

**Die Krankheitsaspekte einer Hepatitis B-Virusinfektion  
Eine Analyse der Fälle an der Universitätsklinik Bonn  
zwischen 2000-2011**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn**

**Jiayuan Yang  
aus Chifeng/China**

**2014**

Angefertigt mit Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. U. Spengler
2. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Wolf

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.09.2014

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I – Allgemeine Innere  
Medizin

Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

献给我的妈妈(邵玉贤)爸爸(杨和林), 感谢你们给我的爱和勇气

Meinen Eltern,

in großer Dankbarkeit für ihre Liebe und Unterstützung



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1 Definition, Geschichte und Epidemiologie der Hepatitis B.....	8
1.2 Das Hepatitis B Virus.....	9
1.2.1 Immunreaktion des Hepatitis B Virus.....	10
1.2.2 Virusvarianten des Hepatitis B Virus.....	10
1.2.3 Genotypen des Hepatitis B Virus.....	11
1.3 Klinik und Syndrome einer Hepatitis B Infektion.....	12
1.3.1 Akute Hepatitis B.....	12
1.3.2 Chronische Hepatitis B.....	13
1.3.3 Verlaufsformen der chronischen Hepatitis B.....	13
1.3.4 Phasen der chronischen Hepatitis B.....	14
1.3.5 Sonderformen der Hepatitis B.....	16
1.3.5.1 Persistenz der cccDNA und HBV-Reaktivierung unter Immunsuppression..	16
1.3.5.2 „Anti-HBc-only“ Status.....	16
1.3.5.3 Okkulte HBV-Infektion.....	16
1.3.6 Hepatitis Delta.....	17
1.4 Diagnostik.....	18
1.4.1 Serologische Marker der Hepatitis B Infektion.....	18
1.4.1.1 HBsAg und Anti-HBs.....	19
1.4.1.2 HBeAg und Anti-HBe.....	19
1.4.1.3 Anti-HBc.....	20
1.4.2 Molekulare Tests für eine HBV-Infektion.....	20
1.4.3 Diagnostisches Vorgehen nach aktuellen Leitlinien.....	21
1.5 Fragestellung.....	23
2. Methoden.....	24
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Überblick über alle Patienten.....	28
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....	28
3.1.2 Einteilung nach dem klinischen Verlauf.....	31
3.1.3 Infektionsquellen.....	31
3.2 Analyse von verschiedenen Verläufen der HBV-Infektion.....	33
3.2.1 Geschlechtsverteilung in den Untergruppen mit unterschiedlichem Verlauf der HBV-Infektion.....	34
3.2.2 Altersverteilung in den Untergruppen mit unterschiedlichem Verlauf der HBV-Infektion.....	35
3.2.3 Verteilung der Migranten in den Untergruppen mit unterschiedlichem Verlauf der HBV-Infektion.....	36
3.2.4 Auftreten von Koinfektionen in den Untergruppen mit unterschiedlichem	

	Verlauf der HBV-Infektion.....	38
3.2.5	Auftreten einer Zirrhose in den Untergruppen mit unterschiedlichem Verlauf der HBV-Infektion.....	39
3.3	Vergleich der HBV-Infektion zwischen deutschen Patienten und Migranten.....	40
3.4	Vergleich von Patienten mit/ohne Nachweis von HBeAg.....	45
3.5	Einsatz und Erfolg einer antiviralen Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B.....	51
3.6	Therapieerfolg der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis B.....	63
3.6.1	Überblick.....	65
3.6.2	Analyse des Therapieerfolgs bei der Interferon Therapie.....	69
3.6.3	Analyse der Nukleos(t)ide-Analoga Therapie.....	72
3.6.4	Therapiewechsel.....	75
3.7	Analyse der transplantierten Patienten.....	77
4.	Diskussion.....	78
4.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	78
4.1.1	Allgemeine Charakteristik der Bonner Hepatitis B Patienten.....	78
4.1.2	Patienten mit chronischer Hepatitis B Infektion.....	81
4.1.3	Unterschiede zwischen der HBe-positiven und HBe-negativen Hepatitis B.....	82
4.2	Limitationen bei der Interpretation der eigenen Ergebnisse.....	83
4.3	Bedeutung der Ergebnisse für die ärztliche Behandlung.....	84
5.	Zusammenfassung.....	86
6.	Literaturverzeichnis.....	88
7.	Danksagung.....	96

## Abkürzungsverzeichnis

AFP	$\alpha$ -Fetoprotein
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
Anti-HBc	Hepatitis B core Antikörper
Anti-HBe	Hepatitis B e Antikörper
Anti-HBs	Hepatitis B surface Antikörper
cccDNA	covalently closed circular DNA
HBcAg	Hepatitis B core Antigen
HBeAg	Hepatitis B early Antigen
HBIG	Hepatitis B Immunoglobulin
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HBV-DNA	Hepatitis B-Virus Desoxyribonukleinsäure
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis Delta-Virus
HIV	Human immunodeficiency Virus
IFN	Interferon alpha
LTx	Lebertransplantation
PCR	polymerase chain reaction
PEG	pegyliert

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition, Geschichte und Epidemiologie der Hepatitis B

Hepatitis B ist eine Infektionskrankheit, die durch das Hepatitis B Virus verursacht wird; sie kann sowohl akut als auch chronisch verlaufen. Das Hepatitis B Virus (HBV) ist ein kleines, hepatotropes DNA Virus aus der Familie der Hepadnaviren. Die Übertragungswege sind Blut und andere Körperflüssigkeiten. Laut einer Statistik der Weltgesundheitsorganisation ist Hepatitis B eine der weltweit häufigsten Infektionskrankheiten. Ca. 2 Milliarden Menschen sind mit dem Hepatitis B Virus infiziert. Etwa 240 Millionen Menschen haben eine chronische Infektion. Jährlich sterben ungefähr 600.000 Menschen an Folgeerkrankungen der Hepatitis B Infektion (Robert Koch Institut, 2011).

Die Seroprävalenz für Anti-HBc und HBsAg beträgt jeweils 7 % und 0,6 % in Deutschland, woraus man schließen kann, dass 7 % der deutschen Bevölkerung die Infektion durchgemacht haben und 0,6 % eine chronische Infektion haben (AWMF, 2011).

Die nachstehende Abbildung 1 zeigt die weltweite Prävalenz der Hepatitis B:

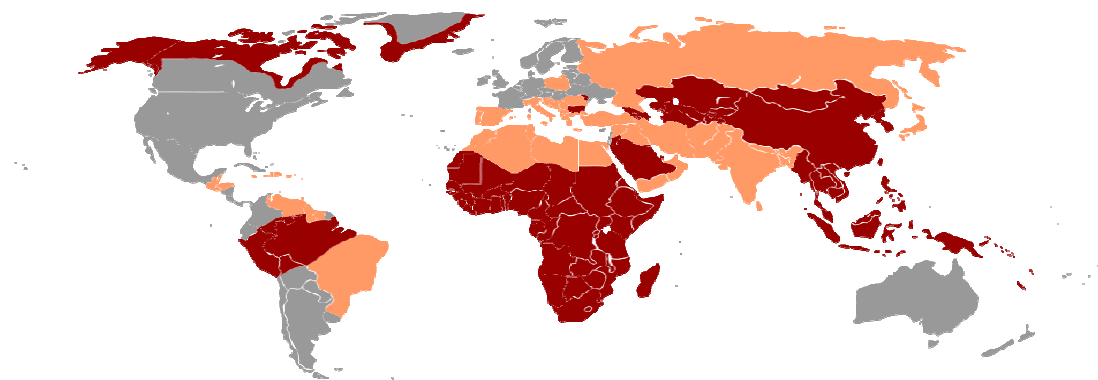


Abb. 1: Weltweite Prävalenz der Hepatitis B, 2005 (Wikimedia, 2005)

- Hoch: Prävalenz des HBsAg > 8 %
- Mittel: Prävalenz des HBsAg 2-7 %
- Niedrig: Prävalenz des HBsAg < 2 %



## 1.2 Das Hepatitis B Virus

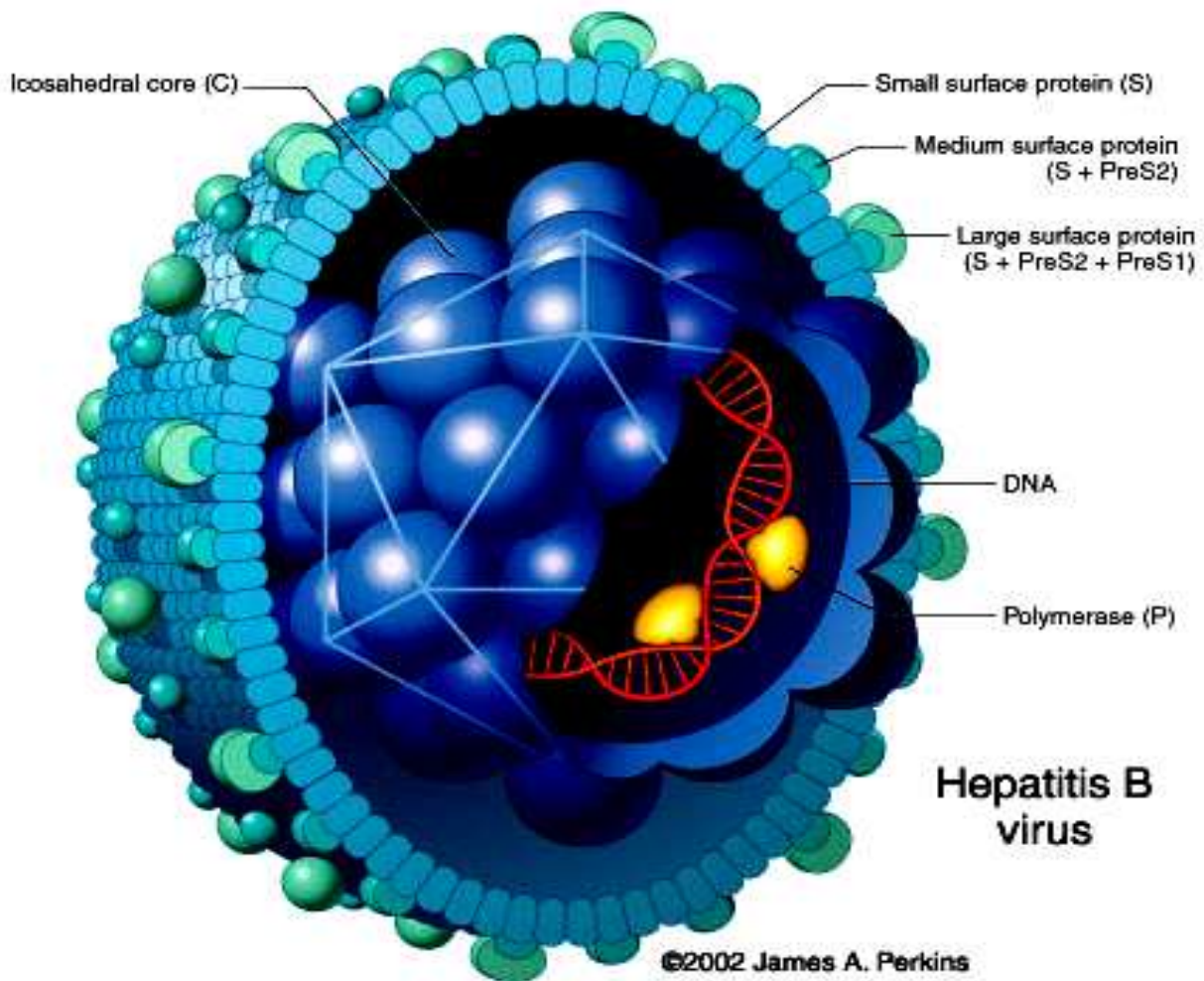


Abb. 2: Aufbau des Hepatitis B Virus (Perkins, 2002)

Das Hepatitis B Virus ist ein 100-200 nm großes, behülltes, partiell doppelsträngiges DNA Virus (Abbildung 2), das im Blut, Sperma, Zervixsekret, Tränenflüssigkeit, Speichel und in der Muttermilch vorkommt. Blut, Blutprodukte und Sexualkontakt sind hauptsächlich für die Infektion verantwortlich. Als einziges Reservoir ist der Mensch bekannt (Hof und Dörries, 2009).

In vielen entwickelten Ländern ist der Infektionszeitpunkt typischerweise das Erwachsenenalter. Hier ist die Chronifizierungsrate eher gering (5 %). In Regionen, wo die Hepatitis B Prävalenz hoch ist (z.B. Asien, Afrika, südlich der Sahara), infizieren sich die Patienten überwiegend in der Perinatalzeit unter der Geburt. Daher

ist dort ohne eine rechtzeitige Impfung die Chronifizierungsrate ziemlich hoch (> 90 %) (Yim und Lok, 2006).

### **1.2.1 Immunreaktion des Hepatitis B Virus**

Im Tiermodell sind HBV-DNA und HBcAg erst 3-5 Wochen nach der Infektion in der Leber detektierbar, allerdings, ohne dass sofort eine Leberschädigung oder Typ I IFN Antwort besteht. Nach einigen Wochen fängt die GPT zu steigen an, gleichzeitig werden T-Zellen und IFN-gamma in der Leber detektiert. Durch diese Immunantwort versucht das Immunsystem HBV zu klären. Daraus schließt man, dass HBV nicht zytopathisch und zunächst nur wenig immunogen ist. Leberschädigungen und Viruselimination werden über eine durch T-Zellen vermittelte Immunreaktion bewirkt. Deshalb wird HBV auch als "heimliches Virus" bezeichnet, dessen Verbreitung in der frühen Infektionsphase nicht vom Immunsystem erkannt wird.

Die Viruselimination gelingt nicht immer; im Fall einer chronischen Infektion kann aber eine persistierende Aktivierung des Immunsystems einschließlich einer schwachen Typ I IFN Antwort beobachtet werden (Dunn et al., 2009). HBV selbst zeigt kaum Zytopathogenität. Jedoch lysieren HBV-spezifische zytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten infizierte Hepatozyten. Diese Immunreaktion führt dann zur Leberschädigung. Darüber hinaus spielen von T-Lymphozyten ausgeschüttete Zytokine wie etwa TNF alpha für die Entzündung und Nekrose in der Leber eine Rolle. HBV befällt auch extrahepatische Zellen, z. B. die mononukleären Zellen des Blutes. Auch ist ein Befall des Knochenmarks bekannt, bei dem die Hämatopoese gravierend beeinträchtigt werden kann (Hof und Dörries, 2009).

### **1.2.2 Virusvarianten des Hepatitis B Virus**

Die Replikation von HBV erfolgt asymmetrisch über eine reverse Transkription mit einem RNA Zwischenstadium. Deshalb neigt die Replikation zu häufigen Mutationen (Summers und Mason, 1982). Die Mutationsrate beträgt ungefähr  $1: 2^{10}$

Basen/Patient/Jahr. Dies ist ungefähr 100 Mal höher als die Rate von anderen DNA Viren (Girones und Miller, 1989). Dadurch existieren mehrere Virusvarianten.

Die sogenannte Precore und Core Promoter Varianten sind mit einem schwereren Verlauf der Lebererkrankungen assoziiert und erhöhen das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (Baptista et al., 1999; Brunetto et al., 1991; Carman et al., 1989; Fang et al., 1998; Lindh et al., 1999; Orito et al., 2001). Patienten mit Pre-S/S Mutation entwickeln nach Lebertransplantation trotz HBIG Prophylaxe eine erneute Hepatitis B, und Kinder von einer HBsAg positiven Mutter mit Pre-S/S Mutation können trotz passiver und aktiver HBV Impfung eine Hepatitis B Infektion bekommen. Wichtig sind vor allem Mutationen im Polymerasegen, da sie zur Resistenzbildung gegen antivirale Wirkstoffe führen (Lok, 2013).

### **1.2.3 Genotypen des Hepatitis B Virus**

Man klassifiziert HBV in acht Genotypen (A bis H), die sich jeweils um > 8 % in ihrer DNA-Sequenz unterscheiden (Arauz-Ruiz et al., 2002; Norder et al., 1994; Stuyver et al., 2000). Das Vorkommen der einzelnen Genotypen variiert geographisch (Lindh et al., 1997; Norder et al., 1993; Stuyver et al., 2000). Genotyp A kommt hauptsächlich in Nordeuropa, Nordamerika, Indien und Afrika vor. In Asien dominieren Genotyp B und C. Genotyp D findet man überwiegend in Südeuropa, im Mittleren Osten und in Indien. Obwohl eine Genotyp-Bestimmung noch nicht zur Routinediagnostik gehört, weiß man inzwischen, dass die Genotypen die HBeAg Serokonversionrate, den Schweregrad der Lebererkrankung und die Response auf eine Interferontherapie beeinflussen (Lok, 2012).

## **1.3 Klinik und Syndrome einer Hepatitis B Infektion**

### **1.3.1 Akute Hepatitis B**

Die Inkubationszeit bei akuter Hepatitis B beträgt bis zu 6 Monate. Dann können Fieber, Hautausschlag, Arthralgien und Arthritis auftreten. Danach entwickeln sich schleichend unspezifische Allgemeinsymptome, wie z.B. Malaise, Anorexia, Nausea mit gelegentlichem Erbrechen und niedrigem Fieber, Myalgie und Erschöpfung. Auch ein gestörtes Geschmackempfinden und eine gestörte Riechwahrnehmung sind möglich.

Einige Patienten klagen über intermittierende leichte bis mittlere Schmerzen im rechten oberen Quadranten oder Epigastrium. Nur ca. 30 % der Patienten entwickeln einen Ikterus. Dieser erscheint normalerweise innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der konstitutionellen Symptome. Im Allgemeinen klingen alle oben genannten Symptome nach Erreichen des Transaminasengipfels und dem Auftreten eines Ikterus ab. Sie verschwinden in der Regel nach 1 bis 3 Monaten, aber einige Patienten geben eine persistierende Erschöpfung auch nach der Transaminasenormalisierung an. Ungefähr 5 % bis 15 % der Patienten entwickeln eine Splenomegalie. Eine leichte Lymphknotenvergrößerung kann ebenfalls auftreten. Eine schwerwiegende Komplikation stellt ein fulminanter Verlauf mit hepatischer Enzephalopathie, Gerinnungsstörung und Multiorganversagen dar.

Das Chronifizierungsrisiko ist umgekehrt proportional zu dem Infektionsalter mit akuter Hepatitis B. Bei weniger als 5 % immunkompetenter Erwachsener entwickelt sich eine chronische Infektion, wohl aber bei bis zu 95 % der Patienten, die sich im Kindesalter damit infiziert haben (Chan und Wong, 2012).

### **1.3.2 Chronische Hepatitis B**

Eine länger als 6 Monate fortbestehende HBV-Infektion mit positiven HBsAg bezeichnet man definitionsgemäß als chronische Hepatitis (AWMF, 2011).

In Regionen mit niedriger oder mittlerer HBV-Prävalenz haben ca. 30 % bis 50 % der chronisch infizierten Patienten vorher eine symptomatische akute Hepatitis B durchgemacht. Eine akute oder symptomatische Hepatitis B ist bei den meisten chronisch infizierten Patienten aus Regionen mit hoher Durchseuchung nicht zu eruieren. In diesen Regionen ist eine perinatale Übertragung der häufigste Transmissionsweg.

Eine Beteiligung extrahepatischer Organe ist insbesondere nach langer Hepatitis B Infektion möglich. Polyarteritis Nodosa, Glomerulonephritis und Papular Acrodermatitis (Gianotti Disease) sind typische extrahepatische Manifestationen der Hepatitis B (Chan und Wong, 2012).

### **1.3.3 Verlaufsformen der chronischen Hepatitis B**

Die chronische Hepatitis B Infektion hat folgende Verlaufsmöglichkeiten: Asymptomatische (gesunde) HBsAg-Träger, deren serologische HBV-Marker HBsAg, anti-HBc, anti-HBe positive, anti-HBs negativ, HBeAg negativ oder positiv sind, deren Leberenzyme und Syntheseleistung wie z. B. Quick-Wert und Albumin aber normal sind. Man bezeichnet diese Personen auch als immuntolerante HBV-Träger. Sie können eine unterschiedlich hohe Viruslast haben, aber die Transaminasen sind unauffällig oder nur geringfügig erhöht. Dabei handelt es sich oft um eine perinatal übertragene Hepatitis B. Bei replikativer Hepatitis B wird nochmalig zwischen HBeAg-positiver/-negativer Verlaufsform unterschieden (Herold, 2010).

Patienten mit chronischer Hepatitis B weisen wechselnd erhöhte Transaminasen auf. Gelegentlich treten bei ihnen unspezifische Symptome auf wie z. B. Erschöpfung oder ein Druck im rechten Oberbauch. Eine körperliche Untersuchung kann Leberhautzeichen als Hinweis auf eine chronische Lebererkrankung oder eine

geringe Hepatomegalie ergeben. Schließlich kann sich eine Leberzirrhose entwickeln. Bei chronischer Erkrankung können bei einigen Patienten akute Entzündungsschübe auftreten, deren Symptome wie Erschöpfung, Anorexie, Nausea und Ikterus, denen einer akuten Hepatitis ähneln. In seltenen Fällen kann die akute Exacerbation zu einer hepatischen Dekompensation führen.

Die Laborwerte von chronisch infizierten Patienten sind im Falle asymptomatischer Virusträger praktisch unauffällig. Erhöhte Leberenzymwerte (bis ca. 5 x) sind ein Hinweis auf chronische Hepatitis B. Die ALT ist normalerweise höher als die AST. Während einer akuten Exacerbation sind allerdings Anstiege der Leberenzyme bis über 1000 IU/L möglich.

#### **1.3.4 Phasen der chronischen Hepatitis B (Chan und Wong, 2012)**

95 % der Erwachsenen mit akuter Hepatitis B entwickeln eine spontane HBsAg Seroclearance innerhalb von 6 Monaten. Immuntoleranz wird bei erwachsenen Patienten nur selten beobachtet (z. B. wenn eine HBV-Infektion im Rahmen einer Knochenmarktransplantation erworben wird). Im natürlichen Verlauf einer chronischen Hepatitis B Infektion lassen sich 4 Phasen unterscheiden: Immuntoleranz, Immunclearance, niedrig replikativer Trägerstatus und Reaktivierungsphase.

##### **Immuntolerante-Phase**

Die initiale Phase von Patienten, die in der perinatalen Periode oder in der frühen Kindheit infiziert wurden, ist durch eine hohe HBV Replikation und eine geringe Immunresponse gekennzeichnet. Serum HBV-DNA ist hoch und HBeAg ist positiv, während ALT normal ist und die Patienten asymptomatisch sind. Eine Nekroinflammation und Fibrose wird histologisch praktisch nicht beobachtet. HBeAg Seroconversion ist ungewöhnlich für diese Phase. Die Patienten bleiben bis in das Erwachsenenalter hoch virämisch. Dies erklärt die hohe Prävalenz einer perinatalen

Übertragung in Asien und Afrika. Der exakte Mechanismus der Immuntoleranz ist noch unklar (Chan und Wong, 2012).

### **Immunclearance-Phase**

Typisch für die zweite Phase ist ein Anstieg der Transaminasen, ein Abfall der HBV-DNA. Es kann zur HBe-antiHBe Serokonversion kommen (HBeAg Serokonversionsrate 10 % bis 20 %). Die Clearance wird auf eine gesteigerte Aktivierung des Immunsystems zurückgeführt, die vermutlich durch eine Zytolyse der HBV-infizierten Zellen die Infektion kontrolliert (Chan und Wong, 2012).

