Universitätsklinikum Ulm - Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I

Gastroenterologie, Endokrinologie, Stoffwechsel,
Ernährungswissenschaften und Nephrologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. T. Seufferlein

Versorgungssituation von Patienten mit chronischer Hepatitis B an der Universitätsklinik Ulm von 2000 - 2008

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Manuel Dominik Magistro
geboren in Göppingen

2013

Amtierender Dekan:	**Prof. Dr. Thomas Wirth**
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Nektarios Dikopoulos
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Detlef Michel
Tag der Promotion:	09.05.2014

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1

1.1. Definition 1
1.2. Verlaufsformen der chronischen Hepatitis B 1
1.3. Epidemiologie 2
1.4. Übertragung 3
1.5. Virologie 4
1.6. Pathogenese 5
1.7. Klinik der chronischen Hepatitis B 6
1.8. Therapie der chronischen Hepatitis B 7
1.9. Fragestellung und Zielsetzung 9

2. Patienten und Methoden 10

2.1. Untersuchungsparameter 11
2.2. Konstruktion der Datenbank 13
2.3. Statistische Auswertung 14

3. Ergebnisse 15

3.1. **Epidemiologie 15**
3.1.1. Geschlecht, Altersverteilung und Herkunft 15
3.1.2. Soziale Situation 16
3.2. **Virologie 17**
3.2.1. HBeAg-Status und Viruslast 17
3.3. **Biochemie 18**
3.4. **Histologie und makroskopische Beurteilung der Leber 19**
3.4.1. Histologie 19
3.4.2. Makroskopischer Befund der Leber 20

3.5. **Therapie** **21**

3.5.1. Medikamente 22

3.5.2. Verlauf der antiviralen Therapie 24

3.5.3. Therapieansprechen 26

4. Diskussion **28**

5. Zusammenfassung **38**

6. Literaturverzeichnis **39**

Danksagungen

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADF	Adefovir
ALT	Alanin-Aminotransferase
CD	Cluster of Differentiation
d.h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DZ	dendritische Zellen
et al.	et alii
ETV	Entecavir
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBcAg	Hepatitis-B-core Antigen
HBeAg	Hepatitis-B-envelope Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-surface Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	hepatozelluläres Carcinom
i.v.	intravenös
ICD	International Classification of Disease (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IFN	Interferon
IU	International Units (Internationale Einheiten)
LAM	Lamivudin
LdT	Telbivudin
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
n	Anzahl
nm	Nanometer
NK	natürliche Killerzellen
NKT	natürliche T-Killerzellen
NUC	Nukleot(s)id-Analoga

p.o.	per os
PCR	polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
PEG	Polyethylenglykol
PEG – INF	pegyliertes Interferon
REVEAL	Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/cancer
s.c.	sub cutan
TDF	Tenofovir
%	Prozent

1. Einleitung

1.1 Definition

Die chronische Hepatitis B ist definiert als eine über 6 Monate anhaltende Infektion und Entzündung der Leber, welche durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) verursacht wird. Der entscheidende diagnostische Parameter ist der Nachweis des HBV Oberflächenantigens HBsAg im Serum. Die Replikation des Virus wird anhand der Serumkonzentration der HBV-DNA mittels einer quantitativen PCR erfasst [2,18].

1.2 Verlaufsformen der chronischen Hepatitis B

Bei einer Erstinfektion mit dem Hepatitis B Virus im Neugeborenen- oder Kindes- und frühen Jugendalter kommt es in den allermeisten Fällen zu einer Chronifizierung der Erkrankung. Der weitere Verlauf erfolgt phasenhaft und wird durch die Interaktion des Immunsystems mit dem Virus bestimmt (Tabelle 1 und [21]). In Südostasien erfolgt die Primärinfektion in den meisten Fällen durch eine perinatale Übertragung durch die Mutter oder durch eine Infektion im frühen Neugeborenenalter [4,18]. In Südosteuropa und dem nördlichen Afrika findet die Infektion dahingegen im frühen Kindes- oder Jugendalter statt [6]. Auf Grund einer dauerhaften Auseinandersetzung des spezifischen und unspezifischen Immunsystems mit dem Virus, lassen sich im Verlauf einer chronischen HBV Infektion unterschiedliche Phasen charakterisieren. Während der *hoch-virämischen „immuntoleranten" Phase*, findet eine starke Replikation des HBV statt, die zu einer ausgeprägten Erhöhung der HBV-DNA im Serum (>10^8 Genome/ml) führt. Diese Phase ist gekennzeichnet durch eine inadäquate spezifische und unspezifische Immunantwort gegen das HBV ohne eine relevante Zerstörung infizierter Hepatozyten. Die Transaminasen sind während dieser Phase normal und es bestehen keine relevanten histologischen Veränderungen [67,54]. Bei Einsetzen der spezifischen und unspezifischen Immunantwort entsteht die Phase der *chronischen, aktiven Hepatitis B* mit weiterhin nachweisbarer HBV-Replikation (HBV-DNA im Serum erhöht), einer Erhöhung der Transaminasen (i.d.R. ≥ 2,5 x der Norm) und einer histologisch nachweisbaren Entzündung mit nachfolgender Fibrose [61]. Im Verlauf der chronischen Hepatitis B kann es als Folge der Auseinandersetzung mit dem Immunsystem zur Ausbildung immunologischer „escape" Mutationen im Bereich des HBV core Antigens, sogenannter prä-core

Mutanten kommen. Es kommt zu Veränderungen im Replikationszyklus des mutierten Virus, HBeAg wird nicht mehr translatiert und ins Serum sezerniert. Hieraus resultiert die *HBeAg negative chronische Hepatitis B,* die durch eine niedrigere Replikation (HBV-DNA < 10^8 Genome/ml) und eine geringere Entzündungsaktivität in der Leber mit niedrigeren Transaminasen (i.d.R. < 2,5 x der Norm) gekennzeichnet ist. Aus dieser Verlaufsform kann ein *niedrig-virämischer HBsAg Trägerstatus* resultieren (HBsAg positiv, HBV-DNA negativ), der keine relevante entzündliche Aktivität aufweist [10]. Neben den klassischen Formen ist noch die okkulte Hepatitis-B-Infektion zu erwähnen, welche sich durch die Persistenz von HBV-DNA in jedoch HBsAg-negativen Patienten auszeichnet.

Tabelle 1. Natürlicher Verlauf der chronischen Hepatitis B. Die Erstinfektion findet in der Regel zwischen dem Neugeborenen- und frühen Jugendalter statt. Der Verlauf der Infektion kann in Abhängigkeit von der Replikation des Virus (gemessen an der Höhe der Hepatitis-B-Virus Desoxyribonukleinsäure (HBV-DNA)), dem HBeAg Status (Nachweis von Hepatitis-B-envelope Antigen (HBeAg) im Serum), der Höhe der Transaminasen (gemessen anhand der Alanin-Aminotransferase (ALT)) und der Aktivierung des Immunsystems in 4 unterschiedliche Phasen eingeteilt werden [modifiziert nach 21]

	Immuntolerante Phase	**Phase der Immunaktivierung "chronische HBeAg positive Hepatitis B"**	**chronische HBeAg negative Hepatitis B**	**Inaktiver HBsAg Trägerstatus**
HBeAg	positiv	positiv	negativ	negativ
HBV-DNA	> 10^8 Kopien/ml	< 10^8 Kopien/ml	< 10^8 Kopien/ml	negativ
ALT	normal	> 2,5 x Norm	< 2,5 x Norm	normal
Histologie	normal	Entzündung/Fibrose	Entzündung/Fibrose	normal

1.3 Epidemiologie

Weltweit sind Schätzungsweise 300 - 420 Millionen Menschen mit dem HBV infiziert (Abbildung 1). Das entspricht 5-7% der Weltbevölkerung. 30% der weltweit auftretenden Fälle von Leberzirrhose und ca. 50% der Fälle eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) sind auf eine chronische Hepatitis B zurückzuführen. In manchen

Teilen der Erde, wie in China und in einigen Gebieten Afrikas ist das Auftreten eines durch HBV assoziierten HCC die häufigste Krebsursache [11,18,13]. In Europa gibt es große Unterschiede in der regionalen Verbreitung. So findet man in den Nordwesteuropäischen Regionen wie Skandinavien und dem Vereinigten Königreich nur 0,1% der Bevölkerung die mit HBV infiziert sind. Demgegenüber besteht in ost- und südeuropäischen Ländern eine Prävalenz von bis zu 8% [39]. In der Bundesrepublik Deutschland haben etwa 5-8% der Bevölkerung eine HBV Infektion durchgemacht wovon etwa 0,4-0,7% Virusträger sind. Somit zählt Deutschland zu einem Gebiet mit niedriger Hepatitis B-Prävalenz**.** Von den in Deutschland lebenden Virusträgern sind etwa 42% Immigranten aus Ländern mit einer mittleren bzw. hohen HBsAg Prävalenz [9,16].

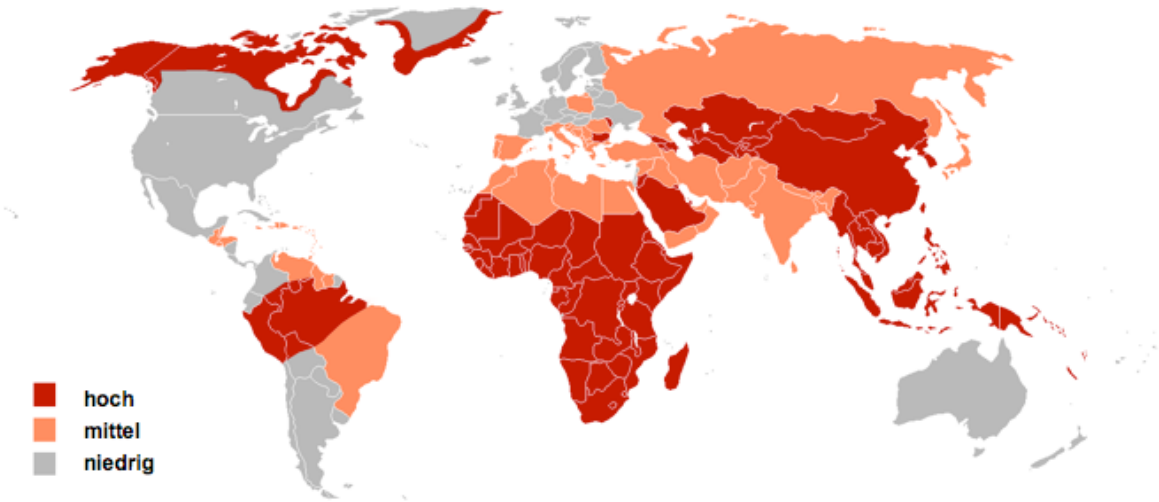

Abbildung 1. Geographische Verteilung der Hepatitis B Virus-Infektion weltweit. Die Abbildung zeigt die unterschiedlichen Prävalenzraten der Hepatitis B-Virusinfektion (HBV) weltweit. Eine hohe Prävalenz (rot): HBsAg-Nachweis bei > 8% der Bevölkerung, eine mittlere Prävalenz (orange): HBsAg-Nachweis bei 2-7%, eine niedrige Prävalenz (grau): HBsAg-Nachweis bei < 2%. [modifiziert nach 1].

1.4 Übertragung

Im Blut finden sich HBV-Konzentration von bis zu 10^{11} Viruspartikel/ml. HBV kann darüber hinaus in Speichel, Tränenflüssigkeit, Sperma und Vaginalsekret nachgewiesen werden [9]. Die bekannten Übertragungswege für HBV sind der ungeschützte Geschlechtsverkehr, der i.v. Drogengebrauch und nosokomiale

Infektionen durch Stich- oder Schnittverletzungen [15]. Hierbei wird das Übertragungsrisiko auf bis zu 30% geschätzt, so dass medizinisches Personal zu den Risikogruppen für eine HBV Infektion gehört. Die Übertragungswahrscheinlichkeit ist allerdings stark Abhängig vom jeweiligen HBeAg-Status, der vorliegenden Virämie (HBV-DNA im Serum), der inokulierten Menge an Blut sowie der durchgeführten postexpositionellen Prophylaxe. Es wird empfohlen bei nicht geimpften Personen oder Personen, bei denen der Impfstatus nicht sicher zu ermitteln ist, eine passive und aktive Immunisierung zur Postexpositionsprophylaxe durchzuführen [9]. Ein für die Epidemiologie der chronischen Hepatitis B entscheidender Übertragungsweg ist die perinatale Infektion von der Mutter auf das Kind. Das Risiko des Neugeborenen zur Ausbildung einer chronischen HBV Infektion nach perinataler Übertragung liegt bei 95% und ist in Endemie Gebieten der wesentliche Übertragungsweg [27].

1.5 Virologie

Das Hepatitis-B-Virus ist ein DNA Virus, aus der Familie der Hepadna-Viren [57]. Es besitzt eine außerordentlich hohe Wirtsspezifität für den Menschen. Virusgenom, Viruskapsid und Virushülle werden gemeinsam unter dem Begriff Virion zusammengefasst, dieses hat einen Durchmesser von 42 – 47 nm und wird häufig nach seinem Entdecker auch Dane-Partikel genannt [13]. Daneben existieren auch noch subvirale Partikel, welche entweder eine sphärische oder filamentöse Form aufweisen. Diese beiden Formen bestehen im Vergleich zum kompletten Virus nur aus einer Lipidhülle mit eingelagerten viralen Oberflächenproteinen. Das Virus wird von einer Lipiddoppelschicht, die auch Envelope genannt wird, und von der Zellmembran der infizierten Zelle abstammt, umhüllt. Das Genom des Virus besteht aus einer inkompletten doppelsträngigen DNA. Diese kodiert drei Oberflächenproteine, das präS1, präS2 und das HBs Protein, zwei Kapsidproteine, das HBcAg und das HBeAg, die virale Polymerase und das HBV-X-Protein, das für die Regulation der Expression verschiedener viraler und zellulärer Gene verantwortlich ist [19]. Der komplette Virusaufbau ist in Abbildung 2 dargestellt.

