

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Direktoren: Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse und Prof. Dr. med. Samuel Huber

## **Patientenbezogene Gründe für eine niedrige Durchführungsrate beim HBV-Screening zur Prophylaxe einer Hepatitis-B-Reaktivierung am Klinikum Esslingen**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Vanessa Gritschneider  
aus Nürtingen

Esslingen 2023

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.05.2024

Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Susanne Polywka

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Henning Wege

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	ix
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie der Hepatitis B . . . . .	1
1.2 HBV und seine Transmission . . . . .	2
1.3 Zusammenhang zwischen Hepatitis B und D . . . . .	3
1.4 Hepatitis-B-Serologie . . . . .	4
1.4.1 Beschreibung der Hepatitis-B-Parameter . . . . .	4
1.4.2 Deutung der Hepatitis-B-Parameter . . . . .	5
1.5 Screening auf eine HBV-Infektion . . . . .	6
1.6 Verlaufsformen einer HBV-Infektion . . . . .	7
1.7 Klinik und Diagnostik . . . . .	8
1.7.1 der akuten Hepatitis B . . . . .	8
1.7.2 der chronischen Hepatitis B . . . . .	10
1.8 Prävention . . . . .	11
1.9 Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion . . . . .	13
1.9.1 Definition . . . . .	13
1.9.2 Risikogruppen . . . . .	13
1.9.3 Einteilung der Therapie nach deren Reaktivierungsrisiko . . . . .	16
1.9.4 Klinik . . . . .	20
1.9.5 Prophylaxe . . . . .	22
1.10 Fragestellung . . . . .	23
<b>2 Patienten, Material und Methoden</b>	<b>24</b>
2.1 Studiendesign . . . . .	24
2.2 Pseudonymisierung und Erhebung der Patientendaten . . . . .	25
2.3 Studienkollektiv . . . . .	29
2.4 Definition des potenziellen HBV-Reaktivierungsrisikos einer Therapie . . . . .	31
2.5 Definition zur Einteilung der Patienten anhand des HBV-Teststatus . . . . .	33
2.6 Verwendete Programme zur Datenauswertung und Visualisierung . . . . .	37
2.7 Statistische Methoden . . . . .	37
2.7.1 Deskriptive Statistik . . . . .	37
2.7.2 Explorative Statistik . . . . .	38
2.8 Erläuterungen zur statistischen Auswertung und Visualisierung der Daten	39

---

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>44</b>
3.1	Beschreibung des Gesamtkollektivs . . . . .	44
3.1.1	Aufteilung nach dem Fachgebiet . . . . .	44
3.1.2	Patientenalter bei Therapiebeginn im Jahre 2019 . . . . .	45
3.1.3	Geschlechterverteilung . . . . .	47
3.1.4	Hauptdiagnose . . . . .	47
3.1.5	Begonnene Therapien im Jahre 2019 und damit verbundenes HBV- Reaktivierungsrisiko . . . . .	50
3.1.6	ECOG-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose . . . . .	54
3.1.7	Therapieziel . . . . .	54
3.1.8	Relevante Nebenerkrankungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose . . . . .	55
3.2	Auswertung des HBV-Status . . . . .	56
3.3	Zusammenhang zwischen HBV-Status und patientenbezogenen Faktoren . . . . .	64
3.3.1	HBV-Status und Geschlecht . . . . .	65
3.3.2	HBV-Status und ECOG-Status . . . . .	70
3.3.3	HBV-Status und Alter . . . . .	75
3.3.4	HBV-Status und Therapieziel . . . . .	80
3.3.5	HBV-Status und Reaktivierungsrisiko . . . . .	85
3.3.6	HBV-Status und Fachgebiet . . . . .	90
3.3.7	HBV-Status und Hauptdiagnose . . . . .	95
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>100</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse . . . . .	100
4.2	Erörterung der Ergebnisse . . . . .	103
4.3	Vergleich der Ergebnisse mit ähnlichen Studien . . . . .	116
4.4	Limitierende Faktoren . . . . .	125
4.4.1	Studiendesign . . . . .	125
4.4.2	Patientenbezogene Faktoren . . . . .	125
4.4.3	Erfassung des HBV-Status . . . . .	127
4.4.4	Statistische Auswertung der Daten . . . . .	128
4.5	Weitere Hinderungsgründe . . . . .	129
4.6	Ausblick . . . . .	133
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>135</b>
5.1	Summary . . . . .	136
<b>6</b>	<b>Abkürzungs- und Variablenverzeichnis</b>	<b>137</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>139</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>148</b>
8.1	Danksagung . . . . .	148
8.2	Kongressbeiträge . . . . .	149

<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>150</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>151</b>

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Verlaufsformen einer HBV-Infektion. . . . .	8
1.2	Risikogruppen und Ursachen für eine HBV-Reaktivierung. . . . .	14
1.3	Einteilung der Therapien nach ihrem potenziellen HBV-Reaktivierungsrisiko in Abhängigkeit vom HBV-Status des Patienten sowie Maßnahmen zur Prophylaxe einer Reaktivierung. . . . .	19
1.4	Zeitlicher Verlauf einer HBV-Reaktivierung nach Beginn einer immunsuppressiven/zytostatischen Therapie. . . . .	21
2.1	Entscheidungsgraph: Generierung des Gesamtkollektivs. . . . .	30
2.2	Einteilung der Therapien nach deren potenziellem HBV-Reaktivierungsrisiko. . . . .	32
2.3	Definition zur Einteilung der Patienten anhand ihres HBV-Teststatus. . . . .	34
2.4	Darstellung des HBV-Testergebnisses anhand eines Beispiels . . . . .	35
2.5	Darstellung und Interpretation des HBV-Testergebnisses: Beispiel 1. . . . .	35
2.6	Darstellung und Interpretation des HBV-Testergebnisses: Beispiel 2. . . . .	35
2.7	Darstellung und Interpretation des HBV-Testergebnisses: Beispiel 3. . . . .	36
2.8	Darstellung und Interpretation des HBV-Testergebnisses: Beispiel 4. . . . .	36
2.9	Darstellung und Interpretation des HBV-Testergebnisses: Beispiel 5. . . . .	36
2.10	Verlauf des kritischen Wertes in Abhängigkeit der Freiheitsgrade. . . . .	41
2.11	Exemplarische Darstellung zur schrittweisen Durchführung des $\chi^2$ -Tests und des exakten Tests nach Fisher anhand eines fiktiven Beispiels. . . . .	42
3.1	Verteilung des Gesamtkollektivs nach dem Fachgebiet. . . . .	45
3.2	Alterspyramide . . . . .	46
3.3	Geschlechterverteilung. . . . .	47
3.4	Verteilung der Hauptdiagnosen. . . . .	48
3.5	Verteilung des potenziellen Reaktivierungsrisikos. . . . .	53
3.6	ECOG-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. . . . .	54
3.7	Therapieziel. . . . .	55
3.8	Nebenerkrankungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. . . . .	56

3.9	Verteilung des HBV-Teststatus in drei Gruppen. . . . .	58
3.10	Zeitstrahl I: Grafische Darstellung der HBV-Testergebnisse der nicht korrekt getesteten Patienten 1-13. . . . .	59
3.11	Zeitstrahl II: Grafische Darstellung der HBV-Testergebnisse der korrekt getesteten Patienten 1-14. . . . .	60
3.12	Zeitstrahl III: Grafische Darstellung der HBV-Testergebnisse der korrekt getesteten Patienten 15-28. . . . .	61
3.13	Zeitstrahl IV: Grafische Darstellung der HBV-Testergebnisse der korrekt getesteten Patienten 29-42. . . . .	62
3.14	Zeitstrahl V: Grafische Darstellung der HBV-Testergebnisse der korrekt getesteten Patienten 43-54. . . . .	63
3.15	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Geschlecht. . . . .	65
3.16	Auswertung des Merkmals „Geschlecht“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests, basierend auf der $2 \times 3$ - Tabelle. . . . .	68
3.17	Auswertung des Merkmals „Geschlecht“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der $2 \times 2$ - Tabelle. . . . .	69
3.18	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem ECOG-Status. . . . .	71
3.19	Auswertung des Merkmals „ECOG-Status“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests, basierend auf der $3 \times 3$ - Tabelle. . . . .	73
3.20	Auswertung des Merkmals „ECOG-Status“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der $2 \times 2$ - Tabelle. . . . .	74
3.21	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Alter. . . . .	76
3.22	Auswertung des Merkmals „Alter“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests, basierend auf der $2 \times 3$ - Tabelle. . . . .	78
3.23	Auswertung des Merkmals „Alter“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der $2 \times 2$ - Tabelle. . . . .	79
3.24	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Therapieziel. . . . .	80
3.25	Auswertung des Merkmals „Therapieziel“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests, basierend auf der $2 \times 3$ - Tabelle. . . . .	83
3.26	Auswertung des Merkmals „Therapieziel“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der $2 \times 2$ - Tabelle. . . . .	84
3.27	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem potenziellen Reaktivierungsrisiko einer Therapie. . . . .	86
3.28	Auswertung des Merkmals „Reaktivierungsrisiko“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests, basierend auf der $4 \times 3$ - Tabelle. . . . .	88
3.29	Auswertung des Merkmals „Reaktivierungsrisiko“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der $2 \times 2$ - Tabelle. . . . .	89

---

3.30	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Fachgebiet. . . . .	91
3.31	Auswertung des Merkmals „Fachgebiet“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests, basierend auf der $2 \times 3$ - Tabelle. . . . .	93
3.32	Auswertung des Merkmals „Fachgebiet“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der $2 \times 2$ - Tabelle. . . . .	94
3.33	Verteilung des HBV-Teststatus nach der Hauptdiagnose. . . . .	96
3.34	Auswertung des Merkmals „Hauptdiagnose“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests, basierend auf der $2 \times 3$ - Tabelle. . . . .	98
3.35	Auswertung des Merkmals „Hauptdiagnose“ mit Hilfe des $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der $2 \times 2$ - Tabelle. . . . .	99
4.1	Markov-Modell I: Grafische Darstellung der Zusammenhänge von patientenbezogenen Faktoren und dem HBV-Teststatus sowie der Frage nach Signifikanz zwischen patientenbezogenen Faktoren. . . . .	104
4.2	Markov-Modell II: Grafische Darstellung eines möglichen Zusammenhangs der beiden Merkmale Reaktivierungsrisiko und Therapieziel auf die Erhebung des HBV-Teststatus. . . . .	111
4.3	Markov-Modell III: Grafische Darstellung eines möglichen Zusammenhangs der beiden Merkmale Reaktivierungsrisiko und Hauptdiagnose auf die Erhebung des HBV-Teststatus. . . . .	114
4.4	Markov-Modell IV: Grafische Darstellung der Zusammenhänge von patientenbezogenen Faktoren und dem HBV-Teststatus sowie der patientenbezogenen Faktoren untereinander. . . . .	115



# Tabellenverzeichnis

1.1	Hepatitis-B-Parameter: Virusbestandteile. . . . .	4
1.2	Hepatitis-B-Parameter: Korrespondierende Antikörper. . . . .	5
2.1	Vorlage: Verwendeter Erhebungsbogen zur Datenerfassung. . . . .	25
2.2	Verwendete python-Pakete für die Auswertung der Ergebnisse. . . . .	37
2.3	Kritische Werte der $\chi^2$ -Verteilung in Abhängigkeit der Anzahl der Freiheitsgrade und des Signifikanzniveaus $\alpha$ . . . . .	41
2.4	Erklärungen zur Abbildung 2.11: Exemplarische Darstellung zur schrittweisen Durchführung eines Hypothesentests. . . . .	43
3.1	Altersstatistik bei Therapiebeginn nach dem Geschlecht. . . . .	46
3.2	Hauptdiagnosen, in sieben Gruppen unterteilt. . . . .	48
3.3	Therapien mit hohem HBV-Reaktivierungsrisiko. . . . .	51
3.4	Therapien mit moderatem HBV-Reaktivierungsrisiko. . . . .	52
3.5	Therapien mit niedrigem HBV-Reaktivierungsrisiko. . . . .	53
3.6	Therapien mit unbekanntem HBV-Reaktivierungsrisiko. . . . .	53
3.7	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Geschlecht, $2 \times 3$ -Tabelle. . . . .	65
3.8	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Geschlecht, $2 \times 2$ -Tabelle. . . . .	66
3.9	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem ECOG-Status, $3 \times 3$ -Tabelle. . . . .	70
3.10	Verteilung des HBV-Teststatus nach zusammengefasstem ECOG-Status, $2 \times 2$ -Tabelle. . . . .	71
3.11	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Patientenalter, $2 \times 3$ -Tabelle. . . . .	75
3.12	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Patientenalter, $2 \times 2$ -Tabelle. . . . .	76
3.13	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Therapieziel, $2 \times 3$ -Tabelle. . . . .	80
3.14	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Therapieziel, $2 \times 2$ -Tabelle. . . . .	81
3.15	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem potenziellen Reaktivierungsrisiko einer Therapie, $4 \times 3$ -Tabelle. . . . .	85
3.16	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem potenziellen Reaktivierungsrisiko einer Therapie, $2 \times 2$ -Tabelle. . . . .	87

---

3.17	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Fachgebiet, $2 \times 3$ - Tabelle. . . .	90
3.18	Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Fachgebiet, $2 \times 2$ - Tabelle. . . .	91
3.19	Verteilung des HBV-Teststatus nach der Hauptdiagnose, $2 \times 3$ - Tabelle. . .	95
3.20	Verteilung des HBV-Teststatus nach der Hauptdiagnose, $2 \times 2$ - Tabelle. . .	96
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse: Zusammenhang zwischen Erfassung des HBV-Status und patientenbezogenen Faktoren. . . . .	102
4.2	Übersicht der in Kapitel 4.2 diskutierten Zusammenhänge zwischen dem HBV-Teststatus und patientenbezogenen Faktoren sowie den patientenbezogenen Faktoren untereinander. . . . .	103
4.3	Verteilung der Therapien mit ihrem potenziellen Reaktivierungsrisiko nach dem Therapieziel, $4 \times 2$ - Tabelle. . . . .	110
4.4	Verteilung der Therapien mit ihrem potenziellen Reaktivierungsrisiko (agglomeriert) nach dem Therapieziel, $2 \times 2$ - Tabelle. . . . .	110
4.5	Verteilung der Therapien mit ihrem potenziellen Reaktivierungsrisiko nach der Hauptdiagnose, $4 \times 2$ - Tabelle. . . . .	112
4.6	Verteilung der Therapien mit ihrem potenziellen Reaktivierungsrisiko (agglomeriert) nach der Hauptdiagnose, $2 \times 2$ - Tabelle. . . . .	112
4.7	Vergleich der Ergebnisse von [Paul et al., 2016] mit den Ergebnissen dieser Dissertation, Teil I. . . . .	122
4.8	Vergleich der Ergebnisse von [Paul et al., 2016] mit den Ergebnissen dieser Dissertation, Teil II. . . . .	123

# 1 Einleitung

Eine Virushepatitis bezeichnet eine Entzündung der Leber, die durch unterschiedliche Viren hervorgerufen wird. Es gibt fünf bekannte Hepatitisviren: A, B, C, D und E. Sie sind für den Großteil der viralen Leberentzündungen verantwortlich. Ein geringer Anteil wird durch andere Viren, wie zum Beispiel (z.B.) Humane Herpes- und Coxsackieviren, ausgelöst [Rasenack, 2020, Seite 4; Braun and Müller-Wieland, 2018, Seiten 601, 603; World Health Organization, 2017, Seite 1]. Der Fokus der vorliegenden Dissertation liegt auf der durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) verursachten Hepatitis B und deren Reaktivierung.

## 1.1 Epidemiologie der Hepatitis B

Die Infektion mit HBV zählt weltweit zu einer der häufigsten Infektionserkrankungen des Menschen [Dudareva et al., 2020, Seite 3]. Zu den Hochprävalenzgebieten gehören die westliche Pazifikregion und Afrika (Prävalenz von Hepatitis-B-Surface-Antigen [HBsAg] jeweils  $> 6,0\%$ ). Im östlichen Mittelmeerraum beträgt die HBsAg-Prävalenz circa  $3,3\%$ . Dagegen zeigen sich in der Region Südostasien, Europa und Amerika eine niedrige Prävalenz (jeweils  $< 2,0\%$ ) [World Health Organization, 2017, Seiten 11f]. In Deutschland liegt sie zwischen  $0,3$  bis  $1,6\%$ . Die Infektionsrate ist in vulnerablen Gruppen, wie beispielsweise Migranten, Infizierte mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder anderen sexuell übertragbaren Erregern, intravenöse Drogenkonsumierende und Personen mit promiskuitivem Sexualverhalten, besonders hoch [Sperle et al., 2020; Trépo et al., 2014]. Die Inzidenz für eine Neuinfektion beträgt  $1,5$  Millionen pro Jahr [World Health Organization, 2022a]. Schätzungen der World Health Organization (WHO) zufolge waren im Jahr 2019 weltweit  $296$  Millionen Menschen infiziert. Davon verstarben circa  $820000$  Menschen an den Folgen dieser viralen Erkrankung [World Health Organization, 2022a; Burdi et al., 2021, Seiten 3f]. Die Mortalität der Virushepatitiden war im Jahre 2015 vergleichbar mit der von Tuberkulose und überstieg sogar die von HIV. Während die WHO in den letzten Jahren jedoch sinkende Sterberaten von Tuberkulose, HIV und Malaria verzeichnet, ist die der Virushepatitiden steigend [World Health Organization, 2017, Seiten iv, viii, 16]. Weltweit steht die HBV-Infektion an zehnter Stelle der häufigsten Todesursachen [Jindal et al., 2013; Burns and Thompson, 2014]. Als Folge einer Infektion mit HBV kann die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) resultieren. Weltweit werden etwa  $30\%$  aller Leberzirrhosefälle und  $53\%$  der HCC auf eine chronische Hepatitis-B-Infektion als Genese zurückgeführt [Perz et al., 2006].

## 1.2 HBV und seine Transmission

Die Infektionskrankheit Hepatitis B wird durch HBV ausgelöst. Das Virus entstammt der Familie der Hepadnaviren (abgeleitet von Hepa [hepatotrop] und DNA [englisch Deoxyribonucleic acid]) [Datta et al., 2012; Arastéh et al., 2018, Seite 607]. HBV enthält im Gegensatz zu den anderen vier Hepatitisviren keine Ribonucleinsäure (englisch Ribonucleic acid, kurz RNA), sondern DNA. Diese liegt zirkulär und nur in vereinzelten Abschnitten doppelsträngig vor. Die Hülle des HBV beinhaltet das HBsAg und umgibt das Viruskapsid. Dieses besteht aus dem Hepatitis-B-Core-Antigen (HBcAg) und dem Hepatitis-B-Envelope-Antigen (HBeAg). Das Kapsid umschließt das Genom sowie die DNA-Polymerase [Rasenack, 2020, Seiten 7f, 12f; Robert Koch-Institut, 2022a; Gerlich, 2013; Braun and Müller-Wieland, 2018, Seiten 603, 608]. Der Durchmesser des Virus beträgt zwischen 42 und 47 nm. HBV gehört zu den hepatotropen Erregern. Seine DNA-Replikation findet ausschließlich im Lebergewebe statt [Shepard et al., 2006]. Es gibt neun Genotypen A bis I, die sich wiederum in weitere Subgenotypen unterteilen lassen. Ein zehnter Genotyp J ist in der Literatur beschrieben, über dessen Bezeichnung als eigenständiger Genotyp herrscht jedoch Uneinigkeit. In Europa kommen hauptsächlich die beiden Subgenotypen A2 und D2 vor. Neben ihrer verschiedenen weltweiten Verbreitung weisen die einzelnen Genotypen weitere Unterschiede auf. Diese bestehen z.B. in der Sequenz und Länge ihres Genoms sowie dem vorwiegenden Übertragungsweg. Aber auch hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbilds im Falle einer Infektion und des Ansprechens auf eine antivirale Therapie existieren Differenzen. So hat beispielsweise ein Infizierter mit dem Genotyp C im Vergleich zu den anderen Genotypen ein erhöhtes Risiko, Folgen einer HBV-Infektion wie eine Leberzirrhose und ein HCC zu entwickeln [Kramvis, 2014].

Es gibt verschiedene Übertragungsmöglichkeiten des HBV. Zum einen kann es sexuell übertragen werden. Dabei besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko beim Geschlechtsverkehr mit einem HBV-Infizierten, bei Promiskuität sowie für homosexuelle Männer [Burns and Thompson, 2014]. Zum anderen kann es zu einer parenteralen Übertragung kommen. Kontaminierte Blutprodukte, unsterile Operationsinstrumente und die Dialyse stellen eine potenzielle Infektionsquelle dar. Sollte es zu einer Verletzung mit einer zuvor von einem HBV-Positiven benutzten Nadel kommen, so liegt das Infektionsrisiko je nach Menge der enthaltenen Viruspartikeln bei circa 30%. Ebenso kann das Virus durch die intravenöse Applikation von Drogen, vor allem beim Verwenden gemeinsamer Injektionsnadeln (sogenanntes needle sharing), übertragen werden [Braun and Müller-Wieland, 2018, Seiten 602, 608; Burns and Thompson, 2014; Degenhardt et al., 2016]. Neben kontaminiertem Blut ist eine Transmission durch weitere Sekrete wie Speichel, Sperma und Vaginalsekret möglich [World Health Organization, 2022a]. Ein verbreiteter Übertragungsweg bei Kindern ist der enge Hautkontakt mit bestehenden, offenen Wunden [Burns and Thompson, 2014]. Außerdem kann es zu einer vertikalen Transmission im Rahmen der Geburt eines Neugeborenen von einer HBV-infizierten Mutter kommen. Dabei liegt das Übertragungsrisiko mit 90-95% sehr hoch. Laut Schätzungen des Statistischen Bundesamts kommen jährlich 682 bis 2728 perinatal infizierte Kinder in Deutschland zur Welt [Robert Koch-Institut, 2022a]. Zwischen der Epidemiologie und dem Übertragungsweg von HBV besteht

ein interessanter Zusammenhang: In Hochprävalenzgebieten stellt die perinatale Mutter-zu-Kind-Übertragung den häufigsten Infektionsweg dar. Dagegen infizieren sich Menschen aus Gebieten mit einer niedrigen Prävalenz hauptsächlich durch einen gefährlichen Lifestyle mit intravenösem Drogenkonsum und Promiskuität [Schweitzer et al., 2015; Burdi et al., 2021, Seite 4].

### 1.3 Zusammenhang zwischen Hepatitis B und D

Hepatitis D wird durch das Hepatitis-D-Virus (HDV) verursacht. Dieses gehört zur Familie der Deltaviridae und ist ein RNA-haltiges Virion. Für seine Replikation ist es auf das HBsAg des HBV angewiesen [Farci, 2003; Rizzetto, 2016]. Es wird geschätzt, dass bei 4,5% der HBsAg positiven Menschen auch HDV nachweisbar ist. Somit gibt es weltweit circa 12 Millionen HDV-Infizierte [Stockdale et al., 2020]. Das Virus tritt häufig in Zentral- und Nord-Afrika, Südamerika und in Teilen Asiens auf. Aber auch im Mittelmeerraum, im Nahen Osten und in Osteuropa ist es verbreitet. Die häufigste Prävalenz weltweit wird in Pakistan und in der Mongolei verzeichnet [Rizzetto, 2016; Botelho-Souza et al., 2017]. HDV wird ähnlich wie HBV übertragen. Am häufigsten ist der parenterale Übertragungsweg, selten kommt es zur perinatalen Transmission. Vulnerable Gruppen sind intravenöse Drogenkonsumierende, Hämodialysepatienten, Einwanderer aus endemischen Gebieten sowie Hepatitis C- oder HIV-Infizierte [World Health Organization, 2022b; Hughes et al., 2011; Farci, 2003; Rizzetto, 2015]. Es wird zwischen einer Simultan-/ Koinfektion und einer Superinfektion unterschieden. Bei einer Simultan-/ Koinfektion kommt es zu einer gleichzeitigen Übertragung von HBV und HDV. Sie heilt im Großteil der Fälle spontan aus und es kommt zu einer Elimination von beiden Viren. Bei bis zu 5% der Fälle entwickelt sich eine fulminante oder chronische Hepatitis. Im Rahmen einer Superinfektion kommt es zu einer Übertragung von HDV während einer bereits existierenden Hepatitis B. Sie nimmt meistens einen schwereren Verlauf und wird bei rund 90% der Fälle chronisch. Sie geht mit einem erhöhten Risiko für eine Leberzirrhose und ein HCC einher [Farci, 2003; Stockdale et al., 2020; Robert Koch-Institut, 2022a]. Per definitionem ist bei einer chronischen Hepatitis D die HDV-RNA über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten nachweisbar [Cornberg et al., 2021, Seite 702]. Eine chronische HDV-Infektion führt zur schwersten und am schnellsten voranschreitenden Hepatitis im Vergleich zu den anderen chronischen Virushepatitiden. Sie geht mit einem dreifach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose einher als eine HBV-Monoinfektion [Botelho-Souza et al., 2017]. Bei einer chronischen Hepatitis B und D liegt die 5-Jahres-Mortalität im Vergleich zu einer ausschließlichen Hepatitis B circa zweimal so hoch. Bei HBsAg-positiven Patienten wird eine Erhebung des HDV-Status (Bestimmung von Anti-HDV-Antikörpern und gegebenenfalls HDV-RNA im Blut) in Deutschland empfohlen [Cornberg et al., 2021, Seiten 703, 756; Hughes et al., 2011]. Seit der Einführung der Impfung gegen Hepatitis B ist die Anzahl der Hepatitis D-Infizierten weltweit gesunken. Eine wichtige Präventionsmaßnahme vor einer Infektion mit HDV stellt daher die Hepatitis-B-Impfung dar (siehe Kapitel 1.8) [World Health Organization, 2022b; Farci, 2003].

## 1.4 Hepatitis-B-Serologie

### 1.4.1 Beschreibung der Hepatitis-B-Parameter

Im Rahmen der Diagnostik einer HBV-Infektion spielen bestimmte Laborparameter eine bedeutende Rolle. Eine Übersicht gibt die nachfolgende Tabelle 1.1 zu den Virusbestandteilen und Tabelle 1.2 zu den korrespondierenden Antikörpern [Robert Koch-Institut, 2022a; Cornberg et al., 2021, Seiten 699, 701, 704, 713; Jindal et al., 2013; Seto et al., 2018; Robert Koch-Institut, 2022c, Seite 9; Gerlich, 2013; Rasenack, 2020, Seite 7; Braun and Müller-Wieland, 2018, Seiten 608ff; Arastéh et al., 2018, Seite 607; Manns and Schneidewind, 2016, Seite 51].

Tabelle 1.1: Hepatitis-B-Parameter: Virusbestandteile.

Parameter	Beschreibung
Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Protein der Virushülle</li> <li>– serologischer Nachweis bei akuter und chronischer Hepatitis B</li> <li>– Nachweis bei 90% der Patienten mit akuter Hepatitis B</li> <li>– Verlust von HBsAg kennzeichnet funktionelle Ausheilung der Infektion</li> </ul>
Hepatitis-B-Core-Antigen (HBcAg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bestandteil des Viruskapsids</li> <li>– Nachweis nur in Leberzellen und nicht im Blut</li> </ul>
Hepatitis-B-Envelope-Antigen (HBeAg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hinweis für die stattfindende Replikation des Virus</li> <li>– Sekretion durch infizierte Hepatozyten</li> <li>– Protein, dessen Nachweis im Serum gelingt</li> <li>– ist gleich bedeutend mit sekretorischer Form von HBcAg</li> </ul>
HBV-DNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Genom des HBV</li> <li>– Nachweis im Serum des Patienten</li> <li>– Marker für die Viruslast (Konzentration der HBV-DNA bestimmt Infektiosität und steht in Korrelation mit dem Risiko zur Entwicklung eines HCC)</li> <li>– wichtiger Parameter zur Einleitung einer Therapie, zur Kontrolle des Therapieansprechens und zur Nachsorge</li> <li>– Persistenz von covalently closed circular DNA (cccDNA) in der Leber als stabile Form der HBV-DNA</li> </ul>

Tabelle 1.2: Hepatitis-B-Parameter: Korrespondierende Antikörper.

Parameter	Beschreibung
Antikörper gegen HBsAg (Anti-HBs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Marker für die Ausheilung einer Hepatitis B</li> <li>– Nachweis nach erfolgreicher HBV-Impfung (Anti-HBs <math>\geq</math> 100 IE/l vier bis acht Wochen nach Grundimmunisierung)</li> </ul>
Antikörper gegen HBcAg (Anti-HBc)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nachweis nach erfolgtem Kontakt mit HBV</li> <li>– häufig Bestimmung von Anti-HBc-Gesamt</li> <li>– Unterscheidung zwischen Anti-HBc Immunglobulin M (IgM) und Immunglobulin G (IgG):</li> <li>– <b>Anti-HBc-IgM:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Marker für eine akute Hepatitis</li> <li>→ sinkende Konzentration bei Ausheilung der Infektion</li> </ul> </li> <li>– <b>Anti-HBc-IgG:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ positiv nach durchgemachter Hepatitis B</li> <li>→ Nachweis über Jahre, oftmals zeitlebens</li> </ul> </li> </ul>
Antikörper gegen HBeAg (Anti-HBe)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Marker für die Ausheilung einer Hepatitis B</li> <li>– lebenslanger, positiver Nachweis nach durchgemachter Infektion</li> </ul>

### 1.4.2 Deutung der Hepatitis-B-Parameter

Anhand der Hepatitis-B-Parameter erfolgt die Diagnostik einer HBV-Infektion und die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Verlaufsformen.

Bei einer **akuten Hepatitis B** gelingt der Nachweis von HBsAg und Anti-HBc-IgM. Per definitionem liegt eine akute Hepatitis B vor, wenn HBsAg  $\leq$  sechs Monate positiv ist. Sollte HBsAg nicht nachweisbar sein, was bei 10% der Fälle vorkommt, kann die Bestimmung von HBeAg und der HBV-DNA erfolgen. Als erster Parameter lässt sich die HBV-DNA als Hinweis auf das Vorliegen einer akuten Hepatitis B nachweisen [Cornberg et al., 2021, Seite 703; Rasenack, 2020, Seiten 14f; Braun and Müller-Wieland, 2018, Seite 609].

Eine **chronische Hepatitis B** ist definiert mit der Persistenz von HBsAg länger als sechs Monate. Die HBV-DNA nimmt Werte  $> 2000$  IU/ml an. In Abhängigkeit von HBeAg kann zwischen einer HBeAg-positiven und einer HBeAg-negativen chronischen Hepatitis unterschieden werden (siehe Kapitel 1.7.2) [Cornberg et al., 2021, Seite 703; Robert Koch-Institut, 2022a].

Bei **HBsAg-Trägern** gelingt der Nachweis von HBsAg länger als sechs Monate. In Abhängigkeit des Nachweises von HBeAg und der Phase, in der sich der Infizierte befindet, wird zwischen einer HBeAg-positiven und einer HBeAg-negativen chronischen HBV-Infektion unterschieden (siehe Kapitel 1.7.2). In der hochvirämischen Phase zeigt sich die

HBV-DNA in einem Bereich über 2000 IU/ml, HBeAg ist meistens positiv. In der inaktiven HBsAg-Träger-Phase gelingt kein Nachweis von HBeAg und die HBV-DNA ist  $\leq 2000$  IU/ml messbar [Cornberg et al., 2021, Seite 703].

Bei einer **okkulten HBV-Infektion (OBI)** ist Anti-HBc positiv und HBsAg negativ. Die HBV-DNA ist meistens mit einer geringen Viruslast ( $\geq 20$  IU/ml) nachweisbar. Die OBI birgt das Risiko einer HBV-Reaktivierung bei Schwäche des Immunsystems und geht mit einem erhöhten Infektionspotenzial bei Bluttransfusionen und Lebertransplantationen einher [Cornberg et al., 2021, Seite 703; Robert Koch-Institut, 2022a].

Der Sonderfall „**Anti-HBc only**“ liegt vor, wenn sich lediglich Anti-HBc im Bestätigungstest positiv und HBsAg sowie die HBV-DNA negativ zeigen. Anti-HBs kann ebenfalls negativ oder zumindest unter 10 IU/l sein [Cornberg et al., 2021, Seite 703].

Bei einer **durchgemachten, ausgeheilten Hepatitis B** ist weder HBsAg noch die HBV-DNA nachweisbar. Anti-HBc und Anti-HBs zeigen sich positiv. Liegt Anti-HBs über 10 IU/l ist von einer Immunität auszugehen [Cornberg et al., 2021, Seite 703]. Da es anschließend zu einer intrahepatischen Persistenz von HBV-Genomen kommt, kann es bei immunsupprimierten Patienten zu einer HBV-Reaktivierung kommen (siehe Kapitel 1.9) [Robert Koch-Institut, 2022a; Cornberg et al., 2020].

## 1.5 Screening auf eine HBV-Infektion

Laut der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) wird bei bestimmten Personengruppen eine Testung auf HBV empfohlen, da bei ihnen davon auszugehen ist, dass die Erkrankung einen schweren Verlauf nimmt. Zum einen sollen Patienten mit Lebererkrankungen, wie Leberzirrhose, Leberfibrose oder einem HCC, ein HBV-Screening erfahren. Auch ein laborchemischer Anstieg der Leberwerte oder ein Hinweis auf eine Leberentzündung (wie beispielsweise ein Ikterus) sollen mittels HBV-Testung weiter abgeklärt werden. Zum anderen wird bei immunsupprimierten Patienten die Erhebung des HBV-Status empfohlen. Dies betrifft Menschen mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt, wie z.B. hervorgerufen durch eine Infektion mit HIV oder mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV). Patienten, denen eine Therapie mit Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika zukommt, sollen vor beziehungsweise (bzw.) innerhalb der Therapie auf HBV gescreent werden. In der vorliegenden Dissertation liegt der Schwerpunkt auf der zuletzt genannten Personengruppe. Außerdem wird bei dialysepflichtigen Personen eine Testung empfohlen. Personen mit einem erhöhten Expositionsrisiko sind beispielsweise Migranten aus Gebieten mit häufigem Hepatitis-B-Vorkommen sowie Geschlechtspartner und Familienmitglieder eines HBV-Infizierten. Im medizinischen Bereich betrifft es fachkundiges Personal, aber auch unter anderem Spender von Knochenmark, Blutprodukten und Körperorganen. Außerdem sollen Patienten vor und nach Erhalt einer Knochenmark- oder Organtransplantation ein HBV-Screening erhalten. Im Rahmen der initialen Diagnostik einer HBV-Infektion empfiehlt die DGVS die serologische Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc [Cornberg et al., 2021, Seiten 699f, 739].



Im Vergleich mit internationalen Leitlinien gibt es unterschiedliche Empfehlungen hinsichtlich des HBV-Screenings. So sieht die Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) neben der Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc auch die Erfassung von Anti-HBs vor der Einleitung einer immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie vor [Lampertico et al., 2017, Seite 389]. Die Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) empfiehlt für die routinemäßige Erhebung des HBV-Status die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBs. Analog zur S3-Leitlinie der DGVS soll jeder Patient vor Beginn einer Chemotherapie oder immunsuppressiven Therapie auf HBsAg und Anti-HBc getestet werden [Terrault et al., 2018].

### 1.6 Verlaufsformen einer HBV-Infektion

Der Verlauf und die Symptome einer HBV-Infektion werden maßgeblich vom Immunsystem des Infizierten und dem Lebensalter zum Zeitpunkt der Infektion bestimmt [Robert Koch-Institut, 2022a]. Es werden verschiedene Verlaufsformen unterschieden. Ungefähr 60-70% der gesunden Erwachsenen bemerken keine Symptome und erfahren eine Genesung mit lebenslanger Immunität. Etwa 30-40% entwickeln eine akute Hepatitis, wobei es in den meisten Fällen ebenfalls zu einer funktionellen Ausheilung (Verlust von HBsAg und kein Nachweis der HBV-DNA) kommt. Bis zu 1% der Fälle enden letal aufgrund eines fulminanten Leberversagens. Sowohl bei einer asymptomatischen Infektion als auch bei einer akuten Hepatitis B ist eine Chronifizierung möglich [Dudareva et al., 2020, Seite 3; Cornberg et al., 2020; Arastéh et al., 2018, Seiten 608f]. Dieser Prozess wird maßgeblich durch das Lebensalter zum Zeitpunkt der Infektion bestimmt. Bei einer Mutter-zu-Kind-Transmission kommt es bei bis zu 95% der Neugeborenen zu einer Chronifizierung, wohingegen weniger als 5% der immunkompetenten Erwachsenen davon betroffen sind [Jindal et al., 2013; Trépo et al., 2014]. Im Rahmen der Chronifizierung entsteht in 70-90% der Fälle ein HBsAg-Trägerstatus, in 10-30% der Fälle entwickelt sich eine chronische Infektion. Daraus kann die Ausbildung einer Leberzirrhose und eines HCC resultieren (siehe Abbildung 1.1) [Arastéh et al., 2018, Seiten 608f; Manns and Schneidewind, 2016, Seiten 49, 51].

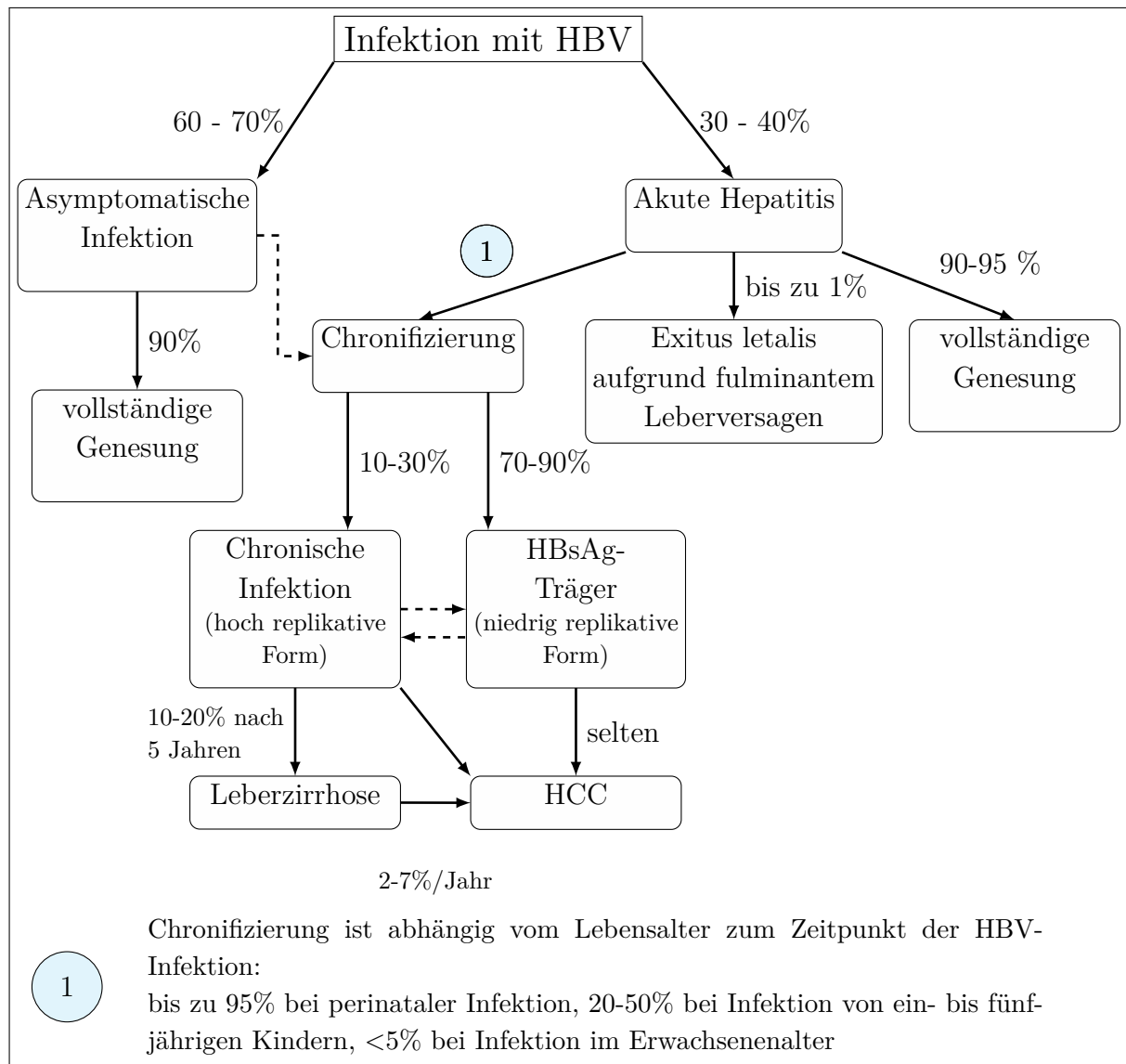


Abbildung 1.1: Verlaufsformen einer HBV-Infektion, in Anlehnung an [Arastéh et al., 2018, Seiten 608f; Manns and Schneidewind, 2016, Seite 51; Jindal et al., 2013; Robert Koch-Institut, 2022a; Trépo et al., 2014; Cornberg et al., 2021, Seite 708; Rasenack, 2020, Seite 18].

## 1.7 Klinik und Diagnostik

### 1.7.1 der akuten Hepatitis B

Die Inkubationszeit der akuten Hepatitis B liegt durchschnittlich zwischen zwei bis vier Monaten. Sie ist hauptsächlich von dem stattgefundenen Übertragungsweg, der übertragene Virusmenge und dem Immunsystem des Empfängers abhängig [Robert Koch-Institut, 2022a]. Bei Kindern zeigen sich meist keine Symptome, dagegen entwickeln Erwachsene häufig Anzeichen einer Leberentzündung [Trépo et al., 2014]. Initial können sich allgemeine Erkrankungszeichen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Arthralgien

und Fieber zeigen. Ebenso ist das Auftreten eines Druckschmerzes im rechten Oberbauch oder im Epigastrium möglich. Im Rahmen der beeinträchtigten Lebersyntheseleistung kann es zu Störungen der Hämostase (diagnostizierbar anhand einer verlängerten Prothrombinzeit und einem Quick-Wert unter 50%) kommen. Bei ungefähr 30% der betroffenen Erwachsenen tritt nach drei bis zehn Tagen die ikterische Phase ein. Diese beinhaltet eine Gelbfärbung der Skleren und der Haut, Juckreiz sowie eine Entfärbung des Stuhls mit Dunkelfärbung des Urins. Außerdem kann es zu einer Hepato- und Splenomegalie sowie Vergrößerung von Lymphknoten kommen. Selten tritt eine Hautveränderung bei Kindern auf (papulöse Akrodermatitis = Gianotti-Crosti-Syndrom). Nach ungefähr ein bis drei Monaten bilden sich die Symptome und die farblichen Veränderungen zurück. Beim Großteil der Fälle kommt es zu einer vollständigen Ausheilung der Erkrankung. Betroffene sind zeitlebens immun gegen HBV. In Abhängigkeit vom Lebensalter, in dem die Infektion stattgefunden hat, kann es aber auch zu einer Chronifizierung kommen. Ein geringer Anteil der Infizierten ( $< 1\%$ ) entwickelt ein Multiorganversagen als Folge eines fulminanten Leberversagens (siehe Verlaufsformen einer HBV-Infektion in Kapitel 1.6) [Jindal et al., 2013; Boyer et al., 2012, Seiten 542, 544; Robert Koch-Institut, 2022a; Cornberg et al., 2021, Seite 708]. Dieses endet ohne Lebertransplantation häufig letal (80% der Fälle) [Trépo et al., 2014].

Mit Hilfe der HBV-Parameter ist eine akute Hepatitis B diagnostizierbar. Bei Nachweis von HBsAg  $\leq$  sechs Monate handelt es sich um die akute Verlaufsform [Cornberg et al., 2021, Seite 703]. Die HBV-DNA zeigt sich bereits zwei bis vier Wochen vor dem Nachweis des HBsAg positiv. Sie ist somit der erste Parameter, der Hinweis auf eine akute Hepatitis B gibt. Zum Nachweis der stattfindenden Vermehrung des HBV zeigt sich HBeAg positiv [Rasenack, 2020, Seiten 14f; Jindal et al., 2013]. Zudem ist Anti-HBc-IgM als Ausdruck einer akuten Hepatitis B nachweisbar. HBsAg kann sich schon vor dem Einsetzen von Symptomen positiv zeigen, spätestens zu Beginn der Krankheit gelingt der Nachweis bei 90% der Patienten [Cornberg et al., 2021, Seite 703; Braun and Müller-Wieland, 2018, Seite 609]. Außerdem kommt es zu einem Anstieg der beiden Enzyme Alanin-Aminotransferase (ALT) = Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT). Häufig zeigen sich Konzentrationen der Transaminasen zwischen 1000 IU/l und 2000 IU/l, dabei übersteigt der Wert der ALT den der AST als Hinweis für eine leichte Leberzellschädigung (De-Ritis-Quotient  $AST/ALT < 1$ ) [Braun and Müller-Wieland, 2018, Seiten 582, 597; Jindal et al., 2013; Boyer et al., 2012, Seite 542]. Allerdings dient die Konzentrationsmenge der ALT nicht zur Einschätzung der Prognose. Als bester prognostischer Faktor hat sich die Prothrombinzeit herausgestellt [Boyer et al., 2012, Seite 542; Jindal et al., 2013]. Wenn HBeAg und HBsAg nicht mehr nachweisbar sind, zeigen sich die korrespondierenden Antikörper Anti-HBe und mit etwas zeitlicher Verzögerung Anti-HBs als Zeichen der Ausheilung positiv (sogenannte Seroconversion) [Jindal et al., 2013]. Als diagnostische Lücke wird der Zeitraum bezeichnet, in dem HBsAg nicht mehr und Anti-HBs noch nicht nachweisbar sind. Hier kann eine akute Hepatitis mittels HBV-DNA und Anti-HBc-IgM diagnostiziert werden [Rasenack, 2020, Seite 14; Jindal et al., 2013]. Der Nachweis von Anti-HBc-IgG gibt Hinweis auf eine durchgemachte Hepatitis B [Robert Koch-Institut, 2022a].

### 1.7.2 der chronischen Hepatitis B

Die Höhe des Risikos zur Entwicklung einer chronischen Hepatitis B ist je nach Alter, in dem die HBV-Infektion stattgefunden hat, unterschiedlich. Dabei sind vor allem Neugeborene aufgrund des perinatalen Übertragungsweges von einer Chronifizierung betroffen. Ähnlich wie bei der akuten Hepatitis können sich Müdigkeit oder Schmerzen in der Nähe der Leber zeigen (Leberkapselspannungsschmerz) [Jindal et al., 2013; Boyer et al., 2012, Seite 542]. Zudem besteht eine erhöhte Gefahr zur Ausbildung einer Leberzirrhose. Nach fünfjährigem Verlauf einer chronischen Hepatitis B ist zwischen 10 und 20% der Fälle eine Leberzirrhose diagnostizierbar [Manns and Schneidewind, 2016, Seite 51]. Im Rahmen einer Leberzirrhose ist das Auftreten einer Dekompensation möglich. Hierbei kann es zur Bildung von Aszites, Entwicklung eines Ikterus sowie zu Ösophagusvarizenblutungen bis hin zur hepatischen Enzephalopathie kommen. Spätfolge ist die Entstehung eines HCC [Boyer et al., 2012, Seite 542; Seto et al., 2018]. Liegt bereits eine Leberzirrhose vor, beträgt das Risiko für ein HCC zwischen zwei bis sieben Prozent jährlich [Robert Koch-Institut, 2022a]. Der Nachweis von HBeAg, einer HBV-DNA  $>2000$  IU/ml sowie erhöhte Konzentrationen der Transaminasen begünstigen die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines HCC [Manns and Schneidewind, 2016, Seite 51].

Eine chronische Hepatitis B kann sich auch extrahepatisch ausprägen. So kann eine Polyarteritis nodosa, eine Vaskulitis der mittleren Gefäße, auf eine HBV-Infektion zurückzuführen sein. Es wird geschätzt, dass bei bis zu 50% der unter Polyarteritis nodosa Leidenden HBsAg nachweisbar ist [Boyer et al., 2012, Seite 543]. Deshalb spielt im Rahmen der Abklärung dieser Vaskulitis die HBV-Diagnostik eine bedeutende Rolle [Braun and Müller-Wieland, 2018, Seite 966]. Außerdem können Glomerulonephritiden auftreten. Im Kindesalter manifestiert sich am häufigsten die membranöse Glomerulonephritis, aber auch eine membranoproliferative Glomerulonephritis und eine Immunglobulin-A-Nephropathie sind diagnostizierbar [Boyer et al., 2012, Seiten 543f].

Die verschiedenen Phasen des chronischen Verlaufs erhielten über die Jahre unterschiedliche Bezeichnungen. Zwar sind die Definitionen der Phasen einheitlich, jedoch gibt es abhängig von der jeweiligen internationalen Fachgesellschaft unterschiedliche Namensgebungen [Croagh and Lubel, 2014; Seto et al., 2018]. Gemäß der Leitlinie der EASL aus dem Jahre 2017 werden fünf Phasen unterschieden. Dabei ist anzumerken, dass nicht jeder Patient jede Phase aufeinanderfolgend durchläuft. Die ersten beiden Abschnitte sind gekennzeichnet durch eine HBeAg-Positivität. Danach kann der Verlust von HBeAg und die Bildung des korrespondierenden Antikörpers Anti-HBe eintreten (HBeAg-Serokonversion). Sowohl die HBeAg-positive als auch die HBeAg-negative Phase beginnt mit der chronischen HBV-Infektion, gefolgt von der chronischen Hepatitis B. Anders als bei einer HBV-Infektion kommt es bei einer chronischen Hepatitis zu Zeichen einer Leberentzündung in Form einer Transaminasenerhöhung.

Folglich ist die erste Phase die HBeAg-positive chronische HBV-Infektion, früher als immuntolerante Phase bezeichnet. Sie zeichnet sich durch eine sehr hohe Viruslast und hohe Konzentrationen von HBsAg aus. Es kann zu kleinen Umbauveränderungen des Lebergewebes kommen, zudem kann die Bildung von malignen Tumoren in Gang gesetzt werden.

Diese Phase tritt häufig bei perinatal Infizierten auf.

Die zweite Phase, die HBeAg-positive chronische Hepatitis B (ehemals immunreaktive HBeAg-positive Phase) ist gekennzeichnet durch einen Anstieg der Transaminasen, vor allem der ALT. Es kommt zu mittleren bis schweren Leberschäden in Form von nekrotischen Entzündungen und fortschreitender Leberfibrose. Auch in dieser Phase gelingt der Nachweis von HBsAg, HBeAg und HBV-DNA. Sie kann einige Jahr nach Stattfinden der ersten Phase auftreten. Sie wird häufig von Infizierten im Erwachsenenalter durchlaufen. Bei den meisten Patienten kommt es gegen Ende der Phase zu einer HBeAg-Serokonversion und einem Übergang in die dritte Phase, die HBeAg-negative chronische HBV-Infektion.

Diese Phase, früher inaktiver Träger-Status genannt, ist gekennzeichnet durch den Nachweis von Anti-HBe und Konzentrationen der HBV-DNA  $\leq 2000$  IU/ml. Die Entzündungsreaktionen in der Leber sind regredient. Die Transaminasen befinden sich im Normbereich und es gibt keine Hinweise auf eine Leberfibrose. HBsAg ist nur in niedriger Konzentration messbar.

In der vierten Phase, der HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B, gelingt kein Nachweis von HBeAg. Stattdessen ist Anti-HBe positiv und HBsAg zeigt sich mit mittelgradig erhöhten Werten. Sowohl die Konzentrationen der HBV-DNA als auch die der ALT können im mittleren bis hohen Bereich schwanken oder konstant erhöht sein. Die Viruslast liegt über 2000 IU/ml, jedoch übersteigt sie in dieser Phase selten die Konzentrationen in den HBeAg-positiven Abschnitten. In der Leber sind mittlere bis schwere Schäden festzustellen. Es zeigen sich Nekrosen und Fibrosen. Ein spontaner Rückgang der Erkrankung tritt selten auf.

Die letzte Phase stellt die HBsAg-negative Phase dar. Sie wird auch okkulte HBV-Infektion genannt. Wie in Kapitel 1.4.2 bereits erwähnt, gelingt in dieser Phase kein Nachweis von HBsAg. Anti-HBc zeigt sich hingegen positiv. Meistens ist ein Nachweis der HBV-DNA mit einer geringen Viruslast ( $\geq 20$  IU/ml) möglich. In der Leber persistiert cccDNA. Im Rahmen einer Immunsuppression kann daher eine HBV-Reaktivierung auftreten [Lampertico et al., 2017, Seiten 371f, 391; Seto et al., 2018; Cornberg et al., 2021, Seite 703; Cornberg et al., 2020].

## 1.8 Prävention

Die Impfung gegen Hepatitis B spielt die bedeutendste Rolle in der Prävention der Hepatitis B. Seit Anfang der 1980er Jahre existieren Impfstoffe mit hoher Wirksamkeit. Die Ständige Impfkommision (STIKO) empfiehlt seit 1995 die Impfung gegen Hepatitis B [Steffen et al., 2021]. Dabei beinhaltet die Grundimmunisierung drei Impfdosen im Alter von zwei, vier und elf Monaten. Bei Frühgeborenen wird zusätzlich zu einer Impfung im dritten Lebensmonat geraten. Die Empfehlung sieht vor, Kombinationsimpfstoffe zu verwenden. Neben monovalenten Impfstoffen gibt es in Deutschland bivalente Impfstoffe gegen Hepatitis A und B sowie hexavalente Kombinationsimpfstoffe. Damit ist nicht nur ein Schutz vor Hepatitis B möglich, sondern auch vor Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Haemophilus influenzae Typ b und Poliomyelitis [Robert Koch-Institut, 2022c, Seiten 6, 17; Dudareva et al., 2020, Seite 4]. Auf eine durchgeführte HBV-Impfung mit ausreichendem Schutz ist vor allem bei bestimmten Risikogruppen zu achten. Hierzu gehören Patienten

mit einer malignen Grunderkrankung (wie beispielsweise Leukämien, malignen Lymphomen oder soliden Tumoren). Je nach zugrundeliegender Diagnose und entsprechender, antineoplastischer Therapie ist aufgrund der damit einhergehenden Immunsuppression die Gefahr einer schweren Infektion unterschiedlich [Rieger et al., 2018]. Aber auch für Patienten mit anderen Vorerkrankungen (vergleiche definierte Personengruppe in Kapitel 1.5) und für Personen, die einem hohen Expositionsrisiko ausgesetzt sind (z.B. Kontaktpersonen zu HBsAg-Positiven oder medizinisches Personal), besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Eine Auffrischimpfung nach erfolgter Grundimmunisierung ist im Allgemeinen bei fehlenden Risikofaktoren nicht notwendig. Bei einem Anti-HBs-Wert  $\geq 100$  IE/l vier bis acht Wochen nach der Grundimmunisierung ist von einer erfolgreichen Immunisierung auszugehen. Die Überprüfung des Impferfolgs mittels serologischer Testungen ist nicht routinemäßig vorgesehen. Dagegen werden regelmäßige Kontrollen des Anti-HBs bei den oben genannten Risikogruppen empfohlen. Sollte kein ausreichender Impfschutz bestehen, ist eine erneute HBV-Impfung indiziert. Aufgrund des möglichen, schlechten Ansprechens von Patienten mit Immunsuppression bzw. Immundefizienz sowie von Dialysepatienten auf die HBV-Impfung, können höhere Konzentrationen des Vakzins und/oder zusätzliche Verabreichungen von Impfdosen erforderlich sein [Robert Koch-Institut, 2022c, Seiten 9, 17; Robert Koch-Institut, 2022b; Cornberg et al., 2021, Seiten 746-752; Mallet et al., 2016]. Wurden Kinder vollständig geimpft, kann bei über 95% von ihnen ein Impfansprechen in Form von Bildung von Anti-HBs festgestellt werden. Die globale HBsAg-Prävalenz sank ab 2015 von 4,7% auf 1,3% bei den unter 5-jährigen Kindern. Als Grund dafür werden die Impfprogramme genannt [Seto et al., 2018].

Eine weitere Präventionsmaßnahme stellt die Bestimmung des HBsAg in der Schwangerschaft dar. Laut den Mutterschaftsrichtlinien ist die HBsAg-Testung in Deutschland nach der 32. Schwangerschaftswoche vorgesehen [Cornberg et al., 2021, Seite 731]. Hingegen empfiehlt die WHO mindestens eine HBsAg-Testung zum frühest möglichen Zeitpunkt in der Schwangerschaft. Hintergrund dafür ist, dass eine antivirale Therapie nach entsprechender Indikationsprüfung bereits vor der 28. Schwangerschaftswoche eingeleitet werden soll. Mittel der Wahl ist Tenofovir [World Health Organization, 2022c, Seiten 11f]. Dem Neugeborenen einer HBsAg-positiven Mutter muss innerhalb der ersten zwölf Lebensstunden gleichzeitig eine aktive Immunisierung mittels Hepatitis-B-Impfstoff und eine passive Immunisierung mit Hepatitis-B-Immunglobulin zukommen. Dadurch lässt sich der Anteil der perinatalen Übertragungen von über 90% auf unter 10% senken [Cornberg et al., 2021, Seite 752; Robert Koch-Institut, 2022c, Seite 17; Lampertico et al., 2017, Seite 389; Terrault et al., 2018].

