

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

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

Retrospektiver Vergleich des Therapieansprechens auf eine Interferon- α -Therapie zwischen Patient:innen mit einer chronischen Hepatitis-B-Monoinfektion und Patient:innen mit einer chronischen Hepatitis-B- und D-Koinfektion

Dissertation

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

vorgelegt von:
Vanessa Francesca Hamed
aus Hamburg

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.12.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. Nicole Fischer**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
Prof. Dr. Julian Schulze zur Wiesch**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	4
Epidemiologie der chronischen Hepatitis-B- und D-Infektion	4
Aufbau des Hepatitis-B-Virus	5
Aufbau des Hepatitis-D-Virus	6
Diagnostik der chronischen Hepatitis-B- und D-Infektion	6
Pathogenese und Verlauf der chronischen Hepatitis-B- und D-Infektion	7
Therapie der chronischen Hepatitis-B- und D-Infektion	9
2. Arbeitshypothese und Fragestellung	12
3. Material	13
Studiendesign und Population	13
Kohorte der Patient:innen	14
Methodik der Messungen	17
Statistische Auswertung und Analyse	17
4. Ergebnisse	18
Charakteristika der Untersuchungsgruppen	18
Klinische Verläufe unter der Interferon- α -Therapie	21
5-Jahres Follow-up nach der Interferon- α -Therapie	26
5. Diskussion	33
6. Zusammenfassung	37
7. Conclusion	37
8. Abkürzungsverzeichnis	38
9. Abbildungsverzeichnis	40
10. Tabellenverzeichnis	41
11. Literaturverzeichnis	42
12. Anhang	49
13. Danksagung	50
14. Lebenslauf	51
15. Eidesstattliche Versicherung	52

Einleitung

Epidemiologie der chronischen Hepatitis-B- und D-Infektion

Infektionen durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) können sowohl als HBV-Monoinfektion als auch als Koinfektion mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV), eine sogenannte HBV/HDV-Koinfektion, eine chronische Lebererkrankung bedingen (Ozaras and Tahan 2018).

Nach Zahlen der World Health Organisation (WHO) von 2017 sind weltweit zwischen 250 und 291 Millionen Menschen chronisch mit einer Hepatitis-B infiziert (WHO 2017a).

Mehr als ein Drittel der gesamten Weltbevölkerung hat bereits eine Infektion mit dem HBV durchgemacht (WHO 2017a, 2017b; Wedemeyer et al. 2019a).

Jedes Jahr infizieren sich 10-30 Millionen Menschen mit dem HBV (0,1-0,4 % der Weltbevölkerung); 5-7 % davon werden chronische Träger (Hofstraat et al. 2017).

Laut Daten der Global Burden of Disease Study starben im Jahr 2010 786.000 Menschen an den Folgen einer chronischen Hepatitis B (CHB) (Lozano et al. 2012).

Schätzungsweise 4,5-15 % aller CHB-Patient:innen, mehr als 12 Millionen Menschen (mindestens 0,16 % der Weltbevölkerung), sind zusätzlich mit dem HDV infiziert (Chen et al. 2018; Stockdale et al. 2020). Das HDV kann nur in Gegenwart des HBV überleben, da es als Helfervirus-abhängiges Virus die Hüllproteine des HBV nutzt (Alfaiate et al. 2015).

Die HDV-Infektion kann bei HBV-Infizierten als Ko- bzw. Simultan- oder Superinfektion auftreten und anschließend chronifizieren (Béguelin et al. 2017).

Eine chronische Hepatitis D (CHD) ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet als CHB: unbehandelt erreichen Patient:innen mit einer HBV/HDV-Koinfektion das Stadium der Leberzirrhose zwischen zehn und 15 Jahre früher als HBV-Monoinfizierte Patient:innen. Das Risiko, ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln, ist von HBV/HDV-Patient:innen signifikant erhöht (Bockmann et al. 2020; Stockdale et al. 2020).

Die 5-Jahres-Mortalität ist bei HDV-Patient:innen im Vergleich zu Patient:innen mit einer HBV-Monoinfektion doppelt so hoch (Braga et al. 2014; Bockmann et al. 2020).

Im Zuge erfolgreicher HBV-Impfkampagnen nimmt die Prävalenz globaler HDV-Infektionen seit den 1980er Jahren ab. Dennoch steigt die Zahl der CHB- und CHD-assoziierten Todesfälle weiter an (Goyal and Murray 2014). Folglich sind neue Therapieansätze zur vollständigen Heilung einer CHB bzw. einer CHD die Hoffnungsträger im Kampf gegen das HBV und das HDV (Yurdaydin and Idilman 2016).

Aufbau des Hepatitis-B-Virus

Das HBV gehört zu der Familie der Hepadnaviren und besitzt eine teilweise doppelsträngige, zirkuläre Desoxyribonukleinsäure (DNA). Die Hülle des HBV wird durch das Hüllprotein Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg) aufgebaut. Das HBsAg ist ca. eine bis zehn Wochen nach einer akuten Infektion nachweisbar (Tsukuda and Watashi 2020). Das Kapsid Protein, welches vom HBsAg umhüllt wird, wird Core-Protein oder Hepatitis-B-core-Antigen (HBcAg) genannt (vgl. Abbildung 1, (Tsukuda and Watashi 2020).

Weiterhin kann das Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg) im Rahmen einer Infektion mit HBV nachgewiesen werden. Es entspricht einem löslichen Nebenprodukt des HBcAg, ist für die eigentliche HBV-Replikation jedoch nicht entscheidend (Liem et al. 2019).

Nach dem Einschluss des Virus in die Zelle wird die virale DNA in den Zellkern eingeschleust. Dort kommt es zur Transkription der DNA in eine Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA), welche zur Translation ins Cytoplasma gelangt. Das Besondere am HBV-Genom ist, dass die gleiche mRNA für drei Proteine kodiert. Zunächst werden HBV-core-Proteine sowie eine HBV-eigene reverse Transkriptase kodiert. Diese generiert daraufhin die HBV-DNA der nächsten Generation von HBV-Viren, basierend auf der RNA-Vorlage.

In den Zellkernen der Hepatozyten von Patient:innen mit einer Hepatitis-B-Infektion ist das virale Genom ein Leben lang nachweisbar. Es liegt in einem Ringmolekül vor, welches als covalently closed circular DNA (cccDNA) bezeichnet wird (Blank et al. 2016). Aufgrund der stabilen Struktur ist die cccDNA des HBV der entscheidende Faktor der Persistenz dieses Virus (Rizzetto and Niro 2016; Wranke and Wedemeyer 2016). Im Falle einer Immunsuppression ohne geeignete Prophylaxe kann es in der Folge auch bei Patient:innen mit ausgeheilter HBV-Infektion zu einer Reaktivierung des HBV kommen (Yurdaydin and Idilman 2016).

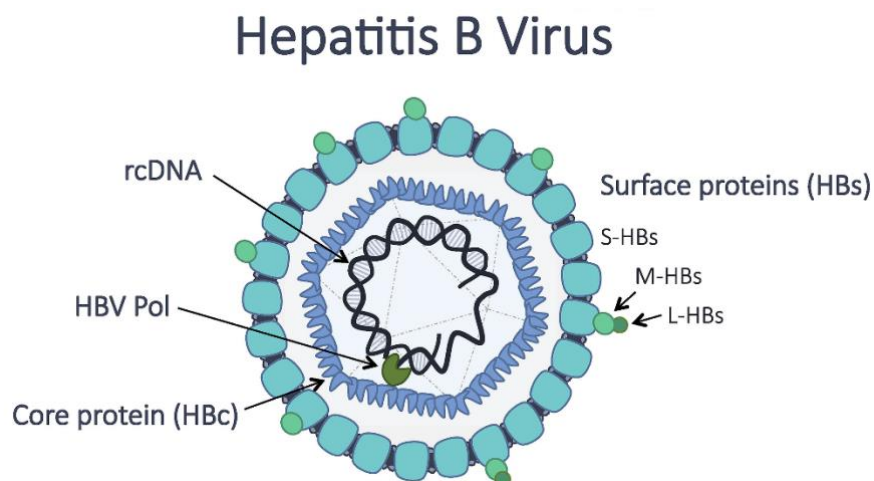


Abb. 1: Schematische Darstellung des HBV (Tsukuda and Watashi 2020)

Aufbau des Hepatitis-D-Virus

Die Hepatitis-D-Virus-Ribonukleinsäure (HDV-RNA) kodiert das Hepatitis-D-Antigen (HDAg), welches für die RNA-Replikation zuständig ist. Um das HDAg liegt eine Lipidmembran, in die das HBsAg integriert ist, welches vom HBV für das HDV synthetisiert werden muss (Braga et al. 2014; Petersen et al. 2016).

Für das HDV ergeben sich durch seine Struktur weitere Herausforderungen für die Entwicklung von Therapiestrategien: das HDV-Genom ist sehr klein und kodiert keine Polymerase, die mit den antiviralen Medikamenten angegriffen werden kann (Boglione et al. 2019; Wedemeyer et al. 2019a).

Diagnostik der chronischen Hepatitis-B- und D-Infektion

Die Diagnose einer chronischen Hepatitis-B-Infektion wird serologisch durch den Nachweis des HBsAg und des Anti-Hepatitis-B-core (Anti-HBc) bestimmt (EASL 2017).

Zur weiteren Beurteilung der Krankheitsaktivität, Prognose und Behandlungsindikation werden regelhaft zusätzliche Parameter benötigt: Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyltransferase (gGT), Bilirubin, Immunglobuline (IgG und IgM), Albumin, Quick und International Normalized Ratio (INR), Thrombozyten und Leukozyten, HBV-DNA, HBsAg und Anti-Hepatitis-B-Surface-Antikörper (Anti-HBs), HBeAg und Anti-Hepatitis-B-e-Antikörper (Anti-HBe), HBcAg und Anti-Hepatitis-B-core-Antikörper (Anti-HBc), speziell Anti-HBc-IgM bzw. Anti-HBc-IgG-Titer (Kao and Chen 2018). Ergänzend werden regelmäßige sonographische Kontrollen, gegebenenfalls mit transienster Elastographie und Leberbiopsien empfohlen (Cornberg et al. 2021).

Im Falle einer akuten HBV-Infektion sind serologisch Anti-HBc-IgM Antikörper in hoher Konzentration nachweisbar, während das Anti-HBc-IgG auch nach erfolgreicher Ausheilung über Jahre positiv detektierbar bleibt (Kao and Chen 2018). Die Differenzierung zwischen einer durchgemachten HBV-Infektion und einer stattgehabten Impfung bei Nachweis eines positiven Anti-HBs-Titers erfolgt mithilfe des Anti-HBc (vgl. Tabelle 1).

Positive Anti-HBc-IgG-Titer lassen sich ausschließlich bei Patient:innen mit stattgehabter Hepatitis-B-Infektion nachweisen. Hohe Werte der HBV-DNA sprechen für eine hohe Virusreplikationsrate und für eine Infektiosität der Patient:innen (WHO 2017b).

Tab. 1: Serologische Konstellationen: Beurteilung einer HBV-Infektion (eigene Darstellung)

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc (gesamt)	Anti-HBc (IgM)	
-	-	-	-	Impfung wird benötigt
+	+	-	-	Erworbene Immunität nach Impfung
-	+	+	-	Abgelaufene HBV-Infektion
+	-	+	+	Akute HBV-Infektion
+	-	+	-	Chronische HBV-Infektion

Ein Screening auf HDV sollte bei jeder Erstdiagnose einer HBV-Infektion durchgeführt werden, um eine HBV/HDV-Koinfektion auszuschließen (EASL 2017; WHO 2017b). Es erfolgt eine serologische Bestimmung des Anti-Hepatitis-D-Antikörpers (Anti-HDV-IgG). Bei positivem HDAG-Antikörper-Nachweis, muss ein Nachweis der HDV-RNA mittels Polymerase-Chain-Reaction (PCR) für die Bestätigung der Diagnose folgen. Hohe Anti-HDV-IgM-Titer können auf eine akute HDV-Infektion hinweisen (Cornberg et al. 2021).

Pathogenese und Verlauf der chronischen Hepatitis-B- und D-Infektion

Weniger als 10 % aller Patient:innen mit einer akuten Hepatitis-B-Infektion im Erwachsenenalter entwickeln im Verlauf eine CHB (Hofstraat et al. 2017). Fast ein Drittel aller CHB-Patient:innen entwickeln unbehandelt eine Leberzirrhose. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach Eintritt in das Zirrhose-Stadium entwickeln 23 % der Infizierten ein Leberversagen im Rahmen einer dekompensierten Leberzirrhose (Sundaram and Kowdley 2015; Cornberg et al. 2021).

Weltweit weist ein Drittel aller an Leberzirrhose erkrankten Patient:innen wiederum eine CHB vor (MacLachlan and Cowie 2015).

Die Leberzirrhose gilt als Präkanzerose für ein HCC. Auf der ganzen Welt sind mehr als die Hälfte aller HCC-Diagnosen auf eine CHB zurückzuführen (Bockmann et al. 2020).

Das HCC ist global betrachtet die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. In Ländern mit einer hohen HBV-Prävalenz - wie in Ost- und Südostasien, ist die CHB der dominierende Risikofaktor zur Entwicklung eines HCC (WHO 2017b; Xie 2017).

Die CHB kann in verschiedene Phasen eingeteilt werden, welche über das Ausmaß der Viruslast, der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Erhöhung und der hepatischen Entzündungsreaktion definiert werden (EASL 2017). In der Tab. 2 werden die verschiedenen Phasen der chronischen Hepatitis-B-Infektion dargestellt.

Tab. 2: Phasen der chronischen Hepatitis-B-Infektion (EASL 2017)

	HBeAg-positiv		HBeAg-negativ	
Neue Nomenklatur	Chronische HBeAg-positive Infektion	Chronische HBeAg-positive Hepatitis	Chronische HBeAg-negative Infektion	Chronische HBeAg-negative Hepatitis
Alte Nomenklatur	Immuntolerante Phase	Immunaktive Phase	Inaktive Phase	Reaktivierungsphase
ALT	Normal	Erhöht	Normal	Erhöht
HBV-DNA	Erhöht > 1 Million IU/ml	Erhöht \geq 20.000 IU/ml	Niedrig/ < NWG < 2.000 IU/ml	Erhöht > 2.000 IU/ml
Inflammation und Fibrose	Beides minimal	Beides mittel- bis hochgradig	Geringe Inflammation, variable Fibrose	Beides mittel- bis hochgradig

Für das HDV werden zwei in zeitlicher Abhängigkeit vom HBV auftretende Infektionskonstellationen beschrieben: die akute Simultaninfektion, auch HBV/HDV-Koinfektion genannt, und die Superinfektion mit dem HDV bei bereits bestehender chronischer Hepatitis-B-Infektion (Braga et al. 2014).

Eine akute HBV/HDV-Koinfektion im Erwachsenenalter heilt in den meisten Fällen selbstlimitierend aus, nur 5 % der Fälle chronifizieren (Farci and Anna Niro 2018). Ein chronischer Verlauf wird durch den serologischen Nachweis einer Infektion über den Zeitraum von sechs Monaten definiert.

Bei der HBV/HDV-Simultaninfektion treten zehnmal häufiger fulminante Verläufe bis hin zum akuten Leberversagen auf, als bei HBV- oder Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Monoinfektionen (WHO 2017a).

Für die HBV/HDV-Superinfektion besteht eine 90 %ige Wahrscheinlichkeit der Chronifizierung; 70-80 % der Patient:innen mit HBV/HDV-Koinfektion entwickeln im Verlauf ihres Lebens eine Leberzirrhose (Braga et al. 2014; Bogomolov et al. 2016).