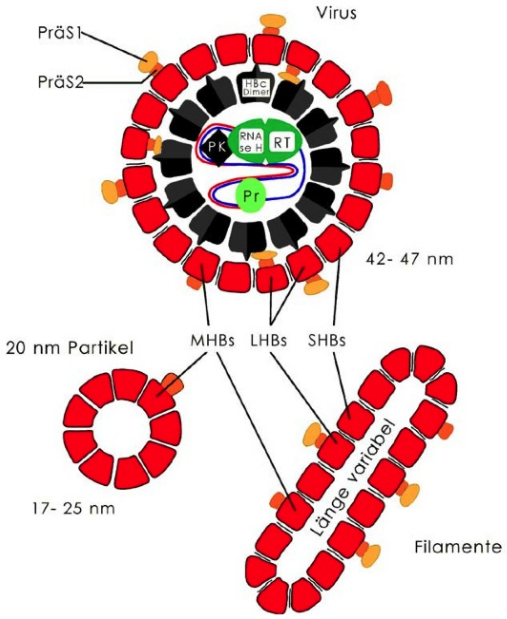

Abbildung 2. Molekularer Aufbau und Struktur des Hepatitis B Virus. Die äußere Hülle besteht überwiegend aus den drei Hüllproteinen, die entsprechend ihrer Größe als „small"-, „middle-„ und „large"-S-Antigen (SHBs (= small Hepatitis-B-surface Antigen), MHBs (= middle Hepatitis-B-surface Antigen), LHBs (= large Hepatitis-B-surface Antigen)) bezeichnet werden. Diese entstehen durch Spaltung aus den Vorläuferproteinen prä-S1 und prä-S2. Innerhalb der Hülle befindet sich der Hepatitis B-Kern, der aus dem HBV core Protein (HBcAg) aufgebaut ist und die virale Erbinformation, die Hepatitis-B-Virus Desoxyribonucleinsäure (HBV-DNA) und die Enzyme zur Virusreplikation enthält. Im Serum finden sich neben dem kompletten Virion („Dane Partikel") auch subvirale Partikel, die lediglich aus den verschiedenen Hüllproteinen bestehen und in sphärischer bzw. filamentöser Form auftreten [27].

1.6 Pathogenese

Das Hepatitis-B-Virus ist nicht zytopathisch. Die Schädigung der Hepatozyten beruht auf der zellulären Immunantwort [18]. Der infizierte Hepatozyt bildet Interferon α welches einerseits direkt antiviral wirkt und zum anderen CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten, natürliche Killer T-Zellen (NKT-Zellen) und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) aktiviert, welche dann die weitere spezifische und unspezifische zelluläre Immunantwort vermitteln. Parallel hierzu werden intrahepatische dendritische Zellen (DZ) durch virale Antigene und Zytokine (wie beispielsweise Interferon alpha und beta) aktiviert. Diese wandern in die regionalen Lymphknoten und aktivieren ihrerseits CD4+ und CD8+ T-Zellen. Diese Zellen attackieren und zerstören spezifisch HBV-infizierte Hepatozyten. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einem

T-Zell- Versagen, dessen Ursache noch ungeklärt ist. Die Folge dieses Versagens ist das Ausbleiben der HBV Elimination und die Entstehung einer chronischen Hepatitis [7,18,52]. Diese komplexen Interaktionen zwischen spezifischen und unspezifischem Immunsystem und dem HBV-infizierten Hepatozyten als Zielzelle der Immunabwehr bedingen die unterschiedlichen Phasen im Verlauf einer chronischen Hepatitis B-Infektion (Tabelle 1).

1.7 Klinik der chronischen Hepatitis B

Eine chronische HBV Infektion führt in 20-30% der Infizierten zu unspezifischen Symptomen. Hierzu zählen Abgeschlagenheit und Müdigkeit, ein dumpfes Drückgefühl im Bereich des rechten Oberbauches, Arthralgien und Myalgien [39, 18]. Andererseits kann eine chronische Hepatitis B Infektion auch lange Zeit völlig asymptomatisch verlaufen und manifestiert sich bei einem Teil der Patienten erst im Stadium einer Leberzirrhose mit Aszites, vermehrter Bauchvenenzeichnung, Palmarerythem, Lackzunge, hepatische Enzephalopathie oder Ösophagusvarizen [18]. Extrahepatische Manifestationen wie Fieber, Arthralgien der kleinen Gelenke, Urtikaria oder einem Gianotti-Crosti-Syndrom (papulöse Acrodermatitis) kommen in etwa 5-10% der chronischen HBV Infektionen vor. Aber auch hämatologische, kardiale, nephrologische und neurologische Manifestationen werden beobachtet [24]. Klinisch im Vordergrund steht bei der chronischen Hepatitis B Virusinfektion die zunehmende Leberzellschädigung mit Bildung einer Leberfibrose bis hin zur Leberzirrhose und einem HCC. Das Risiko hierfür korreliert mit der Höhe der Viruslast. Dies konnte durch eine in Taiwan durchgeführte Studie mit einem Beobachtungszeitraum von über 10 Jahren („REVEAL-HBV-Study“) belegt werden [31]. Hierbei zeigte sich, dass eine Erhöhung der HBV-DNA im Serum über einen Grenzwert von 10.000 Genomen/ml (2000 IU/ml) im Langzeitverlauf mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine Leberzirrhose oder einem HCC einhergeht [6]. Die Ergebnisse dieser Studie haben die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen geprägt, wonach der Grenzwert der HBV-DNA von 10.000 Genomen/ml den wegweisenden Parameter für eine Therapieindikation darstellt [9, 27, 15, 6].

1.8 Therapie der chronischen Hepatitis B

Zur Therapie der chronischen Hepatitis B existieren zwei unterschiedliche Therapieprinzipien (Tabelle 2). Die peglylierten Interferone (alpha-2a oder alpha-2b) führen zu einer Stimulation und Aktivierung des Immunsystems und ermöglichen die Ausbildung einer spezifischen zellulären und humoralen Immunität und können somit eine dauerhafte Ausheilung der Infektion bewirken [18,9]. Die Anwendung erfolgt in Form einer subkutanen Injektion einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 48 Wochen. Der Therapieerfolg wird erfasst an Hand des Abfalls der HBV-DNA und der HBsAg-Konzentration im Serum, des Verlustes an HBeAg und Ausbildung von anti-HBe-Antikörpern und im günstigsten Fall eines Verlustes von HBsAg und Ausbildung von anti-HBs-Antikörpern [15,40,42]. Eine HBeAg Serokonversion führt zu einer deutlichen Verminderung der Virusreplikation und zu einem Abfall der HBV-DNA im Serum und dadurch zu einer deutlichen Abmilderung der Leberentzündung und Fibrose [42]. Etwa 30% der behandelten Patienten erreichen nach Therapie eine HBeAg Serokonversion. Eine HBsAg Serokonversion führt zu einer Ausheilung der Leberentzündung und auch Rückbildung der Fibrose. Etwa 10% der Patienten erreichen nach Therapie eine HBsAg Serokonversion [5, 66]. Die Therapie mit pegyliertem Interferon birgt das Risiko zahlreicher Nebenwirkungen. Am häufigsten sind grippale Beschwerden, allgemeine Müdigkeit und Leistungsminderung, depressive Symptomatik, Blutbildveränderungen, Hypo- und Hyperthyreose, Stimmungsschwankungen, Hautnebenwirkungen und Haarausfall [9,15,40]. Auf Grund des Nebenwirkungspotentials sollte pegyliertes Interferon nur angewendet werden, wenn auch eine entsprechend gute Prognose hinsichtlich des Therapieerfolges (HBeAg und HBsAg Serokonversion und Reduktion der HBV-DNA) besteht. Zur Abschätzung des Therapieerfolgs haben sich folgende Parameter etabliert: HBeAg positiver Status, HBV-DNA Serumkonzentration $<10^8$ Genome/ml, ALT > 2 x Norm, keine fortgeschrittene Fibrose (Grad III nach Desmet) oder Zirrhose (Grad IV nach Desmet) und ein HBV-Genotyp A oder B [9,15,40].

Das zweite Therapieprinzip ist die Behandlung mit Medikamenten, die die HBV-DNA Polymerase hemmen und dadurch die Virusreplikation vermindern. Hierzu gehören die Nukleosidanaloga (Lamivudin, Telbivudin und Entecavir) und die Nukleotidanaloga (Adefovir und Tenofovir) [9, 18]. Die genannten Substanzen unterscheiden sich v.a. in der Effektivität der Hemmung der Virusreplikation und ihres Resistenzprofils [53, 59]. Die zwei Substanzen der neuen Generation, Entecavir und Tenofovir, haben eine sehr hohe Potenz zur Hemmung der Virusreplikation und

ein sehr günstiges Resistenzprofil. Bei Entecavir kommt es nur bei weniger als 5% der Patienten, die über 3-5 Jahre behandelt werden zu Resistenzen. Bei Tenofovir sind bisher keine klinisch relevanten Resistenzen aufgetreten [59]. Die Therapie mit Nukleos(t)idanaloga stellt bei den allermeisten Patienten eine Dauertherapie dar. Nukleos(t)idanaloga kommen daher bei Patienten in Frage, bei denen primär eine Interferon-Therapie nicht erfolgsversprechend erscheint oder nicht erfolgreich war und auch bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Interferon, wie beispielsweise einer Leberzirrhose [9,15,40]. Über 80% der Patienten, die mit den neueren Substanzen (Entecavir und Tenofovir) behandelt werden zeigen innerhalb eines Jahres einen Behandlungserfolg mit Abfall der HBV-DNA unterhalb der Nachweisgrenze. Langfristig kommt es bei etwas mehr als 5% der Patienten auch zu einer HBsAg Serokonversion [9, 18]. Bei diesen Patienten ist es dann auch möglich die Therapie zu beenden.

Tabelle 2. Therapie der chronischen Hepatitis B. Zugelassen sind die zwei pegylierten Interferone (Peg-IFN) alpha-2a und alpha-2b zur subkutanen Anwendung über einen Zeitraum von 48 Wochen. Daneben die verschiedenen peroral verfügbaren Nukleosid- und Nukleotidanaloga. Das Nukleosidanalogon Entecavir steht in zwei Dosierungen zur Verfügung. Entecavir naive Patienten erhalten 0.5 mg 1 x täglich. Patienten mit Lamivudinresistenz erhalten Entacevir 1 mg täglich.

Pegyliertes Interferon (Peg-IFN) alpha		**Nukleosidanaloga**		**Nukleotidanaloga**	
Peg-IFN alpha-2a	180 µg 1 x Woche s.c.	**Lamivudin**	100 mg 1 x tgl. p.o.	**Adefovir**	10 mg 1 x tgl. p.o.
Peg-IFN alpha-2b	1,5 µ g /kg 1 x Woche s.c.	**Telbivudin**	600 mg 1 x tgl. p.o.	**Tenofovir**	245 mg 1 x tgl. p.o.
		Entecavir	0,5 mg/1 mg 1 x tgl. p.o		

1.9 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war es, die Versorgungssituation von Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Einzugsgebiet der Universitätsklinik Ulm über den Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2008 retrospektiv auszuwerten. Im Einzelnen werden hierbei folgende Fragen bearbeitet:

- Wie waren die epidemiologische Situation und der sozioökonomische Hintergrund ?

- Welche diagnostischen Maßnahmen wurden durchgeführt ?

- Welchen virologischen Status wiesen die Patienten auf ?

- Wie weit war die HBV-induzierte Lebererkrankung ausgeprägt und welche möglichen Komplikationen bestanden bereits ?

- Wie wurden diese Patienten behandelt und wie waren die Behandlungsergebnisse ?

Die Analyse der Versorgungssituation dieser Patienten erlaubt eine Standortbestimmung der betreffenden Institution im nationalen und internationalen Vergleich. Darüber hinaus liefert diese Analyse auch Erkenntnisse hinsichtlich der Anwendung nationaler und internationaler Leitlinien und Empfehlungen im klinischen Alltag. Unter den Bedingungen eines immer weiter steigenden Patientenaufkommens und der weiter zunehmenden Knappheit an entsprechend ausgebildeten und erfahrenen Ärzten erscheint diese Standortbestimmung wegweisend für die zukünftige Organisation der Abläufe einer Hochschulambulanz.

2. Patienten und Methoden

Die vorliegende Promotionsarbeit ist eine retrospektive Untersuchung. Die erhobenen Daten stammen von Patienten, die sich im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2008 mit der Diagnose einer chronischen Hepatitis B in der Leberspezialambulanz der Klinik für Innere Medizin I der Universitätsklinik Ulm vorgestellt hatten. Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe einer speziell konstruierten Datenbank. Die Patienten kamen vorwiegend aus dem Stadtgebiet und aus dem Umland von Ulm und Neu-Ulm, dem Alb-Donau-Kreis, dem Landkreis Biberach, dem Ostalbkreis sowie den Landkreisen Ravensburg und Sigmaringen zum Teil auch aus dem Bodenseekreis (Abbildung 3).

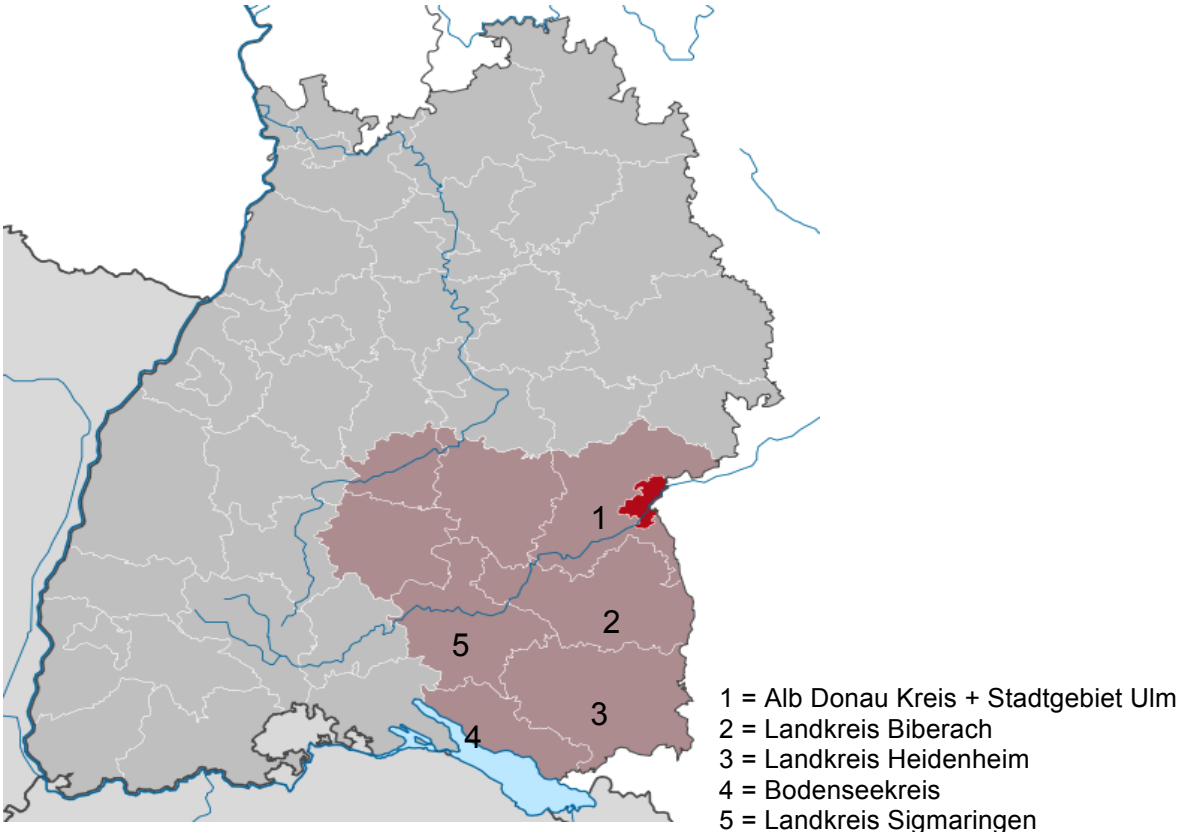

Abbildung 3. Einzugsgebiet der Universitätsklinik Ulm und Herkunftsregionen der Hepatitis B-Patienten. Die untersuchten Patienten kamen überwiegend aus dem Stadtgebiet Ulm (rot) und dem Alb-Donau-Kreis (1). Darüber hinaus aus den Landkreisen Biberach (2), Sigmaringen (5) und dem Bodenseekreis (4).