Seit Oktober 2021 steht Personen ab dem 35. Lebensjahr im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung die Testung auf eine Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Infektion zu. Damit sollen vor allem asymptomatische Infektionen frühzeitig detektiert werden. Die Testung beinhaltet eine Bestimmung von HBsAg und eine Untersuchung auf HCV-Antikörper. Gelingt der Nachweis, sind entsprechende Untersuchungen zur weiteren Diagnostik (Bestimmung der HBV-DNA und/oder der HCV-RNA) vorgesehen [Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, 2022; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2022].

## 1.9 Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion

### 1.9.1 Definition

Nach Kontakt mit HBV und funktioneller Ausheilung kann es unter bestimmten Gegebenheiten zur Reaktivierung des Virus kommen, womit eine erhöhte Morbidität und Mortalität einhergeht [Loomba and Liang, 2017; Marinone and Mestriner, 2011]. Die Definitionen zur Reaktivierung einer Hepatitis-B-Infektion sind in der Literatur uneinheitlich [Marinone and Mestriner, 2011; Seto et al., 2014; Wang et al., 2017; Jindal et al., 2013; Lubel and Angus, 2010]. In dieser Dissertation wird die folgende Definition angenommen: Bei Vorliegen einer HBV-Reaktivierung zeigt sich ein plötzlicher und rapider Anstieg der Viruslast. Bei HBsAg-positiven Trägern gelingt ein Nachweis von HBV-DNA oder es kommt zu einem mindestens zehnfachen Anstieg der HBV-DNA im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der immunsuppressiven Therapie. Bei Patienten mit einer durchgemachten, ausgeheilten HBV-Infektion (HBsAg-negativer, Anti-HBc-positiver Status) handelt es sich um eine Reaktivierung des Virus bei Auftreten einer HBsAg-Seroreversion (Umwandlung von Anti-HBs zu HBsAg). Im Rahmen einer HBV-Reaktivierung tritt häufig eine Hepatitis auf. Diese ist mit einer zwei- bis dreifachen Erhöhung der ALT ausgehend vom Normwert definiert [Perrillo et al., 2015a; Mallet et al., 2016]. Der Grund für die Reaktivierung ist die Persistenz von HBV-Genomen (cccDNA) in der Leber nach durchgemachter Infektion. Sie können unter Immunsuppression reaktiviert werden [Lampertico et al., 2017, Seite 391; Lalazar et al., 2007; Roche and Samuel, 2011]. Dabei wird das Risiko für eine HBV-Reaktivierung unter anderem vom HBV-Status des Patienten sowie von der vorliegenden Erkrankung und der damit verbundenen therapeutischen Intervention (wie z.B. die Einleitung einer Chemotherapie oder Durchführung einer Stammzelltransplantation) beeinflusst (siehe Abbildung 1.2). In den nachfolgenden Kapiteln 1.9.2 und 1.9.3 werden diese beiden Faktoren getrennt voneinander beschrieben. Hinsichtlich des HBV-Reaktivierungsrisikos sind jedoch beide in Kombination zu betrachten, da sie sich gegenseitig potenzieren können [Marinone and Mestriner, 2011; Cornberg et al., 2021, Seite 732; Reddy et al., 2015].

### 1.9.2 Risikogruppen

Es gibt unterschiedliche serologische HBV-Status, die zu einer Reaktivierung führen können. Zum einen kann das Virus nach durchgemachter, ausgeheilter Infektion reaktiviert werden. Hierbei kommt es zu einer Seroreversion. Zum anderen ist bei Vorliegen einer chronischen HBV-Infektion oder einer OBI eine Reaktivierung möglich. Sie kann aber auch bei inaktiven HBsAg-Trägern auftreten. Dabei liegt die Neuerkrankungsrate an HBV-Reaktivierungen zwischen 15 und 50%. Für HBsAg-Positive besteht im Allgemeinen ein höheres Reaktivierungsrisiko im Vergleich zu HBsAg-negativen, Anti-HBc-positiven Patienten. Erhält ein Patient mit isoliertem Nachweis von Anti-HBc eine immunsuppressive Therapie, liegt das HBV-Reaktivierungsrisiko zwischen 0,9 und 5% [Lalazar et al., 2007; Sandherr et al., 2015; Roche and Samuel, 2011; Jindal et al., 2013; Cornberg et al., 2021, Seiten 700, 710, 731f, 740; Cornberg et al., 2020; Angarone, 2011; Lubel and Angus, 2010; Marinone and Mestriner, 2011].

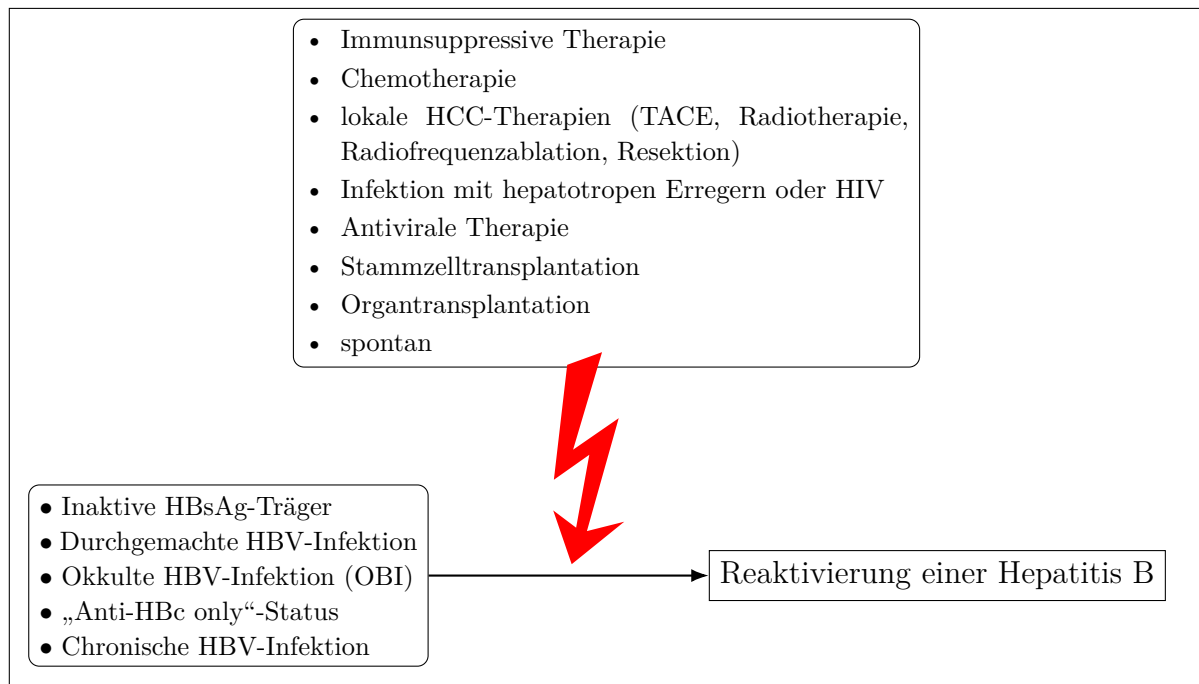


Abbildung 1.2: Risikogruppen und Ursachen für eine HBV-Reaktivierung,

Quelle: Eigene Darstellung, Inhalte aus [Robert Koch-Institut, 2022a; Jindal et al., 2013; Lalazar et al., 2007; Roche and Samuel, 2011; Cornberg et al., 2021, Seiten 710, 733, 739ff; Cornberg et al., 2020; Hoofnagle, 2009; Terrault et al., 2018; Lubel and Angus, 2010; Mallet et al., 2016].

Es haben sich mehrere Risikofaktoren für eine HBV-Reaktivierung herausgestellt. Dazu gehören:

- als wichtigster Risikofaktor eine erhöhte Viruslast vor Beginn der Chemotherapie (HBV-DNA > 20000 IU/ml) [Lubel and Angus, 2010; Yeo et al., 2004b]
- junge, männliche Patienten [Lalazar et al., 2007; Boyer et al., 2012, Seite 550]
- HBsAg-Positivität [Mallet et al., 2016; Marinone and Mestriner, 2011]
- Nachweis von HBeAg oder Anti-HBc [Lubel and Angus, 2010]
- erhöhte Konzentrationen der Transaminasen [Lalazar et al., 2007]
- vorbestehende Lebererkrankungen [Cornberg et al., 2021, Seite 725]
- ausgeprägte Immunsuppression, hervorgerufen durch eine immunsuppressive/zytostatische Therapie oder aufgrund einer Immundefizienz [Manzano-Alonso and Castellano-Tortajada, 2011; Yeo et al., 2004b; Cornberg et al., 2021, Seite 725]
- Diagnose einer akuten Leukämie, eines malignen Lymphoms oder Mammakarzinoms [Lubel and Angus, 2010; Yeo et al., 2004b]
- knochenmarktransplantierte Patienten [Manzano-Alonso and Castellano-Tortajada, 2011; Boyer et al., 2012, Seite 550] sowie
- Art, Dauer und Dosierung der eingeleiteten zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie (siehe Kapitel 1.9.3) [Mallet et al., 2016; Marinone and Mestriner, 2011].



Das Vorkommen von HBV-Infektionen ist bei Patienten mit hämatoonkologischer Grunderkrankung seit den letzten Jahren auf dem Vormarsch und es ist zukünftig mit einem weiteren Anstieg zu rechnen. Führend sind dabei Patienten mit einem malignen Lymphom und älteren Alters, die keine HBV-Impfung erfahren haben. Bei ihnen ist besonders auf die Erfassung des HBV-Status zu achten. Bleibt eine HBV-Reaktivierung unentdeckt, ist damit eine schlechte Prognose und eine erhöhte Mortalität verbunden [Lalazar et al., 2007; Marinone and Mestriner, 2011]. Unter den hämatoonkologischen Erkrankungen ist ein malignes Lymphom mit dem höchsten HBV-Reaktivierungspotenzial assoziiert, wohingegen das Mammakarzinom unter den soliden Tumoren führend ist. Dabei ist das unterschiedliche Reaktivierungsrisiko eher durch die für die jeweilige Erkrankung indizierte Chemotherapie als allein auf die Diagnose der Malignität zurückzuführen [Lubel and Angus, 2010]. Patienten mit einem malignen Lymphom haben ein höheres Risiko als Patienten mit soliden Tumoren, da die Diagnose per se mit einem größeren Ausmaß der Immunsuppression einhergeht und sie meistens mit einer stärker immunsuppressiv wirkenden Chemotherapie behandelt werden. Insbesondere das Vorliegen eines B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms und die Therapie mit Rituximab geht mit einem erheblichen Risiko für eine HBV-Reaktivierung einher [Manzano-Alonso and Castellano-Tortajada, 2011; Marinone and Mestriner, 2011; Sandherr et al., 2015]. Neben einer zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie stellen Infektionen mit anderen Hepatitis-Viren oder HIV weitere Ursachen für eine HBV-Reaktivierung dar. Bei einer chronischen Hepatitis B kann es trotz antiviraler Therapie zur Reaktivierung des Virus kommen als Ausdruck einer inkonsequenten Medikamenteneinnahme oder einer ungenügenden Wirksamkeit des Medikaments. Darüber hinaus sind Fälle von HBV-Reaktivierungen unter antiviraler Therapie einer HCV-Infektion bei Patienten mit ausgeheilter Hepatitis B beschrieben. Dabei ist das Reaktivierungsrisiko mit 1-2% allerdings niedrig [Cornberg et al., 2021, Seiten 733, 759; Jindal et al., 2013; Roche and Samuel, 2011; Terrault et al., 2018].

### 1.9.3 Einteilung der Therapie nach deren Reaktivierungsrisiko

Das HBV-Reaktivierungsrisiko wird neben weiteren Faktoren vom HBV-Status des Patienten sowie vom Ausmaß der immunsuppressiven Wirkung der eingeleiteten Therapie bestimmt [Marinone and Mestriner, 2011; Cornberg et al., 2021, Seite 732; Reddy et al., 2015]. Gemäß der S3-Leitlinie der DGVS werden die Therapien in Abhängigkeit vom serologischen Status eines Patienten einem hohen, mittleren oder niedrigen Reaktivierungsrisiko zugeordnet (siehe Abbildung 1.3). Demnach sind Therapien mit einem hohen Reaktivierungsrisiko definiert, wenn die Rate der HBV-Reaktivierungen größer als zehn Prozent beträgt. Treten unter der Therapie HBV-Reaktivierungen zwischen einem und zehn Prozent der Fälle auf, liegt ein mittleres Risiko vor. Bei einem Anteil unter einem Prozent gehört die Therapie einem niedrigen Reaktivierungspotenzial an [Cornberg et al., 2021, Seite 732]. Dabei ist anzumerken, dass es innerhalb verschiedener Referenzen unterschiedliche Einschätzungen hinsichtlich des Reaktivierungsrisikos einer Substanz gibt. So gehört z.B. Methotrexat in einer hämatologisch-infektiologischen Leitlinie bei einem HBsAg-Positiven zu den Therapien mit einem moderaten, gemäß einer Metaanalyse zu den Therapien mit einem niedrigen Reaktivierungsrisiko. Manche, teils neuere Substanzen können aufgrund noch mangelnder Evidenz keinem Reaktivierungsrisiko zugeordnet werden. Außerdem sind darüber hinaus individuelle Merkmale eines Patienten, wie z.B. das Alter, relevante Vorerkrankungen, die Hauptdiagnose und die damit verbundene Therapie sowie die Dauer der Immunsuppression, zu berücksichtigen [Cornberg et al., 2021, Seite 732]. Medikamente, die ein potenzielles HBV-Reaktivierungsrisiko beherbergen, finden in den unterschiedlichsten medizinischen Fachbereichen, wie z.B. in der Inneren Medizin (speziell in der Onkologie, Gastroenterologie und Rheumatologie), Anwendung. Darüber hinaus werden sie aber auch beispielsweise in der Dermatologie und Neurologie eingesetzt [Loomba and Liang, 2017; Perrillo et al., 2015a; Morisco et al., 2011]. Nachfolgend wird auf einzelne Substanzen und ihr jeweiliges HBV-Reaktivierungspotenzial näher eingegangen. Die Einstufung der Therapien nach ihrem potenziellen Reaktivierungsrisiko orientiert sich an der S3-Leitlinie der DGVS.

Als Therapien mit dem höchsten Reaktivierungspotenzial werden B-Zell-depletierende Agenzien und Stammzelltransplantationen gesehen [Cornberg et al., 2021, Seite 732; Marinone and Mestriner, 2011]. Vor allem B-Zell-depletierende Agenzien, wie Rituximab und Ofatumumab, haben für HBsAg-positive, aber auch für HBsAg-negative, Anti-HBc positive Patienten aufgrund ihrer starken und langanhaltenden immunsuppressiven Wirkung ein erhebliches Reaktivierungspotenzial [Loomba and Liang, 2017; Lalazar et al., 2007]. Die gegen das Oberflächenantigen CD20 gerichteten, monoklonalen Antikörper führen zu einer B-Zell-Depletion. Hingegen produzieren B-Lymphozyten neutralisierende Antikörper und werden bei der Elimination des HBV benötigt. Demnach kann es unter der Therapie mit CD20-Antikörpern zu einer HBV-Reaktivierung mit der Folge einer fulminanten Hepatitis bis hin zum Tod kommen [Manzano-Alonso and Castellano-Tortajada, 2011; Loomba and Liang, 2017; Seto et al., 2014]. Rituximab wird beispielsweise zusammen mit Zytostatika zur Behandlung von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen verwendet [Loomba and Liang, 2017]. Dabei liegt das Risiko für eine Reaktivierung nach einer ausgeheilten

HBV-Infektion bei einer Polychemotherapie in Kombination mit Rituximab zwischen 3-41% und damit höher als bei einer alleinigen Therapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) [Perrillo et al., 2015b]. Daneben wird Rituximab auch zur Therapie von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eingesetzt [Loomba and Liang, 2017]. Sowohl für HBsAg-positive als auch für HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten bringt eine Stammzelltransplantation ein hohes Reaktivierungsrisiko mit sich. Davon sind ungefähr die Hälfte der HBV-Infizierten betroffen [Cornberg et al., 2021, Seite 733; Boyer et al., 2012, Seite 550; Mallet et al., 2016]. Außerdem besteht bei der immunsuppressiven Therapie aufgrund einer Organtransplantation ein erhebliches HBV-Reaktivierungspotenzial. Dieses ist vor allem bei Vorliegen einer OBI signifikant erhöht [Cornberg et al., 2021, Seite 739; Hoofnagle, 2009]. Ebenso geht ein hohes Risiko mit lokalen Therapiemöglichkeiten eines HCC, wie eine transarterielle Chemoembolisation (TACE), Radiotherapie, Radiofrequenzablation und eine chirurgische Resektion, einher. Dabei ist die Rate bei HBV-induziertem HCC besonders erhöht. Eine präventive antivirale Therapie bei einer TACE reduziert die Rate der Reaktivierungen [Cornberg et al., 2021, Seite 733; Jang et al., 2015; Yoo et al., 2016; Lao et al., 2013].

Die Therapie mit Anthrazyklinen, wie Doxorubicin und Epirubicin, wird bei HBsAg-positiven Patienten einem hohen, bei HBsAg-negativen, Anti-HBc-positiven Patienten einem moderaten Reaktivierungsrisiko zugeordnet [Cornberg et al., 2021, Seite 733]. Doxorubicin ist beispielsweise ein Bestandteil der Hochdosis-/Kombinationstherapie CHOP. Zytokin-/Integrin-Inhibitoren, wie Abatacept, Ustekinumab und Vedolizumab, sind der Gruppe der Therapien mit einem moderaten HBV-Reaktivierungsrisiko zugeordnet [Cornberg et al., 2021, Seite 733]. Sie werden unter anderem bei der Behandlung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, eingesetzt [Loomba and Liang, 2017]. Sowohl bei HBsAg-positiven Patienten als auch bei HBsAg-negativen, Anti-HBc-positiven Patienten sind Tyrosinkinaseinhibitoren, wie Imatinib und Nilotinib, mit einem moderaten Reaktivierungsrisiko assoziiert [Cornberg et al., 2021, Seite 733]. Sie werden beispielsweise zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie eingesetzt [Loomba and Liang, 2017]. Eine Therapie mit Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNF-Inhibitoren), wie Etanercept, Adalimumab, Certolizumab und Infliximab, geht bei HBsAg-positiven Patienten mit einem moderaten Reaktivierungsrisiko einher. Bei HBsAg-negativen, Anti-HBc-positiven Patienten kann sich das Risiko bis in den niedrigen Bereich reduzieren [Cornberg et al., 2021, Seite 733]. TNF-Inhibitoren haben sich unter anderem in der Therapie der CED und der rheumatoiden Arthritis als wirksam erwiesen [Roche and Samuel, 2011; Loomba and Liang, 2017; Morisco et al., 2011]. Das Risiko einer HBV-Reaktivierung nach ausgeheilter Infektion beträgt bei einer Behandlung mit TNF-Inhibitoren 0-5% [Perrillo et al., 2015b]. Der Tumornekrosefaktor  $\alpha_n$  nimmt eine Schlüsselrolle bei der Immunabwehr gegen HBV ein. Kommt es zur Blockade des Zytokins, kann daraus eine Reaktivierung des Virus resultieren. Diese wird häufiger durch Infliximab als durch Etanercept und Adalimumab verursacht [Manzano-Alonso and Castellano-Tortajada, 2011]. Eine Therapie mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (direct acting agents, DAA) bei einer Infektion mit HCV wird bei HBsAg-positiven Patienten als Therapie mit einem moderaten Reaktivierungsrisiko eingestuft. Dabei ha-

ben vor allem Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und zusätzlichem Nachweis von HBsAg ein erhebliches Risiko im Rahmen der Reaktivierung eine Hepatitis zu entwickeln. Hingegen besteht für HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten ein niedrigeres Risiko [Cornberg et al., 2021, Seite 733; Wang et al., 2017].

Therapien mit Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat sind mit einem niedrigen HBV-Reaktivierungsrisiko assoziiert [Marinone and Mestriner, 2011; Cornberg et al., 2021, Seite 733]. Abhängig vom HBV-Status des Patienten sowie der Dauer und der Dosierung reicht die Spannweite einer Therapie mit Kortikosteroiden von einem hohen bis zu einem niedrigen Reaktivierungsrisiko. Das HBV-Reaktivierungspotenzial der Kortikosteroide ist zum einen auf deren immunsuppressive Wirkung zurückzuführen. Zum anderen kommt es aufgrund einer Interaktion zwischen dem Steroid und dem HBV-Genom zu einer zunehmenden viralen Replikation [Cornberg et al., 2021, Seite 733; Lalazar et al., 2007; Yeo et al., 2004b; Lubel and Angus, 2010; Perrillo et al., 2015a].

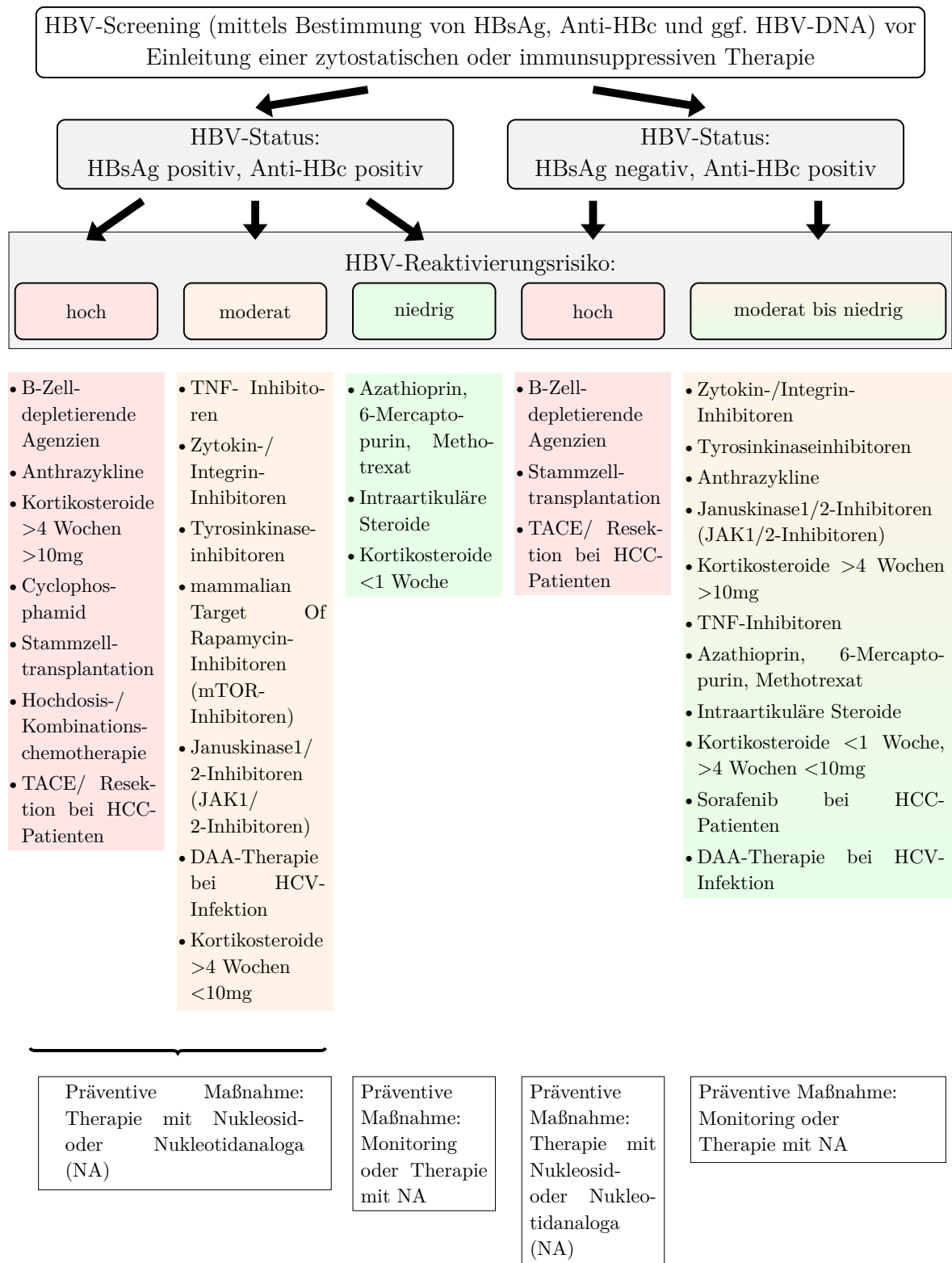


Abbildung 1.3: Einteilung der Therapien nach ihrem potenziellen HBV-Reaktivierungsrisiko in Abhängigkeit vom HBV-Status des Patienten sowie Maßnahmen zur Prophylaxe einer Reaktivierung, in Anlehnung an [Cornberg et al., 2021, Seiten 731, 733].

### 1.9.4 Klinik

Der Beginn einer HBV-Reaktivierung hängt vom serologischen Status des Patienten, der bestehenden Grunderkrankung und der deshalb eingeleiteten Therapie ab. Sie kann bereits kurz nach Einleitung der zytostatischen oder immunsuppressiven Behandlung einsetzen oder erst nach einem Jahr nach überstandener Immunsuppression auftreten [Loomba and Liang, 2017]. Das klinische Krankheitsbild der HBV-Reaktivierung fällt unterschiedlich aus. Es sind sowohl asymptomatische Verläufe mit spontaner Ausheilung als auch Fälle mit einer akuten Hepatitis beschrieben, die zum Leberversagen und letztlich zu einem tödlichen Ausgang führen kann. Die HBV-Reaktivierung verläuft im Allgemeinen in drei Phasen, wobei nicht jeder Betroffene jede dieser Phasen durchläuft. Zunächst kommt es unter der Immunsuppression zur Replikation des Virus mit ansteigender Viruslast im Serum. Nach ungefähr zwei bis drei Wochen kann es zur Ausbildung einer Hepatitis mit oder ohne Ikterus kommen. Diagnostisch ist ein Anstieg der Transaminasen zu verzeichnen als Ausdruck der Schädigung von HBV-infizierten Leberzellen. Im Falle einer ikterischen Hepatitis zeigt sich zudem ein Anstieg des Bilirubins. Ab einem Serumbilirubinwert größer als 3mg/dL ist ein Sklerenikterus sichtbar. Bei einem fulminanten Verlauf kann ein akutes Leberversagen auftreten. Dieses ist aufgrund der massiv eingeschränkten Funktions- und Syntheseleistung der Leber anhand einer verlängerten Prothrombinzeit, Bildung von Aszites und Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie diagnostizierbar. Es tritt bei einer Minderheit der Patienten auf, geht jedoch mit einer hohen Sterblichkeit einher. In den meisten Fällen zeichnet sich die dritte Phase, die Rekonvaleszenz in Form einer Ausheilung ab. Sie kann spontan, durch Abbruch der immunsuppressiven Therapie oder aufgrund einer antiviralen HBV-Therapie eintreten. Diagnostisch zeigt sich ein Rückgang der HBV-DNA und der Transaminasen, bis hin zur Erreichung von Normwerten. Darüber hinaus kann sich aber auch eine chronische Hepatitis und in der Folge eine Leberzirrhose und ein HCC entwickeln (siehe Abbildung 1.4). Neben den Auswirkungen der HBV-Reaktivierung ist zu berücksichtigen, dass damit eine notwendige Unterbrechung oder sogar eine vorzeitige Beendigung der Chemotherapie mit dessen möglichen Konsequenzen verbunden sein kann [Manzano-Alonso and Castellano-Tortajada, 2011; Boyer et al., 2012, Seite 550; Hoofnagle, 2009; Lalazar et al., 2007; Lubel and Angus, 2010; Loomba and Liang, 2017; Roche and Samuel, 2011; Cornberg et al., 2021, Seite 710].

# 1 Einleitung

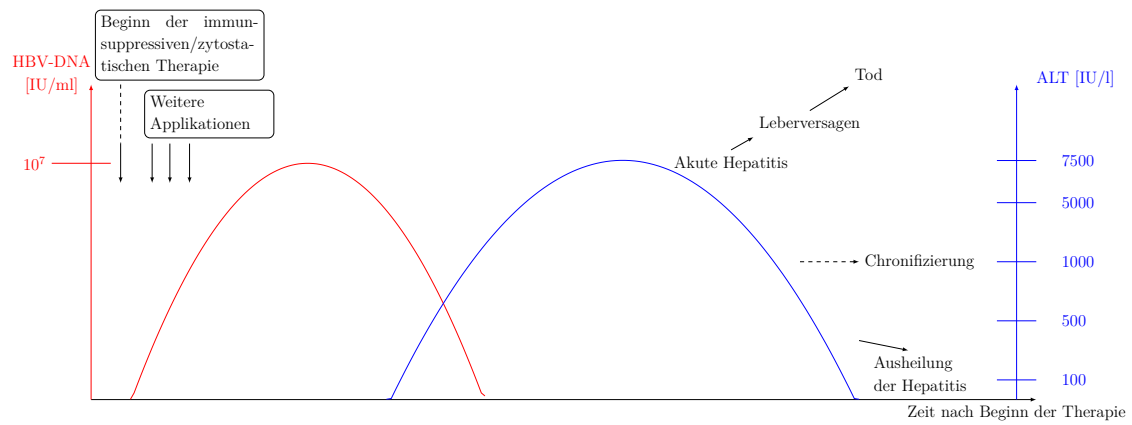


Abbildung 1.4: Zeitlicher Verlauf einer HBV-Reaktivierung nach Beginn einer immunsuppressiven/zytostatischen Therapie, in Anlehnung an [Loomba and Liang, 2017; Lalazar et al., 2007; Roche and Samuel, 2011].

### 1.9.5 Prophylaxe

In Hinblick auf die Prophylaxe einer HBV-Reaktivierung gilt es, zunächst die Patienten mit einem erhöhten HBV-Reaktivierungsrisiko zu identifizieren, denn eine präventive antivirale Therapie ist mit einer besseren Wirksamkeit und Prognose assoziiert als ein Therapiebeginn erst bei Vorliegen einer Reaktivierung [Lubel and Angus, 2010; Marinone and Mestriner, 2011]. Die S3-Leitlinie der DGVS sieht vor Einleitung einer Chemotherapie oder immunsuppressiven Therapie die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc vor. Im Idealfall erfolgt zudem die Erfassung des Anti-HBs-Status. Bei Positivität von Anti-HBc und/oder HBsAg sollen zusätzliche virologische Parameter, wie z.B. die HBV-DNA, bestimmt werden [Cornberg et al., 2021, Seiten 699, 701, 731f].

Entscheidend für die Einleitung einer HBV-Therapie sind der HBV-Status des Patienten und die geplante Chemotherapie oder immunsuppressive Therapie. HBsAg-positive Patienten, bei denen eine Therapie mit hohem oder moderatem Reaktivierungsrisiko geplant ist, sollen mit einem Nukleosid- oder Nukleotidanalogen behandelt werden. Ebenso wird Personen mit HBsAg-negativem, Anti-HBc-positivem Status und einer Therapie mit hohem Reaktivierungspotenzial eine entsprechende antivirale Behandlung empfohlen. Hingegen soll bei HBsAg-positiven Patienten mit einer Therapie im niedrigen Reaktivierungsbereich sowie bei HBsAg-negativen, Anti-HBc-positiven Patienten und einer Behandlung mit moderatem bis niedrigem Reaktivierungsrisiko ein Monitoring (Bestimmung von HBsAg, HBV-DNA und ALT alle vier bis zwölf Wochen) erfolgen. Bei Nachweis von HBsAg oder HBV-DNA kann bei ihnen eine prophylaktische antivirale Therapie eingeleitet werden (siehe Abbildung 1.3) [Cornberg et al., 2021, Seiten 732ff]. Den Patienten, bei denen eine aktive Hepatitis B im Rahmen des HBV-Screenings diagnostiziert wurde, soll unmittelbar eine entsprechende antivirale Therapie zukommen, bevor eine Chemotherapie eingeleitet wird [Lubel and Angus, 2010].

Nukleosid- und Nukleotidanaloga mit hoher Resistenzbarriere (wie Entecavir und Tenofovir) haben sich als sehr wirksam in der Prophylaxe und Therapie einer HBV-Reaktivierung erwiesen [Roche and Samuel, 2011; Cornberg et al., 2021, Seite 710; Loomba and Liang, 2017; Mallet et al., 2016]. Eine präventive Therapie sollte zwei bis drei Wochen vor Beginn der Chemotherapie, spätestens am ersten Tag der Chemotherapie, eingeleitet werden.

Hauptziele der Behandlung sind Normwerte der ALT zu erreichen, die HBV-DNA unter die Nachweisbarkeitsgrenze zu bringen und eine Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe zu erlangen [Lalazar et al., 2007]. Das höchste, langfristige Ziel der Behandlung ist eine funktionelle Ausheilung der Infektion (das heißt ein Verlust von HBsAg) [Cornberg et al., 2021, Seite 713; Cornberg et al., 2020]. Nach Beendigung einer immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie besteht weiterhin ein Risiko für eine HBV-Reaktivierung, deshalb wird eine Dauer der antiviralen Therapie für mindestens sechs bis zwölf Monate nach Therapieende empfohlen. Bei B-Zell-depletierenden Agenzien soll sie für mindestens 18 Monate nach Einstellen der Behandlung weiterhin durchgeführt werden [Perrillo et al., 2015b; Cornberg et al., 2021, Seiten 734, 740f].



## 1.10 Fragestellung

Nach einer durchgemachten HBV-Infektion kann es unter bestimmten Umständen zu einer Reaktivierung des Virus mit möglichem Leberversagen kommen. Gemäß der S3-Leitlinie der DGVS zur Hepatitis-B-Infektion aus dem Jahre 2021 wird die Erfassung des HBV-Status (mittels Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc) vor der Einleitung einer zytostatischen oder immunsuppressiven Behandlung bei jedem Patienten empfohlen [Cornberg et al., 2021, Seite 731]. Diese retrospektive, monozentrische Analyse untersucht die Hypothese, dass patientenbezogene Faktoren die Umsetzung der Empfehlungen zur Prophylaxe einer Reaktivierung bei immunsuppressiver oder zytostatischer Therapie beeinflussen. Um dieser Fragestellung nachzugehen, werden zunächst patientenbezogene Faktoren erarbeitet, die sich auf Grundlage der vorhandenen Daten nachweisen lassen (wie z.B. das Geschlecht, das Lebensalter und die Grunderkrankung eines Patienten). Anschließend wird die HBV-Testung mit Datum und Ergebnis jedes Patienten erfasst, sofern sie durchgeführt wurde. Ziel dieser Dissertation ist es, statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen patientenbezogenen Faktoren und der Durchführung einer HBV-Testung bei Patienten herzustellen, die zwischen Januar und Dezember 2019 eine immunsuppressive oder zytostatische Therapie in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Onkologie/Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie am Klinikum Esslingen erhalten haben. Durch die Analyse einzelner Subgruppen und mit Hilfe von Hypothesentests lassen sich Patientengruppen hervorheben, bei denen Verbesserungspotenzial besteht. Auf sie ist ein besonderes Augenmerk hinsichtlich einer HBV-Testung vor Therapiebeginn zu legen.

## 2 Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Analyse. Das Studienkollektiv entstammt der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Onkologie/Hämatologie, Gastroenterologie und Infektiologie am Klinikum Esslingen. Erfasst wurden Patienten, die entweder aufgrund einer (hämato-) onkologischen Grunderkrankung in der Onkologischen Ambulanz/Tagesklinik der Inneren Medizin oder aufgrund einer CED am Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) der Gastroenterologie eine Therapie erhielten. Einschlusskriterium ist die Neueinleitung einer zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie zwischen 01.01.2019 und 31.12.2019. Mit Hilfe einer Excel-Tabelle aller Patienten der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz zum Zeitpunkt 31.12.2019 gelang es, das Studienkollektiv gemäß der Definition in Kapitel 2.3 zu generieren. Ebenso wurde mit der Excel-Tabelle und den Auszügen aus dem Terminkalender des MVZ verfahren, um die zutreffenden Patienten des MVZ auszuwählen. Eingeschlossen wurden 138 Patienten, davon erhielten 126 in der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz und zwölf im MVZ Gastroenterologie des Klinikums Esslingen eine Therapie. Die Daten wurden mithilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms (LibreOffice Version 7.0.4.2) strukturiert und angelegt. Da die Menge der Datenelemente einen überschaubaren Rahmen darstellte, wurde auf die Verwendung einer relationalen Datenbank (z.B. Microsoft Access) verzichtet. Es wurde eine selbst erstellte Tabelle mit Vor- und Nachnamen des Patienten und dessen Geburtsdatum erstellt. Diese Tabelle ist passwortgeschützt und nur autorisierten Personen zugänglich. Jeder Patient erhielt eine Laufnummer. Zur Erfassung der patientenbezogenen Daten in den Erhebungsbogen wurde lediglich die Laufnummer des Patienten übertragen. Die Auswertung der Daten wurde somit nach deren Pseudonymisierung durchgeführt und lässt keine Rückschlüsse auf einen Patienten zu. Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv im Jahre 2021. Mithilfe der Kliniksoftware (Systemanalyse Programmentwicklung, SAP) gelang es, die Dokumente von jedem Patienten abzurufen. Die Daten entstammen klinikinternen Arztbriefen, Beschlüssen der interdisziplinären Tumorkonferenz und Konsilen. Laborbefunde konnten über das klinikinterne Laborsystem abgerufen werden. Erfasst wurden die HBV-Testungen im Zeitraum von 01.01.2011 bis 31.12.2020. Zudem konnten Chemotherapieprotokolle, Arztbriefe von externen Praxen oder Kliniken sowie Laborbefunde des Labors Enders in Stuttgart, von auswärtigen Kliniken oder Arztpraxen eingesehen werden.

## 2.2 Pseudonymisierung und Erhebung der Patientendaten

Jedem der Patienten wurde eine Laufnummer zwischen eins und 138 zugeordnet. In den Erhebungsbogen wurde lediglich die Laufnummer übernommen. Die Datenverarbeitung wird somit pseudonymisiert durchgeführt. Die Datenauswertung erfolgt im Rahmen einer Qualitätssicherungsmaßnahme. Grundlage ist § 45 Absatz 3 Nummer 1 des Landeskrankenhausgesetzes Baden-Württemberg. Eine Vorlage zur Beratung durch die Ethik-Kommission ist nicht erforderlich.

Mit Hilfe eines selbst erstellten Erhebungsbogens (siehe Tabelle 2.1) gelang eine strukturierte Eingabe der Daten.

Tabelle 2.1: Vorlage: Verwendeter Erhebungsbogen zur Datenerfassung.

Merkmale	Laufnummer	
	1	2
Patient der Onkologischen Tagesklinik/ Ambulanz		
Patient des MVZ Gastroenterologie		
Geburtsdatum (Monat/Jahr)		
Alter des Patienten bei Therapiebeginn		
Geschlecht (männlich/weiblich)		
HBV- Impfung erfolgt? (nein, nicht eruierbar, ja, wann?)		
<b>Hauptdiagnose</b>		
a) Bezeichnung		
b) Datum der Erstdiagnose (Monat/Jahr)		
c) bisherige Therapie (falls vorhanden)		
d) Beginn der Therapie im Jahre 2019 (falls möglich Tag/Monat/Jahr, ansonsten 01/Monat/Jahr)		
e) Bezeichnung der begonnenen Therapie im Jahre 2019		
f) Dauer der Therapie/ Intervall		
g) ECOG-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose		
h) Tumorstadium, falls definiert		
i) Therapieziel (kurativ/ palliativ)		

*Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite*

<b>Relevante Nebenerkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung</b>		
a) kardiologisch		
b) gastroenterologisch		
c) nephrologisch		
d) pulmologisch		
e) onkologisch		
f) endokrinologisch		
<b>Einteilung der Therapie nach dem Reaktivierungsrisiko</b>		
<b>Therapien mit hohem HBV-Reaktivierungsrisiko:</b>		
a) B-Zell-depletierende Agenzien (Rituximab, Ofatumomab)		
b) Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin)		
c) Cyclophosphamid		
d) Stammzelltransplantation		
e) Hochdosis-/ Kombinationschemotherapie		
f) TACE/ Resektion bei HCC-Patienten		
<b>Therapien mit moderatem HBV-Reaktivierungsrisiko:</b>		
a) TNF-Inhibitoren (Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Infliximab)		
b) Zytokin-/Integrin-Inhibitoren (Abatacept, Ustekinumab, Vedolizumab)		
c) Tyrosinkinaseinhibitoren (Lenvatinib, Imatinib, Nilotinib, Osimertinib, Ibrutinib)		
d) mammalian Target Of Rapamycin-Inhibitoren (mTOR-Inhibitoren wie Everolimus)		
e) Januskinase1/2-Inhibitoren (JAK1/2-Inhibitoren wie Ruxolitinib)		
f) DAA-Therapie bei HCV-Infektion		
<b>Therapien mit niedrigem HBV-Reaktivierungsrisiko:</b>		
a) Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat		

*Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite*

b) Sorafenib bei HCC-Patienten		
<b>Therapien mit unbekanntem HBV-Reaktivierungsrisiko:</b>		
a) Gemcitabine (Monotherapie)		
b) Capecitabin (Monotherapie)		
c) Pembrolizumab		
d) Hydroxyurea		
<b>Einordnung des potenziellen Reaktivierungsrisikos (hoch, moderat, niedrig, unbekannt)</b>		
<b>HBV-Serologie</b>		
a) Datum der Testung (Tag/Monat/Jahr)		
b) HBsAg		
c) Anti-HBc		
d) Anti-HBs		
e) HBV-DNA (Messbereich: 10 IU/ml - 1000 Mio IU/ml, Nachweisgrenze: 5,6 IU/ml)		
f) HBeAg		
g) Anti-HBe		
h) Interpretation des Teststatus (1= korrekt getestet, 2= nicht korrekt getestet, 0= nicht getestet)		
<b>Koinfektionen</b>		
<b>a) mit dem Hepatitis-A-Virus (HAV)</b>		
- Anti-HAV-IgM		
- Anti-HAV-IgG		
<b>b) mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV)</b>		
- Anti-HCV-Antikörper		
- HCV-RNA (Messbereich: 10 IU/ml - 100 Mio IU/ml, Nachweisgrenze: 6 IU/ml)		
<b>c) mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV)</b>		
- Anti-HDV-Antikörper		
- HDV-RNA		

*Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite*

<b>d) mit dem Hepatitis-E-Virus (HEV)</b>		
- Anti-HEV-IgM		
<b>e) mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)</b>		
<b>f) mit Tuberkulose</b>		

Zunächst erfolgte die Erfassung der Zugehörigkeit des Patienten zur Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz oder des MVZ Gastroenterologie. Das Kollektiv der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz repräsentiert bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse das Fachgebiet der Onkologie. Ebenso repräsentieren die Patienten des MVZ das Fachgebiet der Gastroenterologie. Zur Erfassung der Daten wurde außerdem das Geschlecht des Patienten notiert. Nach Erhebung des Zeitpunkts der Diagnosestellung und des Therapiebeginns konnte mit Hilfe des Geburtsdatums mit Angabe von Monat und Jahr das jeweilige Alter des Patienten berechnet werden. Zudem wurden die Hauptdiagnose sowie relevante Vorerkrankungen zum Zeitpunkt der Hauptdiagnosestellung (unterteilt in Untergruppen, je nach Fachgebiet) dokumentiert. Bezüglich der Hauptdiagnose wurden die im Jahre 2019 begonnene Therapie und das damit potenziell verbundene Risiko für eine Hepatitis-B-Reaktivierung erfasst. Darüber hinaus wurden das Therapieziel (palliativ versus kurativ) notiert, das anhand der Dokumentation aus Arztbriefen, den Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz oder des Tumorstadiums hervorging. Bei Patienten mit CED wurde eine kurative Intention angenommen. Ging bei der Erfassung des Datums des Therapiebeginns auf Grundlage der Daten lediglich der Monat und das Jahr hervor, wurde der Start der Behandlung mit dem ersten Tag des Monats festgelegt. Andernfalls wurde das exakte Datum mit Angabe von Tag, Monat und Jahr erhoben. Bei (hämato-) onkologischen Erkrankungen wurde der Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-Status) des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst. Hinsichtlich des HBV-Status wurden zum einen, falls vorhanden, Einträge aus dem Impfausweis oder anamnestische Angaben bezüglich einer bereits erfolgten Hepatitis-B-Immunsierung erhoben. Zum anderen gelang die Erfassung des HBV-Status mit Hilfe des klinikinternen Laborsystems, der im Archiv vorhandenen Befunden und von extern mitgebrachten Laborbefunden. Erfasst wurden das Datum des Befundes mit Angabe des Tags, Monats und Jahrs sowie das Ergebnis von HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs und gegebenenfalls der HBV-DNA. Anhand der in Kapitel 2.5 festgelegten Definition zur Kategorisierung der Patienten anhand ihres HBV-Teststatus erfolgte die Bildung dreier Gruppen: Patienten, die korrekt getestet, nicht korrekt getestet oder überhaupt nicht getestet wurden. Darüber hinaus gelang die Erstellung der beiden Zeitstrahlen der korrekt Getesteten und der nicht korrekt Getesteten in Kapitel 3.2 mit grafischer, chronologischer Darstellung der HBV-Testergebnisse. Zudem geht daraus die Anzahl der HBV-Testungen eines Patienten sowie die zeitliche Differenz zwischen Erhebung des HBV-Status und dem Therapiebeginn hervor.

## 2.3 Studienkollektiv

Zur Aufnahme ins Studienkollektiv mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

1. Versorgung in der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz oder im MVZ Gastroenterologie des Klinikums Esslingen
2. Eine als Grunderkrankung bestehende (hämato-) onkologische Erkrankung oder CED, unabhängig vom Zeitpunkt der Diagnosestellung
3. Neueinleitung einer zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie zwischen Januar und Dezember 2019 aufgrund Kriterium 2 (außer Kortikosteroide)
4. Keine bereits bestehende oder vor 01.01.2019 erfolgte Therapie mit einem Zytostatikum oder Immunsuppressivum aufgrund Kriterium 2 (außer Kortikosteroide)
5. Keine bereits bestehende oder vor 01.01.2019 erfolgte Therapie mit einem Zytostatikum oder Immunsuppressivum aufgrund einer anderen Vorerkrankung (außer Kortikosteroide)

Patienten, bei denen im Jahre 2019 bereits extern eine zytostatische oder immunsuppressive Therapie aufgrund einer (hämato-) onkologischen Erkrankung oder einer CED eingeleitet wurde und die Therapiefortführung am Klinikum Esslingen erfolgte, wurden ebenfalls mit eingeschlossen. Hier wurden insbesondere die externen Befunde auf eine HBV-Testung durchgesehen und dessen Ergebnis notiert. Ausgeschlossen wurden hingegen Patienten, die am Klinikum Esslingen die Erstdiagnose einer (hämato-) onkologischen Erkrankung erhielten, aber die Therapie extern (z.B. in einer ambulanten Praxis oder heimatnahen Klinik) erfolgte und dort langfristig therapiert wurden. Obwohl die Therapie mit Kortikosteroiden ein potenzielles HBV-Reaktivierungsrisiko birgt (siehe Kapitel 1.9.3), blieb sie aufgrund der undurchsichtigen Datenlage bezüglich Therapiedauer und wechselnder Dosierungen bei dieser Analyse unberücksichtigt. Patienten, die aufgrund eines HCC eine lokale Therapiemaßnahme (wie eine Leberresektion oder TACE) vor dem 01.01.2019 erhielten und bei denen im Jahre 2019 entweder eine zytostatische/immunsuppressive Therapie oder eine erneute lokale Intervention durchgeführt wurde, wurden ins Gesamtkollektiv eingeschlossen. Anhand dieser Kriterien gelang es aus den insgesamt 921 Patienten diejenigen 138 Patienten heraus zu selektieren, die den Einschlusskriterien entsprachen (siehe Abbildung 2.1).

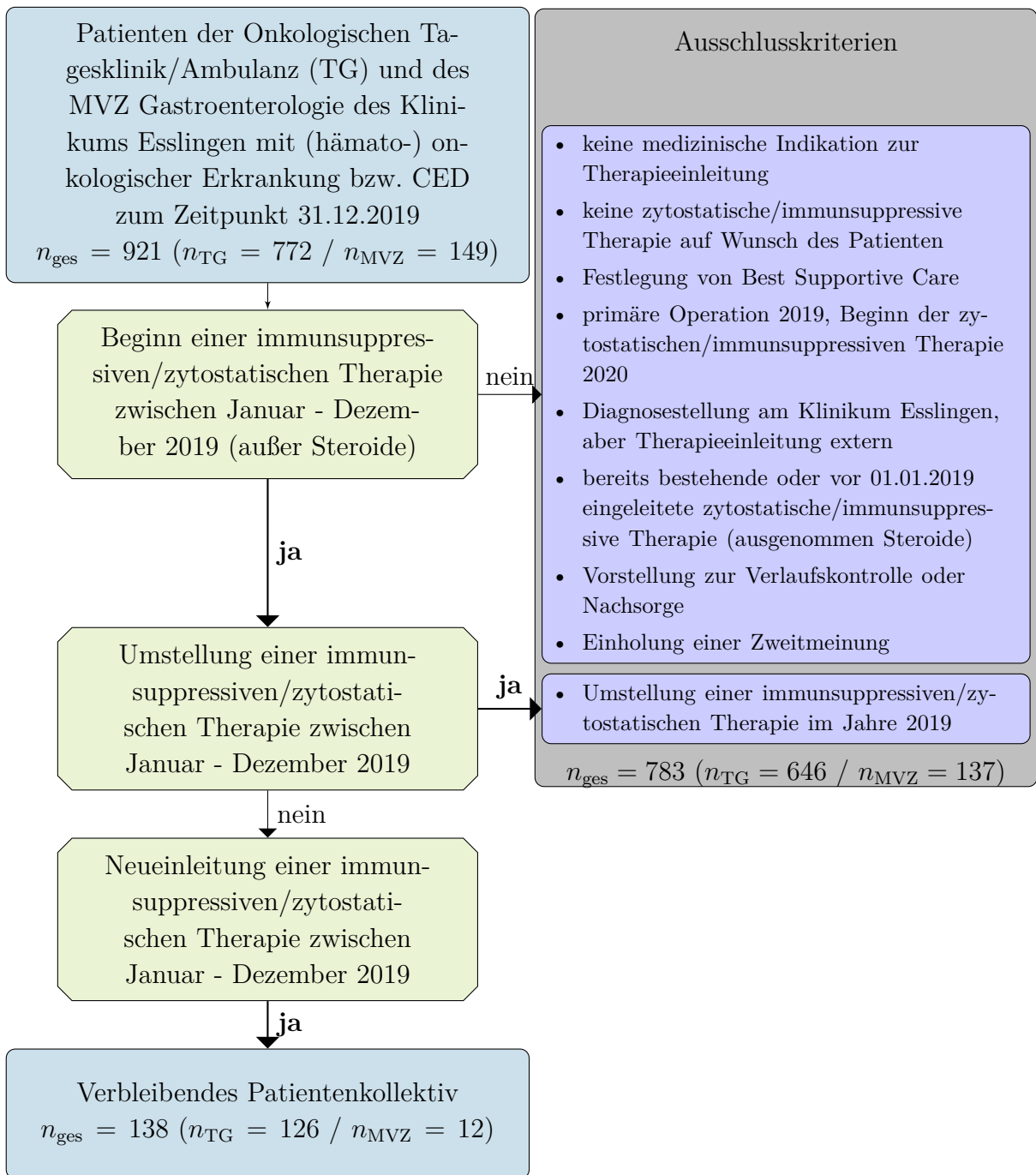


Abbildung 2.1: Entscheidungsgraph: Generierung des Gesamtkollektivs.



## 2.4 Definition des potenziellen HBV-Reaktivierungsrisikos einer Therapie

Gemäß der S3-Leitlinie der DGVS werden die Therapien in Abhängigkeit vom serologischen Status eines Patienten einem hohen, mittleren oder niedrigen Reaktivierungsrisiko zugeordnet. Demnach sind Therapien einem hohen Reaktivierungsrisiko zugeordnet, wenn die Rate der HBV-Reaktivierungen größer als zehn Prozent beträgt. Treten unter der Therapie zwischen einem und zehn Prozent der Fälle HBV-Reaktivierungen auf, liegt ein mittleres Risiko vor. Bei einer Rate unter einem Prozent gehört die Therapie einem niedrigen Reaktivierungspotenzial an [Cornberg et al., 2021, Seite 732]. Bezugnehmend auf die Abbildung 1.3 in Kapitel 1.9.3 wurden die im Rahmen der Analyse erfassten, im Jahre 2019 begonnenen Therapien anlehnend an die S3-Leitlinie der DGVS nach deren potenziellem Reaktivierungsrisiko eingeteilt. Da der HBV-Status des Patienten vor Einleitung der Therapie nicht in allen Fällen bekannt war, erfolgte für die Analyse eine Modifizierung des in Abbildung 1.3 aufgeführten Reaktivierungsrisikos. Gab es Differenzen bei der Abschätzung des HBV-Reaktivierungsrisikos einer Therapie zwischen einem HBsAg-positiven und einem HBsAg-negativen, Anti-HBc-positiven Patienten, so wurde bei dieser Analyse das höhere Reaktivierungsrisiko angenommen. Beispiel: Während bei einem HBsAg-positiven Patienten eine Therapie mit Anthrazyklinen einem hohen Reaktivierungsrisiko zugeordnet ist, zählt die gleiche Therapie bei einem HBsAg-negativen, Anti-HBc-positiven Patienten zu einem niedrigen bis moderaten Reaktivierungsrisiko gemäß der S3-Leitlinie der DGVS. In dieser Analyse zählt die Therapie mit Anthrazyklinen aufgrund des unbekanntem HBV-Status zu einer Therapie mit hohem Reaktivierungsrisiko. Für Therapien, die in der S3-Leitlinie nicht aufgeführt sind, wurde zu deren Einordnung eine separate Gruppe mit unbekanntem Reaktivierungsrisiko definiert. So gelang für diese Analyse die Einteilung in vier Gruppen: Therapien mit hohem, moderatem, niedrigem und unbekanntem Reaktivierungsrisiko (siehe Abbildung 2.2).

Erfuhr ein Patient ein Wechsel der Therapie im Jahre 2019, so wurde das chronologisch erste Ereignis im Untersuchungszeitraum erhoben. Eine Kombinationschemotherapie ist durch  $\geq$  zwei Substanzen definiert. Therapien mit Kortikosteroiden wurden, wie im vorherigen Kapitel 2.3 beschrieben, bei der Analyse nicht berücksichtigt. Sie wurden deshalb in der folgenden Abbildung in Klammern gesetzt.

Therapien mit hohem Reaktivierungsrisiko

- B-Zell-depletierende Agenzien
- Anthrazykline
- (• Kortikosteroide >4 Wochen >10mg)
- Cyclophosphamid
- Stammzelltransplantation
- Hochdosis-/Kombinationschemotherapie
- TACE/Resektion bei HCC-Patienten

Therapien mit moderatem Reaktivierungsrisiko

- TNF-Inhibitoren
- Zytokin-/Integrin-Inhibitoren
- Tyrosinkinaseinhibitoren
- mammalian Target Of Rapamycin-Inhibitoren (mTOR-Inhibitoren)
- Januskinase1/2-Inhibitoren (JAK1/2-Inhibitoren)
- DAA-Therapie bei HCV-Infektion
- (• Kortikosteroide >4 Wochen <10mg)

Therapien mit niedrigem Reaktivierungsrisiko

- Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat
- (• Intraartikuläre Steroide)
- (• Kortikosteroide <1 Woche)
- Sorafenib bei HCC-Patienten

Therapien mit unbekanntem Reaktivierungsrisiko

- Therapien, die nicht in der Leitlinie definiert sind

Abbildung 2.2: Einteilung der Therapien nach deren potenziellem HBV-Reaktivierungsrisiko in vier Gruppen. Hinweis: Eine Steroidtherapie wurde bei der Analyse nicht berücksichtigt und ist deshalb eingeklammert.

