

Untersuchung des Langzeitverlaufs von Patienten mit einer niedrig replikativen chronischen Hepatitis B Virus (HBV)-Infektion, die keine antivirale Therapie erhalten (HBsAg-Träger)*



Knop V¹, Vermehren J¹, Wedemeyer H², Cornberg M², Petersen J³ Mauss S⁴, Hüppe D⁵, Rausch M⁶, Welzel T¹, Fitting D¹, Susser S¹, Füller C¹, Zeuzem S¹, Sarrazin C¹

¹J. W. Goethe Universität, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main, ²Medizinische Hochschule Hannover, ³Asklepiosklinik St. Georg Hamburg, IFI Institut, ⁴Gastroenterologische Schwerpunktpraxis Düsseldorf, ⁵Hepatologische Schwerpunktpraxis Herne, ⁶Ärztzentrum am Nollendorferplatz Berlin

Hintergrund

Es existieren nur wenige Untersuchungen zum natürlichen Verlauf der niedrig-replikativen chronischen HBV-Infektion in Europa.

Studien aus Asien zeigten, dass eine einmalige Bestimmung der Ausgangsviruslast prognostisch bedeutsam ist für die weitere Krankheitsentwicklung.

Ziel der nationalen deutschen multizenter HBsAntigen-Träger Langzeit-Verlaufsstudie (Albatros Studie) ist es, Parameter zu evaluieren, welche mit einem günstigen bzw. progredienten Krankheitsverlauf assoziiert sind.

Methoden

312 unvorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion wurden bisher in die Studie eingeschlossen und prospektiv untersucht. Unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien bestand initial bei keinem Patienten eine Behandlungsindikation. Biochemische und virologische Parameter sowie nicht-invasive Fibrosemarker wurden zu Baseline sowie 1x/Jahr während des Follow-up erfasst. Die Indikation zur antiviralen Therapie wurde bei Erreichen eines aktiven Carrier-Status (HBV DNA > 2000 U/ml, wiederholt erhöhte Transaminasen und/oder Nachweis einer fortgeschrittenen Fibrose/Zirrhose) gestellt.

Baseline Charakteristika	Patienten (n = 312)
Alter (Jahre)	Median, range
	41, 19-75
Männliches Geschlecht, n (%)	137 (43.9%)
Ethnizität	
kaukasisch (%)	54.5
asiatisch (%)	13.3
schwarz (%)	7.0
orientalisch (%)	25.2
BMI (kg/m ²), Mittelwert ± SD	25.5 ± 5
ALT (U/l), Mittelwert ± SD	30.2 ± 17
AST (U/l), Mittelwert ± SD	28 ± 9
GGT (U/l), Mittelwert ± SD	25 ± 20
Triglyceride (mg/dl), Mittelwert ± SD	111.6 ± 78
Cholesterin (mg/dl), Mittelwert ± SD	190.4 ± 38
APRI Score, Mittelwert ± SD	0.34 ± 0.23
HBsAg (U/ml), Mittelwert ± SD	5643 ± 10167
HBV DNA _{log} (U/ml), Mittelwert ± SD (range)	2.39 ± 1.28 (0-5)
HBV Genotyp (%)	
A	18.2
B/ C	9.4
D	41.7
unbekannt	30.7

Tabelle 1 Baseline Charakteristika

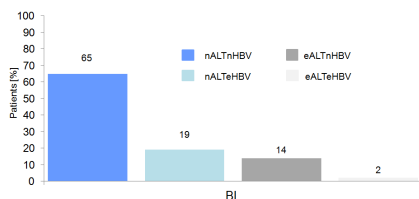


Abbildung 1 Patienten wurden klassifiziert anhand ihres virologischen und biochemischen Profils zu Baseline

nALTnHBV (normale ALT, HBV-DNA ≤ 2000 U/ml), nALTeHBV (normale ALT, HBV-DNA > 2000 U/ml), eALTnHBV (erhöhte ALT, HBV-DNA ≤ 2000 U/ml) und eALTeHBV-DNA (erhöhte ALT, HBV-DNA > 2000 U/ml).

Ergebnisse

Verlaufsdaten nach 1 (FU1), 2 (FU2) und 3 (FU3) Jahren liegen aktuell von 195/312 (FU1), 123/312 (FU2) und 61/312 (FU3) Patienten vor. Eine antivirale Therapie ist bei 4/312 Patienten nach 1 (n=2) bzw. 2 Jahren (n=2) begonnen worden. Ein HBsAg-Verlust wurde bei 9 Patienten beobachtet, bei 4/9 kam es inzwischen zu einer HBsAg-Serokonversion. Kein Patient entwickelte bisher eine Zirrhose oder ein HCC.

Tabelle 2 Univariate Analyse von Baseline Parametern in Korrelation mit dem HBsAg Verlust innerhalb von 2 Jahren (n=123)

Baseline-Parameter	Univariatanalyse
HBsAg (niedrig) *	p < 0.002
HBV DNA (niedrig) *	p < 0.002
APRI Score (niedrig) * †	p < 0.026
ARFI (niedrig) * ‡	p < 0.03

* kontinuierliche Parameter
 † APRI Score = AST/Thrombozyten-Ratio-Index
 ‡ ARFI = Acoustic Radiation Force Impulse Imaging

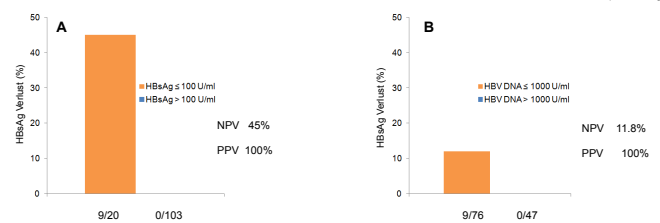


Abbildung 2 HBsAg Verlust in Abhängigkeit von HBsAg Konzentration (A) und HBV-DNA (B) innerhalb von 2 Jahren (n=123).

Tabelle 3 Univariate Analyse von Baseline Parametern in Korrelation mit der Entwicklung eines aktiven Carrier Status innerhalb von 2 Jahren (n=123)

Baseline-Parameter	Univariatanalyse
HBsAg (hoch) *	p < 0.04
HBV DNA (> 2000 IU/ml)	p < 0.043
ALT (hoch) *	p < 0.04
AST (hoch) *	p < 0.036

* kontinuierliche Parameter

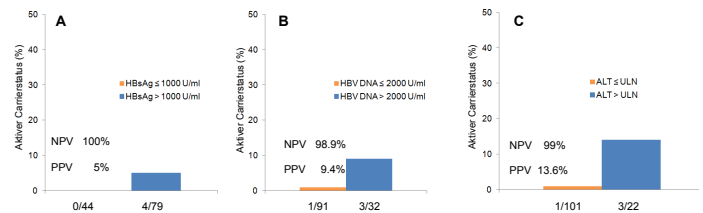


Abbildung 3 Entwicklung eines aktiven Carrier Status in Abhängigkeit von HBsAg Konzentration (A), HBV-DNA (B) und ALT (C) innerhalb von 2 Jahren (n=123).

Schlussfolgerung

- Die jährliche HBsAg Verlustrate betrug 3%.
- 1.5% der Patienten entwickelten einen aktiven Carrier Status pro Jahr.
- Patienten mit einer HBsAg Konzentration ≤ 1000 U/ml, HBV-DNA ≤ 2000 U/ml und normwertiger ALT haben ein sehr geringes Risiko der Krankheitsprogression (NPV > 98%).