Das HCC-Risiko steigt um das Dreifache im Vergleich zur HBV- oder HCV-Monoinfektion (Béguelin et al. 2017).

Während einer HBV/HDV-Superinfektion kommt es durch die aktive HDV-Replikation in der akuten Phase zu einer Suppression der HBV-Replikation. Gleichzeitig lassen sich erhöhte Transaminasen bei den betroffenen Patient:innen nachweisen. Während des Übergangs in

den chronischen Verlauf der Infektion steigt die HBV-Viruslast, die HDV-Replikation sinkt und es finden sich mäßig erhöhte Werte der Transaminasen im Serum der Patient:innen (Bogomolov et al. 2016).

Therapie der chronischen Hepatitis-B- und D-Infektion

Als übergeordnete Therapieziele wurden die Reduktion der Mortalität und die Verbesserung der Lebensqualität von Patient:innen mit einer CHB bzw. mit einer CHD definiert (EASL 2017). Langfristig soll das Risiko minimiert werden, ein HCC oder eine Leberzirrhose zu entwickeln und eine Krankheitsprogression soll verhindert werden (Bogomolov et al. 2016; Boglione et al. 2019). Es besteht die Absicht mithilfe der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, eine möglichst langfristige Suppression der viralen Replikation und eine Stabilisierung der HBV-induzierten Lebererkrankung zu erzielen (EASL 2017; Yurdaydin et al. 2019).

HBV-Monoinfektion:

Zu den derzeitigen Therapieoptionen der HBV-Monoinfektion gehören die Nukleosid-Analoga Lamivudin (LAM, Entecavir (ETV) und Telbivudin (TVD), die Nukleotidanaloga Adefovirdipivoxil (ADE), Tenofovir Disoproxil (TDF) bzw. Tenofoviralfenamid (TAF) und das Interferon- α (IFN- α) (Tang et al. 2014).

Die oralen antiviralen Medikamente bewirken eine Hemmung der reversen Transkriptase des HBV, sodass ein verlangsamter Krankheitsfortschritt beobachtet werden kann. Allerdings wird die cccDNA in den Hepatozyten nicht angegriffen (Liem et al. 2019).

Lediglich die beiden Nukleos(t)id-Analoga TDF und ETV sind die empfohlenen Medikamente zur Therapie der CHB (Cornberg et al. 2021). In klinischen Studien konnte eine Überlegenheit hinsichtlich ihrer antiviralen Potenz und der höheren Resistenzbarriere im Vergleich zu den anderen oralen antiviralen Medikamenten (NUC) nachgewiesen werden (Terrault et al. 2018). Bei dem Großteil der Patient:innen mit HBV-Monoinfektion kann eine HBV-DNA Suppression < 20 IU/ml erreicht werden. Eine HBsAg-Serokonversion tritt dabei bei weniger als 10 % der HBV-Infizierten fünf Jahre nach Therapiebeginn auf (Niro et al. 2016; Yurdaydin and Idilman 2016).

Die Wirksamkeit der einjährigen Therapie mit Interferon- α ist hinsichtlich der HBV-DNA-Suppression und der HBeAg-Serokonversionsraten bei HBV-Monoinfizierten der NUC-

Therapie gleichwertig, führt allerdings zu einer höheren Rate an HBsAg-Serokonversionen (Wedemeyer et al. 2019b).

Bei Patient:innen mit HBeAg-positiver CHB trat im Rahmen der Therapie mit IFN- α eine HBeAg-Serokonversion um 32 % häufiger, und eine HBsAg-Serokonversion um 6 % häufiger auf, als bei der NUC-Therapie. Ein HBsAg-Verlust nach HBeAg-Serokonversion konnte bis zu fünf Jahre nach Therapieende bei ca. 12 % der Patient:innen beobachtet werden (Li et al. 2015).

Interferon- α ist für Patient:innen mit Nachweis einer Thrombo- oder Leukozytopenie, einer Autoimmunerkrankung oder einer Tuberkulose kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen für eine Interferon- α -Therapie sind stattgehabte Herz-, Lungen- oder Nierentransplantationen, eine fortgeschrittene Leberzirrhose und bestehende Schwangerschaften (Kao and Chen 2018). Einer Interferon- α -Therapie sollten nur Patient:innen mit einem milden bis moderaten Verlauf einer CHB zugeführt werden. Die empfohlene Dauer einer Interferon- α -Therapie beträgt 48-52 Wochen (Lee et al. 2016).

Die Therapie mit Interferon- α ist mit einer hohen Nebenwirkungsrate assoziiert. Dazu zählen grippeartige Symptome, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Haarausfall, Muskel- und Knochenschmerzen, Knochenmarksdepression und psychiatrische Erkrankungen, wie Depression und Suizidalität (Brunetto and Bonino 2014; EASL 2017). Aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen müssen viele Therapien vorzeitig abgebrochen werden (Rizzetto and Smedile 2015).

HBV/HDV-Koinfektion:

Das Interferon- α ist lange Zeit die Leitliniensubstanz in der Therapie der chronischen Hepatitis-D-Infektion gewesen (Boglione et al. 2019).

Die Interferone bildeten die einzige Gruppe an Substanzen, mit der in Studien ein Therapieeffekt bei HBV/HDV-Koinfektionen nachgewiesen werden konnte. In 25-30 % aller Behandlungen mit Interferon- α bei Patient:innen mit CHB und CHD konnte ein Therapieerfolg durch eine HDV-Suppression nach einer Therapiedauer von 48-72 Wochen beobachtet werden (Goyal and Murray 2015; EASL 2017). Jedoch zeigte sich in vielen Studien ein Wiederanstieg der HDV-Virämie nach Ende der IFN- α -Therapie (Yurdaydin et al. 2019).

Im September 2023 ist ein weiteres Medikament von der Europäischen Kommission für die Therapie der CHB und der CHD vollständig zugelassen worden. Der Virusblocker oder Entry-Inhibitor Bulevirtide (Forschungsname „Myrcludex“, Handelsname „Hepcludex“) verhindert das Eindringen des HBV und des HDV in die Zellen (Blank et al. 2016; Bogomolov et al. 2016; Wedemeyer et al. 2019a). In Studien ist ein Therapieansprechen

mit ALT-Normalisierung und Reduktion der HDV-Viruslast bis hin zur vollständigen Suppression nachgewiesen worden (Yurdaydin and Idilman 2016; Nkongolo et al. 2022; Wedemeyer et al. 2023).

Der Prenylierungs-Inhibitor Lonafarnib verhindert den Zusammenschluss des HDAg mit dem HBsAg, sodass das HDV kein Hüllprotein besitzt und sich nicht replizieren kann (Koh et al. 2015; Etzion 2018). Lonafarnib wurde im Juli 2022 von der Europäischen Arzneimittelagentur bedingt für die Therapie der Hepatitis-D-Infektion zugelassen (Yurdaydin et al. 2022).

Arbeitshypothese und Fragestellung

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse eines monozentrischen Registers. Es beinhaltet Patient:innen mit einer chronischen Hepatitis-B-Mono- oder einer chronischen Hepatitis-B- und D-Koinfektion, die sich zwischen Oktober 2008 und Juni 2016 in Behandlung am Universitätsklinikum Eppendorf (UKE) befanden und eine Therapie mit Interferon- α erhielten.

Das Ziel der zugrundeliegenden Datenanalyse war die retrospektive Beurteilung des Therapieansprechens auf eine Interferon- α -Behandlung in einer real world-Kohorte von Patient:innen mit chronischer HBV-Monoinfektion und HBV/HDV-Koinfektion.

Folgende Punkte und Fragestellungen wurden dabei in dieser retrospektiven klinischen Analyse untersucht:

- Die real world-Wirksamkeit der Therapie mit Interferon- α anhand virologischer und biochemischer Parameter (Yurdaydin and Idilman 2016; Cornberg et al. 2021): die Reduktion der quantitativen HBV- und HDV-Virämie und die qualitative Reduktion der HBV- und HDV-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (NWG); die HBsAg- und HBeAg-Serokonversionsraten; die quantitativen Reduktionen der ALT unterhalb der Obergrenze des Normalwerts (upper limit of normal (ULN))
- Die demographische und epidemiologische Zusammensetzung der Patient:innenkohorte bezüglich Herkunft und Geschlechterverteilung (Chen et al. 2018)
- Die Häufigkeit der Interferon- α -assoziierten Nebenwirkungen (Brunetto and Bonino 2014)

Material

Studiendesign und Population

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse eines monozentrischen Registers, welches Patient:innen mit chronischer Hepatitis-B- und D-Infektion einschließt. Das Register der Patient:innen beinhaltet sowohl allgemeindemografische, als auch klinische Daten zu jeder Vorstellung der Patient:innen im Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) seit Oktober 2008. Die Daten zur Betreuung in der Ambulanz der Virushepatologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) reichen bis Juni 2016.

Des Weiteren finden sich leberspezifische, virologische und serologische Laborparameter, Informationen über Fibrose-Messungen, histologische Befunde der Leber und klinische Komplikationen bzw. Dekompensationen im Rahmen der Lebererkrankung.

Alle patient:innenbezogenen Informationen wurden aus den elektronischen Patientenakten des UKEs akquiriert.

Diese Studie ist von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt worden (Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg, WF-035/17).

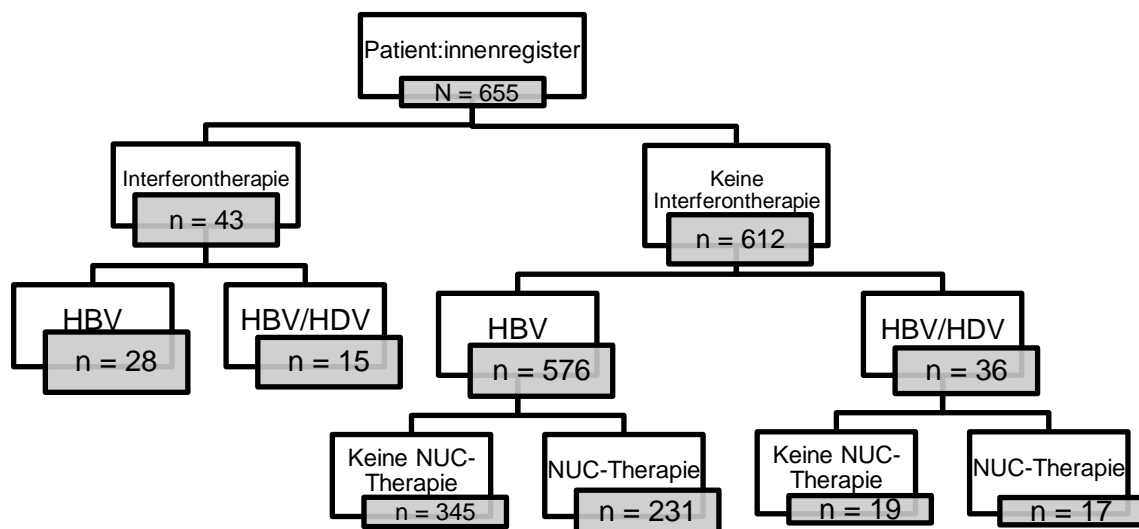


Abb. 2: Übersichtsdarstellung des Patient:innenregisters (eigene Darstellung)

In Abb. 2 ist eine Übersicht der Patient:innen mit HBV-Monoinfektion und HBV/HDV-Koinfektion abgebildet. Von den 1400 HBV- und HBV/HDV-Patient:innen, die im MVZ

registriert sind, wurden diejenigen berücksichtigt, von denen Daten zu mindestens zwei Vorstellungen im MVZ vorlagen.

Insgesamt handelt es sich in der Datenbank um 655 Patient:innen mit einem positiven HBsAg-Nachweis, die alle durch eine Fallnummer pseudonymisiert wurden. Die Anzahl an Patient:innen mit einer HBV-Monoinfektion betrug 604. Bei 51 Patient:innen konnte eine HBV/HDV-Koinfektion nachgewiesen werden.

Kohorte der Patient:innen

Es wurden Patient:innen mit einer HBV-Monoinfektion und Patient:innen mit einer HBV/HDV-Koinfektion berücksichtigt, die eine Therapie mit Interferon- α für mindestens 12 Wochen in der Ambulanz für Virushepatologie erhalten haben.

Das Vorliegen einer CHB wurde durch den Nachweis eines positiven HBsAg für mindestens sechs Monate definiert. Eine CHD wurde mit dem Vorliegen von mindestens zwei positiven Nachweisen der HDV-RNA bzw. HDAg-Antikörper in einem Abstand von drei Monaten definiert.

Es gab keine Exklusionskriterien hinsichtlich Komorbiditäten, Koinfektionen und Begleitmedikationen.

Insgesamt bestand die Gesamtkohorte der HBV/HDV-Patient:innen unter IFN- α Therapie aus 43 Patient:innen, welche in zwei Untersuchungsgruppen aufgeteilt wurden (vgl. Abb. 3): alle Patient:innen, die an einer chronischen Hepatitis-B-Infektion ($n=28$) und alle Patient:innen, die an einer chronischen Hepatitis-B- und D-Infektion erkrankt waren ($n=15$).

Zunächst erfolgte zur Baseline (definiert als Zeitpunkt der ersten Vorstellung im MVZ) eine Zusammenfassung demographischer Aspekte der gesamten Untersuchungsgruppe.

Anschließend wurden für die Darstellung der klinischen Verläufe serologische und virologische Parameter zu den folgenden Zeitpunkten zusammengetragen: Therapiebeginn mit Interferon- α , drei Monate nach Therapiebeginn mit Interferon- α , sechs Monate nach Therapiebeginn mit Interferon- α und ein Jahr nach Therapiebeginn mit Interferon- α .

Der klinische Verlauf über die gesamte Therapiedauer wurde durch die Entwicklung der HBV- und HDV-Virämie, dem quantitativen HBsAg-Verlauf, dem qualitativen HBsAg- und HBeAg-Status und den ALT-Werten demonstriert. Die HBV-, die HDV-Virämie und das HBsAg wurden jeweils im dekadischen Logarithmus (Log.) dargestellt.