## 2.5 Definition zur Einteilung der Patienten anhand des HBV-Teststatus

Die Auswertung und Interpretation des HBV-Status orientiert sich an der S3-Leitlinie der DGVS. Demnach wird vor Einleitung einer Chemotherapie oder immunsuppressiven Therapie die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc empfohlen. Optional kann eine zusätzliche Bestimmung von Anti-HBs erfolgen. Bei Positivität von Anti-HBc und/oder HBsAg sollen zusätzliche virologische Parameter, wie z.B. die HBV-DNA, erfasst werden [Cornberg et al., 2021, Seiten 699, 701, 731f]. In Abhängigkeit von der Bestimmung des HBsAg, Anti-HBc und gegebenenfalls der HBV-DNA erfolgt eine Einteilung der Patienten in drei Gruppen: Korrekt getestete, nicht korrekt getestete und überhaupt nicht getestete Patienten. Die Nachweisgrenze der HBV-DNA beginnt bei 5,6 IU/ml, der Messbereich liegt zwischen 10 und 1000 Millionen IU/ml. Für die statistische Auswertung wurde eine korrekte Testung wie folgt definiert: Es liegt mindestens eine Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc maximal 18 Monate vor Therapiebeginn oder innerhalb des ersten Therapiezyklus vor. Die Dauer eines Therapiezyklus wurde mit 30 Tagen festgelegt. Eine Änderung des definierten Zeitfensters auf einen längeren Zeitraum hätte für die Auswertung keine wesentliche Veränderung der Ergebnisse ergeben, weshalb dieser Zeitraum für die Erfassung des HBV-Status gewählt wurde. Sollte sich innerhalb des Zeitfensters HBsAg als positiv oder HBsAg als negativ und Anti-HBc als positiv erweisen, so gelten diese Patienten als korrekt getestet, wenn daraufhin eine Bestimmung der HBV-DNA erfolgt ist. Als korrekt getestet gelten auch Patienten, bei denen vor Therapiebeginn eine durchgemachte oder eine chronische Hepatitis B bekannt war und bei denen innerhalb des definierten Zeitfensters zumindest eine Bestimmung der HBV-DNA erfolgt ist. Andernfalls werden sie als nicht korrekt getestet gewertet. Patienten, bei denen HBsAg und/oder Anti-HBc außerhalb des definierten Zeitfensters bestimmt wurden, gehören ebenfalls zur Gruppe der nicht korrekt Getesteten. Außerdem zählen hierzu Patienten, bei denen zwar der vorgegebene Zeitraum eingehalten wurde, jedoch eine Bestimmung eines der Parameter HBsAg oder Anti-HBc fehlt. Als nicht getestet sind diejenigen Patienten definiert, die überhaupt keine Bestimmung von HBsAg oder Anti-HBc zwischen 01.01.2011 und 31.12.2020 erhielten (siehe Abbildung 2.3).

Zur grafischen Darstellung des HBV-Status der korrekt und nicht korrekt getesteten Patienten wurden zwei Zeitstrahlen erstellt (siehe Abbildungen 3.10 bis 3.14 in Kapitel 3.2). Zunächst erfolgte die Darstellung des HBV-Testergebnisses in Form eines Quadrats, das in vier kleinere Quadrate unterteilt ist. Darin wurde jeweils das Ergebnis von HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs und der HBV-DNA pro Patient und pro durchgeführter Testung dargestellt. Befindet sich kein Eintrag in einem der Quadrate, so wurde der entsprechende Parameter nicht bestimmt (zur Erklärung und Interpretation der Darstellung des HBV-Testergebnisses siehe Abbildung 2.4). Im Zeitstrahl wurde pro Zeile das HBV-Testergebnis eines jeden Patienten mit Zuordnung einer Patientenummer grafisch dargestellt. Zur Visualisierung aller erfassten Testergebnisse eines Patienten wurde eine logarithmische Skala gewählt. Anhand derer wurden der Tag des Therapiebeginns (Tag 0) sowie in der entsprechenden zeitlichen Differenz dazu die HBV-Testungen aufgezeichnet. Bei manchen

Patienten ging der Beginn der Behandlung lediglich mit Angabe des Monats und des Jahres auf Grundlage der vorhandenen Daten hervor. In diesen Fällen wurde das Datum mit dem ersten Tag eines Monats festgelegt. Ein Monat wurde mit 30 Tagen definiert. Somit ließ sich die Differenz in Tagen zwischen dem Datum des Therapiebeginns und der HBV-Testung berechnen und grafisch darstellen. Erhielt ein Patient mehrere HBV-Testungen, so wurden diese chronologisch nach dem Zeitpunkt der Bestimmung in dem Zeitstrahl aufgetragen. Jedes HBV-Testergebnis ist über einen Pfeil mit dem Zeitpunkt der Testung verbunden. Anhand der Zeitstrahlen sind somit neben dem Ergebnis und der Anzahl der HBV-Testungen eines Patienten auch die zeitliche Differenz zwischen HBV-Testung und dem Therapiebeginn ablesbar. Außerdem ist in der Grafik des Zeitstrahls der nicht korrekt getesteten Patienten in der rechten Spalte der Grund genannt, weshalb der Patient dieser Gruppe zugeordnet wurde. Zum besseren Verständnis der grafischen Darstellung der HBV-Testung im Zeitstrahl sind nachfolgend fünf Beispiele aufgeführt (siehe Abbildungen 2.5 bis 2.9).

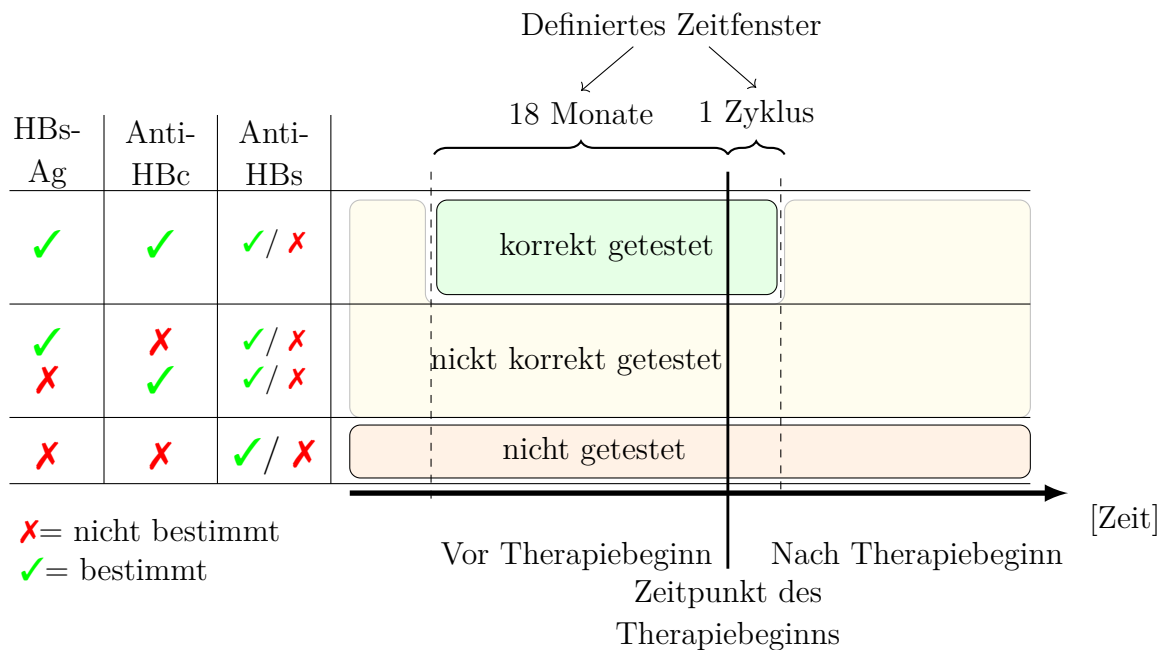


Abbildung 2.3: Definition zur Einteilung der Patienten anhand ihres HBV-Teststatus in drei Gruppen: Korrekt getestete, nicht korrekt getestete und nicht getestete Patienten.

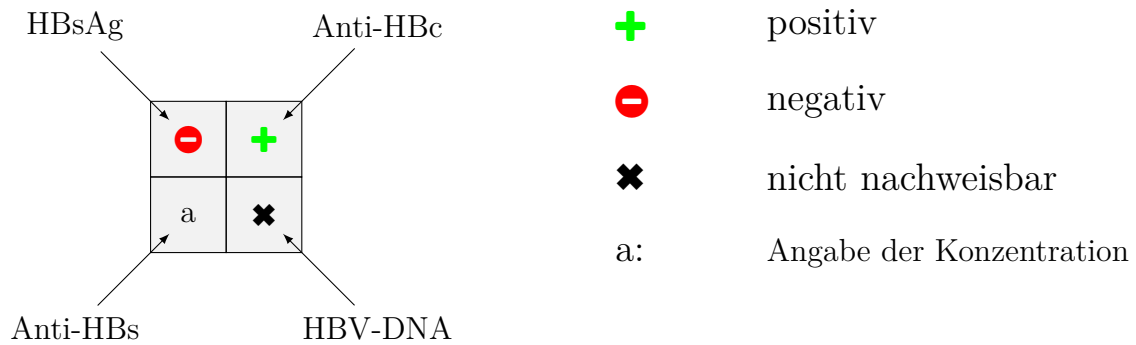
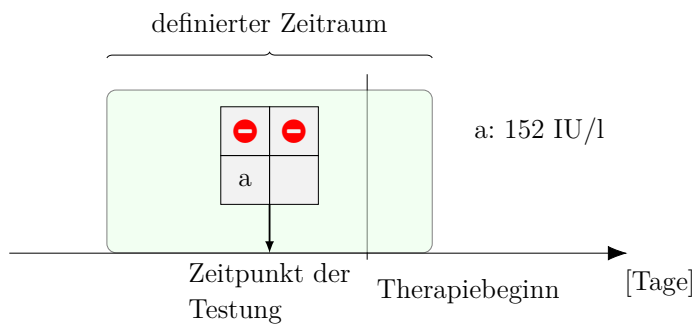


Abbildung 2.4: Darstellung des HBV-Testergebnisses: Beispiel eines Patienten mit durchgemachter Hepatitis B.

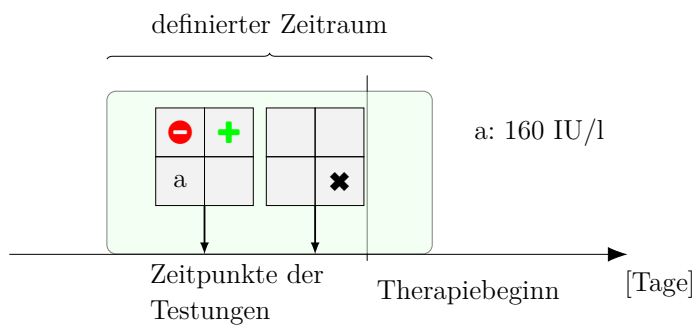


**Beispiel 1:**

**Beschreibung:** Bei dem Patienten wurden HBsAg und Anti-HBc jeweils mit negativem Ergebnis vor Therapiebeginn bestimmt. Zusätzlich wurde Anti-HBs mit 152 IU/l bestimmt.

**Interpretation:** Der Patient ist gegen Hepatitis B geimpft. Er wurde korrekt getestet.

Abbildung 2.5: Darstellung und Interpretation des HBV-Testergebnisses: Beispiel 1.



**Beispiel 2:**

**Beschreibung:** Bei positivem Nachweis von Anti-HBc erfolgte in einer zweiten Testung die Bestimmung der HBV-DNA, welche nicht nachweisbar war. Beide Testungen erfolgten innerhalb des definierten Zeitfensters.

**Interpretation:** Der Befund zeigt eine durchgemachte Hepatitis B. Die Testung wurde korrekt durchgeführt.

Abbildung 2.6: Darstellung und Interpretation des HBV-Testergebnisses: Beispiel 2.



## 2.6 Verwendete Programme zur Datenauswertung und Visualisierung

Für die statistische Auswertung der Daten wurde auf eine computerbasierte Rechenprogrammunterstützung zurückgegriffen. Es wurde Python 3.8 verwendet, um die tabellarisch erfassten Daten automatisiert

1. einzulesen
2. auszuwerten mit Hilfe von statistischen Tests und
3. zu visualisieren.

Die innerhalb von Python (v.3.8.0) angewandten Pakete sind im Detail in der folgenden Tabelle 2.2 aufgelistet.

Tabelle 2.2: Verwendete python-Pakete für die Auswertung der Ergebnisse.

Name	Version	Verwendung
© pandas <sup>1</sup>	(v1.5.0)	Daten auslesen und selektieren
© scipy.stats <sup>2</sup>	(v1.9.3)	Durchführung von statistischen Tests, wie exakter Test nach Fisher und $\chi^2$ -Test
© Matplotlib <sup>3</sup>	(v3.6.2)	Visualisierung der Ergebnisse, z.B. anhand von Kuchen- und Balkendiagrammen

## 2.7 Statistische Methoden

### 2.7.1 Deskriptive Statistik

Mit Hilfe der deskriptiven Statistik erfolgte die Beschreibung des Gesamtkollektivs. Bei stetigen Merkmalen wurden Minimum, Maximum, Mittelwert, Median und Standardabweichung berechnet. Bei nominal- und ordinalskalierten Merkmalen wurden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Anschließend erfolgte die Visualisierung der erhobenen Daten in Form von Tabellen, Kuchen- und Balkendiagrammen.

---

<sup>1</sup><https://github.com/pandas-dev/pandas>

<sup>2</sup><https://github.com/scipy/scipy>

<sup>3</sup><https://github.com/matplotlib/matplotlib>

## 2.7.2 Explorative Statistik

Um Zusammenhänge zwischen zwei kategorialen Variablen herzustellen, fanden die beiden Hypothesentests  $\chi^2$ -Test und exakter Test nach Fisher Anwendung. Beide Tests basieren auf Kontingenztabelle. Nachfolgend werden auf die Bedingungen zur Durchführung und die Berechnung der beiden Tests detaillierter eingegangen.

### $\chi^2$ -Test

Voraussetzung zur Anwendung des  $\chi^2$ -Tests ist, dass ein großer Stichprobenumfang vorliegt. Zudem müssen die beobachteten Häufigkeiten  $\geq$  eins und die erwarteten Häufigkeiten  $>$  fünf pro Zelle sein. Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, empfiehlt sich die Durchführung des exakten Tests nach Fisher [Weiß, 2013, Seite 204; Peacock and Peacock, 2020, Seiten 306, 310]. Der  $\chi^2$ -Test für eine Kontingenztabelle mit  $I$  Zeilen und  $J$  Spalten berechnet sich durch

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \frac{(f_{ij} - f'_{ij})^2}{f'_{ij}}, \quad (2.1)$$

wobei  $f_{ij}$  die beobachtete Häufigkeit und  $f'_{ij}$  die erwartete Häufigkeit jeweils pro Zelle darstellt. Die erwarteten Häufigkeiten  $f'_{ij}$  berechnen sich mit

$$f'_{ij} = \frac{\overbrace{\sum_{k=1}^J f_{ik}}^{\text{Zeilensumme}} \cdot \overbrace{\sum_{l=1}^I f_{lj}}^{\text{Spaltensumme}}}{N}, \quad (2.2)$$

wobei sich die Tabellensumme  $N$  als die Summe der Kontingenztabelleinträge

$$N = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J f_{ij} \quad (2.3)$$

berechnet.

Der errechnete  $\chi^2$ -Wert wird für den Unabhängigkeitstest mit dem sogenannten kritischen Wert  $\chi^2(\alpha, d)$  verglichen. Je nach Anzahl der Freiheitsgrade  $d$  mit

$$d = (I - 1) \cdot (J - 1) \quad (2.4)$$

und in Abhängigkeit des Signifikanzniveaus  $\alpha$  kann ein bestimmter kritischer Wert ermittelt werden (siehe Tabelle 2.3 und Abbildung 2.10). Die Alternativhypothese, welche besagt, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den zwei Variablen besteht, darf angenommen werden, wenn der  $\chi^2$ -Wert größer als der kritische Wert  $\chi^2(\alpha, d)$  ist. Andernfalls muss die Nullhypothese angenommen werden, die von keinem statistisch



signifikanten Zusammenhang zwischen zwei Variablen ausgeht [Weiß, 2013, Seiten 200ff; Peacock and Peacock, 2020, Seite 306].

Bei einer  $2 \times 2$ -Tabelle mit dem Freiheitsgrad  $d = 1$  wird die Korrektur nach Yates vorgenommen, um den  $\chi^2$ -Test konservativer zu machen. Dabei handelt es sich um eine Modifikation der Formel zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests. Der  $\chi^2$ -Test basiert auf der Annahme einer stetigen Zufallsvariablen. Die Häufigkeiten in der Kontingenztabelle hingegen repräsentieren eine diskrete Teststatistik. Um diesen Approximationsfehler, der insbesondere für  $2 \times 2$ -Tabellen und kleine Häufigkeiten ( $N < 20, \min(f_{ij}) < 5$ ) signifikant ist, zu begegnen, schlägt Yates eine allgemeine Stetigkeitskorrektur vor [Yates, 1934]. Konkret wird dabei für  $2 \times 2$ -Kontingenztabelle in der Formel 2.1 der Zähler derart angepasst, dass vom Betrag des Arguments 0,5 subtrahiert wird. Die Formel zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests mit der Korrektur nach Yates ergibt sich somit zu

$$\chi_{2 \times 2\text{-Yates}}^2 = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \frac{(|f_{ij} - f'_{ij}| - 0,5)^2}{f'_{ij}}. \quad (2.5)$$

### Exakter Test nach Fisher

Da die Voraussetzungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests nicht bei jeder  $2 \times 2$ -Tabelle erfüllt sind, wurde zusätzlich der exakte Test nach Fisher angewendet. Er stellt keine Bedingungen zu dessen Durchführung und darf auch bei einem kleinen Stichprobenumfang angewendet werden [Weiß, 2013, Seiten 213f; Peacock and Peacock, 2020, Seite 310; Yatani Koji, 2022]. Die Formel zur Berechnung des exakten Tests nach Fisher lautet

$$p = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{N!a!b!c!d!}. \quad (2.6)$$

$a, b, c, d$  = Werte der Kreuztabelle  
 $N$  = Tabellensumme

Als Basis zum Vergleich der beiden Tests untereinander dient der  $p$ -Wert. Ein signifikantes Ergebnis ist mit  $p < 0,05$  und einem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  definiert.

## 2.8 Erläuterungen zur statistischen Auswertung und Visualisierung der Daten

Bei der statistischen Auswertung und der Darstellung der Ergebnisse wurde eine einheitliche Vorgehensweise gewählt (siehe Abbildung 2.11 mit den entsprechenden Erklärungen in Tabelle 2.4). Es wurden sieben patientenbezogene Faktoren herausgearbeitet und Subgruppen analysiert. Mit Hilfe der Hypothesentests wurde jeder dieser Faktoren auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Erfassung des HBV-Status überprüft.

Abhängig vom zu untersuchenden Merkmal wurde zunächst anhand einer  $2 \times 3$ -,  $3 \times 3$ - oder  $3 \times 4$ -Tabelle ein  $\chi^2$ -Test durchgeführt. Der berechnete  $\chi^2$ -Wert wurde mit dem entsprechenden kritischen Wert verglichen und interpretiert. Bei manchen Kreuztabellen sind die in Kapitel 2.7.2 genannten Bedingungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests nicht immer erfüllt. Zur Vollständigkeit wurde er dennoch durchgeführt. Ein entsprechender Hinweis auf unzureichende Bedingungen findet sich in der jeweiligen Beschreibung zur Abbildung des Hypothesentests. Durch Zusammenfassung von Patientengruppen konnten  $2 \times 2$ -Tabellen generiert werden. Dabei wurde ein einheitliches Schema verfolgt: Die Patienten mit einer nicht korrekten Testung und diejenigen ohne Testung wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. Durch die Erstellung von  $2 \times 2$ -Tabellen gelang es teilweise, die Voraussetzungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests zu erfüllen. Auf deren Grundlage wurde der  $\chi^2$ -Test erneut angewendet. Darüber hinaus erfolgte bei jeder  $2 \times 2$ -Tabelle die Korrektur nach Yates. Der korrigierte  $\chi^2$ -Wert sowie der entsprechende  $p$ -Wert sind mit dem Zusatz (Yates) in den jeweiligen Kapiteln der statistischen Auswertung gekennzeichnet. Zudem wurden der Verlauf des kritischen Wertes in Abhängigkeit vom Signifikanzniveau  $\alpha$  und die Werte der beiden  $\chi^2$ -Werte auf jeweils einer Geraden grafisch dargestellt, um die Signifikanz eines Ergebnisses zu verdeutlichen. Bei jeder  $2 \times 2$ -Tabelle wurde außerdem der exakte Test nach Fisher angewendet. Mit Hilfe des berechneten  $p$ -Wertes kann ein statistisch signifikantes Ergebnis unterstrichen werden.

Tabelle 2.3: Kritische Werte der  $\chi^2$ -Verteilung in Abhängigkeit der Anzahl der Freiheitsgrade und des Signifikanzniveaus  $\alpha$ .

Freiheitsgrad	$\chi^2_{0,90}$ $\alpha = 0,1$	$\chi^2_{0,95}$ $\alpha = 0,05$	$\chi^2_{0,975}$ $\alpha = 0,025$	$\chi^2_{0,99}$ $\alpha = 0,01$	$\chi^2_{0,995}$ $\alpha = 0,005$
1	2,706	3,841	5,024	6,635	7,879
2	4,605	5,991	7,378	9,210	10,597
3	6,251	7,815	9,348	11,345	12,838
4	7,779	9,488	11,143	13,277	14,860
5	9,236	11,070	12,833	15,086	16,750
6	10,645	12,592	14,449	16,812	18,548

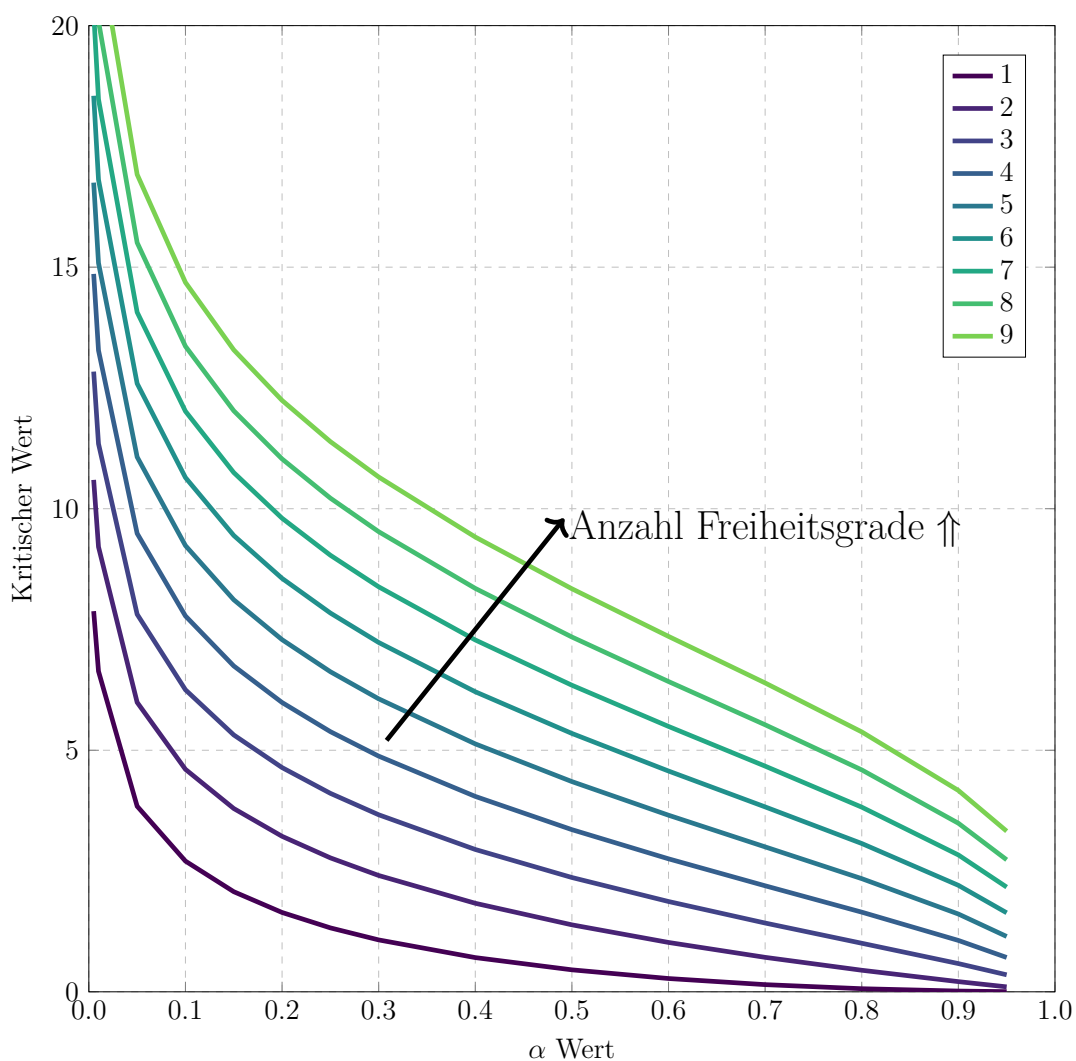


Abbildung 2.10: Verlauf des kritischen Wertes in Abhängigkeit der Freiheitsgrade.

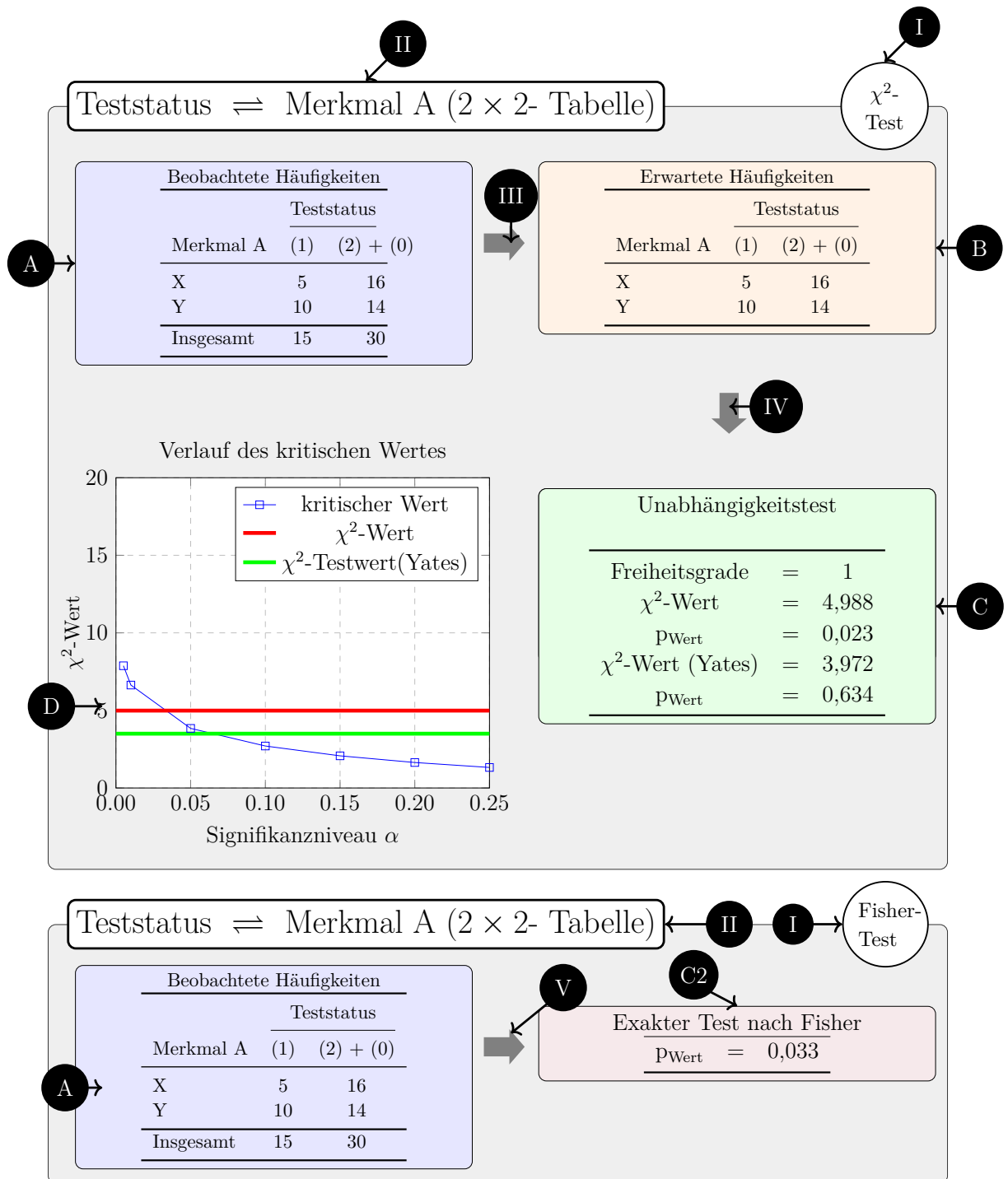


Abbildung 2.11: Exemplarische Darstellung zur schrittweisen Durchführung des  $\chi^2$ -Tests (oben) und des exakten Tests nach Fisher (unten) anhand eines fiktiven Beispiels. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet.

Tabelle 2.4: Erklärungen zur Abbildung 2.11: Exemplarische Darstellung zur schrittweisen Durchführung eines Hypothesentests.

I	Angabe des durchgeführten Hypothesentests ( $\chi^2$ -Test oder exakter Test nach Fisher)
II	Angabe der beiden Merkmale, zwischen denen ein Zusammenhang hergestellt werden soll, sowie Bezeichnung der Kreuztabelle
III	Aus den beobachteten Häufigkeiten werden die erwarteten Häufigkeiten mit der Formel (Zeilensumme $\times$ Spaltensumme)/ Tabellensumme berechnet
IV	Mit Hilfe der Formel (2.1) zur Durchführung des $\chi^2$ -Tests können der $\chi^2$ -Wert und der $p$ -Wert berechnet sowie anhand der Formel (2.5) die Korrektur nach Yates vorgenommen werden
V	Aus den beobachteten Häufigkeiten wird mit der Formel (2.6) für den exakten Test nach Fisher der $p$ -Wert bestimmt
A	Darstellung der Kontingenztabelle mit den beobachteten Häufigkeiten
B	Kontingenztabelle mit den erwarteten Häufigkeiten
C	Zusammenfassung der Ergebnisse nach Durchführung des $\chi^2$ -Tests
C2	Angabe des $p$ -Wertes nach Durchführung des exakten Tests nach Fisher
D	Grafische Darstellung der beiden $\chi^2$ -Werte sowie des kritischen Wertes in Abhängigkeit vom Signifikanzniveau $\alpha$

## 3 Ergebnisse

Dieser Teil meiner Dissertation gliedert sich in drei Abschnitte. Zunächst wird das Gesamtkollektiv beschrieben. Dabei wird jeder patientenbezogene Faktor zuerst im Gesamtkollektiv betrachtet, anschließend findet jeweils eine Unterteilung in Patienten der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz und des MVZ Gastroenterologie statt. Die Visualisierung der Ergebnisse erfolgt anhand von Kuchen- und Balkendiagrammen. Im zweiten Abschnitt werden die Erfassung des HBV-Status und die Interpretation des Testergebnisses hervorgehoben. Anschließend werden die patientenbezogenen Faktoren in Zusammenhang mit dem HBV-Teststatus gebracht und mit Hilfe von Kreuztabellen sowie Balkendiagrammen dargestellt. Letztlich erfolgt die Durchführung der beiden Hypothesentests  $\chi^2$ -Test und exakter Test nach Fisher, um zwei Variablen auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zu überprüfen.

### 3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

#### 3.1.1 Aufteilung nach dem Fachgebiet

Erfasst sind die im Kapitel 2.3 definierten Patienten des Klinikums Esslingen. Insgesamt wurden 138 Patienten untersucht, davon sind 126 Patienten (91,3%) auf die Onkologische Tagesklinik/Ambulanz und zwölf Patienten (8,7%) auf das MVZ Gastroenterologie zurückzuführen (siehe Abbildung 3.1).

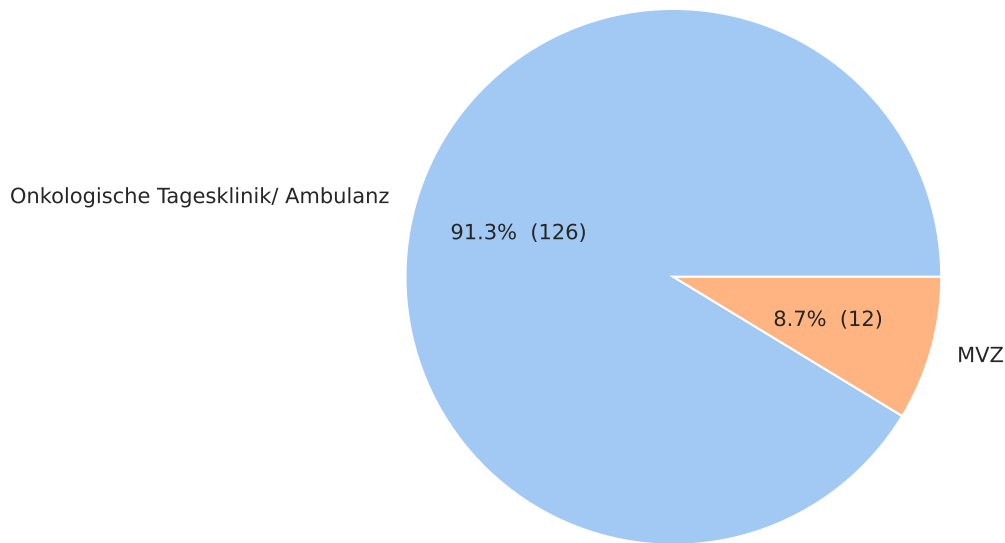


Abbildung 3.1: Verteilung des Gesamtkollektivs auf die Onkologische Tagesklinik/Ambulanz und das MVZ Gastroenterologie ( $n = 138$  Patienten).

#### 3.1.2 Patientenalter bei Therapiebeginn im Jahre 2019

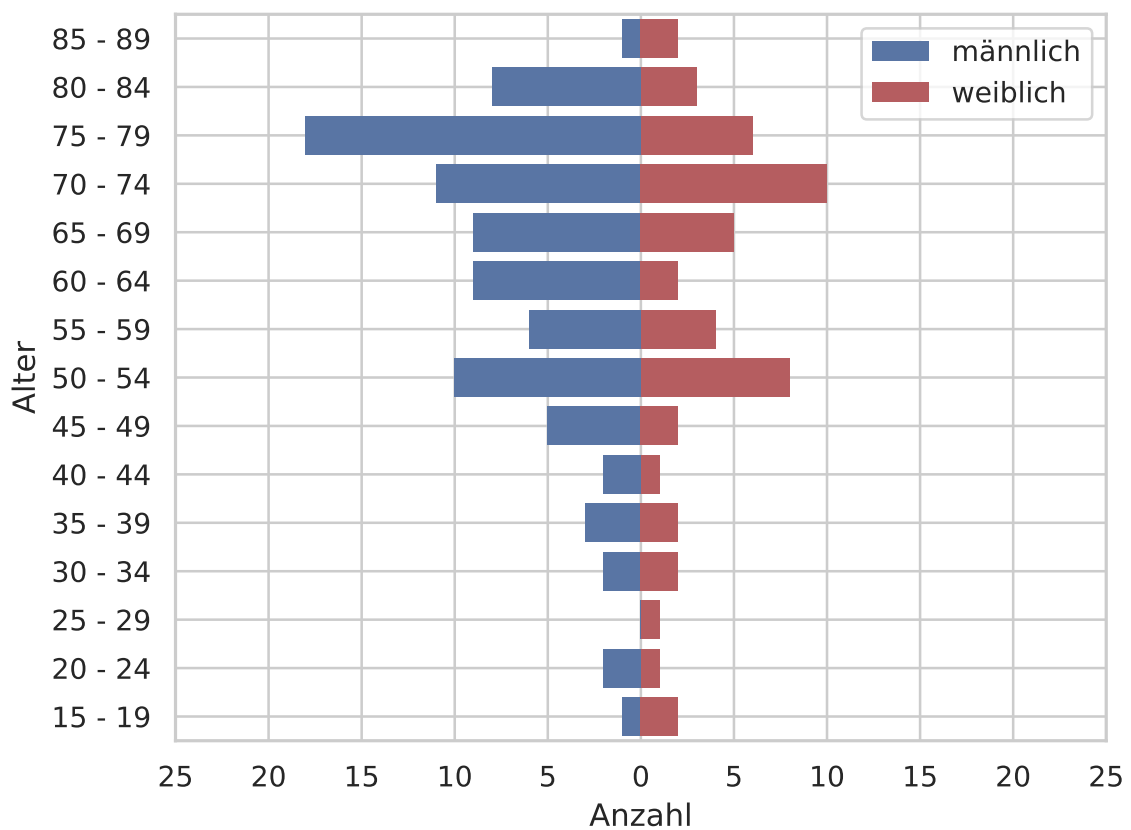
Im Gesamtkollektiv lag das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns im Jahre 2019 bei 61,8 Jahren (Minimum: 18 Jahre, Maximum: 88 Jahre). Männer waren im Durchschnitt 62,9 Jahre alt (Minimum: 18 Jahre, Maximum: 85 Jahre) und Frauen 60,0 Jahre alt (Minimum: 18 Jahre, Maximum: 88 Jahre) (siehe Tabelle 3.1). Im jüngeren (< 29. Lebensjahr) und im fortgeschrittenen Alter (> 85. Lebensjahr) überwiegt jeweils der weibliche Anteil. Im Alter von 75 bis 79 Jahren sticht der Anteil der Männer hervor (siehe Abbildung 3.2).

Bei Patienten der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz reicht die Altersspanne von 18 bis 88 Jahre (Mittelwert: 64,4 Jahre). Diese Altersangaben bilden zugleich das Mindest- und das Maximalalter der Frauen ab (Durchschnittsalter: 61,2 Jahre). Männer waren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mindestens 39 Jahre und maximal 85 Jahre alt (Durchschnittsalter: 66,3 Jahre).

Das Alter der MVZ-Patienten lag zwischen 18 und 66 Jahren (Durchschnittswert: 35,3 Jahre). Sowohl der jüngste, weibliche als auch der jüngste, männliche Patient war 18 Jahre alt. Beim männlichen Geschlecht wurde spätestens im Alter von 52 Jahren eine Therapie begonnen, beim weiblichen Geschlecht maximal mit 66 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Männer lag bei 33,3 Jahren, bei den Frauen bei 41,0 Jahren.

Tabelle 3.1: Altersstatistik bei Therapiebeginn nach dem Geschlecht.

	Merkmale					
	Anzahl	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
weiblich	51	18	88	66,0	60,0	18,0
männlich	87	18	85	65,0	62,9	15,3
Insgesamt	138	18	88	65,5	61,8	16,3

Abbildung 3.2: Demografie: Verteilung des Alters bei Therapiebeginn in 5 Jahres-Gruppen nach dem Geschlecht ( $n = 138$  Patienten, 87 Männer und 51 Frauen).



### 3.1.3 Geschlechterverteilung

Mit 63,0% (87 von 138 Patienten) dominiert das männliche Geschlecht das Gesamtkollektiv. Frauen repräsentieren einen Anteil von 37,0% (51 von 138 Patienten) (siehe Abbildung 3.3). Der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz entstammen 78 Männer und 48 Frauen. Dementsprechend beinhaltet das Kollektiv des MVZ neun Männer und drei Frauen.

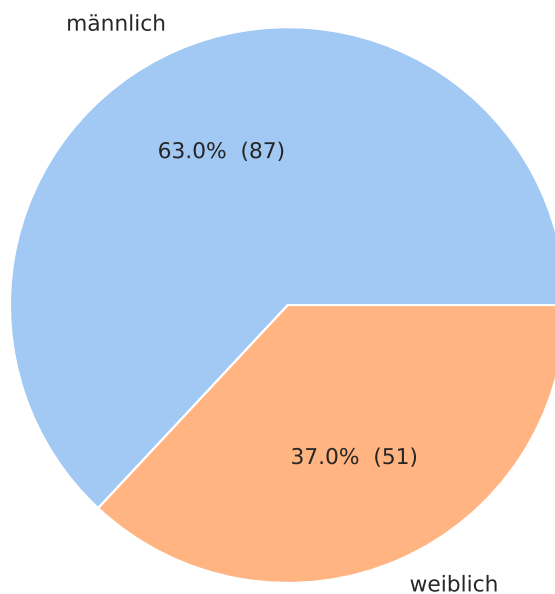


Abbildung 3.3: Geschlechterverteilung ( $n = 138$  Patienten).

### 3.1.4 Hauptdiagnose

Jeder der 138 Patienten leidet entweder unter einer (hämato-) onkologischen Erkrankung oder einer CED. Wurden zwei (hämato-) onkologische Erkrankungen gleichzeitig diagnostiziert, so wurde die Erkrankung erhoben, weshalb im Jahre 2019 zuerst eine entsprechende zytostatische oder immunsuppressive Therapie eingeleitet wurde. Die Einteilung der Hauptdiagnosen erfolgt in sieben Gruppen. Mit 42,8% (59 von 138) haben Karzinome des Gastrointestinaltrakts den größten Anteil. Karzinome des Pankreas sind mit 15,9% (22 von 138) vertreten. Hier sind Pankreaskarzinome, neuroendokrine Tumoren des Pankreas und Papillenkarcinome zusammengefasst. Eine weitere Gruppe bilden die malignen Lymphome mit 14,5% (20 von 138). Sie beinhaltet sowohl Hodgkin- als auch Non-Hodgkin-Lymphome. Hepatobiliäre Karzinome repräsentieren einen Anteil von 8,7% (12 von 138). Zwei der acht HCC sind nachweislich auf dem Boden einer Hepatitis B entstanden. In der Gruppe der sonstigen Diagnosen sind verschiedene Erkrankungen zusammengefasst, die im Patientenkollektiv weniger (zu 7,2%, 10 von 138) vertreten sind, wie z.B. das maligne Melanom und das Prostatakarzinom. Drei von 138 Patienten (2,2%)

leiden unter einer akuten Leukämie. Sie werden als eigenständige Gruppe hervorgehoben, da sie bei der statistischen Auswertung in Kapitel 3.3.7 mit den malignen Lymphomen zu einer Gruppe zusammengefasst werden. Zwölf der 138 Patienten (8,7%) erhielten aufgrund einer CED eine Therapie im MVZ Gastroenterologie (siehe Abbildung 3.4). Davon erkrankten vier Patienten an einem Morbus Crohn, acht Patienten wurden wegen einer Colitis ulcerosa behandelt (siehe Tabelle 3.2).

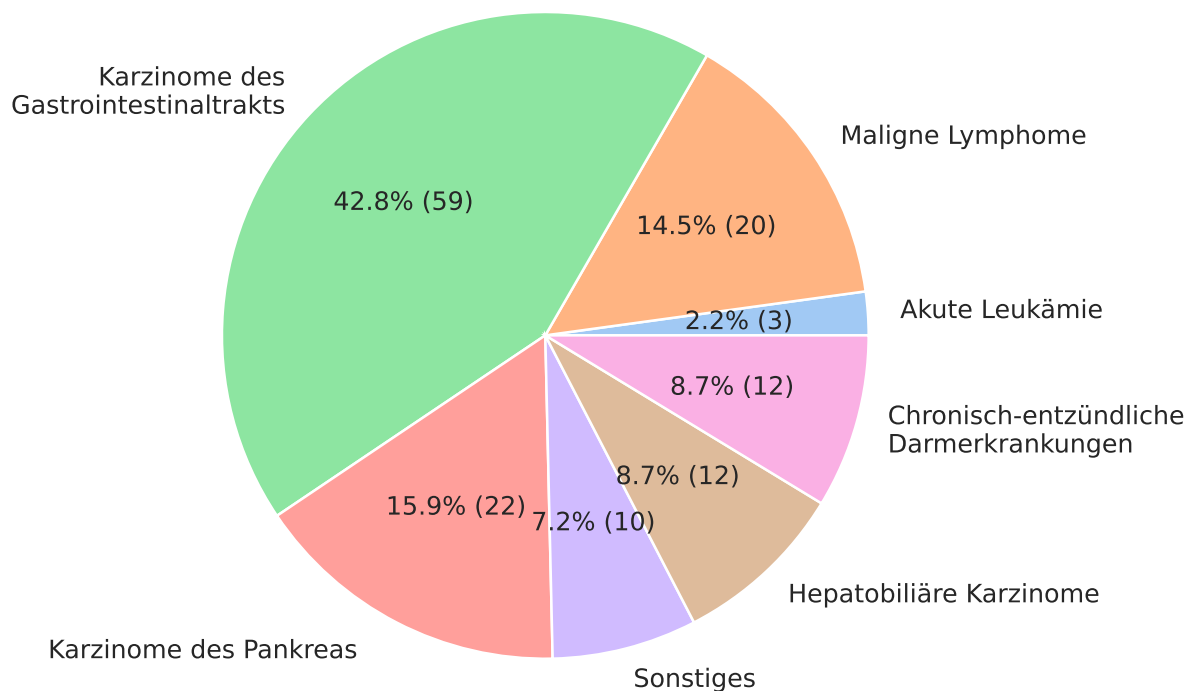


Abbildung 3.4: Verteilung der Hauptdiagnosen ( $n = 138$  Patienten).

Tabelle 3.2: Hauptdiagnosen, in sieben Gruppen unterteilt.

Diagnose	Anzahl
<b>Gruppe 1: Akute Leukämie</b>	<b>3</b>
Akute myeloische Leukämie (AML)	3
<b>Gruppe 2: Maligne Lymphome</b>	<b>20</b>
Hodgkin-Lymphome	4
Non-Hodgkin-Lymphome:	
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	2
Splenisches Marginalzonenlymphom	2
Mantelzelllymphom	3
Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	5

*Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite*

### 3 Ergebnisse

Indolentes, nicht klassifizierbares Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe	1
Multiples Myelom	1
Peripheres T-Zell-Lymphom	1
Morbus Waldenström	1
<b>Gruppe 3: Karzinome des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>59</b>
Ösophaguskarzinom	8
Magenkarzinom	6
Dünndarmkarzinom	1
Colonkarzinom	20
Rektumkarzinom	18
Analkarzinom	5
Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)	1
<b>Gruppe 4: Karzinome des Pankreas</b>	<b>22</b>
Pankreaskarzinom	18
Neuroendokriner Tumor des Pankreas (NET)	1
Papillenkarzinom	3
<b>Gruppe 5: Hepatobiliäre Karzinome</b>	<b>12</b>
Cholangiokarzinom (CCA)	3
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	8
Kombiniertes hepatozelluläres Karzinom/Cholangiokarzinom (HCC/CCA)	1
<b>Gruppe 6: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)</b>	<b>12</b>
Morbus Crohn	4
Colitis ulcerosa	8
<b>Gruppe 7: Sonstige</b>	<b>10</b>
Cancer of Unknown Primary (CUP-Syndrom)	3
Sarkom	3
Malignes Melanom	1
Prostatakarzinom	1
Essenzielle Thrombozythämie	1
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1
<b>Insgesamt</b>	<b>138</b>

### 3.1.5 Begonnene Therapien im Jahre 2019 und damit verbundenes HBV-Reaktivierungsrisiko

Gemäß der in Kapitel 2.4 erläuterten Definition zur Einteilung der Therapien nach deren potenziellen Reaktivierungsrisiko für eine Hepatitis B wurden vier Gruppen generiert: Therapien mit hohem, moderatem, niedrigem und unbekanntem Reaktivierungsrisiko. Zu Gunsten der Übersicht wird bei der Darstellung der Therapien in den nachfolgenden Tabellen auf Doppelnennungen verzichtet. So wurde beispielsweise eine Therapie mit Rituximab und Bendamustin der Kombinations-/Hochdosismtherapie zugeordnet. Das in der Therapie enthaltene Rituximab wurde nicht zusätzlich unter B-Zell-depletierenden Agenzien aufgeführt.

Zu zwei Dritteln (66,7%, 92 von 138) und damit am häufigsten ist die Gruppe mit einem hohen Reaktivierungsrisiko vertreten (siehe Abbildung 3.5). Sie setzt sich zum Großteil (93,4%, 86 von 92) aus den Kombinations-/Hochdosismtherapien zusammen (Tabelle 3.3). Bei drei von 92 Patienten (3,3%) wurde aufgrund eines HCC entweder eine TACE oder eine Leberresektion durchgeführt. Zwei von 92 Patienten (2,2%) zählen aufgrund einer Monotherapie mit dem B-Zell-depletierenden Agenz Rituximab zur Gruppe mit einem hohen Reaktivierungsrisiko. Ein Patient (1,1%) erhielt eine alleinige Behandlung mit dem Anthrazyklin Doxorubicin. Jeweils ungefähr ein Sechstel stellen Therapien mit einem moderaten (14,5%, 20 von 138) und einem unbekanntem Reaktivierungsrisiko dar (17,4%, 24 von 138). Mehr als die Hälfte der Therapien mit einem moderaten Reaktivierungsrisiko (55,0%, 11 von 20) sind auf das Kollektiv des MVZ Gastroenterologie zurückzuführen. Elf der zwölf MVZ-Patienten (91,7%) mit einer CED bekamen eine Therapie entweder mit einem TNF-Inhibitor oder mit einem Zytokin-/ Integrin-Inhibitor. Die restlichen 45,0% (9 von 20) erhielten eine Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor oder mit direkt antiviral wirkenden Medikamenten aufgrund einer Hepatitis-C-Infektion (siehe Tabelle 3.4). Bei einem Patienten wurde zwar ein Hodgkin-Lymphom diagnostiziert, jedoch wurde vor Beginn der Chemotherapie zunächst eine DAA-Therapie aufgrund der Feststellung einer HCV-Infektion begonnen. Therapien mit einem unbekanntem Reaktivierungsrisiko stellen Substanzen wie Gemcitabine, Capecitabin, Pembrolizumab oder Hydroxyurea dar (Tabelle 3.6). Zwei von 138 Patienten (1,4%) bekamen eine Therapie mit niedrigem Reaktivierungsrisiko. Ein Patient erhielt eine Therapie mit Sorafenib bei einem HCC. Ein MVZ-Patient erhielt das Immunsuppressivum Azathioprin aufgrund einer CED (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.3: Therapien mit hohem HBV-Reaktivierungsrisiko.

Therapiebeschreibung	Anzahl
<b>Hochdosis-/Kombinations-Chemotherapie:</b>	
Cytarabin + Idarubicin	1
Cytarabin + Daunorubicin	2
5-Fluorouracil/Mitomycin	5
R-CHOP <sup>1</sup>	5
Rituximab + Bendamustin	2
FOLFOX <sup>2</sup>	13
Gemcitabine + nab-Paclitaxel <sup>3</sup>	9
Gemcitabine + Oxaliplatin	1
Gemcitabine + Cisplatin	2
FOLFOXIRI <sup>4</sup> + Bevacizumab	3
5-Fluorouracil/ Folinsäure + Bevacizumab	1
Capecitabin + Oxaliplatin	2
FOLFIRI <sup>5</sup>	2
FOLFIRI <sup>5</sup> + Panitumumab	1
FOLFOXIRI <sup>4</sup>	2
FLO <sup>6</sup>	2
FLOT <sup>7</sup>	7
FLO <sup>6</sup> + Trastuzumab	1
R-CHOP <sup>1</sup> + R-DHAP <sup>8</sup> , alternierend	1
ABVD <sup>9</sup>	1
BEACOPP <sup>10</sup>	2
DVd <sup>11</sup>	1
Cisplatin + Etoposid	2
Cisplatin + 5-Fluorouracil	1
Carboplatin + Paclitaxel	1
FOLFIRINOX <sup>12</sup>	5
FOLFOX <sup>2</sup> + Aflibercept	1

*Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite*

<sup>1</sup>R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon

<sup>2</sup>FOLFOX: Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin

<sup>3</sup>nab-Paclitaxel: nanoparticle albumin-bound-paclitaxel

<sup>4</sup>FOLFOXIRI: Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan

<sup>5</sup>FOLFIRI: Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan

<sup>6</sup>FLO: Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin

<sup>7</sup>FLOT: Folinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Docetaxel

<sup>8</sup>R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin

<sup>9</sup>ABVD: Adriamycin (Doxorubicin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin

<sup>10</sup>BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin (Doxorubicin), Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednisolon

<sup>11</sup>DVd: Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason

<sup>12</sup>FOLFIRINOX: Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin

### 3 Ergebnisse

Therapiebeschreibung	Anzahl
Doxorubicin + Ifosfamid	2
CHOP <sup>13</sup>	1
Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab	1
Carboplatin, Etoposid	1
Capecitabin + Bevacizumab	1
FOLFIRI <sup>5</sup> + Bevacizumab	1
Ipilimumab + Nivolumab	1
DRC <sup>14</sup>	1
Streptozotocin + 5-Fluorouracil	1
<b>B-Zell-depletierende Agenzien: Rituximab (Monotherapie)</b>	<b>2</b>
<b>Anthrazykline: Doxorubicin</b>	<b>1</b>
<b>TACE/Resektion bei HCC-Patienten</b>	<b>3</b>
<b>Insgesamt</b>	<b>92</b>

Tabelle 3.4: Therapien mit moderatem HBV-Reaktivierungsrisiko.

Therapiebeschreibung	Anzahl
<b>TNF-Inhibitoren:</b>	
Adalimumab	3
Infliximab	3
<b>Zytokin-/Integrin-Inhibitoren:</b>	
Ustekinumab	2
Vedolizumab	3
<b>Tyrosinkinaseinhibitoren:</b>	
Lenvatinib	3
Imatinib	1
Osimertinib	1
Ibrutinib	3
<b>DAA-Therapie bei HCV-Infektion: Glecaprevir + Pibrentasvir</b>	<b>1</b>
<b>Insgesamt</b>	<b>20</b>

<sup>13</sup>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon

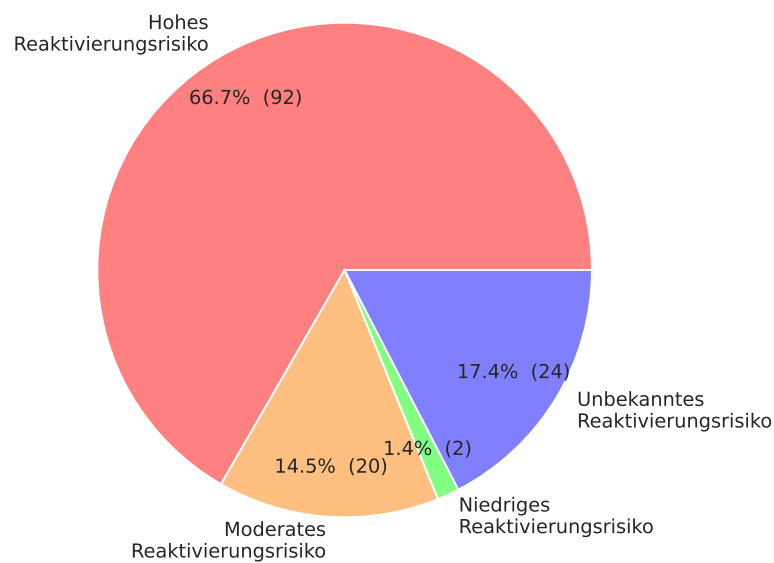
<sup>14</sup>DRC: Dexamethason, Rituximab, Cyclophosphamid

Tabelle 3.5: Therapien mit niedrigem HBV-Reaktivierungsrisiko.

Therapiebeschreibung	Anzahl
Azathioprin	1
Sorafenib bei HCC-Patienten	1
<b>Insgesamt</b>	<b>2</b>

Tabelle 3.6: Therapien mit unbekanntem HBV-Reaktivierungsrisiko.

Therapiebeschreibung	Anzahl
Gemcitabine (Monotherapie)	5
Capecitabin (Monotherapie)	16
Pembrolizumab	2
Hydroxyurea	1
<b>Insgesamt</b>	<b>24</b>

Abbildung 3.5: Verteilung des potenziellen Reaktivierungsrisikos einer Therapie in die vier Gruppen hoch, moderat, niedrig und unbekannt ( $n = 138$  Patienten).

### 3.1.6 ECOG-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Der ECOG-Status steht in Verbindung mit (hämato-) onkologischen Grunderkrankungen. Demnach trifft dieses Merkmal nur auf Patienten der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz zu. Bei zwei Patienten ging der ECOG-Status nicht aus den Daten hervor, sodass sich das Kollektiv bei der Beschreibung und Auswertung des ECOG-Status auf 124 Patienten reduziert. Beim Großteil der Patienten (75,8%, 94 von 124) lag der ECOG-Status bei 0. 29 von 124 Patienten (23,4%) hatten einen ECOG-Status von 1. Lediglich bei einem Patienten (0,8%) war ein ECOG-Status von 2 dokumentiert (siehe Abbildung 3.6).

