

Aus der Klinik für Gastroenterologie,
Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger

**Bedeutung der HBV-Genotypen A-D
auf das Therapieansprechen mit Interferon-alpha**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Malte Siemer

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Andreas Erhardt
Korreferent: Prof. Dr. med. Ortwin Adams

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Bedeutung der Hepatitis-B-Infektion	1
1.2 Übertragungswege und Infektionsverlauf	2
1.3 Struktur des Hepatitis-B-Virus und Immunpathogenese	3
1.4 Hepatitis-B-Genotypen	5
1.4.1 Geographische Verteilung der Genotypen	6
1.4.2 Einfluss der Genotypen auf den Infektionsverlauf	8
1.5 Therapie der chronischen Hepatitis-B-Infektion	9
1.5.1 Nebenwirkungen und Nachteile einer Interferontherapie	10
1.5.2 Therapie mit Lamivudin und anderen Nukleosidanaloga	11
1.5.3 Einfluss der Genotypen auf den Therapieverlauf	11
1.6 Zielsetzung der Arbeit	12
2. Patienten und Methoden	14
2.1 Patienten	14
2.1.1 Einschlusskriterien	15
2.1.2 Ausschlusskriterien	15
2.2 Therapieregime	16
2.3 Erfolgskriterien	17
2.4 Bestimmung der Viruslast	17
2.6 Durchführung der Genotypisierung	17
2.7 Statistik	18

3. Ergebnisse	19
3.1 Patientencharakteristika vor Therapiebeginn	19
3.1.1 Herkunft und Genotypenverteilung	19
3.1.2 Entzündung und Zirrhosegrad	
in Abhängigkeit vom HBV-Genotyp	21
3.1.3 Viruslast und HBeAg-Status	
in Abhängigkeit vom HBV-Genotyp	21
3.2 Virologisches Ansprechen	21
3.2.1 Univariate Analyse von Responseprädiktoren	22
3.2.2 Multivariate Analyse von Responseprädiktoren	23
3.2.1 Bedeutung der Genotypen auf das Therapieansprechen	
unter Berücksichtigung des HBeAg-Status, HBV-DNA	
und ALT-Höhe	24
4. Diskussion	27
5. Zusammenfassung	35
6. Literaturverzeichnis	36
7. Verzeichnis der Abkürzungen	47
8. Danksagungen	48
9. Lebenslauf	49

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Bedeutung der Hepatitis-B-Infektion

Serologische Zeichen einer durchgemachten oder bestehenden Hepatitis-B-Infektion sind weltweit bei etwa zwei Milliarden Menschen nachweisbar. Die Prävalenz der chronischen Hepatitis B wurde im Jahr 2006 auf 360 Millionen beziffert, sie betrifft damit 5% der Weltbevölkerung [1]. Hierbei gibt es starke regionale Differenzen, in Endemiegebieten wie China, Südostasien und Afrika infizieren sich bis zu 50% aller Einwohner im Leben mit dem Hepatitis-B-Virus, bei 8 bis 15% entwickelt sich eine chronische Infektion [2].

Hingegen liegt die Krankheitshäufigkeit der chronischen Hepatitis B in ganz Europa bei durchschnittlich unter zwei, in Deutschland bei 0,5%, also etwa 400.000 Betroffene, und es gehört damit, wie auch das restliche Westeuropa, Nordamerika sowie Australien, zu den Ländern mit niedriger HBV-Durchseuchung [2].



Abb. 1 Weltweite Prävalenz der chronischen Hepatitis-B-Infektion [1]

Das Hepatitis-B-Virus ist eine der führenden Ursachen der Leberzirrhose, die bis zum kompletten Leberversagen fortschreiten kann, und außerdem häufigster Auslöser des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Dieses steht weltweit an fünfter Stelle der Prävalenz aller malignen Erkrankungen und hat eine Fünf-Jahres-Überlebensrate nach erstmals auftretender Dekompensation von nur 5% [2, 3].

Die chronische Hepatitis B und die dadurch ausgelösten Folgeerkrankungen sind somit für den Tod von etwa eine Millionen Menschen jährlich verantwortlich, wodurch sie weltweit an zehnter Stelle der Todesursachenstatistik steht [4, 2].

1.2 Übertragungswege und Infektionsverlauf

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist nachweisbar in Blut, Speichel, Vaginalsekret sowie im Menstruationsblut von Infizierten und gilt auch außerhalb des Körpers als sehr widerstandsfähig und stabil, weshalb es bei Kontakt leicht zu einer Übertragung kommen kann. Der häufigste Übertragungsweg weltweit ist die perinatale Infektion, auch vertikale Transmission genannt, und man findet diese vor allem in Endemiegebieten bei Neugeborenen mit sehr hohen Raten an HbsAg-positiven Müttern und gleichzeitig noch nicht etablierten Impfprogrammen [5]. Ein weiterer Risikofaktor und Infektionsweg stellt das enge Zusammenleben mit anderen chronisch Infizierten dar, also die nichtsexuelle Übertragung des Virus von verschiedenen Haushaltsmitgliedern aufeinander, was auch als horizontale Transmission bezeichnet wird [5].

In den westlichen Industrieländern mit niedrigen Inzidenz- und Prävalenzraten, stellt die HBV-Infektion vor allem eine Erkrankung des frühen Erwachsenenalters dar, die ausgelöst wird durch intravenösen Drogenmissbrauch und sexuellem Hochrisikoverhalten [6]. Vor der Einführung der Reihentestung von Blutprodukten infizierten sich darüber hinaus viele Menschen an verunreinigtem Blut, weshalb lange Zeit chronisch dialysepflichtige Patienten und Hämophilieerkrankte Hochrisikogruppen darstellten [7].

Und auch bei Beschäftigten des Gesundheitswesens konnte bei nichtvorhandener Immunität durch Impfung häufig das HBsAg nachgewiesen werden, da das Risiko einer Infektion nach einer Nadelstichverletzung mit HBeAg-positivem Blut bei 30% liegt [1].

Bei der Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus werden eine akute und eine chronisch-persistierende Verlaufsform unterschieden, bei Letzterer ist das HBsAg für mindestens sechs Monate nachweisbar [7]. 90% aller perinatal erworbenen Infektionen mit HBV chronifizieren, im Kleinkindalter zwischen ein und fünf Jahren liegt die Rate bei 25-50%, bei Infektionen im Erwachsenenalter beträgt die Chronifizierungsrate lediglich noch 5-10% [1].

Die chronisch-persistierende Hepatitis B wird in drei Stadien unterteilt, die immuntolerante Phase mit hohen HBV-DNA-Werten aber normaler Alaninaminotransferase (ALT), die chronisch-aktive Hepatitis B mit Zeichen der Leberzellschädigung und das inaktive Hepatitis-B-Träger-Stadium mit niedrigen DNA- und ALT-Werten [8, 9].

Eine Progression der chronischen Hepatitis-B-Erkrankung in eine Leberzirrhose, zum hepatozellulären Karzinom oder ein komplettes Leberversagen sind in allen Stadien möglich und werden bei 15-40% aller Betroffenen beobachtet [2]. Besonders ein langer Krankheitsverlauf erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen und schweren Verläufen, so versterben 15-25% aller betroffenen Kinder frühzeitig an den Folgeerkrankungen [1].

1.3 Struktur des Hepatitis-B-Virus und Immunpathogenese

Das Hepatitis-B-Virus ist das kleinste bekannte DNA-Virus und gehört zur Gruppe der Hepadnaviridae, die sich durch einen ausgeprägten Lebertropismus und ein enges Wirtsspektrum auszeichnen [4, 10]. Es hat eine Gesamtgröße von nur 42-45 nm und es wird nach seinem Entdecker auch als Dane-Partikel bezeichnet.

Die Hülle des Virus besteht aus dem Oberflächenantigen, auch HBsAg genannt, welches eine wichtige Rolle sowohl bei der Infektion als auch bei der Immunisierung durch Impfung einnimmt.

Das Virion enthält ein ikosaedrisches Nukleokapsid mit einem Durchmesser von 25 nm, welches aus dem HBcAg (Core-Protein) besteht. Dieses wiederum beinhaltet das partiell doppelsträngige, zirkuläre DNA-Genom, das sich aus nur etwa 3200 Basenpaare zusammensetzt, die für vier offene Leserahmen kodieren (ORF = open reading frame). Hiervon kodiert einer für das Oberflächenantigen HBsAg (S-Gen), der zweite sowohl für das sezernierte Protein HBeAg als auch für das Kapsidprotein HBcAg (C-Gen), der dritte Leserahmen für die virale Polymerase (P-Gen) und der vierte kodiert für das regulatorische X-Protein (X-Gen), siehe auch Abbildung 2 [10].

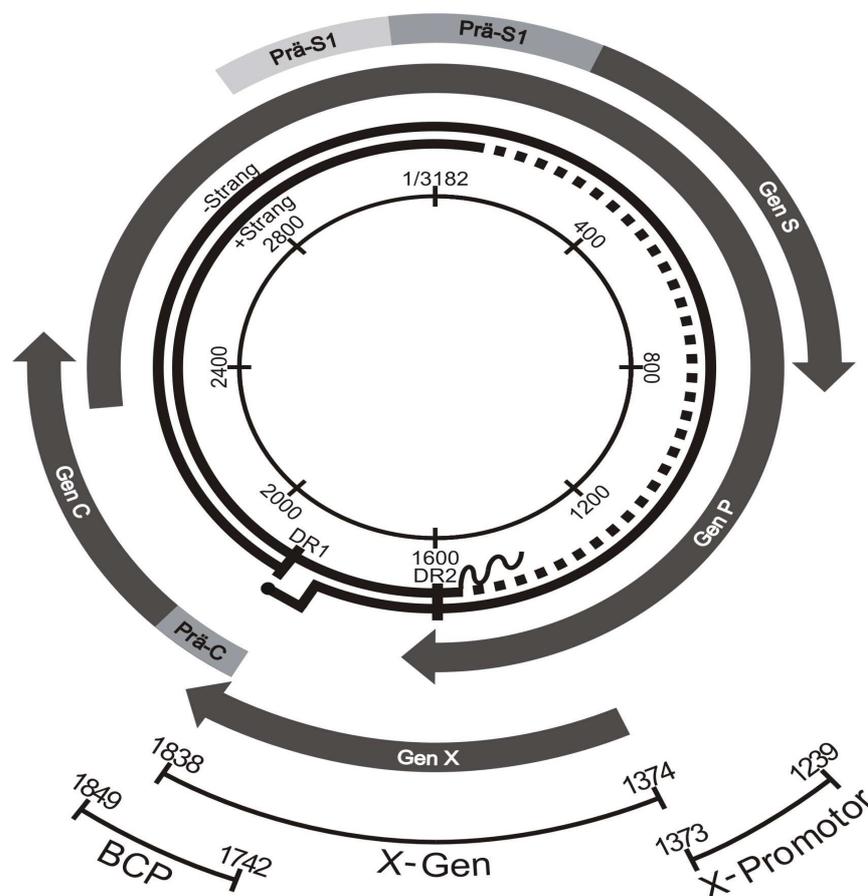


Abb. 2 Graphische Darstellung des HBV-Genoms [4]

Das Hepatitis-B-Virus wirkt nach Einschleusung in die Hepatozyten nicht selbst zellschädigend, es kommt vielmehr zur Antigen-Erkennung (vor allem HBcAg) der infizierten Zellen durch HBV-spezifische, zytotoxische T-Lymphozyten des Wirtes, die wiederum Neutrophile und Makrophagen rekrutieren, was letztendlich zum Absterben der infizierten Hepatozyten führt [11]. Bei andauernder Infektion kommt es zum Fortschreiten der Lebererkrankung bis hin zur Leberzirrhose, einhergehend mit der Gefahr der Dekompensation, sowie einer 200fach erhöhten Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms [12].

1.4 Hepatitis-B-Genotypen

Sequenzheterogenitäten des Hepatitis-B-Virus wurden bereits in den 70er Jahren entdeckt und zunächst anhand verschiedener antigener Determinanten des HBsAg als Serotypen adw, adr, ayw und ayr beschrieben [13]. Es folgten weitere Untergruppen der einzelnen Serotypen wie ayw1, ayw2, ayw3, ayw4 sowie ayr, adw2, adwq, adr und adrq- [14]. Bei Betrachtung des gesamten Genoms erkannte man allerdings große Differenzen innerhalb dieser neun serologischen Subtypen, was eine genauere Einteilung erforderlich machte, die 1988 erstmals als Genotypen bezeichnet und nach Sequenzähnlichkeiten kategorisiert wurden [15].

Zunächst erfolgte eine Beschreibung der Genotypen A bis D, die sich in bis zu 15% ihrer Nukleotidsequenzen unterscheiden, mindestens jedoch in 8%. Bei ausschließlicher Betrachtung des S-Gens sollte ein Unterschied von wenigstens 4% nachzuweisen sein. Innerhalb einer Gruppe von Genotypen beträgt die Variation des Genoms hingegen nur maximal 4,2% [15]. Nach diesen Kriterien wurde 1992 erstmals über die zusätzlichen Genotypen E und F berichtet, gefolgt vom Genotyp G im Jahr 2000, Abbildung 3 zeigt hierzu einen phylogenetischen Stammbaum [16-19]. Genotyp H folgte 2002 und seit 2008 ist der Genotyp I bekannt, somit sind nun insgesamt neun unterschiedliche Genotypen mit den Bezeichnungen A bis I beschrieben [20, 21].

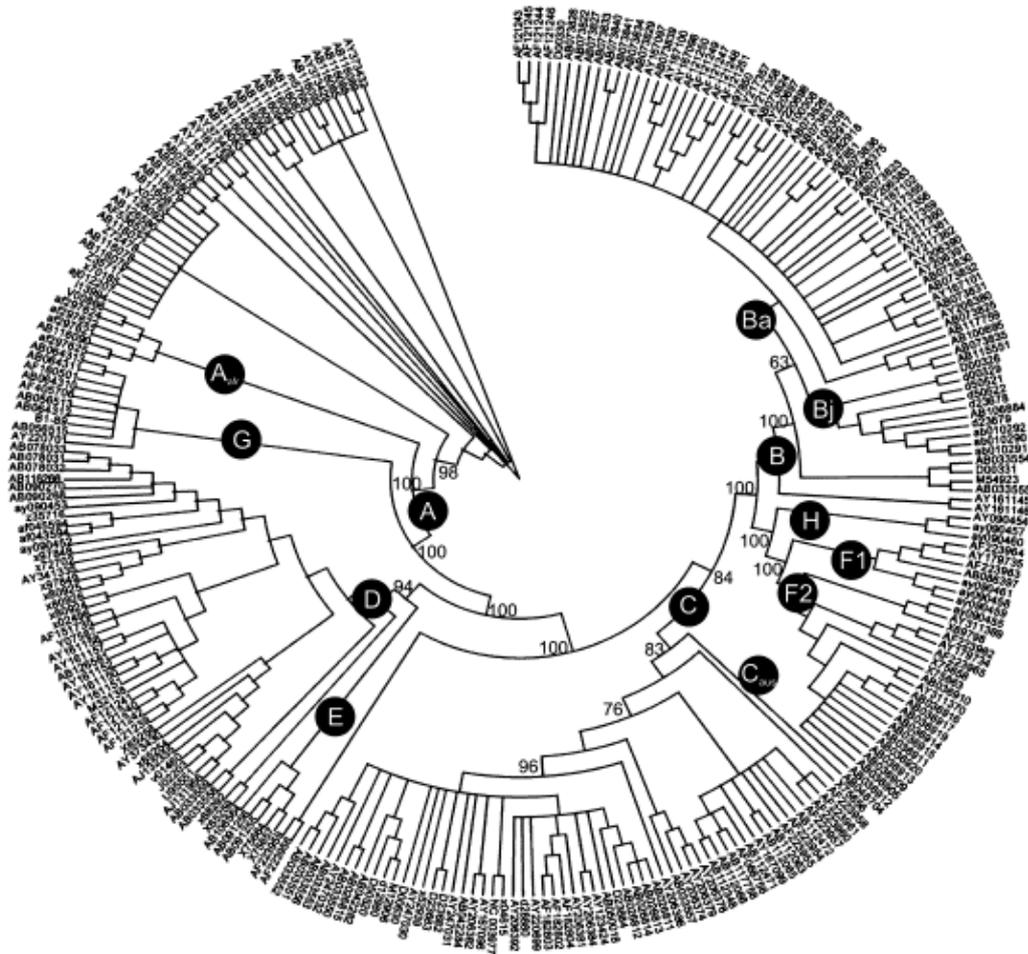


Abb. 3 Phylogenetischer Stammbaum kompletter HBV-Genome [19]

1.4.1 Geographische Verteilung der Genotypen

Genotyp A findet sich hauptsächlich in Nordeuropa und Nordamerika, er wurde allerdings auch schon häufiger in Südafrika, Japan sowie auf den Philippinen nachgewiesen [22-26].

Der Genotyp B hingegen ist prädominant in China, Japan und in Ländern Südostasiens, wie Vietnam, Thailand und Indonesien [27, 28].

Genotyp C lässt sich ebenfalls am häufigsten in asiatischen Ländern, wie China, Japan, Korea und Vietnam nachweisen, aber auch bei den Aborigines in Australien [27-29].

Der Genotyp D ist im Mittelmeerraum sehr weit verbreitet, besonders in Italien, Südfrankreich, Griechenland und der Türkei sowie in Ländern des Nahen Ostens und Nordafrikas [30].

In Deutschland ist der Genotyp D aufgrund der hohen Anzahl an Zuwanderern aus den Mittelmeerländern, vor allem der Türkei, ebenfalls häufig nachweisbar [22]. Dies zeigt, dass Migration große Auswirkungen auf die Verteilung der Genotypen im jeweiligen Land haben kann und das Geburtsland des Patienten häufig entscheidend ist. Auch in den USA leben viele verschiedene ethnische Gruppen, was sich im Nachweis aller Genotypen A bis H widerspiegelt [23, 35].

In Westafrika und Madagaskar wird vermehrt der HBV-Genotyp E nachgewiesen, Genotyp F findet sich dagegen überwiegend in Mittel- und Südamerika [31-33, 16]. Genotyp G wurde bisher in Mexiko, den USA, Frankreich und Deutschland nachgewiesen [33-35, 17, 18].

Der Genotyp H lässt sich ebenfalls in Mittel- und Lateinamerika nachweisen und sein Vorkommen kann in Ländern wie zum Beispiel Nicaragua, genauso wie der Genotyp F, als endemisch bezeichnet werden [20].

Genotyp I wurde 2008 erstmalig beschrieben und konnte bis heute ausschließlich im Blut chronisch infizierter Patienten aus Vietnam isoliert werden [21].

Einen Überblick der weltweiten geographischen Verteilung der HBV-Genotypen A bis H gibt die Abbildung 4.



Abb. 4 Geographische Verteilung der Genotypen [19]

1.4.2 Einfluss der Genotypen auf den Infektionsverlauf

Ob eine akute HBV-Infektion überhaupt chronisch-persistiert ist von vielen Faktoren abhängig, beispielsweise vom Alter des Patienten, vom entsprechenden Immunstatus oder vom jeweiligen Infektionsweg [4, 6]. Auch die Hepatitis-B-Genotypen spielen hierbei eine Rolle, der Genotyp D nimmt eher einen chronischen Verlauf als Genotyp A [36, 37].

Das HBeAg gilt als Replikationsmarker und sein Nachweis geht häufig mit erhöhter Viruslast einher, weshalb im Verlauf einer chronischen HBV-Infektion eine HBeAg-Serokonversion wünschenswert ist und mit einem besseren Verlauf assoziiert wird. Bei Genotyp-C-infizierten Patienten wurde im Durchschnitt eine spätere Serokonversion beobachtet als für die Genotypen A, B, D und F [38-42].

Hiermit einhergehend wurde auch eine durchschnittlich gesteigerte Viruslast sowie ein höhergradiges Fibrose- und Entzündungsstadium nach Leberbiopsie bei Patienten mit dem HBV-Genotypen C vorgefunden und ein damit gesteigertes Risiko zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms festgestellt [42-52]. Hat sich dieses bereits manifestiert, sind die durchschnittlichen Überlebenschancen bei Patienten mit dem Genotypen C schlechter [53].

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Genotyp A mit einer besseren Prognose hinsichtlich eines Fortschreitens der Erkrankung zur Leberzirrhose und zum HCC assoziiert ist, sowie eine höhere Rate an Spontanremissionen aufweist als der Genotyp D [54-58].

1.5 Therapie der chronischen Hepatitis-B-Infektion

Seit 1976 steht mit dem Interferon-alpha (IFN- α) ein wirksames Medikament zur Therapie der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus zur Verfügung [59]. Dessen kurzfristige Wirksamkeit hinsichtlich HBeAg- und HBsAg-Verlust, sowie Verminderung der Viruslast und Entzündungsaktivität, wurde in vielen kleinen Studien und 1993 erstmals in einer Metaanalyse bestätigt [60].

Auch eine Langzeitwirkung, bestehend aus histologischer Verbesserung sowie Vermeidung der Progression zur Leberzirrhose und zum hepatozellulären Karzinom, konnte nachgewiesen werden, was insgesamt zu einer erhöhten Lebenserwartung bei den betroffenen Patienten führt [61-66].

Durch Anheftung eines Polyethylen-Glykol-Moleküls an herkömmliches Interferon-alpha-2a erfolgte die Weiterentwicklung zu pegylierten Interferon-alpha 2a/-2b (40kDa), welches 2003 erstmals zur Therapie der Hepatitis B eingesetzt wurde und seit 2006 auch in Deutschland zugelassen ist [67, 8, 73]. Ein kontinuierlich wirksamer Medikamentenspiegel besteht für 48 bis 72 Stunden, was für pegyliertes Interferon den Vorteil einer nur einmal wöchentlichen Anwendung bringt, im Vergleich zu einer Dreimaligen beim konventionellen Interferon- α [73].

Als orale Substanzen stehen in Deutschland, neben den Nukleosidanaloga Lamivudin (Zeffix®, Epivir®), Entecavir (Baraclude®) und Telbivudin (Sebivo®), die Nukleotidanaloga Adefovir (Hepsera®) sowie Tenofovir (Viread®) zur Verfügung [8].

1.5.1 Nebenwirkungen und Nachteile einer Interferontherapie

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen bei einer Therapie mit Interferon-alpha sind grippeähnliche Symptome mit Fieber, Schüttelfrost und Myalgien, sowie Kopfschmerzen, Müdigkeit und lokale Reaktionen an der Einstichstelle [69]. Sämtliche Nebenwirkungen werden sowohl beim konventionellen Interferon-alpha, als auch beim pegylierten Interferon beobachtet [67, 70].

Haarausfall, Gewichtsverlust, thyreoidale Funktionsstörungen und psychiatrische Probleme, wie zum Beispiel die Ausbildung einer Depression, sind ebenfalls mögliche Nebenwirkungen [69]. Als weitere unerwünschte Reaktion wurde vom Auftreten eines Arzneimittellexanthems nach Anwendung von pegylierten Interferon berichtet [71]. Ernsthaftere Komplikationen manifestieren sich meist durch Knochenmarksdepressionen mit anhaltender Leukopenie und Thrombozytopenie inklusive vermehrter Blutungsneigung, sowie Dekompensation einer bereits bestehenden Leberzirrhose [68].

Als Protein muss sowohl herkömmliches Interferon-alpha als auch pegyliertes Interferon subkutan oder intramuskulär appliziert werden. Die oben genannten unerwünschten Effekte wirken sich häufig dosislimitierend aus und erfordern engmaschige Patientenüberwachungen und Laborkontrollen, welche zusätzlich zu den hohen Medikamentenkosten selbst eine Interferontherapie weiter verteuern.

Aus den dargestellten Nebenwirkungen ergeben sich die Kontraindikationen:

diese sind die dekompensierte Leberzirrhose, Autoimmunerkrankungen, Knochenmarkserkrankungen und psychiatrische Störungen wie ausgeprägte Depression oder Suizidalität [72].

1.5.2 Therapie mit Lamivudin und anderen Nukleosidanaloga

Lamivudin (Zeffix®, Epivir®) hemmt als Nukleosidanalogen die virale Polymerase und kann in einer Dosierung von 100 mg einmal täglich oral verabreicht werden. Nebenwirkungen sind im Vergleich zu einer Interferontherapie sehr selten und treten mit einer vergleichbaren Häufigkeit bei Placebogabe auf [74].

Nachteile einer Lamivudintherapie zeigen sich in niedrigeren dauerhaften Ansprechraten, nicht eindeutig definierter Therapiedauer und Entwicklung von Resistenzen gegen dieses Medikament bei langer Anwendungszeit [75].

Um das Therapieansprechen zu verbessern, wurde in einigen Studien die kombinierte Gabe von Lamivudin mit pegylierten Interferon getestet. Hierbei zeigte sich allerdings nur direkt nach Therapieende eine Verbesserung, sechs Monate später zur Follow-Up-Untersuchung war kein Vorteil mehr zu eruieren, da bei einigen Patienten ein Relaps zu beobachten war [76-78].

Als weitere Nukleosidanaloga stehen Entecavir (Baraclude®) und Telbivudin (Sebivo®) zur Verfügung. Auch diese Substanzen werden einmal täglich oral verabreicht und zeichnen sich, wie Lamivudin, durch geringes Nebenwirkungsspektrum aus [8].

1.5.3 Einfluss der HBV-Genotypen auf den Therapieverlauf

In den letzten Jahren konnte in mehreren kleinen Studien, vor allem aus asiatischen Ländern, gezeigt werden, dass Patienten mit dem Genotypen B häufig besser auf eine Interferontherapie ansprechen als mit Genotyp C [79-84].

In Europa wurden, aufgrund des hier vorhandenen Patientenlientels, meist Genotyp A und D verglichen, wobei Genotyp A hinsichtlich HBeAg-Serokonversion, Verminderung der Virusreplikation und Verbesserung der entzündlichen Aktivität nach Beendigung der Interferontherapie deutlich besser abschnitt als Genotyp D [78, 85-87].

Ein Einfluss der Genotypen auf den Therapieverlauf konnte nur für Interferon nachgewiesen werden, nicht für die oralen Nukleosidanaloga Lamivudin, Entecavir und Telbivudin, ebenso wenig für die Nukleotidanaloga Adefovir und Tenofovir [8, 88, 89].

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Obwohl auch beim Hepatitis-B-Virus Sequenzheterogenitäten seit mehr als 30 Jahren bekannt sind und bis zum heutigen Tag neun verschiedene Genotypen beschrieben wurden, ist deren Stellenwert und Einfluss auf die Therapie noch immer nicht gänzlich geklärt.

Aufgrund der unterschiedlichen regionalen Verteilungen wurden in bisherigen Studien nur die am häufigsten vorkommenden Genotypen des jeweiligen Landes bezüglich des Therapieansprechens miteinander verglichen, besonders die Genotypen A und D in Europa sowie B und C in Asien [78-87].

In vielen Studien wurde der HBV-Genotyp bisher nicht berücksichtigt, in dieser Arbeit soll nun der Einfluss der Genotypen A bis D hinsichtlich ihres Therapieansprechens betrachtet werden.

In den deutschen und amerikanischen Leitlinien zur Therapie der chronischen Hepatitis B wird die Dauer einer Interferontherapie vom HBeAg-Status abhängig gemacht, 24 Wochen für HBeAg-positiven und mindestens 48 für den negativen HBeAg-Status [8, 91, 110]. Diese Empfehlungen wurden unter dem Hintergrund ausgesprochen, dass HBeAg-negative Patienten häufig schlechter auf eine Interferontherapie ansprechen, lassen allerdings den HBV-Genotypen hierbei unbeachtet.

Die Therapie mit Interferon ist immer noch teuer und nebenwirkungsreich, weshalb es wichtig ist, bereits vor Therapiebeginn entscheiden zu können, welche Patienten am meisten von einer Interferontherapie profitieren können und welche aufgrund schlechter Therapieaussichten direkt mit Alternativpräparaten, wie oralen Nukleosid- oder Nukleotidanaloga therapiert werden sollten.

Die unterschiedlichen Genotypen wurden in dieser Arbeit deshalb hinsichtlich ihrer Aussagekraft bezüglich Prognose und Therapieansprechens miteinander verglichen und in Beziehung zu anderen Einflussfaktoren, wie zum Beispiel HBeAg-Status, ethnische Herkunft sowie Entzündungs- und Zirrhosegrad gesetzt.

Die vorliegende Studie soll also dazu beitragen weitere prädiktive Prognosefaktoren für eine Interferontherapie zu etablieren, um damit eine genauere Individualisierung der verschiedenen Behandlungsoptionen für den einzelnen Patienten zu ermöglichen und damit das Behandlungsergebnis zu verbessern.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Insgesamt wurden 1254 Patienten in den teilnehmenden Zentren (Düsseldorf, Berlin und Pisa: n=378) sowie in zwei prospektiven, randomisierten Studien (n=347 und n=529) mit Interferon-alpha, alleiniger Gabe von pegyliertem Interferon-alpha oder in Kombination mit Lamivudin therapiert und genotypisiert [76, 77].

Hiervon konnte bei 174 Patienten der HBV-Genotyp A nachgewiesen werden (14%), bei 245 der Genotyp B (19%), bei 464 Patienten der Genotyp C (37%) und bei 346 Genotyp D (28%). Außerdem hatten insgesamt 25 Patienten die Genotypen E bis I (2%), diese wurden allerdings aufgrund der niedrigen Anzahl nicht mit in die Studie einbezogen, weshalb von ursprünglich 1254 Patienten mit chronischer Hepatitis B nur 1229 statistisch ausgewertet wurden (98%).

Die teilnehmenden Patienten wurden in insgesamt vier verschiedenen Kliniken und Zentren rekrutiert und stammen aus Ländern in Europa, Asien, Afrika, Australien sowie Nord- und Südamerika. Hiervon wurden allein 250 Patienten in der Hepatitisambulanz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf betreut und therapiert.

HBeAg-positiv waren 703 aller teilnehmenden Patienten (57%), 526 dagegen hatten einen HBeAg-negativen Status (43%).

Alle Patienten waren über 18 Jahre alt und wurden negativ auf zusätzliche Infektionen mit dem Hepatitis-C- und -D-Virus sowie auf HIV getestet.

2.1.1 Einschlusskriterien

Bei allen Patienten musste eine chronisch-replikative Hepatitis-B-Infektion mit positivem HBsAg und negativem Nachweis von anti-HBs-Antikörper über mindestens sechs Monate vorliegen.

Zusätzlich sollte die Viruslast bei über 10.000 Kopien/ml liegen (gemessen unter anderem mit dem Bayer Versant bDNA Assay 3.0).

Eine bereits durchgeführte Therapie der chronischen Hepatitis B mit konventionellem Interferon-alpha oder oralen Substanzen wie Lamivudin als auch Adefovir sollte für mindestens sechs Monate nachbeobachtet werden.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Sämtliche teilnehmenden Patienten waren vor Studienbeginn therapienaiv bezüglich pegylierten Interferons und es lagen keine Kontraindikationen für eine Interferontherapie vor, etwa Schwangerschaft und Stillzeit, bekannte Überempfindlichkeit gegen Interferone oder psychiatrische Störungen, wie zum Beispiel eine schwere Depression.

Des Weiteren wurden alle Patienten auf das Vorliegen zusätzlicher chronischer Lebererkrankungen wie Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Leberzirrhose, sowie schwere Dysfunktion oder Dekompensation der Leberfunktion untersucht.

Bei insgesamt 1139 Patienten (93%) wurde vor Therapiebeginn eine Leberbiopsie durchgeführt und dabei der histologische Schweregrad der Leberfibrose und Entzündung entweder nach Desmet und Scheuer eingeordnet oder es erfolgte eine Bewertung nach Ishak [93, 94]. Die Biopsien von 959 Patienten (94,2%) zeigten keine oder lediglich leichte Veränderungen, 180 Patienten (15,8%) hatten dagegen vor Therapie bereits eine Zirrhose entwickelt.

Außerdem wurden Koinfektionen wie Hepatitis A, C, D und E sowie eine zusätzlich vorliegende HI-Virusinfektion ausgeschlossen.

Weitere Ausschlusskriterien waren chronischer Alkoholkonsum und i.v.-Drogenabusus innerhalb eines Jahres vor Therapiebeginn.

Die Thrombozytenzahl sollte bei jedem Patienten über 90.000/ml liegen, die Neutrophilenzahl mehr als 1.500/ml betragen und der TSH-Wert, zum Ausschluss von Schilddrüsenfunktionsstörungen, im Normbereich liegen (0,2-3,1 µU/ml).

Des Weiteren wurden die Kreatininwerte der Patienten bestimmt, bei einer Erhöhung um das 1,5 fache des Normwertes erfolgte der Ausschluss von der Studie.

2.2 Therapieregime

Insgesamt 298 Patienten erhielten konventionelles Interferon-alpha (24,2%), 491 pegyliertes Interferon (40%) und 440 Patienten eine Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon und Lamivudin (35,8%).

Die Therapiedauer lag zwischen sechs und zwölf Monaten.

Standard Interferon-alpha wurde 283 Patienten (95%) dreimal wöchentlich in einer Dosis von 4,5 bis 10 Millionen Einheiten (ME) verabreicht. 15 Patienten (5%) bekamen dagegen eine tägliche Dosis von 4,5 ME gespritzt. Die Mehrheit aller mit Standard Interferon-alpha therapierten Patienten erhielt dreimal 4,5-6 ME Interferon-alpha pro Woche (92,5%).

Pegyliertes Interferon-alpha-2a (Pegasys®) erhielten 916 Patienten in einer Dosierung von 180µg. Dagegen wurden 15 Patienten mit 1,5µg/kg KG pegyliertem Interferon-alpha-2b (PegIntron®) therapiert.

Die Kombinationstherapie setzte sich aus 180µg PegInterferon-alpha-2a, einmal wöchentlich subkutan appliziert, und einmal täglich 100mg Lamivudin (Epivir® oder Zeffix®) als Tablette eingenommen, zusammen.

2.3 Erfolgskriterien

Ein anhaltendes virologisches Ansprechen der Patienten auf die Therapie wurde definiert als laborchemische Normalisierung der Transaminase GPT (ALT unter 22 U/l) und als ein Abfall der HBV-DNA unter 20.000 Kopien/ml, entsprechend 4000 IU/ml, sechs Monate nach Therapieende.

Bei HBeAg-positiven Patienten wurden außerdem die Serokonversion zum HBeAg-negativen Status sowie die Bildung von anti-HBeAg-Antikörper als Erfolgskriterien gewertet.

Als ein weiteres Erfolgskriterium wurde der Verlust von HBsAg mit Serokonversion zum anti-HBsAg angesehen.

2.4 Bestimmung der Viruslast

Die HBV-DNA wurde bei der Studie mit kommerziellen Testverfahren, wie dem auf PCR basierenden COBAS Amplicor HBV Monitor Test von der Firma Roche Diagnostics mit einer unteren Nachweisgrenze von 200 Kopien pro ml, bestimmt [95].

Darüber hinaus fand der HBV Digene Hybrid-Capture 2.0 von Murex Diagnostika Verwendung sowie der Versant HBV 3.0 bDNA Assay der Firma Bayer Diagnostics, welcher eine untere Nachweisgrenze von 2000 Kopien pro ml hat [96].

2.5 Durchführung der Genotypisierung

Vor Therapiebeginn wurde bei allen Studienteilnehmern eine Genotypisierung vorgenommen. Hierzu kam einerseits der INNO-LiPA HBV Genotyping Assay der Firma Innogenetics (Gent, Belgien) zur Anwendung [97]. Oder es wurde andererseits eine direkte Sequenzierung des HBV-Oberflächengens (HBV-S-Gen) beziehungsweise des HBV-X-Gens vorgenommen.

Die Ergebnisse der Sequenzierungen aller Patientenserien wurden mit den Eintragungen für die bekannten Genotypen A bis I in den HBV Datenbanken verglichen:

GenBank Nummer X02763 für den Genotyp A, D00330 für Genotyp B, M12906 für Genotyp C, V01460 für Genotyp D, X75657 für Genotyp E, X69798 für Genotyp F, AF160501 für Genotyp G und AB231908 für den Genotypen I.

Ein Vergleich der DNA Sequenzen wurde mit Hilfe der Lasergene Megalign Software Version 7 durchgeführt (Hersteller DNASTar Inc., Madison, Wisconsin, USA).

2.6 Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe der Software SPSS für Windows, Version 14.0, durchgeführt (Firma SPSS, München).

Für die Analyse von kontinuierlichen Variablen wurde der Student t-Test angewandt. Unabhängige, nicht-parametrische Daten wurden dagegen mittels Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz überprüft.

Der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) wurde für Analysen von unverbundenen Stichproben, also kategorischen Variablen verwendet.

Logistische Regressionsanalysen wurden benutzt, um eine Abhängigkeit zwischen den HBV-Genotypen und Ansprechen auf eine Interferontherapie zu untersuchen, und damit die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs zu berechnen.

Bei sämtlichen Analysen und Auswertungen wurde ein p-Wert von unter 0,05 als signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika vor Therapiebeginn

Von den insgesamt 1229 Studienteilnehmern waren 246 weiblichen Geschlechts (20%) und damit 983 männlich (80%). Das mittlere Alter aller Teilnehmer lag bei 36 Jahren, der jüngste Patient war 24 Jahre, der älteste 48 Jahre alt.

Einen Überblick über Patientencharakteristika und die erhobenen klinischen Parameter gibt die Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

3.1.1 Herkunft und Genotypenverteilung

Bei 174 Patienten konnte der Genotyp A festgestellt werden (14%), 245 hatten dagegen den Genotyp B vorzuweisen (20%). Mit 464 Patienten war der Genotyp C am häufigsten vertreten (38%), gefolgt vom Genotypen D mit 346 Patienten (28%). Die Verteilung der Genotypen korrelierte stark mit dem ethnischen Hintergrund der Studienteilnehmer. Die beiden Genotypen B und C konnten vor allem bei asiatischen Patienten nachgewiesen werden, hingegen kamen Genotyp A und D überwiegend bei europäischen Patienten vor ($p < 0,0001$), wie ebenfalls auf der Tabelle 1 zu erkennen ist.

Genotypen	A	B	C	D	Gesamt	p-Wert
Anzahl	174	245	464	346	1229	
Geschlecht [%]						
Frauen	13,2	20,4	22	20,5	20	<0,01: A vs. B/D/C
Männer	86,8	79,6	78	79,5	80	
Alter [Jahre]						
durchschnittliches Alter	39,4	32,3	34,7	40,5	36±12	<0,0001: A vs. B/C; D vs. B/C <0,0025: B vs. C
Herkunft [%]						
Afrika/Amerika	6,3	0	1,5	1,2	1,8	<0,0001: A/D vs. B/C
Asien	2,3	99,2	97,4	1,7	57,4	
Europa	91,4	0,8	1,1	97,1	40,8	
HBeAg-Status [%]						
HBeAg-positiv	71,3	65,7	70,9	25,7	57,2	<0,0001: D vs. A/B/C
HBeAg-negativ	28,7	34,3	29,1	74,3	42,8	
Entzündung [U/l]						
ALT (>2fach)	65,5	63,8	63,8	69,9	65,7	n.s.
ALT (>5fach)	26,4	24,5	19,4	29,5	24,2	<0,001: C vs. D
Zirrhose [%]						
bestehende Zirrhose	22,1	8,7	11,1	25,8	15,8	<0,001: A vs. B/C <0,0001: D vs. B/C
Viruslast [Log IU/ml]						
DNA	7,9 ± 2,3	9,4 ± 2,6	9,0 ± 2,3	7,3 ± 1,6	8,5 ± 2,3	<0,0001: A vs. B/C; D vs. C/B <0,03: B vs. C

Tab. 1 Patientencharakteristika und klinische Parameter vor Therapiebeginn

3.1.2 Entzündung und Zirrhosegrad in Abhängigkeit vom HBV-Genotyp

Patienten mit dem Genotypen D hatten vor Therapiebeginn durchgehend höhere Transaminasen-Werte als die Genotypen A bis C, bei 29,5% lag sogar eine schwere Entzündungsreaktion vor, mit über 5-fach erhöhten Normwerten. Außerdem fiel mit 25,8% eine signifikant höhere Tendenz zur Leberzirrhose auf, besonders im Vergleich zu den Genotypen B und C ($p < 0,0001$). Dieses trifft ebenfalls auf Patienten mit dem Genotypen A zu, bei denen vor Therapiestart bereits bei 22,1% Zeichen einer Zirrhose vorlagen, verglichen mit 8,7% für Genotyp B sowie 11,1% für Genotyp C ($p < 0,001$).

3.1.3 Viruslast und HBeAg-Status in Abhängigkeit vom HBV-Genotyp

Eine Infektion mit dem HBV-Genotypen D ging einher mit der niedrigsten Viruslast, umgekehrt hatten Patienten mit dem Genotypen B die größte nachweisbare virale Belastung, waren aber durchschnittlich am jüngsten und hatten damit einhergehend die geringsten zirrhotischen Veränderungen.

Bei Genotyp-D-infizierten Patienten bestand außerdem mit 74,3% signifikant häufiger ein HBeAg-negativer Status als bei den Genotypen A bis C ($p < 0,0001$).

3.2 Virologisches Ansprechen

Ein anhaltendes Therapieansprechen, bestehend aus Normalisierung der Transaminasen und Absinken der Viruslast unter 4000 IU/ml, sechs Monate nach Therapieende gemessen, konnte bei insgesamt 320 von 1229 Patienten festgestellt werden (26,0%). Direkt nach Therapieende lag die Erfolgsrate bei 32,8 %, was einer Relapserate von 6,8 % entspricht.

3.2.1 Univariate Analyse von Responseprädiktoren

Nach Durchführung univariater Regressionsanalysen konnten Geschlecht, die HBV-Genotypen, der HBeAg-Status und die HBV-DNA-Viruslast als prädiktive Prognosefaktoren für ein anhaltendes Therapieansprechen identifiziert werden.

Patienten mit erhöhten ALT-Werten hatten tendenziell ein besseres Therapieergebnis, hingegen hatten Alter, ethnische Herkunft sowie der Zirrhosegrad keinen Einfluss, siehe auch Tabelle 2.

	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
Alter>40 : Alter<40	2.512	0.951-1.613	0.11
männlich : weiblich	0.406	0.308-0.535	0.0001
asiatisch	3.636	0.842-15.709	0.084
europäisch	3.495	0.806-15.159	0.095
Zirrhose	0.151	0.751-1.533	0.70
HBV-Genotyp A:D	2.263	1.505-3.404	<0.0001
HBV-Genotyp B:D	1.355	0.915-2.007	0.13
HBV-Genotyp C:D	1.574	1.127-2.199	0.008
ALT \geq 5fach : ALT \leq 5fach	1.319	0.988-1.760	0.06
HBV-DNA \leq 7log : \geq 7log	1.420	1.096-1.873	0.008
HBeAg-negativ:positiv	1.672	1.294-2.161	<0.0001

Tab. 2 Univariate Regressionsanalyse von Prognosefaktoren für das Ansprechen auf eine Interferontherapie

3.2.2 Multivariate Analyse von Responseprädiktoren

Multifaktorielle Varianz- und logistische Regressionsanalysen identifizierten die HBV-Genotypen, den HBeAg-Status sowie die ALT als unabhängige Prognosefaktoren für ein anhaltendes Therapieansprechen. Hingegen hatten der Zirrhosegrad und der ethnische Hintergrund keinen signifikanten Einfluss auf den Therapieerfolg, wie auch in Tabelle 3 zu erkennen ist.

	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
Alter >40 : Alter <40	1.04	0.812-1.447	0.6
Männlich : weiblich	0.726	0.526-1.002	0.05
HBV-Genotyp A:D	3.619	2.316-5.655	0.0001
HBV-Genotyp B:D	2.543	1.573-4.110	0.0001
HBV-Genotyp C:D	3.108	2.008-4.809	0.0001
ALT \geq 5fach : ALT \leq 5fach	1.422	1.048-1.930	0.02
HBV-DNA \leq 7log : \geq 7log	1.307	0.808-1.589	0.5
HBeAg-negativ:positiv	2.261	1.605-3.184	0.0001

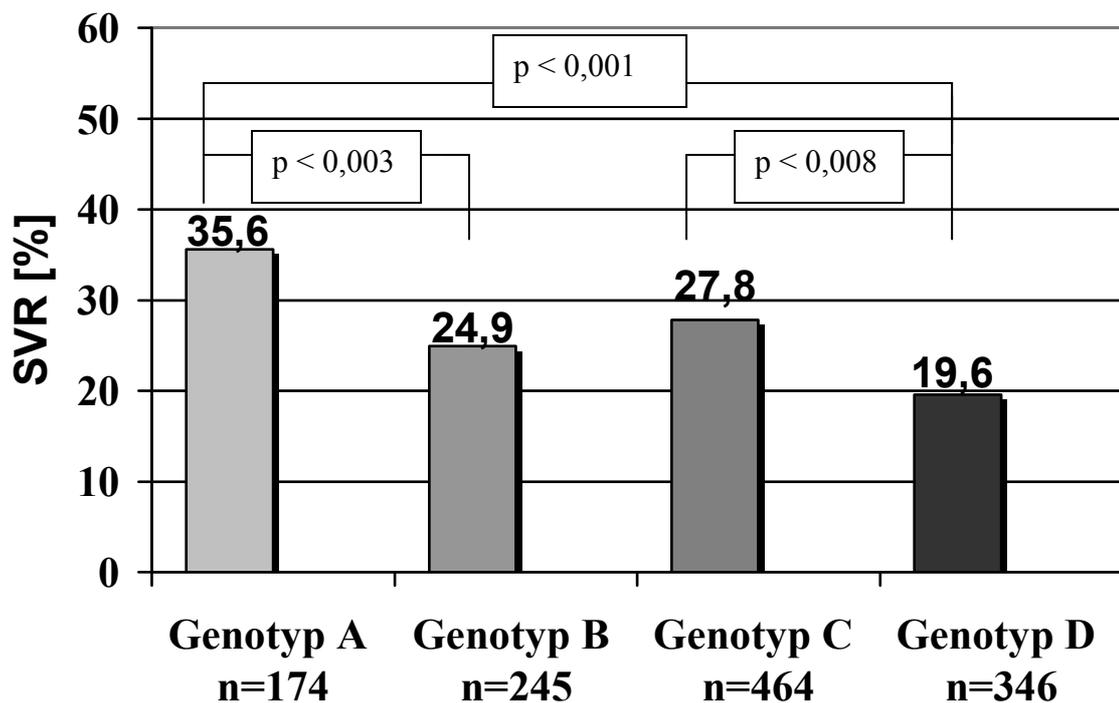
Tab. 3 Multivariate Analyse von Einflussfaktoren
für ein Ansprechen auf eine Interferontherapie

3.2.1 Bedeutung der Genotypen auf das Therapieansprechen

unter Berücksichtigung des HBeAg-Status, HBV-DNA und ALT-Höhe

Ein dauerhaftes Ansprechen auf die Therapie mit Interferon zeigten 174 (35,6%) aller Patienten mit dem Genotypen A, 245 (24,9%) mit Genotyp B und 464 (27,8%) mit Genotyp C sowie 346 (19,6%) der Patienten mit dem Genotypen D.

Zwischen den Genotypen A bis D variierte die Ansprechrate also um bis zu 16%, beim Vergleich der verschiedenen Genotypen untereinander zeigten sich damit signifikante Unterschiede ($<0,001$), siehe auch Tabelle 4.



Tab. 4 Dauerhaftes Therapieansprechen der HBV-Genotypen

Zusätzlich wurden die Ansprechraten innerhalb der einzelnen Gruppen von Genotypen bezüglich HBeAg-Status untersucht. Beim Genotyp A zeigten 36,3% der HBeAg-positiven Patienten einen dauerhaften Therapieerfolg, im Vergleich zu 34,0% der HBeAg-negativen. In der HBV-Genotyp-B-Gruppe waren es hingegen nur 21,1% der Patienten mit HBeAg-positiven Status sowie 32,1% mit HBeAg-negativen Status, bei denen sich ein anhaltender Behandlungserfolg einstellte. Mit 18,5% für HBeAg-positive Patienten und 50,4% für HBeAg-negative waren die Unterschiede in der Gruppe der Genotyp-C-Infizierten am größten. Hingegen waren es beim Genotyp D nur 14,6% für HBeAg-positive und 21,4% für HBeAg-negative. Direkt nach Therapieende lagen die Ansprechraten bei HBeAg-positive und HBeAg-negative Patienten für Genotyp A bei 44,4% und 59,2%, 11,2% und 37,5% für Genotyp B, 13,1% und 47,6% für Patienten mit dem Genotypen C sowie 24,7% und 55,6% für die Genotyp-D-Patienten.

Einen Überblick hierzu gibt die Tabelle 5.

Genotypen	A	B	C	D
Therapieansprechen gesamt	35,6	24,9	27,8	19,6
HBeAg-positiv	36,3	21,1	18,5	14,6
HBeAg-negativ	34,0	32,1	50,4	21,4
p-Wert	0,86	0,06	0,0001	0,21
ALT \geq 5fach erhöht	45,6	23,3	33,3	24,5
ALT \leq 5fach erhöht	32,0	25,4	26,5	17,6
p-Wert	0,11	0,86	0,19	0,18
HBV-DNA \leq 7Log	42,5	29,6	40,6	21,1
HBV-DNA \geq 7Log	29,8	23,0	24,0	17,2
p-Wert	0,11	0,38	0,001	0,40
HBeAg-positiv und ALT \geq 5fach erhöht	47,1	22,2	20,6	40,0
HBeAg-positiv und ALT \leq 5fach erhöht	32,2	20,7	18,0	9,5
HBeAg-negativ und ALT \geq 5fach erhöht	41,7	30,0	72,7	21,8
HBeAg-negativ und ALT \leq 5fach erhöht	31,6	32,4	46,0	21,2
HBeAg-positiv und HBV-DNA \leq 8Log	50,0	16,7	25,0	20,0
HBeAg-positiv und HBV-DNA \geq 8Log	29,3	21,5	17,5	11,1
HBeAg-negativ und HBV-DNA \leq 8Log	35,6	34,6	47,5	22,2
HBeAg-negativ und HBV-DNA \geq 8Log	20,0	28,6	54,5	18,2

Tab. 5 Dauerhaftes Therapieansprechen in Abhängigkeit der HBV-Genotypen und den vor Therapiebeginn erhobenen klinischen Parametern. Alle Angaben in Prozent, p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der beiden darüberliegenden Parameter.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie sollten die unterschiedlichen Hepatitis-B-Genotypen hinsichtlich ihres Ansprechens auf eine Interferontherapie untersucht und miteinander verglichen werden.

Es gibt bereits eine Reihe von bekannten prädiktiver Prognosefaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit des Erfolges einer Interferontherapie beeinflussen und besser einschätzen lassen. Hierzu gehören die Höhe der HBV-DNA im Serum, die entzündliche Aktivität, gemessen am Transaminasewert ALT, sowie die histologische Aktivität nach pathologischer Aufarbeitung einer Leberbiopsie und der jeweilige HBeAg-Status [65-68, 70, 75, 98-100].

Seit kurzem sind nun auch die HBV-Genotypen als Einflussfaktoren auf den Therapieverlauf bei Interferongabe beschrieben worden. Es handelt sich hierbei allerdings meist nur um kleine Patientenpopulationen und, aufgrund der geographischen Verteilung der HBV-Genotypen, in asiatischen Studien fast ausschließlich um einen Vergleich zwischen Genotyp B mit C, sowie noch seltener in europäischen Untersuchungen um die Gegenüberstellung von Genotyp A mit D [78-87].

Aufgrund des sehr kleinen Patientenkollektivs von nur 25, konnten die Genotypen E bis I nicht mit in die Studienergebnisse einbezogen werden, hier sind in Zukunft weitere Untersuchungen nötig, vor allem in Ländern Afrikas und Südamerikas, in denen diese Genotypen wahrscheinlich weitaus häufiger zu finden sind als in Europa und Asien.

Nach Auswertung der vorliegenden Studienergebnisse können die HBV-Genotypen A bis D als unabhängige Prognosefaktoren für den Erfolg einer Interferontherapie angesehen werden. Ihr Stellenwert und Einfluss auf das Therapieergebnis ist zum Teil noch größer als der jeweilige ALT-Wert oder der HBeAg-Status.

Patienten, welche sich mit dem Genotypen A infiziert hatten, profitierten mit 35,6% am meisten von einer Therapie mit Interferon. Dieses Ergebnis ist, trotz leicht variierender Therapieschemata, vergleichbar mit den Therapieerfolgen anderer Studien, die bisher zu diesem Thema durchgeführt wurden und bei 52%, 47%, 49% sowie 37% aller Patienten mit dem Genotypen A ein dauerhaftes Ansprechen erzielten [77, 78, 85, 87].

Mit 19,6% am wenigsten erfolgreich verlief die Therapie der Genotyp-D-infizierten Patienten. Die vorliegenden Studienergebnisse wichen damit kaum von einigen früheren Untersuchungen ab, in denen die Ansprechraten mit 22%, 25%, 26% und 17% durchgehend sehr niedrig lagen [77, 78, 85, 87].

Bei Betrachtung des Genotypen B fiel eine mit 24,9% eher geringe Ansprechrate auf, verglichen mit 30% - 50% bei Studien aus asiatischen Ländern [77, 78, 80-83]. Mit 27,8% war der erzielte Therapieerfolg beim Genotypen C wiederum höher als bei den meisten anderen Studien, in denen Ansprechraten von 8% - 31% erzielt wurden [77, 78, 80-83]. Hierbei ist anzumerken, dass die Anzahl der teilnehmenden Patienten in diesen Untersuchungen mit teilweise unter 100 deutlich niedriger war als in der aktuell durchgeführten. Bei Betrachtung des gesamten Therapieerfolges, unabhängig von den HBV-Genotypen, liegt die vorliegende Studie allerdings mit 26% (320 von 1229) auf vergleichbarem Niveau mit anderen Untersuchungen, bei denen mindestens 22% von einer Interferontherapie profitierten und maximal 36% [77, 78, 80-83, 85, 87].

Im Gegensatz zu den HBV-Genotypen konnte die Höhe der Hepatitis-B-Viruslast nicht als prädiktiver Prognosefaktor hinsichtlich dauerhaften Therapieansprechens ausgemacht werden, was dadurch erklärt werden könnte, dass es signifikante Unterschiede in der gemessenen HBV-Konzentration zwischen den einzelnen Genotypen gab. Vergleichbar niedrige HBV-DNA vor Therapiebeginn bei Patienten mit den Genotypen A und D zogen außerdem sehr unterschiedliche Ansprechraten am Therapieende nach sich wenn nach Genotypen stratifiziert wurde.

Eine mögliche Erklärung hierfür wären die unterschiedlichen Infektionswege, bei Genotyp A überwiegt die horizontale Transmission im frühen Erwachsenenalter, für Genotyp D infizierte Patienten konnte die vertikale Transmission, also die Übertragung von der chronisch infizierten Mutter auf das Kind, als häufigster Infektionsweg ausgemacht werden. Diese verläuft meist in immuntoleranter Form, welche therapeutisch schlechter zu beeinflussen ist [4, 8, 75].

Eine weitere Ursache für den unterschiedlichen Therapieerfolg zwischen den einzelnen Genotyp-Gruppen könnten auch genetische Faktoren, wie etwa Mutationen im viralen Genom, darstellen. Möglich wäre hier eine ungleiche Verteilung oder Anzahl von Mutationen im „basal core promoter“ (BCP), besonders im Bereich nt 1762 und nt 1764 sowie in der Nukleotid-Region 1753 bis 1766. Einige Studien aus asiatischen Ländern berichten über ein signifikant häufigeres Vorkommen dieser Mutationen bei Patienten mit Genotyp C, verglichen mit Genotyp-B-Infizierten [101, 102]. Für HBeAg-positive Patienten konnte ein vermehrtes Therapieansprechen nachgewiesen werden, falls Mutationen in den Bereichen nt 1762 und nt 1764 vorliegen oder wenn eine hohe Anzahl von Mutationen im BCP und Nukleotid-Region 1753 bis 1766 besteht. Bei HBeAg-negativen Patienten verhält es sich genau umgekehrt, wie in einer Studie aus dem Jahre 2000 gezeigt werden konnte [103].

Mutationen im „basal core promoter“ (BCP) haben einen negativen Einfluss auf den HBeAg-Status, einhergehend mit erhöhter Immuntoleranz und vermehrter Virusreplikation, beides schlechte Ausgangswerte für eine Interferontherapie. Die Verstärkung der immunologischen Kontrolle und Abwehrmechanismen durch Interferongabe ist vor allem wirksam bei zuvor niedriger Virusreplikation, was wiederum im Umkehrschluss das gute Therapieansprechen für Patienten mit dem Genotypen A erklärt.

Im Gegensatz zu vielen anderen Untersuchungen, konnte ein negativer HBeAg-Status des Patienten in der vorliegenden Studie nicht als negativer Prognosefaktor hinsichtlich Therapieansprechens bei Interferongabe ausgemacht werden. Von niedrigen Ansprechraten, teilweise unter 10%, berichteten hauptsächlich Studien aus dem Mittelmeerraum, welche allerdings die Genotypen der therapierten Patienten nicht bestimmt hatten [70, 104-106].

Andere Studien berichteten zwar von höheren Erfolgsraten direkt nach Therapieende, die mit 30-50% denen von HBeAg-positiven entsprachen, allerdings kam es mit etwa 60% überdurchschnittlich häufig zu Krankheitsrückfällen in Form eines biochemischen und virologischen Relapses. Eine dauerhafte Verbesserung trat also auch hier nur bei etwa 10-15% ein [107-109]. Sowohl in diesen mediterranen Regionen, als auch bei HBeAg-negativen Patienten allgemein, ist der Genotyp D am häufigsten anzutreffen. Viele Betroffene sind darüber hinaus seit ihrer Geburt, infolge der hier weit verbreiteten vertikalen Transmission, oder zumindest seit dem frühen Kindesalter mit der chronischen Hepatitis B infiziert, die dabei meist in immuntoleranter Form verläuft. Die niedrigen Ansprechraten bei diesen Patientenklientel können also auch am wahrscheinlich vorliegenden HBV-Genotyp D festgemacht werden und nicht ausschließlich am HBeAg-Status.

Hierfür spricht auch, dass die dauerhaften Therapieerfolge HBeAg-negativer Patienten in verschiedenen Studien aus nordeuropäischen Ländern, in denen der HBV-Genotyp A viel häufiger nachweisbar ist, zwischen 30% und 50% und damit wiederum sehr viel höher lagen [65, 85, 103].

Diese Ergebnisse zeigen, dass ein möglicher Therapieerfolg und die eventuelle Therapiedauer in Zukunft stärker am HBV-Genotyp festgemacht werden sollten und nicht mehr am HBeAg-Status.

Die Einschätzung eines anhaltenden Behandlungserfolges gelingt am genauesten bei der kombinierten Betrachtung der Parameter HBV-Genotyp, Höhe des ALT-Wertes und der Viruslast.

Bei der günstigen Konstellation mit HBV-Genotyp A, starker entzündlicher Aktivität mit erhöhten ALT-Werten und niedriger HBV-DNA lag in der vorliegenden Studie die Rate für dauerhaftes Therapieansprechen bei 43 bis 46% sechs Monate nach Therapieende.

Selbst Patienten mit dem potentiell schlechter zu therapierenden Genotypen D profitieren bei Zusammentreffen günstiger Prädiktoren, wie erhöhte Transaminasewerte und niedriger HBV-DNA-Last, von einer Interferontherapie.

Die Erfolgsrate liegt mit 22 bis 25% immer noch höher als bei alleiniger Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga [76, 77, 88, 89]. Hier liegen die Serokonversionsraten und damit das dauerhafte Therapieansprechen bei nur etwa 20%, was zeigt, dass selbst Patienten mit einem eher ungünstigen Genotyp noch von einer Interferontherapie profitieren können. Interferon hat gegenüber Lamivudin darüber hinaus den Vorteil, dass sich keine Resistenzen bilden und sollte daher selbst bei eventuell gleich guten Therapieergebnissen bevorzugt gegeben werden [98].

Beim kombinierten Vorliegen von geringer entzündlicher Aktivität, hoher Viruslast und dem Genotypen D sollte hingegen über eine günstigere und nebenwirkungsärmere Alternativtherapie mit oralen Substanzen, wie beispielsweise Lamivudin oder Tenofovir, nachgedacht werden.

Die oben genannten Parameter HBV-Genotyp, ALT-Wert und HBV-DNA stellen also wichtige Schritte im Prozess der Therapieindividualisierung dar, sollten also vor jeder Therapieempfehlung bestimmt werden und helfen dabei, Patienten zu identifizieren, die am ehesten von einer Interferongabe profitieren können.

Die erhobenen Untersuchungsergebnisse zeigen zwar eindeutig den großen Einfluss des jeweiligen HBV-Genotypens auf den zu erwartenden Therapieerfolg, dennoch gibt es kritische Punkte im Studiendesign, die eventuell die Ergebnisse beeinflussen haben könnten. Ungewöhnlich ist beispielsweise der mit fast 71% sehr hohe Anteil HBeAg-positiver Hepatitis bei Patienten mit dem Genotypen C, genauso wie der mit 27,8% große Therapieerfolg in dieser Gruppe, verglichen mit nur 24,9% beim Vorliegen von Genotyp B.

Doch selbst bei Nichtbeachtung der Therapieergebnisse aller Patienten mit dem Genotypen C in der vorliegenden Studie, verbleiben der HBeAg-Status und die HBV-Genotypen als unabhängige prädiktive Prognosefaktoren für eine Interferontherapie.

Ein weiteres Problem im Studiendesign ergibt sich aus den unterschiedlichen Therapieschemata für die teilnehmenden Patienten. Ein Grund hierfür war die Weiterentwicklung des konventionellen Interferons zum pegylierten Interferon und den damit offensichtlichen Vorteil der lediglich einmal wöchentlichen Applikation für den Patienten [67, 70]. Bis zur Mitte des Jahres 2006 erhielten beispielsweise Patienten der Hepatitisambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf regelmäßig konventionelles Interferon.

Nach Aktualisierung der deutschen Leitlinien zur Therapie der chronischen Hepatitis B im Jahre 2007 im Anschluss einer Konsensuskonferenz, an der sich die vorliegende Studie stets eng orientierte, erfolgte die allgemeine Empfehlung zur Anwendung von pegylierten Interferonen, sowohl bei der chronischen Hepatitis B als auch bei der Hepatitis C [8, 90]. Diese Empfehlung wurde in der neuen S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion 2010 wiederholt [110].

Nachdem verschiedene Vergleichsstudien zwischen konventionellem Interferon und pegylierten Interferonen durchgeführt wurden, ergab sich allerdings ein nur geringer Vorteil in Bezug auf dauerhaftes biochemisches und virologisches Ansprechen [7, 75].

Diese lediglich geringen Unterschiede in der Erfolgsrate und die fast gleichmäßige Verteilung der verschiedenen Interferonarten auf die einzelnen Genotypen, lässt den möglichen Fehler durch die Wahl des Interferons unbedeutend erscheinen.

Insgesamt erhielten 440 der insgesamt 1229 Studienteilnehmer eine Kombinationstherapie, die sich zusammensetzte aus 180 µg PegInterferon-alpha-2a subkutan einmal wöchentlich und 100 mg Lamivudin in Tablettenform. Von dieser Therapieform erhoffte man sich ursprünglich einen additiven und damit günstigeren Effekt auf die Suppression der Virusreplikation und damit eine Verminderung der entzündlichen Aktivität. Es konnte allerdings kein Vorteil nachgewiesen werden, die Therapieergebnisse glichen vielmehr denen bei alleiniger PEG-IFN-Applikation [70, 72, 76-78]. Diese Erkenntnisse machen einen direkten Vergleich dieser beiden Therapiegruppen in der aktuellen Studie möglich, in denen darüber hinaus die einzelnen HBV-Genotypen gleichmäßig vertreten waren. Daher wurden diese Patienten mit den Patienten, die eine Monotherapie erhielten, in einer Gruppe zusammengefasst.

Je nach aktueller Studienlage und Therapieempfehlungen der teilnehmenden Zentren variierten auch die Dosierungen für das konventionelle Interferon zwischen 4,5 und 10 Millionen Einheiten dreimal wöchentlich. 5% aller Patienten erhielten dagegen täglich 4,5 ME Interferon-alpha subkutan appliziert. Beim Großteil der Teilnehmer (92,5%) beschränkte sich die Variation der Interferondosis allerdings lediglich auf dem Bereich 4,5 bis 6 Millionen Einheiten Standard Interferon-alpha, bei den übrigen Patienten mit stärker abweichenden Therapieregimen waren die jeweiligen Genotypen gleichmäßig in den Gruppen verteilt.

Abschließend kann gesagt werden, dass die HBV-Genotypen in der vorliegenden Studie als unabhängige prädiktive Prognosefaktoren für den Therapieerfolg einer chronischen Hepatitis B beschrieben werden konnten. Ihre Kombination mit weiteren, bereits etablierten Parameter, wie Aktivität der Entzündung und aktueller Viruslast, hilft vor Therapiebeginn dabei, die Patienten zu identifizieren, welche am meisten von einer Interferontherapie profitieren können und damit die Ergebnisse zu verbessern. Umgekehrt können bei Anwendung der generellen Genotypisierung prätherapeutisch Patienten direkt als potentielle Non-Responder auf eine Interferontherapie eingestuft werden und ihnen dadurch eine teure und nebenwirkungsreiche Therapie erspart bleiben.

Auf der anderen Seite können, selbst bei Vorliegen einer Infektion mit einem eher ungünstigen Genotypen, beim Bestehen zusätzlicher positiver Parameter, gute dauerhafte Erfolgsraten mit einer Interferontherapie erzielt werden.

Die Erfolgsraten liegen für die ungünstigen Genotypen noch auf dem Niveau einer Behandlung mit oralen Nukleosid- oder Nukleotidanaloga. Daher ist eine Interferontherapie, aufgrund der fehlenden Resistenzentwicklung, weiterhin in vielen Fällen in die Therapieentscheidung einzubeziehen.

5. Zusammenfassung

Die chronische Hepatitis B ist eine weltweit bedeutsame Infektionskrankheit. Ihre Prävalenz wurde im Jahr 2006 auf 360 Millionen beziffert mit starken regionalen Differenzen, von etwa 0,5% in Deutschland, bis zu 15% aller Einwohner in asiatischen Ländern. Als führende Ursache der Leberzirrhose, mit den nachfolgenden Komplikationen einer Dekompensation und des HCC, wird die chronische Hepatitis B für den Tod von etwa eine Millionen Menschen jährlich verantwortlich gemacht.

Mittlerweile wurden für das Hepatitis-B-Virus die neun verschiedenen Genotypen A bis I beschrieben, deren Stellenwert bei der Therapie der chronischen Hepatitis B nicht gänzlich geklärt ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Genotypen A bis D hinsichtlich ihres Therapieansprechens miteinander verglichen. Hierzu wurden 1254 Patienten, die mit Interferon behandelt wurden, genotypisiert. In der univariaten und multivariaten Analyse konnten die HBV-Genotypen A bis D als unabhängige Prädiktoren für das Therapieansprechen auf Interferon identifiziert werden. Besonders beim Vergleich der HBV-Genotypen A und D ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Therapieansprechens zugunsten von Patienten mit dem HBV-Genotyp A. Dieses lag bei 35,6 % im Vergleich zu 19,6 % Therapieansprechen bei Patienten mit dem HBV-Genotyp D.

Die Genotypisierung vor Therapiebeginn ist somit ein wichtiger Schritt im Prozess der Therapieindividualisierung und hilft Patienten zu identifizieren, die am ehesten von einer Interferongabe profitieren. Insgesamt kann damit ein Beitrag geleistet werden die Therapie der Hepatitis B zu verbessern.

In Zukunft wären weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven wünschenswert, um auch die Genotypen E bis I bezüglich der Ansprechraten auf eine Interferontherapie bewerten zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiologic Reviews*; 2006;28:112–125.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis*; 2004;11:97–107.
3. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *Journal of Clinical Gastroenterology*; 2002;35:S72-8.
4. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *The New England Journal of Medicine*; 1997;337:1733–1745.
5. Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. *The American Journal of Gastroenterology*; 2006;101:S1-S6.
6. Fattovich G. Natural History and Prognosis of Hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*; 2003;23:47–58.
7. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology*; 2007;45:507–539.
8. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, et al. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus (HBV) Infection: The German Guidelines for the Management of HBV Infection. *Zeitschrift für Gastroenterologie*; 2007;45:1281–1328.
9. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Seminars in Liver Disease*; 2004;24:17–21.
10. Lau JY, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet*; 1993;342:1335–1340.
11. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *Journal of Hepatology*; 2003;39 Suppl 1:S36-42.
12. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*; 1981;2:1129–1133.
13. Couroucé-Pauty AM, Lemaire JM, Roux JF. New hepatitis B surface antigen subtypes inside the ad category. *Vox Sanguinis*; 1978;35:304–308.

14. Couroucé-Pauty AM, Plançon A, Soulier JP. Distribution of HBsAg subtypes in the world. *Vox Sanguinis*; 1983;44:197–211.
15. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *The Journal of General Virology*; 1988;69:2575–2583.
16. Norder H, Couroucé 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.
17. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, Rossau R. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *The Journal of General Virology*; 2000;81:67–74.
18. Vieth S, Manegold C, Drosten C, Nippraschk T, Guenther S. Sequence and Phylogenetic Analysis of Hepatitis B Virus Genotype G Isolated in Germany. *Virus Genes*; 2002;24:153–156.
19. Schaefer S. Hepatitis B virus: significance of genotypes. *Journal of Viral Hepatitis*; 2005;12:111–124.
20. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *The Journal of General Virology*; 2002;83:2059–2073.
21. Tran TT, Trinh TN, Abe K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. *Journal of Virology*; 2008;82:5657–5663.
22. Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes in Europe. *Hepatology Research*; 2007;37:S20-6.
23. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology*; 2003;125:444–451.
24. Bowyer SM, van Staden L, Kew MC, Sim JG. A unique segment of the hepatitis B virus group A genotype identified in isolates from South Africa. *The Journal of General Virology*; 1997;78:1719–1729.

25. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology*; 2001;34:590–594.
26. Sakamoto T, Tanaka Y, Orito E, et al. Novel subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotypes B and C among chronic liver disease patients in the Philippines. *The Journal of General Virology*; 2006;87:1873–1882.
27. Wang Z, Huang Y, Wen S, Zhou B, Hou J. Hepatitis B virus genotypes and subgenotypes in China. *Hepatology Research*; 2007;37:S36-41.
28. Ding X, Mizokami M, Yao G, Xu B, Orito E, Ueda R, Nakanishi M. Hepatitis B virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology*; 2001;44:43–47.
29. Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine*; 2005;23:2409–2423.
30. Norder H, Couroucé A, Coursaget P, et al. Genetic Diversity of Hepatitis B Virus Strains Derived Worldwide: Genotypes, Subgenotypes, and HBsAg Subtypes. *Intervirology*; 2004;47:289–309.
31. Odemuyiwa SO, Mulders MN, Oyedele OI, Ola SO, Odaibo GN, Olaleye DO, Muller CP. Phylogenetic analysis of new hepatitis B virus isolates from Nigeria supports endemicity of genotype E in West Africa. *Journal of Medical Virology*; 2001;65:463–469.
32. Naumann H, Schaefer S, Yoshida CF, Gaspar AM, Repp R, Gerlich WH. Identification of a new hepatitis B virus (HBV) genotype from Brazil that expresses HBV surface antigen subtype adw4. *The Journal of General Virology*; 1993;74:1627–1632.
33. Sánchez LV, Maldonado M, Bastidas-Ramírez BE, Norder H, Panduro A. Genotypes and S-gene variability of Mexican hepatitis B virus strains. *Journal of Medical Virology*; 2002;68:24–32.
34. Kato H, Orito E, Gish RG, et al. Characteristics of hepatitis B virus isolates of genotype G and their phylogenetic differences from the other six genotypes (A through F). *Journal of Virology*; 2002;76:6131–6137.

35. Kato H, Gish RG, Bzowej N, et al. Eight genotypes (A-H) of hepatitis B virus infecting patients from San Francisco and their demographic, clinical, and virological characteristics. *Journal of Medical Virology*; 2004;73:516–521.
36. Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *Journal of Viral Hepatitis*; 1999;6:299–304.
37. Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Viral genotypes and response to interferon in patients with acute prolonged hepatitis B virus infection of adulthood in Japan. *Journal of Medical Virology*; 2002;68:522–528.
38. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology*; 2002;122:1756–1762.
39. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 2002;17:643–650.
40. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Hepatology*; 2001;33:218–223.
41. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology*; 2007;133:1452–1457.
42. Yuen MF, Sablon E, Yuan HJ, et al. Significance of hepatitis B genotype in acute exacerbation, HBeAg seroconversion, cirrhosis-related complications, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*; 2003;37:562–567.
43. Nakayoshi T, Maeshiro T, Nakasone H, Sakugawa H, Kinjo F, Orito E, Mizokami M. Difference in prognosis between patients infected with hepatitis B virus with genotype B and those with genotype C in the Okinawa Islands: a prospective study. *Journal of Medical Virology*; 2003;70:350–354.
44. Lindh M, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, Horal P. Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in East Asian hepatitis B virus carriers. *The Journal of Infectious Diseases*; 1999;179:775–782.

45. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*; 2000;118:554–559.
46. Sugauchi F, Chutaputti A, Orito E, Kato H, Suzuki S, Ueda R, Mizokami M. Hepatitis B virus genotypes and clinical manifestation among hepatitis B carriers in Thailand. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 2002;17:671–676.
47. Furusyo N, Nakashima H, Kashiwagi K, et al. Clinical outcomes of hepatitis B virus (HBV) genotypes B and C in Japanese patients with chronic HBV infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*; 2002;67:151–157.
48. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of Hepatitis B Virus Genotypes on the Progression of Chronic Type B Liver Disease. *Hepatology*; 2003;37:19–26.
49. Chan HL, Wong ML, Hui AY, Hung LC, Chan FK, Sung JJ. Hepatitis B virus genotype C takes a more aggressive disease course than hepatitis B virus genotype B in hepatitis B e antigen-positive patients. *Journal of Clinical Microbiology*; 2003;41:1277–1279.
50. Chan HL, Hui AY, Wong ML, Tse AM, Hung LC, Wong VW, Sung JJ. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*; 2004;53:1494–1498.
51. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *Journal of the National Cancer Institute*; 2005;97:265–272.
52. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *Journal of Hepatology*; 2005;43:411–417.
53. Tsubota A, Arase Y, Ren F, Tanaka H, Ikeda K, Kumada H. Genotype may correlate with liver carcinogenesis and tumor characteristics in cirrhotic patients infected with hepatitis B virus subtype adw. *Journal of Medical Virology*; 2001;65.

54. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*; 2002;123:1848–1856.
55. Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, Malhotra V, Sarin SK. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*; 2002;17:165–170.
56. Kidd-Ljunggren K, Myhre E, Bläckberg J. Clinical and serological variation between patients infected with different Hepatitis B virus genotypes. *Journal of Clinical Microbiology*; 2004;42:5837–5841.
57. Guettouche T, Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis B and viral genotype: the clinical significance of determining HBV genotypes. *Antiviral Therapy*; 2005;10:593–604.
58. Mahtab MA, Rahman S, Khan M, Karim F. Hepatitis B virus genotypes: an overview. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*; 2008;7:457–464.
59. Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, Gregory PB, Robinson WS, Merigan TC. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *The New England Journal of Medicine*; 1976;295:517–522.
60. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*; 1993;119:312–323.
61. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Häussinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*; 1996;334:1422–1427.
62. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*; 1999;29:971–975.
63. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*; 2001;34:306–313.

64. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, Bonino F. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *Journal of Hepatology*; 2002;36:263–270.
65. van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*; 2004;39:804–810.
66. Kaymakoglu S, Danalioglu A, Demir K, et al. Long-Term Results of Interferon Alpha Monotherapy in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Digestive Diseases and Sciences*; 2007;52:727–731.
67. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*; 2003;10:298–305.
68. Manns MP. Current State of Interferon Therapy in the Treatment of Chronic Hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*; 2002;22s1:7–14.
69. van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, et al. The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 2005;21:1163–1171.
70. Cooksley WG. Treatment with Interferons (including Pegylated Interferons) in Patients with Hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*; 2004;24:45–53.
71. Meller S, Erhardt A, Auci A, Neumann N, Homey B. Arzneimittellexanthen durch pegyliertes Interferon- α 2b. *Der Hautarzt*; 2003;54:992–993.
72. Jacobson IM. Therapeutic options for chronic hepatitis B: considerations and controversies. *The American Journal of Gastroenterology*; 2006;101:S13-S18.
73. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 2000;68:556–567.

74. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*; 2003;125:1714–1722.
75. Sagir A, Avci A, Erhardt A, Lörke J, Heintges T, Häussinger D. New advances in the treatment of hepatitis B; Neue Ansätze in der Hepatitis B-Therapie. *Dtsch med Wochenschr*; 2004;129:1203–1208.
76. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*; 2004;351:1206–1217.
77. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*; 2005;352:2682–2695.
78. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*; 2005;365:123–129.
79. Zhang X, Zoulim F, Habersetzer F, Xiong S, Trépo C. Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis B. *Journal of Medical Virology*; 1996;48:8–16.
80. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *Journal of Hepatology*; 2000;33:998–1002.
81. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology*; 2002;36:1425–1430.
82. Chu RH, Ma LX, Wang G, Shao LH. Influence of HLA-DRB1 alleles and HBV genotypes on interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *World Journal of Gastroenterology*; 2005;11:4753–4757.
83. Zhao H, Kurbanov F, Wan MB, et al. Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China. *Clinical Infectious Diseases*; 2007;44:541–548.

84. Ma JC, Wang LW, Li XJ, Liao YF. Relationship between HBV genotypes and anti-viral therapeutic efficacy of interferon-alpha. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*; 2007;6:166–171.
85. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, Häussinger D. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut*; 2005;54:1009–1013.
86. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *The American Journal of Gastroenterology*; 2006;101:297–303.
87. Hou J, Schilling R, Janssen HL, et al. Genetic characteristics of hepatitis B virus genotypes as a factor for interferon-induced HBeAg clearance. *Journal of Medical Virology*; 2007;79:1055–1063.
88. Yuen MF, Tanaka Y, Lai CL. Hepatitis B Genotypes in Chronic Hepatitis B and Lamivudine Therapy. *Intervirology*; 2003;46:373–376.
89. Westland C, Delaney W, Yang H, et al. Hepatitis B Virus Genotypes and Virologic Response in 694 Patients in Phase III Studies of Adefovir Dipivoxil. *Gastroenterology*; 2003;125:107–116.
90. Fleig WE, Krummenerl P, Lesske J, et al. Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion sowie der viralen Hepatitis bei Kindern und Jugendlichen -- Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs -- und Stoffwechselkrankheiten und des Kompetenznetzes Hepatitis. *Zeitschrift für Gastroenterologie*; 2004;42:703–733.
91. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*; 2007;45:507–539.
92. Erhardt A, Ludwig A, Brunetto M, Popescu M, Bömmel F, Siemer M, Häussinger D. Not HBeAG-status but HBV genotype predicts response to IFN in chronic hepatitis b. *Hepatology*; 2007;46, No.4, Suppl. 1:671A.
93. Desmet V, Gerber M, Hoofnagle J, Manns M, Scheuer P. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*; 1994;19:1513–1520.

94. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*; 1995;22:696–699.
95. Lopez VA, Bourne EJ, Lutz MW, Condreay LD. Assessment of the COBAS Amplicor HBV Monitor Test for quantitation of serum hepatitis B virus DNA levels. *Journal of Clinical Microbiology*; 2002;40:1972–1976.
96. Yao JD, Beld MG, Oon LL, et al. Multicenter evaluation of the VERSANT hepatitis B virus DNA 3.0 assay. *Journal of Clinical Microbiology*; 2004;42:800–806.
97. Bartholomeusz A, Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. *Reviews in Medical Virology*; 2004;14:3–16.
98. Hui AY, Chan HL, Cheung AY, Cooksley G, Sung JJ. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 2005;22:519–528.
99. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*; 2008;47:428–434.
100. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 2008;28:167–177.
101. Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver International*; 2005;25:1097–1107.
102. Hagiwara S, Kudo M, Minami Y, et al. Clinical Significance of the Genotype and Core Promoter/Pre-Core Mutations in Hepatitis B Virus Carriers. *Intervirology*; 2006;49:200–206.
103. Erhardt A, Reineke U, Blondin D, et al. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology*; 2000;31:716–725.
104. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology*; 2001;121:101–109.

105. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology*; 1997;26:1621–1625.
106. Oliveri F, Santantonio T, Bellati G, et al. Long term response to therapy of chronic anti-HBe-positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon. *The American Journal of Gastroenterology*; 1999;94:1366–1372.
107. Brunetto MR, Oliveri F, Demartini A, Calvo P, Manzini P, Cerenzia MT, Bonino F. Treatment with interferon of chronic hepatitis B associated with antibody to hepatitis B e antigen. *Journal of Hepatology*; 1991;13 Suppl 1:S8-11.
108. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Capalbo M, Barbera C, Bonino F. Treatment of chronic anti-HBe-positive hepatitis B with interferon-alpha. *Journal of Hepatology*; 1995;22:42–44.
109. Hadziyannis S, Alexopoulou A, Papakonstantinou A, Petraki K, Manesis E. Interferon treatment with or without oral ganciclovir in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomized study. *Journal of Viral Hepatitis*; 2000;7:235–240.
110. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus Infection - The German Guideline. *Zeitschrift für Gastroenterologie*; 2011;49:871–930.

7. Verzeichnis der Abkürzungen

AFP	Alpha-Fetoprotein
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
BCP	basal core promotor
C-Gen	Core Gen
HBcAg	Hepatitis-B-core-Antigen (Core-Protein, Kapsidprotein)
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-surface-Antigen (früher Australia-Antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IFN- α	Interferon-alpha
IU	international units (internationale Einheiten)
kDa	Kilodalton
KG	Körpergewicht
ME	Millionen Einheiten
nm	Nanometer
nt	Nukleotid
ORF	open reading frame
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEG-IFN	pegyliertes Interferon-alpha
P-Gen	Polymerase Gen
pTT	partielle Thromboplastinzeit
S-Gen	Surface Gen (Oberflächengen)
SVR	sustained virologic response
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
χ^2 -Test	Chi-Quadrat-Test
X-Gen	Regulatorisches X-Protein

8. Danksagungen

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, Cornelia und Karl-Heinz Siemer, die mir eine Universitätsausbildung überhaupt erst ermöglicht haben, sowie meiner Schwester, Marina Siemer, die mich von jeher in jeder Hinsicht unterstützt hat.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei meiner langjährigen Freundin und zukünftigen Ehefrau Edna Gomez Mercado bedanken, die mich während des Studiums und der Dissertation ebenfalls bedingungslos unterstützt hat und immer ein großer Rückhalt war.

Letztlich möchte ich mich auch noch bei allen Mitarbeitern der Hepatitisambulanz des Universitätsklinikums in Düsseldorf für die gute Zusammenarbeit bedanken sowie nicht zuletzt bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Erhardt für die freundliche Überlassung des Themas und seine kontinuierliche und stets wohlwollende Förderung der Arbeit.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Malte Siemer
geb. am 30.01.1979 in Bassum
evangelisch, ledig, keine Kinder

Schulausbildung

1985-1989 Grundschule Nordwohlde
1989-1991 Orientierungsstufe Bassum
1991-1998 Gymnasium Syke
1998 Abitur

Zivildienst

1998-1999 Kreiskrankenhaus Bassum, Klinik für Chirurgie

Berufsausbildung

1999-2002 Examinierter Krankenpfleger,
Universitätsklinikum Düsseldorf

Hochschulstudium

2002-2008 Studium der Humanmedizin,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2004 Ärztliche Vorprüfung
2007-2008 Praktisches Jahr im Sana-Klinikum
Düsseldorf-Benrath, Wahlfach Anästhesie
12/2008 Approbation als Arzt

Famulaturen

09/2005 Kreiskrankenhaus Bassum, Innere Medizin
03/2006 Universitätsklinikum Düsseldorf, Hepatitisambulanz
09/2006 Martinus-Krankenhaus Düsseldorf, Innere Medizin
02-04/2007 Cebu Doctors University Hospital, Philippinen,
Tropenmedizin, Kardiologie und Gastroenterologie

Fachkunde

Juli 2011 Fachkunde Arzt im Rettungsdienst
Dezember 2011 Fachkunde Röntgen/Strahlenschutz

Ärztliche Tätigkeit

Seit April 2009 Arzt in Weiterbildung für Innere Medizin
im Sana-Klinikum Düsseldorf-Benrath
Seit Juni 2011 Regelmäßige Tätigkeit als Notarzt