### **Niedrige oder nicht replikative-Phase (inaktiver Carrier Status)**

Diese Phase folgt häufig bei den Patienten, die eine Immunclearance erreicht haben, HBeAg Serokonversion und niedrige/nicht detektierbare HBV-DNA sind typisch. Die Entzündungsaktivität in der Leber ist gering. Nach erfolgreicher HBeAg Serokonversion entwickeln einige Patienten auch eine HBsAg Serokonversion. Die jährliche Rate liegt zwischen 0,5 % und 1 % bei Patienten unter 30 Jahren, und zwischen 1,5 % und 2 % bei Patienten über 40 Jahren. Patienten, die eine HBsAg Seroclearance erreicht haben, haben eine günstige Prognose. Sie gelten deshalb als "ausgeheilt", obwohl mit hochempfindlichen Nachweisverfahren noch HBV-DNA nachweisbar sein kann (Chan und Wong, 2012). Die klinische Ausheilung der chronischen Hepatitis kann spontan oder unter Therapie auftreten. Serologisches Merkmal ist der Verlust der HBsAg, in den meisten Fällen geht eine Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe voraus. Protektive Immunität wird angenommen, wenn das Anti-HBs 100 IU/L übersteigt (AWMF, 2011).

### **1.3.5 Sonderformen der Hepatitis B (AWMF, 2011)**

#### **1.3.5.1 Persistenz der cccDNA und HBV-Reaktivierung unter Immunsuppression**

Auch bei HBs-Serokonversion persistiert HBV in einzelnen Zellen. Denn nach Eintritt des Virus in die Zelle wird die sog. cccDNA (covalently closed circular DNA) gebildet. Diese „Sicherheitskopie“ ist sehr stabil und stellt den Ausgangspunkt einer HBV-Reaktivierung unter Immunsuppression oder Chemotherapie dar. Die Persistenz von HBV-DNA ist vermutlich auch die Ursache dafür, dass Patienten nach HBs-Serokonversion ein leicht erhöhtes Risiko besitzen, an HCC zu erkranken (AWMF, 2011).

Es kann auch nach Ausheilung bzw. HBe-Serokonversion zu einer Reaktivierung kommen. Dies geschieht typischerweise in Zusammenhang mit einer Immunsuppression oder einem Immundefekt (z. B. AIDS). Klinisch ähnelt das Bild einer akuten Hepatitis oder es zeigt sich ein progressiver Verlauf als sogenannte fibrocholestatische Hepatitis.

#### **1.3.5.2 „Anti-HBc-only“ Status**

Der „Anti-HBc-only“ Status, d. h. isoliert nachweisbares Anti-HBc, findet sich bei Patienten, die zwar als ausgeheilt gelten, oft aber dennoch eine niedrige Hepatitis B Virämie aufweisen. Auch diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko eine HBV Reaktivierung unter Immunsuppression zu bekommen (AWMF, 2011).

#### **1.3.5.3 Okkulte HBV-Infektion**

Die okkulte HBV-Infektion ist eine weitere Sonderform. HBV-DNA ist mit empfindlichen Methoden nachweisbar (üblicherweise < 200 IU/L), obwohl HBsAg nicht nachweisbar ist. Anti-HBc- und Anti-HBs-Antikörper sind ebenfalls nicht zwangsläufig nachweisbar. Eine persistierende, okkulte HBV-Infektion kommt bei Patienten mit HCV- oder HIV-Koinfektion, kryptogener Leberzirrhose oder HCC vor. Gesunde Personen können in einigen Fällen, z. B. nach einer erfolgreichen Impfung, in eine vorübergehende



(transiente) okkulte HBV-Infektion eintreten, wenn der Anti-HBs-Titer  $< 100$  IU/L gesunken ist und eine HBV Exposition stattgefunden hat (AWMF, 2011).

### **1.3.6 Hepatitis Delta**

Die Hepatitis Delta ist eine Infektionskrankheit, die durch das Hepatitis-Delta-Virus (HDV) hervorgerufen wird. HDV benötigt die Hüllproteine des HBV, um intakte übertragbare Viren zu bilden. Übertragen wird HDV entweder als Koinfektion gleichzeitig mit HBV oder als Superinfektion, wenn ein HBV-Träger mit positivem HBsAg später mit HDV infiziert wird. HDV Koinfektion und HDV Superinfektion unterscheiden sich hinsichtlich einer späteren Ausheilung. Bei Koinfektion ist die Ausheilung häufig, während die Superinfektion in der Regel chronisch verläuft (AWMF, 2011).

## 1.4 Diagnostik

### 1.4.1 Serologische Marker der Hepatitis B Infektion (Chan und Wong, 2012)

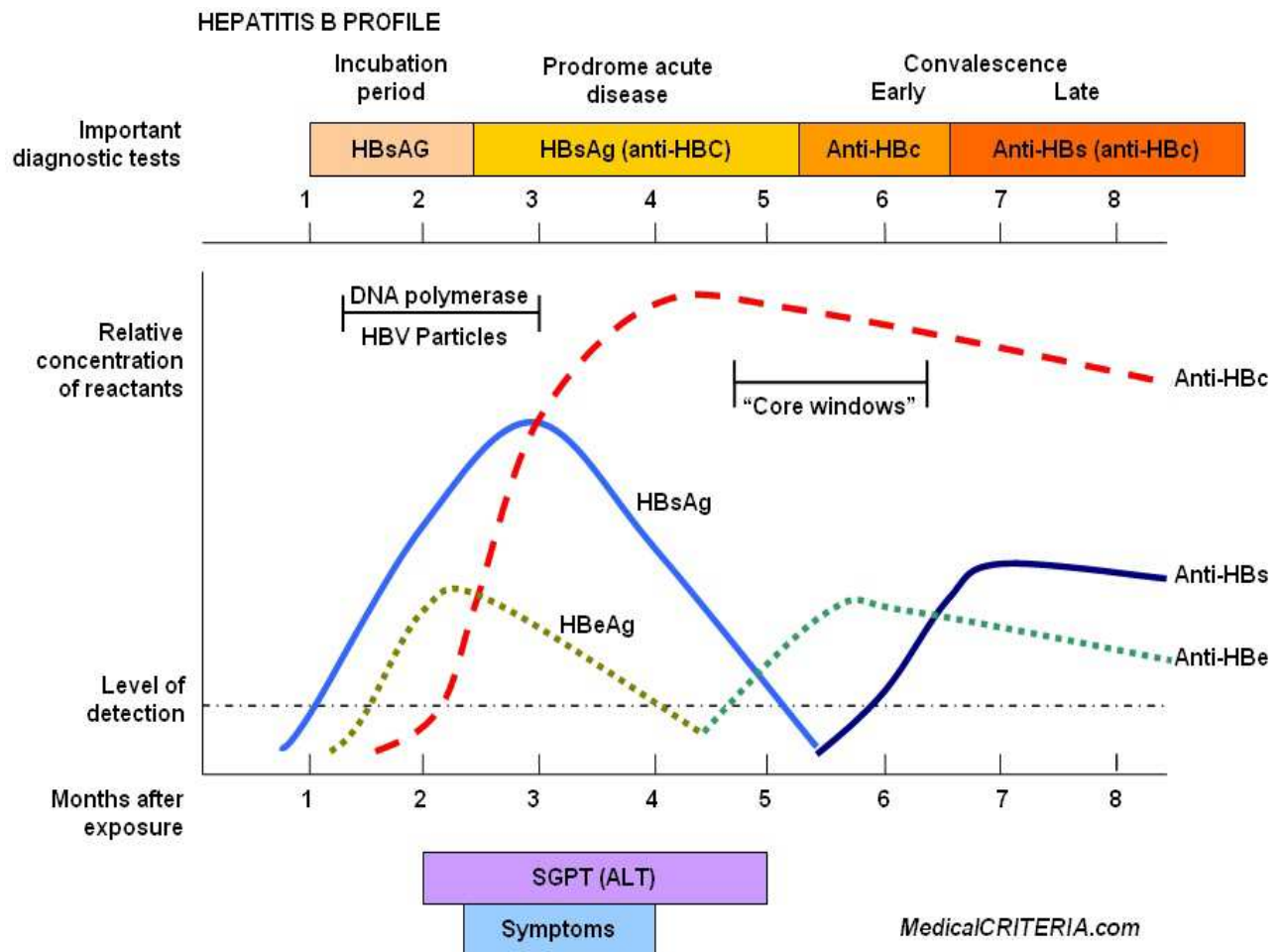


Abb. 3: Serologische Marker der Hepatitis B Infektion. Die genaue Beschreibung liefert der nachfolgende Text. (MedicalCRITERIA, 2011)

#### **1.4.1.1 HBsAg und Anti-HBs**

Bei akuter Hepatitis B taucht HBsAg zu Beginn der Infektion, häufig vor Symptombeginn und Anstieg der Transaminasen, auf (Abbildung 3). Bei den meisten erwachsenen Patienten verschwindet HBsAg innerhalb von 4 bis 6 Monaten. Es kann dann Anti-HBs einige Wochen später erscheinen (HBsAg Seroclearance). Nach einer Serokonversion von HBsAg zu Anti-HBs kann HBV-DNA immer noch in der Leber detektiert werden und eine HBV-spezifische T-Zell-Response ist auch nach Jahrzehnten noch nachweisbar (Chan und Wong, 2012). Anti-HBs ist ein neutralisierender Antikörper und vermittelt Schutz vor einer HBV-Infektion. Dies ist auch der Antikörper, der durch die Impfung induziert werden soll. In seltenen Fällen können sich Patienten mit positiven Anti-HBs dennoch mit HBV infizieren, wenn Mutationen im Bereich der antigenen Determinante des HBsAg aufgetreten sind (Chan und Wong, 2012). Eine Persistenz des HBsAg von länger als 6 Monaten zeigt den Übergang in eine chronische Infektion an.

#### **1.4.1.2 HBeAg und Anti-HBe**

HBeAg ist ein sezerniertes virales Protein. HBeAg wird ebenfalls früh bei akuter Hepatitis B gefunden und verschwindet meist schnell nach dem GPT Gipfel. Länger als 3 Monate nach dem Krankheitsbeginn persistierendes HBeAg kann auf eine Entwicklung zu einer chronischen Infektion hinweisen.

Chronisch infizierte Patienten, die ein positives HBeAg haben, zeigen in der Regel eine hohe Virusreplikation. HBeAg ist positiv vor allem in der Immuntoleranz-Phase und frühen Immunclearance-Phase. Der Verlust von HBeAg, die sogenannte HBeAg-antiHBe Serokonversion ist in der Regel mit einem günstigen Verlauf der HBV-Infektion verbunden (Chan und Wong, 2012). Es gibt aber auch chronische Hepatitis B-Verläufe ohne sezerniertes HBeAg. Dies beruht u.a. darauf, dass Precore

stop codon Mutationen und/oder core Promoter Mutationen eine Sekretion nach der Prozessierung von HBc zu HBeAg verhindern.

### **1.4.1.3 Anti-HBc**

Bei akuter Hepatitis B gibt es ein blindes diagnostisches Fenster zwischen dem Verschwinden von HBsAg und dem Auftreten von Anti-HBs. In dieser Zeit ist HBeAg negativ und HBV-DNA ist bereits nicht mehr detektierbar. Der einzige positive Marker ist ein IgM Antikörper gegen Hepatitis B core Antigen (Anti-HBc IgM). Er ist der wichtigste serologische Marker für akute Hepatitis B (Rimseliene et al., 2011). Anti-HBc IgM existiert in der Regel 4 bis 6 Monate während der akuten Hepatitis B und persistiert selten bis zu 2 Jahren. Anti-HBc IgM ist zwar ein Marker für akute Hepatitis B, kann aber auch während einer akuten Exacerbation der chronischen Hepatitis B positiv werden (Chan und Wong, 2012).

### **1.4.2 Molekulare Tests für eine HBV-Infektion (Chan und Wong, 2012)**

#### **Serum HBV-DNA**

Der direkte Virusnachweis beruht auf der Detektion der HBV-DNA. Die Höhe der quantitativ bestimmten HBV-DNA ist darüber hinaus ein Marker für die Prognose von Patienten mit chronischer Hepatitis B bezüglich Leberfibrose und Leberzellkarzinom.

#### **HBV Genotyp**

Der HBV Genotyp kann den Verlauf einer chronischen Hepatitis B beeinflussen. Z. B. ist mit dem HBV Genotyp C im Vergleich zum Genotyp B eine spätere HBeAg Sero-konversion, eine stärkere Lebererkrankung und ein erhöhtes Risiko für Leber-

zirrhose und HCC assoziiert (Chan und Wong, 2012).

Die HBV Genotyp-Bestimmung hat Bedeutung für die Patientenselektion für eine PEG-Interferon Therapie. Patienten, die mit dem HBV Genotyp A infiziert sind, sind am besten für eine PEG-Interferon Therapie geeignet.

### 1.4.3 Diagnostisches Vorgehen nach aktuellen Leitlinie

Die aktuellen Leitlinien zum diagnostischen Vorgehen bei akuter und chronischer HBV-Infektion sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst (AWMF, 2011).

An dieser Stelle ist erwähnenswert, dass die in meiner Arbeit erfassten Patienten noch nach den alten Leitlinien behandelt worden sind (AWMF, 2011).

Tabelle 1: Serologische Diagnostik v.a. bei akuter HBV-Infektion

Initial: HBsAg und Anti-HBc
– falls beide positiv: HBeAg, Anti-HBe; Anti-HBc IgM; bei schwerem Verlauf: Anti-HDV und HBV-DNA quantitative
– falls HBsAg isoliert positiv: HBsAg-Bestätigungstest (Ausschluss einer falsch positiven Reaktion) – falls bestätigt positiv: HBeAg, HBV-DNA; nach 2 – 4 Wochen Kontrolle: HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBc IgM
– falls nur Anti-HBc positiv: Anti-HBs falls Anti-HBs positiv: durchgemachte HBV-Infektion mit klinischer Ausheilung; evtl. Kontrolle im Verlauf bis Anti-HBs $\geq$ 10 IU/l) – falls Anti-HBs negativ oder ALT erhöht: Anti-HBc-IgM; Quantitative Bestimmung der HBV-DNA (DD: akuteHBV-Infektion/HBV-Escape-Variante/„Anti-HBc only“)

Tabelle 2: Serologische Diagnostik v.a. bei chronischer HBV-Infektion

Initial: HBsAg und Anti-HBc
<ul style="list-style-type: none"><li>– falls beide positiv:<ul style="list-style-type: none"><li>HBsAg, Anti-HBs;</li><li>Anti-HBc-IgM (bei DD: akute Hepatitis B);</li><li>HBV-DNA quantitativ;</li><li>Anti-HDV</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>– falls nur Anti-HBc positiv:<ul style="list-style-type: none"><li>Anti-HBs</li><li>– falls negativ: Anti-HBc bestätigen,</li><li>– wenn bestätigt: „Anti-HBc only“-Status, bei klinischen Symptomen oder Frage der Infektiosität: HBV-DNA quantitativ</li></ul></li></ul>

## 1.5 Fragestellung

Deutschland gehört zu den Ländern mit geringer HBV Durchseuchung, gleichzeitig ist die Qualität der aktuell verfügbaren epidemiologischen Daten für diese Infektion schlecht. Deshalb sollte die HBV-Infektion an der Klinik für Allgemeine Innere Medizin der Uni Bonn zwischen 2000 – 2012 ausgewertet werden. Dabei sollten folgende Fragen untersucht werden:

(1) Wie verteilen sich HBV-infizierte Patienten in der UKB hinsichtlich Alter, Geschlecht, Abstammung, Labor im zeitlichen Verlauf, Komplikationen, Therapie und Risiko?

(2) Wie verteilen sich HBV-infizierte Patienten auf die verschiedenen Verläufe einer HBV-Infektion (z. B. chronische Hepatitis B mit HBeAg, chronische Hepatitis B ohne HBeAg, ausgeheilte Hepatitis B, asymptomatische Hepatitis B)?

(3) Welcher Unterschied besteht zwischen deutschen Patienten und Patienten mit Migrationshintergrund?

(4) In Bezug auf die Patienten mit chronischer Hepatitis B sollte untersucht werden: was sind die Unterschiede zwischen Patienten mit HBeAg und ohne HBeAg, mit Leberzirrhose und ohne Leberzirrhose? Was sind die Unterschiede zwischen therapierten und nicht therapierten Patienten? Wie wurden sie therapiert und unter welcher Therapie haben sie Verbesserungen gezeigt?

(5) Analyse der Therapie hinsichtlich der Medikamente: Welche Medikamente wurden angesetzt für Mono-/Kombinationstherapien, der Anteil von Therapiewechseln und warum eine Therapie gewechselt wurde sowie unter welcher Therapie eine deutliche Verbesserung erreicht wurde?

## 2. Methoden

Methodisch wurde eine retrospektiv strukturierte Analyse der Akten durchgeführt. Um die Patienteninformationen zusammenzustellen wurde folgende Tabelle zum Abfragen entworfen (s. Tabelle 3, 4).

Tabelle 3: Formular I für das Sammeln von Informationen

Name	
Geschlecht	
Alter	
Familienstand	
Abstammung	
Erste Vorstellung	
Möglicher Infektionszeitpunkt	
Migrant	
Seit wann in Bonn	
Beruf	
Impfung	
Auffrischimpfung	
HCV HDV Koinfektion	
Grund der Reaktivierung	
Infektionsquellen	



Tabelle 4: Formular II für das Sammeln von Informationen

Labor im zeitlichen Verlauf	
HBV-DNA	
HBs-Ag	
HBe-Ag	
AntiHBs	
AntiHBc-IgM	
AntiHBc-IgG	
Transaminasen	
AFP	
Komplikationen (1)GI Blutung (2)Aszitis (3)SPB (4)HRS Eingeschränkte Nierenfunktion	
Therapie ja/nein	
Therapie mit Alfa-Interferon Mit Nukleosid Analoga Verlaufsform	
sonstige Info	

Anhand dieses Formulars wurden die Patienteninformationen aus den Krankenakten erfasst. Durchsucht wurden alle Krankenakten, die sich auf den Zeitraum 08.2000-08.2012 der Gastroambulanz und des Archivs der Klinik für Allgemeine Innere Medizin der Uni Bonn beziehen. Suchkriterium war die Diagnose einer Hepatitis B Virusinfektion in den Akten. Unvollständige Akten wurden mit den Informationen aus dem KAS-System der UKB ergänzt. Die Informationen wurden anschließend numerisch kodiert (z. B. HBsAg positiv 1, negativ 0). Dann wurden mit dem Kalkulationsprogramm Excel verschiedene Filterfunktionen ausgewählt und mit den Methoden der beschreibenden Statistik ausgewertet.

Bei einigen Daten wurde der P-Wert mit Fisher's exact test berechnet, um die Signifikanz zu prüfen. Bei hoher Fallzahl wurde der P-Wert näherungsweise mit einem Chi-Square Test (mit Korrekturen) berechnet.

### **Definitionen**

In dieser Arbeit wurde eine chronische Hepatitis B wie folgt definiert (Herold, 2010): Persistenz von HBsAg oder aktive Virusreplikation (HBeAg, HBV-DNA positiv), wobei anti-HBs nicht nachweisbar sind (fehlende Serokonversion).

Ausgeheilte Hepatitis B wurde folgendermaßen definiert:

Vorkommen von anti-HBs und anti-HBc, oder anti-HBc ohne HBsAg. Alle in meiner Arbeit erfassten ausgeheilten Patienten hatten schon diese serologische Kombination zu dem Zeitpunkt, als die Betreuung in der Uniklinik Bonn angefangen hatte.

Asymptomatischer HBsAg-Träger wurde so definiert (Herold, 2010):

HBsAg, anti-HBc, anti-HBe positiv; HBeAg, anti-HBs negativ; Leberenzyme normal, keine Leberzirrhose.

In meiner Arbeit wurden die Patienten anhand ihrer ersten serologischen Diagnostik den verschiedenen Patientenuntergruppen zugeteilt, die Verlaufsveränderungen wurden dann in den jeweiligen Gruppen erfasst.

Alle Zirrhosen sind histologisch gesichert. Patienten, die Ösophagusvarizen, Splenomegalie in der Diagnose haben, wurden hier als vermutete Zirrhose bezeichnet, wenn keine histologische Bestätigung vorlag.

Für eine erfolgreiche Therapie wurden folgende Kriterien unterschieden:

1. Negativierung der HBV-DNA oder Quantitative HBV-DNA unter  $10^4$  Kopien/ml.
2. Bei HBeAg positiven Patienten, HBeAg zu anti-HBe Serokonversion.
3. HBsAg Verlust.

#### 4. HBsAg Verlust und Serokonversion zu anti-HBs.

Im Verlauf wurden auch die relevanten Laborwerte wie z. B. Transaminasen, quantitative HBV-DNA etc., bewertet. Meine Arbeit gibt dabei jeweils die ersten und die letzten gemessenen Werte wieder.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Überblick über alle Patienten

##### 3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In dem Beobachtungszeitraum werden 267 Patienten identifiziert, die Marker einer Hepatitis B Infektion aufweisen.

Unter allen erfassten Patienten (n=267, 100 %) gab es wesentlich mehr Männer (n=163, 61 %) als Frauen (n=104, 39 %). Die meisten Patienten befinden sich in den mittleren Altersgruppen, d.h. in den Altersgruppen von 30 – 39 (n=62, 23 %), 40 – 49 (n=62, 23 %) und 50 – 59 (n=55, 21 %) (s. Abb. 4).

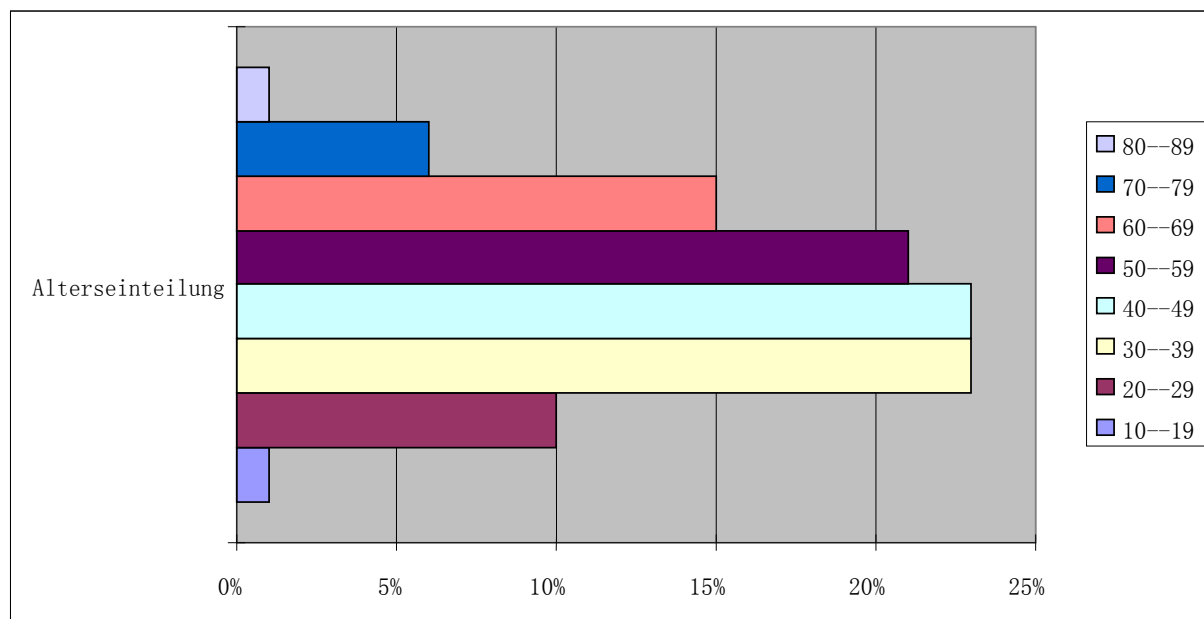


Abb. 4: Altersverteilung der HBV-infizierten Patienten

Wenn Frauen (n=104, 100 %) und Männer (n=163, 100 %) getrennt hinsichtlich der unterschiedlichen Altersgruppen analysiert werden, so befinden sich mehr Frauen in den jüngeren Altersgruppen, z. B. 20 – 29 (n=14, 13 % Frauen; n=13, 8 % Männer), 30 – 39 (n=30, 29 % Frauen; n=32, 20 % Männer) und 60 – 69 (n=18, 17 % Frauen; n=23, 14 % Männer). Mehr Männer befinden sich dagegen in den Altersgruppen von 40 – 49 (n=40, 25 % Männer; n=22, 21 % Frauen), 50 – 59 (n=39, 24 % Männer; n=16, 15 % Frauen) und 70 – 79 (n=13, 8 % Männer; n=3, 3 % Frauen) (s. Abb. 5). Dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant (P=0,143).