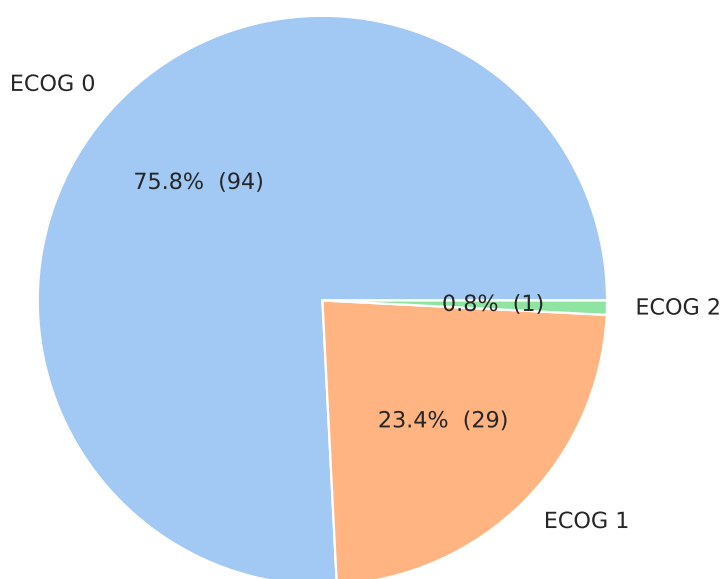


Abbildung 3.6: ECOG-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ( $n = 124$  Patienten).

### 3.1.7 Therapieziel

Anhand der Dokumentation aus Arztbriefen, der Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz oder des festgelegten Tumorstadiums der Hauptdiagnose konnten Rückschlüsse auf das Therapieziel gezogen werden. Bei Patienten des MVZ Gastroenterologie wurde aufgrund einer CED ein kuratives Behandlungskonzept (komplette Remission) angenommen. 57 der 138 Patienten (41,3%) befanden sich in einem palliativen Zustand (siehe Abbildung 3.7).



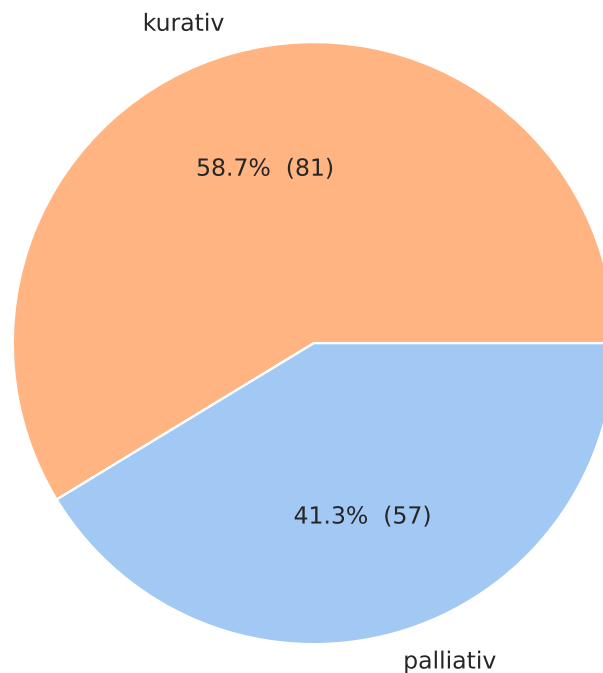


Abbildung 3.7: Therapieziel palliativ versus kurativ ( $n = 138$  Patienten).

#### 3.1.8 Relevante Nebenerkrankungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Bei 73 der 138 Patienten wurden relevante Nebenerkrankungen dokumentiert. Aufgrund von Multimorbiditäten sind Mehrfachnennungen möglich. Es lagen 134 Einträge vor. Als relevant wurden kardiale Vorerkrankungen, wie eine arterielle Hypertonie, eine bekannte koronare Herzkrankheit (KHK), ein stattgehabter Myokardinfarkt und eine Herzinsuffizienz, eingestuft. Zudem fanden gastroenterologische Nebenerkrankungen, wie Leberzirrhose, chronische HCV-Infektionen sowie eine durchgemachte und chronische Hepatitis B Berücksichtigung. Zusätzlich wurden ein bekannter Diabetes mellitus Typ 2, eine chronische Niereninsuffizienz und pulmologische Erkrankungen, wie Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), erhoben. Außerdem wurden maligne Vorerkrankungen dokumentiert. Aufgrund deren wurde vor 2019 keine immunsuppressive/ zytostatische Therapie eingeleitet. Es erfolgte entweder ein operativer Eingriff, eine Radiatio, eine Hormontherapie oder gar keine Behandlung. Bei den restlichen Patienten waren neben der Hauptdiagnose keine weiteren Vorerkrankungen beschrieben oder sie wurden als nicht relevant gewertet.

Eine arterielle Hypertonie trat mit 68,5% (50 von 73 Patienten) am häufigsten auf. Eine KHK/Myokardinfarkt wurde bei 28,8% (21 von 73 Patienten) dokumentiert. 26,0% (19 von 73 Patienten) waren an einem Diabetes mellitus Typ 2 vorerkrankt. Bei 13 der 73 Patienten (17,8%) war eine maligne Vorerkrankung bekannt. Davon wurden bei drei

Patienten bereits ein Mammakarzinom diagnostiziert. Jeweils zwei Patienten litten unter einem Prostata- oder Lungenkarzinom. Bei jeweils einem Patienten wurde bereits die Diagnose eines malignen Melanoms, einer chronischen lymphatischen Leukämie oder eines Hoden-, Colon- oder Ovarialkarzinoms gestellt. Lediglich bei einem Patienten des MVZ war eine relevante Nebenerkrankung (Nierenzellkarzinom) bekannt. Jeweils sechs Patienten (8,2%) hatten eine Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder chronische Niereninsuffizienz. Bei fünf Patienten (6,8%) lag eine durchgemachte Hepatitis B vor (siehe Abbildung 3.8). Ein Patient hatte eine chronische Hepatitis B (vergleiche Kapitel 3.2).

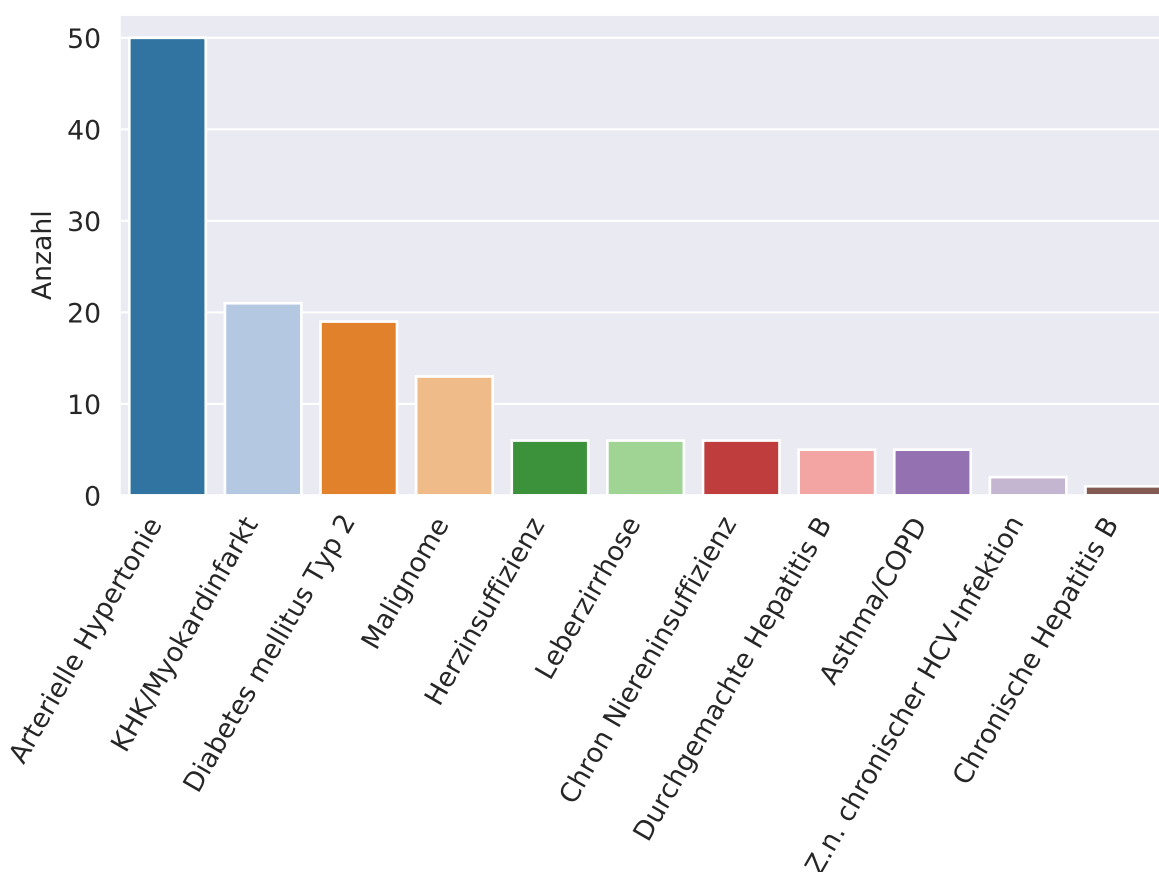


Abbildung 3.8: Nebenerkrankungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ( $n = 73$  Patienten, 134 Einträge, Mehrfachnennungen möglich).

### 3.2 Auswertung des HBV-Status

Gemäß der Definition zur Einteilung der Patienten anhand ihres HBV-Teststatus in Kapitel 2.5 erfolgt die Bildung von drei Gruppen: Korrekt getestetete, nicht korrekt getestetete und überhaupt nicht getestetete Patienten. 54 von 138 Patienten (39,1%) kam eine korrekte Testung zu. Zusätzlich wurden 13 von 138 Patienten (9,4%) nicht korrekt getestet. Die restlichen Patienten (71 von 138, 51,4%) erhielten keine HBV-Testung (siehe Abbildung 3.9).

Das Gesamtkollektiv von 138 Patienten setzt sich aus 126 Patienten der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz und zwölf Patienten des MVZ Gastroenterologie zusammen. Zehn der zwölf MVZ-Patienten (83,3%) wurden korrekt getestet (siehe Abbildung 3.14, Patienten-Nummern 45-54). Jeweils ein Patient (je 8,3%) erhielt eine nicht korrekte oder keine HBV-Testung (siehe Abbildung 3.10, Patienten-Nummer 13).

Wie in Kapitel 2.5 beschrieben, gibt es zwei mögliche Gründe für die Zuordnung eines Patienten zur Gruppe der nicht korrekt Getesteten. Es wurde der definierte Zeitraum (maximal 18 Monate vor Therapiebeginn oder innerhalb des ersten Therapiezyklus) nicht eingehalten und/ oder die erforderlichen HBV-Parameter (HBsAg und Anti-HBc, gegebenenfalls HBV-DNA) wurden nicht vollständig innerhalb des definierten Zeitfensters bestimmt. Auf drei Patienten trafen jeweils beide Gründe der nicht korrekten Testung zu, weshalb es hinsichtlich der Begründung zu Doppelnennungen kommt. Der Hauptgrund für eine nicht korrekte Testung ist die fehlende Bestimmung von Anti-HBc (8 von 13 Patienten, 61,5%). Bei drei von 13 Patienten (23,1%) wurde das HBsAg nicht bestimmt. Fünf Patienten (38,5%) erfuhren mindestens eine HBV-Testung außerhalb des definierten Zeitfensters (siehe Abbildung 3.10). Davon erhielten zwei Patienten eine vollständige HBV-Testung, jedoch mit ungefähr sechs Jahren vor Therapiebeginn, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (siehe Abbildung 3.10, Patienten-Nummer 12) bzw. mit neun Monaten nach Therapiebeginn, im Rahmen der Diagnostik eines akuten Leberversagens (siehe Abbildung 3.10, Patienten-Nummer 4) deutlich außerhalb des Zeitrahmens. Ein Patient (siehe Abbildung 3.10, Patienten-Nummer 9) erhielt lediglich eine Bestimmung von HBsAg und Anti-HBs außerhalb des definierten Zeitfensters. Dem Patienten mit der Nummer 1 kamen zwei HBV-Testungen zu. Einmal im Jahr 2013, als eine chronische HCV-Infektion diagnostiziert und entsprechend antiviral behandelt wurde, erfolgte die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc. Bei positivem Nachweis von Anti-HBc erfolgte jedoch keine Bestimmung der HBV-DNA. 19 Tage nach Therapiebeginn im Jahr 2019 wurde lediglich HBsAg bestimmt. Ein weiterer Patient (siehe Abbildung 3.10, Patienten-Nummer 11) erfuhr sowohl innerhalb als auch außerhalb des definierten Zeitfensters lediglich eine Bestimmung des HBsAg. Wie der Zeitstrahl der nicht korrekt Getesteten in Abbildung 3.10 zeigt, hätte eine Vergrößerung des definierten Zeitfensters auf eine längere Zeitspanne keine erhebliche Änderung zur Zuordnung der Patienten zu einer anderen Gruppe erbracht. Eine Vergrößerung des Zeitraums (auf circa sechs Jahre vor und neun Monate nach Therapiebeginn) hätte zur Zuordnung lediglich zweier Patienten mit einer vollständigen HBV-Testung zur Gruppe der korrekt Getesteten geführt.

Folgende Patienten wurden der Gruppe der korrekt Getesteten zugeordnet: Sie erfuhren mindestens einmal die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc maximal 18 Monate vor Therapiebeginn oder innerhalb des ersten Therapiezyklus. Sollte HBsAg positiv oder HBsAg negativ und Anti-HBc positiv sein, schließt sich innerhalb des definierten Zeitfensters eine Bestimmung der HBV-DNA an. Ist bereits vor Therapiebeginn eine durchgemachte oder eine chronische Hepatitis B bei dem Patienten bekannt, erhielt dieser zumindest eine Bestimmung der HBV-DNA innerhalb des definierten Zeitfensters. 54 von 138 Patienten (39,1%) kam eine korrekte Testung zu. Der Großteil der Patienten (49 von 54, 90,7%) erhielt vor Beginn oder am Tag der Therapieeinleitung mindestens eine korrek-

te HBV-Testung. Lediglich fünf Patienten (9,3%) wurden nach Therapiebeginn erstmalig korrekt getestet (siehe Abbildungen 3.11 bis 3.14). Zehn der 54 Patienten (18,5%) wiesen Besonderheiten bei den Ergebnissen ihres HBV-Status auf. Bei fünf Patienten wurde eine durchgemachte Hepatitis B festgestellt (siehe gelbe Markierungen der Abbildungen 3.11 bis 3.14). Im Rahmen des HBV-Screenings konnte bei einem Patienten eine chronische Hepatitis B als Zufallsbefund diagnostiziert werden (siehe rote Markierung, Abbildung 3.11). Er erhielt begleitet zur Chemotherapie und sechs Monate nach Therapieende eine entsprechende antivirale Therapie. Bei einem anderen Patienten ist eine chronische Hepatitis B seit 2011 bekannt. Ihm kam seit Diagnosestellung, während der immunsuppressiven/zytostatischen Therapie und bis zu seinem Tod im Jahre 2020 eine antivirale Therapie gegen Hepatitis B zu. Zudem erhielt er regelmäßige Bestimmungen der HBV-DNA (siehe grüne Markierung, Abbildung 3.13). Zwei Patienten zeigten einen „Anti-HBc only“- Status (siehe blaue Markierungen, Abbildungen 3.13 und 3.14). Bei einem anderen Patienten ergab sich folgender Befund: HBsAg negativ, Anti-HBc positiv und HBV-DNA nicht nachweisbar (siehe graue Markierung, Abbildung 3.14). Aufgrund der fehlenden Bestimmung des Anti-HBs ist keine genaue Diagnosestellung möglich. Bei Positivität des Anti-HBs ( $> 10$  IU/l) ist von einer durchgemachten Hepatitis B auszugehen. Bei Negativität oder Anti-HBs  $< 10$  IU/l läge ein „Anti-HBc only“- Status vor (vergleiche Kapitel 1.4.2 zur Deutung der Hepatitis-B-Parameter). Aus der in Arztbriefen dokumentierten Anamnese oder anhand von Vermerken aus einem vorgelegten Impfausweis ging lediglich bei einem Patienten der Onkologischen Tagesklinik/ Ambulanz eine Information bezüglich einer durchgeführten Hepatitis-Impfung hervor. Bei ihm erfolgte die letzte Immunisierung gegen Hepatitis A und B im Jahre 2000.

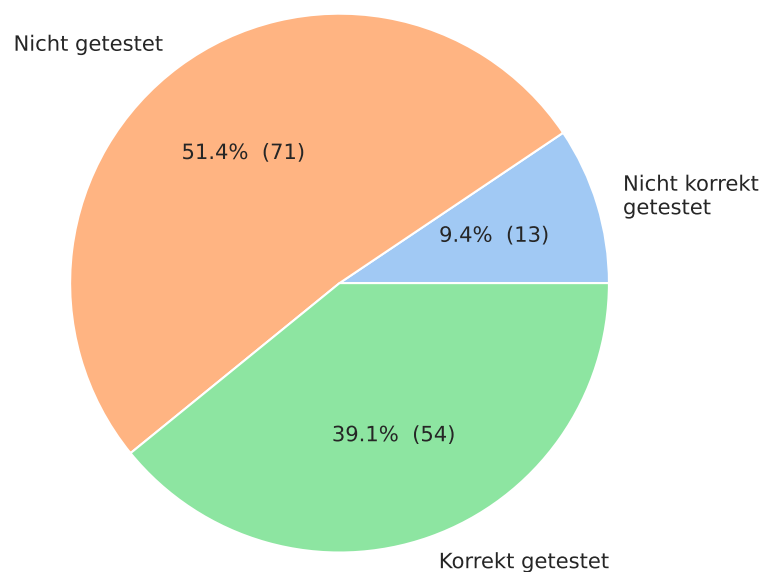


Abbildung 3.9: Verteilung des HBV-Teststatus in die drei Gruppen: Korrekt getestet, nicht korrekt getestet und nicht getestet ( $n = 138$  Patienten).

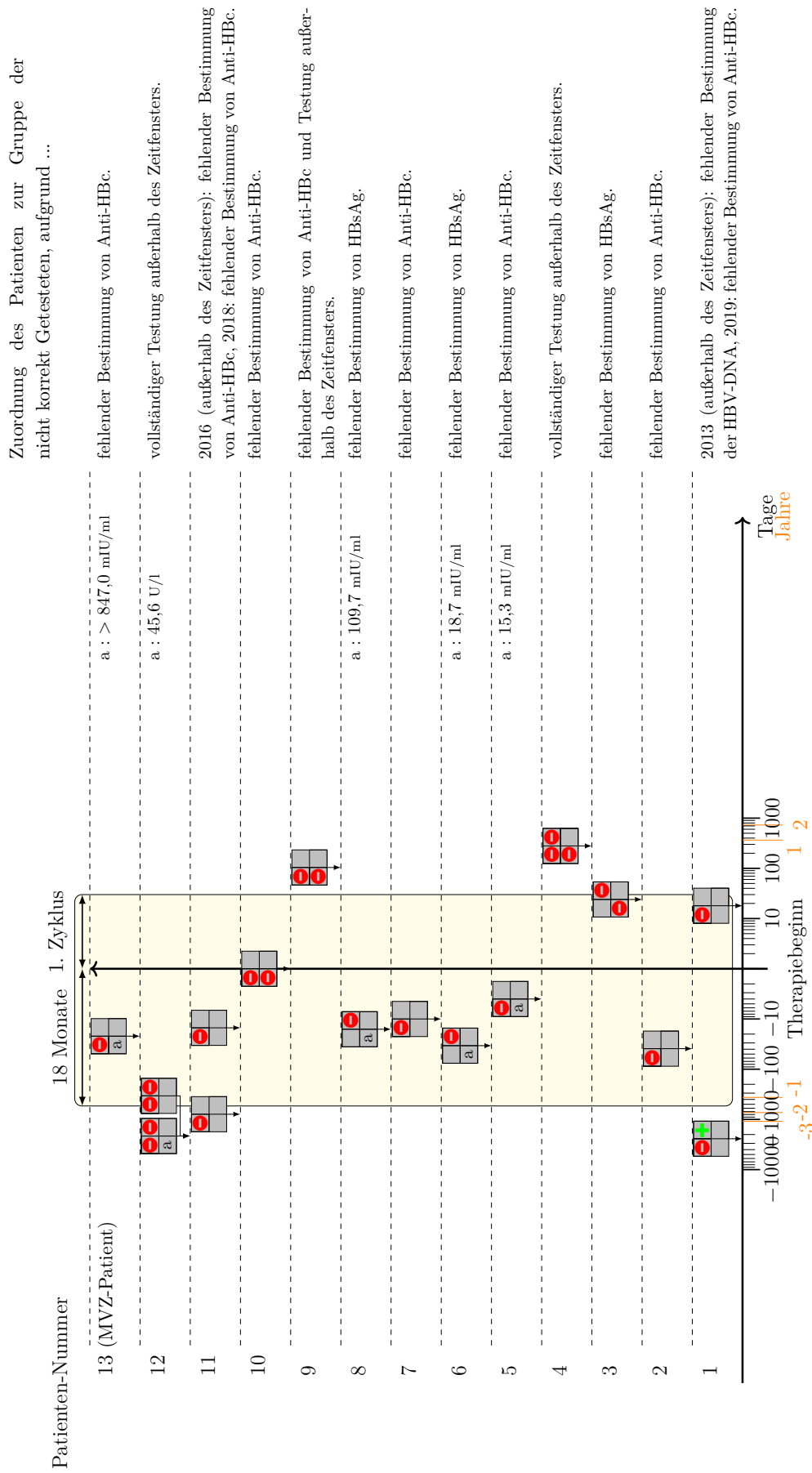


Abbildung 3.10: Zeitstrahl I: Grafische Darstellung der HBV-Testergebnisse der nicht korrekt getesteten Patienten 1-13 mit einem Patienten pro Zeile auf einer logarithmischen Zeitachse.

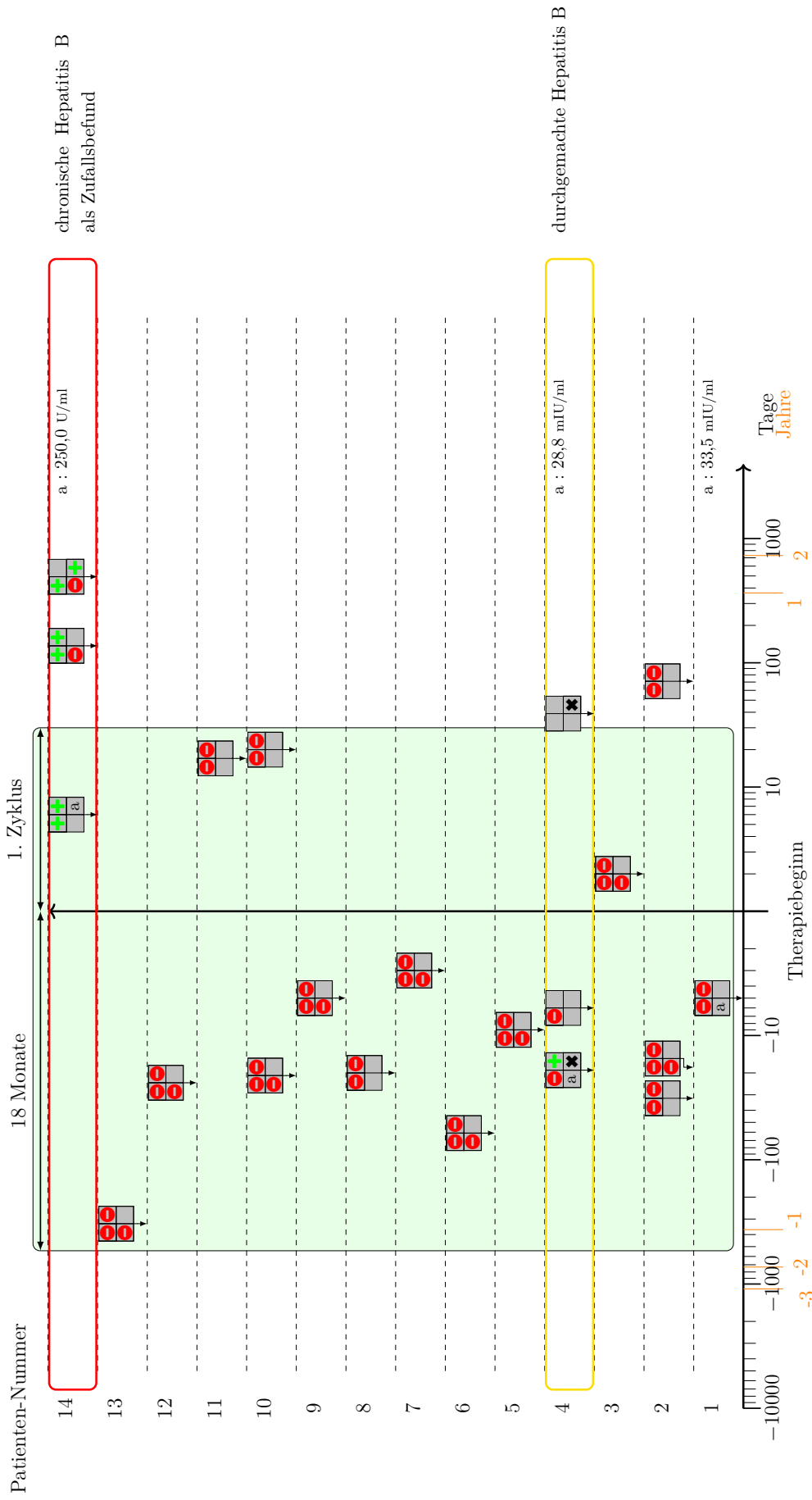


Abbildung 3.11: Zeitstrahl II: Grafische Darstellung der HBV-Testergebnisse der korrekt getesteten Patienten 1-14 mit einem Patienten pro Zeile auf einer logarithmischen Zeitachse.

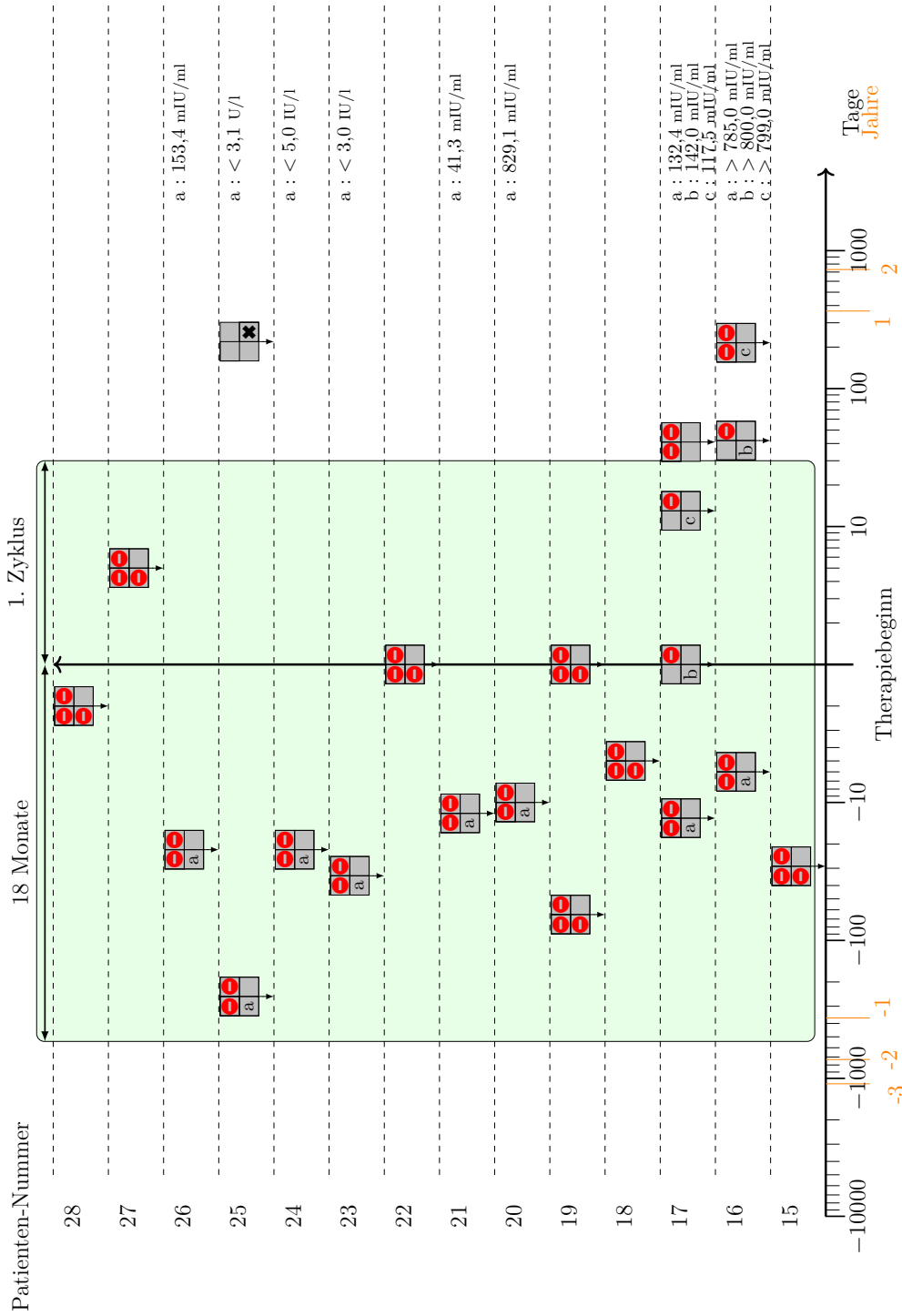


Abbildung 3.12: Zeitstrahl III: Grafische Darstellung der HBV-Testergebnisse der korrekt getesteten Patienten 15-28 mit einem Patienten pro Zeile auf einer logarithmischen Zeitachse.

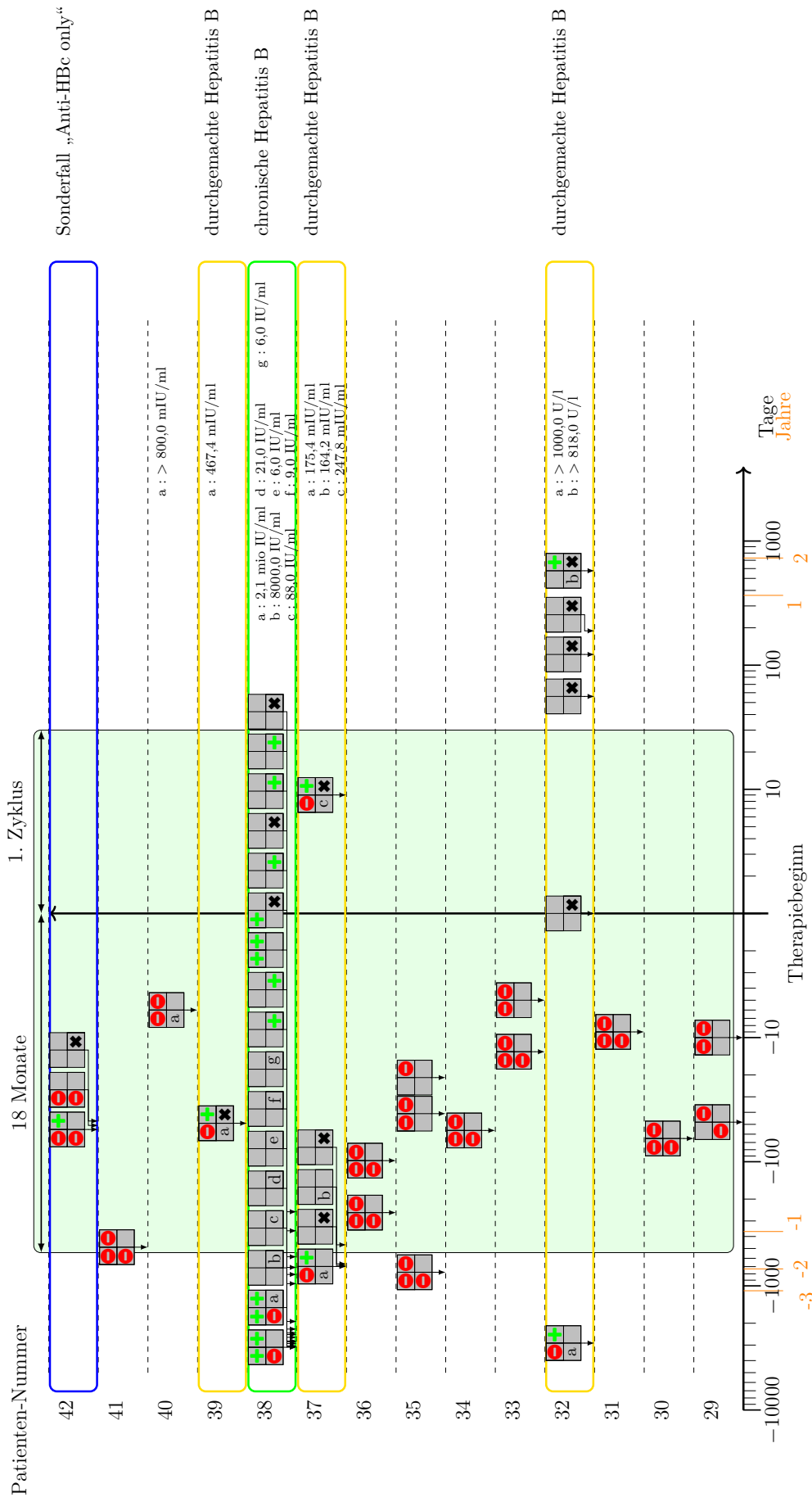


Abbildung 3.13: Zeitstrahl IV: Grafische Darstellung der HBV-Testergebnisse der korrekt getesteten Patienten 29-42 mit einem Patienten pro Zeile auf einer logarithmischen Zeitachse.



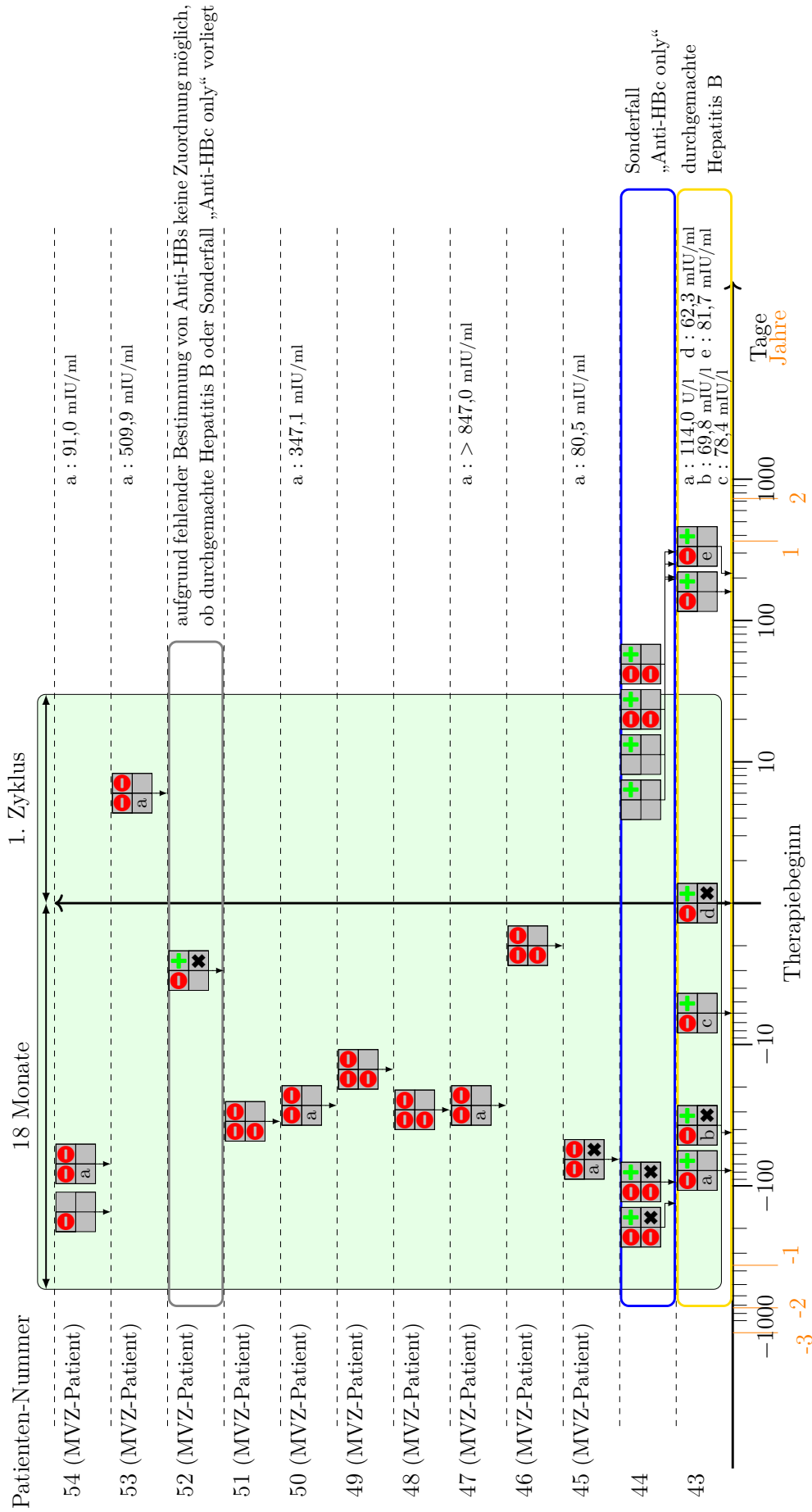


Abbildung 3.14: Zeitstrahl V: Grafische Darstellung der HBV-Testergebnisse der korrekt getesteten Patienten 43-54 mit einem Patienten pro Zeile auf einer logarithmischen Zeitachse.

### 3.3 Zusammenhang zwischen Erhebung des HBV-Status und patientenbezogenen Faktoren

Nachfolgend wird der HBV-Teststatus mit jeweils einem der sieben, in Kapitel 3.1 beschriebenen patientenbezogenen Faktoren in Verbindung gebracht. Zur Visualisierung der Ergebnisse werden Kreuztabellen erzeugt und Balkendiagramme erstellt. Wie in Kapitel 2.8 beschrieben, erfolgt zunächst die statistische Auswertung mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests. Durch Zusammenfassung von Patientengruppen war es möglich,  $2 \times 2$ -Tabellen zu generieren. Mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher und der erneuten Anwendung des  $\chi^2$ -Tests gelang es, Prüfgrößen (wie den  $\chi^2$ -Wert und den  $p$ -Wert) zu ermitteln. Abschließend ist es somit möglich, einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem HBV-Status und einem patientenbezogenen Faktor nachzuweisen. Darüber hinaus kann die Signifikanz der beiden Hypothesentests anhand der  $p$ -Werte verglichen werden. Die nachfolgenden Unterkapitel sind nach ansteigender Signifikanz des patientenbezogenen Faktors sortiert und werden in Kapitel 4.1 zusammengefasst.

Unterkapitel	Beschreibung	Seite
3.3.1	HBV-Status und Geschlecht	65
3.3.2	HBV-Status und ECOG-Status	70
3.3.3	HBV-Status und Alter	75
3.3.4	HBV-Status und Therapieziel	80
3.3.5	HBV-Status und Reaktivierungsrisiko	85
3.3.6	HBV-Status und Fachgebiet	90
3.3.7	HBV-Status und Hauptdiagnose	95

### 3.3.1 Zusammenhang zwischen Erhebung des HBV-Status und Geschlecht des Patienten

#### Beschreibung des Studienkollektivs, $2 \times 3$ - Tabelle

Wie in Kapitel 3.1.3 bereits beschrieben, befinden sich 51 Frauen und 87 Männer im Gesamtkollektiv. 34 der 87 männlichen Patienten (39,1%) erhielten eine korrekt durchgeführte HBV-Testung. Hingegen erfuhren 46 von 87 Männern (52,9%) keine Testung. Ungefähr der Hälfte der Frauen (25 von 51 Patienten, 49,0%) kam keine HBV-Testung zu (siehe Tabelle 3.7). Die Anzahl der nicht korrekt Getesteten ist geschlechterunabhängig etwa gleich verteilt (7 Männer von 13 Patienten, 53,8% versus 6 Frauen von 13 Patienten, 46,2%) (siehe Abbildung 3.15).

Tabelle 3.7: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Geschlecht,  $2 \times 3$ - Tabelle.

	Teststatus		
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet	nicht getestet
männlich	34	7	46
weiblich	20	6	25
Insgesamt	54	13	71

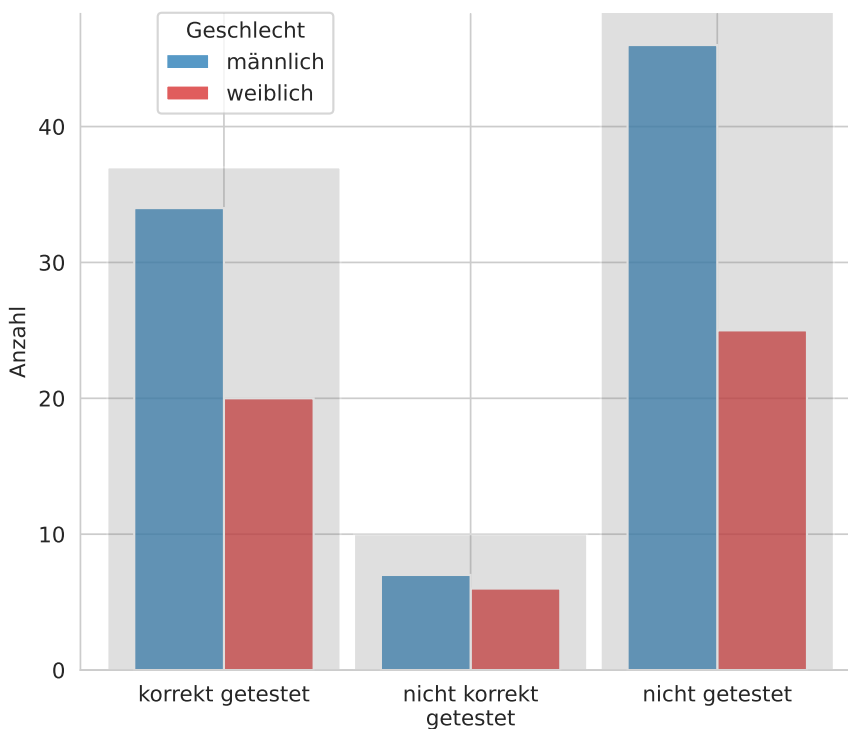


Abbildung 3.15: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Geschlecht ( $n = 138$  Patienten).

**Statistische Auswertung,  $2 \times 3$ - Tabelle**

Die Voraussetzungen zur Anwendung des  $\chi^2$ -Tests sind bei der  $2 \times 3$ - Tabelle nicht gänzlich erfüllt. Bei den erwarteten Häufigkeiten liegt ein Wert pro Zelle bei 4,80 und damit  $<5$ . Der errechnete  $\chi^2$ -Wert beträgt 0,565. Der kritische  $\chi^2$ -Wert mit einer Anzahl der Freiheitsgrade  $(2 - 1) \cdot (3 - 1) = 2$  und dem Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5% ergibt 5,991 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Da der  $\chi^2$ -Wert somit kleiner als der kritische Wert ist, lässt sich anhand der Stichprobe kein Zusammenhang zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem Geschlecht des Patienten nachweisen. Abbildung 3.16 zeigt, dass der kritische Wert unabhängig vom Signifikanzniveau  $\alpha$  stets oberhalb des  $\chi^2$ -Wertes verläuft.

**Beschreibung des Studienkollektivs,  $2 \times 2$ - Tabelle**

Zur Generierung der  $2 \times 2$ - Tabelle sind die Patienten mit einer nicht korrekten und überhaupt keiner Testung zusammengefasst. Demnach überwiegt bei beiden Geschlechtern der Anteil der nicht korrekt/nicht getesteten Patienten zu jeweils ungefähr zwei Dritteln gegenüber dem der korrekt Getesteten (männlich: 53 von 87 Patienten, 60,9% versus 34 von 87 Patienten, 39,1% und weiblich: 31 von 51 Patienten, 60,8% versus 20 von 51 Patienten, 39,2%) (siehe Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Geschlecht,  $2 \times 2$ - Tabelle.

	Angepasster Teststatus	
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet+nicht getestet
männlich	34	53
weiblich	20	31
Insgesamt	54	84

**Statistische Auswertung,  $2 \times 2$ - Tabelle**

Die Bedingungen zur Durchführung des  $\chi^2$ -Tests sind bei der  $2 \times 2$ - Tabelle erfüllt. Der errechnete  $\chi^2$ -Wert reduziert sich auf 0,0002. Die Anzahl der Freiheitsgrade beträgt bei einer  $2 \times 2$ - Tabelle eins. Demnach berechnet sich der kritische Wert bei einem Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5% mit 3,841 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Bei einem Freiheitsgrad wird der  $\chi^2$ -Wert zusätzlich nach Yates korrigiert (siehe Kapitel 2.7). Es ergibt sich der korrigierte  $\chi^2$ -Wert (Yates) mit 0,0275. Damit befindet sich der  $\chi^2$ -Wert in beiden Fällen unterhalb des kritischen Wertes und es lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ableiten. Auch aus der Betrachtung der  $p$ -Werte geht kein signifikantes Ergebnis hervor. Der  $p$ -Wert des  $\chi^2$ -Tests liegt bei 0,987, der  $p$ -Wert des exakten Tests nach Fisher beträgt 1,000. Da beide Werte oberhalb des Signifikanzniveaus  $\alpha$  liegen, lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem Geschlecht des Patienten schließen (siehe Abbildung 3.17).

Zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem Geschlecht des Patienten besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $\chi^2$ -Wert = 0,0002,  $p= 0,987$  [ $\chi^2$ -Test],  $p= 1,000$  [exakter Test nach Fisher]).



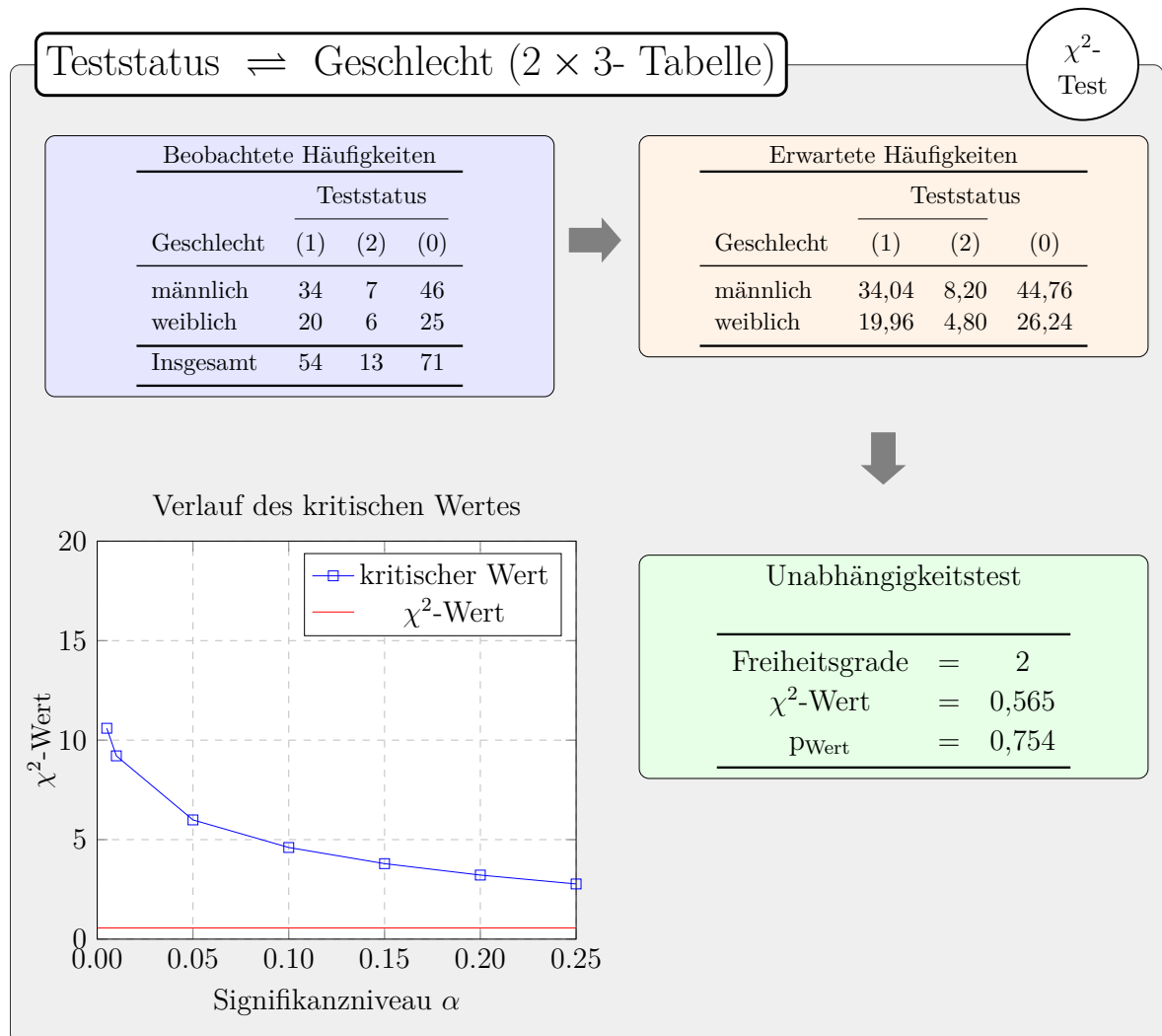


Abbildung 3.16: Auswertung des Merkmals „Geschlecht“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests, basierend auf der  $2 \times 3$ -Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet. Hinweis: Die Bedingungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests sind nicht erfüllt.

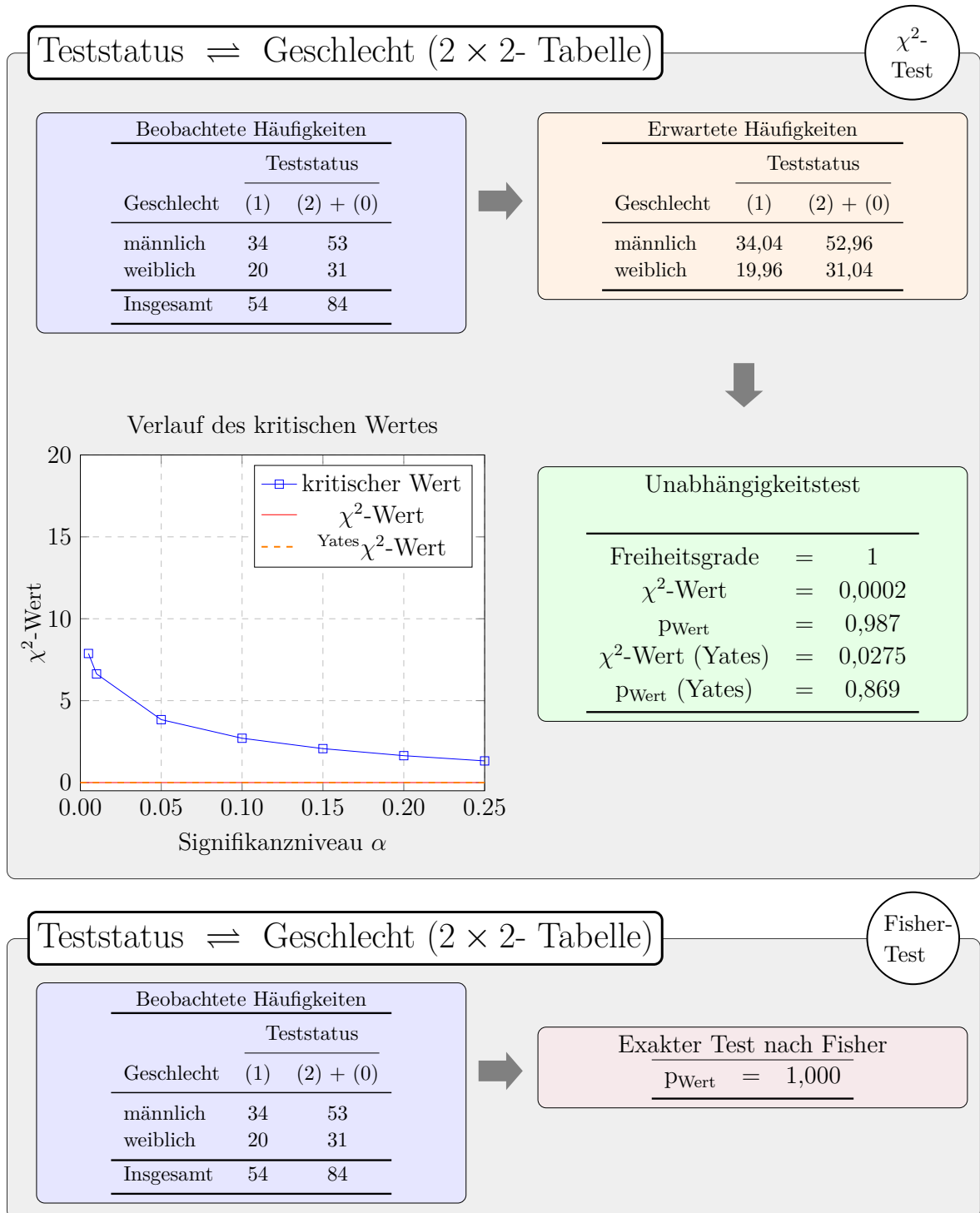


Abbildung 3.17: Auswertung des Merkmals „Geschlecht“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der  $2 \times 2$ - Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet.

### 3.3.2 Zusammenhang zwischen Erhebung des HBV-Status und ECOG-Status des Patienten

#### Beschreibung des Studienkollektivs, $3 \times 3$ - Tabelle

Bei der statistischen Auswertung des ECOG-Status gilt es zu berücksichtigen, dass bei insgesamt 14 Patienten der ECOG-Status nicht vorliegt und sich deshalb die Anzahl des Gesamtkollektivs auf 124 Patienten reduziert (siehe Kapitel 3.1.6). Bei drei Viertel der Patienten (94 von 124 Patienten, 75,8%) lag ein ECOG-Status von 0 vor, davon erhielten 31 Patienten (33,0%) eine korrekte Testung. Neun Patienten (9,6%) kam eine nicht korrekte Testung zu und 54 Patienten (57,4%) wurden überhaupt nicht getestet. Das restliche Viertel setzt sich aus Patienten mit dem ECOG-Status 1 zusammen (29 von 124 Patienten, 23,4%). Davon erfuhren etwa gleich viele Patienten entweder eine korrekte (12 von 29 Patienten, 41,4%) oder keine HBV-Testung (16 von 29 Patienten, 55,2%). Lediglich ein Patient hatte einen ECOG-Status von 2 und wurde korrekt getestet (siehe Tabelle 3.9 und Abbildung 3.18).

Tabelle 3.9: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem ECOG-Status,  $3 \times 3$ - Tabelle.

	Teststatus		
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet	nicht getestet
ECOG 0	31	9	54
ECOG 1	12	1	16
ECOG 2	1	0	0
Insgesamt	44	10	70

#### Statistische Auswertung, $3 \times 3$ - Tabelle

Die Voraussetzungen zur Anwendung des  $\chi^2$ -Tests sind bei dieser  $3 \times 3$ - Tabelle nicht erfüllt. Bei den beobachteten Häufigkeiten findet sich mehrmals eine Anzahl von null pro Zelle und folglich liefern auch die erwarteten Häufigkeiten mehrmals Werte kleiner als fünf pro Zelle. Im Sinne der Vollständigkeit wird der  $\chi^2$ -Test dennoch durchgeführt. Der errechnete  $\chi^2$ -Wert nimmt einen Wert von 3,325 an. Der kritische Wert mit einer Anzahl der Freiheitsgrade  $(3-1) \cdot (3-1) = 4$  und dem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  ergibt 9,488 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Wie in Abbildung 3.19 dargestellt, befindet sich der kritische Wert unabhängig vom Signifikanzniveau  $\alpha$  stets oberhalb des  $\chi^2$ -Werts. Somit lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem ECOG-Status des Patienten vermuten.

