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

Langzeitbeobachtung von HBsAg positiven Patienten

Dissertation

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

vorgelegt von
Mohammad Asef Amani
2013

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. Claus Niederau

Korreferent: Prof. Dr. med. Ortwin Adams

Demut ist eigentlich nichts anderes als eine Vergleichung seines Wertes mit der moralischen Vollkommenheit.

Immanuel Kant

Zusammenfassung

Es wurden die Daten von 608 ambulanten Patienten mit positivem HBsAg ausgewertet (40,1 % Frauen, 59,9 % Männer, Alter bei Erstvorstellung: 40,4 ± 13,8 Jahre; mittlere Nachbeobachtung 5,2 ± 2,9 Jahre). Deutsche Patienten waren signifikant älter und hatten öfter eine Leberzirrhose als die Patienten anderer Herkunft. Wegen des hohen Anteils an Patienten mit Migrationshintergrund (65,1 %) war die peripartale Infektion mit 56,6 % der häufigste Infektionsmodus.

Insgesamt 21 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum oder mussten lebertransplantiert werden (3,5 %), 20 Patienten entwickelten ein HCC (3,3 %) und 40 (6,6%) eine Leberzirrhose. In der multivariaten Analyse war das Risiko für Mortalität und HCC mit höherem Alter, männlichem Geschlecht und Vorliegen einer Leberzirrhose assoziiert, nicht aber mit der Höhe von HBV-DNA oder GPT und nicht mit Herkunft, serologischem Verlauf und Therapie.

Von 234 Patienten mit Leberbiopsie wurden 54,3 % antiviral behandelt, aber nur 22,5 % der Patienten ohne Biopsie. Insgesamt wurde bei 211 der 608 Patienten (34,7 %) mindestens eine antivirale Therapie durchgeführt, hiervon hatten bei der letzten Messung nur 5 Patienten (2,4 %) eine HBV-DNA > 2.000 IU/ml ($p<0,001$), d.h. dass die aktuelle antivirale Therapie fast immer zu einer sehr wirksamen Hemmung der Virusreplikation führte.

Das Verhältnis von HBeAg-positiven zu -negativen Patienten betrug 21,4 % zu 78,6 %. Zu einem HBeAg-Verlust kam es bei 26 von 130 Patienten (20,0 %). Er war in 18 Fällen mit der Bildung von anti-HBe als Zeichen einer Serokonversion verbunden. Ein HBsAg-Verlust trat nur bei 3,3 % aller Patienten auf. In der vorliegenden Untersuchung waren weder die Verluste noch die Serokonversionen für HBsAg oder HBeAg mit der Prognose und den Komplikationsraten assoziiert. Die Hemmung der Virusreplikation ist deshalb heute wahrscheinlich die entscheidende Intervention, so dass die Frage der HBeAg-Serokonversion für die Prognose keine Bedeutung mehr hat.

Abkürzungen

ADV	Adefovir
AFP	Alpha-Fetoprotein
Ag	Antigen
AIH	Autoimmunhepatitis
Ak	Antikörper
B	Prüfgröße bei Cox-Regression
BG	Berufsgenossenschaft
BMI	Body Mass Index
CTX	intraarterielle Chemotherapie
df	Freiheitsgrad
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ETV	Entecavir
Exp(B)	Relatives Risiko, *Hazard Ratio*
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBcAg	Hepatitis B Core-Antigen
HBeAg	Hepatitis B e-Antigen
HBsAg	Hepatitis B Surface (Oberflächen)-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
i.v. Drogen	intravenös applizierte Drogen
IFN	Interferon
LAM	Lamivudin
LTX	Lebertransplantation
SBP	spontane bakterielle Peritonitis
SD	Standardabweichung
SE	*Standard Error*
SIRT	selektive interne Radiotherapie
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TDV	Tenofovir
TELBI	Telbivudin
IU	*International Units* (Internationale Einheiten)
vs.	versus

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 1

2 LITERATURÜBERSICHT 3
2.1 Hepatitis B 3
2.1.1 Virologie 3
2.1.2 Epidemiologie 4
2.1.3 Natürlicher Verlauf der Infektion 4
2.1.4 Therapie 7
2.2 Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) 14

3 MATERIAL UND METHODIK 16
3.1 Studiendesign 16
3.2 Patienten 16
3.3 Statistische Auswertung 16
3.3.1 Deskriptive Statistik 16
3.3.2 Statistische Tests 20
3.3.3 Untersuchung der Einflussfaktoren auf Tod/LTX, HCC und Komplikationen 21

4 ERGEBNISSE 22
4.1 Deskriptive Darstellung der Stichprobe 22
4.1.1 Soziodemographische Daten 22
4.1.2 Anamnestische Daten 25
4.1.3 Infektionsdiagnostik 28
4.1.4 Hepatitisdiagnostik 30
4.2 Zusammenhänge zwischen der Herkunft der Patienten und epidemiologischen und klinischen Parametern 33
4.2.1 Soziodemographische Daten 33
4.2.2 Anamnestische Daten 35
4.2.3 Infektionsdiagnostik 37
4.2.4 Hepatitisdiagnostik 40
4.2.5 Therapie 42
4.2.6 Verlauf der GPT 42
4.2.7 Verlauf der HBV-DNA 43
4.2.8 Todesfälle, HCC 43
4.3 GPT und HBV-DNA als Leitparameter der chronischen HBV 44
4.3.1 Verlauf der GPT 44
4.3.2 Verlauf der HBV-DNA 45

4.3.3 Zusammenhänge zwischen GPT und HBV-DNA 47
4.3.4 Maximale HBV-DNA und GPT 48
4.3.5 Maximale HBV-DNA 49
4.3.6 Maximale GPT 50
4.4 Therapie 51
4.4.1 Art der Therapie 51
4.4.2 Therapie bei Patienten mit HBeAg-Nachweis 53
4.5 Patienten mit Leberbiopsie 54
4.5.1 GPT und HBV-DNA bei Patienten mit Leberbiopsie 54
4.5.2 Häufigkeit von Leberpunktionen in Abhängigkeit von HBV-DNA und GPT 55
4.5.3 Maximale HBV-DNA 57
4.5.4 Maximale GPT 57
4.5.5 Therapiehäufigkeit bei Patienten mit Leberbiopsie 58
4.6 Prognose der chronischen HBV 61
4.6.1 Besonderheiten/Komplikationen 61
4.6.2 Einflussfaktoren auf die Mortalität/Lebertransplantation ... 65
4.6.3 Einflussfaktoren auf das Vorkommen eines hepatozellulären Karzinoms 72
4.6.4 Einflussfaktoren auf Komplikationen 77
4.7 Status bei der letzten Ambulanzvorstellung 82
4.7.1 Serologische Ergebnisse 82
4.7.2 Therapiestatus 83
4.7.3 Negativer HBV-DNA-Nachweis bei der letzten Vorstellung in Abhängigkeit von der Medikation 84
4.7.4 HBV-DNA bei behandelten Patienten 84
4.7.5 Zirrhose-Patienten 87

5 DISKUSSION 89
5.1 Epidemiologie und Verlauf in der Gesamtgruppe 89
5.2 Epidemiologie und Verlauf in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten 90
5.3 Therapieindikation 94
5.4 Prognose der chronischen HBV 97
5.5 Status bei letzter Vorstellung 100

6 SCHLUSSFOLGERUNGEN 103

7 LITERATURVERZEICHNIS 105

1 Einleitung

Die chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) stellt eine der weltweit häufigsten Infektionen dar. Nach Schätzungen der WHO sind aktuell etwa zwei Milliarden Menschen infiziert (WHO, 2012). Dies verursacht eine hohe Morbidität mit erheblichen sozioökonomischen Folgen. Die chronische Hepatitis B kann zur Leberzirrhose und zum hepatozellulären Karzinom (HCC) führen (ROBINSON, 1995; HOLLINGER und LIANG, 2001). Man nimmt an, dass weltweit 57 % aller Fälle von Leberzirrhose und 53 % aller Fälle von HCC auf eine chronische Hepatitis B zurückzuführen sind (PERZ et al., 2006).

Das HCC ist weltweit das Malignom mit der am schnellsten steigenden Inzidenz (EL-SERAG, 2012). Personen, die sich in ihrer Kindheit mit Hepatitis B infiziert haben, haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines HCC (MAHONEY und KANE, 1999). Bei 60-90% der HBV-Infizierten mit einem HCC liegt auch eine Leberzirrhose vor (ROBINSON, 1994, 1995; HOLLINGER und LIANG, 2001).

Deutschland gehört im globalen Vergleich zu den Ländern mit einer eher niedrigen Prävalenz der HBV-Infektion. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts ist die Zahl der neu gemeldeten akuten HBV-Infektionen seit Jahren rückläufig (RKI, 2005). Dennoch ist die Zahl chronisch HBV-Infizierter mit 330.000 bis 660.000 in Deutschland lebender Personen groß, und die Kenntnisse über die epidemiologischen und virologischen Besonderheiten dieses Patientenkreises sind lückenhaft (NIEDERAU, 2007a). Daher wurden seit 2001 im Rahmen des Hepatitis-Kompetenznetzes („Hep-Net“) die Daten von Patienten mit einer chronischen Hepatitis B erfasst.

In nicht-endemischen Regionen, wie beispielsweise Deutschland, spiegelt die Verteilung chronisch HBV-Infizierter auf bestimmte Nationalitäten das Immigrationsmuster aus endemischen Ländern wieder (KIM et al., 2004). Das Screening von Migranten aus hochendemischen Gebieten trägt dazu bei, die Progression von Lebererkrankungen in nicht-endemischen Gebieten zu verringern (VELDHUIJZEN et al., 2010). Da die Daten für die vorliegende Untersuchung im Ruhrgebiet gewonnen wurden, d.h. in einer Region mit einem hohen Anteil an Bewohnern mit Migrationshintergrund, erscheint es besonders interessant, der Frage nachzugehen, ob und wie sich die Übertragung und der Verlauf der chronischen Hepatitis B bei Deutschen und Migranten unterscheiden und ob

unterschiedliche Faktoren auf das Komplikationsrisiko von Tod, HCC und Lebertransplantation einwirken.

Darüber hinaus soll mit Hilfe dieser Datensammlung für die gesamte Patientengruppe untersucht werden, welche Faktoren die Therapieindikation beeinflussen und wie sich der Krankheitsverlauf über einen längeren Zeitraum entwickelt. Insbesondere soll der Kenntnisstand über das Mortalitätsrisiko beziehungsweise die Entstehung eines HCC verbessert werden.

2 Literaturübersicht

2.1 Hepatitis B

2.1.1 Virologie

Das Hepatitis B-Virus ein doppelsträngiges umhülltes Virus aus der Familie der Hepadnaviridae. Es vermehrt sich in den Hepatozyten von Menschen und anderen höheren Primaten, aber nicht in artefiziellen Zellkulturen (LIANG, 2009). Das Virus besteht aus einer äußeren Lipidhülle, die virale Glykoproteine wie das Oberflächenantigen HBsAg (Hepatitis B surface antigen) enthält, und einem inneren Nukleokapsid mit dem Hepatitis B Core-Antigen (HBcAg). Das HBV-Genom ist durch vier überlappende offene Leseraster (ORF, Open Reading Frame) charakterisiert: C, P, S und X. Das C-ORF kodiert das HBcAg bzw. das sogenannte Pre-Core-Protein, aus dem durch Proteolyse das HBeAg entsteht. Das HBeAg ist im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert und hat vermutlich immunregulatorische Funktionen, die das Entstehen einer chronischen Infektion begünstigen. Es dient als wichtiger serologischer Marker der Virusreplikation (MILICH und LIANG, 2003). P-ORF kodiert die HBV-DNA-Polymerase und S-ORF das Oberflächenantigen HBsAg, ein Lipoprotein der Virushülle, das als sphärischer oder tubulärer Partikel von 22 nm Durchmesser in der Blutbahn zirkuliert (MILICH und LIANG, 2003). X-ORF kodiert das X-Protein oder HBxAg, das wahrscheinlich an zahlreichen Prozessen wie der Aktivierung der Transkription, der Signalübertragung, der Zellzyklusregulierung und der DNA-Reparatur beteiligt ist (BENHENDA et al., 2009).

Das Hepatitis B-Virus bindet sich durch Interaktionen zwischen den viralen Hüllproteinen, besonders dem HBsAg und zellulären Rezeptoren an die Oberfläche von Hepatozyten (KLINGMÜLLER und SCHALLER, 1993). Als Folge dieser Bindung nimmt die Leberzelle das Hepatitis B-Virus mittels Endozytose auf. Sobald das Virus in die Zelle gelangt ist, wird das Hüllprotein entfernt und die virale DNA in den Zellkern transferiert. Dort wird die partiell doppelsträngige DNA in eine kovalent geschlossene zirkuläre DNA (cccDNA, circular covalently closed DNA) umgewandelt, die als Matrize für die Translation in virale RNA dient. Von dieser viralen RNA wird mittels reverser Transkriptase die neue virale DNA transkribiert. Ein Teil der neuen HBV-DNA konvertiert wieder in cccDNA, so dass der Pool an intrazellulärer cccDNA exponentiell vergrößert wird (URBAN et al., 2010).

2.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der chronischen HBV-Infektion variiert mit der geographischen Lage, da etwa 45 % der Weltbevölkerung in endemischen Regionen lebt, in der mehr als 8 % der Menschen HBsAg-positiv sind, d.h. dass bestimmte Populationen überproportional häufig von einer chronischen Infektion betroffen sind (CUSTER et al., 2004). Als Hochendemie-Gebiete bezeichnet man solche Regionen, in denen mehr als die Häfte der Bevölkerung Anti-HBc positiv sind. Dies ist in Asien, dem Südpazifik, in Afrika südlich der Sahara, in Südamerika und im Mittleren Osten der Fall. In Gebieten mit mittlerer Prävalenz, d.h. im Mittelmeerraum und in Osteuropa, sind 10-50 % der Bevölkerung anti-HBc positiv. Personen, die in diesen Gebieten geboren sind beziehungsweise deren Mütter aus diesen Regionen stammen, haben ein erhöhtes Risiko, HBV-Träger zu sein (ABDO et al., 2012).

In hochgradig endemischen Gebieten wird das HBV meistens vertikal bei der Geburt von der Mutter auf das Kind beziehungsweise in früher Kindheit von Mensch zu Mensch übertragen (WONG et al., 1984; GOLDSTEIN et al., 2005; DE LA HOZ et al., 2008). In weniger endemischen Gebieten beträgt der Anteil vertikaler Übertragungen nur etwa ein Drittel, während die Infektion über sexuelle Kontakte oder kontaminierte Injektionsnadeln, besonders bei Drogenabhängigen, die Hauptrolle spielt (GOLDSTEIN et al., 2002). Mit Hilfe mathematischer Modelle wurde die Zahl HBV-bedingter Todesfälle auf jährlich weltweit 600.000 Menschen geschätzt (GOLDSTEIN et al., 2005).

Ein erheblicher Teil (7-40 %) HBsAg positiver Personen trägt auch das HBe-Ag als Zeichen einer hochansteckenden Hepatitis B-Infektion. Sofern sie nicht unmittelbar nach der Geburt geimpft werden, sind die Kinder HBeAg-positiver Mütter chronisch infiziert (BEASLEY et al., 1983).

2.1.3 Natürlicher Verlauf der Infektion

Die Folgen einer HBV-Infektion sind altersabhängig und umfassen asymptomatische Infektionen, die akute Hepatitis B, die chronische HBV-Infektion, die Zirrhose und das hepatozelluläre Karzinom. Eine akute, klinisch auffällige Hepatitis B entwickelt sich nur bei etwa 1 % der perinatalen Infektionen, bei 10% der frühkindlichen Infektionen im Alter zwischen 1-5 Jahren und bei 30% der Spätinfektionen ab einem Alter von 5 Jahren. Die

Häufigkeit chronischer Infektionen ist gegenläufig: Sie entsteht bei 80-90 % der perinatal Infizierten, bei 30 % der frühkindlich Infizierten und bei weniger als 5 % der Spätinfizierten (HYAMS, 1995). Bei Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion beträgt das Risiko eines vorzeitigen Todes infolge einer Zirrhose oder eines HCC 15-25 % (BEASLEY und HWANG, 1991).

Klinisch lässt sich eine Hepatitis B nicht von anderen Hepatitisentitäten abgrenzen. Man unterscheidet zwischen verschiedenen Verlaufsformen der Hepatitis B-Infektion. Die akute Hepatitis B entsteht durch eine neuerworbene Infektion und geht mit einer Erhöhung der Lebertransaminasen und Einschränkungen der Leberfunktion einher. Sie ist meistens selbstlimitierend, da die einsetzende Immunabwehr das Virus mit Hilfe zytotoxischer T-Lymphozyten eliminiert (REHERMANN und NASCIMBENI, 2005). Die Diagnose einer akuten Hepatitis B erfolgt serologisch über den Nachweis des HBsAg und den IgM-Antikörper gegen das Core-Antigen HBcAg (CORNBERG et al., 2011). Während der initialen, hoch replikativen Phase ist auch der Nachweis des HBeAg positiv. Antikörper gegen HBsAg (anti-HBs) treten nach einigen Wochen auf, während HBsAg quantitativ abnimmt.

Die chronisch-persistierende HBV-Infektion entsteht nach Infektionen im perinatalen Zeitraum oder im Kleinkindalter sowie gehäuft bei immunsupprimierten, immundefizienten oder chemotherapierten Patienten (CORNBERG et al., 2011). Die deutschen S3-Leitlinien zur Hepatitis B definieren die chronische HBV-Infektion wie folgt: „Länger als 6 Monate fortbestehende HBV-Infektion mit positivem HBsAg. Eine chronische HBV-Infektion kann periodisch oder längerfristig klinisch asymptomatisch und/oder biochemisch inapparent verlaufen“ (CORNBERG et al., 2011).

Eine Persistenz des HBsAg von mehr als sechs Monaten (mit oder ohne begleitenden HBeAg-Nachweis) kennzeichnet eine chronische Infektion. Der Nachweis einer hohen Viruslast von > 2000 IU/ml HBV-DNA bestimmt das spätere Risiko, an einer Zirrhose oder einem HCC zu erkranken (CHEN et al., 2006a; CHEN et al., 2006b; ILOEJE et al., 2006; YANG et al., 2010). Neben der akuten und chronischen HBV-Infektion unterscheidet man verschiedene Sonderformen in Abhängigkeit von den serologischen Befunden (Tabelle 1). Eine ausgeheilte oder durchgemachte Hepatitis B beobachtet man bei über 90 % der Erwachsenen, die sich bei funktionierendem Immunsystem neu infiziert haben. Sie liegt bei negativem HBsAg-Befund und dem Vorhandensein von Anti-HBc und Anti-HBs vor. Allerdings besteht eine Immunität nur bei

Antikörperkonzentrationen des Anti-HBs über 10 IU/ml (GANEM und PRINCE, 2004).

Bei HBsAg-Trägern liegen keine oder nur sehr geringe Anzeichen für eine Hepatitis vor, und man spricht bei negativem HBeAg und einer geringen Viruslast unter 2.000 IU/ml von einem inaktiven Status, während bei positivem HBeAg und einer hohen Viruslast ein hochvirämisches Stadium vorliegt. Die inaktive Form koinzidiert mit einer Serokonversion des HBeAg, d.h. HBeAg ist nicht mehr nachweisbar und es entstehen anti-HBe Antikörper; dieses Ereignis nennt man HBeAg-Serokonversion. Jährlich werden etwa 10 % der chronisch Infizierten HBeAg-negativ und bilden Antikörper gegen HBeAg, so dass das Virus in ein wenig replikatives Stadium wechselt. Eine entsprechende Serokonversion des HBsAg bei unbehandelten Patienten mit chronischer Infektion kommt dagegen nur bei 1 % der Erkrankten jährlich vor (BEASLEY und HWANG, 1991). Im Gegensatz zu der natürlichen Virusvariante (Wildtyp) werden zunehmend mutierte Virusvarianten beobachtet. Die Besonderheit besteht in dieser Gruppe darin, dass sie bedingt kein E-Antigen mehr produzieren, aber weiterhin replikativ bleiben. Diese Patienten neigen vermehrt zu Komplikationen wie Zirrhose oder HCC.

Auch die Reaktivierung einer inaktiven chronischen HBV-Infektion ist möglich, weshalb der langfristigen Überwachung große Bedeutung zukommt (GONZALEZ und KEEFFE, 2011).

Akute Hepatitis B	– HBsAg positiv und Anti-HBc-IgM hoch positiv; – bei fehlendem HBsAg: HBeAg, HBV-DNA – Verlauf ≤ 6 Monate
Chronische Hepatitis B	– HBsAg + > 6 Monate – persistierend oder intermittierend erhöhte ALT/GPT-Werte – HBV-DNA initial > 2000 IU/ml – Leberbiopsie mit Zeichen der chronischen Hepatitis
HBsAg-Träger-Status	– HBsAg + > 6 Monate – persistierend normale ALT/GPT-Werte – Leberbiopsie (optional) ohne wesentliche Hepatitis (Grading 0 –1 nach Desmet) – hochvirämisch: HBeAg positiv ; HBV-DNA > 2000 IU/ml (selten: HBeAg negativ bei HBeAg-negativen HBV-Varianten) – inaktiv: HBeAg negativ; HBV-DNA ≤ 2000 IU/ml
Ausgeheilte Hepatitis B	– Nachweis von Anti-HBc und Anti-HBs ≥ 10 IU/l – HBsAg negativ – HBV-DNA negativ*
Sonderfall: „Anti-HBc only“	– Nachweis von Anti-HBc (bestätigt) – HBsAg negativ, Anti-HBs negativ oder < 10 IU/l – HBV-DNA negativ[3] – normale ALT/GPT-Werte
okkulte HBV-Infektion	– Nachweis von Anti-HBc (bestätigt) – HBsAg negativ, Anti-HBs negativ oder < 10 IU/l – HBV-DNA positiv (> 20 IU/ml)*

Tabelle 1: **Diagnose verschiedener Hepatitis-B-Verlaufsformen**(CORNBERG et al., 2011)

* In Ausnahmefällen kann auch bei einer ausgeheilten Hepatitis B mittels PCR noch HBV in minimalen Mengen nachweisbar sein (d. h. < 20 IU/ml).

2.1.4 Therapie

Unabhängig vom HBeAg-Nachweis besteht eine Indikation zur antiviralen Behandlung bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, wenn die HBV-DNA von ≥ 2000 IU/ml ist, eine entzündliche Aktivität besteht (erhöhte Serum-

Transaminasen oder histologischer Nachweis) und wenn unter Berücksichtigung von Lebensalter und Begleiterkrankungen das Risiko der Entstehung einer Zirrhose oder eines HCC besteht (CORNBERG et al., 2011). In den aktuellen deutschen Leitlinien wird die Vorgehensweise bei der Therapieentscheidung in einem übersichtlichen Algorithmus zusammengefasst (Abb. 1).

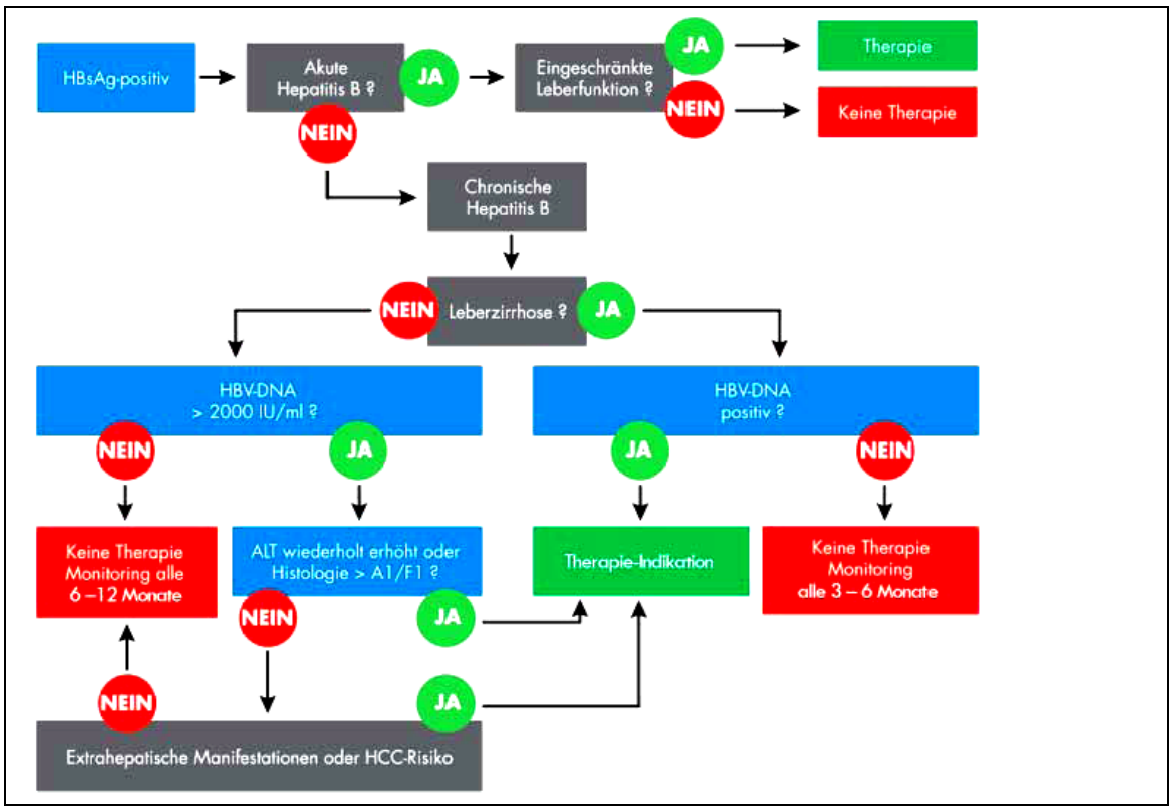


Abb. 1: **Algorithmus für die Therapieentscheidung bei HBsAg-positiven Patienten nach den aktuellen deutschen Leitlinien**
(CORNBERG et al., 2011)
(„eingeschränkte Leberfunktion“ = verlängerte Prothrombinzeit, d.h. Quick-Wert < 50 %)

Das therapeutische Ziel ist es, das Virus langfristig zu unterdrücken, um so das erhöhte Risiko eines HCC oder einer Zirrhose zu reduzieren (KEEFFE et al., 2008; LOK und MCMAHON, 2009; EASL, 2012). Ein sekundäres Ziel ist die Senkung der Infektiosität für Familie, Partner und Umgebung (YANG et al., 2002).

Zum Nachweis einer klinischen Ausheilung dient der Verlust des HBsAg mit Nachweis von Anti-HBs im Serum. Dieses Ziel wird allerdings nur bei 5-10 %

der chronisch HBV-Infizierten erreicht (CORNBERG et al., 2011). Es wird eine schnelle und dauerhafte HBeAg-Serokonversion angestrebt, da sich hierdurch einerseits die Prognose bessert (YANG et al., 2002) und andererseits ein rascher Abfall der HBV-DNA-Menge das Risiko antiviraler Resistenzen mindert (LAI et al., 2005).

Für die Therapie wird ein immunmodulatorischer und ein antiviraler Ansatz verfolgt. Der immunmodulatorischen Therapie liegt die Erkenntnis zugrunde, dass die endogene Produktion von Interferon die Virusreplikation hemmt, das Virus unterdrückt und die akute Infektion auflöst (VIERLING, 2007). In Deutschland ist Interferon α-2a seit Anfang der 1990er Jahre für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen. Seit 2005 ist zusätzlich pegyliertes Interferon α-2a verfügbar, welches eine längere Halbwertszeit besitzt und daher nur einmal wöchentlich injiziert werden muss. Dennoch stellt die parenterale Anwendung einen Nachteil dar. Außerdem sind Nebenwirkungen in Form von Fieber, Schüttelfrost, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Anämie, Leukozytopenie, Infektanfälligkeit und depressiven Verstimmungen häufig (CORNBERG et al., 2011; EASL, 2012). Vorteilhaft ist das Ausbleiben von Resistenzbildungen unter Interferon α-2a. Im Vergleich mit nicht-therapierten Patienten verbesserten sich unter der Interferon-Standardtherapie die Leberwerte, die Viruslast sowie die histologischen Leberbefunde (NIEDERAU et al., 1996; BRUNETTO et al., 2002; CRAXI et al., 2003; LIN et al., 2007). Die Ergebnisse lassen sich grundsätzlich auch auf das pegylierte Interferon übertragen, obwohl qualitativ hochwertige Studien an größeren Zahlen europäischer Patienten noch ausstehen (CORNBERG et al., 2011).

Bei den meisten Patienten erfolgt die antivirale Therapie heute mit oralen Nukleosid- beziehungsweise Nukleotidanaloga, die sich spezifisch gegen die HBV-Polymerase richten und die HBV-DNA-Synthese hemmen. In Deutschland zugelassen sind derzeit die Nukleosid-Analoga Lamivudin (Zeffix®), Entecavir (Baraclude®) und Telbivudin (Sebivo®) sowie die Nukleotid-Analoga Adefovir (Hepsera®) und Tenofovir (Viread®).

Lamivudin wurde als erstes oral wirksames Arzneimittel im Jahr 1999 für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen. Bei HBeAg-positiven Patienten reduzierte Lamivudin die Viruslast innerhalb eines Jahres um vier bis fünf Zehnerpotenzen und bewirkte bei etwa 20 % der Patienten eine HBeAg-Serokonversion. Hiermit war eine Normalisierung der Transaminasen und eine Besserung der histologischen Befunde verbunden. Allerdings kam es bei der

Hälfte der Patienten innerhalb von fünf Jahren zu Rezidiven (GERLICH et al., 2010; CHAKVETADZE et al., 2011; STRAMER et al., 2011). Ein weiteres Problem ist die Entwicklung von Resistenzen unter Lamivudine, die in fünf Jahren bis zu 70 % betragen (vgl. Abb. 2). Deshalb empfiehlt die EMA (European Medicines Agency) seit 2010, Lamivudine nicht mehr zur Primärtherapie einzusetzen.

Entecavir führt innerhalb eines Jahres bei 70-80 % der Patienten zu einer Senkung der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze, d.h. es ist in dieser Hinsicht deutlich wirksamer als Lamivudin. Sehr günstig ist auch die vergleichsweise geringe Gefahr der Resistenzbildung, die nach 5-6 Jahren Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten unter 2 % bleibt. Die HBeAg-Serokonversionsraten sind bei beiden Arzneimitteln allerdings ähnlich (CHANG et al., 2006). Entecavir wurde im Verlauf auch bei dekompensierter Leberzirrhose zugelassen. Bei Patienten mit Lamivudine-Resistenz ist auch mit einer hohen Rate an Entecavir-Resistenzen zu rechnen.

Telbivudin ist ein wirksamer Inhibitor des HBV, führt allerdings besonders bei Patienten mit einer hohen anfänglichen Viruslast gehäuft zu Resistenzen (LAI et al., 2007). Bei Patienten mit eher niedriger Ausgangsviruslast kann man es besonders dann auch langfristig erfolgreich einsetzen, wenn die HBV-DNA bereits nach 24-wöchiger Therapie negativ wird. Telbivudine führt gehäuft zu Erhöhungen der Serum-CK. Im Vergleich mit Lamivudine ist Telbivudine stärker antiviral wirksam (HOU et al., 2008; LIAW et al., 2009).

Seit 2003 ist Adefovir zugelassen. In der Zulassungsstudie wurde bei 12 % der Patienten eine HBeAg-Serokonversion, bei 53 % eine histologische Besserung, bei 48 % eine GPT-Normalisierung und bei 13 % eine HBV-DNA-Reduktion um im Mittel 3,5 $\log_{10}$Kopien/ml dokumentiert (MARCELLIN et al., 2003). In der klinischen Anwendung zeigte Adefovir jedoch ein nephrotoxisches Potenzial bei nicht zufriedenstellender antiviraler Wirksamkeit und einer erhöhten Rate an Resistenzbildungen (HA et al., 2009). Eine Zeitlang wurde Adefovir zur Lamivudinetherapie hinzu gegeben („Add-on Therapie“), wenn eine Lamivudineresistenz aufgetreten war. Nach der Zulassung von Tenofovir ist die Verwendung von Adefovir für die Routinebehandlung nicht mehr sinnvoll (CORNBERG et al., 2011).

