

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. D. Häussinger

**Der Einfluss der Nukleos(t)idanaloga Langzeittherapie auf  
die Nierenfunktion bei chronischer Hepatitis- B-Virus  
Infektion**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Sahar Rabani**

2014

„ Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf “

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Wolf

Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Sagir

Korreferent: Prof. Dr. med. Wenzel

*Meinen Eltern, meinen Schwestern und meinem Ehemann in*

*Dankbarkeit gewidmet*

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b><u>EINLEITUNG</u></b>                          | <b>1</b>  |
| 1.1      | EPIDEMIOLOGIE                                     | 1         |
| 1.2      | DAS HEPATITIS-B-VIRUS                             | 1         |
| 1.3      | AUFBAU DES HBV                                    | 2         |
| 1.4      | VIRALER LEBENSZYKLUS                              | 3         |
| 1.5      | GENOTYPEN   | 4         |
| 1.6      | HBV-ÜBERTRAGUNG                                   | 5         |
| 1.7      | KLINISCHE VERLÄUFE                                | 5         |
| 1.7.1    | AKUTE INFEKTION                                   | 5         |
| 1.7.2    | CHRONISCHE INFEKTION                              | 6         |
| 1.8      | DIAGNOSTIK UND SEROLOGIE                          | 6         |
| 1.8.1    | HBs-AG UND HBs-AK                                 | 7         |
| 1.8.2    | HBe-AG UND HBe-AK                                 | 7         |
| 1.8.3    | HbC-AG UND HbC-AK                                 | 7         |
| 1.9      | THERAPIE  | 8         |
| 1.9.1    | THERAPIEZIEL                                      | 8         |
| 1.9.2    | THERAPIEINDIKATION                                | 9         |
| 1.9.3    | THERAPIEOPTIONEN                                  | 9         |
| 1.9.4    | INTERFERON  | 9         |
| 1.9.5    | KLASSEEFFEKTE DER NUKLEOS(T)IDANALOGA             | 10        |
| 1.9.6    | LAMIVUDIN   | 11        |
| 1.9.7    | ENTECAVIR   | 12        |
| 1.9.8    | ADEFOVIR  | 12        |
| 1.9.9    | TENOFOVIR   | 12        |
| 1.9.10   | TELBIVUDIN  | 13        |
| 1.9.11   | RESISTENZ   | 13        |
| 1.9.12   | FOLLOW-UP   | 14        |
| 1.9.13   | THERAPIEDAUER                                     | 14        |
| <b>2</b> | <b><u>ZIEL DER ARBEIT</u></b>                     | <b>15</b> |
| <b>3</b> | <b><u>PATIENTEN UND METHODEN</u></b>              | <b>16</b> |
| 3.1      | PATIENTEN   | 16        |
| 3.2      | KONTROLLGRUPPE                                    | 17        |
| 3.3      | THERAPIEGRUPPEN                                   | 17        |
| 3.4      | BERECHNUNG DER GLOMERULÄREN FILTRATIONSRATE (GFR) | 17        |
| 3.5      | STATISTISCHE AUSWERTUNG                           | 18        |
| <b>4</b> | <b><u>ERGEBNISSE</u></b>                          | <b>19</b> |
| 4.1      | KONTROLLGRUPPE                                    | 19        |
| 4.2      | THERAPIEGRUPPE                                    | 21        |
| 4.3      | LAMIVUDINGRUPPE                                   | 21        |
| 4.4      | ENTECAVIRGRUPPE                                   | 24        |
| 4.5      | KOMBINATIONSGRUPPE ADEFOVIR UND LAMIVUDIN         | 26        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 4.6      | ADEFOVIRGRUPPE                              | 28        |
| 4.7      | TENOFOVIRGRUPPE                             | 30        |
| 4.8      | TELBIVUDINGRUPPE                            | 32        |
| 4.9      | BEOBACHTUNGSPAAR                            | 34        |
| 4.10     | BEOBACHTUNGSPAARE IN DER KONTROLLGRUPPE     | 34        |
| 4.11     | BEOBACHTUNGSPAARE IN DER LAMIVUDINGRUPPE    | 36        |
| 4.12     | BEOBACHTUNGSPAARE IN DER ENTECAVIRGRUPPE    | 37        |
| 4.13     | BEOBACHTUNGSPAARE IN DER KOMBINATIONSGRUPPE | 39        |
| 4.14     | BEOBACHTUNGSPAARE IN DER ADEFOVIRGRUPPE     | 41        |
| 4.15     | BEOBACHTUNGSPAARE IN DER TENOFOVIRGRUPPE    | 42        |
| <u>5</u> | <u>DISKUSSION</u>                           | <u>45</u> |
| 5.1      | LAMIVUDIN                                   | 45        |
| 5.2      | ENTECAVIR                                   | 46        |
| 5.3      | LAMIVUDIN UND ADEFOVIR                      | 47        |
| 5.4      | ADEFOVIR                                    | 48        |
| 5.5      | TENOFOVIR                                   | 49        |
| 5.6      | TELBIVUDIN                                  | 50        |
| <u>6</u> | <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>                      | <u>51</u> |
| <u>7</u> | <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>                 | <u>52</u> |
| <u>8</u> | <u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>                | <u>58</u> |
| <u>9</u> | <u>TABELLENVERZEICHNIS</u>                  | <u>58</u> |

## **Einleitung**

### **1.1 Epidemiologie**

Die Infektion mit dem Hepatitis B Virus stellt ein weltweites Gesundheitsproblem dar. Den über 350 Millionen chronischen HBV-Trägern kommt sowohl soziopolitisch als auch sozioökonomisch eine große Bedeutung zu. 15-30% der chronisch Infizierten sterben zum Beispiel an Folgen der Leberzirrhose oder des hepatozellulären Karzinoms (HCC) [1]. Die Prävalenz in Afrika und in Südostasien beträgt zwischen 8% und 15% [2]. Die Krankheitshäufigkeit in Europa ist vergleichsweise niedrig. Innerhalb Europas ist ein Nord-Süd-Gefälle der Krankheitshäufigkeit festzustellen. In den skandinavischen Ländern sowie Großbritannien beträgt die Prävalenz unter 0,1%. Die südlichen europäischen Länder wie Italien und Griechenland weisen Prävalenzen von 1-5% auf [3]. Deutschland gehört in Europa mit einer jährlichen Inzidenz von 12/100000 und einer Hbs-Antigen-Trägerrate von 0,5% zu den Ländern mit einer mittleren Durchseuchungsrate [4].

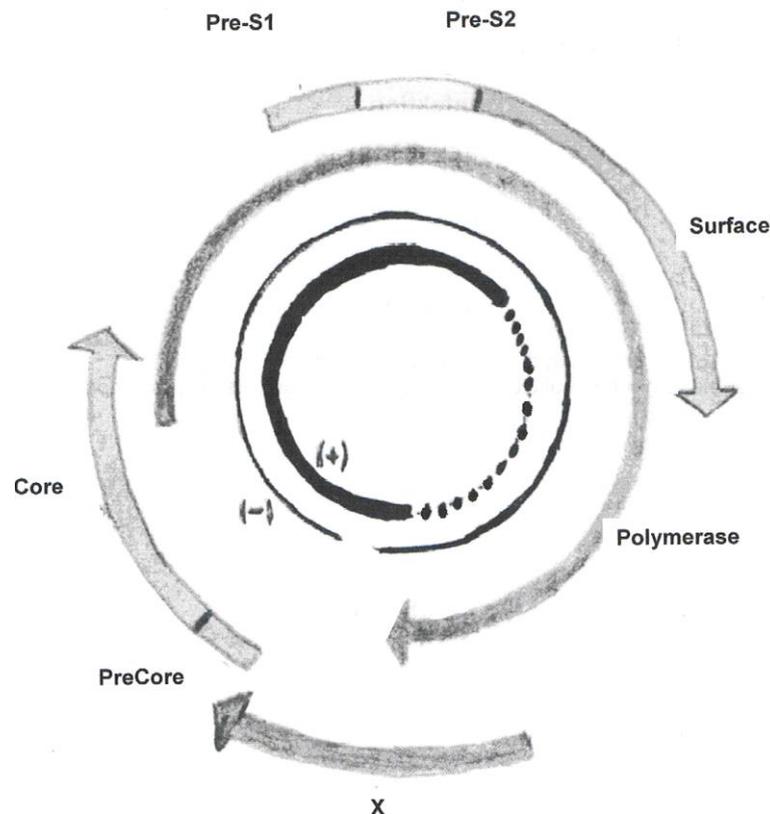
### **1.2 Das Hepatitis-B-Virus**

Das humane Hepatitis-Virus (HBV) gehört zu den Hepadnaviridae und ist gleichzeitig der Prototyp dieser Virusfamilie. Zwei Gattungen werden dabei unterschieden: Avihepadnavirus, das Vogelspezies infiziert, sowie Orthohepadnavirus, das bei verschiedenen Säugetieren auftritt. Unter diesen tragen besonders das humane HBV [5], das Woodchuck-Hepatitis-Virus (WHV) des nordamerikanischen Murmeltieres [6] sowie das Ground-Squirrel-Hepatitis Virus (GSHV) des Eichhörnchens [7] der nordamerikanischen Westküste zur Entstehung von Leberkarzinomen bei.

Das HBV-Genom besteht aus einem zirkulären DNA-Molekül und beinhaltet einen kompletten, codierten Minusstrang sowie einen inkompletten, komplementären Plusstrang [8]. Aufgrund der relativ kleinen Genomgröße kommt es zur Überlappung von Genen (ORF = open reading frame) [8]. In den vier Regionen (open reading frames (ORFs)) sind die Gensequenzen

## Einleitung

des Capsids (core), des Oberflächenproteins (surface), der Polymerase und des x-Proteins (x-Gene) codiert.



**Abbildung 1.1** Genomorganisation des Hepatitis-B-Virus

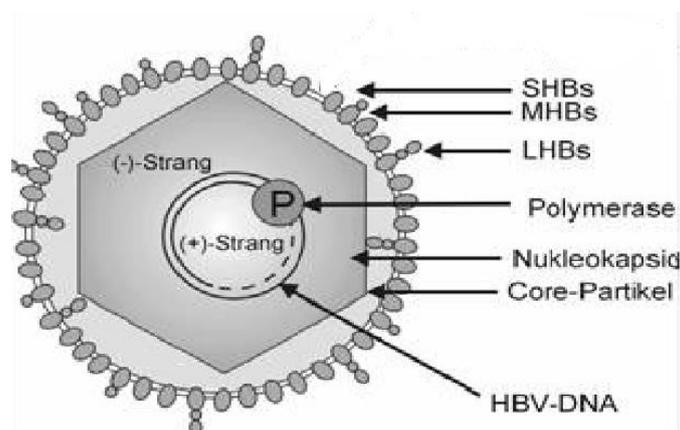
Die zirkuläre HBV-Genomorganisation mit inkomplettem, komplementärem Plusstrang und mit komplettem Minusstrang. Mit der Lokalisation der Codierungssequenzen des Polymeraseproteins, der Oberflächenproteine (surface), des Core-Proteins sowie des Virus-Gen-Expressions (X-Gene)

### 1.3 Aufbau des HBV

Das HBV ist ein umhülltes DNA-Virus. Im Elektronenmikroskop finden sich neben 42-45 nm großen infektiösen Hepatitis-B-Virionen sog. Dane-Partikel [9]. Diese können in pleomorpher, sphärischer und filamentöser Form vorkommen. Die Virionen weisen ein Nukleokapsid auf und beinhalten das partiell doppelsträngige, zirkuläre DNA-Genom. Der Plusstrang ist mit einer Länge von 1300-2800 Basenpaaren im Vergleich zur 3200 Basenpaaren langen Minusstrang unvollständig [10, 11]. Unter den zwei unterschiedlich langen DNA-Strängen [8] codiert der DNA-Minusstrang (L-Strang) für vier konservierte offene Leserahmen (ORF; open reading fra-

## Einleitung

me). Die kleine Genomgröße wird durch die Überlappung von Genen maximal ausgeschöpft [8]. Der größte Leserahmen codiert das Polymeraseprotein. Dieses spielt für die Replikation eine Rolle. Auf einem weiteren ORF ist die Information des Oberflächenproteins codiert. Drei Startcodons stehen für die Oberflächenantigene (HB-surface) zur Verfügung, abhängig vom Leserasteransatz entstehen unterschiedlich lange HBs-Proteine. Dabei unterscheidet man je nach Länge zwischen dem großen L-Protein, mittleren M-Protein und kleinen S-Protein [12]. Der dritte ORF codiert für das Core-Protein (HBcAg) und eine veränderte Form des Core-Proteins (HBcAg). In einem weiteren Leserasteransatz ist die Sequenz von Virus-Gen-Expression (X-Gene) codiert, welches an der Entstehung von HCC beteiligt sein soll [13].



**Abbildung 1.2** Aufbau des HBV

Aufbau des HBV mit den großen Oberflächenproteinen LHBs, mittleren MHBs und dem Hauptbestandteil kleinen Oberflächenprotein SHBs [14]

### 1.4 Viraler Lebenszyklus

Über das L-Oberflächenprotein wird die hepatozytenspezifische Bindung vermittelt [15]. Damit wird die spezifische Aufnahme in die Zelle eingeleitet und das virale Genom gelangt durch einen aktiven Transport zum Zellkern. Im Zellkern wird durch zelleigene Enzyme und DNA-Polymerase der kurze Plus- DNA- Strang vervollständigt [16]. Es entsteht die kovalent geschlossene Form (covalent-closed-circular-DNA, cccDNA,) [17]. Dieses Transkript dient als Matrize für die Translation der endogenen DNA-Polymerase sowie für das HBc-Protein. Außerdem wird die prägenomische RNA mit Core-Proteinen und der Polymerase zu einem Komplex zu-

## Einleitung

sammengefügt. Diesen Komplex findet man als Prägenom im Zytoplasma. Dabei führt die Reverse-Transkriptase-Aktivität der Polymerase die prägenomische RNA in den viralen DNA-Minusstrang über. Anschließend wird der inkomplette HBV-DNA-Plusstrang gebildet. Einerseits erhält man reife Kapside, die durch die Bindung an den Zellkern einen „Reinfektionszyklus“ hervorrufen können [18], andererseits können sie durch Modifikation im endoplasmatischen Retikulum aus der Zelle sezerniert werden.

### 1.5 Genotypen

Zurzeit sind acht serologische Genotypen A-H des HBV bekannt. Dabei unterscheiden sich die Genotypen um mindestens 8% des HBV-Genoms [19]. Genotyp A kommt am häufigsten in den USA, Europa und Südafrika vor. Hingegen ist der Genotyp B und C typisch für den Nahen Osten. Genotyp D weist eine hohe Prävalenz in Europa, Amerika und Asien auf. Die Genotypen G und H treten in Frankreich, Mexiko oder Kalifornien auf [20]. Eine weitere Unterscheidung in Subtypen findet aufgrund von bestimmten lokalisierten Aminosäuren am HBs-Gen statt. Die Positionen 122, 127 und 160 werden hierzu zur Analyse herangezogen [21]. Abhängig davon, ob sich an den Positionen 122 und 160 die Aminosäure Arginin oder Lysin befindet, werden die Subtypen y und d bzw. r und w unterschieden. Ist an der Stelle 160 die Aminosäure Lysin vorhanden, wird die Position 127 näher betrachtet. Da die a-Determinante bei allen HBs-Subtypen auftritt, ergeben sich folgende Konstellationen adw, adr, ayw, und ayr. Ein Schutz gegen alle Subtypen ist nur bei Antikörperbildung gegenüber der a-Determinante vorhanden. Anhand dieser serologischen Klassifizierung konnte man nicht nur unterschiedliche Genotyp-Serotyp-Korrelationen [22], sondern auch unterschiedliche Infektionsverläufe [23] und Ansprechraten auf Therapien erfassen [24].

## **1.6 HBV-Übertragung**

Der perinatale Infektionsweg durch maternal-fetale Transfusion, maternalen Blutkontakt im Geburtskanal oder über transplazentare Passage spielt in endemischen Ländern die bedeutendste Rolle [25]. Bei hoher Viruslast und abhängig vom HBe-Status beträgt das Übertragungsrisiko ca. 70-90%. Nur bei 10% der infizierten Kinder kommt es zu keiner HBV-Chronifizierung [26].

Sexueller Kontakt, Transfusionen [27] und nosokomiale Infektionen sind hingegen die Hauptgründe für HBV-Übertragung in den Industriestaaten. Damit stellen Personen mit Promiskuität, Drogenkonsum und Transfusionsbedarf sowie Mitarbeiter des Gesundheitswesens eine besondere Risikogruppe dar. Im Gesundheitssystem sind die Chirurgen mit 13-18% am höchsten dem Risiko einer HBV-Infektion ausgesetzt [28].

## **1.7 Klinische Verläufe**

Eine HBV-Infektion kann akut oder chronisch verlaufen. Eine chronische HBV-Infektion liegt vor, wenn das HBsAg länger als 6 Monate persistiert. Der Verlauf wird vom Infektionszeitpunkt, von Koinfektionen mit CMV oder HIV, Alkoholgenuss und von der Viruslast beeinflusst [29].

### **1.7.1 Akute Infektion**

Zwei Drittel der akuten Hepatitiden verlaufen anikterisch oder subklinisch. Ein fulminanter Verlauf ist mit 0,5-1% zwar selten, stellt aber dabei die gefährlichste Verlaufsform dar.

Die Inkubationszeit beträgt 1-4 Monate. Das Prodromialstadium weist eher unspezifische Symptome wie die eines grippalen Infektes auf und geht nach 2-7 Tagen in das Stadium der hepatischen Organmanifestation über. In diesem Stadium kann es zum Ikterus, Dunkelfärbung des Urins und Entfärben des Stuhls kommen. Außerdem kann eine Gallensäurestauung einen Juckreiz der Haut hervorrufen. Die extrem erhöhten Transaminasen-(GPT, GOT) in der akuten Phase normalisieren sich mit Abklingen der Hepatitis.

### **1.7.2 Chronische Infektion**

10% der im Erwachsenenalter erworbenen, akuten Hepatitis-B-Infektionen chronifizieren [30]. Im anfänglichen Stadium leiden die Infizierten unter unspezifischen Symptomen wie Abgeschlagenheit und Erschöpfung. Erst im Stadium der dekompensierten Lebererkrankung einhergehend mit Gerinnungsstörung, Ascites, Ödemen und hepatischer Enzephalopathie kann eine erhebliche Verminderung des Allgemeinbefindens verzeichnet werden. Zusätzlich kann es zu klinischen Manifestationen außerhalb der Leber wie Polyarthrit nodosa oder membranös/membranproliferativer Glomerulonephritis kommen.

Die chronische Hepatitis teilt man nach ihrer Verlaufsform ein. Man unterscheidet zwischen den inaktiven HBs-Ag-Trägern, die weder replikativ sind noch erhöhte Transaminasen aufweisen, und der replikativen Form. Bei der replikativen HBV-Infektion wird zwischen der immuntoleranten Verlaufsform mit hoher Replikationsrate ohne Transaminasenerhöhung und der immunaktiven Form, die mit erhöhten Transaminasen einhergeht, unterschieden. Innerhalb dieser beiden Formen unterscheidet man weiter nach dem HBe-Ag-Status.

