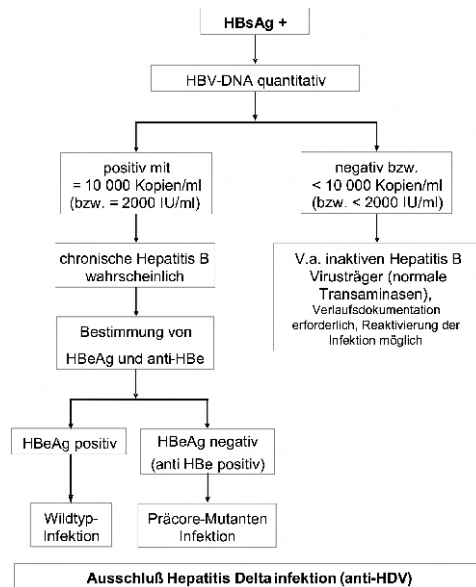


Abb. 1. Weiterführende Diagnostik bei HBsAg-positiven Patienten. Die quantitative HBV-DNA-Bestimmung sollte mit einem sensitiven Test durchgeführt werden (Nachweisgrenze $< 10^3$ Kopien/ml bzw. $< 10^2$ IU/ml). Neuere HBV-DNA-Tests messen die Viruslast nach einem WHO-Standard in internationalen Einheiten pro ml (IU/ml). Dabei entspricht 1 IU ca. 5,2 – 5,8 Kopien (d.h. 2.000 IU/ml entsprechen ca. 10.000 Kopien/ml).

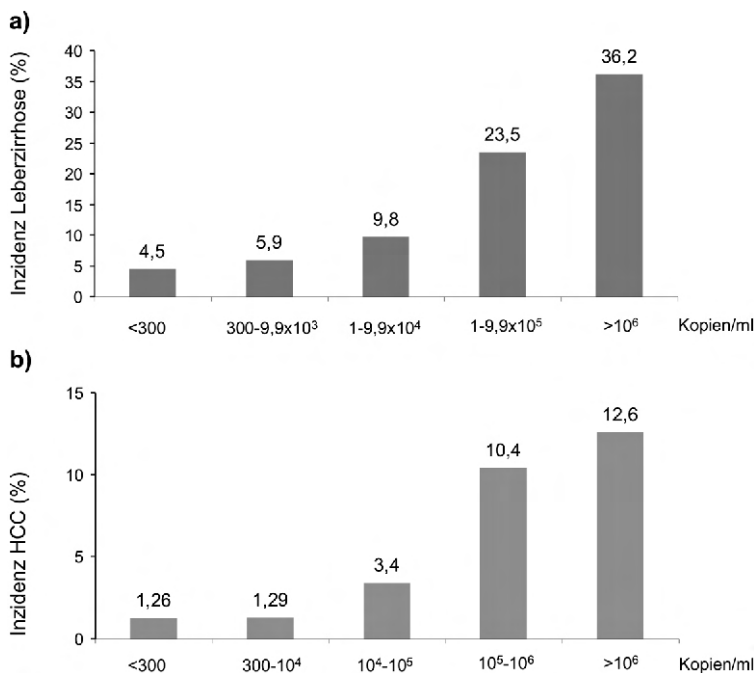


Abb. 2. Korrelation zwischen HBV-DNA-Konzentration und Entwicklung von Komplikationen im Langzeitverlauf (Mittel 11 Jahre) bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion. Ab einer HBV-DNA-Konzentration 10.000 Kopien/ml steigt das Risiko für die Entwicklung sowohl einer a) Leberzirrhose als auch b) eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) signifikant an [3, 4].

Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen: die Immunmodulatoren Standard-Interferon-alpha und PEG-Interferon-alpha-2a (PEG-IFN) sowie die Nukleosid-Analoga Lamivudin und Entecavir und das Nukleotid-Analogen Adefovir dipivoxil. Für das Nukleosid-Analogen Telbivudin wird eine Zulassung in Kürze erwartet. Weitere gegen HBV wirksame Nukleos(t)id-Analoga wie Emtricitabine, Clevudine, Tenofovir Disoproxil Fumarat, Pradefovir, Torcitabine, Amodoxovir und Alamifovir befinden sich in der klinischen Entwicklung.

Diese bedeutsame Erweiterung der therapeutischen Optionen hat dazu geführt, daß heutzutage bei rechtzeitiger Diagnosestellung der HBV-Infektion in den meisten Fällen die Progression der Erkrankung zur Zirrhose und deren Komplikationen verhindert werden kann. Der Frühdiagnose der chronischen Hepatitis B durch HBsAg-Screening bei Risikogruppen bzw. Patienten mit erhöhten Transaminasen kommt daher eine entscheidende Bedeutung im Management der HBV-Infektion zu.

Diagnostik und Indikation zur antiviralen Therapie

Mit dem Nachweis von HBsAg ist eine Hepatitis-B-Virus-Persistenz gesichert. Ist der Patient länger als 6 Monate HBsAg-positiv, liegt definitionsgemäß eine chronische HBV-Infektion vor. Bei chronischer HBV-Infektion muß zwischen Patienten mit chronischer Hepatitis B und inaktiven HBsAg-Trägern unterschieden werden. Die Höhe der Hepatitis-B-Virämie (HBV-DNA quantitativ) ist für diese Differenzierung entscheidend (Abb. 1). So haben jüngste Studien ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Leberzirrhose und HCC bereits bei Vorliegen einer HBV-DNA-Konzentration von 10.000 Kopien/ml zeigen können, und zwar unabhängig von der Höhe der Transaminasen (Abb.2) [3, 4]. Für die Standardisierung der HBV-DNA-Konzentrationsbestimmungen wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vor kurzem die Einheit "International Standardized Unit (IU/ml)" eingeführt. Eine IU/ml HBV-DNA entspricht dabei ca. 5,2 – 5,8 Kopien/ml [5]. Einige neuere quantitative

