

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

**Therapie der chronisch-replikativen Hepatitis B
mit pegyliertem und nicht pegyliertem Interferon alfa-2b:
Ergebnisse einer prospektiv, randomisierten Studie**

Dissertation

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

vorgelegt von
Narissa Koushan
2017

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

gez.:

Dekan: Professor Dr. med. Joachim Windolf

Referent: Professor Dr. med. Andreas Erhardt

Korreferent: Professor Dr. med. Ortwin Adams

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1.	Epidemiologie der HBV-Infektion	1
1.2.	Morphologie und Genomorganisation	1
1.3.	Genotypen und Subtypen	3
1.4.	HBV-Replikation	4
1.5.	HBV-Mutanten.....	6
1.6.	Übertragungsweg und Verlauf der HBV-Infektion.....	6
1.7.	HBV-Diagnostik	8
1.8.	Serologische Marker der HBV-Infektion	9
1.8.1.	HBsAg und Anti-HBs	10
1.8.2.	Core-Protein und Anti-HBc	11
1.8.3.	HBeAg und Anti-HBe	12
1.8.4.	HBV-DNA.....	13
1.9.	Therapie der HBV-Infektion	13
1.9.1.	Standard-Interferon alfa	15
1.9.2.	Pegyliertes (PEG)-Interferon alfa	16
1.9.3.	Nukleos(t)id-Analoga	17
1.9.4.	Kombinationstherapie mit Interferon	18
1.10.	Zielsetzung der Arbeit.....	20
2	Patienten und Methode.....	22
2.1.	Studiendesign	22
2.1.1.	Primäre Erfolgskriterien	23
2.1.2.	Einschlusskriterien.....	23
2.1.3.	Ausschlusskriterien.....	25
2.2.	Untersuchungen.....	26

2.2.1.	Histologie	27
2.2.2.	Genotypisierung	27
2.2.3.	Aminopyrin-Atemtest	27
2.3.	Statistik	29
3	Ergebnisse	30
3.1.	Ergebnisse zu Therapieende	31
3.2.	Ergebnisse zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung	33
3.3.	Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung	35
4	Diskussion.....	36
5	Zusammenfassung	43
6	Literaturverzeichnis	44
7	Abkürzungsverzeichnis	66

1 Einleitung

1.1. Epidemiologie der HBV-Infektion

Die chronische Hepatitis B ist mit 350 Millionen Trägern und damit 6% der Weltbevölkerung eine der häufigsten Infektionskrankheiten (Jinlin Hou et al. 2003). Je nach geographischer Lage variiert die Durchseuchung mit dem Hepatitis B Virus (HBV). In Deutschland findet sich im internationalen Vergleich eine niedrigere Prävalenz mit ca. 400.000-500.000 chronisch mit Hepatitis B-Infizierten (Thierfelder et al. 2001). Wesentlich höhere Prävalenzen von über 8% finden sich dagegen in Afrika und Teilen Asiens (Jinlin Hou et al. 2003). Die Hepatitis B stellt die zweithäufigste Ursache für eine Leberzirrhose und ein hepatozelluläres Karzinom dar, an dem jährlich weltweit 0,6-1 Millionen Menschen sterben (Perz et al. 2006; WHO 2002). Ebenso ergaben statistische Auswertungen im internationalen Vergleich, dass die chronische HBV-Infektion global die zehnthäufigste Todesursache darstellt (WHO 2002). Umso wichtiger erscheint daher die Etablierung und Evaluierung neuer Therapiemöglichkeiten.

1.2. Morphologie und Genomorganisation

In den 60er Jahren wurde das Hepatitis-B-Virus durch den US-amerikanischen Mediziner, Baruch Samuel Blumberg, aus dem Blutserum australischer Ureinwohner entdeckt. Seitdem wurde eine Reihe anderer Viren in verschiedenen Tierarten festgestellt, die ein dem Hepatitis-B Virus ähnlich organisiertes DNA-Genom aufweisen. Dabei haben alle diese Erreger nicht nur hinsichtlich ihrer Replikation vergleichbare Charakteristika, sondern auch hinsichtlich ihres ausgeprägten Hepatotropismus, weshalb sie zur Familie der

Hepadnaviridae zusammengefasst werden. Neben dem aus Säugetieren isolierten Genus der Orthohepadnaviren wie das Orang Utan-HBV (OuHBV) (Warren et al. 1999), das Woolly Monkey-Hepatitis B Virus (WMHBV) (Lanford et al. 1998), das Gorilla-HBV (GoHBV) (Grethe et al. 2000), das Woodchuck Hepatitis Virus (WHV) des nordamerikanischen Waldmurmeltiers (*Marmota monax*) (Summers et al. 1978) und das Ground Squirrel Hepatitis Virus (GSHV) der amerikanischen Westküste (*Spermophilus beecheyi*) (Marion et al. 1980) existiert ebenso das Genus der Avihepadnaviren, welches aus Vögeln isoliert wird. Zu ihnen zählen das Duck Hepatitis B Virus (DHBV) der Pekingerente (*Anas domestica*) (Mason et al. 1980) und das Heron Hepatitis B Virus (HHBV) des Graureihers (*Ardea cinerea*) (Sprengel et al. 1988).

Das Hepatitis B Virus, vormals auch „Dane-Partikel“ genannt, hat einen Durchmesser von 42-47 nm (Dane et al. 1970). Als ein umhülltes DNA-Virus besteht die äußere Proteinhülle aus einer Lipidschicht mit dem Hepatitis-B-Oberflächenantigen („Surface Antigen“, HBsAg). Die innere Proteinhülle wird durch das ikosaedrische Nukleokapsid mit einem Durchmesser von 27 nm gebildet, das aus 90 oder 120 Core-Protein-Dimeren des Core Antigens aufgebaut ist (Almida et al. 1971). Das Nukleokapsid beherbergt (Robinson et al. 1975) das partiell doppelsträngige und zirkuläre mit der viralen Polymerase assoziierte DNA-Genom, das je nach Genotyp eine Länge von 3181 bis 3221 Basen aufweist (Summers et al. 1975; Treinin und Laub 1987). Das komplette Genom ist auf dem kodierenden Minusstrang integriert, wohingegen der komplementäre Plusstrang mit 1000 bis 2500 Basen nur 20-80% des Genoms umfasst (Hruska et al. 1977; Landers et al. 1977).

Das Genom des HBV weist mindestens vier offene Leserahmen auf (open reading frames, ORFs), die jeweils für die Gensequenz des Nukleokapsids (C=core), Oberflächenproteins (S=surface), Polymerase (P) und Virus-Gen-Expression (X) kodieren. Angesichts der Kürze und der Kompaktheit des Genoms überlappen sich die vier Leseraster teilweise untereinander (Miller et al. 1989). Je nach Region des Translationsbeginns werden unterschiedliche Proteine sequenziert.

1.3. Genotypen und Subtypen

Eine Abweichung von mehr als 8% in der DNA-Sequenz des HBV-Genoms lässt die Differenzierung zwischen den mittlerweile neun Genotypen (Genotyp A-I) zu (Kramvis 2004; Olinger 2008). Neben den Genotypen werden zahlreiche Subgenotypen (A1-7) und acht serologisch unterteilbare HBs-Ag-Subtypen unterschieden, die in typischer regionaler Häufigkeit verteilt sind. Während der HBV-Genotyp A und Subgenotyp A2 überwiegend in Nordeuropa und der Genotyp D in Mittelmeerraum vorherrscht, dominieren die Genotypen B und C im asiatischen Raum und der Genotyp E in Zentralafrika. Der Genotyp F findet sich in Südamerika. Die geographischen Verteilungen der Genotypen G und H sind ungewiss. Ebenso wurden die Genotypen J und I in Asien fest gestellt, aber einem Endemiegebiet noch nicht zugeordnet (Locarnini 2002).

Nach der aktuellen Studienlage erlaubt die Genotypisierung der HBV-Infektion nicht nur Rückschlüsse auf die Epidemiologie, sondern lässt zudem eine Einschätzung des klinischen Verlaufs, der Prognose und des Therapieansprechens auf Interferon zu. Hierbei wurden im Rahmen von Vergleichsstudien mit regional parallel vorkommenden HBV-Genotypen bei

HBV-Infektionen mit dem Genotyp A im Gegensatz zum Genotyp D eine höhere spontane Ausheilungsrate und konsekutiv weniger häufig die Entwicklung einer Leberzirrhose beobachtet (Sanchez-Tapias et al. 2002). Ein ähnlicher Vergleich zwischen dem Genotyp C und Genotyp B ergab eine schnellere Progression der Leberzirrhose und eine höhere Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) beim HBV-Genotyp C, die in der erst spät auftretenden HBe-Serokonversion und somit einer längeren replikativen Phase des Genotyps C begründet sein könnte (Livingston et al. 2007; Sugauchi et al. 2003). Auf die Bedeutung der HBV-Genotypen für das Ansprechen einer antiviralen Therapie, vor allem mit pegyliertem Interferon, wird später eingegangen.

1.4. HBV-Replikation

Im Gegensatz zu anderen DNA-Viren verläuft der Replikationszyklus des HBV unter Beteiligung eines reversen Transkriptionsschrittes (Summers et al. 1975; Wollersheim et al. 1988), in dem die virale RNA in DNA umgeschrieben wird. Dieser Prozess findet ausschliesslich in den Leberzellen statt.

Nach Anheftung des Virus und Penetration der viralen Hülle an den NTCP-Rezeptoren (Natrium-taurocholate cotransporting polypeptide) der Zellmembran dringt die virale DNA in die Zielzelle ein. Im Zellkern der infizierten Zielzelle (Hepatozyten) wird der inkomplette Plusstrang des HBV durch zelleigene Reparaturvorgänge zum Doppelstrang ergänzt und die nun komplette zirkuläre DNA kovalent geschlossen (covalently closed circular) (Miller et al. 1984; Köck et al. 1993). Daraufhin wird die Transkription der DNA in eine mehr als genomlange Plusstrang-RNA durch die zelluläre RNA-Polymerase II initiiert (Summers und Mason 1982).

Dieses supergenomische Transkript dient als hocheffiziente Matrize für die Translation des Core-Proteins und der DNA-Polymerase, die mit der prägenomischen RNA in Core-Partikeln integriert werden. In diesen Kapsiden geht durch die reverse Transkription aus der prägenomischen RNA der HBV-DNA-Minusstrang hervor. Als Primer dient dabei ein Tyrosin der aminoterminalen Domäne der Polymerase. Durch die Aktivität der Ribonuclease H (RNase H) der Polymerase an die bereits transkribierten RNA-Segmente verbleiben schließlich 18-Basen-lange RNA-Primer. Von diesen 18-Basen-langen RNA-Fragmenten beginnt dann an der Direct Repeat Region 2 (DR2) die Elongation des DNA-Plusstrangs, dessen Synthese nach 1000-2500 Basen gewöhnlich abbricht (Hruska et al. 1977; Landers et al. 1977). Ein Teil der Core-Partikel kann sich an den Zellkern heften und die virale DNA in den Zellkern freisetzen (Tuttleman et al. 1986; Wu et al. 1990; Ganem 1996), damit es dort amplifiziert werden kann. Ein anderer Teil der Nukleokapside wird nach Umhüllung als reife Viruspartikel von der Leberzelle aktiv ins Blut freigesetzt (Blum et al. 1989).

Dieser Replikationszyklus weist während der Umschreibung der viralen RNA in die DNA eine hohe Mutationsrate (etwa 1 Nukleotid pro 10 000 Basen) auf, die zur genetischen Variabilität des HBV beiträgt (Girones R et al. 1989). Da diesen HBV-Mutanten unter Umständen die gängigen Identifikationsmerkmale des HBV fehlen, werden sie schwerer eliminiert. Sie können demnach im Virusgenom akkumulieren und mit therapierefraktären, folgeschweren Krankheitsverläufen klinisch signifikant werden (Blum et al. 1995).

1.5. HBV-Mutanten

Mutationen der HBV-DNA im ORF der Polymerase verursachen Resistenzen gegenüber Nukleos(t)id-Analoga. In der Regel kann eine Resistenz anhand des laborchemischen Verlaufes dann vermutet werden, wenn unter einer Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga die Transaminasen und die HBV-DNA nicht abfallen oder wieder ansteigen. Aufgrund der zunehmenden Vielfalt der antiviralen Therapiesubstanzen und deren spezifischen Resistenzmustern sowie einer zunehmenden Dauer der antiviralen Therapie ist eine Bestimmung der Resistenz-vermittelnden Mutationen sinnvoll (Erhardt und Heintges 2006).

1.6. Übertragungsweg und Verlauf der HBV-Infektion

Die Hepatitis B-Infektion ist eine hoch infektiöse Erkrankung, da das Virus im Blut sehr hohe Konzentrationen erreichen kann ($>10^{11}$ Viruspartikel/ml Plasma). Das bedeutet, dass bereits kleinste Blutmengen bei HBV-Trägern ausreichen, damit das Hepatitis B-Virus über Haut- oder Schleimhautverletzungen in den Körper gelangen kann (RKI 2012).

In der Prävalenz des Hepatitis B-Virus gibt es je nach geographischer und ethnischer Zugehörigkeit sowie des Risikoverhaltens große Unterschiede. In den Industrieländern mit einer niedrigen Prävalenz (Thierfelder et al. 2001) wird das HBV auf perinatalem, parenteralem oder häufiger auf sexuellem Weg über Inokulation mit Blut, Blutprodukten oder Körperflüssigkeiten wie Tränenflüssigkeit, Speichel, Sperma, Vaginalsekret oder Kolostrum übertragen (Cornberg et al. 2011). Demnach zählen in den westlichen Ländern i. v.-Drogenabhängige, Homosexuelle, promiskuitiv lebende Heterosexuelle,

Hämophile, dialysepflichtige Patienten und medizinisches Personal zu den Hauptrisikogruppen für die Akquirierung einer HBV-Infektion (Hollinger 1990). Hierbei ist aber zu betonen, dass die Übertragung durch Blut oder Blutprodukte durch das verbesserte Screening der Blutspender auf HBsAg deutlich zurück gegangen ist. Das Restrisiko liegt mittlerweile bei nur noch 1:50.000 bis 1:200.000. Die sexuelle Übertragung von HBV hat dagegen schätzungsweise einen Anteil von 60 bis 70 % an den Neuinfektionen (RKI 2012).

Demgegenüber ist in Hochendemiegebieten eine vertikale Infektion des HBV zu verzeichnen, die in nahezu 25% der Erkrankungsfälle chronisch verläuft (Margolis 1991). Dabei treten perinatale HBV-Infektionen zehnfach häufiger auf als intrauterine Infektionen, wobei die Transmission während der Geburt maternal-fetal oder durch den Kontakt des Neugeborenen mit maternalem Blut im Geburtskanal erfolgen kann (Beasley 1983; Lin et al. 1987).

In Abhängigkeit von der Immunkompetenz des Infizierten verläuft die HBV-Infektion klinisch sehr variabel. Nach einer Inkubationszeit von ca. 75 Tagen, die von der Erregerdosis bestimmt ist, verläuft die akute Infektion in über 50% der Fälle asymptomatisch, zu 20-30% symptomatisch mit einer entzündlichen Lebererkrankung und in bis zu 0,1-1% der Fälle fulminant, die unbehandelt meistens in einem akuten Leberversagen enden (Ganem 2004).

Eine akute HBV-Infektion heilt beim Erwachsenen in der Regel aus oder führt in 5-10% der Fälle zu einer chronischen Erkrankung, die durch eine Persistenz vom HBsAg über 6 Monate hinaus gekennzeichnet ist (Heintges et al. 1994; Blum et al. 1995). Dagegen verläuft eine HBV-Erkrankung bei perinataler Transmission, bei einer Infektion im Kindesalter, bei erworbener

oder angeborener Immunsuppression in nahezu 90% der Fälle chronisch (Margolis et al. 1991).

Entscheidend für den Verlauf einer chronischen HBV-Infektion ist die Virusreplikationsaktivität. Eine chronische HBV-Infektion kann spontan oder unter Therapie unter Verlust des HBsAg ausheilen. Während bei nicht-replikativer chronischer HBV-Infektion das Zirrhoserisiko gering ist, wird das Leberzirrhoserisiko bei replikativen HBs-Antigen-Trägern mit 20-30% deutlich höher geschätzt. Diese haben ein Risiko in bis zu 1-7% pro Jahr an einem Leberzellkarzinom zu erkranken (Chen CJ et al. 2006; Chen G et al. 2006; Iloeje et al. 2006; Yang et al. 2010). Daraus ergibt sich ein Gesamtrisiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms bei nicht-replikativen und replikativen, chronischen HBV-Infizierten gegenüber Nichtinfizierten um den Faktor 100 (Lavanchy 2004; Robinson 1994; Okuda 1992).

1.7. HBV-Diagnostik

Bei der Erstdiagnose einer HBV-Infektion spielen neben der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, den Ergebnissen laborchemisch-serologischer Kontrollen, der Oberbauchsonographie und der histologischen Einstufung des Aktivitätsgrads der Hepatitis B-Infektion mittels Leberbiopsie die Überprüfung möglicher Koinfektionen eine wesentliche Rolle, um primär eine Aussage über das Ausmaß und die Prognose der Erkrankung zuzulassen, damit eine adäquate stadiumgerechte Therapie entschieden und eingeleitet werden kann.

Die Anamnese schließt die Erfassung der Schwere der Symptomatik wie etwa Müdigkeit (in 67% der Fälle), unbestimmte Oberbauchbeschwerden (in

65% der Fälle) (Meier 2000) und die Frage nach Risikofaktoren (u.a. Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, Partner- und Familienanamnese) ein.

Die Überprüfung der Komorbidität im Rahmen einer Koinfektion mit HIV, Hepatitis D, Hepatitis C oder Hepatitis A und als Overlap Syndrome mit der Autoimmunhepatitis, Hämochromatose, Morbus Wilson und primären biliären Zirrhose sollten differentialdiagnostisch berücksichtigt werden, da sie über den Verlauf einer Hepatitis B-Infektion entscheidend mitbestimmen (Erhardt 2006).

Zu den laborchemisch richtweisenden Parametern gehören neben der GPT (ALT) die Bestimmung der Serumelektrophorese, Quick, Bilirubin, Thrombozyten und AFP, die zusätzlich zum Screening einer HBV-Leberzirrhose dienen.

Zur genauen Beurteilung des Schweregrads der Infektion und ihrer Absicherung bei unklaren Fällen oder negativer Serologie ist die Leberbiopsie bedeutsam. Sie gibt Auskunft über den Grad der entzündlichen Aktivität (Grading) und das Fibroseausmaß (Staging). Beim Vorliegen zusätzlicher schädigender Faktoren (Alkohol, Medikamente, Autoimmunerkrankung) hilft sie die Ätiologie aufzudecken. Alternativ können nichtinvasive Verfahren der Fibrosebestimmung wie transiente Elastografie (Fibroscan R) oder die Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastografie herangezogen werden.

1.8. Serologische Marker der HBV-Infektion

Neben der Anamnese, der klinischen Symptomatik, der histologischen Sicherung und klinisch-chemischen Laborwerten wird die Diagnose einer HBV-Infektion hauptsächlich mit Hilfe virologisch-serologischer Marker wie Antigenen (HBsAg und HBeAg) und gegen diese gerichtete Antikörper (anti-HBs, anti-HBc

und anti-HBe) sowie der HBV-DNA bestimmt. Zudem wird anhand des quantitativen Nachweises von HBV-DNA ein Marker für die Höhe der Virämie und konsekutiv auch der Grad der Infektiosität festgesetzt. Ihre Bestimmung im Verlauf der Erkrankung in Relation zu serologischen Parametern erlaubt dann die Differenzierung zwischen der akuten und der chronischen Form (Rodella et al. 2006). Nachfolgend wird auf die diagnostisch relevanten Infektionsparameter näher eingegangen.

1.8.1. HBsAg und Anti-HBs

Das Oberflächenantigen des HBV, HBsAg, ist als erster serologischer Marker innerhalb von 1-10 Wochen nach Exposition vor der klinischen Manifestation der HBV-Infektion nachweisbar (Hollinger 1990, Erhardt et al. 2006). Bei unkompliziertem Verlauf fällt das HBsAg nach maximal sechs Monaten unter die Nachweisgrenze. Persistiert es jedoch über diese Zeit hinaus im Serum, spricht man per definitionem von einer chronischen Hepatitis. Dabei steht die Konzentration der HBsAg in keiner Korrelation zu der Schwere der Chronizität der HBV-Infektion, und sie ist ebenso unabhängig von der Konzentration aktiver Viruspartikeln im Serum (Hoofnagle und di Bisceglie 1991). Diese Tatsache lässt sich am Beispiel der okkulten HBV-Infektion am besten verdeutlichen, bei der das HBsAg fehlt, während HBV-DNA virologisch nachweisbar ist. Es gibt aber auch falsch negative HBsAg-Tests, die wegen ungewöhnlicher Mutationen in HBsAg-Epitopen dazu führen, daß die im Test verwendeten Antikörper nicht mehr reagieren (Scheiblaue et al. 2006). Falsch positive HBsAg-Testergebnisse sind bei Dialysepatienten und Organspendern

zu beobachten. Diese können jedoch durch Neutralisation mit Anti-HBs gefiltert werden (Cornberg et al. 2011).

1.8.2. Core-Protein und Anti-HBc

Als Bestandteil der HBV-Kapsel ist das Core-Protein nur in der Leber und nicht im Blut nachweisbar, weshalb ihm keine diagnostische Bedeutung beigemessen wird. Dagegen gilt Anti-HBc als spezifischer Marker für eine frische oder durchlaufene HBV-Infektionserkrankung. Hohe Titer an Anti-HBc-IgM sind als erste Antikörper mit Beginn der klinischen Symptomatik in der Inkubationszeit, also bereits 2-4 Wochen nach dem Auftreten von HBsAg, nachweisbar, ohne das Virus neutralisieren zu können (Rodella et al. 2006; Colloredo 1996). Während dann die Konzentration von Anti-HBc-IgM mit der Ausheilung und Abklingen der Symptomatik im Verlauf von Monaten abfällt, persistieren Anti-HBc-IgG länger als alle anderen gegen HBV-Antigene gerichtete Antikörper und können als immunologisches Gedächtnis einer HBV-Infektion interpretiert werden. Der Nachweis von Anti-HBc zeigt daher bei negativem HBsAg eine abgelaufene HBV Infektion an.

Trotzdem reicht zum Screening einer HBV-Infektion die alleinige Bestimmung der HBc-Antikörper-gesamt nicht aus, um eine Aussage über die Aktivität der Erkrankung zu machen. In einigen Fällen können sich falsch negative Resultate ergeben wie bei asymptomatischen HBV-Trägern mit einer ausgeprägten Virämie, bei denen die HBc-Antikörper erst mit einer Verspätung von Wochen und Monaten auftreten. Ebenso können HBc-Antikörper bei Immunsuppression jeglicher Form völlig fehlen.

Falsch positive und insbesondere grenzwertig positive Werte können durch unspezifisch kreuzreagierende Antikörper der IgM Klasse (z.T. Rheumafaktoren) entstehen. Abhängig vom Testsystem können gelegentlich Anti-HBc IgG Antikörper im IgM Test mitreagieren (Strobel et al. 2006; CDC 2008).

1.8.3. HBeAg und Anti-HBe

Als Nebenprodukt von HBcAg wird HBeAg im Serum sezerniert. Dessen Titer korreliert mit dem des HBs-Antigens und dient als Marker für eine aktive Virusvermehrung mit hoher Virämie. Tritt im HBsAg-positiven Serum HBeAg auf, ist bei diesem Patienten von einem hohen Titer an HBV-Partikeln und einer erhöhten Infektiosität auszugehen.

Ähnlich wie das HBsAg erlaubt das Auftreten von Anti-HBe eine Aussage über die Titerhöhe der HBV-Partikel im Serum. Die Bestimmung von Anti-HBe charakterisiert in der Regel eine abgeheilte HBV-Infektion und geht in über 80% mit Rückgang von HBV-Titern einher. In zahlreichen Fällen kommt es zu einer HBV-DNA-Positivität, obwohl die Patienten HBeAg negativ sind, so dass man man von einer HBeAg negativen Hepatitis spricht. Hierbei sind gegenwärtig Punktmutationen im Bereich des Precore-Leserasters (Okamoto 1989) bekannt, welches zu einem Stopcodon führt. Die Stopmutation im Bereich des HBc-Gens führt zu einem Verlust der HBe-Proteinexpression bei erhaltenem Anti-HBe. Im Blut von mit dieser Mutante infizierten Personen kann daher das HBeAg nicht nachgewiesen werden, obwohl eine akute oder chronische HBV-Infektion vorliegt.

Damit hat HBeAg zur Abschätzung der Infektiosität der Erkrankung und während einer Therapie zur Beurteilung des Behandlungserfolgs des Infizierten eine besondere Bedeutung (Yang et al. 2002).

1.8.4. HBV-DNA

Die Bestimmung von HBV-DNA ist der universellste und sicherste Parameter, um eine signifikante virale Replikation und die damit verbundene Infektiosität aufzuzeigen. Als Goldstandard dient der quantitative Nachweis von HBV-DNA mittels PCR (Polymerase Chain Reaction), Hybridisierungsverfahren oder anderen Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (Iloeje et al. 2006; Chen et al. 2006). Der HBV-Titer im Blut findet u. a. Verwendung bei Patienten unter Therapie der Hepatitis B, um den Behandlungsverlauf anzeigen zu können. Die maximale Sensitivität der molekularbiologischen Tests hängt vom verfügbaren Probenvolumen und der Sequenzvariation des jeweiligen HBV-Typs ab.

1.9. Therapie der HBV-Infektion

Das Behandlungsziel der HBV-Infektion ist die dauerhafte Virus-suppression, um damit die Mortalität und die Morbidität der chronisch Infizierten herabzustufen sowie die Prognose der Erkrankung zu verbessern. Gleichzeitig ist damit die Infektiosität der Infizierten reduziert. Bei Eintritt einer HBsAg-Serokonversion (Verlust von HBsAg und Auftreten von Anti-HBs) gilt eine HBV-Infektion als ausgeheilt. Von einem Therapieerfolg wird bei HBsAg positiver Hepatitis ausgegangen, wenn sechs Monate nach Therapieende eine Negativierung der HBV-DNA mit HBeAg-Serokonversion (Verlust von HBeAg

und Ausbildung von Anti-HBe) und eine Normalisierung der Transaminasen bestehen (Cronenberg et al. 2007).

Bei der HBe-negativen Hepatitis kann die HBeAg-Serokonversion nicht als Erfolgskriterium herangezogen werden. Aufgrund der hohen Relapsrate sollte deshalb ein dauerhaftes Ansprechen erst angenommen werden, wenn zwölf Monate nach Therapieende normale Transaminasen und eine Negativierung der HBV-DNA vorliegen. Allerdings sind Rückfälle auch nach Jahren noch möglich, weshalb Betroffene in Verlaufskontrollen bleiben sollten. Aus den vorausgehenden Ausführungen leiten sich unterschiedliche Therapieindikationen und -schemata ab.

Bei der akuten HBV-Infektion beim Erwachsenen ist angesichts der hohen selbstlimitierenden Spontanheilungstendenz von 95% der Fälle eine Indikation für die aktuell verfügbaren antiviralen Medikamente nicht gegeben (Tassopoulos et al. 1987). Erst beim Anzeichen einer Lebersynthesestörung (Quick unter 50%) ist bei einer akuten HBV-Infektion die Einleitung einer antiviralen Therapie angezeigt (RKI 2012).

Die Indikation für eine antivirale Therapie ist dagegen in der Regel bei einer chronischen HBV-Infektion mit nachweisbarer Virusreplikation gegeben. Dabei werden neben der Höhe der HBV-DNA und der Transaminasen, der Fibrosestatus und die Entzündungsparameter berücksichtigt.

Zur Therapie der chronischen Verlaufsform der HBV-Infektion stehen antivirale, immunmodulatorische und antiproliferative wirksame Substanzen zur Verfügung. Hierzu zählen Interferone und Nukleos(t)idanaloga wie Lamivudine, Telbivudin, Entecavir, Famcyclovir, Adefovir sowie Tenofovir.

1.9.1. Standard-Interferon alfa

Interferone sind eine der Hauptgruppen der Zytokine. Als körpereigenes Glykoprotein werden sie in virusinfizierten Zellen gebildet und sezerniert. Sie wirken immunmodulatorisch, teilweise immunstimulierend und antiviral, indem sie die Translation der viralen mRNA hemmen.

Zu den Ausschlusskriterien, die gegen die Durchführung einer Therapie mit Interferonen sprechen, gehören neben der Schwangerschaft und Stillzeit, einige Autoimmunerkrankungen (u.a. Autoimmunhepatitis und PBC), Schilddrüsenerkrankungen, schwere koronare Herzkrankheiten, chronisch dialysepflichtige Nierenerkrankungen und eine Leberzirrhose ab dem Stadium Child B. Nach Überprüfung der Kontraindikationen stellen hohe Transaminasen (>200 U/l), hohe Entzündungsaktivität in der Leberhistologie, niedrige Viruslast (HBV-DNA <200 pg/ml) (Böker et al. 1995; Perrillo 1990), nicht vorbehandelte Erkrankte mit guter Compliance und nicht zuletzt HBV-Genotyp A (Erhardt et al. 2005) günstige Voraussetzungen für eine erfolgreiche Therapie mit Interferonen dar.

Für die Behandlung von chronischer Hepatitis B bei HBeAg-positiven Patienten mit kompensierter Leberfunktion eignet sich die primäre Therapie mit Standard-Interferon alfa in einer Dosis von 2.5-5 Mio. IU/m² Körperoberfläche oder 5-10 Mio. IU s. c. dreimal pro Woche über 4-6 Monate (Cronberg et al. 2007). Unter günstigen Voraussetzungen, d. h. unter der Auswahl von Patienten mit hohen Transaminasen und niedriger Virämie (Perrillo et al. 1990; Böker et al. 1995) erzielte die Therapie mit Interferon alfa in 30-40% der Fälle eine dauerhafte Virussuppression im Vergleich zu 5-10% nicht behandelten Patienten (Hsu et al. 2002; Craxi et al. 2003; Lin et al. 1999). Damit ist das

Risiko für die Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms und leberassoziierter Todesfälle reduziert (Lin et al. 2007).

HBeAg-negative Patienten mit chronischer Hepatitis B zeigten unter Therapie mit Standard-Interferon alfa zwar Ansprechraten zwischen 10% und 50% (Fattovich 1992; Brunetto et al. 1995), allerdings macht häufig die hohe Relapsrate von 25-89%, die mit erneutem Anstieg der Transaminasen und der HBV-DNA vergesellschaftet ist, den initialen Therapieerfolg zunichte. Diesbezüglich kann eine Verlängerung der Therapiedauer auf ein Jahr und eine höhere Dosierung von Interferon mit 5-6 Mio. IU ein besseres Ansprechen verzeichnen (Manesis et al. 2001). Zu den häufigen unerwünschten Interferon-Nebenwirkungen gehören grippeähnliche Symptome mit Fieber, Myalgien, Haarausfall, Müdigkeit, depressive Verstimmung und hämatologische Veränderungen. Seltener werden Hyperkalzämien, Hyper- oder Hypothyreosen beobachtet (Trautwein et al. 2003).

1.9.2. Pegyliertes (PEG)-Interferon alfa

Pegylierte (PEG)-Interferone zeichnen sich gegenüber den Standard-Interferonen durch eine vier- bis zehnfach längere Halbwertszeit aus. Somit können durch PEG-Interferone höhere, konstantere und länger anhaltende Wirkspiegel erzielt werden als durch nicht retardierte Interferone. In einer vergleichenden Studie war die über 24 wöchige Therapie mit PEG-Interferon alfa bei HBeAg-positivem Hepatitis B dem Standard-Interferon alfa im kombinierten Ansprechen durch die Negativierung der HBV-DNA, HBeAg-Verlust und Normalisierung der Transaminasen mit 27% gegenüber 12% überlegen (Cooksley et al. 2003). Die unerwünschten Nebenwirkungen bei der

Therapie mit PEG-Interferon alfa sind mit denen der Standard-Interferon-Therapie vergleichbar.

1.9.3. Nukleos(t)id-Analoga

Die Nukleos(t)idanaloga (Lamivudine, Telbivudin, Entecavir, Adefovir und Tenofovir) werden seit den 90er Jahren neben Interferon alfa für die Behandlung der chronischen Hepatitis B eingesetzt. Als Gruppe der Virusstatika wirken sie als abgewandelte Nukleos(t)idbausteine, indem sie die Replikation viraler Nukleinsäuren hemmen, nachdem sie zuvor von zellulären oder viralen Kinasen über eine Phosphorylierung aktiviert wurden.

Der Einsatz von Nukleos(t)id-Analoga stellt eine Alternative zu Interferon alfa dar bei Interferonunverträglichkeit, Interferonkontraindikationen, HBsAg- und HBeAg-positiven Patienten, die auf eine Monotherapie mit Interferon alfa nicht ansprechen („Non Responder“) sowie Patienten mit HBV-induzierter Leberzirrhose. Sie können dabei als Mono- oder Kombinationstherapie dienen. Im Gegensatz zur Interferontherapie spielt bei der Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga die HBV-Genotypisierung hinsichtlich der besseren Ansprechrate keine wesentliche Rolle (Wiegand et al. 2007; Westland et al. 2003).

Zu den seltenen unerwünschten Nebenwirkungen von Nukleos(t)id-Analoga gehören Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Muskelschmerzen. Insgesamt zeichnet sich diese Substanzgruppe im Vergleich zur Interferontherapie durch eine bessere Verträglichkeit aus (Lok et al. 2003). Allerdings sind sie anfälliger für die Entwicklung von Resistenzen, vor allem in der Anwendung von Nukleosidanaloga, die durch Mutationen im Polymerasegen entstehen können.

Die Resistenzfähigkeit einer Therapie mit Lamivudine lag nach dreijähriger Anwendung bei 57% (Lau et al. 2000; Chang et al. 2004; Hadziyannis et al. 2004; Westland et al. 2005). Bei der Anwendung von Nukleotidanaloga lag die Resistenzrate nach 2 Jahren Therapie mit Tenofovir jedoch bei 0%.

Darüber hinaus kommt es unter der Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga nach einem Jahr Therapie bei 10-20% der Patienten zu einer HBeAg/Anti-HBe-Serokonversion. Längere Therapiedauer erhöht die Serokonversionsrate. Im Gegensatz zu Interferon alfa kommt es nach Absetzen der Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga gelegentlich zur Re-Serokonversion mit Wiederauftreten von HBeAg. Daher muß in dieser Patientengruppe bei dem Einsatz von Nukleos(t)id-Analoga eine langfristige und gegebenenfalls dauerhafte Therapie angestrebt werden (EASL 2003; Sarrazin et al. 2003).

1.9.4. Kombinationstherapie mit Interferon

Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich eine Kombinationstherapie zur Primärtherapie bei der chronischen Hepatitis B nicht empfehlen (Wursthorn et al. 2006). In einer Metaanalyse zeigte sich bei einem Vergleich einer PEG-Interferon alfa-Monotherapie mit einer Kombinationstherapie aus PEG-Interferon und Lamivudine, dass die Kombination von PEG-Interferon mit Lamivudine während der Therapie zu einem stärkeren Abfall des Virustiters im Serum und bei einem höheren Anteil der Patienten zu einer Normalisierung der Transaminasen führt als die Monotherapie (Lau et al. 2005). Sechs Monate nach dem Therapieende fand sich jedoch kein Unterschied mehr zwischen den beiden Therapien (Gschwantler et al. 2005; Marcellin et al. 2004).

Allerdings konnte bezüglich der Resistenzentwicklung am Therapieende mit Lamivudine ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie mit PEG-Interferon alfa (1%) im Vergleich zur Monotherapie (18%) beobachtet werden (Sung et al. 2003; Marcellin et al. 2004).

1.10. Zielsetzung der Arbeit

Die chronische Hepatitis B stellt mit 350 Millionen HBs-Trägern weltweit eine der häufigsten Infektionskrankheiten und die häufigste Einzelursache für eine Leberzirrhose und ein hepatozelluläres Karzinom dar. Damit ist die dauerhaft erfolgreiche Virussuppression das primäre Therapieziel zur Vermeidung von Komplikationen der Hepatitis B. Die dauerhafte Normalisierung der Transaminasen, eine histologische und klinische Verbesserung ist in der Regel an dieser dauerhaften Virussuppression geknüpft.

Zum Zeitpunkt der Themenstellung waren für die Therapie der chronischen Hepatitis B alfa-Interferone und Lamivudine zugelassen. PEG-Interferone wurden dagegen nur in der Standardtherapie der chronischen Hepatitis C eingesetzt. Sie zeichnen sich aufgrund ihrer vier- bis zehnfach längeren Halbwertszeit gegenüber den zugelassenen, nicht retardierten Interferonen aus. Somit können durch PEG-Interferone höhere, konstantere und länger anhaltende Wirkspiegel erzielt werden als durch nicht retardierte Interferone. Der Halbwertszeit nicht retardierter alfa-Interferone im Serum von 7-8 Stunden steht einer kontinuierlichen Produktion von Virionen gegenüber. Aufgrund der Viruskinetik und der Pharmakokinetik ist von retardierten Interferonen mit konstanten Wirkspiegeln eine verbesserte antivirale Aktivität zu erwarten, die zudem eine patientenfreundlichere Applikationsform erfüllen.

Da bislang nicht genügend Daten zur Wirksamkeit von PEG-Interferon bei Patienten mit chronischer Hepatitis B vorliegen, sind die Erkenntnisse dieser randomisiert prospektiven Studie, welche die antivirale Effektivität von PEG-Interferon alfa-2b gegenüber einer Therapie mit Standard-IFN alfa-2b bei Patienten mit chronisch replikativer Hepatitis B überprüft, ein Baustein zur

Ergänzung der bisherigen antiviralen Therapie. Zu den primären Erfolgskriterien der Studie während der antiviralen Behandlung und 6 Monate nach der Beendigung der Therapie zählt eine dauerhafte Elimination der HBV-DNA aus dem Serum, die dauerhafte HBe-Serokonversion und die Normalisierung von Transaminasen am Ende der Nachbeobachtungszeit.

2 Patienten und Methode

2.1. Studiendesign

Die prospektiv, randomisierte Studie umfasste die Auswertung der Krankheits- und Behandlungsdaten von Patienten – sowohl naiven (n=44) als auch mit Interferon vorthera­pierten Patienten (n=19) – mit chronisch replikativer Hepatitis B, die in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf entweder mit PEG-Interferon alfa-2b (IFN) oder mit Standard-IFN behandelt wurden. HBeAg-positive und HBeAg-negative Patienten wurden nach dem gleichen Therapieschema behandelt, aber getrennt randomisiert. Die 19 mit Interferon vorbehandelten Patienten wurden nicht randomisiert und alle mit PEG-IFN therapiert. Das Randomisierungsverhältnis für den PEG-Arm gegenüber dem herkömmlichen IFN-Arm betrug 2:1. Dabei wurde die antivirale Wirksamkeit von PEG- im Vergleich zum Standard-IFN untersucht. Der Rekrutierungszeitraum belief sich von 2002 bis 2004.

In der Kontrollgruppe wurde IFN in einer Dosierung von 3x5 Mio E/Woche s. c. für die Dauer von 6 Monaten verabreicht. Im PEG-Monotherapiearm erfolgte die Behandlung mit 1x wöchentlicher Dosis von 1,5 µg/kg KG PEG-IFN alfa-2b s. c. über 6 Monate. Nach Therapieende schloss sich für beide Therapiegruppen eine Nachbeobachtungsphase von 6 Monaten an.

Die Studie gliederte sich in drei Abschnitte: Einer Screeningphase von 6 Monaten, einer Therapiephase von 6 Monaten und einer

Nachbeobachtungsphase von 6 Monaten. Zwischen dem Ende der Vorbeobachtungs- und der Therapiephase durften maximal 2 Wochen liegen.

Alle Studienteilnehmer wurden umfassend über den Charakter, Aufbau und Ablauf des Behandlungsprotokolls sowie über mögliche Nebenwirkungen und Erfolgsaussichten der vorgesehenen Therapieformen aufgeklärt und mussten eine schriftliche Einverständniserklärung als Voraussetzung zur Teilnahme an dem Protokoll unterzeichnen.

Ebenso wurde die Studie der lokalen Ethikkommission der Universität Düsseldorf vorgelegt und von dieser am 16.08.2000 genehmigt (Aktenzeichen 1614). Es erfolgte ausserdem eine Meldung an die Überwachungsbehörde des Regierungspräsidenten Düsseldorf mit der Bestätigung, dass diese mit den Standards der Deklaration von Helsinki übereinstimmt.

2.1.1. Primäre Erfolgskriterien

Das Ziel dieser Studie war eine dauerhafte Elimination der HBV-DNA aus dem Serum, eine dauerhafte HBe-Serokonversion und eine dauerhafte Normalisierung von GPT zum Therapieende und in der Nachbeobachtungsphase.

2.1.2. Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen werden konnten Patienten, die an einer chronisch replikativen Hepatitis B erkrankt sind. Diese war folgendermassen definiert:

- Nachweis von HBsAg im Serum über einen Zeitraum von 6 Monaten

- Erhöhte GPT-Serumwerte über einen Zeitraum von 6 Monaten
- HBV-DNA im Hybridisierungsassay positiv innerhalb 3 Monate vor Therapiebeginn an zwei Abnahmezeitpunkten
- HBeAg-positiv/Anti-HBe Antikörper negativ oder HBeAg-negativ/Anti-HBeAg-Antikörper positiv über 3 Monate vor Therapiebeginn an zwei Abnahmezeitpunkten
- HDV Antikörper negativ

Als Einschlusskriterien für die an einer chronisch replikativen Hepatitis B erkrankten Patienten wurden darüber hinaus definiert:

- Alter der Patienten 18-65 Jahre
- Im Falle einer vorangegangenen spezifischen antiviralen Therapie muss diese länger als sechs Monate zurückliegen
- Kompensierte Lebererkrankung mit den folgenden hämatologischen und biochemischen Mindestkriterien:
 - Hämoglobin > 13 g/dl für Männer und > 11 g/dl für Frauen
 - Leukozyten > 3000/ μ l
 - Granulozyten > 1800/ μ l
 - Thrombozyten > 80000/ μ l
- Alfa-Feto-Protein (AFP) im Normbereich, der Wert sollte innerhalb des vorherigen Jahres bestimmt worden sein. Bei Werten über 50 ng/ml ist das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms mittels Sonographie auszuschliessen gewesen.
- Der Patient ist bereit und in der Lage, die regelmässigen Kontrollen im Rahmen der Studie durchführen zu lassen.

- Schriftliche Bestätigung des Patienten eine adäquate Empfängnisverhütung während der Dauer der Studie durchzuführen (Diaphragma, Kondom, orale Kontrazeptiva)

2.1.3. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose (Child-Pugh B und C)
- Patienten mit einem Serumbilirubin höher als 1,5 x des oberen Normwertes
- Patienten mit HCV-Koinfektion
- Patienten mit i.v. Drogenabusus oder Substitutionstherapie in den letzten 12 Monaten
- Patienten mit anderen Lebererkrankungen (z.B. autoimmune Hepatitis, Hämochromatose, M. Wilson, Alpha-Antitrypsinmangel)
- Schwangerschaft, Stillzeit oder nicht ausreichende Antikonzeption (bis 6 Monate nach Ende der Therapie) bei männlichen und weiblichen Patienten.
- Kontraindikationen gegen Interferon, wie z.B. autoimmune Thyreoiditis, endogene Depression, schwere Psychose entsprechend den Richtlinien der DGVS
- Anämie mit einem Hämoglobin-Wert kleiner als 13 g/dl (Männer) bzw. 11 g/dl (Frauen)
- Patienten mit einem täglichen Alkoholkonsum von über 20 g bei Frauen und 40 g bei Männern

- Patienten mit schwerer KHK, nicht eingestelltem Bluthochdruck, Knochenmarksdysfunktion, nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder terminaler Niereninsuffizienz
- Patienten mit erworbener (z.B. HIV) oder angeborener Immunschwäche oder immunsuppressiver Therapie in den letzten 6 Monaten.
- Patienten mit bedeutsamen Retinaveränderungen
- Jede weitere Vorerkrankung, die nach Ermessen des Prüfarztes die Vollendung des Therapieprotokolls gefährdet.
- Patienten, die unkooperativ sind, den Charakter und Aufbau der Studie nicht verstehen oder die Einverständniserklärung nicht unterschreiben

2.2. Untersuchungen

Zur Routineuntersuchung vor Therapiebeginn gehörten neben einer Anamnese die körperliche Inspektion, die Oberbauchsonographie, die HBV-Genotypisierung, eine quantitative Bestimmung der Werte HBV-DNA, HBsAg und HBeAg und leberspezifischer Blutwerte (GOT, GPT, GGT, Bilirubin gesamt, Albumin absolut, Quick-Wert, Cholinesterase, Ferritin, Alkalische Phosphatase, AFP) sowie die Histologie der Leberpunktion und der Aminopyrin-Atemtest.

Während der Therapiephase erfolgte eine engmaschige Kontrolle der Vital- und Laborparameter (GOT, GPT, GGT, Bilirubin gesamt, Albumin absolut, Quick-Wert und Alkalische Phosphatase) sowie eine Erhebung von Nebenwirkungen, Begleitmedikation und der Werte HBV-DNA, HBsAg und HBeAg. Diese Untersuchungen fanden in der ersten Woche im Abstand von 2 Tagen, im ersten Monat wöchentlich und anschließend monatlich bis einschließlich dem sechsten Monat statt.

In der Nachbeobachtungsphase wurden jeweils 3 und 6 Monate nach dem Therapieende erneut die oben aufgeführten Vital- und Laborparameter sowie die Nebenwirkungen und Begleitmedikation erhoben.

2.2.1. Histologie

Bei allen Patienten wurde eine Leberpunktion unter stationären Bedingungen durchgeführt. Die Beurteilung der Stanzbiopsien erfolgte im Institut für Pathologie der Universität Düsseldorf (Herr Dr. A. Donner). Hierbei wurde Entzündungsgrad, der Fibrosestadium und das Ausmaß einer Leberzirrhose befundet. Die histologische Auswertung erfolgte anhand der Gradeinteilung von Scheuer und Desmet (Desmet et al. 1994). Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose und entsprechend eindeutigen klinischen Parametern (Child-Pugh B und C) wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.2.2. Genotypisierung

Die Genotypisierung der Studienteilnehmer erfolgte wie bereits in der GUT-Studie (Erhardt et al. 2005) beschrieben.

2.2.3. Aminopyrin-Atemtest

Um in der Screeningphase eine Aussage zur Stoffwechselleistung der Leber zu machen, kam neben der Bestimmung der Vital- und Laborparameter der Aminopyrin-Atemtest (^{13}C -Atemtest) zur Anwendung. Beim Aminopyrin-Atemtest wird ^{13}C -markiertes Aminopyrin-Atemtest in Pulverform oral gegeben und in der Leber über das Cytochrom P450-System zu $^{13}\text{CO}_2$ verstoffwechselt.

Die Menge des ausgeatmeten $^{13}\text{CO}_2$ gibt dabei Auskunft über die Stoffwechselleistung der Leber. Da verschiedene Medikamente wie beispielsweise Antibiotika und Barbiturate über das Cytochrom P450-System die Stoffwechselleistung der Leber beeinflussen können, wurden die Patienten der Studie angewiesen, mindestens vier Wochen vor der geplanten Untersuchung auf die Einnahme dieser Medikamente möglichst zu verzichten.

Vor der Untersuchung wurde nach eingehender Aufklärung die Einwilligung der Patienten eingeholt. Dabei bestätigten die Patienten, dass Sie seit mindestens 15 Stunden Nahrungskarenz eingehalten hatten. Jegliche Antibiotikaeinnahme sollte länger als vier Wochen zurückliegen. Bei Beginn des Tests exhalierten die Patienten in die beiden Plastikbeutel, die bei der Auswertung als Referenzwerte galten. Anschließend tranken sie das in einem Verhältnis von 100 mg zu 100 ml in Wasser gelöste Aminopyrin. Nach Ablauf von jeweils 30, 60, 90 und 120 Minuten exhalierten die Patienten in vier weitere Plastikbeutel. Um eine mögliche Manipulation der Untersuchungsbefunde durch erhöhte CO_2 -Produktion bei körperlicher Anstrengung zu vermeiden, wurden die Patienten angewiesen, während der gesamten Untersuchungsdauer eine möglichst ruhige Sitzposition einzuhalten.

Abschließend erfolgte unter Berücksichtigung von Körpergröße und Gewicht die Messung der physiologischen CO_2 -Produktion in der Atemluft, die in den Beuteln aufgefangen wurde. Diese entsteht als Produkt aus der Metabolisierung des oral applizierten mit dem stabilen Kohlenstoffisotop ^{13}C markierten Substrats. Zur Analyse des abgeatmeten $^{13}\text{CO}_2$ diente ein Infrarotspektrometer, der durch die Absorption von Licht der für $^{13}\text{CO}_2$ charakteristischen Wellenlänge die jeweilige CO_2 -Konzentration in den

Atemproben misst. Als Messgröße galt die prozentuale Wiederfindungsrate (PDR) der ^{13}C markierten CO_2 -Moleküle pro Stunde ($\%^{13}\text{C}$ Dosis/h). Demnach gibt die PDR den Prozentsatz an ^{13}C von der verabreichten Dosis, der pro Stunde vom Auswertungsgerät wiederaufgefunden wird.

2.3. Statistik

Die erhobenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm-Paket SPSS für Windows, Version 14.0 (SPSS, München, Deutschland) statistisch ausgewertet. Ebenso dienten die SPSS-Dateien bei der Erstellung von Diagrammen. Die Signifikanzen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

In die Studie wurden insgesamt 63 Patienten eingeschlossen. Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten der Patienten vor Therapiebeginn.

Tabelle 1. Demographische Daten der Patienten (N = 63)

Alter (Jahre)	39 ± 9
Geschlecht	
- männlich (%)	79,4
- weiblich (%)	20,6
HBeAg-Status	
- HBeAg-positiv (N)	25
- HBeAg-negativ (N)	38
Zirrhose (%)	9,6
Herkunft (%)	
- Deutsch	25,4
- Mittelmeerraum	46,1
- Asien	8,0
- Ehemalige UDSSR	11,1
- Afrika	6,4
- Sonstige	3,0
Infektionsmodus (N)	
- Blut	15
- Familie	7
- Drogen	0
- Sexuell	20
- Unbekannt	21
Genotypen (N)	
- Genotyp A	11
- Genotyp B	1
- Genotyp C	2
- Genotyp D	24
- Genotyp E	12
- Genotyp F	2

In der Studie waren 19 Patienten mit Interferon alfa vorbehandelt und 44 Patienten naiv. Acht der 19 vorbehandelten Patienten waren HBeAg-positiv und 11 HBeAg-negativ. Siebzehn der naiven Patienten waren HBeAg-positiv und 27 HBeAg-negativ. Eine Kontrolle der Laborparameter und die Leber-Stanzbiopsie ergab vor dem Therapiestart (Baseline) die in Tabelle 2 zusammengefassten Ergebnisse.

Tabelle 2. Laborparameter Baseline (N = 63)

	Alle N = 63	HBeAg-positiv N = 25	HBeAg-negativ N = 38
GPT [U/l]	85 ± 36	84 ± 35	86 ± 37
GOT [U/l]	40 ± 16	37 ± 14	41 ± 18
HBV-DNA [pg/ml]	1629 ± 856	2740 ± 1306	900 ± 450
Atemtest* [%]			
- A max	5,8	5,8	5,8
- A kum	8,4	8,2	8,6
Vorthherapie [%]	30,2	32	28,9
Zirrhose [%]	9,6	0	15,6

*) Aminopyrinatemtest

3.1. Ergebnisse zu Therapieende

Die Ergebnisse lagen für 61 Patienten vor. Bei zwei Patienten musste die Therapie vorzeitig abgebrochen werden. Bei der Analyse aller Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen von IFN und PEG-IFN. Die Subanalysen in den Tabellen 4.2 und 4.3 konnten statistisch nicht weiter ausgewertet werden, da die Patientenzahl zu gering war. Auffällig

war ein deutlich besseres Therapieansprechen der HBeAg-negativen Patienten zum Therapieende gegenüber der HBeAg-positiven Patienten.

Tabelle 4. Patienten (N = 61)

	IFN Naiv N = 15	PEG Alle N = 46	p
GPT normalisiert [n/%]	5/33	13/28	n.s.
HBV DNA negativ [n/%]	7/47	33/72	n.s.

Tabelle 4.1. Subanalyse Therapie naive Patienten (N = 42)

	IFN Naiv N = 15	PEG Naiv N = 27	p
GPT normalisiert [n/%]	5 /33	6/22	n.s.
HBV DNA negativ [n/%]	7/47	15/56	n.s.

Tabelle 4.2. Subanalyse HBeAg-positive Patienten (N = 25)

	IFN Naiv N = 5	PEG Naiv N = 12	PEG Vortherapie N = 8	PEG Alle N = 20
GPT normal [n/%]	1/20	3/25	1/13	4/20
HBV DNA negativ [n/%]	1/20	3/25	4/50	7/35
HBeAg Serokonversion [n/%]	2/40	3/25	1/13	4/20

Tabelle 4.3. Subanalyse HBeAg-negative Patienten (N = 36)

	IFN Naiv N = 10	PEG Naiv N = 15	PEG Vorthherapie N = 11	PEG Alle N = 26
GPT normal [n/%]	4/40	3/20	6/55	9/35
HBV DNA negativ [n/%]	6/60	12/77	8/73	20/75

3.2. Ergebnisse zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung

Sechs Monate nach dem Therapieende lagen für 61 Patienten die Ergebnisse vor. Bei zwei Patienten musste die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden, zum einen wegen einer Thrombozytopenie $< 30 \times 10^9/l$ und zum anderen wegen eines progredienten Leberversagens.

Tabelle 5. Patienten (N = 61)

	IFN Naiv N = 15	PEG Alle N = 46	p
GPT normalisiert [n/%]	4/27	13/28	n.s.
HBV DNA negativ [n/%]	4/27	20/43	n.s.

Tabelle 5.1. Subanalyse Therapie naive Patienten (N = 42)

	IFN Naiv N = 15	PEG Naiv N = 27	p
GPT normalisiert [n/%]	4/27	6/22	n.s.
HBV DNA negativ [n/%]	4/27	9/33	n.s.

Der Vergleich zwischen Standard-IFN und PEG-IFN ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Therapien. Die Subanalysen in den Tabellen 5.2 und 5.3 konnten statistisch nicht weiter ausgewertet werden, da die Patientenzahl zu gering war. Es zeigte sich jedoch ein Trend, daß vorththerapierte Patienten von einer Retherapie mit pegyliertem Interferon eher profitieren als Therapie-neue Patienten.

Tabelle 5.2. Subanalyse HBeAg-positive Patienten (N = 25)

	IFN Naiv N = 5	PEG Naiv N = 12	PEG Vorthherapie N = 8	PEG Alle N = 20
GPT normal [n/%]	1/20	2/17	3/37	5/25
HBV DNA negativ [n/%]	1/20	3/25	1/12	4/20
HBe Ag Serokonversion [n/%]	3/60	4/33	4/50	8/40
Kombiniertes Ansprechen* [n/%]	1/20	2/17	1/12	3/15

*) Kombiniertes Ansprechen wurde definiert als Negativierung der HBV DNA und Normalisierung der GPT und HBeAg-Serokonversion.

Tabelle 5.3. Subanalyse HBeAg-negative Patienten (N = 36)

	IFN Naiv N = 10	PEG Naiv N = 15	PEG Vorthherapie N = 11	PEG Alle N = 26
GPT normal [n/%]	3/30	4/27	4/36	8/31
HBV DNA negativ [n/%]	3/30	6/40	10/91	16/61
Kombiniertes Ansprechen* [n/%]	2/20	4/27	4/36	4/15

*) Kombiniertes Ansprechen wurde definiert als Negativierung der HBV DNA und Normalisierung der GPT.

3.3. Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung

Grippeartige Symptome und Abgeschlagenheit traten sechs Monate nach dem Therapieende sehr häufig auf. Allerdings konnte die Therapie bei 61 der 63 Patienten bis zum Ende durchgeführt werden. Bei zwei Patienten in der PEG-IFN-Gruppe konnte diese jedoch nicht weitergeführt werden, zum einen wegen einer unter der Therapie aufgetretenen Thrombopenie und zum anderen aufgrund eines progredienten Leberversagens.

Tabelle 6. Nebenwirkungen (N = 63)

	IFN N = 15	PEG-IFN N = 48	p
Grippeartige Symptome	8	27	n.s.
Abgeschlagenheit	6	22	n.s.
Haarausfall	2	14	n.d.
Lokale Hautrötung (>3 cm)	0	5	n.d.
Libidoreduktion	0	2	n.d.
Allergie systemisch	0	2	n.d.
Diarrhoe	2	2	n.d.
Depression	1	2	n.d.
Gewichtsverlust (5-10%)	2	7	n.d.
Juckreiz	2	1	n.d.
Sehstörung	2	2	n.d.
Ober-/Unterbauchschmerzen	2	10	n.d.

n.s. = nicht signifikant

n.d. = nicht durchführbar, da Patientenzahl zu gering

4 Diskussion

Die chronische Hepatitis B betrifft nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation 5% der Weltbevölkerung (WHO 2002). Je nach Zeitpunkt der Infektion liegt die Chronifizierungsrate zwischen 90% bei perinataler Infektion, 20-50% bei im Kleinkindalter und 5-10% bei im Erwachsenenalter erworbener Infektion (Ganem und Price 2004). Unbehandelt geht die chronische Hepatitis B in etwa 20-30% in eine Leberzirrhose über (Bode 1984). Weltweit ist die Hepatitis B für 50% aller hepatozellulärer Karzinome (HCC) verantwortlich wobei die Progression von Kofaktoren beeinflusst wird, wie hoher Virämie, Genotyp, Koinfektionen mit HDV, HCV, HIV, Aflatoxinen sowie Drogen- und Alkoholkonsum. Ziele einer jeden Therapie sind Reduktion der Infektiosität und Ausheilung der Infektion bzw. Unterbrechung der Progression zur Leberzirrhose und malignen Transformation (El Seragh 2011).

Voraussetzung einer adäquaten stadiungerechten Hepatitis B-Therapie ist in erster Linie eine umfassende Diagnostik. In dieser Arbeit wurden konventionelle Untersuchungen, im Einzelnen die Anamnese, die körperliche Untersuchung, die Oberbauchsonographie, die Bestimmung serologischer Marker und die Überprüfung möglicher Koinfektionen sowie die histologische Einstufung des Aktivitätsgrads der Hepatitis B-Infektion mit Hilfe der Leberbiopsie um den Aminopyrin-Atemtest als quantitativen Parameter zur Erfassung von noch funktionierenden Hepatozyten (Morelli et al. 1981; Irving et al. 1984; Mion et al. 1995) ergänzt. Der Aminopyrin-Atemtest ist unkompliziert in der Anwendung (Haustein und Schenker 1985) und hat zudem als nicht-invasive und risikoarme Methode eine hohe Patientenakzeptanz (Perri et al.

1994; Braden et al. 2003). Er wird jedoch in den S3-Leitlinien nicht als Standarddiagnostik zur Abklärung einer chronischen Hepatitis B vorausgesetzt (Comberg et al. 2007). Die Durchführung des Aminopyrin-Atemtests wurde im Kapitel 2.2.3. bereits ausführlich erläutert. Bei allen in dieser Studie eingeschlossenen Patienten betrug die maximale $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretion vor dem Beginn der Therapie 5,8% und die kumulative $^{13}\text{CO}_2$ -Ausscheidung 8,4%, wobei die Unterschiede zwischen HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten vernachlässigbar waren. Bei Gesunden beträgt die maximale $^{13}\text{CO}_2$ -Exkretion über 8% und die kumulative $^{13}\text{CO}_2$ -Ausscheidung über 9% (Glasbrenner et al. 2000). Die in unserer Studie ermittelten prozentualen Wiederfindungsraten der ^{13}C markierten CO_2 -Moleküle lagen sowohl nach einer Stunde als auch nach zwei Stunden unter diesen Normgrenzen und wiesen somit auf eine Einschränkung der Leberstoffwechselaktivität bzw. Leberfunktion hin (Schoeller et al. 1982; Merkel et al. 1992; Fasoli et al. 2000).

Seit der Entdeckung von Interferon durch Isaacs und Lindemann 1957 wurden sehr große Hoffnungen in das antivirale Potential dieses von wirtseigenen Zellen gebildeten Glykoproteins gesetzt. Diese wurden zunächst enttäuscht, jedoch bot diese Substanz den ersten Ansatz einer antiviralen Therapie der Hepatitis. Nachteile der Standard-Interferongabe sind die Notwendigkeit einer dreimal wöchentlichen bis täglichen subkutanen Applikation und die häufig auftretenden Nebenwirkungen wie beispielsweise Depression, Abgeschlagenheit, Hauterscheinungen und Knochenmarkssuppression. Dagegen bietet pegyliertes Interferon alfa-2b (PEG-IFN) den Vorteil einer einmal wöchentlichen Applikation bei mit dem Standard-Interferon vergleichbarem Nebenwirkungsspektrum.

Daher war das Ziel der vorliegenden prospektiven, randomisierten Studie, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von PEG-IFN mit konventionellem Interferon alfa-2b (IFN) zu vergleichen. Endpunkte der Studie waren die dauerhafte Suppression bzw. Reduktion der Virämie, die Normalisierung der GPT und bei HBeAg-positiven Patienten die HBeAg-Serokonversion während der Therapie bis mindestens 24 Wochen nach Therapieende.

PEG-IFN war dem konventionellen IFN in Bezug auf die GPT-Normalisierung sowohl bei den HBeAg-positiven, als auch bei den HBeAg-negativen Patienten vergleichbar. Dies bestätigte sich auch in der Nachbeobachtung nach weiteren 24 Wochen. Da die Zahl der Patienten relativ begrenzt war, war eine statistische Subanalyse der Patienten nicht möglich. Bezüglich der HBVirämie zeigte sich PEG-IFN anfangs dem IFN überlegen, während in der Nachbeobachtungszeit PEG-IFN bei den HBeAg-positiven Patienten vergleichbar blieb, bei den HBeAg-negativen Patienten dem IFN allerdings eher überlegen erschien. In Bezug auf die HBeAg-Negativierung initial HBeAg-positiver Patienten zeigte sich IFN dem PEG-IFN während des gesamten Verlaufs überlegen. Definiert man bei den initial HBeAg-positiven Patienten die HBV-DNA-Negativierung, GPT-Normalisierung und HBeAg-Negativierung als kombiniertes Ansprechen, ergaben sich für PEG-IFN und IFN vergleichbare Ergebnisse. Definiert man bei den initial HBeAg-negativen Patienten die HBV-DNA-Negativierung und GPT-Normalisierung als kombiniertes Ansprechen, ergaben sich tendenziell bessere Ergebnisse für PEG-IFN. Das Nebenwirkungsprofil der beiden Substanzen war im Wesentlichen vergleichbar, wobei einzelne Nebenwirkungen unter PEG-IFN, andere unter konventionellem IFN häufiger auftraten.

In der Zusammenschau ergab sich für die Behandlung der chronischen Hepatitis B-Patienten virologisch keine Überlegenheit von PEG-IFN gegenüber IFN bei vergleichbaren Nebenwirkungsraten. PEG-IFN war gegenüber IFN bezüglich seiner patientenfreundlichen Applikation („Einmal pro Woche“) überlegen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind limitiert durch die begrenzte Anzahl der eingeschlossenen Patienten. Zwei weitere Studien bzw. Metaanalysen, in die eine höhere Anzahl von Patienten eingeschlossen werden konnte, zeigten nicht nur keine Unterlegenheit von PEG-IFN versus IFN sondern sogar einen Vorteil von PEG-IFN nicht nur in der Handhabung sondern auch im Outcome (Yu et al. 2010; Cooksley et al. 2003). In einer Studie, in der 194 Patienten eingeschlossen wurden, konnte Cooksley et al. (2003) zeigen, dass die Wirksamkeit von PEG-IFN die von IFN bezüglich Viruslast, HBeAg-Negativierung und Transaminasen signifikant übertraf, ebenfalls bei vergleichbaren Nebenwirkungsraten. Die Ergebnisse der Studie von Cooksley et al. (2003) wurden durch eine Metaanalyse von neun chinesischen Studien, die insgesamt 581 Patienten einschlossen, von Yu et al. (2010) bestätigt. Auch aus den Ergebnissen eines Review von Perillo (2009) wird geschlossen, dass PEG-IFN dem konventionellen IFN insgesamt überlegen ist. Aktuelle Studien aus der Türkei und Ägypten zeigten enttäuschende Ergebnisse bzgl. der HBeAg Serokonversionsraten und der Ansprechraten sowohl mit PEG-IFN als auch mit konventionellem IFN-alfa (Maklad et al. 2013; Yamazhan et al. 2014).

In dieser Region herrscht der HBV-Genotyp D vor, der deutlich schlechter auf die Interferontherapie anspricht als beispielsweise der Genotyp A oder B (Zhang et al. 1996; Michailides et al. 2012). Das Ergebnis der IFN Therapie war auch bei Genotyp E ungünstiger als bei Genotyp A (Zhang et al.

1996). Insgesamt ist der Genotyp A auch günstiger im Hinblick auf Therapieansprechen nach 16-Wochen-Kurzzeittherapie mit Interferon alfa (Hou et al. 2007). Im Vergleich war IFN alfa bei Patienten mit Genotyp B wirksamer als bei Patienten mit Genotyp C (Kao et al. 2000; Wai et al. 2002). Zusammenfassend erscheinen Genotyp A und B in Hinsicht auf das Therapieansprechen günstiger als C, D und E (Erhardt et al. 2000; Janssen et al. 2005; Flink et al. 2006). Weitere Studien sind erforderlich, um die Dauer der PEG-IFN-Therapie dem jeweiligen HBV-Genotyp anzupassen (Erhardt et al. 2005).

In der vorliegenden Studie ergab die Genotypisierung der Studienteilnehmer folgende Verteilung für Genotyp A n=11, Genotyp B n=1, Genotyp C n=2, Genotyp D n=24, Genotyp E n=12 und zwei Patienten für Genotyp F. Diese Verteilung bestätigte zwar die bisher beschriebene geographische Verteilung der Genotypen (Magnius et al. 1995). Denn die Patienten mit Genotyp A entstammen hauptsächlich der deutschen Herkunft, ebenso die Patienten mit Genotyp D aus dem Mittelmeerraum sowie mit dem Genotyp C aus Asien und mit dem Genotyp E signifikant häufiger aus Westafrika. In diesem Zusammenhang haben nur die zwei Patienten mit dem Genotyp F Ihrer Herkunft aus dem Mitteleuropa ihrer bisher bekannten Verteilung in Südamerika (Magnius et al. 1995) nicht entsprochen.

In dieser Arbeit war es zwar nicht möglich, eine Aussage über den Einfluss der HBV-Genotypisierung auf das Therapieansprechen zu treffen. In anderen Untersuchungen waren jedoch die HBV Genotypen A und B mit einem besseren Ansprechen auf eine Interferon-alfa-Behandlung assoziiert als die Genotypen C und D (Kao et al. 2000; Wai et al. 2002; Yuen et al. 2007).

Insgesamt ist jedoch die Datenlage zur Bedeutung der HBV-Genotypen bei der Auswahl der Therapie uneinheitlich, vor allem für die selteneren HBV-Genotypen (E, F, G, H, und I), für welche derzeit keine aussagekräftigen Daten zum IFN-Ansprechen vorliegen. Im Gegensatz zu Interferon war das virologische Ansprechen auf Nukleosidanaloga in einigen Studien nicht abhängig vom Genotyp (Yuen et al. 2003; Westland et al. 2003).

Auch seit Einführung neuer antiviraler Substanzen wie Adefovir, Entecavir, Telbivudin und Tenofovir behält PEG-IFN seinen Stellenwert als wirksames Medikament zur Erreichung eines dauerhaften Therapieansprechens dadurch, dass auch nach Beendigung der Therapie fortbesteht (Buster et al. 2008). Die Wirksamkeit von PEG-IFN kann durch eine sequentielle Kombinations-Therapie mit PEG-IFN-Entecavir möglicherweise noch gesteigert werden wobei diese Therapie besonders bei den Genotypen A und C erfolgreich war (Boglione et al. 2013).

Darüber hinaus ist die Therapie der chronischen HBV sowohl mit IFN als auch mit PEG-IFN dosisabhängig (Blum et al. 2004). So zeigten verschiedene Untersuchungen zur täglichen Gabe von IFN in einer Dosierung von 4,5 Mio. IE besonders bei Patienten mit ungünstiger Konstellation (hohe Viruslast mit normal bis gering erhöhten Transaminasen) eine bessere Wirksamkeit als die dreimal wöchentliche Gabe von 6 Mio. IE (Hoofnagle et al. 1997; Heintges et al. 2006). Die aktuelle S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der HBV-Infektion (2011) legt zwar die Dosierung nicht fest, macht eher eine Aussage über die Therapiedauer, die bei längerer Therapie über 12 bis 24 Monaten weniger Rückfallraten aufweist. In der vorliegenden Studie wurde eine

dreimal wöchentliche Gabe von 5 Mio. IE Interferon alfa über 6 Monaten festgelegt, was die Therapieansprechrate hätte beeinflussen können.

In der vorliegenden Arbeit wurde beim PEG-IFN einmal wöchentlich eine Dosis von 1,5 µg/kg KG über 6 Monate verabreicht. In den aktuellen S3-Leitlinien von 2011 wird eine einmal wöchentliche Dosis PEG-IFN von 180 µg über 48 Wochen empfohlen. Daher sind weitere klinische Studien notwendig, um eine genauere Interpretation der Ergebnisse in Hinblick auf die unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen und der unterschiedlichen Behandlungsdauer zu ermöglichen.

Zusammenfassend erscheint das PEG-IFN dem Standard-IFN mindestens gleichwertig. Vor allem die höhere Toleranz für den Patienten wegen der einmaligen wöchentlichen Gabe ist einer der wesentlichen Gründe, dass pegyliertes Interferon zur Therapie der Hepatitis B zunehmende Akzeptanz findet.

5 Zusammenfassung

Interferon alfa-2b (IFN) ist bei chronischer Hepatitis B antiviral wirksam. Limitierend in Bezug auf die Therapieadhärenz ist unter anderem die Erfordernis einer dreimal wöchentlichen subkutanen Applikation. Der Vorteil von pegyliertem IFN alfa-2b (PEG-IFN) besteht darin, dass diese Substanz nur einmal wöchentlich appliziert werden muss. Zielsetzung dieser Dissertation war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von PEG-IFN mit konventionellem, nicht pegyliertem IFN in der Therapie der chronischen Hepatitis B in einer prospektiven randomisierten Studie zu vergleichen.

Insgesamt wurden 61 von ursprünglich 63 Patienten (13 weiblich, 50 männlich, Alter von 30 bis 48 Jahren) über 24 Wochen therapiert und für weitere 24 Wochen beobachtet. Zwei Patienten in der PEG-IFN-Behandlungsgruppe mussten wegen einer Thrombopenie unter 30.000 Thrombozyten bzw. eines progredienten Leberversagens ausgeschlossen werden. Beim Einschluss in die Studie waren 25 Patienten HBeAg-positiv und 36 Patienten HBeAg-negativ. Dabei waren 42 Patienten naiv und 19 Patienten bereits mit IFN vorbehandelt. Zum Zeitpunkt des Therapieendes war die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) bei 33% der IFN-behandelten Patienten und bei 28% der PEG-IFN behandelten Patienten normalisiert ($p > 0,05$; Unterschied statistisch nicht signifikant (n.s.)). Die HB-Virämie konnte zum Therapieende bei 47% der IFN-therapierten Patienten und 72% der PEG-IFN-therapierten Patienten supprimiert werden. Eine HBe-Negativierung wurde unter IFN in 40% der Fälle und unter PEG-IFN in 20% der Fälle erreicht (n.s.).

In der Nachbeobachtungszeit (6 Monate nach Therapieende) war GPT bei 27% der IFN-behandelten Patienten und bei 28% der PEG-IFN behandelten Patienten normalisiert (n.s.). Die HB-Virämie blieb nach der IFN-Therapie bei 27% der Fälle und nach der PEG-IFN-Therapie in 43% der Fälle unterhalb der Nachweisgrenze (n.s.). Eine HBe-Negativierung (Serokonversion) wurde unter IFN in 60% und unter PEG-IFN in 40% der Fälle beobachtet. Das Nebenwirkungsprofil der beiden Substanzen war im Wesentlichen vergleichbar, wobei einzelne Nebenwirkungen unter PEG-IFN und andere unter IFN häufiger auftraten (n.s.).

In der Zusammenschau ergab sich in der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B keine Unterlegenheit von PEG-IFN gegenüber dem konventionellen IFN bei vergleichbaren Nebenwirkungsraten. Eine Vorbehandlung der Patienten mit IFN schien das Outcome der Retherapie mit IFN oder PEG-IFN nicht negativ zu beeinflussen.

6 Literaturverzeichnis

Almeida JD, Rubenstein D, Stott EJ. New antigen-antibody system in australia antigen-positive hepatitis. The Lancet **1971**; 2:1225-1227.

Andernach IE, Hubschen JM, Muller CP. Hepatitis B virus: the genotype E puzzle. Rev. Med. Virol. **2009**; 19:231–240.

Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology **2003**; 38:1449-1457.

Blum H, Maier K, Gerok W. Virushepatitis. Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore. 2. Auflage **1995**:376-412.

Blum HE, Gerok W, Vyas GN. The molecular biology of hepatitis B virus. Trends Genet. **1989**; 5:154-158.

Blum HE, Berg T, Tillmann HL, Von Weizsacker F. Vorgehen bei Problemsituationen bei der chronischen Hepatitis B. Z Gastroenterol. **2004**; 42:692-697.

Bode JC. Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung der chronischen Lebererkrankungen. Robert Koch Institut (RKI) **1984**:10.

Böker HW, Manns MP. Diagnostik und Therapie chronischer Hepatitiden. Med. Klin. **1995**; 90:411-422.

Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Milia MG, Simiele M, De Nicolo A, Ghisetti V, Di Perri G. Sequential therapy with entecavir and PEG-IFN in Patients affected by chronic hepatitis B and high levels of HBV-DNA with non-D genotypes. *J. Viral Hepat.* **2013**; 20:11-9.

Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaidin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Brunetto MR, Farci P, Popescu M. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut.* **2007**; 56:699-705.

Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J. Viral Hepat.* **2008**; 15:37-41.

Braden B, Lembcke B, Caspary WF. Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit ¹³C-Atemtests. *Dtsch. Arztebl.* **2003**; 100:A 3376/ B 2813/ C 2631.

Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Capalbo M, Barbera C, Bonino F. Treatment of chronic anti-HBe positive hepatitis B with interferon-alfa. *J. Hepatol.* **1995**; 22:42-44.

Buster EH, Schalm SW, Janssen HL. Peginterferon for the treatment of chronic hepatitis B in the era of nucleoside analogues. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **2008**; 22:1093-108.

Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, Flisiak R, Zondervan PE, Schalm SW, Janssen HL. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* **2007**; 46:388-394.

Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Pham BN, Maylin S, Bedossa P, Dény P, Marcellin P, Gault E. Efficacy of peginterferonalpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* **2006**; 44:728-735

Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, Ng KY, Nicholls GJ, Dent JC, Leung NW. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2004**; 19:1276-82.

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

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

Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlotsky JM. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J. Clin. Microbiol.* **2008**; 46:1716-1723.

Colloredo G, Bellati G, Leandro G, Colombatto P, Rho A, Bissoli F, Brunetto MR, Angeli G, Ideo G, Bonino F. Quantitative analysis of IgM-anti HBc in chronic hepatitis B patient using a new “gray zone” for the evaluation of “borderline” values. *J. Hepatology* **1996**; 25:644-648.

Cooksley WG. Do we need to determine viral genotype in treating chronic hepatitis B? *J. Viral Hepat.* **2010**; 17:601–610.

Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of HBe-antigen-positive chronic hepatitis B. *J. Viral Hepat.* **2003**; 10:298-305.

Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Peterson J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und der Therapie der HBV-Infektion. AWMF-Register-Nr. 021/011. *Z Gastroenterol.* **2011**; 49:871-930.

Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon alfa for HBe-Ag-positive chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* **2003**; 39:99-105.

Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *The Lancet* **1970**; 1:695-698.

Dando TM, Plosker GL. Adefovir dipivoxil. A review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* **2003**; 63:2215–2234.

Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* **1994**; 19:1513-1520.

EASL consensus conference panel. Proceedings of the European Association for the Study of the Liver International Consensus Conference on Hepatitis B. *J. Hepatol.* **2003**; 39:1-235.

El Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **2011**; 365:1118-1127.

Erhardt A, Gerlich W, Starke C, Wend U, Donner A, Sagir A, Heintges T, Häussinger D. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-alpha2b. *Liver Int.* **2006**; 26:805-10.

Heintges T, Häussinger D. Hepatitis B: Infektion-Therapie-Prophylaxe. Thieme Verlag, Stuttgart **2006**:74-84.

Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, Häussinger D. Response to interferon alpha is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut.* **2005**; 54:1009–1013.

Erhardt A, Reineke U, Blondin D, Gerlich WH, Adams O, Heintges T, Niederau C, Häussinger D. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology* **2000**; 31:716-25.

Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet v, Van EP, Gibo Y, Caruso L, Scaccabarozzi S, Criscuolo D. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N. Engl. J. Med.* **1994**; 330:88-94.

Fasoli A, Giannini E, Botta F, Romagnoli P, Risso D, Celle G, Testa R. ¹³CO₂ excretion in breath of normal subjects and cirrhotic patients after ¹³C-aminopyrine oral load. Comparison with MEGX test in functional differentiation between chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* **2000**; 47:234-8.

Fattovich G, Farci P, Rugge M, Brollo L, Mandas A, Pontisso P, Giustina G, Lai ME, Belussi F, Busatto G. A randomized, controlled trial of lymphoblastoid interferon-alfa in patients with chronic hepatitis B lacking HBe-Ag. *Hepatology*. **1992**; 15:584-589.

Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. HBV 99-01 Study Group. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HbeAg-positive chronic hepatitis B: HbsAg loss is associated with HBV genotype. *Am. J. Gastroenterol.* **2006**; 101:297-303.

Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, Anschuetz G, Davis R, Gardner SD, Brown NA. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* **2002**; 123:719-727.

Forunier C, Zoulim F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin. Liver Dis.* **2007**; 11:869-892.

Fried MW, Piratvisuth T, Lau GKK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, Luo KX, Paik SW, Liaw YF, Button P, Popescu M. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis b. *Hepatology* **2008**; 47:428-434.

Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J. Viral. Hepat.* **2004**; 11:432-438.

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

Ganem D. Hepadnaviridae: the virus and their replication. Fields Virology **1996**: 2703-2737.

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

Glasbrenner B, Boeck W, Leodolter A, Malfertheiner P. Gastroenterologische Funktionsuntersuchungen. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg **2000**:108.

Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, McMaster P, Beranek P, Kennedy F, Kibbler H, McPhillips P, Elias E, Dusheiko G. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. The Lancet **1996**; 348:1212-1215.

Grethe S, Heckel JO, Rietschel W, Hufert FT. Molecular epidemiology of hepatitis B virus variants in nonhuman primates. J. Virol. **2000**; 74:5377-81.

Gschwantler M, Dzirlo L, Formann E, Hellmich B. Therapie der chronischen Hepatitis B. J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. **2005**; 3:17–25.

Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, de Schryver A, Reynders D, Connell J, Gerlich WH, Marinho RT, Tsantoulas D, Rigopoulou E, Rosenheim M, Valla D, Puro V, Struwe J, Tedder R, Aitken C, Alter M, Schalm SW, Carman WF. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J. Clin. Virol.* **2003**; 27:213-230.

Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* **2000**; 32:847-851.

Han SH. Natural course, therapeutic options and economic evaluation of therapies for chronic hepatitis B. *Drugs* **2006**; 66:1831-51.

Haustein KO, Schenker E. A simple method for routine determination of the metabolic liver capacity: the aminopyrine breath test. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxikol.* **1985**; 23:190-6.

Heintges T, Häussinger D. Hepatitis B. *Infektion-Therapie-Prophylaxe*. Georg Thieme, Stuttgart **2006**:142.

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

Heintges T, Mohr L, Niederau C. Epidemiology and clinical features of chronic viral hepatitis. *Dtsch. Mediz. Wochenschriften* **1994**; 119:1365-1370.

Hoffmann CF, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect. Dis.* **2007**; 7:402-409.

Hollinger FB. Hepatitis B virus. *Fields Virology* **1990**:2171-2220.

Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N. Engl. J. Med.* **1997**; 336:347-356.

Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Liver Dis.* **1991**; 11:73-83.

Hou J, Schilling R, Janssen HL, Hansen BE, Heijitink R, Sablon E, Williams R, Lau GK, Schalm SW, Naoumov NV. Genetic characteristics of hepatitis B virus genotypes as a factor for interferon-induced HBeAg clearance. *J. Med. Virol.* **2007**; 79:1055-1063.

Hruska Jf, Clayton DA, Rubenstein JL, Robinson WS. Structure of hepatitis B Dane particle DNA before and after the Dane particle DNA polymerase reaction. *J. Virol.* **1977**; 21:666-672.

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

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

Irving CS, Schoeller DA, Nakamura KI, Baker AL, Klein PD. The aminopyrine breath test as a measure of liver function. A quantitative description of its metabolic basis in normal subjects. *J. Lab. Clin. Med.* **1982**; 100:356–373.

Isaacs A, Lindenmann J. Virus Interference. I. The Interferon. *Biological Sciences* **1957**; 147:258–267.

Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HbeAg-positive chronic hepatitis B; a randomised trial. *The Lancet* **2005**; 365:123-129.

Jinlin Hou, Zhihua Liu, Fan Gu. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B. *Int. J. Med. Sci.* **2005**; 2:50–57.

Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin. Pharmacokinet.* **1999**; 36:41-66.

Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J. Hepatol.* **2000**; 33:998-1002.

Kock J, Schlicht HJ. Analysis of the earliest steps of hepadnavirus replication: genome repair after infectious entry into hepatocytes does not depend on viral polymerase activity. *J. Virol.* **1993**; 67:4867-4874.

Kramvis A, Kew M, François G. "Hepatitis B virus genotypes". *Vaccine* **2005**; 23:2409–23.

Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339:61-68.

Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* **2005**; 42:1414-1419.

Landers TA, Greenberg HB, Robinson WS. Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction. *J. Virol.* **1977**; 23:368-376

Lanford RE, Chavez D, Brasky KM, Burns RB, Rico-Hesse R. Isolation of a hepadnavirus from the woolly monkey, a New World primate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**; 95:5757-5761.

Lau DT, Khokhar MF, Doo E, Ghany MG, Herion D, Park Y, Kleiner DE. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* **2000**; 32:828–834.

Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HbeAg-positive chronic hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* **2005**; 352:2682-2695.

Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral Hepat.* **2004**; 11:97-107.

Lee KM, Cho SW, Kim SW, Kim HJ, Hahm KB, Kim JH. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion. *J. Viral Hepat.* **2002**; 9:208–212.

Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sung JL, Ohto H, Etoh T, Kawana T, Mizuno M. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J. Ped.* **1987**; 111:877-881.

Lin SM, Yu ML, Lee CM et al. Interferon therapy in HBe-Ag positive chronic Hepatitis reduces progression to cirrhoses and hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **2007**; 46:45-52.

Lin SM, Sheen IS, Shien RN et al. Long term beneficial effect of interferon therapie in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* **1999**; 29:971-975.

Livingston SE, Simonetti J, Bulkow L et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D and F. *Gastroenterology* **2007**; 133:1452–1457.

Locarnini SA. Clinical relevance of viral dynamics and genotypes in hepatitis B virus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2002**; 17:S322–S328.

Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* **2001**; 120:1828-1853.

Magnius LO, Norder H. Subtypes, Genotypes and Molecular Epidemiology of the Hepatitis B Virus as Reflected by Sequence Variability of the S-Gene. *Intervirology* **1995**; 38:24-34.

Maklad S, Esmat G, Doss W, Abou-Zeid A, El-Din SS. Response and seroconversion rates among HBeAg(+) chronic HBV Egyptian patients treated with peginterferon alpha 2a (Pegasys), a single-centre experience. *Arab. J. Gastroenterol.* **2013**; 14:73-7.

Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of HBe-Antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* **2001**; 121:101-109.

Manns MP, Wedemeyer H, Kasselmann WH, Wiedmann KH. Standardtherapie der chronischen Hepatitis B. *Z Gastroenterol.* **2004**; 42:687–691.

Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* **2009**; 29:242-7.

Margolis HS, Alte MJ, Hadler SC. Hepatitis B: Evolving Epidemiology and Implications for control. *Semin. Liver Dis.* **1991**; 11:84-92.

Marion PL, Oshiro L, Regenerny DC, Scullard GH, Robinson WS. A Virus in Beechy ground squirrels that is related to hepatitis B virus of man. *Proc. Natl. Acad. Sc. USA* **1998**; 77:2941-2945.

Mason WS, Seal G, Summers J. Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus. *Virology* **1983**; 13:575-584.

Meier Klaus-Peter. Hepatitis und Hepatitisfolgen. Georg Thieme, Stuttgart **2000**:132.

Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Bianco S, Honisch B, Lampe H, Angeli P, Gatta A. Aminopyrine breath test in the prognostic evaluation of patients with cirrhosis. *Gut*. **1992**; 33:836-42.

Meyers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, Messous D, Charlotte F, Di Martino V, Benhamou Y, Poynard T. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2003; 39:222-230.

Michailidis E, Kirby KA, Hachiya A, Yoo W, Hong SP, Kim SO, Folk WR, Sarafianos SG. Antiviraltherapies: Focus on hepatitis B reverse transcriptase. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2012**; 44:1060-1071.

Miller RH, Kaneko S, Chung CT, Girones S, Purcell RH. Compact organization of the hepatitis B virus genome. *Hepatology* **1989**; 9:322-327.

Miller RH, Marion PL, Robinson WS. Hepatitis B viral DNA-RNA hybrid molecules in particles from infected liver are converted to viral DNA molecules during an endogenous DNA polymerase reaction. *Virology* **1984**; 139:64-72.

Mion F, Queneau PE, Rousseau M, Brazier JL, Paliard P, Minaire Y. Aminopyrine breath test: development of a ¹³C-breath test for quantitative assessment of liver function in humans. *Hepatogastroenterology* **1995**; 42:931-938.

Morelli A, Narducci F, Pelli MA, Farroni F, Vedovelli A. The relationship between aminopyrine breath test and severity of liver disease in cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* **1981**; 76:110-113.

Niderau C. Criteria for the treatment of chronic hepatitis B and D. *Z Gastroenterol.* **2004**; 42:682-686.

Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, Stanzione M, David E, Brancaccio G, Fontana R, Perri F, Andriulli A, Rizzetto M. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* **2006**; 44:713-720.

Okamoto H. Hepatitis B Virus with Mutations in the Core Promotor for an e Antigen-Negative Phenotype in Carriers with Antibody to e Antigen. *J. Virol.* **1994**; 68:8102-8110.

Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. *Hepatology* **1992**; 15:948-963.

Olinger CM, Jutavijittum P, Hübschen JM et al. Possible New Hepatitis B Virus Genotype, Southeast Asia. *Emerging Infect. Dis.* **2008**; 14:1777–80.

Pawlotsky Jm, Susheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, Locarnini S, Martin P, Richman DD, Zoulim F. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* **2008**; 134:405-415.

Perri F, Pastore M, Annese V, Andriulli A. The aminopyrine breath test. *Ital. J. Gastroenterol.* **1994**; 26:306-17.

Perrillo RP. Benefits and risks of Interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology* **2009**; 49:103-111.

Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, Heathcote EJ, Brown NA, Atkins M, Woessner M, Gardner SD. Predictors of HBe-Antigen loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* **2002**; 36:186-194.

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

Robert Koch Institut (RKI). Ratgeber für Ärzte Hepatitis B. *Epidem. Bull. RKI* **2012**; S. 2.

Robinson WS. Molecular events in the pathogenesis of hepadnavirus-associated hepatocellular carcinoma. *Annu. Rev. Med.* **1994**; 45:297-323.

Robinson WS. DNA and DNA Polymerase in the core of the Dane particle of hepatitis B. *Am. J. Med. Sci.* **1975**; 270:151-159.

Rodella A, Galli C, Terlenghi L, Perandin F, Bonfanti C, Manca N. Quantitative Analysis of HBsAg, IgM, Anti-HBc and Anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J. Clin. Virol.* **2006**; 37:206-212.

Roussos A, Koilakou S, Kalafatas C, Kalantzis C, Apostolou N, Grivas E, Raptis N, Mantzaris G. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: report of a case and review of the literature. *Acta Gastroenterol. Belg.* **2008**; 71:30-32.

Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* **2001**; 80:63-71.

Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* **2002**; 123:1848-56.

Sarrazin U, Zeuzem S. Therapie der Hepatitis B. *Der Kassenarzt* **2003**; 3:32-37.

Scheiblaue H, Soboll H, Nick S. Evaluation of 17 CE-marked HBs-Ag assays with respect to clinical sensitivity, analytical sensitivity and hepatitis B virus mutant detection. *J. Med. Virol.* **2006**; 78:S66-S70.

Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, Tillmann H, Samuel D, Zeuzem S, Villeneuve JP, Arterburn S, Borroto-Esoda K, Brosgart C, Chuck S. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transplantation* **2007**; 13:349-360.

Schoeller DA, Baker AL, Monroe PS. Comparison of different methods of expressing results of the aminopyrine breath test. *Hepatology* **1982**; 2:455-462.

Shi Y, Wu YH, Shu ZY, Zhang WJ, Zhang WJ, Yang J, Chen Z. Interferon and lamivudine combination therapy versus lamivudine monotherapy for hepatitis B e antigen-negative hepatitis B treatment: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* **2010**; 9:462-72.

Sprengel R, Kaleta EF, Will H. Isolation and characterization of a hepatitis B virus endemic in herons. *J. Virol.* **1988**; 62:3832-3839.

Stelzl E, Muller Z, Marth E, Kessler HH. Rapid quantification of hepatitis B virus DNA by automated sample preparation and real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.* **2004**; 42:2445-2449

Strobel E, Schöninger M. False-positive hepatitis serology after administration of immunoglobulins. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **2006**; 131:1325-1327.

Sugauchi F, Orito E, Ishida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* **2003**; 124:925-932.

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

Summers J, Smolec JM, Snyder R. A virus similar to human hepatitis B Virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks. *Proc. Natl. Acad. Sc. USA* **1978**; 75:533-4537.

Summers J, O'Connell A, Millman I. Genome of hepatitis B virus: restriction enzyme cleavage and structure of DNA extracted from Dane particles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1975**; 72:4597-4601.

Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. 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.* **2001**; 17: 429-35.

Trautwein C, Tacke F. Therapie der Hepatitis-B- und -C-Virusinfektion *Dtsch. Med. Wochenschr.* **2003**; 128:87-89.

Treinin M, Laub O. Identification of a promotor element located upstream from the hepatitis B virus X gene. *Mol. Cell Biol.* **1987**; 7:545-548.

Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell* **1986**; 47:451-460.

Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* **2002**; 36:1425-30.

Warren KS, Heeney JL, Swan R, Heriyanto A, Verschoor EJ. A new group of hepadnaviruses naturally infecting orangutans (*Pongo pygmaeus*). *J. Virol.* **1999**; 73:7860-7865.

Westland C, Delaney Wt, Yang H, Chen SS, Marcellin P, Hadziyannis S, Gish R, Fry J, Brosgart C, Gibbs C, Miller M, Xiong S. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies adefovir dipivoxil. *Gastroenterology* **2003**; 125:107-116.

Westland CE, Yang H, Delaney WEt, Wulfsohn M, Lama N, Gibbs CS, Miller MD, Fry J, Brosgart CL, Schiff ER, Xiong S. Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine-resistant hepatitis B viruses patients. *J. Viral Hepat.* **2005**; 12:67-73.

Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antiviral Therapy* **2007**; 13:211-220.

Wollersheim M, Debelka U, Hofschneider PH. A transactivating function encoded in the hepatitis B virus X gene is conserved in the integrated state. *Oncogene* **1988**; 3:545-552.

Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **1993**; 119:312-323.

World Health Organisation (WHO). The World Health Report 2002: Reducing Risks, promoting healthy life. World Health Organisation Genf **2002**; S.1-230.

Wu TT, Coates L, Aldrich CE, Summers J, Mason WS. In hepatocytes infected with duck hepatitis B virus, the template for viral RNA synthesis is amplified by an intracellular pathway. *Virology* **1990**; 175:255-261.

Yamazhan T, Kurtaran B, Pullukcu H, Yüksel E, Ozkaya D, Tasbakan MI, Sipahi OR, Durusoy R, Aksu HS. Pegylated interferon in HBeAg(+) and (-) chronic hepatitis B patients: post posttreatment 1-year results of three Turkish centres. *J. Chemother.* **2014**; 26:339-41.

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

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

Yu HB, Liu EQ, LU SM, Zhao SH. Treatment with peginterferon versus interferon in Chinese patients with hepatitis B. *Biomed. Pharmacother* **2010**; 64:559-64.

Yuen MF, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Fung J, Lai CL. Hepatitis B virus DANN levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology* **2007**; 46:1695-1703.

Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Yuan HJ, Sum SM, Hui CK, Chan AO, Wang BC, Lai CL. Hepatitis B virus genotypes B and C do not affect the antiviral response to lamivudine. *Antiviral Therapie* **2003**; 8:531-534.

Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* **2001**; 34:785-791.

Zhang X, Zoulim F, Habersetzer F, Xiong S, Trepo C. Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment HBeAg negative chronic hepatitis B. J. Med. Virol. **1996**; 48:8-16.

Zoulim F, Perrillo RP. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. J. Hepatol. **2008**; 48:2-19.

7 Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-Fetoprotein
CO₂	Kohlenstoffdioxid
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT (AST)	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat- Aminotransferase)
GPT (ALT)	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin- Aminotransferase)
HBcAg (anti-HBc)	Hepatitis B core Antigen (Antikörper gegen HBc)
HBeAg (anti-HBe)	Hepatitis B exkretorisches Antigen (Antikörper gegen HBe)
HBsAg (anti-HBs)	Hepatitis B surface Antigen (Antikörper gegen HBs)
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HDV	Hepatitis Delta Virus
HHBV	Heron Hepatitis B Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon alfa-2b
IgG	Immunglobulin G

IgM	Immunglobulin M
IU	Internationale Einheit (International Unit)
i. v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
Mio.	Millionen
n. d.	nicht durchführbar
n. s.	nicht signifikant
P	Polymerase
p	Signifikanzniveau
PBC	Primäre biliäre Zirrhose (Primary Biliary Cirrhosis)
PEG	Poly-Ethylen-Glykol
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
s. c.	subcutan
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
U	Enzymeinheit (Unit)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. A. Erhardt danke ich herzlich für die freundliche Vergabe des Themas, seine kontinuierliche wissenschaftliche Unterstützung sowie Hilfestellung, die zum Gelingen der Arbeit besonderes beigetragen hat.

Herrn Prof. Dr. D. Häussinger danke ich für die Möglichkeit, in seiner Abteilung die Arbeit durchführen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. J. Richter danke ich für seine Bereitschaft, mich in jeder Hinsicht beratend und tatkräftig zu unterstützen.

Mein Dank gilt meinem Vater, der mir immer wieder liebevoll Mut zugesprochen hat und der mein Werdegang stets unterstützte.

Auch meinem Mann, Andreas, danke ich für seine stets ermutigende Unterstützung und dafür, dass er meine Motivation in jeder Hinsicht mitgetragen hat.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei den Patienten für Ihre Teilnahme an der Studie.

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.