### **1.8 Diagnostik und Serologie**

Ausschlaggebend bleibt in der Diagnostik die Serologie. Die Bestimmung der HBV-DNA mithilfe der Polymerase-Chain-Reaction (PCR) und die serologischen Laborparameter ermöglichen einerseits die Interpretation des zeitlichen Infektionsablaufs und andererseits das Aufstellen eines adäquaten Therapiekonzeptes.

Bildgebende Verfahren wie konventioneller Ultraschall zur Erfassung des Leberstatus und Elastographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie sowie Ösophagogastroskopie zur besseren Beurteilung der bereits vorhandenen Komplikationen sind unterstützende Mittel in der Behandlung des Verlaufs einer HBV-Infektion.

### **1.8.1 HBs-Ag und HBs-Ak**

Das Oberflächenantigen (sog. Australia- Antigen, HBs-Ag) ist 1-10 Wochen nach der Infektion trotz fehlender klinischer Symptome oder Transaminasenveränderung nachweisbar. Hohe HBs-Ag-Titer können sogar einen negativen Einfluss auf das Therapieansprechen anzeigen [31]. Eine HBs Serokonversion liegt beim Auftreten des HBs-Ak sowie sinkendem HBs-Ag im Verlauf der Infektion vor. Durch Bildung der HBs-Ak kommt es zur Ausheilung der HBV-Infektion.

### **1.8.2 HBe-Ag und HBe-Ak**

Das Sinken von HBs-Ag-Titer und Normalisieren der Leberwerte sprechen bei HBe-Ag-positiven Patienten für die Bildung von HBe-Ak und die damit verbundene HBe-Serokonversion. Zeitlich einzugliedern ist dieser Antikörper vor dem Erscheinen von HBs-Ak und nach HBc-Ak. Die HBe-Serokonversion ist ein zentrales Zielkriterium bei vielen antiviralen Therapien.

### **1.8.3 HBc-Ag und HBc-Ak**

Das HBc-Ag (core Protein) spielt in der Diagnostik, da es nur im Lebergewebe nachzuweisen ist, eine untergeordnete Rolle. Hingegen dient HBc-Ak als erster auftretender Antikörper im Serum zur Interpretation einer frischen oder einer durchlaufenen Infektion. In der akuten Phase finden sich hohe anti-HBc-IgM-Titer. Im Verlauf sind anti-HBc-IgG-Antikörper detektierbar. Die HBc-IgG bleiben im Vergleich zu anderen Antikörpern am längsten im Serum nachweisbar.

Das Auftreten des Antikörpers hängt vom Patientenzustand ab. Bei Immunsupprimierten können sie komplett fehlen. Bei asymptomatischen Patienten treten die Antikörper meist verzögert auf und bei symptomatischen steigen sie erst nach dem Beginn der klinischen Zeichen.

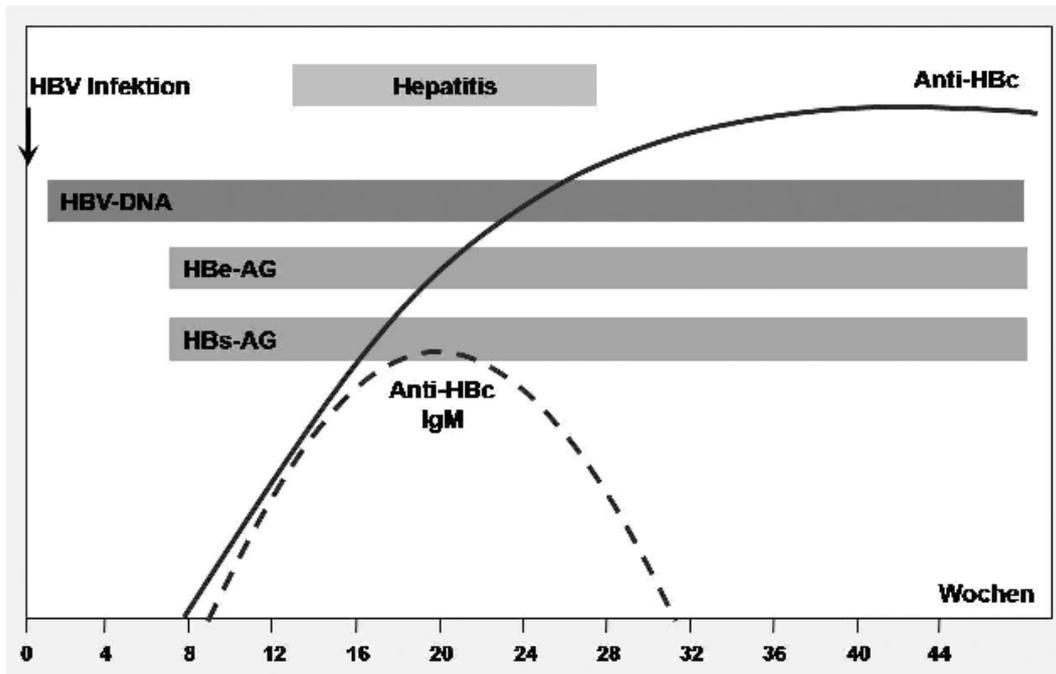


Abbildung 1.3 Antigen-Antikörperverlauf einer HBV-Infektion [99]

## 1.9 Therapie

Das Ziel der antiviralen Therapie bei chronisch infizierten Patienten ist die Eliminierung der HBV-DNA. Eine Therapie ist unabdingbar, wenn man primär Langzeiteffekte wie die Verhinderung von Leberzirrhose oder hepatozellulärem Karzinom (HCC) erreichen möchte. Außerdem wird die Infektiosität gesenkt.

### 1.9.1 Therapieziel

Das Ziel eines adäquaten Therapieansprechens bei chronischer Hepatitis-B-Infektion ist die Senkung der Mortalität und Morbidität. Hierzu werden Surrogatmarker wie negative HBV-DNA, HBe-Serokonversion oder Verlust von HBs-Ag herangezogen [32]. Histologisch kann der Therapieerfolg anhand der Abnahme der entzündlichen Aktivität und ggf. Reduzierung des Fibrorestadiums nachgewiesen werden.

### **1.9.2 Therapieindikation**

Eine antivirale Therapie ist bei allen chronisch erkrankten Patienten mit einer HBV-DNA > 2000 IU/ml sowie erhöhten Transaminasewerten indiziert. Unabhängig von der Virämiehöhe ist bei Patienten mit einer Leberzirrhose eine konsequente antivirale Therapie indiziert. Aufgrund der guten Verträglichkeit der oralen Medikamente stellen eine Schwangerschaft oder Alkohol- und Drogenkonsum keine absolute Kontraindikation dar [33].

### **1.9.3 Therapieoptionen**

Aktuell steht eine Therapie mit Interferon oder mit verschiedenen Nukleosid- und Nukleotid-Analoga zur Verfügung. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl die Therapie mit Interferon sowie Nukleosid bzw. Nukleotid- Analoga erfolgversprechend ist [34-36].

### **1.9.4 Interferon**

Interferon-alpha ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis-Infektion mit einer kompensierten Leberzirrhose nur im Stadium Child-Pugh-A einzusetzen. Das Therapieansprechen ist sowohl stark vom Genotyp als auch der Dosis abhängig. Die Genotypen A und B sind bezüglich des Therapieerfolges prognostisch günstiger als die Genotypen C und D [37]. Bei ungünstiger Prognose erzielt eine tägliche Gabe von 4,5 Mio. IE ein besseres Ergebnis als bei der konventionellen Gabe von Interferon 3 x 5-6 Mio IE /Woche [38].

Das pegylierte Interferon (Peg-IFN) hat aufgrund der kovalenten Bindung von Polyethylenglycol an das Interferonmolekül eine zehnmal längere Halbwertszeit und wird einmal pro Woche appliziert. Diese Applikationsform ist dem konventionellen Interferon in der Wirkung äquivalent [39], und verbessert die Compliance. Das Spektrum der Nebenwirkungen erstreckt sich von Blutbildveränderungen, Dekompensation der Leberzirrhose über Depressionen bis hin zur Suizidalität.

Nukleos(t)idanaloga bieten eine gute Alternative an [40]. Sie werden täglich einmal oral eingenommen, was eine höhere Patientencompliance be-

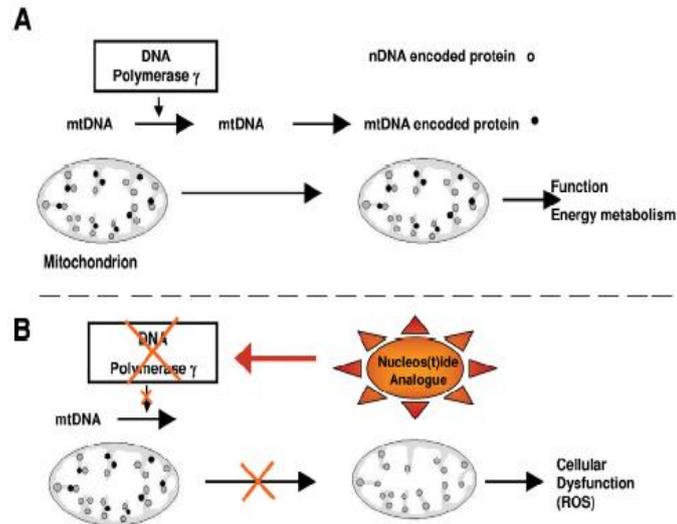
## Einleitung

wirkt. Außerdem sind sie für ein erweitertes Patientenkollektiv wie Schwangere, Kinder oder Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose zugelassen. Des Weiteren ist der Therapieerfolg mit Nukleos(t)idanaloga nicht so stark genotypabhängig wie bei PEG-IFN [32].

### **1.9.5 Klasseneffekte der Nukleos(t)idanaloga**

Lamivudin, Adefovir, Entecavir, Telbivudin sowie Tenofovir sind zugelassene antivirale Medikamente für die chronische Hepatitis-B. Diese Substanzen üben eine hemmende Wirkung auf die Reverse Transkriptase Aktivität aus. Auf diese Art reduziert sich die virale Replikation und somit die HBV-DNA. Aus der HIV-Behandlung ist bekannt, dass Nukleos(t)idanaloga eine Wechselwirkung auf die Aktivität der Polymerase-gamma aufweisen [41, 42]. Die Hemmung führt zur Verminderung der mitochondrialen DNA (mtDNA). Dies kann ein Ungleichgewicht zwischen oxidativen und anti-oxidativen Substanzen verursachen [43], die zu zellulären Funktionsstörungen führen können [44]. Eine Myopathie, Neuropathie, Pankreatitis, Laktatazidose sowie Nephrotoxizität können sich klinisch durch eine mitochondriale Funktionsstörung ergeben [45]. Bislang geht man davon aus, dass die eingesetzten Nukleos(t)idanaloga bei chronischer HBV-Infektion eine geringere mitochondriale Toxizität ausüben als andere antiretrovirale Medikamente [46, 47].

## Einleitung



**Abbildung 1.4** Mechanismus einer mitochondrialen Toxizität

A) Mechanismus einer mitochondrialen Toxizität assoziiert mit Einnahme eines Nucleos(t)idanalogs. B) Ab einer kritischen Konzentration eines Nucleos(t)idanalogs kann die Polymerase-gamma gehemmt werden. Bei zu starker oder langer Hemmung der Polymerase-gamma kann die Konzentration der mtDNA sinken. Dies kann eine mitochondriale Funktionsstörung verursachen. Es entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Produktion von reaktiven Oxidantien und Anti-Oxidantien, dies kann über eine Laktatazidose zum Zelltod führen [48]

### 1.9.6 Lamivudin

Lamivudin spielte ursprünglich in der HIV-Therapie eine Rolle. Heute wird dieses Nucleos(t)idanalogen in der Therapie von chronischer Hepatitis B erfolgreich eingesetzt. Die Dosis von 100 mg pro Tag ist niedriger als bei der Behandlung von HIV. Die Wirksamkeit ist wie bei allen Nucleos(t)idanaloga Genotyp-unabhängig [36, 49]. Das Absetzen von Lamivudin erfolgt meistens aufgrund einer Resistenzentwicklung. Eine Mutation der Aminosäuren 551-554 im Bereich des sog. YMDD-Motivs der Polymerase führt zu Unwirksamkeit von Lamivudin. Hingegen sind Nebenwirkungen in dieser Dosierung selten. Eine Pankreatitis, periphere Neuropathie sowie Rhabdomyolyse sind vereinzelt unter Lamivudinbehandlung als Nebenwirkungen in der Literatur beschrieben [50-52].

### **1.9.7 Entecavir**

Im Jahr 2005 wurde Entecavir zur Behandlung der chronischen Hepatitis B zu gelassen. Entecavir ist als 2'-Deoxyguanodin-Analogon mit 0,5 mg pro Tag stark antiviral wirksam. Die doppelte Dosis wird bei bekannter Lamivudinresistenz verwendet. Entecavir hat eine ähnlich gute Verträglichkeit wie Lamivudin [53]. In einer Langzeituntersuchung wiesen Patienten unter Entecavir eine Resistenzrate von 1,2% innerhalb von fünf Jahren auf. Patienten mit Lamivudin-Vorbehandlung zeigten eine etwas höhere Resistenzrate von 6% im ersten und 51% im fünften Nachbeobachtungsjahr [54]. Vergleichsweise liegt die Resistenzrate nach einem Jahr Lamivudin-Behandlung mit 15-24% deutlich höher [55].

### **1.9.8 Adefovir**

Adefovir findet als Prodrug in Form von Adefovir dipivoxil eine Anwendung bei der Behandlung von Hepadnaviren, Retroviren und Herpesviren. Das Nukleotid-Analogon wirkt bei der Behandlung der chronischen Hepatitis-Infektion als Adenosinmonophosphat hemmend auf die enzymatische Aktivität der Reverse-Transcriptase und DNA-Polymerase. Es wird in einer Dosis von 10 mg täglich verabreicht. Adefovir steht als Alternative bei bekannter Lamivudinresistenz zur Verfügung [56]. Es wird renal über glomeruläre Filtration aus dem Körper ausgeschieden. Eine Veränderung der tubulären Nierenfunktion ist bei Anwendung von hohen Dosen Adefovir in der HIV-Therapie bekannt [57]. Eine nephrotoxische Wirkung wird Adefovir bereits bei einer Dosierung 30 mg täglich zugeschrieben [58].

### **1.9.9 Tenofovir**

Tenofovir disoproxil Fumarat (TDF) ist ein acyclisches Nukleotid-Phosphat-Diester-Analogon von Adenosinmonophosphat [59]. Tenofovir wurde zunächst als Medikament bei HIV/HBV-infizierten Patienten erfolgreich eingesetzt. Aufgrund der hemmenden Wirkung auf die HBV-Reverse-Transkriptase wies sie auch bei alleiniger HBV-Infektion eine ho-

## Einleitung

he Erfolgsrate auf [60]. TDF ist auch bei Lamivudinresistenz bzw. bei einem inadäquaten Ansprechen auf Adefovir erfolgversprechend [61, 62]. TDF ist kein Substrat des CYP 450, sondern wird über die Niere eliminiert [63]. Eine nierenschädigende Wirkung ist bei Tierversuchen von HIV-infizierten Mäusen gezeigt worden [64]. Bei 0,3 % aller HIV-infizierten Patienten konnte sogar ein akutes Nierenversagen unter Tenofovir im Vergleich zu Patienten ohne Tenofovir-Behandlung nachwiesen werden [65]. Bei HBV/HIV-coinfizierten Patienten wurde eine deutliche GFR-Abnahme bei Langzeiteinnahme festgestellt. Die GFR fiel um 22,19 ml/min im Vergleich zur Ausgang-GFR innerhalb von 260 Wochen [66, 67]. Außerdem hat Tenofovir einen Einfluss auf die Knochendichte sowie Muskulatur [68].

### **1.9.10 Telbivudin**

Telbivudin ist ein oral verfügbares  $\beta$ -L-Nukleosid. Die Einnahme von 600 mg pro Tag wirkt stark antiviral gegen Hepatitis-B-Virus. Telbivudin weist eine Kreuzresistenz mit Lamivudin auf. Das Vorliegen einer rtM204I/V/M Mutation schließt nicht nur den Einsatz von Telbivudin aus, sondern auch von Lamivudin oder Entecavir [69]. Deswegen wird Telbivudin als „secondline“ Medikament angesehen. Die Resistenzrate nach einem Behandlungsjahr liegt bei 5 %, im Vergleich hierzu ist die Resistenz unter Lamivudin mehr als doppelt so hoch [70]. Telbivudin wird minimal in der Leber metabolisiert und fast unverändert über die Niere ausgeschieden [71]. Das Spektrum der Nebenwirkungen entspricht einer Lamivudinbehandlung [72]. Zusätzlich sind Nebenwirkungen auf das Muskelsystem in der Literatur beschrieben [70].

### **1.9.11 Resistenz**

Der dauerhafte Einsatz jedes Nukleos(t)idanalogs ist mit der Gefahr der Resistenzentwicklung behaftet. Daher sind vor jedem Einsatz eines Nukleos(t)idanalogs die antivirale Effektivität und das Resistenzprofil zu beachten und ggf. auf Entecavir oder Tenofovir umzustellen. Zur Resistenzentwicklung kommt es meistens aufgrund von Mutationen im Polymerase-Gen. Das Auftreten von Resistenzen ist bei Einsatz von Medikamenten

## Einleitung

(Lamivudin, Adefovir, Telbivudin) deutlich erhöht [33]. Bei schnellem Ansprechen und bei einer Viruslast kleiner als  $10^6$  IU/ml konnte für Telbivudin und Lamivudin eine niedrigere Resistenzbildung gezeigt werden [73, 74].

### **1.9.12 Follow-Up**

Um die Selektion resistenter Virusvarianten zu verhindern werden alle 3 - 6 Monate serologische Kontrollen von mindestens HBV-DNA sowie GPT empfohlen [33]. Sollte die HBV-DNA nicht auf  $< 200$  IU/ml sinken, ist von einem primären Nichtansprechen auf das Medikament auszugehen. Ein sekundäres Therapieversagen liegt bei Erhöhung der HBV-DNA um 1 log Stufe über den Nadir. Der Nadir ist definiert als niedrigster gemessener HBV-DNA Wert, welcher unter fortlaufender Medikamenteneinnahme gemessen wurde. Bei Therapieversagen ist zunächst die regelmäßige Medikamenteneinnahme zu überprüfen. Dann soll eine zügige Therapieanpassung eingeleitet werden, da einerseits die Sekundärtherapien bei hoher HBV-DNA schlechter wirken [75], und andererseits aufgrund kompensatorischer Mutationen eine Resistenz auf andere Substanzen hervorgerufen werden können. Die Therapieoptionen werden dementsprechend eingeschränkt [76].

### **1.9.13 Therapiedauer**

Die Therapiedauer mit einem Nukleos(t)idanalogen ist vom HBe-Ag-Status abhängig. Demnach sollte bei HBe-Ag-positiven Patienten nach HBe-Serokonversion die Therapie 6 -12 Monate fortgeführt werden. Bei HBe-Ag-negativen Patienten liegt keine genaue Definition der Therapiebeendigung vor, da es sehr oft nach Absetzen zum virologischen Rückfall kommt [77]. Zurzeit ist von einer lebenslangen Therapie auszugehen.