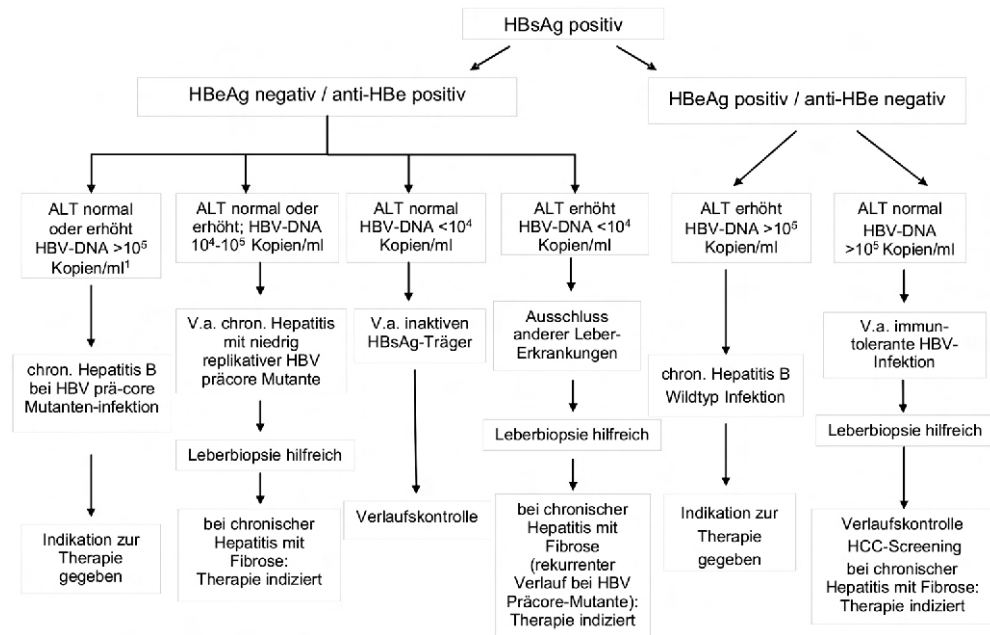


Abb. 3. Spektrum der HBeAg-positiven (Wildtyp) und HBeAg-negativen chronischen HBV-Infektion und diagnostisch-therapeutischer Algorithmus anhand der Konstellation der quantitativen HBV-DNA- und Transaminasen-Werte. Bei HBsAg-positiven Patienten ist zur Abklärung der Krankheitsaktivität eine quantitative Bestimmung der HBV-DNA notwendig. Der HBV-DNA-Grenzwert von 10.000 Kopien/ml für die Differenzierung zwischen inaktivem ("gesunden") HBsAg-Träger und Patienten mit chronischer Hepatitis B ist nicht absolut validiert, bietet aber eine praktische Hilfe. Bei grenzwertigem Befund kann eine Leberbiopsie zur Beurteilung der Krankheitsaktivität/Fibrosestadium und Therapieindikation hilfreich sein.

HBV-DNA-Tests benutzen bereits die Einheit "IU/ml".

Bei replikativer chronischer Hepatitis B kann eine Wildtyp- (HBeAg positiv, anti-HBe negativ) oder Präcore-Mutanten-HBV-Infektion (HBeAg negativ und anti-HBe positiv) vorliegen, was sich anhand des HBeAg-Status ablesen lässt (Abb. 3).

Potentielle Kandidaten für eine antivirale Therapie sind Patienten mit HBsAg-positiver chronischer Hepatitis und quantitativ nachweisbarer Virusreplikation von 10.000 Kopien/ml, entsprechend ca. 2.000 IU/ml (Abb. 3).

Die Differenzierung zwischen HBeAg-positiver (Wildtyp) und HBeAg-negativer (Präcore-Mutante) chronischer Hepatitis B spielt für die Indikationsstellung zur antiviralen Therapie keine Rolle, kann aber hinsichtlich der Auswahl der Therapieform bzw. der Therapiestrategie von Bedeutung sein.

Bei Patienten mit HBV-induzierter Zirrhose sollte jede meßbare Virämie Anlaß zu einer antiviralen Therapie geben, die dann in der Regel mit Nukleos(t)id-Analoga zeitlich unlimitiert erfolgt. Eine Therapie mit (PEG)-

Interferon alpha ist bei fortgeschrittener Zirrhose Child B bzw. C kontraindiziert.

Inaktive chronische HBsAg-Träger (früher als gesunder HBsAg-Träger bezeichnet), charakterisiert durch HBeAg-Negativität und anti-HBe-Positivität, sowie eine nicht meßbare Hepatitis-B-Virämie bzw. HBV-DNA < 10.000 Kopien/ml mit normalen Transaminasen und histologisch unauffälligem Befund (Nachweis einer minimalen Hepatitis ohne signifikante Fibrose) benötigen keine antivirale Therapie und sind von Patienten mit chronischer HBeAg-negativer Hepatitis B (Präcore-Mutanten-Infektion) abzugrenzen. Die Unterscheidung zwischen inaktiven HBsAg-Trägern und Patienten mit chronischer HBeAg-negativer Hepatitis kann jedoch im Einzelfall schwierig sein, da die Erkrankungsaktivität im Verlauffluktuiere kann; eine Verlaufsbeobachtung mit initial dreimonatigen Bestimmungen der HBV-DNA ist daher zwingend erforderlich [6]. In unklaren Situationen (diskrepante Befunde: erhöhte ALT bei niedriger HBV-DNA) kann eine Leberbiopsie differentialdiagnostisch hilfreich sein (Abb. 3).

Die Höhe der Transaminasen stellt keinen verlässlichen Parameter für die Krankheits-

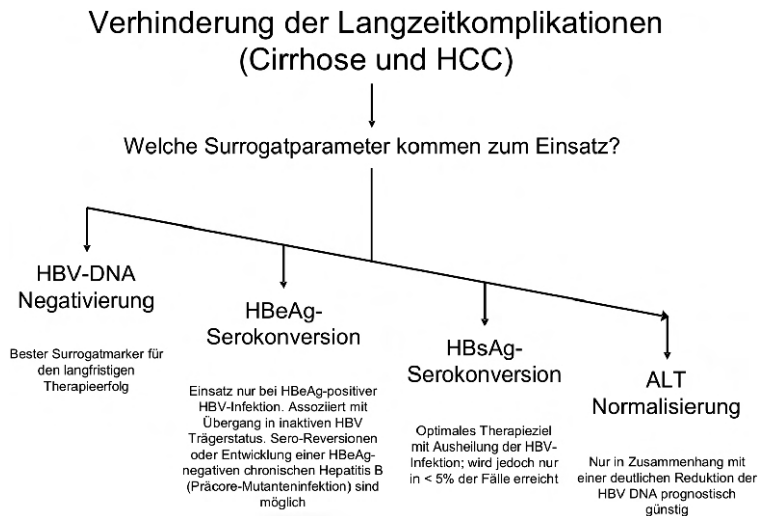


Abb. 4. Stellenwert unterschiedlicher Surrogatparameter hinsichtlich der Beurteilung des Langzeiterfolgs einer antiviralen Therapie.

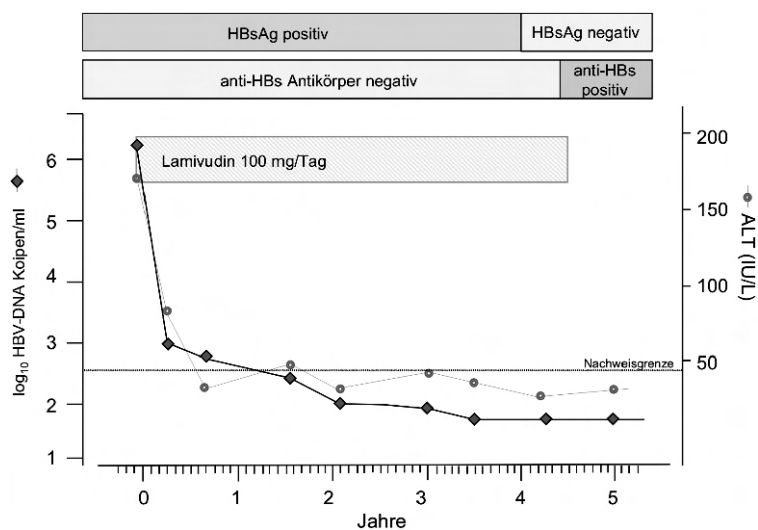


Abb. 5. Ausheilung der chronischen HBV-Infektion mit HBsAg-Serokonversion bei einem HBeAg-negativen Patienten mit Child-A-Zirrhose unter einer Langzeit-Lamivudin-Therapie (T. Berg, eigene Beobachtung).

aktivität und die Langzeitprognose der HBV-infizierten Patienten dar und ist für die Therapieindikationsstellung nur begrenzt verwertbar. Auch bei Patienten mit nur gering erhöhten oder sogar normalen Transaminasen besteht ein signifikantes Risiko für die Entwicklung HBV-assoziierten Komplikationen wie der Zirrhose und des HCC [3, 4, 7].