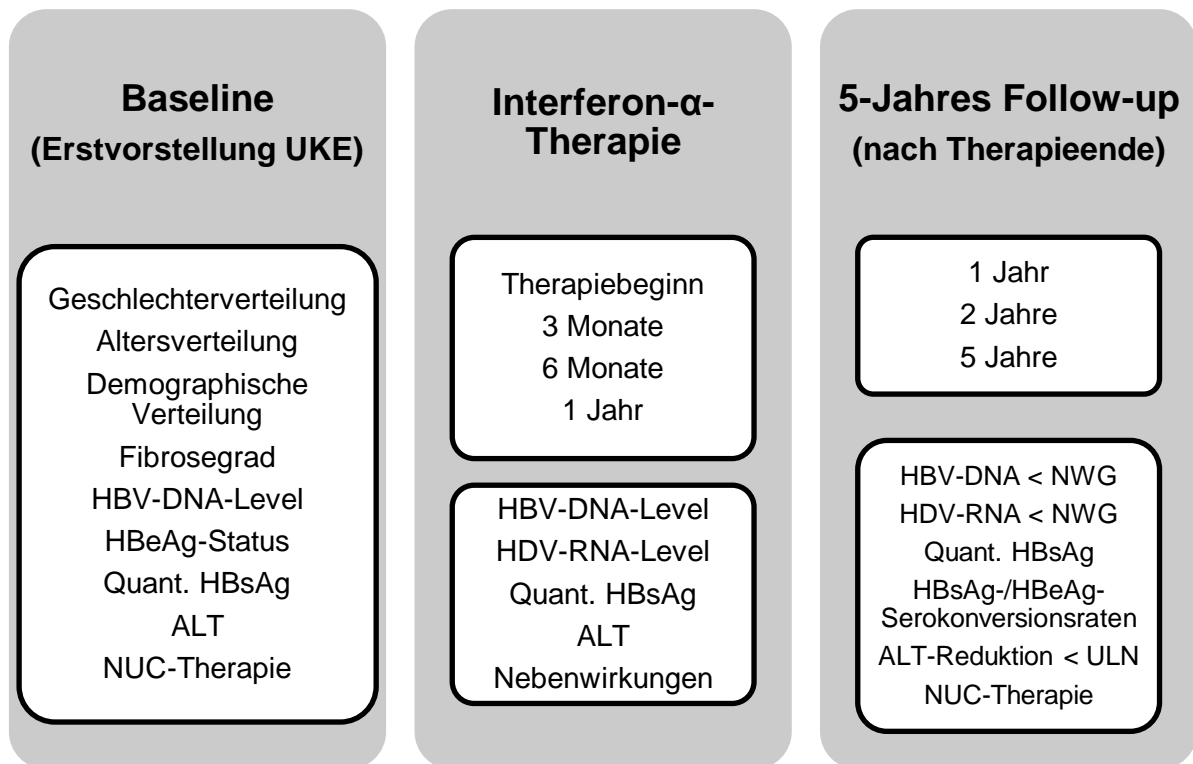


Abb. 3: Übersichtsdarstellung der Studienparameter zur Baseline, während der Interferon- α -Therapie und nach Therapieende (eigene Darstellung)

Im Anschluss wurden die Entwicklungen der oben genannten Parameter beider Untersuchungsgruppen analysiert und miteinander verglichen, um eine Aussage hinsichtlich des virologischen und klinischen Ansprechens zu treffen. Des Weiteren erfolgte eine Auswertung der beobachteten Nebenwirkungen und damit verbundenen Therapieabbrüchen bzw. Dosisreduktionen unter der Interferon- α -Therapie.

Im Zusatz zu den oben genannten Informationen wurden nach dem Therapieende weitere Daten erhoben: zu den Zeitpunkten ein Jahr, zwei Jahre und fünf Jahre nach dem Therapieende wurden die Häufigkeiten zur Reduktion der HBV- und HDV-Viruslasten unterhalb der NWG, die HBsAg-Serokonversionsraten und die ALT-Reduktionen unterhalb der ULN erhoben. Die ALT-Grenze wurde für die weiblichen Patient:innen ≤ 34 U/L und für die männlichen Patient:innen ≤ 45 U/L festgelegt.

Ein Ansprechen während der Interferon- α -Therapie wurde zu den jeweiligen Zeitpunkten zum Therapiebeginn, drei Monate, sechs Monate und ein Jahr nach dem Therapiebeginn erhoben (Yurdaydin et al. 2019; Cornberg et al. 2021).

Primäre Endpunkte unter der Interferon- α -Therapie:

- HBV-DNA-Ansprechen: Reduktion der HBV-DNA-Viruslast < NWG
- HDV-RNA-Ansprechen: Reduktion der HDV-RNA-Viruslast < NWG
- HBsAg-Serokonversionsraten
- ALT-Normalisierung < ULN

Sekundäre Endpunkte Interferon- α -Therapie:

- Reduktion der HBV-DNA-Viruslast im Vergleich zu dem Beginn der Therapie
- Reduktion der HDV-RNA-Viruslast im Vergleich zu dem Beginn der Therapie
- Reduktion der HBsAg-Konzentration im Vergleich zu dem Beginn der Therapie
- HBeAg-Serokonversionsraten im Vergleich zu dem Beginn der Therapie
- ALT-Reduktion im Vergleich zu dem Beginn der Therapie

Ein Therapieansprechen im 5-Jahres Follow-up nach der Interferon- α -Therapie wurde zu den jeweiligen Zeitpunkten ein Jahr, zwei Jahre und fünf Jahre nach dem Therapieende erhoben (Yurdaydin et al. 2019; Cornberg et al. 2021).

Primäre Endpunkte:

- HBV-DNA-Ansprechen: Reduktion der HBV-DNA-Viruslast < NWG
- HDV-RNA-Ansprechen: Reduktion der HDV-RNA-Viruslast < NWG
- HBsAg-Serokonversionsraten
- ALT-Normalisierung < ULN

Sekundäre Endpunkte:

- Reduktion der HBV-DNA-Viruslast bzw. Aufrechterhaltung der HBV-DNA-Reduktion im Vergleich zwischen Therapiebeginn und -ende
- Reduktion der HDV-RNA-Viruslast bzw. Aufrechterhaltung der HDV-RNA-Reduktion im Vergleich zwischen Therapiebeginn und -ende
- Reduktion der HBsAg-Konzentration bzw. Aufrechterhaltung der HBsAg-Reduktion im Vergleich zwischen Therapiebeginn und -ende
- HBeAg-Serokonversion bzw. Aufrechterhaltung des HBeAg-Verlustes im Vergleich zwischen Therapiebeginn- und -ende
- Reduktion der ALT bzw. Aufrechterhaltung der ALT-Normalisierung im Vergleich zwischen Therapiebeginn und -ende

Methodik der Messungen

Die Bestimmung der HBV-DNA und HDV-RNA erfolgte innerhalb der klinischen Regelversorgung durch die medizinische Mikrobiologie des UKE.

Die viralen RNA und DNA wurden aus einem EDTA-Plasma mittels QiAsymphony SP (Qiagen Hilden Germany) extrahiert. Die HBV-DNA Viruslast wurde mit dem HBV RealStar Assay (Altona Diagnostics, Hamburg, Germany) quantifiziert und anschließend nach WHO-Standard normalisiert (*PEI-Referenz #3620/05*). Die untere Nachweisgrenze der HBV-DNA-PCR betrug 3.8 IU/ml, die untere Bestimmungsgrenze 12 IU/ml (Ferns et al. 2012).

Die Viruslast der HDV-RNA wurde mittels modifizierter one-step PCR quantifiziert und nach WHO-Standard normalisiert (*PEI-Referenz #7657/12*). Die untere Nachweisgrenze der PCR der HDV-RNA betrug 100 IU/ml. Die HDV-RNA-Serumlevel wurden bis 2012 mittels PCR-Protokoll nach Le Gal bestimmt (Le Gal et al. 2005). Das anti-HDV wurde mithilfe eines kompetitiven Enzym-Immunoassay ermittelt (Mederacke et al. 2012).

Das quantitative HBsAg wurde mit dem Abbott Architect Analyzer 2000sr System bestimmt (Wang et al. 2017). Die Einheit des quantitativen HBsAg musste im zeitlichen Verlauf umgerechnet werden. Die bis 2012 geltende Einheit von µg/ml wurde in IU/ml geändert, wobei sich folgende Berechnung ergab: quantitatives HBsAg µg/ml * 500 = HBsAg IU/ml (Cornberg et al. 2007).

Der HBeAg-Status wurde mit dem Siemens Centaur XP System bestimmt (van Helden et al. 2008).

Statistische Auswertung und Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm *IBM SPSS Statistics*, Version 24. Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwerte (*M*), Mediane (*MO*), Minimum (*MIN*), Maximum (*MAX*) und die Standardabweichungen (*SD*) berücksichtigt.

Das Testen von Hypothesen erfolgte mithilfe der folgenden nicht-parametrischen Tests (*zweiseitig*): Chi-Quadrat-Test, Binomialtest, Fishers-exakter Test und Mann-Whitney-U-Test. Aufgrund der kleinen Stichproben wurden exakte Versionen dieser Tests durchgeführt.

Das statistische Signifikanzniveau zur Bestätigung der Arbeitshypothesen betrug $\alpha \leq 0.05$.

Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Datenanalyse vorgestellt. Diese beinhalten einen Überblick über die Charakteristika der Patient:innen in dieser Kohorte, die Darstellungen der Krankheitsverläufe beider Untersuchungsgruppen während der Therapie und das Langzeit-Ansprechen nach Therapieende.

Charakteristika der Untersuchungsgruppen

Insgesamt wurden 43 Patient:innen in diese Studie eingeschlossen, die mehr als drei Monate mit Interferon- α behandelt worden sind: 15 Patient:innen mit einer HBV/HDV-Koinfektion und 28 Patient:innen mit einer HBV-Monoinfektion.

Aufgrund der hohen Rate von vorzeitigen Therapieabbrüchen bei erheblichen Nebenwirkungen erhielten nur 74 % aller Patient:innen ($n = 32$) eine Therapie mit Interferon- α über einen Zeitraum von mindestens 48 Wochen.

In der nachfolgenden Tab. 3 sind demographische und klinische Merkmale der Patient:innen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im MVZ aufgelistet.

Der Anteil männlicher Patienten dominierte in beiden Untersuchungsgruppen. In der Gruppe der HBV-Monoinfektion betrug der Anteil 67,9 % ($n = 19$), in der Gruppe mit HBV/HDV-Koinfektion betrug der Anteil 86,7 % ($n = 13$). Für die Patient:innen beider Untersuchungsgruppen ergaben sich ähnliche Altersbereiche. Die weiblichen Patientinnen der Kohorte sind im Mittel jünger gewesen als die männlichen Patienten .

Das Ausmaß der Fibrose, nachgewiesen mittels Sonographie und transientser Elastographie, war bei den Patient:innen mit HBV/HDV-Koinfektion vor dem Therapiebeginn insgesamt ausgeprägter: 12 (92,3 %) der 13 männlichen Patient:innen präsentierten bei der Erstvorstellung einen Fibrosegrad 2 und höher. Bei Patient:innen mit CHB konnte bei fünf Patient:innen (33,3 %) keine Fibrose und bei insgesamt 12 Patient:innen (43,4 %) ein Fibrosegrad 2 oder schwerer festgestellt werden (39,3 %).

Tab. 3: Charakteristika der Patient:innen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (eigene Darstellung)

	HBV-Monoinfektion (n = 28)	HBV/HDV-Koinfektion (n = 15)
Geschlecht – no. (%)		
Männlich	19 (67,9)	13 (86,7)
Weiblich	9 (23,1)	2 (13,3)
Alter (Jahre)		
Median	40,5	44
Range	18-65	30-65
HBV-DNA (Log., IU/ml)		
Median	3,84	2,01
Range	1,02 – 9,73	1,33 – 7,01
< NWG – no. (%)	11 (35,7)	7 (46,7)
HBsAg quant. (Log., IU/ml)		
Median	3,68	3,78
Range	1,02 - 4,93	1,02 – 4,45
HBeAg-Status – no. (%)		
positiv	7 (25,0)	2 (13,3)
ALT (in U/L)		
Median	69	85
Range	17-645	22-462
< ULN – no. (%)	10 (35,7)	3 (20,0)
Fibrosegrad		
Keine Fibrose – no. (%)	5 (17,8)	1 (6,7)
Fibrosegrad 1 – no. (%)	8 (28,5)	0 (0)
Fibrosegrad 2 – no. (%)	4 (14,3)	2 (13,3)
Fibrosegrad 3 – no. (%)	0 (0)	6 (40,0)
Fibrosegrad 4 – no. (%)	7 (25,0)	6 (40,0)
Fehlend – no. (%)	4 (14,3)	0 (0)
NUC-Therapie		
no. (%)	6 (21,4)	3 (20,0)

In dieser Kohorte von Patient:innen lag der Anteil an Patient:innen mit ausländischer Herkunft, zum Beispiel aus dem Mittelmeerraum, dem Nahen Osten, Afrika und Südostasien bei mehr als 70 %. Der Genotyp D des HBV wurde bei 12 Patient:innen (28 %) nachgewiesen.

Innerhalb der Untersuchungsgruppe mit HBV-Monoinfektion wiesen insgesamt sieben von 18 Patient:innen eine HBeAg-Positivität auf, bei den HBV/HDV-Patient:innen waren es zwei von 15 Patient:innen.

Der Median der HBV-DNA-Viruslast der weiblichen Patientinnen mit CHB zeigte sich im Vergleich zu den männlichen Patienten mit CHB und zu denen mit einer HBV/HDV-Koinfektion zum Zeitpunkt der Erstvorstellung fast doppelt so hoch.

Die Werte der ALT bei den Patient:innen mit einer HBV/HDV-Koinfektion waren höher, als bei Patient:innen mit einer HBV-Monoinfektion. Gleichzeitig wiesen weniger HBV/HDV-Patient:innen bei Baseline eine ALT < ULN auf (vgl. Tab. 3).

Während des gesamten Zeitraumes der Datenerhebung erhielten insgesamt 33 von den 43 Patient:innen der Kohorte eine Therapie mit oralen antiviralen Medikamenten. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung waren es neun Patient:innen, bei denen eine NUC-Therapie bestand: sechs Patient:innen mit HBV-Monoinfektion und drei Patient:innen mit einer HBV/HDV-Koinfektion.

Während der Interferon- α -Therapie erhielt kein/e Patient:in mit einer HBV-Monoinfektion eine zusätzliche Therapie mit einem NUC. Aus der Gruppe der Patient:innen mit einer HBV/HDV-Koinfektion nahmen drei von 15 an der *Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial II Studie* (HIDIT II) teil und erhielten parallel zum Interferon- α entweder Tenofovir oder ein Placebo (Wedemeyer et al. 2019b).

Klinische Verläufe unter der Interferon- α -Therapie

Um die klinischen Verläufe der Patient:innen beider Untersuchungsgruppen besser miteinander zu vergleichen, wurde der longitudinale Verlauf der virologischen und serologischen Parameter während der Therapie analysiert. Die Datenerhebung erfolgte zu dem Beginn der Interferon- α -Therapie, sowie zu den Zeitpunkten drei Monate, sechs Monate und ein Jahr nach Beginn der Therapie.

Dabei wurden die HBV- und HDV-Viruslast und das quantitative HBsAg für das virologische Ansprechen verfolgt. Die ALT diente als Indikator für die hepatische Entzündungsaktivität und das Laboransprechen.

Unter der Interferon- α -Therapie ergaben sich primäre Endpunkte bei der Reduktion der HBV-DNA- bzw. der HDV-RNA-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze, bei einer HBsAg-Serokonversion und bei einer ALT-Normalisierung $<$ ULN.

Die sekundären Endpunkte im Zuge der Therapie wurden definiert als Reduktion der HBV-DNA- bzw. der HDV-RNA-Viruslast, als Reduktion des quantitativen HBsAg, HBeAg-Serokonversionen und ALT-Reduktionen.

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zeigt sich eine signifikante Werteverteilung der HBV-Viruslast ($p = .007$).

HBV-Viruslast unter der Interferon- α -Therapie:

Die Mittelwerte der HBV-Viruslast der Patient:innen mit HBV-Monoinfektion waren zu dem Therapiebeginn ($M = 1,2 \times 10^9$; $MO = 775.862$; $SD = 3,1 \times 10^9$ IU/ml) und während des gesamten Therapieverlaufs höher, als die Mittelwerte der HBV-Viruslast der Patient:innen mit HBV/HDV-Koinfektion zum Therapiebeginn ($M = 2261$ IU/ml; $MO = 10$; $SD = 5846$).

Zu dem Ende der Therapie war die HBV-Virämie der Patient:innen mit einer CHB signifikant niedriger als zum Therapiebeginn (vgl. Tab. 4).

Tab. 4: Mittelwerte HBV-Viruslast (Log.) unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

		Therapiebeginn	3 Monate	6 Monate	1 Jahr
Statistische Signifikanz (p)		.007	.113	.470	.202
HBV-Monoinfektion	Mittelwert in IU/ml	5,23	4,7	3,35	3,66
	Standardabweichung	3,1	3,7	2,7	3,6
	N	12	9	7	5
HBV/HDV-Koinfektion	Mittelwert in IU/ml	1,34	1,92	2,12	1,79
	Standardabweichung	1,6	2,5	1,9	2,3
	N	7	6	9	7

Zum Beginn der Interferon- α -Therapie kann bei vier von 28 Patient:innen der HBV-Gruppe eine HBV-Viruslast < 2000 IU/ml nachgewiesen werden. Im Therapieverlauf waren es nach 12, 24 und 48 Wochen Interferon- α -Therapie jeweils fünf von 28 HBV-Patient:innen bei denen sich eine HBV-Viruslast < 2000 IU/ml zeigte.