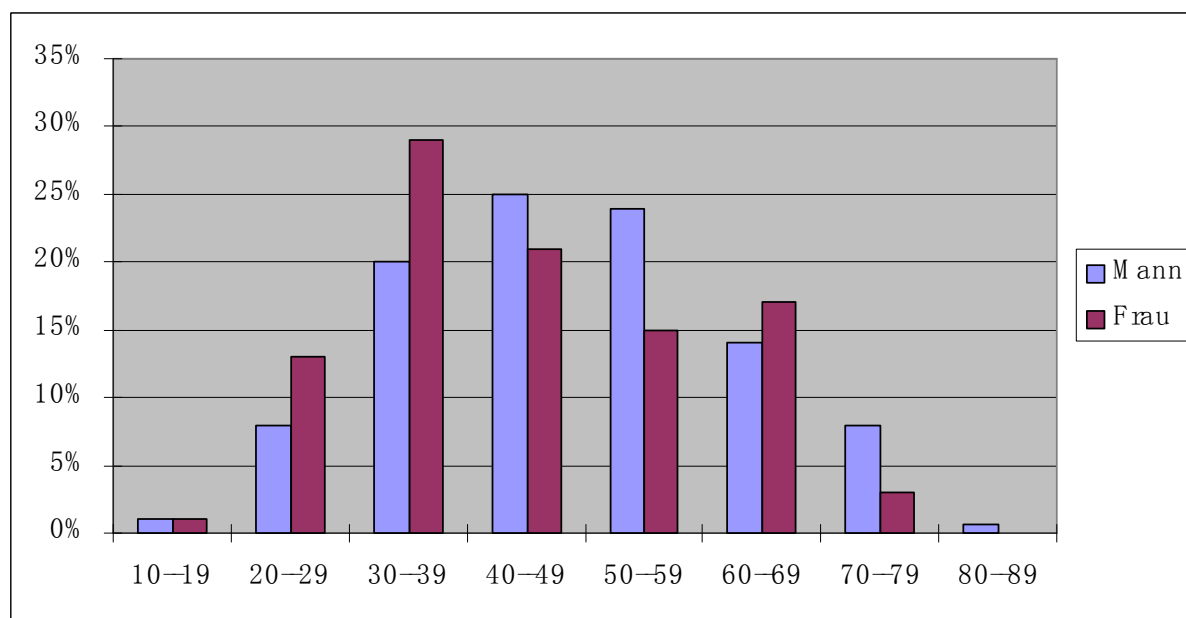


Abb. 5: Geschlechtsverteilung der HBV-infizierten Patienten in den einzelnen Altersgruppen

Es gibt wesentlich mehr HBV-infizierte Migranten (n=181, 68 %) als gebürtige Deutsche (n=86, 32 %). Die meisten Migranten (n=181, 100 %) stammen aus Europa einschließlich Russland (n=73, 28 %) bzw. der Türkei (n=52, 19 %) (s. Abb. 6).

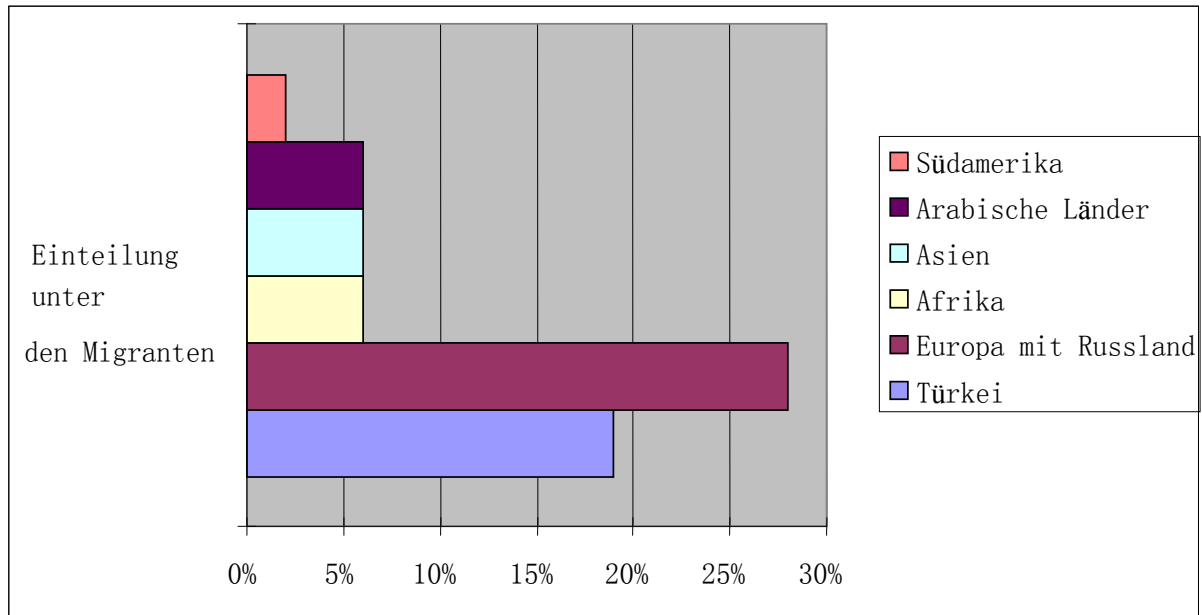


Abb. 6: Verteilung der Migranten mit positiven HBV-Markern nach verschiedenen Herkunftsregionen

### 3.1.2 Einteilung nach dem klinischen Verlauf

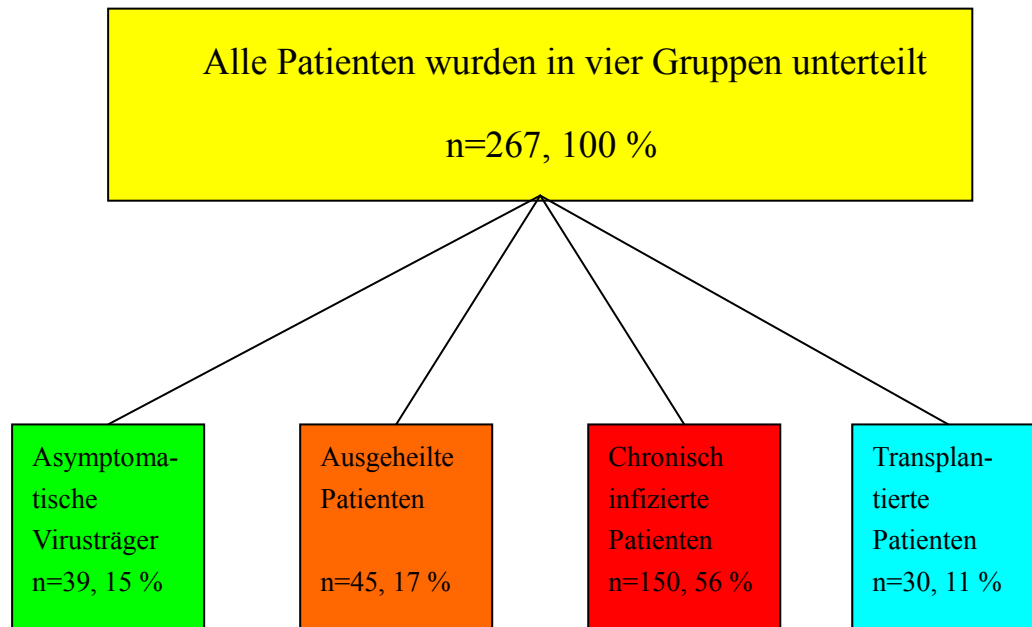


Abb. 7 A): Verteilung der HBV-infizierten Patienten auf die verschiedenen klinischen Verläufe

Unter allen Patienten (n=267, 100 %) waren (n=150, 56 %) der Patienten chronisch infiziert, ausgeheilt waren (n=45, 17 %), asymptomatische Virusträger waren (n=39, 15 %), transplantiert waren (n=30, 11 %). Einige wenige Patienten (n=3, 1 %) waren nach diesem Schema nicht zuteilbar aufgrund fehlender Dokumentation (s. Abb. 7 A) und B) ).

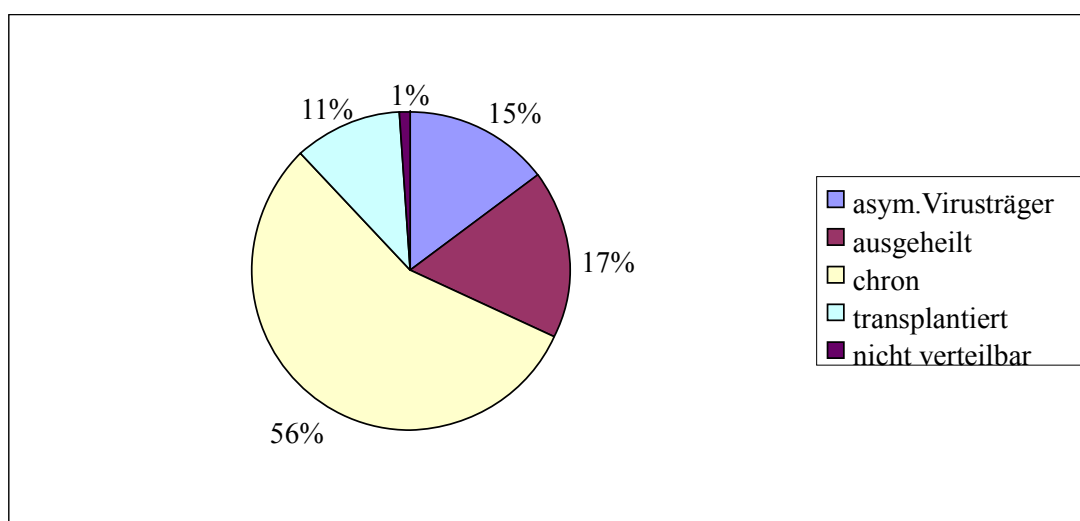


Abb. 7 B): Verteilung der HBV-infizierten Patienten auf die verschiedenen klinischen Verläufe

### 3.1.3 Infektionsquellen

Die Infektionsquellen der Patienten (n=267, 100 %) waren zum größten Teil unbekannt (n=204, 76 %). Perinatale Transmission (n=13, 5 %) und Drogenkonsum (n=10, 4 %) waren die häufigsten identifizierbaren Ursachen (s. Abb. 8).

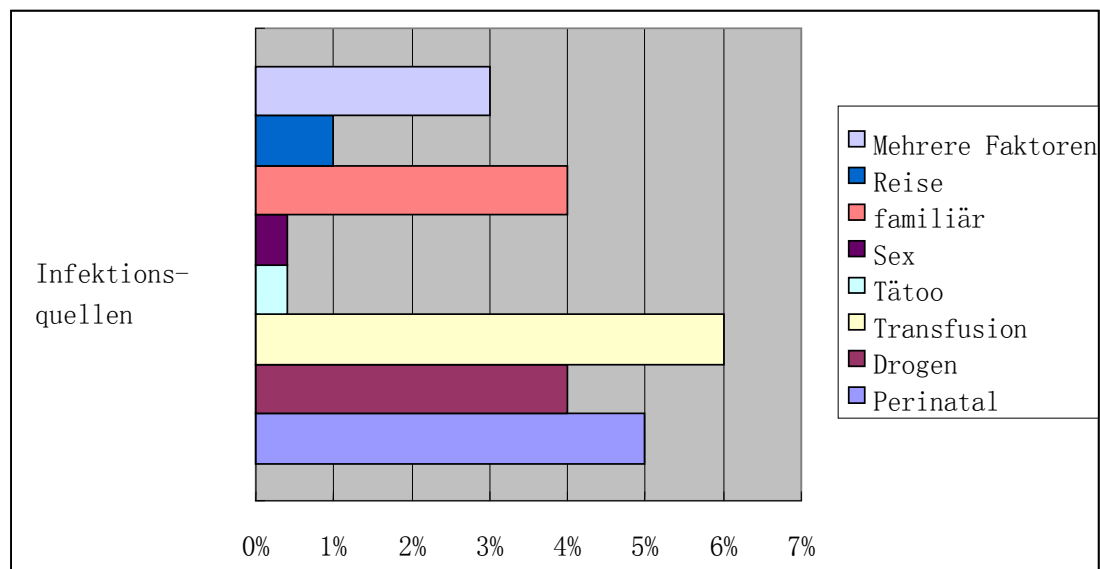


Abb. 8: Bekannte Infektionsquellen bei den Patienten mit positiven HBV-Markern



### 3.2 Analyse von verschiedenen Verläufen der HBV-Infektion.

Für die folgende Betrachtung wurden die Patienten in 3 Gruppen unterteilt: chronisch infizierte Patienten (n=150, 100 %), asymptomatische Virusträger (n=39, 100 %), ausgeheilte Patienten (n=45, 100 %) (s. Abb. 9). Lebertransplantierte Patienten wurden separiert ausgewertet. Die transplantierten Patienten sind deshalb an dieser Stelle nicht bei den Patienten in den Gruppen von Abb. 9 berücksichtigt (z. B. chronische Hepatitis B).

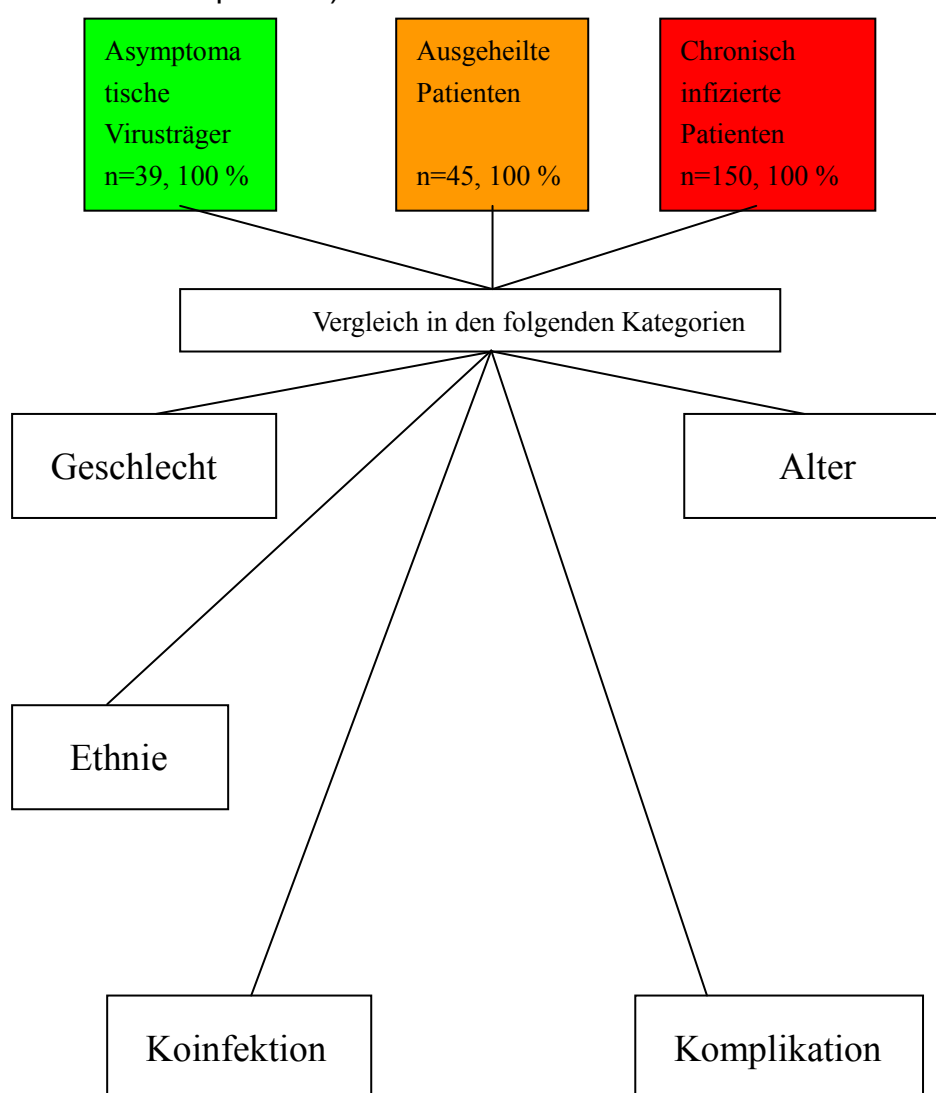


Abb. 9: Schema zur Auswertung der Untergruppen mit unterschiedlichem Verlauf.

### 3.2.1 Geschlechtsverteilung in den Untergruppen mit unterschiedlichem Verlauf der HBV-Infektion

Es gibt wesentlich mehr Männer (n=94, 63 %) als Frauen (n=56, 37 %) unter den chronisch infizierten Patienten, etwas mehr Männer (n=21, 54 %) als Frauen (n=18, 46 %) unter den asymptomatischen Patienten, in etwa gleich viele Frauen (n=23, 51 %) und Männer (n=22, 49 %) bei den ausgeheilten Patienten (s. Abb. 10). Die Unterschiede in der Verteilung waren nicht signifikant (P=0,209).

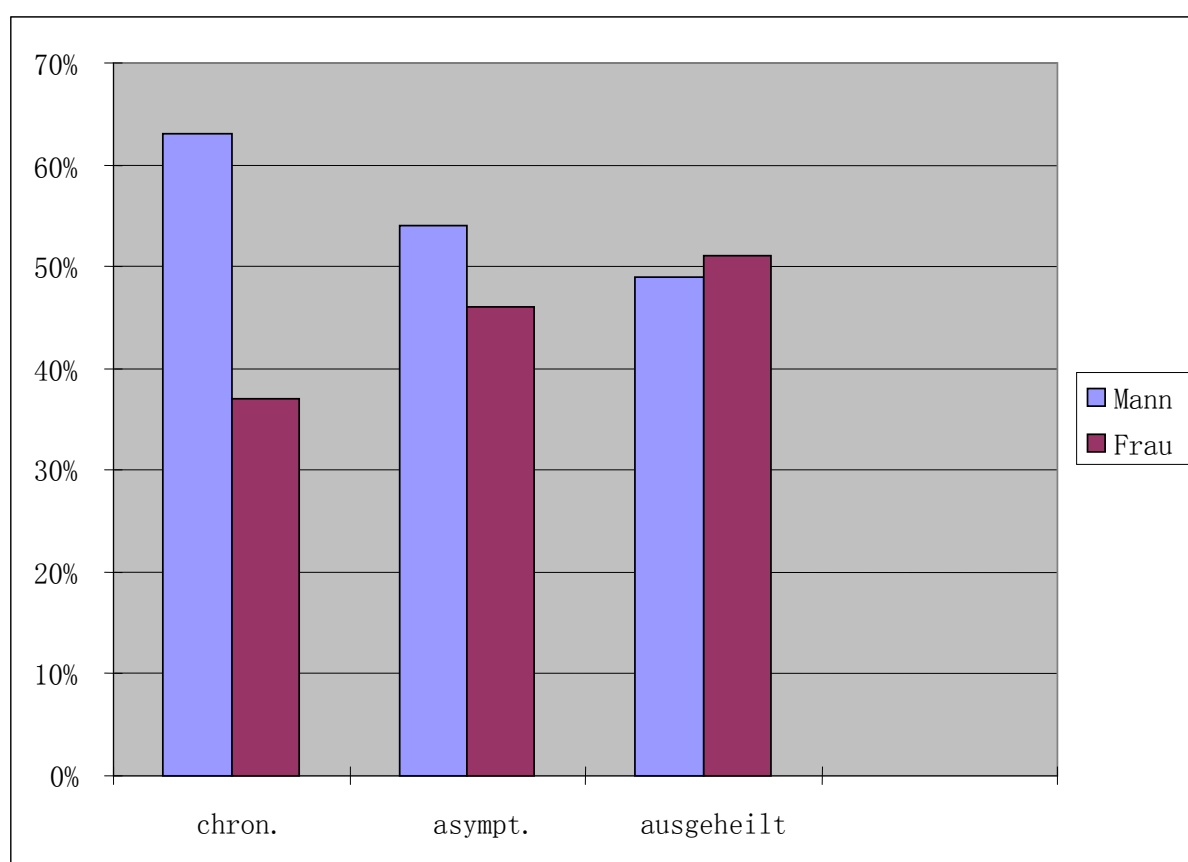


Abb. 10: HBV-infizierte Patienten mit unterschiedlichem Verlauf nach Geschlecht unterteilt

### 3.2.2 Altersverteilung in den Untergruppen mit unterschiedlichem Verlauf der HBV-Infektion

Die meisten chronisch infizierten Patienten befinden sich in der Altersgruppe von 30 – 39 (n=42, 28 %), die meisten asymptomatischen Patienten befinden sich in der Altersgruppe von 30 – 49 (n=20, jeweils 26 %), die meisten ausgeheilten Patienten befinden sich in der Altersgruppe von 50 – 59 (n=13, 29 %) (s. Abb. 11). Auch diese Unterschiede in der Altersverteilung waren nicht signifikant (P=0,194).

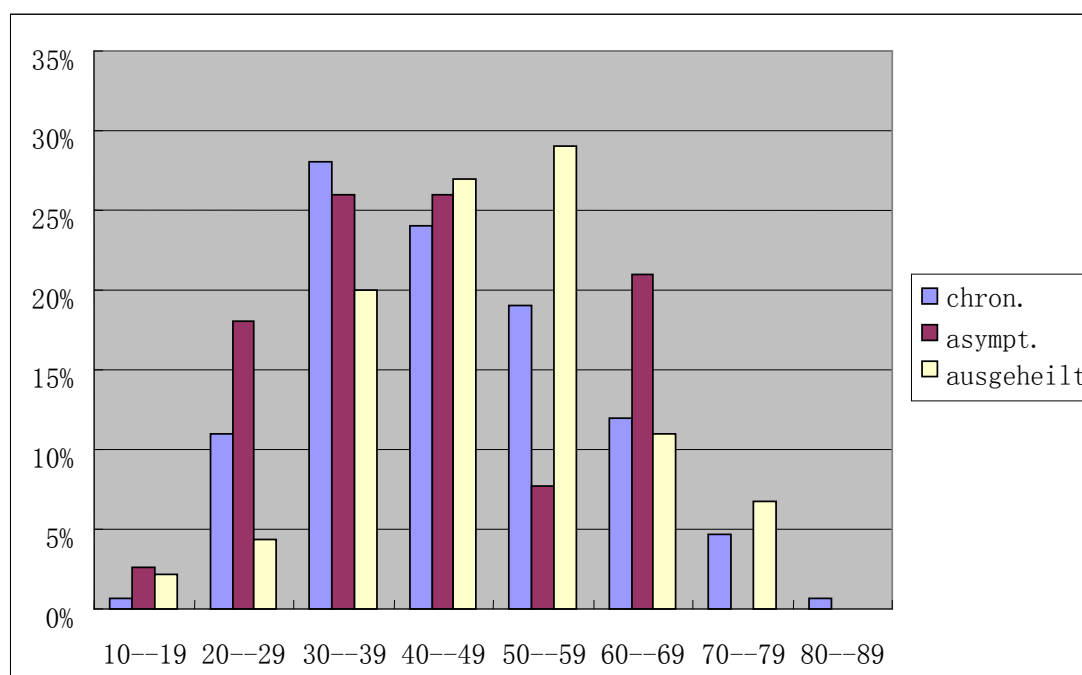


Abb. 11: Altersverteilung der Patienten mit unterschiedlichem Verlauf

### 3.2.3 Verteilung der Migranten in den Untergruppen mit unterschiedlichem Verlauf der HBV-Infektion

Migranten stellen einen deutlich erhöhten Anteil in der chronischen (n=107, 71 %) und asymptomatischen (n=29, 74 %) Patientengruppe. In der ausgeheilten Patientengruppe haben Migranten (n=21, 49 %) und Deutsche (n=24, 51 %) ungefähr denselben Anteil (s. Abb. 12). Die Unterschiede in der Verteilung waren nicht signifikant (P=0,06).