Die immuntolerante Phase der HBV-Infektion, erkennbar an der Konstellation einer

hoch-replikativen HBeAg-positiven HBV-Infektion mit normalen Transaminasen und histologisch nur minimalen hepatitischen Veränderungen, findet sich vor allem bei jungen Patienten mit vertikaler HBV-Transmission. Da diese Patienten ein deutlich erhöhtes HCC-Risiko haben und es im Verlauf mit zunehmendem Alter der Patienten zu einem Progreß der Erkrankung kommen kann, tendieren wir in dieser Situation meist zu einer antiviralen Therapie. Der histologische Befund kann für die Therapieentscheidung zusätzlich hilfreich sein.

Therapieziele bei chronischer Hepatitis B

Die Verhinderung der Komplikationen der HBV-Infektion, das heißt Entwicklung der Zirrhose und des hepatozellulären Karzinoms (HCC), ist das Hauptziel der antiviralen Therapie. Verschiedene Surrogatparameter für einen günstigen Langzeitverlauf kommen hierbei zum Einsatz (Abb. 4).

Die komplette und anhaltende Suppression der HBV-Replikation wird aufgrund der bestehenden eindeutigen Korrelation zwischen Höhe der Hepatitis-B-Virämie und Progression der Erkrankungen als wichtigster Therapieendpunkt angesehen [3, 8]. Nukleos(t)id-Analoga-Langzeitstudien konnten eindeutig belegen, daß durch die langfristige Suppression der Hepatitis-B-Virämie ein signifikanter Rückgang der histologischen entzündlichen Aktivität und der Fibrose einschließlich Reversion früher Zirrhose-Stadien induziert werden kann, verbunden mit einer Reduktion bzw. Verhinderung der Langzeitkomplikationen (Zirrhose- und HCC-Entwicklung) [8, 9, 10]. Im Rahmen der effektiven Inhibition der HBV-Replikation läßt sich außerdem eine Reduktion der HBV-Replikationsmatrize im Zellkern (covalently closed circular (ccc)-DNA) nachweisen, verbunden mit einem Rückgang der Serum-HBsAg-Spiegel [11]. Diese Befunde geben Hoffnung, daß langfristig unter einer effektiven antiviralen Dauertherapie eine Ausheilung der HBV-Infektion (HBsAg-Verlust) möglich sein könnte (Abb. 5).

Ein HBV-DNA-Grenzwert, bei welchem von einer stabilen Remission ausgegangen werden kann, ist zwar nicht eindeutig defi-

Tab. 1. Übersicht über die in Deutschland zugelassenen Therapeutika zur Behandlung der chronischen Hepatitis B.

Medikament	Dosierung	Empfohlene Therapiedauer ¹	
		HBeAg-positive Patienten	HBeAg-negative Patienten
PEG-Interferon-alfa-2a (Pegasys®) ²	180 µg s.c. 1 × pro Woche	48 Wochen	48 Wochen
Lamivudin (Zeffix®)	100 mg p.o. pro Tag		nicht definiert (mind. 2 – 5 Jahre), bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose Dauertherapie ³ bzw. Fortführung der Therapie bis zur HBsAg-Serokonversion
Adefovir (Hepsera®)	10 mg p.o. pro Tag	12 Monate über HBeAg-Serokonversion	
Entecavir (Baraclude®)	0,5 mg pro Tag bei unvorbehandelten Patienten 1,0 mg/Tag bei Lamivudin-Resistenz		
Interferon-alfa-2a oder 2b	3 × 5 – 6 Mio. IE s.c. pro Woche	–	12 Monate
(RoferonA® oder IntronA®)	5 – 6 Mio. IE s.c. täglich, oder 9 – 10 Mio. IE s.c. 3 × pro Woche	4 – 6 Monate	–

¹Bei nicht ausreichendem virologischem Ansprechen sollte ggf. nach 6-monatiger Therapiedauer ein alternatives Therapieschema erwogen werden (siehe Text, Abschnitt: Therapiedauer). ²PEG-Interferon-alfa-2b (PegIntron®) ist ebenfalls bei chronischer Hepatitis B wirksam, jedoch zur Zeit für diese Indikation in Deutschland nicht zugelassen. ³Cave: Schwere Reaktivierungen nach Absetzen möglich (in Einzelfällen fulminantes Leberversagen).

niert [12]. Nach bisherigen Erfahrungen kann aber von einer stabilen Remission ausgegangen werden, wenn nach Therapieende eine anhaltende Suppression der HBV-DNA auf $< 10^4$ Kopien/ml (entsprechend $< 10^3$ IU/ml) oder besser auf $< 10^3$ Kopien/ml (entsprechend $< 10^2$ IU/ml) erreicht worden ist (sofern noch keine Zirrhose vorliegt) [3, 13]. Entsprechende Langzeitkontrollen sind für die Dokumentation dieses Therapieerfolgs notwendig.

Bei Patienten mit HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B gilt die Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe als ein Therapieendpunkt. Mit der HBeAg-Serokonversion kommt es in vielen Fällen zu einem Übergang in einen inaktiven HBsAg-Trägerstatus [12]. Langzeitverlaufsbeobachtungen zeigen jedoch, daß die HBeAg-Serokonversion nicht in jedem Fall mit einer Remission der HBV-Infektion gleichzusetzen ist. Eine Reaktivierung der Erkrankung mit "Sero-Reversion" (HBeAg wieder positiv) ist ebenso möglich, wie der Übergang in eine HBeAg-negative chronische Hepatitis (Präcore-Mutanten-Infektion) mit dem Risiko der Zirrhose und HCC-Entwicklung [7, 14, 15, 16]. Die

HBeAg-Serokonversion sollte daher nur in Verbindung mit einer anhaltenden und kompletten HBV-DNA-Suppression als prognostisch günstiger Endpunkt betrachtet werden.

Eine Ausheilung der HBV-Infektion mit Verlust des HBsAg und Bildung von anti-HBs-Antikörpern wird mit den heutzutage zur Verfügung stehenden Medikamenten nur in Ausnahmefällen ($< 5\%$) erreicht und stellt daher zwar ein optimales, jedoch bisher wenig realistisches Therapieziel dar [17, 18, 19, 20].

Therapie der chronischen Hepatitis B

In Tabelle 1 sind die zugelassenen Therapeutika zur Behandlung der chronischen Hepatitis B dargestellt. Prinzipiell kann die Primärtherapie mit (PEG)-IFN oder einem Nukleos(t)id-Analogen initiiert werden. Die Ergebnisse einer (PEG)-IFN- oder Nukleos(t)id-Analoga-basierten Therapie der chronischen Hepatitis B lassen sich jedoch nicht direkt miteinander vergleichen. Während die

Tab. 2. HBeAg-Serokonversionsraten beim Einsatz verschiedener Substanzen zur Therapie der chronischen Hepatitis B.

Medikament	HBeAg-Serokonversionsrate in %
Standard-Interferon	33%
PEG-IFN -2a	32%
PEG-IFN -2a plus Lamivudin	27%
PEG-IFN -2b*	29%
Lamivudin Jahr 1	17 – 20%
Lamivudin Jahr 2	29%
Lamivudin Jahr 3	40%
Adefovir Jahr 1	12%
Adefovir Jahr 4	44%
Entecavir Jahr 1	21%
Telbivudin* Jahr 1	22%
Telbivudin* Woche 72	33%

*bisher in Deutschland zur Therapie der HBV-Infektion nicht zugelassen.

