

Justus Bulst  
Dr. med.

Geboren am 09.12.1982 in Heidelberg  
Staatsexamen am 25.11.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jens Encke

Ziel dieser Studie ist es, zum einen das breite Spektrum der Patientenpopulation der Universitätsambulanz Heidelberg und die aktuellen Therapieformen darzustellen und zum anderen die Effizienz einer Lamivudintherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B festzustellen und mit Ergebnissen aus der Literatur zu vergleichen. Es wird untersucht, ob die Patienten, die in Studien behandelt wurden, und die Patienten, die zwar mit der gleichen Therapie behandelt wurden, aber keinen Selektionskriterien unterworfen waren, im Therapieverlauf und Ergebnis Unterschiede aufweisen.

Es wurde eine retrospektive Kohortenanalyse mit Patienten, die sich in der Spezialambulanz der Heidelberger Universitätsklinik mit sowohl chronischer als auch akuter Hepatitis B vorstellten, durchgeführt.

Eingeschlossen in die Studie wurden 442 Patienten (259 Männer, 183 Frauen, Altersmittel 42,7;  $\pm 13,4$ ), die im Zeitraum von Januar 1995 bis März 2008 in der hepatologischen Spezialambulanz vorstellig wurden. Es wurden demographische und klinische Daten erfasst.

99% der untersuchten Patienten waren an einer chronischen Hepatitis B erkrankt. Lediglich 9% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung HBe-AG – positiv, was den Rückgang der HBe-AG – positiven Patienten als Trend in Europa bestätigt. Es konnte im Vergleich zu einigen asiatischen Studien eine deutlich höhere HBe-AG – Serokonversionsrate nachgewiesen werden, was darauf schließen lässt, dass die Rassenzugehörigkeit und eventuell der Übertragungsweg, in Asien häufig perinatal, hierbei einen entscheidenden Faktor darstellt. Bei etwa zwei Drittel der Patienten wurde keine Koinfektion, Komplikation oder Begleiterkrankung festgestellt. Eine Leberzirrhose wurde bei 12% des Gesamtkollektivs gesichert, die Diagnose erfolgte klinisch, sonographisch oder histologisch.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung unterzogen sich 181 Patienten einer antiviralen Therapie, 222 Patienten wurden bislang nicht therapiert und 39 Patienten hatten ihre Therapie beendet. Gegenwärtig wird der größte Anteil, nämlich 16% (72/442), der Patienten mit Lamivudin behandelt, mit den anderen Nukleotid – und Nukleosidanaloga werden aktuell etwa 1 – 7% der Patienten therapiert.

171 der Patienten werden oder wurden mit Lamivudin behandelt, wobei 15% HBe-AG – positiv zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren, eine HBe-AG – Serokonversion erfolgte im Laufe der Therapie mit Lamivudin bei 19% (6/31) der Patienten.

Eine erfolgreiche Therapie, definiert als eine Hepatitis B – Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze, konnte bei 76% der HBe-AG – negativen Patienten am Ende des ersten und bei 35% am Ende des zweiten Jahres festgestellt werden, was mit Daten aus weltweit publizierten Studien, trotz keinerlei Ausschlusskriterien, übereinstimmt. Bestehende Begleiterkrankungen scheinen also eine Lamivudintherapie bei HBe-AG – negativen Patienten nicht negativ zu beeinflussen.

Im Gegensatz dazu entwickelten 8% der Lamivudinpatienten im ersten Therapiejahr eine Resistenz, definiert als einen Anstieg der Viruslast um mindestens eine log – Stufe oder den direkten Nachweis einer Mutation. Die Resistenzrate stieg für jedes weitere Therapiejahr um knapp 10%, was niedriger ist als bei amerikanischen und asiatischen Studien.

Patienten mit einer HBV – Suppression innerhalb der ersten sechs Monate entwickelten signifikant seltener Resistenzen als Patienten, die kein initiales Therapieansprechen zeigten.

Patienten, die sich einer erfolgreichen Therapie unterzogen, wiesen im Mittel eine um mindestens eine log – Stufe geringere HBV – Ausgangslast auf, als die Patienten, die im Laufe ihrer Therapie eine Resistenz entwickelten. Patienten mit einer niedrigen Virusausgangslast entwickelten signifikant seltener Resistenzen als Patienten mit einer sehr hohen HBV – Ausgangslast.

Der GPT – Wert lag bei Patienten mit Therapieerfolg vor Beginn der antiviralen Therapie mit Lamivudin im Mittel mit 208 U/l ( $\pm$  321), mehr als doppelt so hoch als bei Patienten mit einer Resistenzentwicklung im ersten bzw. im zweiten Jahr ihrer Therapie. Patienten mit einem GPT – Wert zwischen 2-5 x ULN entwickelten signifikant seltener Resistenzen als Patienten, die vor Therapie Transaminasen im Normbereich aufwiesen.

Es zeigte sich bei den Patienten, die sich in der hepatologischen Spezialambulanz der Universitätsklinik Heidelberg vorstellten und mit Lamivudin therapiert wurden, im Vergleich zu den Daten der in ausländischer Literatur behandelten Patienten eine deutlich geringere Rate an Resistenzentwicklungen und ein starker Rückgang HBe-AG – positiver Patienten, ein in Europa bereits beobachteter Trend.

Das initiale Therapieansprechen, eine geringe Virämie und deutlich erhöhte Transaminasen vor Beginn der Therapie konnten als positive prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche Therapie, wie bereits in der Literatur beschrieben, bestätigt werden.

Mit diesen Erkenntnissen kann die antivirale Therapie mit Lamivudin deutlich besser gesteuert und so einer Resistenzentwicklung erfolgreich entgegengewirkt werden.