2.1 Untersuchungsparameter

Es wurden 5 Hauptgruppen mit Untergruppen in der Datenbank erfasst und ausgewertet. Die Hauptgruppen gliedern sich in : Epidemiologie, Virologie, Biochemie, Histologie/makroskopischer Befund der Leber und Therapie (Abbildung 4). Die epidemiologischen Parameter umfassen Geschlecht, Herkunftsland, ethnische Zugehörigkeit und sozioökonomischen Status. Diese Informationen wurden den Daten der Anamnesebögen und den personenbezogenen Daten der elektronischen Patientenakte des Universitätsklinikum Ulm entnommen. Die virologischen Parameter beinhalten die Bestimmung des HBeAg-Status und die HBV-DNA Konzentration im Serum („Viruslast"), gemessen mit der aktuell am häufigsten verwendeten quantitativen Echt-Zeit-PCR Methode der Firma Roche (Cobas TaqMan). Die Konzentrationsangabe erfolgt in IU/ml (1 IU/ml = 5,8 Kopien/ml). Der Cobas TaqMan hat eine untere Nachweisgrenze von 20 IU/ml und erfasst linear einen Bereich bis zu 1 x 10^8 IU/ml. Als weiteren Parameter erfassten wir das Auftreten von Mutationen der HBV-Polymerase, die zu Resistenzen gegen Nukleosid- oder Nukleotidanaloga führen können. Folgende Mutationen wurden ab 2006 an der Universität Ulm mit dem INNO-LipA HBV DRv2 Test, einem kommerziell erhältlichen PCR-Assay bestimmt: L180M, M204L und M204V. Diese Mutationen führen bereits als Einzelmutationen zu einer klinisch relevanten Lamivudinresistenz und somit zu einem Versagen einer Lamivudintherapie. Darüber hinaus vermitteln diese Mutationen auch eine Resistenz gegenüber Telbivudin. N236T und A181V wurden ebenfalls mit Hilfe desselben PCR-Assays bestimmt. Diese führen zu einer klinisch relevanten Resistenz gegenüber Adefovir. Die Resistenzbestimmung wurde bei Patienten durchgeführt, bei denen unter Therapie mit Nukleos(t)idanaloga die HBV-DNA im Serum abgefallen oder negativ war und dann im weiteren Verlauf der Therapie wieder positiv wurde bzw. wieder angestiegen war (sekundäres Therapieversagen). Bei den biochemischen Parametern wurde die Alanin-Aminotransferase (ALT) vor Therapie und im Therapieverlauf bestimmt. Die ALT wurde in U/L angegeben. Die Beurteilung der Leberhistologie erfolgte durch das Institut für Pathologie der Universität Ulm (Leiter: Professor Dr. med. Peter Möller). Die histologische Klassifikation erfolgte nach dem Desmet Score [14](Tabelle 3).

Tabelle 3. Grad der Entzündung und Fibrose nach Desmet [14] . Der Desmet-Score ist ein histologisches Klassifikationssystem und erfasst den Grad der entzündlichen Aktivität und den Grad der Fibrose in der Leber. Es erfolgt eine Einteilung in Stadien zwischen 0 und 4 wobei der Grad 0 keine Aktivität bedeutet und der Grad 4 eine schwere Entzündung bzw. eine Zirrhose beschreibt.

Entzündungsgrad (Grading)		**Fibrosegrad (Staging)**	
Grad	**Histologie**	**Grad**	**Histologie**
0	keine Entzündung	**0**	keine Fibrose
1	minimale Entzündung	**1**	milde bis geringradige Fibrose
2	mild bis mittelgradige Entzündung	**2**	mäßig bis mittelgradige Fibrose
3	mäßige bis mittelgradige Entzündung	**3**	schwere bis hochgradige Fibrose
4	Schwer bis hochgradige Entzündung	**4**	Zirrhose

Die makroskopische Beurteilung der Leber erfolgte durch eine Sonographie oder im Rahmen einer internistischen Laparoskopie („Mini-Laparoskopie"). Bei der internistischen Laparoskopie handelt es sich um ein minimal-invasives Verfahren zur makroskopischen Begutachtung der Leber und Entnahme von Leberbiopsien unter direkter Sichtkontrolle. Die Untersuchung wird unter Analgosedierung (Dipidolor und Propofol) durchgeführt. Unter Lokalanästhesie wird nach Stichinzision ein Trokar am Kalk`schen Punkt (2 Querfinger links kranial des Nabels) eingeführt. Über den Trokar erfolgt die Insufflation von 2 Liter Lachgas. Die Punktionsstelle des Trokars wird im allgemeinen 2 Querfinger oberhalb und links lateral des Nabels durchgeführt. Über den liegenden Trokar wird danach eine Videooptik eingeführt und die Leber makroskopisch begutachtet. Unter Sicht erfolgt dann die Einführung eines zweiten Trokars in der Regel im Bereich des rechten Oberbauchs. Hierüber wird die Biopsienadel (18 G Cutting Needle) eingeführt und es erfolgt eine oder auch mehrere gezielte Leberbiopsien unter Sichtkontrolle [12].

Zu den therapeutischen Parameter gehören die Abfolge der durchgeführten Therapielinien (Erst- oder Zweittherapie auch darüber hinaus durchgeführte weitere Therapien), die verwendeten Medikamente (gegliedert nach Medikamentengruppen) und ihre Kombinationen und das Therapieansprechen an Hand des Verlaufs der HBV-DNA im Serum und der Transaminasen während der Therapie. Bei Dokumentation eines Therapieversagens wurden die ermittelten Resistenzen erfasst und die daraus resultierenden Strategien zur Therapieoptimierung analysiert.

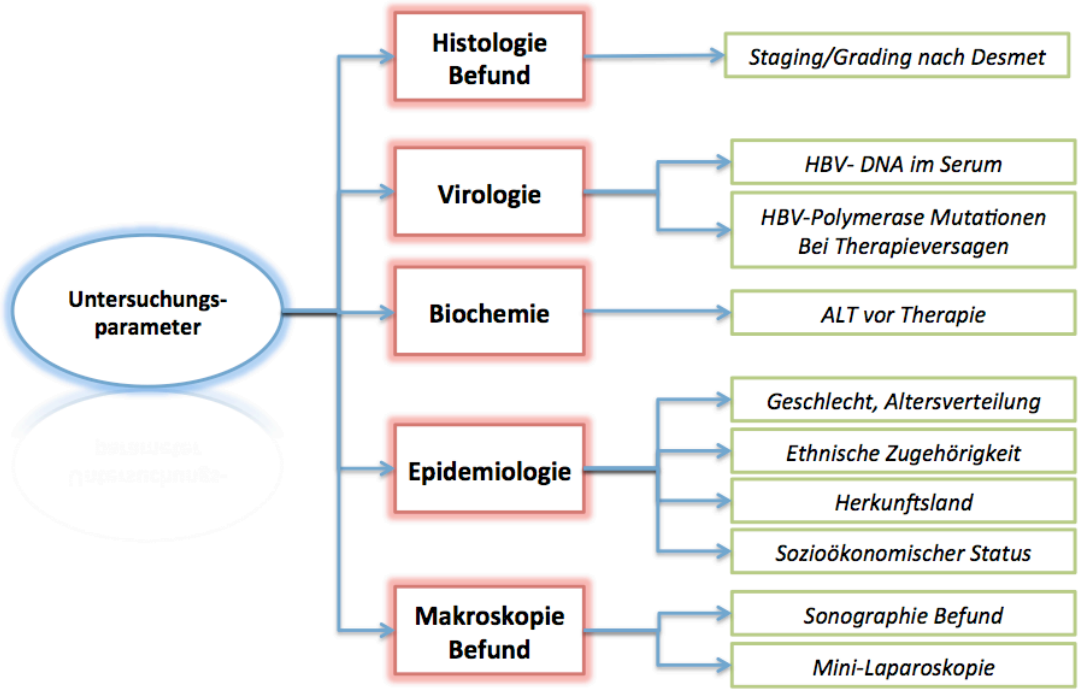

Abbildung 4. Untersuchungsparameter. Rot dargestellt sind die 5 Hauptkategorien: Biochemie, Makroskopie, Histologie, Virologie und Epidemiologie. Grün dargestellt sind die jeweiligen Untersuchungsparameter die erfasst und analysiert wurden.

2.2 Konstruktion der Datenbank

Im ersten Schritt der Datensammlung wurden alle Patienten mit der Diagnose einer chronischen HBV-Infektion aus der elektronischen Patientenakte des Universitätsklinikums Ulm erfasst. Hierzu wurden die Patienten anhand der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10 Version 2008) identifiziert. Aufgenommen wurden alle Patienten mit der Diagnose B18.0 und B18.1. Hier beschreibt B18 die Zugehörigkeit zum Krankheitskomplex der chronischen Virushepatitiden. Die Zahl 0 steht für den Patientenkomplex mit einer chronischen Virushepatitis B mit Beteiligung des Delta-Virus und die Zahl 1 für Patienten mit einer chronischen Virushepatitis B ohne Beteiligung des Delta Virus. Die Übernahme der Daten aus der elektronischen Patientenakte bestand aus den erfassten Informationen der Arztbriefe, der funktionsdiagnostischen Befunde und den histopathologischen Beurteilungen. Die

biochemischen und virologischen Parameter wurden aus der elektronischen Datenbank der Laboratoriums Diagnostik MEDAT© entnommen. Für Informationen zu Epidemiologie, Infektionszeitpunkt, Übertragungswege, sozialer Status wurden die gescannten Anamnese- und Aufnahmebögen der einzelnen Patienten ausgewertet. Für die Auswertung der Daten wurden innerhalb der Datenbank die unbehandelten von den behandelten Patienten unterschieden. Die Datenbank wurde mit der Software Office 2004 für Mac © und hier speziell mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel © erstellt. Sie ist beliebig erweiterbar, so dass jederzeit neue Patienten eingepflegt werden können. Sie verfügt über eine Filter- und Listenfunktion. Diese ermöglicht das Verwalten und Analysieren definierter Patientendaten aus dem Gesamtkollektiv. Somit konnten gezielte Abfragen zu bestimmten Patientengruppen und Fragestellungen innerhalb der Gesamtdatenbank in kürzester Zeit erstellt und herausgefiltert werden.

2.3 Statistische Auswertung

Die erfassten Daten wurden nach den dargestellten Parametern (Epidemiologie, Virologie, Biochemie, Histologie und Makroskopie, Therapie und Verlauf) ausgewertet. Die Berechnungen wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2004 für Mac © durchgeführt.

3. Ergebnisse

Bei 327 Patienten mit einer chronischen Hepatitis B, die sich im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2008 in der Leberspezialambulanz der Universitätsklinik Ulm vorgestellt hatten lagen vollständig dokumentierte elektronische Krankenakten vor. Diese Patienten wurden im Rahmen dieser Promotionsarbeit retrospektiv erfasst und ausgewertet. Von den 327 Hepatitis B-Patienten wurden zum Zeitpunkt der Datenerfassung 145 Patienten auf Grund der chronischen Hepatitis B behandelt.

3.1. Epidemiologie

3.1.1 Geschlecht, Altersverteilung und Herkunft

59 % (n = 192) der Patienten waren Männer und 41 % (n = 135) Frauen. Im Durchschnitt waren die Patienten 41,9 Jahre alt. Die Alterspanne lag zwischen 17 und 81 Jahren. Der größte Anteil der Patienten lag in der Altersgruppe zwischen 31 und 50 Jahren. 37% (n = 121) der Patienten stammten aus Deutschland und 36,1% (n = 118) aus der Türkei. 15,9 % (n = 52) der Patienten stammten aus Osteuropa, 6,7 % (n = 22) aus Südeuropa und 4,4% (n = 14) stammten aus dem asiatischen Raum. Somit wiesen 63% (n = 206) Patienten mit chronischer Hepatitis B einen Migrationshintergrund auf, während die in Deutschland geborenen Patienten mit 37% (n = 121) den kleineren Anteil des untersuchten Kollektivs ausmachten (Abbildung 5).

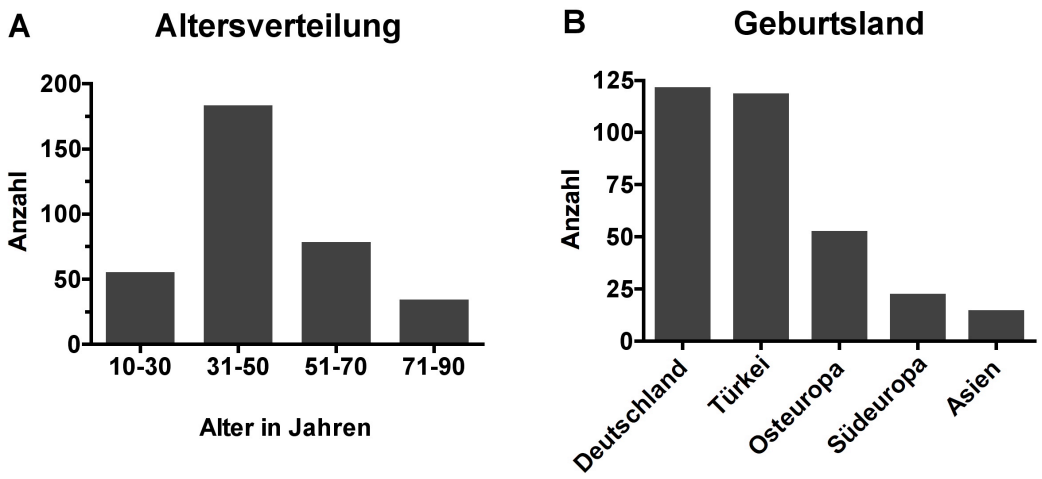

Abbildung 5. Epidemiologische Daten. 59 % (n= 192) der Patienten waren Männer und stellten somit die Mehrheit des Patientenkollektives dar. Der Großteil der Patienten war zwischen 31 bis 50 Jahre alt. Der jüngste Patient war 17 Jahre alt, der älteste 81 Jahre (A). 63 % (n = 206) der Patienten hatten einen Migrationshintergrunde. In dieser Gruppe stammte die Mehrzahl der Patienten aus der Türkei mit 36,1 % (n = 118), 15,9 % (n = 52) aus Osteuropa, 6,7 % (n = 22) aus Südeuropa und 4,4 % (n = 14) aus dem asiatischen Raum. Patienten aus Deutschland stellten mit 37 % (n = 121) im Vergleich zu den Patienten mit Migrationshintergrund eine Minderheit dar.(B).

