

Aus der Klinik für Infektiologie und Gastroenterologie
am Auguste-Viktoria-Klinikum
Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Diagnostik und Therapieindikation bei Patient*innen mit
chronischer Hepatitis B

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gerrit Post

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhalt

1. Zusammenfassung.....	5
1.1. Abstract.....	5
1.2. Einführung.....	7
1.2.1. Virologische Grundlagen und Reproduktionszyklus des Hepatitis B Virus	9
1.2.2. Krankheitsverlauf und Phasen der Infektion.....	9
1.2.3. Diagnostik und Therapieindikation.....	12
1.2.4. Therapie und Prävention.....	14
1.3. Fragestellung.....	15
1.4. Material und Methodik.....	16
1.5. Ergebnisse.....	17
1.5.1. Indication for Treatment and Severity of Disease in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection.....	17
1.5.2. Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa.....	18
1.5.3. Clinical utility of quantifying hepatitis B surface antigen in African patients with chronic hepatitis B.....	19
1.6. Diskussion.....	19
1.8. Literatur.....	24
2. Eidesstattliche Versicherung.....	27
3. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	30
3.1. Indication for treatment and severity of disease in treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus Infection.....	30
3.2. Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa.....	36
3.3. Clinical utility of quantifying hepatitis B surface antigen in African patients with chronic hepatitis B.....	46
4. Lebenslauf.....	54
5. Komplette Publikationsliste.....	55
5.1. Publikationen.....	55
5.2. Vorträge und Präsentationen.....	56
6. Danksagung.....	57

Abkürzungen

AASLD	-	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	-	Alanin-Aminotransferase
AP	-	Alkalische Phosphatase
APASL	-	Pacific Association for the Study of the Liver
APRI	-	aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index
AST	-	Aspartate Aminotransferase
AUROC	-	area under receiver operating characteristic
cccDNA	-	covalent closed circular DNA
EASL	-	European Association for the Study of the Liver
ETV	-	Entecavir
GGT	-	Gamma-Glutamyl Transpeptidase
HBcAg	-	Hepatitis B core Antigen
HBcAk	-	Anti-HBc Antikörper
HBeAg	-	Hepatitis B e (exkretorisch/envelope) Antigen
HBeAk	-	Anti-HBe Antikörper
HBsAg	-	Hepatitis B surface Antigen
HBsAk	-	Anti-HBs Antikörper
HBV	-	Hepatitis B Virus
HBV Pol/RT	-	Hepatitis B Polymerase mit reverser Transkriptase Aktivität
HBx	-	Hepatitis B x Antigen
HCC	-	hepatozelluläres Karzinom
HCV	-	Hepatitis C Virus
HDV	-	Hepatitis D Virus
HIV	-	Humanes Immundefizienz-Virus
LMIC	-	low and middle income countries (deutsch: Länder mit geringen und mittleren Einkommen)
NA	-	nukleos(t)ide Analoga
PCR	-	Polymerase Chain Reaktion
(Peg)INF α	-	(Pegyliertes) Interferon alpha
PreS1/PreS2/HBsAg	-	Leserahmen für large, medium, and small HBsAg

SDG	-	Sustainable Development Goals (offizielle deutsche Übersetzung: Transformation unserer Welt: Die Agenda 2030 für nachhaltige Entwicklung)
STIKO	-	Ständige Impfkommission
TAF	-	Tenofovir alafenamide
TDF	-	Tenofovir disoproxil fumarate
TE	-	transienten Elastographiemessung
ULN	-	upper limit normal (deutsch: oberer Grenze des Referenzwert)
UN	-	United Nations (deutsch: Vereinten Nationen)
WHO	-	World Health Organisation (deutsch: Weltgesundheitsorganisation)

1. Zusammenfassung

1.1. Abstract

Weltweit sind etwa 257 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis B Virus (HBV) infiziert, die meisten davon leben in den Regionen des globalen Südens mit mittlerem oder geringem Einkommen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) formuliert das Ziel, die chronische Hepatitis B bis zum Jahre 2030 zu eliminieren und hat dieses Ziel an diagnostische und therapeutische Kriterien geknüpft. Folglich sind die Kenntnis der regionalen Epidemiologie sowie einfache diagnostische Methoden zum Erreichen dieser Ziele unerlässlich.

Diese kumulativ konzipierte Promotionsschrift beschäftigt sich mit nur unzureichend bekannten Fragen der Diagnostik und der Therapieindikationsstellung für Patienten mit chronischer HBV-Infektion. Konkrete Fragestellungen sind:

- 1.) Wer sind die Patient*innen mit HBV in Deutschland, wo kommen sie her und wie dringend benötigen sie eine antivirale Therapie?
- 2.) Westafrika zählt zu den Regionen der Erde mit der höchsten HBV-Prävalenz und weist zudem eine hohe Migrationsrate nach Europa bzw. Deutschland auf. Können kostengünstige Serummarker bereits in den Heimatländern Anwendung finden, um eine HBV-Therapieindikation festzustellen?

Zur Bearbeitung der ersten Frage konnte ich in meiner ersten Publikation in einer retrospektiven Analyse 301 Patient*innen mit chronischer Hepatitis B aus einer infektiologischen Schwerpunktpraxis in Berlin einschließen. 61 % der Patient*innen hatten einen Migrationshintergrund und 26 % bei Erstpräsentation bereits eine Indikation für den Beginn einer medikamentösen Therapie. Für 76 Patient*innen konnte bei Erstdiagnose eine Leberfibrose und für 20 Patient*innen bereits eine schwere Fibrose oder Leberzirrhose diagnostiziert werden.

Zur Auseinandersetzung mit der zweiten Fragestellung wurden die Patient*innen aus Subsahara-Afrika in eine internationale Kohorte mit 1131 afrikanischen Patient*innen eingespeist. Anhand dieser Kohorte wurde der „Treat-B-Score“ entwickelt, der lediglich aus HBeAg Status und der Höhe der ALT mit einer Sensitivität von 85% und Spezifität von 77% die Empfehlungen für eine antivirale Therapie vorhersagen konnte.

Abschließend wurde in einer dritten Publikation in der retrospektiven Analyse von 944 afrikanischen Patient*innen mit chronischer Hepatitis B der Nutzen von quantitativem HBsAg zur Bestimmung der Schwere der Erkrankung oder der Indikation zum Beginn einer medikamentösen Therapie untersucht. Leider erwies sich dieser günstige Parameter als ungeeignet, Patienten für eine Therapie zu klassifizieren.

Als Einschränkung dieser Arbeit ist die einzeitige Beobachtung der Patient*innen zu nennen. Longitudinale Verläufe konnten nicht präsentiert werden und bieten einen Ansatzpunkt für weitere Forschungsprojekte. Des Weiteren fand eine Bestimmung der Hepatitis B Genotypen nur begrenzt statt und Mutationen wurden nicht betrachtet.

Diese Arbeit liefert eine weitere für die Deutschland wichtige Beschreibung der epidemiologischen Situation. Für (West)-afrikanische Patient*innen konnten wir zur Weiterentwicklung dringend benötigter nichtinvasiver und kostenreduzierender Diagnostik beitragen.

English

Around 257 million people worldwide are chronically infected with the hepatitis B virus, most of them live in the regions of the global south in low and middle income countries (LMIC). The World Health Organization aims the goal of eliminating chronic hepatitis B by 2030 and has linked it to diagnostic and therapeutic criteria. Consequently, knowledge of the regional epidemiology and simple diagnostic methods are essential to achieve these goals.

This doctoral thesis consists of cumulative publications. The subjects are the diagnostic assessments as well as the eligibility for treatment for patients with chronic HBV infection. Specific questions are:

- 1.) Who are the patients with HBV in Germany, where do they come from and how urgently do they need antiviral therapy?
- 2.) West Africa is one of the regions with the highest HBV prevalence and has a high rate of migration to Europe and Germany. Can inexpensive serum markers be used in home countries to determine the need of drug therapy?

To answer the first question, in my first publication I analyzed 301 patients with chronic hepatitis B in Berlin. Of these patients 61% had a migrant background and 26% met the

criteria for the start of drug therapy at the first presentation. Liver fibrosis was diagnosed for 76 patients and severe fibrosis or cirrhosis for 20 patients.

To address the second question, the patients from sub-Saharan Africa were merged into an international cohort of 1,131 African patients. Based on this, the “Treat-B-Score” was developed, which consists of the HBeAg status and the level of ALT and could predict the recommendations for the start of antiviral therapy of the EASL with a sensitivity of 85% and specificity of 77%.