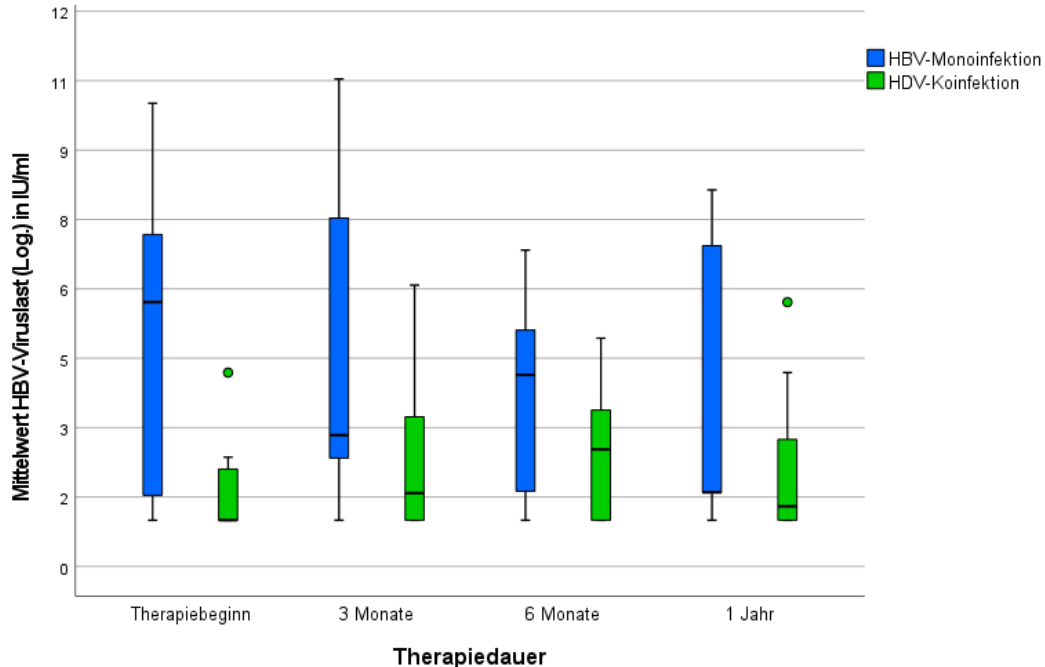


Abb. 4: Mittelwerte HBV-Viruslast (Log.) unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

Die HBV-Viruslast stieg bei beiden Untersuchungsgruppen im Durchschnitt bis zu sechs Monate nach Beginn der Therapie an und sank anschließend. Die Mittelwerte der HBV-Viruslast ein Jahr nach Therapiebeginn sind höher, als zu dem Beginn der Interferon- α -Therapie (vgl. Tab. 4 und Abb. 4).

Bei den Patient:innen mit HBV/HDV Koinfektion ergaben sich zu dem Zeitpunkt des Therapiebeginns und nach 48 Wochen Therapie bei sechs Patient:innen eine HBV-Viruslast < 2000 IU/ml.

HBsAg qualitativ unter der Interferon- α Therapie:

Während der Therapie mit Interferon- α konnte bei keinem der 28 HBV- und bei keinem der 15 HBV/HDV-Patient:innen eine HBsAg-Serokonversion beobachtet werden.

HBsAg quantitativ unter der Interferon- α Therapie:

Die Patient:innen aus der Gruppe der HBV/HDV-Koinfektion präsentieren zum Therapiebeginn einen geringeren Mittelwert des HBsAg ($M = 11.613$ IU/ml; $MO = 7.500$ IU/ml; $SD = 11.109$) als die Patient:innen mit HBV-Monoinfektion ($M = 31.395$ IU/ml; $MO = 11.208$; $SD = 47.031$) (vgl. Abb. 5).

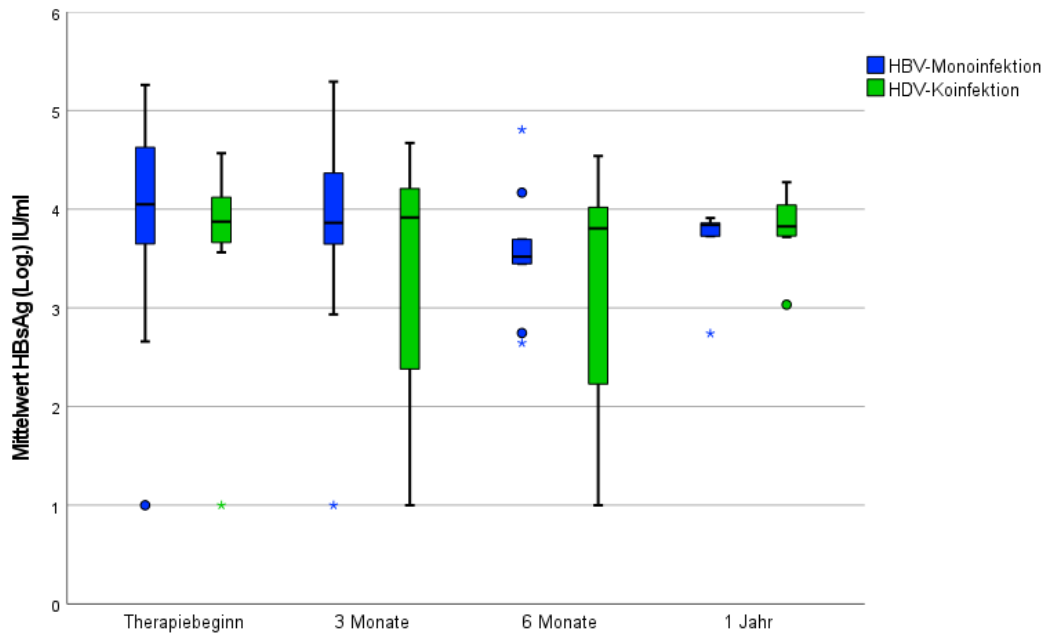


Abb. 5: Mittelwerte HBsAg (Log.) unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

Nach 12 und 24 Wochen Interferon- α -Therapie konnte bei jeweils einem männlichen Patient mit HBV-Monoinfektion ein Abfall des HBsAg um eine $\frac{1}{2}$ -Log Stufe nachgewiesen werden. Bei den Patient:innen mit HBV/HDV-Koinfektion reduzierten sich die Mittelwerte des HBsAg bis zu 6 Monate nach dem Therapiebeginn, jedoch im Durchschnitt nicht mehr als eine $\frac{1}{2}$ -Log Stufe (vgl. Abb. 5 und Tab. 5).

Tab. 5: Mittelwerte HBsAg (Log.) unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

		Therapiebeginn	3 Monate	6 Monate	1 Jahr
Statistische Signifikanz (p)		.519	.968	.762	.622
HBV-Monoinfektion	Mittelwert in IU/ml	3,85	3,7	3,57	3,61
	Standardabweichung	1,3	1,4	0,6	0,5
	N	15	11	10	5
HBV/HDV-Koinfektion	Mittelwert in IU/ml	3,56	3,09	2,96	3,83
	Standardabweichung	1,4	1,9	1,9	0,4
	N	9	8	8	8

HDV-Viruslast unter der Interferon- α -Therapie:

Ein einziger männlicher Patient mit einer HBV/HDV-Koinfektion zeigte nach sechs Monaten und auch nach einem Jahr Therapie eine HDV-Viruslast < NWG. Hierbei handelte es sich um einen HBeAg-positiven Patient mit einer hoch-replikativen Hepatitis-B-Infektion, welcher zum Therapiebeginn ebenfalls hohe HDV-Viruslasten im sechs- bis siebenstelligen Bereich

präsentierte. Diese wurde unter der Interferon- α -Therapie supprimiert, im Verlauf zeigte sich eine HBV-Viruslast < 2000 IU/ml und eine HDV-Viruslast < 1000 IU/ml (vgl. Abb. 6).

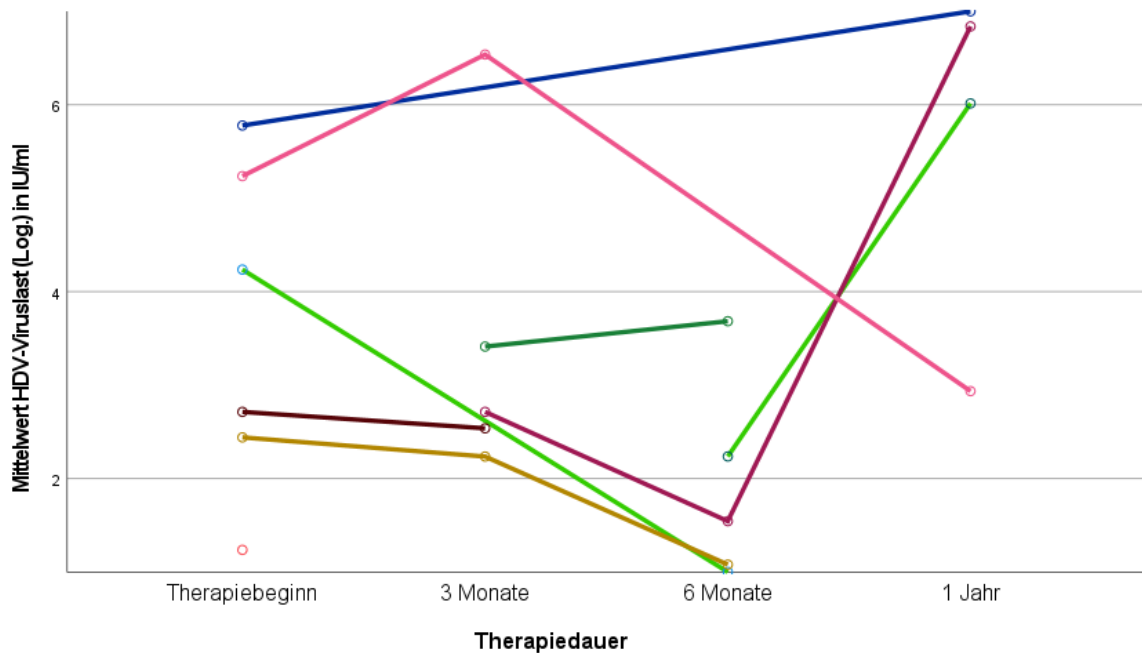


Abb. 6: Einzelverläufe HDV-Viruslast (Log.) unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

ALT unter der Interferon- α -Therapie:

Bei den Patient:innen mit HBV/HDV-Koinfektion zeigten sich zu den Zeitpunkten des Therapiebeginns und nach drei Monaten geringere Mittelwerte der ALT ($M = 78$ U/L; $MO = 67$; $SD = 34,3$ bzw. $M = 74$ U/L; $MO = 52$; $SD = 52,4$) als bei den Patient:innen mit einer HBV-Monoinfektion ($M = 139$ U/L; $MO = 91$; $SD = 130,1$ bzw. $M = 97$ U/L; $MO = 86$; $SD = 52,9$). Anschließend stiegen die ALT-Werte bei den HBV/HDV-Patient:innen (vgl. Tab. 6).

Tab. 6: Mittelwerte ALT unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

		Therapiebeginn	3 Monate	6 Monate	1 Jahr
Statistische Signifikanz (p)		.263	.295	.684	.852
HBV-Monoinfektion	Mittelwert in U/l	133	94	78	60
	Standardabweichung	127	51	63	26
	N	15	11	10	6
HBV/HDV-Koinfektion	Mittelwert in U/l	74	72	129	66
	Standardabweichung	34	49	133	43
	N	9	9	10	8

Im weiteren Verlauf boten die Patient:innen mit HBV-Monoinfektion ein Jahr nach Therapiebeginn niedrigere Mittelwerte der ALT als zum Therapiebeginn.

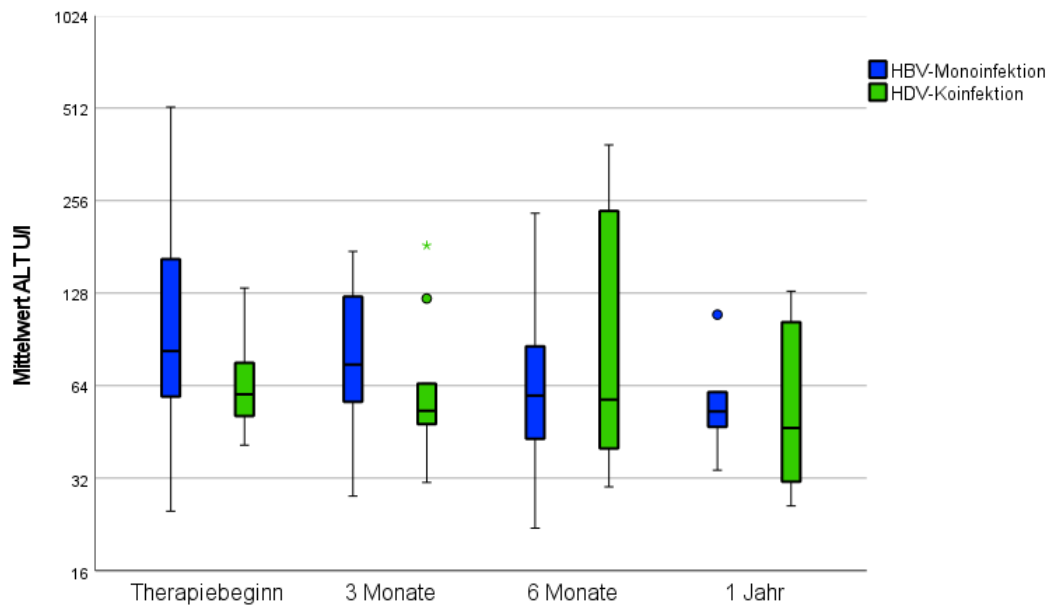


Abb. 7: Mittelwerte ALT unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

Im Gegensatz dazu konnten bei den Patient:innen mit HBV/HDV-Koinfektion nach drei Monaten und nach einem Jahr Therapie nur geringe Reduktionen der ALT registriert werden. Nach sechs Monaten zeigte sich die ALT an ihrem höchsten Punkt (vgl. Abb. 7). Im Vergleich zwischen beiden Untersuchungsgruppen zeigten die ALT-Mittelwerte bei den Patient:innen mit HBV-Monoinfektion eine kontinuierliche Regredienz unter der Interferon- α -Therapie.

Nebenwirkungen unter der Interferon- α Therapie:

Als häufigste Nebenwirkung der Interferon- α -Therapie wurden gripitale Symptome mit Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Appetitverlust bei knapp 28 % aller Patient:innen ($n = 12$) beschrieben. Außerdem wurde bei zwei Patient:innen Haarausfall und bei zwei weiteren eine Interleukin-assoziierte Leukozytopenie beobachtet. Ein männlicher Patient berichtete von einer depressiven Phase.

Aufgrund der Nebenwirkungen mussten zwei Dosisreduktionen von 180 μg auf 135 μg vollzogen werden. Bei 14 % ($n = 4$) der Patient:innen mit HBV-Monoinfektion ist die Therapie infolge der Nebenwirkungen (u.a. gripitale Beschwerden, Haarausfall) abgebrochen worden. Bei sechs Patient:innen mit HBV/HDV-Koinfektion führten Nebenwirkungen zu vorzeitigen Therapieabbrüchen. Angesichts fehlenden Therapieansprechens wurde bei weiteren 18 % ($n = 5$) der Patient:innen mit HBV-Monoinfektion und bei einer weiblichen Patientin mit HBV/HDV-Koinfektion (4 %) die Therapie vorzeitig abgebrochen.