3.1.2 Soziale Situation

Von den 327 untersuchten Patienten gingen 43,4% (n = 142) einer regulären Arbeit nach. 16,5% (n = 54) Patienten waren berentet, 19% (n = 62) waren arbeitslos, 4,3% (n= 14) befanden sich in Ausbildung oder sonstiger Beschäftigung, 11,6% (n = 38) der Patienten waren nicht erwerbstätig und bei 5,2% (n = 17) der Patienten lagen keine Angaben bezüglich der sozialen Situation vor. Zwischen den aus Deutschland stammenden Patienten und den ausländischen Patienten gab es deutliche Unterschiede. Bei den deutschstämmigen war der Anteil der nicht-Erwerbstätigen mit 10,5 % (n = 8) deutlich niedriger als bei den türkischen Patienten mit 36,4 % (n = 24) und den restlichen Patienten mit Migrationshintergrund (48,4 % (n = 30)). Berücksichtigt wurden bei dieser Subanalyse alle Patienten zwischen dem 18 und 65 Lebensjahr. (Tabelle 3).

Tabelle 3. Soziale und berufliche Situation. Dargestellt ist der Anteil der Patienten mit einer Heaptitis-B-Infektion zwischen 18 und 65 Jahren mit und ohne Erwerbstätigkeit.

		Deutsche Herkunft	Türkei	Andere	Gesamt
nicht erwerbstätig	Absolut	8	24	30	62
	%	10,5 %	36,4 %	48,4 %	30,4 %
erwerbstätig	Absolut	68	42	32	142
	%	89,5 %	63,6 %	51,6 %	69,6 %
Gesamt	Absolut	76	66	62	∑ = 204

3.2. Virologie

Alle 327 untersuchten Patienten wiesen eine HBV-Monoinfektion auf ohne Nachweis einer zusätzlichen Infektion mit dem Hepatitis D-, Hepatitis C- oder dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV).

3.2.1 HBeAg-Status und Viruslast

Die meisten der untersuchten Patienten hatten eine HBeAg negative chronische Hepatitis B (80,4% (n = 263)). Nur 19,6% (n = 64) der Patienten waren HBeAg positiv. Von den deutschstämmigen Patienten waren 85,1% (n = 103) HBeAg negativ und 14,8% (n = 18) der Patienten waren HBeAg positiv. 79,7% (n = 94) der aus der Türkei stammenden Patienten waren HBeAg negativ und 20,3% (n = 24) HBeAg positiv. Bei den restlichen Patienten mit Migrationshintergrund lag der Anteil der HBeAg negativen bei 76,1% (n = 67) und 23,9% (n = 22) bei den HBeAg positiven. Somit ergibt sich zwischen den aus Deutschland stammenden Patienten und den Patienten ausländischer Herkunft kein signifikanter Unterschied im HBeAg Status. Bei den HBeAg-negativen Patienten konnte bei 46 % (n = 121) HBV-DNA im Serum nachgewiesen werden. Hiervon lagen bei 0,8 % (n = 1) die Werte $>10^8$ Kopien/ml (hohe Viruslast) und bei 99,2 % (n = 120) lagen die Werte $< 10^8$ Kopien/ml (niedrige

Viruslast). Insgesamt waren 54% (n = 142) der HBeAg-negativen Patienten ohne Nachweis von HBV-DNA im Serum und gehören somit der Gruppe der niedrig virämischen HBsAg-Träger an. Bei den HBeAg-positiven Patienten konnte bei 67,7 % (n = 43) HBV-DNA im Serum nachgewiesen werde. Hier zeigten 11,9 % (n = 5) eine HBV-DNA $>10^8$ Kopien/ml (hohe Viruslast) und 88,1 % (n = 38) $< 10^8$ Kopien/ml (niedrige Viruslast) (Abbildung 6).

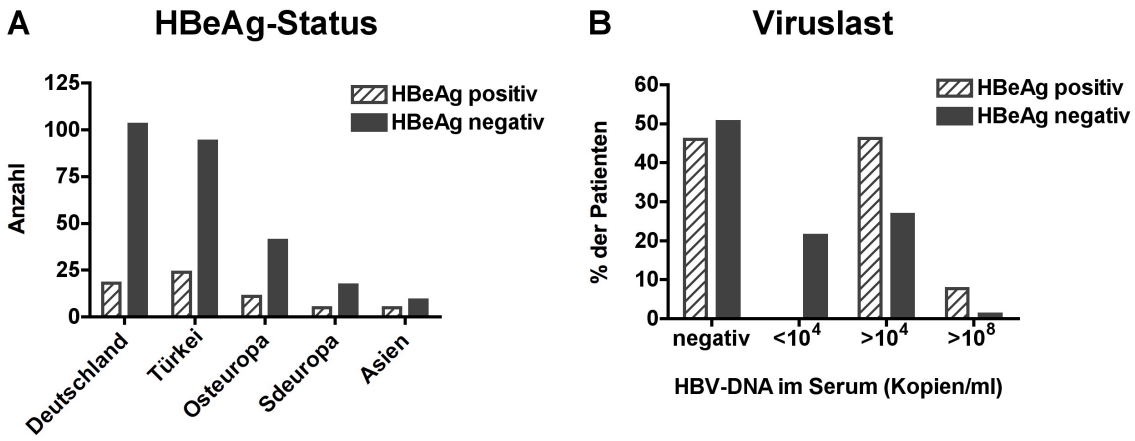

Abbildung 6. Hepatitis-B-envelope Antigen (HBeAg) Status und Viruslast gemessen an der Hepatitis-B-Virus Desoxyribonucleinsäure (HBV-DNA). Der überwiegende Anteil der Hepatitis B-Patienten hatte unabhängig der Herkunft der Patienten eine HBeAg negative chronische Hepatitis B (n = 263 (80,4 %)) (A). Etwa die Hälfte der HBeAg negativen Patienten (54 % (n = 142)) hatte keine nachweisbare HBV-DNA im Serum (B). Mehrheitlich lag bei den HBeAg negativen Patienten mit nachweisbarer HBV-DNA die Konzentration bei $>10^4$ Kopien/ml (99,2 %), nur eine kleiner Teil (0,8 %) hatte eine sehr hohe Viruslast oberhalb 10^8 Kopien/ml. Die HBeAg positiven (n = 64 (19,6 %)) Patienten hatten mehrheitlich eine HBV-DNA $>10^4$ Kopien/ml (n = 43 (67,7%)). Der Anteil an Patienten mit einer sehr hohen Viruslast oberhalb von 10^8 Kopien/ml war in der Gruppe der HBeAg positiven Patienten größer (n = 5 (11,9%)) (B).

3.3. Biochemie

Die ALT ist ein Parameter der hepatozellulären Schädigung und ist ein Hinweis für die Interaktion des Immunsystems mit dem Virus während den verschiedenen Phasen des natürlichen Verlaufs der chronischen Hepatitis B-Infektion (19). Wir werteten die ALT Konzentrationen im Serum in Abhängigkeit vom HBeAg Status bei

unbehandelten Patienten aus (Abbildung 7). Die Serum ALT lag im Mittel bei 110,3 U/L. Bei 132 (40,2%) Patienten lag die ALT im Normbereich (< 40 U/L), bei 115 (35,2%) war sie bis um das 2,5 fache der Norm erhöht (≤ 100 U/L) und bei 80 (24,6 %) um mehr als das 2,5 fache der Norm erhöht (> 100 U/L). Bei den HBeAg negativen lag die mittlere ALT Konzentration bei 82 U/L (Spannweite: 3 – 775 U/L) , bei den HBeAg positiven war die ALT im Mittel mit 227 U/L (Spannweite: 35 – 2065 U/L) deutlich erhöht. (Tabelle 4)

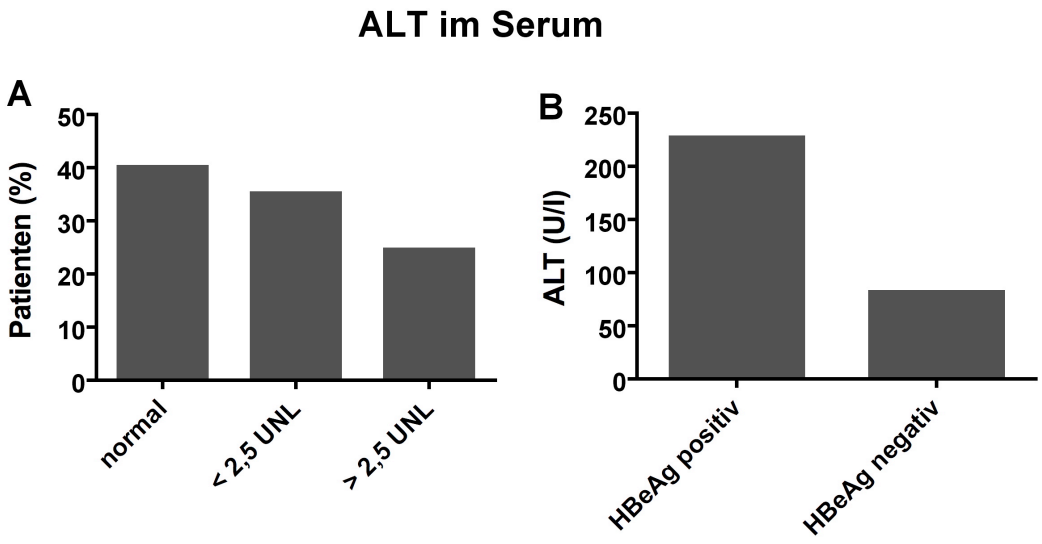

Abbildung 7. Konzentration der Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum bei unbehandelten Hepatitis B-Patienten in Abhängigkeit vom Hepatitis-B-envelope Antigen (HBeAg) Status (B) . Die Unterteilung erfolgte in ALT innerhalb des Normbereichs, ALT bis zu 2,5 x der Norm und ALT > 2,5 x der Norm (A). Es zeigt sich deutlich, dass bei den HBeAg positiven Patienten die Transaminasenwerte deutlich höher zu messen waren als bei den HBeAg negativen Patienten (B).

3.4. Histologie und makroskopischer Befund der Leber

3.4.1 Histologie

Bei 128 (39,1%) Patienten lag ein histopathologischer Befund vor. Tabelle 4 fasst die Ergebnisse zusammen. Die histopathologische Klassifikation erfolgte nach dem Score von Desmet (14). Bei 60,1 % (n= 77) aller Patienten wurden histologisch

Entzündungs- und Fibrosezeichen festgestellt. 43,4% (n = 56) und 34,3% (n = 44) der Patienten zeigten einen minimalen Grad an Entzündung und Fibrose der Leber (Desmet Grad 1). Daneben wiesen 30,3% (n = 38) und 20,2% (n = 26) einen leichten Grad an Entzündung und Fibrose der Leber auf (Desmet Grad 2). Bei 11,2% (n = 14) und 13,1% (n = 16) der Patienten zeigte sich bereits ein fortgeschrittener Befund mit einer mäßigen Entzündung und Fibrose (Grad 3 nach Desmet). Bei 6,2% (n = 8) aller Patienten zeigte sich histologisch bereits eine Leberzirrhose (Fibrose Grad 4). Die überwiegende Mehrheit der Patienten mit chronischer Hepatitis B hatte demnach noch keinen fortgeschrittenen Leberschaden (Grad 1 und 2 nach Desmet).

Tabelle 5. Ausmaß der Leberschädigung. Der Grad an Entzündung (Grading) und die Fibrose (Staging) der Leber wurde nach dem Desmet Score eingeteilt (vgl. Tabelle 2). Angegeben ist der prozentuale Anteil der Patienten mit dem entsprechenden Grad an Entzündung und Fibrose in der durchgeführten Leberhistologie.

Gradeinteilung	Entzündung (Grading)	Fibrose (Staging)
0	13,1 %	26,2 %
1	43,4 %	34,3 %
2	30,3 %	20,2 %
3	11,2 %	13,1 %
4	2,0 %	6,2 %

3.4.2 Makroskopischer Befund der Leber

Bei insgesamt 65 Patienten (19,9%) wurde eine internistische Laparaskopie mit makroskopischer Beurteilung der Leber durchgeführt. Bei 29,9% (n = 19) wurde ein Normalbefund diagnostiziert. 6,2% (n = 4) zeigten eine Steatose, 43,1% (n =28) einen fibrotischen Umbau der Leber und 21,5% (n = 14) eine Leberzirrhose. Bei allen Patienten wurde eine zusätzliche Abdomensonographie durchgeführt. Insgesamt wurde hierbei bei 66,2% (n = 216) ein Normalbefund der Leber erhoben. Bei 17,1% (n = 56) der Patienten bestand eine Steatosis hepatis. 5,5% (n = 18) zeigten eine Fibrose und bei 9,2% (n = 30) wurde eine Leberzirrhose beschrieben. Von 40 (61,5 %) Patienten, die laparaskopiert wurden gab es eine Histologie der Leber, so dass hier ein direkter Vergleich der Einschätzung der Leberschädigung möglich war. Hierbei wurde verglichen, in wieweit die Beurteilung des Untersuchers in der

Laparaskopie hinsichtlich Normalbefund, Steatose, Fibrose und Zirrhose mit dem histopathologischen Befund des Pathologen übereinstimmten. In 75% (n = 30) der Fälle gab es eine Übereinstimmung des makroskopischen Befundes mit dem histopathologischen Befund. Bei den nicht übereinstimmenden Befunden wurden 80% (n = 8) in der Laparaskopie weniger schwerwiegend eingestuft als in der Histologie. Bei 20% (n = 2) wurde der makroskopische Befund in der Laparaskopie als schwerwiegender beschrieben als in der Histologie (Abbildung 8).