(PEG)-IFN -Therapie aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur über einen begrenzten Zeitraum erfolgen kann, werden die Nukleos(t)id-Analoga in der Regel zur Langzeittherapie eingesetzt, da es bei Kurzzeitanwendung (z.B. über 48 Wochen) nach Absetzen der Therapie meist zu einem virologischen Relapse kommt. Das Prinzip der (PEG)-IFN -Therapie basiert auf der (immunologischen) Induktion einer anhaltenden Remission bei begrenzter Therapiedauer (z.B. über 6 – 12 Monate). Im Gegensatz dazu ist es das Ziel der Langzeittherapie mit Nukleos(t)id-Analoga, die Virusreplikation anhaltend zu kontrollieren. Eine primäre Kombinationstherapie von Nukleos(t)id-Analoga oder von (PEG)-IFN plus Nukleos(t)id-Analoga ist bisher nicht etabliert. Bei sekundärem Therapieversagen im Rahmen der Nukleos(t)id-Analoga-Resistenzentwicklung kommen jedoch bereits kombinierte Therapiestrategien zum Einsatz (siehe Therapie der Resistenz).

Ergebnisse der Therapie der chronischen Hepatitis B

Bei HBeAg-positiven Patienten

Eine Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe wird bei ca. 30 – 40% der Patienten unabhängig von der Therapieform erzielt (Tab. 2) [12, 21]. Mit zunehmender Therapie-

dauer steigt die Serokonversionsrate an. Eine komplette Suppression der HBV-DNA (< 400 Kopien/ml bzw. < 10² IU/ml negativ) wird in Abhängigkeit von der Therapieform bei 21 – 100% unter Therapie erreicht (Tab. 2). Eine HBeAg-Serokonversion und damit Ausheilung der HBV-Infektion wird nach 48-wöchiger PEG-IFN -Therapie bei ca. 3% und im Langzeitverlauf der Nukleos(t)id-Analoga-Therapie bei ca. 5% erzielt.

Bei HBeAg-negativen Patienten

Die Therapie der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B mit (PEG-)Interferon ist problematisch, da die Rückfallraten nach initial erfolgreicher Behandlung hoch sind. Das wesentliche Response-Kriterium bei dieser Patientengruppe ist die effiziente Suppression der Hepatitis-B-Virämie (Negativierung der HBV-DNA bzw. Reduktion auf < 10⁴ Kopien/ml) mit Normalisierung der Transaminasen.

(PEG)-IFN zeigt bei dieser Patientengruppe initial gute virologische Ansprechraten (63% HBV-DNA negativ nach 48 Wochen Therapie) [19, 22]. Die Langzeit-Response-Raten sind allerdings niedrig und es kommt mit zunehmender Dauer der Nachbeobachtung zu einem kontinuierlichen Anstieg der virologischen Relapse-Rate [23]. Aufgrund der hohen viralen Relapse-Raten nach Therapieende wird bei HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B meist eine Langzeit-Nukleos(t)id-Analoga-Therapie favorisiert [24, 25]. Da die Ausgangsviruslast bei HBeAg-negativen Patienten meist niedriger ist, zeigt diese Patientengruppe höhere komplette virologische Response-Raten (HBV-PCR negativ) als HBeAg-positive Patienten (Tab. 3).

Prognostische Faktoren für den Therapieerfolg

Eine hohe Entzündungsaktivität (Transaminasen > 2 – 5 × oberer Normwert) und eine niedrige HBV-DNA zählen zu den günstigen Faktoren für die Induktion einer HBeAg-Serokonversion. Diese Assoziation findet sich sowohl bei der (PEG)-IFN - wie auch der Nukleos(t)id-Analoga-Therapie [18, 26]. Der HBV-Genotyp ist ein weiterer

Tab. 3. Antivirale Effektivität von HBV-Polymerase-Inhibitoren bei HBeAg-positiven und -negativen Patienten.

Medikament	HBV-DNA-Abnahme (log) nach 1-jähriger Therapiedauer			HBV-DNA-Negativierung (< 400 Kopien/ml) nach 1-jähriger Therapiedauer		
	HBeAg-positive Patienten	HBeAg-negative Patienten	Lamivudin-Resistenz	HBeAg-positive Patienten	HBeAg-negative Patienten	Lamivudin-Resistenz
Lamivudin [18, 19, 32]	-5,8	-4,2	-	40%	73%	1%
Adefovir [34, 36, 37]	-3,57	-3,91	-4,0	21%	51%	26%
Entecavir [32, 38, 39]	-6,9	-5,0	-5,1	67%	90%	19%
Telbivudin [40]	6,5	5,2	kreuzresistent	60%	88%	kreuzresistent
Tenofovir [33]	-*	-	-5,5	-	-	80 – 100%
Emtricitabine [41]	-4,67	-4,12	kreuzresistent	39%	79%	kreuzresistent

*Phase-III-Studien werden zur Zeit durchgeführt.

wesentlicher Prognosefaktor für die HBeAg-Serokonversion, insbesondere bei der (PEG)-IFN -Therapie. Patienten mit HBV-Genotyp-A-Infektion zeigen unter einer PEG-IFN -Therapie mit 47 – 52% deutlich höhere HBeAg-Serokonversionsraten als Patienten mit HBV-Genotyp D (Serokonversionsrate ca. 22 – 25%) [18, 21, 27]. Auch die seltenen Fälle einer HBsAg-Serokonversion und damit Ausheilung der HBV-Infektion werden vor allem bei Patienten mit HBV-Genotyp-A-Infektion beobachtet.

Therapiedauer

Solange es bei HBeAg-positiven Patienten unter der antiviralen Therapie (PEG-IFN - oder Nukleos(t)id-Analoga) nicht zu einer HBeAg-Serokonversion gekommen ist, muß von einem Relapse nach Absetzen der Behandlung ausgegangen werden. Die Nukleos(t)id-Analoga-Therapie sollte daher bis zum Erreichen der HBeAg-Serokonversion fortgeführt werden. Aufgrund des Risikos der "Sero-Reversion" nach Absetzen der Behandlung wird eine zwölfmonatige Therapiefortführung über die Serokonversion hinaus empfohlen. Für die PEG-IFN ist eine längere als 48-wöchige Therapiedauer nicht etabliert.

Für Patienten mit HBeAg-negativer chronischer Hepatitis B ist die optimale Therapiedauer noch unbekannt. PEG-IFN sollte in diesen Fällen für 48 Wochen und die Nukle-

os(t)id-Analoga für mindestens 2 – 5 Jahre gegeben werden. Kommt es nach Absetzen der Therapie zu einem Relapse, sollte die ursprüngliche Behandlung wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit Zirrhose erfolgt die Nukleos(t)id-Analoga-Therapie unlimitiert bzw. bis zur HBsAg-Serokonversion.

Therapie-Monitoring unter Nukleos(t)id-Analoga

Die antivirale Effektivität eines Nukleos(t)id-Analogons läßt sich anhand der Geschwindigkeit und des Ausmaßes des HBV-DNA-Abfalls im Serum ableiten. Zur Charakterisierung der antiviralen Wirksamkeit unter einer Nukleos(t)id-Analoga-Therapie hat sich international folgende Terminologie durchgesetzt:

- Komplette virologische Response: Suppression der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze;
- inkomplette Response: signifikante Reduktion der HBV-DNA, jedoch ohne komplette Suppression unter die Nachweisgrenze;
- primäres Therapieversagen: keine signifikante Reduktion der HBV-DNA (< 1 log-Stufe);
- sekundäres Therapieversagen: Wiederanstieg der HBV-DNA 1 log-Stufe vom Tiefstpunkt nach initialer Response(Abb. 6).