## **2 Ziel der Arbeit**

Die Hepatitis-B-Virus-Infektion gehört mit 350 Millionen chronisch Erkrankter (5 % bis 7 % der Gesamtbevölkerung) weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten. Man konnte nachweisen, dass die Therapie von HBV-Infizierten das Karzinomrisiko (HCC) deutlich senkt. Eine Verbesserung der Prognose wurde mit Nukleos(t)idanaloga erzielt. Jedoch ist aus der HIV-Behandlung ein nierenschädigender Effekt dieser Nukleos(t)idanaloga in höheren Dosen bekannt. Bisher liegen nur unzureichende Daten bei der Langzeituntersuchung der verschiedenen Nukleos(t)idanaloga zur nierentoxischen Wirkung der Medikamente in der Therapie der chronischen Hepatitis B vor. Aufgrund der häufigen Anwendung von Nukleos(t)idanaloga ist es von großer Bedeutung zu klären, ob diese Substanzen eine Nephrotoxizität aufweisen. In dieser Arbeit wird durch die Analyse der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei chronisch mit Hepatitis-B-Virus infizierten Patienten über einen langen Zeitraum ein erster Erklärungsansatz zur Therapie assoziierten Nierenschädigung untersucht.

### **3 Patienten und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

Die Daten von 359 Patienten mit positiven HBs-Ag-Status wurden anhand von ihren Krankensakten erhoben.

Die Patienten befanden sich in dem Zeitraum zwischen Januar 1998 bis April 2009 in der Behandlung der Hepatitisambulanz der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Universität Düsseldorf.

Anamnestisch ließ sich der Infektionszeitpunkt bei fast allen Patienten nicht sicher ermitteln.

Alle HBs-Ag-positiven Patienten ohne eine Behandlung mit einem Nukleos(t)idanalogen bildeten die Kontrollgruppe. In die Therapiegruppe wurden alle Patienten, die mindestens mit einem Nukleos(t)idanalogen behandelt wurden, eingeschlossen. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Therapie in folgende Behandlungsgruppen eingeteilt: Lamivudin-, Adefovir-, Lamivudin und Adefovir-, Entecavir-, Tenofovir- und eine Telbivudinbehandlungsgruppe. Bei Therapiewechsel wurden sie der neuen Behandlungsgruppe zugeteilt. Die Therapieumstellung wurde für die weiteren Auswertungen der GFR nicht berücksichtigt.

Eine Behandlung mit Interferon in der Vorgeschichte der Patienten blieb unberücksichtigt. Eine mögliche Medikamenteneinnahme wurde in die Datenerhebung nicht miteinbezogen. Patienten mit einem  $GFR < 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$  oder einer Schwangerschaft wurden ausgeschlossen. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte eine Hepatitis-D-Coinfektion dar. Die Gruppengröße wurde auf mindestens 7 Beobachtungsfälle festgelegt.

### 3.2 Kontrollgruppe

Insgesamt ergeben sich 201 Beobachtungsfälle in der Kontrollgruppe. Bei allen wurde mittels einer serologischen Untersuchung das HBs-Ag nachgewiesen.

### 3.3 Therapiegruppen

Insgesamt gab es sechs Therapiegruppen:

1. Lamivudingruppe
2. Adefovirgruppe
3. Kombinationsgruppe von Lamivudin und Adefovir
4. Entecavirgruppe
5. Tenofovirgruppe
6. Telbivudingruppe

Bei den erfassten Patienten wurden zu Beginn und bei jeder Therapieumstellung folgende Laborwerte erhoben: HBV-DNA, Kreatinin, Bilirubin, GPT, GOT und  $\gamma$ -GT, Gesamtalbumin und Thrombozyten. Darüber hinaus wurden die HBV-DNA und der Kreatinin-Wert jährlich erfasst.

### 3.4 Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Zur Erfassung der Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ermittelt. Die geschätzte GFR wurde über den Kreatininwert und Patientenalter mittels MDRD Formel („Modification of Diet in Renal Disease Study Group“), standardisiert auf eine Körperfläche von 1.73 m<sup>2</sup>, nach der Empfehlung der deutschen Gesellschaft für Nephrologie verwendet [78].

- $GFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times S\text{-Krea}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} [\times 0,742 \text{ nur bei Frauen}] (\times 1,21 \text{ bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe})$

Die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wurde im Verlauf innerhalb der einzelnen Untergruppen und im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Um eine tendenzielle Veränderung erfassen zu können, wurden die exakt errechneten Werte der glomerulären Filtrationsrate (GFR) als Verlaufsparemeter verwendet.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Unterschiede innerhalb der Untergruppen wurden auf statistische Signifikanz mittels des nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Testes, Wilcoxon, und t-Test überprüft. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  gewählt. Zur Auswertung der Normalverteilung wurde der Kolmogov-Smirnov-Test verwendet.

Verwendete Programme zur Auswertungen der Daten wurden in der vorliegenden Arbeit zusammengefasst und durch Grafiken und Tabellen ergänzt. Hierzu diente folgende Computersoftware:

- Microsoft Word (zur Textverarbeitung und Tabellen)
- Microsoft Exel ( für Tabellen und Grafikdarstellung)
- SPSS 17.0 ( statistischen Analyse und Graphikdarstellung)

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Kontrollgruppe

191 Patienten (53%) hatten keine Behandlung mit einem Nukleos(t)idanalagon erhalten. 10 Patienten hatten die Einnahme eines Nukleos(t)idanalagons bereits seit längerer Zeit eingestellt. Der durchschnittliche Alter der HBV-Infizierten zum Zeitpunkt der Diagnose war bei  $38 \pm 12$  Jahren. 103 (51%) Patienten waren männlich. Die weiteren Parameter sind in der Tabelle 4.1 dargestellt.

|                               |                     |
|-------------------------------|---------------------|
| Männlich/ Weiblich            | 103/98 (51%/49%)    |
| Alter (Jahre)                 | $38 \pm 12$         |
| Kreatinin (mg/dl)             | $0,83 \pm 0,18$     |
| HBV-DNA (IU/ml)               | $176873 \pm 919306$ |
| Bilirubin (U/l)               | $0,78 \pm 1,43$     |
| GOT (U/l)                     | $32,17 \pm 66,53$   |
| GPT (U/l)                     | $50,73 \pm 193,09$  |
| GGT(U/l)                      | $28,68 \pm 37,79$   |
| Albumin (g/l)                 | $4,52 \pm 0,43$     |
| Thrombozyten (x1000/ $\mu$ l) | $230 \pm 59$        |

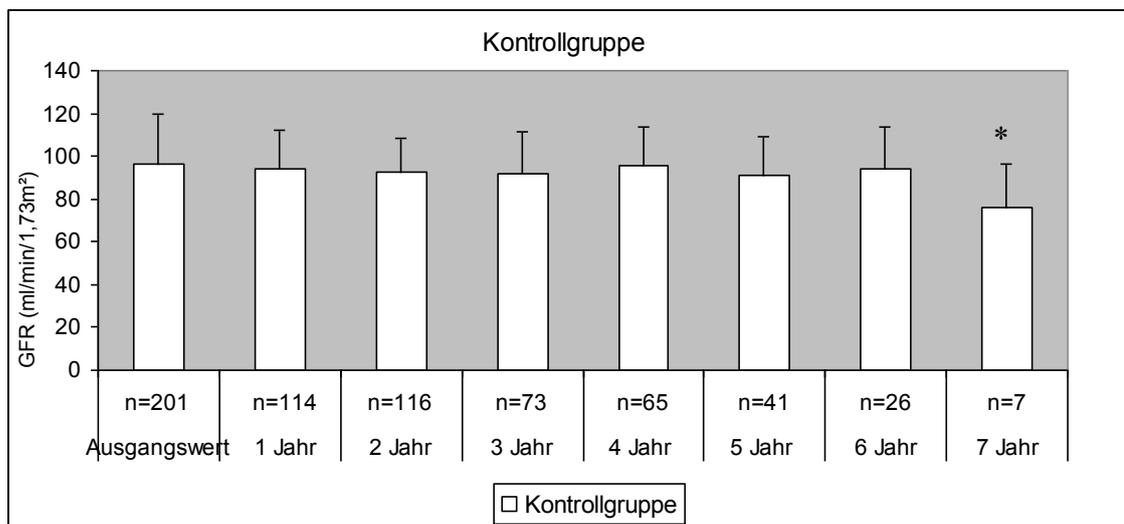
**Tabelle 4.1** Charakteristika der Kontrollgruppe. Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Die mittlere GFR der 201 Patienten in der Kontrollgruppe beträgt zu Beginn  $96,34 \pm 23$  ml/min. Im ersten Jahr beträgt der Mittelwert der glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 114 Patienten  $94,20 \pm 18$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ . Im Vergleich zum Ausgangs-GFR kommt es im ersten Jahr zu keiner signifikanten GFR-Abfall ( $p= 0,83$ ). Im zweiten Jahr wird die glomeruläre Filtrationsrate von 116 Patienten erhoben. Die GFR beträgt  $92,22 \pm 17$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ . Der GFR-Abfall um  $4,12$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  ist nicht signifikant ( $p=0,38$ ). Die mittlere GFR von den 73 Patienten im dritten Jahr beträgt  $92,08 \pm 19$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  ( $p=0,27$ ). Im vierten Jahr ergibt sich eine mittlere GFR der 65 Patienten von  $95,79 \pm 18$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  ( $p = 0,46$ ). Im fünften Jahr werden die Daten von 41 Patienten erhoben. Die GFR beträgt

## Ergebnisse

91,25 ± 18 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p= 0,41). Im sechsten Jahr wird die mittlere GFR von 26 Patienten erfasst. Diese beträgt 93,79 ± 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p= 0,67). Im letzten Beobachtungsjahr werden 7 Patienten erfasst, dessen mittlere GFR 76,21 ± 20ml/min/1,73m<sup>2</sup> beträgt. Der stärkste GFR-Abfall ist im siebten Jahr zu erkennen. Dieser ist mit p = 0,047 im Vergleich zur Ausgangs-GFR signifikant unterschiedlich.

In Abbildung 4.1 wird die GFR der Kontrollgruppe über einen Zeitraum von sieben Jahren dargestellt.



**Abbildung 4.1** Die mittlere GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) in der Kontrollgruppe mit Patientenzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 7 Jahren. p\* < 0,05

## Ergebnisse

In Tabelle 4.2 wird die GFR zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten mit der Ausgangs-GFR aller 201 Patienten verglichen.

| Jahr         | GFR (ml/min) | Anzahl der Patienten (n) | p     |
|--------------|--------------|--------------------------|-------|
| Ausgangswert | 96,34 ± 23   | 201                      |       |
| 1            | 94,20 ± 18   | 114                      | 0,83  |
| 2            | 92,22 ± 17   | 116                      | 0,38  |
| 3            | 92,08 ± 19   | 73                       | 0,27  |
| 4            | 95,79 ± 18   | 65                       | 0,46  |
| 5            | 91,25 ± 18   | 41                       | 0,41  |
| 6            | 93,79 ± 20   | 26                       | 0,67  |
| 7            | 76,21 ± 20   | 7                        | 0,047 |

**Tabelle 4.2** Vergleich der GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der Ausgangs-GFR aller 201 Patienten in der Kontrollgruppe

### 4.2 Therapiegruppen

Es erfolgte 129-mal ein Therapiewechsel. Gemäß der neuen Substanz wurden diese Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe zugeteilt. Zusammenfassend ergeben sich auf diese Art 287 Beobachtungsfälle in allen sechs Behandlungsgruppen.

### 4.3 Lamivudingruppe

Innerhalb der fünf Behandlungsgruppen stellt die Lamivudingruppe (n = 133) die größte Gruppe dar. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 41 ± 14 Jahren. Die Geschlechterverteilung beträgt 71% männlich und 29% weiblich. Alle weiteren Charakteristika sind in Tabelle 4.3 dargestellt.

## Ergebnisse

|                               |                    |
|-------------------------------|--------------------|
| Männlich/ Weiblich            | 94/39 (71%/29%)    |
| Alter (Jahre)                 | 41 ± 14            |
| Kreatinin (mg/dl)             | 0,87 ± 0,19        |
| HBV DNA (IU/ml)               | 1912736 ± 10055871 |
| Bilirubin (U/l)               | 0,72 ± 0,44        |
| GOT (U/l)                     | 53,10 ± 51,94      |
| GPT (U/l)                     | 98,59 ± 137,52     |
| GGT(U/l)                      | 43,05 ± 42,53      |
| Albumin (g/l)                 | 4,36 ± 0,47        |
| Thrombozyten (x1000/ $\mu$ l) | 196 ± 69           |

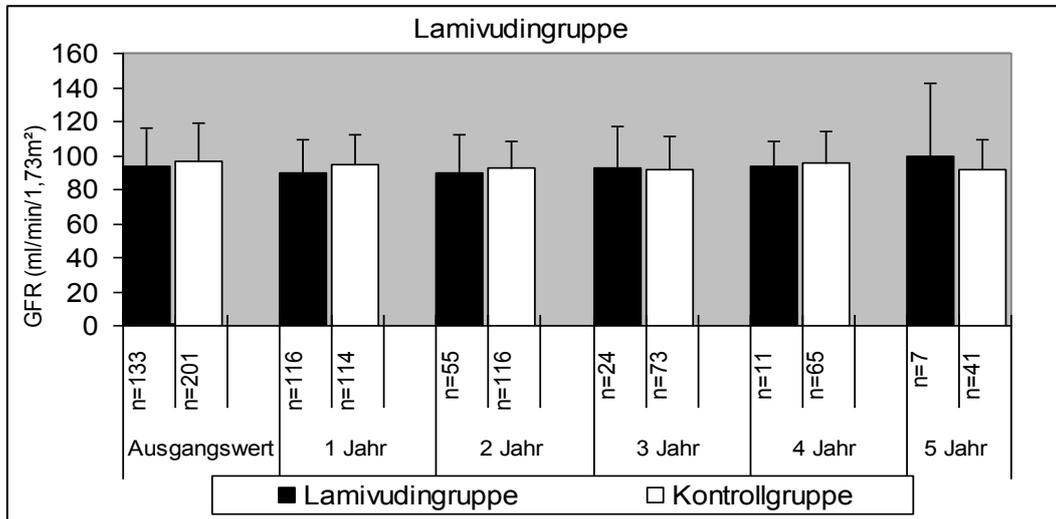
**Tabelle 4.3** Charakteristika der Lamivudingruppe. Mittelwert ± Standardabweichung.

Zu Beginn der Beobachtung beträgt die mittlere GFR der Lamivudingruppe  $94,13 \pm 22$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ . Im Vergleich zum Ausgangswert der Kontrollgruppe ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,64$ ). Im ersten Beobachtungsjahr werden 116 Patienten beobachtet, deren mittlere GFR  $90,12 \pm 19$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  beträgt ( $p = 0,13$ ). Im zweiten Jahr werden 55 Patientendaten erhoben. Die GFR fällt im Vergleich zu Beginn um  $4,5$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  ab ( $p=0,37$ ). Im Vergleich zur Kontrollgruppe liegt die mittlere GFR der Patienten in der Lamivudingruppe in den ersten beiden Behandlungsjahren um  $2 - 4$  ml/min niedriger als in der Kontrollgruppe. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,08$ ;  $p = 0,51$ ). Die GFR von 24 therapierten Patienten im dritten Beobachtungsjahr beträgt  $92,20 \pm 25$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  ( $p= 0,41$ ). Im diesem Jahr ist die mittlere GFR in der Lamivudingruppe um  $0,12$  ml/min höher als in der Kontrollgruppe ( $p = 0,74$ ). 11 Patienten erhalten vier Jahre eine Behandlung mit Lamivudin. Ihre mittlere GFR beträgt  $93,65 \pm 15$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ . Die GFR bleibt im Vergleich zum Ausgangswert mit einer Erhöhung von  $0,5$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  nahezu unverändert ( $p = 0,93$ ). Ebenfalls ergibt sich zur Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,53$ ). Im letzten Jahr wurde die mittlere GFR von 7 Patienten erhoben. Es ergibt sich eine mittlere GFR von  $99,1 \pm 43$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ . Dieser Anstieg weist keine Signifikanz auf ( $p= 0,56$ ). Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist die mittlere GFR der sieben Patienten unter Lamivudin um  $7,85$  ml/min höher ( $p = 0,59$ ). Zu keinem Zeitpunkt ist ein

## Ergebnisse

signifikanter Unterschied der GFR im Verlauf der fünf Jahre zur Kontrollgruppe zu erkennen.

Die Abbildung 4.2 stellt die mittlere GFR (ml/min) der Lamivudingruppe und Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 5 Jahren dar.



**Abbildung 4.2** Die mittlere GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) in der Lamivudingruppe und der Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren

In Tabelle 4.4 wird die GFR zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten mit der Ausgangs-GFR aller 133 Patienten und mit der jeweiligen GFR aus der Kontrollgruppe verglichen.

| Jahr              | GFR (ml/m )   | Lamivu-<br>din-<br>gruppe<br>(n) | GFR –<br>Kon-<br>troll-<br>gruppe<br>(ml/min<br>) | Kon-<br>troll-<br>gruppe<br>(n) | p im Ver-<br>gleich zum<br>Ausgangs-<br>wert | p im Ver-<br>gleich zur<br>Kontroll-<br>gruppe |
|-------------------|---------------|----------------------------------|---|---------------------------------|--|--|
| Ausgangs-<br>wert | 94,1 ±<br>22  | 133                              | 96,34 ±<br>23                                     | 201                             |  | 0,64   |
| 1                 | 90,12<br>± 19 | 116                              | 94,20 ±<br>18                                     | 114                             | 0,13   | 0,08   |
| 2                 | 89,60<br>± 23 | 55                               | 92,22 ±<br>17                                     | 116                             | 0,37   | 0,51   |
| 3                 | 92,2 ±<br>25  | 24                               | 92,08 ±<br>19                                     | 73                              | 0,41   | 0,74   |
| 4                 | 93,65<br>± 15 | 11                               | 95,79 ±<br>18                                     | 65                              | 0,93   | 0,53   |
| 5                 | 99,1 ±<br>43  | 7                                | 91,25 ±<br>18                                     | 41                              | 0,56   | 0,59   |

**Tabelle 4.4** Vergleich der GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der Ausgangs-GFR aller 133 Patienten und mit der GFR der Kontrollgruppe

#### 4.4 Entecavirgruppe

Die Entecavirgruppe stellte mit 54 Patienten die zweitgrößte Therapiegruppe dar. Zum Zeitpunkt der Diagnose lag das durchschnittliche Alter bei  $41 \pm 13$  Jahren. 69% (n= 37) der 54 Patienten waren männlich. Alle weiteren Charakteristika sind in Tabelle 4.5 dargestellt.

|                               |                       |
|-------------------------------|-----------------------|
| Männlich/ Weiblich            | 37/17( 69%/31%)       |
| Alter (Jahre)                 | $41 \pm 13$           |
| Kreatinin (mg/dl)             | $0,82 \pm 0,16$       |
| HBV-DNA (IU/ml)               | $1315028 \pm 1965114$ |
| Bilirubin (U/l)               | $0,77 \pm 0,51$       |
| GOT (U/l)                     | $88,32 \pm 167,81$    |
| GPT (U/l)                     | $150,37 \pm 324,41$   |
| GGT(U/l)                      | $61,74 \pm 102,38$    |
| Albumin (g/l)                 | $4,33 \pm 0,28$       |
| Thrombozyten (x1000/ $\mu$ l) | $208 \pm 69$          |

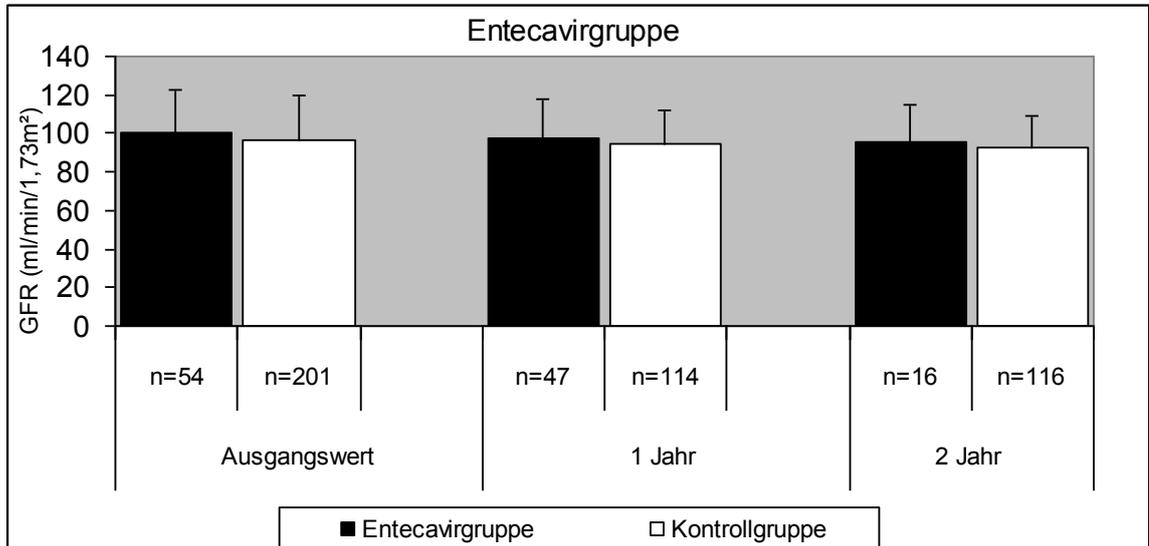
**Tabelle 4.5** Charakteristika der Entecavirgruppe. Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Zu Beginn der Beobachtung beträgt die GFR  $100,45 \pm 23$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Im Vergleich zum Ausgangswert der Kontrollgruppe ergibt sich kein signifikanter Unterschied (p=0,14).