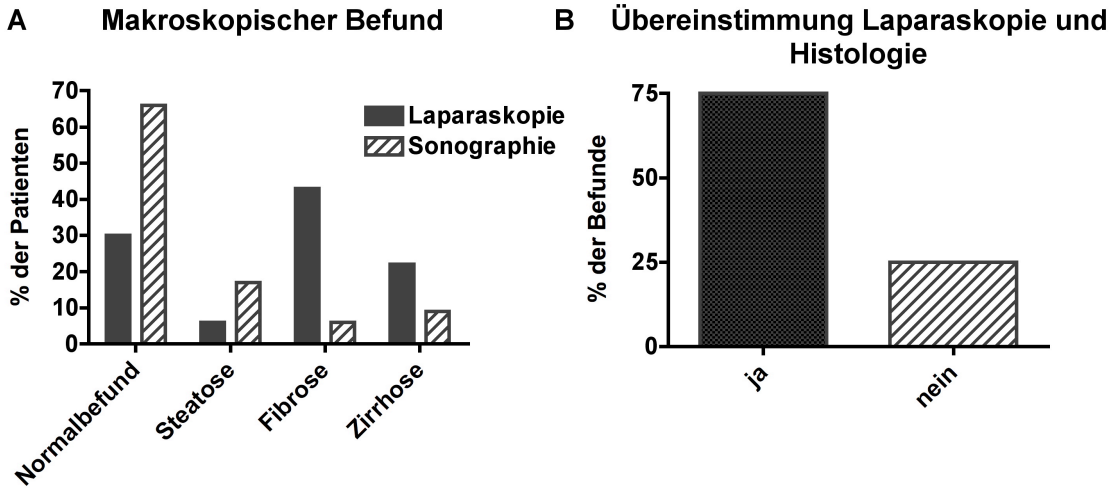

Abbildung 8. Makroskopischer Befund der Leber und Übereinstimmung zwischen Laparaskopie und Histologie. Die makroskopische Beurteilung der Leber erfolgte im Rahmen einer internistischen Laparaskopie und einer Sonographie. Dargestellt ist der makroskopische Befund der Leber der 65 Patienten, die laparaskopiert und auch sonographiert wurden (A). Der makroskopische Befund der Leber in der Laparaskopie stimmte mit dem der Histologie hinsichtlich des Vorliegens eines Normalbefundes, einer Steatose, einer Fibrose oder einer Zirrhose der Leber in der Mehrheit der Fälle überein (B).

3.5. Therapie

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden 145 (44,3%) Patienten therapiert, wovon 98 (67,6%) Männer und 47 (32,4%) Frauen waren. Die Indikation zur Therapie wurde an Hand der geltenden Leitlinien gestellt. Hierbei war einerseits die Höhe der HBV-DNA Serumkonzentration (HBV-DNA $>10^4$ Kopien/ml) und die entzündliche Aktivität in der Leber (Erhöhung der ALT) bzw. der Grad der Fibrose der Leber maßgebend. Von den therapierten Patienten waren 94 (64,8%) HBeAg-negativ und

51 (35,2%) HBeAg-positiv. 182 (55,7%) der erfassten Patienten wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht behandelt. Bei diesen Patienten handelt es sich entweder um Patienten in der niedrig-replikativen Phase der Hepatitis B mit einer HBV-DNA Serumkonzentration < 10^4 Kopien/ml und normalen Transaminasen oder um inaktive HBsAg-Träger ohne Nachweis von HBV-DNA im Serum und normalen Transaminasen. Des Weiteren befinden sich in dieser Patientengruppe auch Patienten, die eine Therapie zu der Zeit abgelehnt haben.

3.5.1 Medikamente

81,4% (n = 118) der therapierten Patienten erhielten eine Monotherapie und 18,6% (n = 27) eine Kombinationstherapie. Von den 118 Patienten mit Monotherapie, hatten 28% Lamivudin (n = 33), 25,4% Adevofir (n = 30), 21,2% Entecavir (n = 25) , 8,5% wurden mit Tenofovir (n = 10) und 2,5% mit Telbivudin (n = 3) behandelt. 14,4 % der Patienten wurden mit pegyliertem Interferon alpha (n = 17) behandelt. Bei den Patienten mit Kombinationstherapie wurden 59,3% (n = 16) mit Adefovir und Lamivudin behandelt. 14,8% (n = 4) erhielten Lamivudin und Tenofovir. 22,2% (n = 6) Patienten wurden mit Entecavir und Adefovir behandelt. 3,7% (n = 1) erhielten eine Kombination aus Entecavir und Tenofovir (Abbildung 9 A).

In Abhängigkeit vom Zeitraum der ersten Therapieverordnung ergeben sich Unterschiede im Spektrum der verwendeten Medikamente. In den Jahren 2000 bis 2005 waren 48 % (n = 57) der Patienten mit einer Monotherapie mit Lamivudin behandelt, 36 % (n = 42) mit Adefovir und 16 % (n = 19) mit Interferon. In den Jahren 2006 bis 2008 wurden 7 % (n = 8) mit Lamivudin, 14 % (n = 17) mit Adefovir, 5 % (n = 6) mit Telbivudin, 44 % (n = 52) mit Entecavir, 12 % (n = 14) mit Interferon und 18 % (n = 21) mit Tenofovir behandelt. Diese Entwicklung spiegelt den Einzug der neuen potenten Generation an Nukleos(t)idanaloga Entecavir und Tenofovir in die HBV Therapie wieder, die erst zwischen 2006 und 2008 für die Therapie der Hepatitis B zugelassen wurden, zuvor fand die Anwendung „off-label“ statt (Abbildung 9 B). Die Kombination aus Adefovir und Lamivudin wurde vorwiegend in Jahren 2000-2005 durchgeführt. Dagegen erfolgt die Kombinationstherapie mit Entecavir und Tenofovir vorwiegend in den Jahren 2006-2008 (Abbildung 9 B).

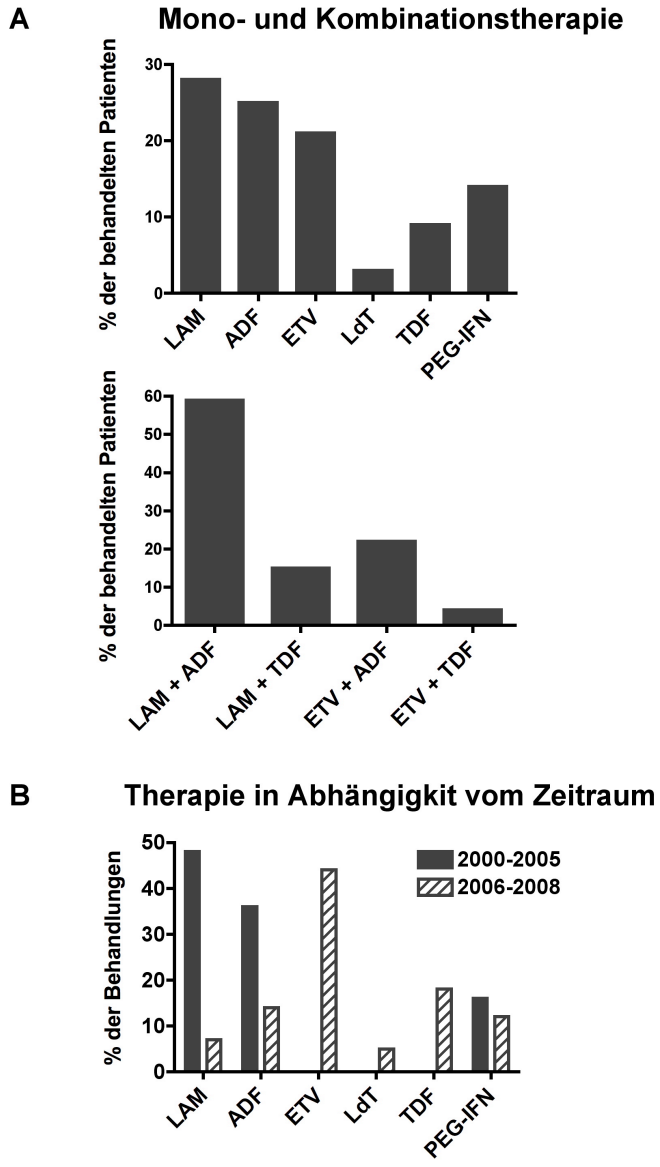

Abbildung 9. Antivirale Therapie der Patienten mit einer chronischen Hepatitis B. 44,3% (n = 145) aller Hepatitis B-Patienten wurden medikamentös behandelt. Dargestellt werden die zur Therapie verwendeten Medikamente. Die Mehrheit der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine Therapie mit Nukleos(t)idanaloga und lediglich 14,4% der Patienten wurden mit pegyliertem Interferon alpha (PEG-IFN) behandelt. 81,4% (n = 118) der Patienten erhielten eine Monotherapie. 18,6% (n = 27) eine Kombinationstherapie mit zwei Nukleos(t)idanaloga (A). In den Jahren 2000-2005 erfolgte die Therapie vorwiegend mit den Medikamenten der ersten Generation Lamivudin (LAM) und Adefovir (ADF). Das therapeutische Spektrum änderte sich erheblich mit der Zulassung der neuen hocheffektiven antiviralen Medikamente Tenofovir (TDF), Entecavir (ETV) und Telbivudin (LdT) im Zeitraum 2006 bis 2008 (B).

3.5.2 Verlauf der antiviralen Therapie

Insgesamt wurden 51% (n = 74) der Patienten zum ersten Mal mit einem antiviralen Medikament behandelt (Erstlinientherapie). 22,1% (n = 32) Patienten erhielten bereits zum zweiten Mal eine antivirale Therapie (Zweitlinientherapie). 17,9% (n = 26) waren bereits zum dritten Mal behandelt worden. Bei 9% (n = 13) wurden mehr als 3 Therapien durchgeführt. Somit war bei 49% (n = 71) aller Therapierten die erste antivirale Therapie nicht ausreichend um einen Therapieerfolg, definiert als ein virologisches Ansprechen mit Reduktion der HBV-DNA Serumkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze, zu erzielen (Abbildung 10A). Dies ist die Folge der zu dieser Zeit noch nicht ausreichenden Effektivität der antiviralen Therapie, die durch das Hinzukommen der neueren antiviralen Therapeutika (Entecavir und Tenofovir) signifikant gesteigert wurde. Ein primäres Therapieversagen liegt vor, wenn die HBV-DNA nach einem Monat Therapie nicht mindestens um eine Logarithmus-Stufe abfällt oder nach 6 Monaten nicht kleiner als 200 IU/ml (1000 Kopien/ml) ist. Ein sekundäres Therapieversagen, wenn nach primärem Ansprechen die HBV-DNA um mehr als eine Logarithmus-Stufe über dem Nadir unter Therapie ansteigt. Im Verlauf der Therapie trat bei 66,2% (n = 96) der Patienten ein Therapieversagen auf. Bei 31,4% (n = 30) trat ein primäres Therapieversagen und bei 50% (n = 48) ein sekundäres Therapieversagen auf. Bei Patienten, die ein primäres Therapieversagen hatten und bei denen durch eine Umstellung der Therapie zunächst ein Therapieansprechen erreicht wurde fand bei 18,6% (n = 6) ein sekundäres Therapieversagen der neuen Therapie statt (Abbildung 10B). Es gibt zwei mögliche Strategien um auf ein Therapieversagen zu reagieren. Den sog. „switch“ und die „add-on“ Behandlungsoption. Bei einem nicht ausreichenden primären Therapieansprechen ist es nicht sinnvoll mit der gleichen Substanz weiter zu therapieren. In diesem Fall besteht die Möglichkeit eines Wechsels der Behandlungsart – „switch“. Treten unter einer zunächst gut angesprochenen Therapie Resistenzen gegen das primär verwendete Medikament auf, so besteht die Möglichkeit einer additiven Therapie – ein sog. „add-on“.

Wie in Abbildung 10 dargestellt, war bei 49% (n = 71) der behandelten Patienten die erste antivirale Therapie mit einem Medikament nicht ausreichend. Bei 15,5% (n = 11) dieser Patienten war eine zusätzliche Gabe eines zweiten Medikaments („Add-on“-Therapie“) notwendig. Bei 35,2% (n = 25) wurde das aktuelle Medikament gegen ein anderes Präparat umgestellt (sog. „Switch“). Bei 23,9% (n = 17) wurden zunächst eine „Add-on“-Therapie und später auch ein „Switch“ durchgeführt. Es handelte sich

hierbei um Patienten, die trotz einer Zweifachkombination kein Therapieansprechen hatten und daher komplett auf ein anderes Medikament umgestellt werden mussten. Diese Patienten wurden mit einem der neuen hocheffektiven Nukleos(t)idanaloga Entecavir oder Tenofovir behandelt. 25,4% Patienten wurden in der Vergangenheit bereits antiviral behandelt, diese Patienten hatten die Therapie dann aufgrund eines Therapieversagens oder nicht eruierbaren Gründen abgebrochen, so dass nun nach dieser Therapieunterbrechung eine zweite Therapie begonnen wurde (Abbildung 10B).

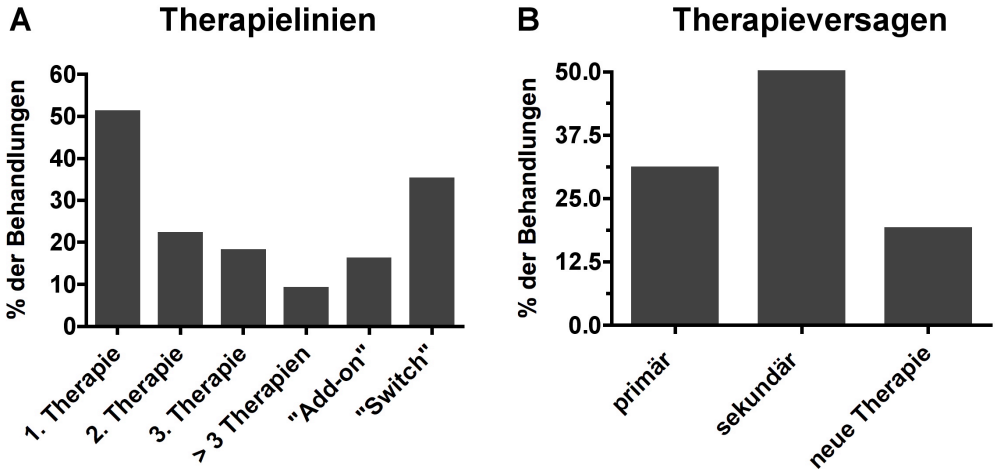

Abbildung 10. Therapielinien und Therapieversagen. 51 % (n = 74) der Patienten erhielt zum Zeitpunkt der Datenerhebung die erste antivirale Therapie. Bei knapp 49 % (n = 71) der Patienten war allerdings die erste Therapie nicht ausreichend erfolgreich. Diese Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits in einer darüber hinaus folgenden weiteren Therapielinie. Bei 15,5 % (n = 11) wurde zu einer bereits bestehenden Medikation eine andere antivirale Medikation ergänzt – sog. „add-on". Bei 35,2 % (n = 25) wurde eine bestehende antivirale Substanz gegen eine andere ausgetauscht – sog. „switch" (A). Diese Strategien sind notwendig um auf ein primär nicht ausreichendes Therapieansprechen oder bei aufgetretenen Resistenten gegenüber der antiviralen Medikation zu reagieren. Bei 66,2% (n = 96) der Patienten trat ein Therapieversagen auf. Bei 31,4% (n = 30) ein primäres bei 50% (n = 48) ein sekundäres Therapieversagen. Bei Patienten mit primärem Therapieversagen, die nach Umstellung der Therapie zunächst angesprochen haben, zeigte sich bei 18,6% (n = 6) ein sekundäres Therapieversagen (B).