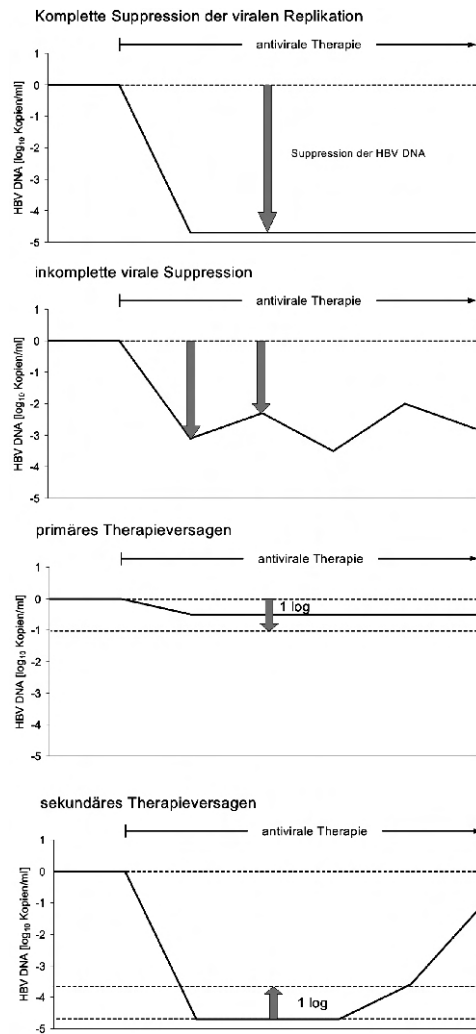


Abb. 6. Terminologie für die unterschiedlichen Formen der antiviralen Therapie-Response auf Nukleos(t)id-Analoga.

Während einer Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga sollte die HBV-DNA in 3-monatigen Abständen mittels sensibler Tests (Sensitivitätslimit $< 10^3$ Kopien/ml, entsprechend ca. $< 10^2$ IU/ml) bis zur Suppression unter die Nachweisgrenze gemessen werden. Bei kompletter Response (HBV-DNA negativ) reichen im weiteren Verlauf 3- bis 6-monatige Kontrollen der Viruslast aus. Ein Anstieg der Virämie um 1 log-Stufe vom Tiefpunkt unter Therapie weist auf eine Resistenzentwicklung hin und sollte – nach Bestätigung durch kurzfristige Kontrolle – zur Umstellung des Therapieschemas führen (Medikamenten-Compliance des Patienten vorausgesetzt, Abb. 7). Eine direkte Bestimmung der resistenzassoziierten Mutanten bestätigt zwar die Diagnose, ist aber in der klinischen Routine meist nicht erforderlich.

Charakteristika der HBV-Polymeraseinhibitoren und Resistenzentwicklung

Die zur Therapie der chronischen Hepatitis B eingesetzten nukleosidalen reversen Transkriptaseinhibitoren lassen sich in Nukleosid- und Nukleotid-Analoga einteilen und unterscheiden sich in ihrer Wirkungsweise, ihrer antiviralen Aktivität und ihrem Resistenzprofil. Entecavir inhibiert beispielsweise alle 3 Aktivitäten der viralen Polymerase: die Basen-Priming-Reaktion, die virale Minusstrang- und die virale Plusstrang-Synthese, während Lamivudin ausschließlich die virale Minusstrang-Synthese inhibiert und Adefovir das Priming der reversen Transkription.

Innerhalb der Substanzklassen der Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga besteht eine weitgehende Kreuzresistenz (Tab. 4). Während HBV-Resistenzen gegenüber Nukleosid-Analoga durch Mutationen innerhalb der Nukleosid-Bindungsstelle der HBV-Polymerase entstehen, wird die Resistenz gegenüber Nukleotid-Analoga durch Mutationen, die auf eine indirekte Weise die Konformation der Bindungsstelle verändern, vermittelt. Der antivirale Wirksamkeitsverlust ist bei nukleotid-analoga-assoziierten HBV-Polymerasemutationen geringer ausgeprägt, als bei den nukleosid-analoga-assoziierten Muta-

Tab. 4. Kreuzresistenz-Analyse: Wirksamkeit unterschiedlicher Nukleos(t)id-Analoga auf Lamivudin- oder Adefovir-Resistenz-assoziierte Polymerasegen-Mutanten.

	Wildtyp HBV	LAM-Resistenz (L180M + M204V)	ADV-Resistenz (N236T, A181V)
Nukleosid-Analoga			
Lamivudine	+	-	+
Emtricitabine	+	-	+
Clevudine	+	-	+/-
Telbivudine	+	-	+
Entecavir	+	+/-	+
Nukleotid-Analoga			
Adefovir	+	+	-
Tenofovir	+	+	(+)
Interferon	+	+	+

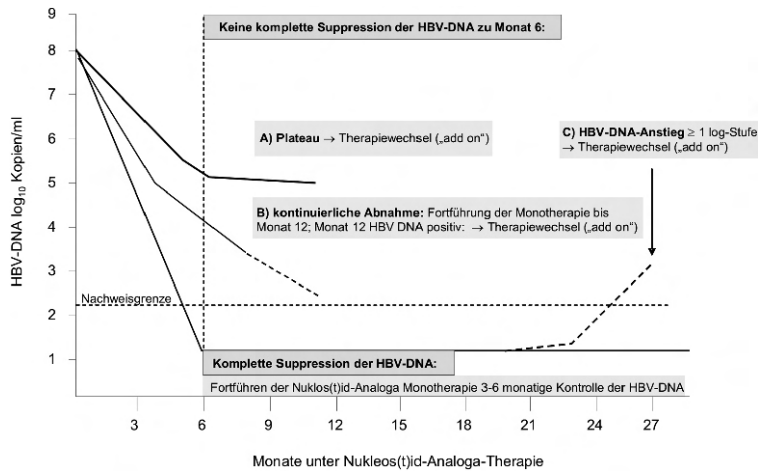


Abb. 7. Vorschlag zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen unter einer Monotherapie mit Nukleos(t)id-Analoga in Abhängigkeit von der HBV-DNA-Kinetik. Therapiewechsel aktuell empfohlen als Kombinationstherapie von Adefovir plus Lamivudin (= "add on"). In Zukunft könnte durch den Einsatz potenterer HBV-Polymerase-Inhibitoren (wie z.B. Entecavir oder Tenofovir) auch ein Wechsel auf eine Monotherapie ausreichend effektiv sein.