Im ersten Jahr der Nachbeobachtung sind die Daten von 47 Patienten erfasst worden. Ihre mittlere GFR liegt zum Vorjahr um  $2,77$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> niedriger. Diese Abnahme ist nicht signifikant (p=0,63). Im zweiten Jahr werden 16 Patientendaten erhoben. Ihre mittlere GFR liegt bei  $95,88 \pm 19$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p = 0,48). Im Vergleich zur Kontrollgruppe liegt die mittlere GFR in den beiden Beobachtungsjahren um circa 3 ml/min höher. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (p = 0,33, p=0,33).

## Ergebnisse

In Abbildung 4.3 wird die mittlere GFR in der Entecavirgruppe und der Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 2 Jahren dargestellt.



**Abbildung 4.3** Die mittlere GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) in der Entecavirgruppe und der Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren

In Tabelle 4.6 wird die GFR zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten mit der Ausgangs-GFR aller 54 Patienten und mit der jeweiligen GFR aus der Kontrollgruppe verglichen.

| Jahr         | GFR (ml/min) | Entecavirgruppe (n) | GFR – Kontrollgruppe (ml/min) | Kontrollgruppe (n) | p im Vergleich zum Ausgangswert | p im Vergleich zur Kontrollgruppe |
|--------------|--------------|---------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Ausgangswert | 100,45 ± 23  | 54                  | 96,34 ± 23                    | 201                |                                 | 0,14                              |
| 1            | 97,68 ± 20   | 47                  | 94,20 ± 18                    | 114                | 0,63                            | 0,33                              |
| 2            | 95,88 ± 19   | 16                  | 92,22 ± 17                    | 116                | 0,48                            | 0,33                              |

## Ergebnisse

**Tabelle 4.6** Vergleich der GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der Ausgangs-GFR aller 54 Patienten und mit GFR der Kontrollgruppe

### 4.5 Adefovir und Lamivudin

22 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit Adefovir und Lamivudin. Das Durchschnittsalter betrug 45 ± 12 Jahren. 19 der Patienten (86%) waren männlich. Die weiteren Charakteristika sind in Tabelle 4.7 dargestellt.

|                         |                  |
|-------------------------|------------------|
| Männlich/ Weiblich      | 19/3 (86%/14%)   |
| Alter (Jahre)           | 45 ± 12          |
| Kreatinin (mg/dl)       | 0,89± 0,17       |
| HBV-DNA (IU/ml)         | 596308 ± 2184344 |
| Bilirubin (U/l)         | 0,76± 0,44       |
| GOT (U/l)               | 31,05 ± 10,51    |
| GPT (U/l)               | 39,05 ± 28,22    |
| GGT(U/l)                | 29,95 ± 13,14    |
| Albumin (g/l)           | 4,45 ± 0,40      |
| Thrombozyten (x1000/μl) | 200 ± 63         |

**Tabelle 4.7** Charakteristika der Kombinationsgruppe Lamivudin und Adefovir.  
Mittelwert ± Standardabweichung.

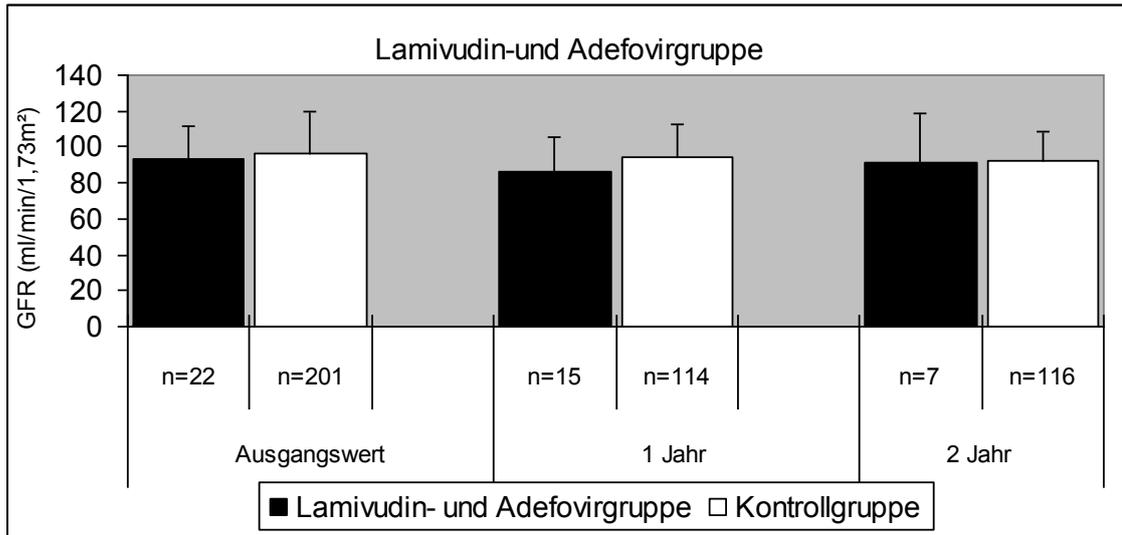
Zu Beginn beträgt der mittlere GFR-Wert 93,36 ± 18 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Im Vergleich zum Ausgangswert der Kontrollgruppe ergibt sich kein signifikanter Unterschied (p=0,76). Im ersten Nachbeobachtungsjahr werden die Daten von 15 Patienten erfasst. Ihre GFR beträgt 85,76 ± 19 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Beim Vergleich zum Ausgangswert ist keine Signifikanz zu sehen (p= 0,26). Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist kein signifikanter Unterschied zu erkennen (p = 0,13).

47% dieser Patienten (n=7) werden im zweiten Jahr weiter beobachtet. Ihre mittlere GFR liegt bei 91,73 ± 27 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Im Vergleich zur

## Ergebnisse

Ausgangs-GFR ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p= 0,88$ ). Ebenfalls ist kein Unterschied zur Kontrollgruppe vorhanden ( $p = 0,95$ ).

In der Abbildung 4.4 wird die GFR der Kombinationsgruppe Lamivudin und Adefovir und der Kontrollgruppe dargestellt. Es erfolgt eine Beobachtung von 2 Jahren.



**Abbildung 4.4** Die mittlere GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) in der Lamivudin-und Adefovirgruppe und der Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren

In Tabelle 4.8 wird die GFR zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten mit der Ausgangs-GFR aller 22 Patienten und mit der Kontrollgruppe verglichen.

| Jahr         | GFR (ml/min) | Kombinationsgruppe (n) | GFR – Kontrollgruppe (ml/min) | Kontrollgruppe (n) | p-Wert im Vergleich zum Ausgangswert | p im Vergleich zur Kontrollgruppe |
|--------------|--------------|------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Ausgangswert | 93,36 ± 18   | 22                     | 96,34 ± 23                    | 201                |                                      | 0,76                              |
| 1            | 85,76 ± 19   | 15                     | 94,20 ± 18                    | 114                | 0,26                                 | 0,13                              |
| 2            | 91,73 ± 27   | 7                      | 92,22 ± 17                    | 116                | 0,88                                 | 0,95                              |

**Tabelle 4.8** Vergleich der GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der Ausgangs-GFR aller 22 Patienten und GFR der Kontrollgruppe

## 4.6 Adefovirgruppe

Die Adefovir-Bgruppe besteht aus 44 Patienten, hier liegt das durchschnittliche Alter bei  $46 \pm 13$  Jahren. 36 (60%) der Patienten waren männlich. Alle weiteren Parameter sind in Tabelle 4.9 dargestellt.

|                               |                       |
|-------------------------------|-----------------------|
| Männlich/ Weiblich            | 36/8 (82%/18%)        |
| Alter (Jahre)                 | $46 \pm 13$           |
| Kreatinin (mg/dl)             | $0,93 \pm 0,17$       |
| HBV-DNA (IU/ml)               | $2527380 \pm 5037012$ |
| Bilirubin (U/l)               | $0,73 \pm 0,32$       |
| GOT (U/l)                     | $54,86 \pm 51,60$     |
| GPT (U/l)                     | $91,71 \pm 95,52$     |
| GGT(U/l)                      | $47,48 \pm 39,14$     |
| Albumin (g/l)                 | $4,46 \pm 0,51$       |
| Thrombozyten (x1000/ $\mu$ l) | $196 \pm 60$          |

**Tabelle 4.9** Charakteristika der Adefovirgruppe. Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Der Ausgangswert der GFR beträgt  $86,71 \pm 17$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Die GFR ist vor Therapiebeginn um 9,63 ml/min signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ( $p=0,03$ ).

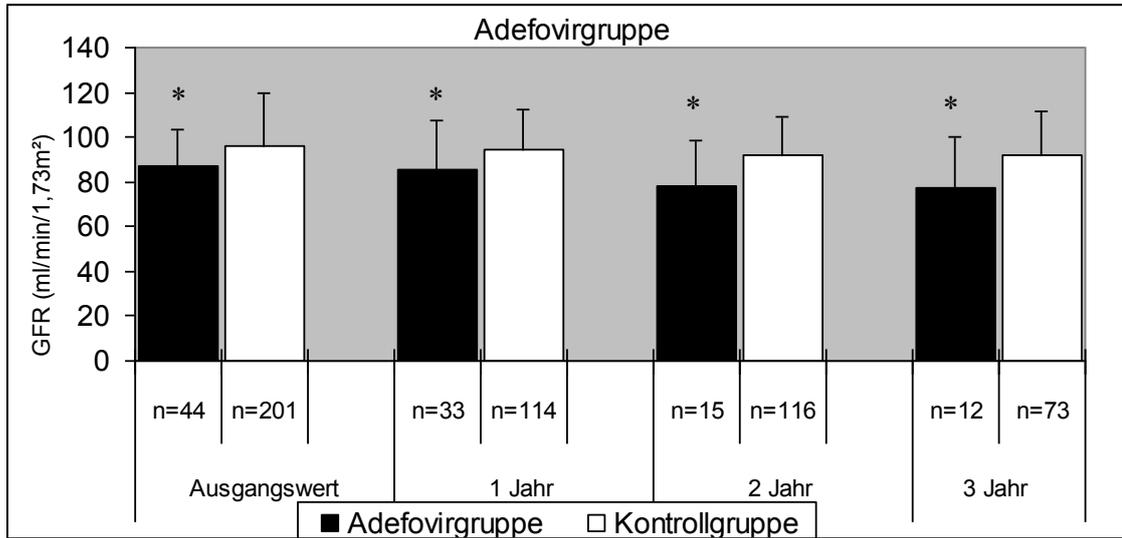
Im ersten Beobachtungsjahr werden die Daten von 33 Patienten erhoben. Ihre mittlere GFR beträgt  $85,13 \pm 22$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, im Vergleich zum Ausgangswert ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p= 0,72$ ). Beim Vergleich der GFR in der Adefovirgruppe mit der Kontrollgruppe ist ein signifikanter Unterschied zu erkennen ( $p = 0,04$ ).

Im zweiten Jahr werden die Daten von 15 Patienten erfasst. Ihre mittlere GFR beträgt  $77,75 \pm 21$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Der Abfall um 9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> zum Ausgangswert ist nicht signifikant ( $p=0,13$ ). Die GFR der Kontrollgruppe liegt um 9,07 ml/min höher. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p = 0,02$ ). Im dritten Jahr beträgt die mittlere GFR der 12 Patienten  $77,02 \pm 23$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Im Vergleich zu Beobachtungsbeginn kommt es zu einem

## Ergebnisse

GFR-Abfall um 9,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Dieser Abfall weist keine Signifikanz auf (p= 0,16). Es ist ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe zu erkennen (p =0,04).

In Abbildung 4.5 wird die mittlere GFR der Adefovirgruppe und der Kontrollgruppe über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren dargestellt.



**Abbildung 4.5** Die mittlere GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) in der Adefovirgruppe und Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. \*p<0,05.

In Tabelle 4.10 wird die GFR zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten mit der Ausgangs-GFR aller 44 mit Adefovir behandelten Patienten und mit der Kontrollgruppe verglichen.

| Jahr         | GFR (ml/min) | Adefovirgruppe (n) | GFR Kontrollgruppe (ml/min) | Kontrollgruppe (n) | p im Vergleich zum Ausgangswert | p im Vergleich zur Kontrollgruppe |
|--------------|--------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Ausgangswert | 86,71 ± 17   | 44                 | 96,34 ± 23                  | 201                |                                 | 0,03                              |
| 1            | 85,13 ± 22   | 33                 | 94,20 ± 18                  | 114                | 0,72                            | 0,04                              |
| 2            | 77,75 ± 21   | 15                 | 92,22 ± 17                  | 116                | 0,13                            | 0,02                              |
| 3            | 77,02 ± 23   | 12                 | 92,08 ± 19                  | 73                 | 0,16                            | 0,04                              |

**Tabelle 4.10** Vergleich der GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der Ausgangs-GFR aller 44 Patienten und mit GFR der Kontrollgruppe

## 4.7 Tenofovirgruppe

Das durchschnittliche Alter der Tenofovirgruppe (n=21) liegt bei  $39 \pm 12$  Jahren. 16 (76%) der Patienten waren männlich. Die weiteren Parameter sind in Tabelle 4.11 dargestellt.

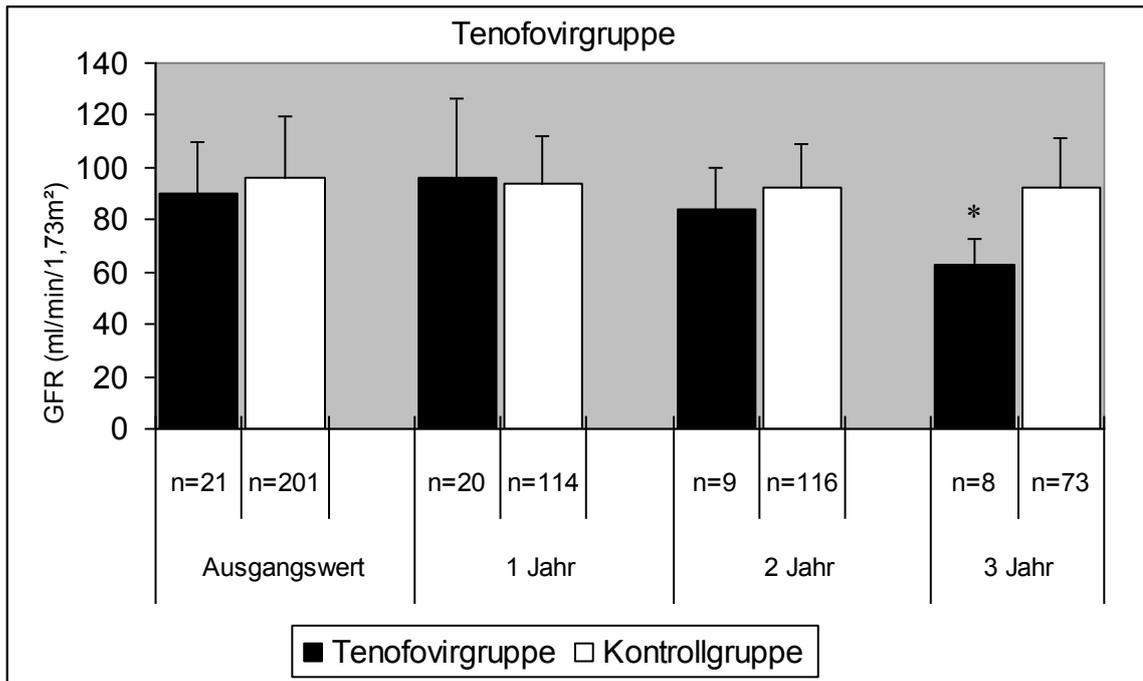
|                               |                     |
|-------------------------------|---------------------|
| Männlich/ Weiblich            | 16/5 (76%/24%)      |
| Alter (Jahre)                 | $39 \pm 12$         |
| Kreatinin (mg/dl)             | $0,91 \pm 0,16$     |
| HBV-DNA (IU/ml)               | $26253 \pm 51297$   |
| Bilirubin (U/l)               | $0,81 \pm 0,86$     |
| GOT (U/l)                     | $124,40 \pm 364,31$ |
| GPT (U/l)                     | $161,90 \pm 436,13$ |
| GGT(U/l)                      | $48,60 \pm 66,75$   |
| Albumin (g/l)                 | $4,33 \pm 0,23$     |
| Thrombozyten (x1000/ $\mu$ l) | $195 \pm 53$        |

**Tabelle 4.11** Charakteristika der Tenofovirgruppe. Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Die anfängliche mittlere GFR beträgt  $90,25 \pm 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Im Vergleich zum Ausgangswert der Kontrollgruppe zeigt sich kein signifikanter Unterschied (p=0,27). Im ersten Jahr werden 20 Patienten (95%) nachbeobachtet. Ihre mittlere GFR beträgt  $96,09 \pm 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p= 0,71). Im zweiten Jahr wird die GFR von 9 Patienten erfasst. Ihre mittlere GFR beträgt  $84,12 \pm 16$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Die Abnahme um  $6,13$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> zur Ausgangs-GFR ist nicht signifikant (p=0,38). Im Vergleich zur Kontrollgruppe liegt kein Unterschied der mittleren GFR in den ersten beiden Jahren vor (p = 0,54; p = 0,13). Im letzten Beobachtungsjahr werden die Daten von 8 Patienten erfasst. Ihre GFR beträgt  $62,78 \pm 10$  ml/min/1,73m. Nach drei Jahren Tenofovir-Behandlung ist ein signifikanter GFR-Abfall zu beobachten (p =0,001). Im Vergleich zur Kontrollgruppe ist die mittlere GFR um  $29,29$  ml/min niedriger. Dieser Unterschied ist ebenfalls signifikant (p < 0,01).