In a third publication a retrospective analysis of 944 African patients with chronic hepatitis B examined the benefit of quantitative HBsAg for determining the severity of the disease or the indication to start drug therapy. This parameter turned out to be unsuitable for classifying patients for therapy.

One limitation of this work is the one-time observation of the patients. Longitudinal courses could not be presented and offer a starting point for further research projects. Furthermore, the determination of the hepatitis B genotypes was limited and mutations were not considered.

This work provides another important description of the epidemiological situation in Germany. For (West-) African patients we were able to contribute to the further development of urgently needed non-invasive and cost-reducing diagnostics.

1.2. Einführung

Im Rahmen der von den Vereinten Nationen (UN) im Jahre 2015 erarbeiteten Sustainable Development Goals (SDG, offizielle deutsche Übersetzung: Transformation unserer Welt: Die Agenda 2030 für nachhaltige Entwicklung) entwickelte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmalig eine umfassende Strategie zur Bekämpfung der viralen Hepatitiden. Vor dem Hintergrund einer Impfung gegen das Hepatitis B Virus (HBV) und hoch effektiver antiviraler Therapien gegen das Hepatitis B als auch Hepatitis C Virus (HCV) formuliert die WHO das Ziel, virale Hepatitiden als *major public health threat* bis 2030 zu eliminieren. Das Erreichen des Ziels wird mit einer Reduktion der Neuinfektionen um größer 90% sowie einer Reduktion der Letalität um über 65% definiert [1]. Die WHO geht im Jahre 2015 von weltweit 257 Millionen Menschen mit einer chronischen Hepatitis B Infektion aus. Das führt zu einer

geschätzten Zahl von 887.000 Toten durch HBV-Infektionen mit ihren entsprechenden Komplikationen und Spätfolgen alleine im Jahr 2015 [2,3]. Ohne verstärkte Maßnahmen zu Umsetzung dieser Ziele geht die WHO zwischen 2015 und 2030 von bis zu 20 Millionen Todesopfern durch virale Hepatitiden aus [1,4]. Die HBV-Infektion ist mit etwa 47% neben der HCV-Infektion hauptursächlich für diese möglichen Todesopfer [1]. Die Krankheitslasten durch Hepatitis B sind global sehr ungleich verteilt. Während Nord-West Europa und Nord-Amerika mit einer Prävalenz von unter 2 % zu den Niedrigprävalenzgebieten gehören, ist die Erkrankung insbesondere in West- und Subsahara-Afrika sowie im asiatisch-pazifischen Raum endemisch mit Prävalenzen bis über 6 % (über 10% in bestimmten Altersgruppen). Auffällig bei dieser globalen Verteilung ist insbesondere, dass die Hauptlast der Erkrankung von den Menschen aus Ländern mit niedrigen oder mittlerem Einkommen (low and middle income countries, LMIC) getragen wird [2,5–9].

Zum Erreichen der SDG-Ziele für 2030 formuliert die WHO fünf Kern-Interventionen. Neben der flächendeckenden Impfung von Kindern, der Verhinderung einer prä- oder perinatalen Übertragung von Müttern auf Kinder, der Verbesserung der Sicherheit bei medizinischen Interventionen und Transfusionen von Blutprodukten und der spezifischen Zuwendung zu Risikogruppen wird auch die Bereitstellung von Therapien für bereits infizierte Personen genannt. Auf globalem Niveau wird die Identifikation von >90% der chronisch infizierten Hepatitis B Patient*innen angestrebt, sowie die Bereitstellung zur medikamentösen Therapie für >80% derjenigen Patient*innen mit einer Therapieindikation [1,4].

Zur Umsetzung dieser Strategie bedarf es zum einen einer guten Kenntnis der regionalen Epidemiologie. Zum anderen sind vor dem Hintergrund der globalen Verteilung der Hepatitis B kosteneffektive und einfach durchzuführende diagnostische Methoden notwendig um auch in LMIC Patient*innen identifizieren zu können, die von einer Therapie voraussichtlich profitieren werden. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Beurteilung von Patient*innen mit chronischer Hepatitis B bei Erstdiagnose und der Indikationsstellung für eine medikamentöse Therapie.

Zunächst sollen eine kurze Darstellung der Grundlagen bezüglich Erreger, Erkrankung, Diagnostik und medizinischer Versorgung erfolgen. Auf dieser Basis wird dann die Fragestellung dieser Arbeit entworfen, die verwendeten Methoden dargestellt und die

Ergebnisse der publizierten Artikel kurz dargestellt. Abschließend erfolgt eine zusammenfassende Diskussion und Einbettung der Ergebnisse in den Forschungsstand.

1.2.1. Virologische Grundlagen und Reproduktionszyklus des Hepatitis B Virus

Das humane Hepatitis B Virus ist ein DNA-Virus mit acht bis zehn Genotypen, die eine spezifische geographische Verteilung aufweisen. Die virale Hülle besteht aus dem Protein HBsAg in einer Lipiddoppelmembran. Das aus HBcAg bestehenden Kapsid schließt die im Virus als rcDNA vorkommende Geninformation sowie eine virusspezifische Polymerase (HBV Pol/RT) ein. Die Virus-DNA mit einer Länge von 3,2 kb codiert für insgesamt sieben Proteine (HBeAg, HBcAg, PreS1/PreS2/HBsAg, HBV Pol/RT und HBx). In der Wirtszelle liegt die Virus-DNA hauptsächlich in Form der cccDNA als Mini-Chromosomen um den Zellkern vor. Es kann jedoch zu einer zufälligen Integration der Virus-DNA in das Wirtsgenom kommen. Diese integrierte DNA ist für den Reproduktionszyklus des Virus von geringer Bedeutung hat jedoch wichtige Implikationen bei der Diskussion um eine mögliche Heilung sowie bezüglich des kanzerogenen Potentials der Erkrankung. Das HBeAg wird aus der Zelle sezerniert. Es erfüllt eine noch nicht abschließend geklärte Funktion bei der Immunmodulation gegenüber dem Virus und ist für die klinische Stadieneinteilung von besonderer Bedeutung. Neben den funktionsfähigen Viruspartikeln sezernieren die infizierten Zellen auch Filamente und sphärische Partikel ohne Virus-DNA und damit ohne infektiöses Potential. Diese Partikel sind mit HBsAg besetzt und können je nach Phase der Infektion die Viruslast im Blut um ein Vielfaches übersteigen. In der Diagnostik und insbesondere bei der Impfung kommt dem HBsAg-Antikörper eine besondere Bedeutung zu [10–13].

1.2.2. Krankheitsverlauf und Phasen der Infektion

Die Übertragung des Hepatitis B Virus erfolgt perinatal/vertikal, über Blutaustausch, parenteral oder über die Schleimhäute. Infektiöses Material sind Blut, Speichel, Vaginalsekret, Ejakulat oder Menstruationsblut [7]. Das Risiko einer klinischen Manifestation einer akuten Hepatitis B steigt mit dem Alter der Patient*innen und liegt

bei bis zu 30% bei einer Erstinfektion im Alter von über 5 Jahren [6,14]. Zu akuten Komplikationen oder gar akutem Leberversagen kommt es in weniger als 1% der Fälle einer akuten Hepatitis B. Auch hier ist ein Risikoanstieg mit dem Alter der Patient*innen zu beobachten [6,8]. Das Hepatitis B Virus selbst ist nicht zytotoxisch. Der akute Schaden entsteht aufgrund der T-Zell-vermittelten Immunreaktion und Inflammation. Definitionsgemäß liegt eine chronische Hepatitis B vor, wenn die Infektion länger als 6 Monate besteht. Abhängig vom Alter chronifiziert die Erkrankung in bis zu 95% bei Neugeborenen, zu 20-30% bei Kindern im Alter von 1-5 Jahren und nur zu 5% bei Erwachsenen [6,8].

Das Risiko einer Chronifizierung betrifft immunsupprimierte Patient*innen, Menschen mit intravenösem Drogenkonsum, Hämodialysepatient*innen und insbesondere Kinder in den ersten 5 Lebensjahren [14]. Global gesehen ist die perinatale Übertragung von HBsAg positiven Müttern auf ihre Kinder die mit Abstand häufigste Ursache für eine chronische Hepatitis B. Das Übertragungsrisiko hängt dabei von der Expositionsmenge ab, d.h. von der im Blut der ansteckenden Person zirkulierenden Viruslast, die sich in den fünf Phasen der chronischen Infektion deutlich unterscheidet. Übertragungsraten von HBeAg positiven Müttern auf ihre Neugeborenen werden mit 70-100% in Asien und 40% in Afrika angegeben. Demgegenüber sinkt das Übertragungsrisiko bei HBeAg negativen Müttern auf 5-30% in Asien und 5 % in Afrika [2,8].

Der Krankheitsverlauf der chronischen Hepatitis B wird durch die aktuelle Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) von 2017 [11] und die Leitlinie der WHO von 2015 [7] in fünf Phasen unterteilt, wobei das Überspringen einzelner Phasen oder individuelle Verläufe möglich sind.

Die HBeAg positive chronische HBV Infektion ist durch eine hohe Viruslast und geringe Inflammationsvorgänge in der Leber gekennzeichnet. Insbesondere bei Infektion im frühen Kindesalter kann eine verlängerte Phase von bis zu 20 Jahren beobachtet werden. Aufgrund der fehlenden Immunreaktion kommt es in dieser Phase zu keinem akuten Leberschaden, wegen der hohen Viruslast und der Integration der Virus-DNA in das Genom der Hepatozyten besteht dennoch ein kanzerogenes Potential. Menschen in dieser ersten Phase sind hoch infektiös [6,11,13].

Während in der HBeAg positiven chronischen HBV Infektion eine spontane HBeAg Serokonversion sehr selten ist, zeigt die zweite Phase der Erkrankung (HBeAg positive

chronische Hepatitis B) einen Verlust der Immuntoleranz. Es kommt zu einem Anstieg der ALT bei leicht fallender Viruslast. Histologisch kann sich eine mittlere oder schwere Nekroinflammation und die Bildung einer signifikanten Leberfibrose zeigen. Ein Teil der Erkrankten verbleibt für Jahre in dieser Phase. Einhergehend mit den inflammatorischen Prozessen in der Leber haben Patient*innen in dieser Phase ein hohes Risiko eine Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln [6,11,13].

Die HBeAg negative chronische HBV Infektion ist historisch auch unter dem Begriff der „inactive Carrier“ bekannt. Diese Phase ist gekennzeichnet durch eine geringe Krankheitsaktivität. Die HBV-Viruslast wird geringer oder fällt gar unter die Nachweisgrenze. Die ALT befindet sich normalisiert, wobei einzelne Ausschläge möglich sind. Histologisch zeigt sich eine geringe Aktivität mit nur minimalen Nekroinflammationen und definitionsgemäß dem Fehlen einer Leberfibrose. Patient*innen in dieser Phase haben nur ein geringes Risiko Hepatitis B bezogene Komplikationen wie Leberzirrhose oder ein HCC zu entwickeln [6,11,13,15].

Als vierte Phase der Infektion wird die HBeAg negative Hepatitis B genannt. Hier kommt es zu einem fluktuierenden Anstieg der Serum HBV-DNA sowie der ALT. Die Leber zeigt Zeichen der Nekroinflammation und Fibrose. Patient*innen in dieser Phase haben ein gesteigertes Risiko für einen komplizierten Verlauf oder die Ausbildung einer Leberzirrhose oder eines HCC [6,11,13].

Als Fünftes wird die HBsAg negative Phase beschrieben. Diese Phase ist charakterisiert durch einen HBV-DNA Nachweis in der Leber, während die Serum-Marker nur sehr niedrige Werte aufweisen oder gar nicht nachweisbar sind. Sofern es zuvor noch nicht zur Ausbildung einer Leberzirrhose gekommen ist, geht diese Erkrankungsphase mit einer sehr guten Prognose einher. Bei Persistenz von HBV-DNA in der Leber besteht die Gefahr einer Reaktivierung der Erkrankung z.B. im Falle einer Immunsuppression [7]. Die Prävalenz dieser Phase nimmt mit dem Alter der Erkrankten zu [16].

Unbehandelt haben Patient*innen mit einer chronischen Hepatitis B eine kumulative 5-Jahres Inzidenz von 8-20% eine Leberzirrhose zu entwickeln [7,11]. Das Risiko hängt dabei wie oben beschrieben deutlich vom individuellen Krankheitsverlauf und der Infektionsphase ab [17]. Als wichtigster Risikofaktor für einen komplizierten Verlauf im

Sinne einer Leberzirrhose oder eines HCC wurde eine erhöhte Viruslast im Patient*innenserum festgestellt [18–20]. Die Bestimmung der Viruslast ist seitdem als bedeutende Säule bei der Diagnostik und Therapieentscheidung nicht mehr wegzudenken. Auf der Grundlage einer Leberzirrhose haben Patient*innen mit einer Hepatitis B Infektion ein Risiko von 3% pro Jahr ein HCC zu entwickeln [14]. Bei der Hepatitis B ist jedoch zu beachten, dass es auch ohne die Vorstufe einer Leberzirrhose zur Entstehung eines HCC kommen kann [11]. Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC werden männliches Geschlecht, Alter, schädlicher Alkoholkonsum, Rauchen, Co-Infektionen mit anderen Hepatitiden oder HIV, Diabetes mellitus oder ein metabolisches Syndrom, eine positive Familienanamnese, HBV Genotyp C und spezifische Mutationen genannt [6,11].

1.2.3. Diagnostik und Therapieindikation

Global gibt es vier wichtige Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Patient*innen mit Hepatitis B. Neben denen der WHO [7] und der EASL [11] sind auch die Leitlinien der Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) [21] und der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [22] von globaler Bedeutung. Für Deutschland gibt es eine S3 Leitlinie, die sich aktuell in Überarbeitung befindet [23].

Zur klinischen Diagnostik bei Verdacht auf eine Hepatitis B Infektion gehört neben der ausführlichen körperlichen Untersuchung die Anamnese mit besonderer Berücksichtigung der Familienanamnese [11]. Laborchemischer Screeningparameter ist das HBsAg. Isoliert positive HBsAg zeigen eine erfolgte Impfung. Die Bestimmung der HBcAk ist notwendig, um HBsAg negative Patient*innen zu identifizieren. Die IgM-HBcAk lassen sich in der frühen Phase der Infektion detektieren, während IgG-Ak im späteren Verlauf oder nach durchgemachter Infektion nachzuweisen sind [14]. Eine Bestimmung des HBeAg Status sowie der HBeAk ist für die Phaseneinteilung und Entscheidung zur Therapieindikation notwendig und gehört damit ebenso wie eine HBV-DNA-PCR zur initialen Diagnostik bei nachgewiesener Infektion. Eine Quantifizierung des HBsAg ist nicht Teil der Standarddiagnostik. Ebenso wird eine routinemäßige Gentyisierung nicht empfohlen. Zu den nicht HBV spezifischen Laboruntersuchungen bei Diagnosestellung wird die Bestimmung der Serumwerte für Aspartate Aminotransferase (AST), ALT, Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT), Alkalische

Phosphatase (AP), Bilirubin, Albumin, Gammaglobuline, ein Blutbild sowie der Gerinnungsparameter empfohlen. Darüber hinaus empfiehlt die EASL zur initialen Einschätzung einen abdominalen Ultraschall. Eine Bestimmung der intrahepatischen Krankheitsaktivität durch nichtinvasive Verfahren oder Leberbiopsien sollte in Fällen erfolgen, die sich mittels der zuvor genannten Diagnostik nicht eindeutig zuordnen lassen [11]. Aufgrund der möglicherweise schwerwiegenden Komplikationen einer Leberbiopsie sowie der eingeschränkten Durchführbarkeit insbesondere in LMIC haben die nicht invasiven Methoden der Leberbeurteilung den Goldstandard der Leberbiopsie in den meisten Fällen ersetzt. Die nichtinvasive Diagnostik unterteilt sich in zwei klinisch relevante Domänen. Einerseits existiert eine Vielzahl von auf Laborparametern basierenden Scores. Für diese Arbeit zu nennen sind der aspartat aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) als von der WHO empfohlener Score und die gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) [24] als für aus West-Afrika stammende Patient*innen mit chronischer HBV-Infektion entwickelter Score. Auf der anderen Seite gibt es die ultraschallgestützten Verfahren der transienten Elastographiemessung (TE, Fibroscan®) [25]. Beide Domänen haben ihre Schwächen insbesondere bei der graduellen Unterteilung der leichten oder mittleren Fibrose. Die belastbarsten Ergebnisse können an den beiden Rändern, also dem fehlenden Anhalt für eine Fibrose oder der Diagnose einer Leberzirrhose erbracht werden [25].

Die Identifikation von Patient*innen mit Indikation zum Beginn einer medikamentösen Therapie basiert im Wesentlichen auf drei Säulen: Viruslast, Entzündungsaktivität und Fibrose/Zirrhose/Nekroinflammation. Die EASL beschreibt fünf Konstellationen, in denen eine Therapie zu empfehlen ist.

Erstens die Kombination aus einer hohen Viruslast >2.000 IU/ml, eine Erhöhung der ALT über den Referenzwert (ULN) und/oder einer zumindest moderaten Nekroinflammation/Fibrose der Leber. Im Falle nicht eindeutiger Ergebnisse wird eine Leberbiopsie dann empfohlen, wenn aus dem Ergebnis eine Veränderung der therapeutischen Konsequenz resultieren könnte [25]. Zweitens wird für Patient*innen mit deutlich erhöhter Viruslast > 20.000 IU/ml und einer Erhöhung der ALT $> 2x$ ULN eine Therapie empfohlen, auch wenn keine Fibrose nachweisbar ist. Drittens wird eine Therapie empfohlen für alle Patient*innen mit Leberzirrhose und einer Viruslast im Serum oberhalb der Nachweisgrenze. Für die Entscheidung zur Therapieindikation für

die vierte und fünfte Gruppe werden über die oben genannten drei Säulen hinausgehende Informationen herangezogen. So wird für alle Patient*innen, die älter als 30 Jahre sind und sich in der Phase einer HBeAg positiven chronischen HBV Infektion befinden, der Beginn einer Therapie empfohlen. Abschließend kann für Patient*innen aufgrund komplizierter Verläufe in ihrer Familienanamnese eine Therapie erwogen werden [11]. Entsprechend des Ansatzes ‚Therapie als Prävention‘ definiert die EASL das Ziel einer antiviralen Therapie auch in der Senkung der Viruslast bei schwangeren Frauen, um damit die perinatale Infektionsgefahr zu reduzieren [11]. Die WHO spricht dahingegen keine besondere Empfehlung zur Behandlung schwangerer Frauen aus [7]. Zur Stadieneinteilung der Erkrankung und Indikationsstellung zum Beginn einer medikamentösen Therapie wird eine regelmäßige Beobachtung der Patient*innen empfohlen [11]. Insbesondere die für große Bevölkerungsanteile hohen Zugangshürden zur Gesundheitsversorgung in LMIC machen eine Erfüllung dieser Empfehlung häufig schwer. Point-of-care Diagnostik und einfache Entscheidungsbäume zum Therapiebeginn sind in diesen Konstellationen von besonderer Bedeutung.

1.2.4. Therapie und Prävention

Eine Impfung gegen das Hepatitis B Virus gibt es seit 1982 [6,8]. Die Empfehlung zum Zeitpunkt der ersten Impfdosis erfolgt auf der Grundlage der regionalen Prävalenz. Die WHO empfiehlt für alle Neugeborenen in Hochendemiegebieten unmittelbar postnatal die erste Impfdosis [8]. Vor dem Hintergrund einer vergleichsweise niedrigen Prävalenz und dem flächendeckenden Screening aller Schwangeren auf Hepatitis B empfiehlt die ständige Impfkommission (STIKO) für Deutschland die Impfung im Alter von zwei, vier und 11 Monaten [26]. Die Impfung gilt als sehr gut verträglich und sicher [7].

Zur Therapie der chronischen Hepatitis B gibt es grundsätzlich zwei Wirkstoffgruppen. Zum einen (PEGyliertes) Interferon alpha ((Peg)INF α) und zum anderen die nukleos(t)ide Analoga (NA). Die Rationale der Interferontherapie besteht in der Aktivierung einer Immunantwort zur langfristigen körpereigenen Viruskontrolle. Die über 48 – 52 Wochen zeitlich begrenzte Therapie [6,11,27] hat eine im Vergleich zur NA-Therapie höhere Rate an HBeAg Serokonversionen und auch eine höhere Rate an HBsAg Verlusten. Demgegenüber steht eine Vielzahl an unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Kontraindikationen für die Therapie mit Interferonen

[6,11,13]. Die alternative Therapiestrategie beruht auf der Langzeittherapie mit NA. Für die Erstlinientherapie empfehlen EASL und WHO nur die Verwendung von Wirkstoffen mit hoher Resistenzbarriere (Entecavir (ETV), Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), Tenofovir alafenamide (TAF)). Alle drei Wirkstoffe haben eine gute Verträglichkeit und können die Virusreplikation effektiv senken. Der Krankheitsfortschritt wird durch die NA Therapie aufgehalten und das Risiko einer Leberzirrhose oder eines HCC verringert. Häufig ist jedoch eine lebenslange Medikamenteneinnahme notwendig.

1.3. Fragestellung

Die im Rahmen dieser Promotion erstellten Publikationen beschäftigen sich alle mit der Beurteilung von Patient*innen mit therapienaiver chronischer Hepatitis B und der Indikation zum Beginn einer medikamentösen Therapie. Ausgehend von einer Analyse der lokalen epidemiologischen Situation in Berlin wird ein zweites Schritt die globale Dimension der Erkrankung in den Fokus gerückt. Die Fragestellungen der Arbeit sind:

- 1.) Wer sind die Patient*innen mit HBV in Deutschland, wo kommen sie her und wie dringend benötigen sie eine antivirale Therapie?
- 2.) Westafrika zählt zu den Regionen der Erde mit der höchsten HBV-Prävalenz und weist zudem eine hohe Migrationsrate nach Europa bzw. Deutschland auf. Können kostengünstige Serummarker bereits in den Heimatländern Anwendung finden, um eine HBV-Therapieindikation festzustellen?

Die gesamte Promotionsarbeit baut sich entlang der Fragestellung auf. In der ersten Publikation geht es vor allem um die deskriptive Analyse der regionalen epidemiologischen Situation in Berlin. Ausgehend von der Hypothese, dass sich die globale Verteilung der Hepatitis B auch in der sozialen Zusammensetzung der Patient*innen in Berlin wieder spiegelt, soll der Hepatitis B spezifische Gesundheitszustand der Patient*innen ermittelt werden. Hierauf aufbauend wird die Frage nach den Empfehlungen zum Beginn einer antiviralen Therapie in den folgenden zwei Publikationen in den Fokus gerückt. Im Rahmen der internationalen Forschungszusammenarbeit beziehen sich diese Arbeiten auf Patient*innen aus (West-)Afrika als global gesehenes Hochprävalenzgebiet und auch für Deutschland relevante Herkunftsregion von Migrant*innen. Vor dem Hintergrund der Situation in

LMIC wird die Frage bearbeitet, welche Informationen sich nutzen lassen, um über eine Therapieindikation zu entscheiden.

1.4. Material und Methodik

Alle von mir persönlich erhobenen Daten wurden aus dem Patient*innenkollektiv des Zentrum für Infektiologie Berlin/Prenzlauer Berg (ZIBP) extrahiert. Die Datengewinnung und -auswertung erfolgte retrospektiv und entsprechend der geltenden Datenschutzrichtlinien und der Satzung zur Sicherung Guter Wissenschaftlichen Arbeit der Charité Universitätsmedizin Berlin [28] sowie der geltenden Gesetze. Da ein informed-consensus der betroffenen Patient*innen für die retrospektive Datengewinnung nicht möglich war, erfolgte nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité (Antragsnummer EA4/061/16 vom 11.05.2016) die Datenerfassung in anonymisierter Form ohne Zustimmung der Patient*innen. Diese Daten bilden die Grundlage für die Publikation *Indication for Treatment and Severity of Disease in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection* im European Journal of Gastroenterology & Hepatology [29]. Für die im Journal of Hepatology veröffentlichte Publikation *Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa* [30] konnte ich aus den von mir erhobenen Daten einen Teil der europäischen Vergleichsgruppe liefern. Der Großteil der Daten für diese Publikation wurde von der Arbeitsgruppe um M. Lemoine und Y. Shimakawa im Rahmen des PROLIFICA-Program in The Gambia erhoben [31]. Für die dritte Publikation *Clinical utility of quantifying hepatitis B surface antigen in African patients with chronic hepatitis B* [32] im Journal of Viral Hepatitis konnte ich neben den oben genannten Daten auf die Daten der Arbeitsgruppe um Prof. R. Sombié in Burkina Faso, von der Arbeitsgruppe um Prof. V. Leroy in Grenoble und Prof. K. Lacombe aus Paris sowie von der Arbeitsgruppe um Dr. M. Lemoine in London zugreifen. Im Rahmen der multinationalen Forschungszusammenarbeit entwickelten sich teils enge Kontakte zu den oben genannten Arbeitsgruppen. Die auf Konferenzen persönlich oder über das Internet elektronisch geführten wissenschaftlichen Diskussionen spiegeln sich u.a. im gemeinsam verfassten Letter to the Editor des Journal of Hepatology zur *Clinical utility of TREAT-B score in African and non-African HBV-infected patients living in Europe* [33] wieder.

Für die Publikationen *Indication for Treatment and Severity of Disease in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection* sowie *Clinical utility of quantifying hepatitis B surface antigen in African patients with chronic hepatitis B* habe ich die retrospektiven statistischen Analysen mit IBM SPSS Statistics version 24 erstellt. Die jeweilig verwendeten statistischen Methoden werden in den Publikationen dargelegt.

1.5. Ergebnisse

Im Folgenden werden meine Publikationen kurz dargestellt, in den Kontext der gesamten Dissertation gestellt, sowie in Bezug zum Stand der wissenschaftlichen Forschung gesetzt.

1.5.1. Indication for Treatment and Severity of Disease in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection

Die Publikation im *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* befasst sich mit der epidemiologischen Situation der chronischen Hepatitis B Infektion in Deutschland am Beispiel des Patient*innenkollektivs einer großen Berliner Infektiologie-Praxis. Über einen Zeitraum von sieben Jahren gesammelte Daten konnten retrospektiv ausgewertet werden. Wir konnten die Krankheitslast der 301 in die Analyse eingeschlossenen Patient*innen bei Erstvorstellung ihrer therapienaiven chronischen Hepatitis B erfassen. Der größte Teil der Patient*innen befand sich zum Zeitpunkt der ärztlichen Vorstellung in der Phase der HBeAg negativen chronischen Hepatitis B Infektion mit dementsprechend niedriger Viruslast im peripheren Blut sowie fehlenden Zeichen für eine Leberfibrose oder Inflammation. Auf der Grundlage sonographiebasierter Elastographie konnte bei 35% der Patient*innen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits eine Leberfibrose festgestellt werden, sowie bei 7,4% elastographisch eine Leberzirrhose oder schwere Fibrose angenommen werden. Erwarteterweise konnte eine positive Korrelation zwischen der Elastographiemessung und der Höhe der Transaminasen im Serum festgestellt werden. Darüber hinaus war auch die Höhe der HBV-DNA-PCR positiv zum nicht-invasiv bestimmten Fibrosegrad korreliert. Insgesamt sahen wir bei 26% der Patient*innen eine Indikation zur antiviralen Therapie nach den Empfehlungen der EASL zum Zeitpunkt der Erstevaluation. Im Vergleich zu früheren

Studien unter Einschluss bereits an-therapierter Patient*innen waren die Zahlen etwas geringer bei weiterhin hohem Handlungsbedarf. In Übereinstimmung mit der globalen Verteilung der Hepatitis B und vorhergegangenen Veröffentlichungen konnten wir zeigen, dass die chronische Hepatitis B in Deutschland eng verknüpft mit einer Migrationsgeschichte ist und 61 % der Patient*innen einen Migrationshintergrund hatten [34,35].

1.5.2. Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa

Ausgehend von der Versorgungsproblematik chronisch kranker Patient*innen in West-Afrika mit einer unzureichenden Quote an diagnostizierten Fällen einer chronischen Hepatitis B [36], sowie einer nicht zufriedenstellenden therapeutischen Abdeckung für diagnostizierte Fälle mit Therapieindikation, befasst sich die Arbeit *Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa* [30] mit der Suche nach einem einfachen Algorithmus zur Identifikation von Patient*innen mit Therapieindikation.

Resultat der groß angelegten Studie mit 804 Patient*innen aus The Gambia und 327 Patient*innen in der europäischen Vergleichskohorte war die Entwicklung eines einfachen Scores zur Identifikation von Patient*innen mit Therapieindikation. Aus einem Set von 10 zur Verfügung stehenden Parametern konnte ein Score bestehend aus der Höhe der ALT sowie des HBeAg Status extrahiert werden. Als Referenz diente die Definition einer Therapieindikation der EASL von 2017 [11]. Die Ergebnisse der logistischen Regression konnten in diskrete Werte übersetzt werden, so dass der einfach zu berechnende TREAT-B-Score entstanden ist. Ein*e Patient*in kann zwischen 0-4 Punkte bekommen. Die Punkte summieren sich aus HBeAg negativ 0 Punkte, HBeAg positiv 1 Punkt und 0 Punkte für ALT < 20 IU/l, 1 Punkt für 20-39 IU/l, 2 Punkte für 40-79 IU/l und 3 Punkte für ≥ 80 IU/l. Je nach Situation kann die Gesamtpunktzahl, ab der eine antivirale Therapie eingeleitet werden sollte, gewählt werden. Je höher die Punktzahl gewählt wird, desto größer ist die Spezifität im Vergleich zur EASL 2107 Definition unter Einbußen der Sensitivität. Ein Maximum aus Sensitivität und Spezifität ergibt sich bei einem cut-off von ≥ 2 Punkten. Der neu entwickelte Score zeigte eine gute Übereinstimmung mit den Empfehlungen der EASL Leitlinie und war in Bezug auf

die area under receiver operating characteristic curve (AUROC) vergleichbar gut mit einem Score, der auch die PCR basierte Ermittlung der Viruslast beinhaltet. Der TREAT-B Score zeigte eine bessere Übereinstimmung mit den Empfehlungen der EASL als die Übereinstimmung zwischen EASL und WHO Empfehlungen. Es konnte gezeigt werden, dass auch für bestimmte Sub-Gruppen der Kohorte (nach Alter, Übergewicht, Leberzirrhose oder HBV-Genotyp) eine gute Übereinstimmung zu dem gewählten EASL-Standard erreicht werden konnte.

1.5.3. Clinical utility of quantifying hepatitis B surface antigen in African patients with chronic hepatitis B

Auf der Suche nach weiteren Parametern zur Evaluation einer chronischen Hepatitis B und insbesondere nach einfach und kosteneffektiv zu bestimmenden Prädiktoren für eine Therapieindikation entstand der Artikel *Clinical utility of quantifying hepatitis B surface antigen in African patients with chronic hepatitis B* im Journal of Viral Hepatitis [32].

In den aus verschiedenen internationalen Arbeitsgruppen zusammengetragenen Daten über therapienaive Patient*innen mit chronischer Hepatitis B konnten wir retrospektiv den Nutzen der quantitativen Bestimmung des HBsAg für Patient*innen aus Afrika ermitteln. Entgegen der erhofften Verwendbarkeit dieses Markers für die initiale Bewertung des Krankheitszustandes einer*s Patient*in konnten wir keine Korrelation zum Fibrosegrad, zu den Transaminasen oder gar zur Viruslast im peripheren Blut nachweisen. Auch eine Unterscheidung zwischen Patient*innen, die nach den aktuellen Empfehlungen der EASL eine antivirale Therapie benötigen und solchen die zunächst weiter unter Beobachtung bleiben sollten, war mithilfe des quantitativen HBsAg nicht möglich.

1.6. Diskussion

Die Bekämpfung der Hepatitis B bleibt global gesehen und auch in Deutschland eine Herausforderung. Zur ersten Fragestellung dieser Promotionsarbeit konnten wir zeigen, dass sich die globale Verteilung der Hepatitis B auch in der Zusammensetzung der Patient*innen in Berlin widerspiegelt. Einen Migrationshintergrund sahen wir bei 61 % der Patient*innen. Wir konnten zeigen, dass bei Erstvorstellung 35 % der Patient*innen

mindestens eine leichte Fibrose hatten und bei 26 % eine Therapieindikation bestand. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass es sich bei meiner Arbeit nicht um eine Prävalenzstudie handelt, sondern um eine Analyse von Daten von Patient*innen, die sich bereits in der ambulanten ärztlichen Versorgung befinden. Ob Hepatitis B spezifische Probleme initial zur ärztlichen Vorstellung führten oder es sich bei den Erstvorstellungen um Zufallsbefunde handelte, ist nicht erhoben worden. Die in meiner Arbeit festgestellte etwas niedrigere Krankheitslast in Bezug auf Fibrosegrad und Therapieindikation bei Erstvorstellung im Vergleich zu früher publizierten Daten verwundert nicht, da es sich bei früheren Studien hauptsächlich um hospitalisierte Patient*innen handelte [35]. Interessanterweise konnte in der Analyse der Daten keine Korrelation zwischen dem Alter der*s Patient*in und dem Grad der Fibrose festgestellt werden. Diese Feststellung steht im Einklang mit dem Konzept des phasenhaften Verlaufes der chronischen Hepatitis B im Rahmen dessen es zu einer Organschädigung aufgrund einer Inflammationsreaktion kommt und die kumulierte Zeit der Viruspersistenz weniger ins Gewicht fällt [6]. Wir konnten die Verteilung der Patient*innen auf die Phasen der Infektion bei Erstvorstellung zeigen, die Krankheitslast quantifizieren und benennen, wie viele Patient*innen bei Erstdiagnose bereits einer Therapie bedurften. Damit leistet unsere Studie einen weiteren wichtigen Baustein zur Erfassung der regionalen Infektionssituation mit chronischer Hepatitis B auf einem Feld mit nach Einschätzungen des Robert Koch Institut bis dato unzureichender Datenlage [37]. In Niedrigprävalenzgebieten scheint die spezifische Unterstützung von und die Fokussierung auf vulnerable Gruppen eine mögliche Strategie. Auf der globalen Ebene sind, neben den Anstrengungen zur flächendeckenden Impfung, eine Ausweitung der diagnostischen Möglichkeiten und eine flächendeckende Identifikation der Patient*innen mit Behandlungsindikation von besonderer Bedeutung [1].

Um eine suffiziente therapeutische Abdeckung zu erreichen, ist zunächst eine adäquate Diagnostik und das Stellen einer Therapieindikation notwendig [36]. Durch die Entwicklungen der letzten Jahrzehnte sind auch in LMICs Medikamente für die Dauerbehandlung chronisch kranker Hepatitis B Patient*innen erschwinglich geworden und eine antiretrovirale Therapie als nebenwirkungsarm und kosteneffektiv bestätigt worden [38,39]. Mit der Verfügbarkeit von therapeutischen Optionen schließt sich die zweite Fragestellung dieser Arbeit, wie Patient*innen die von einer Therapie profitieren

bestmöglich identifiziert werden können, an. In Afrika, für unsere Untersuchungen insbesondere West-Afrika, gibt es neben einer weiterhin hohen Prävalenz von HBsAg positiven Patient*innen einen großen Anteil an Infizierten, die nicht diagnostiziert sind [40]. Die Entwicklung des Treat-B-scores versucht diesem Problem Rechnung zu tragen und ermöglicht sowohl eine Vereinfachung des Entscheidungsbaumes zur Therapieindikation als auch eine Reduktion der diagnostischen Kosten. Wir konnten zeigen, dass der Treat-B-score eine bessere Übereinstimmung zu den Empfehlungen der EASL zeigt als beispielsweise der von der WHO zur Diagnostik in ressourcenorientierten Umfeldern empfohlene APRI-score. Im Rahmen der kritischen Diskussion der eigenen Ergebnisse ist hier insbesondere darauf hinzuweisen, dass die Hoffnung auf eine point-of-care Diagnostik und die Möglichkeit, eine Therapieempfehlung noch vor Ort aussprechen zu können, mit mehreren grundsätzlichen Schwierigkeiten verbunden ist. Zum einen ist die chronische Hepatitis B definiert als eine Infektion, die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten besteht, so dass bei Erstdiagnose eine Verlaufsbeurteilung oder zumindest Bestimmung der aktuellen Infektionsphase notwendig ist. Darüber hinaus empfiehlt die EASL, die Entscheidung zur Therapie vom Krankheits-Verlauf, der individuellen Krankheitslast sowie des Risikos für einen schweren Verlauf abhängig zu machen. Die Vereinfachung von Diagnostik und Therapieentscheidung ist den aktuellen Verhältnissen in West-Afrika problemorientiert angepasst, bringt aber die Gefahr mit sich, die Vereinfachung zum Standard zu machen und damit den Ausbau und die Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Mittel zu vernachlässigen. Diese Spannungsfelder sind selbstverständlich bekannt und spiegeln sich u.a. in der Strategie der WHO zur Bekämpfung der viralen Hepatiden wider [2,4,36].

Neben dem Ausbau der diagnostischen und therapeutischen Infrastruktur stellt selbstverständlich auch die Forschung zu weiteren möglicherweise prognostisch nutzbaren Parametern eine wichtige Säule der Weiterentwicklung von medizinischer Diagnostik dar. In den letzten Jahren hat die quantitative Bestimmung des HBsAg größere Aufmerksamkeit auf sich gezogen und sowohl als prognostischer Marker [41,42] als auch zum Therapieverlauf [43] einen wichtigeren Platz eingenommen. Entgegen der vielversprechenden Ergebnisse in europäischen oder asiatischen Kohorten konnten wir für afrikanischen Patient*innen keinen Nutzen des quantitativen

HBsAg zur Stadieneinteilung oder Frage der Therapieindikation feststellen. Die von uns publizierten Negativergebnisse sind vor dem Hintergrund der einzeitigen Datenerfassung und des fehlenden longitudinalen Verlaufs zu bewerten.

Diese Einschränkung gilt für alle drei Publikationen und stellt eine der größten Schwächen der Arbeit dar. Eine Beobachtung der Patient*innen im zeitlichen Verlauf ist für kommende Forschungsfragen von großem Interesse, um prognostische Faktoren für schwere Verläufe oder Komplikationen erheben zu können. Dabei besteht das bekannte Dilemma einmal etablierter Empfehlungen. Patient*innen nicht zu behandeln, die nach den gängigen Empfehlungen eine Indikation zur medikamentösen Therapie haben, um den therapienaiven Verlauf und möglichen prognostische Faktoren zu identifizieren, ist ethisch nicht vertretbar.

Als weitere Limitation unser Arbeiten kommt die fehlende genetische Analyse der Virusstämme zum Tragen. Nur in einer sehr kleinen Sub-population wurden die Genotypen des Hepatitis B Virus bestimmt und eine Analyse auf Gen-Mutationen fand gar nicht statt. Damit bleibt die Frage der spezifischen Diagnostik und Therapie entsprechend des Genotyps des Virus unbehandelt. Die Fokussierung auf Patient*innen aus Afrika und insbesondere West-Afrika und Sub-Sahara umfasst eine extrem große Population mit diversesten Bedingungen und bestenfalls groben Abschätzung der Prävalenz verschiedener Virus-Genotypen. Nicht desto trotz konnten wir in unseren Arbeiten eine hohe Fallzahl an Patient*innen einschließen und dadurch einen weiteren Beitrag zur Beschreibung der epidemiologischen Situation sowie zur diagnostischen Evaluation von Patient*innen mit chronischer Hepatitis B leisten.

Abschließenden ergeben sich Anforderungen und Fragestellungen an kommende Forschungsprojekte. Zunächst wäre eine zeitliche Beobachtung der Patient*innen von großem Interesse, um die klinischen Verläufe beschreiben zu können und Faktoren für Komplikationen, schwere Krankheitsverläufe oder auch protektive Faktoren identifizieren zu können. Des Weiteren wäre eine Effektivitätsanalyse über die Auswirkungen der Implementierung vereinfachter diagnostischer Entscheidungsbäume von Interesse. Die praxisnahe Beobachtung, welche Vorteile und Risiken solche Strategien insbesondere in LMICs beinhalten, ist für die weitere Forschung von Bedeutung. Als Drittes erscheint die Frage der Umsetzung individualisierter Medizin in dem Bereich der chronischen Hepatitis B insbesondere in LMIC als weitere

Herausforderung. Die Einbeziehung individueller Risiko- und Virusfaktoren bleibt ärztliche Verantwortung. Um diese Faktoren in Entscheidungen einbeziehen zu können, fehlt weiterhin Forschung, von der individuellen Virus-Genotypisierung bis hin zur Einbeziehung von sozialen Determinanten oder Komorbiditäten.

Das von der WHO ausgegebene Datum bis 2030 die viralen Hepatiden als *major public health threat* aus zu schalten, rückt immer näher. Die Herausforderungen bleiben weiter hoch und eine einfache Lösung zeichnet sich nicht ab.

1.8. Literatur

1. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016– 2021. Switzerland: Geneva. [Internet]. 2016 [cited 2020 Jan 11]. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> Last accessed January 2020
2. WHO. Global Hepatitis Report 2017. [Internet]. 2017 [cited 2020 Jan 11]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
3. WHO. WHO factsheet no. 204. [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 28]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/fact-sheets/fs204/en/>
4. WHO. WHO | Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030 [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 27]. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/>
5. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 2012 Mar 9;30(12):2212–9.
6. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2053–63.
7. WHO. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2020 Jan 11]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>
8. WHO. Weekly epidemiological record Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. 2017 Jul 7;27:369–392.
9. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, Thamm M. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013 May 1;56(5):707–15.
10. Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *Hepatology*. 2017 Nov 1;11(6):500–8.
11. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, Zoulim F, Tacke F. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug 1;67(2):370–98.
12. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. 60th Anniv Issue. 2015 May 1;479–480:672–86.
13. Gish RG, Given BD, Lai C-L, Locarnini SA, Lau JYN, Lewis DL, Schlupe T. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res*. 2015 Sep 1;121:47–58.
14. Herold G. Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung, unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold, Gerd; 2019.
15. Liu J, Yang H-I, Lee M-H, Jen C-L, Batrla-Utermann R, Lu S-N, Wang L-Y, You S-L, Chen C-J. Serum Levels of Hepatitis B Surface Antigen and DNA Can Predict Inactive Carriers With Low Risk of Disease Progression. *Hepatology*. 2016 Aug 1;64(2):381–9.

16. Hyun CS, Lee S, Ventura WR. The prevalence and significance of isolated hepatitis B core antibody (anti-HBc) in endemic population. *BMC Res Notes*. 2019 May 6;12(1):251.
17. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*. 2008 Jan 1;57(1):84.
18. Iloeje UH, Yang H-I, Chen C-J. Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL Revealed? *Liver Int*. 2012 Oct 1;32(9):1333–41.
19. Iloeje UH, Yang H, Su J, Jen C, You S, Chen C. Predicting Cirrhosis Risk Based on the Level of Circulating Hepatitis B Viral Load. *Gastroenterology*. 2006 Mar 1;130(3):678–86.
20. Chen Chien-Jen, Yang Hwai-I. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb 16;26(4):628–38.
21. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016 Jan 1;10(1):1–98.
22. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 67(4):1560–99.
23. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Sarrazin C, Dollinger MM, Schirmacher P, Dathe K, Kopp IB, Zeuzem S, Gerlich WH, Manns MP. Aktualisierung der S 3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. *Z Gastroenterol*. 11.07.2011. 2011 Jul 15;49(07):871–930.
24. Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, Goldin R, Njai H-F, Ndow G, Taal M, Cooke G, D'Alessandro U, Vray M, Mbaye PS, Njie R, Mallet V, Thursz M. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut*. 2016 Aug 1;65(8):1369.
25. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul 1;63(1):237–64.
26. AG 6-fach-Impfung (DTaP-IPV-Hib-HepB) der Ständigen Impfkommision (STIKO). Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der 6-fach Impfung (DTaP-IPV-Hib-HepB) nach dem 2+1-Impfschema. *Epid Bull*. 2020;26:3–21.
27. Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 Mar 1;5(99):314–23.
28. Charité Universitätsmedizin Berlin. Amtliches Mitteilungsblatt Nr. 208 [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 12]. Available from: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/charite/presse/publikationen/amtlich-mitteilungsblatt/2018/AMB180329-208.pdf
29. Post G, Shalev N, Baumgarten A, Shimakawa Y, Lemoine M, Krznaric I, Dupke S, Carganico A, Arastéh K, Ingiliz P. Indication for treatment and severity of disease in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;31(6). Available from:

- https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2019/06000/Indication_for_treatment_and_severity_of_disease.10.aspx
30. Shimakawa Y, Njie R, Ndow G, Vray M, Mbaye PS, Bonnard P, Sombié R, Nana J, Leroy V, Bottero J, Ingiliz P, Post G, Sanneh B, Baldeh I, Suso P, Ceesay A, Jeng A, Njai HF, Nayagam S, D'Alessandro U, Chemin I, Mendy M, Thursz M, Lemoine M. Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa. *J Hepatol.* 2018 Oct 1;69(4):776–84.
 31. PRevention Of Liver Fibrosis and Cancer in Africa [Internet]. Prolifica. [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://www.prolifica.africa/>
 32. Post, G., Howell, J., Sow, A., Ndow, G., Chemin, I., Lo, G., Cessay, A., Cohen, D., Njie, R., Toure, S., Diop, M., Sombie, R., Nana, J., Leroy, V., Lacombe, K., Bojang, L., Tacke, F., Toure-Kane, C., Ka, M., Mendy, M., Mboup, S., Thursz, M., Shimakawa, Y., Ingiliz, P. and Lemoine, M., Clinical utility of quantifying hepatitis B surface antigen in African patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2021, 28: 1003-1010. <https://doi.org/10.1111/jvh.13499>
 33. Yoshida K, Post G, Shimakawa Y, Thursz M, Brown A, Ingiliz P, Lemoine M. Clinical utility of TREAT-B score in African and non-African HBV-infected patients living in Europe. *J Hepatol.* 2019 Jun 1;70(6):1295–7.
 34. Stahmeyer JT, Becker H, Orlemann AL, Krauth C, Manns MP, Wedemeyer H. HBV-Infektionen in Deutschland – Versorgungskosten in einem Real-life-Setting. *Z Gastroenterol.* 2017 Nov 15;55(11):1103–12.
 35. Fischer C, Mauss S, Zehnter E, Bokemeyer B, Heyne R, Hüppe D. Epidemiologie und Klinik von Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) in Deutschland – Ergebnisse einer bundesweiten Querschnittstudie. *Z Gastroenterol.* 2012 May 1;50(01):22–9.
 36. Easterbrook PJ, Roberts T, Sands A, Peeling R. Diagnosis of viral hepatitis. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2017;12(3). Available from: https://journals.lww.com/co-hivandaids/Fulltext/2017/05000/Diagnosis_of_viral_hepatitis.17.aspx
 37. Steffen G, Sperle I, Leendertz SA, Sarma N, Beermann S, Thamm R, Bremer V, Zimmermann R, Dudareva S. The epidemiology of Hepatitis B, C and D in Germany: A scoping review. *PLOS ONE.* 2020 Mar 9;15(3):e0229166.
 38. Wong GL-H, Seto W-K, Wong VW-S, Yuen M-F, Chan HL-Y. Review article: long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Mar 1;47(6):730–7.
 39. Buti M, Brosa M, Casado MA, Rueda M, Esteban R. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009 Oct 1;51(4):640–6.
 40. Lemoine M, Thursz MR. Battlefield against hepatitis B infection and HCC in Africa. *J Hepatol.* 2017 Mar 1;66(3):645–54.
 41. Liaw Y-F. Clinical utility of HBV surface antigen quantification in HBV e antigen-negative chronic HBV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct 1;16(10):631–41.
 42. Cornberg M, Wong VW-S, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HL-Y. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol.* 2017 Feb 1;66(2):398–411.
 43. Liu J, Li T, Zhang L, Xu A. The Role of Hepatitis B Surface Antigen in Nucleos(t)ide Analogues Cessation Among Asian Patients With Chronic Hepatitis B: A Systematic Review. *Hepatology.* 2019 Sep 1;70(3):1045–55.

2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gerrit Post, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Diagnostik und Therapieindikation bei Patient*innen mit chronischer Hepatitis B (Diagnostic and treatment indication for patients with chronic Hepatitis B) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Gerrit Post hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Post G, Shalev N, Baumgarten A, Shimakawa Y, Lemoine M, Krznicaric I, Dupke S, Carganico A, Arastéh K, Ingiliz P. Indication for treatment and severity of disease in treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus infection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019.

Beitrag im Einzelnen:

- Gemeinsame Konzeption der Fragestellung und der Arbeitsplanung im Team sowie mit dem Arbeitsgruppenleiter P. Ingiliz.
- Eigenständige Erhebung der Patient*innendaten retrospektiv aus der Patient*innenverwaltungssoftware.
- Selbstständige Durchführung der statistischen Auswertung. Bei Problemen und Fragen bezüglich der statistischen Analysen erfolgte die Diskussion der Lösungswege und Interpretation der Ergebnisse insbesondere mit Y. Shimakawa, M. Lemoine und P. Ingiliz.
- Selbständiges Erstellen aller Abbildungen.
- Erstellung des kompletten Manuskripts. Nach Erstellen des ersten Entwurfes ausführliche Diskussion des Textes unter allen Autor*innen und insbesondere mit Y. Shimakawa, M. Lemoine und P. Ingiliz. Anschließend mehrfache Überarbeitung des Manuskripts und sprachliche Überarbeitung insbesondere mit N. Shalev.
- Anpassung des Manuskript an die Rückmeldungen und Kritiken der Reviewer.
- Abschließende Überarbeitung und letzte Änderungen für den Abdruck.

Publikation 2: Shimakawa Y, Njie R, Ndow G, Vray M, Mbaye PS, Bonnard P, Sombié R, Nana J, Leroy V, Bottero J, Ingiliz P, Post G, Sanneh B, Baldeh I, Suso P, Ceesay A, Jeng A, Njai HF, Nayagam S, D'Alessandro U, Chemin I, Mendy M, Thursz M, Lemoine M. Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa. J Hepatol. 2018.

Beitrag im Einzelnen:

- Für die eingeschlossenen Berliner Pat*ientinnen wurde von mir die Erhebung der Patient*innendaten retrospektiv aus der Patient*innenverwaltungssoftware vorgenommen. Diese Daten konnten einen Teil der europäischen Vergleichsgruppe

bilden die zur Validierung des neu entwickelten Scores genutzt wurde.

- Teilnahme an der Diskussion zum Manuskript und Review Prozess.

Publikation 3: Post G, Howell J, Sow A, Ndow G, Chemin I, Lo G, Cessay A, Cohen D, Njie R, Toure S, Diop M, Sombie R, Nana J, Leroy V, Lacombe K, Bojang L, Tacke F, Toure-Kane C, Ka M, Mendy M, Mboup S, Thursz M, Shimakawa Y, Ingiliz P, Lemoine M., Clinical utility of quantifying hepatitis B surface antigen in African patients with chronic hepatitis B. Journal of Viral Hepatitis. 2021.

Beitrag im Einzelnen:

- Gemeinsame Konzeption der Fragestellung und der Arbeitsplanung im Team sowie mit den Leitern der Arbeitsgruppe P. Ingiliz und M. Lemoine.

- Für die eingeschlossenen Berliner Patient*innen wurde von mir die Erhebung der Patient*innendaten retrospektiv aus der Patient*innenverwaltungssoftware vorgenommen. Die weiteren Daten wurden wie oben angegeben durch die Arbeitsgruppen im Senegal, Burkina Faso, The Gambia, Frankreich und Großbritannien erhoben.

- Selbstständige Durchführung der statistischen Auswertung. Bei Problemen und Fragen bezüglich der statistischen Analysen erfolgte die Diskussion der Lösungswege und Interpretation der Ergebnisse insbesondere mit Y. Shimakawa, M. Lemoine und P. Ingiliz.

- Selbständiges Erstellen aller Abbildungen.

- Erstellung des kompletten Manuskripts. Nach Erstellen des ersten Entwurfes ausführliche Diskussion des Textes unter allen Autor*innen und insbesondere mit Y. Shimakawa, P. Ingiliz und M. Lemoine. Anschließend mehrfache Überarbeitung des Manuskript und sprachliche Überarbeitung insbesondere mit M. Lemoine.

- Anpassung des Manuskript an die Rückmeldungen und Kritiken der Reviewer.

- Abschließende Überarbeitung und letzte Änderungen für den Abdruck.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

3. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

3.1. Indication for treatment and severity of disease in treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus Infection

Post G., Shalev N., Baumgarten A., Shimakawa Y., Lemoine M., Krznaric I., Dupke S., Carganico A., Arastéh K., Ingiliz P. Indication for treatment and severity of disease in treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun;31(6).

<http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001409>

3.2. Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa

Shimakawa Y., Njie R., Ndow G., Vray M., Mbaye P.S., Bonnard P., Sombié R., Nana J., Leroy V., Bottero J., Ingiliz P., Post G., Sanneh B., Baldeh I., Suso P., Ceesay A, Jeng A, Njai HF, Nayagam S, D'Alessandro U, Chemin I, Mendy M, Thursz M., Lemoine M.

Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa. *J Hepatol.* 2018 Oct 1;69(4):776–84.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.024>

3.3. Clinical utility of quantifying hepatitis B surface antigen in African patients with chronic hepatitis B

Post, G., Howell, J., Sow, A., Ndow, G., Chemin, I., Lo, G., Cessay, A., Cohen, D., Njie, R., Toure, S., Diop, M., Sombie, R., Nana, J., Leroy, V., Lacombe, K., Bojang, L., Tacke, F., Toure-Kane, C., Ka, M., Mendy, M., Mboup, S., Thursz, M., Shimakawa, Y., Ingiliz, P. and Lemoine, M., Clinical utility of quantifying hepatitis B surface antigen in African patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2021, 28: 1003-1010.

<https://doi.org/10.1111/jvh.13499>

4. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

5. Komplette Publikationsliste

5.1. Publikationen

1. Shimakawa Y., Njie R., Ndow G., Vray M., Mbaye P.S., Bonnard P., Sombié R., Nana J., Leroy V., Bottero J., Ingiliz P., Post G., Sanneh B., Baldeh I., Suso P., Ceesay A, Jeng A, Njai HF, Nayagam S, D'Alessandro U, Chemin I, Mendy M, Thursz M., Lemoine M. Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa. *J Hepatol.* 2018 Oct 1;69(4):776–84. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.024>
Journal Impact Factor 2018: 18.946
2. Post G., Shalev N., Baumgarten A., Shimakawa Y., Lemoine M., Krznicar I., Dupke S., Carganico A., Arastéh K., Ingiliz P. Indication for treatment and severity of disease in treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun;31(6).
<http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001409>
Journal Impact Factor 2019: 2.251
3. Post, G., Howell, J., Sow, A., Ndow, G., Chemin, I., Lo, G., Cessay, A., Cohen, D., Njie, R., Toure, S., Diop, M., Sombie, R., Nana, J., Leroy, V., Lacombe, K., Bojang, L., Tacke, F., Toure-Kane, C., Ka, M., Mendy, M., Mboup, S., Thursz, M., Shimakawa, Y., Ingiliz, P. and Lemoine, M., Clinical utility of quantifying hepatitis B surface antigen in African patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2021, 28: 1003-1010. <https://doi.org/10.1111/jvh.13499>
Journal Impact Factor 2021: 3.517
4. Lemoine M., Assoumou L., Girard P.-M., Valantin M.A., Katlama C, De Wit S, Campa, P., Rougier, H., Meynard, J.-L., Necsoi, C., Huefner, A.D., Van Luzen, J., Schulze zur Wiesch, J., Bastard, J.-P., Fellahi, S., Mauss, S., Stankov, M.V., Baumgarten, A., Post, G., Serfaty, L., Ratziu, V., Menu, Y., Schlue, J., Bedossa, P., Capeau, J., Costagliola, D., Behrens, G., Ingiliz, P., Screening HIV Patients at Risk for NAFLD Using MRI-PDFF and Transient Elastography: A European Multicenter Prospective Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatolog.* 2022 Apr 15.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.03.048>
Journal Impact Factor 2021: 13.576

5. Yoshida K, Post G, Shimakawa Y, Thursz M, Brown A, Ingiliz P, Lemoine M. Clinical utility of TREAT-B score in African and non-African HBV-infected patients living in Europe. *J Hepatol.* 2019 Jun 1;70(6):1295–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.008>
Journal Impact Factor 2019: 20.582

5.2. Vorträge und Präsentationen

4. Clinical-Case: Patient with chronic hepatitis B and liver cirrhosis. Workshop-Talk am 12.10.2019 auf dem *8th Berlin Meeting on HIV and viral Hepatitis*, Berlin.

6. Danksagung

Ich danke zuallererst meinen Betreuern Dr. Patrick Ingiliz und Priv. Doz. Dr. Keikawus Arastéh für ihre Offenheit und ihr Engagement mir unermüdlich bei der Erstellung dieser Arbeit zur Seite zu stehen. Ich danke ihnen für ihre wissenschaftlich wertvolle und inspirierende, darüber hinaus persönlich weiterbringende und prägende Betreuung und Förderung. Ohne sie wäre mein Einstieg in die medizinische Forschung nicht möglich gewesen.

Darüber Hinaus möchte ich meinen Dank an Dr. Yusuke Shimakawa und Dr. Maud Lemoine richten. Ihre Anleitung, Hilfestellung und die gemeinsamen, immer kollegial geführten Diskussionen waren existenziell für diese Arbeit. Die internationale Zusammenarbeit und Kooperation im Rahmen dieser Forschungsarbeit waren für mich bedeutende Motivationsquelle und Ansporn mit der Arbeit fort zu fahren.

Mein verbindlichster Dank geht an alle Mitautor*innen und Mitarbeiter*innen der beteiligten Arbeitsgruppen. Sie haben mir gezeigt, dass erfolgreiche Forschung und eine Verbesserung der medizinischen Versorgung für unsere Patient*innen nur mit gemeinsamer und kooperativer Anstrengung möglich ist.

Herzlich bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freund*innen, die mich in dieser zum Teil sehr anstrengenden Zeit bedingungslos unterstützt haben. Insbesondere meiner Mutter Elke Post, meinen Großeltern Hanna und Wolfgang Post sowie Margit und Hans Meerbach möchte ich für ihre Unterstützung und ihren Zuspruch danken.

Abschließend geht mein Dank an alle beteiligten Patient*innen und ihre Familien. Diese Forschung ist nur durch sie möglich und es ist meine Hoffnung ihnen durch meine Arbeit einen kleinen Teil zurück zu geben.