Eine wichtige Ursache für ein sekundäres Therapieversagen liegt in der Entwicklung von resistenzvermittelnden Mutationen der HBV-Polymerase. Im Verlauf der Therapie traten bei 17,2% (n = 25) Resistenzen auf. Bei 72% (n = 18) davon handelte

es sich um Resistenzen gegen Lamivudin, bei 12% (n = 3) Resistenzen gegen Adefovir und bei 16% (n= 4) um Resistenzen sowohl gegen Lamivudin als auch Adefovir. Resistenzen gegen die neuen Nukleos(t)idanaloga Entecavir, Telbivudin und Tenofovir wurden nicht detektiert. Bei 52% der Patienten, die klinisch relevante Resistenzen ausgebildet hatten wurden Mutationen an einer Aminosäureposition festgestellt, die zu einer Resistenz gegenüber einem antiviralen Medikament führten. Bei 28% der Patienten konnten an 2 Aminosäuren Positionen Mutationen detektiert werden. Mehr als 2 Mutationen zeigten sich bei 20% der Patienten (Tabelle 5).

Tabelle 6. Ausbildung von Resistenzen als Ursache für ein Therapieversagen. Die dargestellten Mutationen der HBV-Polymerase, führten zu einer klinisch relevanten Resistenz und damit zum einem Versagen der Therapie. Am häufigsten kam es zur Resistenz gegenüber Lamivudin in zweiter Linie gegen Adefovir.

Mutation	Häufigkeit in %	Resistenz gegen
L180M	28,5	Lamivudin
M204I	23,9	Lamivudin
M204V	28,5	Lamivudin
N236T	11,9	Adefovir
L180M	28,5	Lamivudin

3.5.3 Therapieansprechen

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestand bei 48,3% (n = 70) der behandelten Patienten ein komplettes Therapieansprechen. Die HBV-DNA Konzentration im Serum lag unter der Nachweisgrenze. Bei 29 % (n = 42) lag ein inkomplettes Therapieansprechen mit einer HBV-DNA < 10^4 Kopien/ml vor. Bei 22,8 % (n = 33) der Patienten wurden HBV-DNA Werten ≥ 10^4 Kopien/ml gemessen (Abbildung 11). Insgesamt zeigten etwas mehr als die Hälfte der Patienten kein komplettes Ansprechen auf die durchgeführte Therapie. Bei der Mehrheit der Patienten (knapp 80%) war es allerdings möglich die HBV-DNA unterhalb der Grenze von 10^4 Kopien /ml zu senken und damit langfristig das Risiko des Fortschreitens der Leberschädigung hin zu einer Leberzirrhose oder das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms zu reduzieren (Abbildung 11A). Von den 70 Patienten mit negativer HBV-DNA waren 22,9% (n = 16) HBeAg-positiv und 77,1% (n = 54)

HBeAg negativ. Unter den HBeAg positiven Patienten wurden je 18,7% (n = 3) Patienten mit Adefovir, 18,7% (n = 3) Patienten mit Entecavir, 18,7% (n = 3) der Patienten mit Lamivudin, 18,7% (n = 3) Patienten mit Tenofovir und 18,7% (n = 3) Patienten mit einer Kombination aus Adefovir und Lamivudin behandelt. 6,4% (n = 1) der Patienten erhielten eine Kombination aus Adefovir und Entecavir.

Unter den HBeAg-negativen Patienten wurden 31,5% (n = 17) mit Adefovir, 25,9% (n = 14) mit Lamivudin, 7,4% (n = 4) mit Entecavir, 11,2% (n = 6) mit Interferon, 3,6% (n = 2) mit Tenofovir, 3,6 % (n = 2) mit Telbivudin behandelt. 9,3% (n = 5) Patienten erhielten eine Kombination aus Adefovir und Lamivudin, 5,6% (n = 3) aus Adefovir und Entecavir und 1,9% (n = 1) Patient aus Tenofovir und Lamivudin (Abbildung 11B).

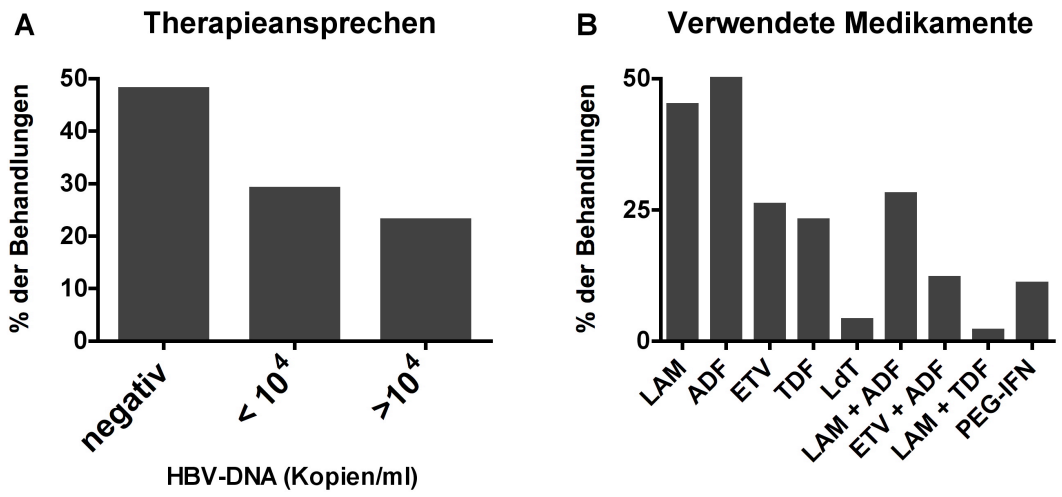

Abbildung 11. Therapieansprechen und verwendete Medikamente. Anteil der behandelten Patienten mit einem kompletten und einem inkompletten Therapieansprechen gegliedert nach der Höhe der Hepatitis-B-Virus Desoxyribonucleinsäure (HBV-DANN) Konzentration im Serum. Als Grenzwert wurde eine HBV-DNA Serumkonzentration von 10^4 Kopien/ml verwendet (A). Durchgeführte Therapie bei Patienten mit einem kompletten Therapieansprechen (HBV-DNA im Serum unterhalb der Nachweisgrenze) (B)

4. Diskussion

Ca. 0,6 % der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland sind chronisch mit dem Hepatitis B Virus infiziert. Bei einer Gesamtbevölkerung von 81,8 Millionen sind das 490.800 infizierte Menschen [56,60,62]. Zur tatsächlichen Versorgungssituation dieser Menschen gibt es nur wenige systematische Erhebungen [18,42,49,]. In unserer retrospektiven Auswertung wurden 327 Patienten mit einer chronischen Hepatitis B, die sich in der Leberspezialambulanz des Universitätsklinikum Ulm von 2000 bis 2008 vorgestellt hatten, erfasst und nach definierten Parametern analysiert. Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war die Untersuchung der aktuellen Versorgungssituation dieser Patienten in der Leberspezialambulanz des Universitätsklinikums Ulm.

Epidemiologie/Soziökonomie

Das Einzugsgebiet der Universitätsklinik Ulm erstreckt sich auf den Stadtkreis Ulm, den Alb-Donau-Kreis und die umliegenden Landkreise (Landkreis Biberach, Landkreis Bodensee, Landkreis Heidenheim und den Landkreis Sigmaringen). Die Bevölkerungszahl dieser Landkreise beträgt 971.997 Einwohner [62], dies entspricht bezogen auf die Gesamtbevölkerung des Landes Baden-Württemberg 9,05 % und repräsentiert somit eine eher bevölkerungsarme Region. In Anbetracht dieser Tatsache hat die Leberspezialambulanz ein beträchtliches Einzugsgebiet aus Ulm und den umliegenden Regionen und repräsentiert daher die alltägliche klinische Versorgungssituation der Patienten mit chronischer Hepatitis B.

63 % der ausgewerteten Patienten waren nicht in Deutschland geboren. Der Großteil dieser Patienten stammte ursprünglich aus der Türkei und osteuropäischen Ländern. Diese Daten bestätigen die in Großstadtregionen (Hamburg, Oberhausen, Berlin) durchgeführten Erhebungen, in denen ca. 70% der Patienten mit chronischer Hepatitis B Migranten sind [46]. Die hohe Anzahl an türkischen Patienten ist insofern zu erklären, da bezogen auf die Gesamtzahl der in Baden-Württemberg lebenden Menschen mit Migrationshintergrund die türkischstämmigen Mitbürger den größten Teil ausmachen [68]. Die HBV Infektion ist in bestimmten Regionen der Türkei endemisch [45]. So beispielsweise im Südosten der Türkei, wo 8,2 % der Einwohner HBsAg positiv sind, in den städtischen Regionen sind es bis zu 6,2 % der Bevölkerung [45]. Gerade aus dem Osten und Südosten des Landes fand, hauptsächlich in den

siebziger Jahren, die Migration von Gastarbeitern statt [44]. Jedoch müssen auch andere Migrantengruppen beachtet werden. So erhöhte sich beispielsweise der prozentuale Anteil von in der Leberambulanz an der Charité Berlin vorstelligen Migranten, innerhalb eines Zeitraums von 14 Jahren von 56% auf 70%. Besonders stark nahm der Anteil von Patienten aus Asien zu [3].

Ein Problem der Versorgung von Patienten der ersten Einwanderergeneration sind die teilweise erheblichen soziokulturellen Unterschiede, die oft zu Verständigungs- und Kommunikationsproblemen führen. Ein fehlendes oder unzureichendes Sprachverständnis führt nicht selten zu einer mangelnden Compliance der Patienten, da z.B. die Notwendigkeit einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme nicht klar verständlich gemacht werden kann. Der Einsatz eines fachkundigen Dolmetschers wäre hier wünschenswert, ist im klinischen Alltag häufig nicht möglich. Das Ziel sollte eine Verbesserung der Kommunikation zwischen den behandelnden Fachgruppen (Klinikambulanz, Facharzt und Hausarzt) und dem Patienten sein. Darüber hinaus erscheint gerade im Hinblick der teilweise deutlichen Sprachbarrieren eine Einbindung von Angehörigen mit guten Sprachkenntnissen in den Kommunikationsablauf sinnvoll, um dem Patienten den gesamten Behandlungsablauf verständlich und transparent vermitteln zu können. Muttersprachliche Informationsbroschüren können hier ihren Beitrag leisten, ersetzen aber nicht die direkte persönliche Interaktion. Prävention und Aufklärung könnten durch eine Zusammenarbeit mit Kulturvereinen, in denen viele Migranten organisiert sind, erfolgen. Gerade in Anbetracht der hohen Dunkelziffer von HBV-Infizierten [26] könnten solche Maßnahmen mehr Patienten dazu bewegen, sich einer spezifischen Diagnostik zu unterziehen.

Bei der Auswertung der beruflichen Situation der untersuchten Patienten zeigte sich in der Altersgruppe zwischen dem 18. und 65. Lebensjahr ein deutlich erhöhter Anteil von Personen, die keiner regulären Arbeit nachgehen (19 %). Hier scheint die Herkunft der Patienten eine entscheidende Rolle zu spielen. So zeigte sich bei den deutschstämmigen Patienten eine Arbeitslosenquote von 10,5 %, bei den türkischstämmigen Patienten von 36,4 % und bei den anderen Migrantengruppen eine Arbeitslosenquote von 48,4 %. Aufgrund dieser Zahlen kann vermutete werden, dass gerade in der Gruppe der Migranten größere sozioökonomische Probleme bestehen. So muss davon ausgegangen werden, dass es in dieser Gruppe Menschen

gibt, die möglicherweise nicht versichert sind und denen daraufhin der Zugang zum Gesundheitssystem erschwert bzw. nicht möglich ist.
Somit spielen die Herkunft, der soziokulturelle Hintergrund und die wirtschaftliche Situation der Patienten eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg im Rahmen einer langjährigen und bei vielen Patienten sogar lebenslang durchgeführten Therapie. Eine genaue Analyse und Einbeziehung dieser Faktoren sind daher enorm wichtig für die Wahl der geeigneten Behandlungs- und Überwachungsstrategie.

Virologie

Es überwiegen im ausgewerteten Kollektiv bei weitem die HBeAg negativen Patienten (HBeAg negativ: 80,4 % vs. HBeAg positiv: 19,6 %). Dies entspricht durchaus den Ergebnissen anderer Erhebungen, die eine Zunahme des Kollektivs der HBeAg negativen Patienten zeigen [17 ,42, 51] . Es ist bekannt, dass die Mehrheit der Patienten aus dem Mittelmeerraum bereits im zweiten Lebensjahrzehnt eine HBeAg-Serokonversion durchlaufen und danach HBeAg negativ und anti-HBe positiv sind [28,30,42]. Beim Großteil der Patienten kommt es zu einem HBeAg Verlust bevor das 20 Lebensjahr erreicht ist, die Rate an HBeAg-Verlaust liegt im natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis B bei 14-16% pro Jahr [17,8,21,35,68]. Somit weist nur ein geringer Teil der Patientinnen einen positiven HBeAg Status im gebärfähigen Alter auf [21]. Sowohl bei den in Deutschland geborenen als auch bei den ursprünglich immigrierten Patienten war die Zahl der HBeAg negativen gegenüber den HBeAg positiven deutlich erhöht. HBeAg negative Patienten weisen eine niedrigere Virusreplikation auf als HBeAg positive [1,9,69]. Nach den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien spielt der HBeAg-Status für die Evaluation der Therapieindikation allerdings keine Rolle. Die HBeAg negative chronische Hepatitis B ist somit die häufigste Form und spiegelt den natürlichen Verlauf einer chronischen Hepatitis B in einem vorwiegend aus Endemie Gebieten stammenden Patientenklientel wieder.

Histopathologie

Für die Therapieindikation sind die HBV-DNA-Konzentration im Serum (Viruslast) und der Grad der Fibrose entscheidend. Bei einem Großteil unserer Patienten lag ein Fibrosegrad 1-2 nach dem Desmet-Score vor. Bei diesen Patienten ist daher eine rechtzeitig eingeleitete antivirale Therapie angebracht, um eine Progression der

Leberschädigung zu verhindern. Gestützt wird dieses Vorgehen durch die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien. Für den Teil der Patienten mit einer bereits eingetretenen fortgeschrittenen Leberschädigung (Grad 3 und 4 nach dem Desmet-Score) besteht ebenfalls eine klare Therapieindikation zur Verhinderung von Komplikationen, wie portale Hypertonie, hepatische Enzephalopathie und der Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms.