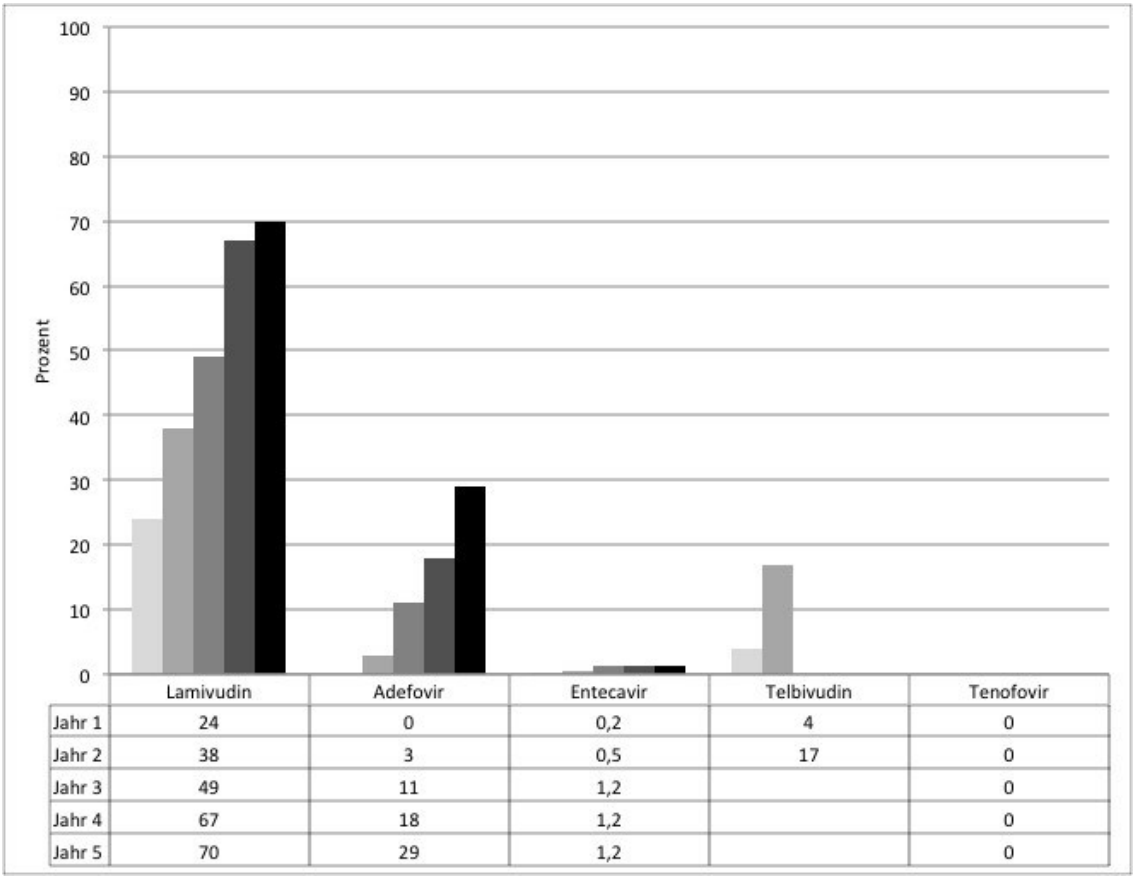
Unter Tenofovir war die HBV-DNA nach einjähriger Behandlung 93 % der HBeAg-negativen und 76 % der HBeAg-positiven Patienten unterhalb der Nachweisgrenze von 400 Kopien/ml im Vergleich zu 3 % beziehungsweise

13 % der in der Vergleichsgruppe mit Adefovir Behandelten (MARCELLIN et al., 2008). Für Tenofovir wurden in der Zulassungsstudie und in allen Nachfolgestudien bisher auch unter einer bis zu 6-jährigen Monotherapie keine Resistenzen nachgewiesen. In den Zulassungsstudien konnte allerdings bei unzureichendem Ansprechen nach der Woche 72 Emtricitabine hinzugegeben werden (MARCELLIN et al., 2008; BERG et al., 2010; HEATHCOTE et al., 2011; SNOW-LAMPART et al., 2011).

Für die oben angesprochene Resistenzbildung bei Nukleosid-/Nukleotid-Analoga sind Mutationen im YMDD-Motiv (Tyrosin-Methionin-Aspartat-Aspartat) und kompensatorische Mutationen in den Domänen der HBV-DNA-Polymerase verantwortlich: für Lamivudin, Telbivudin und partiell Entecavir in den Domänen A und B sowie für Adefovir und Tenofovir in den Domänen B und D (LOCARNINI und MASON, 2006; LOCARNINI und WARNER, 2007). Eine Übersicht über die Kreuzresistenzen der häufigsten HBV-Varianten gegenüber den Nukleosid-/Nukleotid-Analoga ist in Tabelle 2 dargestellt.

	YMDD								
	V173L	L180M	A181V/T	A184G	S202I	M204I	M204V	M236T	M250V
Lamivudin	R	R	I	S	S	R	R	S	S
Telbivudin	S	R	I	S	S	R	S	S	S
Entecavir	S	I	S	R	R	I/R	I	S	R
Adefovir	S	S	R	S	S	S	S	R	S
Tenofovir	S	S	S	S	S	S	S	I*	S

Tabelle 2: **Kreuzresistenzen der häufigsten HBV-Varianten gegenüber den Nukleosid-/Nukleotid-Analoga** (REISER, 2009)
(S = sensibel, I = intermediär/reduzierte Wirksamkeit, R = resistent,
* = in vitro)



	Lamivudin	Adefovir	Entecavir	Telbivudin	Tenofovir
Jahr 1	24	0	0,2	4	0
Jahr 2	38	3	0,5	17	0
Jahr 3	49	11	1,2		0
Jahr 4	67	18	1,2		0
Jahr 5	70	29	1,2		0

Abb. 2: **Kumulative Inzidenz der Resistenzentwicklung gegenüber Nukleosid-/Nukleotid-Analoga bei nicht vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis B** (EASL, 2012).

Zusammenfassend sind Vor- und Nachteile der beiden Substanzklassen in Tabelle 3 dargestellt.

	Pegyliertes Interferon α	Nukleosid-/Nukleotid-Analoga
Vorteile	• begrenzte Therapiedauer • keine Resistenzentwicklung • höhere Raten der HBe- und HBs-Serokonversion	• hohe antivirale Wirksamkeit • gute Verträglichkeit • orale Verabreichung
Nachteile	• mäßige antivirale Wirksamkeit • schlechte Verträglichkeit • subkutane Verabreichung	• unbegrenzte Therapiedauer • Risiko der Resistenzbildung • geringere Raten der HBe- und HBs-Serokonversion

Tabelle 3: **Vor- und Nachteile der Therapie mit pegyliertem Interferon α und Nukleosid-/Nukleotid-Analoga** (EASL, 2012)

In Deutschland werden derzeit nur etwa 5 % der Patienten mit chronischer Hepatitis B mit Interferon und etwa 95 % mit den Polymerasehemmern behandelt. Unter den Polymerasehemmer sind Tenofovir und Entecavir zur Zeit die Substanzen mit der stärksten antiviralen Potenz und einer hohen genetischen Barriere.

Bei nicht ausreichendem Therapieansprechen oder Resistenz empfehlen die Leitlinien eine Anpassung der Therapie nach folgenden Grundsätzen (CORNBERG et al., 2011):

- Wurde ein Nukleosid-Analogon (Lamivudin, Entecavir, Telbivudin) eingesetzt, soll eine Therapieumstellung auf Tenofovir erfolgen.
- Wurde Adefovir eingesetzt, sollte eine Therapieumstellung auf Entecavir oder Tenofovir erfolgen.
- Wurde Tenofovir eingesetzt, kann eine Therapieumstellung auf Entecavir erfolgen oder ein Nukleosid-Analogon zusätzlich gegeben werden.

Kombinationstherapien von Nukleosid- und Nukleotid-Analoga führen zu keinem erhöhten therapeutischen Nutzen, da beide Substanzklassen gegen die HBV-Polymerase gerichtet sind und die Effektivität von der jeweils potentesten Substanz determiniert wird (PETERS et al., 2004; LAI et al., 2005; SUNG et al., 2008). Seit der Zulassung von Entecavir und Tenofovir ist die „Add-on“-Gabe nur noch in Sonderfällen erforderlich (CORNBERG et al., 2011).

Die Ergänzung einer Monotherapie mit pegyliertem Interferon α durch Lamivudin erbrachte keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen (HUI et al., 2005). Für die Kombination mit Entecavir oder Tenofovir fehlen noch entsprechende Studien (CORNBERG et al., 2011). Zur Kombination mit Telbivudin kann nicht geraten werden, da diese mit einer erhöhten Neurotoxizität verbunden war (FLEISCHER und LOK, 2009).

Für hier nicht erwähnte andere Therapieformen wie Thymosin alpha (MUTCHNICK et al., 1999; ZAVAGLIA et al., 2000; CHAN et al., 2001; YANG et al., 2008),Ribavirin (COTONAT et al., 2000; RIJCKBORST et al., 2010), aktive Vakzinierungen (HEINTGES et al., 2001; DAHMEN et al., 2002; VANDEPAPELIERE et al., 2007; MICHEL et al., 2011) oder Kortikosteroid-Priming (COHARD et al., 1994) liegt bis dato keine wissenschaftliche Evidenz für eine Wirksamkeit vor (CORNBERG et al., 2011).

2.2 Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms (HCC)

Das hepatozelluläre Karzinom ist weltweit die siebthäufigste Krebsart und die dritthäufigste Ursache krebsbedingter Todesfälle (FERLAY et al., 2010).

Das Erkrankungsrisiko ist für Männer zwei- bis siebenmal höher als für Frauen (MCGLYNN et al., 2001; PARKIN et al., 2005; KALRA et al., 2008; YEH und CHEN, 2010). Als mögliche Erklärungen hierfür werden eine höhere Komorbidität besonders hinsichtlich des Alkohol- und Nikotinkonsums bei Männern, ein östrogenbedingter Schutz vor Leberenzündungen und einer kompensatorischen Proliferation sowie eine testosteronabhängige Leberzellproliferation angenommen (KALRA et al., 2008; YEH und CHEN, 2010).

Über 80 % der Erkrankungen an einem HCC ereignen sich in Entwicklungsländern wie in Afrika südlich der Sahara, Südostasien und Ostasien einschließlich der Mongolei, die mit 116,6/100.000 Männern/Jahr und 74,8/100.000 Frauen/Jahr global die höchste Inzidenz aufweist (FERLAY et al., 2010). Im Gegensatz hierzu ist die Inzidenz in Nordamerika, Europa (außer Südeuropa), Mittel- und Südamerika, Australien und Neuseeland deutlich geringer; sie beträgt beispielsweise in Nordeuropa 3,8/100.000 Männer/Jahr und 1,6/100.000 Frauen/Jahr und in Westeuropa 7,2/100.000 Männer/Jahr und 2,1/100.000 Frauen/Jahr (FERLAY et al., 2010).

Eine hohe Viruslast bei einer chronischen Hepatitis B-Infektion, d.h. der Nachweis > 2000 /IU/ml HBV-DNA im Blut, gilt als wichtigster und unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines HCC (CHEN et al., 2006a; CHEN et al., 2006b; ILOEJE et al., 2006; YANG et al., 2010). Daher reflektieren die regionalen Unterschiede der HCC-Prävalenz die Variationen der Verbreitung des Hepatitis B-Virus, d.h. in Ländern mit einer hohen HBV-Prävalenz liegt auch eine hohe HCC-Inzidenz vor (YANG und ROBERTS, 2010). Das Risiko beziehungsweise das Vorkommen des HCC scheint mit der Ethnizität und genetischen Faktoren in Zusammenhang zu stehen: Weiße Hepatitis B-Träger entwickeln ein HCC tendenziell eher in fortgeschrittenem Alter nach der Ausprägung einer Leberzirrhose, während das HCC bei Afrikanern und Asiaten in jüngerem und mittlerem Erwachsenenalter oft auch ohne Zirrhose auftritt (YANG und ROBERTS, 2010).

Eine große Rolle spielen auch unterschiedliche Infektionswege mit dem Hepatitis B-Virus: In Asien dominiert eine vertikale Infektion, in Afrika eine

horizontale Infektion in der frühen Kindheit und in westlichen Regionen die Exposition gegenüber Risikofaktoren bei (jungen) Erwachsenen: der Gebrauch intravenöser Drogen, sexuelle Übertragung und iatrogene Infizierung im Rahmen von Bluttransfusionen, Operationen, Hämodialysen oder Transplantationen (YANG und ROBERTS, 2010).

Das Erkrankungsalter an einem HCC spiegelt die unterschiedlichen Infektionswege mit dem HBV wieder: In Ostasien ereignet sich die HBV-Infektion mehrheitlich bei Kindern bis zum ersten Lebensjahr. Hier setzt sich die aktive Virusreplikation bis in ein höheres Alter fort und die HCC-Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter, ohne ein Plateau zu erreichen (EVANS et al., 1998). In Westafrika infizieren sich meist Kinder im Alter zwischen 1-5 Jahren. Die Virusreplikation nimmt nach der Pubertät rapide ab, und hiermit geht eine Senkung der Neuerkrankungen an HCC ab einem durchschnittlichen Alter von etwa 45 Jahren einher (EVANS et al., 1998). Sozioökonomisch führt die HCC-Erkrankung in mittlerem Lebensalter zu einer erheblichen Belastung des Gesundheitssystems und der Volkswirtschaft in Ländern mit ohnehin geringem Durchschnittseinkommen. Demgegenüber entwickeln sich in Ländern, in denen die Hepatitis B nicht endemisch ist, hepatozelluläre Karzinome selten bei unter 50-Jährigen und die Altersverteilung erreicht einen Häufigkeitsgipfel erst bei über 75 Jahren (EL-SERAG und RUDOLPH, 2007; EL-SERAG, 2012).

In den meisten westlichen Ländern, einschließlich der USA, ist heute die Hepatitis C die Hauptursache sowohl für chronische Lebererkrankungen als auch für ein HCC (DI BISCEGLIE et al., 2003). Anders als beim HBV spielt eine vertikale Übertragung beim HCV keine Rolle, sondern die Infektion findet hauptsächlich über intravenöse Drogen, häufig wechselnde sexuelle Kontakte sowie iatrogen statt (BRONOWICKI et al., 1997; MELE et al., 2001; KARMOCHKINE et al., 2006). Über akzidentelle Nadelstichverletzungen besteht hier auch ein Risiko für medizinisches Personal (MARTINEZ-BAUER et al., 2008).

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Die Daten aller in der Ambulanz des St. Josef-Hospitals zwischen 2000 und 2012 betreuten Patienten mit chronischer HBV-Infektion wurden 2012 retrospektiv und anonymisiert analysiert. Die meisten Patienten waren zudem bis 2010 eingeschlossen in einem vom Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) geförderten Projekt der Modellregion West, das von der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein genehmigt wurde. Sie wurde als epidemiologische nicht-interventionelle Untersuchung konzipiert. Die Hep-Net-Studie endete 2010. Alle Patienten stammen aus der Ambulanz des St. Josef-Hospitals Oberhausen und wurden dort auch nach Ende der Hep-Net-Studie weiterbetreut. Es wurden nur Patienten aufgenommen, die mindestens ein Jahr beobachtet wurden, es sei denn, sie verstarben vorher oder mussten vorher lebertransplantiert werden. Ausgeschlossen wurden solche Patienten, bei denen bereits ein Verdacht oder eine gesicherte Diagnose für ein HCC vorlag.

3.2 Patienten

In die Beobachtungsstudie wurden 608 ambulante Patienten mit positivem HBsAg-Nachweis aufgenommen, die sich in den Jahren 2000 bis 2012 in der Ambulanz des St. Josef-Hospitals der Katholischen Kliniken Oberhausen gem. GmbH vorgestellt hatten. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 5,2 $\pm$ 2,9 Jahre (Mittelwert $\pm$ SD; Minimum 1 Jahr, Maximum 12 Jahre).

Die Arbeit wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät unter der Studiennummer 4286 genehmigt.

3.3 Statistische Auswertung

3.3.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen dieser Auswertung wurde nach stetigen (Tabelle 4a) und diskreten Variablen (Tabelle 4b) unterschieden. Stetige Variablen sind auf einer kontinuierlichen Skala angeordnet. Der Abstand zwischen einzelnen Werten einer stetigen Variable (z.B. GPT) kann theoretisch beliebig klein werden.

Diskrete Variablen (z.B. Geschlecht) sind dagegen in eine vorher festgelegte Anzahl von Gruppen eingeteilt (z. B. männlich oder weiblich), so dass die Anzahl der möglichen Werte einer diskreten Variablen auf die Anzahl dieser Gruppen beschränkt ist.

- Erstdiagnose (Datum)
- Erstvorstellung (Datum)
- Alter (Jahre)
- Größe (cm)
- Gewicht (kg)
- BMI
- HBV-DNA bei Erstvorstellung
- HBV-DNA Maximalwert
- HBV-DNA letzter Wert unter Therapie
- HBV-DNA bei letztem Kontakt
- GPT bei Erstvorstellung
- GPT Minimalwert
- GPT Maximalwert
- GPT letzter Wert unter Therapie
- GPT bei letztem Kontakt
- AFP Minimum
- AFP Maximum

Tabelle 4a: **Übersicht über stetige Variablen**

Variable	Kategorien
Geschlecht	– weiblich – männlich
Familienstand	– ledig – verheiratet – verheiratet mit Kind – geschieden ohne Kind – geschieden mit Kind bzw. alleinerziehend – feste Beziehung – allein erziehend
Arbeitssituation	– arbeitslos – Vollzeit – Teilzeit – Hausfrau – Rentner/in – Azubi/Studium – Erwerbsminderungsrente – krankgeschrieben – selbstständig, – BG anerkannt/erwerbsunfähig

Variable	Kategorien
Herkunft	– Deutschland – Türkei – sonstiges Herkunftsland
Körperliche Aktivität	– normal – leicht reduziert – mäßig reduziert – stark reduziert – ständig
Müdigkeit	– keine – gelegentlich – häufig – ständig
Infektionsweg	– Serologisch; zufällig (zum Beispiel Blutspende oder Betriebsarztuntersuchung) – Serologisch; aufgrund erhöhter Transaminasen – Serologisch; zufällig (vertikale Transmission) – Serologisch bei erhöhten Transaminasen (vertikale Transmission) – Im Rahmen des Schwangerschaftsscreening – Angehöriger/Partner wurde HBsAg positiv getestet – Akute Infektion – i.v. Drogen – Blutprodukte erhalten – unbekannt
HBs-Ag positive Familien-mitglieder/Partner	– ja – nein
Biopsie (Anzahl)	– 0 – 1 – 2 – 3 – >3
Fettleber	– ja – nein
Entzündungsgrad	– 0 – 1 – 2 – 3 – 4
Fibrosegrad	– 0 – 1 – 2 – 3 – 4
HCV-AK	– ja – nein

Variable	Kategorien
HDV-AK	– ja – nein
Risikofaktoren	– Nikotin – Andere relevante Begleiterkrankung – Alkohol – Fettleber/Steatohepatitis – Adipositas und Fettleber – Diabetes mellitus – Alkohol und Übergewicht – Adipositas und Diabetes mellitus – Adipositas und Diabetes mellitus und Steatosis – Übergewicht
Medikamentöse Therapie	– Lamivudin (LAM) – Interferon (IFN) – Entecavir (ETV) – Tenofovir (TDV) – Adefovir (ADV) – ADV+LAM – Telbivudin (TELBI) – TDV+LAM – ETV+TDF – IFN+LAM – ETV+LAM – ETV+TELBI
Andere Therapien	– Keine – Operation – TACE – SIRT – Alkoholinstillation – CTX – LTX – TACE+CTX – TACE/Alkoholinstillation – Sorafenib – TACE/CTX/RITA
Tod	– Ja – Nein
Lebertransplantation	– ja – nein

Tabelle 4b: **Übersicht über diskrete Variablen**

Für stetige Variablen wurden folgende Kennwerte berechnet:

- n - Anzahl der gültigen Werte
- MW - arithmetischer Mittelwert
- Median – 50% der Werte der Stichprobe sind kleiner als der Median, 50% sind größer als der Median
- Min - Minimum
- Max - Maximum
- SD – Standardabweichung

Für diskrete Variablen wurde die Anzahl der Werte in jeder Kategorie und deren Anteil an der Gesamtzahl (in Prozent) berechnet. Im einzelnen wurden folgende Werte in jeder Tabelle angegeben:

- Bezeichnung der Kategorien der Variable
- Häufigkeit - Anzahl der Werte in jeder Kategorie
- Summenhäufigkeit - addierte Anzahl der Werte
- Prozent - Anteil der Werte in jeder Kategorie (%)
- Kumulierte Prozent - addierte Anteile der Werte (%)

3.3.2 Statistische Tests

Unterschiede in den Mittelwerten stetiger Variablen wurden mit dem t-Test auf Signifikanz geprüft. Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung diskreter Variablen wurden mit Hilfe von Vierfeldertafeln überprüft. Diese Einteilung von zwei Stichproben (A und B) (hier zum Beispiel Tod/LTX: ja oder nein), die nach zwei Ausprägungen eines Merkmals (M1 und M2) aufgeteilt sind (hier zum Beispiel Geschlecht männlich/weiblich), führte zur Aufstellung einer Vierfeldertafel mit den Besetzungszahlen a, b, c und d:

	Stichprobe		
Merkmal	A	B	
M1	a	c	S1 = a+c
M2	b	d	S2 = b+d
	S3 = a+b	S4 = c+d	

Mit dem χ^2-Test für die Auswertung von Vierfeldertafeln wurde anschließend geprüft, ob sich die Stichproben hinsichtlich des untersuchten Merkmals unterscheiden oder nicht. Ergebnis des Tests ist die Irrtumswahrscheinlichkeit p. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

3.3.3 Untersuchung der Einflussfaktoren auf Tod/LTX, HCC und Komplikationen

Alle diskreten Variablen sowie die kategorisierten stetigen Variablen (z. B. Alter über und unter 39 Jahre) wurden einer statistischen Prüfung unterzogen. Die Auswertung wurde mit dem χ^2-Test durchgeführt, der die Anteile der klinischen Ereignisse (Tod/LTX, HCC bzw. Komplikationen) zwischen den zwei (bzw. für die Herkunft drei) Gruppen auf statistisch signifikante Unterschiede prüft (siehe Kapitel 3.3.2). In der Arbeit im Detail dargestellt werden nur die statistisch signifikanten Einflussfaktoren (Geschlecht, Herkunft, klinische Zirrhose, Alter größer als der Median der Gesamtstichprobe von 39 Jahren, maximale GPT größer als der Median der Gesamtstichprobe von 59 U/l sowie die Therapieerfordernis - ja/nein). Für diese Variablen wurden zusätzlich die zeitlichen Verläufe der Anteile überlebender bzw. nicht von HCC oder Komplikationen betroffener Patienten mit Hilfe der Cox-Regression in den verschiedenen Gruppen auf statistische Signifikanz geprüft. Im ersten Schritt geschah dies mit einer univariaten Auswertung. Dabei wird jeder Faktor separat auf seinen Einfluss geprüft. Im zweiten Schritt erfolgte dann eine multivariate Auswertung, jeder Faktor wurde also unter rechnerischer Kontrolle der übrigen Faktoren geprüft. Darüber hinaus wurden Überlebensdaten mit der Kaplan-Meier-Analyse errechnet. Unterschiede der Überlebensdaten zwischen Subgruppen wurden mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz getestet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Darstellung der Stichprobe

4.1.1 Soziodemographische Daten

Insgesamt konnten die Daten von 608 Patienten in die Analyse einbezogen werden. Es handelte sich 244 Frauen (40,1 %) und 364 Männer (59,9 %). Bei der Erstvorstellung waren die Patienten zwischen 13 und 82 Jahre alt, das Durchschnittsalter wurde mit 40,4 ± 13,8 Jahren berechnet (Mittelwert ± Standardabweichung). Der Altersmedian lag bei 39 Jahren.

Von den 608 Patienten gaben 436 (71,7 %) an, verheiratet zu sein oder in einer festen Beziehung zu leben, 357 (58,7 %) hatten eigene Kinder (Tabelle 5).

Familienstand	Anzahl	Prozent
Ledig	124	20,4
Verheiratet	99	16,3
verheiratet mit Kind	327	53,8
geschieden ohne Kind	17	2,8
geschieden mit Kind bzw. alleinerziehend	28	4,6
feste Beziehung	10	1,6
allein erziehend	2	0,3
sonstige Beziehungen	1	0,2
Summe	608	100,0

Tabelle 5: **Familienstand von 608 Patienten mit positivem HBsAg-Nachweis**

318 Patienten (53,1 %) waren in einem Arbeitsverhältnis oder selbständig in Voll- oder Teilzeit erwerbstätig (Tabelle 6). Insgesamt arbeiteten 14,5% der 608 Patienten nicht. Berücksichtigt man nur die 412 erwerbsfähigen Patienten, d.h. Personen unter 65 Jahren unter Ausschluss von Rentnern, Beschäftigten im

Krankenstand, Hausfrauen und Personen in Ausbildung, errechnet sich eine Arbeitslosenquote von 21,4%

Arbeitssituation	Anzahl	Prozent
Ohne Arbeit – gesamt *– bezogen auf Erwerbsfähige*	88 von 608 *88 von 412*	14,5 *21,4*
Vollzeit	270	44,4
Teilzeit	46	7,6
Hausfrau	94	15,5
Rentner/-in	46	7,6
Azubi/Studium	33	5,4
Erwerbsminderungsrente	5	0,8
Krankgeschrieben	20	3,3
Selbständig	2	0,3
BG anerkannt/erwerbsunfähig	4	0,7
Summe	608	100,0

Tabelle 6: **Arbeitssituation von 608 Patienten mit positivem HBsAg-Nachweis**

Die Herkunftsländer der Erkrankten wurden zur besseren Übersicht in 12 verschiedene geografische Regionen bzw. Staaten eingeteilt. Am häufigsten waren die Personen in Deutschland (212 Fälle, 34,9 %) bzw. in der Türkei (185 Fälle, 30,4 %) geboren. Alle weiteren Herkunftsregionen (GUS-Staaten, Ost- und Südeuropa mit Balkan, Naher und Mittlerer Osten, Südasien, Fernost, Afrika, Südamerika) waren vergleichsweise selten (Tabelle 7) und wurden für die spätere Analyse zu einer Gruppe „Sonstige“ zusammengefasst. Darunter fielen insgesamt 211 Personen (34,7 %; Abb.3).

Herkunft	Anzahl	Prozent
Deutschland	212	34,9
Türkei	185	30,4
GUS	33	5,4
Osteuropa	22	3,6
Südeuropa	16	2,6
Balkan	30	4,9
Nahost	23	3,8
Mittlerer Osten	5	0,8
Südasien	3	0,5
Fernost	36	5,9
Afrika	41	6,7
Südamerika	2	0,3
Summe	608	100,0

Tabelle 7: **Herkunft von 608 Patienten mit positivem HBsAg-Nachweis**

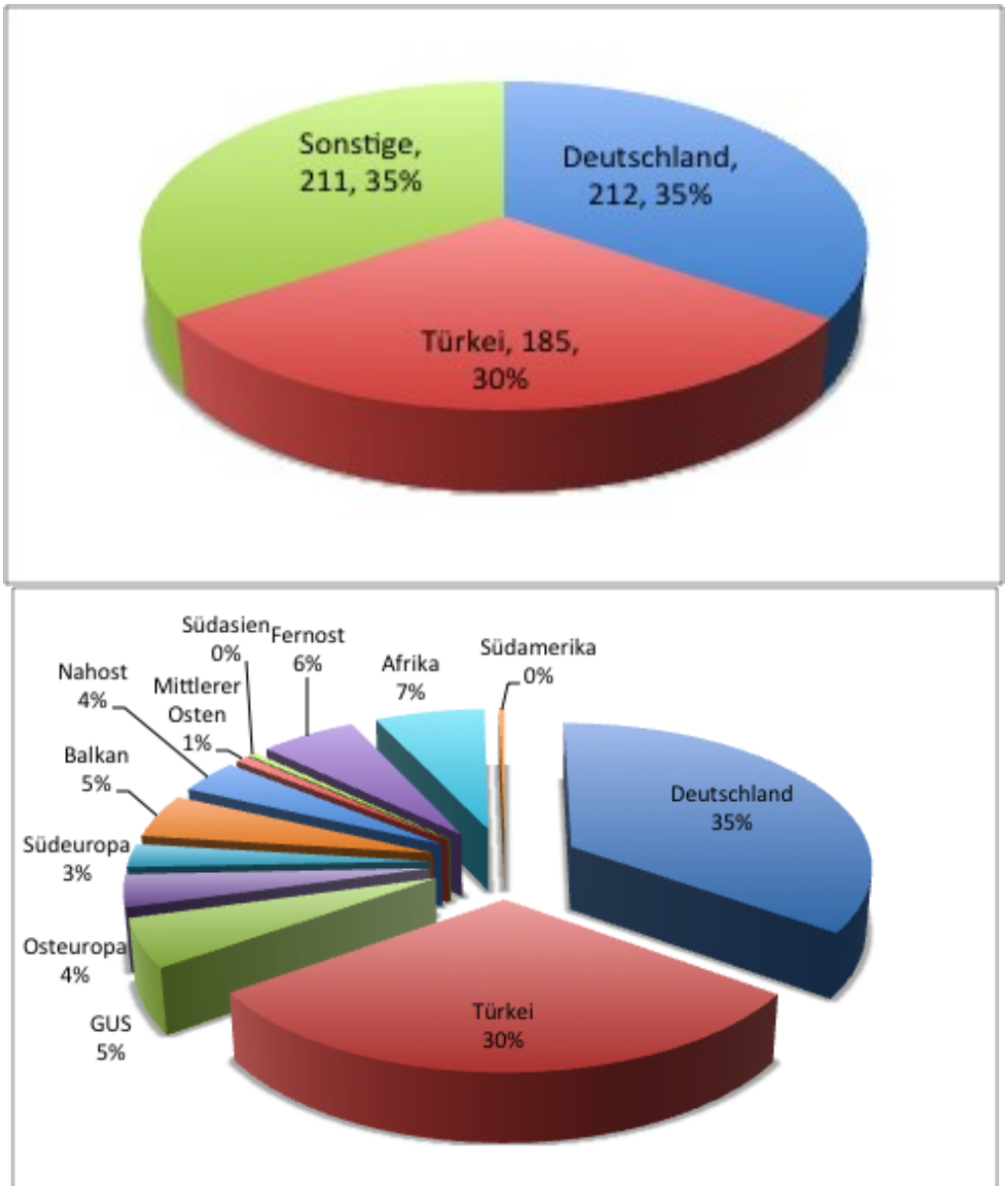


Abb.3: **Häufigkeitsverteilung der Angaben zur Herkunft der Patienten**

4.1.2 Anamnestische Daten

Der Body-Mass-Index der Patienten lag bei der Erstvorstellung zwischen 16,0 und 59,6 kg/m². Im Mittel wurden 25,9 ± 4,7 kg/m² berechnet.

Hinsichtlich der körperlichen Aktivität wurden mehr als 2/3 der Patienten als „normal“ eingestuft und über 85 % als höchstens „leicht reduziert“ (Tabelle 8).

Körperliche Aktivität	Anzahl	Prozent
Normal	417	68,6
leicht reduziert	107	17,6
mäßig reduziert	50	8,2
stark reduziert	28	4,6
ständig reduziert	6	1,0
Summe	608	100,0

Tabelle 8: **Körperliche Aktivität von 608 Patienten mit HBsAg-Nachweis**

Eine ähnliche Verteilung zeigten die Angaben zur Müdigkeit der Patienten (Tabelle 9). Auch zu diesem Aspekt antworteten die Patienten zu mehr als 2/3, dass sie keine übermäßige Müdigkeit empfanden und etwa 85 % waren höchstens „gelegentlich“ über das normale Maß hinaus müde.