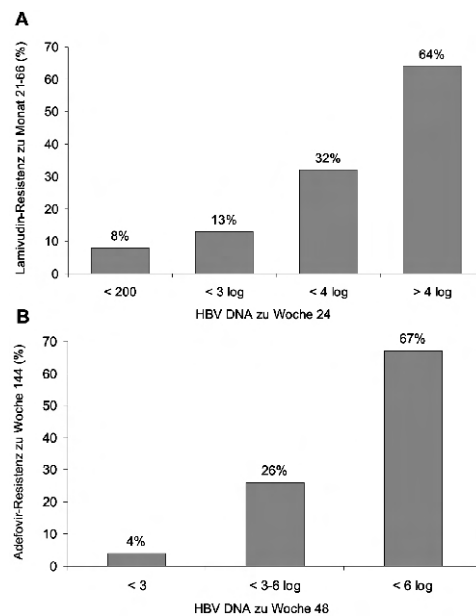


Abb. 8. Rate der Lamivudin- (A) bzw. Adefovir- (B) Resistenzentwicklung im Langzeitverlauf in Abhängigkeit von der frühen virologischen Response (Suppression der HBV-DNA zur Woche 24 oder 48). Bei Patienten mit früher kompletter virologischer Response (HBV-DNA < 10^3 log Kopien/ml) ist die Resistenzentwicklung sowohl gegenüber Lamivudin als auch Adefovir gering.

tionen, weshalb man von einer höheren "genetischen Barriere" der Nukleotid-Analoga gegenüber der klinischen Resistenzentwicklung (virologischer Durchbruch) spricht.

Die mit der Selektion von HBV-Mutanten assoziierte Resistenz-Entwicklung gegenüber Nukleos(t)id-Analoga limitiert in vielen Fällen ihren effektiven Einsatz in der Langzeitanwendung. Mehrere Studien belegen inzwischen, daß der erneute Anstieg der HBV-Replikation als Folge der Resistenzentwicklung mit einem Progreß der HBV-Erkrankung und deren Komplikationen assoziiert ist [10]. In Einzelfällen (insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose) kann der mit der Resistenzbildung verbundene deutliche Anstieg der HBV-Replikation ein Leberversagen auslösen.

Eine genotypische Resistenz liegt vor, wenn sich spezifische HBV-Polymerase-Mutanten unter der Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga beim Patienten nachweisen lassen. Kommt es aufgrund der zunehmenden Vermehrung der resistenten Mutanten-Population zu einem Anstieg der HBV-DNA (> 1 log-Stufe) und der Transaminasen, spricht man von einem viralen Durchbruch [28]. Bei Lamivudin liegt die Resistenzrate im ersten Therapiejahr bei ca. 24% und im 5. Jahr bei ca. 70% [29]. Unter Entecavir sind bei unvorbehandelten Patienten im Verlauf von 2 Jahren bisher keine Resistenzmutanten beschrieben worden. Im Gegensatz dazu liegt die Entecavir-Resistenzrate bei mit Lamivudin vorbehandelten Patienten bei ca. 9% nach 2 Jahren. Daten zur genotypischen Resistenzentwicklung gegenüber Telbivudin (d.h. Nachweis Telbivudin-assoziiierter Polymerasegen-Mutationen) liegen bisher nicht vor. Ca. 5% der Telbivudin-behandelten Patienten zeigen aber einen virologischen Durchbruch innerhalb eines Jahres. Unter Adefovir sind im ersten Jahr der Therapie keine Resistenzentwicklungen beobachtet worden. Im Langzeitverlauf über 5 Jahre liegt die genotypische Resistenzrate bei 29% [30]. Gegenüber Tenofovir konnten bisher keine Resistenzentwicklungen nachgewiesen werden.

Faktoren, die die Resistenzbildung beeinflussen

Hauptrisikofaktor für die Entwicklung bzw. die Selektion resistenter Mutanten ist die inkomplette Suppression der HBV-Replikation unter Therapie. Diese enge Korrelation zwischen dem Ausmaß der virologischen Response und dem Risiko der Resistenzbildung im Langzeitverlauf der Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga konnte klinisch sowohl für Lamivudin als auch für Adefovir nachgewiesen werden (Abb. 8) [30, 31]. Patienten, die innerhalb der ersten 6 – 12 Monate eine komplette Suppression der HBV-DNA erreichen, haben ein sehr geringes Resistenzrisiko (keine Replikation = keine Resistenzentwicklung), während die Resistenzrate > 60% erreicht, wenn sich trotz Behandlung weiterhin eine hohe HBV-Replikation nachweisen läßt. Die genetische Barriere einer Substanz, das heißt die spezifische Suszeptibilität gegenüber HBV-Polymerasegen-Mutationen, beeinflußt zusätzlich das Risiko und die Geschwindigkeit der Resistenzbildung.

Therapieoptionen bei Resistenz gegen Nukleos(t)id-Analoga

Therapie der Lamivudin-Resistenz

Aufgrund der unterschiedlichen Resistenzprofile können Patienten mit einer Resistenz gegen Nukleosid-Analoga (z.B. Lamivudin) erfolgreich mit einem Nukleotid-Analoga (z.B. Adefovir) behandelt werden (Tab. 1, Abb. 7). Aktuelle Studien zeigen jedoch, daß die sequentielle Monotherapie mit Nukleos(t)id-Analoga, das heißt der Wechsel von einer Lamivudin- auf eine Adefovir-Monotherapie, zu einer hohen Rate an genotypischen Adefovir-Resistenzbildungen führt (bis 20% nach 2 Jahren) [31]. Die Adefovir-Resistenzrate kann jedoch deutlich reduziert werden, wenn zusätzlich zur ADV-Behandlung die Lamivudin-Therapie beibehalten wird ("add on"-Prinzip) [13]. Wesentliche Bedeutung für das erfolgreiche Management der Lamivudin-Resistenz hat auch der Zeitpunkt der Therapieumstellung bei Nachweis einer Resi-

stenzbildung. Lampertico und Mitarbeiter konnten zeigen, daß bei nachgewiesener genotypischer Lamivudin-Resistenz der sofortige Therapiewechsel auf Adefovir plus Fortführung der Lamivudin-Behandlung zu einem signifikant besseren Therapieansprechen führt, als wenn die Therapie erst im späteren Verlauf der Resistenzentwicklung (bei hoher Virämie und erhöhten Transaminasen) umgestellt wird [13]. Die frühzeitige Umstellung auf Adefovir unter Fortführung der Lamivudin-Therapie stellt somit aktuell die optimale Therapieoption bei Lamivudin-Resistenz dar.

Entecavir ist auch bei Lamivudin-Resistenz wirksam. Die antivirale Aktivität ist jedoch geringer ausgeprägt als bei unvorbehandelten Patienten und erfordert daher eine höhere Dosierung. Unter einer Therapie mit 1 mg/d p.o. kann eine Reduktion der HBV-DNA um ca. 5,4 log-Stufen induziert werden. Eine Suppression der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze wird jedoch nur in 19% nach einem Jahr erzielt [32].

Tenofovir hat bisher die höchste antivirale Effektivität bei Lamivudin-Resistenz gezeigt [33]. Nach unseren Erfahrungen kommt es innerhalb eines Jahres zu einer kompletten Suppression der HBV-DNA in nahezu allen Fällen.

Therapie der Adefovir-Resistenz

Die Nukleosid-Analoga (Lamivudin, Entecavir und Telbivudin) sind bei Adefovir-Resistenz wirksam [34]. Da die Mehrzahl der Adefovir-resistenten Patienten bereits mit Lamivudin vorbehandelt wurde, wird aufgrund des hohen Risikos der erneuten Lamivudin-Resistenzentwicklung eine Fortführung der Adefovir-Therapie empfohlen ("add on").