#### Beschreibung des Studienkollektivs, $2 \times 2$ - Tabelle

Zur Generierung einer  $2 \times 2$ - Tabelle bezogen auf den ECOG-Status wurden erneut die nicht korrekt getesteten Patienten mit den überhaupt nicht getesteten Patienten zusammengefasst. Zur Vermeidung einer Anzahl von null pro Zelle bei den beobachteten Häufigkeiten wurden die Patienten mit einem ECOG-Status 1 und 2 zusammengefasst (siehe



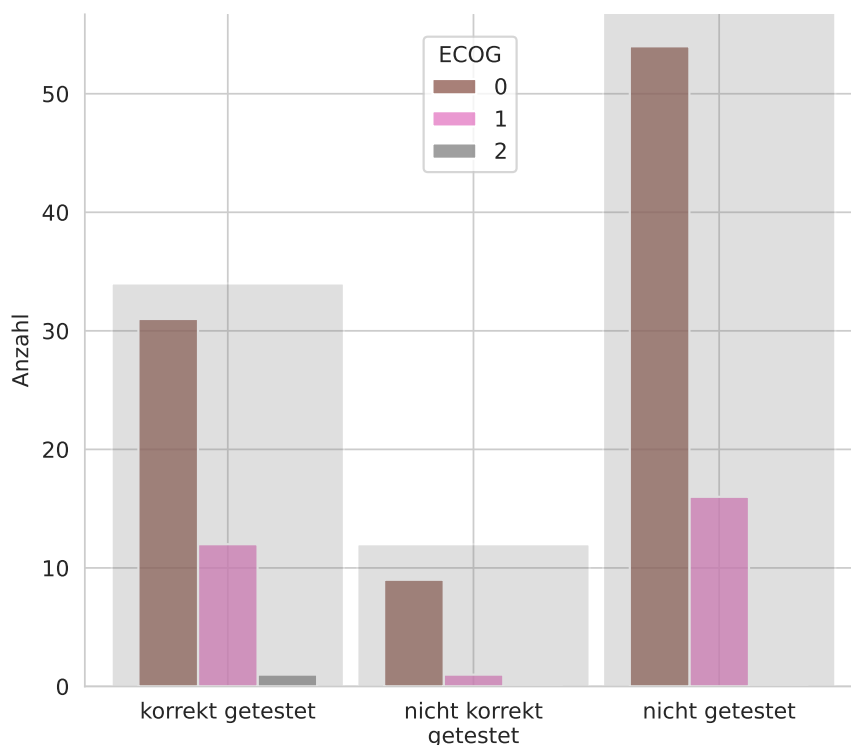


Abbildung 3.18: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem ECOG-Status ( $n = 124$  Patienten).

Tabelle 3.10). Damit sind die Voraussetzungen zur Durchführung des  $\chi^2$ -Tests erfüllt. Die Patienten mit dem ECOG-Status 1 oder 2 bleiben bezogen auf ihren Teststatus ähnlich verteilt wie in der  $3 \times 3$ -Tabelle (13 von 30 Patienten, 43,3% mit korrekter Testung und 17 von 30 Patienten, 56,7% mit nicht korrekter/keiner Testung). 31 der 94 Patienten (33,0%) mit dem ECOG-Status 0 und korrekter Testung stehen nun mindestens doppelt so vielen Patienten mit gleichem ECOG-Status und nicht korrekter oder keiner HBV-Testung gegenüber (63 von 94 Patienten, 67,0%).

Tabelle 3.10: Verteilung des HBV-Teststatus nach zusammengefasstem ECOG-Status,  $2 \times 2$ -Tabelle.

	Angepasster Teststatus	
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet+nicht getestet
ECOG 0	31	63
ECOG 1, 2	13	17
Insgesamt	44	80

#### Statistische Auswertung, $2 \times 2$ - Tabelle

Der auf Grundlage der  $2 \times 2$ - Tabelle durchgeführte  $\chi^2$ -Test ergibt einen  $\chi^2$ -Wert von 1,065. Aus einer  $2 \times 2$ - Tabelle geht ein Freiheitsgrad hervor. Bei einem Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5% liegt der kritische Wert bei 3,841 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Damit haben sich der kritische Wert und der  $\chi^2$ -Wert zwar angenähert, dennoch befindet sich der  $\chi^2$ -Wert unterhalb des kritischen Wertes. Bei einer  $2 \times 2$ - Tabelle und einem Freiheitsgrad wird die Korrektur nach Yates vorgenommen (siehe Kapitel 2.7). Der korrigierte  $\chi^2$ -Wert (Yates) beträgt demnach 0,661. Beide  $\chi^2$ -Werte sind kleiner als der kritische Wert. Damit kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang hergestellt werden. Die  $p$ -Werte des  $\chi^2$ -Tests ( $p = 0,302$ ) und des exakten Tests nach Fisher ( $p = 0,381$ ) unterstreichen die Unabhängigkeit der Erfassung des HBV-Status vom ECOG-Status des Patienten (siehe Abbildung 3.20).

Zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem ECOG-Status des Patienten besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $\chi^2$ -Wert: 1,065,  $p = 0,302$  [ $\chi^2$ -Test],  $p = 0,381$  [exakter Test nach Fisher]).



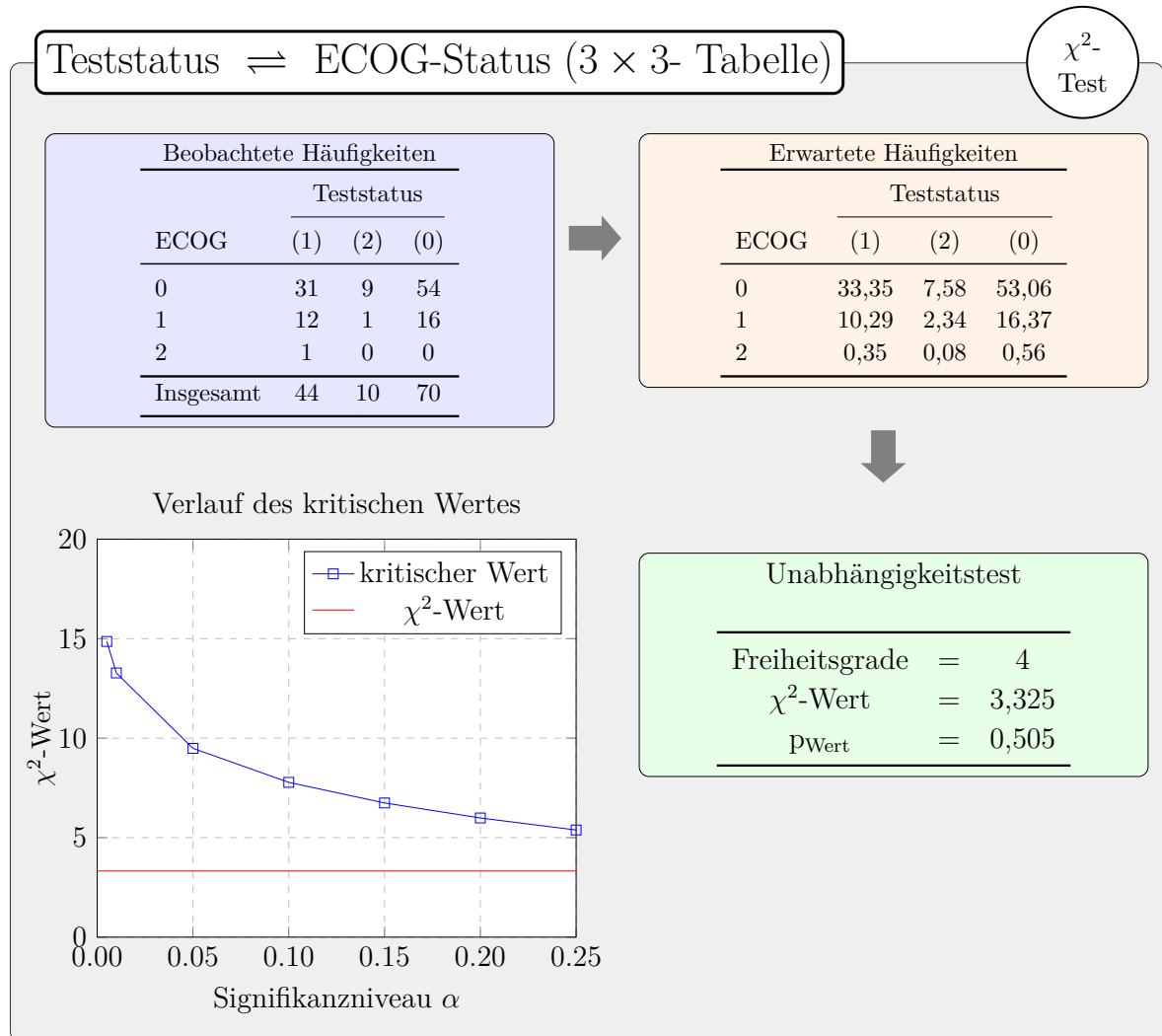


Abbildung 3.19: Auswertung des Merkmals „ECOG-Status“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests, basierend auf der  $3 \times 3$ -Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet. Hinweis: Die Bedingungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests sind nicht erfüllt.

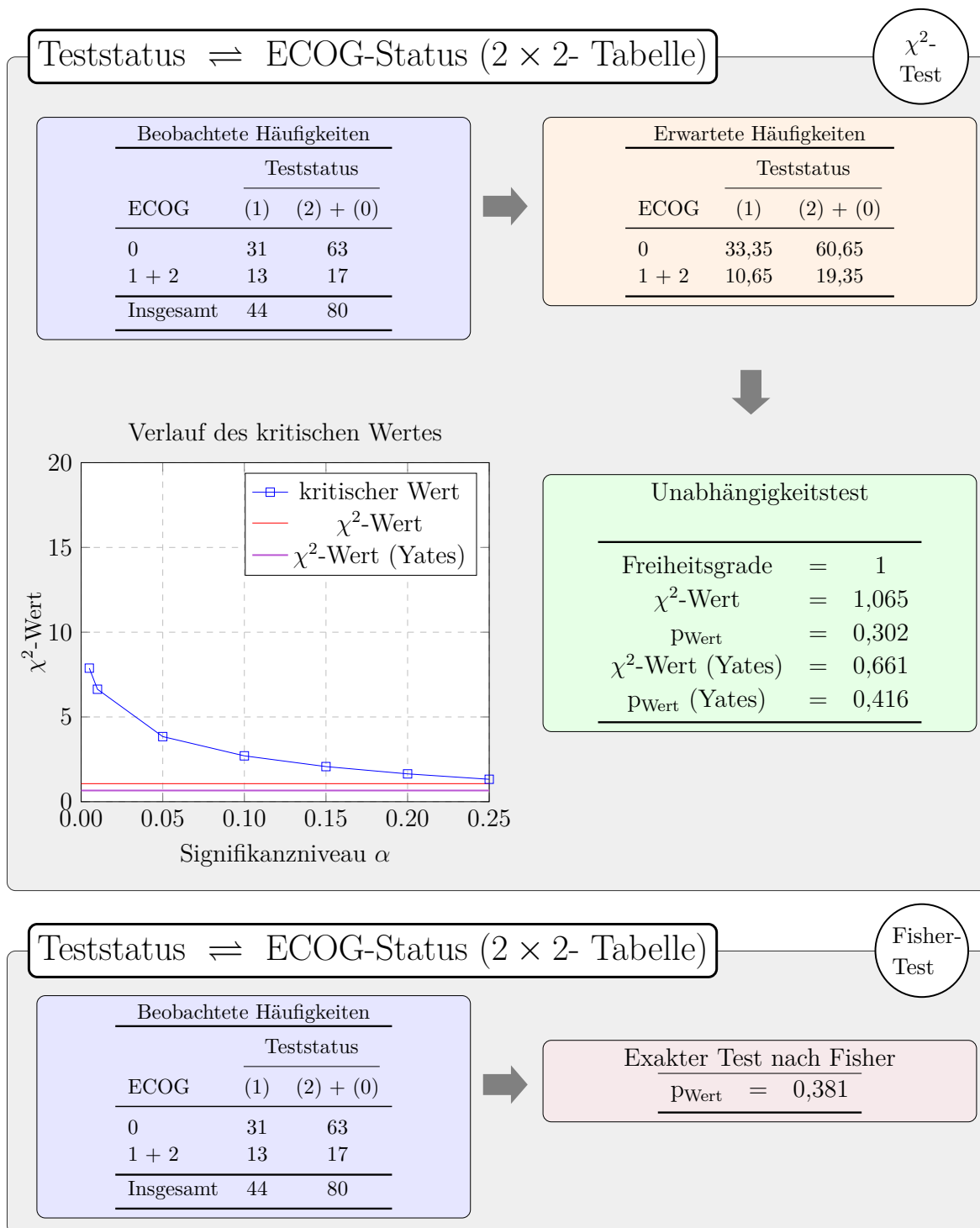


Abbildung 3.20: Auswertung des Merkmals „ECOG-Status“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der  $2 \times 2$ - Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet.

### 3.3.3 Zusammenhang zwischen Erhebung des HBV-Status und Alter des Patienten bei Therapiebeginn

Die Altersspanne der Patienten des Gesamtkollektivs liegt zwischen 18 und 88 Jahren (siehe Kapitel 3.1.2). Zur Generierung der folgenden Tabellen fand eine Einteilung nach dem Patientenalter in zwei Gruppen statt: Patienten, die  $\leq 55$  Jahre und die  $\geq 56$  Jahre alt waren. Eine Diskretisierung mit einem feineren Gitter für das Alter (z.B. à 5 Jahre) würde zu einer Anzahl  $< 5$  pro Zelle in der Kreuztabelle führen, womit die Voraussetzungen für den  $\chi^2$ -Test nicht mehr gegeben wären. Zudem müssen für die Anwendung des exakten Tests nach Fisher die Merkmale in binärer Form vorliegen ( $2 \times 2$ -Tabelle).

#### Beschreibung des Studienkollektivs, $2 \times 3$ -Tabelle

Patienten mit einem Alter  $\geq 56$  Jahre sind doppelt so häufig vertreten im Vergleich zu Patienten  $\leq 55$  Jahre (92 von 138 Patienten, 66,7% versus 46 von 138 Patienten, 33,3%). Die Anzahl der unter 55-jährigen Patienten, die eine korrekte Testung oder überhaupt keine Testung erfuhren, halten sich ungefähr die Waage (22 von 46 Patienten, 47,8% bzw. 19 von 46 Patienten, 41,3%). 32 von 92 Patienten (34,8%) der über 56-Jährigen erhielten eine korrekte Testung. Demgegenüber stehen 52 Patienten (56,5%) ähnlichen Lebensalters ohne HBV-Testung (siehe Tabelle 3.11). Patienten mit einer nicht korrekt durchgeführten Testung sind unabhängig vom Lebensalter ähnlich verteilt bei Betrachtung der absoluten Häufigkeiten (5 von 13 Patienten  $\leq 55$  Jahre, 38,5% und 8 von 13 Patienten  $\geq 56$  Jahre, 61,5%) (siehe Abbildung 3.21).

Tabelle 3.11: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Patientenalter à 40 Jahre,  $2 \times 3$ -Tabelle.

	Teststatus		
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet	nicht getestet
16 - 55 Jahre	22	5	19
56 - 95 Jahre	32	8	52
Insgesamt	54	13	71

#### Statistische Auswertung, $2 \times 3$ -Tabelle

Die Voraussetzungen zur Durchführung des  $\chi^2$ -Tests sind bei der  $2 \times 3$ -Tabelle zumindest annähernd erfüllt. Bei den erwarteten Häufigkeiten ist lediglich ein Wert pro Zelle mit 4,33 kleiner als fünf. Der  $\chi^2$ -Wert berechnet sich mit 2,867. Bei einer Anzahl der Freiheitsgrade von  $(2 - 1) \cdot (3 - 1) = 2$  und dem Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5% liegt der kritische Wert bei 5,991 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Da sich der  $\chi^2$ -Wert somit unterhalb des kritischen Wertes befindet, lässt sich anhand der Stichprobengröße kein Zusammenhang zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem Alter des Patienten herstellen (siehe Abbildung 3.22).

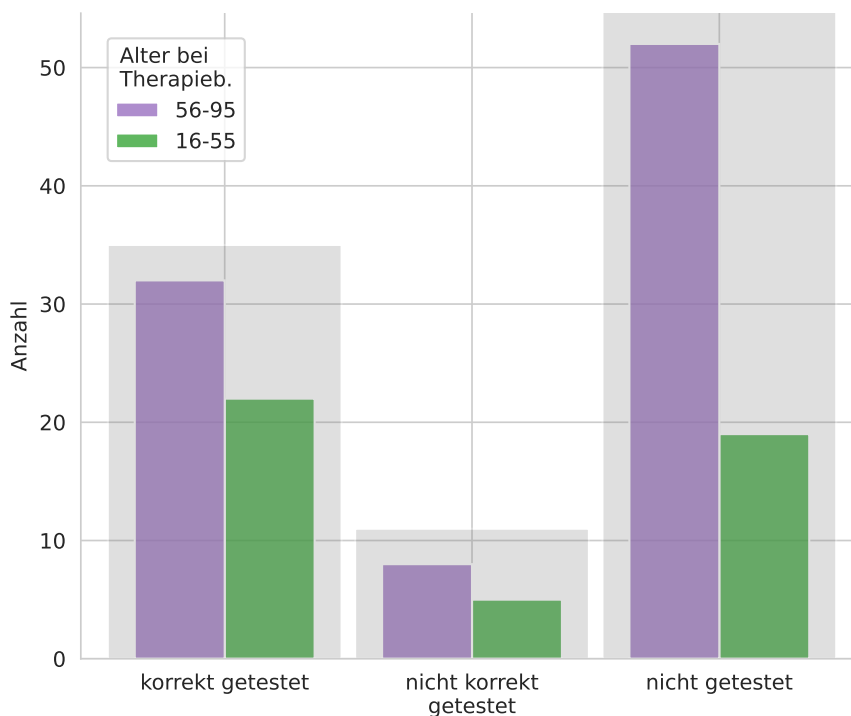


Abbildung 3.21: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Alter ( $n = 138$  Patienten).

**Beschreibung des Studienkollektivs,  $2 \times 2$ - Tabelle**

Wie in Kapitel 2.8 bereits dargelegt, sind zur Erstellung einer  $2 \times 2$ - Tabelle die Patienten zusammengefasst, die nicht korrekt und überhaupt nicht getestet wurden. Demnach verteilt sich die Anzahl der unter 55-Jährigen etwa zur Hälfte gleich auf Patienten mit einer korrekten Testung und Patienten mit einer nicht korrekten/ keiner Testung (22 von 46 Patienten, 47,8% bzw. 24 von 46 Patienten, 52,2%). Bei den Patienten  $\geq 56$  Jahre erfuhr mehr als ein Drittel (32 von 92 Patienten, 34,8%) eine korrekte Testung. Den restlichen zwei Dritteln (60 von 92 Patienten, 65,2%) kam eine unvollständige oder keine Testung zu (siehe Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Patientenalter  $\geq 40$  Jahre,  $2 \times 2$ -Tabelle.

	Angepasster Teststatus	
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet+nicht getestet
16 - 55 Jahre	22	24
56 - 95 Jahre	32	60
Insgesamt	54	84

#### Statistische Auswertung, $2 \times 2$ - Tabelle

Durch die Generierung der  $2 \times 2$ - Tabelle sind die Bedingungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests erfüllt. Bei den beobachteten Häufigkeiten liegt kein Wert pro Zelle bei null und die erwarteten Häufigkeiten sind größer als fünf. Der auf dieser  $2 \times 2$ - Tabelle basierende  $\chi^2$ -Test liefert einen  $\chi^2$ -Wert von 2,190. Die Anzahl der Freiheitsgrade beträgt bei einer  $2 \times 2$ - Tabelle eins. Demnach beläuft sich der kritische Wert bei einem Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5% auf 3,841 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Der kritische Wert und der  $\chi^2$ -Wert haben sich im Vergleich zur vorherigen  $2 \times 3$ - Tabelle zwar minimal angenähert und der Schnittpunkt der beiden Werte ist näher an das Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  herangerückt, dennoch lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang erkennen. Bei einer  $2 \times 2$ - Tabelle und einem Freiheitsgrad erfolgt zusätzlich die Korrektur nach Yates (siehe Kapitel 2.7). Der korrigierte  $\chi^2$ -Wert (Yates) beträgt 1,677. Beide  $\chi^2$ -Werte sind kleiner als der kritische Wert. Sowohl der  $p$ -Wert des  $\chi^2$ -Tests ( $p = 0,139$ ) als auch der des exakten Tests nach Fisher ( $p = 0,145$ ) sind nicht signifikant (siehe Abbildung 3.23).

Zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem Alter des Patienten besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $\chi^2$ -Wert: 2,190,  $p = 0,139$  [ $\chi^2$ -Test],  $p = 0,145$  [exakter Test nach Fisher]).



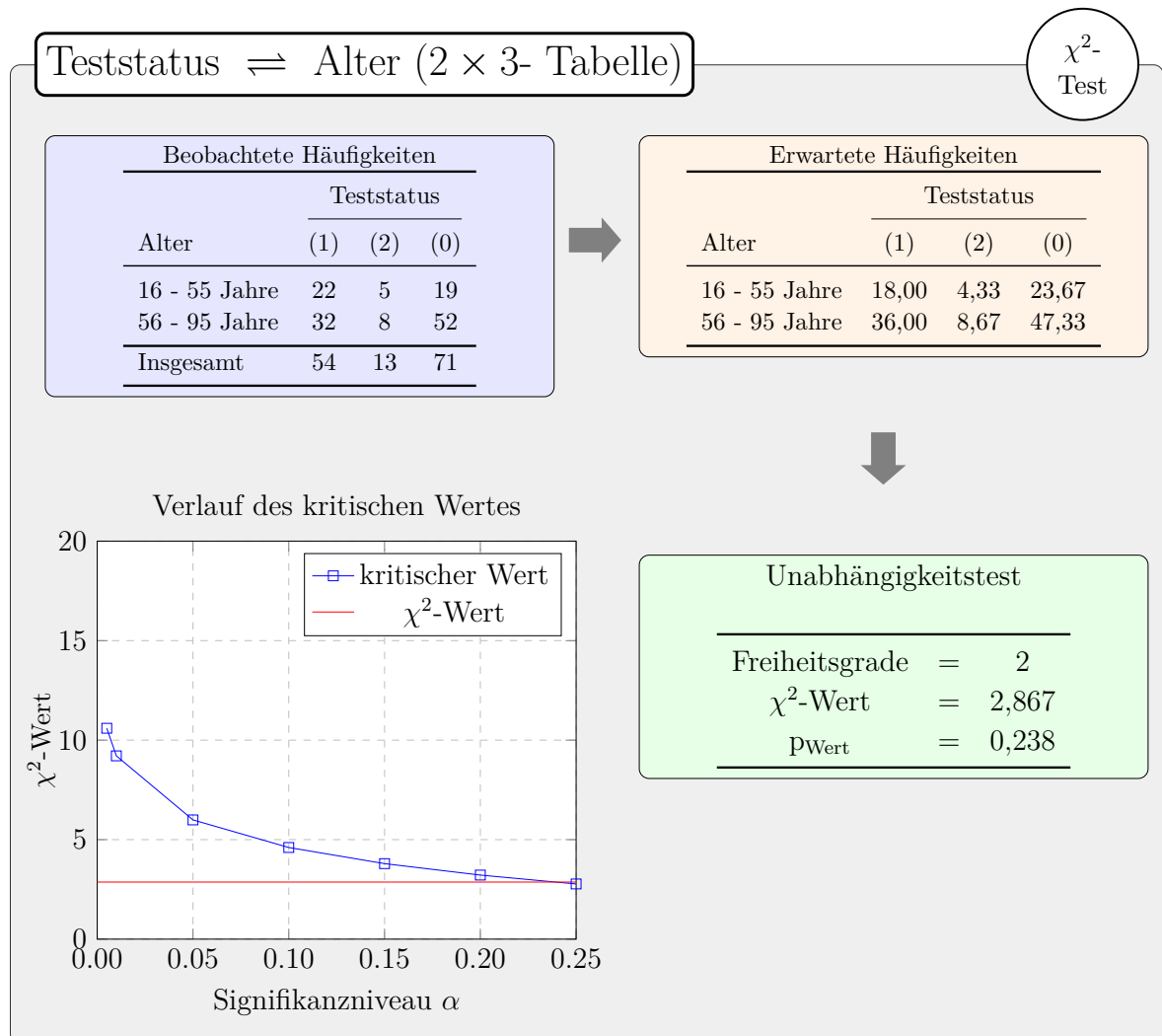


Abbildung 3.22: Auswertung des Merkmals „Alter“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests, basierend auf der  $2 \times 3$ -Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet. Hinweis: Die Bedingungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests sind nicht erfüllt.



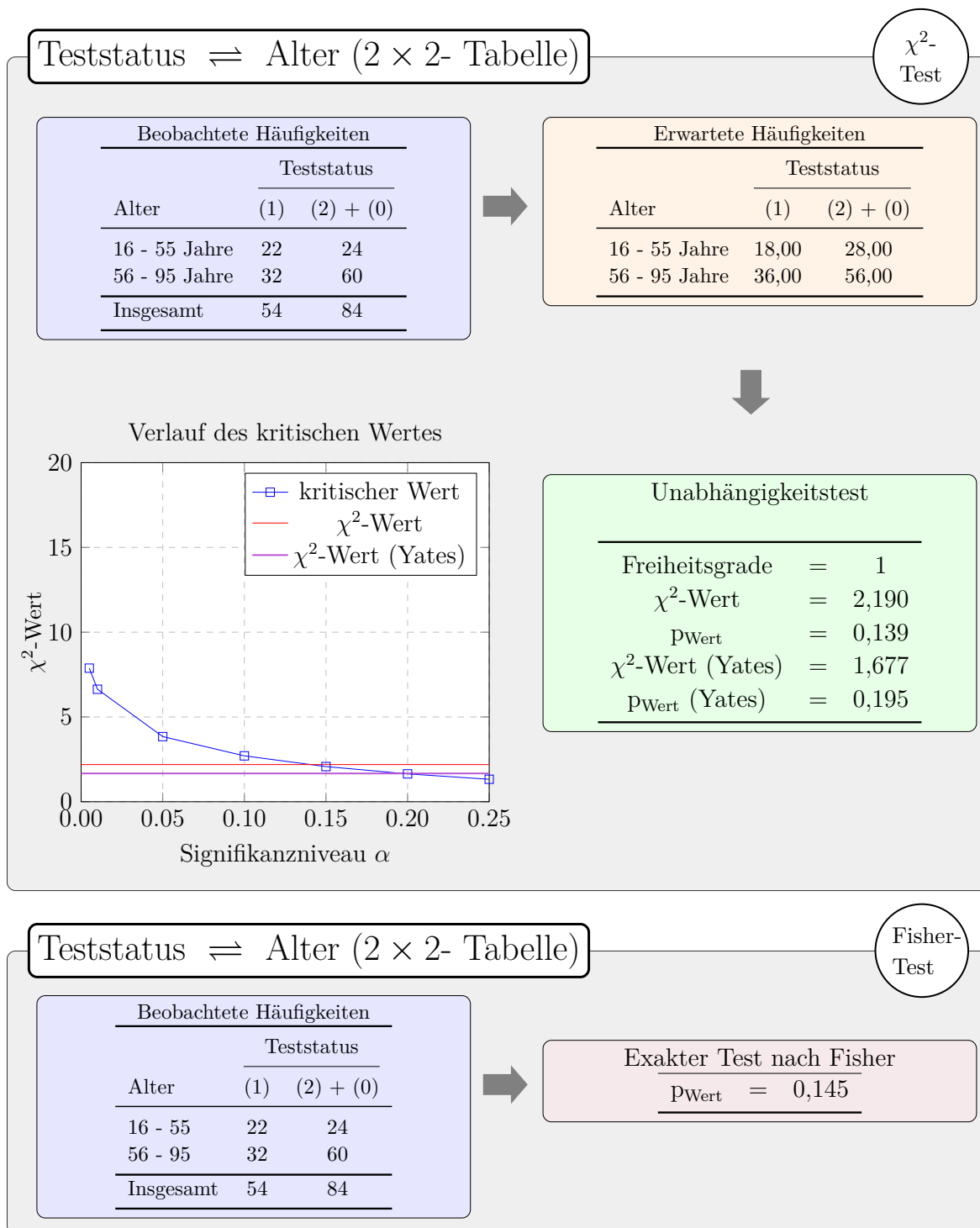


Abbildung 3.23: Auswertung des Merkmals „Alter“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der  $2 \times 2$ - Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet.

### 3.3.4 Zusammenhang zwischen Erhebung des HBV-Status und Therapieziel

#### Beschreibung des Studienkollektivs, $2 \times 3$ - Tabelle

Wie bereits in Kapitel 3.1.7 beschrieben, befinden sich 57 Patienten des Gesamtkollektivs (41,3%) in einem palliativen Zustand, davon erfuhren 16 Patienten (28,1%) eine korrekt durchgeführte Testung. Demgegenüber stehen mindestens doppelt so viele Patienten mit gleichem Therapieziel und keiner HBV-Testung (37 von 57 Patienten, 64,9%) (siehe Tabelle 3.13). Ein kuratives Therapieziel wird bei 81 von 138 Patienten (58,7%) verfolgt. Davon erhielten ungefähr gleich viele Patienten eine korrekte oder keine Testung (38 von 81 Patienten, 46,9% bzw. 34 von 81 Patienten, 42,0%) (siehe Abbildung 3.24).

Tabelle 3.13: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Therapieziel,  $2 \times 3$ - Tabelle.

	Teststatus		
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet	nicht getestet
palliativ	16	4	37
kurativ	38	9	34
Insgesamt	54	13	71

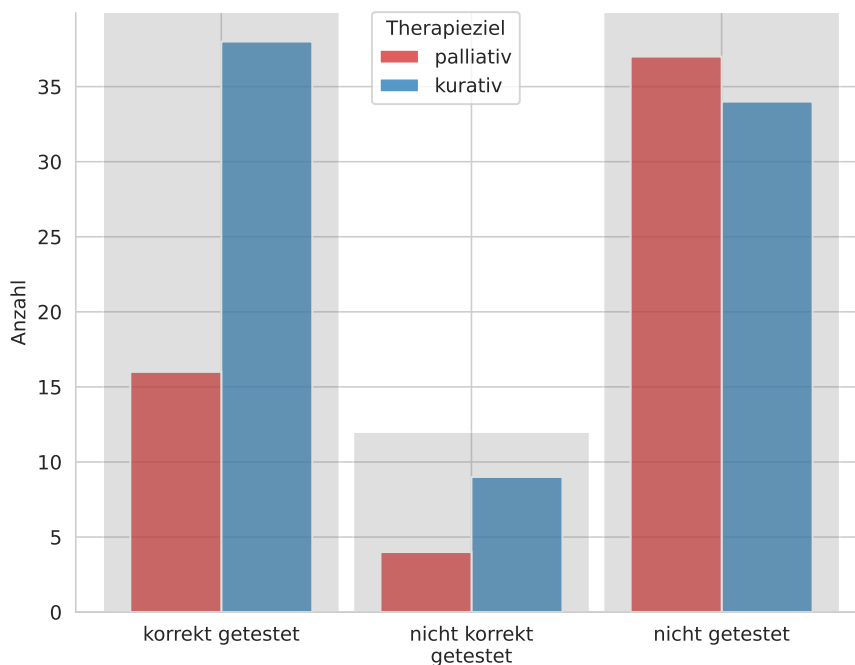


Abbildung 3.24: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Therapieziel ( $n = 138$  Patienten).

**Statistische Auswertung,  $2 \times 3$ - Tabelle**

Die Voraussetzungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests auf Grundlage der  $2 \times 3$ - Tabelle sind gegeben. Die beobachteten Häufigkeiten beinhalten keinen Wert von null und die erwarteten Häufigkeiten sind geradeso größer als fünf pro Zelle. Der errechnete  $\chi^2$ -Wert ergibt 7,052. Der kritische Wert mit einer Anzahl der Freiheitsgrade von  $(2 - 1) \cdot (3 - 1) = 2$  und dem Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5% ergibt 5,991 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Der  $\chi^2$ -Wert von 7,052 liegt somit oberhalb des kritischen Wertes von 5,991. Nimmt man ein Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5% an, liegt der Schluss nahe, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem Therapieziel herrscht. Der grafische Verlauf des kritischen Wertes in Abbildung 3.25 zeigt jedoch, dass sich bei Verkleinerung des Signifikanzniveaus  $\alpha$  auf  $<0,02$  der kritische Wert zunehmend oberhalb des  $\chi^2$ -Werts befindet.

**Beschreibung des Studienkollektivs,  $2 \times 2$ - Tabelle**

Erneut erfolgt die Zusammenfassung der nicht korrekt und der nicht getesteten Patienten in einer  $2 \times 2$ - Tabelle. Die 81 Patienten mit kurativem Therapieziel sind hinsichtlich der Erhebung des HBV-Teststatus ungefähr gleich verteilt. 38 von 81 Patienten (46,9%) erhielten eine korrekte Testung, 43 von 81 Patienten (53,1%) kam eine nicht korrekte oder keine Testung zu. Ähnlich verteilen sich die Patienten mit nicht korrekter oder keiner Testung unabhängig vom Therapieziel. 43 der 84 Patienten (51,2%) erhielten ein kuratives Konzept, 41 der 84 Patienten (48,8%) ein palliatives. Dieser ähnlichen Verteilung steht ein auffälliger Unterschied gegenüber. Ungefähr ein Viertel der 57 palliativ behandelten Patienten (16 Patienten, 28,1%) wurden korrekt auf HBV getestet. Den restlichen drei Vierteln kam eine nicht korrekte oder keine Testung zu (41 von 57 Patienten, 71,9%) (siehe Tabelle 3.14).

Tabelle 3.14: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Therapieziel,  $2 \times 2$ - Tabelle.

	Angepasster Teststatus	
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet + nicht getestet
palliativ	16	41
kurativ	38	43
Insgesamt	54	84

**Statistische Auswertung,  $2 \times 2$ - Tabelle**

Die Bedingungen zur Durchführung des  $\chi^2$ -Tests bleiben bei der  $2 \times 2$ - Tabelle weiterhin erfüllt. Der berechnete  $\chi^2$ -Wert liegt bei 4,988. Bei einem Freiheitsgrad und einem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  beträgt der kritische Wert 3,841 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Der korrigierte  $\chi^2$ -Wert (Yates) beträgt 4,228. Beide  $\chi^2$ -Werte befinden sich somit oberhalb des kritischen Wertes. Abbildung 3.26 zeigt jedoch, dass der statistisch signifikante Bereich relativ klein ist, da der kritische Wert die Gerade des  $\chi^2$ -Werts bei

einem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,026$  schneidet. Wie in Kapitel 2.7 beschrieben, wird das Signifikanzniveau  $\alpha$  mit 0,05 definiert, weshalb dennoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem Therapieziel festgehalten werden kann. Ebenso sind bei diesem festgelegten Signifikanzniveau der  $p$ -Wert des  $\chi^2$ -Tests mit 0,026 und des exakten Tests nach Fisher mit 0,033 signifikant.

Zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem Therapieziel besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $\chi^2$ -Wert: 4,988,  $p= 0,026$  [ $\chi^2$ -Test],  $p= 0,033$  [exakter Test nach Fisher]).



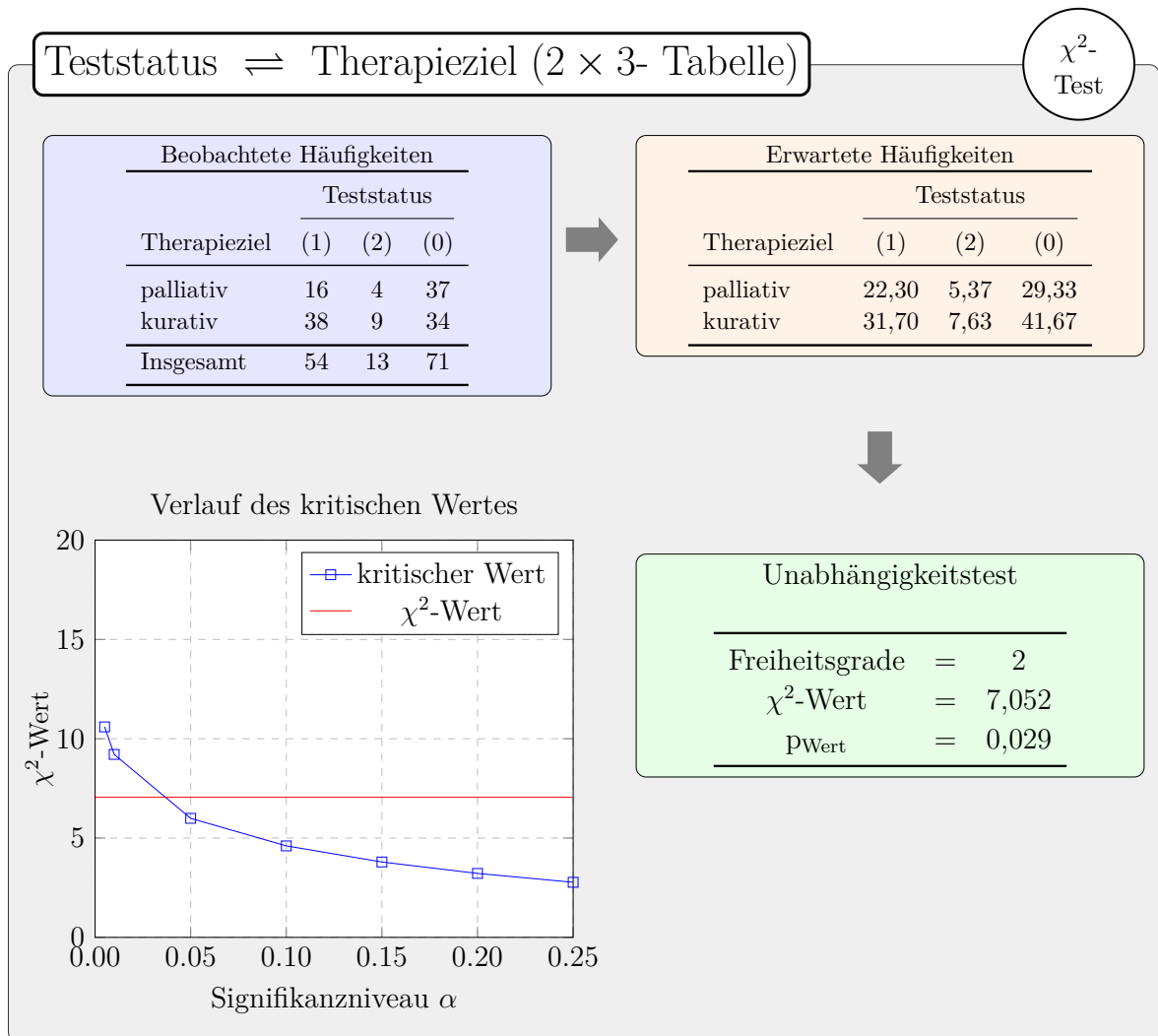


Abbildung 3.25: Auswertung des Merkmals „Therapieziel“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests, basierend auf der  $2 \times 3$ - Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet.

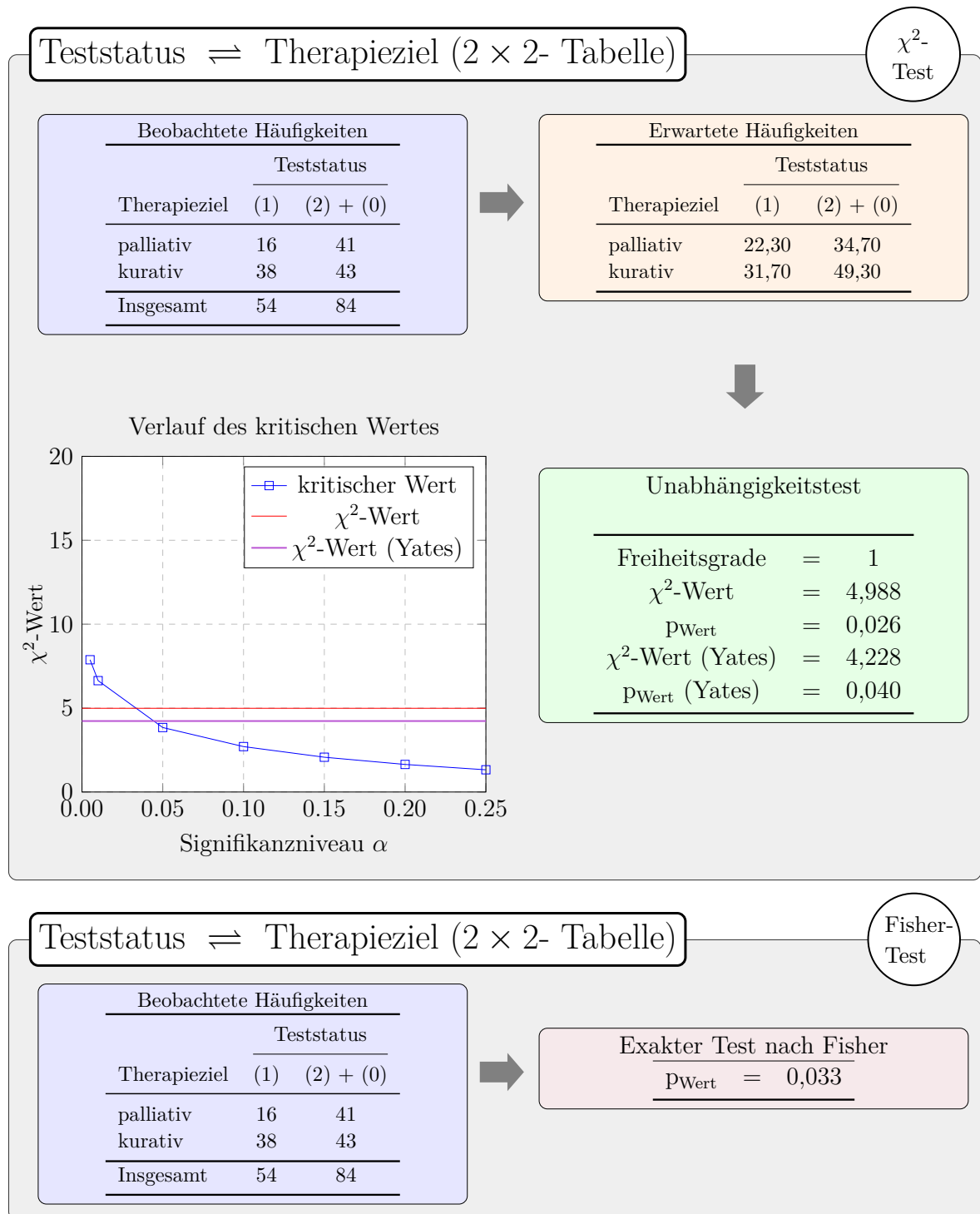


Abbildung 3.26: Auswertung des Merkmals „Therapieziel“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der  $2 \times 2$ - Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet.

### 3.3.5 Zusammenhang zwischen Erhebung des HBV-Status und potenziellem Reaktivierungsrisiko einer Therapie

#### Beschreibung des Studienkollektivs, $4 \times 3$ - Tabelle

Wie in Kapitel 3.1.5 erläutert, kam dem Großteil der Patienten (92 von 138 Patienten, 66,7%) eine Therapie mit hohem Reaktivierungsrisiko zu. Davon erhielten mehr als ein Drittel der Patienten (32 von 92 Patienten, 34,8%) eine korrekte HBV-Testung. Zusätzlich erfuhren acht von 92 Patienten (8,7%) eine nicht korrekte Testung. Ungefähr gleich viele Patienten bekamen eine Therapie mit moderatem (20 von 138 Patienten, 14,5%) oder unbekanntem Reaktivierungsrisiko (24 von 138 Patienten, 17,4%). 17 von 20 Patienten (85,0%) mit einer Therapie im moderaten Reaktivierungsbereich wurden korrekt getestet. Bei den Patienten, denen eine Behandlung mit unbekanntem Reaktivierungsrisiko zukam, erfuhren vier von 24 Patienten (16,7%) eine korrekte Testung auf Hepatitis B. 17 von 24 Patienten (70,8%) mit einer Therapie ähnlichen Reaktivierungspotenzials erhielten keine Testung (siehe Tabelle 3.15). Lediglich bei zwei Patienten (1,4%, 2 von 138 Patienten) wurde eine Therapie mit niedrigem Reaktivierungsrisiko durchgeführt. Davon erfuhr jeweils ein Patient (50,0%) eine korrekte oder eine nicht korrekte Testung (siehe Abbildung 3.27).

Tabelle 3.15: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem potenziellen Reaktivierungsrisiko einer Therapie,  $4 \times 3$ - Tabelle.

	Teststatus		
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet	nicht getestet
hohes Risiko	32	8	52
moderates Risiko	17	1	2
niedriges Risiko	1	1	0
unbekanntes Risiko	4	3	17
Insgesamt	54	13	71

#### Statistische Auswertung, $4 \times 3$ - Tabelle

Die  $4 \times 3$ - Tabelle erfüllt nicht die Voraussetzungen zur Durchführung des  $\chi^2$ -Tests. Bei den beobachteten Häufigkeiten liegt eine Anzahl pro Zelle bei null vor, bei den erwarteten Häufigkeiten ergeben sich fünfmal Werte kleiner als fünf pro Zelle. Dennoch wird der  $\chi^2$ -Test zur Vollständigkeit berechnet. Der  $\chi^2$ -Wert liegt bei 28,478. Da die Anzahl der Freiheitsgrade bei  $(4 - 1) \cdot (3 - 1) = 6$  liegt und das Signifikanzniveau  $\alpha$  mit 5% angegeben ist, ergibt der kritische Wert 12,592 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Wie der grafische Verlauf des kritischen Wertes in Abbildung 3.28 zeigt, verläuft der kritische Wert unabhängig vom Signifikanzniveau  $\alpha$  unterhalb des  $\chi^2$ -Wertes. Trotz dem Hintergrund, dass die Voraussetzungen des  $\chi^2$ -Tests nicht hinreichend erfüllt sind, lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem potenziellen Reaktivierungsrisiko einer Therapie vermuten.

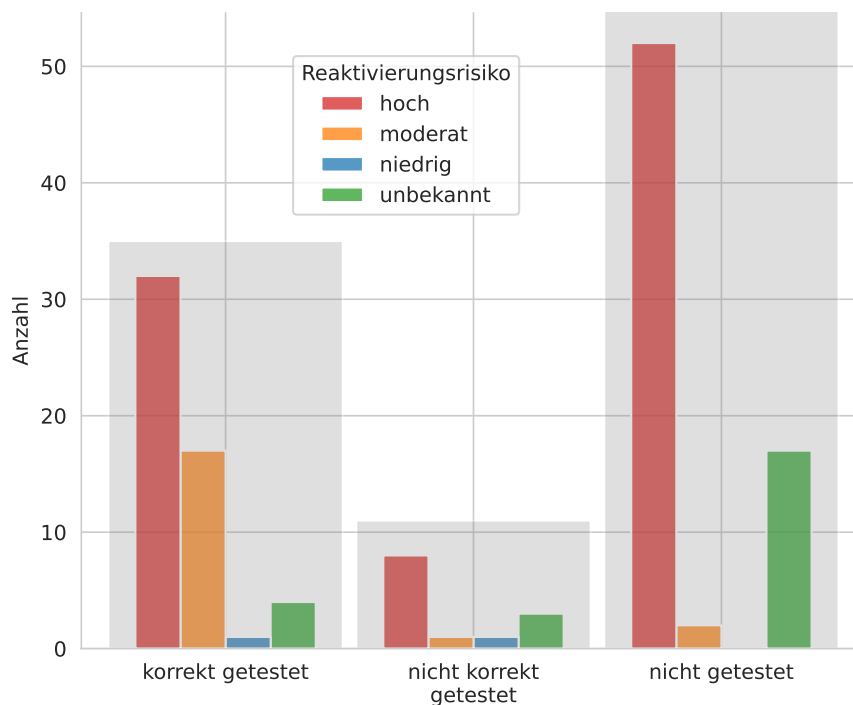


Abbildung 3.27: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem potenziellen Reaktivierungsrisiko einer Therapie ( $n = 138$  Patienten).

### Beschreibung des Studienkollektivs, $2 \times 2$ - Tabelle

Damit die Bedingungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests gegeben sind, wird eine  $2 \times 2$ - Tabelle erstellt. Darin werden zum einen jeweils die Patienten mit einer nicht korrekten Testung den Patienten mit keiner Testung zugeordnet. Zum anderen bilden die Patienten, die eine Therapie mit hohem und moderatem Reaktivierungsrisiko erhielten, eine Gruppe ( $n = 112$  Patienten). Ebenso wird aus der Anzahl der Patienten, denen eine Therapie mit niedrigem und unbekanntem Reaktivierungsrisiko zukam, eine Summe gebildet ( $n = 26$  Patienten). Demnach stehen 43,8% (49 von 112 Patienten) mit korrekter Testung und einer Therapie mit moderatem bis hohem Reaktivierungsrisiko 56,2% (63 von 112 Patienten) mit einer nicht korrekten/ keiner Testung und ähnlichem Reaktivierungspotenzial gegenüber. Nur fünf von 26 Patienten (19,2%) mit einer Therapie im niedrigen bis unbekanntem Reaktivierungsbereich wurden korrekt getestet (siehe Tabelle 3.16).

### Statistische Auswertung, $2 \times 2$ - Tabelle

Der  $\chi^2$ -Wert reduziert sich durch die Generierung der  $2 \times 2$ - Tabelle auf einen Wert von 5,326. Bei einem Freiheitsgrad und einem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  ergibt sich ein kritischer Wert von 3,841 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Aus der Abbildung 3.29 geht hervor, dass sich der statistisch signifikante Bereich erheblich reduziert hat (von einem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,02$  bis  $\alpha = 0,05$ ). Damit ergibt sich ein Signifikanzniveau von 0,02, welches einen statistisch signifikanten Zusammenhang darstellt. Bei einer  $2 \times 2$ - Tabelle und einem Freiheitsgrad wird der  $\chi^2$ -Wert nach Yates korrigiert (siehe Kapitel 2.7). Der



Tabelle 3.16: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem potenziellen Reaktivierungsrisiko einer Therapie,  $2 \times 2$ -Tabelle.

Risiko	Angepasster Teststatus	
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet + nicht getestet
hoch und moderat	49	63
niedrig und unbekannt	5	21
Insgesamt	54	84

korrigierte  $\chi^2$ -Wert (Yates) beträgt 4,346. Damit verlaufen bei einem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  beide  $\chi^2$ -Werte oberhalb des kritischen Wertes. Auch aus der Betrachtung der  $p$ -Werte geht ein signifikantes Ergebnis hervor ( $p = 0,021$ ,  $\chi^2$ -Test und  $p = 0,025$ , exakter Test nach Fisher). Somit liegt der Schluss nahe, dass die Auswahl der Therapie und das damit verbundene Reaktivierungsrisiko für eine Hepatitis B die Erfassung des HBV-Status beeinflussen.

Zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem Reaktivierungsrisiko besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $\chi^2$ -Wert: 5,326,  $p = 0,021$  [ $\chi^2$ -Test],  $p = 0,025$  [exakter Test nach Fisher]).



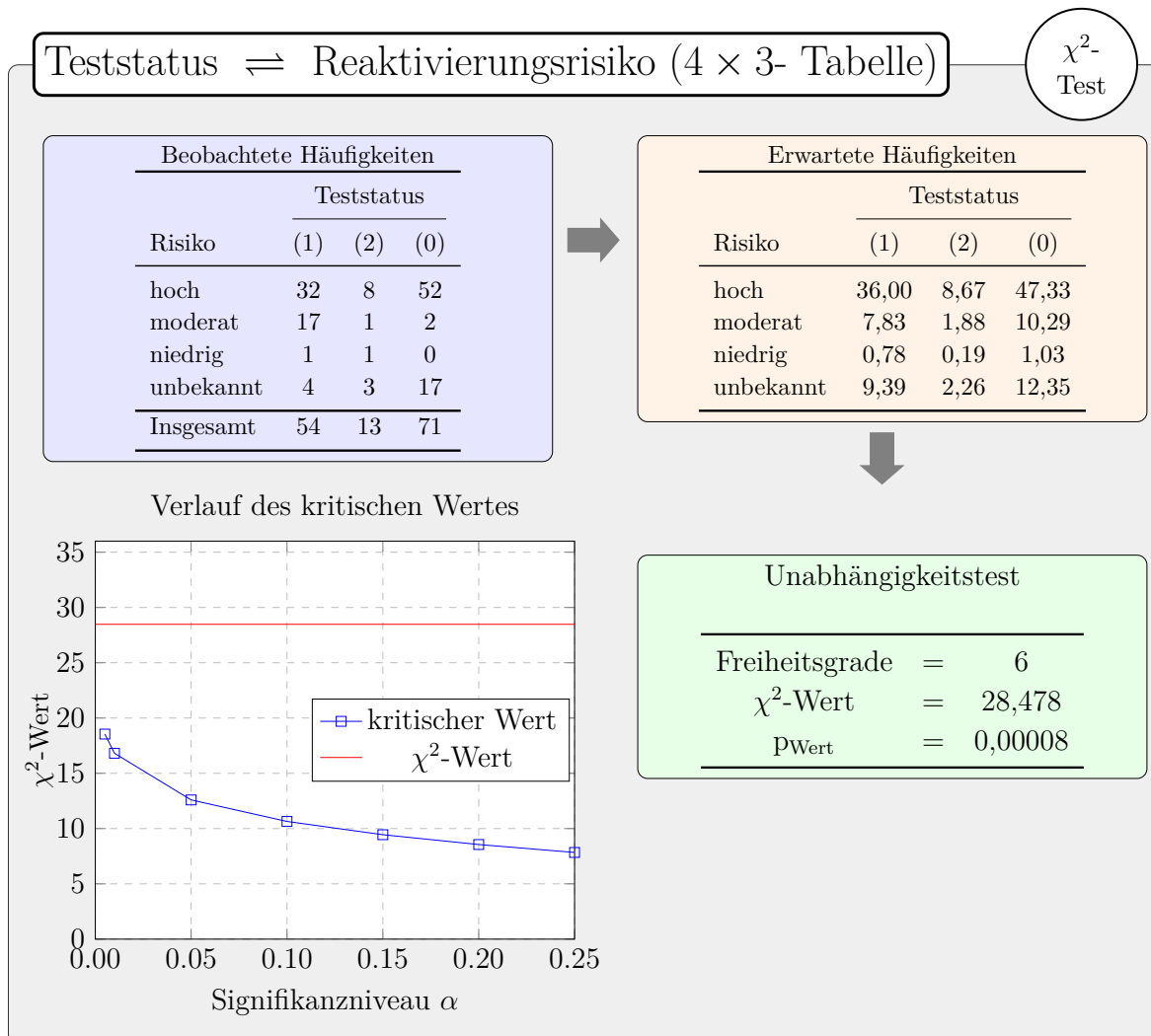


Abbildung 3.28: Auswertung des Merkmals „Reaktivierungsrisiko“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests, basierend auf der  $4 \times 3$ - Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet. Hinweis: Die Bedingungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests sind nicht erfüllt.

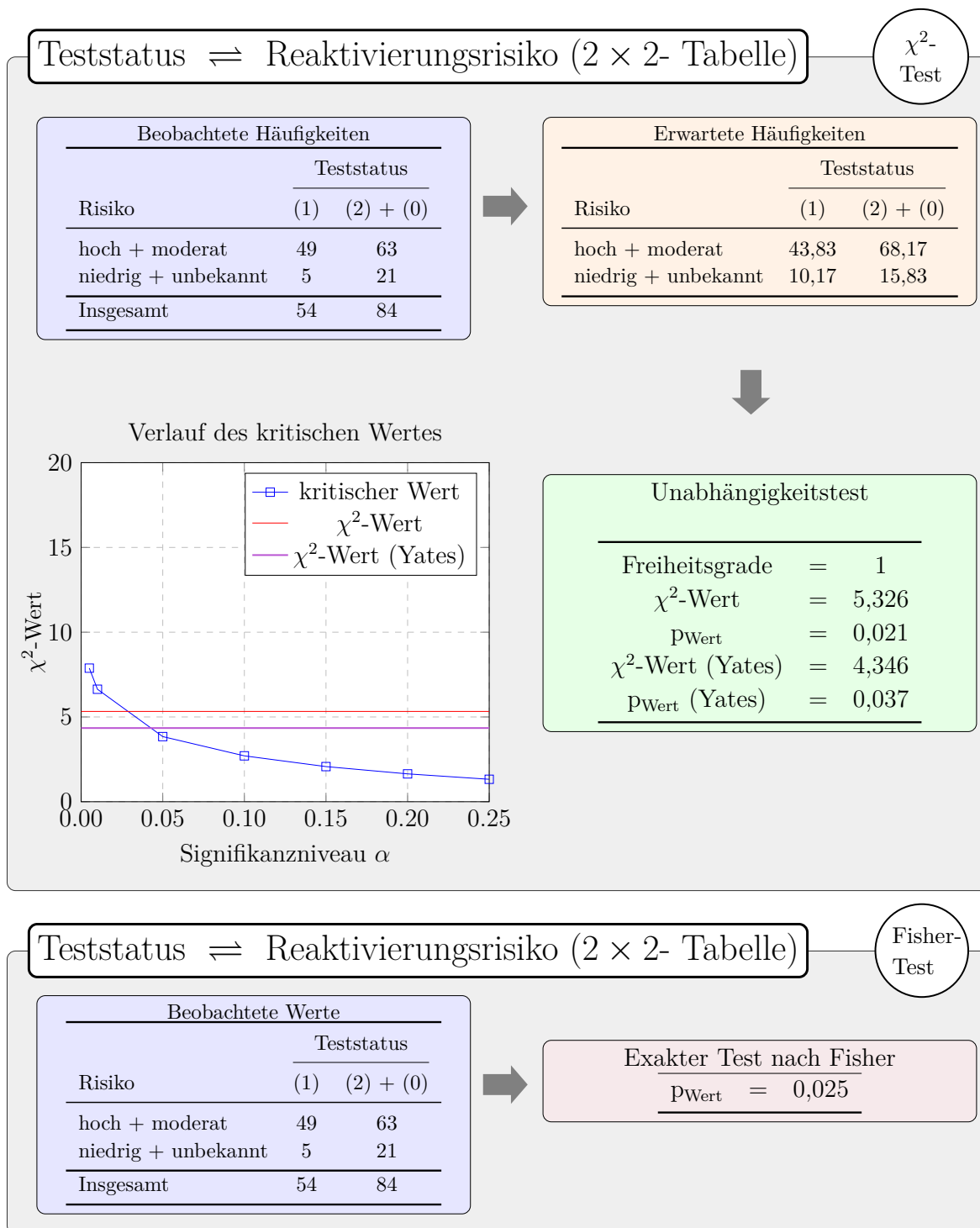


Abbildung 3.29: Auswertung des Merkmals „Reaktivierungsrisiko“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der  $2 \times 2$ - Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet.

### 3.3.6 Zusammenhang zwischen Erhebung des HBV-Status und Fachgebiet der Onkologie oder Gastroenterologie

#### Beschreibung des Studienkollektivs, $2 \times 3$ - Tabelle

Das Gesamtkollektiv setzt sich aus 126 Patienten der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz und zwölf Patienten des MVZ Gastroenterologie am Klinikum Esslingen zusammen (siehe Kapitel 3.1.1). 34,9% (44 von 126 Patienten der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz) kam eine korrekte Testung auf Hepatitis B zu. Demgegenüber stehen 9,5% (12 von 126 Patienten) mit einer nicht korrekten Testung und 55,6% (70 von 126 Patienten) mit überhaupt keiner Testung. Von den zwölf Patienten des MVZ erhielten fünf Sechstel (83,3%, 10 von 12 Patienten) eine korrekte Testung. Jeweils ein Patient des MVZ (je 8,3%) erhielt eine nicht korrekte Testung oder keine Testung (siehe Tabelle 3.17 und Abbildung 3.30). Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse repräsentieren das Kollektiv der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz das Fachgebiet der Onkologie und das Kollektiv des MVZ das Fachgebiet der Gastroenterologie.

Tabelle 3.17: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Fachgebiet,  $2 \times 3$ - Tabelle.

	Teststatus		
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet	nicht getestet
Onkologie	44	12	70
Gastroenterologie	10	1	1
Insgesamt	54	13	71

#### Statistische Auswertung, $2 \times 3$ - Tabelle

Bei der  $2 \times 3$ - Tabelle sind die Bedingungen zur Durchführung des  $\chi^2$ -Tests nicht erfüllt. In der Tabelle der erwarteten Häufigkeiten sind zweimal Werte kleiner als fünf pro Zelle enthalten. Aus Gründen der Vollständigkeit und des Vergleichs wird der  $\chi^2$ -Test dennoch berechnet. Der  $\chi^2$ -Wert liegt bei 11,328. Der kritische Wert beträgt 5,991 bei einer Anzahl der Freiheitsgrade von  $(3 - 1) \cdot (2 - 1) = 2$  und dem Signifikanzniveau  $\alpha$  von 5% (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Abbildung 3.31 zeigt, dass sich der  $\chi^2$ -Wert unabhängig vom Signifikanzniveau  $\alpha$  deutlich oberhalb des kritischen Wertes befindet. Auch wenn die Voraussetzungen des  $\chi^2$ -Tests nicht hinreichend erfüllt sind, lässt sich dennoch ein Zusammenhang zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem Fachgebiet erkennen.

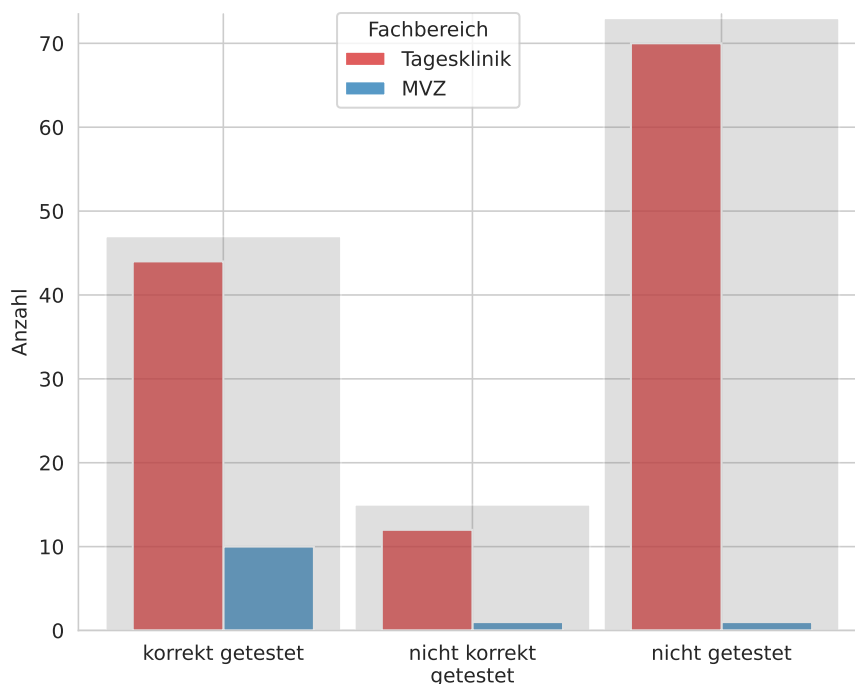


Abbildung 3.30: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Fachgebiet der Onkologie oder Gastroenterologie ( $n = 138$  Patienten).

**Beschreibung des Studienkollektivs,  $2 \times 2$ - Tabelle**

Zur Erstellung einer  $2 \times 2$ - Tabelle werden die Patienten mit einer nicht korrekten und keiner Testung abhängig vom Fachgebiet addiert. Den korrekt getesteten Patienten der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz (44 von 126 Patienten, 34,9%) stehen nun knapp die doppelte Anzahl nicht korrekt/ nicht getesteter Patienten gegenüber (82 von 126 Patienten, 65,1%) (siehe Tabelle 3.18).

Tabelle 3.18: Verteilung des HBV-Teststatus nach dem Fachgebiet,  $2 \times 2$ - Tabelle.

	Angepasster Teststatus	
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet + nicht getestet
Onkologie	44	82
Gastroenterologie	10	2
Insgesamt	54	84

**Statistische Auswertung,  $2 \times 2$ - Tabelle**

Durch die Generierung der  $2 \times 2$ - Tabelle sind die Voraussetzungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests zumindest annähernd erfüllt. Lediglich eine Anzahl pro Zelle liegt bei 4,70 und damit kleiner als fünf bei den erwarteten Häufigkeiten. Der errechnete  $\chi^2$ -Wert reduziert sich gering auf einen Wert von 10,781. Bei einem Freiheitsgrad und einem Signifikanzni-

veau  $\alpha = 5\%$  beläuft sich der kritische Wert auf 3,841 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Abbildung 3.32 zeigt, dass der  $\chi^2$ -Wert weiterhin unabhängig von einer Änderung des Signifikanzniveaus  $\alpha$  oberhalb des kritischen Wertes verläuft. Es wird die Korrektur nach Yates bei einer  $2 \times 2$ -Tabelle und einem Freiheitsgrad vorgenommen (siehe Kapitel 2.7). Der korrigierte  $\chi^2$ -Wert (Yates) liegt bei 8,844 und befindet sich oberhalb des kritischen Wertes von 3,841. Wohl wissend, dass die Bedingungen zur Durchführung des  $\chi^2$ -Tests nicht vollkommen erfüllt sind, bleibt die Hypothese des statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen diesen zwei Merkmalen aufrecht erhalten. Es wird der exakte Test nach Fisher durchgeführt, der keine Anforderungen zur Berechnung stellt. Der  $p$ -Wert ergibt mit 0,002 ein statistisch signifikantes Ergebnis und bestätigt die Hypothese, dass das Fachgebiet einen signifikanten Einfluss auf die Erhebung des HBV-Status hat.

Zwischen der Erhebung des HBV-Status und dem Fachgebiet besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $\chi^2$ -Wert: 10,781,  $p= 0,001$  [ $\chi^2$ -Test],  $p= 0,002$  [exakter Test nach Fisher]).



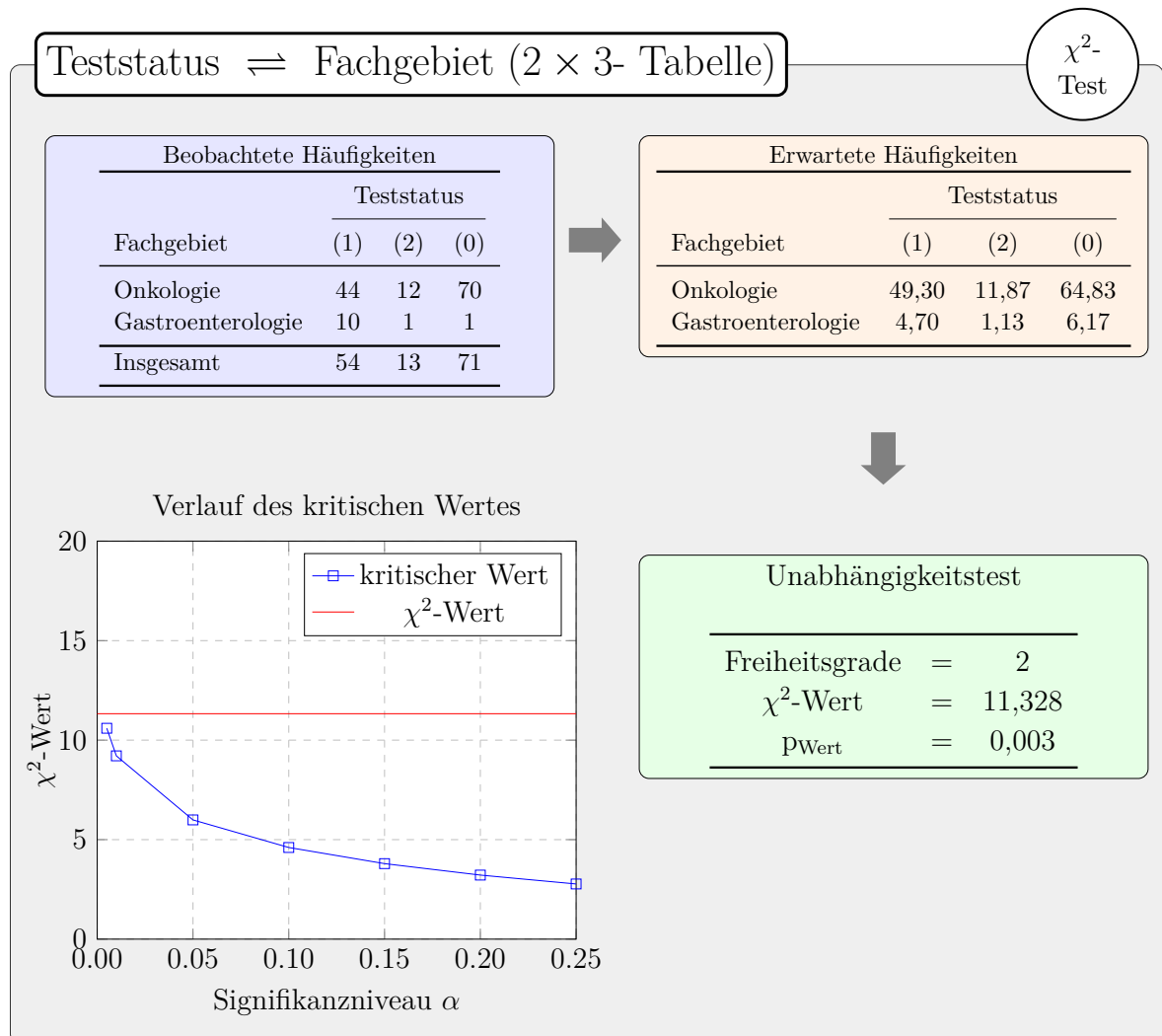


Abbildung 3.31: Auswertung des Merkmals „Fachgebiet“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests, basierend auf der  $2 \times 3$ -Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet. Hinweis: Die Bedingungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests sind nicht erfüllt.

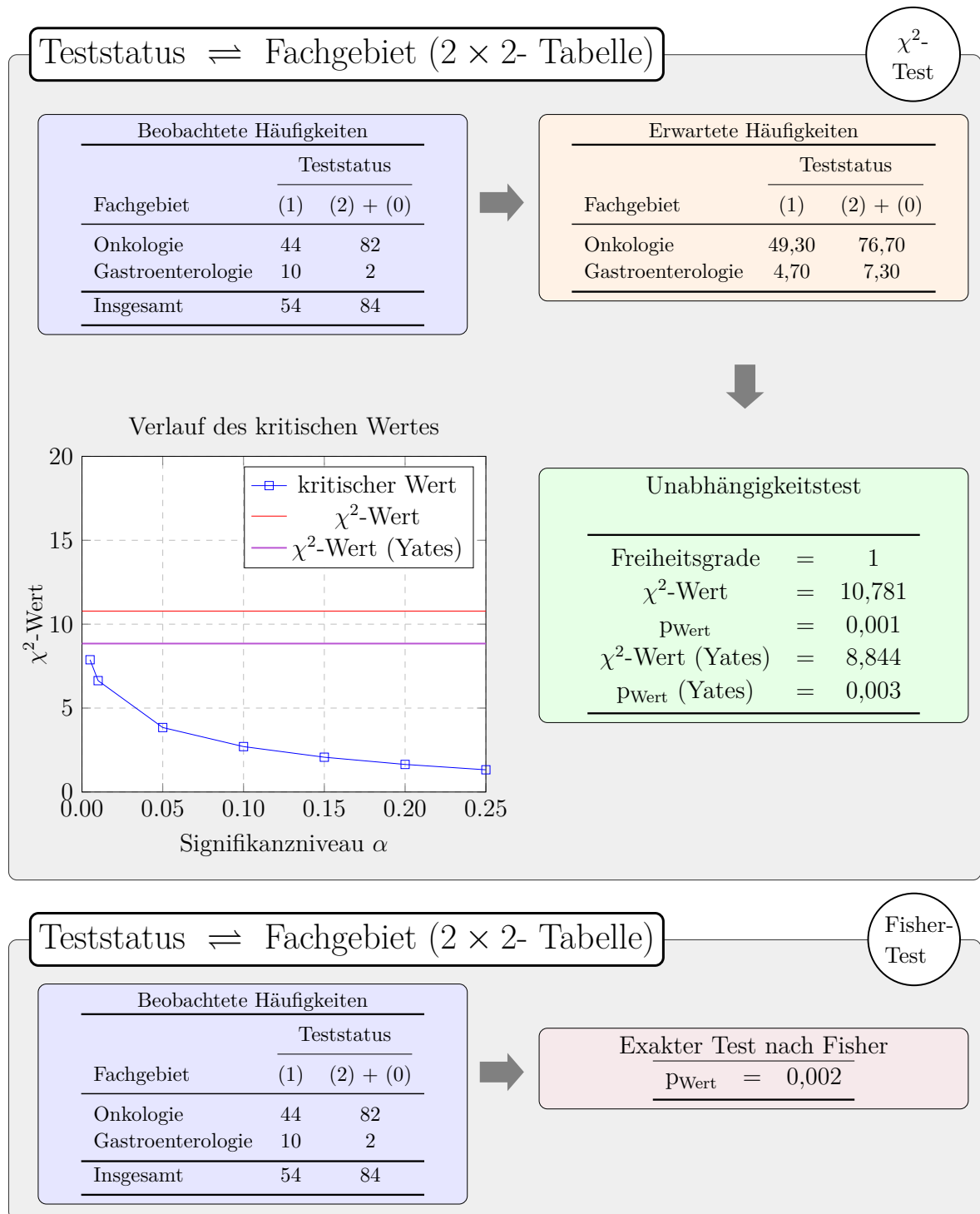


Abbildung 3.32: Auswertung des Merkmals „Fachgebiet“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der  $2 \times 2$ - Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet. Hinweis: Die Bedingungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests sind nicht erfüllt.



### 3.3.7 Zusammenhang zwischen Erhebung des HBV-Status und der Hauptdiagnose

#### Beschreibung des Studienkollektivs, $2 \times 3$ - Tabelle

Zur statistischen Auswertung werden die 138 Patienten des Gesamtkollektivs nach ihrer Hauptdiagnose in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe besteht aus den hämatologischen Neoplasien und setzt sich aus Patienten mit der Hauptdiagnose einer akuten Leukämie oder eines malignen Lymphoms (n= 23 Patienten) zusammen. Die zweite Gruppe beinhaltet die restlichen 115 Patienten mit soliden Tumoren und CED (zur Verteilung der Hauptdiagnosen siehe Kapitel 3.1.4). Aus der  $2 \times 3$ - Tabelle geht hervor, dass 20 von 23 Patienten (87,0%) mit einer hämatologischen Neoplasie korrekt getestet wurden. Demgegenüber steht ein geringer Anteil von Patienten mit einer nicht korrekten Testung (1 von 23 Patienten, 4,3%) und keiner Testung (2 von 23 Patienten, 8,7%) (siehe Tabelle 3.19). Abbildung 3.33 zeigt, dass die Anzahl der nicht getesteten Patienten mit soliden Tumoren/CED (69 von 115 Patienten, 60,0%) etwa doppelt so hoch ist im Vergleich zu den Patienten mit einer korrekten Testung (34 von 115 Patienten, 29,6%). Zwölf von 115 Patienten (10,4%) wurden nicht korrekt getestet.

Tabelle 3.19: Verteilung des HBV-Teststatus nach der Hauptdiagnose,  $2 \times 3$ - Tabelle.

	Teststatus		
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet	nicht getestet
Hämatologische Neoplasien	20	1	2
Solide Tumoren/CED	34	12	69
Insgesamt	54	13	71

#### Statistische Auswertung, $2 \times 3$ - Tabelle

Da in der  $2 \times 3$ - Tabelle bei den erwarteten Häufigkeiten ein Wert von 2,17 und damit kleiner als fünf pro Zelle vorliegt, sind die Voraussetzungen zur Anwendung des  $\chi^2$ -Tests nicht gänzlich erfüllt. Zur Vollständigkeit wird er dennoch durchgeführt. Der errechnete  $\chi^2$ -Wert liegt bei 26,693. Der kritische Wert mit einer Anzahl der Freiheitsgrade von  $(2 - 1) \cdot (3 - 1) = 2$  und dem Signifikanzlevel  $\alpha$  von 5% ergibt 5,991 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Damit liegt der  $\chi^2$ -Wert um mindestens den Faktor vier oberhalb des kritischen Wertes (siehe Abbildung 3.34). Wohl wissend, dass die Bedingungen des  $\chi^2$ -Tests nicht vollständig erfüllt sind, darf ein Zusammenhang zwischen diesen zwei Merkmalen vermutet werden. Die Bedingungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests lassen sich durch Erstellung der nachfolgenden  $2 \times 2$ - Tabelle erreichen.

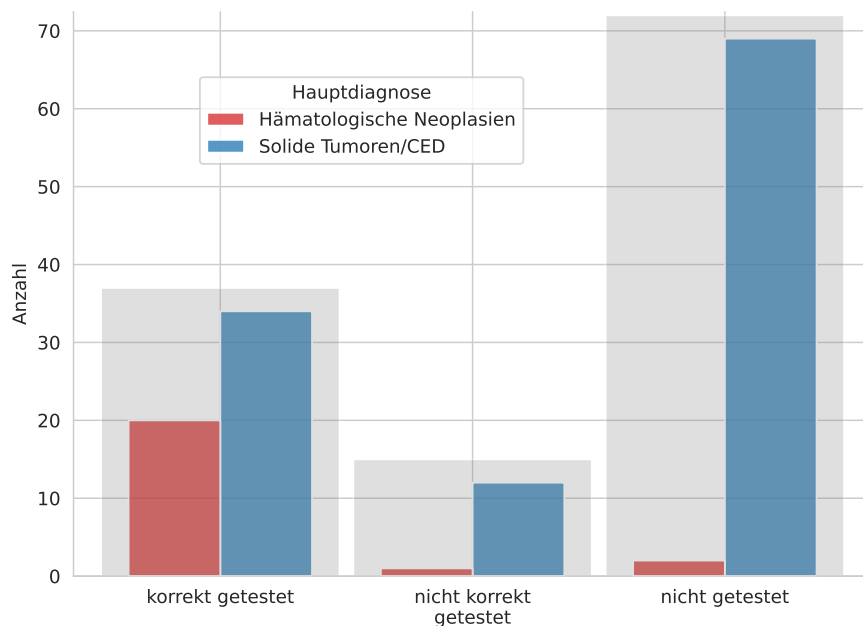


Abbildung 3.33: Verteilung des HBV-Teststatus nach der Hauptdiagnose ( $n = 138$  Patienten).

**Beschreibung des Studienkollektivs,  $2 \times 2$ - Tabelle**

Mit knapp einem Drittel (34 von 115 Patienten, 29,6%) stehen die korrekt getesteten Patienten mit soliden Tumoren/CED den restlichen zwei Dritteln der nicht korrekt/nicht getesteten Patienten mit ähnlicher Diagnose gegenüber (81 von 115 Patienten, 70,4%). Der Großteil der Patienten mit hämatologischen Neoplasien wurde korrekt getestet (20 von 23 Patienten, 87,0%, siehe Tabelle 3.20).

Tabelle 3.20: Verteilung des HBV-Teststatus nach der Hauptdiagnose,  $2 \times 2$ - Tabelle.

	Angepasster Teststatus	
	korrekt getestet	nicht korrekt getestet + nicht getestet
Hämatologische Neoplasien	20	3
Solide Tumoren/CED	34	81
Insgesamt	54	84

**Statistische Auswertung,  $2 \times 2$ - Tabelle**

Der auf der  $2 \times 2$ - Tabelle basierende  $\chi^2$ -Test ergibt im Vergleich mit dem der  $2 \times 3$ -Tabelle einen ähnlichen  $\chi^2$ -Wert ( $\chi^2 = 26,505$ ). Der kritische Wert reduziert sich bei einem Freiheitsgrad und einem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  auf einen Wert von 3,841 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Bei einer  $2 \times 2$ - Tabelle und einem Freiheitsgrad wird der  $\chi^2$ -Wert nach Yates korrigiert (siehe Kapitel 2.7). Der korrigierte  $\chi^2$ -Wert (Yates) beträgt 24,150. Sowohl der  $\chi^2$ -Wert als auch der korrigierte  $\chi^2$ -Wert nach Yates liegen deutlich oberhalb

des kritischen Wertes (siehe Abbildung 3.35). Sie sind ungefähr um den Faktor sieben so hoch im Vergleich zum kritischen Wert. Die Berechnung der  $p$ -Werte unterstreicht das signifikante Ergebnis ( $p < 0,0001$  [ $\chi^2$ -Test und exakter Test nach Fisher]).

Zwischen der Erhebung des HBV-Status und der Hauptdiagnose besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $\chi^2$ -Wert: 26,505,  $p < 0,0001$  [ $\chi^2$ -Test],  $p < 0,0001$  [exakter Test nach Fisher]).



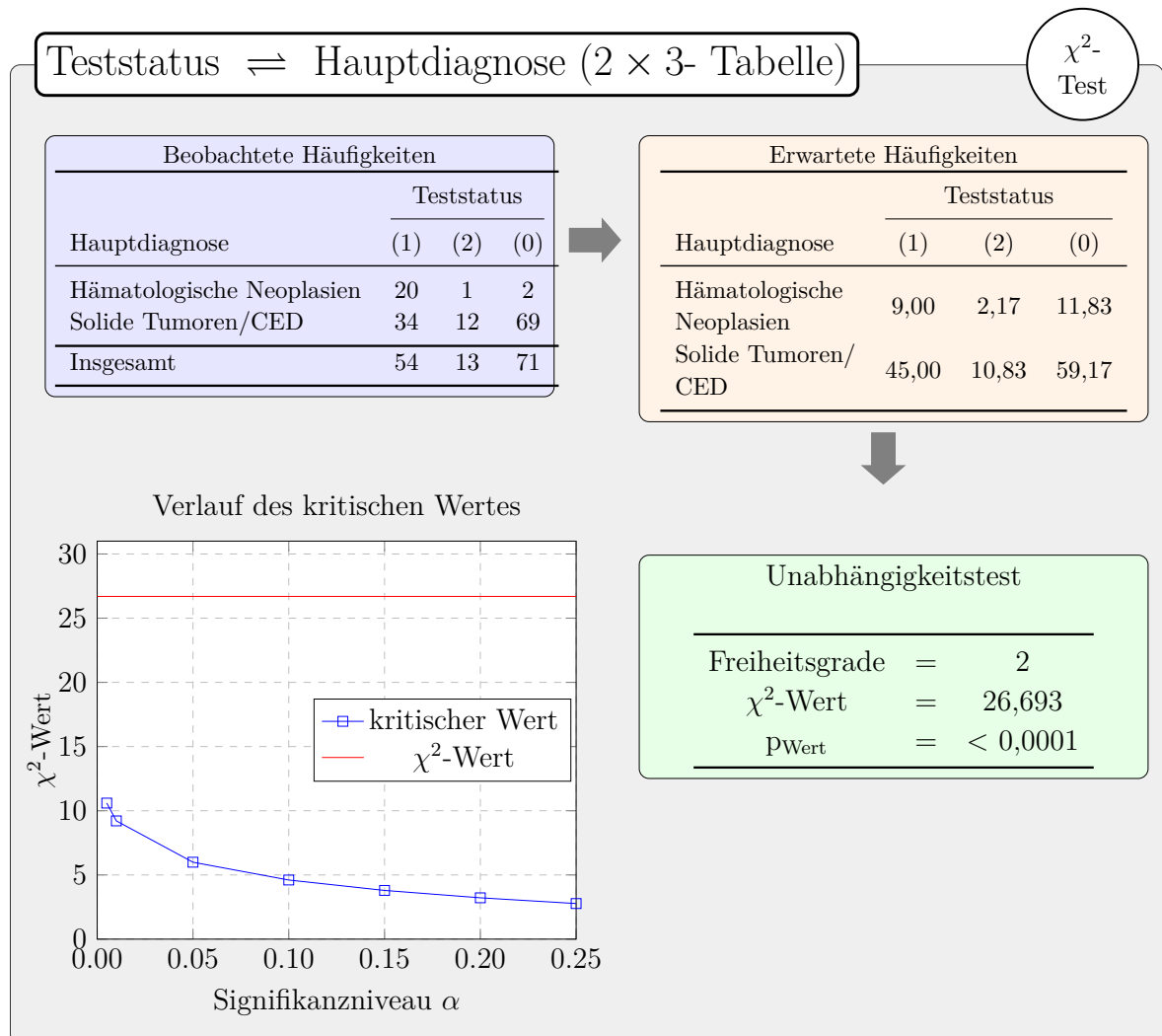


Abbildung 3.34: Auswertung des Merkmals „Hauptdiagnose“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests, basierend auf der  $2 \times 3$ -Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet. Hinweis: Die Bedingungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests sind nicht erfüllt.

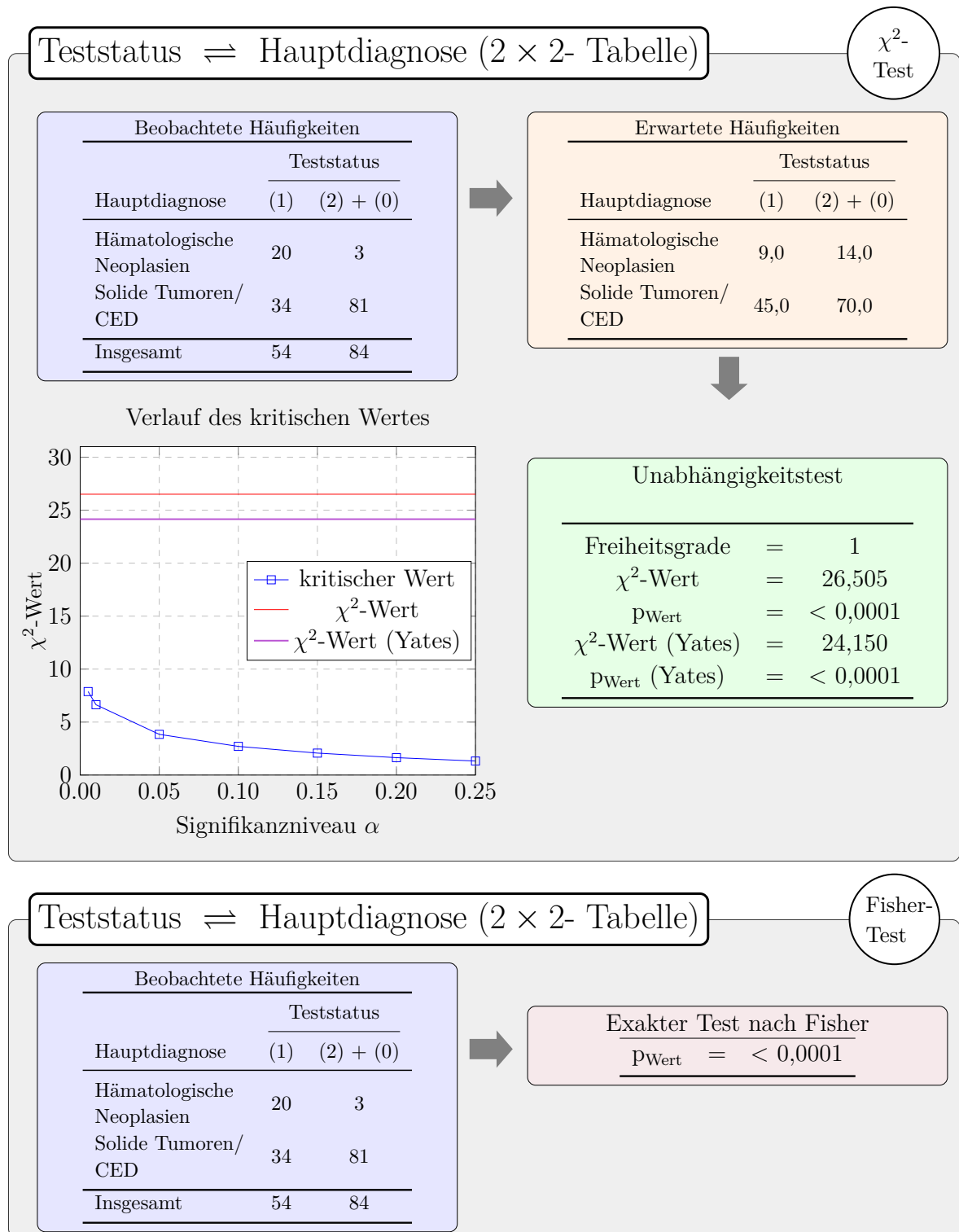


Abbildung 3.35: Auswertung des Merkmals „Hauptdiagnose“ mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests und exakten Tests nach Fisher, basierend auf der  $2 \times 2$ - Tabelle. Teststatus 1 = korrekt getestet, 2 = nicht korrekt getestet, 0 = nicht getestet.

## 4 Diskussion

Dieses Kapitel fasst zuerst die wichtigsten Ergebnisse der Dissertation zusammen. Anschließend werden die vier patientenbezogenen Faktoren, die eine statistische Signifikanz zur Erfassung des HBV-Status aufzeigen, diskutiert und mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen. Nachfolgend dienen die Studien von [Paul et al., 2016] und [Hwang et al., 2013] als Vergleichsstudien. Danach schließt sich eine kritische Betrachtung möglicher Limitationen dieser retrospektiven, monozentrischen Analyse an. Zudem werden weitere mögliche Gründe aufgeführt, die die Erhebung der HBV-Parameter beeinflussen könnten und die sich jedoch schwierig mit den vorhandenen Daten belegen lassen. Sie gehen aus anderen Studien hervor. Abschließend wird ein Bogen zum aus den Ergebnissen dieser Dissertation hervorgehenden Verbesserungspotenzial des HBV-Screenings gespannt und mögliche Lösungsvorschläge zur Verbesserung der zukünftigen Teststrategie aufgeführt.

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Dissertation untersucht die Hypothese, dass patientenbezogene Faktoren die leitlinienkonforme Erhebung des HBV-Status vor Beginn einer zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie zur Prophylaxe einer HBV-Reaktivierung beeinflussen. Hierzu wurden sieben patientenbezogene Faktoren dahingehend analysiert, ob sie jeweils mit der Durchführung einer HBV-Testung in einen statistisch signifikanten Zusammenhang zu bringen sind. Das Studienkollektiv beinhaltet 138 Patienten der Onkologischen Tagesklinik/ Ambulanz und des MVZ Gastroenterologie. Jedem der Patienten kam eine Chemotherapie oder immunsuppressive Therapie aufgrund einer (hämato-) onkologischen Grunderkrankung oder einer CED im Jahre 2019 zu. 54 der 138 Patienten (39,1%) erhielten eine korrekte HBV-Testung. Zusätzlich wurden 13 Patienten (9,4%) nicht korrekt getestet. Die restlichen Patienten (71 von 138, 51,4%) hatten keine Testung. Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass jeweils ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Erfassung des HBV-Status und den folgenden vier patientenbezogenen Faktoren besteht:

- Therapieziel ( $p = 0,033$ )
- HBV-Reaktivierungsrisiko einer Therapie ( $p = 0,025$ )
- Fachgebiet: Onkologie versus Gastroenterologie ( $p = 0,002$ )
- Hauptdiagnose: Hämatologische Neoplasien versus solide Tumoren/ CED ( $p < 0,0001$ )

Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen der Erhebung des HBV-Status und den jeweiligen patientenbezogenen Faktoren zeigt Tabelle 4.1. Daraus lässt sich schließen, dass ein Verbesserungspotenzial des Screenings vor allem bei Patienten mit einer Therapie im niedrigen und unbekanntem Reaktivierungsbereich und/ oder mit soliden Tumoren besteht. Zudem sollte bei Patienten mit einem palliativen Therapieziel auf eine korrekte Erfassung der HBV-Parameter geachtet werden. Hingegen sind Patienten mit der Diagnose einer hämatologischen Neoplasie und Patienten des MVZ zum Großteil getestet. In anderen Worten lässt sich Folgendes aus den Ergebnissen ableiten: Besonderes Augenmerk ist auf Patienten mit einer Therapie im niedrigen und unbekanntem Reaktivierungsbereich, mit soliden Tumoren und/oder mit palliativem Behandlungskonzept zu richten. Gleichzeitig darf die korrekte HBV-Testung von Patienten mit hämatologischen Neoplasien sowie Patienten mit Anbindung an das MVZ Gastroenterologie nicht vernachlässigt werden.

Tabelle 4.1: Zusammenfassung der Ergebnisse: Zusammenhang zwischen Erfassung des HBV-Status und patientenbezogenen Faktoren ( $n = 138$ , \* bei ECOG-Status:  $n = 124$ , Ergebnisse sortiert nach statistisch aufsteigender Signifikanz und basierend auf der jeweiligen 2x2-Tabelle).

<b>Patientenbezogener Faktor</b>	<b>Patienten mit korrekter HBV-Testung</b>	<b>Patienten mit nicht korrekter/keiner HBV-Testung</b>	<b><math>p</math>-Wert nach exaktem Test nach Fisher</b>	<b>Statistische Signifikanz</b>
Patientenanzahl insgesamt	54 (39,1%)	84 (60,9%)		
<b>Geschlecht</b>			<b>1,000</b>	<b>✗</b>
- männlich	34 (39,1%)	53 (60,9%)		
- weiblich	20 (39,2%)	31 (60,8%)		
<b>ECOG-Status*</b>			<b>0,381</b>	<b>✗</b>
- ECOG 0	31 (33,0%)	63 (67,0%)		
- ECOG 1,2	13 (43,3%)	17 (56,7%)		
<b>Patientenalter</b>			<b>0,145</b>	<b>✗</b>
- 16-55 Jahre	22 (47,8%)	24 (52,2%)		
- 56-95 Jahre	32 (34,8%)	60 (65,2%)		
<b>Therapieziel</b>			<b>0,033</b>	<b>✓</b>
- palliativ	16 (28,1%)	41 (71,9%)		
- kurativ	38 (46,9%)	43 (53,1%)		
<b>Reaktivierungsrisiko</b>			<b>0,025</b>	<b>✓</b>
- hoch und moderat	49 (43,8%)	63 (56,2%)		
- niedrig und unbekannt	5 (19,2%)	21 (80,8%)		
<b>Fachgebiet</b>			<b>0,002</b>	<b>✓</b>
- Onkologie	44 (34,9%)	82 (65,1%)		
- Gastroenterologie	10 (83,3%)	2 (16,7%)		
<b>Hauptdiagnose</b>			<b>&lt;0,0001</b>	<b>✓</b>
- Hämatologische Neoplasien	20 (87,0%)	3 (13,0%)		
- Solide Tumoren/ CED	34 (29,6%)	81 (70,4%)		



## 4.2 Erörterung der Ergebnisse

Nachfolgend werden mögliche Erklärungen für die Ergebnisse der vorliegenden, wissenschaftlichen Untersuchung aufgeführt und eine Ursachenanalyse anhand der explorativen Statistik durchgeführt. Dabei wird der Fokus auf die vier statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der HBV-Testung und einem patientenbezogenen Faktor (Therapieziel, Reaktivierungsrisiko einer Therapie, Fachgebiet und Hauptdiagnose) gelegt (siehe Zusammenhänge 1-4 in Tabelle 4.2). Zudem beleuchtet dieses Kapitel das Zusammenspiel der beiden patientenbezogenen Faktoren Reaktivierungsrisiko und Therapieziel sowie Reaktivierungsrisiko und Hauptdiagnose untereinander (Zusammenhänge 5 und 6 in Tabelle 4.2).

Abbildung 4.1 visualisiert anhand eines Markov-Modells die statistisch signifikanten Zusammenhänge 1 bis 4, die in den Kapiteln 3.3.4 bis 3.3.7 ausführlich erläutert wurden. Darüber hinaus stellt sie Fragen nach einer Signifikanz zwischen patientenbezogenen Faktoren (siehe rote Pfeile 5 und 6). Abschließend wird der Erkenntnisgewinn dieser Diskussion in der Schlussfolgerung auf Seite 115 zusammengefasst.

Zusammenhang	Merkmal I	Merkmal II	Seite
1	HBV-Teststatus	Therapieziel	105
2	HBV-Teststatus	Reaktivierungsrisiko	105
3	HBV-Teststatus	Fachgebiet	106
4	HBV-Teststatus	Hauptdiagnose	109
5	Reaktivierungsrisiko	Therapieziel	109
6	Reaktivierungsrisiko	Hauptdiagnose	112

Tabelle 4.2: Übersicht der nachfolgend diskutierten Zusammenhänge zwischen dem HBV-Teststatus und patientenbezogenen Faktoren sowie den patientenbezogenen Faktoren untereinander. In blau dargestellt sind die statistisch signifikanten Zusammenhänge, die bereits in den Kapiteln 3.3.4 bis 3.3.7 beleuchtet wurden. In rot abgebildet sind die Merkmale, dessen Signifikanz untereinander nachfolgend analysiert wird.

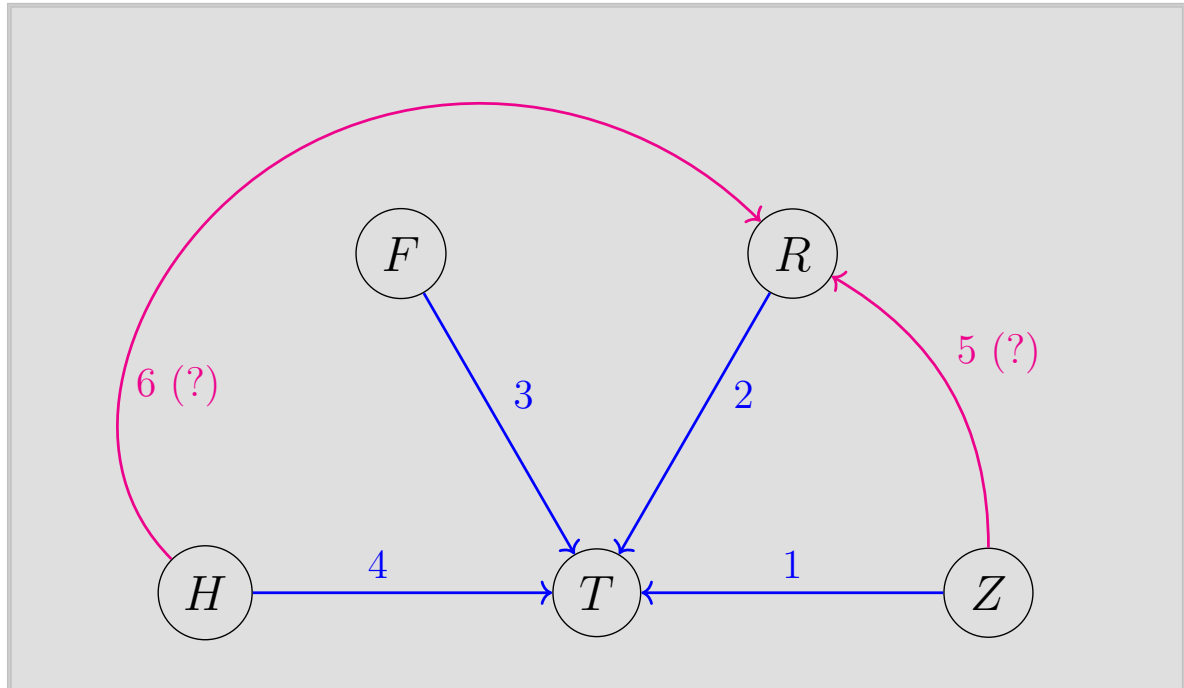


Abbildung 4.1: Markov-Modell I: Grafische Darstellung der Zusammenhänge von patientenbezogenen Faktoren und dem HBV-Teststatus sowie der Frage nach Signifikanz zwischen patientenbezogenen Faktoren. Die Merkmale HBV-Teststatus ( $T$ ), Therapieziel ( $Z$ ), Reaktivierungsrisiko ( $R$ ), Fachgebiet ( $F$ ) und Hauptdiagnose ( $H$ ) ergaben in den Kapiteln 3.3.4 bis 3.3.7 einen statistisch signifikanten Zusammenhang (blaue Pfeile 1-4). Den Fragen nach einer Signifikanz zwischen ( $R$ ) und ( $Z$ ) (roter Pfeil 5) sowie zwischen ( $R$ ) und ( $H$ ) (roter Pfeil 6) werden im Folgenden nachgegangen.

## Zusammenhang 1: HBV-Teststatus und Therapieziel

Die durchgeführte Analyse zeigt, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem HBV-Screening und dem Therapieziel (kurativ versus palliativ) besteht ( $p = 0,033$ ). Die Ergebnisse belegen, dass unter den Patienten mit einem palliativen Behandlungskonzept der Anteil der nicht (korrekt) getesteten Patienten überwiegt (71,9%, 41/57). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung, die bereits fortgeschritten ist und palliativ therapiert wird, von einer sehr geringen Lebenserwartung ausgegangen wird und daher das Risiko für eine potenzielle HBV-Reaktivierung unberücksichtigt bleibt.

## Zusammenhang 2: HBV-Teststatus und Reaktivierungsrisiko

Aus den Ergebnissen der vorliegenden, wissenschaftlichen Untersuchung geht hervor, dass ein Verbesserungspotenzial des HBV-Screenings vor allem bei Patienten mit einer Therapie im niedrigen und unbekanntem Reaktivierungsrisiko besteht ( $p = 0,025$ ). Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass lediglich zwei Patienten eine Therapie mit niedrigem Reaktivierungspotenzial erhielten. Die meisten Patienten dieser Subgruppe (92,3%, 24/26) bekamen eine Behandlung mit unbekanntem Risiko.

Zu einigen, teils neueren Substanzen existiert noch eine ungenügende Evidenz über deren HBV-Reaktivierungsrisiko, sodass sich diese noch nicht einer Reaktivierungsrisikogruppe zuordnen lassen [Cornberg et al., 2021, Seite 732]. Dies rechtfertigt jedoch nicht, auf eine HBV-Testung zu verzichten. Viel mehr sollte gerade bei der Patientengruppe, die mit solchen Substanzen behandelt wird, ein Augenmerk auf die Erhebung der HBV-Parameter gelegt werden. Zwar wurden die Therapien mit einem niedrigen und unbekanntem Reaktivierungsrisiko zur statistischen Auswertung zu einer Gruppe zusammengefasst, dennoch ist nicht per se davon auszugehen, dass alle diese Substanzen lediglich mit einem niedrigen Reaktivierungsrisiko assoziiert sind.

Beim Vergleich der HBV-Screeningraten fällt auf, dass diese der Patienten mit einer Therapie im moderaten bis hohen Reaktivierungsbereich gegenüber der von Patienten mit einer Therapie mit niedrigem und unbekanntem Reaktivierungsrisiko mehr als um den Faktor zwei überwiegt (43,8% versus 19,2%). Die Erklärung hierfür könnte auf einem unterschiedlich stark ausgeprägten Wissen über die Therapien und deren HBV-Reaktivierungsrisiko beruhen. So sind möglicherweise nicht jedem Arzt alle Therapien mit niedrigem Risiko bekannt, sodass fälschlicherweise von keinem Reaktivierungsrisiko ausgegangen wird. Hingegen könnte eine verbreitetere Kenntnis über Substanzen mit moderatem und hohem Reaktivierungsrisiko vorliegen. Zumindest wird beispielsweise das hohe Reaktivierungspotenzial von Rituximab häufig in der Literatur thematisiert [Marinone and Mestriner, 2011; Loomba and Liang, 2017; Seto et al., 2014; Tang et al., 2017; Yeo et al., 2009]. Laut [Hwang et al., 2013] sind sich Onkologen über das hohe Reaktivierungsrisiko einer Behandlung von hämatologischen Neoplasien mit B-Zell-depletierenden Agenzien wie Rituximab bewusst. Die beiden Studien [Hwang et al., 2012] und [Hwang

et al., 2013] belegen, dass unter den Patienten mit einer Rituximab-Therapie jeweils der Anteil der auf HBV getesteten Patienten gegenüber dem der ungetesteten überwiegt. Darüber hinaus bestehen zwei Probleme bei der Zuordnung einer Therapie zu dessen Reaktivierungsrisiko, die möglicherweise Einfluss auf das HBV-Screening nehmen. Zum einen wird gemäß der S3-Leitlinie der DGVS der HBV-Status eines Patienten als bekannt vorausgesetzt, um die Therapie einem Reaktivierungsrisiko zuordnen zu können (vergleiche Abbildung 1.3 in Kapitel 1.9.3). Da dem Arzt das Ergebnis der HBV-Serologie initial, ohne vorherige Bestimmung, unbekannt ist, wird die Einschätzung des Reaktivierungspotenzials allein anhand der Therapie erschwert. Zum anderen gibt es innerhalb verschiedener Referenzen unterschiedliche Einschätzungen hinsichtlich des HBV-Reaktivierungsrisikos einer Substanz [Cornberg et al., 2021, Seiten 732f]. Beispielsweise wird die Therapie mit dem Immunsuppressivum Methotrexat bei einem HBsAg-positiven Patienten von [Mallet et al., 2016] einem moderaten HBV-Reaktivierungsrisiko zugeordnet, wohingegen die S3-Leitlinie der DGVS damit ein niedriges Reaktivierungspotenzial assoziiert sieht, vergleiche [Mallet et al., 2016; Cornberg et al., 2021, Seiten 732f]. Dies führt zu einer Mehrdeutigkeit bei der Einschätzung des HBV-Reaktivierungsrisikos. Hier könnten Schulungen und die Etablierung einer Checkliste hilfreich sein, um das HBV-Screening zu verbessern. In Kapitel 4.6 wird darauf näher eingegangen.

### **Zusammenhang 3: HBV-Teststatus und Fachgebiet**

Beim Vergleich der HBV-Screeningraten unter den medizinischen Fachgebieten fällt auf, dass der Hauptanteil der in der Gastroenterologie am Klinikum Esslingen behandelten Patienten auf das Virus korrekt getestet wurde (83,3%, 10/12). Dagegen wurden lediglich bei 34,9% (44/126) der Patienten von der Onkologischen Tagesklinik/ Ambulanz die HBV-Parameter korrekt erfasst ( $p = 0,002$ ). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist Folgendes zu berücksichtigen. Zum einen ist die Stichprobengröße der in der Gastroenterologie behandelten Patienten mit  $n = 12$ , vor allem auch im Vergleich zu den 126 onkologischen Patienten, nicht balanciert. Zum anderen werden die Patienten des MVZ Gastroenterologie überwiegend von einem Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie betreut. Hingegen sind für die Patienten der Onkologischen Tagesklinik/ Ambulanz ein Team aus Ärzten mit zeitlich verschieden ausgeprägter Erfahrung in der medizinischen Praxis zuständig. Neben eines potenziellen Wechsels der ärztlichen Betreuung eines Patienten ist auch der möglicherweise unterschiedliche Wissensstand unter den Ärzten bezüglich des HBV-Screenings zu bedenken. Laut der von [Visram et al., 2015] in Kanada durchgeführten Studie besteht unter Ärzten mangelnde Kenntnis über Risikofaktoren für eine chronische HBV-Infektion und demzufolge über die Zuordnung eines Patienten zur Risikogruppe. Demnach erkannten Hämatologen bei 32% (22/53) ihrer Patienten Risikofaktoren hierfür. Bei Onkologen lag die Rate bei 11% (9/79) und bei den von Rheumatologen behandelten Patienten wurden lediglich 5% (7/140) als Risikopatienten eingestuft. Obwohl Hämatologen und Onkologen am häufigsten die Herkunft eines Patienten aus einem HBV-Prävalenzgebiet als Risikofaktor erachteten, ergab die Studie eine niedrige HBV-Screeningrate dieser Patienten. 19 der 53 hämatologischen Patienten

stammten aus einem HBV-Prävalenzgebiet, jedoch wurden davon lediglich zwölf Patienten (63%) auf HBV getestet. Bei den onkologischen Patienten mit Herkunft aus einem HBV-Prävalenzgebiet erfuhren sogar nur zwei von 27 (7%) ein HBV-Screening [Visram et al., 2015].

Außerdem könnte man das Argument anbringen, dass das HBV-Screening von einem Team aus Ärzten mehr Berücksichtigung finden sollte als von einem einzigen Arzt. Auf der anderen Seite legen die Ergebnisse eher die Vermutung nahe, dass ein Arzt allein mehr Kenntnis über die Patienten, insbesondere hinsichtlich dessen Therapie, Krankheitsverlauf und Vorerkrankungen hat, wenn er die Betreuung und Verantwortung für seine Patienten alleine übernimmt.

Weitere Erklärungen für die vorliegenden Ergebnisse könnten auf die bestehenden Leitlinien und die unterschiedliche Orientierung der jeweiligen Fachabteilung daran zurückzuführen sein. Das Kollektiv des MVZ Gastroenterologie beinhaltet lediglich Patienten mit CED. Dementsprechend gilt es vorrangig die beiden Leitlinien für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zu berücksichtigen. Insbesondere in der S3-Leitlinie der DGVS zu Colitis ulcerosa wird neben der Testung auf Tuberkulose und das Epstein-Barr-Virus explizit auf die Erhebung des HBV-Status (Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc) bei Diagnosestellung, spätestens vor Einleitung einer Behandlung mit Immunsuppressiva hingewiesen [Kucharzik et al., 2020, Seite e280; Kucharzik et al., 2022, Seiten 110f]. Darüber hinaus wird empfohlen, auf einen intakten Impfschutz gegen Hepatitis B, aber auch gegen Pneumokokken, Influenza und die pandemische Grippe zu achten und gegebenenfalls entsprechende Impfungen zu veranlassen. Aufgrund der immunsuppressiven Wirkung der geplanten Therapie und dem damit verbundenen, eingeschränkten Ansprechen auf das Vakzin, sollte die Impfung rechtzeitig (bei Stellung der Erstdiagnose, spätestens vor Beginn der Therapie) appliziert werden [Kucharzik et al., 2020, Seite e281; Kucharzik et al., 2022, Seiten 113f]. Hingegen wurden von den Patienten der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz verschiedene (hämato-) onkologische Erkrankungen erfasst. Demzufolge gilt es, weit mehr Leitlinien, insbesondere für die unterschiedlichen malignen Tumorerkrankungen und deren Therapien, zu beachten.

Darüber hinaus behandeln Gastroenterologen und Hepatologen im Vergleich zu Onkologen häufiger Patienten mit einer HBV-Infektion oder Reaktivierung [Wi et al., 2015]. Auch [Khokhar et al., 2009] begründen die geringe HBV-Screeningrate von Onkologen damit, dass einige von ihnen noch nie eine HBV-Reaktivierung und dessen Komplikationen bei ihren Patienten gesehen haben. Laut [Lee et al., 2012] liegt eine niedrige HBV-Testrate bei Onkologen und Hämatologen vor. Die Befragung von 246 kanadischen Onkologen und Hämatologen ergab, dass ungefähr 40% selten bis nie ein HBV-Screening vor Beginn einer Chemotherapie durchführten. 36% der Befragten veranlassten eine HBV-Testung nur bei Risikopatienten, wobei sich ein geringer Wissensstand über HBV-Risikofaktoren unter den Ärzten herausstellte. Lediglich 22% führten ein generelles Screening durch. Die Hauptursachen für die niedrige HBV-Testrate sehen [Lee et al., 2012] in der Annahme einer geringen Inzidenz an HBV-Infektionen unter den Patienten und dem mangelnden Wissen über bestehende Empfehlungen von Leitlinien. Darüber hinaus wird die Unterschätzung des HBV-Reaktivierungsrisikos als Begründung aufgeführt. 32% der Befragten schätzten

das Risiko bei Patienten mit soliden Tumoren zu gering ein. Bei den hämatologischen Erkrankungen waren es sogar 40% [Lee et al., 2012].

Demzufolge verfügen Gastroenterologen, insbesondere mit der Spezialisierung auf Hepatologie, über mehr Erfahrung mit der Therapie dieser viralen Erkrankung und sind sich eher den Folgen einer HBV-Reaktivierung bewusst. Um sich Wissen zu diesem Thema anzueignen, befassen sie sich eher mit entsprechender Literatur und Leitlinien hierzu. Außerdem konnten mehrere Studien durch Befragung von Onkologen ein Verbesserungspotenzial des HBV-Screenings bei dieser Fachrichtung darlegen. [Khokhar et al., 2009] weisen darauf hin, dass ein differentes und verbesserungswürdiges Wissen über Hepatitis-B-Reaktivierungen sowie dessen Prophylaxe, insbesondere der antiviralen Therapie und dem HBV-Screening vorliegt. Laut [Tran et al., 2009] und [Lee et al., 2012] besteht die Optimierung der Testungen vor allem darin, die vor Beginn einer Chemotherapie zu bestimmende HBV-Parameter klar festzulegen und Risikogruppen für eine HBV-Reaktivierung einheitlich zu definieren.

Neben den Ergebnissen der durchgeführten Analyse belegen auch weitere Studien eine niedrige HBV-Screeningrate der von Onkologen behandelten Patienten. Die retrospektive, monozentrische Kohortenstudie von [Hwang et al., 2012] weist eine Screeningrate von 16,7% (1787 von 10729 Patienten mit Karzinomen und Bestimmung von HBsAg und/oder Anti-HBc) nach. Beim Großteil der getesteten Patienten (93,2%, 1665/1787) wurden sowohl HBsAg als auch Anti-HBc bestimmt. Insbesondere bei Patienten mit soliden Tumoren, einer immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie ohne Rituximab sowie mit HBV-Risikofaktoren besteht eine hohe Rate (>80%) an nicht durchgeführten HBV-Testungen ( $p < 0,001$ ) [Hwang et al., 2012]. Die retrospektive, monozentrische Studie von [Wi et al., 2015] belegt ebenfalls eine niedrige HBV-Screeningrate (16,0%, 1279 von 8005 Patienten mit Bestimmung von HBsAg) bei Patienten mit maligner Grunderkrankung vor Beginn einer Chemotherapie oder immunsuppressiven Therapie.

Abweichend von den Ergebnissen der vorliegenden, wissenschaftlichen Untersuchung zeigt die Studie von [Paul et al., 2016] beim Vergleich der HBV-Screeningrate verschiedener medizinischer Fachbereiche die niedrigste Rate bei Patienten, die sich in Therapie bei einem Gastroenterologen befanden (vergleiche Kapitel 4.3). Zudem weist die Studie von [van der Have et al., 2014] auf eine suboptimale HBV-Testung bei Patienten mit Morbus Crohn und einer immunsuppressiven Therapie mit TNF-Inhibitoren hin (13,1%, 80 von 611 Patienten mit Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc).

Zusammenfassend sollte jeder Arzt, unabhängig von dessen Fachgebiet, auf die Durchführung des HBV-Screenings vor Beginn einer zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie bei jedem Patienten achten und sein Wissen über HBV, insbesondere über dessen Reaktivierung, Prophylaxe und Risikogruppen, stetig erweitern. Dabei können die Erstellung einer Checkliste und Fortbildungen helfen, in denen der Fokus vor allem auf aktuelle Leitlinien gelegt wird.

## Zusammenhang 4: HBV-Teststatus und Hauptdiagnose

Die am Klinikum Esslingen durchgeführte Analyse zeigt, dass Patienten mit hämatologischen Neoplasien eher auf HBV getestet wurden als Patienten mit soliden Tumoren ( $p < 0,0001$ ). Auch die Studie von [Lee et al., 2010] ergibt, dass die HBV-Screeningrate von Patienten mit hämatologischen Neoplasien höher ist im Vergleich zu Patienten mit soliden Tumoren (38% versus 7% mit Bestimmung von HBsAg vor Beginn der Chemotherapie,  $p < 0,0001$ ). Ähnliche Ergebnisse und einen statistisch signifikanten Zusammenhang der beiden Merkmale belegen die Studien von [Hwang et al., 2013] und [Paul et al., 2016]. Sowohl aus den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation als auch aus den Studien lässt sich schließen, dass ein Verbesserungspotenzial beim HBV-Screening bei Patienten mit soliden Tumoren besteht. Da die Studien von [Hwang et al., 2013] und [Paul et al., 2016] in Kapitel 4.3 als Vergleichsstudien dienen, sind die Ergebnisse dort detaillierter vorgestellt.

Hintergrund für die geringe HBV-Screeningrate von Patienten mit soliden Tumoren könnten das geringe Wissen und Bewusstsein über HBV-Reaktivierungen bei diesen Erkrankungen sein [Visram et al., 2015]. Die Annahme von Ärzten, dass es zu keiner Reaktivierung des Virus bei Patienten mit soliden Tumoren kommt, stellt einen möglichen Hinderungsgrund für die Erhebung der HBV-Parameter dar [Lee et al., 2010]. Im Vergleich zu Patienten mit hämatologischen Neoplasien, insbesondere malignen Lymphomen treten HBV-Reaktivierungen bei Patienten mit soliden Tumoren zwar weniger häufig auf, dennoch sind in einigen Studien Fälle von HBV-Reaktivierungen bei soliden Tumoren beschrieben [Lubel and Angus, 2010; Manzano-Alonso and Castellano-Tortajada, 2011; Sandherr et al., 2015; Day et al., 2011; Oksüzöglü et al., 2002; Yeo et al., 2004a]. Eine Maßnahme zur Verbesserung der zukünftigen Teststrategie stellt daher beispielsweise die Teilnahme an Fortbildungen dar, in denen das HBV-Reaktivierungsrisiko bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien, aber vor allem auch mit soliden Tumoren, hervorgehoben wird.

## Zusammenhang 5: HBV-Reaktivierungsrisiko und Therapieziel

Nachfolgend werden die beiden patientenbezogenen Faktoren HBV-Reaktivierungsrisiko und Therapieziel auf einen möglichen statistisch signifikanten Zusammenhang näher untersucht. Die Visualisierung dieser Fragestellung findet sich in Abbildung 4.1, roter Pfeil 5. Auf Grundlage der erhobenen Daten wurden die beiden Tabellen 4.3 und 4.4 erstellt und mit Hilfe von Hypothesentests ausgewertet.

Demnach erhielten 59,3% (48/81) und damit der Großteil der Patienten mit einem kurativen Therapieziel eine Behandlung im hohen Reaktivierungsbereich. Etwa gleich viele, kurativ behandelten Patienten bekamen eine Therapie mit moderatem (18,5%, 15/81) oder unbekanntem Reaktivierungsrisiko (21,0%, 17/81). Eine ähnliche Verteilung zeigt sich bei den Patienten mit palliativem Behandlungskonzept. Die meisten der palliativen Patienten erfuhren eine Therapie mit hohem Reaktivierungspotenzial (77,2%, 44/57).

Tabelle 4.3: Verteilung der Therapien mit ihrem potenziellen Reaktivierungsrisiko nach dem Therapieziel,  $4 \times 2$ -Tabelle.

Risiko	Therapieziel	
	kurativ	palliativ
hoch	48	44
moderat	15	5
niedrig	1	1
unbekannt	17	7
Insgesamt	81	57

Tabelle 4.4: Verteilung der Therapien mit ihrem potenziellen Reaktivierungsrisiko (agglomeriert) nach dem Therapieziel,  $2 \times 2$ -Tabelle.

Risiko	Therapieziel	
	kurativ	palliativ
hoch und moderat	63	49
niedrig und unbekannt	18	8
Insgesamt	81	57

Ungefähr der gleiche Anteil der Palliativpatienten wurde mit Substanzen im moderaten (8,8%, 5/57) oder unbekanntem Reaktivierungsbereich (12,3%, 7/57) behandelt. Jeweils ein Patient mit kurativem oder palliativem Therapieziel erhielt eine Therapie mit niedrigem Reaktivierungsrisiko (siehe Tabelle 4.3).

Der anhand dieser  $4 \times 2$ -Tabelle durchgeführte  $\chi^2$ -Test ergab folgende Ergebnisse. Der  $\chi^2$ -Wert beträgt 5,328. Der kritische Wert mit einer Anzahl der Freiheitsgrade  $(4 - 1) \cdot (2 - 1) = 3$  und dem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  ergibt 7,815 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Damit liegt der  $\chi^2$ -Wert unterhalb des kritischen Wertes. Der  $p$ -Wert ist 0,149 und somit größer als das Signifikanzniveau  $\alpha$ . Aus den Ergebnissen der  $4 \times 2$ -Tabelle lässt sich schließen, dass *kein* statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem HBV-Reaktivierungsrisiko und dem Therapieziel vorliegt.

Bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse gilt es zu berücksichtigen, dass die Voraussetzungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests nicht gänzlich erfüllt sind. Die erwarteten Häufigkeiten enthalten zwei Einträge mit einem Wert  $< 5$ . Durch die Zusammenfassung der Patienten mit einer Therapie im moderaten bis hohen Reaktivierungsbereich sowie der Patienten mit einer Therapie im niedrigen und unbekanntem Reaktivierungsbereich konnten die Voraussetzungen zur Durchführung des  $\chi^2$ -Tests erfüllt werden. Es gelang die Generierung der  $2 \times 2$ -Tabelle (siehe Tabelle 4.4). Demnach erhielten 63 der 81 Patienten (77,8%) mit kurativem Therapieziel Substanzen mit moderatem oder hohem Reaktivierungspotenzial. Die restlichen 18 Patienten (22,2%) bekamen eine Behandlung mit niedrigem oder unbekanntem HBV-Reaktivierungsrisiko. Der Großteil der Palliativpatienten (86,0%, 49/57) wurde mit Substanzen im moderaten bis hohen Reaktivierungsbereich therapiert (siehe Tabelle 4.4).

Der auf Grundlage dieser  $2 \times 2$ -Tabelle berechnete  $\chi^2$ -Test erbrachte folgende Ergebnisse. Der  $\chi^2$ -Wert liegt bei 1,467. Der kritische Wert mit einer Anzahl der Freiheitsgrade  $(2 - 1) \cdot (2 - 1) = 1$  und dem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  beträgt 3,841 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Damit liegt der  $\chi^2$ -Wert unterhalb des kritischen Wertes. Sowohl der



$p$ -Wert des  $\chi^2$ -Tests mit 0,226 als auch der  $p$ -Wert des exakten Tests nach Fisher mit 0,273 sind nicht statistisch signifikant.

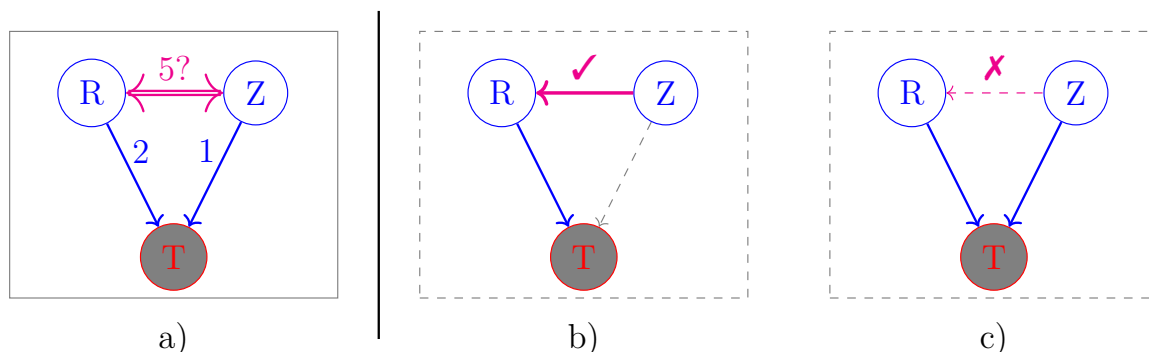


Abbildung 4.2: Markov-Modell II: Grafische Darstellung eines möglichen Zusammenhangs der beiden Merkmale Reaktivierungsrisiko ( $R$ ) und Therapieziel ( $Z$ ) auf die Erhebung des HBV-Teststatus ( $T$ ). a) Stellt die Frage dar, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Merkmalen besteht? Fall b) beantwortet diese Fragestellung mit ja, es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen ( $R$ ) und ( $Z$ ). Damit sind die beiden Merkmale abhängig voneinander. Fall c) stellt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen dar und symbolisiert die Unabhängigkeit beider Merkmale. Die durchgeführte Analyse konnte keine Signifikanz zwischen ( $R$ ) und ( $Z$ ) nachweisen. Damit stellt c) den korrekten Sachverhalt dar.

Zur Veranschaulichung des Sachverhalts wird folgendes Markov-Modell aufgeführt (siehe Abbildung 4.2, als Ausschnitt des Gesamtmodells von Abbildung 4.1).

Abbildung 4.2, a) stellt die Frage nach einem möglichen, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem HBV-Reaktivierungsrisiko einer Therapie und dem Therapieziel (kurativ versus palliativ). Abbildung 4.2, b) zeigt die Signifikanz zwischen diesen beiden patientenbezogenen Faktoren. Dies bedeutet, dass das Therapieziel die Wahl einer Therapie in Abhängigkeit von dessen HBV-Reaktivierungsrisiko beeinflusst. Da sowohl zwischen dem Therapieziel und der Erfassung des HBV-Status als auch zwischen dem HBV-Reaktivierungsrisiko einer Therapie und der Erfassung des HBV-Status ein statistisch signifikanter Zusammenhang herrscht (siehe Kapitel 3.3.4 und 3.3.5), könnten daher die beiden patientenbezogenen Faktoren Therapieziel und Reaktivierungsrisiko zu einem Merkmal zusammengefasst werden. Abbildung 4.2, c) beantwortet die Frage mit keinem statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem HBV-Reaktivierungsrisiko und dem Therapieziel. Beide patientenbezogene Faktoren sind daher als getrennte Merkmale anzusehen, die jeweils Einfluss auf die Erhebung des HBV-Status haben.

Die Ergebnisse der vorliegenden, wissenschaftlichen Untersuchung zeigen, dass jeweils ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Erfassung des HBV-Status und dem HBV-Reaktivierungsrisiko einer Therapie sowie dem Therapieziel besteht. Zwischen dem Reaktivierungsrisiko und dem Therapieziel konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden. Die in Abbildung 4.2, a) gestellte Frage ist daher mit Abbildung 4.2, c) zu beant-

worten. Die beiden Merkmale HBV-Reaktivierungsrisiko und Therapieziel sind demnach als zwei eigenständige Merkmale zu sehen, die die Erfassung der HBV-Serologie *unabhängig voneinander* beeinflussen.

## Zusammenhang 6: HBV-Reaktivierungsrisiko und Hauptdiagnose

In diesem Teil der Diskussion wird der Frage nachgegangen, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem HBV-Reaktivierungsrisiko einer Therapie und der Hauptdiagnose besteht. Die grafische Darstellung zu diesem möglichen Zusammenhang findet sich in Abbildung 4.1, roter Pfeil 6. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden die folgenden Kreuztabellen erstellt (siehe Tabellen 4.5 und 4.6).

Tabelle 4.5: Verteilung der Therapien mit ihrem potenziellen Reaktivierungsrisiko nach der Hauptdiagnose,  $4 \times 2$ -Tabelle.

Risiko	Hauptdiagnose	
	Hämato- logische Neoplasien	Solide Tumoren/ CED
hoch	19	73
moderat	4	16
niedrig	0	2
unbekannt	0	24
Insgesamt	23	115

Tabelle 4.6: Verteilung der Therapien mit ihrem potenziellen Reaktivierungsrisiko (agglomeriert) nach der Hauptdiagnose,  $2 \times 2$ -Tabelle.

Risiko	Hauptdiagnose	
	Hämato- logische Neoplasien	Solide Tumoren/ CED
hoch und moderat	23	89
niedrig und unbekannt	0	26
Insgesamt	23	115

Demnach erhielt der Großteil der Patienten mit hämatologischen Neoplasien eine Therapie mit hohem Reaktivierungspotenzial (82,6%, 19/23). Vier Patienten (17,4%) wurden mit Substanzen im moderaten Reaktivierungsbereich behandelt. Die meisten Patienten aus dem Kollektiv mit soliden Tumoren/CED erfuhren ebenfalls eine Therapie mit hohem Reaktivierungsrisiko (63,5%, 73/115). Bei 13,9% (16/115) wurde eine Therapie mit moderatem und bei 1,7% (2/115) eine Therapie mit niedrigem Reaktivierungspotenzial appliziert. Einem Fünftel der Patienten mit soliden Tumoren/CED (20,9%, 24/115) kam eine Behandlung mit unbekanntem Risiko zu (siehe Tabelle 4.5).

Die Voraussetzungen zur Durchführung des  $\chi^2$ -Tests anhand dieser Kreuztabelle sind nicht erfüllt, da bei den beobachteten Häufigkeiten zwei Einträge eine Null enthalten und die erwarteten Häufigkeiten vier Einträge mit einem Wert  $<5$  beinhalten. Zur Vollständigkeit werden die Ergebnisse dennoch kurz erwähnt. Der kritische Wert mit einer Anzahl der Freiheitsgrade  $(4 - 1) \cdot (2 - 1) = 3$  und dem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  beträgt 7,815 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Der  $\chi^2$ -Wert mit 6,412 liegt somit unterhalb

des kritischen Wertes mit 7,815. Der  $p$ -Wert mit 0,093 lässt ebenso keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem HBV-Reaktivierungsrisiko einer Therapie und der Hauptdiagnose zu.

Zur Generierung der  $2 \times 2$ -Tabelle wurden die Patienten mit einer Therapie im moderaten bis hohen Reaktivierungsbereich sowie die Patienten mit einer Therapie im niedrigen und unbekanntem Reaktivierungsbereich zusammengefasst (siehe Tabelle 4.6). Demnach erhielten alle Patienten mit hämatologischen Neoplasien eine Therapie mit moderatem und hohem Reaktivierungsrisiko. Der Anteil der Patienten mit soliden Tumoren/CED und einer Therapie in demselben Reaktivierungsbereich erhöht sich auf 77,4% (89/115). Lediglich 22,6% (26/115) wurden Substanzen mit niedrigem oder unbekanntem Risiko verabreicht.

Der  $\chi^2$ -Test, der auf dieser  $2 \times 2$ -Tabelle basiert, ergibt folgende Ergebnisse. Der  $\chi^2$ -Wert beträgt 6,407. Bei einer Anzahl der Freiheitsgrade  $(2 - 1) \cdot (2 - 1) = 1$  und dem Signifikanzniveau  $\alpha = 5\%$  liegt der kritische Wert bei 3,841 (siehe Tabelle 2.3 in Kapitel 2.7). Da der  $\chi^2$ -Wert somit größer als der kritische Wert ist, lässt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem HBV-Reaktivierungsrisiko einer Therapie und der Hauptdiagnose herstellen. Der  $p$ -Wert von 0,011 unterstreicht die Signifikanz. Bei der Interpretation und Wertung dieser Ergebnisse bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass die Voraussetzungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests trotz Zusammenfassung von Patientengruppen streng genommen nicht erfüllt werden konnten. Ein Eintrag bei den beobachteten Häufigkeiten enthält eine Null und nimmt bei den erwarteten Häufigkeiten einen Wert  $< 5$  an. Nachfolgend wird der exakte Test nach Fisher berechnet, der keine Bedingungen zu dessen Durchführung stellt (siehe Kapitel 2.7). Der  $p$ -Wert ergibt hierbei 0,007 und ist damit statistisch signifikant. Somit lässt sich der Schluss ziehen, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem HBV-Reaktivierungsrisiko einer Therapie und der Hauptdiagnose besteht. Dieser ist jedoch nur durch Zusammenfassung einzelner Patientengruppen nachweisbar.

Der Zusammenhang zwischen den zwei patientenbezogenen Faktoren HBV-Reaktivierungsrisiko und Hauptdiagnose auf die Erfassung des HBV-Status wird anhand des Markov-Modells in Abbildung 4.3 visualisiert. Sie stellt einen Ausschnitt des Gesamtmodells von Abbildung 4.1 dar. In diesem Teil der Dissertation wurde der Frage nachgegangen, ob eine Signifikanz zwischen den beiden patientenbezogenen Faktoren HBV-Reaktivierungsrisiko und Hauptdiagnose besteht (siehe Abbildung 4.3, a)). Abbildung 4.3, b) stellt den Sachverhalt dar, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Merkmalen besteht. Da sowohl das HBV-Reaktivierungsrisiko als auch die Hauptdiagnose jeweils signifikant zur Erfassung des HBV-Teststatus in einer Beziehung stehen (siehe Kapitel 3.3.5 und 3.3.7), ließen sie sich daher zu einem Merkmal zusammenfassen. Zudem könnte bei Kenntnis nur eines der beiden patientenbezogenen Faktoren Rückschlüsse auf die Erfassung des HBV-Status gezogen werden. Abbildung 4.3, c) illustriert keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Reaktivierungsrisiko und der Hauptdiagnose. Die beiden patientenbezogenen Faktoren sind getrennt voneinander zu betrachten und zu erfassen.

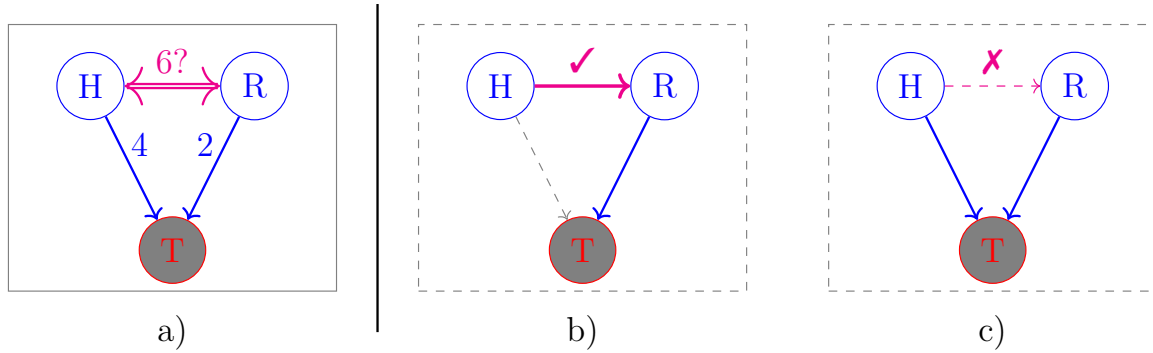


Abbildung 4.3: Markov-Modell III: Grafische Darstellung eines möglichen Zusammenhangs der beiden Merkmale Reaktivierungsrisiko ( $R$ ) und Hauptdiagnose ( $H$ ) auf die Erhebung des HBV-Teststatus ( $T$ ). a) Stellt die Frage dar, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Merkmalen besteht? Fall b) beantwortet diese Fragestellung mit ja, es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen ( $R$ ) und ( $H$ ). Damit sind die beiden Merkmale abhängig voneinander. Fall c) stellt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen dar und symbolisiert die Unabhängigkeit beider Merkmale. Die durchgeführte Analyse zeigt eine Signifikanz zwischen ( $R$ ) und ( $H$ ). Damit stellt b) den korrekten Sachverhalt dar.

Im obigen Text wurde erläutert, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem HBV-Reaktivierungsrisiko und der Hauptdiagnose besteht. Die initial gestellte Frage ist daher mit Fall b) der Abbildung 4.3 zu beantworten.

## Schlussfolgerung

In den Kapiteln 3.3.4 bis 3.3.7 des Ergebnisteils wurde bereits dargelegt, dass jeweils ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Erfassung des HBV-Status und den vier patientenbezogenen Faktoren Therapieziel, Reaktivierungsrisiko, Fachgebiet und Hauptdiagnose besteht. Darüber hinaus gelang es in diesem Kapitel 4.2 aufzuzeigen, dass die beiden Merkmale Reaktivierungsrisiko und Therapieziel unabhängig voneinander sind ( $p = 0,273 > 0,05$ ). Hingegen konnte eine Signifikanz zwischen den beiden Merkmalen Reaktivierungsrisiko und Hauptdiagnose nachgewiesen werden ( $p = 0,007 < 0,05$ ). Die Untersuchung des Zusammenhangs weiterer patientenbezogener Faktoren untereinander (z.B. Therapieziel und Hauptdiagnose) kann aus logischen Gesichtspunkten keinerlei inhaltlichen Mehrgewinn generieren und wurde daher nicht explizit durchgeführt.

Bezugnehmend auf die Abbildung 4.1 am Anfang dieses Kapitels 4.2 lässt sich somit zusammenfassen, dass die durch den roten Pfeil 5 abgebildete Frage nach einem Einfluss des Therapieziels auf das Reaktivierungsrisiko einer Therapie mit *nein* zu beantworten ist. Dagegen symbolisiert der rote Pfeil 6 den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Reaktivierungsrisiko und der Hauptdiagnose. Abbildung 4.4 stellt abschließend die Beziehung der vier patientenbezogenen Merkmale untereinander sowie jeweils zur Erfassung des HBV-Status dar und beantwortet die Abbildung 4.1.

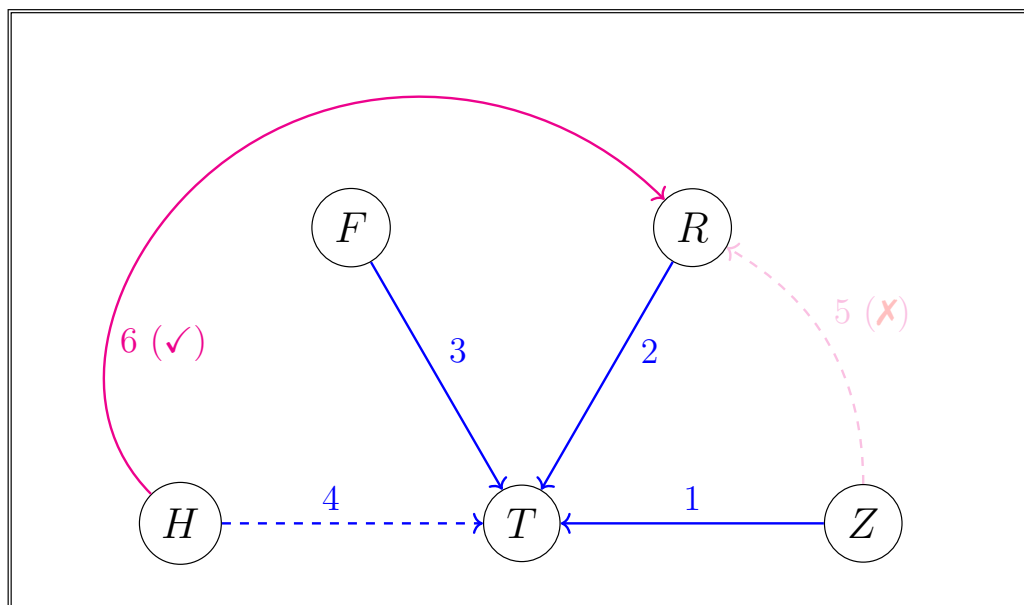


Abbildung 4.4: Markov-Modell IV: Grafische Darstellung der Zusammenhänge von patientenbezogenen Faktoren und dem HBV-Teststatus sowie der patientenbezogenen Faktoren untereinander. Die Merkmale HBV-Teststatus ( $T$ ), Therapieziel ( $Z$ ), Reaktivierungsrisiko ( $R$ ), Fachgebiet ( $F$ ) und Hauptdiagnose ( $H$ ) ergaben in den Kapiteln 3.3.4 bis 3.3.7 einen statistisch signifikanten Zusammenhang (blaue Pfeile 1-4). Zusätzlich konnte in diesem Teil der Dissertation eine Signifikanz zwischen ( $R$ ) und ( $H$ ) (roter Pfeil 6) gezeigt werden. Hingegen sind die beiden Merkmale ( $R$ ) und ( $Z$ ) statistisch unabhängig voneinander (roter Pfeil 5).

### 4.3 Vergleich der Ergebnisse mit [Paul et al., 2016] und [Hwang et al., 2013]

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation werden nachfolgend mit Ergebnissen ähnlicher Studien verglichen. Der Fokus liegt dabei auf den untersuchten patientenbezogenen Faktoren, der HBV-Screeningrate in den jeweiligen Subgruppen sowie den statistisch signifikanten Zusammenhängen zwischen diesen Merkmalen und der Erhebung des HBV-Status. Aufgrund des ähnlichen Studiendesigns, insbesondere der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der zugrunde gelegten Definition zur Erfassung der HBV-Parameter (Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc), werden [Paul et al., 2016] und [Hwang et al., 2013] als Vergleichsstudien herangezogen.

#### Studiendesign

Sowohl bei der Studie von [Hwang et al., 2013] als auch von [Paul et al., 2016] handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA). Beide untersuchten patientenbezogene Faktoren, die in Zusammenhang mit der Erfassung des HBV-Status stehen.

Die Studie von [Hwang et al., 2013] umfasst 18688 Patienten, bei denen im Zeitraum von Januar 2004 bis April 2011 (88 Monate) die Diagnose einer malignen Grunderkrankung (hämatologische Neoplasie oder solide Tumoren) gestellt wurde und die deshalb eine parenterale Chemotherapie erhielten. Patienten mit einer vor dem Untersuchungszeitraum bekannten, weiteren malignen Grunderkrankung wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Patienten mit einem HCC und diejenigen Patienten nicht erfasst, denen keine parenterale, sondern z.B. eine orale Chemotherapie verabreicht wurde [Hwang et al., 2013].

In die Studie von [Paul et al., 2016] wurden 4008 Patienten eingeschlossen. Der Untersuchungszeitraum lag zwischen Januar 1999 und Dezember 2013 (15 Jahre, 180 Monate). Das Studienkollektiv beinhaltet Patienten, die im festgelegten Untersuchungszeitraum eine immunsuppressive oder zytostatische Therapie aufgrund einer malignen Grunderkrankung, einer Nieren- oder Herztransplantation, CED, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Psoriasis oder anderer Autoimmunerkrankungen erhielten. Die Einschlusskriterien von [Paul et al., 2016] beinhalten unter anderem, dass die Erstgabe der Therapie mit nachweislich mindestens zwei Vorstellungen des Patienten an deren klinischen Einrichtung erfolgte. Hingegen enthält das Studienkollektiv der vorliegenden Dissertation auch Patienten, bei denen die Therapie extern bereits eingeleitet wurde, die sich jedoch langfristig am Klinikum Esslingen in Behandlung befanden. Bezüglich des Kriteriums einer bereits bestehenden oder vor dem Untersuchungszeitraum erfolgten immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie aufgrund der Hauptdiagnose oder einer Vorerkrankung wird in der Studie von [Paul et al., 2016] keine Angabe gemacht. Analog zur Studie von [Hwang et al., 2013] wurden auch in der Studie von [Paul et al., 2016] Patienten mit Karzinomen der Leber und der Gallenwege ausgeschlossen, da bestimmte Formen durch eine HBV-Infektion verursacht werden können [Hwang et al., 2013; Paul et al., 2016]. In das Studienkollektiv

der vorliegenden Dissertation wurden diese Patienten jedoch aufgenommen. Insgesamt umfasst das Studienkollektiv der vorliegenden Dissertation 138 Patienten mit einer malignen Grunderkrankung (hämatologische Neoplasien oder solide Tumoren) oder einer CED, die im Zeitraum zwischen Januar und Dezember 2019 (12 Monate) eine immunsuppressive oder zytostatische Therapie bekamen. Auch wenn die Stichprobengröße mit  $n = 138$  Patienten im Vergleich zu den anderen beiden Studien ([Paul et al., 2016] mit  $n = 4008$  Patienten und [Hwang et al., 2013] mit  $n = 18688$  Patienten) um den Faktor 30 bzw. 135 kleiner und der Untersuchungszeitraum mit 12 Monate versus 88 Monate bei [Hwang et al., 2013] und 180 Monate bei [Paul et al., 2016] erheblich kürzer ist, sind dennoch Parallelen zwischen den Studien, insbesondere bei Betrachtung der relativen Zahlen, erkennbar. Gemeinsamkeiten innerhalb der drei Studien bestehen beispielsweise darin, dass Patienten mit einer malignen Grunderkrankung und einer zytostatischen Therapie erfasst wurden. Alle Patienten hatten ein Alter  $\geq 18$  Jahre. Ebenso liegt für die Erfassung der HBV-Parameter die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc zugrunde. In der Studie von [Hwang et al., 2013] wurde zudem darauf hingewiesen, dass Patienten mit einer vor dem Untersuchungszeitraum bekannten, weiteren malignen Grunderkrankung ausgeschlossen wurden. Ebenso wurden diese Patienten in der vorliegenden Dissertation nicht berücksichtigt. An Studien teilnehmende Patienten waren bei [Hwang et al., 2013] und [Paul et al., 2016] ein Ausschlusskriterium. Bei der Erhebung der Daten für die vorliegende Dissertation wurden keine Hinweise auf einen Studienpatienten gefunden, sodass davon auszugehen ist, dass diese ebenfalls nicht erfasst wurden.

### **Patientenbezogene Faktoren**

Als patientenbezogene Faktoren wurden in allen drei Studien (vorliegende Dissertation, [Hwang et al., 2013] und [Paul et al., 2016]) das Patientenalter, das Geschlecht, die zugrunde liegende Erkrankung und die begonnene Therapie definiert. [Hwang et al., 2013] und [Paul et al., 2016] erhoben zudem Daten bezüglich der Ethnizität des Patienten sowie einer Infektion mit HBV. Außerdem erfassten [Hwang et al., 2013] den Wohnsitz in den USA und Risikofaktoren für HBV (wie z.B. der Geburtsort, Drogenkonsum, Lebererkrankungen). [Paul et al., 2016] hingegen legten den Zeitpunkt der Diagnosestellung als weiteren patientenbezogenen Faktor fest. Sowohl in der Studie von [Paul et al., 2016] als auch in der vorliegenden Analyse wurde zwischen den behandelnden Fachabteilungen unterschieden. Die vorliegende Dissertation untersuchte darüber hinaus den ECOG-Status des Patienten sowie das Therapieziel (kurativ versus palliativ). In der Studie von [Hwang et al., 2013] waren die Patienten durchschnittlich 55,0 Jahre alt und die Standardabweichung beträgt 13,5 Jahre. Das Studienkollektiv besteht aus mehr Frauen (56,8%, 10608/18688 Patienten) als aus Männern.

In der Studie von [Paul et al., 2016] beträgt das durchschnittliche Patientenalter 58,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 18,4 Jahren. Dabei wurden 2047 männliche Patienten (51%) eingeschlossen.

Ähnliche Ergebnisse spiegelt die vorliegende Dissertation wider. Hier lag das Durchschnittsalter der Patienten bei 61,84 Jahren ( $\pm 16,34$  Jahre). Männer dominierten das Studienkollektiv mit einem Anteil von 63,0% (87 von 138 Patienten).

Die Hauptdiagnosen beinhalten in der Studie von [Hwang et al., 2013] lediglich maligne Grunderkrankungen. Der Großteil der Patienten war an soliden Tumoren erkrankt (80,4%, 15031/18688). Die restlichen Patienten mit einem Anteil von 19,6% (3657/18688) hatten eine hämatologische Neoplasie.

Hingegen setzen sich die Hauptdiagnosen in der Studie von [Paul et al., 2016] und in der vorliegenden Dissertation neben malignen Grunderkrankungen auch aus CED zusammen. Außerdem berücksichtigten [Paul et al., 2016] Nieren- und Herztransplantationen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Psoriasis und andere Autoimmunerkrankungen. Solide Tumoren waren am häufigsten vertreten (41,1%, 1649/4008), gefolgt von hämatologischen Neoplasien wie Leukämien und malignen Lymphomen (26,1%, 1045/4008). CED machen einen Anteil von 5,8% (233/4008) aus.

In der vorliegenden Dissertation wurde die gleiche Unterscheidung innerhalb der malignen Grunderkrankungen (hämatologische Neoplasien versus solide Tumoren) vorgenommen. Ähnlich wie in den Vergleichsstudien von [Hwang et al., 2013] und [Paul et al., 2016] bilden die soliden Tumoren den Hauptanteil der zugrunde liegenden Erkrankungen (74,6%, 103/138 Patienten). An zweiter Stelle stehen die hämatologischen Neoplasien mit 16,7% (23/138). Mit 8,7% (12/138) sind CED vertreten.

Bei der Therapie unterscheiden [Hwang et al., 2013] lediglich zwischen Therapien mit oder ohne Rituximab. Demnach erhielt der Großteil der Patienten (89,4%, 16711/18688) eine Chemotherapie ohne Rituximab. Eine Therapie mit Rituximab und somit einer Substanz, die mit einem hohen HBV-Reaktivierungsrisiko assoziiert ist, bekam nur ein geringer Anteil von 10,6% (1977/18688).

Neben Therapien mit oder ohne Rituximab erfassten [Paul et al., 2016] TNF-Inhibitoren, Medikamente gegen Abstoßungsreaktionen und weitere Substanzen, wie z.B. Azathioprin. Anhand dieser fünf Substanzgruppen erfolgte auch die Einteilung der Therapien und die statistische Auswertung. Demnach wurden Chemotherapien (ohne Rituximab) am häufigsten verabreicht (59,4%, 2382/4008). Medikamente gegen Abstoßungsreaktionen fanden am zweithäufigsten Anwendung (16,9%, 678/4008). Bei [Paul et al., 2016] waren Rituximab enthaltende Therapien, TNF-Inhibitoren und andere wie Methotrexat, Azathioprin etc. ungefähr gleich verteilt mit einem geringen Anteil zwischen 6% und 9%.

In der vorliegenden Dissertation wurden ebenfalls Chemotherapien mit oder ohne Rituximab erfasst. Allerdings fand die Applikationsform keine Berücksichtigung, sodass sowohl parenterale als auch orale Chemotherapeutika erhoben wurden. Ähnlich wie die Studie von [Paul et al., 2016] beinhalten die Therapien unter anderem TNF-Inhibitoren und weitere Substanzen, wie z.B. Azathioprin. Medikamente gegen Abstoßungsreaktionen wurden nicht verabreicht, dagegen wurden lokale Therapien wie eine TACE bei HCC-Patienten berücksichtigt. In den Daten zur vorliegenden Dissertation als auch zur Studie von [Paul et al., 2016] ist keine Therapie mit Kortikosteroiden enthalten (Ausschlusskriterium).

Die Einteilung der Therapien erfolgte in der Dissertation mit Orientierung an die S3-Leitlinie der DGVS in die vier Gruppen: Therapien mit hohem, moderatem, niedrigem und unbekanntem HBV-Reaktivierungsrisiko (vergleiche Kapitel 2.4). Zur statistischen Auswertung wurden Therapien mit moderatem bis hohem Risiko sowie Therapien mit niedrigem und unbekanntem Risiko zusammengefasst. Demnach besteht der Hauptanteil



aus Therapien mit einem moderaten bis hohen Reaktivierungsrisiko (81,2%, 112/138). Therapien mit einem unbekanntem und niedrigem Reaktivierungsrisiko sind mit einem Anteil von 18,8% (26/138) vertreten.

Da die Studie von [Hwang et al., 2013] lediglich Patienten mit maligner Grunderkrankung beinhaltet, sind die Ergebnisse hauptsächlich auf das Fachgebiet der Onkologie zurückzuführen. Dagegen wurden in der Studie von [Paul et al., 2016] die HBV-Screeningraten von Onkologen, Gastroenterologen, Rheumatologen, Dermatologen, Transplantationsmedizinern sowie Neurologen oder Hämatologen untersucht. Die meisten Patienten befanden sich bei einem Onkologen in Behandlung (67,2%, 2695/4008). 233 Patienten (5,8%) wurden von Gastroenterologen betreut. Neurologen oder Hämatologen therapierten bei [Paul et al., 2016] einen geringen Patientenanteil (1,6%, 63/4008).

Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit denen der vorliegenden Dissertation gilt es zu berücksichtigen, dass [Paul et al., 2016] zwischen Onkologen und Hämatologen unterscheiden und Neurologen und Hämatologen eine gemeinsame Gruppe bilden. Diese Unterscheidung war in der Studie des Klinikums Esslingen aufgrund der gemeinsamen Facharztbezeichnung von Onkologie und Hämatologie in Deutschland nicht möglich. 91,3% (126 von 138 Patienten) erhielten ihre Therapie von Onkologen/Hämatologen. 8,7% (12 von 138 Patienten) wurden von Gastroenterologen behandelt.

Darüber hinaus definierten [Hwang et al., 2013] eine Risikogruppe für HBV. Hierzu zählen unter anderem Patienten, die in einem moderaten bis hohen Prävalenzgebiet für HBV geboren wurden, Drogenkonsumierende, HIV- oder Hepatitis-C-Infizierte. 5391 der 18688 Patienten (28,8%) wiesen Risikofaktoren auf, wobei Lebererkrankungen den Hauptanteil ausmachten. Aufgrund der unterschiedlichen Definition von Risikofaktoren (vergleiche Kapitel 1.2, 1.9.2 und 4.5, Screeningstrategie) wurde bei der vorliegenden Dissertation auf die Untersuchung dieses Merkmals verzichtet.

### **Auswertung des HBV-Screenings**

Für die Erfassung des HBV-Status wurde in allen drei Studien die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc festgelegt. Allerdings gibt es Differenzen hinsichtlich des Zeitfensters. [Hwang et al., 2013] definierten den Zeitraum mit zwei Monaten vor Beginn der ersten Behandlung bis zur zweiten Verabreichung der Chemotherapie. Laut [Paul et al., 2016] erfolgte das HBV-Screening zwei Monate vor Beginn der Behandlung bis zu einem Monat danach. Abweichend hiervon wurde in der vorliegenden Dissertation ein längerer Zeitraum von maximal 18 Monaten vor Therapiebeginn bis innerhalb des ersten Therapiezyklus (entspricht den ersten 30 Tagen) gewählt.

Die HBV-Screeningrate liegt in allen drei Studien unter 50% ([Paul et al., 2016] 46,7%, in dieser Dissertation 39,1% und bei [Hwang et al., 2013] 16,2%). Obwohl der Großteil der Patienten an soliden Tumoren erkrankt war, erhielten die meisten dieser Patienten keine Testung auf das Virus. [Hwang et al., 2013] belegten, dass lediglich 3,9% (581/15031) getestet wurden. Die Ergebnisse von [Paul et al., 2016] und die der vorliegenden Dissertation zeigen eine ähnliche Verteilung. Ungefähr drei Viertel der Patienten mit soliden Tumoren ([Paul et al., 2016]: 73,9%, 1218/1649, diese Dissertation: 76,7%, 79/103) bekamen kein HBV-Screening. Umgekehrt bildet sich das Verhältnis der HBV-Testungen bei Patienten

mit hämatologischen Neoplasien ab. In allen drei Studien überwiegt unter diesen Patienten der Anteil, bei denen die beiden HBV-Parameter HBsAg und Anti-HBc erhoben wurden. Bei [Hwang et al., 2013] wurden zwei Drittel (66,7%, 2439/3657) der Patienten mit einer hämatologischen Neoplasie getestet ( $p < 0,0001$ ). [Paul et al., 2016] wiesen nach, dass 54,5% (570/1045) ein Screening erhielten ( $p < 0,001$ ). Ebenso spiegeln die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation wider, dass der Hauptanteil der Patienten mit hämatologischen Neoplasien korrekt getestet wurde (87,0%, 20/23,  $p < 0,0001$ ). Hierbei ist zu beachten, dass das Kollektiv mit  $n = 23$  gering ist. Hinsichtlich der Erhebung der HBV-Parameter von Patienten mit CED besteht eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation und der Studie von [Paul et al., 2016]. Lediglich ein Drittel (33,5%, 78/233) der Patienten kam laut [Paul et al., 2016] ein Screening zu, wohingegen 83,3% (10/12) der CED-Patienten am Klinikum Esslingen getestet wurden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Stichprobengröße mit  $n = 12$  wesentlich geringer ist als die in der Studie von [Paul et al., 2016] mit  $n = 233$ .

Darüber hinaus könnte es eine Rolle spielen, dass die Betreuung der CED-Patienten im MVZ des Klinikums Esslingen einem Facharzt obliegt, wohingegen in der Studie von [Paul et al., 2016] mehrere Assistenz- und Fachärzte in die Betreuung dieser Patienten mit eingebunden sein könnten. Da die Therapien in den Studien nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt wurden, lassen sich die HBV-Screeningraten nur bedingt miteinander vergleichen. Sowohl in der Studie von [Hwang et al., 2013] als auch in der Studie von [Paul et al., 2016] machen Chemotherapien ohne Rituximab den Hauptanteil aus. In beiden Studien zeigt sich, dass hierbei die Rate an ungescreenten Patienten überwiegt ([Hwang et al., 2013] 90,1%, 15051/16711, [Paul et al., 2016] 64,3%, 1531/2382). Hingegen belegen die Daten von [Hwang et al., 2013], dass mehr als zwei Drittel (68,8%, 1360/1977) der Patienten mit Rituximab-Therapie eine Testung auf HBV erhielten ( $p < 0,0001$ ). In der Studie von [Paul et al., 2016] wurde jeweils weniger als die Hälfte der Patienten mit einer Therapie mit Rituximab (48,3%, 168/348) oder TNF-Inhibitoren (44,9%, 111/247) getestet, obwohl diese mit einem hohen HBV-Reaktivierungsrisiko behaftet sind. Darüber hinaus zeigten sie, dass der Großteil (85,3%, 578/678) der Patienten mit Medikamenten gegen Abstoßungsreaktionen ein HBV-Screening erhielt ( $p < 0,001$ ). Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten vom Klinikum Esslingen wurden die Therapien mit einem moderaten und hohen Reaktivierungsrisiko zusammengefasst. Darin sind unter anderem Hochdosis-/Kombinationschemotherapien, insbesondere Rituximab haltige Therapien sowie TNF-Inhibitoren enthalten. Weniger als die Hälfte der Patienten bekam ein HBV-Screening (43,8%, 49/112). Ebenso wurde der Großteil (80,8%, 21/26) der Patienten mit einer Therapie mit einem niedrigen und unbekanntem Reaktivierungsrisiko nicht oder nicht korrekt getestet ( $p < 0,025$ ).

Außerdem untersuchten [Paul et al., 2016] die HBV-Screeningraten in dem jeweiligen Fachgebiet. Ähnlich wie die Daten des Klinikums Esslingen zeigen, befand sich der Großteil der Patienten in der Behandlung eines Onkologen. Dabei bildet sich hinsichtlich der HBV-Screeningraten eine nahezu identische Verteilung der Patienten ab. Circa zwei Drittel der Patienten ([Paul et al., 2016] : 62,8%, 1693/2695, Klinikum Esslingen: 65,1%, 82/126) wurden nicht getestet. Wie bereits erwähnt, ist zu berücksichtigen, dass die Fach-

abteilung am Klinikum Esslingen aus Onkologen und Hämatologen besteht. [Paul et al., 2016] bildet jedoch jeweils eine Gruppe aus Onkologen und Neurologen oder Hämatologen. Bei den Gastroenterologen ist dagegen ein gravierender Unterschied festzustellen. In der Studie von [Paul et al., 2016] erhielten lediglich 33,5% (78/233) der gastroenterologisch behandelten Patienten ein HBV-Screening ( $p < 0,001$ ), wohingegen 83,3% (10/12) der gleichen Fachabteilung am Klinikum Esslingen getestet wurden ( $p = 0,002$ ). Hier ist jedoch die geringe Stichprobengröße mit  $n = 12$  Patienten der in der Gastroenterologie therapierten Patienten am Klinikum Esslingen zu berücksichtigen. Bei der Betrachtung der HBV-Screeningraten der jeweiligen Fachabteilung in der Studie von [Paul et al., 2016] fällt auf, dass Transplantationsmediziner den höchsten (85,2%) und Gastroenterologen den geringsten Prozentsatz (33,5%) haben (siehe Tabellen 4.7 und 4.8). An dieser Stelle ist jedoch anzumerken, dass bestimmte Regelungen vor einer Organtransplantation, wie z.B. die Erfassung des HBV-Status, bestehen und die höhere Rate bei [Paul et al., 2016] darauf zurückzuführen ist.

Als patientenbezogenen Faktor legten [Hwang et al., 2013] HBV-Risikofaktoren fest. Circa 29% (5391/18688) wiesen ein erhöhtes Risiko auf, dennoch wurde nur bei 18,8% (1016/5391) der HBV-Status erhoben ( $p < 0,0001$ ).

Tabelle 4.7: Vergleich der Ergebnisse von [Paul et al., 2016] mit den Ergebnissen dieser Dissertation, Teil I (\* Annahme: Berechnung der Anteile der weiblichen Patienten aus der Gesamtzahl - männliche Patienten).

Patientenbezogener Faktor	Ergebnisse von [Paul et al., 2016]			Ergebnisse dieser Dissertation			<i>p</i> -Wert
	insgesamt (n=4008)	erfolgtes HBV-Screening (n=1871, 46,7%)	kein HBV-Screening (n=2137, 53,3%)	insgesamt (n=138)	erfolgtes HBV-Screening (n=54, 39,1%)	kein/ unkorrektes HBV-Screening (n=84, 60,9%)	
<b>Alter in Jahren</b> (± Standardabweichung)	58 (18,4)	53,36 (17,6)	62,07 (18,2)	61,84 (16,34)	55,74 (18,35)	65,76 (13,64)	0,145
<b>Geschlecht</b>							
- männlich	2047 (51,0%)	1029 (50,3%)	1018 (49,7%)	87 (63,0%)	34 (39,1%)	53 (60,9%)	1,000
- weiblich*	1961 (49,0%)*	842 (42,9%)*	1119 (57,1%)*	51 (37,0%)	20 (39,2%)	31 (60,8%)	
<b>Hauptdiagnose</b>							
- solide Tumoren	1649 (41,1%)	431 (26,1%)	1218 (73,9%)	103 (74,6%)	24 (23,3%)	79 (76,7%)	<0,0001
- hämatologische Neoplasien	1045 (26,1%)	570 (54,5%)	475 (45,5%)	23 (16,7%)	20 (87,0%)	3 (13,0%)	
- CED	233 (5,8%)	78 (33,5%)	155 (66,5%)	12 (8,7%)	10 (83,3%)	2 (16,7%)	
- rheumatologische Erkrankungen	267 (6,7%)	143 (53,6%)	124 (46,4%)	-	-	-	
- Psoriasis	73 (1,8%)	45 (61,6%)	28 (38,4%)	-	-	-	
- Organtransplantation	678 (16,9%)	578 (85,3%)	100 (14,8%)	-	-	-	
- andere wie idiopathische Thrombozytopenie und autoimmunhämolytische Anämie	63 (1,6%)	26 (41,3%)	37 (58,7%)	-	-	-	

Tabelle 4.8: Vergleich der Ergebnisse von [Paul et al., 2016] mit den Ergebnissen dieser Dissertation, Teil II (\* Onkologie/Hämatologie).

Patientenbezogener Faktor	Ergebnisse von [Paul et al., 2016]				Ergebnisse dieser Dissertation			
	insgesamt (n=4008)	erfolgtes HBV-Screening (n=1871, 46,7%)	kein HBV-Screening (n=2137, 53,3%)	p-Wert	insgesamt (n=138)	erfolgtes HBV-Screening (n=54, 39,1%)	kein/unkorrekt HBV-Screening (n=84, 60,9%)	p-Wert
<b>Therapie</b>				<0,001				0,025
- Chemotherapie (ohne Rituximab)	2382 (59,4%)	851 (35,7%)	1531 (64,3%)		-	-	-	
- rituximabhaltige Therapie	348 (8,7%)	168 (48,3%)	180 (51,7%)		-	-	-	
- TNF-Inhibitoren	247 (6,2%)	111 (44,9%)	136 (55,1%)		-	-	-	
- Medikamente gegen Abstoßungsreaktionen	678 (16,9%)	578 (85,3%)	100 (14,7%)		-	-	-	
- andere wie z.B. Methotrexat, Azathioprin	353 (8,8%)	163 (46,2%)	190 (53,8%)		-	-	-	
- mit hohem und moderatem Reaktivierungsrisiko	-	-	-		112 (81,2%)	49 (43,8%)	63 (56,2%)	
- mit niedrigem und unbekanntem Reaktivierungsrisiko	-	-	-		26 (18,8%)	5 (19,2%)	21 (80,8%)	
<b>Fachgebiet</b>				<0,001				0,002
- Onkologie	2695 (67,2%)	1002 (37,2%)	1693 (62,8%)		126 (91,3%)*	44 (34,9%)*	82 (65,1%)*	
- Gastroenterologie	233 (5,8%)	78 (33,5%)	155 (66,5%)		12 (8,7%)	10 (83,3%)	2 (16,7%)	
- Rheumatologie	267 (6,7%)	143 (53,6%)	124 (46,4%)		-	-	-	
- Dermatologie	73 (1,8%)	45 (61,6%)	28 (38,4%)		-	-	-	
- Transplantationsmedizin	678 (16,9%)	578 (85,2%)	100 (14,8%)		-	-	-	
- Neurologie/ Hämatologie	63 (1,6%)	26 (41,3%)	37 (58,7%)		-	-	-	

**Fazit der Studien im Vergleich**

Die Studie von [Hwang et al., 2013] wies jeweils einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Erfassung des HBV-Status und den folgenden acht patientenbezogenen Faktoren auf: dem Alter, dem Geschlecht, der Ethnizität des Patienten, Nachweis von HBV-Risikofaktoren, der malignen Grunderkrankung und der Chemotherapie (jeweils  $p < 0,0001$ ). Darüber hinaus zeigten sich der Wohnsitz in den USA ( $p = 0,002$ ) und einen stattgehabten Kontakt mit HBV ( $p = 0,02$ ) als statistisch signifikant. Sie kamen zu dem Schluss, dass insbesondere die Grunderkrankung (hämatologische Neoplasien versus solide Tumoren), ein jüngeres Patientenalter, die Therapie mit Rituximab und bekannte Risikofaktoren für eine HBV-Infektion die HBV-Testung beeinflussen. Verbesserungspotenzial besteht besonders für Patienten mit soliden Tumoren, einer Chemotherapie ohne Rituximab und/ oder Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe.

[Paul et al., 2016] zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Erfassung des HBV-Status und den folgenden acht patientenbezogenen Faktoren: dem Alter, dem Geschlecht, der Ethnizität des Patienten, Kontakt mit HBV, der Hauptdiagnose, dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, der durchgeführten Therapie sowie dem medizinischen Fachgebiet (jeweils  $p < 0,001$ ). Unter anderem wiesen sie auf eine Signifikanz von einem jungen, männlichen Patienten, einer asiatischen Ethnizität des Patienten, einer Therapie mit Medikamenten gegen Abstoßungsreaktionen und der Behandlung von einem Transplantationsmediziner hin. Die Ergebnisse von [Paul et al., 2016] heben eine hohe HBV-Screeningrate bei mit Medikamenten gegen Abstoßungsreaktionen behandelten Patienten sowie Organtransplantierten und dementsprechend eine Behandlung von Transplantationsmedizinern hervor. Dagegen zeigen sie ein Verbesserungspotenzial des Screenings vor allem bei Patienten mit einer Chemotherapie, einer Behandlung mit Rituximab oder TNF-Inhibitoren, bei Patienten mit soliden Tumoren oder CED sowie bei Onkologen, aber vor allem Gastroenterologen.

Anhand der verwendeten Daten zur Erstellung dieser Dissertation konnten die Ethnizität des Patienten, speziell die Therapie mit Medikamenten gegen Abstoßungsreaktionen und die Behandlung von einem Transplantationsmediziner nicht erhoben werden. Dennoch manifestierten sich ähnlich wie in der Studie von [Paul et al., 2016] die drei patientenbezogenen Faktoren Hauptdiagnose ( $p < 0,0001$ ), das Fachgebiet ( $p = 0,002$ ) und die Therapie ( $p = 0,025$ ) als statistisch signifikant. Darüber hinaus schlägt sich in den Ergebnissen der Dissertation ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem HBV-Screening und dem Therapieziel nieder ( $p = 0,033$ ). Die durchgeführte Studie am Klinikum Esslingen belegt eine hohe HBV-Screeningrate bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder CED sowie eine Behandlung von einem Gastroenterologen. Dagegen besteht eine verbesserungswürdige HBV-Testung besonders bei Patienten mit einer Therapie im niedrigen und unbekanntem Reaktivierungsbereich, mit soliden Tumoren und/oder mit palliativem Therapieziel.

Zusammenfassend kommen alle drei Studien zum selben Resümee und zeigen damit zugleich ein Problem auf: Die HBV-Screeningraten sind suboptimal. Es besteht ein Verbesserungspotenzial bei der Erfassung der HBV-Parameter vor Beginn einer immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie. Zu den möglichen Lösungsansätzen siehe Kapitel 4.6.

## 4.4 Limitierende Faktoren

Nachfolgend wird auf die wichtigsten Limitationen der vorliegenden Dissertation hinsichtlich des Studiendesigns, der patientenbezogenen Faktoren, der Erfassung des HBV-Status sowie der statistischen Auswertung eingegangen. Darin einfließend werden die in Kapitel 2 festgelegten Definitionen diskutiert.

### 4.4.1 Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Dies hat zur Konsequenz, dass bei der Qualität und Vollständigkeit der Daten mögliche Lücken vorhanden sind. Insbesondere bei der Stellung der Erstdiagnose in einer auswärtigen Klinik oder einer ambulanten Facharztpraxis sowie bei der Einleitung der Therapie extern und Fortsetzung der Behandlung am Klinikum Esslingen könnte dies der Fall sein aufgrund nicht übermittelter Befunde. Bei der Datenerhebung erfolgte neben der Durchsicht klinikinterner Dokumente auch die Erfassung der Daten aus archivierten, externen Arztbriefen und Befunden.

Das Studienkollektiv beinhaltet insgesamt 138 Patienten, davon hatten 126 Patienten Anbindung an die Onkologische Tagesklinik/ Ambulanz und zwölf Patienten an das MVZ Gastroenterologie des Klinikums Esslingen. Zur Generierung des Studienkollektivs musste auf die Vollständigkeit der Liste mit den Patienten der jeweiligen Abteilung, die von mehreren befugten Personen erstellt wurde, vertraut werden. Darüber hinaus liegt mit einer Stichprobengröße von 138 Patienten ein beschränkter Umfang an Patienten vor, insbesondere beim Kollektiv des MVZ mit zwölf Patienten ist die Anzahl limitiert. Trotz der Stichprobengröße gelang es überwiegend, die Voraussetzungen zur Berechnung des  $\chi^2$ -Tests auf Basis von Kreuztabellen zu erfüllen.

Zusätzlich handelt es sich um eine monozentrische Studie, das heißt die Ergebnisse sind nicht auf andere Kliniken übertragbar. Dennoch möchte die vorliegende Dissertation auf die Relevanz und die Durchführung des HBV-Screenings, auch an anderen Kliniken, aufmerksam machen. Um dem Erkenntnisgewinn aus der durchgeführten Analyse eine allgemein gültigere Aussagekraft zu verleihen, wurden Vergleichsstudien (siehe Kapitel 4.3) herangezogen.

### 4.4.2 Patientenbezogene Faktoren

Bei den patientenbezogenen Faktoren bestehen hinsichtlich der Einteilung der Therapie nach deren potenziellem HBV-Reaktivierungsrisiko, dem Therapieziel sowie dem ECOG-Status Limitationen, die nachfolgend diskutiert werden.

#### **Einteilung der Therapie nach deren potenziellem HBV-Reaktivierungsrisiko**

Wie in Kapitel 2.4 definiert, orientiert sich die Einteilung der Therapie nach deren potenziellem Reaktivierungsrisiko an der S3-Leitlinie der DGVS. Die Entscheidung zur Verwendung dieser Leitlinie begründet sich damit, dass die vorliegende Analyse an einem

Klinikum in Deutschland durchgeführt wurde. Wäre eine andere Referenz als Grundlage herangezogen worden, hätte sich eine teilweise abweichende Einteilung der Patienten anhand ihres HBV-Reaktivierungsrisikos und demzufolge abweichende Ergebnisse ergeben aufgrund der Diskrepanz innerhalb unterschiedlicher Referenzen. [Mallet et al., 2016] ordnet z.B. eine Therapie mit Methotrexat bei einem HBsAg-positiven Patienten einem moderaten HBV-Reaktivierungsrisiko zu, hingegen wird die Substanz von der S3-Leitlinie [Cornberg et al., 2021, Seiten 732 f.] der DGVS als eine Therapie mit einem niedrigen HBV-Reaktivierungspotenzial angesehen. Ebenso herrscht eine unterschiedliche Einschätzung des HBV-Reaktivierungsrisikos bei einem HBsAg-Positiven und einer Behandlung mit TNF-Inhibitoren. Laut [Mallet et al., 2016] ist diese mit einem hohen Reaktivierungsrisiko assoziiert. Gemäß den Einschätzungen von [Perrillo et al., 2015a] und der S3-Leitlinie [Cornberg et al., 2021, Seite 733] ist diese einem moderaten Reaktivierungsrisiko zu zuordnen.

Um die in der Analyse erfassten Patienten nach ihrem Risiko für eine HBV-Reaktivierung einzuteilen, erfolgte eine Modifizierung der in der S3-Leitlinie aufgeführten Einschätzung der Substanzen für ihr mögliches HBV-Reaktivierungspotenzial (vergleiche Abbildung 1.3 in Kapitel 1.9.3 und Abbildung 2.2 in Kapitel 2.4). Die Leitlinie setzt bei der Zuordnung einer Substanz zu dessen potenziellen Reaktivierungsrisiko die Kenntnis des HBV-Status voraus. Demnach existieren unterschiedliche Einschätzungen des Reaktivierungsrisikos einer Substanz bei einem HBsAg-positiven oder einem HBsAg-negativen, Anti-HBc-positiven Patienten. Bei der durchgeführten Analyse war der serologische Status jedoch nicht bei allen Patienten bekannt, weshalb in diesen Fällen das höhere Reaktivierungsrisiko angenommen wurde. Zum besseren Verständnis dieses Sachverhalts sei nachfolgend ein Beispiel aufgeführt. Die Therapie mit Anthrazyklinen ist bei einem HBsAg-positiven Patienten mit einem hohen Reaktivierungsrisiko assoziiert, wohingegen sie bei einem HBsAg-negativen, Anti-HBc-positiven Patienten zu einem niedrigen bis moderaten Risiko gehört [Cornberg et al., 2021, Seite 733]. Aufgrund der Annahme eines unbekanntem HBV-Status zählen Anthrazykline in der durchgeführten Analyse zu einer Therapie mit hohem Reaktivierungspotenzial. Daher könnte es zu einer Überschätzung des HBV-Reaktivierungsrisikos gekommen sein. Auf der anderen Seite liegt bei manchen, vor allem neueren Substanzen aufgrund noch mangelnder Evidenz noch keine Einschätzung bezüglich deren HBV-Reaktivierungsrisiko vor [Cornberg et al., 2021, Seite 732]. Sie können in der S3-Leitlinie daher noch nicht explizit aufgeführt werden und stellen in der durchgeführten Analyse die Gruppe mit unbekanntem Reaktivierungsrisiko dar. Aus diesem Grund ist es allerdings möglich, dass Substanzen mit einem potenziell hohem und Therapien mit einem niedrigen Reaktivierungspotenzial zusammengefasst wurden. Zur Generierung der  $2 \times 2$ - Tabellen wurden die Therapien mit unbekanntem und niedrigem Reaktivierungsrisiko fusioniert, dies könnte eine Unterschätzung des Risikos suggerieren.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Analyse besteht darin, dass eine Therapie mit Kortikosteroiden nicht berücksichtigt wurde, obwohl sie mit einem potenziellen HBV-Reaktivierungsrisiko einhergeht [Lalazar et al., 2007; Lubel and Angus, 2010; Perrillo et al., 2015a]. Allerdings lag eine undurchsichtige Datenlage bezüglich Therapiedauer und wechselnder Dosierungen vor. Diese Angaben wären jedoch zur Einordnung in eine der



vier Gruppen relevant gewesen, weshalb auf die Erhebung dieser Daten verzichtet wurde. Außerdem wurde die Therapie erhoben, die ein Patient chronologisch als Erstes im Jahre 2019 erhielt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und um einen möglichen Wechsel innerhalb der HBV-Reaktivierungsrisiko-Gruppen zu vermeiden, blieben potenziell nachfolgende Änderungen des Therapieregimes unberücksichtigt.

### **Therapieziel**

Das Therapieziel eines Patienten sowie die strikte Unterscheidung zwischen kurativ und palliativ waren nicht immer eindeutig definiert. Das Therapieziel ging größtenteils aus den Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz oder anhand der Klassifikation der zugrunde liegenden (hämato-) onkologischen Erkrankung hervor. In einzelnen Fällen wurden aufgrund der eingeleiteten Therapie auf das wahrscheinliche Therapieziel Rückschlüsse gezogen. Bei einer CED wurde ein kuratives Behandlungskonzept angenommen. Das Therapieziel bezieht sich auf die im Jahre 2019 chronologisch als erste festgelegte Therapie bzw. auf das zu diesem Zeitpunkt vorliegende Stadium der Erkrankung. Ein Voranschreiten der Erkrankung und eine sich daraus ergebende Änderung des Therapieziels (z.B. von kurativ zu palliativ) im weiteren Verlauf wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt.

### **ECOG-Status**

Bei der Erfassung des ECOG-Status existierten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose teilweise unterschiedliche Angaben in den klinikinternen Arztbriefen und den Empfehlungen der interdisziplinären Tumorkonferenz. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die wechselnde Zuständigkeit im ärztlichen Personal und dessen unterschiedliche Einschätzung sein. Bei der Interpretation der Ergebnisse zum ECOG-Status ist zu berücksichtigen, dass sich das Studienkollektiv auf 124 Patienten reduziert (siehe Kapitel 3.1.6).

### **4.4.3 Erfassung des HBV-Status**

Von jedem in dieser Analyse erfassten Patienten wurden die zugehörigen, vorhandenen Dokumente nach einer HBV-Testung im Zeitraum von 01.01.2011 bis 31.12.2020 durchsucht. Hierfür wurden zum einen das klinikinterne Laborsystem zur Erfassung der Ergebnisse von HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBs genutzt. Zum anderen gelang durch die im Archiv gespeicherten Dokumente die Einsicht der Ergebnisse der HBV-DNA, die per Fax zugesandt und anschließend archiviert wurden. Teilweise erschienen die Ergebnisse der Viruslast in den klinikinternen Arztbriefen. Darüber hinaus fanden sich im Archiv gespeicherte Dokumente von auswärtigen Kliniken und niedergelassenen Fachärzten, die die Bestimmung der HBV-Parameter veranlasst haben oder regelmäßige Kontrollen der HBV-DNA durchgeführt haben. Hier sind Lücken bei der vollständigen Übermittlung aller Bestimmungen nicht auszuschließen. Da die extern bestimmten HBV-Parameter in dieser Analyse mit erfasst wurden, repräsentieren die Ergebnisse der Analyse nicht nur die Leistung des Klinikums Esslingen. Allerdings lag die initiale Bestimmung der HBV-Serologie

nur bei einzelnen Fällen von extern vor, sodass von diesem Bias kein großer Einfluss auf die Ergebnisse der Studie anzunehmen ist. Die in dieser Analyse erfassten HBV-Parameter wurden größtenteils vom Klinikum Esslingen veranlasst. Um die Patienten des Studienkollektivs anhand ihres HBV-Status in drei Gruppen (korrekt getestet, nicht korrekt getestet und nicht getestet) einzuteilen, gibt es zu diskutierende Kriterien, die darauf Einfluss nahmen. Zum einen wurde der Zeitraum für eine korrekte HBV-Testung mit maximal 18 Monaten vor Therapiebeginn oder innerhalb des ersten Therapiezyklus festgelegt. Wie in Kapitel 3.2 erwähnt, hätte eine Vergrößerung des definierten Zeitfensters auf eine längere Zeitspanne jedoch keine erhebliche Auswirkung auf die Zuordnung der Patienten zu einer anderen Gruppe gehabt. Andere Studien hingegen legten ein kürzeres Zeitfenster für die Erhebung der HBV-Parameter zu Grunde (vergleiche die beiden Studien von [Paul et al., 2016] und [Hwang et al., 2013]).

Zum anderen erfolgte die Orientierung an der S3-Leitlinie der DGVS, um die Patienten anhand ihrer vorliegenden HBV-Parameter einer Gruppe zu zuordnen und dementsprechend die Kreuztabellen für die statistische Auswertung zu generieren. Gemäß der S3-Leitlinie der DGVS wird die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc vor Einleitung einer Chemotherapie oder immunsuppressiven Therapie empfohlen. Optional kann zusätzlich Anti-HBs bestimmt werden. Liegt ein positiver Befund von Anti-HBc und/oder HBsAg vor, ist die Bestimmung zusätzlicher virologischer Parameter, wie z.B. die HBV-DNA, indiziert [Cornberg et al., 2021, Seiten 699, 701, 731f]. Die Leitlinie der EASL empfiehlt zusätzlich zur Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc auch die Erfassung von Anti-HBs vor Beginn einer immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie [Lampertico et al., 2017, Seite 389]. Wäre z.B. die Leitlinie der EASL zur Orientierung herangezogen worden, ergäben sich somit abweichende Ergebnisse bei der statistischen Auswertung. Da die Analyse an einem Klinikum in Deutschland durchgeführt wurde, dient die S3-Leitlinie der DGVS als Grundlage.

Die durchgeführte Analyse ergab eine HBV-Screeningrate von 39,1% (54 von 138 Patienten mit korrekter Testung, siehe Kapitel 3.2). Anzumerken ist jedoch, dass darin auch Patienten enthalten sein könnten, dessen HBV-Status nicht im Rahmen des HBV-Screenings vor Beginn einer immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie, sondern aus einer anderen medizinischen Indikation (z.B. zur Abklärung erhöhter Leberwerte) erhoben wurde. Dadurch käme es zu einer Überschätzung der tatsächlichen HBV-Screeningrate. Konkrete Hinweise darauf, dass die Bestimmung der HBV-Parameter aus einer anderen medizinischen Indikation erfolgte, fanden sich in zwei Fällen.

#### 4.4.4 Statistische Auswertung der Daten

Bei diesem Diskussionspunkt wird hauptsächlich auf die Wahl der Zusammenfassung der einzelnen Patientengruppen zur Generierung von Kreuztabellen eingegangen. Bei der Erstellung der  $2 \times 2$ -Tabellen erfolgte eine einheitliche Vorgehensweise.

Die Patienten mit einer nicht korrekten Testung und diejenigen ohne Testung wurden zu einer Gruppe zusammengefasst und den Patienten mit einer korrekten HBV-Testung gegenüber gestellt. Hätten die Patienten mit einer korrekten und nicht korrekten Tes-

tung eine Gruppe gebildet mit dem Argument, dass grundsätzlich an eine HBV-Testung gedacht wurde, würde dies möglicherweise zu anderen Ergebnissen bei der statistischen Auswertung führen. Allerdings wurde die Zuordnung der nicht korrekt getesteten zu den nicht getesteten Patienten bewusst gewählt, um den Definitionen hinsichtlich des vorgegebenen Zeitfensters und der zu bestimmenden HBV-Parametern in Kapitel 2.5 gerecht zu werden. Sind die Definitionen nicht erfüllt, wurden die Patienten als nicht vollständig getestet angesehen und den Patienten mit keiner HBV-Testung zugeordnet.

Handelte es sich bei einem patientenbezogenen Faktor um kein binäres Merkmal (wie z.B. ECOG-Status, Alter des Patienten, Reaktivierungsrisiko), so wurde zur Generierung insbesondere der  $2 \times 2$ - Tabellen neben einer inhaltlich sinnvollen Zuordnung der Patienten eine Zusammenfassung der Patienten angestrebt, damit die Voraussetzungen zur Durchführung des  $\chi^2$ -Tests erfüllt sind. Dadurch konnte eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse nach Durchführung der Hypothesentests erreicht werden. Hierbei ist jedoch bei der Einteilung der Therapien anhand ihres potenziellen HBV-Reaktivierungsrisikos Folgendes zu bedenken. Zu einigen, teils neueren Substanzen existiert noch eine ungenügende Evidenz über deren HBV-Reaktivierungsrisiko, sodass sich diese noch nicht einer Reaktivierungsrisikogruppe zuordnen lassen [Cornberg et al., 2021, Seite 732]. Zur statistischen Auswertung wurden diese Substanzen daher als Therapien mit unbekanntem Reaktivierungsrisiko bezeichnet und mit Substanzen mit einem niedrigen Reaktivierungspotenzial zusammengefasst. Durch diese Zusammenfassung könnte es möglicherweise zu einer Unterschätzung des HBV-Reaktivierungsrisikos einzelner Substanzen gekommen sein.

## 4.5 Weitere Hinderungsgründe

Es gibt weitere Gründe, die die Erfassung des HBV-Status beeinflussen können. Diese sind jedoch anhand der für die vorliegende Dissertation verwendeten Daten schwierig erfassbar und stehen im Allgemeinen zur Diskussion. Sie sollen daher anhand von Literatur diskutiert werden. Nachfolgend werden drei mögliche Gründe (Screeningstrategie, Kostenfaktor und Migrationshintergrund) näher beleuchtet. Darüber hinaus sind in der Literatur weitere Barrieren zu finden, die Einfluss auf das HBV-Screening haben und auf die jedoch an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll. Hierzu zählen z.B. der Erhalt falsch-positiver Ergebnisse in der HBV-Serologie sowie die mit einer neu diagnostizierten HBV-Infektion in Verbindung stehenden Kosten und die psychische Belastung für den Patienten [Reddy et al., 2015; Perrillo et al., 2015a]. Darüber hinaus kann es durch die erforderliche Behandlung einer neu diagnostizierten HBV-Infektion zu einer Verzögerung der Chemotherapie kommen [Zurawska et al., 2012].

### Screeningstrategie

[Lubel and Angus, 2010] zufolge ist es am Wichtigsten die Patienten mit einem erhöhten HBV-Reaktivierungsrisiko vor Einleitung einer immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie zu identifizieren, um eine HBV-Reaktivierung und die damit assoziierten Komplikationen zu vermeiden. Nachfolgend sollen daher die zwei Fragen diskutiert werden:

Anhand welcher patientenbezogener Faktoren können Risikogruppen definiert werden und bei welchen Risikogruppen soll deshalb konsequenterweise der HBV-Status erhoben werden?

In der Literatur sind unterschiedliche Merkmale zu finden, die einen Patienten zu einer Risikogruppe für eine HBV-Reaktivierung gehören lassen (vergleiche die Kapitel 1.2 zu HBV und seine Transmission und Kapitel 1.9.2 zu Risikogruppen für eine HBV-Reaktivierung). Bei der Klassifizierung eines Patienten nach dessen HBV-Reaktivierungsrisiko sind neben dem HBV-Status sowie der eingeleiteten Therapie und der Behandlungsdauer weitere Faktoren eines Patienten (z.B. das Alter, relevante Vorerkrankungen, die vorliegende Grunderkrankung und das Ausmaß der Immunsuppression) zu beachten [Cornberg et al., 2021, Seite 732]. In der Studie von [Zurawska et al., 2012] sind Patienten mit einem hohen HBV-Reaktivierungsrisiko durch die Herkunft aus einem Gebiet mit mittlerer bis hoher Prävalenz für HBV definiert. Außerdem zählen auch Drogenkonsumierende und homosexuelle Männer zu der Personengruppe mit einem erhöhten Risiko für eine HBV-Infektion, siehe [Lubel and Angus, 2010]. Aber auch innerhalb von medizinischen Fachgebieten besteht eine Diskrepanz bei der Definition von Risikogruppen. So sehen z.B. bei [Visram et al., 2015] Onkologen die Herkunft eines Patienten aus einem Hochprävalenzgebiet für HBV als Risikofaktor für eine chronische HBV-Infektion an, wohingegen Rheumatologen für Nierentransplantierte und Mitarbeiter im Gesundheitswesen ein erhöhtes Risiko sehen. Dies zeigt, dass es je nach festgelegter Definition einer Risikogruppe zu einer unterschiedlichen Risikostratifizierung kommt. Hinsichtlich des HBV-Status erachten es [Lubel and Angus, 2010] und [Reddy et al., 2015] für ausreichend, diesen lediglich bei Patienten mit moderatem bis hohem HBV-Reaktivierungsrisiko zu erfassen. Aber auch innerhalb von verschiedenen Fachgesellschaften gibt es Unterschiede bezüglich den Empfehlungen eines generellen oder eines auf Risikofaktoren basierenden HBV-Screenings. So empfehlen die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und American College of Rheumatology (ACR) ein HBV-Screening bei Risikogruppen, siehe [Visram et al., 2015; Artz et al., 2010; Saag et al., 2008]. Die DGVS und EASL hingegen sehen eine HBV-Testung aller Patienten vor Beginn einer immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie vor, vergleiche [Cornberg et al., 2021, Seiten 731f; Lampertico et al., 2017, Seite 389]. Neben den unterschiedlichen Definitionen von Risikofaktoren lassen die verschiedenen Empfehlungen der Fachgesellschaften (generelles versus risikobasiertes Screening) die Lücken bei der Erfassung des HBV-Status aufgrund der dadurch hervorgerufenen Unklarheiten und der mangelnden Transparenz weiter auseinander klaffen. [Perrillo et al., 2015b] und [Visram et al., 2015] warnen vor einem lediglich gezielten HBV-Screening von Risikogruppen, da sowohl bei Patienten als auch beim medizinischen Personal Aufklärungsbedarf über Risikofaktoren für eine HBV-Infektion, der Diagnostik einer HBV-Infektion und deren Komplikationen besteht. Für die generelle Erfassung des HBV-Status bringen beide das Argument an, dass die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc einfach ist und die damit verbundenen Kosten im Vergleich zu denen für eine immunsuppressive oder zytostatische Therapie niedrig sind. Auf den finanziellen Aspekt der Bestimmung der HBV-Serologie wird nachfolgend näher eingegangen.

### **Kostenfaktor**

Die S3-Leitlinie der DGVS empfiehlt im Rahmen der initialen Diagnostik einer HBV-Infektion sowie vor Beginn einer immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc bei jedem Patienten. Sollten sich hierbei Auffälligkeiten zeigen, ist eine Abklärung mittels Bestimmung weiterer HBV-Parameter, wie z.B. der HBV-DNA, indiziert [Cornberg et al., 2021, Seiten 699ff, 731f]. Die Leitlinie der EASL sieht neben der Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc auch die Erfassung von Anti-HBs vor Einleitung einer immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie vor [Lampertico et al., 2017, Seite 389]. Gemäß der Leitlinie der AASLD wird für die routinemäßige Erhebung des HBV-Status zur Bestimmung von HBsAg und Anti-HBs geraten. Analog zur S3-Leitlinie der DGVS soll bei jedem Patienten vor Beginn einer Chemotherapie oder immunsuppressiven Therapie eine Testung auf HBsAg und Anti-HBc erfolgen [Terrault et al., 2018]. Mit der Bestimmung der einzelnen HBV-Parameter sind jedoch Kosten verbunden. Bezüglich der entstandenen Kosten können anhand der für die vorliegende Dissertation verwendeten Daten keine Aussage gemacht werden.

Laut [Datta et al., 2012] ist eine Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc bei allen Patienten mit soliden Tumoren nicht kostengünstig. Hingegen zeigten die Ergebnisse der Analyse von [Zurawska et al., 2012] eine Kosteneffizienz und sogar eine Kostenersparnis bei der alleinigen Bestimmung von HBsAg vor Beginn einer Chemotherapie bei allen Patienten mit einem malignen Lymphom gegenüber den Patienten mit Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe oder keinem HBV-Screening. Als Begründung für die unterschiedlichen Resultate wird das geringere HBV-Reaktivierungsrisiko bei Patienten mit soliden Tumoren genannt [Zurawska et al., 2012; Day et al., 2011]. Auch wenn der Kostenunterschied einer generellen Bestimmung von HBsAg im Vergleich zu keiner Testung und einer Erfassung des Parameters lediglich bei Patienten mit einem hohen HBV-Reaktivierungsrisiko gering ist, führten sie darüber hinaus auf, dass die Rate von HBV-Reaktivierungen und die Komplikationen einer HBV-Infektion zu Gunsten einer reduzierten Mortalität der Patienten durch eine vorherige Testung gesenkt werden können [Zurawska et al., 2012]. Ebenso argumentieren Lubel und Angus, dass die geringen Kosten für die Bestimmung von HBsAg in keinem Verhältnis zu den potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen einer HBV-Reaktivierung bei einem Patienten stehen [Lubel and Angus, 2010].

### **Migrationshintergrund**

Die häufig in der Literatur verwendete Definition von Migranten legt hierfür den Geburtsort einer Person oder mindestens eines seines Elternteils außerhalb Deutschlands fest, siehe [Heidrich et al., 2014; Cai et al., 2011]. Die im Rahmen der vorliegenden Dissertation erhobenen Daten beinhalteten wenig bis keine Informationen zum Geburtsort eines Patienten oder dessen Eltern. Es gelang auch nicht, dieses Merkmal durch Nacherfassen zu erschließen. Teilweise wurde bei der Erhebung der Anamnese dokumentiert, dass eine Sprachbarriere vorlag und ein Angehöriger zur Übersetzung notwendig war. Allein anhand des Vor- oder Nachnamens eines Patienten konnten keine Rückschlüsse auf dessen Herkunft gezogen werden.

Der Hintergrund, einen Migrationshintergrund/ eine Sprachbarriere als patientenbezoge-

nen Faktor aufzuführen, der die Erfassung des HBV-Status beeinflussen könnte, beruht auf der Tatsache, dass eine nicht unerhebliche Anzahl der chronisch Hepatitis-B-Infizierten in Deutschland auf Migranten zurückzuführen ist, vergleiche dazu [Lutgehetmann et al., 2010] und [Heidrich et al., 2014]. Schätzungen zufolge gehen 42% aller chronischen HBV-Infektionen in Deutschland auf Patienten mit Migrationshintergrund zurück, siehe [Cai et al., 2011]. Demzufolge bilden Migranten aus einem Gebiet mit mittlerer bis hoher Prävalenz für HBsAg eine Risikogruppe für eine HBV-Infektion (vergleiche oben genannten Diskussionspunkt: Screeningstrategie) [Lubel and Angus, 2010; Cai et al., 2011]. HBV-Infektionen kommen bei Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund in Deutschland häufiger vor als bei Kindern ohne Migrationshintergrund. Grund hierfür ist zum einen die Herkunft aus einem Hochprävalenzgebiet und demzufolge einem erhöhten Risiko für die Transmission des Virus. Zum anderen besteht für Einwanderer in Industrieländer ein niedrigerer Lebensstandard und eine schlechtere Gesundheitsversorgung [Cai et al., 2011]. Außerdem zeigten mehrere Studien, dass unter Migranten Wissenslücken hinsichtlich HBV bestehen. Laut der prospektiven, multizentrischen Studie von [Heidrich et al., 2014] besteht Informationsbedarf vor allem über die Übertragungswege des Virus. Einer prospektiven, monozentrischen Studie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zufolge herrscht bei Migranten ein Bewusstsein über die Kostenlosigkeit der HBV-Impfung für Kinder in Deutschland. Hinsichtlich der Wirksamkeit und des Impfschutzes liegen jedoch noch Wissenslücken vor. Informationen über Hepatitis, insbesondere der Transmission von HBV und der Prävention durch die Impfung, vor allem verfasst in den einzelnen Muttersprachen bei vorhandener Sprachbarriere, stellen einen Ansatz dar, um diese Lücken zu schließen [Lutgehetmann et al., 2010; Heidrich et al., 2014]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Migrationshintergrund eines Patienten nicht als alleiniger Risikofaktor zu sehen ist. Viel mehr gilt es, das Zusammenspiel von Migration/Herkunft, Sprachbarriere und Bildungsstand eines Patienten zu berücksichtigen, um präventiv gegen Hepatitis B vorzugehen [Lutgehetmann et al., 2010]. Migration sollte daher keinen Hinderungsgrund darstellen, stattdessen sollten Patienten mit Migrationshintergrund eine besondere Achtgebung auf ein HBV-Screening erfahren.

## 4.6 Ausblick

Das HBV-Screening stellt eine Präventionsmaßnahme zur Vermeidung einer HBV-Reaktivierung dar. Werden Auffälligkeiten in der HBV-Serologie vor Beginn einer immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie diagnostiziert, kann durch eine rechtzeitige antivirale Therapie eine HBV-Reaktivierung und dessen Komplikationen vermieden werden [Perrillo et al., 2015a; Lee et al., 2012; Paul et al., 2016]. Wie die Ergebnisse dieser retrospektiven, monozentrischen Analyse zeigen, besteht Verbesserungspotenzial bei der Erhebung des HBV-Status besonders bei Patienten mit einer Therapie im niedrigen und unbekanntem Reaktivierungsbereich, mit soliden Tumoren und/oder mit palliativem Behandlungskonzept. Laut der Studie von [Lee et al., 2010] konnte die HBV-Screeningrate durch die Einführung von Maßnahmen zur Verbesserung der HBV-Screeningrate (wie z.B. Fortbildungen, Erstellung von Postern und Checklisten, Bildung eines onkologischen Teams aus Ärzten, Pflegepersonal und Apothekern) von 14% (28 von 208 Patienten mit Bestimmung von HBsAg) auf 31% (24 von 77 Patienten) erhöht werden. Dennoch besteht weiterer Handlungsbedarf, um die Erfassung des HBV-Status mehr und routinierter in den ärztlichen Arbeitsalltag zu integrieren. Was können nun Maßnahmen sein, um eine Verbesserung des Screenings zu erzielen? Im Folgenden werden vier Vorschläge dazu aufgeführt.

### 1. Fortbildungen

Aus den Ergebnissen einiger Studien geht hervor, dass ein Informationsbedarf seitens des medizinischen Personals zu Hepatitis-B-Reaktivierungen, Risikogruppen und Präventionsmaßnahmen, insbesondere beim HBV-Screening vorliegt [Perrillo et al., 2015b; Visram et al., 2015; Khokhar et al., 2009; Lee et al., 2012; Tran et al., 2009]. Ebenso sollten Patienten für die Gefahr einer Hepatitis-B-Infektion sensibilisiert werden. Ein Lösungsvorschlag zur Optimierung des Screenings besteht daher aus der Einführung von Informationsveranstaltungen und der Teilnahme an Fortbildungen [Visram et al., 2015; Hwang et al., 2013; Lee et al., 2010; Lee et al., 2012].

### 2. Etablierung einer Checkliste

Ein weiterer Ansatz für eine verbesserte Teststrategie ist die Einführung einer Checkliste [Lee et al., 2010]. Sie ist in digitalisierter Form im klinikinternen Qualitätsmanagementhandbuch hinterlegt und somit jederzeit vom medizinischen Personal abrufbar. Die Checkliste enthält die laut der S3-Leitlinie der DGVS empfohlenen, vor Beginn einer zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie zu erhebenden HBV-Parameter (HBsAg, Anti-HBc und gegebenenfalls HBV-DNA) [Cornberg et al., 2021, Seiten 699, 701, 731f]. Außerdem weist sie, wie in Abbildung 1.3 in Kapitel 1.9.3 dargestellt, je nach HBV-Status eines Patienten und der geplanten Therapie auf Risikogruppen hin. Durch Hinterlegen von Profilen für Laboranforderungen im Computersystem kann die Bestimmung der HBV-Parameter erleichtert werden und effektiver gestaltet werden. So können z.B. durch Auswahl von Laborprofilen für die HBV-Serologie die zu bestimmenden Parameter automatisch und vollständig im Labor angefordert werden.

### 3. Das Vier-Augen-Prinzip

Als dritter Vorschlag zur Änderung der klinischen Praxis sei das Vier-Augen-Prinzip aufgeführt. Dies bedeutet die Überprüfung der erfolgten Bestimmung der HBV-Parameter durch mindestens zwei Personen. Dies kann z.B. von dem behandelnden Assistenz- und Oberarzt oder dem Arzt und der betreuenden Pflegekraft visioniert werden. Zudem kann die Überprüfung durch die Apothekerin bei der Bestellung, spätestens jedoch vor der Freigabe einer zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie erfolgen [Lee et al., 2010].

### 4. Digitalisierung

Um den HBV-Status eines Patienten jederzeit schnell und einfach abrufen zu können, bietet es sich an, diesen digitalisiert, z.B. in der elektronischen Patientenakte, zu erfassen. So könnte es beispielsweise eine Rubrik geben, die das Datum und das Ergebnis der HBV-Serologie enthält. Zeigen sich Auffälligkeiten im HBV-Status eines Patienten oder nimmt der Patient aktuell eine entsprechende, antivirale Therapie aufgrund einer Hepatitis-B-Infektion, so kann mit einem Gefahrensymbol auf diese wichtige Information hingewiesen werden. Da z.B. bei einer chronischen HBV-Infektion unter anderem eine regelmäßige Bestimmung der HBV-DNA empfohlen wird [Cornberg et al., 2021, Seite 704], kann mit Hilfe eines digitalen Kalenders der Zeitpunkt für die nächste Blutentnahme terminiert werden. Darüber hinaus kann die automatische Anforderung der HBV-Parameter diskutiert werden [Lee et al., 2010]. Zur Umsetzung dieses Lösungsansatzes könnte beispielsweise das Programm für die Bestellung der Chemotherapie mit dem Labor verknüpft werden. Bei jeder Anforderung einer zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie sucht das System automatisch nach der HBV-Serologie eines jeden Patienten. Liegen die HBV-Parameter bereits vor, werden die Ergebnisse mit Datum ersichtlich. Erfolgte bislang kein Screening, so wird der behandelnde Arzt auf eine entsprechende Durchführung der Testung hingewiesen. Dies erleichtert die Arbeitsprozesse vor allem bei der Behandlung von Patienten, die von mehreren Ärzten betreut werden und erbringt eine Zeitersparnis.

Die genannten Lösungsvorschläge können die zukünftige Erfassung der HBV-Serologie eines jeden Patienten nicht nur nachhaltig, sondern auch zeiteffizient optimieren.



## 5 Zusammenfassung

Nach Kontakt mit HBV und funktioneller Ausheilung kann es unter einer zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie zur Reaktivierung des Virus kommen. Die Reaktivierung kann zu Leberversagen und sogar zum Tod führen. Aktuelle Leitlinien (z.B. die deutsche S3-Leitlinie der DGVS) empfehlen deshalb die Erhebung des HBV-Status vor Einleitung einer zytostatischen oder immunsuppressiven Behandlung.

Das Ziel dieser Studie war es, patientenbezogene Faktoren zu detektieren, die die Umsetzung der HBV-Testung beeinflussen. Insgesamt wurden 138 Patienten des Klinikums Esslingen (126 Patienten der Onkologischen Tagesklinik/Ambulanz, zwölf Patienten des MVZ Gastroenterologie) in dieser retrospektiven, monozentrischen Analyse erfasst. Haupteinschlusskriterien waren die Neueinleitung einer zytostatischen Therapie aufgrund einer (hämato-) onkologischen Grunderkrankung oder einer immunsuppressiven Therapie aufgrund einer CED zwischen Januar und Dezember 2019 (12 Monate). Neben Alter, Geschlecht, Performance Status (ECOG) und Verabreichung der Therapie in der Onkologie oder Gastroenterologie beinhalteten die untersuchten, patientenbezogenen Faktoren die Grunderkrankung, das HBV-Reaktivierungsrisiko sowie das Behandlungsziel (kurativ versus palliativ). Als leitlinienkonforme und korrekte HBV-Testung ist die Bestimmung von HBsAg und Anti-HBc maximal 18 Monate vor Beginn einer zytostatischen oder immunsuppressiven Therapie oder innerhalb des ersten Therapiezyklus definiert. Erfasst wurden die Ergebnisse von HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs und HBV-DNA von Januar 2011 bis Dezember 2020.

54 Patienten (39,1%) wurden korrekt getestet, zusätzlich erhielten 13 Patienten (9,4%) eine inkomplette Testung mit fehlenden Parametern. 20 von 23 Patienten (87,0%) mit hämatologischen Neoplasien erfuhren eine korrekte Erfassung des HBV-Status. Dagegen hatten nur 34 von 115 Patienten (29,6%) mit soliden Tumoren oder CED eine vollständige HBV-Testung ( $p < 0,0001$ ). 83,3% (10 von 12) der Patienten mit CED wurden korrekt getestet ( $p = 0,002$ ). Nur 49 von 112 Patienten (43,8%) mit moderatem bis hohem Reaktivierungsrisiko erfuhren eine korrekte HBV-Testung ( $p = 0,025$ ) und nur 38 von 81 Patienten (46,9%) mit kurativem Therapieziel wurden ausreichend getestet ( $p = 0,033$ ).

Zusammenfassend zeigen die Daten einen großen Verbesserungsbedarf der HBV-Testungen, insbesondere bei niedrigem Reaktivierungsrisiko und/oder soliden Tumoren. Mögliche Lösungsvorschläge zur Verbesserung des HBV-Screenings bestehen in der Teilnahme an Fortbildungen, Etablierung einer Checkliste mit allen zu bestimmenden HBV-Parametern und der Dokumentation des HBV-Status in der elektronischen Patientenakte. Dies würde es dem medizinischen Fachpersonal erleichtern, die Ergebnisse der HBV-Testung jederzeit einzusehen.

## 5.1 Summary

After contact with HBV and functional cure, it is possible to develop reactivation under chemotherapy or immunosuppressive agents. The reactivation can result in liver failure and even death. Therefore, current guidelines (e.g. the German DGVS S3 guideline) recommend testing of HBV status prior to initiation of chemotherapy or immunosuppressive treatment.

The aim of this study was to recognize patient-related factors that affect implementation of HBV testing. In total, 138 patients from the Medical Center Esslingen (126 patients from the Oncology service and 12 patients from Gastroenterology) were included in this retrospective monocentric analysis. Main inclusion criteria were administration of cytostatic therapy for malignancy or immunosuppressive treatment because of inflammatory bowel disease between January and December 2019 (12 months). Besides age, gender, performance status (ECOG) and administration of therapy in Oncology or Gastroenterology, investigated patient-related factors included the underlying disease, the risk for HBV reactivation, and the treatment goal (curative versus palliative). Based on current guidelines, correct HBV testing was accomplished with testing for HBsAg and anti-HBc within 18 months before cytostatic or immunosuppressive therapy or during the first therapy cycle. Test results of HBsAg, anti-HBc, anti-HBs and HBV DNA were captured from January 2011 to December 2020.

As expected, 54 patients (39.1%) were correctly tested; additionally 13 patients (9.4%) received an incomplete test with missing parameters. In detail, 20 out of 23 patients (87.0%) with hematological neoplasia received correct HBV testing. On the other hand, only 34 of 115 patients (29.6%) with solid tumour or inflammatory bowel disease had a complete HBV test status ( $p < 0.0001$ ). Among patients with inflammatory bowel disease, 83.3% (10 out of 12 patients) were correctly tested ( $p = 0.002$ ). Only 49 out of 112 patients (43.8%) with moderate to high risk for reactivation underwent correct HBV testing ( $p = 0.025$ ); and only 38 out of 81 patients (46.9%) with curative treatment goal were tested sufficiently ( $p = 0.033$ ).

In summary, these data demonstrate a high need to improve HBV testing, especially in patients receiving a therapy with low risk for HBV reactivation and/or solid tumour. Possible approaches to improve HBV testing include educational seminars, establishment of a checklist with all HBV parameters and the use of electronic medical records to document HBV status. This would allow medical professionals to easily check the results of HBV testing at any time.

## 6 Abkürzungs- und Variablenverzeichnis

$\alpha$	Signifikanzniveau für einen statistischen Test
$\alpha_n$	Tumornekrosefaktor
$d$	Anzahl der Freiheitsgrade
$n$	Anzahl der Stichprobe
$p$	$p$ -Wert/ Signifikanzwert
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACR	American College of Rheumatology
ALT	Alanin-Aminotransferase
Anti-HBc	Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen
Anti-HBe	Antikörper gegen das Hepatitis-B-Envelope-Antigen
Anti-HBs	Antikörper gegen das Hepatitis-B-Surface-Antigen
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
bzw.	beziehungsweise
cccDNA	covalently closed circular DNA
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DAA	direct acting agents
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DNA	Deoxyribonucleic acid

EASL	European Association for the Study of the Liver
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBcAg	Hepatitis-B-Core-Antigen
HBeAg	Hepatitis-B-Envelope-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-Surface-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDV	Hepatitis-D-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KHK	Koronare Herzkrankheit
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
OBI	okkulte Hepatitis-B-Virus-Infektion
RNA	Ribonucleic acid
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung
STIKO	Ständige Impfkommission
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNF-Inhibitor	Tumornekrosefaktor-Inhibitor
USA	United States of America
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

## 7 Literaturverzeichnis

- Angarone, M. (2011). Epidemiology and Prevention of Viral Infections in Patients with Hematologic Malignancies. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 11:27–33.
- Arastéh, K., Baenkler, H., Bieber, C., Brandt, R., and Chatterjee, T. (2018). *Duale Reihe Innere Medizin*. Duale Reihe. Thieme.
- Artz, A. S., Somerfield, M. R., Feld, J. J., Giusti, A. F., Kramer, B. S., Sabichi, A. L., Zon, R. T., and Wong, S. L. (2010). American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Chronic Hepatitis B Virus Infection Screening in Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of Malignant Diseases. 28:3199–3202.
- Botelho-Souza, L. F., Vasconcelos, M. P. A., dos Santos, A. d. O., Salcedo, J. M. V., and Vieira, D. S. (2017). Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology Journal*, 14:177.
- Boyer, T., Manns, M., Sanyal, A., and Zakim, D. (2012). *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Clinical Key 2012. Saunders Elsevier.
- Braun, J. and Müller-Wieland, D. (2018). *Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier Urban & Fischer Verlag.
- Burdi, S., Harder, T., Ullrich, A., Krings, A., Sandfort, M., and Dudareva, S. (2021). Virushepatitis B und D im Jahr 2020. *Epid Bull* 2021;29:3 -21.
- Burns, G. S. and Thompson, A. J. (2014). Viral Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4.
- Cai, W., Poethko-Müller, C., Hamouda, O., and Radun, D. (2011). Hepatitis B Virus Infections Among Children and Adolescents in Germany: Migration Background as a Risk Factor in a Low Seroprevalence Population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 30:19–24.
- Cornberg, M., Lok, A. S.-F., Terrault, N. A., and Zoulim, F. (2020). Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B - Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference,. *Journal of Hepatology*, 72:539–557.
- Cornberg, M., Sandmann, L., Protzer, U., Niederau, C., Tacke, F., Berg, T., Glebe, D., Jilg, W., Wedemeyer, H., Wirth, S., Höner zu Siederdisen, C., Lynen-Jansen, P., van Leeuwen, P., and Petersen, J. (2021). S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion.

- Croagh, C. M. N. and Lubel, J. S. (2014). Natural history of chronic hepatitis B: Phases in a complex relationship. *World Journal of Gastroenterology*, 20:10395–10404.
- Datta, S., Chatterjee, S., Veer, V., and Chakravarty, R. (2012). Molecular Biology of the Hepatitis B Virus for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2:353–365.
- Day, F. L., Karnon, J., and Rischin, D. (2011). Cost-Effectiveness of Universal Hepatitis B Virus Screening in Patients Beginning Chemotherapy for Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29:3270–3277.
- Degenhardt, L., Charlson, F., Stanaway, J., Larney, S., Alexander, L. T., Hickman, M., Cowie, B., Hall, W. D., Strang, J., Whiteford, H., and Vos, T. (2016). Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet. Infectious Diseases*, 16:1385–1398.
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (2022). Screening auf Hepatitis B und C neuer Bestandteil des Gesundheits-Check-ups! <https://www.dgvs.de/screening-auf-hepatitis-b-und-c-neuer-bestandteil-des-gesundheits-check-ups/>, abgerufen am 28. September 2022.
- Dudareva, S., Kremer, K., Harder, T., Maisa, A., Bremer, V., and Zimmermann, R. (2020). Virushepatitis B und D im Jahr 2019. *Epidemiologisches Bulletin*, (30/31):3–17.
- Farci, P. (2003). Delta hepatitis: an update. *Journal of Hepatology*, 39 Suppl 1:212–219.
- Gerlich, W. H. (2013). Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology Journal*, 10:239.
- Heidrich, B., Cetindere, A., Beyaz, M., Stahmeyer, J. T., Basaran, M. M., Braynis, B., Raupach, R., Bremer, B., Manns, M. P., Wedemeyer, H., and Bastürk, M. (2014). High prevalence of hepatitis markers in immigrant populations: a prospective screening approach in a real-world setting. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 26:1090–1097.
- Hoofnagle, J. H. (2009). Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology*, 49:156–165.
- Hughes, S. A., Wedemeyer, H., and Harrison, P. M. (2011). Hepatitis delta virus. *Lancet*, 378:73–85.
- Hwang, J. P., Fisch, M. J., Lok, A. S.-F., Zhang, H., Vierling, J. M., and Suarez-Almazor, M. E. (2013). Trends in hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy in a large US cancer center. *BMC Cancer*, 13.
- Hwang, J. P., Fisch, M. J., Zhang, H., Kallen, M. A., Routbort, M. J., Lal, L. S., Vierling, J. M., and Suarez-Almazor, M. E. (2012). Low Rates of Hepatitis B Virus Screening at the Onset of Chemotherapy. *Journal of Oncology Practice*, 8:e32–e39.

- Jang, J. W., Kim, Y. W., Lee, S. W., Kwon, J. H., Nam, S. W., Bae, S. H., Choi, J. Y., Yoon, S. K., and Chung, K. W. (2015). Reactivation of Hepatitis B Virus in HBsAg-Negative Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLOS ONE*, 10(4):1–12.
- Jindal, A., Kumar, M., and Sarin, S. K. (2013). Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 33 Suppl 1:164–175.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2022). Screening auf Hepatitis B und C als Teil der Gesundheitsuntersuchung in den EBM aufgenommen. [https://www.kbv.de/html/1150\\_53707.php](https://www.kbv.de/html/1150_53707.php), Stand: 12.08.21, abgerufen am 28. September 2022.
- Khokhar, O. S., Farhadi, A., McGrail, L., and Lewis, J. H. (2009). Oncologists and Hepatitis B: A Survey to Determine Current Level of Awareness and Practice of Antiviral Prophylaxis to Prevent Reactivation. *Chemotherapy*, 55:69–75.
- Kramvis, A. (2014). Genotypes and Genetic Variability of Hepatitis B Virus. *Intervirology*, 57:141–150.
- Kucharzik, T., Dignass, A. U., Atreya, R., Bokemeyer, B., Esters, P., Herrlinger, K., Kannengießer, K., Kienle, P., Langhorst, J., Lügering, A., Schreiber, S., Stallmach, A., Stein, J., Sturm, A., Teich, N., Siegmund, B., and Collaborators (2020). Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa - Living Guideline [August 2020 - AWMF-Registriernummer: 021-009]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 57:e1.
- Kucharzik, T., Dignass, A. U., Atreya, R., Bokemeyer, B., Esters, P., Herrlinger, K., Kannengießer, K., Kienle, P., Langhorst, J., Lügering, A., Schreiber, S., Stallmach, A., Stein, J., Sturm, A., Teich, N., Siegmund, B., and Collaborators (2022). Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 4.0), Juli 2022 - AWMF-Registriernummer: 021-009. DGVS.
- Lalazar, G., Rund, D., and Shouval, D. (2007). Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *British Journal of Haematology*, 136:699–712.
- Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., Buti, M., Janssen, H. L., Papatheodoridis, G., Zoulim, F., and Tacke, F. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 67:370–398.
- Lao, X.-M., Luo, G., Ye, L.-T., Luo, C., Shi, M., Wang, D., Guo, R., Chen, M., Li, S., Lin, X., and Yuan, Y. (2013). Effects of antiviral therapy on hepatitis B virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 33:595–604.
- Lee, R., Vu, K., Bell, C. M., and Hicks, L. K. (2010). Screening for hepatitis B surface antigen before chemotherapy: current practice and opportunities for improvement. *Current Oncology*, 17:32–38.

- Lee, R. S. M., Bell, C. M., Singh, J. M., and Hicks, L. K. (2012). Hepatitis B Screening Before Chemotherapy: A Survey of Practitioners' Knowledge, Beliefs, and Screening Practices. *Journal of Oncology Practice*, 8:325–328.
- Loomba, R. and Liang, T. J. (2017). Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*, 152:1297–1309.
- Lubel, J. S. and Angus, P. W. (2010). Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: Diagnosis and management. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25:864–871.
- Lutgehetmann, M., Meyer, F., Volz, T., Lohse, A. W., Fischer, C., Dandri, M., and Petersen, J. (2010). Wissensstand, Präventionsverhalten und Therapieadhärenz von Patienten mit chronischer Hepatitis B in einem großen tertiären Zentrum in Deutschland [Knowledge about HBV, Prevention Behaviour and Treatment Adherence of Patients with Chronic Hepatitis B in a Large Referral Centre in Germany]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 48:1126–1132.
- Mallet, V., van Bömmel, F., Doerig, C., Pischke, S., Hermine, O., Locasciulli, A., Cordonnier, C., Berg, T., Moradpour, D., Wedemeyer, H., Ljungman, P., and on behalf of ECIL-5 (2016). Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *The Lancet. Infectious Diseases*, 16:606–617.
- Manns, M. P. and Schneidewind, S. (2016). *Praxis der Hepatologie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Manzano-Alonso, M. L. and Castellano-Tortajada, G. (2011). Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 17:1531–1537.
- Marinone, C. and Mestriner, M. (2011). HBV disease: HBsAg carrier and occult B infection reactivation in haematological setting. *Digestive and Liver Disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 43 Suppl 1:49–56.
- Morisco, F., Castiglione, F., Rispo, A., Stroffolini, T., Vitale, R., Sansone, S., Granata, R., Orlando, A., Marmo, R., Riegler, G., Vecchi, M., Biancone, L., and Caporaso, N. (2011). Hepatitis B virus infection and immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 43 Suppl 1:40–48.
- Oksüzöglü, B., Kiliçkap, S., and Yalcin, S. (2002). Reactivation of Hepatitis B Virus Infection in Pancreatic Cancer: A Case Report. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 32:543–545.



- Paul, S., Shuja, A., Tam, I., Kim, E. M., Kang, S., Kapulsky, L., Viveiros, K., and Lee, H. (2016). Gastroenterologists Have Suboptimal Hepatitis B Virus Screening Rates in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy. *Digestive Diseases and Sciences*, 61:2236–2241.
- Peacock, J. L. and Peacock, P. J. (2020). *Oxford Handbook of Medical Statistics*. Oxford University Press.
- Perrillo, R. P., Gish, R., and Falck-Ytter, Y. T. (2015a). American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*, 148:221–244.
- Perrillo, R. P., Martin, P., and Lok, A. S. (2015b). Preventing Hepatitis B Reactivation Due to Immunosuppressive Drug Treatments. *JAMA*, 313:1617–1618.
- Perz, J. F., Armstrong, G. L., Farrington, L. A., Hutin, Y. J. F., and Bell, B. P. (2006). The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology*, 45:529–538.
- Rasenack, J. (2020). *Diagnostik der viralen Hepatitis*. Falk Foundation e.V.
- Reddy, K. R., Beavers, K. L., Hammond, S. P., Lim, J. K., and Falck-Ytter, Y. T. (2015). American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*, 148:215–9.
- Rieger, C. T., Liss, B., Mellinshoff, S., Buchheidt, D., Cornely, O. A., Egerer, G., Heinz, W. J., Hentrich, M., Maschmeyer, G., Mayer, K., Sandherr, M., Silling, G., Ullmann, A., Vehreschild, M. J. G. T., von Lilienfeld-Toal, M., Wolf, H. H., Lehnert, N., on behalf of the German Society of Hematology, and Medical Oncology Infectious Diseases Working Group (AGIHO) (2018). Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors—Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 29:1354–1365.
- Rizzetto, M. (2015). Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5:a021576.
- Rizzetto, M. (2016). The adventure of delta. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 36 Suppl S1:135–140.
- Robert Koch-Institut (2022a). Hepatitis B und D. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisB.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html), Stand: 20. Mai 2016, abgerufen am 10. Juli 2022.

- Robert Koch-Institut (2022b). Schutzimpfung gegen Hepatitis B: Häufig gestellte Fragen und Antworten. [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/HepatitisB/FAQ-Liste\\_HepB\\_Impfen.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/HepatitisB/FAQ-Liste_HepB_Impfen.html), Stand: 02. Juni 2022, abgerufen am 12. Juli 2022.
- Robert Koch-Institut (2022c). Ständige Impfkommision: Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2022. *Epid Bull* 2022;4:3 - 66.
- Roche, B. and Samuel, D. (2011). The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 31 Suppl 1:104–110.
- Saag, K. G., Teng, G. G., Patkar, N. M., Anuntiyo, J., Finney, C., Curtis, J. R., Paulus, H. E., Mudano, A., Pisu, M., Elkins-Melton, M., Outman, R., Allison, J. J., Suarez Almazor, M., Bridges, S. L., Chatham, W. W., Hochberg, M., MacLean, C., Mikuls, T., Moreland, L. W., O’Dell, J., Turkiewicz, A. M., and Furst, D. E. (2008). American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 59:762–784.
- Sandherr, M., Hentrich, M., von Lilienfeld-Toal, M., Massenkeil, G., Neumann, S., Penack, O., Biehl, L., and Cornely, O. A. (2015). Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology*, 94(9):1441—1450.
- Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, R. T., Krause, G., and Ott, J. J. (2015). Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*, 386:1546–1555.
- Seto, W.-K., Chan, T. S. Y., Hwang, Y.-Y., Wong, D. K.-H., Fung, J., Liu, K. S.-H., Gill, H., Lam, Y.-F., Lie, A. K. W., Lai, C.-L., Kwong, Y.-L., and Yuen, M.-F. (2014). Hepatitis B Reactivation in Patients With Previous Hepatitis B Virus Exposure Undergoing Rituximab-Containing Chemotherapy for Lymphoma: A Prospective Study. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32:3736–3743.
- Seto, W.-K., Lo, Y.-R., Pawlotsky, J.-M., and Yuen, M.-F. (2018). Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*, 392:2313–2324.
- Shepard, C. W., Simard, E. P., Finelli, L., Fiore, A. E., and Bell, B. P. (2006). Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiologic Reviews*, 28:112–125.
- Sperle, I., Steffen, G., Leendertz, S. A., Sarma, N., Beermann, S., Thamm, R., Simeonova, Y., Cornberg, M., Wedemeyer, H., Bremer, V., Zimmermann, R., and Dudareva, S. (2020). Prevalence of Hepatitis B, C, and D in Germany: Results From a Scoping Review. *Frontiers in Public Health*, 8:424.

- Steffen, G., Sperle, I., Harder, T., Sarma, N., Beermann, S., Thamm, R., Bremer, V., Zimmermann, R., and Dudareva, S. (2021). Hepatitis B vaccination coverage in Germany: systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 21:817.
- Stockdale, A. J., Kreuels, B., Henrion, M. Y. R., Giorgi, E., Kyomuhangi, I., de Martel, C., Hutin, Y., and Geretti, A. M. (2020). The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 73:523–532.
- Tang, Z., Li, X., Wu, S., Liu, Y., Qiao, Y., Xu, D., and Li, J. (2017). Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients with undetectable serum HBV DNA after treatment with rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *Hepatology International*, 11:429–433.
- Terrault, N. A., Lok, A. S. F., McMahon, B. J., Chang, K.-M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Bzowej, N. H., and Wong, J. B. (2018). Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67:1560–1599.
- Tran, T. T., Rakoski, M. O., Martin, P., and Poordad, F. (2009). Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*.
- Trépo, C., Chan, H. L. Y., and Lok, A. (2014). Hepatitis B virus infection. *Lancet*, 384:2053–2063.
- van der Have, M., Belderbos, T. D. G., Fidder, H. H., Leenders, M., Dijkstra, G., Peters, C. P., Eshuis, E. J., Ponsioen, C. Y., Siersema, P. D., van Oijen, M. G. H., Oldenburg, B., on behalf of the Dutch Initiative on Crohn, and Colitis ICC (2014). Screening prior to biological therapy in Crohn’s disease: Adherence to guidelines and prevalence of infections. Results from a multicentre retrospective study. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 46:881–886.
- Visram, A., Chan, K. K. W., McGee, P., Boro, J., Hicks, L. K., and Feld, J. J. (2015). Poor Recognition of Risk Factors for Hepatitis B by Physicians Prescribing Immunosuppressive Therapy: A Call for Universal Rather than Risk-Based Screening. *PLOS ONE*, 10:e0120749.
- Wang, C., Ji, D., Chen, J., Shao, Q., Li, B., Liu, J., Wu, V., Wong, A., Wang, Y., Zhang, X., Lu, L., Wong, C., Tsang, S., Zhang, Z., Sun, J., Hou, J., Chen, G., and Lau, G. (2017). Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 15:132–136.
- Weiß, C. (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- Wi, C.-I., Loo, N. M., Larson, J. J., Moynihan, T. J., Madde, N. R., Grendahl, D. C., Alberts, S. R., and Kim, W. R. (2015). Low Level of Hepatitis B Virus Screening Among Patients Receiving Chemotherapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 13:970–5.
- World Health Organization (2017). Global Hepatitis Report 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- World Health Organization (2022a). Hepatitis B. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>, Stand: 24. Juni 2022, abgerufen am 29. November 2022.
- World Health Organization (2022b). Hepatitis D. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d>, Stand: 24. Juni 2022, abgerufen am 16. August 2022.
- World Health Organization (2022c). Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333391/9789240002708-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, Stand: Juli 2020.
- Yatani Koji (2022). Chi-square, Fisher’s exact, and McNemar’s test. <https://yatani.jp/teaching/doku.php?id=hcistats:chisquare>, Stand: 25. Januar 2021, abgerufen am 19. Juli 2022.
- Yates, F. (1934). Contingency tables involving small numbers and the  $\chi^2$  test. *Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society*, 1(2):217–235.
- Yeo, W., Chan, T. C., Leung, N. W. Y., Lam, W. Y., Mo, F. K. F., Chu, M. T., Chan, H. L. Y., Hui, E. P., Lei, K. I. K., Mok, T. S. K., and Chan, P. K. S. (2009). Hepatitis B Virus Reactivation in Lymphoma Patients With Prior Resolved Hepatitis B Undergoing Anticancer Therapy With or Without Rituximab. *Journal of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27:605–611.
- Yeo, W., Lam, K. C., Zee, B., Chan, P. S. K., Mo, F. K. F., Ho, W. M., Wong, W. L., Leung, T. W. T., Chan, A. T. C., Ma, B., Mok, T. S. K., and Johnson, P. J. (2004a). Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 15:1661–1666.
- Yeo, W., Zee, B., Zhong, S., Chan, P. K. S., Wong, W.-L., Ho, W. M., Lam, K. C., and Johnson, P. J. (2004b). Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 90:1306–1311.

- Yoo, S. H., Jang, J. W., Kwon, J. H., Jung, S. M., Jang, B., and Choi, J. Y. (2016). Preemptive antiviral therapy with entecavir can reduce acute deterioration of hepatic function following transarterial chemoembolization. *Clinical and Molecular Hepatology*, 22:458–465.
- Zurawska, U., Hicks, L. K., Woo, G., Bell, C. M., Krahn, M., Chan, K. K., and Feld, J. J. (2012). Hepatitis B Virus Screening Before Chemotherapy for Lymphoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30:3167–3173.

## 8 Anhang

### 8.1 Danksagung

”Danksagung aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten”

## 8.2 Kongressbeiträge

- **Posterpreis SWDGG 2022:**

„Verbesserungspotenzial des HBV-Screenings bei onkologischen Patienten mit niedrigem Reaktivierungsrisiko - Eine retrospektive Ursachenanalyse “

32. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie vom 15. - 16.07.2022 in Bruchsal

## 9 Lebenslauf

”Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten”



## 10 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Esslingen, den 17. Oktober 2023

---

Vanessa Gritschneider