5-Jahres Follow-up nach der Interferon- α -Therapie

Nach Ende der Interferon- α -Therapie lagen Daten für 35 der 43 ehemaligen Patient:innen vor (82 %). Die restlichen Patient:innen sind nicht mehr vorstellig gewesen (lost to follow-up). Zu den Zeitpunkten ein Jahr, zwei Jahre und fünf Jahre nach Ende Interferon- α -Therapie wurden die HBV- und HDV-Viruslast, das quantitative HBsAg, der HBeAg-Status und die ALT-Werte erhoben. Die HBV-, die HDV-Viruslast, das quantitative HBsAg und der HBeAg-Status dienten zur Untersuchung des nachhaltigen virologischen Ansprechens, die ALT als Indikator für die hepatische Entzündungsaktivität und für mögliche Rebounds bzw. Relapses.

Primäre Endpunkte wurden bei der Reduktion der HBV-DNA- bzw. der HDV-RNA-Viruslast unterhalb der NWG, bei einer HBsAg-Serokonversion und bei einer ALT-Normalisierung < ULN erreicht. Die sekundären Endpunkte wurden definiert als Reduktion der HBV-DNA- bzw. der HDV-RNA-Viruslast, des quantitativen HBsAg, der HBeAg-Serokonversionen und der ALT im Vergleich zu dem Beginn und Ende der Interferon- α -Therapie.

Die Verteilung der HBV-Viruslasten zwischen den Untersuchungsgruppen ist ein Jahr nach Therapieende mit $p = 0.015$ und die Verteilung der ALT-Werte ein Jahr und fünf Jahre nach Therapieende sind mit $p = 0.05$ statistisch signifikant.

HBV-Viruslast nach der Interferon- α -Therapie:

Die Mittelwerte der HBV-DNA beider Untersuchungsgruppen zeigen nach Therapieende eine kontinuierliche Reduktion (vgl. Tab. 7) und sind 5 Jahre nach dem Therapieende ($M = 2,77$; $SD = 2,91$ bzw. $M = 1,44$; $SD = 1,32$) niedriger als zum direkten Ende der Therapie ($M = 4,91$; $SD = 3,5$ bzw. $M = 2,09$; $SD = 1,80$).

Tab. 7: Mittelwerte HBV-Viruslast (Log.) nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

		Therapieende	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Statistische Signifikanz (p)		.051	.015	.091	.243
HBV-Monoinfektion	Mittelwert in IU/ml	4,91	4,00	3,06	2,77
	Standardabweichung	3,50	3,08	2,97	2,91
	N	11	22	22	22
HBV/HDV-Koinfektion	Mittelwert in IU/ml	2,09	1,46	1,22	1,44
	Standardabweichung	1,80	1,34	1,39	1,32
	N	10	13	13	13

Für die HBV/HDV-Patient:innen ließ sich beobachten, dass die Mittelwerte der HBV-Viruslast sowohl 48 Wochen nach Therapiebeginn als auch im gesamten Zeitraum des 5-Jahres Follow Up niedriger waren, als die der HBV-Patient:innen (vgl. Abb. 8, 9; Tab. 7).

Unter einer an die Interferon- α -Therapie anknüpfenden NUC-Therapie zeigte sich die HBV-Viruslast bei beiden Untersuchungsgruppen im Schnitt niedriger als ohne anschließende orale antivirale Medikation (vgl. Abb. 8 und 9).

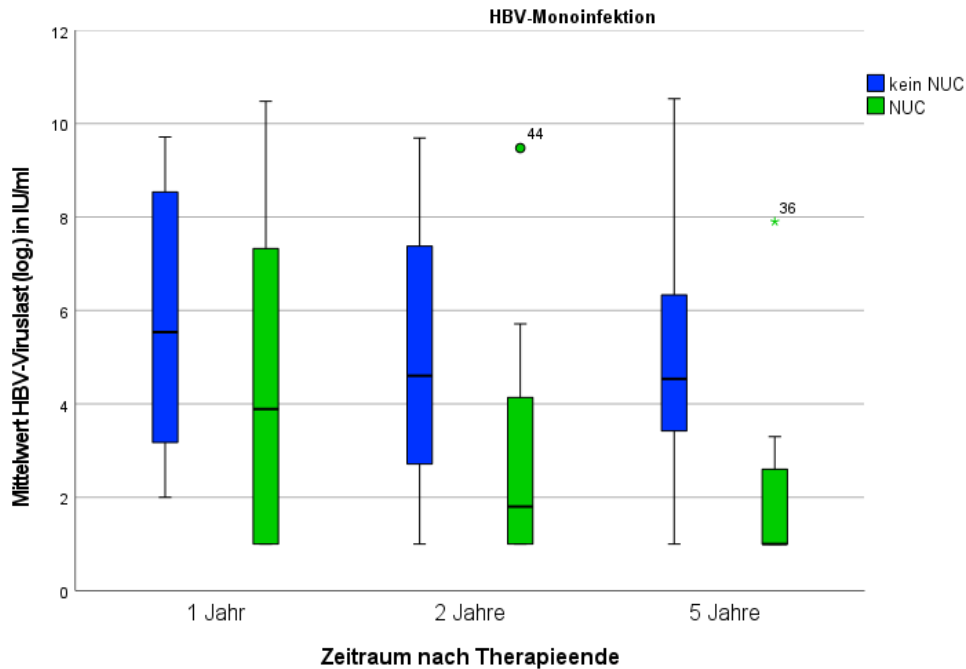


Abb. 8: Mittelwert HBV-Viruslast (Log.) HBV-Monoinfizierte nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

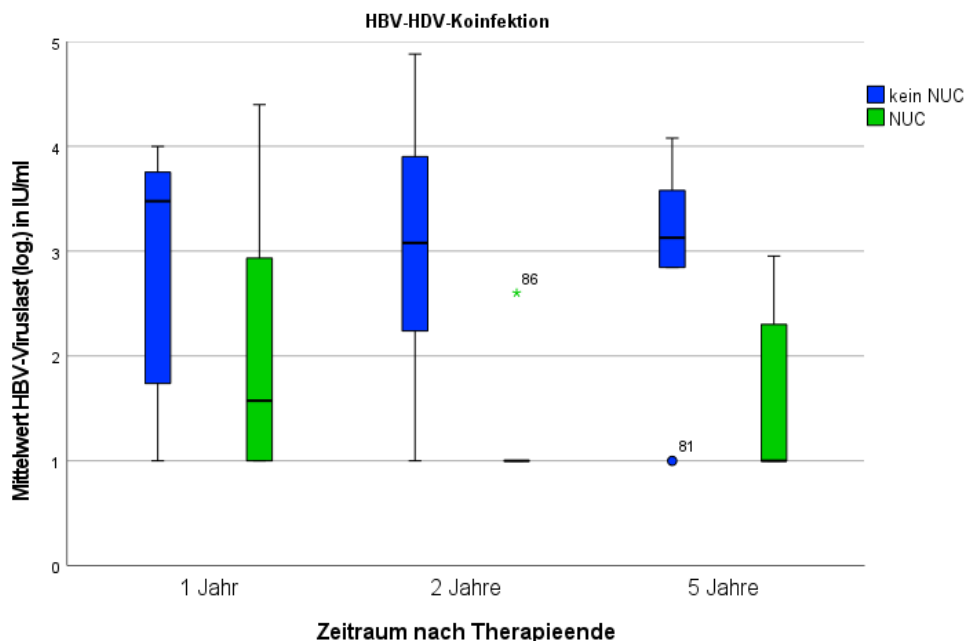


Abb. 9: Mittelwert HBV-Viruslast (Log.) HBV/HDV-Koinfizierte nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

Für den Zeitraum bis zu fünf Jahre nach dem Therapieende stieg in der Gruppe der CHB der Anteil an Patient:innen mit einer HBV-Viruslast < NWG. Im Laufe der Beobachtungszeit

zwei Jahre und fünf Jahre nach dem Therapieende waren es drei Patient:innen mehr, die eine nicht-detektierbare HBV-Virämie präsentierten (vgl. Abb. 10). Alle drei Patient:innen erhielten nach der Interferon- α -Therapie ein orales antivirales Medikament.

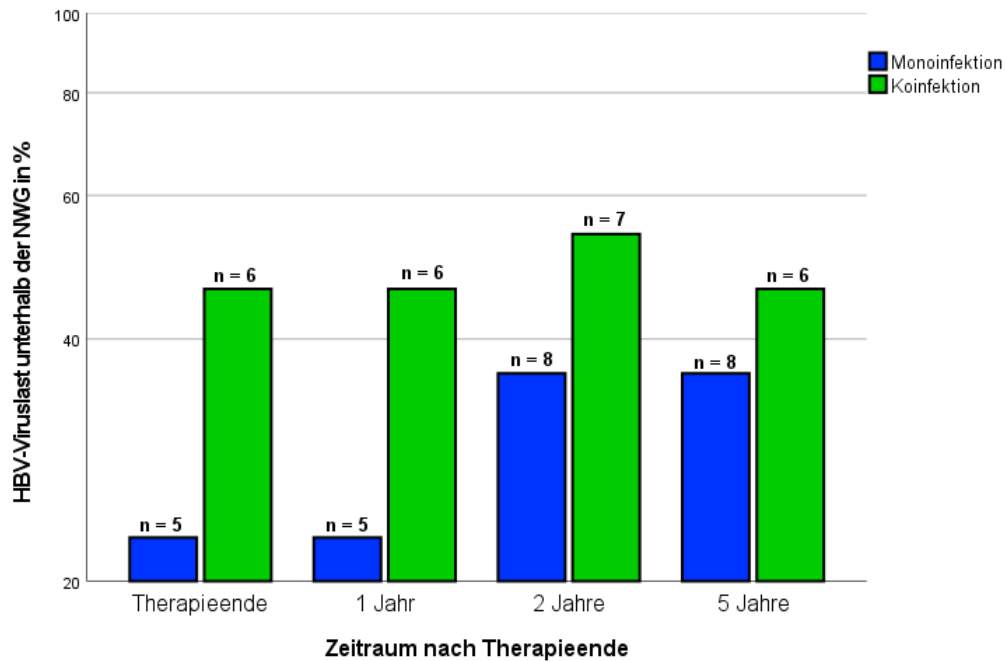


Abb. 10: Häufigkeit HBV-Viruslast < NWG in % nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

HBsAg quantitativ nach der Interferon- α -Therapie:

Die HBsAg Werte zeigten in beiden Untersuchungsgruppen sowohl im Laufe der Therapie, als auch im 5-Jahres follow-up keine signifikanten Änderungen (vgl. Abb. 11 und Tab. 8).

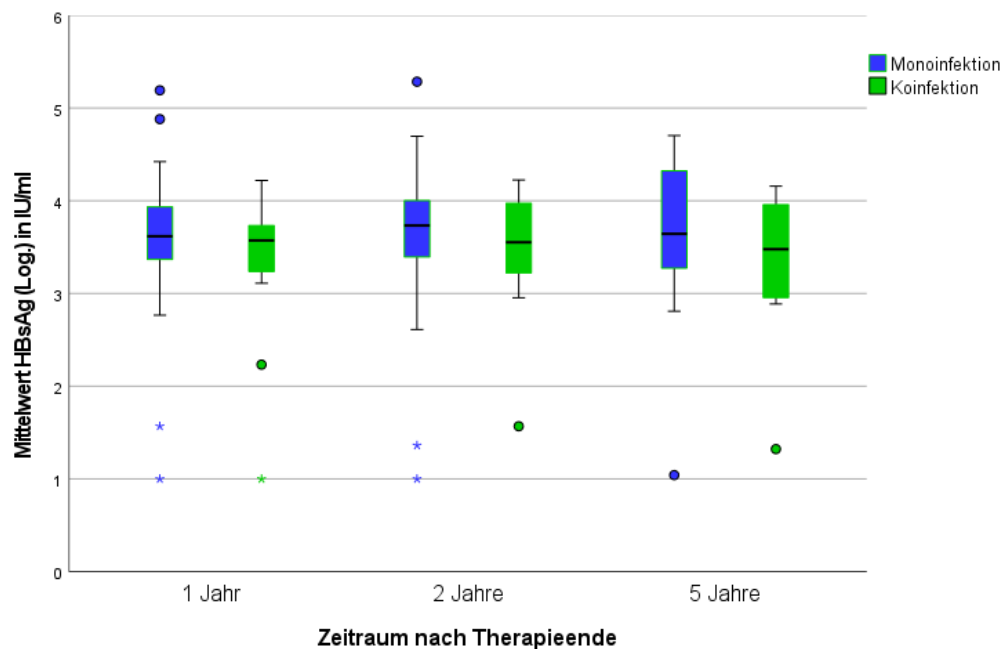


Abb. 11: Mittelwert HBsAg (Log.) nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

Tab. 8: Mittelwerte HBsAg (Log.) nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

		Therapieende	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Statistische Signifikanz (p)		.879	.427	.466	.291
HBV-Monoinfektion	Mittelwert in IU/ml	3,53	3,53	3,57	3,61
	Standardabweichung	1,1	1,1	2,97	0,8
	N	13	21	22	21
HBV/HDV-Koinfektion	Mittelwert in IU/ml	3,4	3,22	3,45	3,34
	Standardabweichung	1,3	1,1	0,7	0,8
	N	10	12	12	12

HBsAg-Serokonversion nach der Interferon- α Therapie:

Im Zeitraum nach Ende der Interferon- α -Therapie ließen sich für die 28 Patient:innen mit einer HBV-Monoinfektion keine HBsAg-Serokonversionen finden.

Ein männlicher Patient mit einer HBV/HDV-Koinfektion entwickelte einen negativen HBsAg-Status innerhalb eines Jahres nach Therapieende. Dieser Status konnte für den restlichen Beobachtungszeitraum beibehalten werden. Das Auftreten dieser HBsAg-Serokonversion fand im Anschluss an einen Therapiestart mit Entecavir statt, wobei diese Therapie anschließend weitere viereinhalb Jahre nach der HBsAg-Serokonversion aufrechterhalten wurde.

HBeAg-Serokonversion nach der Interferon- α -Therapie:

Vom Beginn der Interferon- α -Therapie bis fünf Jahre nach Ende der Therapie, hat sich der Anteil an HBeAg-Positivität bei den Patient:innen mit HBV-Monoinfektion halbiert (vgl. Abb. 12).