Bei 20,7 % der ausgewerteten Patienten lag bereits eine manifeste Leberzirrhose vor. Dieser Befund stimmt mit den Daten anderer Erhebungen überein [41,16]. Zur Klassifikation der Ausprägung der Leberzirrhose wurde der CHILD-Pugh Score herangezogen. Dieser dient der einheitlichen Bewertung und Beschreibung der Zirrhose. So kann die Schwere der einzelnen Symptome erfasst und die Zirrhose in Stadien klassifiziert werden. Für die Klassifikation werden klinisch/chemische Parameter wie das Serumalbumin, das Bilirubin und die Gerinnungsparameter Quick oder die INR, das Vorhandensein von Aszites und der Grad einer hepatischen Enzephalopathie herangezogen und mit Punkten bewertet. Je nach Punktzahl erfolgt eine Einteilung in 3 Stadien CHILD A-C, wobei die höhe der erreichten Punktzahl mit dem Schweregrad der Leberzirrhose einhergeht. Bei Männern, die eine Hepatitis-B-induzierte Leberzirrhose aufweisen beträgt die Letalität zwischen 40 bis 50 %, bei den Frauen etwa 15 % (16). Auch in unserem Kollektiv zeigte sich, dass Männer im Vergleich zu den Frauen eine weiter fortgeschrittene Leberschädigung aufwiesen. So zeigten 57,8 % der männlichen Patienten mit einer Zirrhose bereits ein Stadium CHILD B und fast 30% bereits ein Stadium CHILD C. Dahingegen zeigte sich bei mehr als 2/3 der Frauen mit einer Leberzirrhose eine leichte Form der Leberschädigung im Stadium CHILD A. Nur bei einer Patientin wurde eine CHILD B Situation diagnostiziert. Es zeigt sich also bei den Männern eine schwerere Form der Leberschädigung welche in der Folge mit einer erhöhten Letalität einhergeht.

Mini-Laparoskopie

Bei 65 der 327 Patienten wurde eine Mini-Laparoskopie durchgeführt. In zwei Dritteln der Fälle lag eine Übereinstimmung der makroskopischen Beurteilung in der Laparoskopie mit dem histologischen Befund vor. Bei einem Drittel zeigte sich eine Differenz zwischen der Makroskopie und dem histopathologischen Befund. So wurde bei 8 Patienten das Ausmaß der Leberschädigung makroskopisch besser eingestuft als es histopathologisch der Fall war. Zwei Patienten wurden schlechter eingestuft. Es

zeigt sich jedoch, dass fast alle von uns untersuchten Patienten mit einer manifesten Zirrhose mittels Mini-Laparoskopie diagnostiziert werden konnten. So lassen sich auch die Daten aus der Literatur bestätigen, dass eine Zirrhose in 96% der Fälle mittels makroskopischer Beurteilung diagnostiziert werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass die perkutane Biopsie in bis zu 30 % der Fälle falsch negativ ausfällt. Die Gründe liegen hierfür bei einer unterschiedlichen intrahepatischen Verteilung der hepatischen Veränderungen. Dies ist z.B. bei einer Zirrhose im Anfangsstadium der Fall. Ebenso werden nicht selten zu kleine Biopsien entnommen. Zusammenfassend kann man feststellen, dass die zusätzliche makroskopische Beurteilung der Leber im Rahmen einer internistischen Laparoskopie die diagnostische Wertigkeit in Bezug auf die Diagnose einer Leberzirrhose erhöht [12]. In unserem Kollektiv zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen dem makroskopischen Befund der internistischen Laparoskopie und der Histologie. Bezüglich der makroskopischen Einschätzung der Lebererkrankung erbrachte die internistische Laparoskopie im Vergleich zur Abdomensonographie eine höhere Aussagekraft. Die internistische Laparoskopie ist daher auch im Kollektiv der Patienten mit chronischer Hepatitis B durchaus ein wertvoller diagnostischer Ansatz neben der konventionellen perkutanen Leberbiopsie. Da gerade auch die Erfassung des Ausmaßes einer Leberparenchymschädigung, neben der Höhe der Viruslast, entscheidend für die Indikation zu einer antiviralen Therapie ist, sollte jede Möglichkeit der Verbesserung der Diagnosesicherheit in Betracht gezogen werden. Aus diesem Grund ist die Mini-Laparoskopie im „Setting“ einer Universitätsklinik durchaus als eine Bereicherung und sinnvolle Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten zu begreifen. Die engmaschige Überwachung niedrig-replikativer Patienten im Langzeitverlauf ist wichtig um den Übergang in eine chronisch-replikative HBeAg negative Hepatitis B nicht zu verpassen.

Antivirale Therapie

Von den 327 Patienten wurden 44,3 % antiviral behandelt. 55,7 % der Patienten erhielten keine antivirale Therapie. Bei den nicht behandelten Patienten handelt es sich um HBsAg-Träger mit nicht-nachweisbarer HBV-DNA oder Patienten mit einer Viruslast < 10^4 Kopien/ml ohne signifikante Leberfibrose. Die REVEAL-Studie [6] und die Daten von U.H. Iloeje et. al. [63] zeigen eine Korrelation zwischen der Höhe der HBV-DNA und dem Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose [63] und eines HCC [6]. Bei Patienten mit einer Viruslast von > 10^4 Kopien/ml ist das Risiko für die

Entwicklung eines HCC um das 3-15 fache erhöht [6]. Das Ziel einer antiviralen Therapie ist die langfristige Suppression der HBV-DNA-Serumkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze, das Erreichen einer HBeAg Serokonversion bzw. einer HBsAg Serokonversion und damit einer definitiven Ausheilung der chronischen Hepatitis B [9,10].

Der Großteil der Patienten wurde mit Medikamenten aus der Gruppe der Nukleos(t)idanaloga behandelt. Zur Verfügung standen in den Jahren 2000 – 2006 zunächst die Substanzen Adefovir und Lamivudin. Diese wurden primär als Monotherapie eingesetzt. Beide Substanzen haben jedoch im Vergleich zu den neueren antiviralen Medikamenten Entecavir und Tenofovir eine weitaus geringere Potenz hinsichtlich der Hemmung der HBV Replikation [22] und dadurch ein ungünstigeres Resistenzprofil mit rascher Entwicklung resistenzvermittelnder Mutationen und dadurch ein Therapieversagen [32,41].

Auch unsere Daten zeigen, dass in den Jahren 2000-2005 der überwiegende Teil der Patienten mit Substanzen therapiert wurden die ein hohes Risiko einer Resistenzentwicklung aufweisen. So zeigte sich in unserer durchgeführten Studie dass bei 49 % aller therapierten eine einmalige antivirale Therapie nicht ausreichend war, um einen Therapieerfolg zu erreichen. Bei den hier untersuchten Patienten trat bei 66,2 % ein Therapieversagen auf. Beim Großteil der Patienten lag ein sekundäres Therapieversagen also ein Anstieg der HBV-DNA um mindestens 1 log-Stufe über Nadir nach bereits primärem Therapieansprechen unter Fortsetzung der antiviralen Therapie vor. Resistenzentwicklungen konnten bei 17,2 % der 145 therapierten Patienten nachgewiesen werden. So entwickelte der Großteil eine Resistenz gegen Lamivudin (72 %) gefolgt von Adefovir mit 12 %. In 16 % der Fälle konnte eine Resistenz gegen beide Substanzen festgestellt werden. Resistenzen unter Lamivudin Therapie bei Patienten die länger als vier Jahre therapiert wurden zeigen sich in 70-80 % der Fälle [32,29]. Die Rate bei Adefovir ist deutlich geringer jedoch entwickelt sich bei 15-20% der Patienten nach vierjähriger Therapie eine Resistenz auch gegen Adefovir [23]. Noch vor Einzug der neuen hochpotenten Nukleos(t)idanaloga waren beim Auftreten von Resistenzen und bei fehlendem Ansprechen auf eine Monotherapie die Möglichkeit einer „add-on“ oder eines „switch“ notwendig.

Bei 11 Patienten erfolgte eine so genannte „Add-on“ – Therapie, also eine Ergänzung der bereits begonnenen Monotherapie bei Therapieversagen. Nach den neuen Leitlinien sollte vielmehr anstatt einer „Add-on“-Therapie ein Wechsel der Behandlung („Switch“) zu einem höherpotenten Nukeos(t)idanalogon (also z.B. Entecavir oder Tenofovir) erfolgen [9, 10, 15]. Jedoch spiegeln unsere retrospektiv erhobenen Daten den damaligen Therapiestandard einer „Add-on“-Therapie wider. Es konnte gezeigt werden, dass die „Add-on“-Therapie von Adefovir bei bestehender Lamivudin Resistenz zu keinem Neuauftreten einer Resistenz gegenüber Adefovir innerhalb von 3 Jahren geführt hat [32]. Je früher Adefovir im Verlauf einer Lamivudinresistenz hinzugefügt wurde, desto höher war die Wahrscheinlichkeit eines Absinkens der Viruslast unter die Nachweisgrenze [29,70].

Bei 35 % der untersuchten Patienten erfolgte ein sogenannter „Switch“, d.h. es wurde ein Medikament gegen ein anderes ausgetauscht. Unter den 17,2% der Patienten, bei denen eine Resistenz gegen ein antivirales Medikament festgestellt wurde konnten bei 52 % Aminosäuremutationen detektiert werden. Bei diesen Mutationen handelt es sich um Aminosäureaustausche im HBV-Polymerase Gen. Bei 18 Patienten konnten Aminosäuremutationen festgestellt werden, die eine Resistenz gegen Lamivudin zur Folge haben. Diese hohe Anzahl an Resistenzen gegen Lamivudin bestätigt die in der Literatur angegeben Raten für eine Resistenzentwicklung. Diese liegt innerhalb des ersten Jahres bei 20% [70]. Bei 16 % zeigte sich eine Resistenz gegenüber Adefovir und Lamivudin. Nach den neuen Leitlinien sind Lamivudin und Adefovir damit nicht mehr die Medikamente der ersten Wahl [9,10]. Patienten sollten primär mit den hochpotenten Medikamenten Entecavir oder Tenofovir behandelt werden [9,10]. Diese Entwicklung spiegelt sich auch in den von uns erhobenen Daten wieder. So verschob sich das Behandlungsspektrum nach 2005 in Richtung der hochpotenten NUC. Zunächst wurden die Therapeutika „off-label“ eingesetzt bis sie letztendlich als therapeutischer Standard etabliert wurden [15,10]

So zeigte sich in den Jahren 2006 – 2008 der vermehrte Einsatz von Entecavir, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen NUC. Entecavir zeigt eine sehr gute antivirale Wirksamkeit über Jahre. Es gehört zur Gruppe von Medikamenten mit einer hohen genetischen Barriere, da mindestens 3 Mutationen in bestimmten Abschnitten der HBV-Polymerase vorliegen müssen damit eine Resistenz auftritt [71]. Die Erfahrungen zeigen hierbei ein überaus günstiges Resistenzprofil mit

Resistenzraten von etwa 1 % bei nicht vorbehandelten Patienten [25,31]. Allerdings sind die Resistenzraten bei Patienten, die mit Lamivudin vorbehandelt waren etwas höher und liegen bei etwa 5%. Daher wird empfohlen, Lamivudin-vorbehandelte Patienten primär mit der doppelten Standarddosis an Entecavir (1mg tgl) zu behandeln [23]. Bei einer Adefovir Resistenz zeigen sich gute Ansprechraten auf eine Entecavir Monotherapie, während bei Patienten mit einer Kombinierten Lamivudin und Adefovir Resistenz keine positiven Ergebnisse in Bezug auf eine Monotherapie mit Entecavir beschrieben werden [31]. Tenofovir führt im Vergleich zu Adefovir zu einer schnelleren und effektiveren Hemmung der viralen Replikation bei HBeAg-positiven (Tenofovir 69% vs. Adefovir 9% der HBV-DNA unter Nachweisgrenze) und bei HBeAg-negativen Patienten (91% vs Tenofovir Adefovir 56% % der HBV-DNA unter Nachweisgrenze) nach 52 wöchiger Therapie. Klinisch relevante Resistenzen gegen Tenofovir wurden bisher nicht beschrieben [64].

Ein Hauptgrund für das Auftreten von Resistenzen und virologischen Durchbrüchen ist auf die unregelmäßige Medikamenteneinnahme zurückzuführen [47,71]. Ein weiteres Problem stellen prä-existierende HBV-Resistenzmutanten dar, die sich bei dem Einsatz von Medikamenten mit geringer antiviraler Potenz und somit einer nur unzureichenden Suppression der viralen Replikation vermehren und somit zu einer Resistenz führen [58]. Zusammenfassend lässt sich jedoch feststellen, dass die Compliance der Patienten im Rahmen von Resistenzentwicklungen eine große Rolle spielt.

Patienten die mit pegyliertem Interferon alpha (Peg-IFNa) behandelt wurden waren in unserer Analyse deutlich unterrepräsentiert. Die aktuellen Leitlinien empfehlen allerdings die Möglichkeit einer Therapie mit pegyliertem Interferon alphazu überprüfen [9, 10, 15]. Vorteile einer Interferontherapie liegen in einer limitierten Therapiedauer von 48 Wochen. Des Weiteren zeigt sich ein signifikant stärkerer Abfall des HBsAg sowie ein häufiger HBsAg Verlust [50,43]. Die Prognose der Patienten wird hierdurch signifikant verbessert. Dies zeigt sich in einem Rückgang hepatischer Dekompensationen und das geringere Auftreten von hepatozellulären Karzinomen [11,36,48]. In einer ganz aktuellen Arbeit wird gezeigt, dass 30-40% der Patienten mit einer chronischen HBeAg-positiven Hepatitis B, die mit Peg-IFNa behandelt waren eine HBeAg-Serokonversion innerhalb 6 Monaten nach Behandlungsende erreichten. Bei der Patientengruppe der HBeAg negativen zeigte

sich ein Rückgang der Serum HBV-DNA und ein deutlicher Rückgang des HBsAg [55,66]. Gerade in Hinblick auf die häufige Resistenzbildung, die unter Therapie mit (Nukleos(t)idanaloga zu erwarten sind ist dies der große Vorteil einer Therapie mit Interferon alpha. Auch wird eine hohe Compliance der Patienten bei der Therapie mit NUC vorausgesetzt, welche aufgrund der sehr langen Therapiedauer, der täglichen Einnahme der Medikamente bei einem Großteil der Patienten nicht immer gewährleistet ist. Häufig wurden die geringen Nebenwirkungen der NUC als Vorteil gegenüber der Interferontherapie angegeben, jedoch zeigte sich in neueren Untersuchungen, dass auch unter einer Langzeittherapie mit NUC, Nebenwirkungen auftreten können und zu berücksichtigen sind. Hierzu zählen unter der Therapie mit Telbivudin beschriebene Myopathien und Neuropathien [34]. Außerdem kam es zum Auftreten einer Steatose und Laktatazidose unter der Therapie mit Entecavir [34]. Insbesondere bei Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion muss mit dem Auftreten einer schweren Laktatazidose [34] gerechnet werden. Dies zeigte eine Studie an 16 Patienten mit chronischer HBV-Infektion und bestehender Leberzirrhose, die mit Entecavir behandelt worden waren. Bei 5 dieser Patienten zeigte sich das Auftreten einer Laktatazidose unter Entecavir. Bei 3 Patienten war die Azidose stark ausgeprägt, ein Patient verstarb. Nach Absetzen von Entecavir bildete sich die Laktatazidose wieder zurück. Im Rahmen der Langzeitbehandlung über viele Jahre oder sogar Jahrzehnte ist bei Tenofovir auch die potentielle Nephrotoxizität und die Verstärkung einer Osteoporose zu berücksichtigen. Unter Tenofovir sollte daher die Nierenfunktion (GFR) in regelmäßigen Abständen überprüft werden [65, 70]. Allgemein ist festzustellen, dass die Therapie mit Interferon ein Revival in der Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion erfährt, auch die Ergänzungen der 2007 erschienenen Leitlinie sieht primär eine Indikationsprüfung von Interferon vor dem Einsatz von NUC vor. Für eine solche Empfehlung sprechen, die geringe Therapiedauer, die immunologische Kontrolle der Erkrankung und die nicht vorhandene Resistenzproblematik und die höhere Rate an HBe- und HBs - Serokonversion [15]. Prognostische Parameter für die Behandlung mit Interferonen stellen das HBsAg und die HBV-DNA dar. In einer 2009 veröffentlichen Studie konnte gezeigt werden, dass ein früher Abfall der HBsAg-Konzentration ein Hinweis für eine spätere nicht mehr messbare Menge an HBV-DNA darstellt. Sollte es somit nicht zu einem Abfall der HBsAg Werte im Serum kommen kann dies ein eventuelles Kriterium zum Beenden der Therapie sein [46, 3]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die am Ende einer Therapie gemessene HBsAg Konzentration mit der Reduktion

der HBV-DNA unter 400 Kopien/ml 6 Monate nach Beendigung der Therapie korreliert [4]. Jedoch ist das HBsAg als Parameter zur therapeutischen Kontrolle noch nicht eingeführt.