In Abbildung 4.6 wird die mittlere GFR der Tenofovirgruppe und der Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 3 Jahren dargestellt.

## Ergebnisse



**Abbildung 4.6** Die mittlere GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) in der Tenofovirgruppe und der Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren \*p < 0,05

In Tabelle 4.12 wird die GFR zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten mit der Ausgangs- GFR aller 21 Patienten und der GFR der Kontrollgruppe verglichen.

| Jahr         | GFR (ml/min) | Tenofovirgruppe (n) | GFR – Kontrollgruppe (ml/min) | Kontrollgruppe (n) | p im Vergleich zum Ausgangswert | p im Vergleich zur Kontrollgruppe |
|--------------|--------------|---------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Ausgangswert | 90,25 ± 20   | 21                  | 96,34 ± 23                    | 201                |                                 | 0,27                              |
| 1            | 96,09 ± 30   | 20                  | 94,20 ± 18                    | 114                | 0,71                            | 0,54                              |
| 2            | 84,12 ± 16   | 9                   | 92,22 ± 17                    | 116                | 0,38                            | 0,13                              |
| 3            | 62,78 ± 10   | 8                   | 92,08 ± 19                    | 73                 | 0,001                           | <0,01                             |

**Tabelle 4.12** Vergleich der GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der Ausgangs-GFR aller 21 Patienten und mit der GFR der Kontrollgruppe

## 4.8 Telbivudingruppe

Eine Anzahl von 13 Patienten erhielt ein Jahr eine Therapie mit Telbivudin. Das durchschnittliche Alter der Patienten beträgt  $41 \pm 13$  Jahren. 7 (53%) der Patienten sind männlich. Die weiteren Charakteristika sind in Tabelle 4.13 dargestellt.

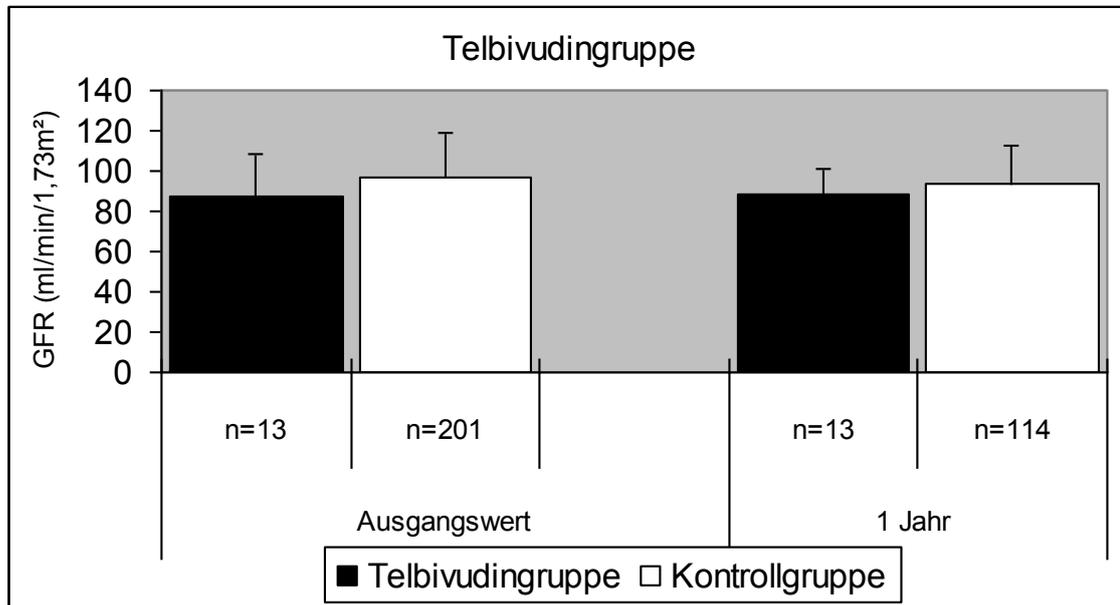
|                               |                     |
|-------------------------------|---------------------|
| Männlich/ Weiblich            | 7/6 (53%/47%)       |
| Alter (Jahre)                 | $41 \pm 13$         |
| Kreatinin (mg/dl)             | $0,87 \pm 0,13$     |
| HBV-DNA (IU/ml)               | $559003 \pm 837472$ |
| Bilirubin (U/l)               | $0,84 \pm 0,55$     |
| GOT (U/l)                     | $46,77 \pm 22,92$   |
| GPT (U/l)                     | $73,77 \pm 49,03$   |
| GGT(U/l)                      | 57,69               |
| Albumin (g/l)                 | $4,10 \pm 0,44$     |
| Thrombozyten (x1000/ $\mu$ l) | $195 \pm 46$        |

**Tabelle 4.13** Charakteristika der Telbivudingruppe. Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

Zu Beginn der Beobachtung beträgt der GFR-Mittelwert aller 13 Patienten  $87,20 \pm 14$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Im Vergleich zum Ausgangswert der Kontrollgruppe ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,20$ ). Nach einem Jahr Therapie mit Telbivudin ändert sich die mittlere GFR kaum (GFR=  $87,98 \pm 22$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p = 0,63$ ). Die GFR liegt um mehr als 6 ml/min niedriger als in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,12$ ).

## Ergebnisse

In der Abbildung 4.7 wird die GFR im Vergleich zur Kontrollgruppe über einen Zeitraum von einem Jahr dargestellt.



**Abbildung 4.7** Die mittlere GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) in der Telbivudingruppe und Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr

In Tabelle 4.14 wird die GFR zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten mit der Ausgangs-GFR aller 13 Patienten und der GFR der Kontrollgruppe verglichen.

| Jahr         | GFR (ml/min) | Telbivudingruppe (n) | GFR – Kontrollgruppe (ml/min) | Kontrollgruppe (n) | p im Vergleich zum Ausgangswert | p im Vergleich zur Kontrollgruppe |
|--------------|--------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Ausgangswert | 87,20 ± 14   | 13                   | 96,34 ± 23                    | 201                |                                 | 0,20                              |
| 1            | 87,98 ± 22   | 13                   | 94,20 ± 18                    | 114                | 0,63                            | 0,12                              |

**Tabelle 4.14** Vergleich der GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der Ausgangs-GFR aller 13 Patienten und mit der Kontrollgruppe

## 4.9 Beobachtungspaare

Im Verlauf der Beobachtung nimmt die Anzahl der ermittelten GFR-Daten ab. Außerdem kommen manche Patienten diskontinuierlich zu den Nachbeobachtungen. Um diesen Sachverhalt zu berücksichtigen wurde der Mittelwert der zum jeweiligen Zeitpunkt erschienen Patienten mit dem dazugehörigen Ausgangswert verglichen. Durch den direkten Vergleich der Beobachtungspaare sollte eine GFR-Veränderung präziser erfasst werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der Fälle im jeweiligen Beobachtungsjahr ergeben sich unterschiedliche mittlere GFR-Ausgangswerte. Diese Beobachtungsmethode erfolgte sowohl in der Kontrollgruppe als auch in den sechs Behandlungsgruppen.

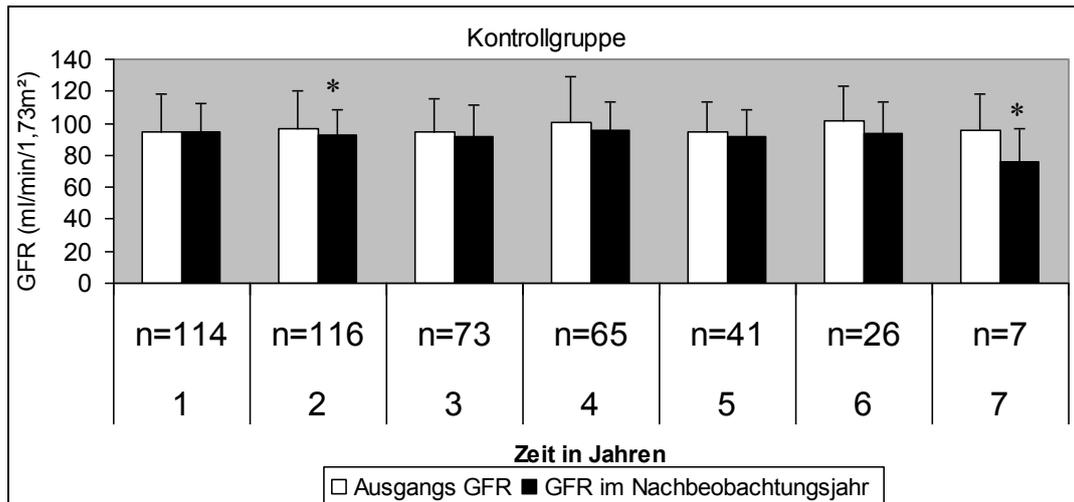
## 4.10 Beobachtungspaare in der Kontrollgruppe

Im ersten Jahr sind 114 Patientendaten mit den dazu gehörigen GFR Ausgangswerten vorhanden. Es kommt zu keiner signifikanten Veränderung der mittleren GFR von  $94,20 \pm 18$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> im Vergleich zur Ausgangs-GFR  $94,38 \pm 23$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p = 0,91$ ). Im zweiten Jahr beträgt der Mittelwert von den 116 Beobachtungspaaren  $92,22 \pm 17$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Der Vergleich mit ihrer Ausgangs-GFR von  $96,49 \pm 23$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> zeigt einen signifikanten Abfall ( $p = 0,02$ ). Im dritten Jahr werden 73 Beobachtungspaare gebildet, ihre Ausgangs-GFR beträgt  $94,21 \pm 21$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nach drei Jahren ist sie um  $2,13$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> niedriger ( $p = 0,40$ ). Im vierten Jahr sinkt der Mittelwert der 65 Patienten von  $100,55 \pm 29$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf  $95,79 \pm 18$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p = 0,16$ ). Im fünften Jahr werden 41 Patientenpaare erfasst. Die mittlere GFR beträgt  $91,25 \pm 18$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ihre Ausgangs-GFR ist  $94,62 \pm 19$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Der Abfall von  $3,37$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> zeigt keine Signifikanz ( $p = 0,13$ ). Die Mittelwerte von 26 Patienten werden mit ihrer mittleren Ausgangs-GFR von  $101,10 \pm 22$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> verglichen. Nach sechs Jahren kommt es zu einem Abfall um  $7,31$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (GFR  $93,79 \pm 19$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Dieser Abfall ist nicht signifikant ( $p = 0,09$ ). Im letzten Be-

## Ergebnisse

obachtungsjahr werden die Daten von 7 Patienten erfasst. Ihre Ausgangs-GFR sinkt von  $95,98 \pm 22$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf  $76,20 \pm 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Es ergibt sich mit  $p = 0,02$  ein signifikanter Abfall.

In Abbildung 4.8 ist die mittlere Ausgangs-GFR mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr über einen Zeitraum von 7 Jahren dargestellt.



**Abbildung 4.8** Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) der Kontrollgruppe im Vergleich zu der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenanzahl (n) \*  $p < 0,05$

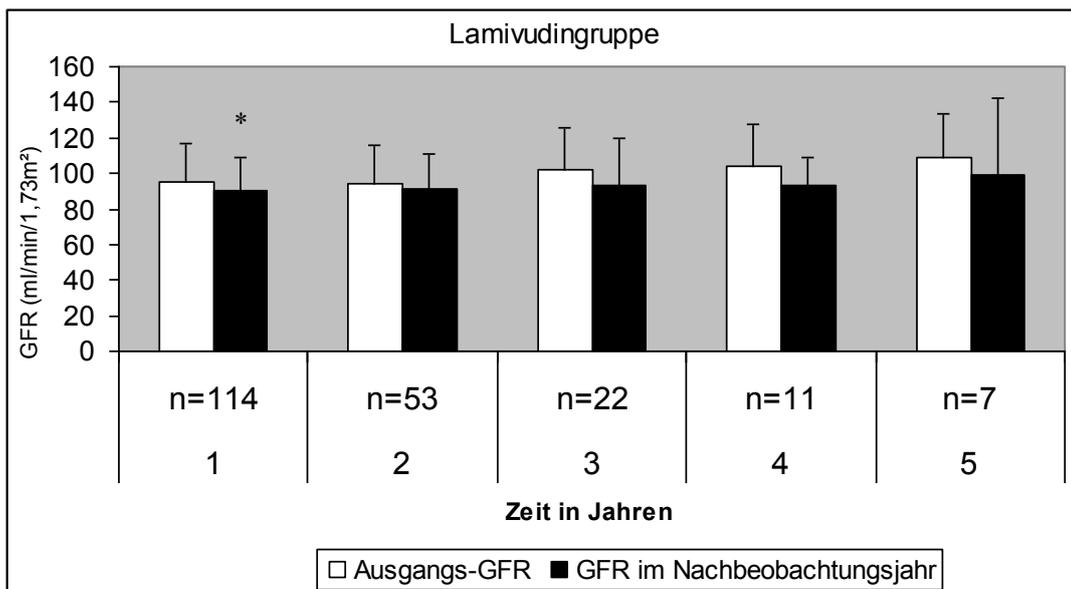
| Jahr | Patienten Anzahl(n) | GFR-Ausgangswert (ml/min) | GFR im Nachbeobachtungsjahr (ml/min) | p     |
|------|---------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------|
| 1    | 114                 | 94,38 ± 23                | 94,20 ± 18                           | 0,91  |
| 2    | 116                 | 96,49 ± 23                | 92,22 ± 17                           | 0,003 |
| 3    | 73                  | 94,21 ± 21                | 92,08 ± 19                           | 0,40  |
| 4    | 65                  | 100,55 ± 29               | 95,79 ± 18                           | 0,16  |
| 5    | 41                  | 94,62 ± 19                | 91,25 ± 18                           | 0,13  |
| 6    | 26                  | 101,10 ± 22               | 93,79 ± 20                           | 0,09  |
| 7    | 7                   | 95,98 ± 22                | 76,21 ± 20                           | 0,02  |

**Tabelle 4.15** Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Kontrollgruppe

#### 4.11 Beobachtungspaare in der Lamivudingruppe

Die Daten von 114 Patienten liegen im ersten Jahr vor. Ihre Ausgangs-GFR beträgt  $94,99 \pm 16$  ml/min /1,73 m<sup>2</sup>. Nach einem Jahr ist ein signifikanter GFRAbfall von  $4,71$  ml/min /1,73 m<sup>2</sup> zu verzeichnen ( $p=0,003$ ). Im zweiten Jahr sind 53 Beobachtungspaare vorhanden. Ihre mittlere GFR sinkt von  $94,54 \pm 21$  ml/min /1,73 m<sup>2</sup> auf  $90,86 \pm 20$  ml/min /1,73 m<sup>2</sup> ( $p = 0,10$ ). Die mittlere GFR von den 22 beobachteten Patienten im dritten Jahr beträgt zu Beginn  $101,72 \pm 24$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Unter drei Jahren Lamivudintherapie nimmt die GFR um  $8,29$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ab. Sie beträgt  $93,43 \pm 26$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p = 0,06$ ). Im vierten Jahr wird die mittlere GFR von 11 Patienten mit ihrer Ausgangs-GFR von  $104,26 \pm 23$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> verglichen. Es ist ein Abfall von  $10,61$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu verzeichnen ( $p =0,21$ ). Im fünften Jahr ergibt sich eine GFR von  $99,10 \pm 43$  ml/min/1,73m. Die Ausgangs-GFR dieser sieben Patienten beträgt  $108,95 \pm 24$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Mit  $p = 0,05$  ergibt sich kein signifikanter Abfall.

In Abbildung 4.9 ist die mittlere Ausgangs-GFR mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr dargestellt.



**Abbildung 4.9** Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) der Lamivudingruppe im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenanzahl (n) \* $p < 0,05$

## Ergebnisse

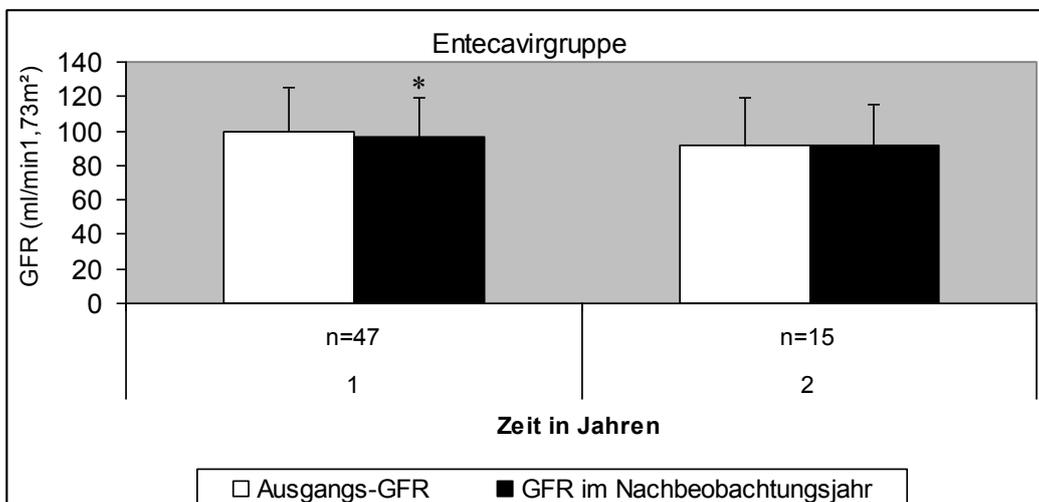
| Jahr | Lamivudin-<br>gruppe (n) | GFR-<br>Ausgangs-<br>wert<br>(ml/min) | GFR im Nachbeobach-<br>tungsjahr<br>(ml/min) | p     |
|------|--------------------------|---------------------------------------|--|-------|
| 1    | 114                      | 94,99 ± 22                            | 90,28 ± 19                                   | 0,003 |
| 2    | 53                       | 94,54 ± 22                            | 90,86 ± 20                                   | 0,10  |
| 3    | 22                       | 101,72 ± 24                           | 93,43 ± 26                                   | 0,06  |
| 4    | 11                       | 104,26 ± 23                           | 93,65 ± 15                                   | 0,21  |
| 5    | 7                        | 108,95 ± 24                           | 99,10 ± 43                                   | 0,50  |

**Tabelle 4.16** Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Lamivudingruppe

### 4.12 Beobachtungspaare in der Entecavirgruppe

Die Daten von 47 Patienten werden zu Beginn erhoben. Ihr Ausgangs-GFR beträgt  $99,48 \pm 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nach einem Jahr beträgt die GFR  $96,33 \pm 22$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dieser Abfall ist signifikant ( $p = 0,03$ ). Nach zwei Jahren liegt der GFR Ausgangswert der 16 Patienten bei  $92,08 \pm 27$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nach zwei Jahren beträgt er  $91,88 \pm 24$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es ergibt sich kein erneuter signifikanter Abfall ( $p = 0,53$ ).

In Abbildung 4.10 ist die mittlere Ausgangs-GFR mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr dargestellt.



## Ergebnisse

**Abbildung 4.10** Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) der Entecavirgruppe im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenanzahl (n). \*p<0,5

| Jahr | Entecavirgruppe (n) | GFR Ausgangswert (ml/min) | GFR im Nachbeobachtungsjahr (ml/min) | p    |
|------|---------------------|---------------------------|--------------------------------------|------|
| 1    | 47                  | 99,48 ± 25                | 96,33 ± 22                           | 0,03 |
| 2    | 15                  | 92,08 ± 27                | 91,88 ± 24                           | 0,53 |

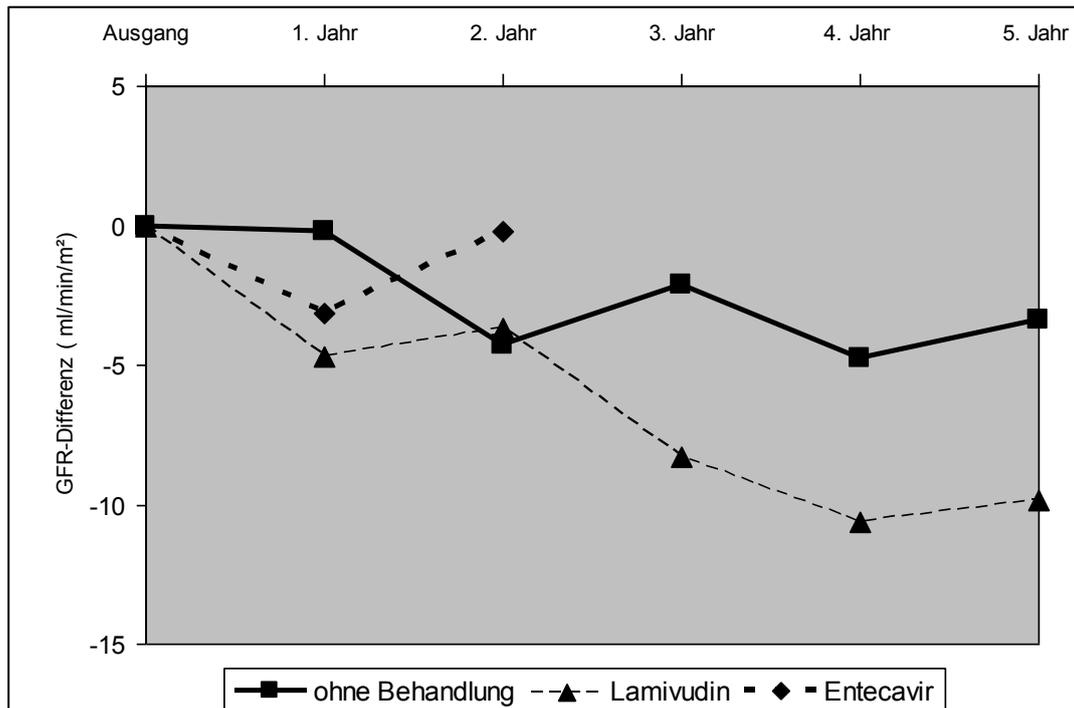
**Tabelle 4.17** Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Entecavirgruppe

Beim paarweisen Vergleich der GFR in der Lamivudingruppe ist mit Ausnahme des zweiten Beobachtungsjahres stets eine größere GFR-Differenz als in der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Im ersten Jahr ist der GFR-Unterschied in der Lamivudingruppe um 4,52 ml/min/1,73m<sup>2</sup> größer als in der Kontrollgruppe. Nach fünf Jahren Lamivudintherapie ändert sich die GFR um 9,85 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. In der Kontrollgruppe ist nach gleicher Zeitspanne eine Änderung um 3,37 ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu erkennen.

Die GFR-Änderung von 3,15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ist nach einem Jahr unter Entecavirtherapie ebenfalls größer als in der Kontrollgruppe. Dagegen ist im zweiten Jahr unter Entecavirtherapie kaum eine GFR-Änderung zum Ausgangswert zu erkennen (GFR-Differenz 0,20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

In der Kontrollgruppe ist im zweiten Jahr eine GFR-Differenz von 4,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zu sehen.

Abbildung 4.11 stellt die Differenz zwischen der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Kontrollgruppe, Lamivudingruppe und Entecavirgruppe dar.



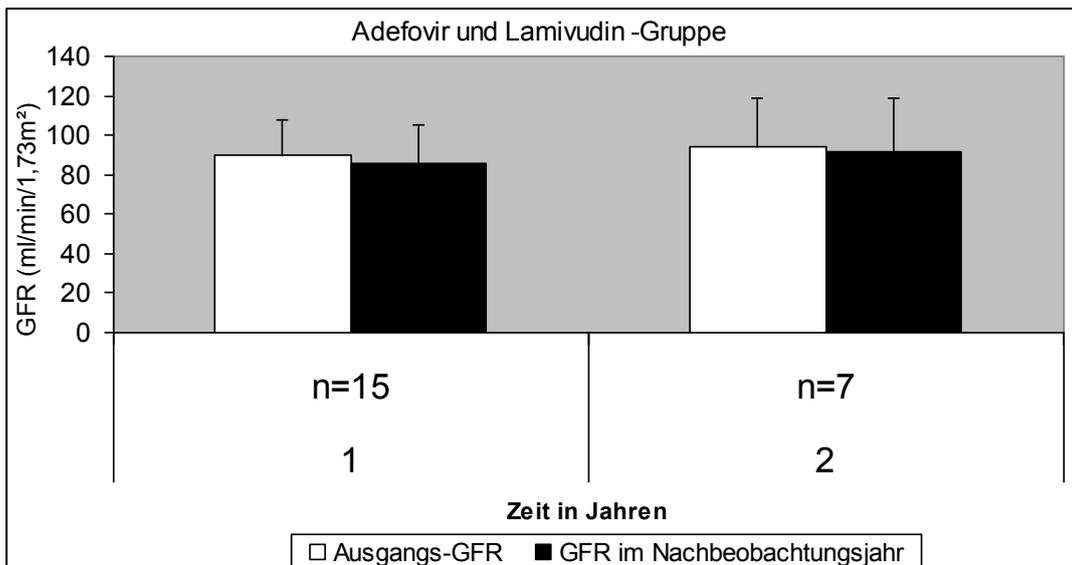
**Abbildung 4.11** GFR-Differenz der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und GFR im jeweiligen Beobachtungsjahr in der Kontroll-, Lamivudin-, Entecavirgruppe

### 4.13 Beobachtungspaare in der Kombinationsgruppe

Im ersten Jahr werden 15 Patientendaten erfasst. Ihre GFR liegt bei  $89,96 \pm 18$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nach einem Jahr beträgt die GFR  $85,76 \pm 19$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p = 0,20$ ). Im zweiten Behandlungsjahr sind die Daten von 7 Patienten erhoben worden. Ihre mittlere GFR beträgt  $91,73$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Der Ausgangswert ist um  $2,41$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> höher ( $p = 0,18$ ).

## Ergebnisse

In Abbildung 4.12 wird die Ausgangs-GFR im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr dargestellt.

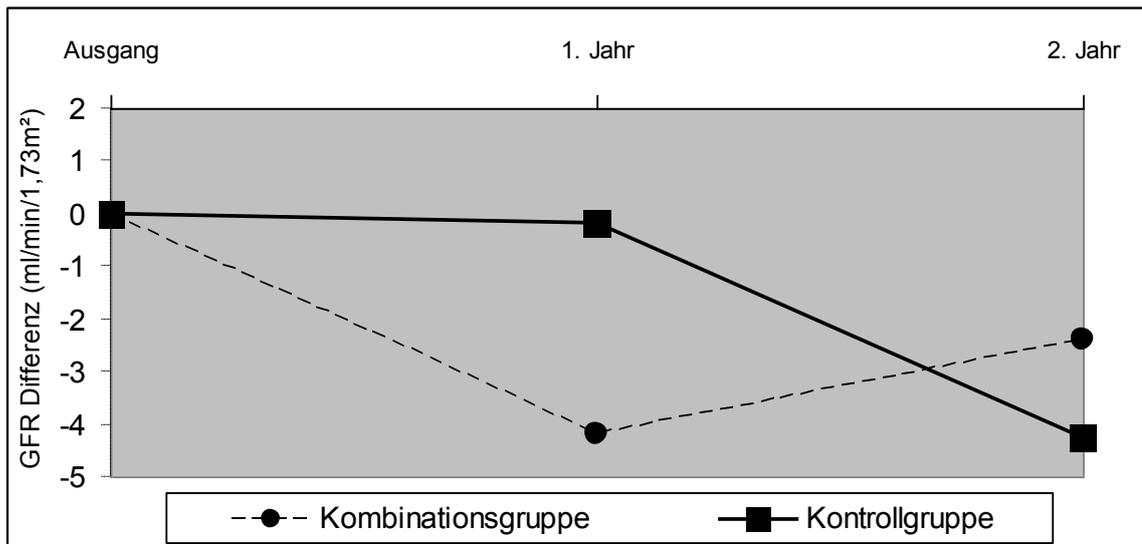


**Abbildung 4.12** Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) der Lamivudin- und Adefovirgruppe im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenzahl (n)

| Jahr | Kombinations-<br>gruppe (n) | GFR-<br>Ausgangs-<br>wert<br>(ml/min) | GFR im Nachbe-<br>obachtungsjahr<br>(ml/min) | p    |
|------|-----------------------------|---------------------------------------|--|------|
| 1    | 15                          | 89,96 ± 18                            | 85,76 ± 19                                   | 0,20 |
| 2    | 7                           | 94,14 ± 25                            | 91,73 ± 27                                   | 0,18 |

**Tabelle 4.18** Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Kombinationsgruppe Lamivudin und Adefovir

In der Abbildung 4.13 ist Vergleich der GFR-Differenz zwischen Ausgangs-GFR und GFR im jeweiligen Beobachtungsjahr in der Kontrollgruppe und der Kombinationsgruppe mit Adefovir- und Lamivudin dargestellt.



**Abbildung 4.13** GFR-Differenz der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und der GFR im jeweiligen Beobachtungsjahr in der Kombinationsgruppe und Kontrollgruppe

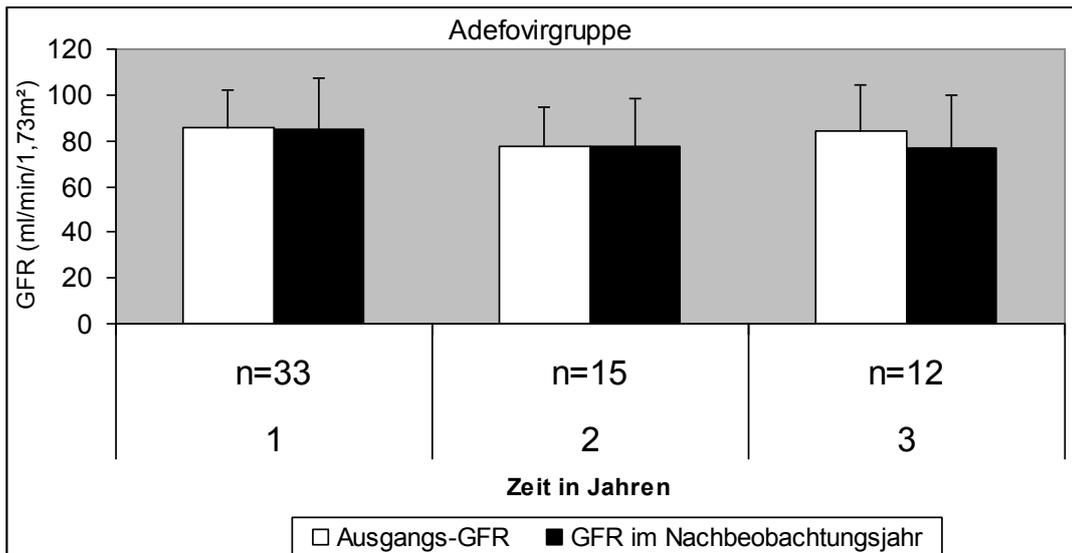
Im ersten Behandlungsjahr unter der Kombinationstherapie Adefovir- und Lamivudin ist die GFR Änderung um 4,02 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> höher als in der Kontrollgruppe. Dagegen ist der GFR Abfall im zweiten Jahr bei den Patienten ohne Behandlung stärker ausgeprägt als unter der Kombinationstherapie (4,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 2,41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### 4.14 Beobachtungspaare in der Adefovirgruppe

Im ersten Jahr werden die Daten von 33 Patienten erfasst. Die mittlere GFR beträgt zum Therapiebeginn  $85,95 \pm 16$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> und nimmt nach einem Jahr um 0,82 ml/min/1,73<sup>2</sup> ab ( $p = 0,24$ ). Die mittlere GFR der 15 Patienten im zweiten Jahr beträgt  $77,86 \pm 17$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nach zweijähriger Behandlung beträgt die GFR  $77,75 \pm 21$  ( $p = 0,06$ ). Im dritten Jahr wird die GFR von  $77,02 \pm 23$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> der 12 Patienten mit ihrem GFR-Ausgangswert von  $84,31 \pm 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> verglichen. Der Abfall um 7,29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ist nicht signifikant ( $p = 0,06$ ).

In Abbildung 4.14 wird die Ausgangs-GFR im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr dargestellt.

## Ergebnisse



**Abbildung 4.14** Ausgangs- GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) der Adefovirgruppe im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenzahl (n)

| Jahr | Adefovir-<br>gruppe<br>(n) | GFR-<br>Ausgangswert<br>(ml/min) | GFR im Nachbeobach-<br>tungsjahr<br>(ml/min) | p    |
|------|----------------------------|----------------------------------|--|------|
| 1    | 33                         | 85,95 ± 16                       | 85,13 ± 22                                   | 0,24 |
| 2    | 15                         | 77,86 ± 17                       | 77,75 ± 21                                   | 0,06 |
| 3    | 12                         | 84,31 ± 20                       | 77,02 ± 23                                   | 0,06 |

**Tabelle 4.19** Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Adefovirgruppe

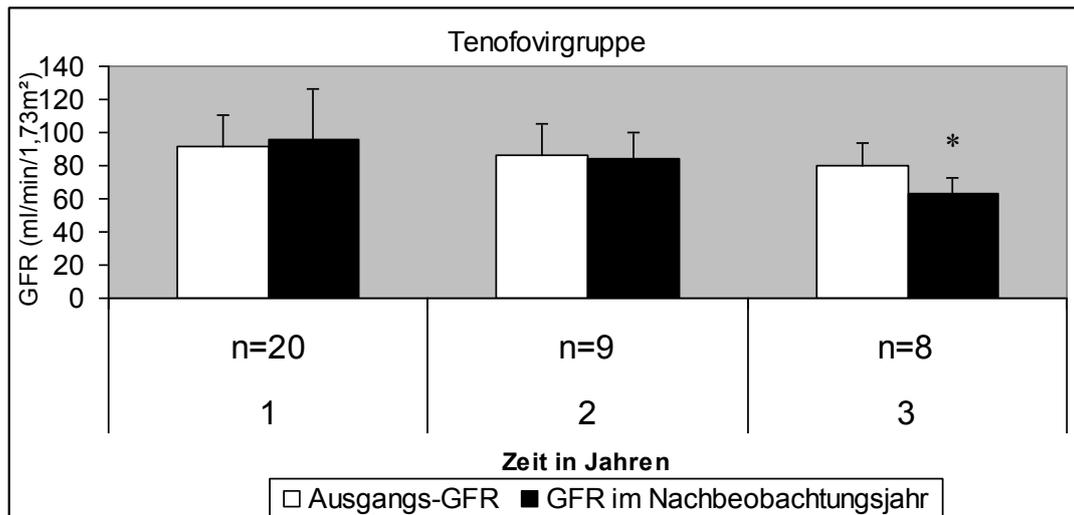
### 4.15 Beobachtungspaare in der Tenofovirgruppe

Nach einem Behandlungsjahr beträgt der GFR-Mittelwert der 20 Patienten  $96,69 \pm 19$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ihr Ausgangswert liegt um  $4,4$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> niedriger. Dieser Anstieg ist nicht signifikant ( $p = 0,90$ ). Im zweiten Jahr ist die GFR von 9 Patienten erfasst worden. Ihre GFR beträgt  $84,12 \pm 16$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Die GFR ist um  $2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niedriger als der Ausgangswert von  $86,12 \pm 19$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p = 0,44$ ). Im dritten Jahr werden die Daten von 8 Patienten erhoben. Ihr GFR-Ausgangswert beträgt

## Ergebnisse

79,57 ± 14 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Nach drei Jahren Tenofovir ist ein signifikanter Abfall der mittleren GFR auf 62,78 ± 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu beobachten (p = 0,01).

In der Abbildung 4.15 wird die Ausgangs-GFR im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr dargestellt.



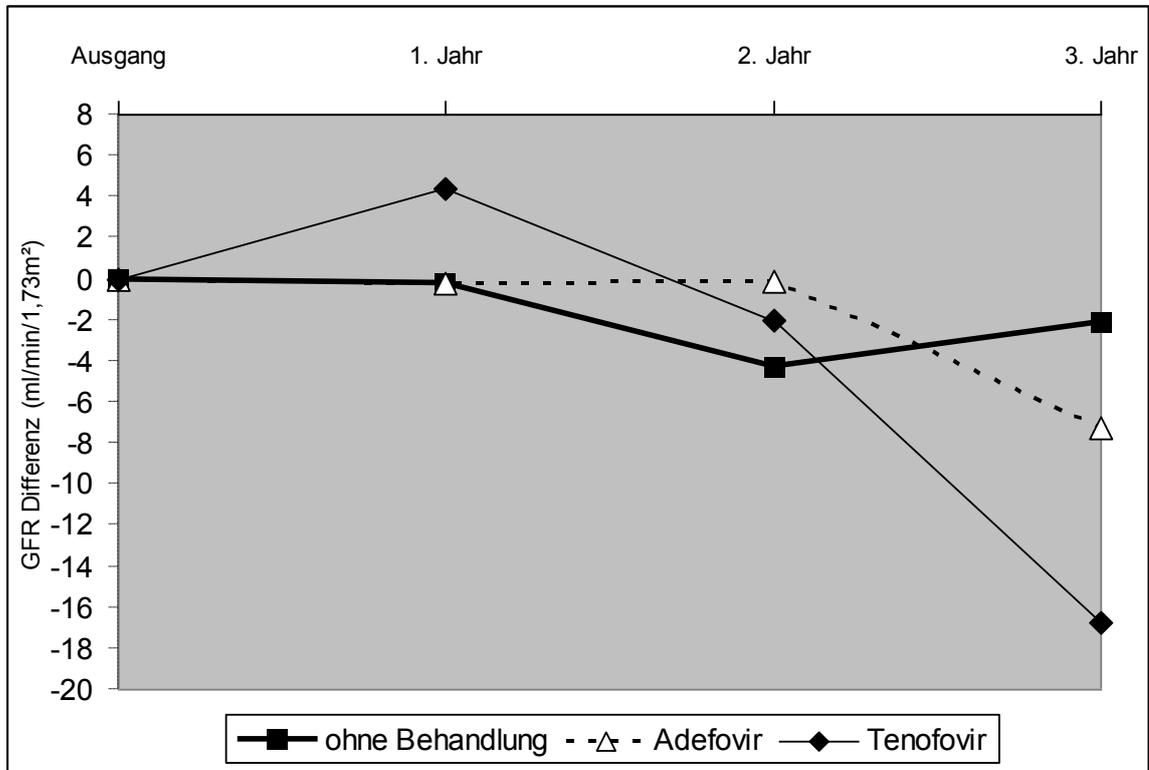
**Abbildung 4.15** Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) der Tenofovirgruppe im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenzahl (n)

| Jahr | Tenofovir-<br>gruppe (n) | GFR Aus-<br>gangswert<br>(ml/min) | GFR im Nachbeobach-<br>tungsjahr<br>(ml/min) | p    |
|------|--------------------------|-----------------------------------|--|------|
| 1    | 20                       | 91,69±19                          | 96,10±30                                     | 0,90 |
| 2    | 9                        | 86,12±19                          | 84,12±16                                     | 0,44 |
| 3    | 8                        | 79,57±14                          | 62,78±10                                     | 0,01 |

**Tabelle 4.20** Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Tenofovirgruppe

## Ergebnisse

In der Abbildung 4.16 wird die GFR-Differenz im jeweiligen Beobachtungsjahr zum Ausgangswert in der Kontrollgruppe, Adefovirgruppe und Tenofovirgruppe dargestellt.



**Abbildung 4.16** GFR-Differenz der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Kontroll-, Adefovir und Tenofovirgruppe

Im ersten Jahr kommt es unter Adefovirtherapie zu einer ähnlichen GFR Veränderung wie in der Kontrollgruppe (Adefovir: 0,22 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; Kontrollgruppe: 0,18 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Im zweiten Beobachtungsjahr kommt unter Adefovir zu einer geringen GFR-Änderung von 0,11 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; hingegen ist in der Kontrollgruppe eine GFR-Differenz von 4,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zu verzeichnen. Nach drei Jahren Adefovirtherapie beträgt der GFR-Unterschied 7,28 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Indessen ist in der Kontrollgruppe ein Abfall um 2,12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> erkennbar. Unter Tenofovirtherapie kommt es im ersten Jahr zu einem GFR-Anstieg von 4,41 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. In der Kontrollgruppe nimmt die GFR um 0,18 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ab. Nach drei Jahren Tenofovirtherapie ist ein GFR-Abfall von 16,79 ml/min/1,73m<sup>2</sup> zu erkennen. Dieser Abfall ist um 14,66 ml/min/1,73m<sup>2</sup> stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe (p = 0.01).

## 5 Diskussion

Die einzelnen Nukleos(t)idanaloga wurden in Hinblick auf eine GFR-Veränderung bei Langzeiteinnahme untersucht. In verschiedenen Studien wird nur der Kreatinin-Wert als Parameter der Nierenfunktion verwendet [79, 80]. Allerdings ist die alleinige Aussagekraft des Kreatinin-Wertes über die Nierenfunktion sehr begrenzt [81]. Daher wurde in unserer Studie zusätzlich die GFR mittels MDRD-Formel ermittelt. Dabei wurde zur Erfassung der GFR die Modification of Diet in Renal Disease (MDRD -) Formel statt der Cockcroft-Gault-Formel gewählt, da die Cockcroft-Gault-Formel die GFR bis zu 16% höher schätzen kann [82]. Aufgrund der retrospektiven Datenanalyse ist zu beachten, dass in der Auswertung der GFR andere Einflussfaktoren wie die Einnahme weiterer nierentoxischer Medikamente oder bestehende chronische Erkrankungen nicht berücksichtigt werden konnten. Ob ein Therapiewechsel einen Einfluss auf die GFR aufweist, kann in dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden. Es ist auch zu diskutieren, ob die nicht randomisierte Gruppenzusammensetzung mögliche Auswahlbias birgt. Innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen wurden die Gruppengröße sowie die patientenspezifischen Unterschiede ausgeglichen, indem die GFR der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten mit ihren jeweiligen GFR-Ausgangswerten verglichen wurde.

### 5.1 Lamivudin

In dieser Arbeit wird gezeigt, dass es mit zunehmender Therapiedauer unter Lamivudin zu keiner signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion kommt. Die GFR mit der Lamivudin behandelten Patienten nimmt im Vergleich zur Kontrollgruppe in den 5 Jahren nicht signifikant ab. Bislang gibt es keine Berichte über eine nierenschädigende Wirkung von Lamivudin.

In einigen Studien stellte man seltene Nebenwirkungen von Lamivudin auf das periphere Nervensystem oder auf die Muskulatur fest [50, 51]. Unter anhaltender Resistenzbildung gegenüber Lamivudin kam es zur Verschlechterung der Lebererkrankung [40]. In einer Studie mit 143 unter-

suchten Patienten entsprach das Spektrum der Nebenwirkungen unter einjähriger Lamivudintherapie dem der Placebogruppe [83]. Diese Ergebnisse bestätigen unsere Auswertungen, dass eine Therapie mit Lamivudin keinen Einfluss auf die Nierenfunktion hat. Zu keinem Zeitpunkt lässt sich ein signifikanter Unterschied der GFR im Verlauf zur Kontrollgruppe erkennen. Nach einem Jahr ergab sich einmalig ein signifikanter GFR-Abfall innerhalb der Lamivudingruppe im Vergleich zur Ausgangs-GFR ( $p < 0,01$ ). Trotz dieses signifikanten Abfalls bleibt die Nierenfunktion im Normbereich (mittlere GFR  $90,28 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ). Ein möglicher Einfluss von Lamivudin auf die Nierenfunktion bei Langzeittherapie erscheint unwahrscheinlich, weil sich bei längerer Behandlungsdauer kein erneuter, signifikanter GFR Abfall ergibt. Die mittlere GFR liegt in den 5 Jahren Lamivudintherapie stets über  $90 \text{ ml/min}$ . Außerdem zeigt sich im Vergleich zur Kontrollgruppe zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter GFR-Unterschied. Entsprechende Ergebnisse zeigen sich in der großen Studie mit 436 Patienten unter Lamivudintherapie über einen Zeitraum von 5 Jahren. Im Vergleich zur Placebogruppe ergibt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Nierenfunktion [35].

### **5.2 Entecavir**

Die Daten zeigen, dass die GFR-Veränderung unter einer Entecavirtherapie keinen Unterschied zur Kontrollgruppe aufweist. Es ist bekannt, dass das Spektrum an Nebenwirkungen unter einjähriger Entecavirtherapie einer Lamivudinbehandlung entspricht [53]. In einer Vergleichsstudie von Lamivudin und Entecavir gaben 8% des gesamten Patientenkollektives ( $n = 709$ ) in beiden Gruppen ähnliche Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Müdigkeit an [84]. Eine Veränderung der Nierenfunktion konnte nicht festgestellt werden. Im ersten Jahr fällt die GFR der 47 Patienten signifikant von  $99,48 \text{ ml/min/1,73m}^2$  um  $3,15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ab. Allerdings bleibt die GFR trotz der Abnahme im Normbereich. Im zweiten Behandlungsjahr tritt kein erneuter signifikanter GFR-Abfall auf. Der Ausgangswert verändert sich minimal um  $0,20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergibt sich zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied bezüglich der GFR. Des-

wegen ist davon auszugehen, dass eine Entecavirtherapie sowie die Therapielänge keinen Einfluss auf die GFR haben.

Unsere Ergebnisse sind mit den In-vitro-Untersuchungen vereinbar. Es konnte unter Entecavir keine mitochondriale Toxizität oder eine Hemmung der Polymerase gamma nachgewiesen werden [47], die eine Nierenschädigung verursachen können [45].

### **5.3 Kombinationsbehandlung Lamivudin und Adefovir**

Unsere Daten zeigen, dass die GFR-Entwicklung unter einer Kombinationstherapie von Lamivudin und Adefovir ähnlich verläuft wie in der Kontrollgruppe. Es ergibt sich kein Unterschied. Des Weiteren konnten wir feststellen, dass die Therapiedauer von 2 Jahren keinen Einfluss auf die GFR aufweist. Nach zwei Jahren Therapie liegt die mittlere GFR um  $1,79 \text{ ml/min/1,73m}^2$  niedriger als nach einem Behandlungsjahr.

Eine Kombinationstherapie erhöht die antivirale Wirkung gegen das Hepatitis-B-Virus im Vergleich zu einer Monotherapie mit Adefovir (ADV) und senkt die Resistenzentstehung [85]. Abhängig von der Therapiedauer und der Dosis von ADV ist ein schädigender Einfluss auf die Niere beschrieben [86, 87]. Nach einer zweijährigen Behandlung konnte in unserem Patientenkollektiv keine Änderung der GFR beschrieben werden. Diese Erkenntnisse stimmen überein mit den Ergebnissen von Pellicelli, A.M. et al [88]. Es ergab sich bei den 36 Patienten über einen Zeitraum von 24-32 Monaten keine signifikante Veränderung des Kreatinin-Wertes. Die Ergebnisse unseres Patientenkollektivs ( $n = 7$ ) sind vereinbar mit denen aus einer multizentrischen Studie mit einem größeren Patientenkollektiv ( $n = 115$ ) [89]. Hier konnte ebenfalls keine signifikante Verminderung der Nierenfunktion festgestellt werden.

Selbst bei einer Therapiedauer bis zu 90 Monaten ergeben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede bezüglich des GFR-Abfalls [90]. In unserer Arbeit ist die GFR-Änderung unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 2 Jahren sogar um  $1,87 \text{ ml/min/1,73m}^2$  geringer ausgeprägt. Dagegen kann man in einer anderen Studie bei 8% der 145 Patienten eine geringe Nierenschädigung

nachweisen [91]. Die Patienten waren fähig die Kombinationsbehandlung fortzusetzen, indem die Zeitspanne bis zur Adefovir-Einnahme verlängert wurde.

#### **5.4 Adefovir**

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich beim paarweisen Vergleich der GFR zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied ergibt. Es ist festzuhalten, dass mit zunehmender Behandlungsdauer die Differenz der GFR zwischen Ausgangs-GFR und der GFR im jeweiligen Jahr stärker ausgeprägt ist. Dennoch kommt es unter 10 mg Adefovir im Vergleich zum Ausgangswert zu keiner signifikanten GFR-Veränderung. Ähnlich unseren Ergebnissen konnte in der Studie von Izzedine et al.[86] keine Verschlechterung der Nierenfunktion unter 10 mg Adefovir festgestellt werden. Nach 48 Wochen konnte bei den 171 mit 10 mg Adefovir behandelten Patienten kein Anstieg des Kreatinin-Wertes ermittelt werden [86]. In einer weiteren Studie mit kleinerem Patientenkollektiv (n=35) wurde ebenfalls keine Nierenfunktionsstörung über 52 Wochen festgestellt [92]. In höherer Dosis ist eine nierenschädigende Wirkung beschrieben [86]. Bei 30 mg Adefovir kommt es zur Kreatinin-Änderung um 0,2 mg/dl nach 48 Wochen [86]. Beim Einsatz von 120 mg Adefovir in der HIV-Therapie war bei 35-50% Patienten ein Kreatinin-Anstieg von 0,5 mg/dl zum Ausgangswert zu erkennen [79]. Die Frage nach der Nierentoxizität unter 10 mg Adefovirtherapie bleibt diskutabel, da vereinzelt auch unter 10 mg eine nierenschädigende Wirkung unter Adefovir beschrieben ist [93]. In der Studie von Marcellin et al. ist beschrieben, dass bei einer Beobachtungszeit von 5 Jahren 8% der 65 HBe-Ag-positiven Patienten unter 10 mg Adefovir erhöhte Kreatinin-Werte entwickeln [87].

In der Studie von Ha et al. [93] konnte bei 5 % der Patienten unter 10 mg Adefovir eine GFR-Abnahme nachgewiesen werden. Der GFR-Abfall erfolgte besonders unter Berücksichtigung des Alters > 50 Jahren, einer bereits im Vorfeld reduzierten GFR sowie einer chronischen Erkrankung wie arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus. Die GFR unseres Patientenkollektivs (n=44) ist vor Therapiebeginn ebenfalls reduziert (86,71

ml/min/1,73m<sup>2</sup>). In den weiteren 3 Beobachtungsjahren fällt die mittlere GFR auf 77,02 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ab. Sie unterscheidet sich vor Therapiebeginn ( $p=0,03$ ) und in den folgenden 3 Jahren signifikant von der Kontrollgruppe.

Ob der Unterschied zur Kontrollgruppe durch die signifikant unterschiedlichen GFR-Ausgangswerte oder durch den Einfluss der Adefovirtherapie auf die bereits eingeschränkte Nierenfunktion bedingt ist, kann in dieser Studie nicht sicher geklärt werden. Durch die Ergebnisse dieser Studie stellt sich die Frage, wie sich die GFR bei Patienten mit uneingeschränkter bzw. einer bereits eingeschränkten Nierenfunktion unter Adefovir im Langzeitverlauf verhält.

## **5.5 Tenofovir**

Wir konnten in dieser Arbeit zeigen, dass nach 3 Behandlungsjahren die GFR im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger liegt als in der Kontrollgruppe. Außerdem zeigt sich, dass nach 3 Jahren im paarweisen Vergleich die GFR signifikant abnimmt ( $p < 0,01$ ).

Nach zwei Jahren ist in unserer Arbeit keine signifikante GFR-Abnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe erkennbar. Außerdem verändert sich die GFR zum Ausgangswert kaum. Ähnlich unseren Ergebnissen ließen sich in klinischen Studien keine nierenschädigende Wirkung von Tenofovir über einen Zeitraum von 2 Jahren nachweisen [94]. Auch in einer weiteren Studie kann nach zwei Jahren keine Kreatininerhöhung bei Therapieumstellung von Adefovir auf Tenofovir festgestellt werden [80].

Aus der HIV-Therapie ist bekannt, dass Tenofovir einen Einfluss auf die Nierenfunktion aufweist. Es kam unter Tenofovir zu akutem Nierenversagen, Diabetes insipidus sowie Fanconi-Syndrom [95]. Außerdem sind unter Langzeittherapie von Tenofovir bei HIV infizierten 19 Fälle mit einer tubulären Nierenschädigung beschrieben [96]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass ab dem dritten Behandlungsjahr die GFR in der Tenofovirgruppe um 29,3 ml/min niedriger liegt als die Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ). Es gibt nur wenige Studien, die den Einfluss von Tenofovir auf die Niere über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren bei chronischer Hepatitis-B untersucht

haben [94] [80]. In einer retrospektiven Studie bei HIV/HBV-coinfizierten Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren konnte eine signifikante GFR-Abnahme unter Tenofovir nachgewiesen werden. Ähnlich unserer Ergebnisse sanken die GFR im Verlauf um  $22,19 \text{ ml/min/1,73m}^2$  zum Ausgangswert [66]. Allerdings wurde Tenofovir mit anderen antiviralen Substanzen den Patienten verabreicht, sodass die Nierenfunktion durch weitere Medikamente beeinflusst sein konnte. Beim Vergleich der GFR im dritten Jahr zu dem jeweiligen Ausgangswert ( $79,57 \pm 14 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) zeigt sich ein Abfall um  $16,78 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ( $p < 0,01$ ). Unsere Studie gibt Anlass, den Einfluss von Tenofovir auf die Niere bei einer längeren Einnahme weiter zu untersuchen. Man sollte klären, ob Patienten mit einer normwertigen GFR über einen Zeitraum von mehr als 2 Jahren ebenfalls im Verlauf eine GFR-Abnahme entwickeln.

### **5.6 Telbivudin**

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es unter einjähriger Telbivudintherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe zu keiner Abnahme der GFR kommt ( $p = 0,20$ ). Die 13 untersuchten Patienten wiesen eine diskret erniedrigte mittlere GFR von  $87,20 \pm 22 \text{ ml/min/1,73m}^2$  vor Therapiebeginn auf. Nach einem Jahr war kein weiterer Abfall der GFR zu verzeichnen. Ähnlich unseren Ergebnisse konnte in einer Studie mit 105 Patienten nach einem Jahr keine Verschlechterung der Nierenfunktion ermittelt werden [97]. In einer anderen Studie konnte sich sogar ein erhöhter Kreatininwert unter Adefovirbehandlung durch Therapieumstellung auf Telbivudin normalisieren [98]. In einer multizentrischen Vergleichsstudie von Lamivudin und Telbivudin gaben die Patienten in beiden Behandlungsgruppen ähnliche Nebenwirkungen wie grippale Symptome, Müdigkeit sowie Kopfschmerzen an [72]. Ein negativer Einfluss auf die Nierenfunktion ist unter Telbivudin nicht beschrieben. Im Vordergrund stehen Nebenwirkungen auf das Muskelsystem. In einer umfangreicheren Studie wiesen unter Telbivudintherapie 51 Patienten erhöhte Kreatinkinase-(CK)-Werte auf. Nach Therapiebeendigung normalisierte sich die CK innerhalb von 4 Wochen [70].

## 6 Zusammenfassung

Die Hepatitis-B-Virus Infektion stellt ein weltweites Gesundheitsproblem dar. Die Behandlung mit einem Nukleos(t)idanalogen trägt maßgeblich zur Unterdrückung der Virusreplikation der chronischen HBV-Infektion bei. Über die Langzeitwirkung einer Therapie mit einem Nukleos(t)idanalogen auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist wenig bekannt.

Es wurde die GFR über einen unterschiedlich langen Zeitraum für Lamivudin, Adefovir, eine Kombinationstherapie dieser beiden Substanzen, Entecavir, Telbivudin sowie Tenofovir untersucht. Die GFR der Therapiegruppe wurde mit der GFR der Kontrollgruppe zu unterschiedlichen Zeitpunkten verglichen. In einem weiteren Schritt erfolgte die paarweise Analyse der GFR für die einzelnen Substanzen.

Unter der Therapie mit Lamivudin, einer Kombinationsbehandlung von Lamivudin und Adefovir, Entecavir sowie Telbivudin zeigt sich keine signifikante GFR-Veränderung im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur jeweiligen Ausgangs-GFR.

Unter einer Adefovirtherapie wiesen die Patienten vor Therapiebeginn sowie in den 3 Behandlungsjahren eine signifikant niedrigere GFR als die Kontrollgruppe auf. Beim paarweisen Vergleich der GFR konnte kein signifikanter Abfall beobachtet werden.

Unter einer dreijährigen Tenofovirtherapie fiel die GFR im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $92,08 \pm 08$  ml/min vs.  $62,78 \pm 10$  ml/min,  $p < 0,01$ ) und im paarweisen Vergleich (GFR  $79,57 \pm 14$  ml/min vs.  $62,78$  ml/min  $\pm 10$ ,  $p = 0,01$ ) signifikant ab. Die Daten deuten darauf hin, dass die Nukleos(t)idanaloga mit Ausnahme von Tenofovir bei Langzeittherapie die Nierenfunktion nicht beeinflussen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Beasley, R.P., *Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma*. *Cancer*, 1988. **61**(10): p. 1942-56.
2. Margolis, H.S., M.J. Alter, and S.C. Hadler, *Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control*. *Semin Liver Dis*, 1991. **11**(2): p. 84-92.
3. Roure, C., *Overview of epidemiology and disease burden of hepatitis B in the European region*. *Vaccine*, 1995. **13 Suppl 1**: p. S18-21.
4. Heintges, T., L. Mohr, and C. Niederau, [*Epidemiology and clinical features of chronic viral hepatitis*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1994. **119**(40): p. 1365-70.
5. Blumberg, B.S., et al., *A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis*. *Ann Intern Med*, 1967. **66**(5): p. 924-31.
6. Summers, J., J.M. Smolec, and R. Snyder, *A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1978. **75**(9): p. 4533-7.
7. Marion, P.L., et al., *A virus in Beechey ground squirrels that is related to hepatitis B virus of humans*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1980. **77**(5): p. 2941-5.
8. Miller, R.H., et al., *Compact organization of the hepatitis B virus genome*. *Hepatology*, 1989. **9**(2): p. 322-7.
9. Dane, D.S., C.H. Cameron, and M. Briggs, *Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis*. *Lancet*, 1970. **1**(7649): p. 695-8.
10. Hruska, J.F., et al., *Structure of hepatitis B Dane particle DNA before and after the Dane particle DNA polymerase reaction*. *J Virol*, 1977. **21**(2): p. 666-72.
11. Landers, T.A., H.B. Greenberg, and W.S. Robinson, *Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polymerase reaction*. *J Virol*, 1977. **23**(2): p. 368-76.
12. Bruss, V., et al., *Functions of the large hepatitis B virus surface protein in viral particle morphogenesis*. *Intervirology*, 1996. **39**(1-2): p. 23-31.
13. Benn, J. and R.J. Schneider, *Hepatitis B virus HBx protein deregulates cell cycle checkpoint controls*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995. **92**(24): p. 11215-9.
14. Preikschat, P., et al., *Interaction of wild-type and naturally occurring deleted variants of hepatitis B virus core polypeptides leads to formation of mosaic particles*. *FEBS Lett*, 2000. **478**(1-2): p. 127-32.
15. Glebe, D., et al., *Mapping of the hepatitis B virus attachment site by use of infection-inhibiting preS1 lipopeptides and tupaia hepatocytes*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(1): p. 234-45.
16. Summers, J. and W.S. Mason, *Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate*. *Cell*, 1982. **29**(2): p. 403-15.
17. Miller, R.H., P.L. Marion, and W.S. Robinson, *Hepatitis B viral DNA-RNA hybrid molecules in particles from infected liver are converted to viral DNA molecules during an endogenous DNA polymerase reaction*. *Virology*, 1984. **139**(1): p. 64-72.

18. Zhang, Y.Y., et al., *Single-cell analysis of covalently closed circular DNA copy numbers in a hepadnavirus-infected liver*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(21): p. 12372-7.
19. Okamoto, H., et al., *Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes*. J Gen Virol, 1988. **69** (Pt 10): p. 2575-83.
20. Arauz-Ruiz, P., et al., *Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America*. J Gen Virol, 2002. **83**(Pt 8): p. 2059-73.
21. Magnius, L.O. and H. Norder, *Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene*. Intervirology, 1995. **38**(1-2): p. 24-34.
22. Li, J.S., et al., *Hepatitis B virus genotype A rarely circulates as an HBe-minus mutant: possible contribution of a single nucleotide in the precore region*. J Virol, 1993. **67**(9): p. 5402-10.
23. Kao, J.H., et al., *Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy*. J Hepatol, 2000. **33**(6): p. 998-1002.
24. Zhang, X., et al., *Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis B*. J Med Virol, 1996. **48**(1): p. 8-16.
25. Lin, H.H., et al., *Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus*. J Pediatr, 1987. **111**(6 Pt 1): p. 877-81.
26. Stevens, C.E., et al., *HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan*. J Med Virol, 1979. **3**(3): p. 237-41.
27. Alter, H.J., et al., *Type B hepatitis: the infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure*. N Engl J Med, 1976. **295**(17): p. 909-13.
28. Smith, J.L., et al., *From the Center for Disease Control: comparative risk of hepatitis B among physicians and dentists*. J Infect Dis, 1976. **133**(6): p. 705-6.
29. Lok, A.S. and B.J. McMahon, *Chronic hepatitis B*. Hepatology, 2001. **34**(6): p. 1225-41.
30. Ganem, D. and A.M. Prince, *Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences*. N Engl J Med, 2004. **350**(11): p. 1118-29.
31. Erhardt, A., et al., *Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B*. Hepatology, 2000. **31**(3): p. 716-25.
32. Cornberg, M., et al., *[Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]*. Z Gastroenterol. **49**(7): p. 871-930.
33. Cornberg, M., et al., *[Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis-B-Virus-(HBV-)Infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011]*. Z Gastroenterol, 2007. **45**(6): p. 525-74.
34. Lin, S.M., et al., *Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection*. Hepatology, 1999. **29**(3): p. 971-5.
35. Liaw, Y.F., et al., *Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease*. N Engl J Med, 2004. **351**(15): p. 1521-31.

36. Westland, C., et al., *Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil*. Gastroenterology, 2003. **125**(1): p. 107-16.
37. Erhardt, A., et al., *Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D*. Gut, 2005. **54**(7): p. 1009-13.
38. Sagir, A., et al., *Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha2b plus ribavirin in hepatitis C*. Dig Dis Sci, 2002. **47**(3): p. 562-3.
39. Cooksley, W.G., et al., *Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B*. J Viral Hepat, 2003. **10**(4): p. 298-305.
40. Lok, A.S., et al., *Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2003. **125**(6): p. 1714-22.
41. Huang, P., D. Farquhar, and W. Plunkett, *Selective action of 3'-azido-3'-deoxythymidine 5'-triphosphate on viral reverse transcriptases and human DNA polymerases*. J Biol Chem, 1990. **265**(20): p. 11914-8.
42. Lewis, W., J.F. Simpson, and R.R. Meyer, *Cardiac mitochondrial DNA polymerase-gamma is inhibited competitively and noncompetitively by phosphorylated zidovudine*. Circ Res, 1994. **74**(2): p. 344-8.
43. Betteridge, D.J., *What is oxidative stress?* Metabolism, 2000. **49**(2 Suppl 1): p. 3-8.
44. Lewis, W., et al., *Combined antiretroviral therapy causes cardiomyopathy and elevates plasma lactate in transgenic AIDS mice*. Lab Invest, 2001. **81**(11): p. 1527-36.
45. Shlay, J.C., et al., *Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naive patients randomized to didanosine and stavudine vs. abacavir and lamivudine*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005. **38**(2): p. 147-55.
46. Venhoff, N., et al., *Mitochondrial toxicity of tenofovir, emtricitabine and abacavir alone and in combination with additional nucleoside reverse transcriptase inhibitors*. Antivir Ther, 2007. **12**(7): p. 1075-85.
47. Mazzucco, C.E., et al., *Entecavir for treatment of hepatitis B virus displays no in vitro mitochondrial toxicity or DNA polymerase gamma inhibition*. Antimicrob Agents Chemother, 2008. **52**(2): p. 598-605.
48. Fontana, R.J., *Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B*. Hepatology, 2009. **49**(5 Suppl): p. S185-95.
49. Chang, T.T., et al., *A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. N Engl J Med, 2006. **354**(10): p. 1001-10.
50. Fodale, V., et al., *Fatal exacerbation of peripheral neuropathy during lamivudine therapy: evidence for iatrogenic mitochondrial damage*. Anaesthesia, 2005. **60**(8): p. 806-10.
51. Ojetti, V., et al., *Lamivudine-induced muscle mitochondrial toxicity*. Dig Liver Dis, 2002. **34**(5): p. 384-5.
52. Adani, G.L., et al., *Rhabdomyolysis due to Lamivudine administration in a liver transplant recipient*. Am J Transplant, 2005. **5**(3): p. 634.
53. Lai, C.L., et al., *Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. N Engl J Med, 2006. **354**(10): p. 1011-20.
54. Tenney, D.J., et al., *Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy*. Hepatology, 2009. **49**(5): p. 1503-14.

55. Lai, C.L., et al., *Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(6): p. 687-96.
56. Lee, J.M., et al., *Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudine-resistant chronic hepatitis B*. Antivir Ther. **15**(2): p. 235-41.
57. Kahn, J.O., *Initial treatment for HIV infection. When, why, and with what?* Adv Exp Med Biol, 1999. **458**: p. 229-37.
58. Peters, M.G., et al., *Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2004. **126**(1): p. 91-101.
59. Lyseng-Williamson, K.A., N.A. Reynolds, and G.L. Plosker, *Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection*. Drugs, 2005. **65**(3): p. 413-32.
60. Peters, M.G., et al., *Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127*. Hepatology, 2006. **44**(5): p. 1110-6.
61. van Bommel, F., et al., *Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection*. Hepatology, 2004. **40**(6): p. 1421-5.
62. Kuo, A., J.L. Dienstag, and R.T. Chung, *Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004. **2**(3): p. 266-72.
63. Delaney, W.E.t., et al., *Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(7): p. 2471-7.
64. Kohler, J.J., et al., *Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules*. Lab Invest, 2009. **89**(5): p. 513-9.
65. Winston, A., et al., *Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy*. HIV Med, 2006. **7**(2): p. 105-11.
66. Tan, L.K., et al., *Reduced glomerular filtration rate but sustained virologic response in HIV/hepatitis B co-infected individuals on long-term tenofovir*. J Viral Hepat, 2009. **16**(7): p. 471-8.
67. Cassetti, I., et al., *The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients*. HIV Clin Trials, 2007. **8**(3): p. 164-72.
68. Parsonage, M.J., et al., *The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy*. HIV Med, 2005. **6**(5): p. 341-6.
69. Osborn, M.K., *Safety and efficacy of telbivudine for the treatment of chronic hepatitis B*. Ther Clin Risk Manag, 2009. **5**: p. 789-98.
70. Lai, C.L., et al., *Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B*. N Engl J Med, 2007. **357**(25): p. 2576-88.
71. Zhou, X.J., et al., *Pharmacokinetics of telbivudine in subjects with various degrees of renal impairment*. Antimicrob Agents Chemother, 2007. **51**(12): p. 4231-5.
72. Lai, C.L., et al., *A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B*. Gastroenterology, 2005. **129**(2): p. 528-36.

73. Yuen, M.F., et al., *Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response*. *Hepatology*, 2007. **46**(6): p. 1695-703.
74. Zeuzem, S., et al., *Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B*. *J Hepatol*, 2009. **51**(1): p. 11-20.
75. Lampertico, P., et al., *Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine*. *Hepatology*, 2005. **42**(6): p. 1414-9.
76. Locarnini, S., et al., *Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B*. *Antivir Ther*, 2004. **9**(5): p. 679-93.
77. Hadziyannis, S.J., *New developments in the treatment of chronic hepatitis B*. *Expert Opin Biol Ther*, 2006. **6**(9): p. 913-21.
78. Levey, A.S., et al., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Ann Intern Med*, 2003. **139**(2): p. 137-47.
79. Kahn, J., et al., *Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 1999. **282**(24): p. 2305-12.
80. Santos, S.A., et al., *Effect of switching to tenofovir with emtricitabine in patients with chronic hepatitis B failing to respond to an adefovir-containing regimen*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006. **18**(12): p. 1247-53.
81. Perrone, R.D., N.E. Madias, and A.S. Levey, *Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts*. *Clin Chem*, 1992. **38**(10): p. 1933-53.
82. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(6): p. 461-70.
83. Lai, C.L., et al., *A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(2): p. 61-8.
84. Gish, R.G., et al., *Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B*. *Gastroenterology*, 2007. **133**(5): p. 1437-44.
85. Manolakopoulos, S., et al., *Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. **27**(3): p. 266-73.
86. Izzedine, H., et al., *Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies*. *Kidney Int*, 2004. **66**(3): p. 1153-8.
87. Marcellin, P., et al., *Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B*. *Hepatology*, 2008. **48**(3): p. 750-8.
88. Pellicelli, A.M., et al., *Adefovir and lamivudine in combination compared with adefovir monotherapy in HBeAg-negative adults with chronic hepatitis B virus infection and clinical or virologic resistance to lamivudine: a retrospective, multicenter, nonrandomized, open-label study*. *Clin Ther*, 2008. **30**(2): p. 317-23.

89. Sung, J.J., et al., *Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B*. J Hepatol, 2008. **48**(5): p. 728-35.
90. Manolakopoulos, S., et al., *Long-term adefovir plus lamivudine therapy does not decrease creatinine clearance in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients*. Liver Int. **31**(10): p. 1525-32.
91. Lampertico, P., et al., *Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients*. Gastroenterology, 2007. **133**(5): p. 1445-51.
92. Hannon, H., et al., *The renal tolerance of low-dose adefovir dipivoxil by lamivudine-resistant individuals co-infected with hepatitis B and HIV*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(2): p. 386-90.
93. Ha, N.B., et al., *Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil*. Hepatology, 2009. **50**(3): p. 727-34.
94. Marcellin, P., et al., *Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B*. N Engl J Med, 2008. **359**(23): p. 2442-55.
95. Karras, A., et al., *Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(8): p. 1070-3.
96. Izzedine, H., et al., *Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients*. AIDS, 2004. **18**(7): p. 1074-6.
97. Zhang, X.S., et al., *Clinical features of adverse reactions associated with telbivudine*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(22): p. 3549-53.
98. Chan, H.L., et al., *Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2007. **147**(11): p. 745-54.

## 8 Abbildungsverzeichnis

|   | Seite |
|---|-------|
| <b>Abbildung 1.1</b> Genomorganisation des Hepatitis-B-Virus  | 2     |
| <b>Abbildung 1.2</b> Aufbau des HBV   | 3     |
| <b>Abbildung 1.3</b> Antigen-Antikörperverlauf einer HBV-Infektion [99]   | 8     |
| <b>Abbildung 1.4</b> Mechanismus einer mitochondrialen Toxizität  | 11    |
| <b>Abbildung 4.1</b> Die mittlere GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) in der Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 7 Jahren. p* < 0,05                            | 20    |
| <b>Abbildung 4.2</b> Die mittlere GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) in der Lamivudingruppe und der Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren               | 23    |
| <b>Abbildung 4.3</b> Die mittlere GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) in der Entecavirgruppe und der Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren               | 25    |
| <b>Abbildung 4.4</b> Die mittlere GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) in der Lamivudin- und Adefovirgruppe und der Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren | 27    |
| <b>Abbildung 4.5</b> Die mittlere GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) in der Adefovirgruppe und der Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren.               | 29    |
| <b>Abbildung 4.6</b> Die mittlere GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) in der Tenofovirgruppe und der Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 3 Jahren<br>*p < 0,05  | 31    |
| <b>Abbildung 4.7</b> Die mittlere GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) in der Telbivudingruppe und der Kontrollgruppe mit Patientenanzahl (n) im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr                | 33    |
| <b>Abbildung 4.8</b> Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) der Kontrollgruppe im Vergleich zu der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenanzahl (n) * p < 0,05             | 35    |
| <b>Abbildung 4.9</b> Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) der Lamivudingruppe im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenanzahl (n) * p < 0,05               | 36    |
| <b>Abbildung 4.10</b> Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) der Entecavirgruppe im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenanzahl (n). * p < 0,5              | 38    |
| <b>Abbildung 4.11</b> GFR-Differenz der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) und GFR im jeweiligen Beobachtungsjahr in der Kontroll-, Lamivudin- Entecavirgruppe                       | 39    |
| <b>Abbildung 4.12</b> Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) der Lamivudin- und Adefovirgruppe im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenanzahl (n)           | 40    |
| <b>Abbildung 4.13</b> GFR-Differenz der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) und der GFR im jeweiligen Beobachtungsjahr in der Kombinationsgruppe und Kontrollgruppe                   | 41    |
| <b>Abbildung 4.14</b> Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) der Adefovirgruppe im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenanzahl (n)                          | 42    |
| <b>Abbildung 4.15</b> Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) der Tenofovirgruppe im Vergleich zur GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr mit Patientenanzahl (n)                         | 43    |
| <b>Abbildung 4.16</b> GFR-Differenz der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) und GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Kontroll-, Adefovir und Tenofovirgruppe                 | 44    |

## 9 Tabellenverzeichnis

|   | Seite |
|---|-------|
| <b>Tabelle 4.1</b> Charakteristika der Kontrollgruppe. Mittelwert ± Standardabweichung.   | 19    |
| <b>Tabelle 4.2</b> Vergleich der GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der Ausgangs-GFR aller 201 Patienten in der Kontrollgruppe              | 21    |
| <b>Tabelle 4.3</b> Charakteristika der Lamivudingruppe. Mittelwert ± Standardabweichung.  | 22    |
| <b>Tabelle 4.4</b> Vergleich der GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der Ausgangs-GFR aller 133 Patienten und mit der GFR der Kontrollgruppe | 23    |
| <b>Tabelle 4.5</b> Charakteristika der Entecavirgruppe. Mittelwert ± Standardabweichung.  | 24    |
| <b>Tabelle 4.6</b> Vergleich der GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der Ausgangs-GFR aller 54 Patienten und mit GFR der Kontrollgruppe      | 26    |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabelle 4.7</b> Charakteristika der Kombinationsgruppe Lamivudin und Adefovir.   | 26 |
| <b>Tabelle 4.8</b> Vergleich der GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der Ausgangs-GFR aller 22 Patienten und GFR der Kontrollgruppe  | 28 |
| <b>Tabelle 4.9</b> Charakteristika der Adefovirgruppe. Mittelwert ± Standardabweichung.   | 28 |
| <b>Tabelle 4.10</b> Vergleich der GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der Ausgangs-GFR aller 44 Patienten und mit GFR der Kontrollgruppe                                   | 29 |
| <b>Tabelle 4.11</b> Charakteristika der Tenofovirgruppe. Mittelwert ± Standardabweichung.   | 30 |
| <b>Tabelle 4.12</b> Vergleich der GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der Ausgangs-GFR aller 21 Patienten und mit der GFR der Kontrollgruppe                               | 31 |
| <b>Tabelle 4.13</b> Charakteristika der Telbivudingruppe. Mittelwert ± Standardabweichung   | 32 |
| <b>Tabelle 4.14</b> Vergleich der GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der Ausgangs-GFR aller 13 Patienten und mit der Kontrollgruppe                                       | 33 |
| <b>Tabelle 4.15</b> Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Kontrollgruppe                            | 35 |
| <b>Tabelle 4.16</b> Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Lamivudingruppe                           | 37 |
| <b>Tabelle 4.17</b> Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Entecavirgruppe                           | 38 |
| <b>Tabelle 4.18</b> Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Kombinationsgruppe Lamivudin und Adefovir | 40 |
| <b>Tabelle 4.19</b> Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Adefovirgruppe                            | 42 |
| <b>Tabelle 4.20</b> Vergleich der Ausgangs-GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) mit der GFR im jeweiligen Nachbeobachtungsjahr in der Tenofovirgruppe                           | 43 |

Eidesstattliche Versicherung:

„Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.“

Unterschrift/Datum

Sahar Rabani