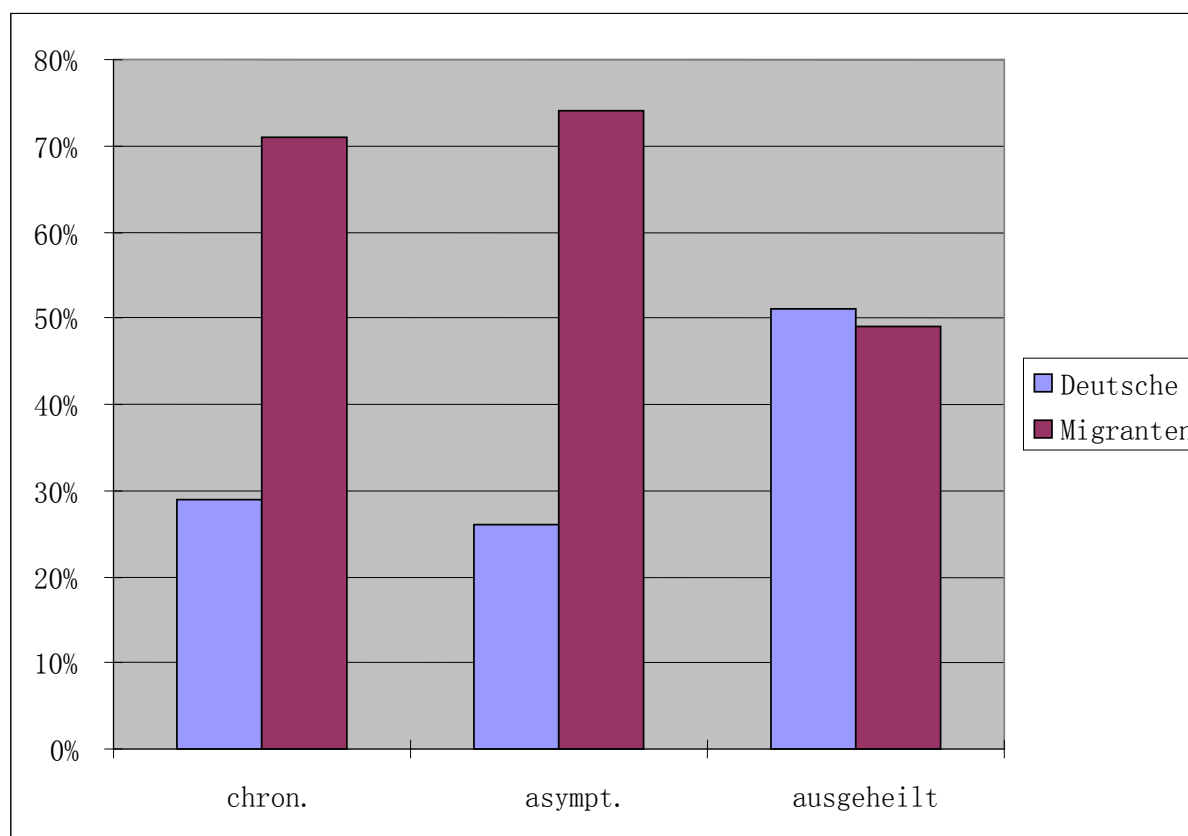


Abb. 12: Verteilung von Migranten und deutschen Patienten in den unterschiedlichen klinischen Verläufen

Die meisten Migranten stammen aus Europa einschließlich Russland bzw. der Türkei: 27 % (n=41) der chronisch infizierten Patienten, 28 % (n=11) der asymptomatischen Patienten und 22 % (n=10) der ausgeheilten Patienten stammen aus Europa einschließlich Russland. 23 % (n=34) der chronisch infizierten Patienten, 18 % (n=7) der asymptomatischen Patienten und 9 % (n=4) der ausgeheilten Patienten stammen aus der Türkei (s. Abb. 13). Die Unterschiede in der Verteilung waren nicht signifikant (P=0,592).

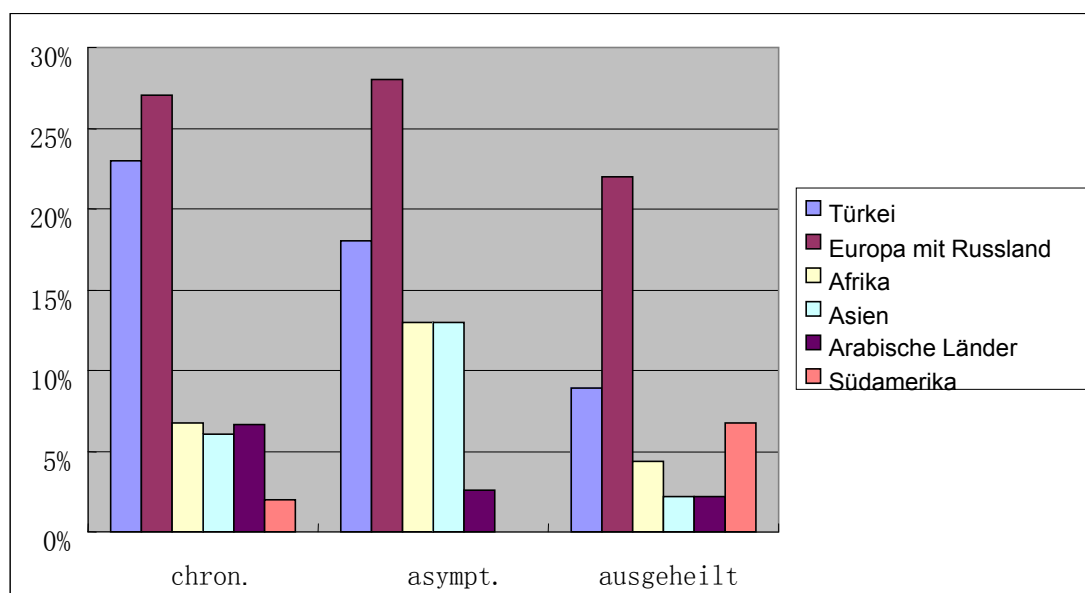


Abb. 13: Analyse der klinischen Verläufe nach dem Herkunftsland

### 3.2.4 Auftreten von Koinfektionen in den Untergruppen mit unterschiedlichem Verlauf der HBV-Infektion

Asymptomatisch HBV-Infizierte hatten keine Koinfektionen, 8 % (n=12) der Patienten mit chronischer Hepatitis B hatten eine HCV-Koinfektion, 5 % (n=8) waren auch mit HDV infiziert, 24 % (n=11) der Patienten mit ausgeheilte HBV-Infektion hatten eine HCV Koinfektion (s. Abb. 14). Der Unterschied in der HCV-Koinfektionsrate zwischen ausgeheilte und chronischer Hepatitis B war signifikant (P=0,006).

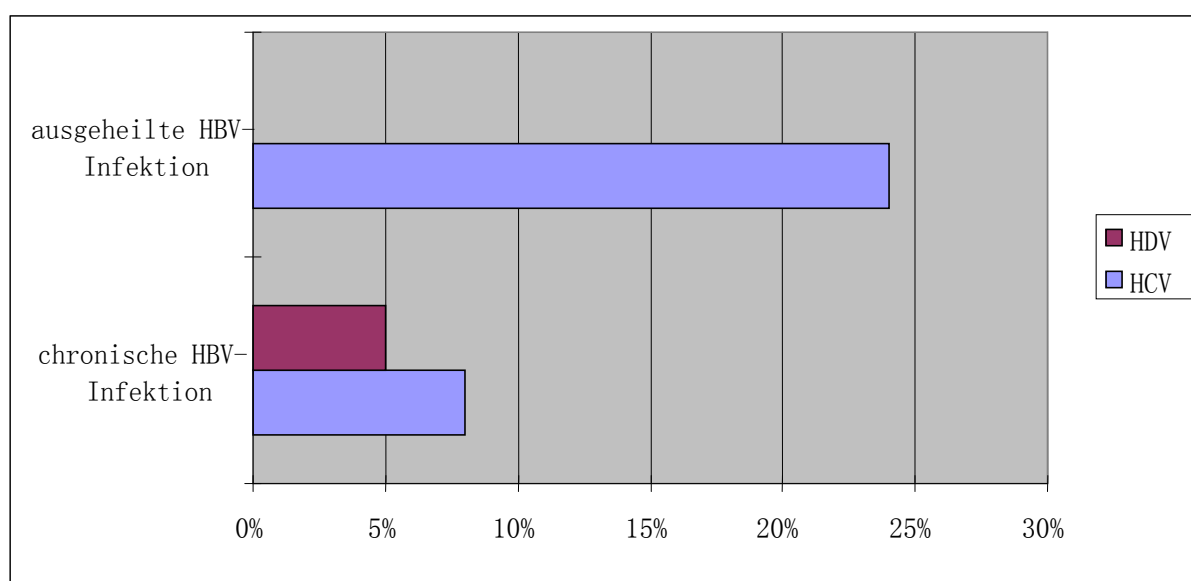


Abb. 14: Auftreten einer Koinfektion bei den unterschiedlichen Verläufen der Hepatitis B

### 3.2.5 Auftreten einer Zirrhose in den Untergruppen mit unterschiedlichem Verlauf der HBV-Infektion

19 % (n=29) der chronisch infizierten Patienten entwickelten eine Zirrhose, bei weiteren 8 % (n=12) wurde eine Zirrhose vermutet; 5 % (n=7) der Patienten haben zuerst eine Zirrhose entwickelt, dann ein HCC.

20 % (n=9) der ausgeheilten Patienten hatten eine Zirrhose entwickelt. Keine Zirrhose lag bei den asymptomatischen Virusträgern vor, und kein HCC lag bei den asymptomatischen Virusträgern und den ausgeheilten Patienten vor (s. Tab. 5).

Tab. 5: Übersicht über die Komplikationen von Patienten mit unterschiedlichem klinischen Verlauf

	chron. Hep. B n=150	%	asyp. Pat. n=39	%	ausgeheilte Pat. n=45	%
Zirrhose	29	19 %	0	0	9	20 %
vermutete Zirrhose	12	8 %	0	0	1	2 %
HCC	2	1 %	0	0	0	0
Zirrhose und HCC	7	5 %	0	0	0	0

### 3.3 Vergleich der HBV-Infektion zwischen deutschen Patienten und Migranten

Deutsche (n=86, 100 %) und Migranten (n=181, 100 %) werden bezüglich der in Abb.16 dargestellten Faktoren miteinander verglichen.

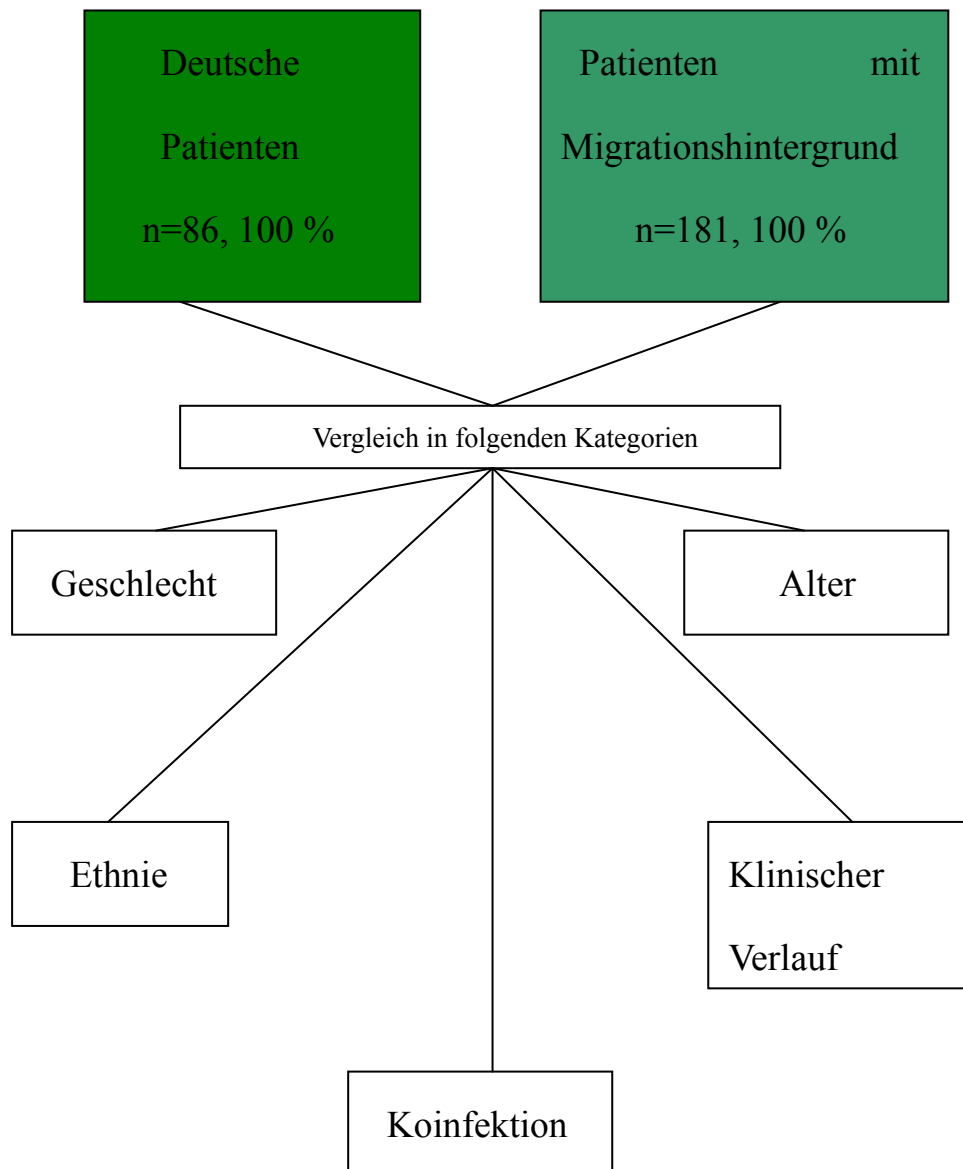


Abb. 15: Schematische Darstellung der bei Deutschen und Migranten verglichenen Faktoren



Es überwogen mehr männliche Patienten in beiden Gruppen. 60 % (n=52) der deutschen Patienten waren Männer, 61 % (n=111) der Patienten mit Migrationshintergrund waren Männer (s. Abb. 16).

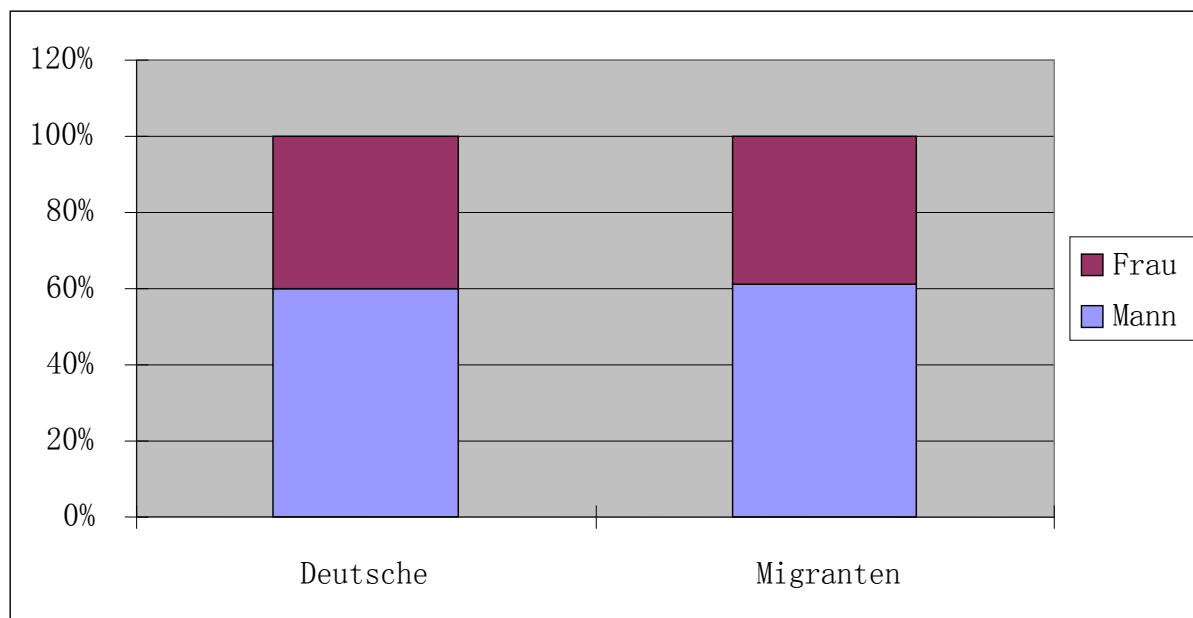


Abb. 16: Geschlechterteilung unter Deutschen und Migranten

Es befinden sich jeweils mehr Migranten in den jüngeren Altersgruppen von 20 - 29 (n=22, 12 %), 30 – 39 (n=49, 27 %), 40 – 49 (n=46, 25 %), und mehr Deutsche in den Altersgruppen von 50 – 59 (n=22, 26 %), 60 – 69 (n=21, 24 %) (s. Abb. 17). Dieser Unterschied in der Altersverteilung war signifikant (P=0,004).

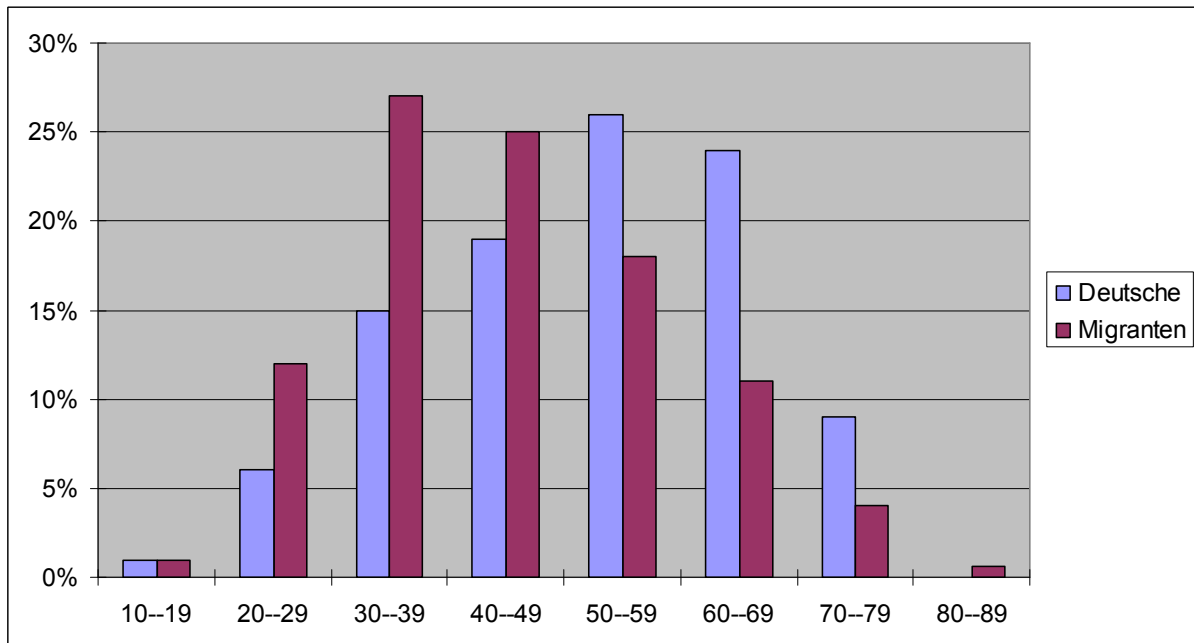


Abb. 17: Deutsche und Migranten: Vergleich der Geschlechterverteilung der HBV-infizierten Patienten in den einzelnen Altersgruppen

Hinsichtlich des Verlaufs waren (n=29) 16 % der HBV-infizierten Migranten asymptomatische Virusträger, (n=107) 59 % hatten eine chronische Hepatitis B. (n=23) 13 % der Migranten waren wegen Hepatitis B transplantiert worden. Der Anteil an Patienten mit ausgeheilter HBV-Infektion war bei deutschen Patienten höher (24/86=28 %) als bei den Migranten (22/181=12 %) (s. Abb. 18). Dieser Unterschied war signifikant (P=0,007 bezogen auf die gesamte Verteilung).

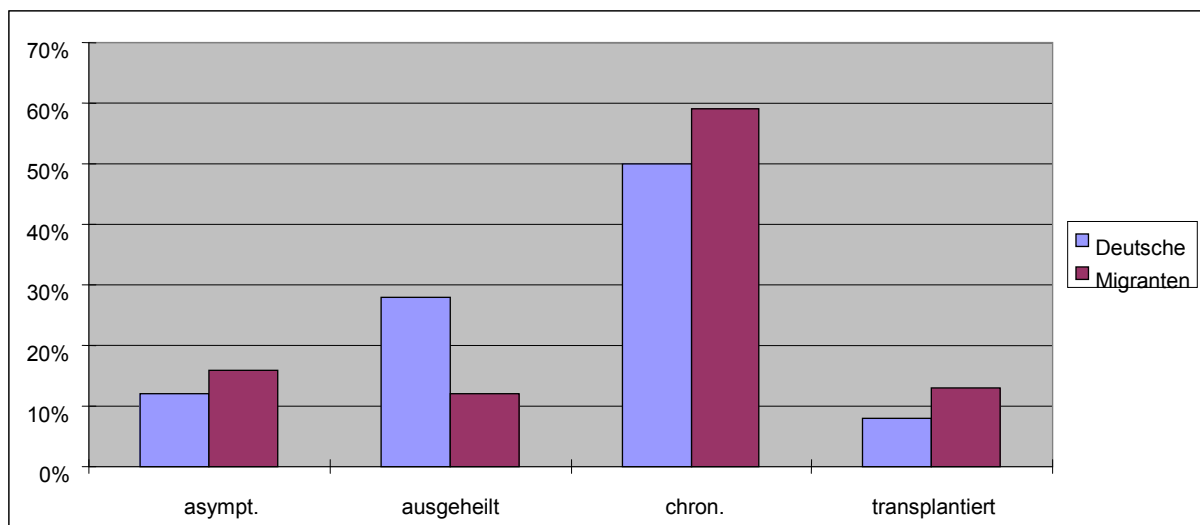


Abb. 18: Verteilung deutscher Patienten und Patienten mit Migrationshintergrund auf die unterschiedlichen Verläufe einer Hepatitis B

Prozentual hatten deutsche Patienten häufiger eine Koinfektion mit anderen Viren (HCV:  $11/86=13\%$ ; HDV:  $5/86=6\%$ ) als Patienten mit Migrationshintergrund (HCV:  $14/181=8\%$ ; HDV:  $7/181=4\%$ ). In beiden Gruppen war eine HCV-Koinfektion doppelt so häufig wie eine HDV-Koinfektion (s. Abb. 19). Die Unterschiede in der Verteilung waren nicht signifikant ( $P=0,985$ ).

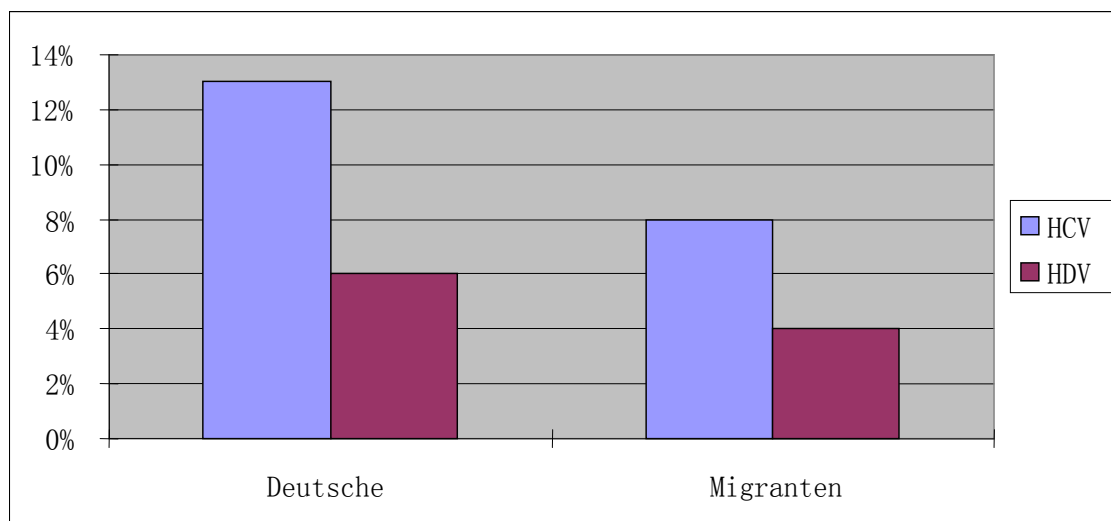


Abb. 19: Verteilung von Koinfektionen bei Deutschen und Migrantenpatienten

### 3.4 Vergleich von Patienten mit/ohne Nachweis von HBeAg

Die Patienten mit einer chronischen Hepatitis B Infektion wurden anhand des HBeAg Status unterteilt wie in Abb. 20 und miteinander verglichen.