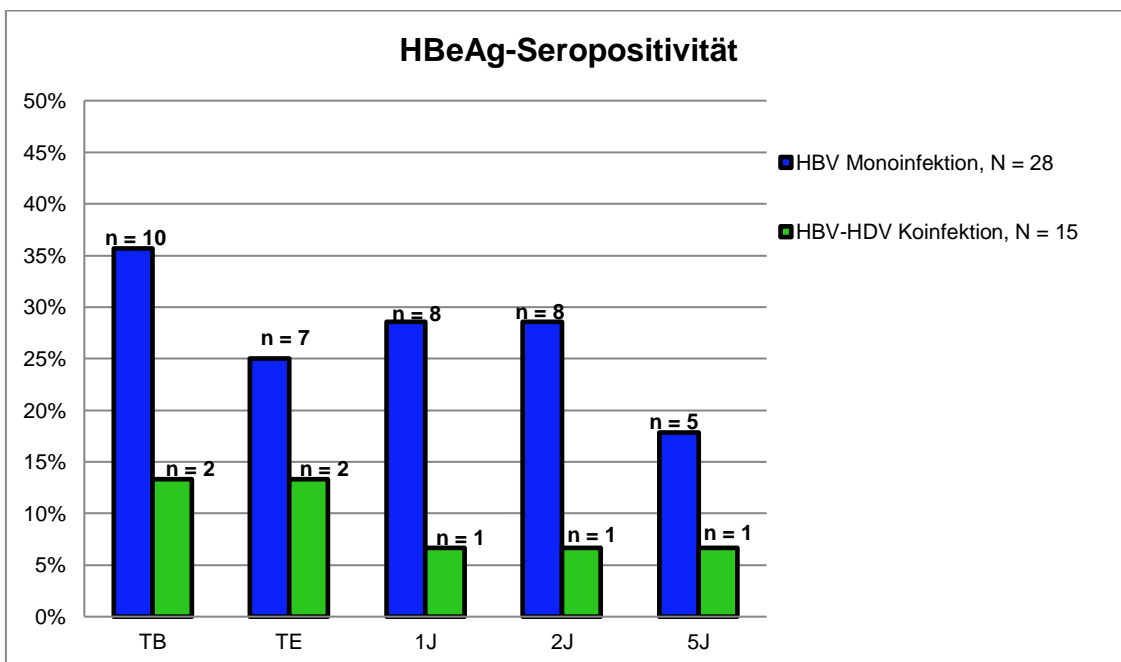


Abb. 12: HBeAg-Positivität in % über den gesamten Beobachtungszeitraum (eigene Darstellung)

Unter der Interferon- α -Therapie konnte bei drei Patient:innen mit einer HBV-Monoinfektion eine HBeAg-Serokonversion beobachtet werden. Weitere HBeAg-Serokonversionen zeigten sich unter einer anschließenden NUC-Therapie (Entecavir bzw. Tenofovir). Am Ende des Beobachtungszeitraumes ergibt sich für die gesamte Kohorte der Patient:innen ein 86 %iger Anteil ($n = 37$) an HBeAg-Seronegativität.

HDV-Viruslast nach der Interferon- α -Therapie:

Für den gesamten Zeitraum der Datenerhebung zeigte sich eine fortschreitende Reduktion der HDV-Viruslast (vgl. Abb. 13). Während der Interferon- α -Therapie präsentierte ein männlicher Patient eine HDV-Virämie unterhalb der NWG, zum Ende der Therapie und bis zu fünf Jahre danach war die HDV-RNA wieder nachweisbar.

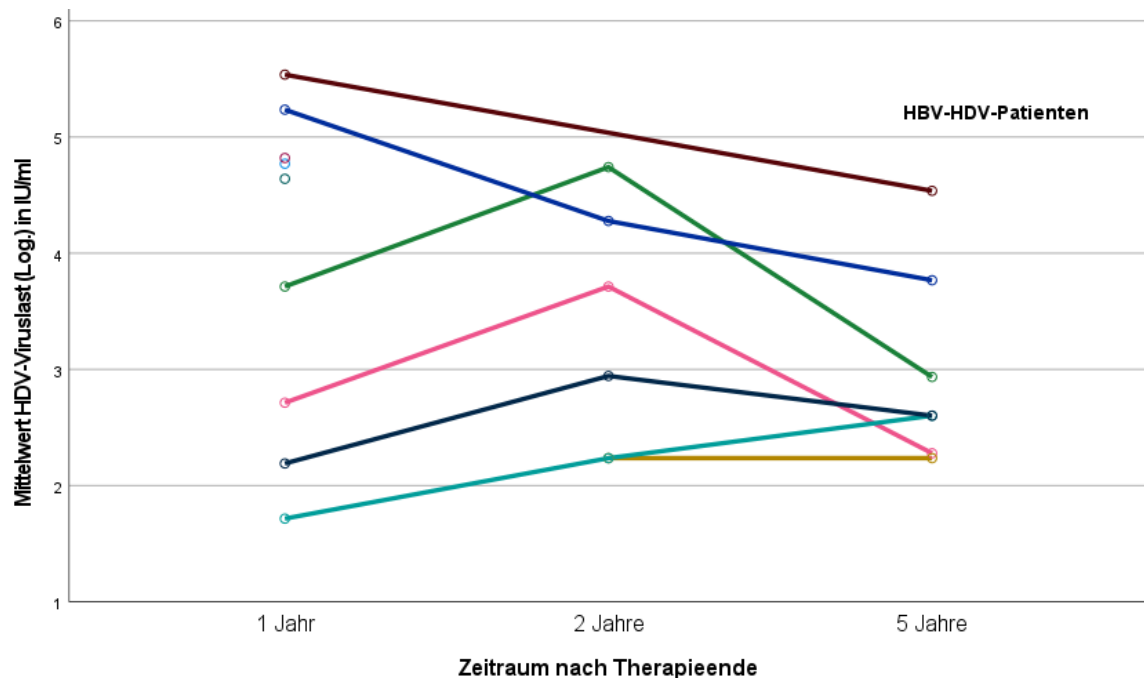


Abb. 13: Einzelverläufe HDV-Viruslast (Log.) nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

ALT nach der Interferon- α -Therapie:

Die ALT-Mittelwerte bei beiden Untersuchungsgruppen waren während der Interferon- α -Therapie geringer als im 5-Jahres Follow up (vgl. Abb. 11).

Bei den HBV-Patient:innen bedeutet das, dass der ALT-Mittelwert mit 93 U/l ($MO = 38$; $SD = 146$) ein Jahr nach Therapieende fast doppelt so hoch ist, wie zum Ende der Therapie mit 48 U/l ($M = 57$ U/L; $MO = 50$; $SD = 33$).

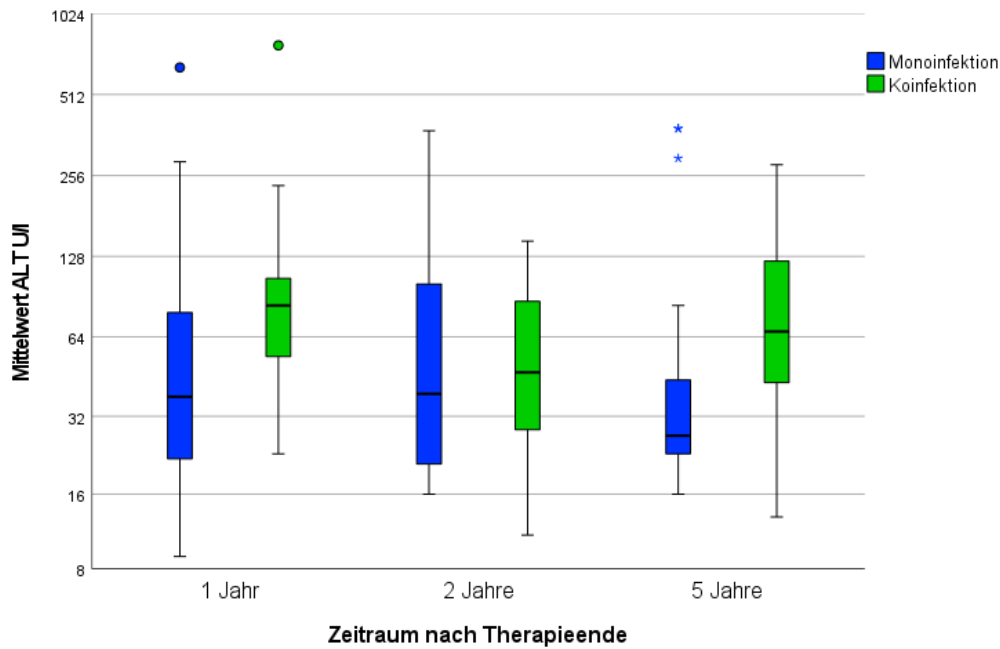


Abb. 14: Mittelwerte ALT nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

Die ALT-Werte der Patient:innen mit HBV/HDV-Koinfektion ergaben ähnliche Konstellationen: betrug ihr Mittelwert zum Ende der Therapie 100 U/L ($MO = 32$; $SD = 118$), stieg er 1 Jahr später auf 142 U/L ($MO = 84$; $SD = 200$).

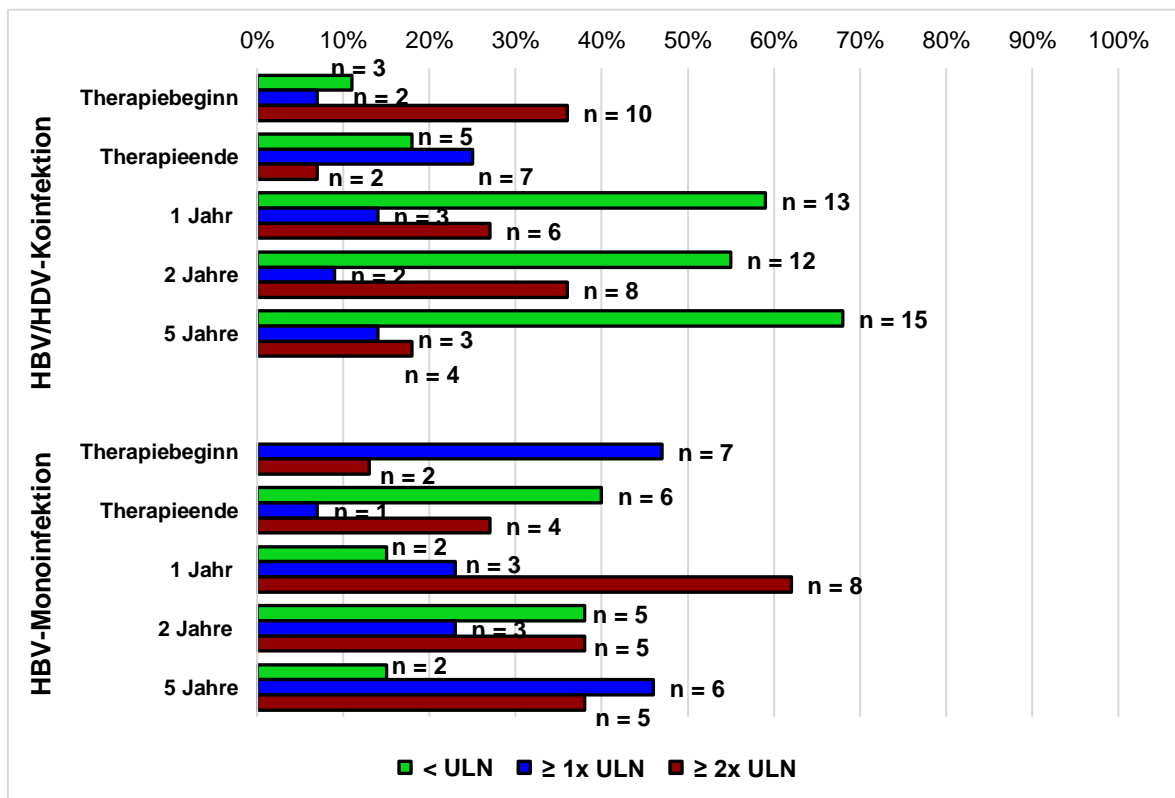


Abb. 15: ALT-Entwicklung hinsichtlich ULN nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

Es zeigte sich, dass mehr Patient:innen mit HBV-Monoinfektion fünf Jahre nach dem Therapieende eine ALT \leq ULN vorweisen konnten (ca. 66 %, $n = 15$). Ebenso verringerte sich der Anteil an Patient:innen mit ALT-Werten $\geq 1x$ ULN und $\geq 2x$ ULN.

Bei den HBV/HDV-Patient:innen ergab sich ein gegensätzlicher Verlauf. Zum Therapieende konnten noch knapp die Hälfte aller Patient:innen ($n = 6$) eine ALT $<$ ULN vorweisen, fünf Jahre später waren es noch 15 % der Patient:innen ($n = 2$) (vgl. Abb. 15).

NUC-Therapie nach der Interferon- α -Therapie:

Für den Zeitraum nach dem Therapieende wurden 12 Patient:innen mit HBV-Monoinfektion innerhalb eines Jahres einer Nukleos(t)id-Therapie unterzogen. Nach zwei Jahren sind es noch 11 Patient:innen und nach fünf Jahren noch zehn Patient:innen gewesen, die eine Therapie erhalten haben. Entecavir und Tenofovir stellten die bevorzugten Therapeutika dar (vgl. Tab. 9).

Tab. 9: Therapie mit Nukleos(t)idanaloga nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

	Nukleos(t)id	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
HBV-Monoinfektion	Adefovir	1	0	1
	Entecavir	3	4	3
	Tenofovir	6	5	5
	Kombinationstherapie	2	2	1
	Gesamt	12	11	10
HBV/HDV-Koinfektion	Entecavir	5	5	4
	Tenofovir	1	1	2
	Gesamt	6	6	6

Diskussion

Nur wenige real world-Studien haben bisher das langfristige Therapieansprechen von HBV/HDV-Patient:innen auf eine Interferon- α -Therapie im Vergleich zu HBV-Patient:innen untersucht.

Ein Mehrwert der vorliegenden Dissertation besteht in der detaillierten Darstellung des Ansprechens und der virologischen Verläufe der monozentrischen real life-Kohorte unter einer Therapie mit Interferon- α über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren.

Als Hauptresultat ist festzuhalten, dass bei der retrospektiven Datenanalyse kein signifikantes Therapieansprechen, definiert als HBV-DNA-Reduktion $<$ NWG, HDV-RNA-Reduktion $<$ NWG und HBsAg-Verlust von Patient:innen mit einer HBV-Monoinfektion und von Patient:innen mit einer HBV/HDV-Koinfektion unter der Therapie mit Interferon- α nachgewiesen werden konnte (Rizzetto and Smedile 2015).

Allerdings konnten zahlreiche sekundäre Endpunkte während der Therapie und auch im 5-Jahres Follow-up beobachtet werden. So ergaben sich für beide Untersuchungsgruppen bis zu fünf Jahre nach Therapieende eine geringere HBV-Virämie als zu dem Therapiebeginn und zu dem direkten Ende der Therapie. Zusätzlich entwickelte sich in beiden Untersuchungsgruppen bis zu fünf Jahre nach Ende der Interferon- α -Therapie eine steigende Anzahl an Patient:innen mit einer HBV-DNA $<$ NWG (Goyal and Murray 2015).

Im Anschluss an die Interferon- α -Therapie erhielten insgesamt 18 Patient:innen über einen begrenzten Zeitraum eine NUC-Therapie: 12 Patient:innen mit HBV-Monoinfektion und sechs Patient:innen mit HBV/HDV-Koinfektion (Jindal et al. 2018). Alle Patient:innen, die nach der Interferon- α -Therapie eine HBV-Viruslast $<$ NWG präsentierten, haben eine anschließende NUC-Therapie erhalten. Es ist bekannt, dass die orale Nukleos(t)id-Therapie bei den meisten Patient:innen zu einer langfristigen Suppression der HBV-Viruslast führen kann (Cornberg et al. 2021).

Insgesamt zeigte sich bei keinem der 15 HBV/HDV-Patient:innen eine vollständige Reduktion der HDV-Virämie. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von Heidrich et al. (2014) konnte jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum hinaus die Tendenz einer rückläufigen HDV-Virämie, auch bis zu fünf Jahre nach Therapieende, beobachtet werden (Heidrich et al. 2014). Die zuvor beschriebenen Langzeit-Ansprechraten hinsichtlich einer HDV-Suppression von bis zu 17 % konnten in dieser Datenanalyse nicht

nachgewiesen werden. Es konnte keine langfristige Suppression unterhalb der Detektionsgrenze erreicht werden, sodass folglich die HDV-RNA-Negativitätsrate 0 % betrug (Niro et al. 2016; Boglione et al. 2019; Yurdaydin et al. 2019).

Im Rahmen der Interferon- α -Therapie wurden keine HBsAg-Serokonversion beobachtet (Wedemeyer et al. 2019b). Ein männlicher Patient mit HBV/HDV-Koinfektion hat nach der abgeschlossenen Interferon- α - und unter anschließender Entecavir-Therapie einen negativen HBsAg-Status entwickelt (vgl. Abb. 16). Diese HBsAg-Negativität konnte auch fünf Jahre nach Therapieende aufrecht erhalten werden (Wranke et al. 2017; Ozaras and Tahan 2018; Wedemeyer et al. 2019b).

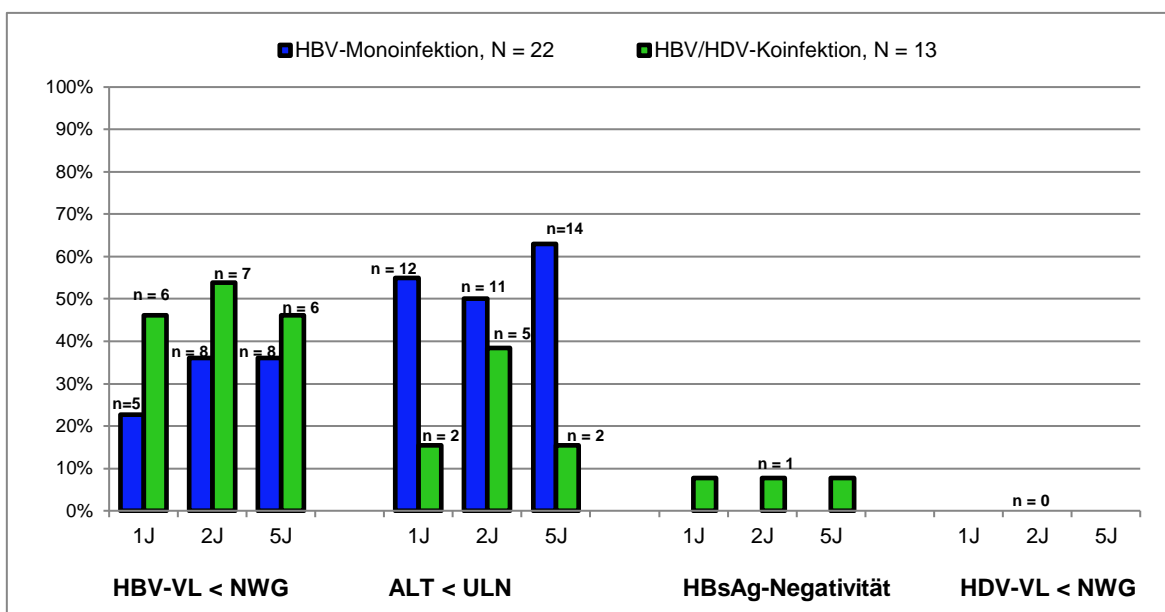


Abb. 16: Therapieansprechen ein Jahr, zwei Jahre, fünf Jahre nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

Übergreifend ließ sich jedoch beobachten, dass in beiden Untersuchungsgruppen das quantitative HBsAg auch fünf Jahre nach Ende der Therapie keine signifikante Änderung und damit auch keinen signifikanten Anstieg zeigte (Lee et al. 2016).

Die Zunahme an der HBeAg-Negativität über den gesamten Beobachtungszeitraum hinaus ist ein erfreuliches Therapieziel. In bereits erfolgten Studien wurde postuliert, dass Interferon- α bei HBeAg-positiven Patient:innen bis zu 32 % Serokonversion zu positivem Anti-HBe bewirken kann und damit mehr, als unter einer NUC-Therapie zu erwarten wäre (Li et al. 2015).

Korrespondierend zu wissenschaftlichen Beobachtungen hinsichtlich der ALT-Dynamik, zeigte sich auch in dieser Studie bei den Patient:innen mit einer HBV-Monoinfektion

während der Interferon- α -Therapie eine konstante Reduktion der ALT mit häufigen ALT-Normalisierungen. Im 5-Jahres Follow-up setzte sich dieser Trend fort: bei den HBV-Monoinfizierten stieg die Anzahl an ALT-Werten $<$ ULN auf bis zu 66 % (Marcellin et al. 2016; EASL 2017; Ghany 2017).

Im Vergleich dazu nimmt bei den HBV/HDV-Koinfizierten der Anteil von ALT-Werten $<$ ULN ab. Fünf Jahre nach dem Ende der Therapie sind es nur noch 15 % der Patient:innen mit einer ALT $<$ ULN.

Zusammenfassend entsprechen sowohl die höheren Mittelwerte der ALT, als auch das geringere Auftreten von ALT-Werten $<$ ULN nach Ende der Interferon- α -Therapie einem weniger guten serologischen Ansprechen der HBV/HDV-Patient:innen. Die klinischen Daten lassen vermuten, dass eine langfristige Interferon- α -Behandlung den schwereren Verlauf einer Hepatitis-B- und D-Koinfektion nicht günstig zu beeinflussen scheint (Yurdaydin et al. 2019).

Im direkten Vergleich beider Untersuchungsgruppen fällt auf, dass die Patient:innen mit HBV-Monoinfektion zum Therapiebeginn höhere HBV-Viruslasten, HBsAg-Spiegel, ALT-Werte und häufiger einen positiven HBeAg-Status präsentierten. Bei den Patient:innen mit HBV/HDV-Koinfektion ließ sich häufiger ein fortgeschrittener Fibrosegrad beobachten (Russo et al. 2015; Jindal et al. 2018).

Die Patient:innen mit HBV/HDV-Koinfektion wurden nach Diagnosestellung leitliniengerecht und zügig einer Therapie zugeführt. Der Beginn einer Therapie bei den Patient:innen mit HBV-Monoinfektion ließ sich aufgrund einer hoch-replikativen HBV-Viruslast oft in Kombination mit einer HBeAg-Positivität und ALT-Werten $>$ 2x ULN ($n = 19$) begründen. Die restlichen Patient:innen hatten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits eine Leberzirrhose entwickelt ($n = 5$) (Bockmann et al. 2020).

Bei acht Patient:innen haben Komorbiditäten, wie zum Beispiel eine HCV- oder HIV-Infektion oder ein chronischer Alkoholabusus mit fortgeschrittenem Leberparenchymschaden die Entscheidung beeinflusst, eine Therapie zu starten (EASL 2017; Cornberg et al. 2021).

In Anlehnung an die Ergebnisse der HIDIT-II Studie konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass eine länger als 48-Wochen andauernde Therapie mit Interferon- α von den Patient:innen hinsichtlich der gefürchteten Nebenwirkungen meist gut vertragen wurde. Dennoch zeigten sich, entsprechend der HIDIT-II Studie, keine signifikanten Verbesserungen des Therapieansprechens und der Rückfallraten (Wedemeyer et al. 2019b).

Abschließend müssen die Schwächen und die eingeschränkte Aussagekraft der Studie berücksichtigt werden. Die Kohorte der Patient:innen ist klein, das Erlangen einer statistischen Signifikanz ist hierdurch begrenzt gewesen.

Es kommt erschwerend hinzu, dass die Datenerhebung bei einer realen Kohorte die anschließende Analyse verkomplizierte. Für den Zeitraum des 5-Jahres Follow-up konnten nicht von allen Patient:innen Daten erhoben werden.

Des Weiteren ergab sich durch die begrenzte Langzeitanalyse keine detaillierte Aufzeichnung klinischer Endpunkte, wie z.B. Todesereignisse. So konnte in Anbetracht der vorliegenden Daten primär ein virologisches und weniger ein klinisches Therapieansprechen analysiert werden.

Zusätzlich ist die zeitliche Diskrepanz zwischen Datenerhebung und der Datenauswertung eine Anfälligkeit der retrospektiven Studien. Beispielsweise gab es Änderungen in den Grundeinheiten einzelner Parameter (z.B. HBV-Viruslast von Kop/ml zu IU/ml) und leitlinien-assoziierte Änderungen von Therapiezielen oder -Indikationen, die die Beurteilung erschweren.

Diese Studie und die im Rahmen der Studie erhobene Datenbank bildeten eine Grundlage für weitere klinische Analysen (Bockmann et al. 2020; Bockmann et al. 2021).

Die Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen und weitere demographische bzw. klinische Merkmale könnten den Ausgangspunkt weiterer Studien bilden (Chen et al. 2018). Eine erneute Datenerhebung für den Zeitraum bis zu zehn Jahre nach Therapie könnte weitere Therapieergebnisse (HBeAg- und HBsAg-Serokonversionen) aufdecken (Farci and Anna Niro 2018). In weiteren Studien könnte der Effekt einer langfristigen NUC-Behandlung im Anschluss an eine Interferon- α -Therapie beobachtet werden, mit der Frage ob zeitversetzt kombinierte Behandlungen mit Interferon- α und NUC die Rückfallraten minimieren können (Li et al. 2015; Rizzetto and Smedile 2015; Liem et al. 2019).

Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse eines monozentrischen Patient:innenregisters konnte bei Patient:innen mit sowohl einer HBV-Monoinfektion als auch mit einer HBV/HDV-Koinfektion unter einer Interferon- α -Therapie kein signifikantes Therapieansprechen beobachtet werden.

Allerdings wurden zahlreiche sekundäre Endpunkte während der Therapie und auch im 5-Jahres Follow-up erfasst: unter anderem konnte während des gesamten Beobachtungszeitraums eine kontinuierliche Reduktion der HBV-Virämie erfasst werden. Gleichzeitig konnte im Laufe der Interferon- α -Therapie keine nachhaltige HDV-Suppression erzielt werden. Zudem wurden bei den HBV/HDV-Koinfizierten über den gesamten Beobachtungszeitraum steigende ALT-Werte beobachtet.

Diese Dissertation stellt den begrenzten therapeutischen Effekt einer Interferon- α -Therapie auf das virologische und serologische Ansprechen von Patient:innen mit einer HBV-Mono- oder einer HBV/HDV-Koinfektion dar.

Mit den Zulassungen innovativer Medikamente sollte die Behandlung mit Interferon- α demnächst als Standardtherapie der chronischen Hepatitis-B- und D-Koinfektion abgelöst werden.

Conclusion

In this retrospective data analysis of a monocentric patient registry, no statistically significant response to interferon- α therapy, in patients with HBV-monoinfection or patients with HBV/HDV-coinfection, could be confirmed. However, during the therapy and in the course of the 5-year follow-up multiple secondary endpoints could be detected. Firstly, a regression of the HBV-viral load could be observed. Furthermore, an increase in the number of patients with an HBV-viral load under the limit of detection was noted.

At the same time, no sustainable HDV-viral load suppression was achieved during the interferon- α therapy. Furthermore, the ALT showed a continuous increase in the HBV/HDV-coinfected patients, during the whole observation period.

This study demonstrates a limited effect of the interferon- α therapy on patient response regarding viral and serological parameters. With the authorization and approval of newer and more effective medication, interferon- α as the standard treatment of the chronic hepatitis B and D coinfection should soon be superseded and replaced.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADE	Adefovirdipivoxil
Anti-HBc-IgG/M	Anti-Hepatitis-B-core-Antikörper
Anti-HBc	Anti-Hepatitis-B-core-Antikörper
Anti-HBe	Anti-Hepatitis-B-e-Antikörper
Anti-HBs	Anti-Hepatitis-B-Surface-Antikörper
Anti-HDV-IgG/M	Anti-Hepatitis-D-Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
cccDNA	covalently closed circular DNA
CHB	chronische Hepatitis B
CHD	chronische Hepatitis D
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EASL	European Association for the study of the liver
ETV	Entecavir
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
HBcAg	Hepatitis-B-core-Antigen
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-Surface-Antigen
HBxAg	Hepatitis-B-x-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBV-DNA	Hepatitis-B-Virus Desoxyribonukleinsäure
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDAg	Hepatitis-D-Antigen
HDV	Hepatitis-D-Virus
HDV-RNA	Hepatitis-D-Virus Ribonukleinsäure
HIDIT I	Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial I
HIDIT II	Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial II
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IFN- α	Interferon- α
INR	International Normalized Ratio

LAM	Lamivudin
Log	dekadischer Logarithmus
M	Mittelwert
MAX	Maximum
MELD	Model End Stage Liver Disease
MIN	Minimum
MO	Median
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NUC	Nukleos(t)id-Analoga
NWG	Nachweisgrenze
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
quant.	quantitativ
mRNA	Messenger- Ribonukleinsäure
RNA	Ribonukleinsäure
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
TAF	Tenofoviralfenamid
TBV	Telbivudin
TDF	Tenofovirdisoproxil
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
ULN	Upper limit of normal
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schematische Darstellung des HBV (Tsukuda and Watashi 2020)
- Abb. 2: Übersichtsdarstellung des Patient:innenregisters (eigene Darstellung)
- Abb. 3: Übersichtsdarstellung der Studienparameter jeweils zur Baseline, während der Interferon- α -Therapie und nach Therapieende (eigene Darstellung)
- Abb. 4: Mittelwerte HBV-Viruslast (Log.) unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Abb. 5: Mittelwerte HBsAg (Log.) unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Abb. 6: Einzelverläufe HDV-Viruslast (Log.) unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Abb. 7: Mittelwerte ALT unter der Interferon- α -Therapie
- Abb. 8: Mittelwert HBV-Viruslast (Log.) HBV-Monoinfizierte nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Abb. 9: Mittelwert HBV-Viruslast (Log.) HBV/HDV-Koinfizierte nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Abb. 10: Häufigkeit HBV-Viruslast < NWG in % nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Abb. 11: Mittelwert HBsAg (Log.) nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Abb. 12: HBeAg-Positivität in % über den gesamten Beobachtungszeitraum (eigene Darstellung)
- Abb. 13: Einzelverläufe HDV-Viruslast (Log.) nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Abb. 14: Mittelwerte ALT nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Abb. 15: ALT-Entwicklung hinsichtlich ULN nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Abb. 16: Therapieansprechen ein Jahr, zwei Jahre, fünf Jahre nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Serologische Konstellationen: Beurteilung einer HBV-Infektion (eigene Darstellung)
- Tab. 2: Phasen der chronischen Hepatitis-B-Infektion (EASL 2017)
- Tab. 3: Charakteristika der Patient:innen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (eigene Darstellung)
- Tab. 4: Mittelwerte HBV-Viruslast (Log.) unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Tab. 5: Mittelwerte HBsAg (Log.) unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Tab. 6: Mittelwerte ALT unter der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Tab. 7: Mittelwerte HBV-Viruslast (Log.) nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Tab. 8: Mittelwerte HbsAg (Log.) nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)
- Tab. 9: Therapie mit Nukleos(t)idanaloga nach der Interferon- α -Therapie (eigene Darstellung)

Literaturverzeichnis

Alfaïate, Dulce; Dény, Paul; Durantel, David (2015): Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. In *Antiviral research* 122, pp. 112–129. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.08.009.

Béguelin, Charles; Moradpour, Darius; Sahli, Roland; Suter-Riniker, Franziska; Lüthi, Alexander; Cavassini, Matthias et al. (2017): Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients. In *Journal of hepatology* 66 (2), pp. 297–303. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.007.

Blank, Antje; Markert, Christoph; Hohmann, Nicolas; Carls, Alexandra; Mikus, Gerd; Lehr, Thorsten et al. (2016): First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. In *Journal of hepatology* 65 (3), pp. 483–489. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.013.

Bockmann, Jan-Hendrik; Grube, Marcel; Hamed, Vanessa; Felden, Johann von; Landahl, Johanna; Wehmeyer, Malte et al. (2020): High rates of cirrhosis and severe clinical events in patients with HBV/HDV co-infection: longitudinal analysis of a German cohort. In *BMC gastroenterology* 20 (1), p. 24. DOI: 10.1186/s12876-020-1168-9.