Müdigkeit	Anzahl	Prozent
Keine	416	68,5
Gelegentlich	100	16,5
Häufig	70	11,5
Ständig	21	3,5
Summe	607	100

Tabelle 9: **Häufigkeit der Angaben zur Müdigkeit bei Erstvorstellung der Patienten**

Knapp die Hälfte der Patienten (276 von 608, entspricht 45,4 %) konnte Angaben zu HBs-Ag-positiven Familienmitgliedern bzw. Lebenspartnern machen. Es gaben 147 von 609 Patienten (24,2 %) an, dass keine HBsAg-

positiven Personen in der familiären Umgebung vorhanden seien. Bei 129 Erkrankten (21,2 %) war dagegen auch in der unmittelbaren persönlichen Umgebung eine Person positiv auf das HBs-Antigen getestet worden (Tabelle 10).

HbsAg-positive Familienmitglieder bzw. Lebenspartner	Anzahl	Prozent
Nein	147	24,2
Ja	129	21,2
nicht bekannt/nicht untersucht	332	54,6

Tabelle 10: **Häufigkeit der Angaben zu HBsAg-positiven Familienmitgliedern bzw. Lebenspartnern (n = 276)**

Weitere, die Prognose des Krankheitsverlaufs möglicherweise negativ beeinflussende Faktoren sind in der Tabelle 11 aufgeführt. Häufigster Risikofaktor war demnach das Rauchen (95 Patienten, entspricht 15,6 %). „Andere relevante Begleiterkrankungen“ wurden bei 55 Patienten festgestellt (9,0 %). Für 33 von 608 Erkrankten (5,4 %) war ein übermäßiger Alkoholkonsum dokumentiert und 31 Patienten (5,1 %) litten unter einer Fettleber bzw. Fettleberhepatitis. Alle anderen Nennungen waren bei weniger als 5 % der Befragten vorhanden. Der Faktor Übergewicht ist hier als Einzelfaktor nicht aufgeführt, da er durch den Body-Mass-Index gekennzeichnet ist.

Faktoren	Anzahl	Anteil an 608 Patienten
Nikotin	95	15,6%
Alkohol	33	5,4%
Fettleber/Steatohepatitis	31	5,1%
Adipositas und Fettleber	24	3,9%
Diabetes mellitus	14	2,3%
Alkohol und Übergewicht	12	2,0%
Adipositas und Diabetes mellitus	9	1,5%
Adipositas und Diabetes mellitus und Fettleber	7	1,2%
Übergewicht	2	0,3%
Andere relevante Begleiterkrankung	55	9,0%

Tabelle 11: **Häufigkeit anderer die Prognose verschlechternde Faktoren** (Mehrfachnennungen möglich)

4.1.3 Infektionsdiagnostik

Die Erstdiagnose der Hepatitis erfolgte bei rund einem Drittel der Patienten (210 von 608, entspricht 34,5 %; siehe Tabelle 12) serologisch zufällig, zum Beispiel anlässlich einer Blutspende oder einer betriebsärztlichen Blutuntersuchung.

Bei 191 Patientinnen (31,4 %) war die HBV-Diagnose während einer Schwangerschaft gestellt worden: bei 52 Patientinnen (8,6 %) im Rahmen eines gezielten Screenings zur Verhinderung der vertikalen Transmission. Bei den übrigen schwangeren Patientinnen wurde serologisch das Hepatitis B-Virus während einer Routine-Blutentnahme nachgewiesen, hiervon hatten 86 Patientinnen normale und 53 erhöhte GPT-Werte aufgewiesen.

Eine serologische Diagnosestellung aufgrund erhöhter Transaminasen war bei insgesamt 132 Patienten (21,7 %) dokumentiert. Alle anderen Nennungen

verschiedener Diagnoseumstände traten bei weniger als 10 % der Patienten auf.

Erstdiagnose	Anzahl	Anteil (%)
Serologisch; zufällig (zum Beispiel Blutspende oder Betriebsarztuntersuchung)	210	34,5%
Serologisch; erhöhte Transaminasen	132	21,7%
Diagnose während einer Schwangerschaft	191	31,4%
Serologisch; normale GPT (Schwangerschaft) *Serologisch; erhöhte GPT (Schwangerschaft)* *Im Rahmen des Schwangerschaftsscreening*	*86* *53* *52*	*14,1%* *8,7%* *8,6%*
Angehöriger/Partner wurde HBsAg positiv getestet	40	6,6%
Akute Infektion	27	4,4%
i.v.-Drogen	3	0,5%
Blutprodukte erhalten	1	0,2%
Unbekannt	4	0,7%
Summe	608	100%

Tabelle 12: **Häufigkeitsverteilung unterschiedlicher Diagnoseumstände für die 608 untersuchten Patienten**

Der Übertragungsweg blieb bei etwa einem Drittel der Patienten unklar (30,6 %). Bei über der Hälfte der Patienten ist aufgrund der Herkunft eine vertikale Infektion wahrscheinlich (56,6 %). Nur für jeweils unter 5 % der Patienten ist eine Übertragung auf anderen Wegen wahrscheinlich (Tabelle 13, Abb. 4).

Übertragungsweg	Anzahl	Anteil (%)
Unklar	186	30,6
Peripartal	344	56,6
i.v.-Drogen	19	3,1
Blutprodukte	16	2,6
Partner/-in	26	4,3
Berufsbedingt	17	2,8
Summe	608	100,0

Tabelle 13: **Mögliche Übertragungswege**

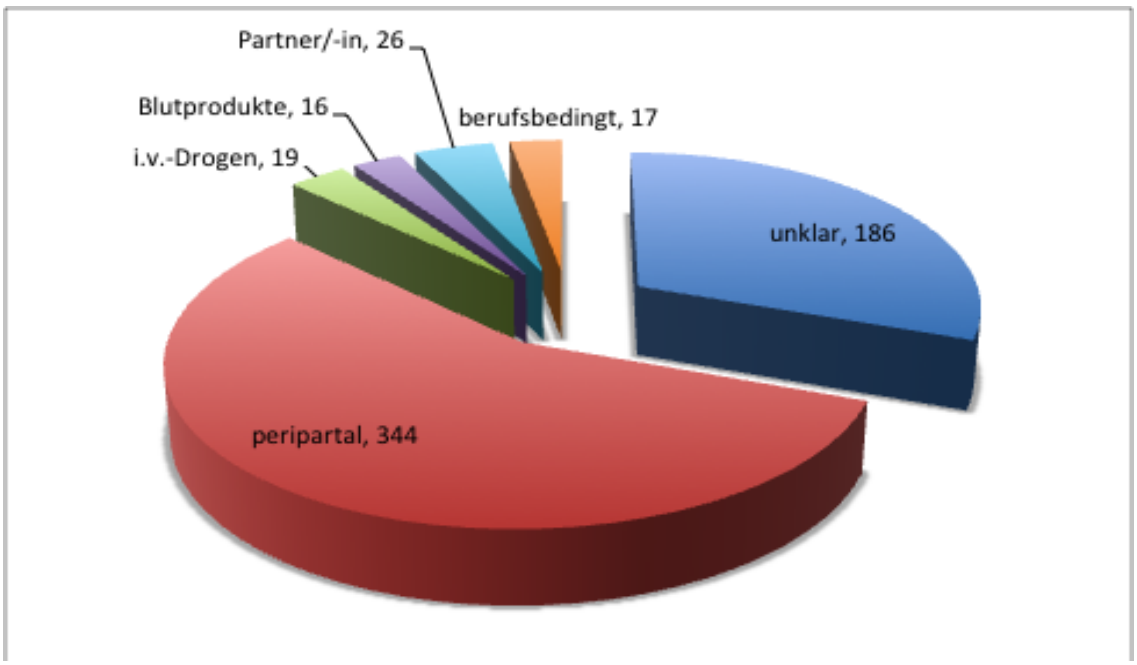


Abb. 4: **Mögliche Übertragungswege**

4.1.4 Hepatitisdiagnostik

Bei 234 der 608 Patienten (38,5 %) wurden zu diagnostischen Zwecken oder zur Statusüberprüfung im Untersuchungszeitraum Leberbiopsien durchgeführt. Die folgende Tabelle 14 zeigt, dass bei 213 Patienten (35,0 % von 608) genau

eine Leberbiopsie durchgeführt wurde und dass für 21 Patienten (3,5 %) mehr als eine Biopsie dokumentiert war.

Anzahl Leberbiopsien	Anzahl	Anteil (%)
Keine	374	61,5
Eine	213	35,0
Zwei	15	2,5
Drei	5	0,8
Mehr als drei	1	0,2
Summe	374	61,5

Tabelle 14: **Häufigkeit durchgeführter Leberbiopsien**

Bei 231 der 234 Patienten mit einer Leberbiopsie lag eine Angabe zum Entzündungsgrad der Leber vor (Tabelle 15). Fast alle Leberpunktionen erfolgten in den ersten 6 Monaten nach Diagnose bzw. Vorstellung in der hiesigen Ambulanz. Am häufigsten war danach der Entzündungsgrad 1 mit 111 Patienten (48,1 % von 231), gefolgt von Grad 2 (n=85, entspricht 36,8 %) und 0 (n=26, entspricht 11,3 %). Die entsprechenden Angaben zum Fibrosegrad der Leber bei 232 Patienten sind der Tabelle 16 zu entnehmen. Hier war die häufigste Angabe Grad 0 (n=96, entspricht 41,4 %), gefolgt von Grad 1 (n=69, entspricht 29,7 %) und Grad 2 (n=27, entspricht 11,6 %).

Entzündungsgrad	Anzahl	Anteil (%)
0	26	11,3%
1	111	48,1%
2	85	36,8%
3	9	3,9%
4	0	0,0%
Summe	231	100%

Tabelle 15: **Häufigkeitsverteilung zum Entzündungsgrad der Leber bei Erstdiagnose für 231 Patienten mit Leberpunktion**

Fibrosegrad	Anzahl	Anteil (%)
0	96	41,4%
1	69	29,7%
2	27	11,6%
3	22	9,5%
4	18	7,8%
Summe	232	100%

Tabelle 16: **Häufigkeitsverteilung zum Fibrosegrad der Leber bei Erstdiagnose für 232 Patienten mit Leberpunktion**

Insgesamt 40 der 608 Patienten (6,6 %) zeigten das klinische Bild einer Leberzirrhose.

4.2 Zusammenhänge zwischen der Herkunft der Patienten und epidemiologischen und klinischen Parametern

4.2.1 Soziodemographische Daten

Deutsche Patienten waren statistisch signifikant älter als die Patienten türkischer oder sonstiger Herkunft. Unter den deutschen Patienten waren nur 30,7 % jünger als 39 Jahre, während es bei den türkischen Patienten 61,6 % und bei den Patienten sonstiger Herkunft 56,9 % waren (Tabelle 17).

Alter	deutsch (n = 212)	türkisch (n = 185)	sonstige (n = 211)	p
Alter (Jahre)	46,1 ± 13,4	36,1 ± 11,4	38,0 ± 13,3	<0,0001
Alter unter 39 Jahre (n = 299)	65 (30,7 %)	114 (61,6 %)	120 (56,9 %)	<0,0001
Alter über 39 Jahre (n = 309)	147 (69,3 %)	71 (38,4 %)	91 (43,1 %)	

Tabelle 17: **Altersverteilung bei Patienten unterschiedlicher Herkunft**

Die Geschlechtsverteilung unterschied sich nicht in Abhängigkeit vom Herkunftsland der Patienten (Tabelle 18).

Geschlecht	deutsch (n = 212)	türkisch (n = 185)	sonstige (n = 211)	p
männlich (n = 364)	129 (60,8 %)	119 (64,3 %)	116 (55,0 %)	> 0,05
weiblich (n = 318)	83 (39,2 %)	66 (35,7 %)	95 (45,0 %)	

Tabelle 18: **Geschlechtsverteilung bei Patienten unterschiedlicher Herkunft**

Die Familiensituation unterschied sich je nach Herkunft der Patienten statistisch signifikant (Tabelle 19). Der Anteil an Personen, die in einer Ehe lebten und

Kinder hatten, betrug bei den deutschen Patienten nur 33,0 %, bei den türkischen Patienten und den sonstigen Migranten dagegen 69,2 % beziehungsweise 61,1 %. Demzufolge war unter den Deutschen der Anteil lediger und kinderloser Personen höher.

Familienstand	deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	p
Ledig	57 (26,9 %)	25 (13,5 %)	42 (19,9 %)	<0,001
Verheiratet	49 (23,1 %)	23 (12,4 %)	28 (12,8 %)	
verheiratet mit Kind	70 (33,0 %)	128 (69,2 %)	129 (61,1 %)	
geschieden ohne Kind	11 (5,2 %)	1 (0,5 %)	5 (2,4 %)	
geschieden mit Kind bzw. alleinerziehend	18 (8,5 %)	5 (2,7 %)	5 (2,4 %)	
feste Beziehung	5 (2,4 %)	3 (1,6 %)	2 (0,9 %)	
allein erziehend	1 (0,5 %)	0	1 (0,5 %)	
sonstiges Beziehungen	1 (0,5 %)	0	0	

Tabelle 19: **Familienstand bei Patienten unterschiedlicher Herkunft**

Auch die Arbeitssituation wurde statistisch signifikant durch die Herkunft der Patienten beeinflusst (Tabelle 20). Unter den Patienten mit Migrationshintergrund waren die Anteile an nicht arbeitenden Personen und Hausfrauen vergleichsweise hoch, während unter den Deutschen ein hoher Anteil an Rentnern vorkam. Die Arbeitslosenquote betrug bei den deutschen Patienten 14,7%, in den Gruppen türkischer und sonstiger Herkunft dagegen jeweils 25,4%.

Arbeitssituation	deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	p
Ohne Arbeit - gesamt	23 (10,8 %)	31 (16,8 %)	34 (16,1 %)	<0,001
Ohne Arbeit bezogen auf Erwerbsfähige	*23 von 156 (14,7%)*	*31 von 122 (25,4%)*	*34 von 134 (25,4%)*	
Vollzeit	112 (52,8 %)	78 (42,2 %)	80 (37,9 %)	
Teilzeit	13 (6,1 %)	11 (5,9 %)	22 (10,4 %)	
Hausfrau	16 (7,5 %)	42 (22,7 %)	36 (17,1 %)	
Rentner/-in	28 (13,2 %)	9 (4,9 %)	9 (4,3 %)	
Azubi/Studium	7 (3,3 %)	9 (4,9 %)	17 (8,1 %)	
Erwerbsminderungsrente	1 (0,5 %)	0	4 (1,9 %)	
Krankgeschrieben	9 (4,2 %)	3 (1,6 %)	8 (3,8 %)	
Selbständig	0	2 (1,1 %)	0	
BG anerkannt/erwerbsunfähig	3 (1,4 %)	0	1 (0,5 %)	

Tabelle 20: **Arbeitssituation bei Patienten unterschiedlicher Herkunft**

4.2.2 Anamnestische Daten

Der Body-Mass-Index war nicht mit der Herkunft assoziiert (Tabelle 21).

deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	p
25,9 ± 4,5	26,4 ± 0,3	25,4 ± 0,3	> 0,05

Tabelle 21: **Body Mass Index in Abhängigkeit von der Herkunft**

Die Beeinträchtigung der körperlichen Aktivität war statistisch nicht signifikant mit der Herkunft assoziiert, wobei tendenziell deutschstämmige Patienten häufiger über eine Beeinträchtigung klagten (Tabelle 22).

Körperliche Aktivität	deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	Sonstige (n=211)	p
normal	135 (63,7 %)	132 (71,4 %)	150 (71,1 %)	0,07
leicht reduziert	37 (17,5 %)	37 (20,0 %)	33 (15,6 %)	
mäßig reduziert	25 (11,8 %)	12 (6,5 %)	13 (6,5 %)	
stark reduziert	13 (6,1 %)	4 (2,2 %)	11 (5,2 %)	
ständig reduziert	2 (0,9 %)	0	4 (1,9 %)	

Tabelle 22: **Körperliche Aktivität**

Müdigkeit, und hier besonders eine häufige Müdigkeit, kam bei deutschen Patienten statistisch signifikant öfter vor (Tabelle 23).

Müdigkeit	deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	p
keine	138 (65,1 %)	130 (70,3 %)	148 (70,5 %)	<0,05
gelegentlich	30 (14,2 %)	37 (20,0 %)	33 (15,7 %)	
häufig	37 (17,5 %)	12 (6,5 %)	21 (10,0 %)	
ständig	7 (3,3 %)	6 (3,2 %)	8 (3,8 %)	

Tabelle 23: **Häufigkeit der Angaben zur Müdigkeit**

Alkohol als prognoseverschlechternder Faktor spielte bei 13,2 % der deutschen Patienten eine Rolle. Türkische Patienten (2,2 %) und Patienten sonstiger Herkunft (5,7 %) waren statistisch signifikant seltener von diesem Risikofaktor betroffen (Tabelle 24).

Alkohol	deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	P
nein	184 (86,8 %)	181 (97,8 %)	199 (94,3 %)	<0,0001
ja	28 (13,2 %)	4 (2,2 %)	12 (5,7 %)	

Tabelle 24: **Häufigkeit zu Alkohol als Risikofaktor bei Patienten unterschiedlicher Herkunft**

4.2.3 Infektionsdiagnostik

Bei der Mehrheit der deutschstämmigen Patienten blieb der mögliche Übertragungsweg unklar (Tabelle 25, Abb. 5); als Übertragungswege genannt

wurden im Übrigen Infektionen durch Partner/Partnerin in 9,4 %, peripartale Infektionen in 6,1 %, der Konsum intravenös verabreichter Drogen in 6,6 % sowie Blutprodukte und berufsbedingte Infektionen in jeweils 4,2 %.

Infektionen der türkischen Patienten waren fast ausschließlich dem peripartalen Zeitraum (91,4 %) zuzuordnen.

Auch bei den Patienten sonstiger Herkunft spielte die peripartale Übertragung mit 76,8 % die Hauptrolle. Bei 14,7% der Patienten blieb der Infektionsweg unklar. Die übrigen Wege wurden nur vereinzelt erwähnt.

Übertragungsweg	deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	p
Unklar	147 (69,3 %)	8 (4,3 %)	31 (14,7%)	<0,0001
Peripartal	13 (6,1 %)	169 (91,4 %)	162 (76,8 %)	
i.v.-Drogen	14 (6,6%)	1 (0,5 %)	4 (1,9 %)	
Blutprodukte	9 (4,2 %)	2 (1,1 %)	5 (2,4 %)	
Partner/-in	20 (9,4 %)	4 (2,2 %)	2 (0,9 %)	
Berufsbedingt	9 (4,2 %)	1 (0,5 %)	7 (3,3 %)	

Tabelle 25: **Möglicher Übertragungsweg in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten**

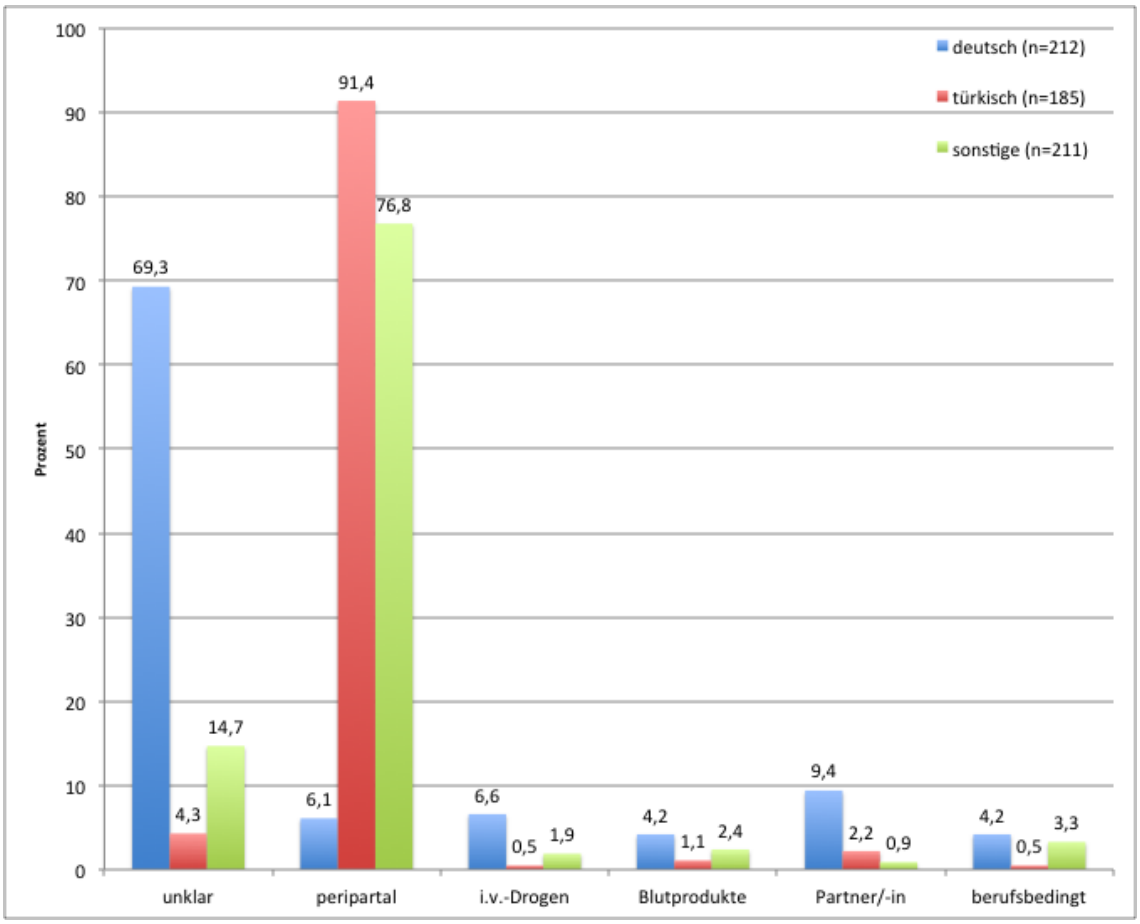


Abb. 5: **Möglicher Übertragungsweg in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten**

Das HBe-Antigen wurde bei 25,0 % der Deutschen, bei 17,3 % der Türken und bei 21,3 % der Patienten mit sonstiger Herkunft nachgewiesen (Tabelle 26). Diese Häufigkeitsverteilung war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

HBe-Ag	deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	p
nein	159 (75,0 %)	153 (82,7 %)	166 (78,7 %)	> 0,05
ja	53 (25,0 %)	32 (17,3 %)	45 (21,3 %)	

Tabelle 26: **Häufigkeit von HBe-Ag bei Patienten unterschiedlicher Herkunft**

4.2.4 Hepatitisdiagnostik

Die Häufigkeit von Leberbiopsien fiel zwischen den Bevölkerungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich aus (Tabelle 27).

Anzahl Leberbiopsien	deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	p
keine	125 (59,0 %)	118 (63,8 %)	131 (62,1 %)	> 0,05
eine	80 (37,7 %)	59 (31,9 %)	74 (35,1 %)	
zwei	4 (1,9 %)	7 (3,8 %)	4 (1,9 %)	
drei	3 (1,4 %)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	
mehr als drei	0	0	1 (0,5 %)	

Tabelle 27: **Häufigkeit durchgeführter Leberbiopsien**

Bezüglich des Fibrosierungsgrades ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Bevölkerungsgruppen (Tabelle 28).

Fibrosegrad	deutsch (n=87)	türkisch (n=66)	sonstige (n=79)	P
0	37 (42,5 %)	26 (39,4 %)	33 (41,8 %)	p > 0,05
1	19 (21,8 %)	22 (33,3 %)	28 (35,4 %)	
2	11 (12,6 %)	10 (15,2 %)	6 (7,6 %)	
3	9 (10,3 %)	5 (7,6 %)	8 (10,1 %)	
4	11 (12,6 %)	3 (4,5 %)	4 (5,1 %)	

Tabelle 28: **Häufigkeitsverteilung zum Fibrosegrad der Leber bei Erstdiagnose für 232 Patienten**

An einer Leberzirrhose litten 10,4 % der deutschen Patienten. Demgegenüber waren nur 4,3 % der türkischen Patienten und 4,7 % der Patienten sonstiger Herkunft hiervon betroffen (Tabelle 29).

Zirrhose	deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	P
Ja	22 (10,4 %)	8 (4,3 %)	10 (4,7 %)	0,02
Nein	190 (89,6 %)	177 (95,7 %)	201 (95,3 %)	

Tabelle 29: **Zirrhosehäufigkeit bei Patienten unterschiedlicher Herkunft**

4.2.5 Therapie

Eine Therapie wurde etwa gleich häufig bei Deutschen und bei Patienten mit Migrationshintergrund eingeleitet (Tabelle 30).

Therapie	deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	p
Nein	135 (65,3 %)	118 (63,8 %)	144 (68,2 %)	> 0,05
Ja	77 (36,3 %)	67 (36,2 %)	67 (31,8 %)	

Tabelle 30: **Therapiehäufigkeit bei Patienten unterschiedlicher Herkunft**

4.2.6 Verlauf der GPT

Die maximale Aktivität der GPT lag bei 42,5 % der deutschen Patienten, bei 53,5 % der türkischen Patienten und bei 51,5 % der Patienten sonstiger Herkunft oberhalb des Medians. Dieser Unterschied war mit p = 0,063 nicht statistisch signifikant (Tabelle 31).

maximale GPT-Aktivität oberhalb des Medians	deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	p
Ja	90 (42,5 %)	99 (53,5 %)	108 (51,5 %)	0,063
Nein	122 (57,5 %)	86 (46,5 %)	103 (48,8 %)	

Tabelle 31: **Häufigkeit der maximalen GPT-Aktivität ober- und unterhalb des Medians in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten**

4.2.7 Verlauf der HBV-DNA

Die maximalen HBV-DNA-Werte lagen innerhalb der Bevölkerungsgruppen bei etwa gleich vielen Patienten ober- beziehungsweise unterhalb des Medians (Tabelle 32).

Dagegen war ein negativer DNA-Nachweis bei der letzten Untersuchung bei deutschen Patienten (70,3 %) statistisch signifikant häufiger als bei Patienten mit Migrationshintergrund (53,5 % beziehungsweise 53,1 %).

HBV-DNA		deutsch (n=212)	türkisch (n=185)	sonstige (n=211)	p
maximaler HBV-DNA-Wert oberhalb des Medians	ja	105 (49,5 %)	94 (50,8 %)	105 (49,8 %)	> 0,05
	nein	107 (50,5 %)	91 (49,2 %)	106 (50,2 %)	
letzter HBV-DNA-Nachweis negativ	ja	149 (70,3 %)	99 (53,5 %)	112, (53,1 %)	0,001
	nein	63 (29,7 %)	86 (46,5 %)	99 (46,9 %)	

Tabelle 32: **Kenngrößen der HBV-DNA in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten**

4.2.8 Todesfälle, HCC

Todesfälle und Lebertransplantationen waren in der Gruppe deutscher Patienten statistisch signifikant häufiger als bei Migranten, während die Häufigkeit der Erkrankung an einem HCC zwischen den drei Herkunftsgruppen nicht signifikant unterschiedlich war (Tabelle 33).

Komplikation	Anzahl	deutsch	türkisch	sonstige	P
Exitus/LTX	26	15 (57,7 %)	4 (15,4 %)	7 (26,9 %)	0,038
HCC	20	11 (55,0 %)	3 (15,0 %)	6 (30,0 %)	>0,05

Tabelle 33: **Häufigkeit von Exitus/LTX beziehungsweise HCC bei Patienten unterschiedlicher Herkunft**

4.3 GPT und HBV-DNA als Leitparameter der chronischen HBV

4.3.1 Verlauf der GPT

Als erster Messwert der GPT waren im Mittel 90,4 ± 297 U/l verzeichnet worden. Am Ende des Beobachtungszeitraums war der Mittelwert auf durchschnittlich 34,6 ± 20,4 U/l gesunken, d.h. er lag bei zahlreichen Patienten im Bereich des Normalwertes (bis 50 U/l).

Im Weiteren wurden die beim jeweiligen Patienten im Verlauf gemessenen minimalen und maximalen GPT-Werte errechnet. Die minimalen Werte lagen im Mittel bei 31,9 ± 19,6 U/l, die maximalen bei 141,4 ± 341,5 U/l. Die Spannweite der Werte reichte von 5 bis 5445 U/l.

GPT (U/l)	N	MW±SD	Min - Max
erster Wert	608	90,4±269,9	5 - 5445
letzter Wert	608	34,6±20,4	8 - 210
Minimum	608	31,9±19,9	5 - 230
Maximum	608	141,4±341,5	15 - 5445

Tabelle 34: **Verlauf der Alanin-Aminotransferase (GPT)**

Bei Aufteilung der GPT-Maximalwerte in Quartile endete das erste Quartil bei 38 U/l. Dies bedeutet, dass bei 147 Patienten (24,2 %) die Aktivität der GPT im gesamten Beobachtungszeitraum niemals über 38 U/l stieg (Tabelle 35), d.h. sich im niedrigen Normalbereich befand. Der Median der maximal gemessenen GPT-Werte lag bei 59 U/l.

GPT (U/l)		Anzahl	Prozent
1. Quartil	<38 U/l	147	24,2
2. Quartil	38-59 U/l	150	24,7
3. Quartil	60-111 U/l	159	26,2
4. Quartil	>111 U/l	152	25,0

Tabelle 35: **Quartile der GPT-Maximalwerte**

4.3.2 Verlauf der HBV-DNA

Für die HBV-DNA angegeben sind die jeweils ersten und letzten Messwerte für alle 608 Patienten sowie die Werte unter Therapie bei 211 Patienten.

Bei allen Patienten war die HBV-DNA rückläufig; der Mittelwert sank von $610 \pm 6.587 \times 10^6$/ml auf $11 \pm 177 \times 10^6$/ml. Dieser Rückgang ist vor allem durch den starken Rückgang bei den Behandelten erklärbar; hier sank die HBV-DNA im Mittel auf zuletzt $0,2 \pm 2,7 \times 10^6$/ml (Tabelle 36).

Bei 360 Patienten (59,2 %) war der letzte HBV-DNA-Nachweis negativ.

HBV-DNA (/ml)	N	MW±SD	Min- Max
erster Wert	608	610×10^6 $\pm 6.586 \times 10^6$	0 - 110×10^9
unter Therapie	211	189×10^6 $\pm 2.7 \times 10^6$	0 - 40×10^9
letzter Wert	608	11×10^6 $\pm 177 \times 10^6$	0 - $4{,}1 \times 10^6$

Tabelle 36: **Deskriptive Kenngrößen der HBV-DNA vor, unter und nach Therapie**. Angegeben sind jeweils Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) sowie die Extrema.

Bei den maximal gemessenen HBV-DNA-Werten endete das erste Quartil bei 470 U/l. Der Median lag bei 14.500 U/l (Tabelle 37).

HBV-DNA (U/l)		Anzahl	Prozent
1. Quartil	<470 U/ml	151	24,8
2. Quartil	471 – 14.500 U/l	153	25,2
3. Quartil	14.501 – 999.999 U/l	149	24,5
4. Quartil	≥ 1.000.000 U/l	155	25,5

Tabelle 37: **Quartile der HBV-DNA-Maximalwerte**

Der als Therapieindikation relevante Messwert von 2.000 U/l HBV-DNA wurde bei 211 Patienten (34,7 %) niemals erreicht. Bei 397 Patienten (65,3 %) lagen zumindest zu einem Zeitpunkt höhere Messwerte vor (Tabelle 38).

HBV-DNA (U/l)	Anzahl	Prozent
unter 2.000 U/l	211	34,7%
über 2.000 U/l	397	65,3%

Tabelle 38: **Anzahl an Patienten mit HBV-DNA-Maximalwert über oder unter 2.000 U/l**

4.3.3 Zusammenhänge zwischen GPT und HBV-DNA

Maximale GPT und maximale HBV-DNA waren statistisch hoch signifikant korreliert (Tabelle 39). 61,3% der Patienten mit einer sehr hohen Viruslast, d.h. einer maximalen HBV-DNA im vierten Quartil, wiesen auch stark erhöhte GPT-Werte auf.

		Quartile der HBV-DNA max			
		1 (n = 151)	2 (n = 153)	3 (n = 149)	4 (n = 155)
Quartile der GPT max	1 (n = 147)	62 (41,1 %)	54 (35,3 %)	28 (18,8 %)	3 (1,9 %)
	2 (n = 150)	40 (26,5 %)	50 (32,7 %)	43 (28,9 %)	17 (11,0 %)
	3 (n = 159)	32 (21,2 %)	34 (22,2 %)	53 (35,6 %)	40 (25,8 %)
	4 (n = 152)	17 (11,3 %)	15 (9,8 %)	25 (16,8 %)	95 (61,3 %)

Tabelle 39: **Korrelation zwischen maximaler GPT und maximaler HBV-DNA** (χ^2-Test: P < 0,001)

In der linearen Regressionsanalyse wurden nur die 496 Patienten mit einer maximalen HBV-DNA > 0 berücksichtigt. Die maximalen Werte von GPT und HBV-DNA korrelierten signifikant miteinander (p<0,001), wobei die Streubreite recht groß war (r=0,53, Abb. 6).

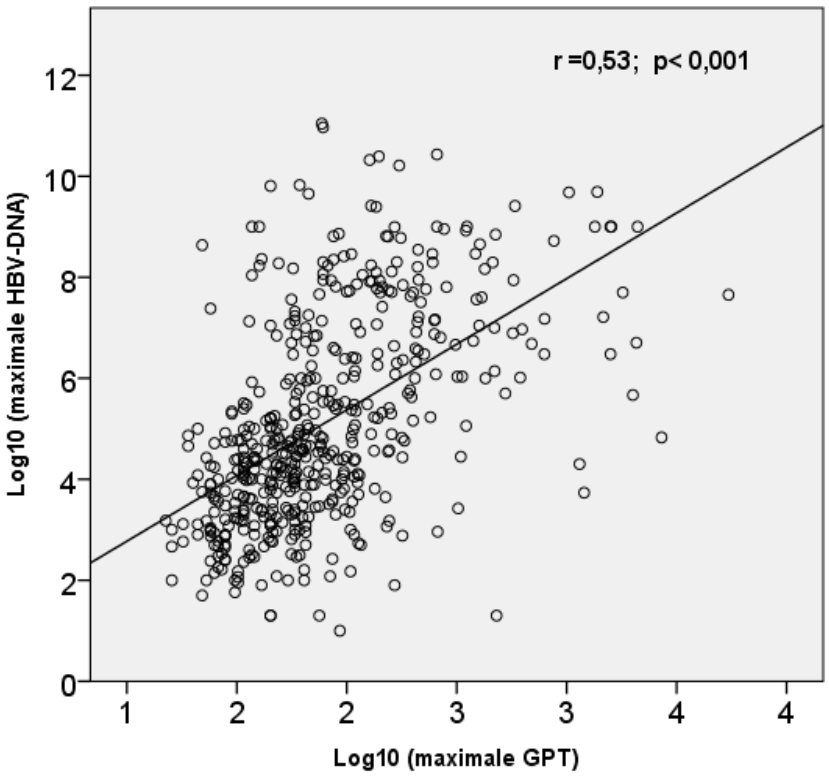


Abb. 6: **Lineare Regression zwischen maximaler GPT-Aktivität und maximaler HBV-DNA**

4.3.4 Maximale HBV-DNA und GPT

Bei den therapierten Patienten war sowohl der maximale HBV-DNA-Wert als auch die maximale GPT-Aktivität statistisch signifikant höher als bei den nicht behandelten Patienten (Tabelle 40).

Parameter	Therapie nein (n = 397)	Therapie ja (n = 211)	P (Wilcoxon)
Maximale HBV-DNA	1700	4.000.000	< 0,0001
Maximale GPT	46	111	< 0,0001

Tabelle 40: **Mediane der maximalen HBV-DNA und maximalen GPT bei Patienten mit und ohne Therapie**

Unter den 155 Patienten mit einer maximalen HBV-DNA im höchsten Quartil (> 1.000.000 U/ml) hatten nur 3 Patienten eine maximale GPT im untersten Quartil (1,9 %) und 17 eine GPT im zweiten Quartil (11,0 %); von den Patienten mit einer GPT im 1. oder 2. Quartil wurden 33,3 % bzw. 35,3 % auch dann nicht therapiert, wenn die HBV-DNA in die höchste Quartile fiel. Von den Patienten mit GPT und HBV-DNA im höchsten Quartil wurden hingegen nur 9 von 95 nicht behandelt (9,5 %, p < 0,001, Tabelle 41).

maximale HBV-DNA 4. Quartil	GPT - Quartil				p
	1	2	3	4	
Therapie nein (n = 22; 14,2 %)	1 (33,3 %)	6 (35,3 %)	6 (15,0 %)	9 (9,5 %)	< 0,001
Therapie ja (n = 133; 85,8 %)	2 (66,7 %)	11 (64,7 %)	34 (85,0 %)	86 (90,5 %)	
Gesamt (n = 155)	3 (1,9 %)	17 (11,0 %)	40 (25,8 %)	95 (61,3 %)	

Tabelle 41: **Therapie in Abhängigkeit von der Höhe der GPT-Aktivität bei 155 Patienten mit einer HBV-DNA in der höchsten Quartile (> 1.000.000)**

4.3.5 Maximale HBV-DNA

Von den 155 Patienten mit einer maximalen HBV-DNA in der höchsten Quartile wurden nur 22 Patienten nicht behandelt (14,2 %), während von den Patienten in der untersten Quartile 96,7 % der Patienten nicht behandelt wurden (p<0,001, Tabelle 42).

Quartil der maximalen HBV-DNA	Therapie nein (n = 397)	Therapie ja (n = 211)	p
1. Quartil (n = 151) <470 U/ml	146 (96,7 %)	5 (3,3 %)	< 0,001
2. Quartil (n = 153) 471 – 14.500 U/l	147 (96,1 %)	6 (3,9 %)	
3. Quartil (n = 149) 14.501 – 999.999 U/l	82 (55,0 %)	67 (45,0 %)	
4. Quartil(n = 155) ≥ 1.000.000 U/l	22 (14,2 %)	133 (85,8 %)	

Tabelle 42: **Behandelte Patienten in Abhängigkeit von der Höhe der maximalen HBV-DNA**

Von den 211 Patienten mit einer maximalen HBV-DNA < 2.000 U/ml wurden nur 7 Patienten behandelt (3,3 %), während 204 der 397 Patienten (51,4 %) mit einer maximalen HBV-DNA > 2.000 U/ml behandelt wurden (p < 0,001; Tabelle 43).

maximale HBV-DNA < 2000 U/l	Therapie nein (n = 397)	Therapie ja (n = 211)	p
ja (n = 211)	204 (96,7 %)	7 (3,3 %)	<0,001
nein (n = 397)	193 (46,6 %)	204 (51,4 %)	

Tabelle 43: **Behandelte Patienten in Abhängigkeit vom HBV-DNA-Grenzwert 2000 U/ml**

4.3.6 Maximale GPT

Von den 152 Patienten mit einer maximalen GPT in der höchsten Quartile wurden 105 Patienten (65,3 %) behandelt, während von den Patienten in der untersten Quartile 93,9 % der Patienten nicht behandelt wurden (p<0,001, Tabelle 44).

Quartil der maximalen GPT	Therapie nein (n = 397)	Therapie ja (n = 211)	p
1. Quartil (n = 147) <38 U/l	138 (93,9 %)	9 (6,1 %)	< 0,001
2. Quartil (n = 150) 38-59 U/l	124 (82,7 %)	28 (17,3 %)	
3. Quartil (n = 159) 60-111 U/l	88 (55,3 %)	71 (44,7 %)	
4. Quartil (n = 152) >111 U/l	47 (30,9 %)	105 (69,1 %)	

Tabelle 44: **Behandelte Patienten in Abhängigkeit von der Höhe der maximalen GPT**

4.4 Therapie

4.4.1 Art der Therapie

Bei 397 Patienten (65,3 %) war keine Therapie der Hepatitis durchgeführt worden. Für 211 der 608 Patienten (34,7 %) war mindestens eine Hepatitis-Therapie verzeichnet. Es hatten sich 83 Patienten (13,7 %) einer zweiten, 36 Patienten (5,9 %) einer dritten, 20 Patienten (3,3 %) einer vierten und 4 Patienten (0,7 %) einer fünften Therapie unterzogen.

Bei der Erstbehandlung wurde ausschließlich eine Monotherapie eingesetzt: Am häufigsten (32,2 %) wurde Lamivudin verwendet, gefolgt von Entecavir (27,5 %) und Interferon (27,0 %), während seltener Tenofovir (12,8 %) oder Adefovir (0,5 %) verwendet wurde.

Für die zweite Therapie wurden Lamivudin, Entecavir und Interferon weniger häufig eingesetzt. Als Monotherapeutika wurden nun vermehrt Adefovir (21,7 %) und auch Telbivudin (15,7 %) verabreicht. Insgesamt 13 Patienten (15,6 %) erhielten Kombinationsbehandlungen aus Lamivudin mit Adefovir oder Tenofovir oder Entecavir.

Bei den folgenden Behandlungen nahmen Monotherapien mit Lamivudin oder Entecavir kontinuierlich ab. Es wurde nur noch Tenofovir häufiger als Monotherapie verwendet. Eine Häufung an Kombinationsbehandlungen trat nur noch bezüglich Adefovir + Lamivudin auf (Tabelle 45).

	1. Therapie n = 211)	2. Therapie (n = 83)	3. Therapie (n = 36)	4. Therapie (n = 20)	5. Therapie (n = 4)
LAM	68 (32,2%)	9 (10,8%)	3 (8,3%)	1 (5,0%)	
ETV	58 (27,5%)	10 (12,0%)	4 (11,1%)	1 (5,0%)	
IFN	57 (27,0%)	17 (20,5%)			
TDV	27 (12,8%)	3 (3,6%)	8 (22,2%)	8 (40,0%)	1 (25,0%)
ADV	1 (0,5%)	18 (21,7%)	6 (16,7%)		
TELBI		13 (15,7%)	2 (5,6%)	2 (10,0%)	
ADV+LAM		7 (8,4%)	12 (33,3%)	1 (5,0%)	
TDV+LAM		2 (2,4%)		3 (15,0%)	
ETV+TDF				1 (5,0%)	3 (75,0%)
IFN+LAM		4 (4,8%)			
ETV+LAM			1 (2,8%)	2 (10,0%)	
ETV+TELBI				1 (5,0%)	

Tabelle 45: **Häufigkeitsverteilung unterschiedlicher antiviraler Therapien**
LAM = Lamivudin, IFN = Interferon, ETV = Entecavir, TDV = Tenofovir, ADV = Adefovir, TELBI = Telbivudin

Patienten mit einem HCC wurden verschiedenen Therapieverfahren unterzogen wie z.B. einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE), einer Kombination zusammen mit einer radiofrequenzinduzierten Thermoablation (RITA), einer selektiven internen Radiotherapie (SIRT) sowie der Anwendung des Multi-Kinase-Inhibitors Sorafenib.

4.4.2 Therapie bei Patienten mit HBeAg-Nachweis

Von den HBeAg-negativen Patienten wurden nur 23,4 % antiviral behandelt, von den HBeAg-Positiven hingegen 76,2 % (p<0,001, Tabelle 46). Dieser Unterschied erklärt sich durch die höheren HBV-DNA-Werte bei den HBeAg-positiven Patienten (Tabelle 46).

HBeAg-Nachweis positiv	Therapie nein (n = 397)	Therapie ja (n = 211)	P
nein (n = 478)	366 (76,6 %)	112 (23,4 %)	<0,001
ja (n = 130)	31 (23,8 %)	99 (76,2 %)	

Tabelle 46: **Therapien bei Patienten mit und ohne HBeAg-Nachweis**

Die mittlere GPT-Aktivität betrug bei den Patienten ohne HBeAg-Nachweis 102 ± 222 U/l, bei den Patienten mit positivem HBeAg dagegen 286 ± 582 U/l (t-Test, p < 0,001).

Ebenfalls unterschieden sich die Patienten mit und ohne HBeAg-Nachweis statistisch signifikant hinsichtlich des maximalen HBV-DNA-Wertes: Er betrug bei den Patienten mit HBeAg 2,6 ± 13,1 x 10^9 IU/ml, bei den Patienten ohne HBeAg nur 11,9 ± 124,8 x 10^6 IU/ml (t-Test, p < 0,001).

Von den HBeAg-Positiven hatten nur 6,9 % eine maximale HBV-DNA unter dem Median, während von den HBeAg-Negativen 61,7 % eine HBV-DNA unter dem Median hatten (p<0,001, Tabelle 47).

HBeAg-Nachweis positiv	maximale HBV-DNA < Median (n = 304)	maximale HBV-DNA ≥ Median (n = 304)	p
nein (n = 478)	295 (61,7 %)	183 (38,3 %)	<0,001
ja (n = 130)	9 (6,9 %)	121 (93,1 %)	

Tabelle 47: **Maximaler HBV-DNA-Nachweis über/unter dem Median bei Patienten mit und ohne HBeAg-Nachweis**

4.5 Patienten mit Leberbiopsie

4.5.1 GPT und HBV-DNA bei Patienten mit Leberbiopsie

Maximale GPT-Werte oberhalb des Medians von 59 U/l traten bei 169 der 234 Patienten (72,2 %) auf, bei denen eine Leberpunktion durchgeführt worden war, aber nur bei 27,8% der Patienten ohne Leberpunktion (χ^2-Test: $p < 0,001$, Tabelle 48).

Leberbiopsie	GPT < Median 59 U/l (n = 297)	GPT ≥ Median 59 U/l (n = 311)	p
nein (n = 374)	232 (62, 0%)	142 (38,0 %)	<0,001
ja (n = 234)	65 (27,8 %)	169 (72,2 %)	

Tabelle 48: **Maximale GPT ≥ Median bei Patienten mit und ohne Leberpunktion**

Auch hinsichtlich der maximalen HBV-DNA unterschieden sich Patienten mit und ohne Leberpunktion signifikant (Tabelle 49). Über dem Median von 14.500 U/l lagen 167 der 234 Patienten mit Leberbiopsie (71,4 %) aber nur 28,6 % der Patienten ohne Leberpunktion (χ^2-Test: $p < 0,001$).

Leberbiopsie	Maximale HBV-DNA < Median 14.500 U/l (n = 304)	Maximale HBV-DNA ≥ Median 14.500 U/l (n = 304)	p
nein (n = 374)	237 (63,4 %)	137 (36,6 %)	<0,001
ja (n = 234)	67 (28,6 %)	167 (71,4 %)	

Tabelle 49: **Maximale HBV-DNA ≥/< Median bei Patienten mit und ohne Leberpunktion**

Von den 234 Patienten mit einer Leberbiopsie hatten nur 41 Patienten (17,5%) HBV-DNA-Werte unter dem Grenzwert von 2.000 U/l (Tabelle 50). Überschreitungen des Grenzwertes kamen bei 54,5 % der Patienten ohne Leberpunktion, aber bei 82,5 % der Patienten mit Leberpunktion (χ^2-Test: $p < 0,001$) vor.

Leberbiopsie	Maximale HBV-DNA < 2.000 U/l (n = 211)	Maximale HBV-DNA ≥ 2.000 U/l (n = 397)	p
nein (n = 374)	170 (45,5 %)	204 (54,5 %)	<0,001
ja (n = 234)	41 (17,5 %)	193 (82,5 %)	

Tabelle 50: **Maximale HBV-DNA ≥ bzw. < 2.000 U/l bei Patienten mit und ohne Leberpunktion**

4.5.2 Häufigkeit von Leberpunktionen in Abhängigkeit von HBV-DNA und GPT

Die Rate der Leberpunktionen stieg mit der Höhe der HBV-DNA. Nur 21,9 % der Patienten mit einer HBV-DNA im untersten Quartil (33/151) wurden punktiert, aber 63,2 % (98/155) mit HBV-DNA-Werten im obersten Quartil ($p<0,001$; Tabelle 51).

Unter den 155 Patienten mit einer maximalen HBV-DNA im obersten Quartil hatten 95 eine maximale GPT im obersten Quartil (61,3 %); von diesen 95 Patienten wurden 60 leberpunktiert (63,2 %). Dagegen hatten weitere 20 Patienten eine maximale GPT im ersten oder zweiten Quartil; von diesen 20 Patienten wurden 16 leberpunktiert (80,0 %) ($p = 0,075$; Tabelle 51).

Unter den 151 Patienten mit einer maximalen HBV-DNA in der niedrigsten Quartile hatten 17 Patienten eine maximale GPT im obersten Quartil (11,3 %); von diesen 17 Patienten wurden 11 leberpunktiert (64,7 %). Weitere 62 Patienten hatten eine maximale GPT im ersten Quartile (41,1 %); von diesen 62 Patienten wurden nur 3 leberpunktiert (4,8 %) ($p < 0,001$; Tabelle 51).

maximale HBV-DNA 4. Quartil	maximale GPT (Quartil)				p
	1	2	3	4	
Biopsie nein (n = 57; 36,8 %)	2 (66,7 %)	2 (11,8 %)	18 (45,0 %)	35 (36,8 %)	0,075
Biopsie ja (n = 98; 63,2 %)	1 (33,3 %)	15 (88.2 %)	22 (55,0 %)	60 (63,2 %)	
Gesamt (n = 155)	3 (1,9 %)	17 (11,0 %)	40 (25,8 %)	95 (61,3 %)	

maximale HBV-DNA 3. Quartil	maximale GPT (Quartil)				p
	1	2	3	4	
Biopsie nein (n = 80; 53,7 %)	20 (71,4 %)	22 (51,2 %)	26 (49,1 %)	12 (48,0 %)	0,218
Biopsie ja (n = 69; 46,3 %)	8 (28,6 %)	21 (48,8 %)	27 (50,9 %)	13 (52,0 %)	
Gesamt (n = 149)	28 (18,8 %)	43 (28,9 %)	53 (35,6 %)	25 (16,8 %)	

maximale HBV-DNA 2. Quartil	maximale GPT (Quartil)				p
	1	2	3	4	
Biopsie nein (n = 119; 77,8 %)	51 (94,4 %)	42 (84,0 %)	21 (61,8 %)	5 (33,3 %)	< 0,001
Biopsie ja (n = 34; 22,2 %)	3 (5,6 %)	8 (16,0 %)	13 (38,2 %)	10 (66,7 %)	
Gesamt (n = 153)	54 (35,3 %)	50 (32,7 %)	34 (22,2 %)	15 (9,8 %)	

maximale HBV-DNA 1. Quartil	maximale GPT (Quartil)				p
	1	2	3	4	
Biopsie nein (n = 118; 78,1 %)	59 (95,2 %)	34 (85,0 %)	19 (59,4 %)	6 (35,3 %)	< 0,001
Biopsie ja (n = 33; 21,9%)	3 (4,8 %)	6 (15,0 %)	13 (40,6 %)	11 (64,7 %)	
Gesamt (n = 151)	62 (41,1 %)	40 (26,5 %)	32 (21,2 %)	17 (11,3 %)	

Tabelle 51: **Therapie in Abhängigkeit von der Höhe der maximalen GPT-Aktivität und der Höhe der maximalen HBV-DNA**

4.5.3 Maximale HBV-DNA

In der Gruppe der 232 Patienten mit Befunden einer Leberbiopsie hatten 13 von 18 Patienten (72,2 %) mit einer Zirrhose eine maximale HBV-DNA in der höchsten Quartile und von den 22 Patienten mit einer F3-Fibrose hatten 13 eine maximale HBV-DNA in der höchsten Quartile (59,1 %), während jeweils nur 2 Patienten mit einer F3- oder F4-Fibrose eine maximale HBV-DNA in der niedrigsten Quartile hatten (9,1 % bzw. 11,1 %) (p<0,001, Tabelle 52).

Quartil der max. HBV-DNA	Fibrosestadium					p
	0 (n = 96)	1 (n = 69)	2 (n = 27)	3 (n = 22)	4 (n = 18)	
1. Quartil (n = 33) <470 U/ml	22 (22,9 %)	5 (15,2 %)	2 (7,4 %)	2 (9,1 %)	2 (11,1 %)	< 0,001
2. Quartil (n = 33) 471 – 14.500 U/l	20 (20,8 %)	7 (10,1 %)	3 (11,1 %)	1 (4,5 %)	2 (11,1 %)	
3. Quartil (n = 68) 14.501 – 999.999 U/l	29 (30,2 %)	25 (36,2 %)	7 (25,9 %)	6 (27,3 %)	1 (5,8 %)	
4. Quartil(n = 98) ≥ 1.000.000 U/l	25 (26,0 %)	32 (46,4 %)	15 (55,6 %)	13 (59,1 %)	13 (72,2 %)	

Tabelle 52: **Zusammenhang zwischen Fibrosestadium und Höhe der maximalen HBV-DNA**

4.5.4 Maximale GPT

Von den 18 punktierten Patienten mit einer Zirrhose (F4) hatten 12 (66,7 %) eine maximale GPT in der höchsten Quartile und von den 22 Patienten mit einer F3-Fibrose hatten 14 eine maximale HBV-DNA in der höchsten Quartile (63,6 %), während nur ein Patient mit bioptisch nachgewiesener Zirrhose eine maximale GPT in der niedrigsten Quartile hatte (5,6 %) und keiner mit einer F3-Fibrose (p<0,001, Tabelle 53).

Quartil der max. GPT	Fibrosestadium					p
	0 (n = 96)	1 (n = 69)	2 (n = 27)	3 (n = 22)	4 (n = 18)	
1. Quartil (n = 15) <38 U/l	9 (9,4 %)	4 (5,8 %)	1 (3,7 %)	0	1 (5,6 %)	< 0,001
2. Quartil (n = 49) 38-59 U/l	25 (26,0 %)	15 (21,7 %)	6 (22,2 %)	0	3 (16,7 %)	
3. Quartil (n = 74) 60-111 U/l	34 (35,4 %)	21 (30,4 %)	9 (33,3%)	8 (36,4 %)	2 (11,1 %)	
4. Quartil (n = 94) >111 U/l	28 (29,2 %)	29 (42,0 %)	11 (40,7 %)	14 (63,6 %)	12 (66,7 %)	

Tabelle 53: **Zusammenhang zwischen Fibrosestadium und Höhe der maximalen GPT**

4.5.5 Therapiehäufigkeit bei Patienten mit Leberbiopsie

Von den 374 Patienten ohne Leberpunktion wurden nur 84 Patienten behandelt (22,5 %), während von den 234 Patienten mit Leberbiopsie 127 (54,3 %) eine antivirale Therapie erhalten hatten (χ^2-Test: $p < 0,0001$, Tabelle 54).

Leberbiopsie	Therapie nein (n = 397)	Therapie ja (n = 211)	p
nein (n = 374)	290 (77,5 %)	84 (22,5 %)	<0,0001
ja (n = 234)	107 (45,7 %)	127 (54,3 %)	

Tabelle 54: **Therapien bei Patienten mit und ohne Leberpunktion**

Von den 18 punktierten Patienten mit einer bioptisch nachgewiesenen Zirrhose (F4) wurden 15 (83,3 %) behandelt, aber nur 24 der 96 Patienten (25,0 %) ohne Fibrose (F0 in der Leberbiopsie) (p < 0,001, Tabelle 55).

Therapie	Fibrosestadium					p
	0 (n = 96)	1 (n = 69)	2 (n = 27)	3 (n = 22)	4 (n = 18)	
nein (n =106)	72 (75,0 %)	23 (33,3 %)	5 (18,5 %)	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)	< 0,001
ja (n = 126)	24 (25,0 %)	46 (66,7 %)	22 (81,5 %)	19 (86,4 %)	15 (83,3 %)	

Tabelle 55: **Zusammenhang zwischen Fibrosestadium und Therapiehäufigkeit**

In der Untergruppe von Patienten mit einer HBV-DNA < 2.000 IU/ml wurde von insgesamt 41 Patienten mit einer Leberbiopsie kein Patient behandelt, bei dem keine Fibrose vorlag, während 3 von 6 Patienten mit einer F3- oder F4-Fibrose behandelt wurden, auch wenn die HBV-DNA < 2.000 IU/ml war (p = 0,003, Tabelle 56).

Therapie	Fibrosestadium					p
	0 (n = 27)	1 (n = 6)	2 (n = 2)	3 (n = 3)	4 (n = 3)	
nein (n = 37)	27 (100 %)	5 (83,3 %)	2 (100 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	0,003
ja (n = 4)	0	1 (16,7 %)	0	2 (66,7 %)	1 (33,3 %)	

Tabelle 56: **Zusammenhang zwischen Fibrosestadium und Therapiehäufigkeit bei Patienten mit einer HBV-DNA < 2000 U/ml**

In der Untergruppe der 211 Patienten mit einer HBV-DNA < 2.000 IU/ml wurden 2 von 6 Patienten mit klinischer Diagnose einer Zirrhose behandelt (33,3 %), während nur 5 von 205 Patienten (2,4 %) ohne Zirrhose behandelt wurden, wenn die HBV-DNA < 2.000 IU/ml war(p < 0,001, Tabelle 57).

Zirrhose	Therapie nein (n = 204)	Therapie ja (n = 7)	p
ja (n = 6)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	<0,001
nein (n = 205)	200 (97,6 %)	5 (2,4 %)	

Tabelle 57: **Therapiehäufigkeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Zirrhose bei 211 Patienten mit HBV-DNA < 2.000 U/ml**

Von den insgesamt 40 Patienten mit der klinischen Diagnose einer Zirrhose wurden 32 behandelt (80,0 %), während nur 179 der 389 Patienten ohne Zirrhose behandelt wurden (31,5 %)(p < 0,001, Tabelle 58).

Zirrhose	Therapie nein (n = 397)	Therapie ja (n = 211)	p
ja (n = 40)	8 (20,0 %)	21 (80,0 %)	<0,001
nein (n = 205)	389 (68,5 %)	179 (31,5%)	

Tabelle 58: **Therapiehäufigkeit in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Zirrhose**

Unter den 40 Patienten mit der klinischen Diagnose einer Zirrhose wurden 2 von 6 Patienten behandelt, auch wenn ihre maximale HBV-DNA < 2.000 IU/ml lag (33,3 %). Dagegen wurden 30 der 34 Zirrhose-Patienten mit einer HBV-DNA > 2.000 IU/ml behandelt (88,2 %, p < 0,002, Tabelle 59).

maximale HBV-DNA < 2.000 U/l	Therapie nein (n = 8)	Therapie ja (n = 32)	p
ja (n = 6)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	< 0,002
Nein (n = 34)	4 (11,8 %)	30 (88,2 %)	

Tabelle 59: **Therapiehäufigkeit bei 40 Patienten mit einer klinischen Zirrhose in Abhängigkeit vom HBV-DNA-Grenzwert**

4.6 Prognose der chronischen HBV

4.6.1 Besonderheiten/Komplikationen

Es verstarben 21 Patienten (3,5%) und bei 5 Patienten (0,8%) wurde eine Lebertransplantation vorgenommen. Von den 608 Patienten entwickelten im Verlauf 20 Patienten (3,3 %) ein HCC.

Für 564 Patienten (92,8 %) war keine Komplikation dokumentiert. Insgesamt waren 44 der 608 Patienten (7,2 %) von Komplikationen betroffen, davon 8 Patienten von einer Komplikation und weitere je 8 Patienten von zwei oder drei Komplikationen. Maximal waren 6 Komplikationen bei einem Patienten dokumentiert. Die Anzahl der Komplikationen pro Patient ist der Abb.7 zu entnehmen.

Bei 30 Patienten (4,9 %) wurde mindestens eine der folgenden schwerwiegenden Komplikationen dokumentiert: Aszites, Varizenblutung, HCC, Lebertransplantation, Exitus, spontane bakterielle Peritonitis (SPB).

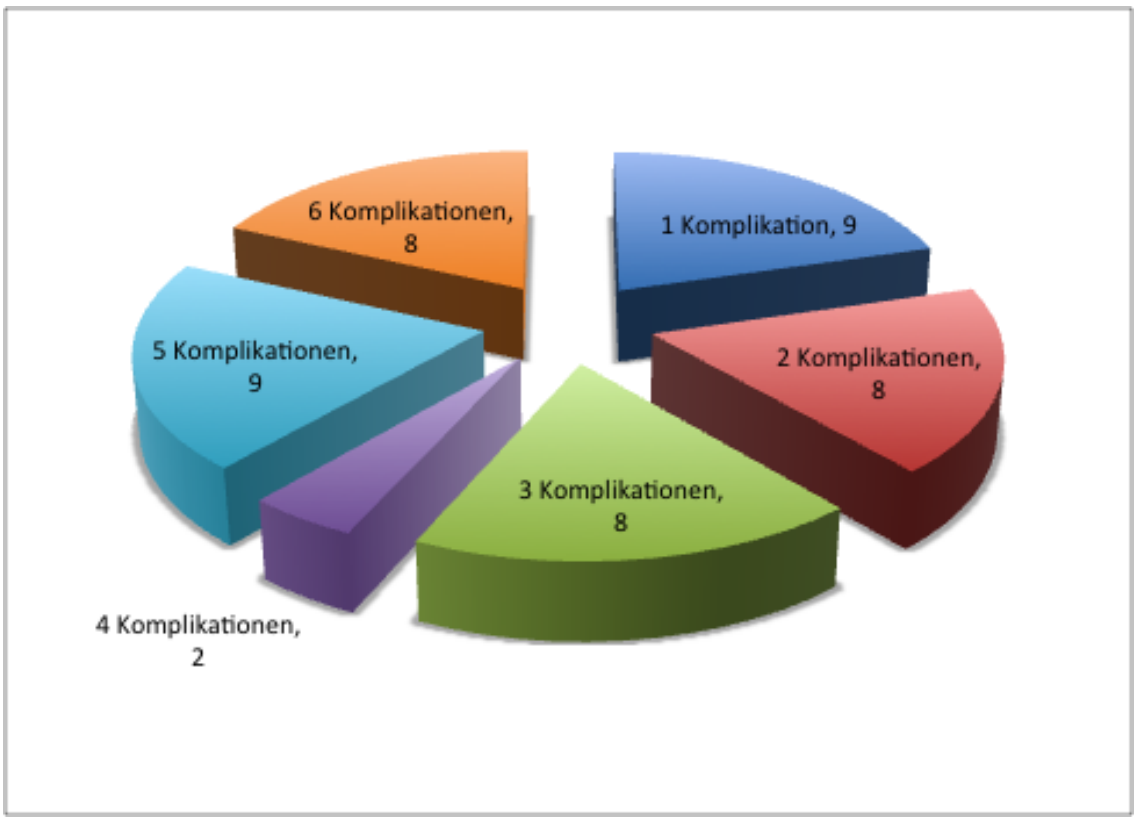


Abb.7: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Komplikationen pro Patient

Die folgende Tabelle 60 gibt einen Überblick über die Art der Komplikationen, die im Laufe des Untersuchungszeitraumes dokumentiert wurden. Häufigste Angabe mit 21 Nennungen war der Exitus. Dies entspricht 3,5 % aller Patienten und 15,0 % aller 150 dokumentierten Komplikationen. Ebenfalls vergleichsweise häufig traten ein HCC (n=20, 3,3 % aller Patienten) sowie eine Thrombozytopenie (n=18, 3,0% aller Patienten) auf. Die übrigen Komplikationen waren bei jeweils weniger als 3 % der Patienten verzeichnet.

Komplikation	Anzahl	Anteil an 608 Patienten (%)	Anteil an 150 Komplikationen (%)
Exitus	21	3,5%	14,0%
HCC	20	3,3%	13,3%
Thrombozytopenie	18	3,0%	12,0%
Aszites	17	2,8%	11,3%
Splenomegalie	17	2,8%	11,3%
Portale Hypertonie	15	2,5%	10,0%
Oesophagusvarizen	11	1,8%	7,3%
Blutungskomplikationen	10	1,6%	6,7%
Gerinnungsstörung	9	1,5%	6,0%
Zirrhose	5	0,8%	3,3%
Lebertransplantation	5	0,8%	3,3%
Enzephalopathie	4	0,7%	2,7%
SPB	3	0,5%	2,0%
Summe	150		

Tabelle 60: **Häufigkeit von Komplikationen. Angegeben ist die Anzahl der Nennungen, deren Anteil an 608 Patienten sowie deren Anteil an den 150 dokumentierten Komplikationen**

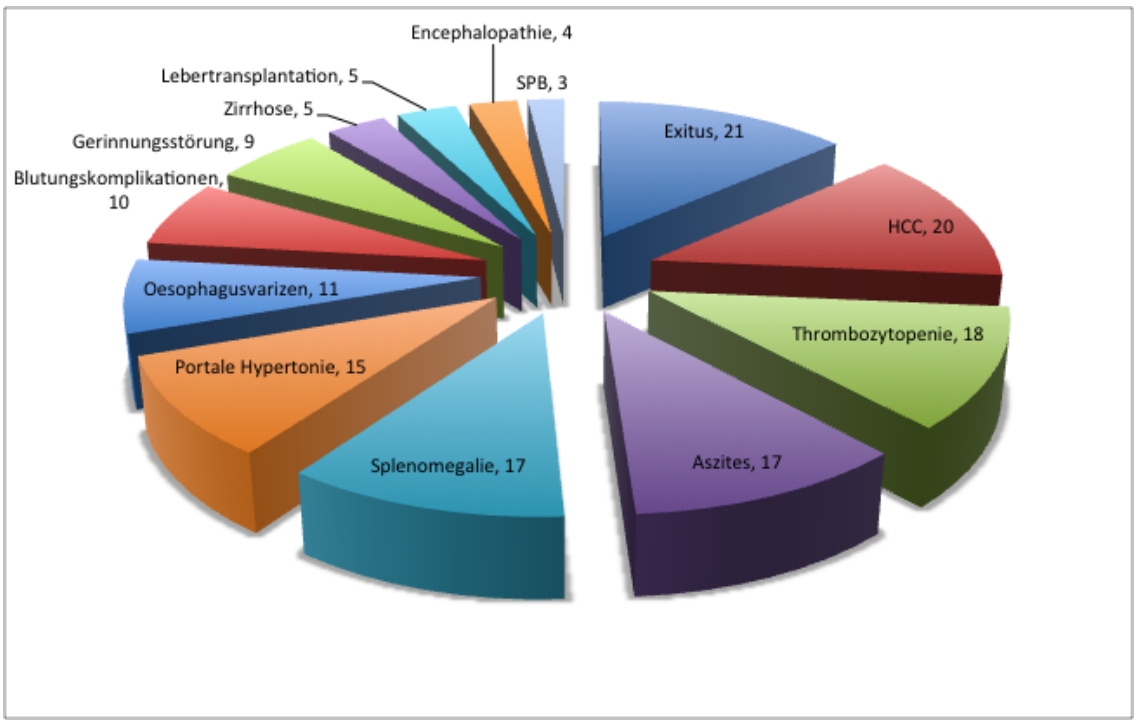


Abb. 8: Komplikationen im Verlauf

Drei HCC-Patienten (17,6 %) hatten α-Fetoprotein (AFP)- Werte im Bereich der Norm (bis 10 ng/ml), sieben Patienten (41,2 %) relativ niedrige Werte bis 50 ng/ml und nur fünf (29,4 %) hatten Werte über 150 ng/ml (Tabelle 61).

Für die Gesamtgruppe lagen die AFP-Konzentrationen von 399 Patienten ohne HCC vor. Hiervon hatten 92,9 % Werte im Normalbereich (bis 10 ng/ml). 24 Patienten (6,0 %) hatten leicht erhöhte Werte zwischen 10 und 50 ng/ml. Lediglich bei 4 Patienten ohne HCC lagen die AFP-Werte über 50 ng/ml, hiervon hatte nur ein Patient einen AFP-Wert über 150 ng/ml und kein Patient einen AFP-Wert über 500 ng/ml.

Von 158 der 211 therapierten Patienten lag die Serumkonzentration des AFP vor. Der Mittelwert all dieser Patienten betrug 87,8 ± 664,9 ng/ml bei einem Median von 5,0. Bei therapierten Patienten mit einem HCC (n = 15) war die AFP-Konzentration mit 835 ± 534 ng/ml statistisch signifikant höher als bei Patienten ohne HCC (n = 143) mit 9,4 ± 2,9 ng/ml ($p < 0,001$).

α-Fetoprotein (ng/ml)	Patienten mit HCC (n = 17)	Patienten ohne HCC (n = 399)	therapierte Patienten (n = 158)
0-10	3 (17,6 %)	371 (92,9 %)	130 (82,3 %)
11-50	3 (17,6 %)	24 (6,0 %)	16 (10,1 %)
51-150	5 (29,4 %)	3 (0,8 %)	6 (3,8 %)
151-500	0	1 (0,3 %)	1 (0,6 %)
>500	5 (29,4 %)	0	5 (0,2 %)

Tabelle 61: **α-Fetoprotein-Konzentrationen bei Patienten mit und ohne HCC sowie bei therapierten Patienten**

4.6.2 Einflussfaktoren auf die Mortalität/Lebertransplantation

4.6.2.1 Ergebnisse der χ^2-Tests

Während des Untersuchungszeitraum waren insgesamt 26 von 608 Patienten (4,3%) verstorben oder mussten lebertransplantiert werden. Diese beiden Ereignisse wurden als Tod/LTX zusammengefasst. Im χ^2-Test hatten die Faktoren Geschlecht, Herkunft, Zirrhose, Alter, maximaler GPT-Wert, maximale HBV-DNA ≥ 2000 bzw. ≥ Median und Therapie einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben und die LTX-Notwendigkeit (Tabelle 62).

Zudem war der Anteil an Patienten mit der Komplikation Tod/LTX größer unter den Männern als unter den Frauen (6,6 % vs. 0,8 %) und größer bei den deutschen Patienten im Vergleich zu Patienten türkischer oder sonstiger Herkunft (7,1 % vs. 2,2 % bzw. 3,3 %). Außerdem waren Tod beziehungsweise Lebertransplantation signifikant häufiger bei Patienten mit einer klinischen Zirrhose dokumentiert als bei Patienten ohne Zirrhose (52,5 % vs. 0,9 %). Als weitere statistisch signifikante Einflussgröße erwies sich das Alter: Bei 8,1 % der Patienten über dem Median von 39 Jahren wurden Tod oder Lebertransplantation verzeichnet, aber nur bei 0,3 % der Patienten unter 39 Jahren. Außerdem standen höhere GPT-Werte (6,4 % vs. 2,0 %), ein maximaler HBV-DNA-Wert ≥ 2.000 (6,0 % vs. 0,9 %), ein maximaler HBV-DNA-

Wert ≥ Median (7,2 vs. 1,3 %) sowie eine durchgeführte Therapie (10,9 % vs. 0,8 %) in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Ereignis Tod/LTX.

Einflussfaktor	Kategorien	Anzahl	Tod/LTX		
			n	%	p im χ2-Test
Geschlecht	weiblich	244	2	0,8	0,001
	männlich	364	24	6,6	
Herkunft	Deutschland	212	15	7,1	0,038
	Türkei	185	4	2,2	
	Sonstige	211	7	3,3	
Klinische Zirrhose	nein	568	5	0,9	<0,001
	ja	40	21	52,5	
Alter > Median (39 Jahre)	nein	299	1	0,3	<0,001
	ja	309	25	8,1	
Maximale GPT > Median (59 U/l)	nein	297	6	2,0	0,007
	ja	311	20	6,4	
Maximale HBV-DNA > 2.000	nein	211	2	0,9	<0,001
	ja	397	24	6,0	
Maximale HBV-DNA > Median	nein	304	4	1,3	<0,001
	ja	304	22	7,2	
Therapie	nein	397	3	0,8	<0,001
	ja	211	23	10,9	

Tabelle 62: **Einfluss von Geschlecht, Herkunft, Zirrhose, Altersmedian, HBV-DNA, GPT und Therapie auf das Überleben der Patienten bzw. eine Lebertransplantation (univariate Analyse)**

4.6.2.2 Multivariate Cox-Regression

In der multivariaten Cox-Regression(Tabelle 63) hatten nur noch die Faktoren männliches Geschlecht ($p = 0,032$), Zirrhosenachweis ($p < 0,001$) und Alter über 39 Jahre ($p = 0,014$) einen statistischen Zusammenhang mit der Prognose (Tod/LTX). Die Therapienotwendigkeit, die Herkunft sowie die Höhe von GPT und HBV-DNA hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose (p je > 0,19).

	B	SE	df	p	Exp(B)
Maximal GPT≥ Median	-0,074	0,499	1	0,882	0,929
Maximale HBV-DNA≥ Median	-0,834	0,766	1	0,276	0,434
Geschlecht	1,637	0,763	1	0,032	5,140
Zirrhose	3,021	0,552	1	0,000	20,509
Alter ≥ Median von 39 J.	2,553	1,036	1	0,014	12,840
Therapie	1,197	0,923	1	0,195	3,310

Tabelle 63: **Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression zu den Einflussfaktoren auf die Prognose (Tod/LTX)**

4.6.2.3 Kaplan-Meier-Analyse

In der Kaplan-Meier-Analyse war das Geschlecht ein statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die Prognose (Log-Rank-Test $p < 0,001$; Abb.9). Die Überlebenszeitkurve der Männer verlief unterhalb derjenigen der Frauen. Die Männer waren also deutlich häufiger von Tod bzw. Lebertransplantation betroffen. Nach 12 Jahren betrug der Anteil überlebender Männer ohne Lebertransplantation ca. 80 %, während dies aber auf etwa 95 % der weiblichen Patienten zutraf.

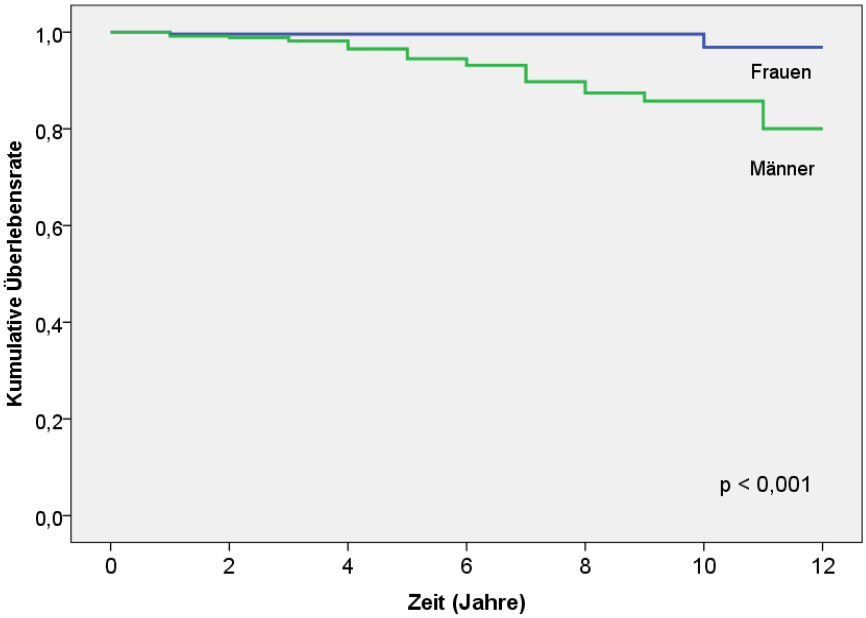


Abb.9: **Vergleich der Geschlechter hinsichtlich des Anteils nicht verstorbener/transplantierter Patienten im Zeitverlauf seit Erstvorstellung**

Auch das Vorliegen des klinischen Bildes einer Zirrhose ($p < 0{,}001$, Abb.10) übte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Prognose aus. Von den Patienten mit klinischer Leberzirrhose überlebten 12 Jahre nach Erstvorstellung nur etwa 30 %, während beim Fehlen klinischer Zeichen dieser Anteil nahezu 100 % betrug (Abb.10).

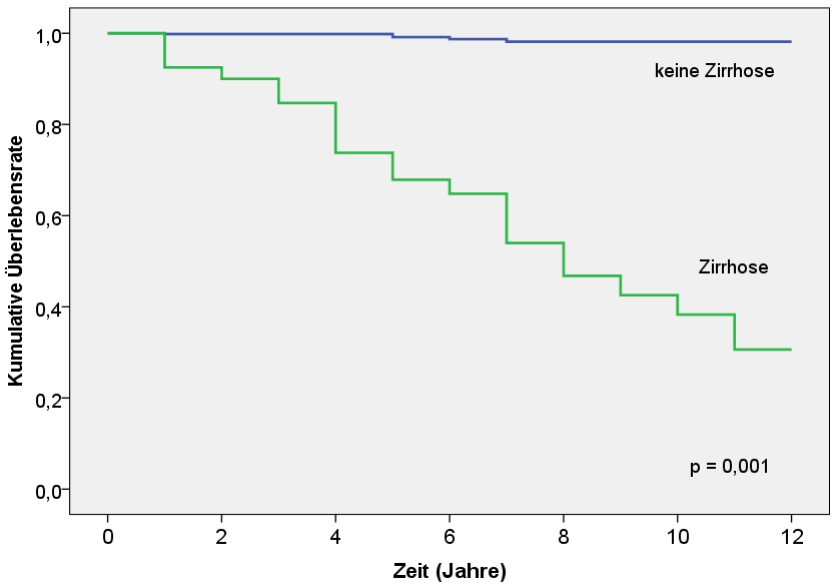


Abb.10: **Vergleich der Patienten mit/ohne klinische Zirrhose hinsichtlich des Anteils nicht verstorbener/transplantierter Patienten im Zeitverlauf seit Erstvorstellung**

Bei jüngeren Patienten unter dem Median von 39 Jahren überlebten nach 10 Jahren noch 98 %. Dagegen traten unter den Patienten ≥ 39 Jahren die ersten Todesfälle bereits ein Jahr nach der Erstvorstellung auf und nach zehn Jahren lebten nur noch 75% (Abb.11).

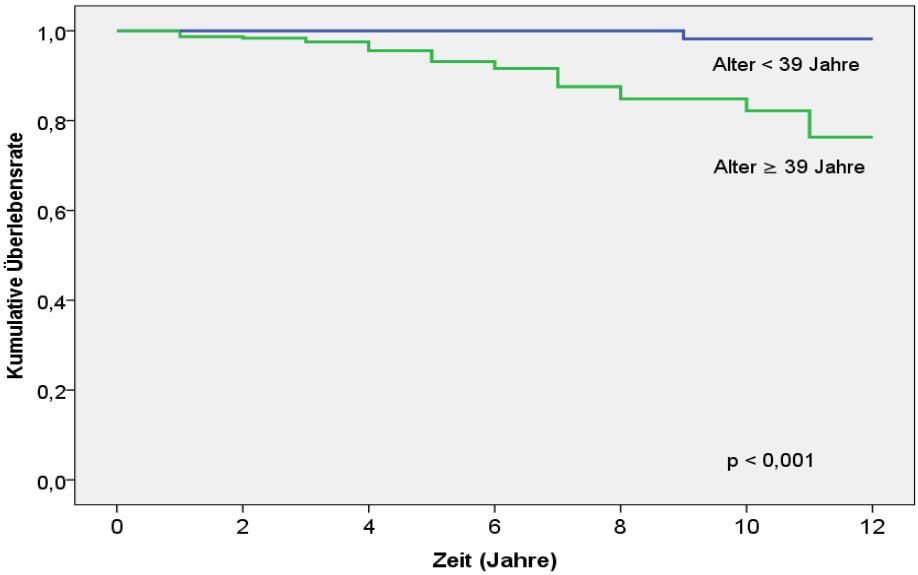


Abb.11: **Vergleich der Patienten über/unter 39 Jahren hinsichtlich des Anteils nicht verstorbener/transplantierter Patienten im Zeitverlauf seit Erstvorstellung**

Sowohl maximale HBV-DNA-Werte oberhalb des Medians (Abb.12) als auch HBV-Werte im vierten Quartil aller gemessenen HBV-DNA-Werte (Abb.13) als auch HBV-Werte über dem Grenzwert von 2.000 IU/ml (Abb.14) waren mit statistisch signifikant erniedrigten Überlebenraten verbunden.

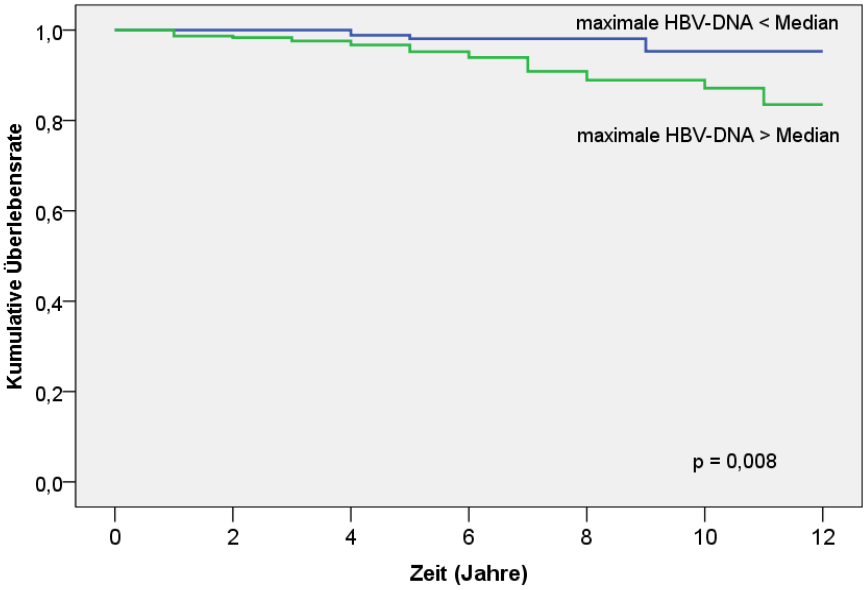


Abb.12: **Vergleich der Patienten mit maximaler HBV-DNA ≥/ bzw. < Median hinsichtlich des Anteils nicht verstorbener/transplantierter Patienten im Zeitverlauf seit Erstvorstellung**

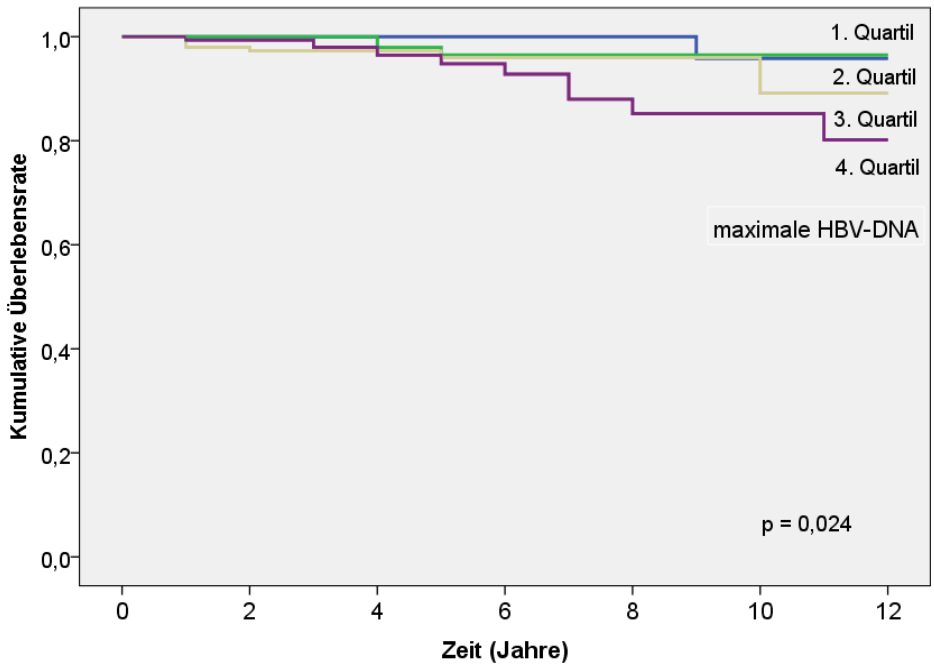


Abb.13: **Vergleich der Patienten hinsichtlich des Anteils nicht verstorbener/transplantierter Patienten im Zeitverlauf (Jahre seit Erstvorstellung) nach Kategorisierung der maximalen HBV-DNA in Quartile**

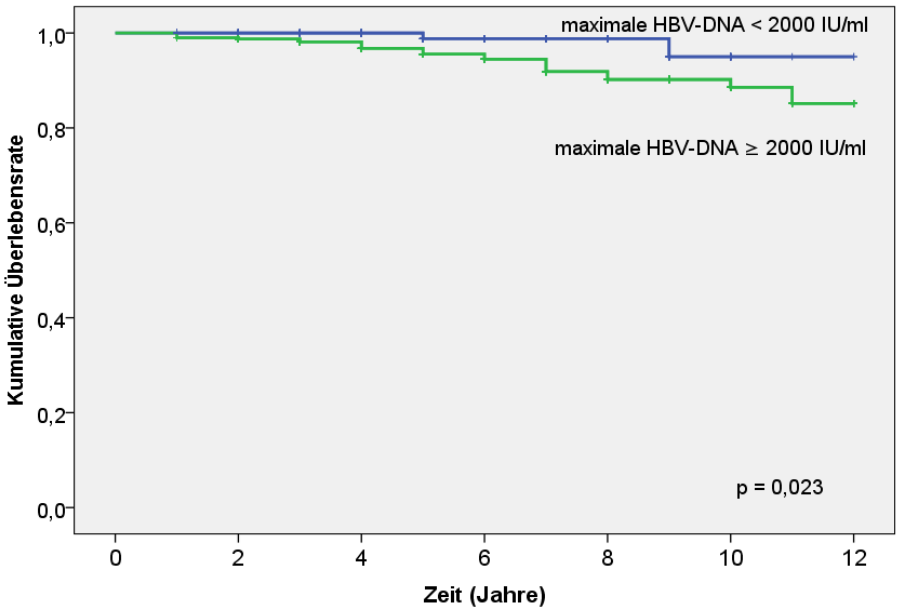


Abb.14: **Vergleich der Patienten mit maximaler HBV-DNA ≥ oder < 2.000 IU/ml hinsichtlich des Anteils nicht verstorbener/transplantierter Patienten seit Erstvorstellung**

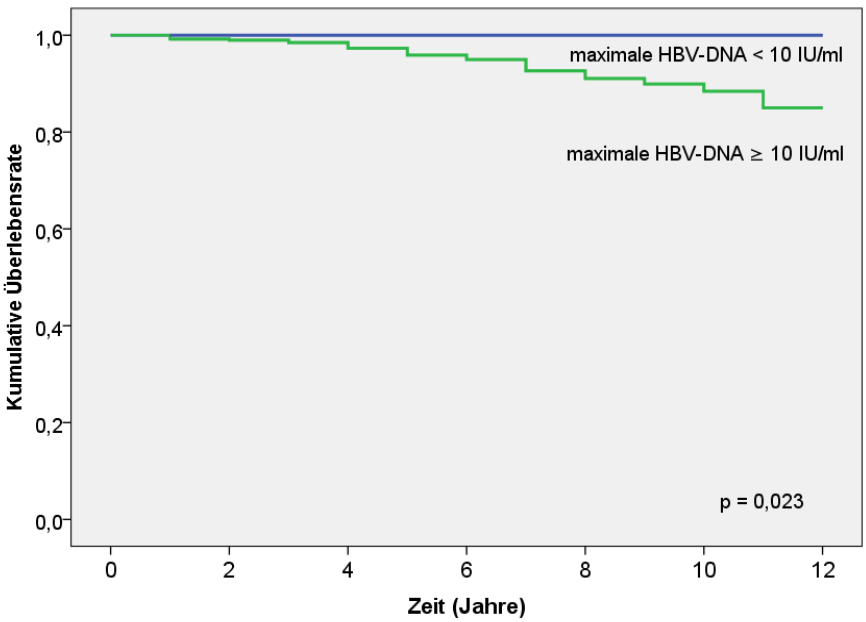


Abb.15: **Vergleich der Patienten mit maximaler HBV-DNA ≥ bzw. < 10 IU/ml hinsichtlich des Anteils nicht verstorbener/transplantierter Patienten seit Erstvorstellung**

Patienten mit einer maximalen GPT-Aktivität oberhalb des Medians unterschieden sich nicht statistisch signifikant von denjenigen mit maximaler GPT-Aktivität unterhalb des Medians (Abb.16).

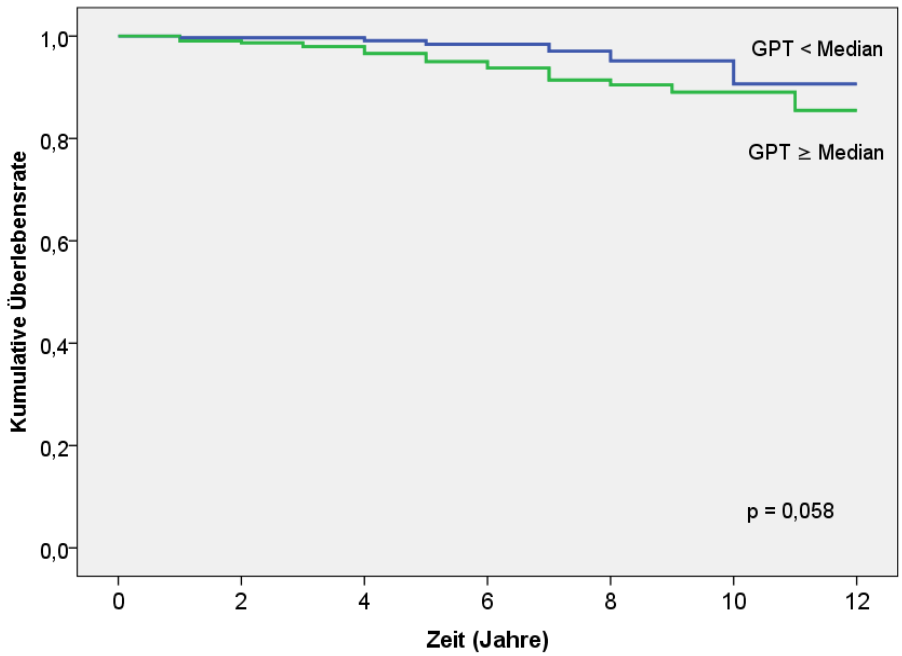


Abb.16: **Vergleich der Patienten mit maximaler GPT ≥ bzw. /< Median hinsichtlich des Anteils nicht verstorbener/transplantierter Patienten seit Erstvorstellung**

4.6.3 Einflussfaktoren auf das Vorkommen eines hepatozellulären Karzinoms

4.6.3.1 Ergebnisse der χ^2-Tests

In der Tabelle 64 sind die entsprechenden Ergebnisse der Analyse für die Zielgröße HCC enthalten. Bei 20 Patienten wurde während des Untersuchungszeitraums ein hepatozelluläres Karzinom diagnostiziert. Im χ^2-Test waren alle Einflussgrößen bis auf die Herkunft statistisch signifikant, wobei ähnliche Gruppenunterschiede wie in Kapitel 4.6.2.1 gefunden wurden. Das HCC-Risiko war signifikant erhöht für Männer, Patienten mit Zirrhose, Patienten über 39 Jahre, Patienten mit einem maximalen HBV-DNA-Wert über 2.000 IU/ml oder über dem Median sowie Patienten mit einer GPT über dem Median und Patienten, die therapiert wurden (Tabelle 64).

Einflussfaktor	Kategorien	Anzahl	HCC		
			n	%	p
Geschlecht	weiblich männlich	244 364	3 17	1,2 4,7	0,020
Herkunft	Deutschland Türkei Sonstige	212 185 211	11 3 6	5,2 1,6 2,8	0,13
Klinische Zirrhose	nein ja	568 40	2 18	0,4 45,0	<0,001
Alter > Median (39 Jahre)	nein ja	299 309	1 19	0,3 6,1	<0,001
Maximale HBV-DNA > 2000	nein ja	211 397	2 18	0,9 4,5	0,018
Maximale HBV-DNA > Median	nein ja	304 304	3 17	1,0 5,6	<0,001
Maximaler GPT > Median (59 U/l)	nein ja	297 311	5 15	1,7 4,8	0,030
Therapie	nein ja	397 211	2 18	0,5 8,5	<0,001

Tabelle 64: **Einfluss von Geschlecht, Herkunft, Zirrhose, Altersmedian, HBV-DNA, GPT und Therapie auf die Entstehung eines HCC (univariate Analyse)**

4.6.3.2 Multivariate Cox-Regression

In der multivariaten Cox-Regression hatten nur noch die Faktoren Zirrhose ($p < 0,001$) und ein Alter über 39 Jahre ($p = 0,029$) einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten des HCC, nicht aber Geschlecht, GPT, HBV-DNA und Notwendigkeit einer Therapie (alle $p > 0,1$. Tabelle 65).

	B	SE	df	p	Exp(B)
Maximale GPT ≥ Median	-0,035	0,559	1	0,951	0,966
Maximale HBV-DNA ≥ Median	-1,050	0,872	1	0,229	0,350
Geschlecht	0,875	0,676	1	0,195	2,399
Zirrhose	3,929	0,818	1	0,000	50,841
Alter ≥ Median von 39 J.	2,313	1,058	1	0,029	10,107
Therapie	1,082	1,068	1	0,311	2,951

Tabelle 65: **Multivariate Cox-Regression zu den Einflussfaktoren auf die HCC-Entstehung**

4.6.3.3 Kaplan-Meier-Analyse

Frauen waren weniger häufig von der Entstehung eines HCC betroffen als Männer. Nach 12 Jahren waren noch 98% der Frauen, aber nur 80% der Männer frei von einem HCC (P = 0,003, Abb.17).

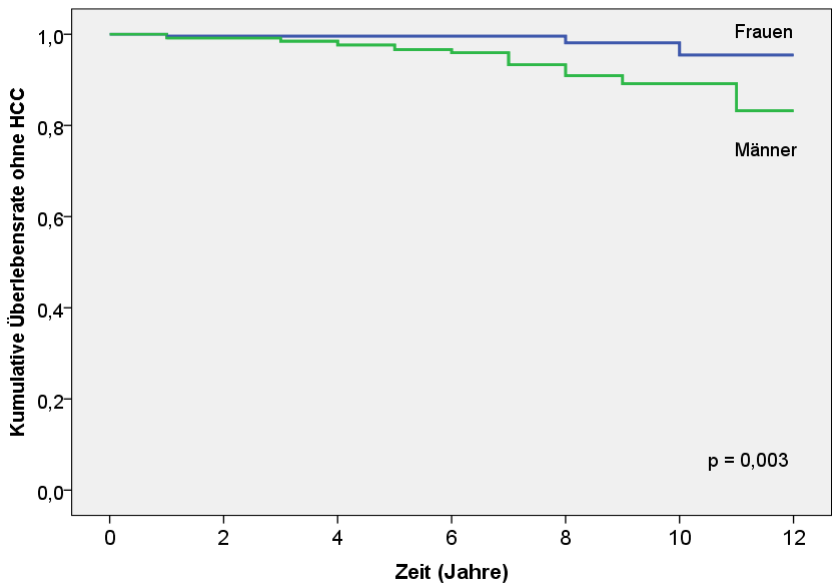


Abb.17: **Vergleich der Geschlechter hinsichtlich des Anteils an Patienten ohne HCC im Zeitverlauf (Jahre seit Erstvorstellung)**

Unter den Patienten ohne Leberzirrhose kam es im Verlauf von 12 Jahren nur in einem Einzelfall zu einem HCC. Bei den Patienten mit Zirrhose nahm die HCC-Inzidenz von Jahr zu Jahr kontinuierlich zu, bis nach 12 Jahren nur noch 40 % der Zirrhosepatienten nicht an einem HCC erkrankt waren (P = 0,001, Abb.18).

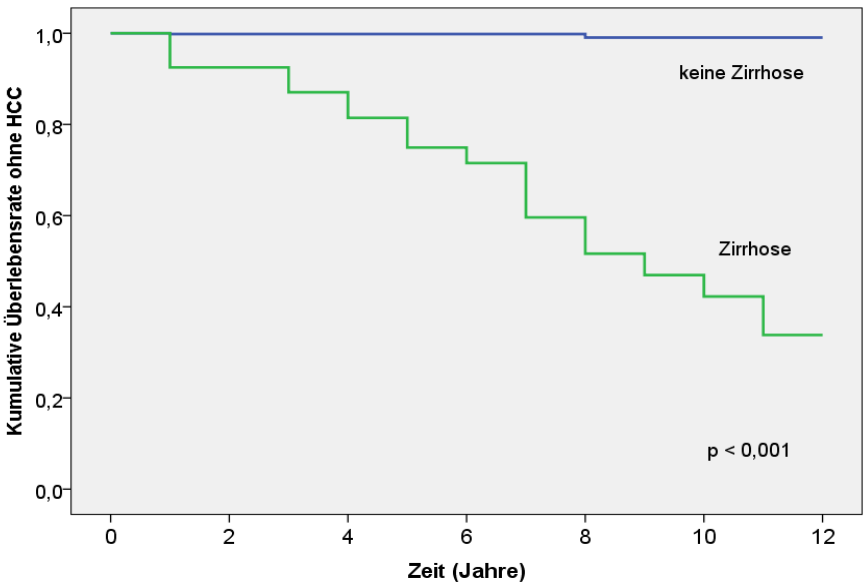


Abb.18: **Vergleich der Patienten mit und ohne Zirrhose hinsichtlich des Anteils an Patienten ohne HCC im Zeitverlauf seit Erstvorstellung**

Nach 12 Jahren waren noch 98 % der Patienten, die bei der Erstvorstellung unter 39 Jahre alt waren, frei von einem HCC, während es bei den Patienten mit einem höheren Alter bei Erstvorstellung nur 78 % waren (Abb.19).

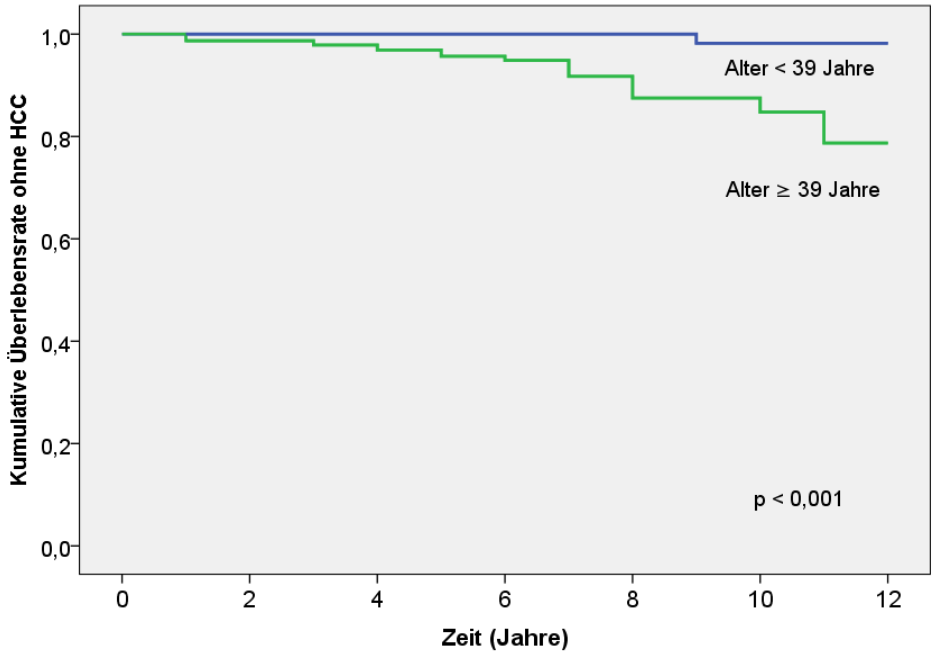


Abb.19: **Vergleich der Patienten über und unter 39 Jahre hinsichtlich des Anteils an Patienten ohne HCC im Zeitverlauf seit Erstvorstellung**

Sowohl ein HBV-DNA-Wert oberhalb des Medians (Abb.20) als auch oberhalb von 10 IU/ml (Abb.21) erhöhte im Zeitverlauf die HCC-Inzidenz.

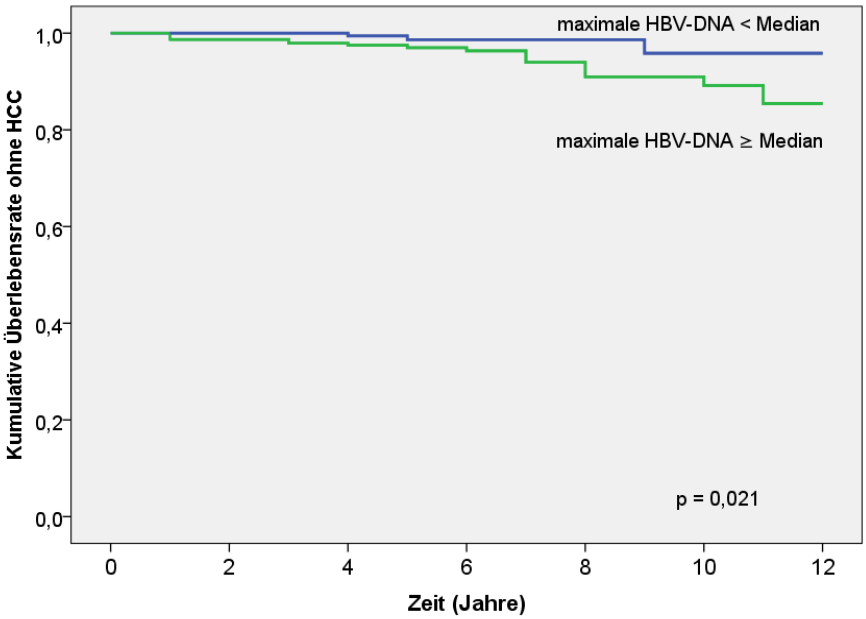


Abb.20: **Vergleich der Patienten mit und ohne maximale HBV-DNA < Median hinsichtlich des Anteils an Patienten ohne HCC im Zeitverlauf seit Erstvorstellung**

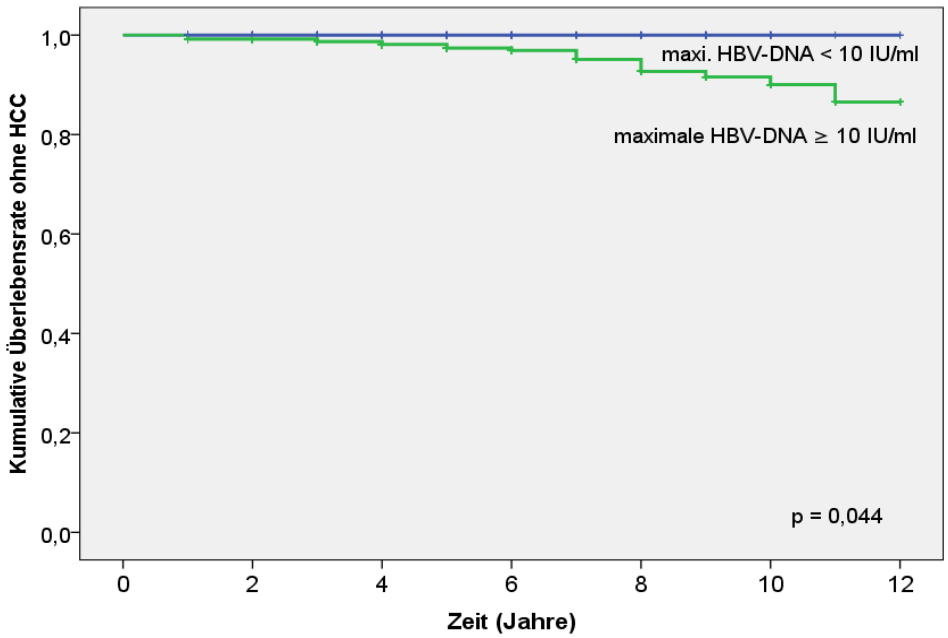


Abb.21: **Vergleich der Patienten mit und ohne maximale HBV-DNA <10 IU/ml hinsichtlich des Anteils an Patienten ohne HCC im Zeitverlauf seit Erstvorstellung**

4.6.4 Einflussfaktoren auf Komplikationen

4.6.4.1 Ergebnisse der χ^2-Tests

Insgesamt 30 Patienten hatten mindestens eine schwerwiegende Komplikation (s. Kapitel 4.6.1). Als statistisch signifikante Einflussgrößen im χ^2 -Test erwiesen sich alle hier einbezogenen Faktoren (vgl. Kapitel 4.6.2.1). Ein erhöhtes Risiko für eine schwerwiegende Komplikation war also für Männer, Patienten mit klinischer Zirrhose, für Ältere, solche mit erhöhten HBV-DNA-Werten, hohem GPT-Wert und mit Therapiebedarf gegeben (Tabelle 66).

Einflussfaktor	Kategorie	Zahl	Komplikationen		
			n	%	p
Geschlecht	weiblich	244	5	2,0	0,007
	männlich	364	25	6,9	
Herkunft	Deutschland	212	17	8,0	0,037
	Türkei	185	6	3,2	
	Sonstige	211	7	3,3	
Klinische Zirrhose	Nein	568	6	1,1	<0,001
	Ja	40	24	60,0	
Alter ≥ Median (39 Jahre)	Nein	299	2	0,7	<0,001
	Ja	309	28	9,1	
Maximale HBV-DNA ≥ 2.000 IU/ml	Nein	211	4	1,9	0,012
	Ja	397	26	6,5	
Maximale HBV-DNA ≥ Median	Nein	304	6	2,0	<0,001
	Ja	304	24	7,9	
Maximale GPT ≥ Median	Nein	297	8	2,7	0,013
	Ja	311	22	7,1	
Therapie	Nein	397	4	1,0	<0,001
	Ja	211	26	12,3	

Tabelle 66: **Einflussfaktoren auf die Entstehung von Komplikationen (univariate Analyse)**

4.6.4.2 Multivariate Cox-Analyse

In der Cox-Regression blieben dann als statistisch signifikante Einflussgrößen wiederum das Vorliegen einer klinisch manifesten Zirrhose ($p < 0,001$), eine hohe Viruslast und ein höheres Alter als statistisch signifikante Einflussparameter (Tabelle 67).

	B	SE	df	p	Exp(B)
Maximale GPT ≥ Median	-0,072	0,452	1	0,874	0,931
Maximale HBV-DNA ≥ Median	-1,298	0,655	1	0,047	0,273
Geschlecht	0,950	0,547	1	0,083	2,586
Zirrhose	3,085	0,517	1	0,000	21,861
Alter ≥ Median von 39 J.	2,176	0,756	1	0,004	8,812
Therapie	1,354	0,817	1	0,098	3,874

Tabelle 67: **Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression zu den Einflussfaktoren auf das Entstehen von Komplikationen**

4.6.4.3 Kaplan-Meier-Analyse

Für die Patientensubgruppe mit Zirrhose war 12 Jahre nach der Erstvorstellung ein Anteil von 20 % ohne schwerwiegende Komplikation zu verzeichnen, während Patienten ohne Zirrhose zu über 90 % komplikationslos waren (Abb.22).

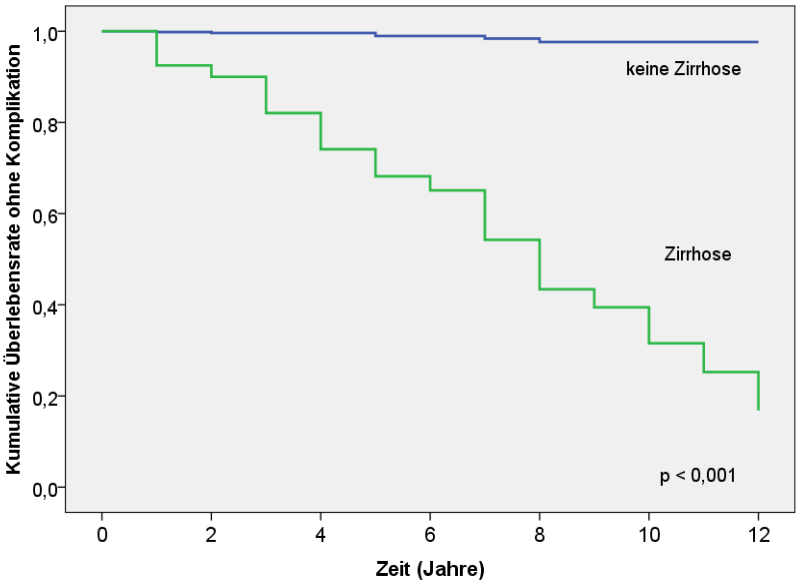


Abb.22: **Vergleich der Patienten mit/ohne Zirrhose hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Komplikationen im Zeitverlauf seit Erstvorstellung**

Bei der dichotomen Aufteilung der maximalen HBV-DNA-Messwerte anhand des Medians sowie der Werte von 2.000 IU/ml bzw < 10 IU/ml waren jeweils mehr Patienten mit Werten oberhalb der Trenngrenze von Komplikationen betroffen als Patienten mit Werten unterhalb der jeweiligen Trenngrenze (Abb.23 - Abb.25).

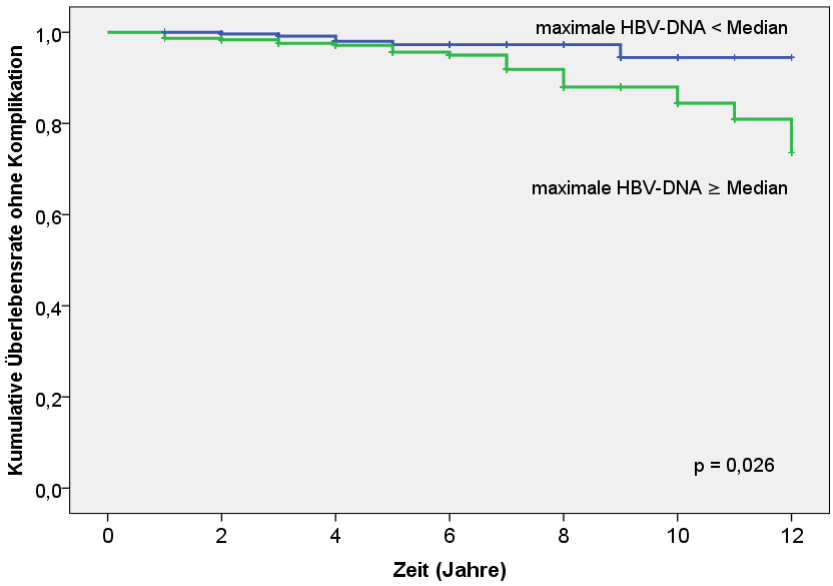


Abb.23: **Vergleich der Patienten einer maximalen HBV-DNA über und unter dem Median hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Komplikationen im Zeitverlauf**

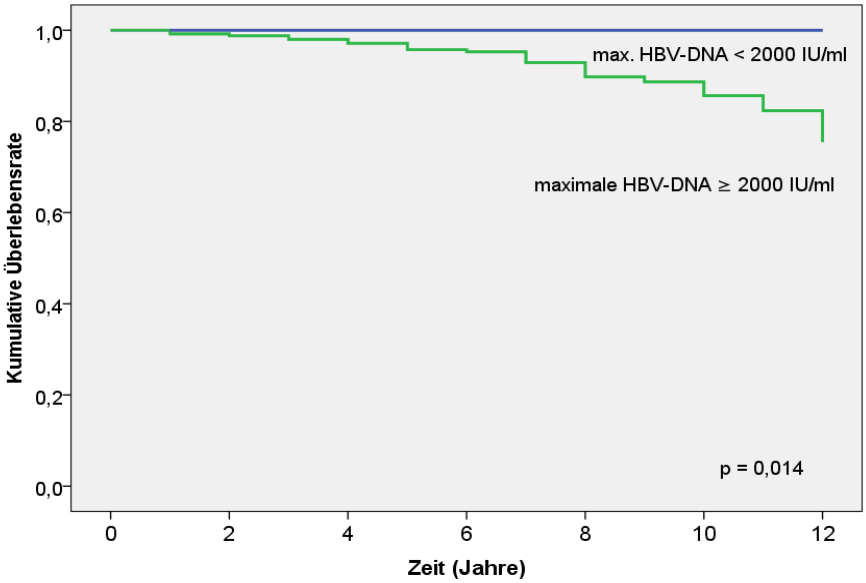


Abb.24: **Vergleich der Patienten einer maximalen HBV-DNA über und unter 2.000 IU/ml hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Komplikationen im Zeitverlauf**

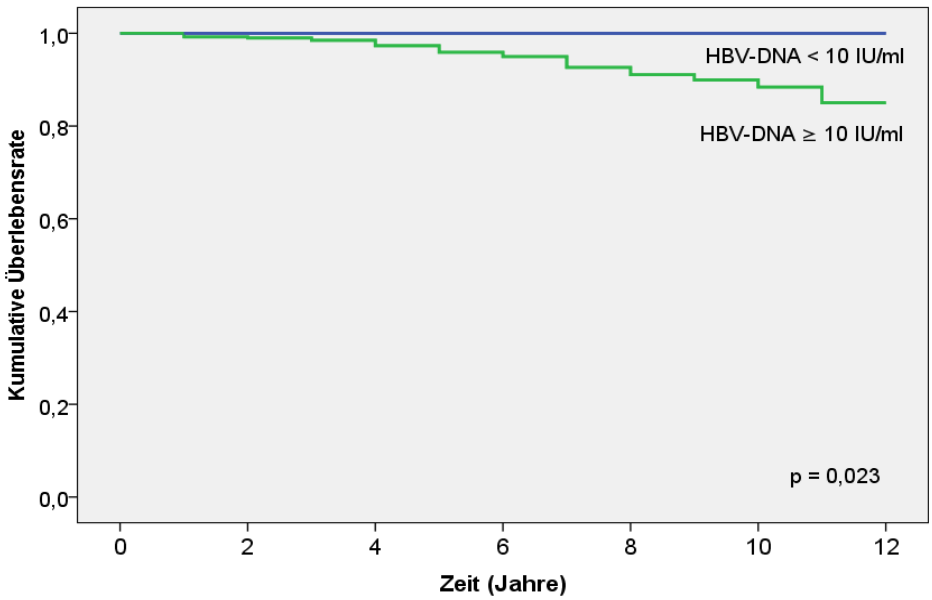


Abb.25: **Vergleich der Patienten einer maximalen HBV-DNA über und unter 10 IU/ml hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Komplikationen im Zeitverlauf**

Nach einer Beobachtungszeit von 12 Jahren hatten weit über 90 % der Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstvorstellung jünger als 39 Jahre waren, keine Komplikationen erlitten. Bei älteren Patienten stieg die Komplikationshäufigkeit dagegen im Zeitverlauf kontinuierlich an, bis nach 12 Jahren nur noch 40 % komplikationsfrei waren (Abb.26).

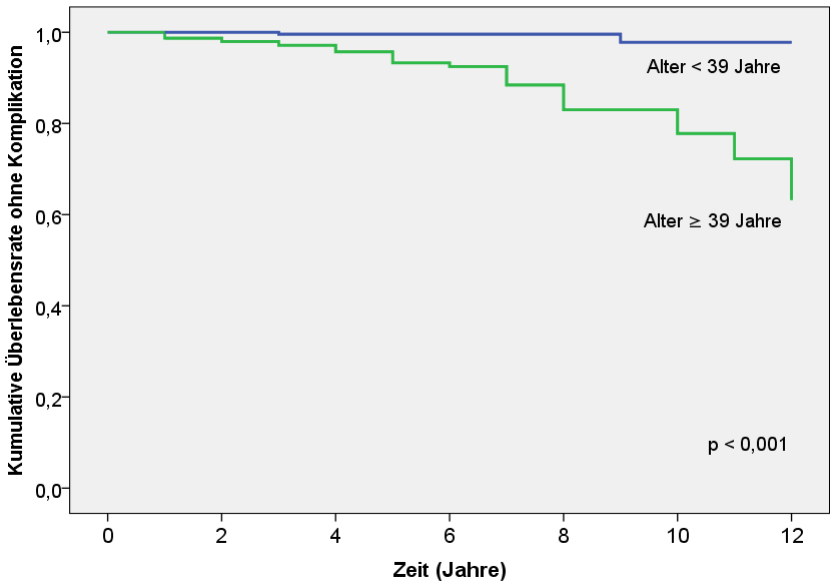


Abb.26: **Vergleich der Patienten über/unter 39 Jahren bei der Erstvorstellung hinsichtlich des Anteils an Patienten mit Komplikationen im Zeitverlauf seit Erstvorstellung**

4.7 Status bei der letzten Ambulanzvorstellung

4.7.1 Serologische Ergebnisse

Gemäß den Einschlusskriterien waren alle 608 Patienten initial HBsAg-positiv. Das HBe-Antigen (HBeAg) konnte initial bei 130 Patienten (21,4 %) nachgewiesen werden.

Ein HBsAg-Verlust wurde bei 11 Patienten beobachtet und ging bei 7 von ihnen mit der Bildung von anti-HBs einher (Tabelle 68). HBsAg-Verluste betrafen 4 nicht behandelte und 7 behandelte Patienten (2 Interferon, 1 Entecavir, 1 Adefovir, 1 Tenofovir, 1 Adefovir + Lamivudin, 1 Lamivudin).

Bei 26 von 130 Patienten (20,0 %) mit positivem HBeAg-Nachweis kam es im Beobachtungszeitraum zu einem Verlust des HBeAg, 18 Mal zur Serokonversion mit Bildung von anti-HBe und 8 Mal zum HBeAg-Verlust ohne Antikörperbildung. HBeAg-Verluste traten bei 24 Behandelten und 2 Nicht-Behandelten auf. Bei den 24 behandelten Patienten mit HBeAg-Verlust hatten 6 Patienten Lamivudin, je 5 Interferon oder Entecavir, je 2 Telbivudin, Lamivudin + Interferon oder Adefovir + Lamivudin und je einer Tenofovir oder Tenofovir + Lamivudin erhalten.

Serokonversion	Anzahl	Anteil (%)
Nein	571	93,9
HBeAg Verlust ohne Ak-Bildung	8	1,3
HBeAg-Verlust mit HBeAk-Bildung	18	3,0
HBsAg-Verlust ohne Ak-Bildung	4	0,7
HBsAg-Verlust mit Ak-Bildung	7	1,2
Gesamt	608	100

Tabelle 68: **Häufigkeit der Angaben zu Serokonversionen bei allen HBsAg-positiven Patienten**

4.7.2 Therapiestatus

Bei der letzten Ambulanzvorstellung wurden noch 178 der 608 Patienten behandelt. Davon waren 158 (88,8 %) HBV-DNA negativ und nur 20 nicht (11,2 %). Zum Zeitpunkt der letzten Ambulanzvorstellung wurde am häufigsten Entecavir (39,3 %) eingesetzt, gefolgt von Tenofovir (26,4 %) und Lamivudin (18,5 %). Telbivudin und Kombinationsbehandlungen wurden jeweils bei unter 10 % der behandelten Patienten verwendet.

4.7.3 Negativer HBV-DNA-Nachweis bei der letzten Vorstellung in Abhängigkeit von der Medikation

Ein nicht negativer HBV-DNA-Nachweis bei der letzten Vorstellung kam am häufigsten unter Telbivudin (28,6 %) vor, gefolgt von der Kombination Adefovir/Lamivudin (16,7 %), Entecavir (12,9 %) und Tenofovir (12,8 %). Dagegen hatten alle Patienten unter Lamivudin, Telbivudin/Lamivudin sowie Entecavir/Tenofovir bei der letzten HBV-DNA-Testung ein negatives Ergebnis (Tabelle 69).

Behandelte Patienten (n = 178)		letzter DNA-Nachweis negativ nein (n = 20)	letzter DNA-Nachweis negativ ja (n = 158)
Lamivudin	33 (18,5 %)	0	33 (100%)
Tenofovir	47 (26,4 %)	6 (12,8 %)	41 (87,2%)
Telbivudin	14 (7,9 %)	4 (28,6 %)	10 (71,4 %)
Entecavir	70 (39,3 %)	9 (12,9 %)	61 (87,1 %)
Telbivudin/Lamivudin	4 (2,2 %)	0	4 (100%)
Adefovir/Lamivudin	6 (3,4 %)	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)
Entecavir/Tenofovir	4 (2,2 %)	0	4 (100%)
χ^2-Test		$p < 0,001$	

Tabelle 69: **Ergebnisse des letzten HBV-DNA-Nachweises bei 178 behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Medikation**

4.7.4 HBV-DNA bei behandelten Patienten

Von den 211 Behandelten hatten bei der letzten Messung nur 33 Patienten (15,6 %) eine HBV-DNA > 2.000 IU/ml ($p<0,001$, Tabelle 70), wobei hier auch Patienten eingeschlossen sind, die eine zuvor beendete Interferontherapie erhalten hatten. Nach einer Interferontherapie wechseln eine erhebliche Zahl von Patienten von einer hoch- in eine niedrig-replikative Phase und werden

auch nicht unbedingt mit Nukleot(s)iden behandelt. Dies sieht man auch, wenn man die Rate der Patienten mit einer HBV-DNA > 2.000 bei der letzten Messung analysiert (Tabelle 71): Von allen 211 Behandelten hatten bei der letzten Messung nur 5 Patienten (2,4 %) eine HBV-DNA > 2.000 IU/ml (p<0,001).

letzter DNA-Nachweis negativ	Therapie nein (n = 397)	Therapie ja (n = 211)	p
nein (n = 478)	182 (45,8 %)	178 (84,8 %)	<0,001
ja (n = 130)	215 (54,2 %)	33 (15,5 %)	

Tabelle 70: **Ergebnisse des letzten HBV-DNA-Nachweises bei Patienten mit und ohne Therapie**

letzter DNA-Nachweis < 2000 IU/ml	Therapie nein (n = 397)	Therapie ja (n = 211)	p
nein (n = 478)	297 (74,8 %)	206 (97,6 %)	<0,001
ja (n = 130)	100 (25,2 %)	5 (2,4 %)	

Tabelle 71: **Letzter HBV-DNA-Nachweis < 2.000 IU/ml bei Patienten mit und ohne Therapie**

Bei 114 von 155 Patienten (73,5 %) mit einem maximalen HBV-DNA-Wert im höchsten Quartil war der letzte HBV-DNA-Nachweis negativ. In der Gruppe mit maximaler HBV-DNA im kleinsten Quartil war dies bei 84,1 % der Patienten der Fall. Zwar war der Unterschied zwischen den Gruppen im χ^2-Test statistisch signifikant, jedoch war keine lineare Abhängigkeit zu beobachten: Bei den Patienten mit maximaler HBV-DNA im zweiten und dritten Quartil war der Anteil mit negativem HBV-DNA-Nachweis jeweils deutlich geringer als bei den Patienten mit maximaler HBV-DNA im ersten und vierten Quartil (Tabelle 72).

letzte HBV-DNA negativ	maximale HBV-DNA (Quartile)				p
	1 (n = 151)	2 (n = 153)	3 (n = 149)	4 (n = 155)	
ja (n = 360)	127 (84,1 %)	48 (31,4 %)	71 (47,7 %)	114 (73,5 %)	< 0,001
nein (n = 248)	24 (15,9 %)	105 (68,6 %)	78 (52,3 %)	41 (26,5 %)	

Tabelle 72: **Patienten mit negativem letzten HBV-DNA-Nachweis in Abhängigkeit von der Höhe der maximalen HBV-DNA (n = 608 Patienten)**

Bei separater Auswertung der 211 Patienten war kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der maximalen HBV-DNA und einem negativen HBV-DNA-Nachweis bei der letzten Untersuchung nachweisbar (Tabelle 73).

letzte HBV-DNA negativ	maximale HBV-DNA (Quartile)				p
	1 (n = 5)	2 (n = 6)	3 (n = 67)	4 (n = 133)	
ja (n = 360)	5 (100,0 %)	5 (83,3 %)	61 (91,0 %)	107 (80,5 %)	0,192
nein (n = 248)	0	1 (16,7 %)	6 (9,0 %)	26 (19,5 %)	

Tabelle 73: **Behandelte Patienten mit negativem letzten HBV-DNA-Nachweis in Abhängigkeit von der Höhe der maximalen HBV-DNA (n = 211**)

4.7.5 Zirrhose-Patienten

Von den 8 nicht behandelten Zirrhose-Patienten hatten bei der letzten Messung 6 (75,0 %) eine negative HBV-DNA im Vergleich mit 96,9 % der behandelten Zirrhose-Patienten (p = 0,096, Tabelle 74).

letzter HBV-DNA-Nachweis negativ	Therapie nein (n = 8)	Therapie ja (n = 32)	p
ja (n = 37)	6 (75,0 %)	31 (96,9 %)	0,096
nein (n = 3)	2 (25,0 %)	1 (3,1 %)	

Tabelle 74: **Häufigkeit eines negativen HBV-DNA-Nachweises bei der letzten Untersuchung bei 40 Patienten mit einer klinischen Zirrhose in Abhängigkeit von einer Therapie**

Unter den 232 Patienten mit einer Leberbiopsie war die HBV-DNA bei der letzten Messung bei 94,4 % der Patienten mit einer Zirrhose (Stadium F4) negativ, während dies nur bei 52,1 % der Patienten ohne Fibrose der Fall war(p < 0,001, Tabelle 75).

letzter HBV-DNA-Nachweis negativ	Fibrosestadium					p
	0 (n = 96)	1 (n = 69)	2 (n = 27)	3 (n = 22)	4 (n = 18)	
ja (n = 151)	50 (52,1 %)	42 (60,9 %)	23 (85,2 %)	19 (86,4 %)	17 (94,4 %)	< 0,001
nein (n = 81)	46 (47,9 %)	27 (39,1 %)	4 (14,8 %)	3 (13,6 %)	1 (5,6 %)	

Tabelle 75: **Zusammenhang zwischen Fibrosestadium und zuletzt negativer HBV-DNA bei 232 Patienten mit einer Leberbiopsie**

Von den 40 Patienten mit klinischer Zirrhose war die HBV-DNA bei der letzten Messung bei 37 Patienten (92,5 %) negativ, aber nur bei 56,9 % der Patienten ohne Zirrhose (p < 0,001, Tabelle 76).

letzter HBV-DNA-Nachweis negativ	Zirrhose nein (n = 588)	Zirrhose ja (n = 40)	p
ja (n = 360)	323 (56,9 %)	37 (92,5%)	0,096
nein (n = 248)	245 (43,1 %)	3 (7,5%)	

Tabelle 76: **Häufigkeit eines negativen HBV-DNA-Nachweises bei der letzten Untersuchung in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Zirrhose bei 608 Patienten**

5 Diskussion

5.1 Epidemiologie und Verlauf in der Gesamtgruppe

Es existieren nur wenige Studien zur Epidemiologie der chronischen HBV-Infektion in Deutschland (HEINTGES et al., 1994; MARSCHALL et al., 2005; NIEDERAU, 2007a). Daher wurden in der vorliegenden Untersuchung die Daten von 608 Patienten mit positivem HBsAg-Nachweis aus der Ambulanz eines Krankenhauses der Regelversorgung ausgewertet. Es handelte sich um 244 Frauen (40,1 %) und 364 Männer (59,9 %), die bei der Erstvorstellung ein mittleres Alter von 40,4 ± 13,8 Jahren aufgewiesen hatten. Die Geschlechtsverteilung entspricht den Angaben anderer Studien, in denen der Anteil Hepatitis B-infizierter Männer deutlich höher war als der der Frauen (CROOK et al., 2003; CHEN et al., 2005; RKI, 2005; YUEN et al., 2005; RIBES et al., 2006; TONG et al., 2006; RKI, 2012).

Betrachtet man den natürlichen Verlauf der Hepatitis B, bei dem nur etwa 25 % der Patienten das klinische Bild einer akuten Hepatitis aufweisen (HEINTGES et al., 1994), überrascht es nicht, dass die Diagnose der chronischen HBV oft eher zufällig im Rahmen von Blutspenden oder betriebsärztlichen Untersuchungen (34,5 %) oder bei Blutabnahmen während der Schwangerschaft (31,5 %) gestellt wurde. Nur bei 21,7 % der Patienten war der HBsAg-Nachweis im Anschluss an die Feststellung erhöhter Transaminasen erfolgt. Nicht zuletzt wegen eines subklinischen Verlaufs beziehungsweise des für den Patienten lange Zeit unbekannten Trägerstatus konnte der Infektionsweg nur selten mit Sicherheit identifiziert werden. Tatsächlich wissen etwa 65 % der chronisch HBV-Infizierten nichts von ihrer Infektion (MA et al., 2007; WU et al., 2007). In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 56,6 % eine peripartale Infektion auf Grund der Anamnese beziehungsweise des Migrationshintergrundes als wahrscheinlich angenommen. Der Infektionsweg blieb bei 30,6 % der Patienten unklar. Im Allgemeinen werden oft ein Drogenkonsum und häufig wechselnde Sexualkontakte als Infektionsquellen für eine Ansteckung mit Hepatitis B (und auch C) angenommen (NIEDERAU et al., 2007; RKI, 2012). Diese Infektionswege spielten in der vorliegenden Untersuchung bezogen auf die Gesamtzahl HBsAg-positiver Personen eine eher geringe Rolle, besitzen aber vermutlich für Neuinfektionen eine größere Bedeutung. Die hier erhobenen Daten sollten auch nicht über die Tatsache hinweg täuschen, dass das Infektionsrisiko für Verwender injizierbarer Drogen und für Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht ist (HEINTGES et

al., 1994; NIEDERAU, 2007a; REISER, 2009; FISCHER et al., 2012; RKI, 2012).

Auch Infektionen im Rahmen der Berufsausübung (2,8 %) wurden hier nur gelegentlich als Infektionsweg genannt. Berufsbedingte Infektionen sind nach dem aktuellen epidemiologischen Bulletin des Robert-Koch-Institutes durch Einhaltung der Hygienestandards seit zehn Jahren deutlich rückläufig (RKI, 2012). Trotz sorgfältiger Vorsichtsmaßnahmen kommen Infektionen des medizinischen Personals sporadisch, beispielsweise bei invasiven Tätigkeiten im Zuge der Notfallversorgung oder sehr beengtem Operationsfeld bis heute vor. Der zuständigen Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtpflege wurden für das Jahr 2011 aber bundesweit nur 57 Fälle einer vermutlich berufsbedingt erworbenen Hepatitis B angezeigt (RKI, 2012).

Kontaminierte Blutprodukte, die in den Vorstellungen von Patienten als Infektionsquelle eine große Rolle spielen (NIEDERAU et al., 2006), wurden in unserem Patientengut ebenfalls nur bei einem geringen Prozentsatz (2,6 %) als Infektionsquelle genannt. Dieser Anteil scheint unverhältnismäßig hoch zu sein, denn durch die in Deutschland gesetzlich vorgeschriebene Testung von Blutprodukten auf HBsAg (seit 1970) und anti-HBc (seit 2006) wird das Risiko einer unerkannt infektiösen Blutspende nur auf 1 : 800.000 geschätzt (HOURFAR et al., 2008). Da die Infektionen unserer Patienten teilweise sehr lange Zeit zurückliegen sowie ein hoher Anteil an Migranten aus Ländern mit geringeren gesetzlichen Auflagen besteht, ist allerdings vorstellbar, dass sich ein größerer Teil dieser Patienten tatsächlich mit nicht ausreichend getesteten Blutprodukten infiziert hatten.

5.2 Epidemiologie und Verlauf in Abhängigkeit von der Herkunft der Patienten

Deutschland zählt zu den Ländern mit einer niedrigen Hepatitis B-Prävalenz (THIERFELDER et al., 2001; KIM et al., 2004; RKI, 2005; NARDONE et al., 2009). In unserer Studie waren nur 34,9 % der Patienten in Deutschland geboren. Die übrigen Patienten waren zu 30,4 % türkischer Herkunft, die restlichen 34,7 % der Patienten verteilten sich auf viele weitere Nationalitäten und Regionen (GUS-Staaten, Ost- und Südeuropa mit Balkan, Naher und Mittlerer Osten, Südasien, Fernost, Afrika, Südamerika), d.h. Länder mit einer mittleren oder hohen Hepatitis B-Prävalenz.

In der Gesamtbevölkerung Deutschlands beträgt der Ausländeranteil etwa 13,0 % und es leben 10,7 Millionen Migranten aus 194 verschiedenen Ländern in Deutschland. Die Mehrheit dieser Menschen stammt aus Europa (7,4 Millionen Menschen), knapp die Hälfte davon aus den Mitgliedstaaten der Europäischen Union (3,5 Millionen). Die wichtigsten Herkunftsländer sind die ehemalige Sowjetunion und ihre Nachfolgestaaten mit 2,4 Millionen Personen, die Türkei mit 1,5 Millionen und Polen mit 1,1 Millionen Menschen (DESTATITS, 2012). Die Bevölkerungsstruktur im Ruhrgebiet weicht hiervon ab: Bedingt durch die hohen Zuwanderungsraten türkischer „Gastarbeiter“ in den 1960er und 1970er Jahren, die ihre Familien zu sich nahmen und hier sesshaft wurden, ist im Ruhrgebiet heute der Anteil der Türken an der ausländischen Bevölkerung mit 41,9% besonders hoch (BUTZIN et al., 2009). Auch bundesweit sind etwa 2/3 der Menschen mit chronischer HBV-Infektion nicht in Deutschland geboren, wobei der Anteil der türkisch-stämmigen Patienten bundesweit etwas geringer als im Ruhrgebiet ist (FISCHER et al., 2012).

Möglicherweise ist der Anteil der Migranten an der Gesamtgruppe aller Menschen mit chronischer HBV-Infektion noch höher als dies unsere Daten aus dem Ruhrgebiet und eine aktuelle bundesweite Untersuchung zeigen. Wahrscheinlich haben eine Reihe von Migranten, insbesondere wenig integrierte Patienten aus der Türkei oder der ehemaligen UdSSR sowie Asylbewerber nur unzureichenden Zugang zum deutschen Gesundheitswesen. Bedingt durch die Zuweisung der hier untersuchten Patienten wurden nur krankenversicherte Personen erfasst, so dass der Migrantenanteil bei chronisch HBV-Infizierten vermutlich noch höher als 2/3 liegt.

Zahlreiche Studien zeigen, dass die Migration aus Gebieten mit mittlerer und hoher HBsAg-Prävalenz zu einem Anstieg der Prävalenz im Zuzugsland führt, beispielsweise liegen hierzu Daten aus den Niederlanden (KRETZSCHMAR et al., 2002; MARSCHALL et al., 2008; VELDHUIJZEN et al., 2010), England und Wales (HAHNE et al., 2004) sowie Dänemark und Schweden (LINDH et al., 1993) vor. Marschall et al. führten im Jahr 2003 auf der Basis deutscher Bevölkerungsstatistiken eine epidemiologische Schätzung der HBsAg-Prävalenz bei verschiedenen erwachsenen Bevölkerungsgruppen durch und ermittelten einen Migrantenanteil von 42 % unter allen HBsAg-Trägern in Deutschland. Das Risiko für eine chronische HBV-Infektion sei für Migranten 4,3 bis 7,1 Mal höher als für Deutsche ohne Migrationshintergrund (MARSCHALL et al., 2005). In einer bundesweiten Erfassung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion betrug der Migrantenanteil aber sogar 63,1 %, unter

ihnen am häufigsten Türken (22,4 %) (FISCHER et al., 2012). Eine weitere kleinere Untersuchung aus dem Ruhrgebiet zeigte ebenfalls, dass etwa 2/3 der Menschen mit chronischer HBV-Infektion nicht in Deutschland geboren sind (NIEDERAU, 2007a).

Bei anhaltender Migration wird deshalb auch die HBV-Prävalenz trotz der systematischen HBV-Impfung der in Deutschland geborenen Kinder in den nächsten Jahren wahrscheinlich nicht wesentlich sinken.

Die statistische Auswertung der Zusammenhänge zwischen der Herkunft der Patienten und epidemiologischen, demographischen und virologischen Parametern zeigte, dass deutsche Patienten zum Zeitpunkt des HBsAg-Nachweises statistisch signifikant älter waren als Patienten mit Migrationshintergrund: Unter dem Altersmedian von 39 Jahren lagen nur 30,7 % der deutsch-stämmigen Patienten, aber 61,6 % der in der Türkei geborenen Patienten und 56,9 % der Patienten sonstiger Herkunft. Diese Daten spiegeln die unterschiedlichen Infektionswege in Gebieten mit niedriger, mittlerer und hoher HBV-Prävalenz wider. In Endemiegebieten überwiegt eine vertikale Übertragung (WONG et al., 1984; GOLDSTEIN et al., 2005; DE LA HOZ et al., 2008), so dass die Infektionsdauer länger ist als bei Patienten, die sich erst im Erwachsenenalter infizieren.

Eine vertikale (peripartale) Übertragung wurde bei 91,4 % unserer türkischen Patienten und bei 76,8 % der übrigen Migranten als Infektionsweg ermittelt oder anhand der Anamnese als wahrscheinlich angenommen, während dies nur bei 6,1 % der deutsch-stämmigen Patienten der Fall war. Unter den deutsch-stämmigen Patienten blieb der Übertragungsweg bei über zwei Drittel (69,3 %) unklar, bei wenigen Patienten konnte eine Infektion über den Partner (9,4 %), intravenöse Drogen (6,6 %), Blutprodukte oder die berufliche Tätigkeit (jeweils 4,2 %) als Übertragungswege verifiziert werden.

Auch hinsichtlich der Arbeitssituation zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Bevölkerungsgruppen. Der Anteil arbeitsloser deutsch-stämmiger Patienten betrug 14,7 %, der der Migranten türkischer und sonstiger Herkunft dagegen 25,4 %. Diese Zahlen entsprechen nach Angaben der Bundesagentur für Arbeit (Regionaldirektion Oberhausen) jeweils etwa den regionalen Arbeitslosenquoten für Deutsche und Ausländer für den hier ausgewerteten Untersuchungszeitraum (BUNDESAGENTUR FÜR ARBEIT, 2013). Aus diesen Ergebnissen kann einerseits der Schluss gezogen werden, dass die chronische HBV-Infektion per se nicht zu einer Erhöhung der Arbeitslosigkeit beiträgt.

Andererseits belegen die Daten aber, dass es unter den Migranten in Deutschland eine große Zahl an arbeitslosen HBV-Infizierten gibt, die wahrscheinlich noch durch eine hohe Dunkelziffer an nicht arbeitenden, nicht krankenversicherten und folglich in der vorliegenden Studie nicht erfassten Personen erweitert wird.

Deutschstämmige Patienten hatten mehr Beschwerden und eine stärkere Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit als Migranten. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer früheren Untersuchung bei Patienten mit HCV-Infektion berichtet (NIEDERAU und KAPAGIANNIDIS, 2006).

In den letzten Jahren stieg bei Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion der Anteil an HBeAg-Negativen kontinuierlich an. Früher konnte man bei deutschstämmigen Patienten häufiger HBeAg nachweisen als bei Patienten mit einem Migrationshintergrund. So waren vor etwa 6 Jahren 55,6 % der deutschen Patienten HBeAg-negativ gegenüber 73,6 % der türkischen und 69,5 % der sonstigen Migranten (Niederau 2007). In der jetzt vorliegenden, zeitlich später durchgeführten Auswertung war der Anteil HBeAg-negativer Patienten mit 75,0 % in der deutsch-stämmigen Gruppe mit 82,7 % bei den türkischen Patienten und mit 78,7 % bei Patienten sonstiger Herkunft in allen Herkunftsgruppen angestiegen; zwischen diesen drei Gruppen waren jetzt keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr zu verzeichnen.

Therapiehäufigkeit und -art waren nicht mit der Herkunft assoziiert. Allerdings fiel der letzte dokumentierte DNA-Nachweis bei 70,3 % der deutsch-stämmigen Patienten, aber nur bei 53,0 % der Migranten negativ aus. Hiermit ging ein tendenziell geringerer Anteil an deutschen Patienten mit einer maximalen GPT-Aktivität oberhalb des Medians einher (42,5 % bei Deutschstämmigen vs. 53,5 % bei Türkischstämmigen bzw. 51,5 % bei Migranten anderer Herkunft). Möglicherweise sind diese Unterschiede mit der unterschiedlich langen Krankheitsdauer in den drei Herkunftsgruppen assoziiert.

5.3 Therapieindikation

Insgesamt war eine Therapie der Hepatitis bei 211 von 608 Patienten (34,7 %) eingeleitet worden, wobei für die Erstbehandlung zunächst oft eine Monotherapie mit Lamivudin (32,2 % von 211 Patienten), Entecavir (27,5 %) oder Interferon (27,0 %) verwendet wurde. Der hohe Prozentsatz von Patienten mit Lamivudintherapie beruht darauf, dass in der vorliegenden Untersuchung auch bereits vorbehandelte Personen erfasst wurden. Seit 2010 wird Lamivudin wegen der häufigen Resistenzbildung nicht mehr zur Primärtherapie empfohlen und statt dessen vermehrt auf wirksamere Polymerasehemmer wie Entecavir bzw. Tenofovir oder auf Interferon zurückgegriffen (EASL, 2012). Bei Zweit- und Folgebehandlungen wurde in unserer Kohorte vermehrt Adefovir (21,7 %) oder Telbivudin (15,7 %) eingesetzt beziehungsweise Kombinationen aus Adefovir und Lamivudin (33,3 %). Andere Kombinationen aus zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga beziehungsweise Interferon und einem Nukleosid-/Nukleotidanalogon kamen nur in Einzelfällen vor.

Bei der Erstbehandlung wurde ausschließlich eine Monotherapie eingesetzt: Am häufigsten (32,2 %) wurde Lamivudin verwendet, gefolgt von Entecavir (27,5 %) und Interferon (27,0 %), während seltener Tenofovir (12,8 %) oder Adefovir (0,5 %) verwendet wurde. Dies ist sicherlich dadurch bedingt, dass einige Substanzen wie Tenofovir erst später die Zulassung zur Behandlung der chronischen HBV erhielten.

Die Indikation zur Therapie wird teilweise kontrovers diskutiert. Die aktuellen deutschen Leitlinien empfehlen eine antivirale Therapie bei einem HBV-DNA von > 10.000 Kopien/ml (entsprechend > 2.000 IU/ml) und wiederholten Erhöhungen der GPT-Aktivität oder bei einer histologisch nachgewiesenen deutlichen Hepatitis und Fibrose (CORNBERG et al., 2011). Abweichend hiervon nennt die aktuelle amerikanische Leitlinie der *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) als Grenzwert der HBV-DNA > 100.000 Kopien/ml (LOK und MCMAHON, 2009). Im Gegensatz zu den älteren deutschen Leitlinien (MANNS et al., 2004; NIEDERAU, 2004) und der aktuellen amerikanischen Leitlinie (LOK und MCMAHON, 2009) wird in der aktuellen deutschen Leitlinie der HBeAg-Nachweis nicht mehr als Kriterium für die Therapieindikation berücksichtigt.

Die zunehmend engere Abhängigkeit der Therapieindikation von der Viruslast hängt auch mit den Ergebnissen einer großen prospektiven Kohortenstudie aus Taiwan zusammen: Bei der so genannten REVEAL-Studie (*Risk Evaluation of*

Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-Hepatitis B-Virus, CHEN et al., 2006a) handelt es sich um eine populationsbasierte Studie an 3.653 HBsAg-positiven Patienten, die im Rahmen eines Screenings unter 28.870 Bewohnern von zehn taiwanesischen Städten gefunden wurden. In dieser Studie stieg das Risiko für die Entwicklung von Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom (HCC) bei einer HBV-DNA über 10.000 Kopien/ml (> 2.000 IU/ml) signifikant an, während die Höhe der GPT nur eine untergeordnete Rolle spielte (CHEN et al., 2006a). Hierzu muss aber kritisch angemerkt werden, dass die Patienten der REVEAL-Studie aus Taiwan stammten, also aus einem asiatischen Land, in dem der perinatale Infektionsweg des Hepatitis B-Virus dominiert und die Daten folglich nicht uneingeschränkt auf Länder mit niedriger HBV-Prävalenz und hauptsächlich horizontaler Infektion, z. B. Deutschland, übertragen werden können.

Konform mit den aktuellen deutschen Leitlinien wurden im eigenen Patientengut von 211 Patienten mit einer maximalen HBV-DNA < 2.000 U/ml nur 7 Patienten behandelt (3,3 %), während 204 der 397 Patienten (51,4 %) mit einer maximalen HBV-DNA > 2.000 U/ml behandelt wurden. Bezüglich der GPT-Aktivität zeigte sich, dass von 152 Patienten mit GPT-Aktivitäten über 111 U/l (d.h. mit Werten im höchsten Quartil aller GPT-Werte) nur 30,9 % der Patienten (n = 47) nicht behandelt wurden, während unter den Patienten mit einer maximalen GPT in der untersten Quartile 93,9 % keine Therapie erhielten. Diese Daten zeigen, dass die Therapieindikation nicht nur nach der Höhe der HBV-DNA, sondern zum Teil auch nach der Höhe der GPT ausgerichtet wurde. Auch an anderer Stelle wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Höhe der GPT im Vergleich zur HBV-DNA aber eine weniger wichtige Rolle spielt (CHEN et al., 2006a; NIEDERAU, 2007b).

Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung auch eine hoch signifikante Korrelation zwischen den maximalen GPT- und HBV-DNA-Werten, die darauf hinweist, dass nicht nur die Viruslast allein in die Therapieentscheidung einbezogen werden sollte: 61,3% der Patienten mit einer sehr hohen Viruslast, d.h. einer maximalen HBV-DNA im vierten Quartil, wiesen auch eine stark erhöhte GPT-Aktivität, d.h. GPT-Werte im vierten Quartil, auf ($p < 0,001$). Bei den meisten Patienten mit einer hohen HBV-DNA-Viruslast und einer erhöhten GPT-Aktivität ist die Therapieindikation also auch ohne das Ergebnis einer Leberpunktion gut zu stellen.

In den Therapieleitlinien (LOK und MCMAHON, 2009; CORNBERG et al., 2011) werden neben der Höhe der HBV-DNA und der GPT auch der Grad der Entzündung und das Fibrosestadium als Kriterien für die Therapieindikation herangezogen, wobei das Ausmaß der Entzündung und Fibrose – ähnlich wie in der eigenen Untersuchung - auf einer Skala von 0-4 eingeteilt wird: Diese Skalierung ist der Klassifikation von Scheuer, Batts und Ludwig (SCHEUER, 1991; BATTS und LUDWIG, 1995), die in der hier untersuchten Kohorte benutzt wurde bzw. der Klassifikation der französischen METAVIR-Gruppe vergleichbar (BEDOSSA und POYNARD, 1996; LEFKOWITCH, 2007). Von den 234 Patienten, bei denen eine Leberbiospie durchgeführt worden war, wurden 54,3 % antiviral behandelt, während nur 22,5 % der nicht Punktierten therapiert wurden. Tatsächlich wiesen nur 11 % der punktierten Patienten keine Entzündung in der Leberbiopsie auf, während 41 % ein Entzündungsstadium von ≥ 2 hatten. Von den punktierten Patienten hatten zudem 28 % ein Fibrosestadium ≥ 2.

Patienten, bei denen eine Leberpunktion durchgeführt worden war, hatten also meist HBV-DNA-Werte > 2.000 IU/ml und eine erhöhte GPT-Aktivität. Etwa drei Viertel aller Patienten, bei denen eine Leberpunktion durchgeführt worden war, hatten maximale GPT-Werte über dem Median von 59 U/l. Unsere Daten weisen jedoch darauf hin, dass die Leberpunktion gelegentlich auch bei HBV-DNA-Werten < 2.000 IU/ml eine schwere Entzündung und Fibrose zeigt, so dass dann eine Therapie indiziert ist. So wurde bei 4 von 155 Patienten mit einem HBV-DNA-Wert im untersten Quartil (< 470 IU/ml) histologisch eine Fibrose der Schweregrade 3 oder 4 nachgewiesen.

Bei Patienten mit relativ geringer Viruslast, aber erhöhten Serumtransaminasen ist die Therapieindikation schwieriger zu stellen; auch in den aktuellen Leitlinien müssen diese sogenannten Immuntoleranten (hohe Virusreplikation ohne wesentliche Immunreaktion) nicht behandelt werden (LOK und MCMAHON, 2009; CORNBERG et al., 2011). In dieser unklaren Situation hilft dann oft das Ergebnis der Leberpunktion, das nicht selten weitere hepatotoxische Kofaktoren wie z. B. eine Fettleber zeigt, so dass man wichtige Differential-diagnosen für erhöhte GPT-Werte mithilfe einer Leberpunktion überprüfen kann. Sieht man in der Leberpunktion eine Erklärung für die erhöhten Serumtransaminasen, würde man bei einer HBV-DNA unter oder um 2.000 IU/ml keine antivirale Therapie einleiten. Auf der anderen Seite würde man bei erheblicher Leberfibrose auch bei einer HBV-DNA < 2.000 IU/ml therapieren.

Auch bei den Patienten mit einer besonders hohen Viruslast, aber einer relativ niedrigen GPT-Aktivität ist die Therapieindikation nicht immer einfach zu stellen. Bei diesen Patienten mit hoher Virusreplikation kann aber auch bei normalen Serumtransaminasen in der Leber doch Entzündung oder Fibrose bestehen, so dass hier sehr häufig (80 %) eine Leberpunktion zur Frage der Therapieindikation erfolgte. Vice versa war die Biopsierate mit etwa 65 % auch in der Gruppe von Patienten besonders hoch, die eine hohe GPT und eine eher niedrige HBV-DNA hatten.

Bei der Therapieentscheidung gilt es also, diejenigen Patienten mit einem hohen Risiko zu selektieren: Patienten mit Zirrhose, schwerer Fibrose, hoher Viruslast und hoher Transaminasenaktivität (YANG et al., 2002; CHEN et al., 2006a; ILOEJE et al., 2006; ILOEJE et al., 2007; ADACHI et al., 2008; CHEN et al., 2010; CHEN und YANG, 2011).

Insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose benötigen eine konsequente antivirale Therapie unabhängig von der Höhe der Virämie (CORNBERG et al., 2011).

5.4 Prognose der chronischen HBV

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 30 Patienten (4,9 %) mindestens eine schwerwiegende Komplikation in Form von Exitus (n = 21; 3,5 %), Lebertransplantation (n = 5; 0,8%) oder einem HCC (n = 20; 3,3 %) verzeichnet. Exitus und Lebertransplantation wurden in der vorliegenden Untersuchung unter dem Begriff Mortalität zusammengefasst, da wegen der heute sehr strengen Indikationsstellung für die Lebertransplantation ein baldiges Versterben der Patienten ohne das neue Organ als sehr wahrscheinlich gelten kann.

Unsere Mortalitätsrate von insgesamt 4,3 % ist nur eingeschränkt mit anderen Publikationen zu vergleichen, insbesondere weil die Mortalität eher selten Endpunkt von klinischen Studien zur chronischen Hepatitis B ist. Verwendet wurde die Mortalität als Endpunkt lediglich in klinischen Arzneimittelstudien, die mit dem Nachteil einer relativ kurzen Beobachtungsdauer von bis zu 2,5 Jahren behaftet sind und folglich den langen Erkrankungsverlauf eines chronisch HBV-Infizierten nur unzureichend widerspiegelt. Durch die lange Erkrankungsdauer ist es darüber hinaus schwierig, den Einfluss der chronischen Hepatitis B von anderen Mortalitätsrisiken zu differenzieren. Daher überrascht es nicht, dass in

allen aufgefundenen Studien, die u.a. auch die Mortalität als Zielparameter verwendeten (WAKED et al., 1990; ROBSON et al., 1992; REICHEN et al., 1994; LOPEZ-ALCOROCHO et al., 1997; LIAW et al., 2004; CHAN et al., 2005; CHANG et al., 2005; LAU et al., 2005; CHANG et al., 2006; HADZIYANNIS et al., 2006; LAI et al., 2006; SHERMAN et al., 2006; GISH et al., 2007), von keinen oder nur sehr vereinzelten Todesfällen berichtet wurde, die zudem nicht sicher durch die Hepatitis B verursacht wurden. In keiner der genannten Studien konnte deshalb eine Senkung der Mortalität durch die verwendete Therapie nachgewiesen werden.

Neben der Therapie wurde der Einfluss weiterer zahlreicher Faktoren auf die Mortalität und die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms untersucht. Unter anderem hatte besonders das Vorhandensein einer Leberzirrhose eine große prognostische Bedeutung (WEISSBERG et al., 1984; YU et al., 1997; TONG et al., 2001; CHEN et al., 2006a; CHAN et al., 2008). Bei Patienten mit Leberzirrhose war das Mortalitätsrisiko zwischen 1,8- und 10-mal so hoch wie bei Patienten ohne Zirrhose (WEISSBERG et al., 1984; CHEN et al., 2006a; CHAN et al., 2008). In der eigenen Untersuchung war dieser Zusammenhang für die deutschstämmigen Patienten statistisch signifikant. Sie waren mit einem Anteil von 10,4 % statistisch signifikant häufiger von einer Leberzirrhose betroffen als türkisch-stämmige Patienten (4,3 %) und Patienten mit anderer Herkunft (4,7 %). Auch waren Todesfälle und Lebertransplantationen in der Gruppe deutscher Patienten statistisch signifikant häufiger als bei Migranten: Von insgesamt 26 Todesfällen und Lebertransplantationen betrafen 57,5 % deutschstämmige Patienten, 15,4 % Türken und 26,9 % Patienten sonstiger Herkunft. Die 20 HCC-Fälle waren hingegen nicht mit der Herkunft assoziiert.

Eine Ursache für das häufigere Vorkommen der Leberzirrhose unter den deutschen Patienten könnte ein höherer Alkoholkonsum sein. Er spielte hier bei 13,2 % der deutschen, aber nur bei 2,2 % der türkischen Patienten bzw. bei 5,7 % der Patienten sonstiger Herkunft eine Rolle. Auch in anderen Studien wurde eine schwache Korrelation zwischen Alkoholkonsum und dem klinischen Outcome der chronischen Hepatitis B gefunden (YU et al., 1997; WANG et al., 2003; JEE et al., 2004). In einer unlängst publizierten Querschnittstudie an fast 12.000 Taiwanesen wurden Interaktionen zwischen Alkohol, dem HBsAg-Trägerstatus und der HCC-Entstehung nachgewiesen, das Alkoholtrinken allein stellte aber keinen unabhängigen Risikofaktor dar (LIAO et al., 2012).

Neben dem Alkoholkonsum waren Alter und Geschlecht der Patienten mit dem Risiko von Leberzirrhose, Mortalität und HCC assoziiert. Personen, die sich in der Kindheit mit dem HBV anstecken, haben mit hoher Wahrscheinlichkeit einen chronischen Krankheitsverlauf und insgesamt eine ungünstigere Prognose als bei späterer Infektion. Zudem steigt die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen wie HCC, Zirrhose, Leberversagen und Tod mit zunehmendem Alter an (CHEN et al., 2006a; ILOEJE et al., 2006; TONG et al., 2007; CHAN et al., 2008; WILT et al., 2008). Dies bestätigte sich in der vorliegenden Untersuchung. Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden Komplikationen steigt mit der Infektionsdauer beziehungsweise mit steigendem Lebensalter. Auch nach dichotomer Trennung der Altersangaben nach dem Median waren von den insgesamt 26 Todesfällen und Lebertransplantationen 25 Patienten älter als der Median von 39 Jahren und nur ein Patient verstarb im Alter unter 39 Jahren. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es auch nach anderen Studien keine Evidenz dafür, dass unter 40-jährige Patienten, die erhöhte HBV-DNA-Werte haben oder HBeAg-positiv sind und deren GPT im Normalbereich liegt, in höherem Lebensalter ein gestiegenes Risiko für schwere Lebererkrankungen oder ein HCC aufweisen (LOK und MCMAHON, 2009; MCMAHON, 2010).

Auch das Geschlecht war in der jetzigen Kohorte eindeutig mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert: Von 26 Verstorbenen und Transplantierten waren 24 männlich und nur zwei weiblich. Dieser Zusammenhang wurde schon vormals beschrieben (CROOK et al., 2003; CHEN et al., 2005; YUEN et al., 2005; RIBES et al., 2006; TONG et al., 2006), ohne dass die Gründe hierfür im einzelnen aufgedeckt werden konnten. Wahrscheinlich haben Männer weitere Co-Faktoren, die den Verlauf der HBV-Infektion ungünstig beeinflussen, hierzu zählt insbesondere der Alkoholkonsum.

Univariat waren Alter, Geschlecht, Herkunft und Leberzirrhose mit der Mortalität und der HCC-Entstehung assoziiert. Bei der multivariaten Analyse entfiel der Einfluss der Herkunft, so dass dann Alter, Geschlecht und Leberzirrhose die Prognose bestimmten. Dieses Ergebnis deckt sich mit Berichten, denen zufolge bei gutem Therapieansprechen das HCC-Risiko gesenkt, aber nicht beseitigt werden kann. Besonders für männliche Patienten höheren Alters sowie bei Vorliegen einer Zirrhose bleibt ein erhöhtes Risiko bestehen (LOK und MCMAHON, 2009). Der nach bisherigen Erfahrungen sicherste Weg zur Verbesserung der Prognose besteht in der engmaschigen HCC-Kontrolle dieser Hochrisikogruppe gemäß Empfehlungen der AASLD, um auch kleine Tumoren

frühzeitig entdecken und behandeln zu können (BRUIX und SHERMAN, 2005; KUO et al., 2010).

In Zusammenhang mit dem HCC-Risiko soll noch auf α-Fetoprotein (AFP) eingegangen werden, dessen Rolle bei der Diagnose und Überwachung des HCC kontrovers diskutiert wird. In der vorliegenden Untersuchung hatten 35,6 % der Patienten mit einem HCC AFP-Werte unter 50 ng/ml, jeweils 29,4% der HCC-Patienten wiesen Werte zwischen 51-150 ng/ml oder über 500 ng/ml auf. Alle Patienten mit einem Wert über 500 ng/ml litten auch an einem HCC. Dies bedeutet, dass erst bei diesem hohen Wert eine sichere Diskriminierung zwischen Patienten mit und ohne HCC möglich war. Zu gegenteiligen Ergebnissen kamen Trevisani et al.: Sie ermittelten bei einem Schwellenwert von 200 ng/ml eine höhere Sensitivität (22,4 %) und Spezifität (66-97 %) als bei einem Schwellenwert von 400 ng/ml (17,1% bzw. 60-96 %) (TREVISANI et al., 2001). Demgegenüber bescheinigten Torzilli et al. der AFP-Bestimmung eine nahezu 99 %-ige Sensitivität und Spezifität bei einem Grenzwert von 200 ng/ml (TORZILLI et al., 1999), was zu einer Senkung des Schwellenwertes in den AASLD-Richtlinien von 400 ng/ml auf 200 ng/ml führte (LOK und MCMAHON, 2009). Auf Grund dieser divergierenden Beobachtungen scheint die AFP-Bestimmung ein nur unzureichendes Testinstrument zur HCC-Diagnose zu sein. Dennoch kann sie sich zur Verlaufsuntersuchung eignen, da sich eine signifikante Korrelation mit der Tumorgröße zeigte (ABBASI et al., 2012).

5.5 Status bei letzter Vorstellung

Während der frühen, hoch replikativen Phase der Infektion sind die meisten Patienten sowohl HBsAg- als auch HBeAg-positiv. Die chronische Phase ist durch eine Persistenz des HBsAg über mehr als sechs Monate charakterisiert, bei gleichzeitigem Vorhandensein oder Fehlen von HBeAg. Der positive HBeAg-Nachweis ist mit einer hohen Infektiosität assoziiert, und nur bei etwa 10 % dieser Patienten bilden sich Antikörper gegen das HBeAg (BEASLEY et al., 1983). In der vorliegenden Untersuchung war von 608 HBsAg-Trägern bei 130 Patienten (21,4 %) auch der Nachweis des HBeAg positiv, entsprechend waren 78,6 % der Patienten HBeAg-negativ. In einer bundesweiten Querschnittstudie betrug das Verhältnis HBeAg-positiver und -negativer Patienten 36,6 % zu 63,4 % (FISCHER et al., 2012). In Deutschland und auch den Vereinigten Staaten steigt die Inzidenz der HBeAg-negativen Erkrankungsform kontinuierlich an. Ein Verlust des HBeAg und ein Nachweis

von anti-HBe ist oft mit einem Wechsel zu einer Phase mit geringerer Virusreplikation (WHO, 2009) assoziiert.

Ein HBeAg-Verlust trat im Beobachtungszeitraum bei 26 von 130 antiviral behandelten Patienten (20,0 %) auf. Er war in 18 Fällen mit der Bildung von anti-HBe als Zeichen einer Serokonversion verbunden (CORNBERG et al., 2011) und ereignete sich acht-mal ohne Antikörperbildung. 24 HBeAg-Verluste traten bei Behandelten und nur zwei bei Nicht-Behandelten auf. Unter den Behandlungen waren häufig Therapien mit Lamivudin (n=6), Interferon (n=5) oder Entecavir (n=5) vertreten, andere Arzneimittel beziehungsweise Kombinationen wurden jeweils bei ein bis zwei Patienten verwendet. Wegen der kleinen Fallzahlen in den einzelnen Therapie-Subgruppen lassen sich jedoch keine statistischen Vorteile einer bestimmten Medikation ableiten. Unabhängig hiervon geht man heute davon aus, dass die Unterscheidung zwischen HBeAg-positiven und -negativen Patienten für Therapieentscheidung und Medikamentenwahl von untergeordneter Bedeutung ist (REISER, 2009).

Eine antivirale Therapie bei HBeAg-negativen Patienten führt nur sehr selten zu einer HBsAg-Elimination (LAMPERTICO und LIAW, 2012). In der vorliegenden Untersuchung kam es lediglich bei sieben von 211 behandelten Patienten (3,3 %) zu einem HBsAg-Verlust, ein solcher kam allerdings auch bei vier nicht behandelten Patienten vor. Eine solche weitgehende Ausheilung der Erkrankung mit Verlust des HBsAg wird auch in der Literatur nur bei etwa 8 % der behandelten Patienten erwartet (NIEDERAU et al., 1996). Insgesamt fiel bei 360 Patienten (59,2 %) der letzte HBV-DNA-Nachweis negativ aus, d.h. das realistischere Therapieziel einer wirksamen Suppression der HBV-DNA (CORNBERG et al., 2011) war bei vielen Patienten erreicht.

In der Literatur gelten Serokonversionen von HBeAg und HBsAg als günstige Prognosefaktoren. Patienten, die im Verlauf einer HBV-Infektion einen HBsAg-Verlust haben, weisen eine deutlich bessere Prognose auf als Patienten mit dauerhaft positivem HBsAg-Nachweis (ILOEJE et al., 2007). Auch Patienten mit einer HBeAg-Serokonversion hatten eine bessere Prognose als diejenigen ohne HBeAg-Serokonversion (NIEDERAU et al., 1996). In der vorliegenden Untersuchung waren weder die Verluste noch die Serokonversionen für HBsAg und HBeAg mit der Prognose und den Komplikationsraten assoziiert (je $p > 0,1$). Viele frühere Studien zur Prognose nach HBsAg- oder HBeAg-Serokonversion waren noch vor der Zulassung hochwirksamer antiviraler Substanzen durchgeführt worden. Heute kann man die HBV-Replikation durch

Gabe der neuen Nukleot(s)idanaloga fast bei allen Patienten drastisch reduzieren. Die Hemmung der Virusreplikation ist deshalb heute wahrscheinlich die entscheidende Intervention, so dass die Frage der HBeAg-Serokonversion nur noch eine untergeordnete Bedeutung und somit auch keine signifikante Bedeutung mehr für die Prognose hat. Immerhin entwickelten nur 2 der 26 Patienten mit einem HBeAg-Verlust und nur ein Patient der 11 Patienten mit einem HBsAg-Verlust ein HCC. Keiner der Patienten mit HBeAg-Serokonversion verstarb an Zirrhosekomplikationen oder wurde transplantiert. Wegen der kleinen Fallzahlen blieben diese Zusammenhänge ohne statistische Signifikanz. Diesbezügliche Langzeitergebnisse der neuen Nukleot(s)idanaloga stehen noch aus.

6 Schlussfolgerungen

Bei Patienten mit positivem HBsAg ist im Hinblick auf die Therapieindikation die Selektion von Risikopatienten, bedeutsam. Als Risikofaktoren werden Leberzirrhose oder schwere Fibrose, eine große Viruslast und eine hohe GPT-Aktivität angesehen. In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 234 von 608 Patienten eine Leberbiospie durchgeführt. Hiervon wurden 54,3 % antiviral behandelt, aber nur 22,5 % der Patienten ohne Leberbiopsie. Es wiesen nur 11 % der punktierten Patienten keine Entzündungszeichen in der Leberbiopsie auf (entsprechend Stadium 0 auf einer 5-Stufen-Skala), aber bei 41 % lag eine Entzündung und bei 28 % eine Fibrose mindestens des Stadiums 2 vor. Und von den 234 Patienten mit Biopsie hatten knapp 20 % maximale DNA-Werte < 2.000 IU/ml, während mehr als 80 % höhere HBV-DNA-Werte aufwiesen. Etwa 75 % aller Patienten mit Leberbiopsie hatten maximale GPT-Werte über dem Median von 59 U/l. D.h., dass bei den meisten Patienten mit einer hohen HBV-DNA und einer erhöhten GPT die Therapieindikation auch ohne das Ergebnis einer Leberpunktion gegeben ist.

Die Therapieentscheidung ist bei Patienten mit relativ niedriger HBV-DNA, aber erhöhten Serumtransaminasen schwieriger und in diesen Fällen eine Leberbiopsie indiziert. Zeigt sich bei Patienten mit einem HBV-DNA-Wert ≤ 2000 IU/l im Rahmen der Biopsie eine schwere Leberfibrose, ist eine Therapie in Erwägung zu ziehen. Wenn andere hepatotoxische Kofaktoren die erhöhten GPT-Werte erklären (z.B. Fettleber), besteht keine Therapieindikation.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde bei 35 % der Patienten mindestens eine antivirale Therapie durchgeführt, hiervon hatten bei der letzten Messung nur 5 Patienten (2,4 %) eine HBV-DNA > 2.000 IU/ml, d.h. dass die aktuelle antivirale Therapie fast immer zu einer sehr wirksamen Hemmung der Virusreplikation führte.

Von allen 608 hier untersuchten Patienten verstarben 21 Patienten im Beobachtungszeitraum oder mussten lebertransplantiert werden, 20 Patienten entwickelten ein HCC (3,3 %) und 40 (6,6 %) eine Leberzirrhose. In der multivariaten Analyse war das Risiko für Mortalität und HCC mit einem Alter über 39 Jahre, männlichem Geschlecht und Vorliegen einer Leberzirrhose assoziiert, nicht aber mit der Höhe von HBV-DNA oder GPT und nicht mit Herkunft, serologischem Verlauf und Therapie. Dies zeigt, dass trotz hoher Ansprechraten der antiviralen Therapie mit resultierender Senkung der HCC-

Inzidienz ein Restrisiko bestehen bleibt, insbesondere bei älteren Männern sowie bei Zirrhose.

Das Verhältnis von HBeAg-positiven zu -negativen Patienten betrug hier 21,4 % zu 78,6 %. Zu einem HBeAg-Verlust kam es bei 26 von 130 Patienten (20,0 %), während ein HBsAg-Verlust nur bei 3,3 % aller Patienten auftrat. In der hier ausgewerteten Kohorte waren weder die Verlustraten noch die Serokonversionen für HBsAg und HBeAg mit der Prognose und den Komplikationsraten assoziiert (je $p > 0,1$). In der Literatur gelten Serokonversionen von HBeAg und HBsAg als günstige Prognosefaktoren, wobei viele Studien allerdings noch vor der Zulassung hochwirksamer antiviraler Substanzen durchgeführt wurden. Heute kann man die HBV-Replikation durch Gabe der neuen Nukleot(s)idanaloga fast bei allen Patienten drastisch reduzieren. Die Hemmung der Virusreplikation ist deshalb heute wahrscheinlich die entscheidende Intervention, so dass die Frage der HBeAg-Serokonversion nur noch eine untergeordnete Bedeutung für die Prognose hat.

7 Literaturverzeichnis

Abbasi A, Bhutto AR, Butt N, Munir SM (**2012**): Corelation of serum alpha fetoprotein and tumor size in hepatocellular carcinoma. J Pak Med Assoc 62, 33-36

Abdo AA, Abdou AM, Akarca US, Aljumah AA, Amir G, Bzeiz iK, Dixon J, Al Dweik NZ, El-Sayed MH, Esmat G, et al. (**2012**): A review of chronic hepatitis B epidemiology and management issues in selected countries in the Middle East. J Viral Hepat 19, 9-22

Adachi S, Shibuya A, Miura Y, Takeuchi A, Nakazawa T, Saigenji K (**2008**): Impact of occult hepatitis B virus infection and prior hepatitis B virus infection on development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis due to hepatitis C virus. Scand J Gastroenterol 43, 849-856

Batts KP, Ludwig J (**1995**): Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol 19, 1409-1417

Beasley RP, Hwang LY: Overview of the epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS (Hrsg.): Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: contemporary issues and future prospects. Williams & Wilkins, Baltimore (**1991)** 532-535

Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL (**1983**): Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet 2, 1099-1102

Bedossa P, Poynard T (**1996**): An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology 24, 289-293

Benhenda S, Cougot D, Buendia MA, Neuveut C (**2009**): Hepatitis B virus X protein molecular functions and its role in virus life cycle and pathogenesis. Adv Cancer Res 103, 75-109

Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S, Suarez E, Lavocat F, Snow-Lampart A, Frederick D, et al. (**2010**): Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. Gastroenterology 139, 1207-1217

Bronowicki JP, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin I, Chone L, Hudziak H, Rihn B, Delanoe C, LeFaou A, et al. (**1997**): Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. N Engl J Med 337, 237-240

Bruix J, Sherman M (**2005**): Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 42, 1208-1236

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

Bundesagentur für Arbeit (**2013**): Statistik nach Regionen. http://statistik.arbeitsagentur.de/Navigation/Statistik/Statistik-nach-Regionen/BA-Gebietsstruktur-Nav.html [25.1.2013].

Butzin B, Pahs R, Prey G (**2009**): Regionalkundliches Informationssystem des RVR zum Ruhrgebiet. http://www.ruhrgebiet-regionalkunde.de/ris_index.php [25.1.2013].

Chakvetadze C, Roussin C, Roux J, Mallet V, Petinelli ME, Pol S (**2011**): Efficacy of hepatitis B sero-vaccination in newborns of African HBsAg positive mothers. Vaccine 29, 2846-2849

Chan HL, Hui AY, Wong VW, Chim AM, Wong ML, Sung JJ (**2005**): Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatology 41, 1357-1364

Chan HL, Tang JL, Tam W, Sung JJ (**2001**): The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 15, 1899-1905

Chan HL, Tse CH, Mo F, Koh J, Wong VW, Wong GL, Lam Chan S, Yeo W, Sung JJ, Mok TS (**2008**): High viral load and hepatitis B virus subgenotype ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 26, 177-182

Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, et al. (**2006**): A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 354, 1001-1010

Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, Pastore G, Bacon BR, Poynard T, Joshi S, et al. (**2005**): A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. Gastroenterology 129, 1198-1209

Chen CJ, Yang HI (**2011**): Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. J Gastroenterol Hepatol 26, 628-638

Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH (**2006a**): Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 295, 65-73

Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA (**2005**): Chronic hepatitis B virus infection and mortality from non-liver causes: results from the Haimen City cohort study. Int J Epidemiol 34, 132-137

Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA (**2006b**): Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. Am J Gastroenterol 101, 1797-1803

Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, Su J, Sun CA, Liaw YF, Chen CJ (**2010**): Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. Gastroenterology 138, 1747-1754

Cohard M, Poynard T, Mathurin P, Zarski JP (**1994**): Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: direct and indirect metanalysis. Hepatology 20, 1390-1398

Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Sarrazin C, Dollinger MM, et al. (**2011**): Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. Z Gastroenterol 49, 871-930

Cotonat T, Quiroga JA, Lopez-Alcorocho JM, Clouet R, Pardo M, Manzarbeitia F, Carreno V (**2000**): Pilot study of combination therapy with ribavirin and interferon alfa for the retreatment of chronic hepatitis B e antibody-positive patients. Hepatology 31, 502-506

Craxi A, Di Bona D, Camma C (**2003**): Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Hepatol 39 Suppl 1, S99-105

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

Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV (**2004**): Global epidemiology of hepatitis B virus. J Clin Gastroenterol 38, S158-168

Dahmen A, Herzog-Hauff S, Bocher WO, Galle PR, Lohr HF (**2002**): Clinical and immunological efficacy of intradermal vaccine plus lamivudine with or without interleukin-2 in patients with chronic hepatitis B. J Med Virol 66, 452-460

de la Hoz F, Perez L, de Neira M, Hall AJ (**2008**): Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. Int J Infect Dis 12, 183-189

Destatits (**2012**): 10,7 Millionen Migranten aus 194 Ländern leben in Deutschland. Pressemitteilung des Statistischen Bundesamtes Nr. 448 vom 18.12.2012.

Di Bisceglie AM, Lyra AC, Schwartz M, Reddy RK, Martin P, Gores G, Lok AS, Hussain KB, Gish R, Van Thiel DH, et al. (**2003**): Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the United States: influence of ethnic status. Am J Gastroenterol 98, 2060-2063

EASL (**2012**): EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 57, 167-185

El-Serag HB (**2012**): Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 142, 1264-1273 e1261

El-Serag HB, Rudolph KL (**2007**): Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 132, 2557-2576

Evans AA, O'Connell AP, Pugh JC, Mason WS, Shen FM, Chen GC, Lin WY, Dia A, M'Boup S, Drame B, et al. (**1998**): Geographic variation in viral load among hepatitis B carriers with differing risks of hepatocellular carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 7, 559-565

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM (**2010**): Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 127, 2893-2917

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

Fleischer RD, Lok AS (**2009**): Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B. J Hepatol 51, 787-791

Ganem D, Prince AM (**2004**): Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. N Engl J Med 350, 1118-1129

Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M, Schuttler CG, Wend UC, Willems WR, Glebe D (**2010**): Occult hepatitis B virus infection: detection and significance. Dig Dis 28, 116-125

Gish RG, Lok AS, Chang TT, de Man RA, Gadano A, Sollano J, Han KH, Chao YC, Lee SD, Harris M, et al. (**2007**): Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 133, 1437-1444

Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, Moyer LA, Judson FN, Mottram K, Fleenor M, Ryder PL, Margolis HS (**2002**): Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs. J Infect Dis 185, 713-719

Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS (**2005**): A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. Int J Epidemiol 34, 1329-1339

Gonzalez SA, Keeffe EB (**2011**): Chronic viral hepatitis: epidemiology, molecular biology, and antiviral therapy. Front Biosci 16, 225-250

Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, Nguyen KK, Levitt BS, Nguyen MH (**2009**): Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. Hepatology 50, 727-734

Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, et al. (**2006**): Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. Gastroenterology 131, 1743-1751

Hahne S, Ramsay M, Balogun K, Edmunds WJ, Mortimer P (**2004**): Incidence and routes of transmission of hepatitis B virus in England and Wales, 1995-2000: implications for immunisation policy. J Clin Virol 29, 211-220

Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, et al. (**2011**): Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. Gastroenterology 140, 132-143

Heintges T, Mohr L, Niederau C (**1994**): Epidemiologie und Klinik der chronischen Virushepatitis. Dtsch Med Wochenschr 119, 1365-1370

Heintges T, Petry W, Kaldewey M, Erhardt A, Wend UC, Gerlich WH, Niederau C, Haussinger D (**2001**): Combination therapy of active HBsAg vaccination and interferon-alpha in interferon-alpha nonresponders with chronic hepatitis B. Dig Dis Sci 46, 901-906

Hollinger FB, Liang TJ: Hepatitis B virus. 4. Aufl. In: Knipe DM, Howley PM (Hrsg.): Fields Virology. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia (**2001)** 2971-3036

Hou J, Yin YK, Xu D, Tan D, Niu J, Zhou X, Wang Y, Zhu L, He Y, Ren H, et al. (**2008**): Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. Hepatology 47, 447-454

Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, Weber-Schehl M, Brixner V, Busch MP, Geusendam G, Gubbe K, Mahnhardt C, Mayr-Wohlfart U, et al. (**2008**): Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. Transfusion 48, 1558-1566

Hui AY, Chan HL, Cheung AY, Cooksley G, Sung JJ (**2005**): Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. Aliment Pharmacol Ther 22, 519-528

Hyams KC (**1995**): Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. Clin Infect Dis 20, 992-1000

Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, Su J, Wang LY, You SL, Chen CJ (**2007**): Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. Clin Gastroenterol Hepatol 5, 921-931

Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ (**2006**): Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 130, 678-686

Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM (**2004**): Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. J Natl Cancer Inst 96, 1851-1856

Kalra M, Mayes J, Assefa S, Kaul AK, Kaul R (**2008**): Role of sex steroid receptors in pathobiology of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 14, 5945-5961

Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G (**2006**): A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. J Viral Hepat 13, 775-782

Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H (**2008**): A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol 6, 1315-1341; quiz 1286

Kim WR, Benson JT, Therneau TM, Torgerson HA, Yawn BP, Melton LJ, 3rd (**2004**): Changing epidemiology of hepatitis B in a U.S. community. Hepatology 39, 811-816

Klingmüller U, Schaller H (**1993**): Hepadnavirus infection requires interaction between the viral pre-S domain and a specific hepatocellular receptor. J Virol 67, 7414-7422

Kretzschmar M, de Wit GA, Smits LJ, van de Laar MJ (**2002**): Vaccination against hepatitis B in low endemic countries. Epidemiol Infect 128, 229-244

Kuo YH, Lu SN, Chen CL, Cheng YF, Lin CY, Hung CH, Chen CH, Changchien CS, Hsu HC, Hu TH, et al. (**2010**): Hepatocellular carcinoma surveillance and appropriate treatment options improve survival for patients with liver cirrhosis. Eur J Cancer 46, 744-751

Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, et al. (**2007**): Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 357, 2576-2588

Lai CL, Leung N, Teo EK, Tong M, Wong F, Hann HW, Han S, Poynard T, Myers M, Chao G, et al. (**2005**): A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 129, 528-536

Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, et al. (**2006**): Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 354, 1011-1020

Lampertico P, Liaw YF (**2012**): New perspectives in the therapy of chronic hepatitis B. Gut 61 Suppl 1, i18-24

Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, et al. (**2005**): Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 352, 2682-2695

Lefkowitch JH (**2007**): Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. Arch Med Res 38, 634-643

Liang TJ (**2009**): Hepatitis B: the virus and disease. Hepatology 49, S13-21

Liao SF, Yang HI, Lee MH, Chen CJ, Lee WC (**2012**): Fifteen-year population attributable fractions and causal pies of risk factors for newly developed hepatocellular carcinomas in 11,801 men in Taiwan. PLoS One 7, e34779

Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, Heathcote EJ, Manns M, Bzowej N, Niu J, et al. (**2009**): 2-Year GLOBE trial results: telbivudine Is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 136, 486-495

Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, Tao QM, Shue K, Keene ON, et al. (**2004**): Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 351, 1521-1531

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

Lindh M, Norkrans G, Stenqvist K, Eriksson K, Taranger J (**1993**): Hepatitis B carriers in Sweden--effects of immigration. Scand J Infect Dis 25, 411-416

Locarnini S, Mason WS (**2006**): Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. J Hepatol 44, 422-431

Locarnini S, Warner N (**2007**): Major causes of antiviral drug resistance and implications for treatment of hepatitis B virus monoinfection and coinfection with HIV. Antivir Ther 12 Suppl 3, H15-23

Lok AS, McMahon BJ (**2009**): Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 50, 661-662

Lopez-Alcorocho JM, Bartolome J, Cotonat T, Carreno V (**1997**): Efficacy of prolonged interferon-alpha treatment in chronic hepatitis B patients with HBeAb: comparison between 6 and 12 months of therapy. J Viral Hepat 4 Suppl 1, 27-32

Ma GX, Shive SE, Fang CY, Feng Z, Parameswaran L, Pham A, Khanh C (**2007**): Knowledge, attitudes, and behaviors of hepatitis B screening and vaccination and liver cancer risks among Vietnamese Americans. J Health Care Poor Underserved 18, 62-73

Mahoney FJ, Kane M: Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Hrsg.): Vaccines. 3. Aufl. W. B. Saunders, Philadelphia (**1999)** 159-182

Manns MP, Wedemeyer H, Meyer S, Roggendorf M, Niederau C, Blum HE, Jilg W, Fleig WE (**2004**): Diagnostik, Verlauf und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion -- Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft fur Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz Hepatitis. Z Gastroenterol 42, 677-678

Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, et al. (**2003**): Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 348, 808-816

Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, et al. (**2008**): Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 359, 2442-2455

Marschall T, Kramer A, Prufer-Kramer L, Mikolajczyk R, Kretzschmar M (**2005**): Erhöhen Migrationen aus hohen und mittleren Endemiegebieten die Hepatitis B-Prävalenz in Deutschland? Epidemiologische Schätzung der HBsAg-Pravalenz bei verschiedenen erwachsenen Bevölkerungsgruppen. Dtsch Med Wochenschr 130, 2753-2758

Marschall T, Kretzschmar M, Mangen MJ, Schalm S (**2008**): High impact of migration on the prevalence of chronic hepatitis B in the Netherlands. Eur J Gastroenterol Hepatol 20, 1214-1225

Martinez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Sola R, Vergara M, Fabregas S, Vega R, Salmeron J, Diago M, et al. (**2008**): Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. J Hepatol 48, 20-27

McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr. (**2001**): International trends and patterns of primary liver cancer. Int J Cancer 94, 290-296

McMahon BJ (**2010**): Natural history of chronic hepatitis B. Clin Liver Dis 14, 381-396

Mele A, Spada E, Sagliocca L, Ragni P, Tosti ME, Gallo G, Moiraghi A, Balocchini E, Sangalli M, Lopalco PL, et al. (**2001**): Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive

procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. J Hepatol 35, 284-289

Michel ML, Deng Q, Mancini-Bourgine M (**2011**): Therapeutic vaccines and immune-based therapies for the treatment of chronic hepatitis B: perspectives and challenges. J Hepatol 54, 1286-1296

Milich D, Liang TJ (**2003**): Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. Hepatology 38, 1075-1086

Mutchnick MG, Lindsay KL, Schiff ER, Cummings GD, Appelman HD, Peleman RR, Silva M, Roach KC, Simmons F, Milstein S, et al. (**1999**): Thymosin alpha1 treatment of chronic hepatitis B: results of a phase III multicentre, randomized, double-blind and placebo-controlled study. J Viral Hepat 6, 397-403

Nardone A, Anastassopoulou CG, Theeten H, Kriz B, Davidkin I, Thierfelder W, O'Flanagan D, Bruzzone B, Mossong J, Boot HJ, et al. (**2009**): A comparison of hepatitis B seroepidemiology in ten European countries. Epidemiol Infect 137, 961-969

Niederau C (**2004**): Indikationsstellung zur Therapie der chronischen Hepatitis B und D. Z Gastroenterol 42, 682-686

Niederau C (**2007a**): Epidemiologie der Hepatitis-B-Virusinfektion in Deutschland. Med Klin (Munich) 102, 351-357

Niederau C (**2007b**): Neue deutsche und amerikanische Leitlinien zur Therapie der Hepatitis B: Unterschiede und Gemeinsamkeiten. Med Klin (Munich) 102, 763-767

Niederau C, Bemba G, Kautz A (**2006**): Sozioökonomische Charakteristika, Lebensqualität und Wissensstand bei Patienten mit Hepatitis-C-Virusinfektion in Deutschland--Sozioökonomische Aspekte bei Hepatitis C. Z Gastroenterol 44, 305-317

Niederau C, Fischer C, Kautz A (**2007**): Soziookonomische Charakteristika, Lebensqualität und Wissensstand bei Patienten mit Hepatitis-B-Virusinfektion in Deutschland. Soziookonomische Aspekte bei Hepatitis B. Z Gastroenterol 45, 355-368

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

Niederau C, Kapagiannidis C (**2006**): Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland. Med Klin (Munich) 101, 448-457

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (**2005**): Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55, 74-108

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP (**2006**): The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 45, 529-538

Peters MG, Hann Hw H, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, Bourliere M, Kowdley K, Trepo C, Gray Df D, et al. (**2004**): Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology 126, 91-101

Rehermann B, Nascimbeni M (**2005**): Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Nat Rev Immunol 5, 215-229

Reichen J, Bianchi L, Frei PC, Male PJ, Lavanchy D, Schmid M (**1994**): Efficacy of steroid withdrawal and low-dose interferon treatment in chronic active hepatitis B. Results of a randomized multicenter trial. Swiss Association for the Study of the Liver. J Hepatol 20, 168-174

Reiser M (**2009**): Virushepatitis B und C. Med Klin (Munich) 104, 356-362

Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, Casanovas T, Casanova A, Gallen M, Rodriguez C, et al. (**2006**): Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. Int J Cancer 119, 687-694

Rijckborst V, ter Borg MJ, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, Simon K, Raptopoulou-Gigi M, Ormeci N, Zondervan PE, et al. (**2010**): A randomized trial of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin for HBeAg-negative chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 105, 1762-1769

RKI: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 25. . Robert-Koch-Institut, Berlin (**2005**)

RKI (**2012**): Virushepatitis B, C und D im Jahr 2011. Epidemiologisches Bulletin Nr. 38 des Robert-Koch-Instituts.

Robinson WS: Hepatitis B viruses. General features (human). In: Webster RG, Granoff A (Hrsg.): Encyclopedia of virology. Academic Press, London (**1994)** 554-569

Robinson WS: Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Hrsg.): Principles and practice of infectious diseases. 4. Aufl. Churchill Livingstone, New York (**1995)** 1406-1439

Robson SC, Brice E, van Rensburg C, Kannemeyer J, Hift RJ, Kirsch RE (**1992**): Safety and efficacy of interferon alpha-2b following prednisone withdrawal in the treatment of chronic viral hepatitis B. A case-controlled, randomised study. S Afr Med J 82, 317-320

Scheuer PJ (**1991**): Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol 13, 372-374

Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, Boron-Kaczmarska A, Martin P, Goodman Z, Colonno R, et al. (**2006**): Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 130, 2039-2049

Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, Kitrinos K, Svarovskaia ES, Miller MD, Sorbel J, et al. (**2011**): No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. Hepatology 53, 763-773

Stramer SL, Wend U, Candotti D, Foster GA, Hollinger FB, Dodd RY, Allain JP, Gerlich W (**2011**): Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. N Engl J Med 364, 236-247

Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, Chow WC, Heathcote EJ, Perrillo RP, Brosgart CL, Woessner MA, Scott SA, Gray DF, et al. (**2008**): Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Hepatol 48, 728-735

Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R (**2001**): Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. Eur J Epidemiol 17, 429-435

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

Tong MJ, Blatt LM, Kao JH, Cheng JT, Corey WG (**2007**): Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers. Liver Int 27, 1356-1363

Tong MJ, Blatt LM, Kao VW (**2001**): Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. J Gastroenterol Hepatol 16, 553-559

Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K, Ohtomo K, Makuuchi M (**1999**): Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. Hepatology 30, 889-893

Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, Domenicali M, De Notariis S, Roda E, Bernardi M (**2001**): Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol 34, 570-575

Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J (**2010**): The replication cycle of hepatitis B virus. J Hepatol 52, 282-284

Vandepapeliere P, Lau GK, Leroux-Roels G, Horsmans Y, Gane E, Tawandee T, Merican MI, Win KM, Trepo C, Cooksley G, et al. (**2007**): Therapeutic vaccination of chronic hepatitis B patients with virus suppression by antiviral therapy: a randomized, controlled study of co-administration of HBsAg/AS02 candidate vaccine and lamivudine. Vaccine 25, 8585-8597

Veldhuijzen IK, Toy M, Hahne SJ, De Wit GA, Schalm SW, de Man RA, Richardus JH (**2010**): Screening and early treatment of migrants for chronic hepatitis B virus infection is cost-effective. Gastroenterology 138, 522-530

Vierling JM (**2007**): The immunology of hepatitis B. Clin Liver Dis 11, 727-759, vii-viii

Waked I, Amin M, Abd el Fattah S, Osman LM, Sabbour MS (**1990**): Experience with interferon in chronic hepatitis B in Egypt. J Chemother 2, 310-318

Wang LY, You SL, Lu SN, Ho HC, Wu MH, Sun CA, Yang HI, Chien-Jen C (**2003**): Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: a cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan. Cancer Causes Control 14, 241-250

Weissberg JI, Andres LL, Smith CI, Weick S, Nichols JE, Garcia G, Robinson WS, Merigan TC, Gregory PB (**1984**): Survival in chronic hepatitis B. An analysis of 379 patients. Ann Intern Med 101, 613-616

WHO (**2009**): Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec 84, 405-419

WHO (**2012**): Hepatitis B. WHO Fact Sheet No. 204. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/# [31.8.2012].

Wilt TJ, Shamliyan T, Shaukat A, Taylor BC, MacDonald R, Yuan JM, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL (**2008**): Management of chronic hepatitis B. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 1-671

Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, Ma HK (**1984**): Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. Lancet 1, 921-926

Wu CA, Lin SY, So SK, Chang ET (**2007**): Hepatitis B and liver cancer knowledge and preventive practices among Asian Americans in the San Francisco Bay Area, California. Asian Pac J Cancer Prev 8, 127-134

Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ (**2002**): Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 347, 168-174

Yang HI, Sherman M, Su J, Chen PJ, Liaw YF, Iloeje UH, Chen CJ (**2010**): Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. J Clin Oncol 28, 2437-2444

Yang JD, Roberts LR (**2010**): Hepatocellular carcinoma: A global view. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7, 448-458

Yang YF, Zhao W, Zhong YD, Yang YJ, Shen L, Zhang N, Huang P (**2008**): Comparison of the efficacy of thymosin alpha-1 and interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis B: a meta-analysis. Antiviral Res 77, 136-141

Yeh SH, Chen PJ (**2010**): Gender disparity of hepatocellular carcinoma: the roles of sex hormones. Oncology 78 Suppl 1, 172-179

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

Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, Wong BC, Lai KC, Lai CL (**2005**): Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. Gut 54, 1610-1614

Zavaglia C, Severini R, Tinelli C, Franzone JS, Airoldi A, Tempini S, Bettale G, Ideo G (**2000**): A randomized, controlled study of thymosin-alpha1 therapy in patients with anti-HBe, HBV-DNA-positive chronic hepatitis B. Dig Dis Sci 45, 690-696

Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Claus-Ulrich Niederau für das Überlassen des Themas und seine kontinuierliche Begleitung und Beratung. Er stand mir jederzeit mit seinem Fachwissen zur Seite und hat sich trotz seines sehr umfangreichen Arbeitspensums immer die Zeit genommen, mir wertvolle Tipps zu geben und mich bei der statistischen Auswertung und Analyse zu beraten. Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Professor Niederau in seiner Funktion als Chefarzt der Katholischen Kliniken Oberhausen für das ausgesprochen angenehme Arbeitsklima bedanken. Er hat mich im Hinblick auf meine fachliche und berufliche Weiterentwicklung stets gefördert und wird mir wegen seines respektvollen Umgangs mit Mitarbeitern und Patienten ein Vorbild sein.

Ich danke Frau Baars, die mir stets verständnisvoll und kompetent eine große Hilfe bei der Organisation der Patientenakquirierung war und die mich geduldig ertragen hat!

Mein Dank gilt ebenso der Study Nurse Frau Hüter für die Pflege der Patientendatenbank. Ohne ihre Hilfe hätte ich die große Datenmenge sicher nicht sammeln können.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern im „Jopp“ für die gute Zeit – nicht zuletzt wegen der sehr angenehmen und kollegialen Atmosphäre.

Für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens bedanke ich mich herzlich bei Herrn Professor Dr. Adams vom Institut für Virologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Für die Korrekturlesung sowie wertvolle Tipps bedanke ich mich bei meinen Kolleginnen Frau Dr. Saidi und Frau Dr. Ludwig.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Mohammad Asef Amani