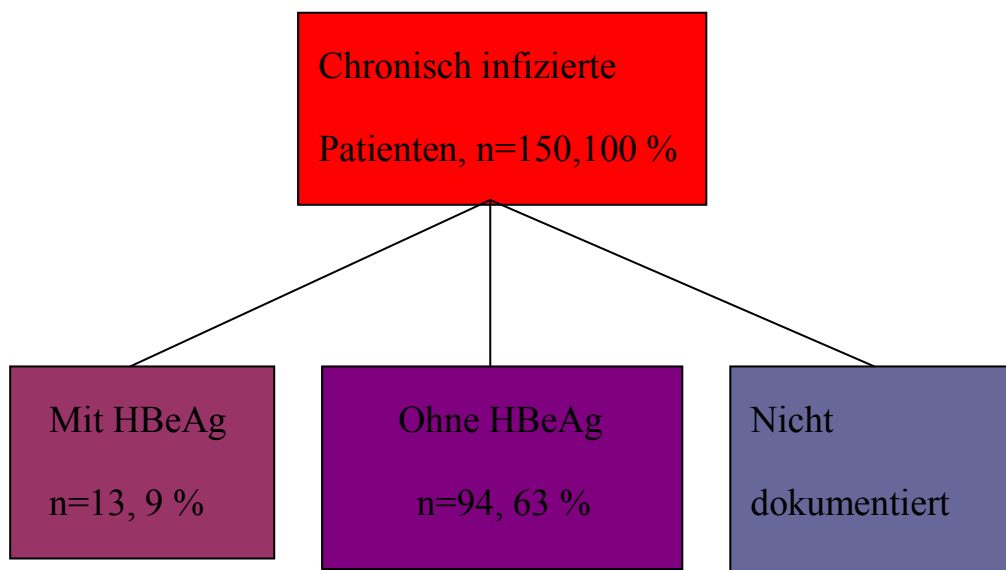


Abb. 20: Unterteilung der chronischen Hepatitis B Patienten anhand des HBeAg Status

63 % (n=94) der chronisch infizierten Patienten hatten kein nachweisbares HBeAg, 9 % (n=13) hatten HBeAg. Bei 29 % (n=43) gab es keine Dokumentation bezüglich des HBeAg Status (s. Tab. 6).

Tab. 6: HBeAg Status von chronischen Hepatitis B Patienten, asymptomatischen Virusträgern und ausgeheilten Patienten

	Chronische Hep.B n=150	%	asyp.Träger n=39	%	ausgeheilte Pat. n=45	%
Hbe-Ag negativ	89	60,0 %	34	87 %	26	58 %
Hbe-Ag positiv	10	6,6 %	0	0	0	0
Hbe-Ag von negativ zu positiv	3	2,0 %	0	0	0	0
Hbe-Ag Serokonversion	5	3,3 %	2	5 %	0	0
Hbe-Ag Status nicht dokumentiert	43	29 %	3	8 %	19	42 %

Patienten ohne HBeAg waren mehr Männer (57/94=61 %) als Frauen (37/94=39 %). Bei Patienten mit HBeAg bestand aber ebenfalls ein geringes Überwiegen der Männer (7/13=54 %) gegenüber den Frauen (6/13=46 %).

Es befanden sich mehr Patienten sowohl ohne HBeAg als auch mit HBeAg in den jungen Altersgruppen von 30 – 39, ohne HBeAg (n=26, 28 %), mit HBeAg (n=4, 31 %) und 40 – 49, ohne HBeAg (n=24, 26 %), mit HBeAg (n=4, 31 %).

In beiden Gruppen überwog der Anteil der Migranten: ohne HBeAg (68/94) 72 %, mit HBeAg (8/13) 62 %. Die Anteile für die deutschen Patienten betragen: ohne HBeAg (26/94) 28 %, mit HBeAg (5/13) 31 % (s. Abb. 21). Die Unterschiede in der Verteilung waren nicht signifikant ( $P=0,623$ ).

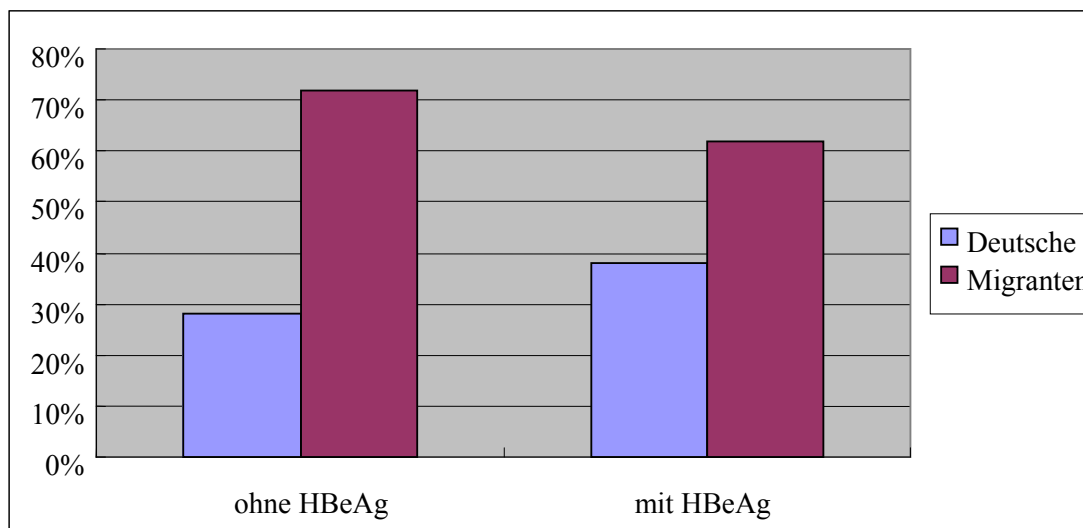


Abb. 21: Vergleich Deutsche und Migranten mit/ohne HBeAg

Unter den Migranten haben Patienten ohne HBeAg meistens eine europäische Abstammung (n=29, 31 %), Patienten mit HBeAg meistens eine türkische Abstammung (n=6, 46 %) (s. Abb. 22).

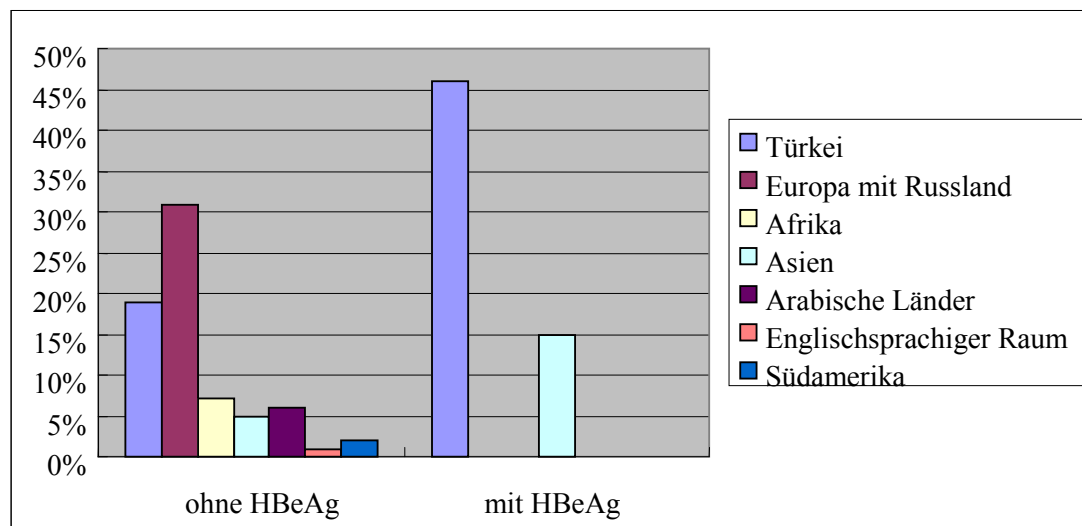


Abb. 22: Ethnie unter den Migranten in Abhängigkeit von nachweisbarer HBeAg

In beiden Gruppen gibt es fast gleich viele Koinfektionen: 8 % (n=1) der Patienten ohne HBeAg hatten eine HCV-, 8 % (n=1) eine HDV-Koinfektion; 7 % (n=7) der Patienten mit HBeAg hatten eine HCV-, 6 % (n=6) hatten eine HDV-Koinfektion.



Es gibt keine wesentlichen Unterschiede zwischen HBeAg positiven und HBeAg negativen Patienten hinsichtlich der Komplikationen. 23 % (3/13) der Patienten ohne HBeAg hatten eine Zirrhose, 24 % (23/94) der Patienten mit HBeAg hatten eine Zirrhose (s. Abb. 23).

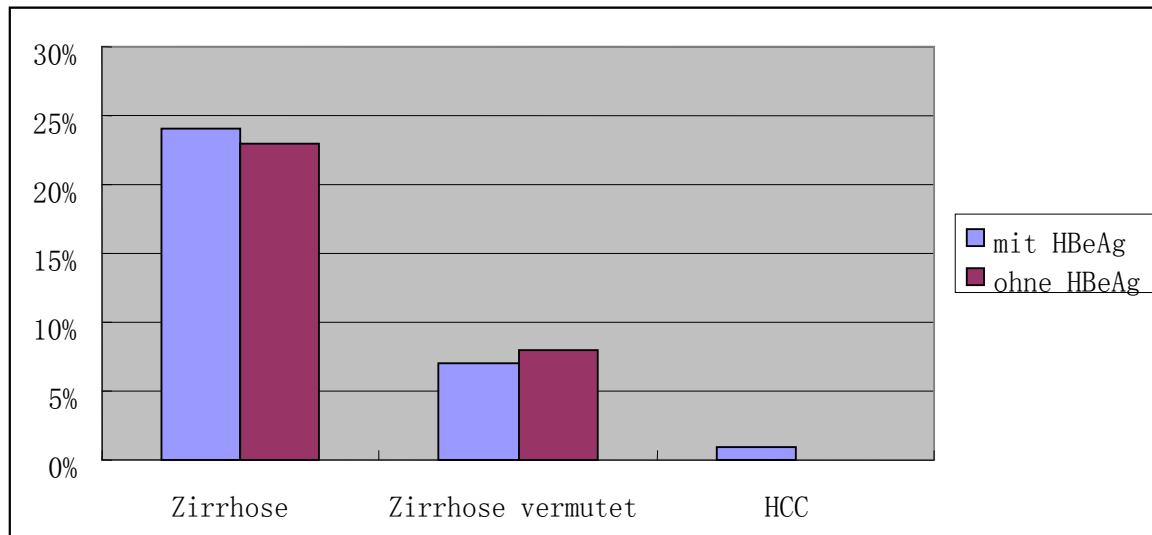


Abb. 23: Koinfektion bei Patienten mit/ohne HBeAg

Auch bei Berücksichtigung der Patienten ohne histologische Zirrhosesicherung zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf den HBeAg-Status (s. Tab. 7).

Tab. 7: Übersicht über die Komplikationen von Patienten mit chronischer Hepatitis B mit/ohne Zirrhose

	mit HBeAg n=	%	ohne HBeAg n=	%
keine komplika-tionen	63	67 %	9	69 %
Zirrhose	23	24 %	3	23 %
Zirrhose vermutet	7	7 %	1	8 %
HCC	1	1 %	0	0 %

### **3.5 Einsatz und Erfolg einer antiviralen Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B**

Von den 150 Patienten mit chronischer Hepatitis B wurden 65 % (n=98) therapiert. Die Kategorie "therapierte Patienten" lässt sich in drei Patientengruppen unterteilen: solche, die nur IFN (Gruppe 1) oder nur Nukleos(t)ide-Analoga (Gruppe 3), oder zuerst IFN dann Nukleos(t)ide-Analoga (Gruppe 2) bekommen haben.

Der Unterschied zwischen den verschiedenen Therapien wird in Kapitel 3.6 behandelt.

Die miteinander verglichenen Parameter sind in Abb. 24 dargestellt.

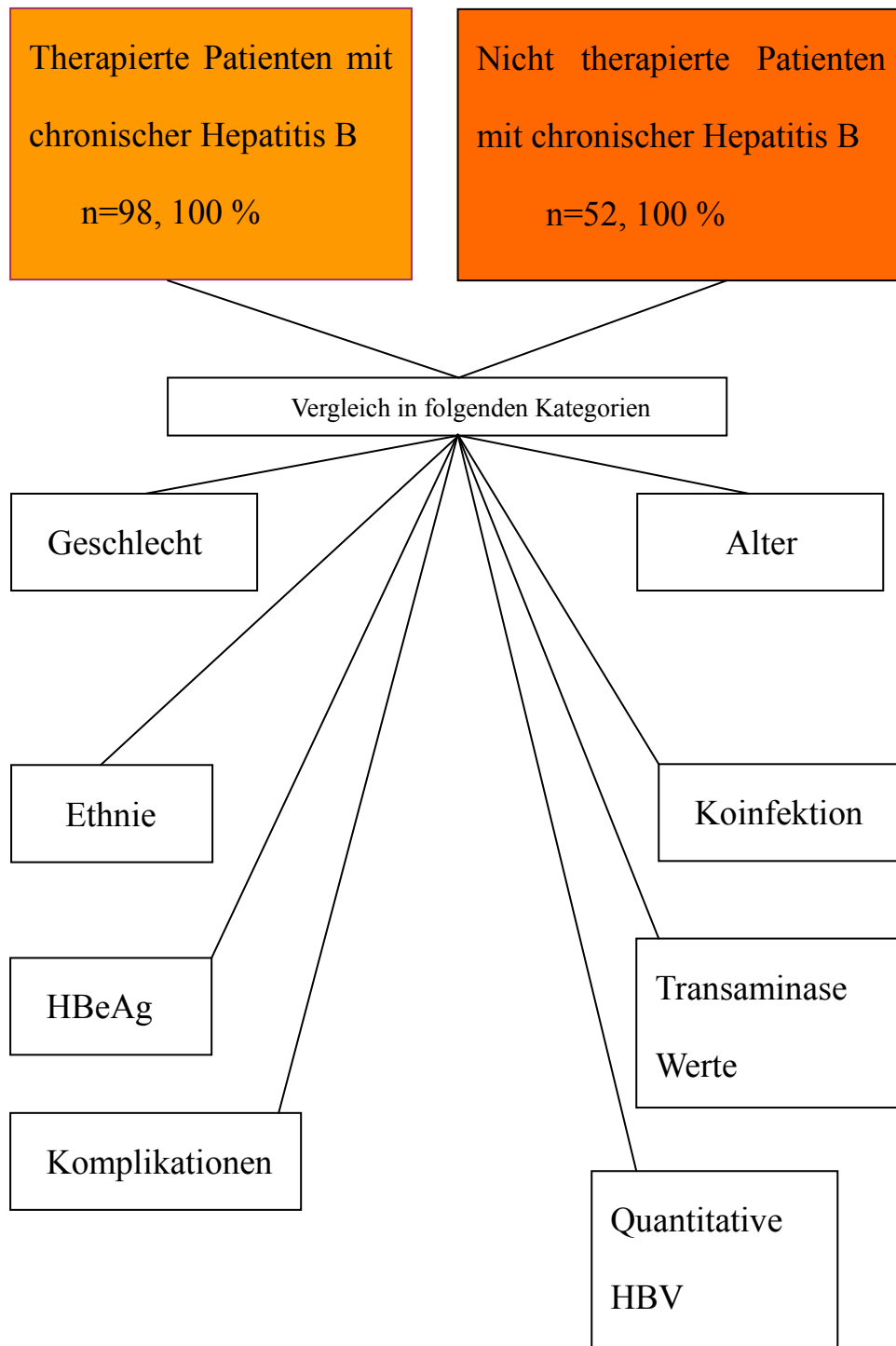


Abb. 24: Vergleich therapierter und nicht therapierter Patienten.

Unter den therapierten Patienten (n=98, 100 %) befanden sich mehr männliche Patienten (n=68, 69 %) als weibliche (n=30, 31 %), unter den nicht therapierten Patienten (n=52, 100 %) hatten Männer (n=26) und Frauen (n=26) denselben Anteil (50 %) (s. Abb. 25).

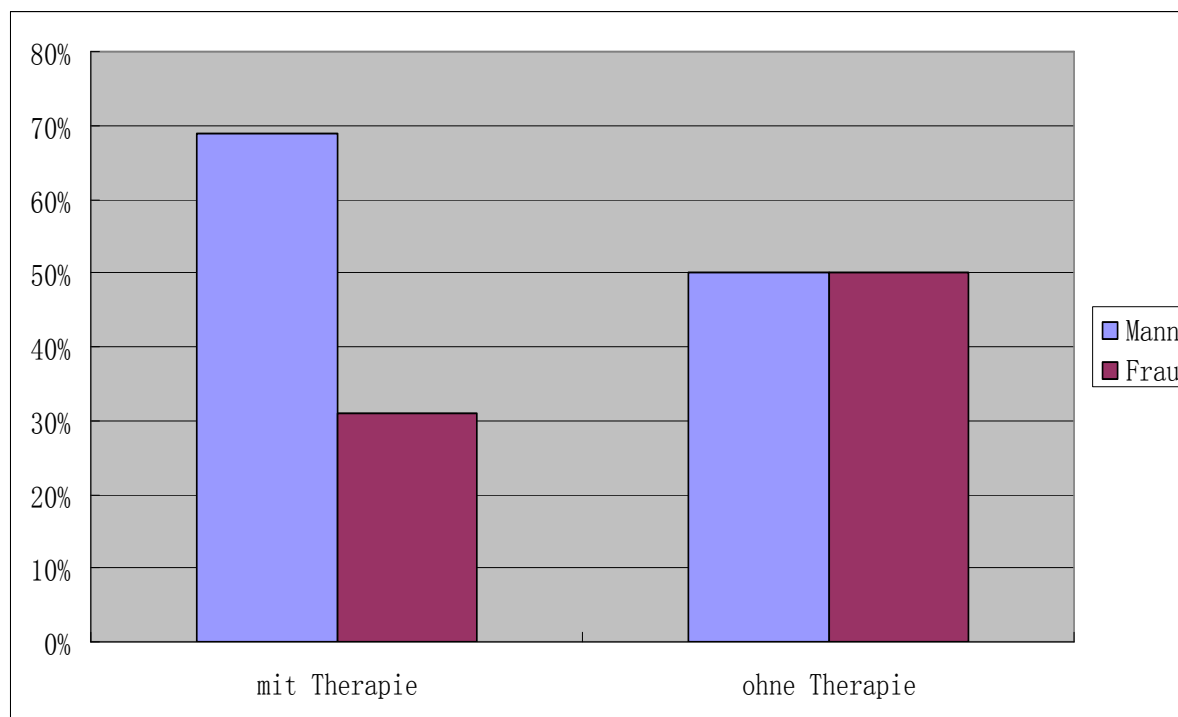


Abb. 25: Geschlechterverteilung der HBV-infizierten Patienten mit/ohne antiviraler Therapie

Die meisten therapierten Patienten befanden sich in der Altersgruppe von 40 – 49 (n=27, 28 %). Der Altersgipfel der nicht therapierten Patienten liegt etwas höher als der von den therapierten Patienten (s. Abb. 26). Die Unterschiede in der Verteilung waren nicht signifikant (P=0,205).

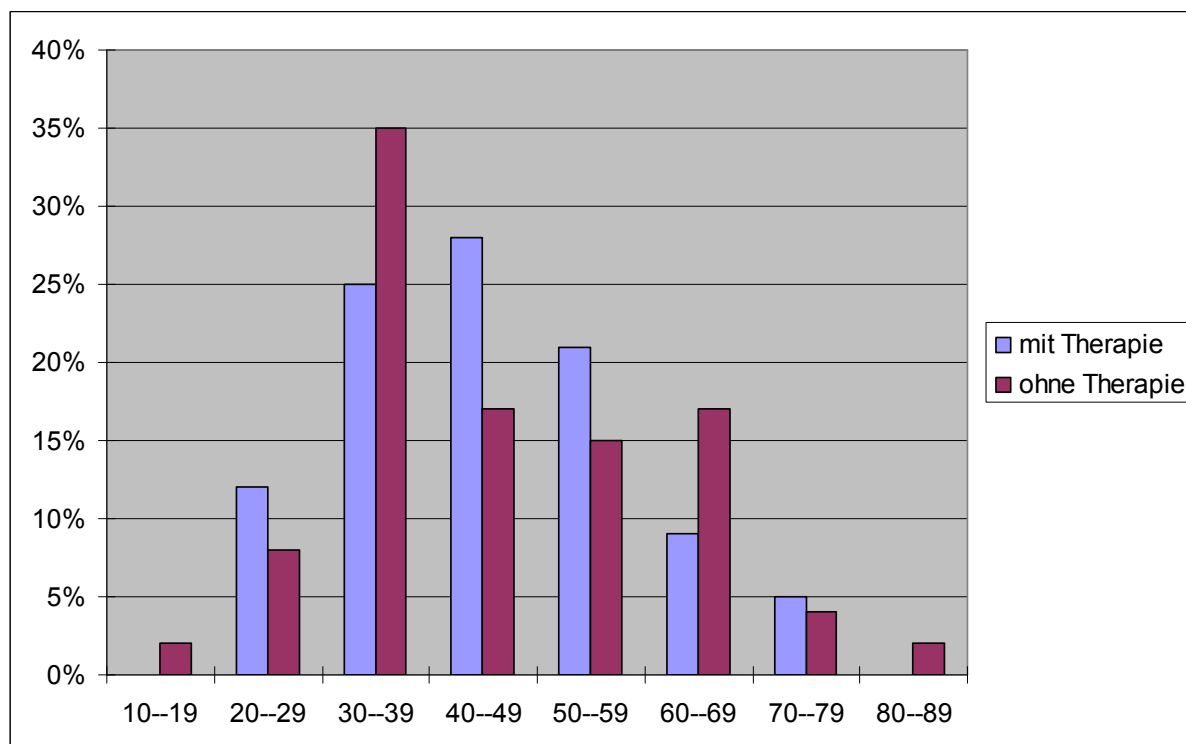


Abb. 26: Altersverteilung der chronisch mit HBV-infizierten Patienten mit/ohne antiviraler Therapie

Auch bezüglich der ethnischen Zuordnung gab es keine Unterschiede zwischen therapierten und nicht therapierten Patienten. 65 % der Deutschen (n=28) und 65 % (n=70) der Migranten wurden therapiert (s. Abb. 27).