Die von uns retrospektiv analysierten Daten zeigen den Verlauf und den Wandel in der Therapie und im Management der chronischen Hepatitis B Virusinfektion an einem Patientenkollektiv einer universitären Leberspezialambulanz gemessen an neuen Erkenntnissen, Methoden und Erfahrungen. Die Daten geben Hinweise auf das Patientengut, welches vorranging einen Migrationshintergrund aufweist und den damit verbundenen sozioökonomischen Problemen und den zum Teil eventuell ungerechtfertigten Unterschieden in der medizinischen Versorgung die sich in Erfolg und Misserfolg der Behandlung niederschlagen. Ebenso zeigen unsere Daten den Wandel in der Therapie und die damit verbundenen ökonomischen Vor- und Nachteile der Behandlung mit Medikamenten einer immer mehr zunehmenden Infektionskrankheit mit doch erheblichen Folgen wenn sie unentdeckt bleibt. Somit greift diese Arbeit auch Fragestellungen der Versorgungsforschung auf und kann als Teil dieser einen Beitrag leisten.

5. Zusammenfassung

Zur medizinischen Versorgungssituation der Patienten mit einer chronischen Hepatitis B gibt es nur wenige systematische Erhebungen. Wir haben 327 Patienten mit einer chronischen Hepatitis B, die sich zwischen 2000-2008 in der Leberspezialambulanz der Universitätsklinik Ulm vorgestellt hatten, retrospektiv analysiert. Die Patienten kamen aus dem Stadtgebiet Ulms und den umliegenden Landkreisen. 63% waren nicht in Deutschland geboren sondern stammten aus der Türkei und osteuropäischen Ländern. Bei den Patienten mit Migrationshintergrund lag die Arbeitslosigkeit deutlich höher als bei den deutschen Patienten. Der Großteil der Patienten hatte eine HBeAg negative chronische Hepatitis B, welche die häufigste Form im chronischen Verlauf dieser Erkrankung darstellt. Entscheidend für eine Therapieindikation waren, entsprechend den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien, der Nachweis einer signifikanten Leberfibrose und die Höhe der HBV-DNA im Serum. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Leberschädigung fand eine internistische Laparoskopie statt. Es ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen dem makroskopischen Befund der internistischen Laparoskopie und der Histologie. Somit stellt die internistische Laparoskopie einen wertvollen diagnostischen Ansatz zur Beurteilung des Ausmaßes der Leberschädigung bei Hepatitis B Patienten dar. Die meisten Patienten wurden zum ersten Mal antiviral behandelt. Die überwiegende Mehrheit davon mit Nukleos(t)idanaloga. Nur ein sehr geringer Anteil der Patienten wurde primär mit Interferon alpha behandelt. Die erste Therapie mit Nukleos(t)idanaloga führte allerdings bei etwa der Hälfte der Patienten nicht zu einem ausreichenden Therapierfolg. In den Jahren 2000-2005 erfolgte die Therapie vorwiegend mit Lamivudin und Adefovir. Diese Substanzen haben eine niedrige antivirale Potenz und eine niedrige Resistenzbarriere. Mit dem Einsatz der neuen hochpotenten Substanzen Entecavir und Tenovofir ab 2005 konnten die Resistenzraten und damit auch die Rate an Therapieversagen deutlich reduziert werden. Bei der Mehrheit der Patienten ohne primäres Therapieansprechen auf Lamivudin oder Adefovir wurde die Therapie entweder auf ein höher potentes Nukleosi(t)danalogon (Entecavir oder Tenofovir) umgestellt oder als Zweifachkombination fortgeführt. Insgesamt war es durch diese Therapiestrategien möglich, den überwiegenden Anteil der Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Langzeitverlauf adäquat zu behandeln und somit die Progression des Krankheitsverlaufs günstig zu beeinflussen.

6. Literaturverzeichnis

1. Alter MJ: Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol 2003; 39: 64–69.

2. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S: A „New“ Antigen in Leukemia Sera. JAMA 1965; 191: 541-546.

3. Brodzinski A, van Bömmel F, Fülöp B, B Schlosser, M Biermier, T Berg: Epidemiologische Entwicklungen und Therapiestrategien bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektionen in den letzten 10 Jahren. Z Gastroenterologie 2010; 48: 600

4. Brunetto M: A new role for an old marker, HBsAg. Hepatology 2010; 52: 475-477

5. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, So TM, Feinman SV, Mach T, Akarca US, Schutten M, Tielemans W, van Vuuren AJ, Hansen BE, Janssen HL: Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon a-2b. Gastroenterology 2008; 135: 459-467.

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

7. Chisari FV, Ferrari C: Hepatitis B virus immunopathogenesis. Annu Rev Immunol 1995; 13: 29-60

8. Chu CM, Liaw YF: Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. J Viral Hepat 2007; 14: 147–152.

9. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Schirmacher P, Fleig WE, Manns MP: Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus (HBV) infection: the German guidelines for the management of HBV infection. Z Gastroenterologie 2007; 45: 1281-1328.

10. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Sarrazin C, Dollinger MM, Schirmacher P, Dathe K, Kopp IB, Zeuzem S, Gerlich WH, Manns MP: Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the german guideline. Z Gastroenterologie 2011; 49: 871-930.

11. Craxi A, Di Bona D, Camma C: Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Hepatol 2003; 39: 99-105

12. Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S, Galle PR, Dienes HP, Lohse AW: Prospective and randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. J Clin Gastroenterol. 2007 Jan; 41: 103-10

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

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

15. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012; 57: 167-185.

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

17. Fattovich G: Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003; 23: 47–58.

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

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

20. Ganem D, Schneider RJ. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields virology, 4th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2923-2969.

21. Greece HEPNET Greece cohort study; Papatheodoridis G J Hepatol. 2010; 52: 272-279

22. Hadziyannis S: natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. Hepatology 2011; 55: 183-191.

23. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Ma J, Brosgart CL, Borroto-Esoda K, Arterburn S, Chuck SL; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group: Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. Gastroenterology 2006; 131: 1743–1751.

24. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL; Adefovir Dipivoxil 438 Study Group: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348: 800–807.

25. Han SH: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. Clin Liver Dis. 2004; 8: 403-18.

26. Heathcote JE, Gane EJ, De Man RA, Lee SS, Fisiak R, Manns M: Three years of tenofovir disoproxil (TDF) treatment in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B, preliminary analysis. Hepatology 2009; 50: 533.

27. Holbach M, Frösner GG, Holbach B, Dittmeier E, Gerlich W: Hepatitis B Impfung und Migrationshintergrund. Hepatitis and More 2010; 2: 30 - 36.

28. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS: Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatology 2007; 45: 1056–1075.

29. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, D' Alessandro L, Vegnente A: Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. Clin Infect Dis 2007; 45: 943–949.

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

31. Kramvis A, Kew MC: Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, is genotypes and clinical associations of genotypes. Hepatol Res 2007; 37: 9–19.

32. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, Suter F, Minola E, Fracessetti O: Entecavir for NUC-naive chronic hepatitis B patients in clinical practice: Long-term effectiveness from a large multicenter color study in 376 patients. Hepatology 2009; 50: 408.

33. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. Gastroenterology 2007; 133: 1445–1451.

34. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, Sarrazin C: Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. Gastroenterology 2009; 136: 486–495.

35. Liaw Y-F, Lee CM, Akarca U, Papatheodoridis G, Wong F, Chang TT: A Phase 2, Double-Blind, Randomized Study Comparing the Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Emtricitabine Plus TDF (Truvada, TVD) and Entecavir (ETV) in Subjects with Decompensated Chronic Hepatitis B Liver Disease. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009). Boston 2009a. Abstract 222.

36. Liaw YF, Brunetto MR, Hadziyannis SJ: The natural history of chronic HBV infection and geographical differences. Antivir Ther 2010; 15: 2040–2058.

37. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF: Interferon therapy in HBeAg positive chronic heptitis reduce progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2007; 46: 45-52.

38. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003; 362: 1907-1917.

39. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, Dienstag JL, Heathcote EJ, Little NR, Griffiths DA, Gardner SD, Castiglia M: Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2003; 125: 1714-1722.

40. Lok AS, McMahon BJ: Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2001; 34: 1225-1241

41. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, Liaw YF, Mizokami M, Kuiken C: Hepatitis B Virus Drug Resistance Working GroupHepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. Hepatology 2007; 46: 254-265.

42. Lok ASF: Clinical manifestations and natural history of hepatitis B virus infection. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26: 11-18

43. Lutgehetmann M, Meyer F, Volz T, Lohse AW, Fischer C, Dandri M, Petersen J : Knowledge about HBV, prevention behaviour and treatment adherence of patients with chronic hepatitis B in a large referral centre in Germany. Z Gastroenterol. 2010; 48: 1126-1132.

44. Malamitsi-Puchner A, Papacharitonos S, Sotos D, Tzala L, Psichogiou M, Hatzakis A, Evangelopoulou A, Michalas S: Prevalence study of different hepatitis markers among pregnant Albanian refugees in Greece. Eur J Epidemiol 1996; 12: 297–301.

45. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. NEJM 2004; 351: 1206-1217.

46. Marschall T, Krämer A, Prüfer-Krämer L, Mikolajczyk R, Kretzschmar M: Erhöhen Migrationen aus hohen und mittleren Endemiegebieten die Hepatitis-B-Prävalenz in Deutschland? Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 2753-2738.

47. Mehmet D, Meliksah E, Serif Y, Gunay S, Tuncer O, Zeynep S: Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. Jpn j infect Dis 2005; 58: 15-19.

48. Moucari R, Korevaar A, Lada O, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Mackiewicz V, Dauvergne A, Cardoso AC, Asselah T, Nicolas-Chanoine MH, Vidaud M, Valla D, Bedossa P, Marcellin P: High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. J Hepatol. 2009; 50: 1084-1092.

49. Müller C, Therapie der chronischen Hepatitis B: Resistenzmechanismen gegen Hemmer der HBV-Polymerase; Journal für Gastroenterologiesche und Hepatologische Erkrankungen 2009; 7 , 1096-1097.

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

51. Niederau C: Epidemiology of hepatitis B in Germany. Med Klin (Munich). 2007;102:351-357.

52. Perillo R: Hepatitis B surface antigen quantification as a current day paradox: obtaining the gold in the face of diminishing results. Hepatology 2009; 49: 1063-1065.

53. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G: Occult hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2007; 46: 160-170.

54. Rehermann B, Nascimbeni M: Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Nat Rev Immunol. 2005 Mar; 5 : 215-229.

55. Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, van Bömmel F, Hansen BE, Wedemeyer H, Janssen HL; VIRGIL Surveillance Study Group: Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. Journal of Hepatology 2010; 52: 493-500.

56. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS: Dynamics of hepatitis B virus infection. Microbes Infect 2002; 4: 829-835.

57. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, Simon K, Akarca US, Flisiak R, Verhey E, Van Vuuren AJ, Boucher CA, ter Borg MJ, Janssen HL: Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. Hepatology. 2010; 52: 454-461.

58. RKI, epidemiologisches Bulletin 17. November 2006/Nummer 46. Aktuelle Daten und Informationen zur Infektionskrankheiten und Public Health. Virus Hepatitis B, C und D: Situationsbericht Deutschland 2005. Lindenberg: Plusprint, 2006: 399-410.

59. Robinson WS, Lutwick LI: The virus of hepatitis, type B (first of two parts). N Engl J Med 1976; 295: 1168-1175.

60. SK. Fung H, Lok A: Management of Hepatitis B Patients with Antiviral Resistance. Antiviral Therapy 2004; 9: 1013-1026.

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

62. Statistisches Bundesamt Deutschland. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 2009; 27-45.

63. Sung JJ, Chan HL, Wong ML, Tse CH, Yuen SC, Tam JS, Leung NW: Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus-infectet patients.J Viral Hepat 2002; 9: 229-234.

64. Thomas HC: Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). J Hepatol. 2007; 47: 588-597.

65. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group: Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006; 130: 678-686.

66. Van Bömmel F, Trojan J, Feucht HH, Möller B: Tenofovir shows limited efficacy in treatment of HBV infections resistant against adefovir. Hepatology 2007; 46: 664.

67. Winston, A: Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. HIV Med 2006; 7: 105-111.

68. Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, Choi PC, Chan AW, Sung JJ, Chan HL: Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology. 2010; 51: 1945-1953.

69. Wright TL, Lau JY. Clinical: Aspects of hepatitis B virus infection. Lancet.1993; 342: 13404.

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

71. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, Barange K, Canva V, Doffoel M, Cales P: Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe an- tigen negative cases. J Hepatol 2006; 45: 355–360.

72. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G: Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. Clin infect Dis 2006; 42: 283-290.

73. Zoulim F: Combination of nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: lesson from experimental models. J Antimicrob Chemother 2005; 55: 608–611.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. N. Dikopoulos für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Promotion unter seiner Aufsicht. Nur durch seine Mühe und Geduld ist es gelungen diese Arbeit noch fertigzustellen.

Ebenfalls bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Simone Braig aus der Leberambulanz, die mir bei der Recherche der Patientenakten eine Hilfe war.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken, insbesondere meinen Eltern für deren Unterstützung und Vertrauen ohne diese die Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt