

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
des Zentrums für Innere Medizin

Direktor: Prof. Dr. Ansgar W. Lohse

## **Direkter Vergleich der Effektivität antiviraler Medikamente zur Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Marcel Grube  
aus Bassum

Hamburg 2018

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.11.2018**

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

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Lüth**

**Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: PD Dr. Nicole Lüneburg**

## Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung .....	5
2. Einleitung .....	6
2.1 Epidemiologie.....	6
2.2 Virologie.....	6
2.3 Krankheitsverlauf .....	7
2.4 Diagnostik und Therapie-Monitoring.....	9
2.5 Ziele der Therapie und Indikationsstellung.....	10
2.6 Antivirale Therapieoptionen.....	12
2.6.1 Alpha-Interferone .....	12
2.6.2 Entecavir.....	14
2.6.3 Tenofovir .....	15
2.6.4 Lamivudin.....	16
2.6.5 Telbivudin.....	17
2.6.6 Adefovir.....	17
2.7 Vergleich zwischen Entecavir und Tenofovir .....	18
3 Material und Methoden .....	19
4 Ergebnisse.....	21
4.1 Studie 1: Nukleos(t)id-behandelte Patienten versus unbehandelte Patienten.....	21
4.1.1 Baseline-Charakteristika.....	21
4.1.2 Virämie .....	24
4.1.3 ALT-Normalisierung .....	26
4.1.4 HBeAg-Status.....	28
4.1.5 HBsAg-Status .....	28
4.1.6 Fibrorestadium .....	30

4.2 Studie 2: Lamivudin versus Entecavir/Tenofovir.....	31
4.2.1 Baseline-Charakteristika.....	31
4.2.2 Virämie .....	35
4.2.3 ALT-Normalisierung .....	37
4.2.4 HBeAg-Status .....	39
4.2.5 HBsAg-Status .....	40
4.2.6 Fibroestadium .....	42
4.3 Studie 3: Entecavir versus Tenofovir .....	43
4.3.1 Baseline-Charakteristika.....	43
4.3.2 Virämie .....	46
4.3.3 ALT-Normalisierung .....	48
4.3.4 HBeAg-Status .....	49
4.3.5 HBsAg-Status .....	50
4.3.6 Fibroestadium .....	51
5 Diskussion .....	52
6 Zusammenfassung .....	61
7 Abkürzungsverzeichnis .....	63
8 Literaturverzeichnis .....	65
9 Danksagung .....	70
10 Lebenslauf .....	71
11 Eidesstattliche Versicherung .....	73

## 1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Eine chronische Hepatitis-B-Virusinfektion kann im langfristigen Verlauf über das Stadium einer Leberfibrose zu einer irreversiblen Leberzirrhose führen. Patienten mit einer chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion haben überdies ein erhöhtes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). Eine Therapieindikation der Hepatitis B Virusinfektion ist daher nach der S3-Leitlinie bei Patienten mit hohen Viruslasten (> 2000 IU/mL) in Kombination mit persistierend erhöhten Transaminasen oder dem Nachweis einer mittelgradigen Leberfibrose (Stadium II) gegeben.

Dabei kommen verschiedene antiviral wirksame Nukleotid- (Adefovir und Tenofovir) und Nukleosid-Analoga (Lamivudin und Entecavir) zum Einsatz. Ziele der Therapie sind die vollständige Virussuppression bezogen auf die HBV-DNA im Serum unterhalb der Nachweisgrenze, die Normalisierung der Leberenzyme, die Abnahme der entzündlichen Aktivität bzw. die Regression einer Fibrose und die Verhinderung möglicher Langzeitschäden (Leberzirrhose, hepatische Dekompensation, HCC, Transplantation und Tod). Es gibt nur begrenzte Daten zu der Wirksamkeit der (neuen) antiviralen Medikamente außerhalb kontrollierter klinischer Studien.

Mit dieser Dissertation soll im ersten Schritt die Effizienz einer Nukleos(t)id-Analoga-Behandlung (gemessen an der Virussuppression unterhalb der Nachweisgrenze während der Therapie, biochemisches Therapieansprechen, Fibroseregression) im Vergleich zu keiner Therapie in einer „real-life“ Kohorte gezeigt werden.

Hierbei soll untersucht werden, ob neue antivirale Substanzen (Tenofovir, Entecavir) den älteren Substanzen mit einer niedrigeren Resistenzbarriere in der oben beschriebenen Therapieeffizienz überlegen sind.

Außerdem soll gezeigt werden, ob es einen Unterschied in der Wirksamkeit der neuen hochpotenten antiviralen Medikamente (Tenofovir verglichen mit Entecavir) gibt.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Epidemiologie**

Mit einer Seroprävalenz des Hepatitis-B-Surface-Antigen (HBsAg) von 3,61% weltweit und damit einer absoluten Zahl von über 248 Millionen chronischen Infektionen zählt die Hepatitis-B-Infektion zu einer der häufigsten chronisch-infektiösen Erkrankungen. Die Seroprävalenzen unterscheiden sich in den unterschiedlichen Regionen deutlich. So ist die HBsAg-Prävalenz in afrikanischen Ländern besonders hoch (>8%), wohingegen sie in West-Europa und Amerika unter 2% liegt (Schweitzer et al., 2015). Serologische Analysen deuten darauf hin, dass ca. ein Drittel der Weltbevölkerung Kontakt zum Hepatitis-B-Virus hatten (Papatheodoridis et al., 2012a). Schätzungsweise ein Drittel aller Leberzirrhosefälle bzw. die Hälfte der Fälle hepatozellulärer Karzinome weltweit werden durch die chronische Hepatitis-B-Infektion (CHB) verursacht. In diesem Zusammenhang werden ca. 600.000 Todesfälle/Jahr dieser Infektionserkrankung zugerechnet (Shepard et al., 2006).

### **2.2 Virologie**

Das Hepatitis-B-Virus (HBV) gehört zur Familie der Hepadnaviridae, eine Familie von kleinen behüllten Viren. Eine Infektion führt zu einer akuten Hepatitis B, die in eine chronische HBV-Infektion übergehen kann. Es handelt sich um sphärische Partikel mit einem Durchmesser von ca. 42 nm, die nach dem Erstautor einer elektronenmikroskopischen Studie auch Dane-Partikel genannt werden (Dane et al., 1970). Die äußere Hülle des Virions bildet das Oberflächenprotein Hepatitis-B-Surface-Antigen, das in S (=small), M (=medium) und L (=large)-Proteine unterteilt werden kann (Seeger and Mason, 2015). Das HBsAg stellt beim Virion die Verbindung zur Wirtszelle her und kann vom infizierten Hepatozyten als eigenständige, ca. 21 nm große filamentöse und sphärische, nicht infektiöse Virosomen sezerniert werden (Janssen et al., 2012).

Unter dieser äußeren Hülle befindet sich das Hepatitis-B-core-Antigen (HBcAg), welches als Untereinheit des ikosaedrischen Kapsids die Verpackung der viralen DNA bildet (Seeger and Mason, 2015). Bei der Virus-DNA handelt es sich um einen teilweise doppelsträngigen, zirkulären, aber nicht vollständig geschlossenen Strang.

Das Genom wird durch einen nicht-kodierenden (-)-Strang, welcher revers-komplementär zur mRNA ist, und einen kodierenden (+)-Strang gebildet (Beck and Nassal, 2007). Die HBV-DNA kodiert für 7 Proteine, das preCore, core, pol, HBx und die drei Oberflächenproteine S, M und L. Das core-Protein repräsentiert das HBcAg und das preCore-Protein das sogenannte Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg). Dieses ist ein sekretorisches Protein, welches in der HBeAg-positiven, hochvirämischen Phase der HBV-Infektion im Serum zu detektieren ist und von welchem vermutet wird, dass es die antivirale Immunreaktion inhibiert. Pol codiert die HBV-Polymerase, die prägenomische HBV-RNA in HBV-DNA revers transkribiert. Das HBx-Protein reguliert die effiziente Transkription der cccDNA (covalently closed circular DNA) im infizierten Hepatozyten (Seeger and Mason, 2015).

### **2.3 Krankheitsverlauf**

Die chronische HBV-Infektion lässt sich in 4 Phasen einteilen (EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virusinfection, 2012). Die immuntolerante, die immunreaktive HBeAg-positive, die eines inaktiven HBsAg Carrier-Status und die HBeAg-negative Phase. Die drei großen internationalen Vereinigungen für Leberforschung (American Association of the study of liver diseases (AASLD), European Association for the study of the liver (EASL) und Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL)) definieren diese vier Phasen gleich, wobei die Nomenklatur dieser leicht differiert (Croagh and Lubel, 2014). Dabei muss erwähnt werden, dass nicht alle Phasen von jedem chronisch HBV-infizierten Patienten durchlaufen werden.

Die Phase der Immuntoleranz ist gekennzeichnet durch eine HBeAg-Positivität ohne hohe Wahrscheinlichkeit auf ein spontanes Verlieren des HBeAg und einer hohen HBV-Replikation von ca.  $>2 \times 10^6$  -  $2 \times 10^7$  IU/mL, gemessen an dem Serumspiegel der HBV-DNA. Diese Phase ist charakterisiert durch minimale bzw. nicht vorhandene Entzündungszeichen in der Leberbiopsie und noch normwertigen Leberenzymwerten. Hauptsächlich entscheidend sind die Werte der v.a. in der Leber vorkommenden Alanin-Aminotransferase (ALT) (Croagh and Lubel, 2014). Solch eine Phase findet sich insbesondere bei perinatal infizierten Kindern und jungen Erwachsenen.

Die darauffolgende immunreaktive Phase ist vor allem durch HBeAg-Positivität, niedrigere Serum HBV-DNA-Werte, hohe oder fluktuierende Leberenzym-Werte und eine stärkere nekrotische Entzündungsaktivität und damit durch eine schneller voranschreitende Leberfibrose charakterisiert. Diese Phase findet sich vor allem bei Infizierten im Erwachsenenalter oder nach Jahren der Immuntoleranz. Dabei kann dieser Abschnitt Wochen bis Jahre andauern und geht mit einer erhöhten Rate an Spontankonversionen von HBeAg-Positivität zu Negativität einher (infection, 2012, Croagh and Lubel, 2014). Das Ende der immunreaktiven Phase kennzeichnet die Serokonversion von HBeAg zu HBeAg-Antikörpern und führt damit zum Verlust dieses Antigens im Serum und dem Auftreten von Antikörpern gegen HBeAg. Während dieser Phase ist die antivirale Therapie individuell abzuschätzen und kann die Wahrscheinlichkeit der HBeAg-Serokonversion erhöhen (Thomas, 2007).

In der Phase des inaktiven HBsAg-Carrier-Status kommt es zu einem scheinbaren Verschwinden der CHB und kann damit nach der Serokonversion zu anti-HBe-Antikörpern auftreten. Die Viruslast im Serum ist niedrig bzw. gar nicht messbar, die Aminotransferasen normalisieren sich und die Entzündungsreaktion der Leber geht zurück. Zur Klassifikation in diese Kategorie hat der Patient über den Zeitraum von mindestens einem Jahr eine Viruslast von unter 2000 IU/ml und ALT-Werte im Normbereich ( $<40$  IU/ml) vorzuweisen (infection, 2012, Croagh and Lubel, 2014). In diesem Stadium sinkt auch die Wahrscheinlichkeit an einer Leberfibrose/ -zirrhose und HCC zu erkranken (Papatheodoridis et al., 2012b). Eine fortlaufende Therapie in diesem Stadium ist nicht indiziert, da es das Verschwinden des HBsAg nicht beschleunigt (Thomas, 2007).



Kommt es zu einer erneuten Reaktivierung des Immunsystems bei HBeAg-Negativität wird von einer HBeAg-negativen CHB gesprochen. Diese Phase kann entweder direkt nach der Serokonversion oder Jahre nach der inaktiven CHB folgen (infection, 2012). Sie ist charakterisiert durch eine durchgehend hohe Viruslast (>2000 IU/ml), erhöhte Transaminasen und einer moderaten Hepatitis mit Leberfibrose/ -zirrhose als Folge. In Patienten dieser Phase dominieren Hepatitis-B-Virione mit Mutationen in den Precore- und Basalcore-Promotor-Regionen, die wenig bzw. gar kein HBeAg mehr bilden können.

HBeAg-negative Patienten und solche mit erhöhten ALT-Werten haben eine höhere Wahrscheinlichkeit an Folgeerscheinungen zu erkranken als HBeAg-positive Patienten (Croagh and Lubel, 2014).

Die Therapieindikation ist in diesen Fällen meist gegeben, um solche sekundären Langzeitfolgen zu verhindern (Thomas, 2007). Dieses Stadium der chronischen Hepatitis-B ist aktuell die weltweit vorherrschende Form (Hadziyannis, 2011).

Zur Ausheilung der CHB kommt es beim Verlust des HBsAg und einer Serokonversion nach anti-HBs. Dabei kann weiterhin HBV-DNA in der Leber gefunden werden und die Patienten haben zudem immer noch ein erhöhtes Risiko an einem HCC zu erkranken, wenn es bereits vor der Ausheilung zu zirrhotischen Veränderungen der Leber gekommen ist (infection, 2012).

#### **2.4 Diagnostik und Therapie-Monitoring**

Äußert sich der Verdacht auf eine akute oder chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus kann dieser mit laborchemischen Parametern bestätigt werden. Es bieten sich verschiedene Laborwerte zur Diagnostik der Hepatitis-B an. Die CHB bestätigt sich durch das Vorhandensein von HBsAg und positivem HBV-DNA-Nachweis durch PCR über 6 Monate im Serum. Die Patienten werden je nach Schweregrad der Erkrankung alle 3 bis 12 Monate zur Kontrolle erneut serologisch untersucht (Cornberg et al., 2011).

Ist die CHB verifiziert, wird individuell über den Einsatz antiviraler Therapeutika (siehe Abschnitt 2.5 Therapie) entschieden. Als Marker des Therapieerfolges eignen sich die Virämie, gemessen als HBV-DNA im Serum, der Verlauf des HBsAg, das HBeAg bzw. das Auftreten von HBeAg-Antikörpern und klinisch-chemische Labortests, wie z.B. Leberentzündungsparameter (ALT, AST), Lebersyntheseparameter (Cholinesterase, Quick-Wert, Albumin), Blutbild und Prothrombinzeit (Cornberg et al., 2011).

## **2.5 Ziele der Therapie und Indikationsstellung**

Ziel der Therapie ist die Senkung der Morbidität und Mortalität der chronischen HBV-Infektion und die Vermeidung von Sekundärschäden durch das Hepatitis-B-Virus. Dazu zählen vor allem die Entstehung von Leber-assoziierten Erkrankungen, die über das Stadium einer Leberfibrose zu einer irreversiblen Leberzirrhose führen können (Tang et al., 2014).

CHB-Patienten haben im Verlauf ihrer Erkrankung ein kumulatives Risiko von 15% bis 40% eine Leberzirrhose zu entwickeln und eine Wahrscheinlichkeit von 2% bis 5% an einem HCC zu erkranken (Fattovich et al., 2004). Durch die alten (v.a. Lamivudin und Adefovir) und neuen (Entecavir und Tenofovir) Nukleos(t)id-Analoga können diese Risiken signifikant vermindert werden (Rapti and Hadziyannis, 2015). Nachteile der Nukleos(t)id-Analogtherapie sind die meist lebenslangen Nachuntersuchungen, kaum vorhandene Effekte auf die HBsAg-Level und die Möglichkeit zur Entwicklung einer Resistenz gegen diese Therapeutika (Koumbi, 2015).

Indiziert ist die lebenslange Therapie deshalb bei allen Patienten mit kompensierter und dekomensierter Zirrhose, um den Krankheitsverlauf zu verlangsamen bzw. umzukehren. Bei kompensierter Leberzirrhose (Child A) sollte außerdem die Möglichkeit einer zeitlich limitierten Interferontherapie geprüft werden. Zur initialen Einschätzung des Leberzustands wird zunehmend häufiger die transiente Leberelastographie (Fibroscan) angewendet, bei der mit einem Niederfrequenzschallkopf ein Impuls erzeugt wird, der in der Leber anhand der Ausbreitungsgeschwindigkeit Rückschlüsse auf den Anteil des Bindegewebes gibt (Tang et al., 2014, Friedrich-Rust et al., 2010).

Hohe Werte deuten dabei auf einen hohen Anteil an Bindegewebe in der Leber hin. Patienten mit Leberelastographie-Werten über 11 kPa und der Anwesenheit von HBV-DNA sollten einer antiviralen Therapie zugeführt werden (Sarri et al., 2013). Für Patienten mit Werten unter 11 kPa und ohne Erhebung solcher Elastogramm-Werte sind die HBV-DNA, ALT-Werte und das histologische Fibroestadium ausschlaggebend für eine Therapieindikation (WHO, 2015). Laut der Clinical Practice Guideline der EASL gibt es verschiedene Szenarien, um Patienten als therapiepflichtig einstufen zu können (infection, 2012).

Patienten mit einer Viruslast  $>2.000$  IU/ml in Verbindung mit einem Leberfibrosestadium von mindestens F2 oder in Verbindung mit erhöhten Transaminasen (ALT  $>2$  ULN) gelten als therapiepflichtig. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose wird die antivirale Therapie generell empfohlen.

Zur endgültigen Therapieentscheidung bei Patienten mit einer Viruslast  $>20.000$  IU/ml, HBeAg-Status negativ und normwertigen Transaminasen sollte eine Leberbiopsie erwogen werden. Bei einer moderaten Leberfibrose ist eine Therapie indiziert. Für chronisch Hepatitis-B-infizierte unter 30 Jahren und normwertigen Transaminasen besteht keine Indikation, da wahrscheinlich von einer Immuntoleranz ausgegangen werden kann (infection, 2012).

Die im November 2015 veröffentlichte Guideline von der American Association for the Study of Liver Diseases kommt zu ähnlichen Therapieempfehlungen (Terrault et al., 2016). Zusätzlich wird empfohlen bei aktiver CHB mit ALT  $<2$  ULN und HBV-DNA unter der Nachweisgrenze Patienten über 40 Jahre, vorangegangenen Therapien, positiver Familienanamnese für ein HCC und extrahepatischen Manifestationen zu therapieren (Terrault et al., 2016).

Als Therapieziele eignen sich bestimmte laborchemische und histologische Surrogatmarker. HBV-DNA-Level unter 2000 IU/ml bzw. der fehlende Nachweis desselben und der Verlust des HBsAg/HBeAg unter Serokonversion zu HBsAg/HBeAg-AK sind zwei zu verfolgende Ziele.

Die dauerhafte Normalisierung der Transaminasen (z.B. ALT <50 U/ml bei Männern und <35 U/ml bei Frauen), sowie die Abnahme des Fibrorestadiums bzw. der entzündlichen Aktivität sind genauso anzustreben, wie die Verhinderung von potentiellen Langzeitschäden wie z.B. hepatischer Dekompensation, HCC, Transplantation und Tod (Cornberg et al., 2011).

Sind diese Ziele über einen Zeitraum von einem Jahr erreicht, kann bei nicht-zirrhatischen Patienten mit HBsAg-Verlust und negativem HBV-DNA-Nachweis über eine Therapiebeendigung nachgedacht werden. Nach Absetzen der Therapie kann es zur Reaktivierung der CHB kommen, sodass sich eine lebenslange Therapie bei vielen Patienten ergibt (Tang et al., 2014).

## **2.6 Antivirale Therapieoptionen**

Zur Behandlung der CHB kommen verschiedene Therapieoptionen in Frage. Es werden drei Substanzklassen zur derzeitigen leitliniengerechten Behandlung unterschieden. Die Alpha-Interferone als Immunstimulantien und die Nukleotid- (Adefovir, Tenofovir) und Nukleosid-Analoga (Lamivudin, Entecavir, Telbivudin) als Inhibitoren der DNA-Polymerase (Koumbi, 2015).

Die Auswahl des jeweiligen Therapeutikums richtet sich im Allgemeinen nach der Höhe der Viruslast, den Vortherapien und dem Leberfibrose-Stadium.

### **2.6.1 Alpha-Interferone**

Alpha-Interferone werden in drei Substanzen unterschieden. Die in den 80er Jahren eingeführten Interferon alpha-2-a und Interferon alpha-2-b werden heute nicht mehr zur Therapie der CHB empfohlen, da sie vom pegyliertem Alpha-Interferon (Peg-IFN- $\alpha$ ) abgelöst wurden (Koumbi, 2015).

Die Vorteile der neueren Peg-IFN- $\alpha$  gegenüber den alten Alpha-Interferonen bestehen in der einmal wöchentlichen statt dreimal wöchentlichen Applikation bei mindestens gleichwertiger Wirksamkeit gegenüber den nicht-pegylierten Interferonen (Cooksley et al., 2003).

Bei allen HBeAg-positiven, wie auch -negativen Patienten ohne Leberzirrhose oder mit kompensierter Leberzirrhose sollte eine 48-wöchige Therapie mit Alpha-Interferonen in Erwägung gezogen werden. Im Vergleich zu einer Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga, wie z.B. mit Lamivudin, erzielt das Peg-IFN- $\alpha$  eine effektivere Wirksamkeit in Hinsicht auf HBeAg-Serokonversion (32% vs. 19%;  $p < 0.001$ ), HBV-DNA-Suppression (32% vs. 22%;  $p = 0.01$ ) und HBsAg-Serokonversion (Lau et al., 2005) und bietet somit eine länger anhaltende immunologische Antwort auf das HBV (3-Jahres-Rückfallsrate HBeAg-positiver behandelter Patienten 54% (Lamivudin) vs. 32% (peg-IFN-alpha;  $p = 0.01$ )) (Lau et al., 2005). Außerdem kommt es bei der Verwendung des Peg-IFN- $\alpha$  zu keinen Resistenzen (van Nunen et al., 2003). Somit tragen die Peg-IFN- $\alpha$  auch zur Verhinderung sekundärer Leberschädigungen bei.

In einer Studie von Liang konnte sogar die Überlegenheit der Peg-IFN- $\alpha$  gegenüber Nukleos(t)id behandelten Patienten hinsichtlich der Entstehung eines HCCs gezeigt werden (Liang et al., 2016). Die beiden verfügbaren Peg-IFN (Peg-IFN $\alpha$ -2a und Peg-IFN $\alpha$ -2b) zeigen keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit der Virussuppression und ALT-Normalisierung (25% (Peg-IFN $\alpha$ -2a) vs. 29,6% (Peg-IFN $\alpha$ -2b);  $p = 0.75$ ) (Dogan et al., 2013).

Zusammenfassend werden pegylierte Alpha-Interferone vor allem für Patienten im Anfangsstadium einer CHB mit hohen ALT-Werten, niedrigem HBV-DNA-Level und Genotyp A eingesetzt.

Für Patienten mit Genotyp D ist ein schlechteres Therapieansprechen mit Alpha-Interferonen im Vergleich zu den anderen HBV-Genotypen zu erwarten (Buster et al., 2009). Bei dem mit Interferonen behandelten Patientenkollektiv zeigte sich die beste langanhaltende immunologische Antwort, welche teilweise den Nukleos(t)id-Analoga überlegen war. Nachteile der Alpha-Interferon-Therapie sind die teilweise starken Nebenwirkungen, wie z.B. grippale Symptome, Myelodepression oder die Exazerbation einer Autoimmunerkrankung (Koumbi, 2015).

### **2.6.2 Entecavir**

Entecavir gehört zu den neuen antiviralen Medikamenten gegen das HBV und inhibiert als Nukleosid-Analogon die DNA-Polymerase des HBV, indem es im Strukturaufbau dem natürlichen Substrat Desoxyguanosintriphosphat ähnelt und als phosphorylierte Form Entecavir-Triphosphat mit diesem um den Einbau in die DNA konkurriert. Beim Einbau Entecavirs wird die Information durch die reverse Transkriptase falsch abgelesen und es kommt zur Blockade der Umschreibung der viralen RNA in DNA und somit zur Verminderung der Virusreplikation (Koumbi, 2015).

Es weist eine niedrige Resistenzstufe bei therapie-naiven Patienten auf (nach 5 Jahren ca. 1% Resistenzrate (Tenney et al., 2009)) und hat nur wenige schwere Nebenwirkungen. Vorbehandelte Patienten mit einer Lamivudin-Resistenz erwerben auch bei Entecavir in 39% der Fälle nach 4 Jahren eine Resistenz (Tang et al., 2014).

Gegenüber den alten Nukleos(t)id-Analoga Adefovir und Lamivudin konnten Studien eine Überlegenheit in der Hepatitis-B-Virussuppression und ALT-Normalisierung zeigen (Leung et al., 2009, Chang et al., 2006). In einer großen Studie von Gish mit insgesamt 709 HBeAg-positive Patienten erreichten 80% der mit Entecavir behandelten Patienten eine Virussuppression unterhalb der Nachweisgrenze, wohingegen die mit Lamivudin behandelten Patienten nur in 39% der Fälle unter die Nachweisgrenze fielen.

Die ALT-Normalisierung im Serum war dahingegen bei beiden Medikamenten mit 87% vs. 79% fast gleich (Gish et al., 2007). Chang wertete dieselbe Patientenkohorte nach 5 Jahren hinblickend auf die HBsAg- und HBeAg-Serokonversion erneut aus und stellte fest, dass 1,4% der mit Entecavir behandelten Patienten eine HBsAg-Serokonversion und 23% eine HBeAg-Serokonversion durchmachten (Chang et al., 2010).

Außerdem konnte bei leberzirrhotischen Patienten mit einer Entecavir-vermittelten Virussuppression der Krankheitsverlauf verlangsamt und die klinischen Ereignisse vermindert werden (Zoutendijk et al., 2013). Somit stellt Entecavir ein gutes antivirales Medikament für therapie-naive Patienten dar (Tang et al., 2014).

### 2.6.3 Tenofovir

Tenofovir ist das neueste Therapeutikum in der Behandlung der CHB und wurde 2008 in Europa eingeführt. Als Prodrug Tenofovirdisoproxil in den Körper aufgenommen, wird es während der Resorption in das zum Adenosinmonophosphat ähnliche Nukleotid-Analogon Tenofovir umgewandelt. In der befallenen Viruszelle wird dieses dann in die aktive Form Tenofovirdiphosphat umgewandelt und konkurriert mit dem natürlichen Substrat Desoxyadenosintriphosphat um den Einbau in die DNA. Dadurch kommt es einerseits zum Abbruch der DNA-Kettenreplikation und andererseits zur Hemmung der DNA-Polymerase (Koumbi, 2015).

Wie Entecavir zeigt auch Tenofovir gegenüber den alten Virostatika Adefovir und Lamivudin eine erhöhte Wirksamkeit gegen das HBV. In einer doppelverblindeten Phase-III-Studie wurde die antivirale Effizienz von Tenofovir mit Adefovir nach 48 Wochen verglichen.

Dort zeigte Tenofovir sowohl bei HBeAg-positiven, als auch HBeAg-negativen Patienten eine effizientere Virussuppression unter 400 Kopien/ml (76% vs. 13%;  $p < 0,001$  bzw. 93% vs. 63%;  $p < 0,001$ ) und bei den HBeAg-positiven Patienten eine höhere Rate an normwertigen ALT-Werten (68% vs. 54%;  $p = 0,03$ ). Hinzu kommt, dass 3% ( $p = 0,02$ ) der Studienteilnehmer im Vergleich zu 0% bei den Adefovir behandelten Teilnehmern eine HBs-Serokonversion durchmachten (Marcellin et al., 2008). Der histologische Zustand der Leber wurde bei den gleichen Kohortenteilnehmern nach 4,5 Jahren erneut durch eine Biopsie bestimmt und mit den Baseline-Daten am Anfang der Studie verglichen.

Dabei konnte bei 87% der Studienteilnehmer eine histologische Verbesserung erzielt und in 54% der Fälle eine Regression der Fibrose beobachtet werden. Von den 96 Patienten mit Leberzirrhose waren nach 240 Wochen 71 (74%) nicht mehr zirrhotisch (Marcellin et al., 2013). Bisher konnten durch Studien keine relevanten Mutationen, die zum Therapieversagen und HBV-DNA-Anstieg führten, gegen Tenofovir nachgewiesen werden (Kitrinos et al., 2014), so dass Tenofovir als antivirales Therapeutikum vor allem bei vorbehandelten Patienten mit Resistenzen angewendet werden kann (Cornberg et al., 2011). Insgesamt wird Tenofovir als Medikament gut vertragen.

Als schwerwiegende Nebenwirkung kann eine Nierenschädigung auftreten, die in einer Studie allerdings nur 1,5% der Patienten nach 6 Jahren betraf (Pol and Lampertico, 2012).

#### **2.6.4 Lamivudin**

Lamivudin gehört wie Entecavir zu den Nukleosid-Analoga und wird intrazellulär in ein 5'-Triphosphat umgewandelt, welches als Analogon des Nukleosids Cytidin in die virale DNA eingebaut wird und dort zum Abbruch der DNA-Synthese führt. Es gehört zu den als erstes eingeführten Analoga gegen das HBV und ist damit in der heutigen Therapie relativ preisgünstig gegenüber den neueren Therapeutika (Koumbi, 2015).

Als gut verträgliches Therapeutikum trägt Lamivudin bei bis zu 27% der Patienten nach 2 Jahren zur HBeAg-Serokonversion bei (Liaw et al., 2000) und senkt sowohl bei HBeAg-positiven, wie auch –negativen Patienten, effizient die HBV-DNA- und ALT-Level (Leung et al., 2001).

Nachteilig wirken sich die bei vielen Patienten entstehenden Lamivudin-Resistenzen aus, die zum Therapieversagen und zur Therapieumstellung führen können. Im Laufe der Therapie entwickelten sich bei 23% der Patienten nach einem Jahr und bei 65% der Patienten nach 5 Jahren Lamivudin-resistente Mutationen (Lok et al., 2003).

Trotz der hohen allgemeinen Resistenzrate konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer Resistenzentwicklung bei schnellem Therapieansprechen (HBV-DNA <200 IU/ml nach 6 Monaten) und niedriger initialer HBV-DNA von <10<sup>6</sup> IU/ml gering ist (Yuen et al., 2007).

Damit empfiehlt sich Lamivudin als Medikament vor allem für Patienten mit niedrigen HBV-DNA-Leveln und fehlenden Hinweisen auf eine fortgeschrittene Leberfibrose (Cornberg et al., 2011).



### **2.6.5 Telbivudin**

Als weiteres Nukleosid-Analoga gehört das dem natürlichen Nukleosid Thymidin ähnelnde Telbivudin zu den Hemmstoffen der HBV-DNA-Polymerase. Die bessere Wirksamkeit Telbivudins gegenüber Lamivudin konnte bei HBeAg-positiven, wie auch –negativen Patienten in Studien gezeigt werden (Liaw et al., 2009, Ghany and Liang, 2007).

Insgesamt scheint das Risiko einer Resistenzentwicklung nicht so hoch zu sein wie bei Lamivudin (4% vs. 23% nach einem Jahr und 25% vs. 38% nach 2 Jahren) (Tang et al., 2014). Dennoch können Kreuzresistenzen mit Lamivudin entstehen, sodass bei Patienten mit bereits vorhandenen Mutationen Telbivudin seine Wirksamkeit verlieren kann (Koumbi, 2015).

Damit kommt Telbivudin vor allem bei Patienten mit niedrigen HBV-DNA-Leveln und ohne Hinweise auf eine fortgeschrittene Leberfibrose in Frage (Cornberg et al., 2011).

### **2.6.6 Adefovir**

Als fünftes zugelassenes Virostatikum gegen das HBV spielt das Nukleotid-Analagon Adefovir in der heutigen Therapie der CHB eine untergeordnete Rolle. Aufgrund der geringen antiviralen Potenz, die Möglichkeit schwerwiegender renaler Nebenwirkungen und die Entwicklung von Resistenzen und Kreuzresistenzen bei Lamivudin-vorbehandelten Patienten, empfiehlt sich Adefovir nicht mehr als Primärtherapie. Adefovir kann als Ersatz bei Lamivudin-Resistenzen und als Add-On-Therapie zum Einsatz kommen (Cornberg et al., 2011).

## **2.7 Vergleich zwischen Entecavir und Tenofovir**

Für Patienten, die nach der Initialbehandlung mit Peg-IFN- $\alpha$  nicht mit einer ausreichenden Immunantwort mit Virussuppression, HBeAg- und HBsAg-Serokonversion und ALT-Normalisierung reagieren oder für die eine Initialbehandlung mit Peg-IFN- $\alpha$  nicht möglich ist, eröffnet sich die Frage nach der weiteren antiviralen Therapie der CHB. In der Regel kommen die Nukleos(t)id-Analoga Entecavir und Tenofovir aufgrund ihrer guten antiviralen Wirksamkeit und Verträglichkeit zum Einsatz.

In bisherigen kontrollierten Studien wurde eine Überlegenheit der Therapiewirksamkeit von Entecavir und Tenofovir gegenüber älteren Substanzen gezeigt (Marcellin et al., 2008, Leung et al., 2009, Chang et al., 2006).

Signifikante Unterschiede zwischen Tenofovir und Entecavir wurden bisher in Studien nicht gesehen (Guzelbulut et al., 2012, Ke et al., 2014, Shi et al., 2016). Daher scheint die Studienlage keine eindeutigen Schlüsse auf die bessere Wirksamkeit einer der beiden Medikamente zuzulassen.

Der Vergleich soll in dieser Dissertation durch retrospektive Studien von „real-life“ Patientendaten aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erfolgen. Dabei wird das Outcome von nicht-therapierten Patienten, alten Substanzen und Entecavir und Tenofovir gegeneinander verglichen.

### **3 Material und Methoden**

In dieser retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie wurden die Daten von insgesamt 966 Patienten aus dem medizinischen Versorgungszentrum Virushepatologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf der 1. Medizinischen Klinik gescreent. Im Voraus wurden alle Patienten, die vom 01.01.2008 bis 01.02.2015 im MVZ mit der Diagnose chronische Hepatitis B behandelt wurden, über das Ambulanzprogramm x.vianova in der Version 13.4(6.91.53) herausgesucht und durch eine Fallnummer pseudonymisiert. Der Anfangspunkt des Screeningfensters war der letzte Patiententermin vor dem Therapiebeginn.

Anschließend wurden für alle Patienten die verfügbaren serologischen und virologischen Daten aus dem Klinikprogramm Soarian Clinicals und dem Ambulanzprogramm x.vianova herausgesucht und in Form pseudonymisierter Daten in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Dabei wurden virologische (Viruslast, HBsAg, HBeAg, Anti-HBe, Fibrosegrad, Fibroscan), serologische (Quick, INR, AST, ALT, gGT, Albumin, Bilirubin, Kreatinin, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten) und therapeutische Parameter erhoben. Zu den Abnahmezeitpunkten der virologischen Diagnostik wurden sämtliche andere Parameter bestimmt und die individuelle Therapie des Patienten dokumentiert.

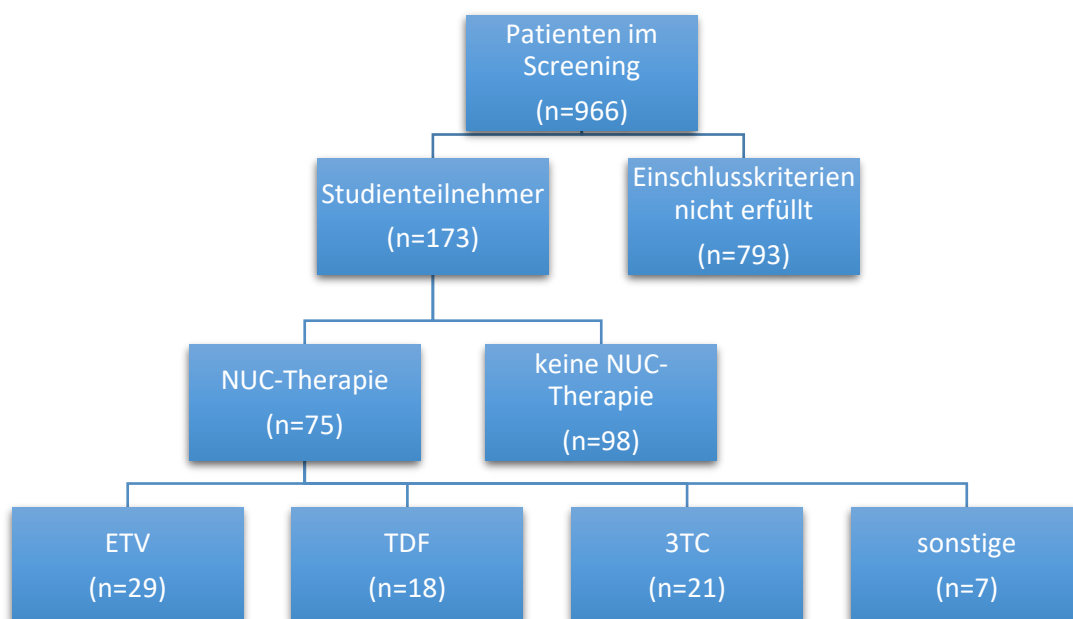
Die HBV-DNA-Menge wurde mittels PCR bestimmt. Bis 2012 wurde die Menge in Kopien/ml angegeben. Danach wurde die Einheit auf IU/ml umgestellt, sodass zur Vergleichbarkeit der Daten vor 2012 und nach 2012 die Einheit Kopien/ml mit dem Faktor 5,82 dividiert werden musste, um diese in IU/ml anzugeben. Die Nachweisgrenze betrug <20 IU/ml. Zusätzlich zur PCR wurde auch die HBsAg-Bestimmung im Laufe der Zeit umgestellt. Vor 2012 war die Einheit für das HBsAg µg/ml, nach 2012 betrug die Einheit IU/ml. Der Umrechnungsfaktor µg/ml zu IU/ml beträgt 1:1000.

Aus dem Kollektiv von 966 gescreenten Patienten mit der Diagnose CHB wurden mehrere Kohorten (1: Entecavir-behandelte, 2: Tenofovir-behandelte, 3: unbehandelt, 4: mit sonstigen Nukleos(t)-Analoge-behandelte, 5: Lamivudin-behandelte) für die statistische Analyse gebildet.

Einschlusskriterien in die jeweilige Kohorte waren: Patienten über 18 Jahre, keine Leberzirrhose, monotherapierte Patienten in den Therapie-Kohorten Entecavir und Tenofovir (keine Kombinationstherapien) und ausreichende Daten über einen Zeitverlauf von 3 Jahren hinweg. Patienten mit Leberzirrhose und unzureichenden Daten unter 3 Jahren wurden nicht in die Kohorten aufgenommen. Trotzdem waren einzelne Patientendaten zu bestimmten Zeitpunkten nicht bestimmt, weshalb sich die Größe der Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten unterscheiden kann.

Am Ende konnten 173 Patienten für die statistische Analyse in die jeweiligen Kohorten eingeteilt werden. Dabei entfielen 29 Patienten auf die Entecavir-Kohorte, 18 auf die Tenofovir-Kohorte, und 21 auf die Lamivudin-Kohorte. Diese drei Kohorten und 7 weitere mit sonstigen NUCs behandelte Patienten bildeten die NUC-Kohorte für Studie 1. Die unbehandelte Patienten-Gruppe bestand aus 98 Personen.

Die graphische und statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism 6. Der Mann-Whitney U-Test und der Fisher's exakter Test wurden zur Analyse von Unterschieden zwischen zwei Kohorten benutzt, das Signifikanzniveau betrug  $p < 0,05$ . Soweit es nicht anders dargestellt wird, werden die Streudiagramme mit Medianen gezeigt. Die Boxplots werden mit einer Box mit einem unteren, einem oberen Quartil und einem Median gezeigt. Der obere Whisker gibt die Grenze vom 95. Perzentil, der untere Whisker die Grenze vom 5. Perzentil an. Ausreißer jenseits der Whisker werden als einzelne Datenpunkte dargestellt.



**Abbildung 1:** Patientenverteilung auf die verschiedenen Kohorten

## **4 Ergebnisse**

Es wurden insgesamt 173 Patienten für drei verschiedene Hauptstudien genutzt und einer jeweiligen Kohorte zugeteilt.

### **4.1 Studie 1: Nukleos(t)id-behandelte Patienten versus unbehandelte Patienten**

#### **4.1.1 Baseline-Charakteristika**

Dieses Patientenkollektiv umfasst 173 Patienten, von denen 75 der NUC-behandelten Gruppe und 98 der unbehandelten Gruppe zugeordnet waren. Die NUC-behandelte Gruppe bestand aus 52 Männern und 23 Frauen, wohingegen die nicht behandelte Kohorte aus 49 Männern sowie 49 Frauen bestand. Die Geschlechterverteilung unterschied sich zwischen beiden Gruppen signifikant ( $p=0,01$ ).

Das Alter in der NUC-behandelten Gruppe variierte zwischen 18 und 73 Jahren (medianes Alter: 42 Jahre). Die unbehandelten Patienten hatten eine Altersspanne von 18 bis 62 Jahren (medianes Alter: 38 Jahre). Die Altersverteilung zwischen beiden Gruppen unterschied sich ebenfalls signifikant ( $p=0,01$ ).

Die mediane Viruslast in der NUC-Kohorte betrug 51546 IU/ml und reichte von minimal 34 IU/ml bis maximal  $1,2 \cdot 10^{11}$  IU/ml. In der unbehandelten Kohorte betrug diese 8591 IU/ml und reichte von minimal 9 IU/ml bis maximal  $1,7 \cdot 10^{11}$  IU/ml. Bei einem Signifikanzwert von  $p=0,0002$  unterschieden sich die beiden Gruppen in der Verteilung der Viruslast signifikant voneinander.

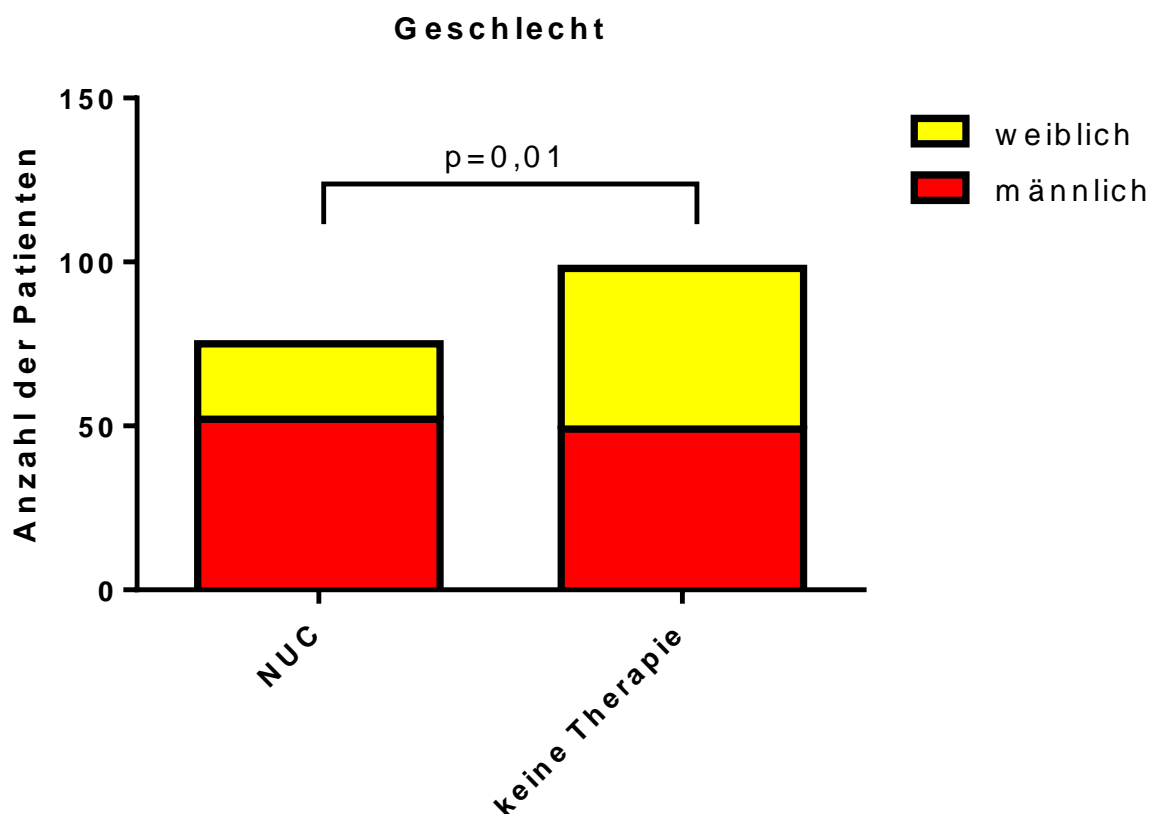
Darüber hinaus unterschieden sich die beiden Gruppen auch in der ULN ALT-Höhe signifikant ( $p < 0,0001$ ). Die NUC-therapierten Patienten hatten ein medianes ULN ALT-Level von 1,53 (Range 0,38 bis 38) und die unbehandelten Patienten von 0,73 (Range 0,18 bis 6,7).

23% (17/75) der NUC-behandelten Patienten waren zum ersten Erhebungsdatum HBeAg-positiv, dagegen waren 58 Patienten HBeAg-negativ. Die unbehandelte Kohorte bestand aus 14% (13/92) HBeAg-positiven Patienten und 79 –negativen Patienten.

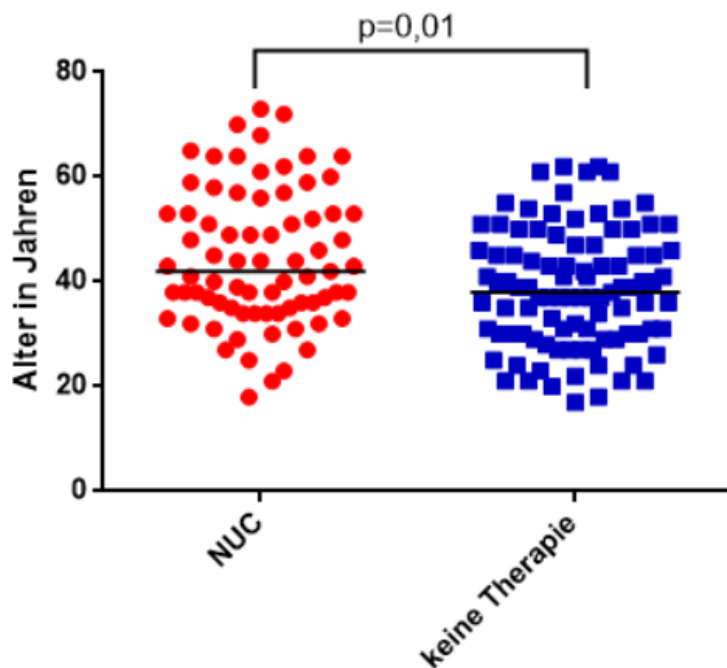
Bei 6 Patienten aus dieser Gruppe gab es keine Angaben zum HBeAg-Status. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in der HBeAg-Verteilung ( $p=0,16$ ).

Das Serum HBsAg unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen ( $p=0,08$ ) mit einem Median von 4363 IU/ml (Range 1 IU/ml bis 208022 IU/ml) in der NUC-behandelten Gruppe und 7399 IU/ml (Range 6 IU/ml bis 728850 IU/ml) in der nicht-behandelten Gruppe.

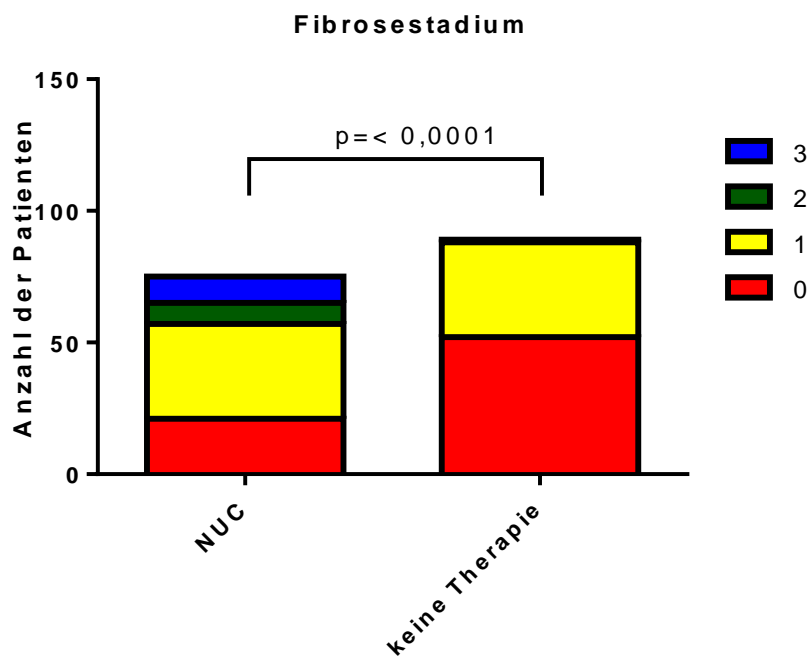
Der Median des Fibrosegrads in der NUC-behandelten Kohorte betrug 1 und in der unbehandelten Kohorte 0 ( $p< 0,0001$ ). 21 therapierte Patienten befanden sich in Stadium 0, 36 in Stadium 1, 8 in Stadium 2 und 10 in Stadium 3. In der unbehandelten Kohorte hatten 52 Patienten ein Fibrorestadium von 0, 36 ein Stadium von 1 und ein Patient ein Stadium von 2. Bei neun Patienten war kein Fibrorestadium angegeben.



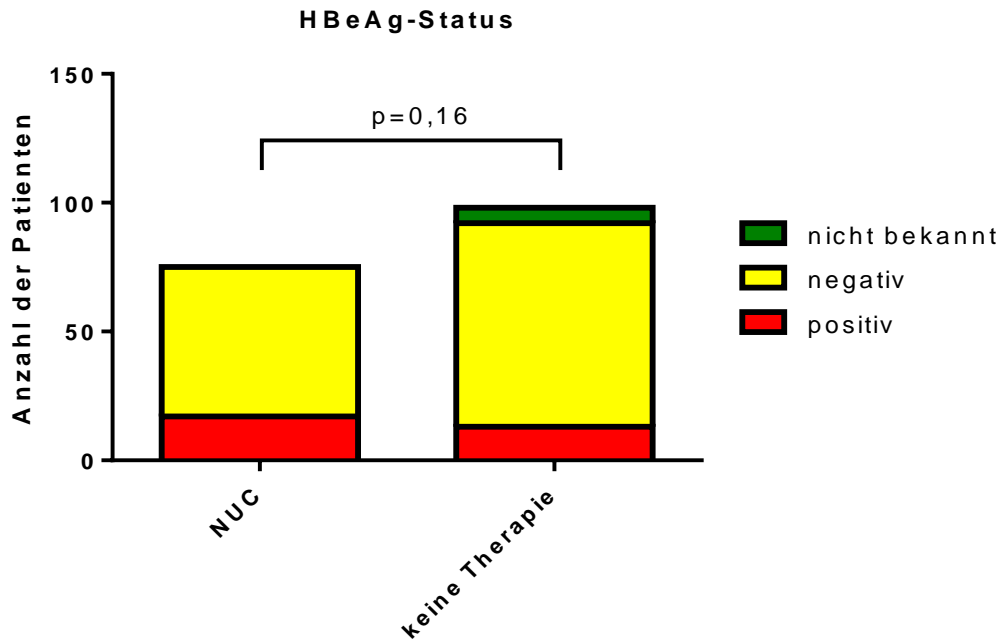
**Abbildung 2:** Baseline-Geschlechterverteilung: NUC (männlich=52, weiblich=23,  $n=75$ ); keine Therapie (männlich=49, weiblich=49,  $n=98$ );  $p=0,01$



**Abbildung 3:** Altersverteilung bei Baseline: NUC: Medianes Alter 42 Jahre (Minimum 18 Jahre bis Maximum 73 Jahre); keine Therapie: Medianes Alter 38 Jahre (Minimum 18 Jahre bis Maximum 62 Jahre);  $p=0,01$



**Abbildung 4:** Fibrorestadium bei Baseline: NUC: Stadium 0=21, Stadium 1=36, Stadium 2=8, Stadium 3=10; keine Therapie: Stadium 0=52, Stadium 1=36, Stadium 2=1, Stadium 3=0; 9 Patienten waren nicht klassifiziert  $p < 0,0001$



**Abbildung 5:** HBeAg-Status bei Baseline: NUC: positiv=17, negativ=58; keine Therapie: positiv=13, negativ=79, nicht bekannt=6;  $p=0,16$

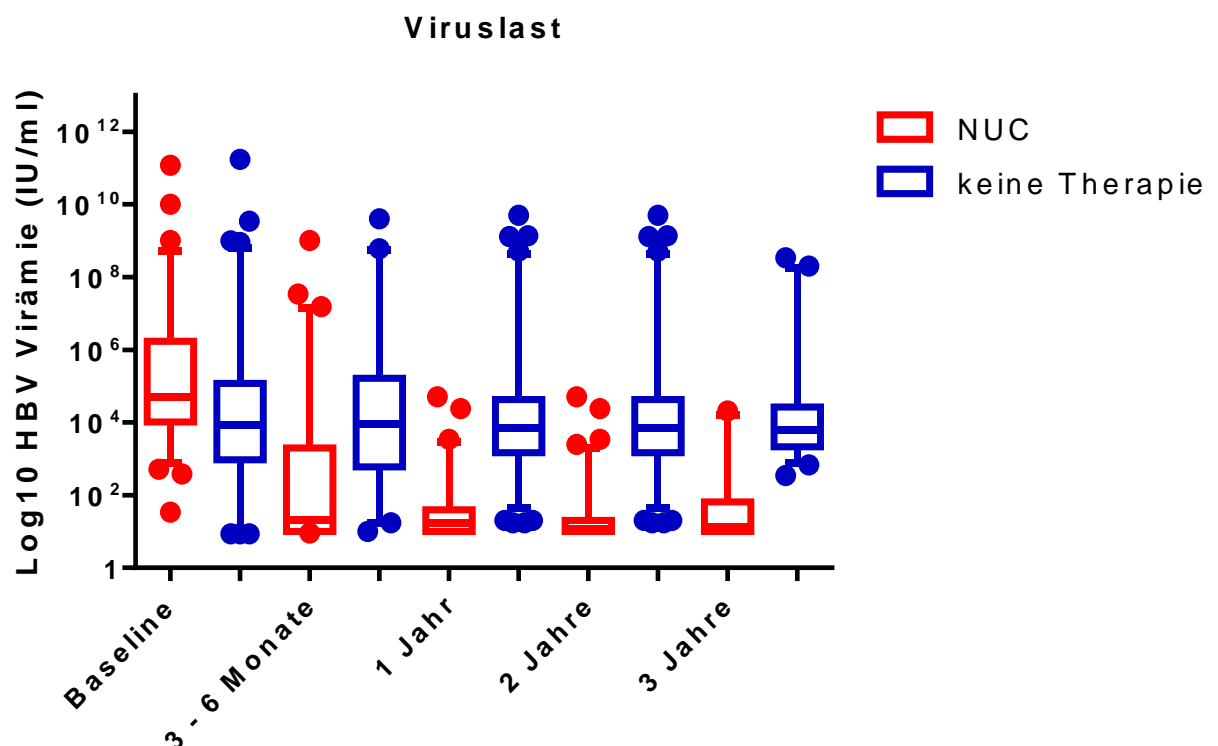
#### 4.1.2 Virämie

Bei Therapiebeginn lagen die medianen Virämie-Werte bei 51546 IU/ml in der NUC-behandelten Gruppe und bei 5891 IU/ml in der unbehandelten Gruppe. Dort unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant voneinander ( $p=0,0002$ ). Zu diesem Zeitpunkt befanden sich alle 75 Patienten der NUC-Kohorte über dem unteren Limit der Quantifizierung von 20 IU/ml. 89 von 98 Patienten (91%) in der nicht behandelten Kohorte hatten zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast über 20 IU/ml.

Im Verlauf der Therapie sank die mediane Viruslast in der NUC-Kohorte auf unter 50 IU/ml ab, wohingegen sich die nicht behandelte Gruppe weiterhin auf einem medianen Level von über 6000 IU/ml befand. Drei bis sechs Monate nach Beginn der Medikamenteneinnahme lag die mediane Viruslast in der NUC-Kohorte bei 20 IU/ml und in der nicht therapierten Kohorte bei 9450 IU/ml ( $p<0,0001$ ).



Nach einem Jahr (NUC 17 IU/ml vs. keine Therapie 6873 IU/ml;  $p < 0,0001$ ), nach zwei Jahren (NUC 12 IU/ml vs. keine Therapie 6873 IU/ml;  $p < 0,0001$ ) und nach drei Jahren (NUC 13,5 IU/ml vs. keine Therapie 6250 IU/ml;  $p < 0,0001$ ) waren beide Gruppen weiterhin signifikant voneinander unterschiedlich. Nach 3 Jahren Therapie befanden sich 9 Patienten (12%) nicht unter vollständiger Virussuppression von unter 20 IU/ml. 4 dieser Patienten wurden mit Tenofovir und 5 mit Entecavir behandelt.



**Abbildung 6:** Virämie im Therapieverlauf

	Baseline	3 - 6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Median (NUC)	51546	20	17	12	13,5
n=	71	75	71	91	32
Median (keine Therapie)	8591	9450	6873	6873	6250
n=	96	40	89	89	46
p-Wert	0,0002	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

**Tabelle 1:** Virämie Mediane in IU/ml und p-Werte

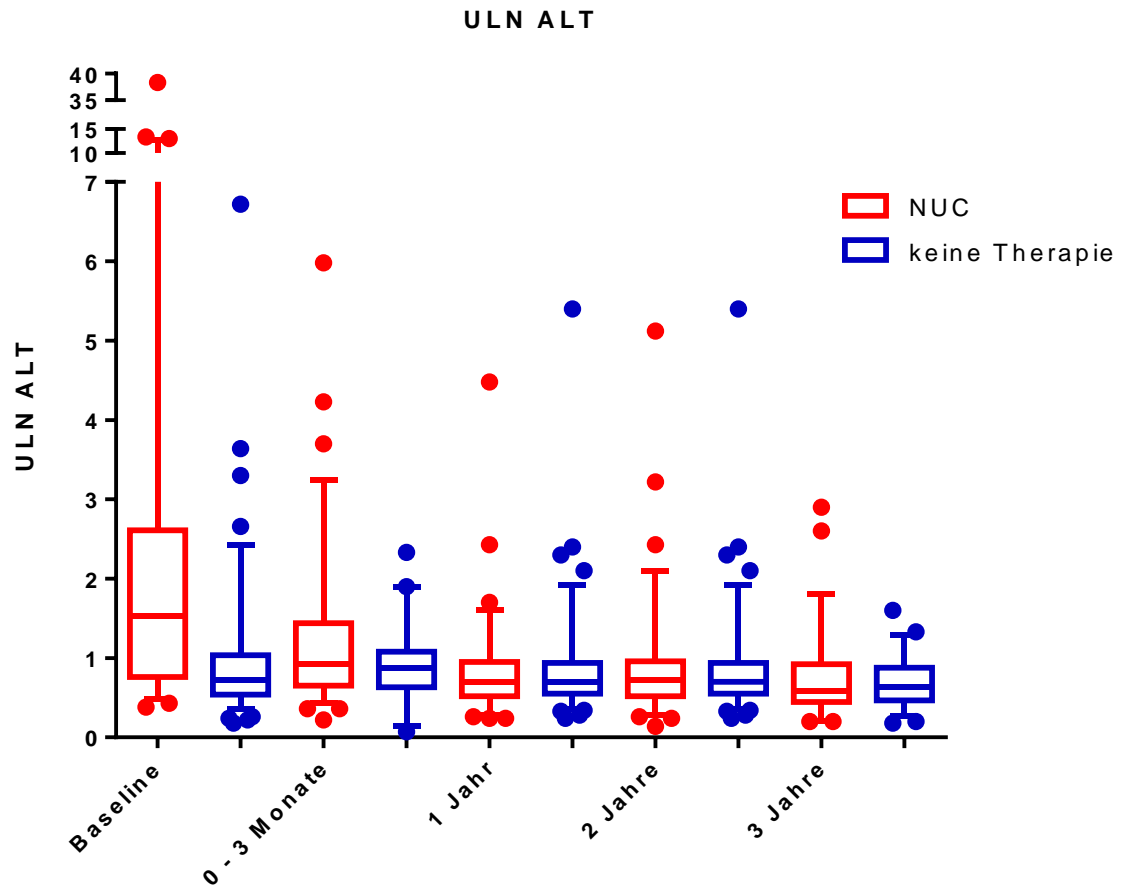
### 4.1.3 ALT-Normalisierung

Im Folgenden werden die ALT-Werte als Vielfaches des oberen Grenzwertes angegeben, welcher bei Frauen 35 IU/ml und bei Männern 50 IU/ml beträgt. Bei Therapiebeginn lag der mediane ULN ALT-Wert der NUC-behandelten Patienten bei 1,53 und 43 Patienten (57%) hatten einen erhöhten ALT-Wert (ULN >1).

In der Gruppe der nicht behandelten Patienten lag der mediane ALT-Wert bei 0,73 und 30 Patienten (31%) hatten einen erhöhten Leberenzymwert. Bei Therapiebeginn unterschieden sich beide Gruppen signifikant voneinander ( $p < 0,0001$ ).

Nach Therapiebeginn, d.h. nach 3 - 6 Monaten nach Ersteinnahme der Therapeutika, zeigte die Gruppe der therapierten Patienten eine Besserung der ALT-Werte von 0,6 Punkten auf einen medianen ALT-Wert von 0,93. In der nicht-therapierten Patientenkohorte betrug der mediane ALT-Wert zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 0,88. Beide Gruppen unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr signifikant voneinander ( $p = 0,25$ ).

Auch nach einem Jahr (NUC 0,7 vs. keine Therapie 0,7;  $p = 0,75$ ), nach zwei Jahren (NUC 0,72 vs. keine Therapie 0,7;  $p = 0,84$ ) und nach drei Jahren (NUC 0,58 vs. keine Therapie 0,64;  $p = 0,52$ ) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nach 3 Jahren hatten noch 10 Patienten (13 %) in der NUC-Kohorte erhöhte ALT-Werte, wovon 2 dieser Patienten unter Therapie auch keine suffiziente Virussuppression aufwiesen. 8 Patienten (8%) in der nicht behandelten Gruppe hatten erhöhte ALT-Werte.



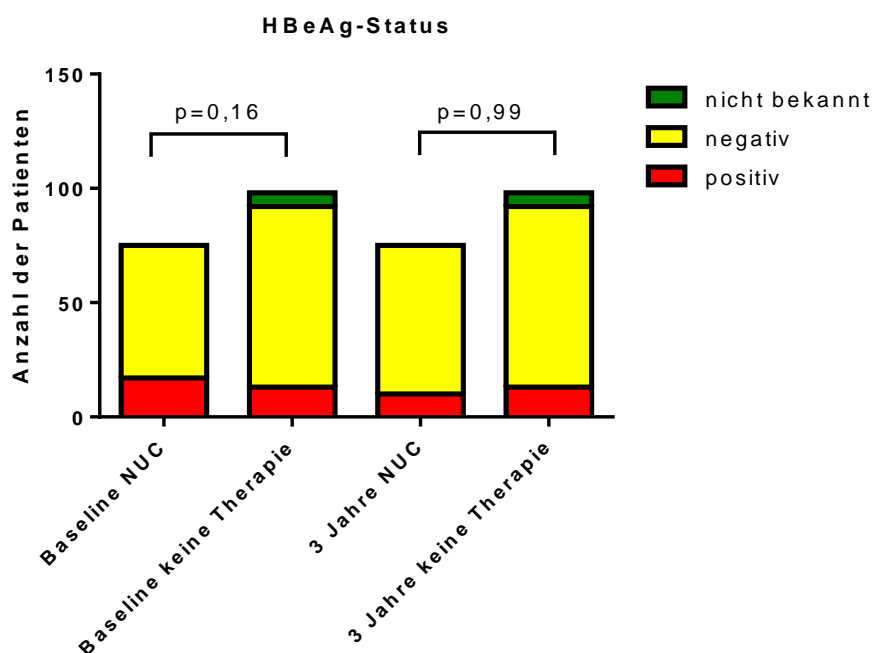
**Abbildung 7:** ULN ALT-Werte im Therapieverlauf

	Baseline	3 - 6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Median (NUC)	1,53	0,93	0,7	0,72	0,58
n=	69	73	69	68	52
Median (keine Therapie)	0,73	0,88	0,7	0,7	0,64
n=	97	39	86	86	46
p-Wert	< 0,0001	0,25	0,75	0,84	0,52

**Tabelle 2:** ULN ALT Mediane und p-Werte

#### 4.1.4 HBeAg-Status

Bei der Baseline-Erhebung waren 17 von 75 Patienten (23%) in der NUC-Gruppe HBeAg-positiv und in der nicht behandelten Gruppe 13 von 92 Patienten (13%), 6 Patienten hatten einen unbekanntem HBeAg-Status. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied in der HBeAg-Status Verteilung ( $p=0,16$ ). Nach 3 Jahren Therapie serokonvertierten 7 der 17 Patienten (41%;  $p=0,14$ ) in der therapierten Kohorte, wohingegen die HBeAg-Verteilung in der unbehandelten Gruppe gleich blieb. Zu diesem Zeitpunkt gab es auch keinen signifikanten Unterschied beider Gruppen ( $p=0,99$ ).



**Abbildung 8:** HBeAg-Status im Verlauf: NUC 7/17 (41%) serokonvertiert, keine Therapie 0/13 (0%) serokonvertiert;  $p_{\text{Baseline}}=0,16$ ,  $p_{\text{3 Jahre}}=0,99$

#### 4.1.5 HBsAg-Status

Das mediane HBsAg im Serum betrug bei Therapiebeginn 4363 IU/ml in der NUC-behandelten Gruppe und 7399 IU/ml in der nicht behandelten Gruppe ( $p=0,08$ ). Über die Zeitpunkte des Therapieverlaufs waren das HBsAg im Serum der unbehandelten Patienten im Median höher als das HBsAg im Serum der NUC-behandelten Patienten.

Bei Therapiebeginn (NUC 5089 IU/ml vs. keine Therapie 9311 IU/ml;  $p=0,05$ ), nach einem Jahr (NUC 4466 IU/ml vs. keine Therapie 7491 IU/ml;  $p=0,06$ ), nach zwei Jahren (NUC 4295 IU/ml vs. keine Therapie 7491 IU/ml;  $p=0,06$ ) und nach drei Jahren (NUC 3338 IU/ml vs. keine Therapie 4770 IU/ml;  $p=0,15$ ) zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen.

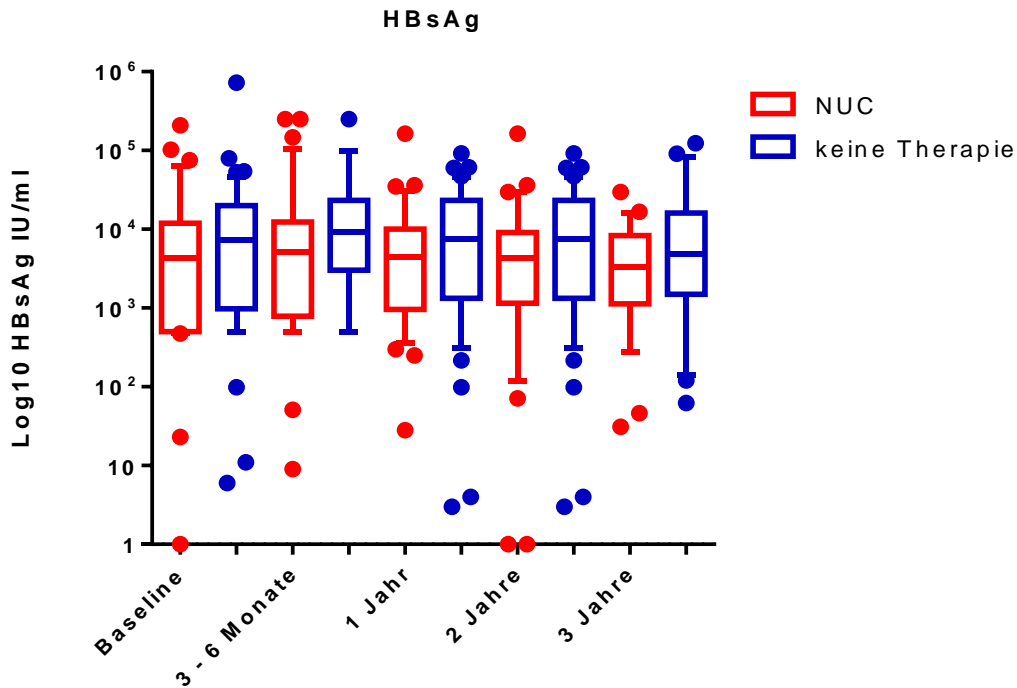


Abbildung 9: HBsAg-Level im Therapieverlauf

	Baseline	3 - 6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Median (NUC)	4363	5089	4466	4295	3338
n=	68	70	66	63	49
Median (keine Therapie)	7399	9311	7491	7491	4770
n=	96	35	87	87	45
p-Wert	0,08	0,05	0,06	0,06	0,15

Tabelle 3: HBsAg-Status Mediane in IU/ml und p-Werte

#### 4.1.6 Fibroestadium

Das Fibroestadium bei den therapierten Patienten betrug durchschnittlich 1,08 und bei den nicht therapierten Patienten 0,43 ( $p < 0,0001$ ). Damit unterschieden sich beide Gruppen bei Therapiebeginn signifikant voneinander. Eine Verbesserung des Fibroestadiums sollte über einen längeren Zeitraum betrachtet werden. Aus diesem Grund werden hier die Baseline-Werte mit den Werten nach 3 Jahren verglichen, um einen möglichen Unterschied besser sichtbar zu machen.

Nach 3 Jahren Therapie stieg das durchschnittliche Fibroestadium in der NUC-Gruppe von 1,08 auf 1,16 an. Dieser Unterschied zum Baseline-Wert ist nicht signifikant ( $p = 0,65$ ).

Die nicht behandelten Patienten hatten ein durchschnittliches Fibroestadium von 0,43. Auch dieser Unterschied zum Vorwert ist nicht signifikant ( $p = > 0,99$ ).

Die Fibroestadien nach 3 Jahren zwischen den beiden Gruppen unterschieden sich jedoch signifikant ( $p < 0,0001$ ).

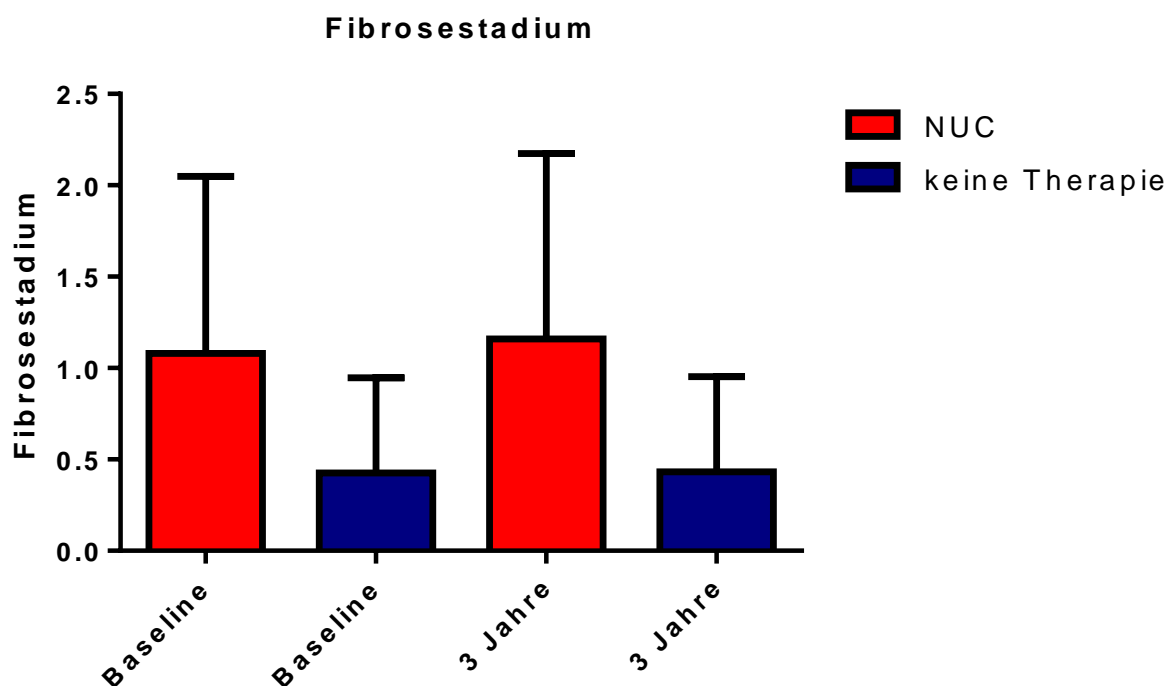


Abbildung 10: Fibroestadium Baseline vs. 3 Jahre nach Therapiebeginn

## **4.2 Studie 2: Lamivudin versus Entecavir/Tenofovir**

In dieser Studie soll die Überlegenheit der neueren Nukleos(t)id-Analoga (Entecavir und Tenofovir) gegenüber den Alten (Lamivudin; Lamivudin + Adefovir) gezeigt werden. Dafür wurde eine Kohorte mit 21 Patienten, die zu Therapiebeginn mit Lamivudin (3TC) oder Lamivudin und Adefovir-Kombinationstherapie behandelt wurden, zusammengestellt. Vereinfachend wird die Gesamtheit dieser Kohorte als 3TC/Lamivudin-Kohorte bezeichnet. Diese wurde dann als zwei eigenständige Substudien mit den Entecavir- und Tenofovir-Kohorten aus der dritten Studie verglichen.

### **4.2.1 Baseline-Charakteristika**

Im Folgenden werden die Baseline-Charakteristika der Lamivudin-Kohorte beschrieben und Signifikanzwerte zu der Entecavir- und Tenofovir-Gruppe angegeben. Die Patientencharakteristika der ETV- und TDF-Kohorte werden im Kapitel 4.3.1 der Studie 3 angeführt.

Die Lamivudin-Kohorte bestand aus insgesamt 21 Patienten, von denen 13 männlich und 8 weiblich waren. Die Geschlechterverteilung ergab in beiden Substudien keinen signifikanten Unterschied (vs. ETV:  $p=0,12$ ; vs. TDF:  $p=0,53$ ). Zu Therapiebeginn befanden sich 17 Patienten unter einer Lamivudin-Monotherapie und 4 Patienten unter einer Lamivudin + Adefovir-Kombinationstherapie.

Das mediane Alter der 3TC-Gruppe betrug 51 Jahre und variierte zwischen 27 Jahren und 66 Jahren. Zu den beiden anderen Gruppen ergab sich auch hier kein signifikanter Unterschied (vs. ETV:  $p=0,62$ ; vs. TDF:  $p=0,07$ ).

In der Lamivudin-Kohorte variierte die Viruslast zwischen 1718 IU/ml und  $5,155 \cdot 10^6$  IU/ml (mediane Viruslast: 17182 IU/ml). Die mediane Viruslast liegt damit nicht signifikant unter den der ETV- und TDF-behandelten Patienten (vs. ETV:  $p=0,20$ ; vs. TDF:  $p=0,15$ ).

Die 3TC-Kohorte unterschied sich mit einem Signifikanzwert von 0,01 zu der ETV-Gruppe und 0,01 zu der TDF-Gruppe in Bezug auf das ULN ALT-Level bei Datenerhebung signifikant. Das mediane ULN ALT-Level der 3TC-Gruppe betrug 0,69 und variierte zwischen 0,46 und 1,68.

10% (2/21) der Lamivudin-behandelten Patienten waren HBeAg-positiv. Die HBeAg-Verteilung in den Substudien unterscheidet sich hierbei nicht signifikant (vs. ETV:  $p=0,09$ ; TDF:  $p=0,38$ ).

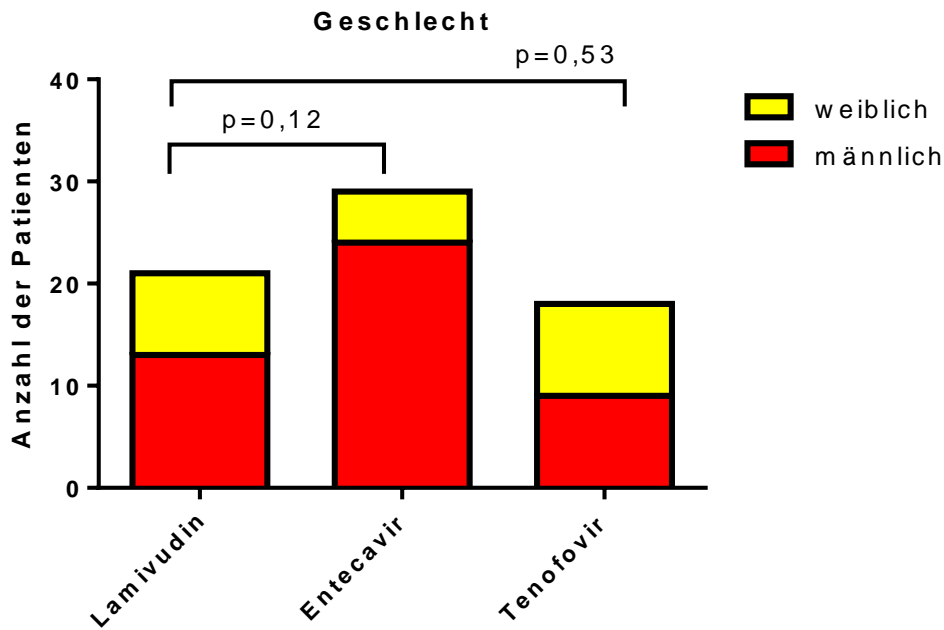
In Bezug auf die HBsAg-Level gab es keinen signifikanten Unterschied zu den beiden Gruppen (vs. ETV:  $p=0,58$ ; vs. TDF:  $p=0,76$ ). Das mediane HBsAg-Level betrug 2400 IU/ml und variierte zwischen 500 IU/ml und 102418 IU/ml.

Der Median des Fibrosestadiums in der 3TC-Gruppe betrug 0. Damit hatten die 3TC-behandelten Patienten ein signifikant geringeres Fibrosestadium als die ETV- (medianes Fibrosestadium 1;  $p=0,004$ ) und TDF-behandelten (medianes Fibrosestadium 0;  $p=0,04$ ) Patienten. In der Lamivudin-Kohorte befanden sich 11 Patienten in Stadium 0, 4 in Stadium 1, einer in Stadium 2 und einer in Stadium 3. In der ETV- bzw. der TDF-Kohorte befanden sich sechs Patienten bzw. 4 in Stadium 0, 13 bzw. 8 in Stadium 1, 3 bzw. 3 in Stadium 2 und 7 bzw. 2 in Stadium 3.

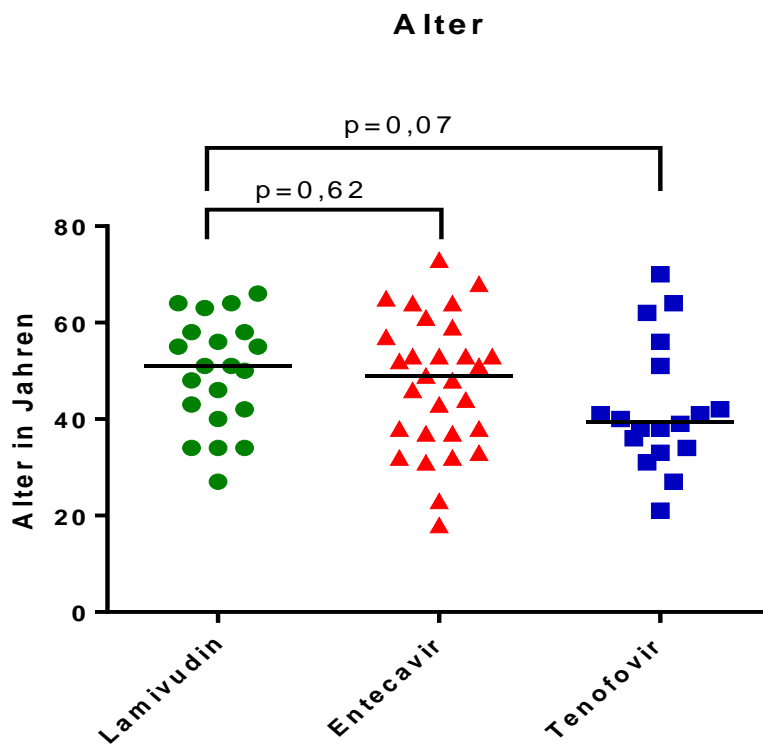
### **Therapieumstellung**

Bei fünf der am Anfang mit Lamivudin behandelten Patienten musste während der Therapie eine Umstellung auf die neueren Nukleos(t)id-Analoga Entecavir und Tenofovir erfolgen. Drei Patienten wurden auf Entecavir und zwei Patienten auf Tenofovir umgestellt. Grund dafür waren auftretende Resistenzen oder unzureichendes virologisches Ansprechen auf die Lamivudin-Therapie. Ein Patient wurde kurz nach Therapiebeginn, zwei Patienten nach einem Jahr und weitere zwei Patienten nach zwei Jahren auf Entecavir bzw. Tenofovir umgestellt. Diese fünf Patienten wurden bei der weiteren Auswertung nach dem jeweiligen Umstellungszeitpunkt nicht mehr für die 3TC-Gruppe berücksichtigt.

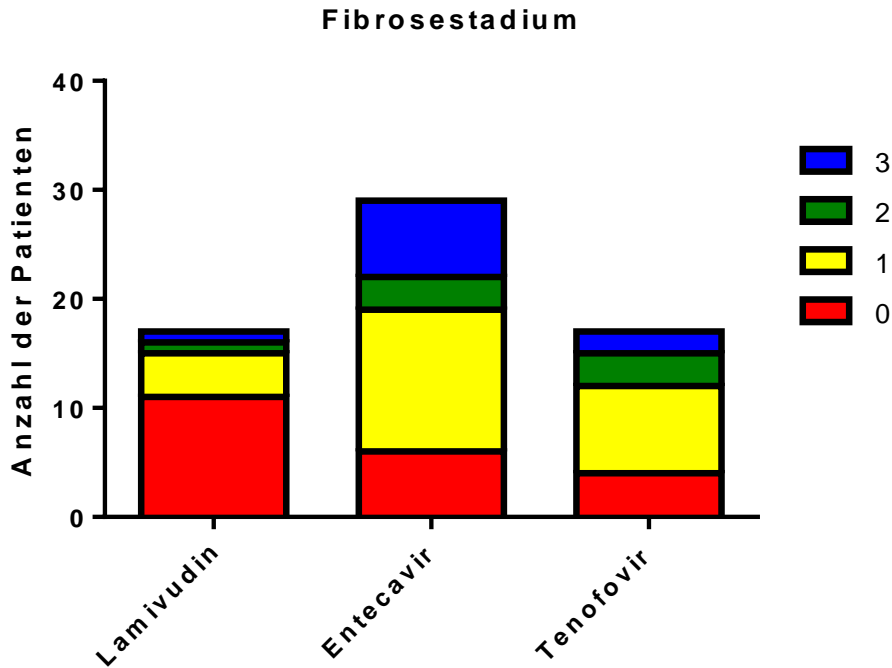




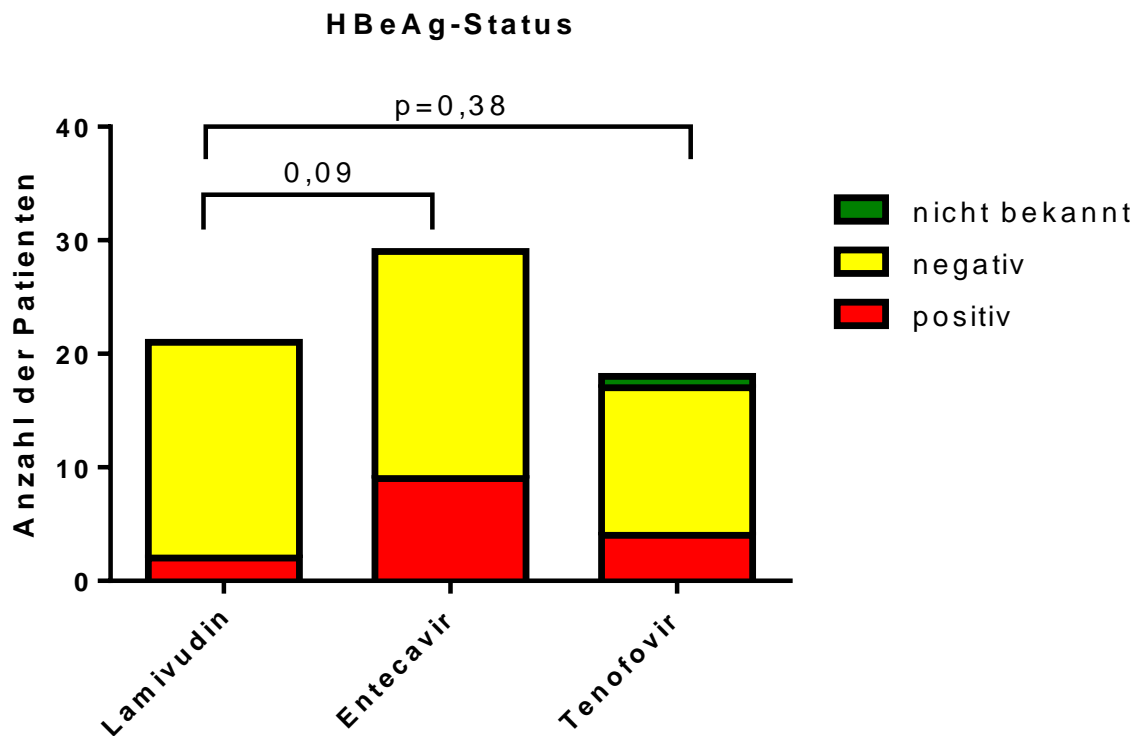
**Abbildung 11:** Baseline-Geschlechterverteilung: 3TC (männlich=13, weiblich=8, n=21); Entecavir (männlich=24, weiblich=5, n=29), p=0,12; Tenofovir (männlich=9, weiblich=9, n=18), p=0,53



**Abbildung 12:** Altersverteilung bei Baseline: 3TC: Medianes Alter 51 Jahre (Minimum 27 Jahre bis Maximum 66 Jahre); ETV: Medianes Alter 49 Jahre (Minimum 18 Jahre bis Maximum 73 Jahre), p=0,62; TDF: Medianes Alter 39,5 Jahre (Minimum 21 Jahre bis 70 Jahre), p=0,07



**Abbildung 13:** Fibrosestadium bei Baseline: 3TC: Stadium 0=11, Stadium 1=4, Stadium 2=1, Stadium 3=1; ETV: Stadium 0=6, Stadium 1=13, Stadium 2=3, Stadium 3=7,  $p=0,004$ ; TDF: Stadium 0=4, Stadium 1=8, Stadium 2=3, Stadium 3=2,  $p=0,04$



**Abbildung 14:** HBeAg-Status bei Baseline: 3TC: positiv=2, negativ=19; ETV: positiv=9, negativ=20,  $p=0,09$ ; TDF: positiv=4, negativ=13, nicht bekannt=1;  $p=0,38$

#### 4.2.2 Virämie

Die mediane Virämie bei Therapiebeginn in der Lamivudin-Kohorte betrug 17182 IU/ml. Damit wiesen die 3TC-behandelten Patienten im Median eine niedrigere Viruslast vor Therapie auf als die mit Entecavir- (Median 163230 IU/ml,  $p=0,20$ ) und Tenofovir-behandelten (Median  $1,031 \cdot 10^6$ ,  $p=0,15$ ) Patienten. Lediglich zu Therapiebeginn unterschieden sich die Viruslast-Werte der Lamivudin-Gruppe (Median 10 IU/ml) signifikant von den beiden anderen Gruppen (ETV: 137 IU/ml,  $p=0,047$ ; TDF: 5155 IU/ml,  $p=0,0005$ ).

Im Therapieverlauf gab es keine signifikanten Unterschiede in der Viruslastverteilung zwischen Lamivudin und Entecavir/Tenofovir. Alle 3 Gruppen hatten nach 3 Jahren einen Median von  $<50$  IU/ml. In der Lamivudin-Gruppe befanden sich nach 3 Jahren noch 25% (4/16) der Patienten unter keiner dauerhaften Virussuppression von  $<50$  IU/ml, in der ETV-Gruppe waren 17% (5/29) und in der TDF-Gruppe 21% (4/19) unter keiner dauerhaften Virussuppression.

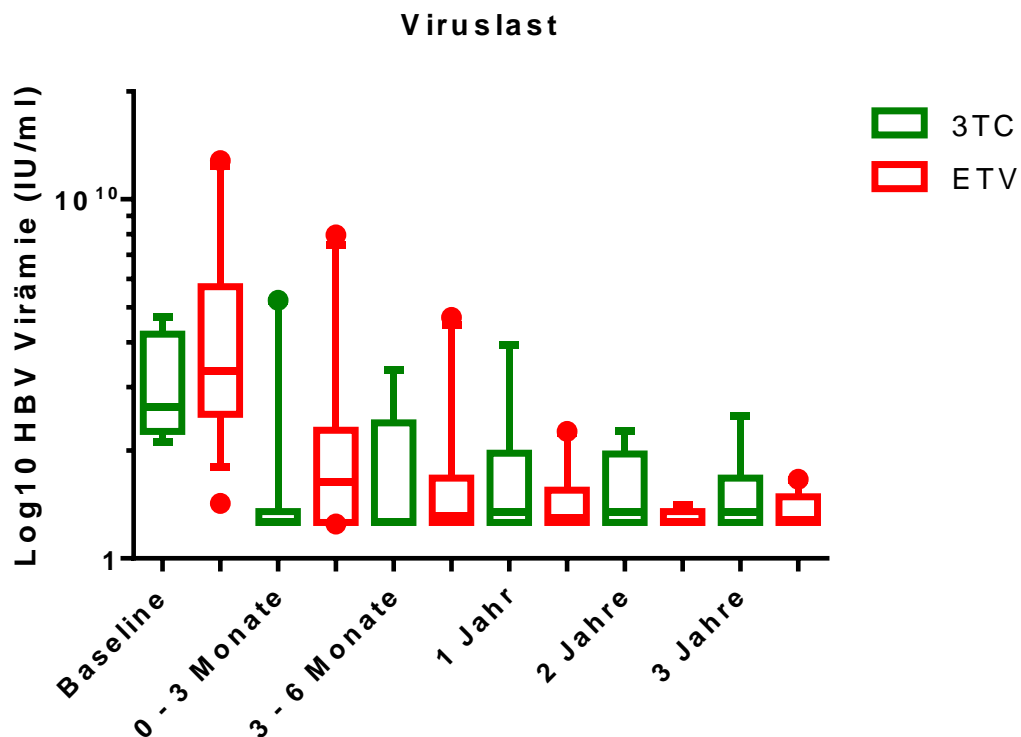


Abbildung 15: Virämie im Therapieverlauf 3TC vs. ETV

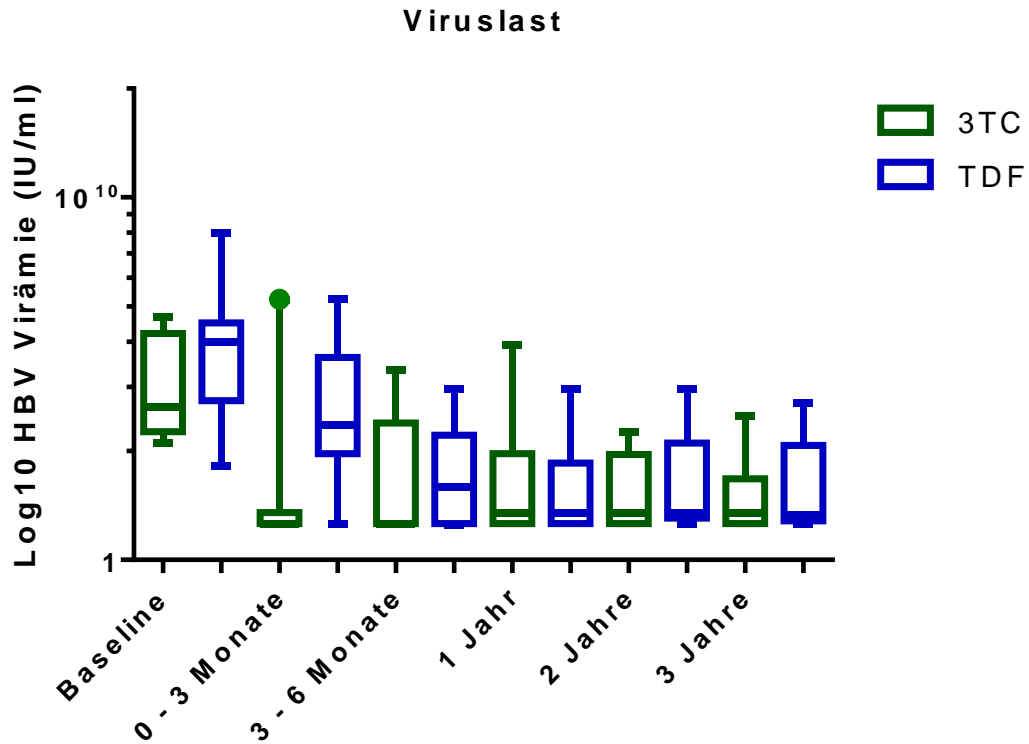


Abbildung 16: Virämie im Therapieverlauf 3TC vs. TDF

	Baseline	0 – 3 Monate	3 - 6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	
Mediane (3TC)	17182	10	10	20	20	20	
n=	9	20	17	17	14	15	
Mediane (ETV)	163230	137	15	13,5	10	12	
n=	26	29	27	26	13	20	
Mediane (TDF)	1,031*10 <sup>6</sup>	5155	100	20	20	17,5	
n=	17	18	17	17	10	12	
p-Werte zu 3TC		ETV: 0,20 TDF: 0,15	ETV: 0,047 TDF: 0,0005	ETV: 0,94 TDF: 0,62	ETV: 0,51 TDF: 0,99	ETV: 0,09 TDF: 0,58	ETV: 0,47 TDF: 0,80

Tabelle 4: Virämie Mediane in IU/ml und p-Werte

### 4.2.3 ALT-Normalisierung

Im Folgenden wird der ALT-Wert als Vielfaches des oberen Grenzwertes angegeben, welcher bei Frauen 35 IU/ml und bei Männern 50 IU/ml beträgt. Die Lamivudin-behandelten Patienten hatten bei Therapiebeginn ein medianes ULN ALT-Level von 0,69 und damit signifikant niedrigere Level als die ETV- und TDF-behandelten Patienten (vs. ETV:  $p=0,01$ ; vs. TDF:  $p=0,01$ ).

Nach 3 Jahren Therapie sank das mediane ULN ALT-Level in der Lamivudin-Gruppe um 0,11 Punkte auf 0,58. Lediglich zum Zeitpunkt des Therapiebeginns unterschied sich die Lamivudin-Gruppe noch signifikant von der ETV-Gruppe ( $p=0,049$ ). Zur TDF-Gruppe gab es ab Therapiebeginn ( $p=0,12$ ) und zu der ETV-Gruppe ab 3 Monate ( $p=0,95$ ) nach Therapiebeginn keinen signifikanten Unterschied mehr.

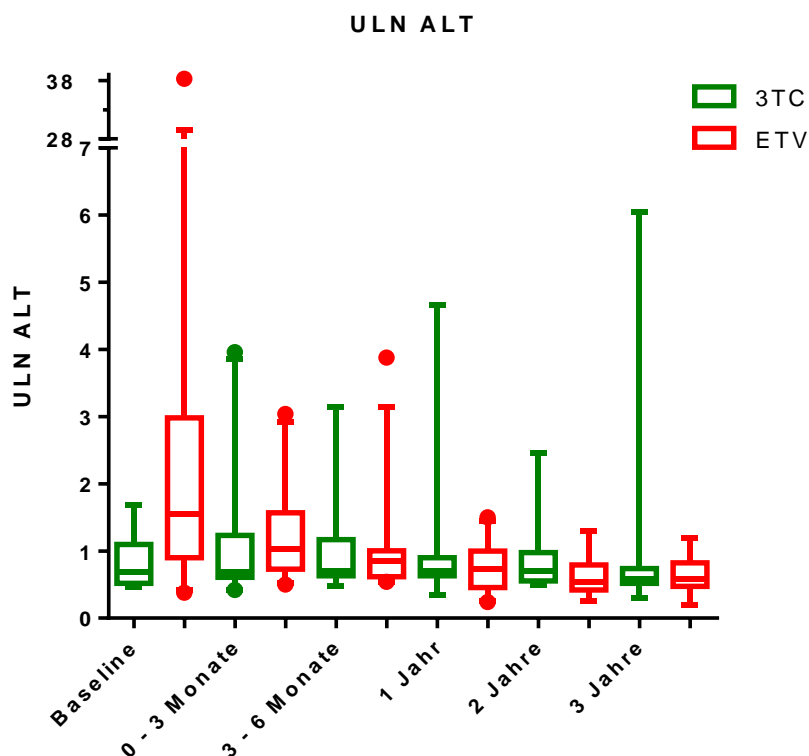


Abbildung 17: ULN ALT-Werte 3TC vs. ETV im Therapieverlauf

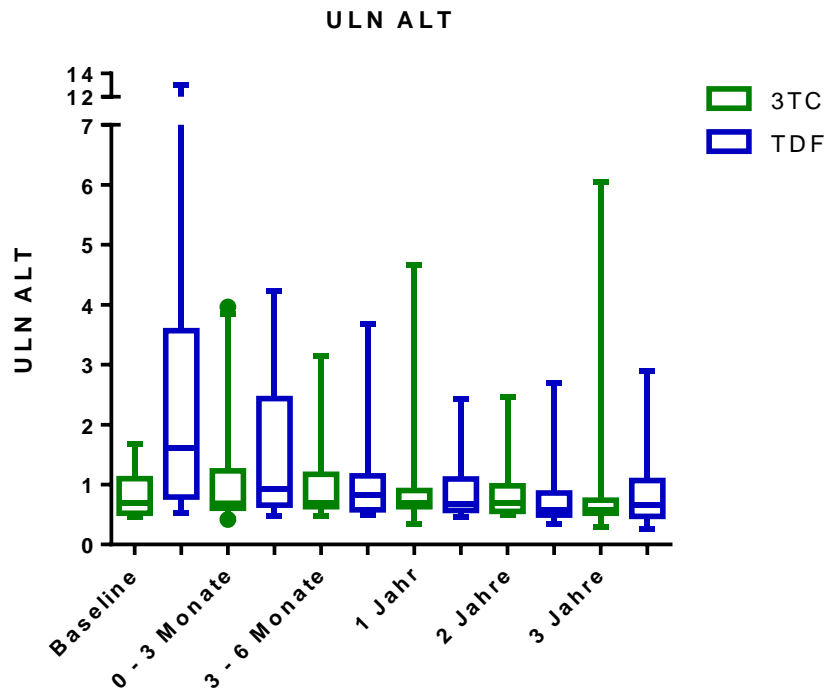


Abbildung 18: ULN ALT-Werte 3TC vs. TDF im Therapieverlauf

	Baseline	0 - 3 Monate	3 - 6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Mediane (3TC)	0,69	0,69	0,7	0,7	0,7	0,58
n=	10	20	17	17	14	15
Mediane (ETV)	1,56	1,04	0,85	0,73	0,54	0,58
n=	26	28	26	26	13	18
Mediane (TDF)	1,62	0,92	0,83	0,68	0,57	0,66
n=	17	17	17	16	10	15
p-Werte zu 3TC	ETV:0,01 TDF:0,01	ETV: 0,049 TDF:0,12	ETV:0,95 TDF:0,94	ETV:0,92 TDF:0,88	ETV:0,07 TDF:0,26	ETV:0,82 TDF:0,78

Tabelle 5: ULN ALT Mediane und p-Werte

#### 4.2.4 HBeAg-Status

Bei Therapiebeginn waren in der 3TC-Kohorte 2 von 21 Patienten HBeAg-positiv. Die HBeAg-Verteilung zwischen der Lamivudin-Gruppe und der ETV-/TDF-Kohorte unterschied sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant (vs. ETV:  $p=0,09$ ; vs. TDF:  $p=0,38$ ). Nach 3 Jahren Therapie waren von den 15 weiter verfolgten Lamivudin-Patienten alle HBeAg-negativ.

Die zu diesem Zeitpunkt nicht mehr weiter verfolgten HBeAg-positiven Patienten zählten zur Gruppe der Patienten, die eine Therapieumstellung auf Entecavir oder Tenofovir bekamen und wurden somit nicht mitgezählt. Außerdem gab es nach 3 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied zu der ETV-Gruppe ( $p=0,38$ ) und der TDF-Kohorte ( $p=0,57$ ). Zusätzlich konnte kein signifikanter Unterschied der HBeAg-Serokonversion zum Zeitpunkt der Baseline in der ETV-Gruppe im Vergleich zu den Werten nach 3 Jahren ( $p=0,36$ ) festgestellt werden.

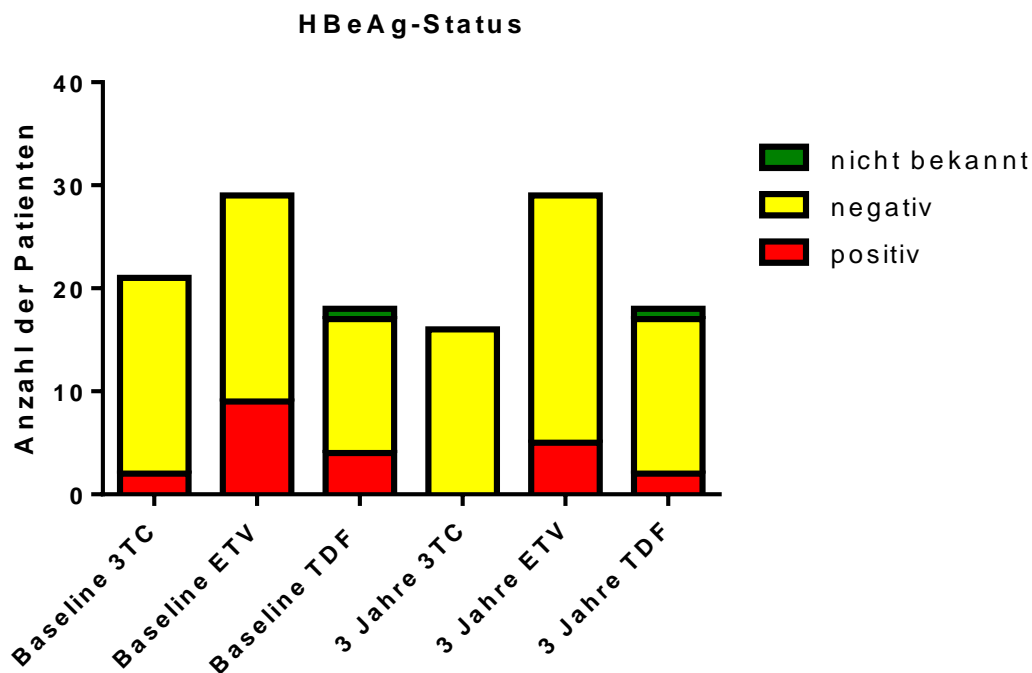


Abbildung 19: HBeAg-Status im Verlauf

#### 4.2.5 HBsAg-Status

Das HBsAg-Level der Lamivudin-behandelten Patienten betrug bei Therapiebeginn im Median 2400 IU/ml. Über den Verlauf der Therapie ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Substudien. Die HBsAg-Level variierten im Therapieverlauf zwischen minimal 500 IU/ml und maximal 147213 IU/ml.

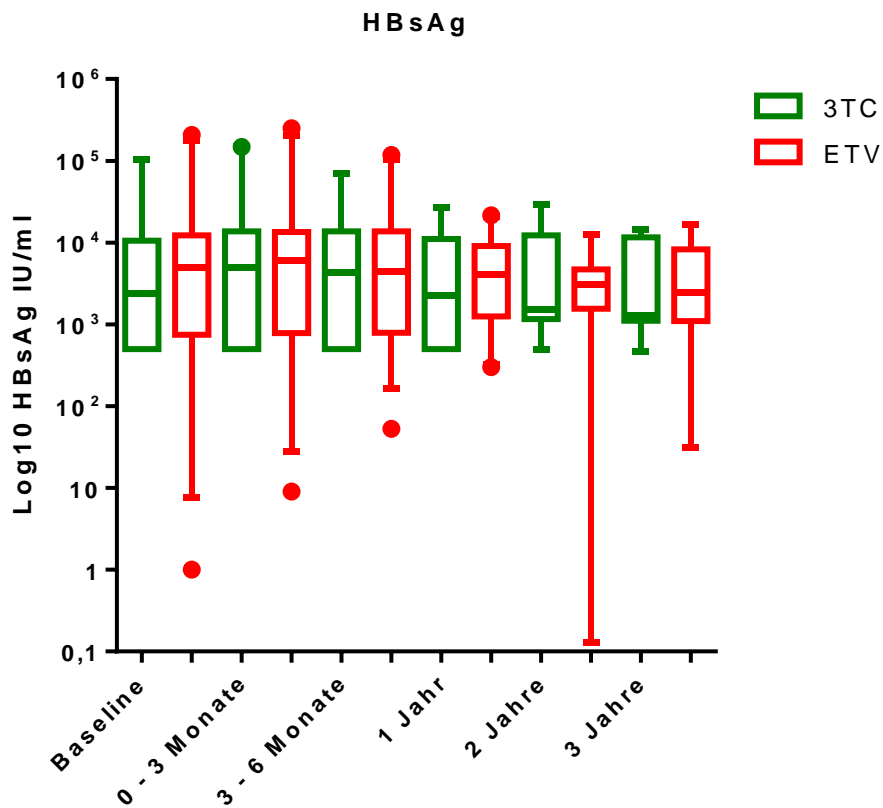


Abbildung 20: HBsAg-Level im Therapieverlauf 3TC vs. ETV



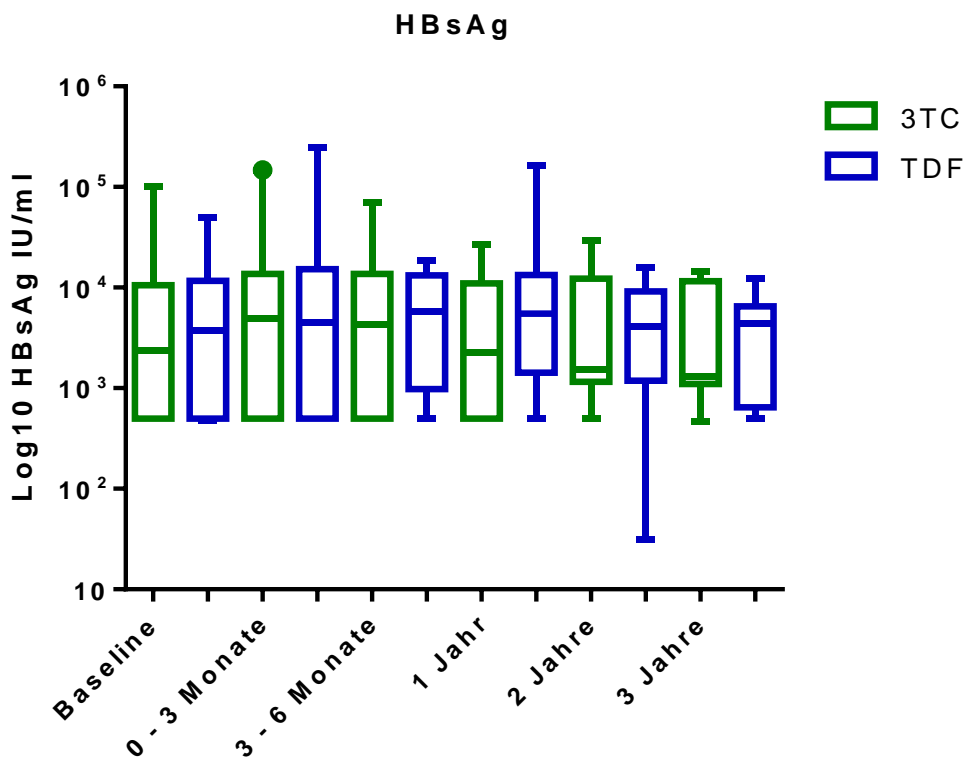


Abbildung 21: HBsAg-Level im Therapieverlauf 3TC vs. ETV

	Baseline	0 - 3 Monate	3 - 6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Mediane (3TC)	2400	5000	4300	2250	1526	1301
n=	9	19	16	14	12	13
Mediane (ETV)	5000	6136	4481	4053	3106	2428
n=	25	28	25	22	12	18
Mediane (TDF)	3726	4500	5759	5493	4077	4400
n=	17	15	13	16	9	13
p-Werte zu 3TC	ETV:0,58 TDF:0,76	ETV:0,66 TDF:0,87	ETV:0,74 TDF:0,56	ETV:0,71 TDF:0,12	ETV:0,92 TDF:>0,99	ETV:0,91 TDF:0,68

Tabelle 6: HBsAg-Status Mediane in IU/ml und p-Werte

#### 4.2.6 Fibroestadium

Das durchschnittliche Fibroestadium der Lamivudin-Gruppe betrug bei Therapiebeginn 0,53 und unterschied sich mit einem Signifikanzwert von 0,004 signifikant von den Durchschnittswerten der Entecavir-Gruppe (durchschnittliches Fibroestadium 1,38) und mit einem Signifikanzwert von 0,04 von der Tenofovir-Gruppe (durchschnittliches Fibroestadium 1,11).

Nach 3 Jahren Therapie verbesserte sich die Lamivudin-Kohorte im Durchschnitt um 0,03 Punkte auf ein medianes Fibroestadium von 0,5, was verglichen mit den Anfangswerten nicht signifikant ist ( $p > 0,99$ ). Zu diesem Zeitpunkt unterschieden sich sowohl die Entecavir-Gruppe, als auch die Tenofovir-Gruppe weiterhin signifikant von der Lamivudin-Kohorte (durchschnittliches Fibroestadium ETV: 1,31,  $p=0,01$ ; durchschnittliches Fibroestadium TDF: 1,28,  $p=0,01$ )

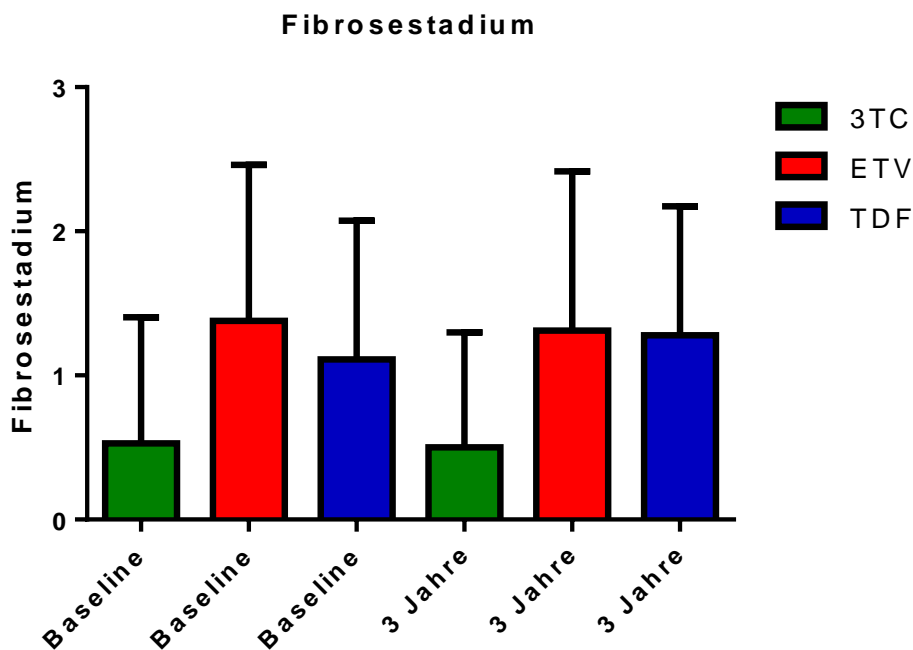


Abbildung 22: Fibroestadium Baseline vs. 3 Jahre nach Therapiebeginn

### 4.3 Studie 3: Entecavir versus Tenofovir

#### 4.3.1 Baseline-Charakteristika

Diese Studie bestand aus zwei Kohorten, wovon die erste Kohorte aus insgesamt 29 mit Entecavir behandelten Patienten und die zweite aus insgesamt 18 mit Tenofovir behandelten Patienten bestand. Der Baseline-Wert repräsentiert den unmittelbar letzten, bei Therapiebeginn, gemessenen Wert. In der Entecavir-Kohorte befanden sich 24 Männer und 5 Frauen. Die Kohorte der Tenofovir-behandelten bestand aus 9 Männern und 9 Frauen ( $p=0,02$ ).

Bei einem Signifikanzwert von  $p=0,22$  betrug das mediane Alter der Entecavir-Kohorte 49 Jahre (Minimum 18 Jahre bis Maximum 73 Jahre) und das der Tenofovir-Kohorte 40 Jahre (Minimum 21 Jahre bis Maximum 70 Jahre).

Die mediane Virämie in der ETV-Gruppe betrug  $163 \cdot 10^3$  IU/ml und reichte von 34 bis  $1,2 \cdot 10^{11}$  IU/ml und  $1,031 \cdot 10^6$  IU/ml in der TDF-Gruppe (Range 387 bis  $1 \cdot 10^9$  IU/ml). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Verteilung der Viruslast ( $p=0,49$ ).

Zum Zeitpunkt der Baseline gab es zudem keinen signifikanten Unterschied in der Höhe des ALT ULN zwischen den beiden Gruppen (ETV 1,56 vs. TDF 1,62;  $p=0,79$ ). Die ULN ALT-Werte variierten in der ETV-Kohorte zwischen 0,38 und 38,32 und in der TDF-Kohorte zwischen 0,53 und 13,03.

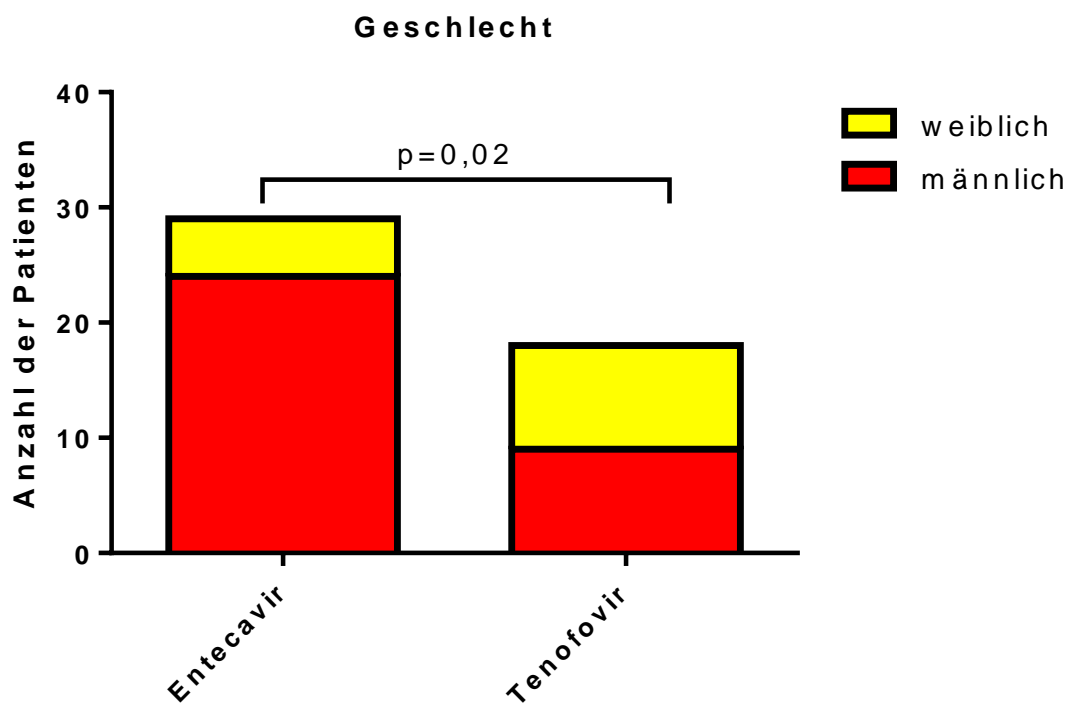
Die beiden Kohorten unterschieden sich nicht signifikant in dem Anteil HBeAg-positiver und –negativer Patienten (ETV: 9 positive, 20 negative vs. TDF: 4 positive, 13 negative, 1 Patient mit unbekanntem Status;  $p=0,74$ ).

Der mediane HBsAg-Spiegel in der ETV-Gruppe betrug 5000 IU/ml (Range 1 bis 208022 IU/ml) und in der TDF-Gruppe 3726 IU/ml (Range 473 bis 50000 IU/ml) bei einem Signifikanzwert von  $p=0,68$ .

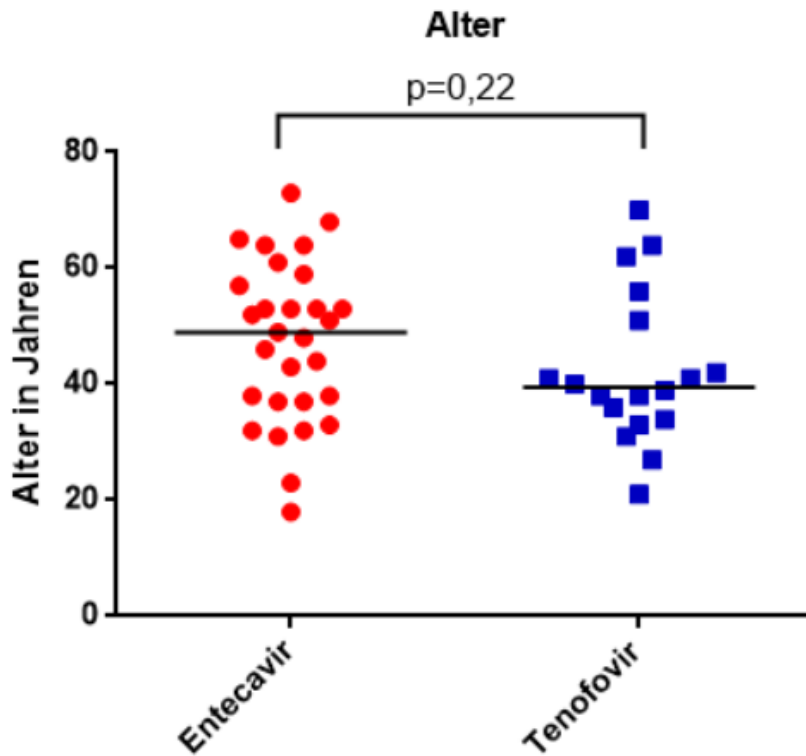
Das mediane Fibrorestadium in der ETV-Kohorte betrug 1, das der TDF-Kohorte betrug ebenfalls 1 ( $p=0,72$ ). In der ETV- bzw. der TDF-Kohorte befanden sich 6 Patienten bzw. 5 in Stadium 0, 13 bzw. 8 in Stadium 1, 3 bzw. 3 in Stadium 2 und 7 bzw. 2 in Stadium 3.

	mediane (IU/ml)	Virämie	ALT ULN	HBeAg- Status	medianer Level (IU/ml)	HBsAg-	medianer Fibrosegrad
ETV	163*10 <sup>3</sup>		1,56	positiv: 9 negativ: 20	5000		1
TDF	1,031*10 <sup>6</sup>		1,62	positiv: 4 negativ: 13 unbekannt: 1	3726		1
p- Wert	0,49		0,79	0,74	0,68		0,72

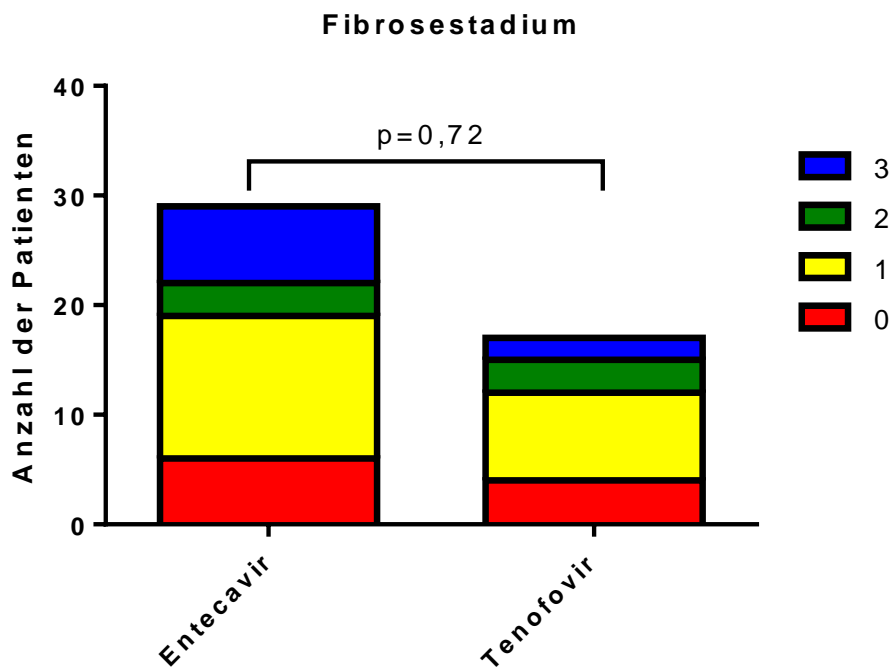
**Tabelle 7: Baseline-Charakteristika ETV vs. TDF**



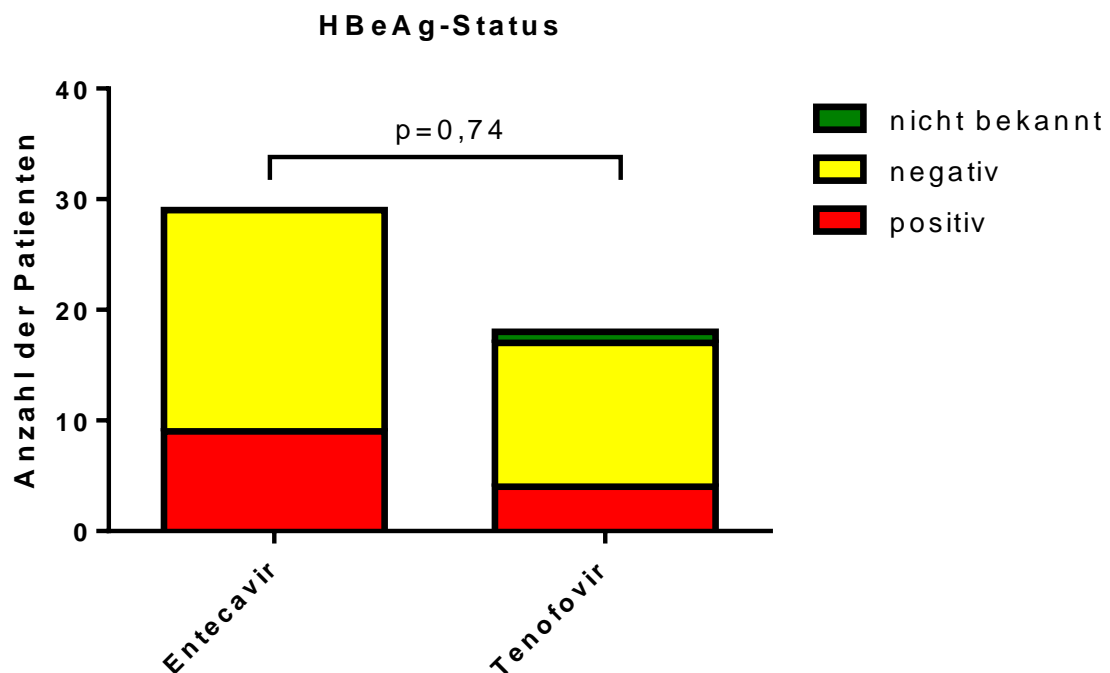
**Abbildung 23:** Baseline-Geschlechterverteilung: ETV (männlich=24, weiblich=5, n=29); TDF (männlich=9, weiblich=9, n=18); p=0,02



**Abbildung 24:** Altersverteilung bei Baseline: ETV: Medianes Alter 49 Jahre (Minimum 18 Jahre bis Maximum 73 Jahre); TDF: 40 Jahre (Minimum 21 Jahre bis Maximum 70 Jahre); p=0,22



**Abbildung 25:** Fibrosestadium bei Baseline: ETV: Stadium 0=6, Stadium 1=13, Stadium 2=3, Stadium 3=7; TDF: Stadium 0=5, Stadium 1=8, Stadium 2=3, Stadium 3=2; p=0,72



**Abbildung 26:** HBeAg-Status bei Baseline: ETV: positiv=9, negativ=20; TDF: positiv=4, negativ=13, nicht bekannt=1; p=0,74

#### 4.3.2 Virämie

Bei Therapiebeginn lag die mediane Virämie in der ETV-Gruppe bei  $163 \cdot 10^3$  IU/ml und in der TDF-Gruppe bei  $1,031 \cdot 10^6$  IU/ml ( $p=0,49$ ). Einer der 29 Patienten in der ETV-Kohorte befand sich bei Ersteinnahme der Virostatika schon bei einer Viruslast von unter 50 IU/ml, in der TDF-Kohorte befand sich keiner unter 50 IU/ml. Bei Therapiebeginn (137 IU/ml vs. 5155 IU/ml;  $p=0,02$ ) und nach 3 Monaten (15 IU/ml vs. 100 IU/ml;  $p=0,19$ ) sank die Viruslast in beiden Gruppen ab. In dem ersten Jahr (13,5 IU/ml vs. 20 IU/ml;  $p=0,38$ ), dem zweiten (10 IU/ml vs. 20 IU/ml;  $p=0,01$ ) und dem dritten Jahr (12 IU/ml vs. 17,5 IU/ml;  $p=0,25$ ) pendelten sich die medianen Virämie-Werte unter 50 IU/ml ein. Nach 3 Jahren Therapie befanden sich in der ETV-Gruppe 24 Patienten (83%) unter vollständiger Virussuppression (<50 IU/ml), in der TDF-Gruppe waren 15 Patienten (79%) vollständig virussupprimiert.

## Viruslast

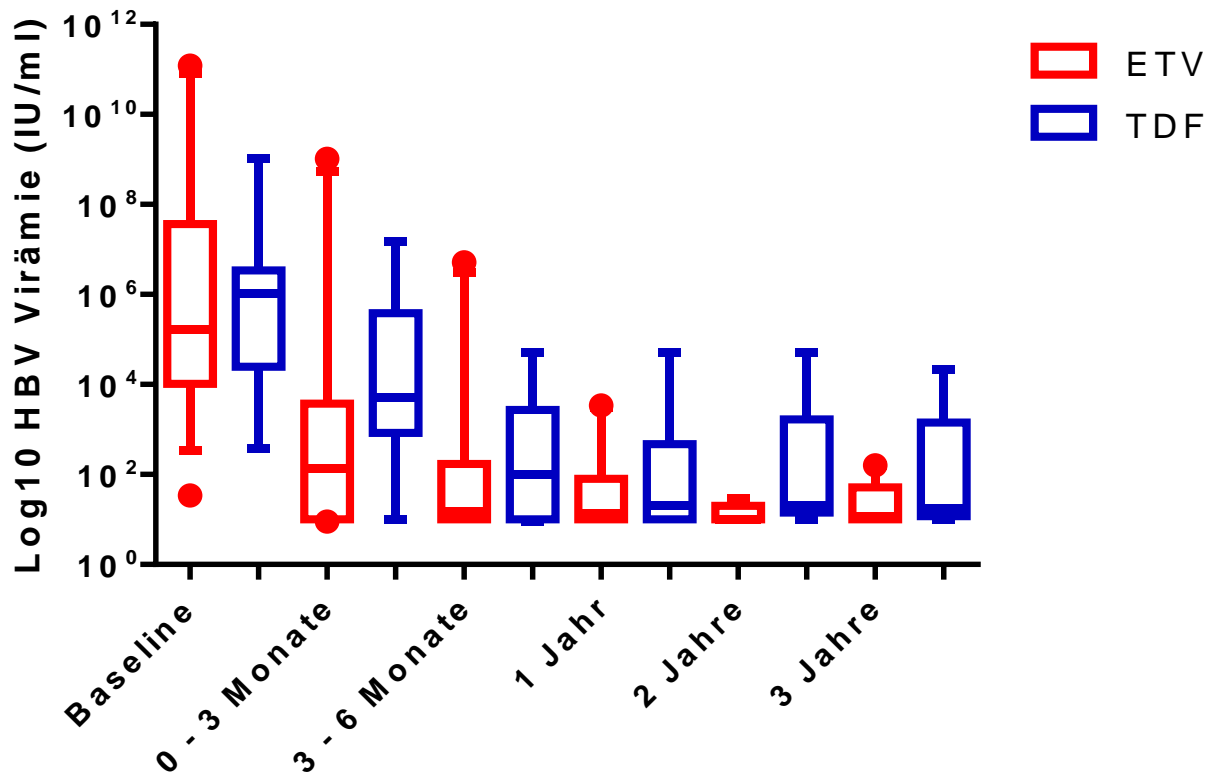


Abbildung 27: Virämie im Therapieverlauf

	Baseline	0 - 3 Monate	3 - 6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Median (ETV)	163*10 <sup>5</sup>	137	15	13,5	10	12
n=	26	29	27	26	13	20
Median (TDF)	1,031*10 <sup>6</sup>	5155	100	20	20	17,5
n=	17	18	17	17	10	12
p-Wert	0,49	0,02	0,19	0,38	0,01	0,25

Tabelle 8: Virämie Mediane in IU/ml und p-Werte

### 4.3.3 ALT-Normalisierung

Für die statistische Analyse der ALT-Normalisierung wurde das Vielfache des oberen Grenzwertes ULN (upper limit of normal) genommen, der bei Frauen 35 U/l und bei Männern 50 U/l beträgt. Bei Therapiebeginn lag der Median in der ETV-Kohorte bei 1,56, wobei 18/26 (69%, 3 Patienten hatten zu dem Zeitpunkt keinen ALT-Wert) Patienten einen erhöhten ALT-Wert (ULN>1) hatten. In der TDF-Kohorte lag der Median bei 1,62 (p=0,79) und 12/17 (71%, 1 Patient hatte zu diesem Zeitpunkt noch keinen ALT-Wert) Patienten zeigten erhöhte ALT-Werte. Die ULN ALT-Werte konnten im Therapieverlauf durch beide Therapeutika verbessert werden. Schon zu Therapiebeginn zeigte sich ein deutlicher Abfall in beiden Gruppen (ETV 1,04 vs. TDF 0,92; p=0,96). Nach 3 Monaten (ETV 0,85 vs. TDF 0,83; p=0,79), 1 Jahr (ETV 0,73 vs. TDF 0,68; p=0,62) und 2 Jahren (ETV 0,54 vs. TDF 0,57; p=0,47) konnten die ALT-Werte weiter verbessert werden, bis sich diese im dritten Jahr einpendelten. Nach 3 Jahren Therapie zeigten beide Kohorten abschließend verbesserte ALT-Werte (Median ETV 0,58 vs. TDF 0,66; p=0,5). 4 von 18 (22%) Patienten in der ETV-Kohorte und 5 von 15 (33%) Patienten in der TDF-Kohorte hatten nach 3 Jahren noch erhöhte ALT-Werte.

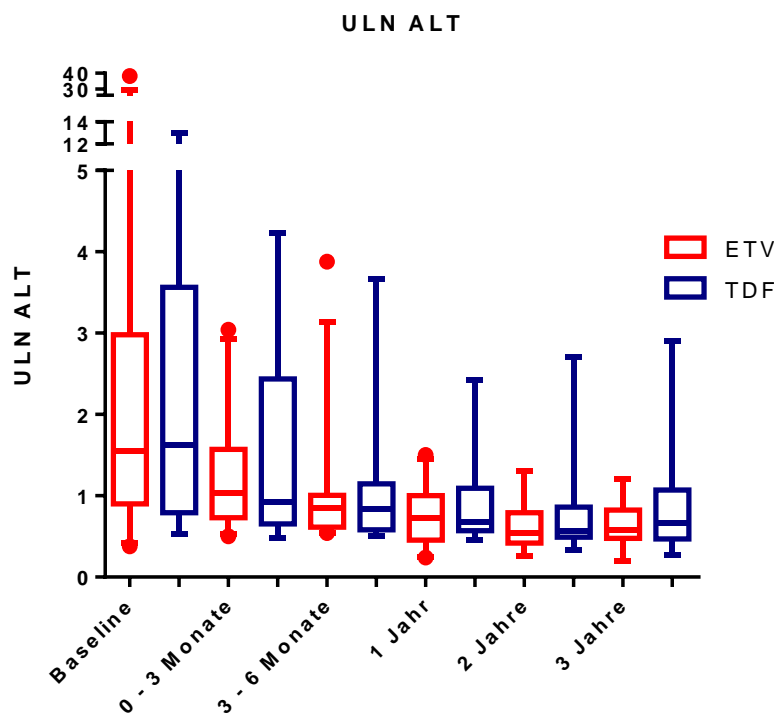


Abbildung 28: ULN ALT-Werte im Therapieverlauf

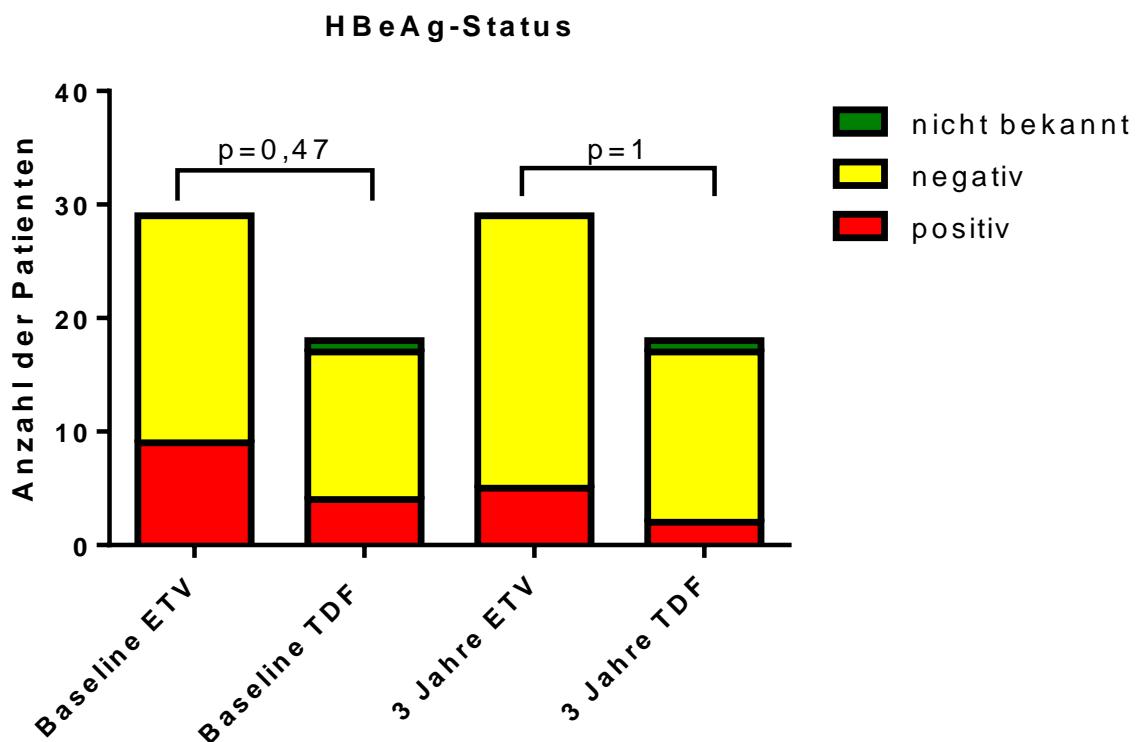


	Baseline	0 - 3 Monate	3 - 6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Median (ETV)	1,56	1,04	0,85	0,73	0,54	0,58
n=	26	28	26	26	13	18
Median (TDF)	1,62	0,92	0,83	0,68	0,57	0,66
n=	17	17	17	16	10	15
p-Wert	0,79	0,96	0,79	0,62	0,47	0,50

**Tabelle 9:** ULN ALT Mediane und p-Werte

#### 4.3.4 HBeAg-Status

Bei Therapiebeginn waren 9 von 29 Patienten in der ETV-Kohorte und 4 von 18 Patienten in der TDF-Kohorte HBeAg-positiv ( $p=0,74$ ). Nach 3 Jahren Therapie serokonvertierten nicht-signifikant einige Patienten in beiden Gruppen (4 vs. 2;  $p=1$ ).



**Abbildung 29:** HBeAg-Status im Verlauf: ETV 4/9 (44%) serokonvertiert, TDF 2/4 (50%) serokonvertiert;  $p_{\text{Baseline}}=0,74$ ,  $p_{\text{3 Jahre}}=1$

### 4.3.5 HBsAg-Status

Die medianen HBsAg-Level betragen bei Therapiebeginn 5000 IU/ml in der ETV-Kohorte und 3726 IU/ml in der TDF-Kohorte ( $p=0,68$ ). Somit unterschieden sich die verschiedenen Therapien in Bezug auf das HBsAg-Level sowohl kurzfristig, als auch langfristig ( $p=0,95$ ) nicht signifikant.

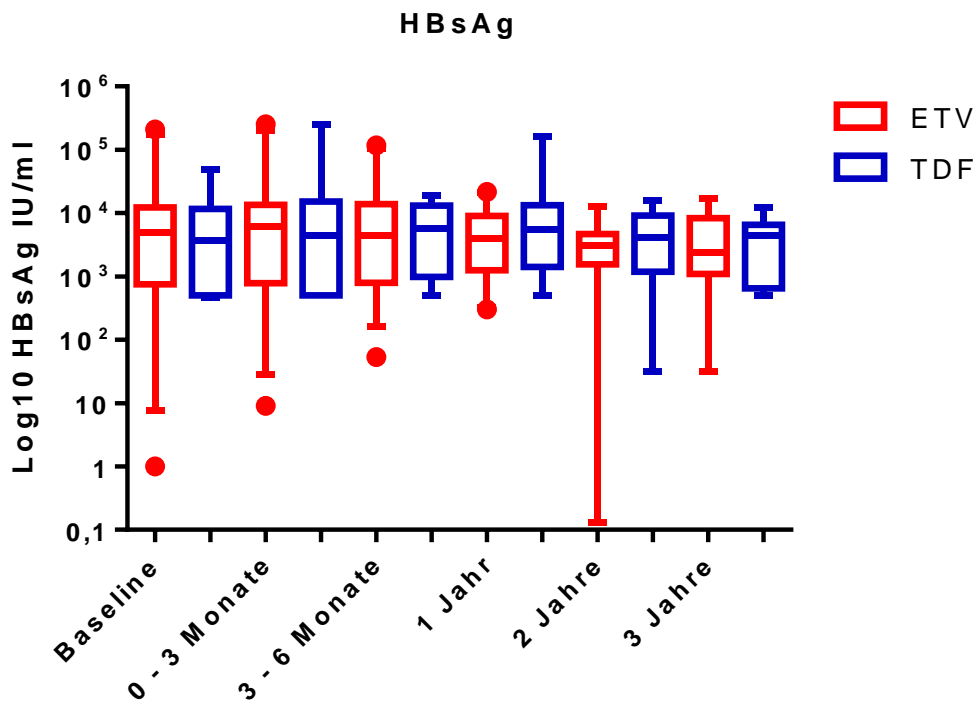


Abbildung 30: HBsAg-Level im Therapieverlauf

	Baseline	0 - 3 Monate	3 - 6 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Median (ETV)	5000	6136	4481	4053	3106	2428
n=	25	28	25	22	12	18
Median (TDF)	3726	4500	5759	5493	4077	4400
n=	17	15	13	16	9	13
p-Wert	0,68	0,77	0,73	0,43	0,55	0,95

Tabelle 10: HBsAg-Status Mediane in IU/ml und p-Werte

#### 4.3.6 Fibrosestadium

Bei Therapiebeginn lag das durchschnittliche Fibrosestadium in der ETV-Gruppe bei 1,4 und in der TDF-Gruppe bei 1,1 ( $p=0,72$ ). Da sich eine Verbesserung oder Verschlechterung der Leberfibrose erst nach einigen Jahren zeigt, wurden in diesem Fall die Baseline-Werte mit den Werten nach 3 Jahren verglichen.

Nach 3 Jahren ergab sich weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten (durchschnittliches Fibrosestadium ETV 1,3 vs. TDF 1,3;  $p=0,85$ ), noch ein signifikanter Unterschied zwischen den Baseline-Werten und den nach 3 Jahren gemessenen Werten innerhalb der jeweiligen Kohorte ( $p=0,78$  vs.  $p=0,56$ ).

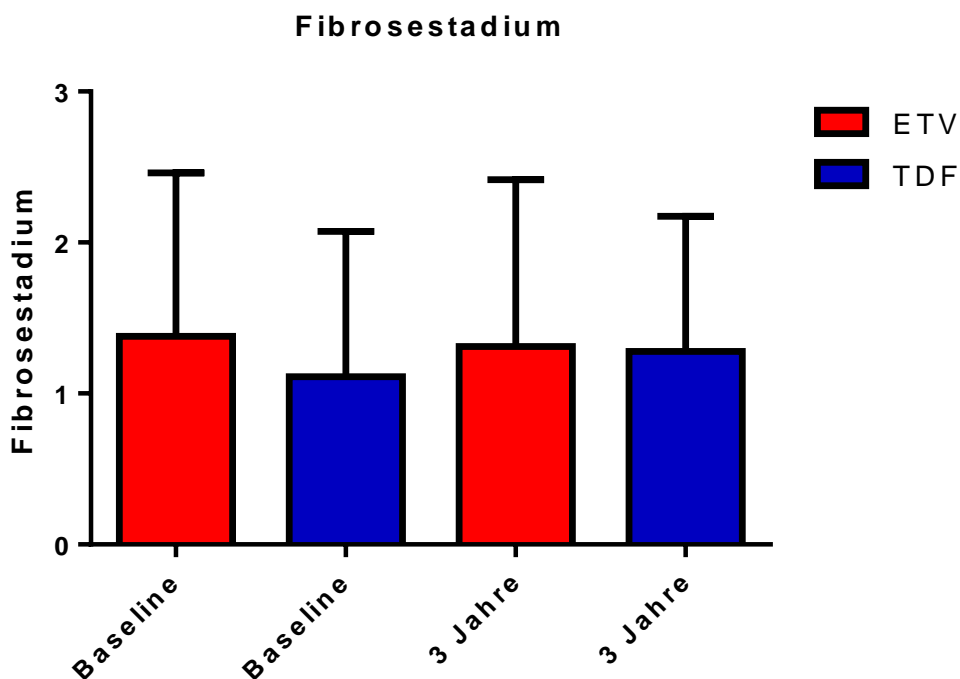


Abbildung 31: Fibrosestadium Baseline vs. 3 Jahre nach Therapiebeginn

## 5 Diskussion

Die chronische Hepatitis B stellt eine weltweit große medizinische Herausforderung dar. Die optimale antivirale Therapie richtet sich nach virologischen, serologischen und histologischen Parametern. In großen multizentrischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine antivirale Therapie einen Nutzen in der Verhinderung von Sekundärschäden, wie zum Beispiel die Entwicklung einer Leberfibrose/-zirrhose, mit sich bringt (Rapti and Hadziyannis, 2015). Bei minimaler Fibrose kann über den Einsatz von Lamivudin als Therapeutikum nachgedacht werden. Ein großes Problem hierbei sind die Resistenzenstehungen und damit das Therapieversagen im Laufe der Behandlung. Der Wechsel auf eines der neueren Nukleos(t)id-Analoga Entecavir und Tenofovir ist dann anzustreben. Die Überlegenheit der neueren Therapeutika gegenüber den älteren (Lamivudin, Adefovir) wurde bereits in Studien nachgewiesen (Marcellin et al., 2008, Leung et al., 2009). Über den Vergleich der Wirksamkeit des Medikaments Entecavir mit Tenofovir gibt es nur wenige gute und teils differierende Ergebnisse.

In dieser Doktorarbeit sollte anhand retrospektiver Studien sowohl die Wirksamkeit der Nukleos(t)id-Analogatherapie im Vergleich zu nicht behandelten Patienten gezeigt werden als auch die Überlegenheit der neuen Nukleos(t)id-Analoga gegenüber den Alten. Darüber hinaus sollte ein Vergleich zwischen Entecavir und Tenofovir vorgenommen werden.

Diese retrospektive Doktorarbeit untersucht ein großes Patientenkollektiv mit aktiver chronischer Hepatitis B aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Am Anfang der Datenerhebung wurden Patientendaten von 966 Erkrankten gescreent. Vollständige longitudinale Daten waren nur für einen Teil der Patienten vorliegend (>3 Jahre Beobachtungszeitraum). Zudem wurde im Verlauf der Therapie häufig von alten auf neue Substanzen gewechselt, sodass das Kriterium der Monotherapie nur für einige Patienten zutraf.

## Vergleich der antiviralen Effizienz

Die Reduktion der Viruslast ist eines der Hauptziele der antiviralen Therapie. Durch verschiedene Studien konnte gezeigt werden, dass eine hohe Viruslast (>2000 IU/ml HBV-DNA) die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Leberfibrose hin zu einer Zirrhose und letztendlich die Entstehung eines HCCs als entscheidender und unabhängiger Faktor erhöht (Iloeje et al., 2006, Chen et al., 2006).

In der jüngeren Literatur ist beschrieben, dass durch den Einsatz von Nukleos(t)id-Analoga das Risiko ein HCC zu entwickeln zwar nicht vollständig eliminiert, aber deutlich reduziert werden konnte (Rapti and Hadziyannis, 2015). Die effiziente Reduktion der Viruslast durch die Nukleos(t)id-Analoga konnte im ersten Teil der Analyse, dem Vergleich von unbehandelten Patienten mit therapierten Patienten, gezeigt werden. Bei der Baseline-Erhebung wiesen die nicht behandelten Patienten mit einer medianen Virämie von 8591 IU/ml noch eine signifikant niedrigere Viruslast ( $p=0,0002$ ) als die mit einer medianen Viruslast von 51546 IU/ml für die Nukleos(t)id-Therapie bestimmten Patienten auf. Bereits bei Therapiebeginn fiel die mediane Viruslast der behandelten Kohorte auf 20 IU/ml ab und führte damit zu einer effizienten Virussuppression, wohingegen sich die unbehandelten Patienten weiter auf einem hohen Virämie-Level von medianen 9450 IU/ml befanden. Zu allen darauffolgenden Zeitpunkten waren die Virämie-Werte der behandelten Gruppe signifikant niedriger als die der unbehandelten Gruppe. Somit konnte durch diese Studie die antivirale Effizienz der Nukleos(t)id-Analoga durch einen raschen Virämieabfall innerhalb von 3 bis 6 Monate nach Therapiebeginn gezeigt werden.

Als eines der in Frage kommenden Nukleosid-Analoga zählt das Lamivudin. Lamivudin gehört zu den älteren und erprobteren antiviralen Medikamenten, weshalb es die Vorteile der besseren Erfahrung bei der Anwendung und niedrigere Kosten mit sich bringt. Allerdings konnte in früheren Studien bereits eine Unterlegenheit in Hinsicht der Virussuppression und der Entwicklung von Resistenzen des Lamivudins gegenüber den neueren Nukleos(t)id-Analoga gezeigt werden (Leung et al., 2009, Chang et al., 2006). Außerdem gilt die häufige Resistenzentwicklung als deutlicher Nachteil von Lamivudin (Lok et al., 2003).

Laut der deutschen Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion empfiehlt sich Lamivudin deshalb vor allem für Patienten mit niedrigen HBV-DNA-Leveln und fehlenden Hinweisen auf eine fortgeschrittene Leberfibrose (Cornberg et al., 2011).

In dieser Studie zeigen die „real-life“ Daten keine Unterlegenheit von Lamivudin in Hinsicht auf eine langfristige Virussuppression. Alle drei Therapeutika-Gruppen (Lamivudin, Entecavir und Tenofovir) wiesen nach 3 Jahren mediane Virämie-Werte von unter 50 IU/ml auf. Lediglich zu Therapiebeginn unterschieden sich die Lamivudin-behandelten Patienten von den Entecavir- und Tenofovir-behandelten Patienten signifikant. Eine mögliche Erklärung für die Unterschiede könnten die Charakteristika der Lamivudin-Gruppe liefern. Die Lamivudin-Gruppe befand sich in einem durchschnittlich signifikant niedrigerem Fibrosestadium (3TC: 0,53, ETV: 1,38, TDF: 1,11;  $p=0,004$  und  $p=0,04$ ) und hatte bei Therapiebeginn niedrigere Virämie-Werte (3TC: 17182 IU/ml, ETV: 163230 IU/ml, TDF:  $1,031 \cdot 10^6$  IU/ml;  $p=0,20$  und  $p=0,15$ ). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass entsprechend der S3-Leitlinie für eine Lamivudintherapie Patienten mit niedrigerer Viruslast und Fibrose selektioniert wurden, ist in den Therapieverläufen dieser Studie eine gleichwertige Virussuppression zwischen Lamivudin behandelten Patienten und solchen, die mit Tenofovir/Entecavir behandelt wurden, zu beobachten. Die Daten bestätigen daher die Empfehlung, dass Lamivudin unter selektiven Bedingungen eine suffiziente antivirale Wirkung aufweist.

Die antivirale Effizienz der beiden neueren Virostatika Entecavir und Tenofovir wurde in der jüngeren Literatur in einigen Kohortenstudien untersucht. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Virussuppression (Guzelbulut et al., 2012, Ke et al., 2014, Shi et al., 2016). Lediglich zwei Studien zeigten eine leichte Dominanz Tenofovirs gegenüber Entecavir (Wiens et al., 2013, Cho et al., 2015). Im 3. Teil dieser Dissertation sollte der Vergleich der beiden Medikamente das eine oder das andere Ergebnis bestärken. Die Viruslast bei Therapiebeginn unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Nach 3 Jahren Therapie erreichten beide Gruppen ähnliche Anteile an virussupprimierten Patienten (83% vs. 79%) und die Virämie-Level unterschieden sich nach 3 Jahren nicht signifikant.

Allerdings zeigte sich nach 3 bis 6 Monaten eine schnellere Suppression der Virämie durch Entecavir als durch Tenofovir. Auffällig waren 4 Patienten in der TDF-Kohorte, die nach 3 Jahren Therapie noch Virämie-Level von über 1000 IU/ml aufwiesen. Hier muss allerdings in Betracht gezogen werden, dass diese Patienten ihre Medikamenten-Einnahme aufgrund mangelnder Compliance möglicherweise nicht korrekt ausführten.

Die Patientenakten lieferten jedoch diesbezüglich keine eindeutigen Hinweise. Bisher sind keine klinisch relevanten Tenofovirresistenzen beschrieben, in zukünftigen Studien wäre allerdings eine Untersuchung solcher Patienten mit persistierender relevanter Virusreplikation unter mehrjähriger Tenofovirtherapie auf neue Resistenzmuster interessant.

In dieser Studie konnte somit die Hypothese gefestigt werden, dass es im Langzeitfollow-up keinen signifikanten Unterschied in der antiviralen Effizienz der beiden neueren Therapeutika Entecavir und Tenofovir gibt.

### **ALT-Normalisierung**

Die Senkung der Transaminasen gehört zu den primären Zielen der antiviralen Therapie. In Studie 1 dieser Dissertation konnte die Wirksamkeit der Nukleos(t)id-Therapie auf die Alt-Normalisierung gezeigt werden. An den Baseline-Charakteristika ist ersichtlich, dass vornehmlich Patienten mit Transaminasenerhöhungen oder höhergradiger Fibrose behandelt wurden. Im Patientenkollektiv dieser Studien befanden sich die meisten NUC-behandelten Patienten in einem moderaten Fibrorestadium (F0-F1), weshalb hier eher die Transaminasen ausschlaggebend für die Therapieindikation waren. Bei Therapiebeginn betrug das mediane ULN ALT-Level der NUC-Kohorte 1,53 und unterschied sich signifikant ( $p < 0,0001$ ) von der unbehandelten Gruppe, die ein medianes ULN ALT-Level von 0,73 aufwiesen. Bereits zum Zeitpunkt des Therapiebeginns konnte das mediane ALT-Level der NUC-Gruppe auf 0,93 gesenkt werden. Ab diesem Zeitpunkt gab es keinen signifikanten Unterschied in der ALT-Verteilung der beiden Gruppen mehr.

Nach 3 Jahren Therapie konnte bei 77% (33/43) der Patienten in der NUC-Kohorte ( $p < 0,0001$ ) und bei 73% (22/30) der Patienten der nicht behandelten Gruppe ( $p = 0,03$ ) eine ALT-Normalisierung erreicht werden. Die Ergebnisse zeigen, dass eine antivirale Behandlung bei therapiepflichtigen Patienten zu einer guten ALT-Normalisierung führen kann.

Die Überlegenheit in der ALT-Normalisierung des neueren Therapeutikums Tenofovir zu Lamivudin konnte durch eine Studie von Marcellin et al. bewiesen werden (Marcellin et al., 2008). Entecavir zeigte in einer groß angelegten Studie keinen signifikanten Unterschied zu Lamivudin (Gish et al., 2007).

Die im 2. Abschnitt der Studie befindlichen Patienten hatten bei Therapiebeginn in der Entecavir- (1,56) und der Tenofovir-Gruppe (1,62) signifikant ( $p = 0,01$ ) höhere mediane ALT-Level als die der Lamivudin-Gruppe (0,69). Dies könnte an dem spezifischen Patientenkollektiv der Lamivudin-Gruppe liegen, das sich in einem niedriger replikativen und weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium als die Entecavir- und Tenofovir-Gruppe befand.

Im Laufe der Therapie fielen alle Gruppen im Median unter einem ULN-Wert von 1 und unterschieden sich nicht mehr signifikant. In der Entecavir-Gruppe erreichten 78% (14/18) eine ALT-Normalisierung nach 3 Jahren ( $p < 0,0001$ ) und in der TDF-Gruppe 58% (7/12;  $p = 0,028$ ).

In der Lamivudin-Gruppe hatten anfangs 6 Patienten erhöhte ALT-Werte, wovon 3 Patienten allerdings im Laufe der Therapie auf ein anderes Therapeutikum umstiegen.

Werden alle auf ein anderes Therapeutikum umgestiegenen Patienten exkludiert, hatten bei Therapiebeginn 3 von 16 Patienten erhöhte ALT-Werte. Nach 3 Jahren hatte nur 1 Patient (33%) normwertige ALT-Werte ( $p = 0,19$ ). In dieser Studie waren die neueren Nukleos(t)id-Analoga dem Älteren Lamivudin in der ALT-Normalisierung überlegen.

In der Literatur findet sich in den meisten Studien kein signifikanter Unterschied in der ALT-Normalisierungsrate zwischen Entecavir und Tenofovir (Guzelbulut et al., 2012). Während keiner der Erhebungszeitpunkte gab es einen signifikanten Unterschied im medianen ALT-Level der beiden Gruppen.



Die ALT-Normalisierungsrate über 3 Jahre seit Therapiebeginn in der Entecavir-Kohorte betrug 78% (14/18;  $p < 0,0001$ ) und in der Tenofovir-Gruppe 58% (7/12;  $p = 0,028$ ). Hierbei konnte also ein Trend zu Gunsten des Entecavirs in der ALT-Normalisierungsrate (78% vs. 58%;  $p = 0,42$ ) gezeigt werden, der allerdings nicht signifikant war.

## **HBeAg**

Patienten mit positivem HBeAg-Status werden mit einem früheren Krankheitsstadium und einer höheren Replikation assoziiert. Die Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe-AK kann spontan vor allem in der immunreaktiven Phase geschehen oder durch eine antivirale Nukleos(t)id-Therapie forciert werden und gehört zu den zentralen Zielen der Therapie der CHB.

Im 1. Teil der Studie waren bei Therapiebeginn 17 der 75 (23%) Patienten aus der NUC-Gruppe HBeAg-positiv und 13 von 92 (13%) der unbehandelten Patienten ( $p = 0,16$ ). Nach 3 Jahren Therapie serokonvertierten 7 der 17 (41%) Patienten aus der NUC-Gruppe, wohingegen keiner der 13 (0%) HBeAg-positiven, nicht behandelten Patienten serokonvertierte. Die therapeutische Behandlung mit Nukleos(t)id-Analoga bedingte eine höhere Wahrscheinlichkeit Anti-HBe-AK zu entwickeln ( $p = 0,20$ ).

Der Vergleich von Lamivudin mit Entecavir und Tenofovir erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Bei Therapiebeginn und nach 3 Jahren Therapie unterschieden sich die verschiedenen Therapeutika nicht signifikant in der HBeAg-Serokonversionsrate.

Auch der Vergleich von Entecavir und Tenofovir zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Serokonversionsrate der beiden Medikamente. Nach 3 Jahren Therapie serokonvertierten 4 von 9 HBeAg-positiven Patienten in der ETV-Kohorte und 2 von 4 Patienten aus der TDF-Kohorte ( $p = 1$ ).

Ein Unterschied zwischen den einzelnen Therapeutika konnte nicht gezeigt werden.

## HBsAg

Das HBsAg-Level ist ein Indikator für die Krankheitsaktivität und Infektiosität des Patienten. Der Verlust des HBsAg und die Serokonversion zu Anti-HBs-Antikörpern kennzeichnet den Übergang zu einer Ausheilung. Ziel der Behandlung der CHB ist somit die Reduktion des HBsAg-Levels oder besser die Serokonversion zu Anti-HBs-Antikörpern. Jedoch gilt der schwache Einfluss auf die Reduktion des HBsAg-Levels als Nachteil der aktuellen antiviralen Nukleos(t)id-Therapeutika (Koumbi, 2015).

In Teil 1 der Studie, dem Vergleich zwischen Nukleos(t)id behandelten und nicht behandelten Patienten, konnte der kaum vorhandene Einfluss der Nukleos(t)id-Analoga gezeigt werden. Zu jedem der Erhebungszeitpunkte gab es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der HBsAg-Level.

Zwar befanden sich die behandelten Patienten im Verlauf im Median unter den Werten der unbehandelten Patienten, allerdings bei Signifikanzwerten von  $p = >0,05$ .

Die Höhe des HBsAg-Levels veränderte sich während des Therapiezeitraums von 3 Jahren in keinen der Fälle signifikant zum Zeitpunkt bei Therapiebeginn.

Dieselben Ergebnisse konnten in Studie 2 und in Studie 3 beobachtet werden. Zu keinem Zeitpunkt gab es signifikante Unterschiede sowohl im Vergleich von Lamivudin mit Entecavir und Tenofovir, als auch im Vergleich von Entecavir mit Tenofovir. Auch der Vergleich der HBsAg-Verteilung erbrachte keine signifikanten Differenzen innerhalb der Kohorten.

Zusammenfassend ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapeutika. Außerdem konnte ein kaum vorhandener Effekt der Nukleos(t)id-Analoga auf das HBsAg-Level gezeigt werden. Dies erklärt das weiterhin vorhandene leicht erhöhte Risiko an einem HCC zu erkranken. Aus diesem Grund sind in Zukunft HBsAg-wirksame Therapiekonzepte notwendig.

## **Fibrosestadium**

Zur Verhinderung möglicher Langzeitschäden der CHB, wie z.B. die Entstehung eines HCCs, wird durch die aktuellen Therapieoptionen versucht der Progression einer Leberfibrose entgegen zu wirken und die daraus mögliche Entstehung einer Leberzirrhose zu verhindern. Patienten mit einer höhergradigen Leberfibrose oder –zirrhose haben eine erhöhte Mortalität im Laufe der CHB (Fattovich et al., 2004). Durch die antivirale Therapie kann die entzündliche Aktivität der Leber gesenkt und damit einem zirrhotischen Umbau der Leber entgegengewirkt werden.

Im 1. Teil der Studie konnte gezeigt werden, dass bei der Baseline-Erhebung die unbehandelten Patienten ein signifikant niedrigeres Fibrosestadium (0,43) aufwiesen, als die NUC-behandelten Patienten (1,08;  $p < 0,0001$ ). Patienten die keine aktuelle Therapie der CHB benötigten, befanden sich im Gegensatz zu den behandlungsbedürftigen Patienten in einem leichteren Krankheitsverlauf, weshalb die entzündliche Aktivität der Leber im Durchschnitt nicht so hoch ist. Nach 3 Jahren Therapie ergab sich keine signifikante Veränderung des Fibrosestadiums der beiden Gruppen.

Interessanterweise weist der größere Teil der NUC-behandelten Patienten eine milde bis gar keine Fibrose auf. Die häufigere Indikation für den Beginn mit NUCs waren daher die erhöhten ALT-Werte.

Die Lamivudin-Patienten unterschieden sich im 2. Teil der Studie sowohl bei Therapiebeginn, als auch nach 3 Jahren Therapie, signifikant von der Entecavir-Kohorte und der Tenofovir-Kohorte. Damit befanden sich die Lamivudin-behandelten Patienten in einem niedrigeren Fibrosestadium als die ETV- und TDF-behandelten Patienten. Diese Beobachtung passt zu der Annahme, dass aufgrund früherer Studien Patienten, die mit Lamivudin behandelt werden, ein niedriges Fibrosestadium aufweisen sollten.

Der Vergleich von Entecavir mit Tenofovir erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der jeweiligen Wirkung auf das Fibrosestadium. Auch nach 3 Jahren Therapie ergab sich keine signifikante Abnahme des Fibrosestadiums der beiden Gruppen. Jedoch sind für eine Detektion der Fibroseregression wahrscheinlich längere Zeiträume von 5-10 Jahren notwendig.

## Fazit

Eine Therapie mit Nukleos(t)id-Analoga konnte im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie der CHB die Virämie senken, eine gute ALT-Normalisierungsrate erreichen, eine Fibroseprogression verhindern, das HBsAg-Level auf ein gleiches Niveau halten und eine höhere Wahrscheinlichkeit einer HBeAg-Serokonversion erreichen. Es ist daher sinnvoll Patienten mit einer Therapieindikation zu behandeln.

Lamivudin-behandelte Patienten sollten auf Empfehlung der deutschen Leitlinie niedrige HBV-DNA-Level und fehlende Hinweise auf eine fortgeschrittene Leberfibrose haben. Im 2. Teil konnte bestätigt werden, dass die Lamivudin-Kohorte im Vergleich mit der ETV- und TDF-Kohorte ein durchschnittlich niedrigeres Fibrorestadium, geringere ALT-Werte, weniger HBeAg-positive Patienten und eine geringere Viruslast aufwies. Allerdings mussten fünf der mit Lamivudin-behandelten Patienten aufgrund von Resistenzen oder unzureichendem virologischen Ansprechen auf eine andere NUC-Therapie umgestellt werden. Die Überlegenheit der neueren NUCs Entecavir und Tenofovir konnte nur teilweise gezeigt werden.

Der Vergleich von Entecavir mit Tenofovir erbrachte für keines der Medikamente eine Überlegenheit. Beide Therapeutika haben eine gute Wirksamkeit. Entecavir und Tenofovir zählen zu den „first-line“ Therapeutika bei chronischer HBV und sollten daher bei therapienaiven Patienten, Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose, bestehender Leberzirrhose oder bei Patienten mit nachgewiesenen Resistenzen gegen andere NUCs eingesetzt werden.

## **6 Zusammenfassung**

Die chronische Hepatitis B ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten weltweit. Die optimale, individuelle, antivirale Therapie zur Vermeidung sekundärer Langzeitfolgen, wie z.B. einer Leberzirrhose, die Entwicklung eines HCCs und die Verhinderung eines frühzeitigen Tods, ist das Hauptziel der Behandlung der CHB.

Das Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der Effektivität antiviraler Medikamente zur Therapie der chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion außerhalb einer klinisch kontrollierten Studie. Einerseits sollten NUC-behandelte Patienten mit nicht behandelten Patienten verglichen werden, die Überlegenheit der neueren NUCs gegenüber Lamivudin gezeigt werden und andererseits einen möglichen Unterschied zwischen Entecavir und Tenofovir gefunden werden. Hierfür wurden Daten aller Patienten mit der Diagnose einer chronischen Hepatitis B, die im medizinischen Versorgungszentrum Virushepatologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf jemals oder aktuell behandelt wurden, hinsichtlich virologischer, serologischer und histologischer Merkmale ausgewertet. Aus diesen Patienten wurden 4 Behandlungskohorten gebildet und in einzelnen Studien miteinander verglichen.

Vielfach konnten aktuelle und jüngere Literaturergebnisse bestätigt werden. Studie 1 zeigte die effiziente Wirksamkeit der Nukleos(t)id-Analoga im Vergleich zu den nicht behandelten Patienten. Die Überlegenheit der neueren NUCs Entecavir und Tenofovir gegenüber des älteren NUCs Lamivudin konnte in Studie 2 nur teilweise gezeigt werden. Allerdings befanden sich in der Lamivudin-Kohorte mehr Patienten mit einem nicht so schweren Krankheitsverlauf der CHB als in den Kohorten der Entecavir und Tenofovir behandelten Patienten. Dies mag dazu beigetragen haben, dass eine mögliche Überlegenheit der neueren NUCs gegenüber des Lamivudins nicht gezeigt werden konnte, da die Patienten von Anfang an signifikant unterschiedlich waren. Der Vergleich von Entecavir mit Tenofovir erbrachte keinen signifikanten Unterschied in der antiviralen Effizienz beider Medikamente.

Aufgrund der weltweit großen Relevanz bleibt dieses Thema weiterhin hoch aktuell und sollte durch neue Studien weiter erforscht werden.

## Summary

Chronic Hepatitis B is one of the most common infectious diseases worldwide. The optimal individual antiviral therapy to avoid clinical events secondary to HBV infection - such as liver cirrhosis or death - is the main goal of CHB treatment.

The aim of this work was to compare the efficacy of antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis B virus infection outside of a controlled clinical trial. On the one hand, NUC-treated patients should be compared to non-treated patients, the superiority of newer NUCs to Lamivudine be demonstrated and, on the other hand a potential difference between Entecavir and Tenofovir should be investigated. For this purpose, data from all patients with chronic hepatitis B who were ever or are currently treated at the viral hepatitis clinics of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf were evaluated, focusing on virological, serological and histological features. From these patients, 4 treatment cohorts were set up and compared in individual analyses.

The acquired data could confirm current and recent literature results in many ways. Study 1 demonstrated the efficacy of nucleos(t)id analogues compared to untreated patients. The superiority of the newer NUCs Entecavir and Tenofovir over the older NUCs Lamivudine could only be partially demonstrated in study 2. However, there were more patients in the Lamivudine cohort with a less severe course of CHB than in the cohorts of Entecavir and Tenofovir-treated patients. This may have contributed to the fact that a possible superiority of the newer NUCs over the Lamivudine could not be shown because the patients were significantly different from the beginning. The comparison of Entecavir with Tenofovir revealed no significant difference in the antiviral efficacy of both drugs.

Due to its relevance worldwide, this topic remains highly up-to-date and should be further analyzed by future studies.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin
AK	Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
cccDNA	covalently closed circular DNA
CHB	Chronische Hepatitis-B
ETV	Entecavir
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
HBcAg	Hepatitis-B-core-Antigen
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-Surface-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
INR	International Normalized Ratio
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum

Peg-IFN- $\alpha$       pegyliertes Interferon alpha-2-a

TDF      Tenofovir

ULN      Upper limit of normal



## 8 Literaturverzeichnis

- BECK, J. & NASSAL, M. 2007. Hepatitis B virus replication. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 13, 48-64.
- BUSTER, E. H., HANSEN, B. E., LAU, G. K., PIRATVISUTH, T., ZEUZEM, S., STEYERBERG, E. W. & JANSSEN, H. L. 2009. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology*, 137, 2002-9.
- CHANG, T. T., GISH, R. G., DE MAN, R., GADANO, A., SOLLANO, J., CHAO, Y. C., LOK, A. S., HAN, K. H., GOODMAN, Z., ZHU, J., CROSS, A., DEHERTOGH, D., WILBER, R., COLONNO, R. & APELIAN, D. 2006. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 354, 1001-10.
- CHANG, T. T., LAI, C. L., KEW YOON, S., LEE, S. S., COELHO, H. S., CARRILHO, F. J., POORDAD, F., HALOTA, W., HORMANS, Y., TSAI, N., ZHANG, H., TENNEY, D. J., TAMEZ, R. & ILOEJE, U. 2010. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 51, 422-30.
- CHEN, G., LIN, W., SHEN, F., ILOEJE, U. H., LONDON, W. T. & EVANS, A. A. 2006. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol*, 101, 1797-803.
- CHO, E. J., LEE, J. H., CHO, Y., LEE, Y. B., YOO, J. J., LEE, M., LEE, D. H., YU, S. J., KIM, Y. J., YOON, J. H. & LEE, H. S. 2015. Comparison of the Efficacy of Entecavir and Tenofovir in Nucleos(T)ide Analogue-Experienced Chronic Hepatitis B Patients. *PLoS One*, 10, e0130392.
- COOKSLEY, W. G., PIRATVISUTH, T., LEE, S. D., MAHACHAI, V., CHAO, Y. C., TANWANDEE, T., CHUTAPUTTI, A., CHANG, W. Y., ZAHM, F. E. & PLUCK, N. 2003. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 10, 298-305.
- CORNBERG, M., PROTZER, U., PETERSEN, J., WEDEMEYER, H., BERG, T., JILG, W., ERHARDT, A., WIRTH, S., SARRAZIN, C., DOLLINGER, M. M., SCHIRMACHER, P., DATHE, K., KOPP, I. B., ZEUZEM, S., GERLICH, W. H. & MANN, M. P. 2011. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. *Z Gastroenterol*, 49, 871-930.
- CROAGH, C. M. & LUBEL, J. S. 2014. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol*, 20, 10395-404.
- DANE, D. S., CAMERON, C. H. & BRIGGS, M. 1970. VIRUS-LIKE PARTICLES IN SERUM OF PATIENTS WITH AUSTRALIA-ANTIGEN-ASSOCIATED HEPATITIS. *The Lancet*, 295, 695-698.
- DOGAN, U. B., GOLGE, N. & AKIN, M. S. 2013. The comparison of the efficacy of pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b in chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25, 1312-6.
- FATTOVICH, G., STROFFOLINI, T., ZAGNI, I. & DONATO, F. 2004. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 127, S35-50.

- FRIEDRICH-RUST, M., ROSENBERG, W., PARKES, J., HERRMANN, E., ZEUZEM, S. & SARRAZIN, C. 2010. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterology*, 10, 1-8.
- GHANY, M. & LIANG, T. J. 2007. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 132, 1574-85.
- GISH, R. G., LOK, A. S., CHANG, T. T., DE MAN, R. A., GADANO, A., SOLLANO, J., HAN, K. H., CHAO, Y. C., LEE, S. D., HARRIS, M., YANG, J., COLONNO, R. & BRETT-SMITH, H. 2007. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 133, 1437-44.
- GUZELBULUT, F., OVUNC, A. O., OETINKAYA, Z. A., SENATES, E., GOKDEN, Y., SALTURK, A. G., SEZIKLI, M., OZKARA, S. & CETINKAYA, F. 2012. Comparison of the efficacy of entecavir and tenofovir in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology*, 59, 477-80.
- HADZIYANNIS, S. J. 2011. Milestones and perspectives in viral hepatitis B. *Liver Int*, 31 Suppl 1, 129-34.
- ILOEJE, U. H., YANG, H. I., SU, J., JEN, C. L., YOU, S. L. & CHEN, C. J. 2006. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 130, 678-86.
- INFECTION, E. C. P. G. M. O. C. H. B. V. 2012. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 57, 167-85.
- JANSSEN, H. L., SONNEVELD, M. J. & BRUNETTO, M. R. 2012. Quantification of serum hepatitis B surface antigen: is it useful for the management of chronic hepatitis B? *Gut*, 61, 641-5.
- KE, W., LIU, L., ZHANG, C., YE, X., GAO, Y., ZHOU, S. & YANG, Y. 2014. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9, e98865.
- KITRINOS, K. M., CORSA, A., LIU, Y., FLAHERTY, J., SNOW-LAMPART, A., MARCELLIN, P., BORROTO-ESODA, K. & MILLER, M. D. 2014. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 59, 434-42.
- KOUMBI, L. 2015. Current and future antiviral drug therapies of hepatitis B chronic infection. *World J Hepatol*, 7, 1030-40.
- LAU, G. K., PIRATVISUTH, T., LUO, K. X., MARCELLIN, P., THONGSAWAT, S., COOKSLEY, G., GANE, E., FRIED, M. W., CHOW, W. C., PAIK, S. W., CHANG, W. Y., BERG, T., FLISIAK, R., MCCLOUD, P. & PLUCK, N. 2005. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 352, 2682-95.
- LEUNG, N., PENG, C. Y., HANN, H. W., SOLLANO, J., LAO-TAN, J., HSU, C. W., LESMANA, L., YUEN, M. F., JEFFERS, L., SHERMAN, M., MIN, A., MENCARINI, K., DIVA, U., CROSS, A., WILBER, R. & LOPEZ-TALAVERA, J. 2009. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology*, 49, 72-9.

- LEUNG, N. W., LAI, C. L., CHANG, T. T., GUAN, R., LEE, C. M., NG, K. Y., LIM, S. G., WU, P. C., DENT, J. C., EDMUNDSON, S., CONDREAY, L. D. & CHIEN, R. N. 2001. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology*, 33, 1527-32.
- LIANG, K. H., HSU, C. W., CHANG, M. L., CHEN, Y. C., LAI, M. W. & YEH, C. T. 2016. Peginterferon Is Superior to Nucleos(t)ide Analogues for Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis*, 213, 966-74.
- LIAW, Y. F., GANE, E., LEUNG, N., ZEUZEM, S., WANG, Y., LAI, C. L., HEATHCOTE, E. J., MANNS, M., BZOWEJ, N., NIU, J., HAN, S. H., HWANG, S. G., CAKALOGLU, Y., TONG, M. J., PAPANICOLAOU, G., CHEN, Y., BROWN, N. A., ALBANIS, E., GALIL, K. & NAOUMOV, N. V. 2009. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine Is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 136, 486-95.
- LIAW, Y. F., LEUNG, N. W., CHANG, T. T., GUAN, R., TAI, D. I., NG, K. Y., CHIEN, R. N., DENT, J., ROMAN, L., EDMUNDSON, S. & LAI, C. L. 2000. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology*, 119, 172-80.
- LOK, A. S., LAI, C. L., LEUNG, N., YAO, G. B., CUI, Z. Y., SCHIFF, E. R., DIENSTAG, J. L., HEATHCOTE, E. J., LITTLE, N. R., GRIFFITHS, D. A., GARDNER, S. D. & CASTIGLIA, M. 2003. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 125, 1714-22.
- MARCELLIN, P., GANE, E., BUTI, M., AFDHAL, N., SIEVERT, W., JACOBSON, I. M., WASHINGTON, M. K., GERMANIDIS, G., FLAHERTY, J. F., AGUILAR SCHALL, R., BORNSTEIN, J. D., KITRINOS, K. M., SUBRAMANIAN, G. M., MCHUTCHISON, J. G. & HEATHCOTE, E. J. 2013. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*, 381, 468-75.
- MARCELLIN, P., HEATHCOTE, E. J., BUTI, M., GANE, E., DE MAN, R. A., KRASTEV, Z., GERMANIDIS, G., LEE, S. S., FLISIAK, R., KAITA, K., MANNS, M., KOTZEV, I., TCHERNEV, K., BUGGISCH, P., WEILERT, F., KURDAS, O. O., SHIFFMAN, M. L., TRINH, H., WASHINGTON, M. K., SORBEL, J., ANDERSON, J., SNOW-LAMPART, A., MONDOU, E., QUINN, J. & ROUSSEAU, F. 2008. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 359, 2442-55.
- PAPANICOLAOU, G., BUTI, M., CORNBERG, M., JANSSEN, H., MUTIMER, D., POL, S., RAIMONDO, G., DUSHEIKO, G., LOK, A. & MARCELLIN, P. 2012a. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 57, 167-85.
- PAPANICOLAOU, G. V., MANOLAKOPOULOS, S., LIAW, Y. F. & LOK, A. 2012b. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol*, 57, 196-202.
- POL, S. & LAMPERTICO, P. 2012. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. *J Viral Hepat*, 19, 377-86.

- RAPTI, I. & HADZIYANNIS, S. 2015. Risk for hepatocellular carcinoma in the course of chronic hepatitis B virus infection and the protective effect of therapy with nucleos(t)ide analogues. *World J Hepatol*, 7, 1064-73.
- SARRI, G., WESTBY, M., BERMINGHAM, S., HILL-CAWTHORNE, G. & THOMAS, H. 2013. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *Bmj*, 346, f3893.
- SCHWEITZER, A., HORN, J., MIKOLAJCZYK, R. T., KRAUSE, G. & OTT, J. J. 2015. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*, 386, 1546-55.
- SEEGER, C. & MASON, W. S. 2015. Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*, 479-480, 672-86.
- SHEPARD, C. W., SIMARD, E. P., FINELLI, L., FIORE, A. E. & BELL, B. P. 2006. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev*, 28, 112-25.
- SHI, H., HUANG, M., LIN, G., LI, X., WU, Y., JIE, Y. & CHONG, Y. 2016. Efficacy Comparison of Tenofovir and Entecavir in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients with High HBV DNA. 2016, 6725073.
- TANG, C. M., YAU, T. O. & YU, J. 2014. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. *World J Gastroenterol*, 20, 6262-78.
- TENNEY, D. J., ROSE, R. E., BALDICK, C. J., POKORNOWSKI, K. A., EGGERS, B. J., FANG, J., WICHROSKI, M. J., XU, D., YANG, J., WILBER, R. B. & COLONNO, R. J. 2009. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*, 49, 1503-14.
- TERRAULT, N. A., BZOWEJ, N. H., CHANG, K. M., HWANG, J. P., JONAS, M. M. & MURAD, M. H. 2016. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 63, 261-83.
- THOMAS, H. C. 2007. Best practice in the treatment of chronic hepatitis B: a summary of the European Viral Hepatitis Educational Initiative (EVHEI). *J Hepatol*, 47, 588-97.
- VAN NUNEN, A. B., HANSEN, B. E., SUH, D. J., LOHR, H. F., CHEMELLO, L., FONTAINE, H., HEATHCOTE, J., SONG, B. C., JANSSEN, H. L., DE MAN, R. A. & SCHALM, S. W. 2003. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut*, 52, 420-4.
- WHO 2015. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection*. Geneva: World Health Organization
- Copyright (c) World Health Organization 2015.
- WIENS, A., LENZI, L., VENSON, R., CORRER, C. J., ROTTA, I., PEDROSO, M. L. & PONTAROLO, R. 2013. Comparative efficacy of oral nucleoside or nucleotide analog monotherapy used in chronic hepatitis B: a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy*, 33, 144-51.
- YUEN, M. F., FONG, D. Y., WONG, D. K., YUEN, J. C., FUNG, J. & LAI, C. L. 2007. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology*, 46, 1695-703.

ZOUTENDIJK, R., REIJNDERS, J. G., ZOULIM, F., BROWN, A., MUTIMER, D. J., DETERDING, K., HOFMANN, W. P., PETERSEN, J., FASANO, M., BUTI, M., BERG, T., HANSEN, B. E., SONNEVELD, M. J., WEDEMEYER, H. & JANSSEN, H. L. 2013. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Gut*, 62, 760-5.

## **9 Danksagung**

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stefan Lüth und meinem Betreuer Dr. med. Jan Bockmann, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Außerdem danke ich besonders meinen Eltern, die mich auf meinem Lebensweg in allen Richtungen geholfen und unterstützt haben. Vielen Dank, dass Ihr immer für mich da seid!

Zu guter Letzt möchte ich mich herzlich bei meiner baldigen Frau Alisa bedanken. Danke für deine Liebe und Lebensfreude in allen Lebenslagen. Du machst unser gemeinsames Leben zu etwas ganz Besonderem.

## **10 Lebenslauf**

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.



## **11 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: .....