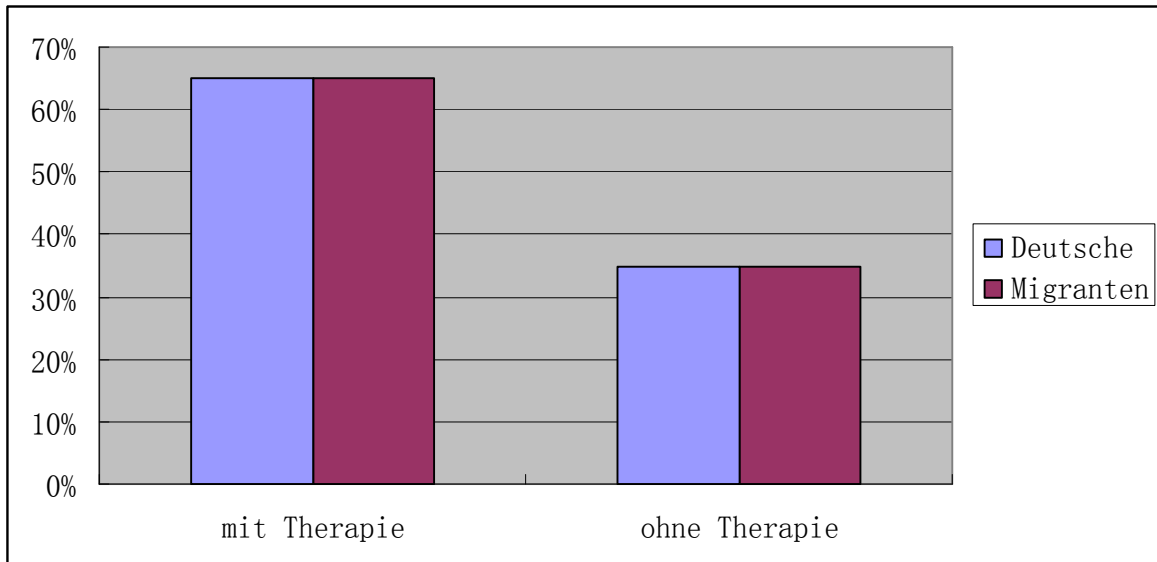


Abb. 27: Vergleich Deutsche und Migranten mit/ohne Therapie

Die meisten therapierten Patienten unter den Migranten waren türkischer Abstammung (n=26, 27 %), die meisten nicht therapierten Patienten stammen aus Europa mit Russland (n=18, 35 %) (s. Abb. 28).

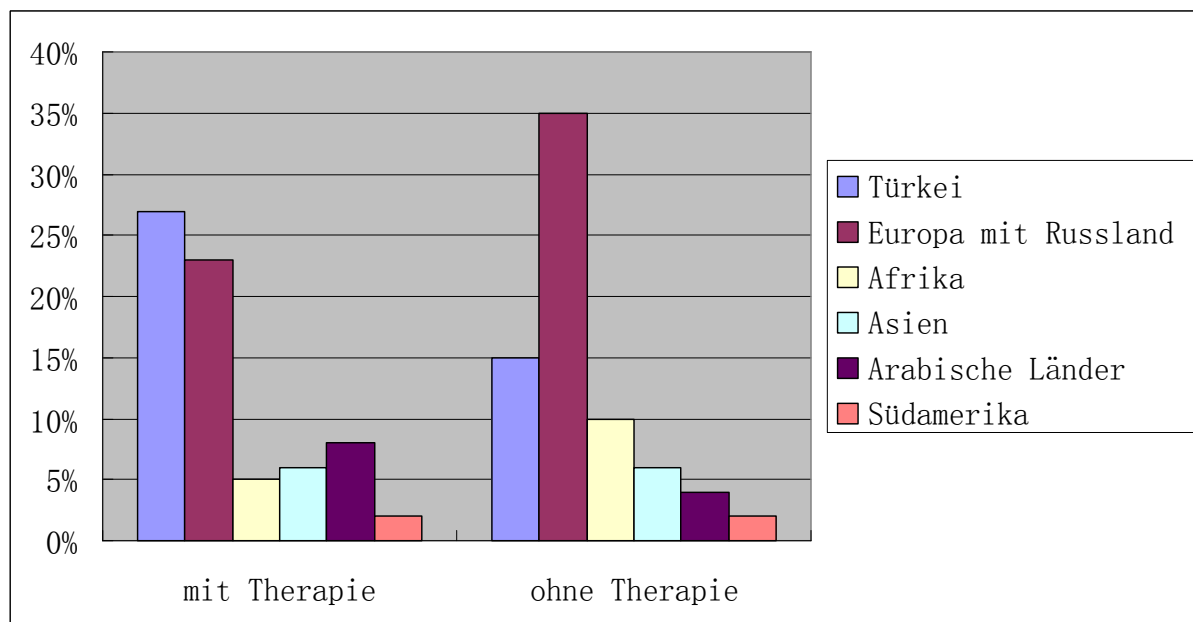


Abb. 28: Verteilung der antiviral therapierten Patienten mit chronischer Hepatitis B und Migrationshintergrund nach den Herkunftsländern



Das Vorkommen von Koinfektionen ist in Abbildung 30 dargestellt. Bei den therapierten Patienten bestand ein prozentualer Anteil für eine HCV- bzw. HDV-Koinfektion von jeweils 6 %. Bei Patienten ohne anti-HBV Therapie war der Anteil von Patienten mit einer HCV-Koinfektion mit 12 % deutlich höher (s. Abb. 29). Die Unterschiede in der Verteilung waren nicht signifikant ( $P=0,514$ ).

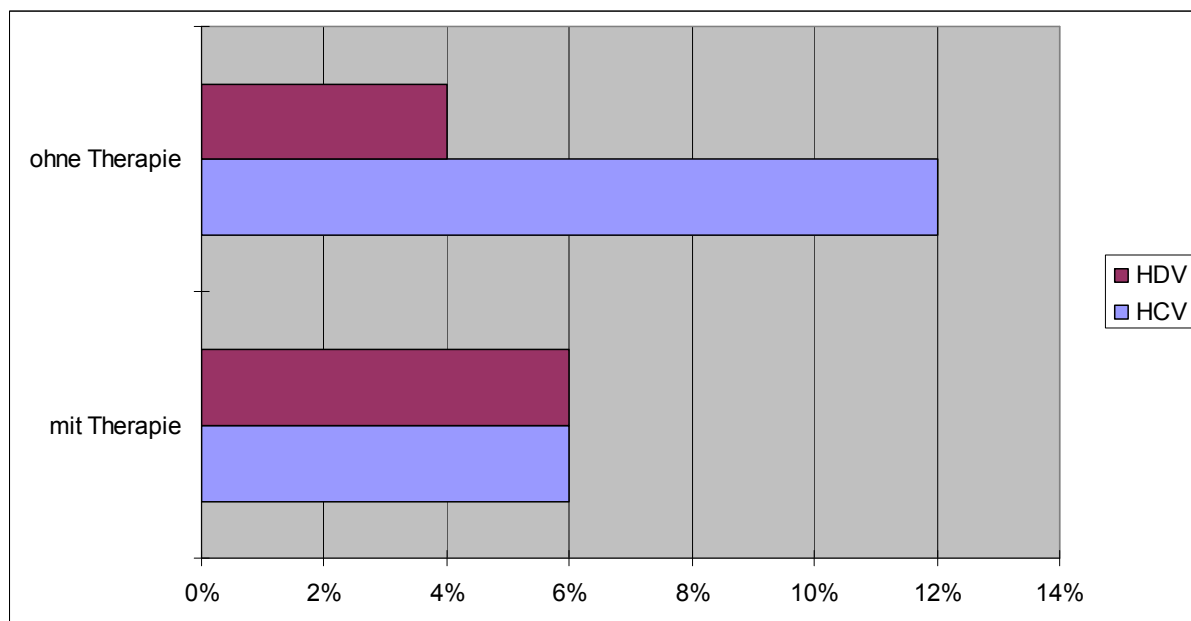


Abb. 29: Anteil der Patienten mit Koinfektion in Abhängigkeit von dem Erhalt einer antiviralen Therapie

Therapierte und nicht therapierte Patienten unterscheiden sich nicht wesentlich hinsichtlich des Anteils von Patienten mit Komplikationen.

65 % (n=64) der therapierten und 69 % (n=36) der nicht therapierten Patienten erlitten keine Komplikationen. Unter den Patienten mit chronischer Hepatitis B, die eine Komplikation entwickelt hatten, hatten 14 % (n=14) mit Therapie eine Zirrhose, 12 % (n=6) ohne Therapie. 16 % (n=16) der therapierten, 15 % (n=8) der nicht therapierten Patienten hatten eine vermutete Zirrhose (s. Tab. 8).

Tab. 8: Übersicht über die Komplikationen von Patienten mit chronischer Hepatitis B, jeweils mit und ohne Therapie

	Therapiert n=98	%	nicht therapiert n=52	%
Zirrhose	14	14 %	6	12 %
Vermutete Zirrhose	16	16 %	8	15 %
HCC	7	7 %	2	4 %
Keine Komplikationen	61	65 %	36	69 %

Die meisten Patienten in beiden Gruppen hatten eine HBeAg-negative Variante der chronischen Hepatitis B: HBeAg negativ waren 62 % (n=61) der Therapierten und 52 % (n=27) der nicht Therapierten (hier bezogen auf die Patienten, deren HBeAg-Status dokumentiert ist) (s. Abb. 30).

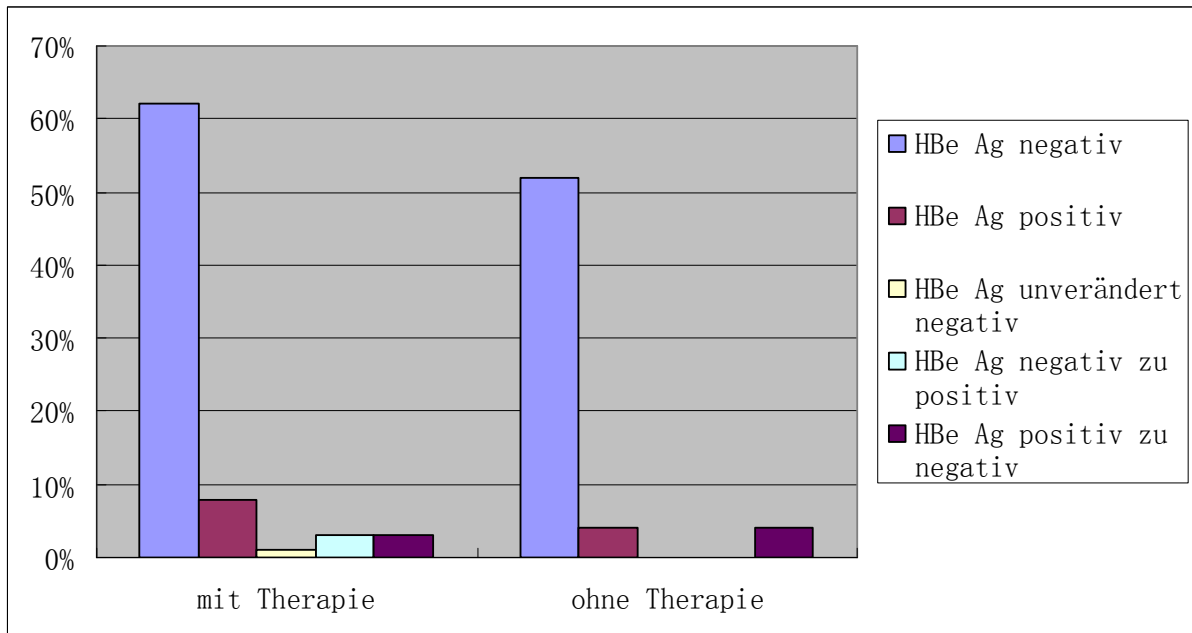


Abb. 30: Die meisten Patienten in beiden Gruppen haben eine HBeAg-negative Hepatitis B

## Vergleich der Transaminasen bei therapierten und nicht therapierten Patienten

21 % (n=21) der therapierten Patienten erreichten einen verminderten GOT Wert, jedoch hatte keiner der nicht therapierten Patienten im Verlauf der Beobachtung einen gesunkenen GOT Wert. Bei 2 % der Patienten in beiden Gruppen wurde ein Anstieg des GOT Wertes beobachtet (s. Abb. 31).

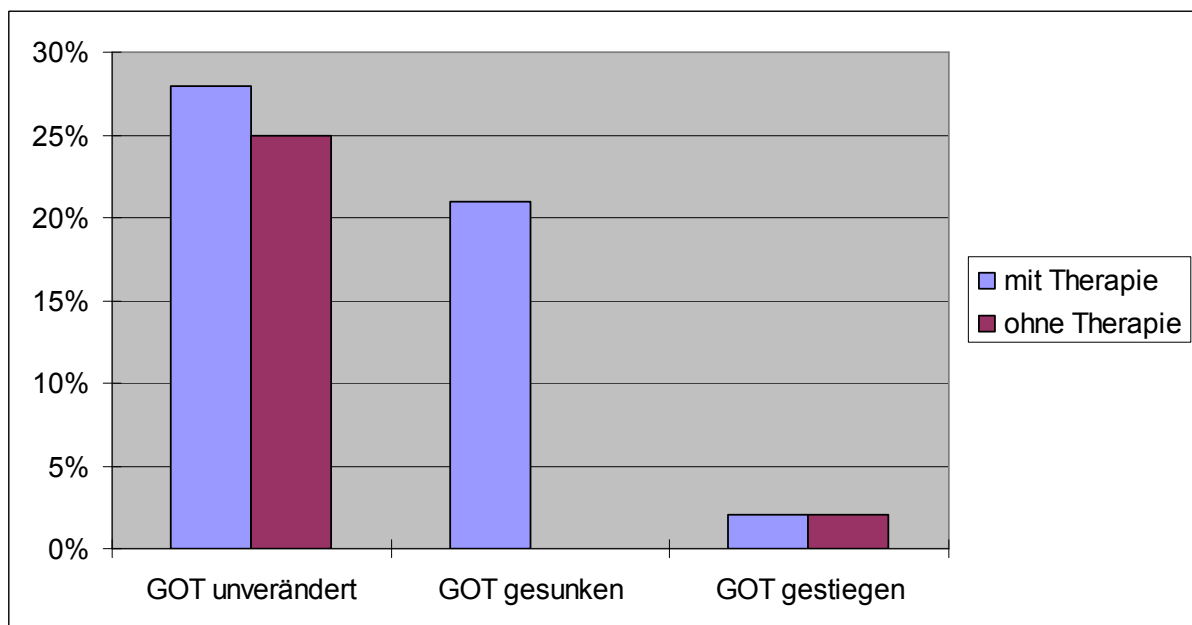


Abb. 31: Vergleich GOT-Wert in beiden Gruppen

31 % (n=31) der therapierten Patienten und 2 % (n=1) der nicht therapierten Patienten hatten einen gesunkenen GPT Wert. Der Anteil an therapierten Patienten, deren GPT Wert gestiegen war, lag bei 2 % (n=5) (s. Abb. 32).

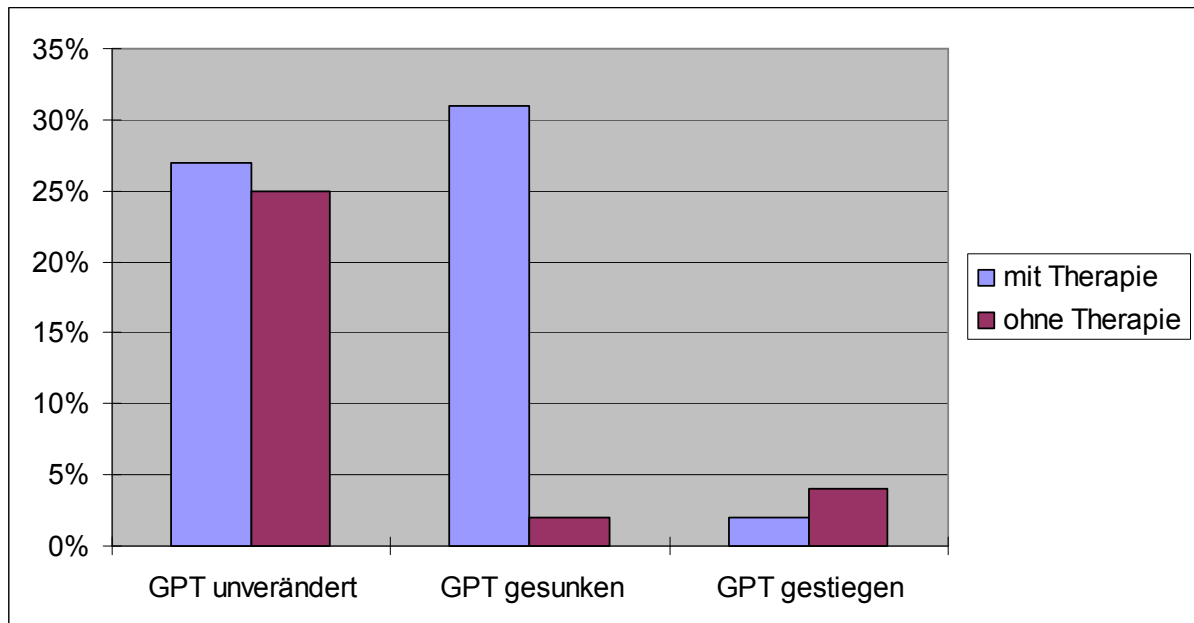


Abb. 32: Vergleich der GPT-Werte in beiden Gruppen

Die quantitative HBV-DNA war gesunken bei 53 % (n=53) der therapierten Patienten und bei 8 % (n=4) der nicht therapierten Patienten (s. Abb. 33).

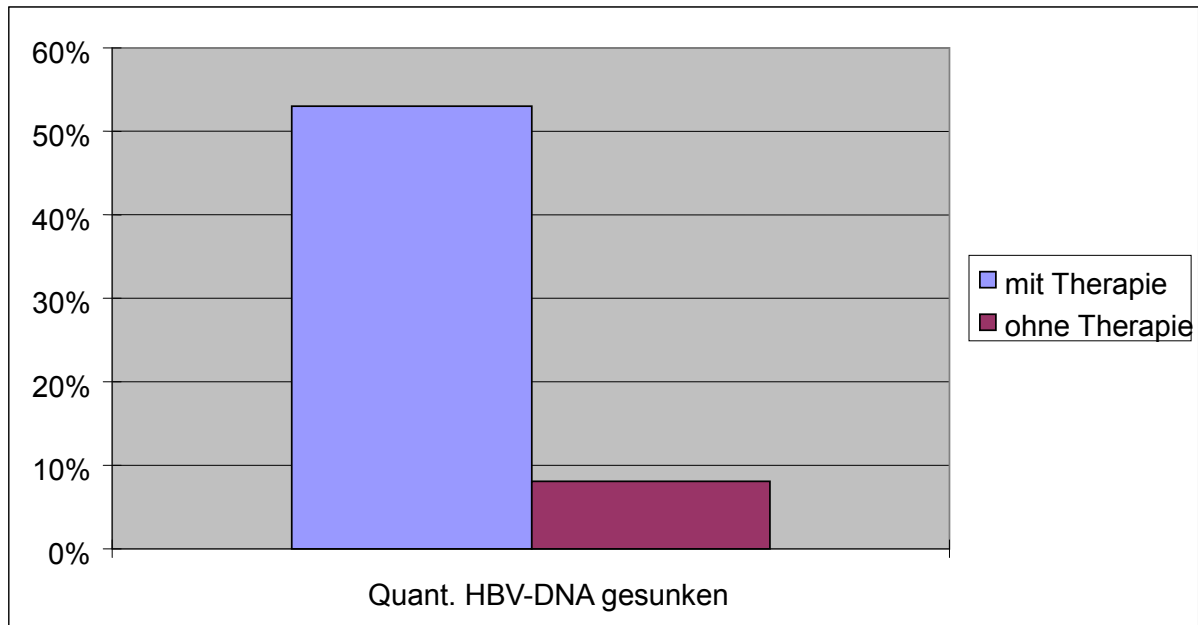


Abb. 33: Vergleich der quantitativen HBV-DNA in beiden Gruppen

### **3.6 Therapieerfolg der antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis B**

Es gibt zwei Therapieprinzipien. Zur Behandlung einer Hepatitis B durch Interferon wird neben einem direkten antiviralen Effekt auch das Immunsystem stimuliert. Dieses erreicht dann über verschiedene Effektormechanismen eine Kontrolle über die Virusinfektion. Durch Nukleoside-Analoga wird im Unterschied dazu nur eine Unterdrückung der Virusreplikation erreicht. Die einzelnen Substanzen sind in Tab. 9 zusammengefasst.

Tab. 9: Medikamente, die für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen sind (AWMF, 2011)

Substanz	Zugelassene Dosierung
Alpha-Interferone	
Pegyliertes Interferon alpha-2a (Pegasys®)	180 µg 1 × /Woche für 48 Wochen
Interferon alpha-2a (Roferon®) 1	3 – 6 Mio. IU pro m <sup>2</sup> Körperoberfläche 3 × /Woche f. 4 – 6 Monate
Interferon alpha-2b (Intron A®) 1	5 – 10 Mio. IU 3 × /Woche (jeden 2. Tag) s. c. 4 – 6 Monate
Nukleosid-Analoga	
Lamivudin (Zeffix®)	100 mg einmal täglich
Entecavir (Baraclude®)	0,5 mg einmal täglich 1,0 mg bei Patienten mit Lamivudin-Resistenz
Telbivudin (Sebivo®)	600 mg einmal täglich
Nukleotid-Analoga	
Adefovir dipivoxil (Hepsera®) 1	10 mg einmal täglich
Tenofovir dipivoxil (Viread®)	245 mg einmal täglich

<sup>1</sup> Konventionelle Alpha-Interferone (Interferon alpha-2a und -2b) sowie Adefovir dipivoxil werden nicht mehr zur Therapie der Hepatitis B empfohlen und sollten nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt werden.



### **3.6.1 Überblick**

Insgesamt sind 98 Patienten mit chronischer Hepatitis B therapiert (n=98, 100 %) worden. 66 % (n=65) der Patienten haben Nukleoside bekommen, 34 % (n=33) der Patienten haben Interferon bekommen, darunter haben 7 % (n=7) nur Interferon bekommen, 27 % (n=26) der Patienten haben zuerst Interferon dann Nukleoside bekommen.

Der Erfolg lässt sich dabei jeweils unterschiedlich klassifizieren:

- 1) Negativierung der HBV-DNA oder Quantitative HBV-DNA  $< 10^4$
- 2) Bei HBeAg positiven Patienten, HBeAg zu anti-HBe Serokonversion bei HBeAg positiven Patienten
- 3) HBsAg Verlust
- 4) HBsAg Verlust und Serokonversion zu anti-HBs

Bei den Patienten, die mit Nukleos(t)ide-Analoga behandelt wurden, bestand folgende Statistik.

Eine Therapie mit mehreren Nukleos(t)ide-Analoga hatten 38 % (n=25) Patienten bekommen. Unter den Monotherapien gab es überwiegend solche durch Entecavir (n=17, 17 %) und durch Lamivudin (n=13, 13 %) (s. Abb. 34).

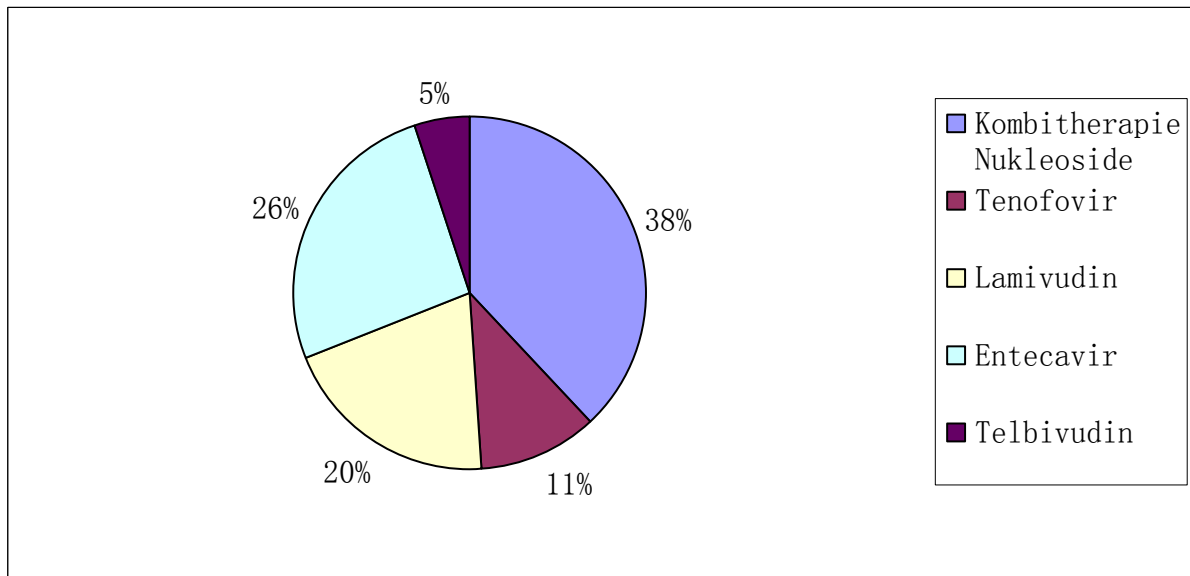


Abb. 34: Die Verteilung der durchgeführten Therapien mit Nukleos(t)ide-Analoga auf die verschiedenen Medikamente

Kombinationstherapie bezieht sich hierbei sowohl auf die simultane Gabe mehrerer Nukleos(t)ide-Analoga (n=10) als auch auf den Wechsel von einem Nukleos(t)ide-Analoga zu einem anderen.

Als letzte Therapie von den Kombinationstherapien wurde bei 37 % Tenofovir und bei 22 % Entecavir eingesetzt. Eine Übersicht über die Verteilung der eingesetzten Medikamente gibt Tab. 10.

Tab. 10: Letzte Therapie unter den Kombinationstherapien

letzte Therapie (Kombinationstherapie)	51	
Tenofovir	19	37 %
Lamivudin	7	14 %
Entecavir	11	22 %
Telbivudin	1	2 %
Adefovir	1	2 %
Truvada	2	4 %
Tenofovir+Lamivudin	1	2 %
Tenofovir+Telbivudin	1	2 %
Tenofovir+Emtriva	1	2 %
Lamivudin+Adefovir	3	6 %
Entecavir+Lamivudin	1	2 %
Entecavir+Adefovir	2	4 %
Adefovir+Lamivudin	1	2 %

Wie Tabelle 11 zeigt, war die Therapie mit Nukleos(t)ide-Analoga die bevorzugte Therapieoption bei Patienten mit Zirrhose und einem HCC bei Zirrhose. Auch bei den Patienten mit einem Therapiewechsel von initial Interferon auf eine Nukleos(t)ide-Analoga-Therapie bestand häufig eine Zirrhose (19 % + 15 %).

Tab. 11: Komplikationssituationen bei unterschiedlichen Therapieformen

	Interferon n=7	%	Nukleoside n=65	%	Interferon dann Nukleoside n=26	%
Zirrhose	1	14 %	14	22 %	5	19 %
Vermutete Zirrhose	0	0	2	3 %	4	15 %
HCC	1	14 %	1	2 %	0	0 %
Zirrhose und HCC	0	0	5	8 %	0	0 %
keine Komplikationen	5	72 %	42	65 %	17	65 %

### 3.6.2 Analyse des Therapieerfolgs bei der Interferon Therapie

Unter den 7 Patienten, die nur Interferon bekommen haben, gab es einen HBeAg positiven Fall, der auch eine HBeAg-AntiHBe Serokonversion erzielt hatte. Von den 7 Patienten erreichten insgesamt 3 (43 %) einen Therapieerfolg (s. Tab. 11).

Bei den 26 Patienten, die zuerst Interferon bekommen hatten, war die IFN-Therapie erfolglos. Danach wurden sie deshalb mit Nukleos(t)ide-Analoga weiter behandelt. Von diesen hatten 6 Patienten ein positives HBeAg, die anderen 20 Patienten waren von Anfang an HBeAg negativ. Von diesen 26 Patienten erreichten 14 (54 %) einen Therapieerfolg (s. Tab. 12).

Tab. 12: Therapieerfolg unter Interferon, zuerst Interferon dann Nukleos(t)ide-Analoga

	Interferon n=7	%	Interferon dann Nukleos(t)ide-Analoga n=26	%
HBV-DNA Negativierung	2*	29%	5*	19%
HBs Verlust	2*	29%	2*	8%
HBs Serokonversion	0*	0%	2*	8%
HBe Serokonversion	1*	14%	3*	12%
Quant. HBV-DNA < 10 <sup>4</sup> Kopien/L	2*	29%	14*	54%

\*Es gab Patienten, auf die gleichzeitig mehr als ein Therapieerfolgskriterium zutraf.

Eine GOT-Wert Senkung wurde hauptsächlich durch eine sequentielle Behandlung mit Nukleos(t)ide-Analoga (24 %) beobachtet (s. Tab. 13).

Tab. 13: Veränderung des GOT-Werts unter Patienten, die Interferon bekommen haben

	Interferon n=7	%	Interferon und dann Nukleos(t)ide -Analoga n=26	%
GOT von 1-2xULN zu normal	1	14 %	3	12 %
GOT von 2-5xULN zu normal	0	0 %	2	8 %
GOT von 5-10xULN zu 2-5xULN	0	0 %	1	4 %

\*ULN: Upper limit of normal.

Eine GPT-Wert Senkung wurde bei beiden Therapievarianten beobachtet: Interferon 57 %, Interferon dann Nukleos(t)ide-Analoga 31 % (s. Tab. 14).

Tab. 14: Veränderung des GPT-Werts unter Patienten, die Interferon bekommen haben

GPT	Interferon n=7	%	Interferon und dann Nukleos(t)ide-Analoga n=26	%
von 1-2xULN zu normal	3	43 %	3	12 %
von 2-5xULN zu normal	0	0	4	15 %
von 2-5xULN zu 1-2xULN	1	14 %	0	0 %
von 5-10xULN zu normal	0	0	1	4 %

\*ULN: Upper limit of normal.

### 3.6.3 Analyse der Nukleos(t)ide-Analoga Therapie

Insgesamt erreichten 39 (60 %) der 65 Patienten, die Nukleos(t)ide-Analoga bekommen hatten, einen Therapieerfolg nach mindestens einem der definierten Kriterien (s. Tab. 15).

Tab. 15: Therapieerfolg der Patienten, die Nukleos(t)ide-Analoga bekommen hatten

	Nukleos(t)ide-Analoga n=65	%
HBV-DNA Negativierung	10*	15 %
HBs Verlust	5*	7 %
HBs Serokonversion	5*	7 %
HBe Serokonversion <sup>§</sup>	2*	3 %
Quant. HBV-DNA < 10 <sup>4</sup> Kopien/L	37*	57 %

\* Es gab Patienten, auf die gleichzeitig mehr als ein Therapieerfolgskriterium zutraf.

§ Insgesamt 9 (14 %) der 65 Patienten waren vor der Therapie HBeAg positiv.



22 % (n=14) der Patienten, die Nukleos(t)ide-Analoga bekommen hatten, hatten eine GOT-Wert Senkung (s. Tab. 16).

Tab. 16: Veränderung des GOT-Werts unter Patienten, die Nukleos(t)ide-Analoga bekommen hatten

	Nukleos(t)ide-Analoga n=65	%
GOT von 1-2xULN zu normal	7	11 %
GOT von 2-5xULN zu normal	4	6 %
GOT von 5-10xULN zu normal	1	2 %
GOT von über 10xULN zu normal	2	3 %

\*ULN: Upper limit of normal.

30 % (n=19) der Patienten, die Nukleos(t)ide-Analoga bekommen hatten, hatten eine GPT-Wert Senkung (s. Tab. 17).

Tab. 17: Veränderung des GPT-Werts unter Patienten, die Nukleos(t)ide-Analoga bekommen hatten

GPT	Nukleos(t)ide-Analoga n=65	%
von 1-2xULN zu normal	6	9 %
von 2-5xULN zu normal	4	6 %
von 2-5xULN zu 1-2xULN	3	5 %
von 5-10xULN zu normal	3	5 %
von über 10xULN zu normal	3	5 %

\*ULN: Upper limit of normal.

### 3.6.4 Therapiewechsel

Es gibt insgesamt 51 Patienten (100 %), die ihre Therapie gewechselt haben. Lediglich 45 % (n=23) der Patienten haben die Therapie zwei Mal gewechselt, 35 % (n=18) der Patienten haben die Therapie mehr als zwei Mal gewechselt (s. Abb. 35).

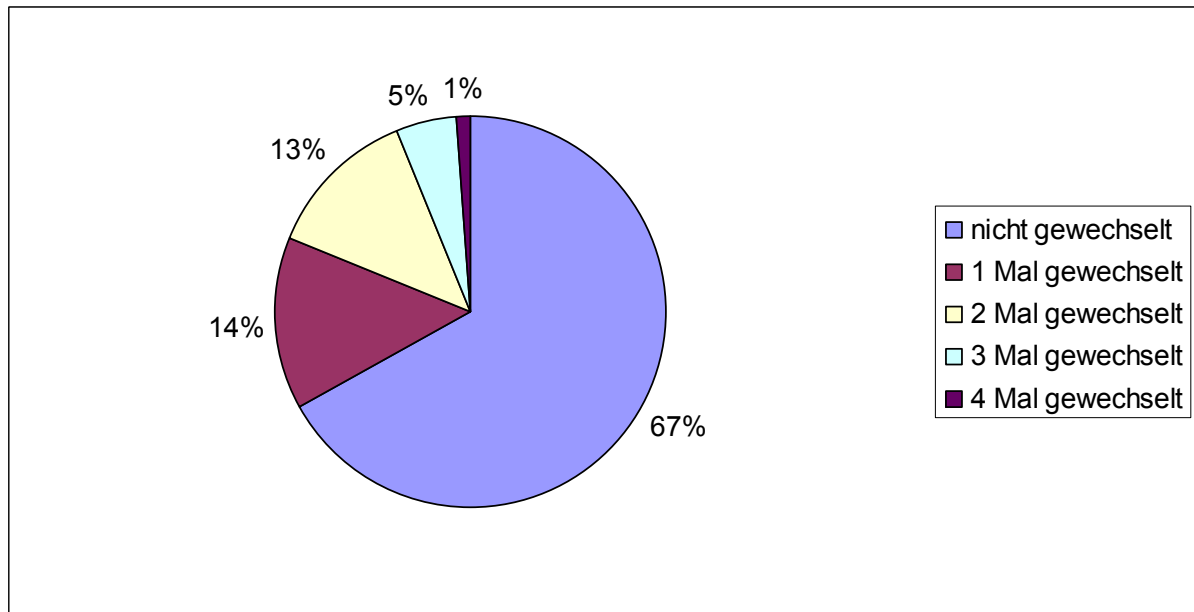


Abb. 35: Anzahl an Therapiewechseln

Bei 50 % (n=25) der Patienten ist der Grund für den Therapiewechsel nicht dokumentiert. Bei 14 % (n=7) geschah der Therapiewechsel aufgrund einer Resistenz. 12 % (n=6) der Therapiewechsel sind durch mehrere Faktoren bedingt, z.B. Nebenwirkung und Relapse (s. Abb. 36).

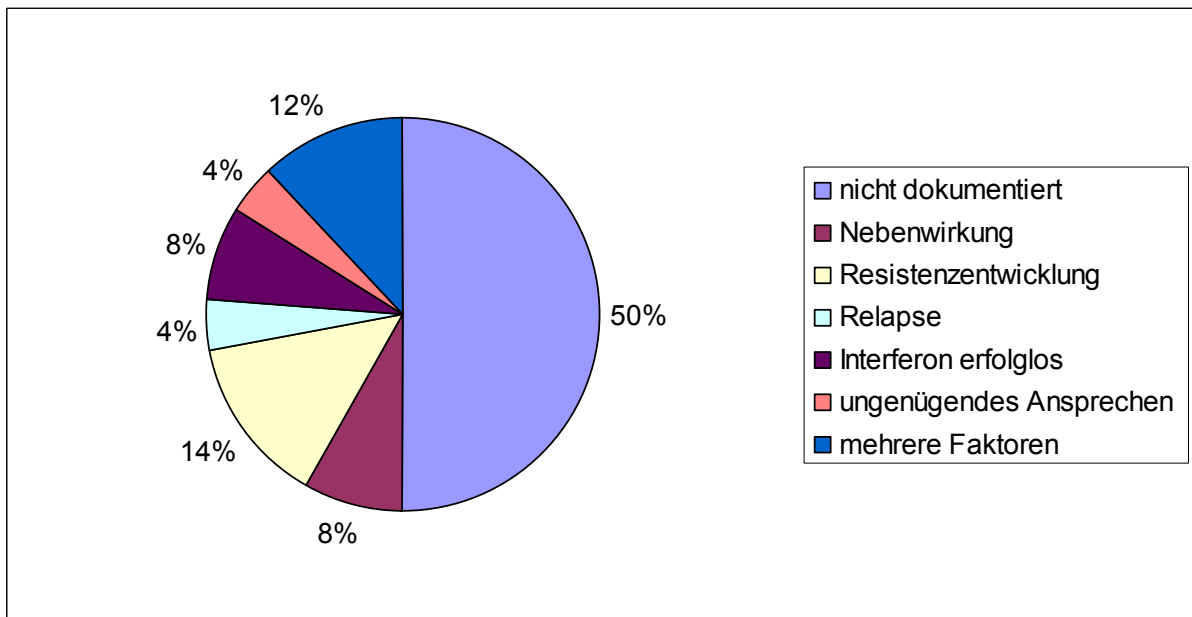


Abb. 36: Ursachen für einen Therapiewechsel

### **3.7 Analyse der transplantierten Patienten**

Von den 30 (100 %) transplantierten Patienten waren 23 (77 %) Männer. Die meisten transplantierten Patienten befanden sich in den Altersgruppen von 50 – 59 (n=10, 33 %), 60 – 69 (n=10, 33 %) und 70 – 79 (n=6, 20 %). 77 % (n=23) der transplantierten Patienten waren Migranten. Etwa gleich viele Migranten stammten aus Europa mit Russland (n=10, 33 %) und der Türkei (n=10, 33 %). In den meisten Fällen waren die Infektionsquellen der transplantierten Patienten unbekannt (n=28, 93 %). 37 % (n=11) der transplantierten Patienten hatten einen erhöhten AFP Wert, 30 % (n=9) der Patienten hatten ein HCC.

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

#### 4.1.1 Allgemeine Charakteristik der Bonner Hepatitis B Patienten

In meiner Arbeit waren unter insgesamt 267 erfassten Patienten mit HBV-Markern (100 %) 150 der Patienten (56 %) chronisch mit HBV infiziert. Ausgeheilt waren 45 Patienten (17 %). 39 Patienten waren asymptomatische Virusträger (15 %). Transplantiert wegen einer chronischen Hepatitis B waren 30 Patienten (11 %). Nur 3 der Patienten (1 %) waren aufgrund fehlender Dokumentation nicht einer der definierten Patientengruppen zuteilbar. Im Vergleich dazu waren in der europaweiten Untersuchung "Enhanced Surveillance of hepatitis B and C in the EU/EEA (2013)" (Duffel und Laar, 2013), 11705 Patienten (68 %) mit chronischer Hepatitis B erfasst, von denen aber bei 2395 Patienten (14 %) nur ungenügend Daten dokumentiert waren. Das belegt, wie schlecht auch auf nationalem Niveau in vielen europäischen Ländern die Durchseuchung mit Hepatitis B erfasst ist. Daher ist es wichtig, dass auf Zentrumsebene, wie z. B. der Uniklinik Bonn, jede vorkommende Manifestation der Hepatitis B analysiert wird.

Unter den in Bonn erfassten Patienten (n=267, 100 %) gab es wesentlich mehr Männer (n=163, 61 %) als Frauen (n=104, 39 %). Jedoch betrug ähnlich wie in der Europastudie (Duffel und Laar, 2013) die Ratio der Männer im Vergleich zu den Frauen 1,5 : 1.

Die meisten Patienten befanden sich in den mittleren Altersgruppen, d.h. in den Altersgruppen zwischen 30 – 39 (n=62, 23 %), 40 – 49 (n=62, 23 %) und 50 – 59 (n=55, 21 %) Jahren. Dagegen lagen in der Europastudie (Duffel und Laar, 2013) im Jahr 2011 33 % der Fälle in der jüngeren Altersgruppe zwischen 25 – 34 Jahre. 17 %

der Patienten in der Europastudie waren unter 25 Jahre alt. In einer norwegischen Studie (Rimseliene et al., 2011) wurde eine auffällige Zunahme neu entdeckter Fälle mit Hepatitis B in der Altersgruppe von 16 – 19 Jahren beobachtet. In meiner Studie konnte dies nicht beobachtet werden.

Der Anteil an Patienten mit unbekannter Infektionsquelle beläuft sich in meiner Arbeit auf 76 %. Anhand einer Erhebung des Robert Koch-Instituts (Fischer et al., 2012) lag der Anteil HBV-infizierter Patienten mit unbekannter Infektionsquelle sogar bei 90 %. Perinatale Transmission (n=13, 5 %) und Drogenkonsum (n=10, 4 %) waren die häufigsten identifizierbaren Ursachen bei meiner Studie. Auch in der norwegischen Studie (Rimseliene et al., 2011) sind die Infektionsquellen in den meisten Fällen (83 %) unbekannt. In den übrigen Fällen in Norwegen waren eine perinatale Infektion (5 %), i.v. Drogeninjektion (4 %) und sexuelle Aktivität (4 %) die identifizierten Risikofaktoren. In der Europastudie (Duffel und Laar, 2013) waren 18 % der Infektionsquellen bekannt. Darunter waren die bekannten Infektionsquellen einer chronischen Hepatitis B folgende: 67 % Mutter-Kind-Transmission, 6 % Heterosexuelle Transmission.

24 % (n=11) der Bonner Patienten mit ausgeheilter Hepatitis B hatten eine HCV-Koinfektion. Es sieht danach aus, als ob eine HCV-Koinfektion möglicherweise die Ausheilung einer Hepatitis B fördert. Wahrscheinlich supprimieren sich beide Viren bei der Doppelinfektion gegenseitig.

19 % (n=29) der chronisch infizierten Patienten in Bonn hatten eine histologisch bestätigte Zirrhose, bei weiteren 8 % (n=12) wurde klinisch eine Zirrhose vermutet, so dass von einem Anteil von etwa 27 % der Patienten mit einer Zirrhose, und etwa 5 % (n=7) der Patienten mit einer HBV-assoziierten HCC ausgegangen werden muss. 20 % (n=9) der Patienten mit ausgeheilter HBV-Infektion hatten bereits eine Zirrhose entwickelt. Keine Zirrhose gab es hingegen bei den asymptomatischen Virusträgern. Bei asymptomatischen Virusträgern und den ausgeheilten Patienten trat im Beobachtungszeitraum auch kein HCC auf. G. Fattovich et al. (Fattovich et al., 2008)

berichten für die ostasiatischen Länder, dass 0,2 % der asymptomatischen Virusträger ein HCC entwickelt hatten, bei den Patienten mit einer chronischen Hepatitis B ohne Zirrhose 0,6 % und bei Patienten mit Zirrhose 3,7 %. In Europa und den USA waren nach dieser Arbeit die HCC-Raten aber deutlich niedriger. Es wurde von einem HCC-Risiko von 0,02 % unter den asymptomatischen Virusträgern, von 0,3 % bei Patienten mit chronischer Hepatitis B Infektion ohne Zirrhose und von 2,2 % der Patienten mit Zirrhose berichtet (Beasley, 1988; Benvegna et al., 1998; Brunetto et al., 2002; Chan et al., 2004; Chen et al., 2006; Chen et al., 2007; Chiaramonte et al., 1999; Chou et al., 2004; Crook et al., 2003; de Franchis et al., 1993; de Marco et al., 1999; Evans et al., 2002; Fattovich et al., 1991; Fattovich et al., 2002; Hsu et al., 2002; Ikeda et al., 1998a; Ikeda et al., 1998b; Kato et al., 1994; Kobayashi et al., 2006; Liaw et al., 1989; Liaw et al., 2004; Liaw et al., 1986; Lin et al., 2007; Manno et al., 2004; Mazzella et al., 1996; Mazzella et al., 1999; McMahon et al., 2000; Niederau et al., 1996; Oon, 1992; Papatheodoridis et al., 2001; Park et al., 2007; Ribes et al., 2006; Sakuma et al., 1988; Sun et al., 2003; Takano et al., 1995; Tong et al., 2006; Xu et al., 2003; Yu et al., 1997; Yu et al., 2005; Yuen et al., 2005).

Damit unterscheidet sich das bei asymptomatischen Virusträgern in Bonn beobachtete Fehlen von Komplikationen von den Beobachtungen von G. Fattovich et al. (Fattovich et al., 2008). Im Unterschied dazu scheint bei Patienten mit chronischer Hepatitis und besonders denjenigen mit Zirrhose das HCC-Risiko in Bonn deutlich höher zu liegen.



#### 4.1.2 Patienten mit chronischer Hepatitis B Infektion

In Bonn gab es wesentlich mehr Männer (n=94, 63 %) als Frauen (n=56, 37 %) mit einer chronischen Hepatitis B Infektion. Ähnlich wie bei den Daten des Robert Koch-Instituts (Fischer et al., 2012) lag die Ratio der Hepatitis B-Prävalenzen zwischen Männern und Frauen bei 2,4 : 1. Im Unterschied dazu war eine Hepatitis B in der norwegischen Studie (Rimseliene et al., 2011) bei Männern nur geringfügig häufiger als bei Frauen. Dies deutet auf erhebliche Unterschiede in der Epidemiologie innerhalb Europas hin. Vermutlich reflektieren diese Unterschiede auch unterschiedliche Transmissionsrisiken der Hepatitis B Infektion in den einzelnen Regionen. In Bonn hatten Migranten (n=107, 59 %) öfter eine chronische Hepatitis B Infektion als Patienten deutscher Abstammung (n=43, 50 %). Die meisten Migranten (n=181, 100 %) stammten aus Europa einschließlich Russland (n=73, 28 %) bzw. der Türkei (n=52, 19 %). In der norwegischen Studie (Rimseliene et al., 2011) waren Migranten sogar mehr als 90 Mal häufiger als Norweger mit einer chronischen Hepatitis B infiziert. Die Migranten mit chronischer Hepatitis B in Norwegen stammten aus folgenden Regionen: Afrika (36 %), Asien (42 %), Europa (12 %). Migranten, die selbst in Norwegen geboren waren aber mindestens einen Elternteil hatten, der im Ausland geboren war, hatten seltener eine chronische Hepatitis B als Patienten, die in ihrem Heimatland geboren worden waren.

Nach Informationen des Robert Koch-Instituts in der deutschen Querschnittstudie (Fischer et al., 2012) waren unter den Patienten mit chronischer Hepatitis B Infektion 32 % deutscher und zwei Drittel nichtdeutscher Herkunft (Geburtsland nicht Deutschland). Unter den HBV-infizierten Migranten waren auch in der Studie des Robert Koch-Instituts die meisten Patienten in der Türkei geboren (22,4 % der Studienpopulation), gefolgt von Personen aus Staaten der ehemaligen Sowjetunion (11,2 %) und Südostasien (10,3 %), vor allem Vietnam und China. Andere nennenswerte Patientengruppen stammten aus Osteuropa (6 %), Südeuropa (4 %) und Afrika (5 %).

#### 4.1.3 Unterschiede zwischen der HBe-positiven und HBe-negativen Hepatitis B

63 % (n=94) der chronisch mit HBV-infizierten Patienten hatten eine Infektion ohne HBeAg, und nur bei 9 % (n=13) waren HBeAg nachweisbar.

Berücksichtigt man, dass bei 29 % der Patienten kein HBeAg Status dokumentiert war, so erhöht sich der Anteil der HBeAg negativen Patienten unter den Patienten mit bekannten HBeAg-Status sogar auf  $94/107=87,8$  %. Von Giusti (Giusti, 1991; Gaeta, 2003) wies nach, dass es im Laufe der Zeit zu einem ständigen Absinken der Rate an Patienten mit chronischer Hepatitis B und nachweisbaren HBeAg gekommen war. Dies deutet auf einen wichtigen Wechsel in der Infektionsepidemiologie während der letzten Jahrzehnte hin.

Bei den Bonner Patienten gab es keinen wesentlichen Unterschied zwischen HBeAg positiven und HBeAg negativen Patienten hinsichtlich eines Übergangs in eine Zirrhose. 23 % (3/13) der Patienten ohne HBeAg hatten eine Zirrhose, 24 % (23/94) der Patienten mit HBeAg hatten eine Zirrhose. Bei G. Fattovich et al. (Fattovich et al., 2008) betrug die Zirrhoserate von HBeAg positiven Patienten 1,6 % in Europa und 3,8 % in ostasiatischen Ländern. Bei Patienten ohne HBeAg betrug die Zirrhoserate 2,8 % in Europa und 9,7 % in den ostasiatischen Ländern und Europa (Brunetto et al., 1989; Chu et al., 2004; Fattovich et al., 1988; Chan und Wong, 2012; Huo et al., 2000; Jang et al., 2007; Liaw et al., 1988; Lin et al., 2007; Manno et al., 2004; Mazzella et al., 1999; Moreno-Otero et al., 1991; Villeneuve et al., 1994; Yu et al., 1997).

## 4.2 Limitationen bei der Interpretation der eigenen Ergebnisse

Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, ist sie auf die Qualität der zugrunde liegenden Dokumentation angewiesen. Leider waren aufgrund fehlender Dokumentation die Patienteninformationen für viele Patienten unvollständig. Das führt dazu, dass die Statistiken zum Teil mit großem Vorbehalt interpretiert werden müssen. Es sind die folgenden Kategorien betroffen:

### 1. Zuordnung von Patienten zu den verschiedenen Ethnien

Diese Information war nur selten vorhanden, daher musste teilweise von den Namen der Patienten auf die Ethnie zurückgeschlossen werden, weil weder die ethnische Zugehörigkeit noch der Geburtsort in den Akten dokumentiert worden war. Aus diesem Grund konnte bei den Patienten aus Europa nicht sicher zwischen denjenigen aus Osteuropa einschließlich Russland und denjenigen aus Westeuropa unterschieden werden. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass in Osteuropa der Durchseuchungsgrad mit Hepatitis B höher als in Westeuropa sein dürfte (Duffel und Laar, 2013).

### 2. Art der Infektionsquellen

Die meisten Patienten konnten nicht angeben, wann und über welche Infektionswege sie die Infektion bekommen hatten. Hier war es leider nicht möglich, Surrogatparameter zur Untersuchung dieser Frage heranzuziehen.

### 3. Therapiewechsel und deren Gründe

Es wurde oft nicht dokumentiert, wann und warum eine Therapie gewechselt worden war. So konnte auch keine sichere Aussage dahingehend getroffen werden, ob die Therapie wegen einer Nebenwirkung oder eines Therapieversagens gewechselt werden musste.

### 4.3 Bedeutung der Ergebnisse für die ärztliche Behandlung

Die Bedeutung der Arbeit liegt in der Erkenntnis, dass es auch bei den Bonner Patienten einen Wandel in der Epidemiologie der Hepatitis B gegeben hat, nachdem die antivirale Therapie und eine wirksame Impfung verfügbar geworden waren. Die Arbeit versucht die Situation der HBV-Infektion unter dem Aspekt dieses Wandels zu erfassen.

Junge Männer mit Migrationshintergrund haben ein erhöhtes Risiko einer chronischen Hepatitis B, besonders wenn sie aus Europa, Russland oder der Türkei stammen. Deshalb sollte man dieser Patientengruppe bei der Diagnostik besondere Aufmerksamkeit schenken.

Deutsche Patienten haben etwas öfter und mehr Koinfektionen als HBV-infizierte Migranten. Insgesamt ist jedoch die Zahl der Koinfektionen in beiden Gruppen gering. 24 % der chronisch infizierten Patienten haben eine histologisch gesicherte Zirrhose. Es handelt sich bei den Patienten mit Zirrhose überwiegend wieder um mehr Männer (81 %) und vor allem ältere Patienten (50 – 69) (56 %). Dies deutet darauf hin, dass bei jungen Patienten mit Hepatitis B die Möglichkeit zu einer wirksamen antiviralen Therapie genutzt werden sollte.

Nach S3 Leitlinie (AWMF, 2011) sollte die IFN-Therapie bei allen Patienten geprüft werden, in meiner Arbeit wurden allerdings nur 34 % (n=33) der Patienten mit Interferon behandelt, darunter haben 27 % (n=26) zuerst eine erfolglose Interferontherapie, dann Nukleos(t)ide-Analoga bekommen. Es ist aber möglich, dass viele Patienten, die in meiner Arbeit kein Interferon bekommen haben, schon in anderen Krankenhäusern mit Interferon vorbehandelt worden sind.

Da in meiner Arbeit 63 % (n=94) der chronisch infizierten Patienten HBeAg negativ waren, werden meine Ergebnisse nur mit den Therapieergebnissen der ebenfalls HBeAg negativen Patienten anderer Forschungsliteratur verglichen.

Unter den Monotherapien mit Nukleos(t)ide-Analoga gab es überwiegend solche durch Entecavir (n=17, 17 %) und durch Lamivudin (n=13, 13 %). Innerhalb des ersten Jahres wurde für HBeAg-negative Patienten folgendes Therapieansprechen laut der S3 Leitlinie (AWMF, 2011) erreicht: Entecavir-HBV-DNA < 300 Kopien/ml 90 %; ALT-Normalisierung 78 %; Lamivudin-HBV-DNA < 300 Kopien/ml 72 %; ALT-Normalisierung 71 – 79 %.

Als letzte Therapie von den Kombinationstherapien wurde zu 37 % Tenofovir und zu 22 % Entecavir eingesetzt. Laut S3 Leitlinie (AWMF, 2011) erschweren die beiden Medikamente ebenfalls die Resistenzentwicklung, nach 3 Jahren hat Tenofovir 0 % Resistenzentwicklung, Entecavir < 0,5 %.

3 von 7 Patienten (43 %) in meiner Arbeit, die nur Interferon bekommen hatten, hatten in meiner Untersuchung einen Therapieerfolg. Bei Boyer (Chan und Wong, 2012) liegt die Therapieerfolgsrate mit Interferon bei HBeAg negativen Patienten bei 60 %- 90 %. Bei 39 (39/65, 60 %) Patienten, die Nukleos(t)ide-Analoga bekommen hatten, wurde das Therapieziel erreicht. Nach S3 Leitlinie (AWMF, 2011) erwartet man, dass HBeAg negative Patienten nach 2 Jahren Therapie eine HBV-DNA < 300 Kopien/ml, Lamivudin bei 57 %, Telbivudin bei 82 %, Entecavir bei 97 %, Tenofovir bei 90 % der Patienten erreichen.

Eine HBeAg Serokonversion unter Nukleos(t)ide-Analoga wurde in meiner Arbeit nur bei 3 % der Patienten erreicht. Bei Boyer (Chan und Wong, 2012) beträgt die Rate der HBeAg Serokonversion nach einjähriger Therapie mit Lamivudin 16 % - 17 %, mit Entecavir 21 %. Dieser Unterschied kann aber daran liegen, dass es in meiner Arbeit überwiegend HBeAg negative Patienten gab. Von den Patienten, die zuerst mit Interferon und dann mit Nukleos(t)ide-Analoga behandelt wurden, haben 12 % eine HBeAg Serokonversion erreicht. Obwohl die Zahl der HBeAg positiven Patienten nur gering war. Möglicherweise wird das Immunsystem dabei zuerst durch Interferon stimuliert. Diese Struktur wirkt dann auf die nachfolgende Behandlung mit Nukleos(t)ide-Analoga und die Patienten haben dann ein besseres Ansprechen.

## 5. Zusammenfassung

Hepatitis B ist eine der weltweit häufigsten Infektionskrankheiten laut der WHO. In Deutschland haben 7 % der deutschen Bevölkerung die Infektion durchgemacht, 0,6 % haben eine chronische Infektion. Damit gehört Deutschland zu den Ländern mit geringer HBV Durchseuchung, gleichzeitig ist die Qualität der aktuell verfügbaren epidemiologischen Daten für diese Infektion schlecht. Deshalb sollte die HBV-Infektion an der Klinik für Allgemeine Innere Medizin der Uni Bonn zwischen 2000 und 2012 ausgewertet werden.

Eine retrospektiv strukturierte Analyse der Akten wurde durchgeführt. Alle Krankenakten, die sich auf den Zeitraum 08.2000-08.2012 der Gastroambulanz und des Archivs der Klinik für Allgemeine Innere Medizin der Uni Bonn beziehen, wurden durchsucht. Auswahlkriterien sind die Diagnosen von Hepatitis B in den Akten. Unvollständige Akten wurden mit den Informationen aus dem KAS-System der UKB ergänzt.

Unter allen erfassten Patienten (n=267, 100 %) gibt es wesentlich mehr Männer (n=163, 61 %) als Frauen (n=104, 39 %). Die meisten Patienten befinden sich in den mittleren Altersgruppen, d.h. in den Altersgruppen von 30 – 59. Es gibt wesentlich mehr HBV-infizierte Migranten (n=181, 68 %) als Deutsche (n=86, 32 %). Unter allen Patienten (n=267, 100 %) waren 56 % (n=150) der Patienten chronisch infiziert, ausgeheilt (anti-HBs positiv) waren (n=45) 17 %, asymptomatische Virusträger waren (n=39) 15 %, transplantiert waren (n=30) 11 %. 1% der Patienten waren nicht zuteilbar aufgrund fehlender Dokumentation. Die Infektionsquellen der Patienten (n=267, 100 %) sind zum größten Teil unbekannt (n=204, 76 %).

Insgesamt sind 98 Patienten mit chronischer Hepatitis B therapiert (n=98, 100 %) worden. Eine erfolgreiche Therapie wird definiert als Verschwinden der HBV-DNA (bzw. Quantitative HBV-DNA < 10000 Kopien/ml) oder bei HBeAg positiven Patienten, HBeAg zu anti-HBe Serokonversion oder HBsAg Verlust oder HBsAg Verlust und

Serokonversion zu anti-HBs. 34 % (n=33) der Patienten haben Interferon bekommen, darunter haben 7 % (n=7) Interferon als einzige Therapieform bekommen, 43 % (n=3) hatten einen Therapieerfolg. 27 % (n=26) der Patienten haben zuerst Interferon dann Nukleos(t)ide-Analoga bekommen, 14 (54 %) hatten einen Therapieerfolg. 66 % (n=65) der Patienten haben nur Nukleos(t)ide-Analoga bekommen, 60 % (n=39) hatten einen Therapieerfolg.

Patienten mit einem Migrationshintergrund sind deutlich gefährdeter als deutsche Patienten. Ein Screening und eine dementsprechende Impfung oder eine frühzeitige Therapie wären sinnvoll. Die Dokumentation muss verbessert werden, damit man den Verlauf dieser Erkrankung besser beobachten kann. Die Therapie der chronischen Hepatitis B sollte weiter erforscht werden, denn die Anzahl der Therapieerfolge im klinischen Alltag ist bislang nicht zufriedenstellend.

## 6. Literaturverzeichnis

AWMF-Register-Nr.: 021/011. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B Virusinfektion. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-011.html>. Prof. Dr. med. Michael P. Manns Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30623 Hannover Tel.: ++ 49/5 11/5 32 33 05 Fax: ++ 49/5 11/5 32 48 96 manns.michael@mh-hannover.de

Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnus LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002; 83: 2059-2073

Baptista M, Kramvis A, Kew MC. High prevalence of 1762(T) 1764(A) mutations in the basic core promoter of hepatitis B virus isolated from black Africans with hepatocellular carcinoma compared with asymptomatic carriers. *Hepatology* 1999; 29: 946-953

Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942–1956

Benvegna L, Chemello L, Noventa F, Fattovich G, Pontisso P, Alberti A. Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis. *Cancer* 1998; 83: 901–909

Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, Chiaberge E, Baldi M, Alfarano A, Serra A, Saracco G, Verme G, Will H. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4186-4190

Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002; 36: 263–270

Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, Criscuolo D, Chiaberge E, Capalbo M. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1989; 10: 198–202

Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2: 588-591



Chan HLY, Hui AY, Wong ML, Tse AML, Hung LCT, Wong VWS. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004; 53: 1494–1498

Chan HL, Wong VW. Hepatitis B. In: Zakim and Boyer's *Hepatology: A Textbook of Liver Disease* (2012). 540-563

Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73

Chen YC, Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Natural course following the onset of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a longterm follow-up study. *Hep Intl* 2007; 1: 267–273

Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999; 85: 2132–2137

Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004; 116: 829–834

Crook PD, Jones ME, Hall AJ. Mortality of hepatitis B surface antigen-positive blood donors in England and Wales. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 118–124

De Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118: 191–194

Di Marco V, Lo Iacono O, Camma` C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30: 257–264

Duffel E, Laar M, European Center for Disease Prevention and Control, Amsterdam, *EASL*, 2013. “Enhanced Surveillance of hepatitis B and C in the EU/EEA”

Dunn C, Peppas D, Khanna P, Nebbia G. Temporal analysis of early immune responses in patients with acute hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2009; 137: 1289–1300

Evans AA, Chen G, Ross EA, Shen FM, Lin WY, London WT. Eight-year follow-up of the 90,000-person Haimen city cohort: I. Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 369–376

Fang ZL, Ling R, Wang SS. HBV core promoter mutations prevail in patients with hepatocellular carcinoma from Guangxi, China. *J Med Virol* 1998; 56: 18-24

Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Pontisso P, Giustina G, Realdi G. Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. *Hepatology* 1988; 8: 1651–1654

Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A. Natural history and prognostic factors of chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32: 294–298

Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2886–2895

Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-352

Fischer C, Mauss S, Zehnter E, Bokemeyer B, Heyne R, Huppe D. Epidemiologie und Klinik von Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) in Deutschland – Ergebnisse einer bundesweiten Querschnittstudie. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 22–29

Gaeta GB. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol* 2003; 39: 1036-1041

Girones R, Miller RH. Mutation rate of the hepadnavirus genome. *Virology* 1989; 170: 595-597

Giusti G. Clinical presentation and natural history of chronic persistent hepatitis. A multicentre retrospective study on 1197 cases. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 111-118

Herold G. und Mitarbeiter. *Virushepatitiden*. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold, 2010

Hof, Dörries, 2009. *Duale Reihe Mikrobiologie*, 4. überarbeitete Auflage, 265-266

Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522–1527

Huo TI, Wu JC, Hwang SJ, Lai CR, Lee PC, Tsay SH. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 687–693

Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Fukuda M. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus. *Cancer* 1998a; 82: 827–835

Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation in 2215 patients. *J Hepatol* 1998b; 28: 930–938

Jang JW, Lee YC, Kim MS, Lee SY, Bae SH, Choi JY. A 13-year longitudinal study of the impact of double mutations in the core promoter region of hepatitis B virus on HBeAg seroconversion and disease progression in patients with genotype C chronic active hepatitis. *J Viral Hepat* 2007; 14: 169–175

Kato Y, Nakata K, Omagari K, Furukawa R, Kusumoto Y, Mori I. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. *Cancer* 1994; 74: 2234–2238

Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N. Natural history of compensated cirrhosis in the ChildPugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. *J Med Virol* 2006; 78: 459–465

Liaw YF, Lin DY, Chen TJ, Chu CM. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Liver* 1989; 9: 235–241

Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–1531

Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 493–496

Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Chen TJ. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology* 1986; 90: 263–267

Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 46: 45–52

Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus--large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* 1997; 175: 1285-1293

Lindh M, Hannoun C, Dhillon AP. Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in East Asian hepatitis B virus carriers. *J Infect Dis* 1999; 179: 775-782

Lok A, UpToDate 2012: Clinical significance and molecular characteristics of common hepatitis B virus variants, Summary. [http://www.uptodate.com/contents/clinical-significance-and-molecular-characteristics-of-common-hepatitis-b-virus-variants?source=search\\_result&search=Chi-Jen+Chu%2C+MD%2C+Anna+SF+Lok%2C+MD.+Clinical+significance+and+molecular+characteristics+of&selectedTitle=25%7E150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-significance-and-molecular-characteristics-of-common-hepatitis-b-virus-variants?source=search_result&search=Chi-Jen+Chu%2C+MD%2C+Anna+SF+Lok%2C+MD.+Clinical+significance+and+molecular+characteristics+of&selectedTitle=25%7E150) (Zugriffdatum: 10.10.2012)

Lok a, UpToDate 2012: Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. [http://www.uptodate.com/contents/clinical-significance-of-hepatitis-b-virus-genotypes?source=search\\_result&search=Chi-Jen+Chu%2C+MD%2C+Anna+SF+Lok%2C+MD.+Clinical+significance+of+hepatitis+B+virus+genotypes&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-significance-of-hepatitis-b-virus-genotypes?source=search_result&search=Chi-Jen+Chu%2C+MD%2C+Anna+SF+Lok%2C+MD.+Clinical+significance+of+hepatitis+B+virus+genotypes&selectedTitle=1%7E150) (Zugriffdatum: 10.10.2012)

Manno M, Camma` C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F. Natural history of chronic HBV carriers in Northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756–763

Mazzella G, Accogli E, Sottili S, Festi D, Orsini M, Salzetta A. Alpha interferon treatment may prevent hepatocellular carcinoma in HCV-related liver cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 141–147

Mazzella G, Saracco G, Festi D, Rosina F, Marchetto S, Jaboli F. Long-term results with interferon therapy in chronic type B hepatitis: a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2246–2250

McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population based study. *Hepatology* 2000; 32: 842–846

MedicalCRITERIA, 2011: Serologische Marker der Hepatitis B Infektion. Quelle: <http://www.medicalcriteria.com/site/images/hepatitisB.JPG> (Zugriffdatum: 06.06.2013)

Moreno-Otero R, Garcia-Monzon C, Garcia-Sanchez A, Garcia Buey L, Pajares JM, Di Bisceglie AM. Development of cirrhosis after chronic type B hepatitis: a clinicopathologic and follow-up study of 46 HBeAg-positive asymptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 560–564

Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422–1427

Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994; 198: 489-503

Norder H, Hammas B, Lee SD. Genetic relatedness of hepatitis B viral strains of diverse geographical origin and natural variations in the primary structure of the surface antigen. *J Gen Virol* 1993; 74: 1341-1348

Oon CJ. Long-term survival following treatment of hepatocellular carcinoma in Singapore: evaluation of Wellferon in the prophylaxis of high-risk pre-cancerous conditions. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31: 137–142

Orito E, Mizokami M, Sakugawa H. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* 2001; 33: 218-223

Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The longterm outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34: 306–313

Park BK, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 383–388

Perkins, 2002: Aufbau des Hepatitis B Virus

<http://www.ibibiobase.com/projects/hepatitis/images/HBV/HBV.jpg>

(Zugriffsdatum:06.06.2013)

Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2006; 119: 687–694

Rimseliene G, Nilsen O, Klovstad H, Blystad H, Aavitsland P, 2011. Epidemiology of acute and chronic hepatitis B virus infection in Norway, 1992-2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rimseliene+G%2C+Nilsen+O%2C+Klovstad+H%2C+Blystad+H%2C+Aavitsland+P%2C+2011.+Epidemiology+of+acute+and+chronic+hepatitis+B+virus+infection+in+Norway%2C+1992-2009> (Zugriffsdatum: 10.10.2012)

Robert Koch-Institut, 2011. Hepatitis B. RKI-Ratgeber für Ärzte. [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisB.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html) (Zugriffsdatum: 06.06.2013)

Sakuma K, Saitoh N, Kasai M, Jitsukawa H, Yoshino I, Yamaguchi M. Relative risks of death due to liver disease among Japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 1642–1646

Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000; 81: 67-74

Summers J, Mason WS. Replication of the genome of a hepatitis B--like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell* 1982; 29: 403-415

Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 674–682

Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 1995; 21: 650–655

Tong MJ, Blatt LM, Kao JH, Cheng JT, Corey WG. Precore/ basal core promoter mutants and hepatitis B viral DNA levels as predictors for liver deaths and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6620–6626

Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994; 106: 1000–1005

Wikimedia, 2005. Weltweite Prävalenz der Hepatitis B, 2005 [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:HBV\\_prevalence\\_2005.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:HBV_prevalence_2005.svg) (Zugriffsdatum: 06.06.2013)

Xu B, Hu DC, Rosenberg DM, Jiang QW, Lin XM, Lu JL. Chronic hepatitis B: a long-term retrospective cohort study of disease progression in Shanghai, China. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1345–1352

Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43: 173–181

Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Chen CJ. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1039–1047

Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 265–272

Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1610–1614

## **7. Danksagung**

Bei Herrn Professor Spengler bedanke ich mich ganz herzlich. Ihre professionelle, liebevolle, geduldige Betreuung ist wirklich einzigartig, Sie sind ein perfekter Doktorvater, ich habe wirklich das pure Glück.

Meinem lieben Ehemann Dennis, ohne Dich hätte ich diese Arbeit nicht so problemlos schreiben können, deine Unterstützung über alle die Jahre gibt mir so viel Mut und Energie, weiter meinem Traum und meiner Leidenschaft zu folgen, ich danke Dir, ganz ganz herzlich.

Lieber Bo, ohne Dich wäre mein Leben in Deutschland garantiert nicht so gut, so schön, so sorglos gelaufen, für mich bist Du wie ein Bruder, Du kümmerst Dich die ganze Zeit um mich, Du bist meine Familie in Deutschland, ich danke Dir von meinem ganzen Herzen.

Liebe Frau Dr. Lihang He, wenn ich damals eine andere Deutschlehrerin gehabt hätte, hätte ich nicht so gut Deutsch lernen und mein Studium auch nicht so gut schaffen können wie jetzt. Du bist eine wunderbare Lehrerin und Freundin, ich danke Dir ganz herzlich.

Liebe Yingjie, Deine Freundschaft bedeutet sehr viel für mich, ohne Familie und den alten Freundeskreis in einem neuen Land ist es nicht einfach. Zum Glück haben wir uns gefunden. Deine Fürsorge und Unterstützung sind so wertvoll, ich danke Dir ganz herzlich.

Bei Frau Ariane Cieslak vom Medizinischen Dekanat bedanke ich mich ganz herzlich für Ihre geduldige, liebevolle und professionelle Hilfe.



Eigentlich gibt es so viele Leute, bei denen ich mich bedanken will. Seit dem 24.09.2007 bin ich in Deutschland, dann habe ich fast nur die netten Leute getroffen. Jedesmal wenn ich Hilfe brauche, gibt es immer jemanden, der mir hilft, viele sind eben auch fremde Leute, ich habe das wahre Glück und ich bin so glücklich, ich werde versuchen, vor allem in meiner medizinischen Tätigkeit diese positive Energie weiter zu geben!!

## Lebenslauf von Jiayuan Yang

11.08.1983	geboren in der Inneren Mongolei/China
09.2001--07.2006	Studium an der Medizinhochschule der Inneren Mongolei (Humanmedizin)
07.2006--10.2006	Radiomoderatorin von Innere Mongoleirundfunk
10.2006--04.2007	in Shanghai New Oriental Sprachschule Deutsch gelernt
04.2007	TEST DAF abgelegt (Ergebnis: 5+4+3+4=16 von 20)
04.2007--09.2007	Chinesisch-Sprachlehrerin an der Shanghai Deutschschule für zwei Deutsche
10.2007	zum ersten Mal in Deutschland
10.2007--03.2008	Sprachvorbereitungen und Freisemester
04.2008--09.2008	Sprachkurs der Uni Bonn
08.2008--08.2009	Studium der Lebensmittel- und Ernährungswissenschaften an der Universität Bonn
10.2009	Zulassung für ein Medizinstudium Universität Bonn ab dem 5. Semester
06.2011—11.2013	Neben dem Studium die Doktorarbeit „Die Krankheitsaspekte einer Hepatitis B-Virusinfektion: Eine Analyse der Fälle an der Universitätsklinik Bonn zwischen 2000-2011“
01.2014	Fertigstellung der Doktorarbeit und Abgabe beim Medizinischen Dekanat

## Kontakt

Handynummer: 0176/83100925

Email: [s0yiyang@uni-bonn.de](mailto:s0yiyang@uni-bonn.de)