Inkomplette Response auf Adefovir

Ein signifikanter Prozentsatz der Adefovir-behandelten Patienten zeigt trotz regelmäßiger Medikamenteneinnahme ein inkomplettes virologisches Ansprechen, welches durch eine persistierend hohe HBV-Replikation innerhalb der ersten 6 – 12 Therapiemo-

nate gekennzeichnet ist. Dieses primäre Therapieversagen steht nicht im Zusammenhang mit einer genotypischen Adefovir-Resistenz und ist daher von einem sekundären Therapieversagen im Rahmen der Resistenzbildung abzugrenzen. Eine hohe Virämie und eine genotypische Lamivudin-Resistenz scheinen Risikofaktoren für das primäre Therapieversagen darzustellen. Tenofovir (300 mg/Tag) hat sich in dieser Situation als äußerst effektive Therapieoption erwiesen [35]. Alternativ kann der Versuch einer Kombinationstherapie mit Lamivudin bzw. Entecavir plus Adefovir unternommen werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Mit der Einführung von PEG-IFN haben sich die therapeutischen Optionen für Patienten mit chronischer Hepatitis B erweitert. Von dieser zeitlich begrenzten Therapie profitiert allerdings langfristig nur ein geringer Prozentsatz aller HBV-infizierten Patienten. Unter Einbeziehung von Prognoseparametern sowie der HBV-DNA-Kinetik unter Therapie ist es möglich, sowohl besonders für die PEG-IFN -Therapie geeignete Patienten auszuwählen, als auch frühe Therapie-"Stop-Regeln" bei Nonresponse zu etablieren. Die bisherige Datenlage unterstützt noch nicht den generellen Einsatz einer initialen Kombinationstherapie mit PEG-IFN plus Lamivudin, wenngleich dieser Ansatz aufgrund der nachgewiesenen stärkeren HBV-DNA-Suppression sowie der signifikanten Senkung der Lamivudin-Resistenzrate weiter verfolgt werden sollte.

Die Mehrzahl aller Patienten mit chronischer Hepatitis B benötigt jedoch eine antivirale Langzeitbehandlung. Ziel der antiviralen Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga ist eine möglichst rasche und komplette Suppression der HBV-Replikation. Unter dieser Voraussetzung scheint auch aktuell eine initiale Monotherapie mit Lamivudin oder Adefovir vertretbar zu sein. Eine Kombinationstherapie ist indiziert, wenn es unter einer Monotherapie zur Resistenzbildung kommt, und sollte mit zwei Substanzen erfolgen, die untereinander nicht kreuzresistent sind (d.h. Nukleosid-Analoga plus Nukleotid-Analoga). Ein primäres inkomplettes virologisches An-

sprechen stellt heutzutage das Hauptproblem bei der Nukleos(t)id-Analoga-Therapie dar. Die unter der Behandlung persistierende Virämie kann nicht nur zu einer Progression der Erkrankung führen, sondern ist auch mit einer hohen Rate an Resistenzentwicklungen assoziiert. Bei inkompletter virologischer Response sollte daher frühzeitig (vor Resistenzentwicklung) ein alternatives Therapieoption eingesetzt werden (z.B. Lamivudin plus Adefovir Kombination (Abb. 7)). Es ist zu erwarten, daß die neuartigen und im Vergleich zu Adefovir und Lamivudin stärker antiviral wirksamen Inhibitoren der HBV-Polymerase wie Entecavir, Telbivudin, Tenofovir, oder Clevudin die therapeutischen Optionen bei der chronischen HBV-Infektion weiter verbessern werden. Inwiefern mit diesen Substanzen langfristig auch in der Monotherapie das Problem der Resistenzentwicklung günstig beeinflusst werden kann, muß durch Studien geprüft werden.

Literatur

- [1] Thierfelder W., W. Hellenbrand, H. Meisel, E. Schreier, R. Dortschy: Prevalence of markers for hepatitis A, B, and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey (1998). *Eur. J. Epidemiol.* 17, 429-435 (2001).
- [2] Marschall T., A. Kramer, L. Pruffer-Kramer, R. Mikolajczyk, M. Kretzschmar: Does migration from high and intermediate endemic regions increase the prevalence of hepatitis B infection in Germany? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 130, 2753-2758 (2005).
- [3] Chen C.J., H.I. Yang, J. Su, C.L. Jen, S.L. You, S.N. Lu, G.T. Huang, U.H. Iloeje: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 295, 65-73 (2006).
- [4] Iloeje U.H., H.I. Yang, J. Su, C.L. Jen, S.L. You, C.J. Chen: Risk evaluation of viral load elevation and associated liver disease/cancer – in HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 130, 678-686 (2006).
- [5] Saldanha J., W. Gerlich, N. Lelie, P. Dawson, K. Heermann, A. Heath; WHO Collaborative Study Group: An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox. Sang.* 80, 63-71 (2001).
- [6] Hadziyannis S.J., D. Vassilopoulos: Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 34, 617-623 (2001).

- [7] Yuen M.F., H.J. Yuan, D.K.H. Wong, J.C.H. Yuen, W.M. Wong, A.O.O. Chan, B.C.Y. Wong, K.C. Lai, C.L. Lai: Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 54, 1610-1614 (2005).
- [8] Mommeja-Marin H., E. Mondou, M.R. Blum, F. Rousseau: Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 37, 1309-1319 (2002).
- [9] Dienstag J.L., R.D. Goldin, E.J. Heathcote, H.W. Hann, M. Woessner, S.L. Stephenson, S. Gardner, D.F. Gray, E.R. Schiff: Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 124, 105-117 (2003).
- [10] Liaw Y.F., J.J. Sung, W.C. Chow, G. Farrell, C.Z. Lee, H. Yuen, T. Tanwandee, Q.M. Tao, K. Shue, O.N. Keene, J.S. Dixon, D.F. Gray, J. Sabbat: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N. Engl. J. Med.* 351, 1521-1531 (2004).
- [11] Werle-Lapostolle B., S. Bowden, S. Locarnini, K. Wursthorn, J. Petersen, G. Lau, C. Trepo, P. Marcellin, Z. Goodman, W.E. Delaney, S. Xiong, C.L. Brosgart, S.S. Chen, C.S. Gibbs, F. Zoulim: Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 126, 1750-1758 (2004).
- [12] Chu C.J., M. Hussain, A.S.F. Lok: Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 36, 1408-1415 (2002).
- [13] Lampertico P., M. Vigano, E. Manenti, M. Iavarone, G. Lunghi, M. Colombo: Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 42, 1414-1419 (2005).
- [14] Hsu Y.S., R.N. Chien, C.T. Yeh, I.S. Sheen, H.Y. Chiou, C.M. Chu, Y.F. Liaw: Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 35, 1522-1527 (2002).
- [15] Sherman M: Predicting survival in hepatitis B. *Gut* 54, 1521-1523 (2005).
- [16] Yuen M.F., C.K. Hui, C.C. Cheng, C.H. Wu, Y.P. Lai, C.L. Lai: Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: the effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 34, 139-145 (2001).
- [17] Hadziyannis S., N. Tassopoulos, T.T. Chang, J. Heathcote, G. Kitis, M. Rizzetto, P. Marcellin, S.G. Lim, Z. Goodman, S. Arterburn, J. Ma, S. Xiong, ■■■. Borroto-Esoda, C. Brosgart: Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy. *Hepatology* 42, 754A (2005).
- [18] Lau G.K.K., T. Piratvisuth, K.X. Luo, P. Marcellin, S. Thongasawat, G. Cooksley, E. Gane, M.W. Fried, W.C. Chow, S.W. Paik, W.Y. Chang, T. Berg, R. Flisiak, P. McCloud, N. Pluck: PEG-interferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 352, 2682-2695 (2005).
- [19] Marcellin P., G.K. Lau, F. Bonino, P. Farci, S. Hadziyannis, R. Jin, Z.M. Lu, T. Piratvisuth, G. Germanidis, C. Yurdaydin, M. Diago, S. Gurel, M.Y. Lai, P. Button, N. Pluck: PEGinterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 351, 1206-1217 (2004).
- [20] Shiffman M., P. Marcellin, L. Jeffers, S. Gordon, M. Peters, M. Rizzetto, P. Buggisch, D. Vetter, G.S. Choy, C. Westland: HBsAg seroconversion in adefovir dipivoxil (ADV) treated chronic hepatitis B patients. *J. Hepatol.* 40, 17A (2004).
- [21] Janssen H.L., M. van Zonneveld, H. Senturk, S. Zeuzem, U.S. Akarca, Y. Cakaloglu, C. Simon, T.M. So, G. Gerken, R.A. de Man, H.G. Niesters, P. Zondervan, B. Hansen, S.W. Schalm: Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 365, 123-129 (2005).
- [22] Lok A.S., E.J. Heathcote, J.H. Hoofnagle: Management of hepatitis B: 2000 – Summary of a workshop. *Gastroenterology* 120, 1828-1853 (2001).
- [23] Marcellin P., F. Bonino, G.K. Lau, P. Farzi, T. Piratvisuth, R. Jin, S. Gurel, S. Hadziyannis, Z.-M. Lu, M. Popescu: Factors associated with sustained virologic response 1 year after treatment with peginterferon alfa-2a (40KD9 (Pegasys) monotherapy for HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 42, 580A (2005).
- [24] Keefe E.B., D.T. Dietrich, S.-H.B. Han, I.M. Jacobson, P. Martin, E.R. Schiff, H. Tobias, T.L. Wright: A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2, 87-106 (2004).
- [25] Manns M.P., H. Wedemeyer, S. Meyer, M. Roggendorf, C. Niederau, H.E. Blum, W. Jilg, W.E. Fleig: Diagnosis, progression and therapy of hepatitis-B-virus infection – results of an evidenced based consensus conference of the German Society for Alimentary Metabolic Disorders and in cooperation with the Hepatitis Competence Network. *Z. Gastroenterol.* 42, 677-678 (2004).
- [26] Liaw Y.-F.: Results of lamivudine trials in Asia. *J. Hepatol.* ■■■, S111-S115 (2003).
- [27] Erhardt A., D. Blondin, K. Hauck, A. Sagir, T. Kohnle, T. Heintges, D. Haussinger: Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 54, 1009-1013 (2005).
- [28] van Bömmel F., U. Mihm, M.C. Jung, A. Bergk, C. Sarrazin, R. Zachoval, T. Gerlach, B. Wiedenmann, U. Hopf, T. Berg: Multifactorial analysis of host and virus related risk factors for development of viral resistance during long-term lamivudine treatment of HBV infection. *Hepatology* 38, 720A-721A (2003).
- [29] Lai C.L., J. Dienstag, E. Schiff, N.W. Leung, M. Atkins, C. Hunt, N. Brown, M. Woessner, R. Boehme, L. Condeary: Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin. Infect. Dis.* 36, 687-696 (2003).
- [30] Locarnini S., X. Qi, S. Arterburn et al.: Incidence of emergence of adefovir resistant HBV during four years of adefovir dipivoxil (ADV) therapy for

- patients with chronic hepatitis B (CHB). *J. Hepatol.* 42, 32 (2005).
- [31] Yuen M.F., E. Sablon, C.K. Hui, H.J. Yuan, H. Decraemer, C.L. Lai: Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 34, 785-791 (2001).
- [32] Sherman M., C. Yurdaydin, J. Sollano, M. Silva, Y.F. Liaw, J. Cianciara, A. Boron-Kaczmarska, P. Martin, Z. Goodman, R. Colonna, A. Cross, G. Denisky, B. Kreter, R. Hindes; *AI463026 BEHoLD Study Group*: Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 130, 2039-2049 (2006).
- [33] van Bömmel F., T. Wünsche, S. Mauss, P. Reinke, A. Bergk, D. Schürmann, B. Wiedenmann, T. Berg: Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 40, 1421-1425 (2004).
- [34] Peters M.G., H.W. Hann, P. Martin, E.J. Heathcote, P. Buggisch, R. Rubin, M. Bouliere, K. Kowdely, C. Trepo, D.F. Gray, M. Sullivan, K. Kleber, R. Ebrahimi, S. Xiong, C.L. Brosgart: Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 126, 91-101 (2004).
- [35] van Bömmel F., H.H. Feucht, B. Möller, U. Spengler, B. Zöllner, C. Sarrazin, D. Hüppe, B. Wiedenmann, T. Berg: Tenofovir rescue for patients with lamivudine resistant HBV infection with suboptimal virologic response to adefovir. *Hepatology* 42, 589-590A (2005).
- [36] Marcellin P., T.T. Chang, S.G. Lim, M.J. Tong, W. Sievert, M.L. Shiffman, L. Jeffers, Z. Goodman, M.S. Wulfsohn, S. Xiong, J. Fry, C.L. Brosgart; *Adefovir Dipivoxil 437 Study Group*: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 348, 808-816 (2003).
- [37] Hadziyannis S.J., N.C. Tassopoulos, E.J. Heathcote, T.T. Chang, G. Kitis, M. Rizzetto, P. Marcellin, S.G. Lim, Z. Goodman, M.S. Wulfsohn, S. Xiong, J. Fry, C.L. Brosgart; *Adefovir Dipivoxil 438 Study Group*: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 348, 800-807 (2003). Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 348, 1192 (2003).
- [38] Chang T.T., R.G. Gish, R. de Man, A. Gadano, J. Sollano, Y.C. Chao, A.S. Lok, K.H. Han, Z. Goodman, J. Zhu, A. Cross, D. DeHertogh, R. Wilber, R. Colonna, D. Apelian; *BEHoLD AI463022 Study Group*: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 354, 1001-1010 (2006).
- [39] Lai C.L., D. Shouval, A.S. Lok, T.T. Chang, H. Cheinquer, Z. Goodman, D. DeHertogh, R. Wilber, R.C. Zink, A. Cross, R. Colonna, L. Fernandes; *BEHoLD AI463027 Study Group*: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 354, 1011-1020 (2006).
- [40] Lai C., E. Gane, Y. Liaw et al.: Telbivudine (LdT) vs. lamivudine for chronic hepatitis B: first-year results from the international phase III GLOBE trial. Program and abstracts of the 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, California. November 11 – 15, 2005. Abstract LB1.
- [41] Lim S.G., T.M. Ng, N. Kung, Z. Krastev, M. Volfova, P. Husa, S.S. Lee, S. Chan, M.L. Shiffman, M.K. Washington, A. Rigney, J. Anderson, E. Mondou, A. Snow, J. Sorbel, R. Guan, F. Rousseau; *Emtricitabine FTCB-301 Study Group*: A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch. Intern. Med.* 166, 49-56 (2006).

PD Dr. med. T. Berg
 Medizinische Klinik m.S. Hepatologie und
 Gastroenterologie
 Universitätsklinikum Charité
 Campus Virchow Klinikum
 Universitätsmedizin Berlin
 Augustenburger Platz 1
 D-13353 Berlin
 thomas.berg@charite.de