Bockmann, Jan-Hendrik; Kohsar, Matin; Murray, John M.; Hamed, Vanessa; Dandri, Maura; Lüth, Stefan et al. (2021): High Rates of Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients with Metabolic and Cardiovascular Comorbidities. In *Microorganisms* 9 (5). DOI: 10.3390/microorganisms9050968.

Boglione, Lucio; Lupia, Tommaso; Cariti, Giuseppe; Ghisetti, Valeria; Milia, Maria Grazia; Burdino, Elisa; Di Perri, Giovanni (2019): Antiviral treatment with pegylated interferon and clinical outcomes in a cohort of immigrants patients affected by hepatitis delta: A retrospective analysis. In *Journal of medical virology* 91 (7), pp. 1329–1334. DOI: 10.1002/jmv.25438.

Bogomolov, Pavel; Alexandrov, Alexander; Voronkova, Natalia; Macievich, Maria; Kokina, Ksenia; Petrachenkova, Maria et al. (2016): Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. In *Journal of hepatology* 65 (3), pp. 490–498. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.016.

Braga, Wornei Silva Miranda; Oliveira, Cintia Mara Costa de; Araújo, José Ribamar de; Castilho, Marcia da Costa; Rocha, Joelma Martins; Gimaque, Joao Bosco de Lima et al. (2014): Chronic HDV/HBV co-infection: predictors of disease stage---a case series of HDV-3 patients. In *Journal of hepatology* 61 (6), pp. 1205–1211. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.041.

- Brunetto, Maurizia Rossana; Bonino, Ferruccio (2014): Interferon therapy of chronic hepatitis B. In *Intervirology* 57 (3-4), pp. 163–170. DOI: 10.1159/000360941.
- Chen, Hai-Yan; Shen, Dan-Ting; Ji, Dong-Ze; Han, Pei-Chun; Zhang, Wei-Ming; Ma, Jian-Feng et al. (2018): Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. In *Gut*. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316601.
- Cornberg, M.; Protzer, U.; Dollinger, M. M.; Petersen, J.; Wedemeyer, H.; Berg, T. et al. (2007): Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infektion - "Upgrade" der Leitlinie, AWMF-Register-Nr.: 021/011. In *Zeitschrift für Gastroenterologie* 45 (6), pp. 525–574. DOI: 10.1055/s-2007-963232.
- Cornberg, Markus; Sandmann, Lisa; Protzer, Ulrike; Niederau, Claus; Tacke, Frank; Berg, Thomas et al. (2021): S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11). In *Zeitschrift für Gastroenterologie* 59 (7), pp. 691–776. DOI: 10.1055/a-1498-2512.
- EASL (2017): EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. In *Journal of hepatology* 67 (2), pp. 370–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- Etzion, Ohad (2018): Treatment for hepatitis delta virus with the prenylation inhibitor lonafarnib: It's getting closer. In *Hepatology (Baltimore, Md.)* 67 (4), pp. 1198–1200. DOI: 10.1002/hep.29807.
- Farci, Patrizia; Anna Niro, Grazia (2018): Current and Future Management of Chronic Hepatitis D. In *Gastroenterology & hepatology* 14 (6), pp. 342–351.
- Ferns, R. B.; Nastouli, E.; Garson, J. A. (2012): Quantitation of hepatitis delta virus using a single-step internally controlled real-time RT-qPCR and a full-length genomic RNA calibration standard. In *Journal of virological methods* 179 (1), pp. 189–194. DOI: 10.1016/j.jviromet.2011.11.001.
- Ghany, Marc G. (2017): Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon. In *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 31 (3), pp. 299–309. DOI: 10.1016/j.bpg.2017.04.012.
- Goyal, Ashish; Murray, John M. (2014): The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. In *PLoS one* 9 (10), e110143. DOI: 10.1371/journal.pone.0110143.

Goyal, Ashish; Murray, John M. (2015): Effect of interferon-alpha therapy on hepatitis D virus. In *Hepatology (Baltimore, Md.)* 61 (6), pp. 2117–2118. DOI: 10.1002/hep.27595.

Heidrich, Benjamin; Yurdaydin, Cihan; Kabaçam, Gökhan; Ratsch, Boris A.; Zachou, Kalliopi; Bremer, Birgit et al. (2014): Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. In *Hepatology (Baltimore, Md.)* 60 (1), pp. 87–97. DOI: 10.1002/hep.27102.

Hofstraat, S. H. I.; Falla, A. M.; Duffell, E. F.; Hahné, S. J. M.; Amato-Gauci, A. J.; Veldhuijzen, I. K.; Tivoschi, L. (2017): Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. In *Epidemiology and infection* 145 (14), pp. 2873–2885. DOI: 10.1017/S0950268817001947.

Jindal, Ankur; Vyas, Ashish Kumar; Kumar, Devesh; Kumar, Guresh; Sharma, Manoj Kumar; Sarin, Shiv Kumar (2018): Higher efficacy of pegylated interferon- α 2b add-on therapy in hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B patients on tenofovir monotherapy. In *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. DOI: 10.1111/hepr.13049.

Kao, Jiang-Horng; Chen, Ding-Shinn (2018): Hepatitis B Virus and Liver Disease. Singapore: Springer Singapore.

Koh, Christopher; Canini, Laetitia; Dahari, Harel; Zhao, Xiongce; Uprichard, Susan L.; Haynes-Williams, Vanessa et al. (2015): Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. In *The Lancet Infectious Diseases* 15 (10), pp. 1167–1174. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00074-2.

Le Gal, Frédéric; Gordien, Emmanuel; Affolabi, Dissou; Hanslik, Thomas; Alloui, Chakib; Dény, Paul; Gault, Elyanne (2005): Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. In *Journal of clinical microbiology* 43 (5), pp. 2363–2369. DOI: 10.1128/JCM.43.5.2363-2369.2005.

Lee, Guan-Huei; Chen, David Hsingyu; Lim, Seng-Gee (2016): Future Therapy for Hepatitis B Virus: Role of Nucleos(t)ide Analogues and Pegylated Interferon Therapy. In *Curr Hepatology Rep* 15 (4), pp. 230–236. DOI: 10.1007/s11901-016-0325-7.

Li, Guo-Jun; Yu, Yi-Qi; Chen, Shao-Long; Fan, Ping; Shao, Ling-Yun; Chen, Jia-Zhen et al. (2015): Sequential combination therapy with pegylated interferon leads to loss of hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen (HBeAg) seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients receiving long-term entecavir treatment. In

Antimicrobial agents and chemotherapy 59 (7), pp. 4121–4128. DOI: 10.1128/AAC.00249-15.

Liem, Kin Seng; van Campenhout, Margo J. H.; Xie, Qing; Brouwer, Willem Pieter; Chi, Heng; Qi, Xun et al. (2019): Low hepatitis B surface antigen and HBV DNA levels predict response to the addition of pegylated interferon to entecavir in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. In *Alimentary pharmacology & therapeutics* 49 (4), pp. 448–456. DOI: 10.1111/apt.15098.

Lozano, Rafael; Naghavi, Mohsen; Foreman, Kyle; Lim, Stephen; Shibuya, Kenji; Aboyans, Victor et al. (2012): Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. In *The Lancet* 380 (9859), pp. 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.

MacLachlan, Jennifer H.; Cowie, Benjamin C. (2015): Hepatitis B virus epidemiology. In *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 5 (5), a021410. DOI: 10.1101/cshperspect.a021410.

Marcellin, P.; Ahn, S. H.; Chuang, W-L; Hui, A. J.; Tabak, F.; Mehta, R. et al. (2016): Predictors of response to tenofovir disoproxil fumarate plus peginterferon alfa-2a combination therapy for chronic hepatitis B. In *Alimentary pharmacology & therapeutics* 44 (9), pp. 957–966. DOI: 10.1111/apt.13779.

Mederacke, Ingmar; Yurdaydin, Cihan; Dalekos, George N.; Bremer, Birgit; Erhardt, Andreas; Cakaloglu, Yilmaz et al. (2012): Anti-HDV immunoglobulin M testing in hepatitis delta revisited: correlations with disease activity and response to pegylated interferon- α 2a treatment. In *Antiviral therapy* 17 (2), pp. 305–312. DOI: 10.3851/IMP1926.

Niro, G. A.; Smedile, A.; Fontana, R.; Olivero, A.; Ciancio, A.; Valvano, M. R. et al. (2016): HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response. In *Alimentary pharmacology & therapeutics* 44 (6), pp. 620–628. DOI: 10.1111/apt.13734.

Nkongolo, Shirin; Hollnberger, Julius; Urban, Stephan (2022): Bulevirtide als erster spezifischer Wirkstoff gegen Hepatitis-D-Virusinfektionen – Mechanismus und klinische Wirkung. In *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 65 (2), pp. 254–263. DOI: 10.1007/s00103-022-03486-2.

Ozaras, Resat; Tahan, Veysel (Eds.) (2018): *Viral Hepatitis: Chronic Hepatitis B*. Cham: Springer International Publishing. Available online at <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-93449-5>.

Petersen, Jörg; Thompson, Alexander J.; Levrero, Massimo (2016): Aiming for cure in HBV and HDV infection. In *Journal of hepatology* 65 (4), pp. 835–848. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.043.

Rizzetto, Mario; Niro, Grazia Anna (2016): Myrcludex B, a novel therapy for chronic hepatitis D? In *Journal of hepatology* 65 (3), pp. 465–466. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.014.

Rizzetto, Mario; Smedile, Antonina (2015): Pegylated interferon therapy of chronic hepatitis D: in need of revision. In *Hepatology (Baltimore, Md.)* 61 (4), pp. 1109–1111. DOI: 10.1002/hep.27585.

Russo, Francesco Paolo; Rodríguez-Castro, Kryssia; Scribano, Laura; Gottardo, Giorgia; Vanin, Veronica; Farinati, Fabio (2015): Role of antiviral therapy in the natural history of hepatitis B virus-related chronic liver disease. In *World journal of hepatology* 7 (8), pp. 1097–1104. DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1097.

Stockdale, Alexander J.; Kreuels, Benno; Henrion, Marc Y. R.; Giorgi, Emanuele; Kyomuhangi, Irene; Martel, Catherine de et al. (2020): The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. In *Journal of hepatology* 73 (3), pp. 523–532. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.008.

Sundaram, Vinay; Kowdley, Kris (2015): Management of chronic hepatitis B infection. In *BMJ (Clinical research ed.)* 351, h4263. DOI: 10.1136/bmj.h4263.

Tang, Ceen-Ming; Yau, Tung On; Yu, Jun (2014): Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. In *World journal of gastroenterology* 20 (20), pp. 6262–6278. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6262.

Terrault, Norah A.; Lok, Anna S. F.; McMahon, Brian J.; Chang, Kyong-Mi; Hwang, Jessica P.; Jonas, Maureen M. et al. (2018): Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. In *Hepatology (Baltimore, Md.)* 67 (4), pp. 1560–1599. DOI: 10.1002/hep.29800.

Tsukuda, Senko; Watashi, Koichi (2020): Hepatitis B virus biology and life cycle. In *Antiviral research* 182, p. 104925. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104925.

van Helden, Josef; Cornely, Carl; Dati, Francesco; Levy, H. Roma; Bal, Tricia; Seeger, Mary et al. (2008): Performance evaluation of the ADVIA Centaur anti-HBe and HBeAg assays. In *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 43 (2), pp. 169–175. DOI: 10.1016/j.jcv.2008.05.008.

Wang, Linchuan; Chen, Wei; Yu, Yan (2017): The Performance of the Abbott i2000 for Measuring Serum Markers of Infectious Diseases. In *Journal of clinical laboratory analysis* 31 (1). DOI: 10.1002/jcla.22015.

Wedemeyer, Heiner; Aleman, Soo; Brunetto, Maurizia Rossana; Blank, Antje; Andreone, Pietro; Bogomolov, Pavel et al. (2023): A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. In *The New England journal of medicine* 389 (1), pp. 22–32. DOI: 10.1056/NEJMoa2213429.

Wedemeyer, Heiner; Schöneweis, Katrin; Bogomolov, Pavel O.; Voronkova, Natalia; Chulanov, Vladimir; Stepanova, Tatyana et al. (2019a): GS-13-Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in cwith PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. In *Journal of hepatology* 70 (1), e81. DOI: 10.1016/S0618-8278(19)30141-0.

Wedemeyer, Heiner; Yurdaydin, Cihan; Hardtke, Svenja; Caruntu, Florin Alexandru; Curescu, Manuela G.; Yalcin, Kendal et al. (2019b): Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. In *The Lancet Infectious Diseases* 19 (3), pp. 275–286. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30663-7.

WHO (2017a): Global hepatitis report, 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

WHO (2017b): WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Wranke, Anika; Serrano, Beatriz Calle; Heidrich, Benjamin; Kirschner, Janina; Bremer, Birgit; Lehmann, Patrick et al. (2017): Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. In *Hepatology (Baltimore, Md.)* 65 (2), pp. 414–425. DOI: 10.1002/hep.28876.

Wranke, Anika; Wedemeyer, Heiner (2016): Antiviral therapy of hepatitis delta virus infection - progress and challenges towards cure. In *Current opinion in virology* 20, pp. 112–118. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.10.002.

Xie, Youhua (2017): Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. In *Advances in experimental medicine and biology* 1018, pp. 11–21. DOI: 10.1007/978-981-10-5765-6_2.

Yurdaydin, Cihan; Abbas, Zaigham; Buti, Maria; Cornberg, Markus; Esteban, Rafael; Etzion, Ohad et al. (2019): Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. In *Journal of hepatology* 70 (5), pp. 1008–1015. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.022.

Yurdaydin, Cihan; Idilman, Ramazan (2016): Future Therapy for Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. In *Curr Hepatology Rep* 15 (4), pp. 259–265. DOI: 10.1007/s11901-016-0317-7.

Yurdaydin, Cihan; Keskin, Onur; Yurdcu, Esra; Çalışkan, Aysun; Önem, Soner; Karakaya, Fatih et al. (2022): A phase 2 dose-finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis. In *Hepatology (Baltimore, Md.)* 75 (6), pp. 1551–1565. DOI: 10.1002/hep.32259.

Anhang

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

This Agreement between University of Hamburg -- Vanessa Hamed ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5727081324839
License date	Feb 13, 2024
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Antiviral Research
Licensed Content Title	Hepatitis B virus biology and life cycle
Licensed Content Author	Senko Tsukuda, Koichi Watashi
Licensed Content Date	Oct 1, 2020
Licensed Content Volume	182
Licensed Content Pages	1
Start Page	104925
Type of Use	Reuse in thesis/dissertation
Portion	Figure
Number of figures	1
Format	print and electronic
Title of new work	Clinical course under Interferon therapy for CHB and CHD patients
Institution name	University of Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Expected presentation date	Feb 2024
Order reference number	1
Portions	Figure 1
Requester Location	Stuhtsweg 25c, 22159 Hamburg, Germany
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12

Danksagung

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen hätte diese Dissertation nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem ersten Doktorvater Prof. Dr. med. Stefan Lüth, der meine Arbeit stets mit viel Verständnis unterstützt hat. Für ebenso viel Unterstützung und konstruktive Anregungen danke ich Prof. Dr. med. Julian Schulze-zur-Wiesch, der meine Doktorarbeit als zweiter Doktorvater betreut hat.

Für die inhaltliche Ausrichtung und die thematische Eingrenzung sei Dr. med. Jan Bockmann gedankt, der meine Arbeit über einen längeren Zeitraum begleitet hat. Durch dein großes Engagement, fachliche Hinweise und zahlreichen Revisionen hast du maßgeblich zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt schließlich meiner Familie:

Für meine Eltern, die mir alles Unmögliche ermöglicht haben.

Und für meine kleine Schwester, ihr ist diese Studie gewidmet.

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

Eidesstattliche Versicherung

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.

Unterschrift: