

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Lohse

Effektivität und Komplikationen der proteaseinhibitorbasierten Triple-Therapie bei Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis C Virus Genotyp 1

Dissertation

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

vorgelegt von:

Friederike Lisa Eißing
aus Lingen (Ems)

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.08.2016**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. S Lüth

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. J. Petersen

Das tiefste und erhabenste Gefühl, dessen wir fähig sind, ist das Erlebnis des Mystischen. Aus ihm allein keimt wahre Wissenschaft. Wem dieses Gefühl fremd ist, wer sich nicht mehr wundern und vor Ehrfurcht verlieren kann, der ist seelisch bereits tot.

Albert Einstein

Meinen Eltern
und meinen Schwestern Charlotte und Christiane

In Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|---------------|
| 1 | Einleitung | - 1 - |
| 1.1 | Hintergrund | - 1 - |
| 1.2 | Virushepatitis | - 2 - |
| 1.3 | Klassifizierung der Fibrose/ Zirrhose | - 4 - |
| 1.4 | Therapie | - 6 - |
| 1.4.1 | Geschichte der Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion mit dem Genotyp 1 | - 6 - |
| 1.4.2 | Richtlinien und Therapiealgorithmus der Triple-Therapie | - 7 - |
| 1.4.3 | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | - 10 - |
| 1.4.4 | Kontraindikation | - 10 - |
| 1.5 | Fragestellung | - 11 - |
| 2 | Material und Methoden | - 12 - |
| 2.1 | Die Studienpopulation | - 12 - |
| 2.2 | Durchführung der Auswertung | - 12 - |
| 2.3 | Laborwerte | - 14 - |
| 2.4 | Nebenwirkungen | - 15 - |
| 2.5 | Begriffe in der Triple-Therapie | - 16 - |
| 2.6 | Ausschlusskriterien für die Zulassungsstudien | - 17 - |
| 2.7 | Die statistische Auswertung | - 18 - |
| 3 | Ergebnisse | - 19 - |
| 3.1 | Vergleich der Medikationsgruppen | - 19 - |
| 3.1.1 | Nebendiagnosen und Vorerkrankungen | - 19 - |
| 3.1.2 | Der Übertragungsweg | - 20 - |
| 3.1.3 | Der Body-Mass-Index | - 21 - |
| 3.1.4 | Die Altersgruppen | - 22 - |
| 3.1.5 | Das Geschlecht | - 23 - |
| 3.1.6 | Einfluss der viralen Subtypen | - 23 - |
| 3.1.7 | Der Interleukin-28 Haplotyp | - 24 - |
| 3.1.8 | Der Fibrosegrad | - 25 - |
| 3.1.9 | Child-Pugh Score und MELD Score | - 26 - |
| 3.1.10 | Vergleich der Ergebnisse einer vorherigen antiviralen Therapie | - 27 - |
| 3.1.11 | Ausschlusskriterien in den Zulassungsstudien | - 29 - |
| 3.1.12 | Laborwerte zur Baseline | - 30 - |

| | | |
|------------|--|---------------|
| 3.1.13 | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen | - 30 - |
| 3.1.14 | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse..... | - 31 - |
| 3.1.15 | Das frühe Therapieansprechen..... | - 33 - |
| 3.1.16 | Das Outcome der Therapie..... | - 33 - |
| 3.2 | Untersuchung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse | - 36 - |
| 3.2.1 | Nebendiagnosen und Vorerkrankungen..... | - 37 - |
| 3.2.2 | Der Body-Mass-Index | - 38 - |
| 3.2.3 | Die Altersgruppen..... | - 39 - |
| 3.2.4 | Das Geschlecht | - 39 - |
| 3.2.5 | Der Genotyp | - 40 - |
| 3.2.6 | Der Interleukin28B-Haplotyp..... | - 41 - |
| 3.2.7 | Der Fibrosegrad..... | - 41 - |
| 3.2.8 | Child-Pugh-Score und MELD-Score | - 43 - |
| 3.2.9 | Ausschlusschlusskriterien in den Zulassungsstudien | - 44 - |
| 3.2.10 | Die Baseline Laborwerte..... | - 45 - |
| 3.3 | Prädiktoren des Therapieansprechens..... | - 47 - |
| 3.3.1 | Vorerkrankungen und Nebendiagnosen..... | - 47 - |
| 3.3.2 | Der Body Mass Index | - 48 - |
| 3.3.3 | Die Altersgruppen..... | - 48 - |
| 3.3.4 | Das Geschlecht | - 49 - |
| 3.3.5 | Der Genotyp | - 50 - |
| 3.3.6 | Der Interleukin-28 Haplotyp | - 51 - |
| 3.3.7 | Der Fibrosegrad..... | - 52 - |
| 3.3.8 | Child-Pugh Score und MELD-Score..... | - 53 - |
| 3.3.9 | SVR-Raten in Abhängigkeit der Ergebnisse einer vorherigen antiviralen Behandlung..... | - 54 - |
| 3.3.10 | Ausschlusschlusskriterien in den Zulassungsstudien | - 56 - |
| 3.3.11 | Abhängigkeit von Baseline-Labordaten auf den Therapieerfolg | - 56 - |
| 3.3.12 | Das frühe Therapieansprechen..... | - 57 - |
| 3.3.13 | Dosisreduktion..... | - 58 - |
| 3.3.14 | Abweichungen der Therapiedauer | - 59 - |
| 3.4 | Subgruppen | - 60 - |
| 3.4.1 | Patienten mit HIV..... | - 60 - |
| 3.4.2 | Mit direkt antiviralen Substanzen vorbehandelte Patienten | - 61 - |
| 3.4.3 | Difficult-to-treat patients | - 62 - |
| 3.4.4 | Todesfälle..... | - 63 - |
| 4 | Diskussion | - 64 - |
| 4.1 | Prädikative Faktoren für SAE | - 69 - |

| | | |
|------------|---|---------------|
| 4.2 | Therapieerfolge | - 74 - |
| 4.3 | Methodische Schwierigkeiten | - 80 - |
| 4.4 | Ausblick | - 81 - |
| 5 | Zusammenfassung..... | - 82 - |
| 6 | Literaturverzeichnis | - 84 - |
| 7 | Danksagung..... | - 93 - |
| 8 | Lebenslauf | - 94 - |
| 9 | Eidesstattliche Versicherung | - 96 - |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| Abb. | Abbildung |
| AFP | Alpha-1-Fetoprotein |
| AIH | Autoimmune Hepatitis |
| AK | Antikörper |
| ALAT | Alaninaminotransferase |
| ANA | Antinukleäre Antikörper |
| ASAT | Aspartataminotransferase |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BOC | Boceprevir |
| CED | chronisch-entzündliche Darmerkrankung |
| COPD | chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| DAA | direct acting antiviral agents |
| DM2 | Diabetes mellitus Typ 2 |
| EOT | end of treatment |
| F (0-4) | Fibrosegrad |
| GGT | Gamma-Glutamyl-Transferase |
| GT | Genotyp |
| Hb | Hämoglobinwert |
| HBV | Hepatitis B Virus |
| HCC | Hepatozelluläres Karzinom |
| HCV | Hepatitis C Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| IFN | Peginterferon alpha |
| IL | Interleukin |
| INR | international normalized ratio |
| IVDA | Intravenöser Drogenabusus |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KI | Kontraindikation |
| LLN | Lower Limit of Normal |
| Max | Maximum |
| MELD | Model of Endstage Liver Disease |
| Min | Minimum |

| | |
|------|--|
| N | Anzahl der Patienten |
| NS | Nichtstrukturproteine |
| NWG | Nachweisgrenze |
| PBC | Primär biliäre Zirrhose |
| PI | Protease-Inhibitor |
| PTT | Partielle Thromboplastinzeit |
| pVR | partial virologic response, partielles Therapieansprechen |
| RBV | Ribavirin |
| RKI | Robert Koch Institut |
| RLS | Restless-Legs-Syndrom |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| RVR | rapid virologic response, rasches Therapieansprechen |
| SAE | serious adverse events, schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen |
| SVR | sustained virologic response, dauerhaftes Therapieansprechen |
| Tab. | Tabelle |
| TPR | Telaprevir |
| TSH | Thyroidea-stimulierendes Hormon |
| TW | Therapiewoche |
| UAW | unerwünschte Arzneimittelwirkungen |
| UKE | Universitätsklinikum Eppendorf |
| ULN | Upper Limit of Normal |
| VE | Vorerkrankungen |
| VHF | Vorhofflimmern |
| VWS | Von-Willebrand Syndrom |
| Z.n. | Zustand nach |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Weltweit haben etwa 170 Millionen Menschen eine chronische Hepatitis C Virusinfektion. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts sind innerhalb Europas etwa neun Millionen Menschen mit dem Hepatitis C Virus (HCV) infiziert, wobei in Deutschland eine Prävalenz von 0,3% besteht (WHO Consultation, 1999, Poethko-Muller et al., 2013). Im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung haben Hepatitis B- (HBV) oder C-infizierte Patienten eine erhöhte leberassoziierte Mortalität (Amin et al., 2006). Im Hinblick auf die Folgeerkrankungen wird angenommen, dass 27% der Leberzirrhosen und 25% der primären Leberzellkarzinome (Hepatozelluläres Karzinom, HCC) auf eine HCV-Infektion zurückzuführen sind (Perz et al., 2006).

2011 veränderte die Zulassung der Protease-Inhibitoren (PI) in Kombination mit PegInterferon 2a und Ribavirin die Therapie der chronischen HCV Genotyp 1 (GT1) Infektion.

In Phase III Zulassungsstudien betragen die Ansprechraten im Sinne eines dauerhaften Therapieansprechens (sustained virological response, SVR) 67 bis 75% bei therapienaiven Patienten (Poordad et al., 2011, Jacobson et al., 2011, Sherman et al., 2011). Auch bei therapieerfahrenen Patienten, die einen Rückfall nach Therapieende hatten („Relapse“), lag die SVR-Rate bei 59 bis 88% (Zeuzem et al., 2011a, Bacon et al., 2011).

Allerdings muss in diesen Zulassungsstudien von einem stark vorselektierten Patientengut ohne schwere Begleiterkrankungen ausgegangen werden. Nicht jeder Patient ist für eine Triple-Therapie geeignet. Erste Beobachtungsstudien geben einen Einblick in die Risiken bei der Therapie von Patienten mit Nebenerkrankungen oder fortgeschrittenem Leberschaden (Maasoumy et al., 2013, Hezode et al., 2013).

Diese retrospektive Studie soll die Erfolgsraten unter alltäglichen Bedingungen untersuchen und Gründe erörtern, die zu einem Scheitern der Therapie führen.

1.2 Virushepatitis

Die Virushepatitis ist eine systemische, von Viren hervorgerufene Infektion mit einhergehender Entzündung der Leber.

Erst 1989 mit der Entwicklung serologischer Tests konnte die sogenannte „Non-A-Non-B-Hepatitis“ dem Hepatitis C Virus zugeordnet werden (Seeff, 2009, Choo et al., 1989).

Das Hepatitis C Virus ist ein einsträngiges, eingehülltes RNA-Virus, welches eine Plusstrang-Polarität besitzt, und zur Familie der Flaviviridae gehört (Choo et al., 1989, Choo et al., 1991). Das Genom ist 9.600 Nukleotide lang und kodiert für ein einziges Polyprotein, das posttranslational in zehn Polypeptide gespalten wird. Einige davon sind Strukturproteine, die anderen Nichtstrukturproteine (NS). Unter den Nichtstrukturproteinen (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) finden sich Enzyme, die für die Spaltung von Proteinen (Proteasen) und die virale Replikation (RNA-Polymerase) notwendig sind. Zu den Strukturproteinen gehören das Core-Protein (C) und die Envelope-Proteine E1 und E2 (Lohmann et al., 2000, Krekulova et al., 2006, Nayak et al., 2014).

Es sind sechs Genotypen (GT) bekannt und mehr als 90 Subtypen. In Deutschland haben 61,7% der HCV-Infizierten einen GT1, 6,9% einen GT 2, 28,0% einen GT3 und 3,2% GT4 sowie in 0,2% der Fälle einen anderen GT (Huppe et al., 2008, Cornberg et al., 2011).

Laut Dusheiko et. al. geht GT1 mit schwerwiegenderen Formen der chronischen Hepatitis einher als die anderen bis dahin bekannten GT (Dusheiko et al., 1994, Hoofnagle, 2002).

Welsch et al. identifizierten 13 verschiedene Bindungsstellen mit einer potenziellen Resistenzentwicklung gegenüber Ketoamiden und zwei Varianten, an denen die Bindung von den Proteaseinhibitoren (PI) Boceprevir (BOC) bzw. Telaprevir (TPR) betroffen ist. Die Variabilität der HCV Protease 3/4 A Sequenz könnte die Wirksamkeit der PI beeinflussen (Welsch et al., 2012).

Das Hepatitis C Virus wird parenteral übertragen. Der häufigste Übertragungsweg der HCV-Infektionen in Deutschland mit 45,5% wird dem Intravenösen Drogenabusus (IVDA) zugeordnet, gefolgt mit 17,4% über Blutprodukte und 9% über medizinische Prozeduren. Die Altersverteilung der unterschiedlichen Risikofaktoren zeigt, dass gerade jüngere HCV-Infizierte sich

über IVDA infiziert haben (Cornberg et al., 2011, Maasoumy and Wedemeyer, 2012). Es besteht ein Zusammenhang mit den gleichen Übertragungswegen der Viren.

Seit 1999 wird Spenderblut sowohl auf Anti-HCV als auch auf HCV-RNA getestet, wodurch das Infektionsrisiko über Blutkonserven auf 1:260 000 reduziert werden konnte (Gerlich and Caspari, 1999, Huppe et al., 2008).

Das Risiko einer neonatalen Übertragung des Hepatitis C Virus (HCV) besteht bei HCV-infizierten schwangeren Frauen, bei denen HCV-RNA im Blut zu finden ist. Es beträgt allerdings nur 2-8% (ACOG Practice Bulletin, 2007).

Sexuelle Übertragung des Virus ist möglich, allerdings eher unwahrscheinlich (Workowski and Berman, 2010).

Eine akute Form der HCV-Infektion bleibt oft unbemerkt, weil sie meistens asymptomatisch verläuft. Laut US National Institutes of Health kann die HCV-RNA ein bis drei Wochen nach Exposition im Blut nachgewiesen werden (NIH, 1997). Die Rate der Spontanheilungen liegt bei 10-25% bei den Erwachsenen. Bei Personen, bei denen es nicht spontan heilt, entwickelt sich nach 15-50 Tagen ein Leberschaden, der durch einen Anstieg der Leberenzyme gekennzeichnet ist (Seeff, 2009). Innerhalb von drei Monaten nach HCV-Kontakt beginnen die meisten Infizierten Anti-HCV Antikörper zu produzieren (Asselah et al., 2002, Ferreira-Gonzalez and Shiffman, 2004).

Viele Infektionen werden chronisch, wobei 3-20% eine Leberzirrhose entwickeln mit dem Risiko, ein HCC zu bekommen (NIH, 2002). Studien fanden heraus, dass es bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose ungefähr 30 Jahre dauert, Risikofaktoren wie Alkoholkonsum und fortgeschrittenes Alter können diesen Prozess beschleunigen (Poynard et al., 1997).

Die Infektion mit dem Hepatitis C Virus ist gekennzeichnet durch unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit oder Muskelschmerzen.

Es kann extrahepatische Manifestationen geben: Kryoglobulinämie, Hautreaktionen wie Lichen planus, Porphyria cutanea tarda, diabetische Nephropathie, autoimmune bzw. entzündliche Manifestationen (Ko et al., 2012).

Die Symptome sind oft mild und werden häufig übersehen. Fatigue kann ein Anhaltspunkt sein. Laborergebnisse sind gute Marker für die Erkennung und Einschätzung des Schweregrades der chronischen Hepatitis. Alanin-Aminotransferase (ALAT) und Aspartat-Aminotransferase (ASAT) -Levels sind

meistens erhöht, allerdings kann auch bei niedrigen Konzentrationen ein Schaden der Leber vorliegen (Desmet et al., 1994).

Trotz der bereits entwickelten nicht-invasiven Diagnostik-Techniken gilt die Leberbiopsie als Goldstandard. Grading gibt den Schweregrad und Staging den Fortschritt der Zerstörung an (Desmet et al., 1994, Ishak et al., 1995, Denzer and Luth, 2009).

Um den Fibrosegrad nicht-invasiv zu messen wurde 2003 der Fibroscan eingeführt. Von der Übertragungsgeschwindigkeit der Ultraschallwellen kann auf den Anteil fibrotischen Gewebes geschlossen werden (Sandrin et al., 2003). Der Fibroscan eignet sich gut, um eine Fibrose oder eine Zirrhose zu erkennen, allerdings wird die gemessene Leberelastizität auch durch andere Faktoren, beispielsweise den nekrotischen Entzündungsgrad, beeinflusst (Ziol et al., 2005, Lee et al., 2009).

1.3 Klassifizierung der Fibrose/ Zirrhose

Histologisch klassifiziert man die chronische Hepatitis nach Entzündungsgrad und Fibrosegrad. Man unterscheidet Fibrosegrad 0 (F0) bis F4.

F0 bedeutet, dass keine Anzeichen einer Fibrose vorliegen, F1 ist eine portale Fibrose ohne Septen, F2 geht einher mit portalen Septen, F3 zeichnet sich aus durch zahlreiche Septen ohne Zirrhose und F4 bedeutet das Vorliegen einer Zirrhose (Bataller and Brenner, 2005).

Der Schweregrad einer Leberzirrhose und somit die Prognose des Patienten wird über verschiedene Systeme abgebildet. Die Child-Pugh Klassifikation basiert auf dem Serum-Bilirubin, dem Serum-Albumin, der Prothrombinzeit, Aszites und Enzephalopathie (Tabelle 1).

Mit diesem System werden einfache Kriterien genutzt, um die Funktionseinschränkung der Leber abzuschätzen. Sie macht eine zuverlässige Voraussage über die Überlebenswahrscheinlichkeit für Zirrhosepatienten (Pugh et al., 1973). Außerdem eignet es sich gut, um die Komplikationen von Zirrhosepatienten abschätzen zu können. Zu den Komplikationen einer Zirrhose zählen die klinischen Dekompensationszeichen Aszites oder hepatische Enzephalopathie (Qi et al., 2010). Die Scores 5-6 ergeben eine Child A-Zirrhose, 7-9 eine Child B-Zirrhose und 10-15 eine Child C-Zirrhose.

| | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|--------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Albumin (g/l) | >35 | 28-35 | <28 |
| Aszites | fehlend | gering | ausgeprägt |
| Bilirubin (mg/dl) | <2 | 2-3 | >3 |
| Quick-Wert | >70 | 40-70 | <40 |
| Enzephalopathie | keine | leicht | Präkoma, Koma |

Tabelle 1. Child-Pugh Score zur Prognoseabschätzung bei Leberzirrhose.
Child A: 5-6 Punkte, Child B: 7-9 Punkte, Child C: 10-15 Punkte. (Herold, 2013)

Der Model for Endstage Liver Disease (MELD) Score ist ein guter Indikator für das Mortalität bei Patienten mit einer Lebererkrankung im Endstadium. Er errechnet sich aus dem Serum-Bilirubin, dem Kreatinin und dem INR (Kamath et al., 2001). Der Score berechnet sich anhand einer Formel und liegt zwischen 6 und 40 Punkten. Je höher der Wert, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit innerhalb von drei Monaten ohne Transplantation zu sterben (Freeman et al., 2002).

1.4 Therapie

1.4.1 Geschichte der Therapie der chronischen Hepatitis C Infektion mit dem Genotyp 1

Bis 2011 bestand die Standardtherapie aus der Kombination von Interferon und Ribavirin mit SVR-Raten von 40-50% (Fried et al., 2002, Ghany et al., 2011).

Die neueren Proteaseinhibitoren (PI) NS3/4A sind die ersten direkt antiviral wirkenden Medikamente („direct-acting antiviral agents“, DAA), die in der Klinik zugelassen sind. In Kombination mit Interferon und Ribavirin werden sie zur Behandlung der HCV-GT1-Infektion eingesetzt (McHutchison et al., 2009a). Sie wirken als NS3/4A-Serin-Protease-Hemmer.

In einer RESPOND-2 Phase III Studie konnte gezeigt werden, dass die Ansprechraten im Sinne einer Sustained Virological Response (SVR) bei den mit dem PI behandelten Patienten unter Triple-Therapie wesentlich höher waren als bei den dual behandelten Personen. Bei der Gruppe, die 44 Wochen triple therapiert wurde, lag die SVR bei 66%, die Kontrollgruppe erzielte 21% ($p < 0,001$) (Bacon et al., 2011).

Die CUPIC-Studie (CUPIC = Compassionate Use of Protease Inhibitors in viral C Cirrhosis) deutet darauf hin, dass bei Patienten mit einer kompensierten Zirrhose eine hohe Zahl an schwerwiegenden unerwarteten Ereignissen (Severe Adverse Events, SAE) von 38,4 bis 48,6% sowie viele Therapieabbrüche infolge der schwerwiegenden Nebenwirkungen erfolgen: 7,4 bis 14,5% (Hezode et al., 2013).

Zurzeit zeigt sich eine rasche Entwicklung mit der Einführung der nächsten Generation DAA und der potenziellen Möglichkeit in naher Zukunft interferonfreie Therapien durchzuführen (Zeuzem et al., 2011b, Zeuzem et al., 2012).

2009 wurde in Studien der Single-Nucleotide-Polymorphismus entdeckt, der nahe dem Interleukin-28B-Gen (IL28) lokalisiert ist und der das Interferon-Lambda3 kodiert. Er gilt als ein Prädiktor für das Therapieansprechen (Lee et al., 2013). Er tritt homozygot (C/C und T/T) sowie heterozygot (C/T) auf. Von Bedeutung ist er für die Spontanheilung einer HCV-Infektion. Das C-Allel hat

eine protektive Wirkung und scheint rezessiv zu sein, weshalb der Homozygot C/C die besten Heilungsraten zeigt (Thomas et al., 2009, Bota et al., 2013).

1.4.2 Richtlinien und Therapiealgorithmus der Triple-Therapie

Es wird empfohlen den PI mit Interferon (IFN), welches einmal wöchentlich gespritzt wird, und mit einer gewichtsadaptierten Dosis Ribavirin (RBV) dreimal täglich einzunehmen (Ghany et al., 2011).

Therapiealgorithmus: Boceprevir (B)

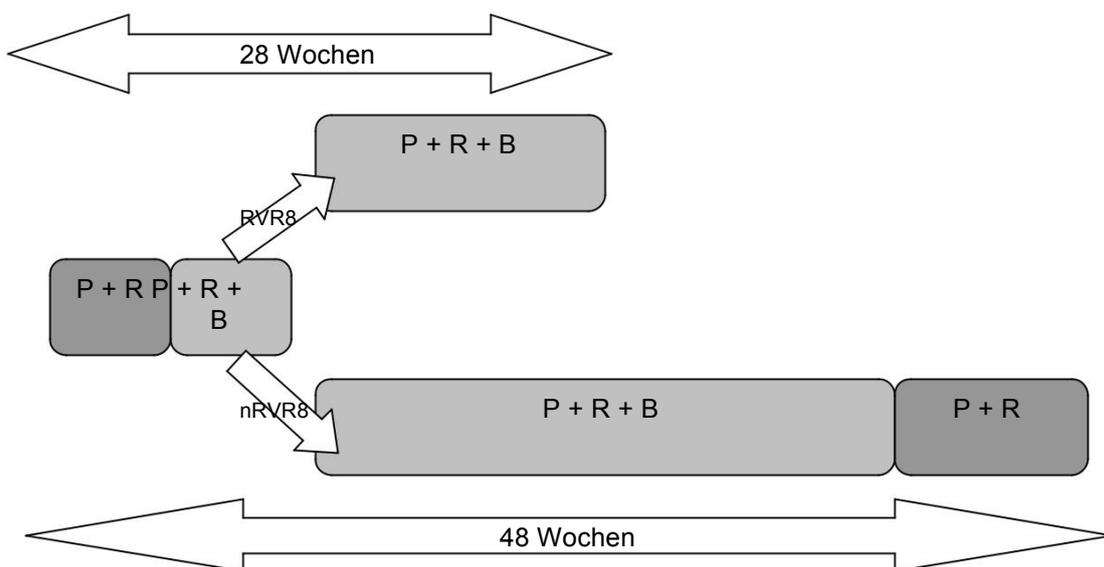


Abbildung 1. Therapiealgorithmus bei Boceprevir, therapienaiv und ohne Zirrhose. [P = Peginterferon, R = Ribavirin, B = Boceprevir, RVR8 = HCV RNA nicht nachweisbar in Woche 8 und 24, nRVR8 = keine RVR8, HCV RNA nachweisbar in Woche 8 und 24]

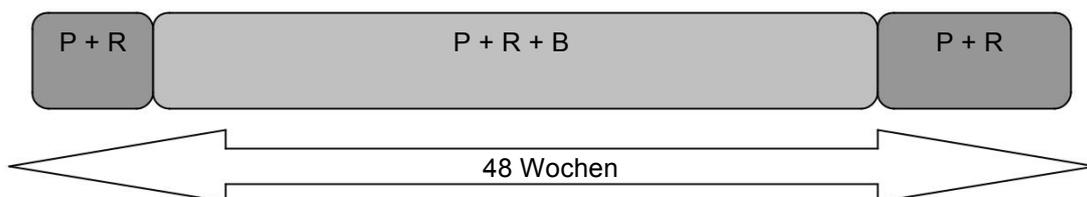


Abbildung 2. Therapiealgorithmus bei Boceprevir, Z.n. Relapse oder Z.n. partiellem Therapieansprechen und ohne Zirrhose. [P = Peginterferon, R = Ribavirin, B = Boceprevir, Z.n. = Zustand nach]

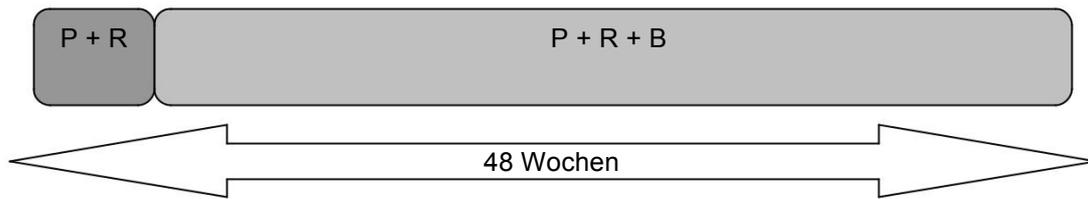


Abbildung 3. Therapiealgorithmus bei Boceprevir für Patienten mit einer Zirrhose (Z.n. Therapie oder therapienaiv) und Z.n. fehlendem Therapieansprechen. [P = Peginterferon, R = Ribavirin, B = Boceprevir, Z.n. = Zustand nach]

Boceprevir wird nach einem vierwöchigen Lead-In mit IFN und RBV hinzugenommen und dreimal täglich 800mg mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen.

Das Therapieschema für die Behandlung mit einer BOC-basierten Triple-Therapie ist abhängig von dem Therapieansprechen einer vorausgegangenen Therapie bzw. von dem frühen Therapieansprechen sowie dem Vorhandensein einer Leberzirrhose und ist im Detail in den Abb 1-3 dargestellt.

Ein Therapieabbruch bei BOC ist vorgesehen, wenn das HCV-RNA Level größer als 100 IU/mL in Therapiewoche (TW) 12 oder es in TW24 noch nachweisbar ist (Resistenzentwicklung).

Therapiealgorithmus: Telaprevir (T)

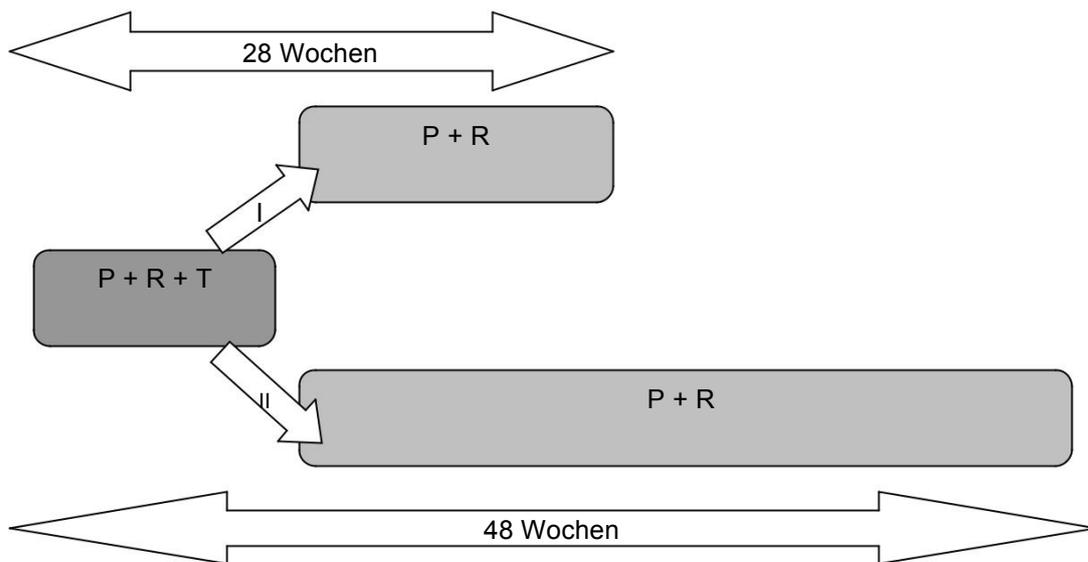


Abbildung 4. Therapiealgorithmus bei Telaprevir für therapienaive Patienten und Z.n. Relapse. [I = eRVR ohne Zirrhose, II = kein eRVR oder Zirrhose; eRVR=HCV RNA nicht nachweisbar in Woche 4 und 12, T=Telaprevir, Z.n. = Zustand nach, eRVR = early Rapid Virologic Response]

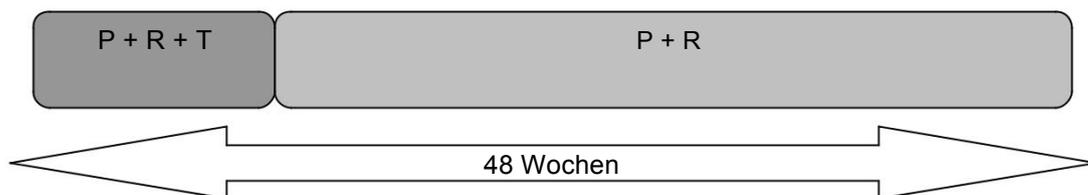


Abbildung 5. Therapiealgorithmus bei Telaprevir, Z.n. partiellem Therapieansprechen oder fehlendem Therapieansprechen. [p = Peginterferon, R = Ribavirin, T = Telaprevir, Z.n. = Zustand nach]

Telaprevir (TPR) wird für 12 Wochen kombiniert mit RBV und IFN eingenommen, gefolgt von 12 bis 36 Wochen Dualtherapie. Die Empfehlung lautet dreimal täglich zwei Tabletten (3775 mg) mit einer fettreichen Mahlzeit einzunehmen. Laut Buti et al. ist die zweimal tägliche Gabe von 1125 mg gleichwertig und mittlerweile zugelassen (Buti et al., 2014).

Das Therapieschema für die Behandlung mit einer TPR-basierten Triple-Therapie ist abhängig von dem Therapieansprechen einer vorausgegangenen Therapie bzw. von dem frühen Therapieansprechen sowie dem Vorhandensein einer Leberzirrhose und ist im Detail in den Abb. 4-5 dargestellt.

Ein Therapieabbruch bei TPR sollte stattfinden, wenn das HCV-RNA Level >1.000 IU/mL in Woche 4 oder 12 und/ oder nachweisbar in TW24 ist. Bei einem „Breakthrough“ (> 1 log Anstieg der HCV RNA vom Tiefpunkt) sollte die

PI-basierte Triple-Therapie abgebrochen werden (Lexicomp, 2013b, Lexicomp, 2013a, Sarrazin et al., 2012).

1.4.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Typische Nebenwirkungen unter der Therapie mit TPR sind Fatigue, Rash, Pruritus, Hyperurikämie, verschiedene gastrointestinale Nebenwirkungen, Anämie, Lymphopenie und Hyperbilirubinämie (Jacobson et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a).

Bei der Therapie mit BOC werden folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) beschrieben: verschiedenste Wirkungen auf das Zentrale Nervensystem (ZNS) wie Fatigue, Schüttelfrost, Schlaflosigkeit sowie Alopezie, trockene Haut, Übelkeit, Geschmacksmissempfindungen (Dysgeusie), Diarrhöen, Gewichtsverlust, Anämie, Neutropenie, Arthralgie, Schwächegefühl und Dyspnoe (Bacon et al., 2011, Poordad et al., 2011).

1.4.4 Kontraindikation

Kontraindikationen (KI) ergeben sich aus den Nebenwirkungen und den Interaktionen der PI mit anderen Medikamenten. Die entsprechenden Präparate sind der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen. Im Allgemeinen sind Nutzen und Risiko immer abzuwägen (Sarrazin et al., 2012, Lexicomp, 2013b, Lexicomp, 2013a).

1.5 Fragestellung

- Gibt es einen Unterschied zwischen Telaprevir und Boceprevir behandelten Patienten außerhalb eines selektierten Patientengutes innerhalb großer Studien?
- Haben individuelle Therapieanpassungen einen Einfluss auf den Verlauf und das (langfristige) Therapieansprechen?
- Führt ein Lead-In mit Telaprevir zu einer besseren Therapieadhärenz?
- Besteht ein Unterschied zwischen HIV-positiven und -negativen Patienten unter Triple-Therapie?
- Wie wird die Triple-Therapie vertragen?
- Gibt es Gründe für einen Therapieabbruch? Welche NW treten auf?
- Welche Patienten sind mit einer Triple-Therapie behandelt worden? Warum und mit welchem Erfolg?
- Welche Patienten haben welche Therapie erhalten? Wie war das Ansprechen?

2 Material und Methoden

2.1 Die Studienpopulation

In die retrospektive deskriptive Studie der Fachbereiche für Infektiologie, Virushepatologie und Lebertransplantation des MVZ des Universitätsklinikum Eppendorf (UKE) wurden 112 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten mit einer HCV-Infektion Genotyp 1, die im Zeitraum von Ende Juli 2011 bis zum 18.02.2013 ein Rezept für Boceprevir (BOC) bzw. Telaprevir (TPR) ausgestellt bekommen haben, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden lebertransplantierte Patienten (N=2). Zudem sind Patienten von der Studie ausgeschlossen worden, die weniger als vier Wochen den Proteaseinhibitor (PI) eingenommen haben (N=2).

2.2 Durchführung der Auswertung

Zunächst wurden mithilfe einer Excel-Maske, die die Baseline-Daten, die Viruslast, das Therapieschema und die Laborwerte erfasste, die Parameter der Patienten gesammelt. Die Informationen stammen aus den elektronischen Patientenakten. Ergänzend wurden Daten von vor 2009 aus den archivierten Papierakten erhoben.

Folgende Baselinedaten wurden erhoben: Geburtsdatum, Geschlecht, Nebendiagnosen bzw. Vorerkrankungen, Nebenmedikation, Konsum bestimmter Genussmittel, Therapiestart, Übertragungsweg, IL-28 Genotypen, Genotyp, Gewicht, Größe, BMI, Biopsie, Fibroscan und Angaben zu einer möglichen Vortherapie. Beim Vorliegen einer Leberzirrhose wurden zusätzlich das Child-Stadium und der Meld-Score erhoben.

Die Viruslast wurde vor dem Therapiestart, nach 2 Wochen, 4 Wochen, 8 Wochen, 12 Wochen, 16 Wochen (BOC), 24 Wochen und beim EOT, SVR12, SVR24 aufgenommen. Die Messung der HCV-RNA erfolgte mit einem Cobas TaqMan HCV Qualitative, v2.0, Roche. Der Fibrosegrad wurde mithilfe eines Transient Elastographie (Fibroscan, Echosene, France) bestimmt. Child-Pugh

Score und MELD Score wurden vor Therapiebeginn bei allen Patienten mit einer Leberzirrhose berechnet.

Das Therapieschema gab wider in welchem Zeitraum die entsprechende Dosis Interferon, Ribavirin sowie TPR bzw. BOC verschrieben bzw. eingenommen wurde. Außerdem wurden die Nebenwirkungen unter verschiedenen Kategorien sortiert und Zeitraum sowie Medikation festgehalten.

Des Weiteren wurden die Laborwerte zur Baseline, zu Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 24 und Woche 48 aufgeführt. Sie beinhalteten Hämoglobin (Hb), Leukozyten, Thrombozyten, Aspartataminotransferase (AST), Alaninaminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Alpha-1-Fetoprotein (AFP), Auto-Antikörper (Auto-AK), Kreatinin, Bilirubin, Quick-Wert, International Normalized Ratio (INR), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) und die Viren-Konzentration bei einer Koinfektion mit HIV.

In der weiteren Auswertung wurden die Vorerkrankungen wie folgt zusammengefasst:

- Autoimmunerkrankung: Autoimmune Lebererkrankung, chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED), rheumatologische Erkrankung
- Gerinnungsstörung: Hämophilie, Von-Willebrand Syndrom (VWS), Protein-S-Mangel
- Weitere Lebererkrankung: Autoimmune Hepatitis (AIH), Primär biliäre Zirrhose (PBC)
- Dermatologische Vorerkrankung: Psoriasis, Ulcus cruris
- Maligne Vorerkrankungen: Z.n. Melanom, Z.n. maligne hämatologische Erkrankungen, Z.n. Ovarialkarzinom, Z.n. Hepatozellulärem Karzinom (HCC)
- Metabolische Vorerkrankungen: Diabetes mellitus Typ 2 (DM 2), arterieller Hypertonus, Dyslipoproteinämie, Adipositas
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen: Koronare Herzkrankheit (KHK), insuffiziente Herzklappe bzw. Herzklappenfehler, Vorhofflimmern (VHF), andere venöse Erkrankungen
- Neurologische Vorerkrankungen: Epilepsie, Restless Legs Syndrom (RLS)

- Pulmonale Vorerkrankungen: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma Bronchiale
- Endokrine Vorerkrankungen: Hypothyreose, Hyperthyreose, sekundärer Hyperparathyreoidismus

2.3 Laborwerte

In Tabelle 2 sind die Referenzbereiche der gemessenen Laborparameter dargestellt. Die Laborwerte wurden mit den Normen des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf verglichen.

| | Frauen | Männer |
|---|---------------|---------------|
| Hämoglobin (g/dl) | 12,3-15,3 | 14,0-17,5 |
| Thrombozyten (10⁹ /l) | 150-400 | 150-400 |
| Leukozyten (10⁹ /l) | 3,8-11,0 | 3,8-11,0 |
| ASAT (U/l) | 10-35 | 10-50 |
| ALAT (U/l) | 10-35 | 10-50 |
| GGT (U/l) | ~38 | ~65 |
| Bilirubin (mg/dl) | 0,2-1,0 | 0,2-1,0 |
| Albumin (g/l) | 3,4-4,8 | 3,4-4,8 |
| INR | 0,85-7,0 | 0,85-7,0 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,5-1,0 | 0,6-1,3 |
| Quick (%) | 80-130 | 80-130 |
| TSH (mU/l) | 0,27-4,2 | 0,27-4,2 |

Tabelle 2. Referenzbereiche der erhobenen laborchemischen Variablen.

[ASAT = Aspartat-Aminotransferase ; ALAT = Alanin-Aminotransferase; GGT = Gamma-Glutamyl-Peptidase; INR = International Normalized Ratio; TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon]

2.4 Nebenwirkungen

Ebenso wurden die Nebenwirkungen in die folgenden Kategorien eingeordnet:

- Grippale Nebenwirkungen: Gelenk-/ Muskelschmerz, Schüttelfrost/ Schweißausbrüche/ Fieber, Schwächegefühl/ Bewusstlosigkeit, Kopfschmerzen, Reizhusten
- Gastrointestinale Nebenwirkungen: Gewichtsverlust, Übelkeit/ Erbrechen/ Reflux, Stuhlauffälligkeiten, Appetitlosigkeit, Gastroenteritis/ Gastritis
- RASH: Grad 1 bis 3 (Pruritus, Xerosis, andere Hautläsionen)
- Psychologische Nebenwirkungen: Depression, Schlafstörung, Konzentrationsprobleme/ Reizbarkeit/ Verwirrtheit, Dysgeusie, Fatigue, Neurologische Ausfälle, Halluzinationen
- Proktalgie (Anorektale Nebenwirkungen)
- Dysgeusie
- Infektionen: Husten/ Atemwegserkrankung, Harnwegsinfekt, seröse Infektionen/ Sepsis/ Abszess
- Endokrine Nebenwirkungen: Thyreoiditis, Amenorrhö, Verminderung der Lipido
- Dekompensation einer Leberzirrhose
- Anämie Grad 3/4
- Neutropenie Grad 3/4
- Thrombopenie Grad 3/4

2.5 Begriffe in der Triple-Therapie

Ein Rückfall der Viruslast nach Therapieende („Relapse“) bedeutet, dass die HCV-RNA am Ende der Therapie unter der Nachweisgrenze (NWG), aber 12 Wochen nach dem Ende der Therapie („End of Treatment“, EOT) wieder detektierbar ist.

Der Durchbruch („Breakthrough“) bezeichnet einen Abfall der HCV-RNA mit folgendem Wiederanstieg unter Therapie. Dabei ist die HCV-RNA zunächst unter der Nachweisgrenze (NWG) gefolgt von einem Anstieg über 100 IU/ml oder um mehr als 1 log₁₀ Stufe unter Therapie.

Fehlendes Therapieansprechen („Nullresponse“) ist ein Abfall des HCV-RNA Levels um weniger als 2 log IU/ml an Woche 12 bzw. kein negatives HCV-RNA Ergebnis während der gesamten Therapie.

Partielles virologisches Ansprechen („partial virologic Response“, pVR) ist der Abfall der HCV-RNA um mehr als 2 log IU/ml an Woche 12 im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie („Baseline“), aber detektierbare HCV-RNA in Woche 12 und 24.

In dieser Studie wurden das fehlende sowie das partielle Therapieansprechen zusammengefasst.

Das rapide virologische Ansprechen („Rapid Virological Response“, RVR) charakterisiert die fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA in Woche 4 der Triple-Therapie.

Das dauerhafte virologische Ansprechen („sustained virologic response“, SVR): Die HCV-RNA liegt 12 Wochen nach dem Therapieende unter der NWG.

Der Endpunkt der Studie war das Erreichen einer SVR 12.

Die vierwöchige Vortherapie mit Interferon (IFN) und Ribavirin (RBV) wird als „lead-in“ bezeichnet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse („serious adverse events“, SAE) waren Ereignisse, welche zu einer prolongierten Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung, einer Hospitalisation oder zum Tode geführt haben.

2.6 Ausschlusskriterien für die Zulassungsstudien

Folgende Kriterien haben in den entsprechenden Zulassungsstudien für Boceprevir und Telaprevir zu einem Ausschluss aus der Studie geführt (Zeuzem et al., 2011a, Bacon et al., 2011).

- Co-Infektion mit einem HI- oder HB Virus (HBsAg positiv)
- Einnahme eines anderen Studienpräparates innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn
- Patienten, die an einer anderen klinischen Studie teilnehmen
- Dekompensierte Leberzirrhose (klinische Aszites, Varizenblutungen, hepatische Enzephalopathie)
- Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes und/ oder Hypertonie, die die klinischen Symptome zeigen
- Psychiatrische Erkrankungen
- Aktiver Drogenkonsum
- Jeglicher medizinischer Umstand, der die Teilnahme an der Studie beschränken könnte
- Maligne Erkrankungen, die fünf oder weniger Jahre zurückliegen
- Schwangerschaft (auch vorhergesehen während der Therapie)
- Jeder andere Umstand, der unpassend für die Studie erscheint
- Personen, die persönlich involviert sind in der Studie
- Personen, die mit dem Studienpersonal verwandt sind
- Personen, die während der Screening-Periode lebensbedrohliche Nebenwirkungen hatten

Laborparameter, die zu einem Ausschluss führen:

- Hb <12 g/dl (weiblich), Hb <13 g/dl (männlich)
- Neutrophile Granulozyten <1500/mm³
- Thrombozyten <100,000/mm³
- Bilirubin >1,6 mg/dl
- Serum-Albumin < Lower Limit of Normal (LLN)
- TSH >1,2 oder <0,8
- Serum-Kreatinin > Upper Limit of Normal (ULN)
- HbA1c > 8,5% bei Diabetikern

- PTT > 10% über dem laborspezifischen Bereich
- Anit-nuklear Antikörper (ANA) > 1:320
- Alpha Fetoprotein (AFP) > 100 ng/mL oder 50-100 ng/mL

2.7 Die statistische Auswertung

Mit dem Programm Microsoft Office Excel 2003 wurden die Tabellen für die Daten erstellt und anschließend in das Statistikprogramm SPSS 22 importiert. Dort wurden die Daten analysiert und die P-Werte errechnet.

Das Signifikanzniveau lag bei 5%. Das Konfidenzintervall wurde auf 95% festgelegt.

Mit dem Mann-Whitney Test wurden nicht parametrische Tests ohne Normalverteilung durchgeführt, für die keine Gauß'sche Verteilung angenommen wird (beispielsweise Laborwerte). Der T-Test diente zum Vergleichen von Mittelwerten zweier unabhängiger Stichproben, für die eine Gauß'sche Verteilung angenommen wird. Mithilfe des Chi^2 -Tests wurden die nominal verteilten Variablen analysiert.

Die verwendeten graphischen Abbildungen wurden mittels Graphpad Prism 6 erzeugt.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse umfassen ein Kollektiv von 108 Patienten, die zwischen September 2011 und Februar 2013 eine Triple Therapie entweder mit PegIFN/RBV/BOC oder mit PegIFN/RBV/TPR am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erhalten haben.

3.1 Vergleich der Medikationsgruppen

Zunächst erfolgte eine Unterteilung des Kollektivs in eine Telaprevir-Gruppe (TPR) und eine Boceprevir-Gruppe (BOC). Im ersten Teil sollten die Charakteristika der Gruppen zu Therapiebeginn näher betrachtet werden, um die Vergleichbarkeit der Gruppen zu überprüfen.

3.1.1 Nebendiagnosen und Vorerkrankungen

Im Folgenden wurde nach Unterschieden zwischen den Gruppen hinsichtlich der Komorbidität bzw. der Vorerkrankung (VE) gesucht.

| | Boceprevir N (%) N=38 | Telaprevir N (%) N=70 | P-Wert |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| keine Vorerkrankung | 11 (28,9) | 24 (34,3) | 0,57 |
| Vorerkrankung | 27 (71,1) | 46 (65,7) | |
| Alkoholabusus | 6 (15,8) | 10 (14,3) | 0,83 |
| andere Drogen | 9 (23,7) | 12 (17,1) | 0,41 |
| HIV-koinfektion | 1 (2,6) | 5 (7,1) | 0,33 |
| Autoimmunerkrankung | 1 (2,6) | 3 (4,3) | 0,66 |
| Gerinnungsstörung | 1 (2,6) | 3 (4,3) | 0,66 |
| "Z.n." Hepatitis B | 2 (5,3) | 5 (7,1) | 0,71 |
| Dermatologische VE | 1 (2,6) | 2 (2,9) | 0,95 |
| Maligne VE | 3 (7,9) | 5 (7,1) | 0,89 |
| Metabolische VE | 10 (26,3) | 24 (34,3) | 0,39 |
| Diabetes mellitus Typ 2 | 3 (7,9) | 10 (14,3) | 0,33 |
| Arterieller Hypertonus | 7 (18,4) | 13 (18,6) | 0,99 |
| Adipositas | 4 (10,5) | 9 (12,9) | 0,72 |
| Kardiovaskuläre VE | 2 (5,3) | 6 (8,6) | 0,53 |
| Neurologische VE | 3 (7,9) | 3 (4,3) | 0,43 |
| Pulmonale VE | 2 (5,3) | 3 (4,3) | 0,82 |

| | | | |
|----------------------|---------|---------|------|
| Endokrinologische VE | 5(13,2) | 8(11,4) | 0,79 |
| Hepatopathie | 1(2,6) | 1(1,4) | 0,66 |

Tabelle 3. Vergleich der Nebendiagnosen in den beiden Medikationsgruppen. [N = Anzahl der Patienten; Z.n. = Zustand nach; VE = Vorerkrankung, HIV = Human Immunodeficiency Virus]

Es konnten in der univariaten Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Nebendiagnosen ermittelt werden. Interessanterweise war in beiden Gruppen TPR (65,7%) und BOC (71,1%) ein hoher Anteil an Patienten mit Nebenerkrankungen. Über ein Viertel der Patienten litt an einer metabolischen Erkrankung, ungefähr 18% hatten einen arteriellen Hypertonus, 20/108 einen Diabetes mellitus 2 (BOC 7,9%, TPR 14,3%) und 13/108 waren adipös (BOC 10,5%, TPR 12,9%). Tabelle 3 zeigt einen Überblick über die Nebendiagnosen der Patienten.

3.1.2 Der Übertragungsweg

Des Weiteren wurden die unterschiedlichen Übertragungswege der gesamten Kohorte untersucht.

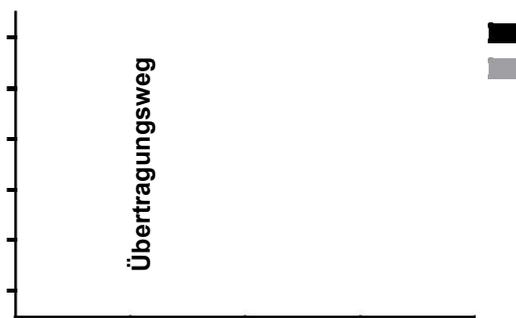


Abbildung 6. Übertragungswege im Gruppenvergleich. [IVDA = intravenöser Drogenabusus]

Zwischen den beiden Gruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Übertragung des HC-Virus feststellen.

Am häufigsten zeigte sich eine Übertragung durch eine Bluttransfusion in beiden Gruppen (BOC 31,6%, TPR 18,6%). Dennoch war der Übertragungsweg

bei den meisten Patienten dieser Kohorte unbekannt bzw. nicht dokumentiert. Abbildung 6 und Tabelle 4 zeigen die Übertragungswege der beiden Medikationsgruppen.

| | Boceprevir N (%) N=38 | Telaprevir N (%) N=70 | p-Wert |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| Bluttransfusion | 12 (31,6%) | 13 (18,6%) | 0,13 |
| Kontaminierte Anti-D- Prophylaxe | 0 (0) | 2 (2,9%) | 0,29 |
| IVDA | 6 (15,8%) | 9 (12,9%) | 0,67 |
| Tätowierung | 0 (0) | 2 (2,9%) | 0,29 |
| Vertikal | 1 (2,6%) | 2 (2,9%) | 0,95 |
| unbekannt | 19 (50%) | 42 (60%) | 0,32 |

Tabelle 4. Vergleich der Übertragungswege zwischen den beiden Mediaktionsgruppen. [IVDA = intravenöser Drogenabusus,]

3.1.3 Der Body-Mass-Index

Die folgende Grafik (Abb. 7) veranschaulicht die Verteilung des BMI in beiden Patientenkohorten.

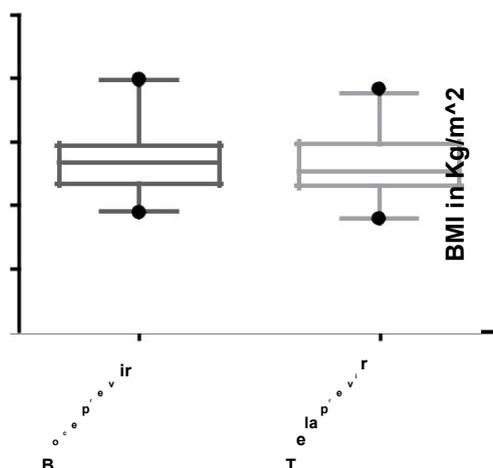


Abbildung 7. Vergleich der Body-Mass Indizes beider Medikationsgruppen [BMI = Body-Mass-Index]

Insgesamt lag der Median des BMI bei 25,5. Der höchste BMI mit 39,8 befand sich in der Gruppe der BOC-Patienten (Minimum 18,9), der kleinste BMI mit 17,9 war bei den TPR-Patienten (Maximum 38,4) zu finden. Der Median in der BOC-Kohorte lag bei 26,7 und in der TPR-Kohorte bei 25,4. Der Mann-Whitney Test ergab einen p-Wert von 0,53. Es bestanden also kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Abbildung 7 sind die Body-Mass-Indizes aufgezeigt.

3.1.4 Die Altersgruppen

Auch ein möglicher Unterschied der Altersgruppen wurde in beiden Gruppen untersucht. Die Altersgruppen wurden durch die Berechnung der Perzentile gebildet.

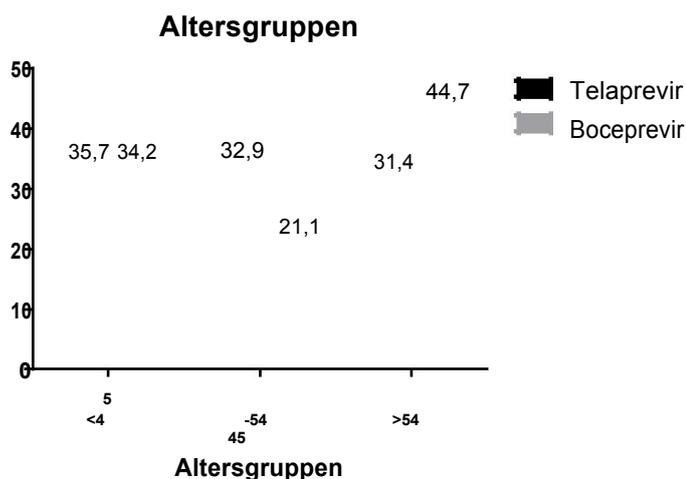


Abbildung 8. Altersgruppen im Vergleich zwischen den Kohorten Boceprevir und Telaprevir.

Der Altersschnitt der Patienten lag bei 48,2 +/- 11,6 Jahren. Bei den BOC-Patienten betrug das durchschnittliche Alter 49,2 +/- 12 Jahre, während es bei den TPR-Patienten 47,7 +/- 11,5 Jahre war. Der T-Test ergab einen p-Wert von 0,53.

39/108 Patienten waren bei Therapiebeginn älter als 54 Jahre alt. 44,7% der BOC-Patienten hatte ein Alter über 54 zu Therapiebeginn, während es in der TPR-Gruppe nur 31,4% waren (p=0,17). Die jüngere Altersgruppe war ausgeglichen mit circa 35% (p=0,88), während in der Gruppe mit einem Alter zwischen 45 und 54 mehr TPR-Patienten vorkamen (p=0,20). Der ermittelte p-

Wert lag bei 0,45. Es sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen zwischen den beiden Gruppen. Abbildung 8 stellt die Anteile der Altersgruppen dar.

3.1.5 Das Geschlecht

Zudem wurden die Gruppen nach der Geschlechterverteilung untersucht.

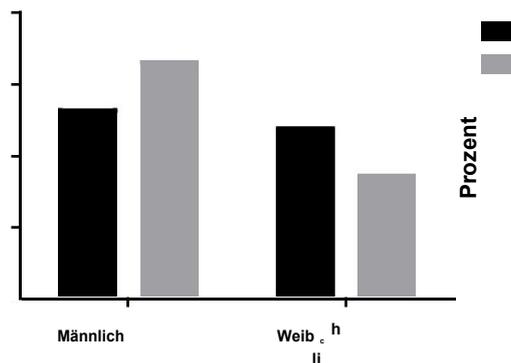


Abbildung 9. Geschlechter im Gruppenvergleich

65,7% der Telaprevirpatienten (46/70) sind männlich, in der Boceprevirgruppe sind es 52,6% (20/38). Zwischen den Gruppen ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen ($p=0,18$). Abbildung 9 zeigt die Geschlechterverteilung in den beiden Medikationsgruppen.

3.1.6 Einfluss der viralen Subtypen

Ferner wurden die Gruppen auf eine unterschiedliche Verteilung der Subtypen getestet.

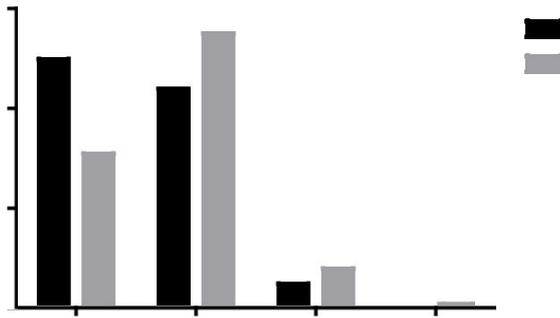


Abbildung 10. Subtypen im Gruppenvergleich. [GT = Genotyp]

20/70 Patienten, welche mit TPR behandelt wurden (31,4%), hatten einen Genotyp (GT) 1a, verglichen mit der BOC, in der 50% einen GT 1a aufwiesen ($p = 0,07$). GT 1b lag mit 55,7% häufiger in der TPR-Gruppe vor (BOC 44,7%, $p = 0,21$). Bei 5,3% (2/38) der BOC-Patienten und 8,6% (6/70) der TPR-Patienten war keine Subtypisierung möglich ($p = 0,51$). Ein Patient in der TPR-Gruppe hatte sowohl GT 1a als auch GT 4. Bei dem Vergleich ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Abbildung 10 zeigt die Subtypenverteilung.

3.1.7 Der Interleukin-28 Haplotyp

Beide Gruppen wurden hinsichtlich der Interleukin-28 Haplotypen (IL-28B) verglichen.

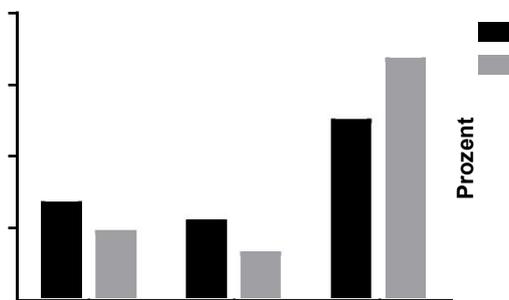


Abbildung 11. Vergleich der beiden Medikationsgruppen in Hinblick auf die Interleukin-28-B-Typen.

Bei 74/108 Patienten wurde der IL28B-Typ bestimmt. Der IL-28B Typ C/C kam bei Boceprevir in 27,3% der Fälle vor, bei Telaprevir in 19,2% der Fälle, T/T in 22,7% bei Boceprevir und 13,5% bei Telaprevir. 50% der BOC-Patienten wiesen einen C/T-Polymorphismus auf, während es bei den TPR-Patienten 67,3% waren ($p = 0,16$). Signifikante Unterschiede konnten nicht ausgemacht werden. Entsprechende Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt.

3.1.8 Der Fibrosegrad

Zur Differenzierung möglicher Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen wurde das Vorhandensein der Fibrostage F0-2, F3 und F4 untersucht (Abb. 12).

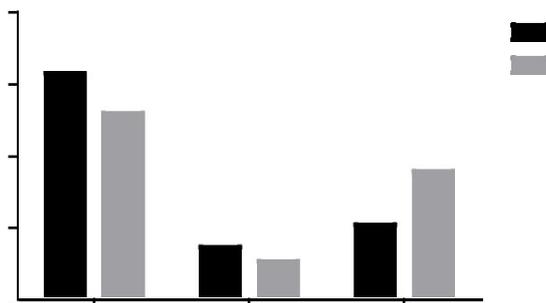


Abbildung 12. Vergleich der Fibrostage in beiden Medikationsgruppen. [F=Fibrose].

Bei 96/108 Patienten wurde der Fibrosegrad vor Therapiebeginn bestimmt. Zwischen den Vergleichsgruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Fibrosegrades (Tab. 5). Etwa die Hälfte der Patienten hatte eine leichte bis mäßige Fibrose ($p=0,29$). Bei den Boceprevir-Patienten wiesen 15,2% eine fortgeschrittene Fibrose auf, bei den Telaprevir-Patienten waren es 11,1% ($p=0,57$). Interessanterweise fanden sich 36,5% der Patienten mit einer Zirrhose in der TPR-Gruppe und nur 21,2% in der BOC-Gruppe ($p=0,13$). Insgesamt litten 30 Patienten an einer Zirrhose.

| | Boceprevir N (%) N=33 | Telaprevir N (%) N=63 | P-Wert |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Leichte Fibrose (F0-F2) | 21 (63,6) | 33 (52,4) | 0,29 |
| Fortgeschrittene Fibrose (F3) | 5 (15,2) | 7 (11,1) | 0,57 |
| Zirrhose (F4) | 7 (21,2) | 23 (36,5) | 0,13 |

Tabelle 5. Der Fibrosegrad im Gruppenvergleich. [F = Fibrosegrad]

3.1.9 Child-Pugh Score und MELD Score

Die Zirrhose-Patienten wurden daraufhin nach Schweregrad in Form des Child-Pugh-Scores unterteilt und die beiden Gruppen verglichen. Dargestellt wurden die Patientenanteile der beiden Medikationsgruppen im direkten Vergleich (Abb. 13).

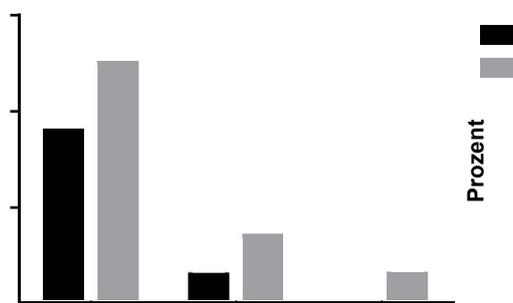


Abbildung 13. Vergleich der Child-Pugh Scores in beiden Medikationsgruppen.

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Der Child-Pugh Score (CPS) 5 überwog in der TPR-Gruppe mit 25,4%, in der BOC-Gruppe kam er in 18,2% (6/38) der Fälle vor ($p=0,42$). CPS 6 hatten 7,9% der TPR-Gruppe und 3,0% der BOC-Gruppe mit einem p -Wert von 0,35. Es gab zwei Personen (3,2%) mit einem CPS 7 (Child-Pugh Stadium B), die beide mit Telaprevir behandelt worden sind ($p=0,30$). Tabelle 6 stellt die Ergebnisse des Vergleiches dar.

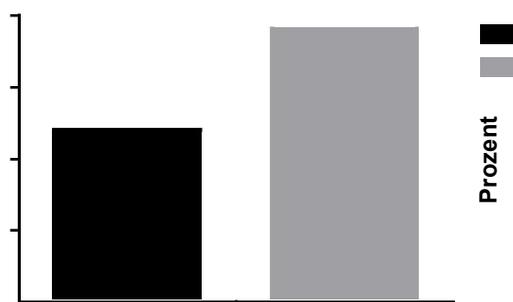


Abbildung 14. Der MELD-Score >7 im Gruppenvergleich. [MELD = Model for Endstage Liver Disease]

Abbildung 14 stellt den Anteil der Patienten mit einem MELD-Score >7 dar. Bei 12,2% der Patienten in der BOC-Gruppe und 19,0% der Patienten in der TPR-Gruppe konnte ein MELD-Score größer als 7 zugeordnet werden. Es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt ($p = 0,39$).

| | Boceprevir N (%) N=33 | Telaprevir N (%) N=63 | P-Wert |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| Zirrhose (F4) | 7 (21,2) | 23 (36,5) | 0,13 |
| Child-Pugh score 5 | 6 (18,2) | 16 (25,4) | 0,42 |
| Child-Pugh score 6 | 1 (3,0) | 5 (7,9) | 0,35 |
| Child-Pugh score 7 | 0 (0,0) | 2 (3,2) | 0,3 |
| MELD Score >7 | 4 (12,1) | 12 (19,0) | 0,39 |

Tabelle 6. Zirrhosestadien im Gruppenvergleich [F=Fibrose, MELD = Model of End Stage Liver Disease].

3.1.10 Vergleich der Ergebnisse einer vorherigen antiviralen Therapie

Von großem Interesse waren der Anteil der therapienaiven Patienten und das Resultat der Vorbehandlung.

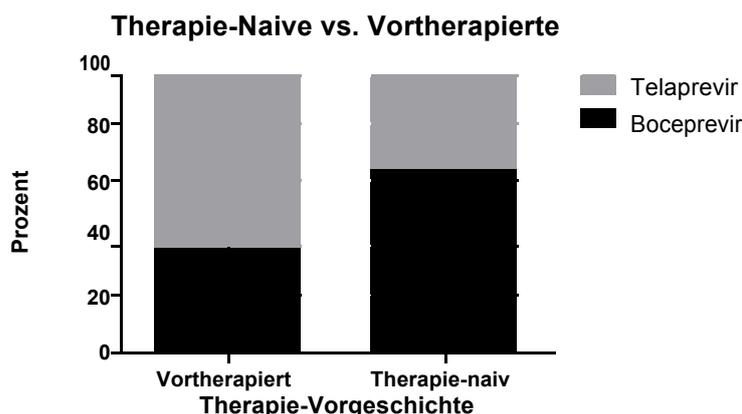


Abbildung 15. Vergleich der Therapie-Vorgeschichte in den Medikationsgruppen.

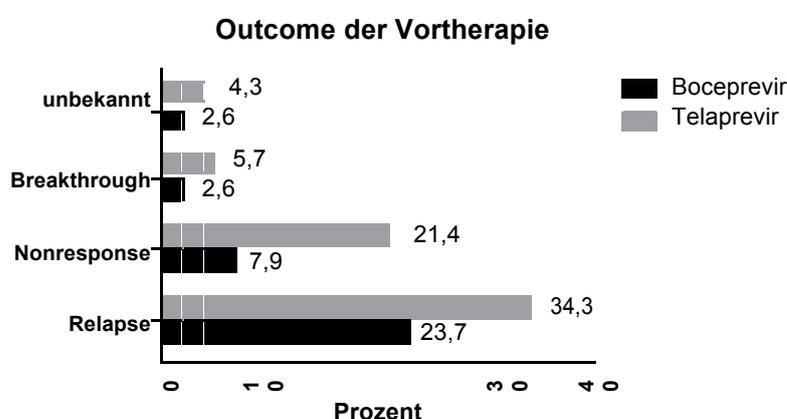


Abbildung 16. Die Resultate der Vortherapie im Gruppenvergleich.

Der Anteil der therapienaiven Patienten ist in der BOC-Gruppe mit 63,2% signifikant höher als bei der TPR-Gruppe (34,3%, $p=0,004$).

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich bei Ergebnissen der Vortherapie nicht, jedoch sieht man eine Tendenz, dass Nonresponder ($p=0,07$) vermehrt mit TPR behandelt worden sind (21,4%) als mit BOC (7,9%). Von den BOC-therapierten erlitten 23,7% in der Vortherapie einen Relapse, in der TPR-Gruppe waren es 34,3%. Ein BOC-Patient und 4 TPR-Patienten erlitten in der Vortherapie einen Breakthrough (Tab. 7) oder das Resultat war unbekannt (4/108).

| | Boceprevir N (%) | Telaprevir N (%) | P-Wert |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|
| Therapienaiv | 24 (63,2) | 24 (34,3) | 0,004 |

| | | | |
|------------------------|-----------|-----------|------|
| Vorththerapiert | 14 (36,8) | 46 (65,7) | |
| Relapse | 9 (23,7) | 24 (34,3) | 0,25 |
| Nonresponse | 3 (7,9) | 15 (21,4) | 0,07 |
| Breakthrough | 1 (2,6) | 4 (5,7) | 0,47 |
| unbekannt | 1 (2,6) | 3 (4,3) | 0,66 |

Tabelle 7. Outcomes der Vorthherapie im Gruppenvergleich

3.1.11 Ausschlusskriterien in den Zulassungsstudien

Interessant war auch die Untersuchung des Patientenanteiles, der in den Zulassungsstudien Ausschlusskriterien erfüllten (Abb. 17).

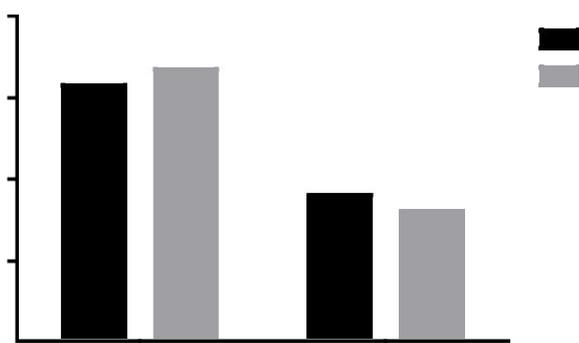


Abbildung 17. Vergleich der Ausschlusskriterien in beiden Medikationsgruppen.

Interessanterweise fand sich ein großer Anteil Patienten sowohl in der BOC-Kohorte mit 63,2% als auch in der TPR-Kohorte mit 67,1%, der entweder in der RESPOND2-Studie (Bacon et al., 2011) oder in der REALIZE-Studie (Zeuzem et al., 2011a) nicht zugelassen worden wären. In der RESPOND2-Studie wurde die Triple-Therapie mit Boceprevir bei vorththerapierten Patienten untersucht, in der REALIZE Studie wurde entsprechend die Therapie mit Telaprevir untersucht (Bacon et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich ($p=0,68$).

3.1.12 Laborwerte zur Baseline

Im Folgenden wurden die Laborwerte vor Therapiebeginn verglichen zwischen den Medikationsgruppen.

| | Boceprevir Median (Min-Max) N=38 | Telaprevir Median (Min-Max) N=70 | P-Wert |
|---|--|--|---------------|
| Hämoglobin (g/dl) | 14,5 (10,3 - 17,6) | 14,8 (11,1 - 18,8) | 0,92 |
| Thrombozyten (10⁹ /l) | 206,0 (67 - 338) | 181,0 (48,0 - 427,0) | 0,05 |
| Leukozyten (10⁹ /l) | 6,3 (3,9 - 12,4) | 6,0 (2,7 - 13,1) | 0,27 |
| ASAT (U/l) | 44,0 (19,0 - 156,0) | 52,0 (16,0 - 328,0) | 0,26 |
| ALAT (U/l) | 72,0 (19,0 - 227,0) | 72,0 (16,0 - 271,0) | 0,66 |
| GGT (U/l) | 62,0 (21,0 - 217,0) | 70,0 (6,0 - 1274,0) | 0,22 |
| Bilirubin (mg/dl) | 0,50 (0,2 - 1,4) | 0,7 (0,3 - 2,2) | 0,01 |
| Albumin (g/l) | 39,5 (30,0 - 50,0) | 40,0 (25,0 - 47,0) | 0,86 |
| INR | 1,0 (0,9 - 2,3) | 1,0 (0,9 - 1,5) | 0,65 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,80 (0,50 - 5,80) | 0,80 (0,50 - 1,10) | 0,99 |
| Quick (%) | 99,9 (27,7 - 111,0) | 97,6 (46,1 - 120,0) | 0,61 |
| TSH (mU/l) | 1,1 (0,2 - 1270,0) | 1,4 (0,3 - 8,6) | 0,21 |

Tabelle 8. Die Laborwerte zur Baseline im Gruppenvergleich. [Min = Minimum, Max = Maximum, ASAT = Aspartat-Aminotransferase, ALAT = Alanin-Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltranspeptidase, INR = International Normalized Ratio, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon]

Signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Gruppen bei dem Vergleich der Parameter Thrombozyten und Bilirubin. Die Thrombozyten waren in der BOC-Gruppe signifikant höher (206 *10⁹/ l), während in der TPR-Gruppe die Thrombozyten-Werte durchschnittlich bei 181,0 *10⁹/ l lagen. Die Bilirubin-Werte lagen bei 0,7 mg/dl in der TPR-Gruppe und bei 0,5 mg/dl in der BOC-Kohorte. Die anderen Laborparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede (Tab. 8).

3.1.13 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Im Folgenden werden die beiden Medikationsgruppen hinsichtlich der Nebenwirkungen eingeteilt und verglichen.

| | Boceprevir N (%) N=38 | Telaprevir N (%) N=70 | P-Wert |
|---------------------------------|---|---|-----------------|
| Grippale NW | 21 (55,3) | 32 (45,7) | 0,34 |
| Gastrointestinale NW | 17 (44,7) | 29 (41,4) | 0,74 |
| RASH Grad 1 bis 3 | 19 (50) | 48 (68,6) | 0,06 |
| Psychologische NW | 25 (65,8) | 38 (54,3) | 0,25 |
| Anorektale NW | 1 (2,6) | 26 (37,1) | <0,01 |
| Dysgeusie | 10 (26,3) | 1 (1,4) | <0,01 |
| Infektionen | 6 (15,8) | 13 (18,6) | 0,72 |
| Endokrine NW | 2 (5,3) | 3 (4,3) | 0,82 |
| Dekompensierte Leberzirrhose | 0 (0) | 1 (1,4) | 0,46 |
| Grad 3/4 Anämie | 4 (10,5) | 10 (14,3) | 0,58 |
| Grad 3/4 Neutropenie | 12 (31,6) | 13 (18,6) | 0,13 |
| Grad 3/4 Thrombopenie | 3 (7,9) | 12 (17,1) | 0,18 |

Tabelle 9. Vergleich der in den beiden Medikationsgruppen auftretenden Nebenwirkungen. [NW=Nebenwirkungen]

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in den Medikationsgruppen bei Betrachtung der Nebenwirkungen. Dysgeusie ($p < 0,01$) trat signifikant häufiger in der TPR-Gruppe auf, während anorektale Nebenwirkungen ($p < 0,01$) signifikant vermehrt in der BOC-Gruppe vorlagen.

Ein Patient (2,6%) aus der BOC-Gruppe bekam Transfusionen, 7/70 Patienten (10,0%) aus der Telaprevir-Gruppe ($p = 0,16$) (Tab. 9).

3.1.14 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei insgesamt 23 Patienten traten während der Therapie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Serious Adverse Events = SAE) auf.

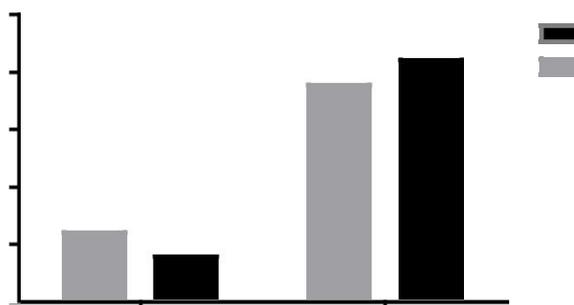


Abbildung 18. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Gruppenvergleich. [SAE = Serious Adverse Events]

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,30$). In der BOC-Kohorte fanden sich 6/38 Patienten (15,8%) mit SAE und in der Telaprevir-Kohorte waren es 17/70 Patienten (24,3%). Die einzelnen SAE wurden in der folgenden Tabelle (Tab.10) zusammengefasst.

| | Boceprevir N | Telaprevir N | Kommentar |
|------------------------------|-----------------|-----------------|---|
| Grad 4 Anämie | 1 | 1 | Beide Patienten empfangen Bluttransfusionen |
| Grad 4 Neutropenie | 2 | 1 | 1 Patient hatte neutropene Sepsis, alle erholten sich nach einer Dosisreduktion von IFN |
| Grad 4 Thrombopenie | 2 | 5 | 1 Patient erhielt ein Thrombozytenpräparat |
| Grad 3 RASH | 1 | 3 | |
| Neurologische Symptome | 1 | 1 | 1 Radialisparese (Genesung nach Physiotherapie), 1 Urininkontinenz (andauernd) |
| Lokalisierte Infektionen | 3 | 1 | Laryngotracheitis, Abszess, Balanitis, Epididymitis |
| Sepsis | 1 | 3 | 2 davon gestorben |
| Hepatische Dekompensation | 0 | 2 | Beide erholt, 1 Patient verstarb 6 Wochen nach EOT) |
| Erstmanifestation eines DM 1 | 0 | 1 | |
| Ileus | 1 | 1 | Vollständig geheilt (1 konservativ behandelt, 1 operativ) |
| Kardiale Komplikationen | 0 | 1 | Angina pectoris |
| Noro-Virus | 0 | 1 | Hospitalisierung, Therapieabbruch |
| Hashimoto | 0 | 1 | |

Tabelle 10. Die verschiedenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Gruppenvergleich. [IFN = Interferon, DM = Diabetes Mellitus, EOT = End of Treatment]

3.1.15 Das frühe Therapieansprechen

Um das frühe Therapieansprechen der beiden Gruppen zu vergleichen wurden die Rapid Virologic Responses (RVR) gegenübergestellt.

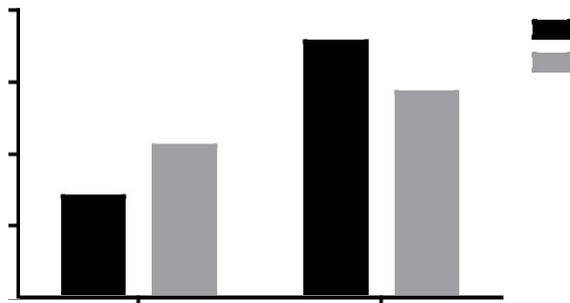


Abbildung 19. Vergleich der frühen Ansprechraten in den beiden Medikationsgruppen Boceprevir und Telaprevir. [RVR=Rapid Virologic Response]

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Medikationsgruppen ($p=0,16$). In der Boceprevir-Kohorte erlebten 28,9% (11/38) der Patienten ein rasches Therapieansprechen, in der Telaprevir-Kohorte waren es 42,9% (30/70). Insgesamt sprachen 41/108 Patienten mit einem raschen Virusabfall auf die Therapie an.

3.1.16 Das Outcome der Therapie

Im Anschluss betrachteten wir die Ergebnisse der Therapie.

| | Boceprevir N (%) | Telaprevir N (%) | P-Wert |
|--------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| | N = 38 | N = 70 | |
| SVR12 | 23 (60,5) | 42 (60,0) | 0,96 |

| | | | |
|--------------------------|-----------|-----------|-------------|
| Keine SVR | 15 (39,5) | 28 (40,0) | |
| Relapse | 8 (21,1) | 4 (5,7) | 0,02 |
| Nonresponse | 5 (13,2) | 8 (11,4) | 0,79 |
| Breakthrough | 1 (2,6) | 8 (11,4) | 0,11 |
| Lost to follow up | 1 (2,6) | 5 (7,1) | 0,33 |
| Verstorben | 0 (0) | 3 (4,3) | 0,2 |

Tabelle 11. Outcomes der Therapie im Gruppenvergleich. [SVR = Sustained Virologic Response]

60,5% der BOC-Patienten erreichten eine SVR (Sustained Virological Response), in der TPR-Kohorte waren es 60,0% ($p=0,96$). Es erlitten signifikant mehr BOC-Patienten (21,1%) einen Relapse als es in der TPR-Gruppe (5,7%) waren ($p=0,02$). Ungefähr 12% der Patienten in beiden Gruppen erlebten eine Nonresponse. Einen Breakthrough hatten 8/70 TPR-Patienten (11,6%) und ein BOC-Patient.

Zum Breakthrough kam es vermehrt nach Absetzen des Proteaseinhibitors (PI). 2 Patienten in der TPR-Gruppe (2,9%) erlitten einen Breakthrough noch unter PI ($p=0,29$), während es nach Beendigung des PI 6 Patienten waren (8,6%, $p=0,23$). Der BOC-Patient (2,6%), der einen Breakthrough erlebte, hatte diesen nach Absetzen des PI. 2,6% der Patienten aus der BOC-Gruppe und 7,1% aus der TPR-Gruppe waren „Lost to follow up“ (Tab.10, Abb. 20). Insgesamt sind drei Patienten verstorben. Die Gründe und Umstände sind in Kapitel 3.4.4 erläutert. Sie befanden sich alle in der TPR-Gruppe.

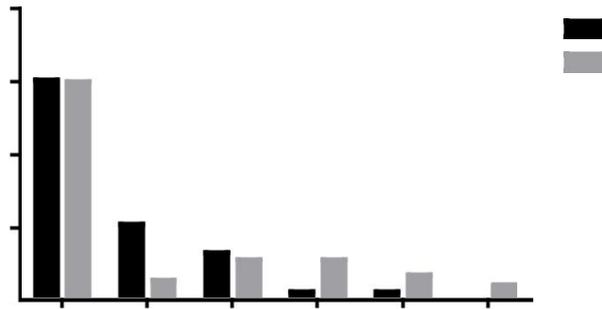


Abbildung 20. Outcomes der Therapie im Gruppenvergleich. [SVR = Sustained Virologic Response]

3.2 Untersuchung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Patienten, bei denen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse („serious adverse events“, SAE) auftraten, wurden mit den Patienten verglichen, bei welchen keine SAE auftraten.

Bei sechs Boceprevir-Patienten (15,8%) traten SAE auf.

1. Patient: Thrombopenie Grad 4
2. Patient: Radialisparese in Therapiewoche 42, die sich wieder vollständig erholt hat.
3. Patient: Neutropene Sepsis mit Thrombopenie Grad 4
4. Patient: Abszess der Axilla mit Neutropenie Grad 4
5. Patient: RASH Grad 3
6. Patient: Bridenileus

Insgesamt bei 17 Telaprevir-Patienten (24,3%) traten SAE auf.

1. Patient: Laryngotracheitis mit Thrombopenie Grad 4
2. Patient: Abszess, Sepsis (verstorben)
3. Patient: Hepatische Dekompensation, Aszites, Enzephalopathie (verstorben)
4. Patient: Hepatische Dekompensation, Sepsis mit Thrombopenie
5. Patient: RASH Grad 3 mit Bronchitis
6. Patient: Epididymitis OP
7. Patient: Entgleisung eines Diabetes mellitus Typ 1
8. Patient: Bridenileus
9. Patient: Hashimoto Thyreoiditis
10. Patient: akutes Nierenversagen, Sepsis, Thrombopenie, Multiorganversagen, Verstorben
11. Patient: Ligatur und Thrombopenie
12. Patient: Anämie Grad 4
13. Patient: RASH Grad 3
14. Patient: Hospitalisierung und Abbruch der Therapie bei einer Noro-Virus Infektion

15. Patient: Thrombopenie Grad 4
 16. Patient: instabile Angina Pectoris
 17. Patient: Schwere Balanitis

3.2.1 Nebendiagnosen und Vorerkrankungen

Zunächst erfolgte die Auswertung der Vorerkrankungen (VE) und Nebendiagnosen.

| | Keine SAE N (%) N = 85 | SAE N (%) N = 23 | P-Wert |
|----------------------------|---------------------------|---------------------|-------------|
| keine Vorerkrankung | 25 (29,8) | 10 (41,7) | 0,27 |
| Vorerkrankung | 59 (70,2) | 13 (56,5) | |
| Alkoholabusus | 10 (11,9) | 6 (25,0) | 0,11 |
| andere Drogen | 19 (22,6) | 2 (8,3) | 0,12 |
| HIV-Koinfektion | 4 (4,8) | 2 (8,3) | 0,5 |
| Autoimmunerkrankung | 3 (3,6) | 1 (4,2) | 0,89 |
| Gerinnungsstörung | 2 (2,4) | 2 (8,3) | 0,17 |
| "Z.n." Hepatitis B | 4 (4,8) | 3 (12,5) | 0,17 |
| Dermatologische VE | 1 (1,2) | 2 (8,3) | 0,06 |
| Maligne VE | 7 (8,3) | 1 (4,2) | 0,49 |
| Metabolische VE | 25 (29,8) | 9 (37,5) | 0,47 |
| Diabetes Mellitus Typ 2 | 8 (9,5) | 5 (20,8) | 0,13 |
| Arterieller Hypertonus | 13 (15,5) | 7 (29,2) | 0,13 |
| Adipositas | 11 (13,1) | 2 (8,3) | 0,53 |
| Kardiovaskuläre VE | 4 (4,8) | 4 (16,7) | 0,05 |
| Neurologische VE | 5 (6,0) | 1 (4,2) | 0,74 |
| Pulmonale VE | 4 (4,8) | 1 (4,2) | 0,9 |
| Endokrinologische VE | 8 (9,5) | 5 (20,8) | 0,13 |
| Hepatopathie | 2 (2,4) | 0 (0) | 0,45 |

Tabelle 12. Vorerkrankungen bei Patienten mit SAE und ohne SAE. [SAE = Serious Adverse Events, N = Anzahl der Patienten; Z.n. = Zustand nach; VE = Vorerkrankung, HIV = Human Immunodeficiency Virus]

Bei den Patienten, bei denen SAE auftraten (16,7%), waren signifikant mehr kardiovaskuläre VE zu finden als bei denen ohne SAE (4,8%, p=0,05). Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tab.12).

Es zeigte sich lediglich die Tendenz, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arteriellem Hypertonus, Dermatologischen VE sowie Endokrinologischen VE ein höheres Risiko für das Auftreten von SAE hatten.

Es waren unter den Patienten mit SAE (56,5%) generell weniger Patienten mit Vorerkrankungen auszumachen, als unter denen ohne SAE (70,2%, $P=0,27$).

3.2.2 Der Body-Mass-Index

In Abbildung 21 ist der Body-Mass-Index (BMI) der Patienten mit und ohne SAE dargestellt.

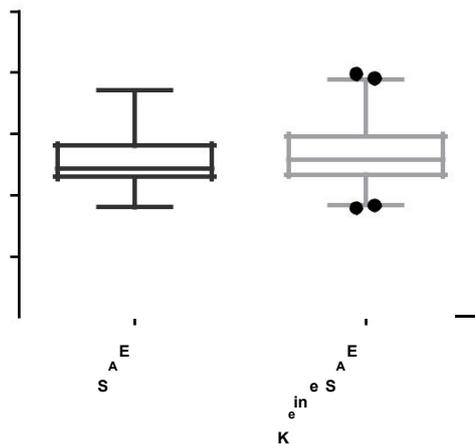


Abbildung 21. Der Body-Mass Index bei Patienten mit SAE und ohne SAE.
[BMI = Body Mass Index; SAE = Serious Adverse Events]

Bei den Patienten, bei denen SAE auftraten, lag der Median des BMI bei 24,3 (Minimum 18,0 und Maximum 37,1). Bei den Patienten, die keine SAE hatten, lag der Median bei 25,8 (Minimum 17,9 und Maximum 39,8). In der Analyse konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,24$).

3.2.3 Die Altersgruppen

Folgende Graphik (Abb. 22) stellt die Anteile der Patienten mit und ohne SAE in den jeweiligen Altersgruppen dar.

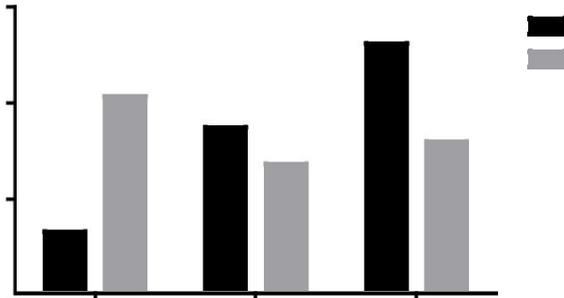


Abbildung 22. Die Altersgruppen der Patienten mit SAE und ohne SAE im Vergleich. [SAE = Serious Adverse Events]

Jüngere Patienten (13,0%, $p=0,01$) hatten ein geringeres Risiko für SAE als ältere Patienten (52,2%, $p=0,07$).

Das durchschnittliche Alter der Patienten, bei denen SAE auftraten, lag bei 54,13 mit einer Standardabweichung von 7,20 während das durchschnittliche Alter der Patienten ohne SAE bei 46,59 mit einer Standardabweichung von 12,12 lag. Der T-Test ergab einen p -Wert von 0,01. Damit unterscheiden sich die Patienten mit SAE und ohne SAE hinsichtlich des Alters signifikant.

3.2.4 Das Geschlecht

Außerdem wurde der Geschlechteranteil untersucht.

In der Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern ($p=0,98$). Der Frauenanteil unter den Patienten mit SAE betrug 39,1% (Männer 60,9%) und 38,8% unter den Patienten ohne SAE (Männer 61,2%). Auffällig war der insgesamt höhere Männeranteil (Abb.23).

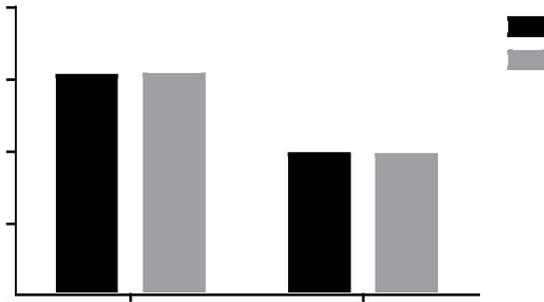


Abbildung 23. Geschlechterverteilung bei Patienten mit SAE und ohne SAE im Vergleich. [SAE = Serious Adverse Events]

3.2.5 Der Genotyp

Zudem wurde der Genotyp in den Gruppen gegenübergestellt. Abbildung 24 veranschaulicht die Verteilung des Genotyps.

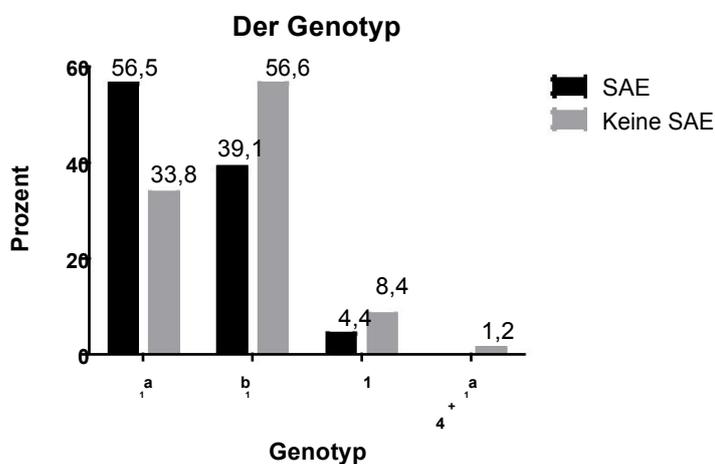


Abbildung 24. Die Genotypen bei Patienten mit SAE und ohne SAE im Vergleich. [SAE = Serious Adverse Events]

Der Genotyp 1a kam signifikant häufiger bei den Personen mit den SAE vor (56,5%) als bei denen ohne SAE (33,8%, $p=0,05$). Tendenziell häufiger war der Genotyp 1b unter den Patienten ohne SAE zu finden mit 56,6% (SAE 38,1%, $p=0,14$).

3.2.6 Der Interleukin28B-Haplotyp

Ein weiteres wichtiges Kriterium in der Gegenüberstellung war der Vergleich der Interleukin28-B Typen (IL28-B). In Abbildung 25 sind die Interleukin28-B Typen der Patienten mit und ohne SAE dargestellt.

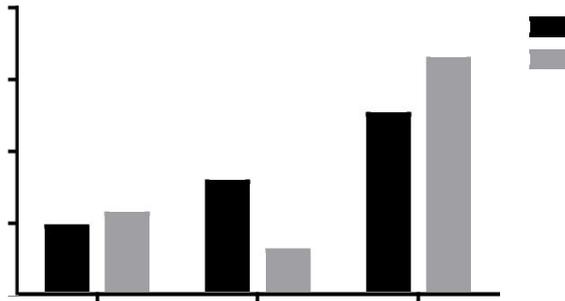


Abbildung 25. Der Interleukin28B-Typ der Patienten mit SAE und ohne SAE im Vergleich. [SAE = Serious Adverse Events]

Bei 74/108 Patienten wurde der Interleukin28B-Typ bestimmt. Bei den Patienten ohne SAE war der C/C-Typ mit 22,4% nicht signifikant häufiger vertreten als bei denen ohne SAE (18,8%, $p=0,75$). Mit 65,5% war unter den Patienten ohne SAE der C/T-Typ am häufigsten zu finden, verglichen mit 50,0% unter denen, bei denen SAE auftraten ($p=0,26$). Es hatten tendenziell mehr Patienten mit dem GT T/T eine SAE ($p=0,07$).

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede ausmachen.

3.2.7 Der Fibrosegrad

Ferner wurden die Fibrosegrade verglichen.

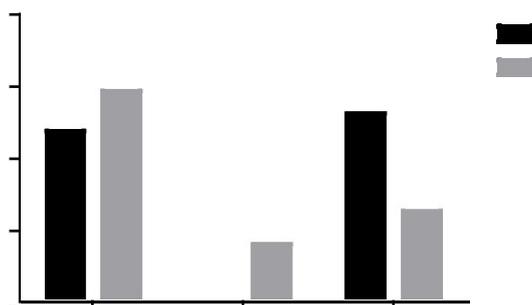


Abbildung 26. Die Fibrotestadien der Patienten mit SAE und ohne SAE im Vergleich. [SAE = Serious Adverse Events, F = Fibrosegrad]

Bei 96/108 der Patienten war das Fibrotestadium zu Therapiebeginn diagnostiziert. Im Vergleich zu den Patienten mit SAE (47,6%) hatten tendenziell mehr Personen ohne SAE (58,7%) eine leichte Fibrose ($p=0,37$). Interessanterweise war eine fortgeschrittene Fibrose nur bei Personen ohne SAE zu finden (16,0%, $p=0,05$). Eine Zirrhose war, wie erwartet, vermehrt unter den Patienten zu finden, bei denen SAE auftraten (52,4%), während etwa halb so viele Personen unter den Patienten ohne SAE eine Zirrhose aufwiesen (25,3%). Unter diesem Aspekt unterschieden sich die Patientengruppen signifikant ($p=0,02$). Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Ergebnisse (siehe auch Abb.26).

| | SAE N (%) N=21 | Keine SAE N (%) N=75 | P-Wert |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| Leichte Fibrose (F0-F2) | 10 (47,6) | 44 (58,7) | 0,37 |
| Fortgeschrittene Fibrose (F3) | 0 (0,0) | 12 (16,0) | 0,05 |
| Zirrhose (F4) | 11 (52,4) | 19 (25,3) | 0,02 |

Tabelle 13. Das Auftreten von SAE in Abhängigkeit von dem Fibrotestadium der Leber. [F=Fibrose, SAE=Serious Adverse Events]

3.2.8 Child-Pugh-Score und MELD-Score

Um den Zirrhosegrad zu vergleichen wurden die Child-Pugh Scores (CPS) sowie die MELD Scores gegenübergestellt. Es werden nur die Patienten mit einer Leberzirrhose berücksichtigt. Abbildung 27 stellt die Ergebnisse dar.

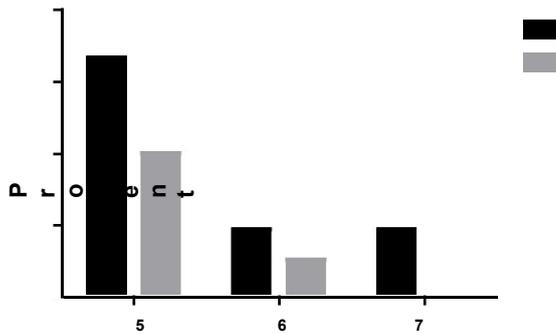


Abbildung 27. Der Zirrhosegrad bei den Patienten mit SAE und ohne SAE im Vergleich. [SAE = Serious Adverse Events]

Unter den Patienten, die SAE hatten, waren signifikant mehr Zirrhose-Patienten mit einem Child-Pugh Score >7 (entsprechend einem Child-Pugh Stadium B) zu finden, als unter denen, bei denen keine SAE auftraten ($p=0,01$). Bei 33,3% der Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose (CPS = 5) traten SAE auf, verglichen mit 20,0%, die keine SAE hatten. Bei 19,0% der Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose kamen SAE vor, während bei 5,3% keine SAE auftraten (Abb. 27).



Abbildung 28. Der MELD-Score als prädiktiver Faktor für SAE. [SAE = Serious Adverse Events, MELD = Model of Endstage Liver Disease]

Allen Patienten mit einer Leberzirrhose konnte ein MELD Score zugeordnet werden. 42,9% der SAE-Patienten hatten einen MELD-Score größer als 7, während es bei den anderen Patienten nur 9,3% waren ($p < 0,01$). Hier unterschieden sich die Patienten signifikant (Abb. 28, Tab. 14).

| | SAE N (%) N=21 | Keine SAE N (%) N=75 | P-Wert |
|---------------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| Zirrhose (F4) | 11 (52,4) | 19 (25,3) | 0,02 |
| Child-Pugh score 5 | 7 (33,3) | 15 (20,0) | 0,2 |
| Child-Pugh score 6 | 2 (9,5) | 4 (5,3) | 0,48 |
| Child-Pugh score 7 | 2 (9,5) | 0 (0,0) | 0,01 |
| MELD Score >7 | 9 (42,9) | 7 (9,3) | <0,01 |

Tabelle 14. Das Auftreten von SAE in Abhängigkeit vom Zirrhosestadium der Leber [SAE = Serious Adverse Events, MELD = Model of Endstage Liver Disease].

3.2.9 Ausschlusskriterien in den Zulassungsstudien

Als nächstes wurde nach der Erfüllung von Ausschlusskriterien in den Zulassungsstudien gesucht. In Abbildung 29 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

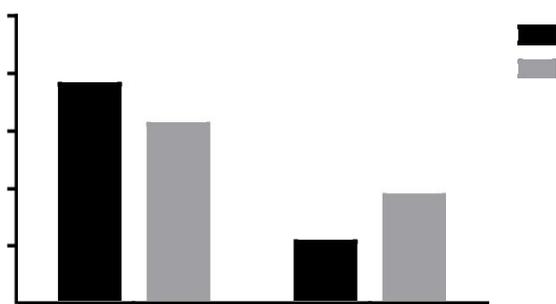


Abbildung 29. Ausschluss von den Zulassungsstudien RESPOND2/REALIZE im Vergleich. [SAE = Serious Adverse Events]

Es zeigte sich, dass unter den Patienten mit SAE 76,3% ein Ausschlusskriterium erfüllten. Im Gegensatz dazu waren es unter den

Patienten, bei denen keine SAE auftraten 62,4%. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich ($p=0,15$).

3.2.10 Die Baseline Laborwerte

Des Weiteren wurden die Laborwerte zur Baseline verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

| | SAE Median (Min-Max) N=23 | Kein SAE Median (Min-Max) N=85 | P-Wert |
|--|---|--|-----------------|
| Hämoglobin (g/dl) | 14,7 (12,3 - 18,0) | 14,6(10,3 - 18,8) | 0,96 |
| Thrombozyten (10^9 /l) | 141,5 (48,0 - 427,0) | 200,0 (86,0 - 377,0) | 0,03 |
| Leukozyten (10^9 /l) | 6,0 (2,7 - 10,0) | 6,1 (3,1 - 13,1) | 0,53 |
| ASAT (U/l) | 65,0 (26,0 - 328,0) | 50,0(16,0 - 156,0) | 0,06 |
| ALAT (U/l) | 90,0 (22,0 - 271,0) | 71,0(16,0 - 255,0) | 0,39 |
| GGT (U/l) | 77,0 (25,0 - 459) | 67,0(6,6 - 1274,0) | 0,17 |
| Bilirubin (mg/dl) | 0,70 (0,20 - 2,20) | 0,50(0,2 - 1,5) | 0,03 |
| Albumin (g/l) | 38,0 (25,0 - 44,0) | 40,0(29,0 - 50,0) | 0,05 |
| INR | 1,12 (0,89 - 2,33) | 1,00(0,90 - 2,17) | <0,01 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,80 (0,50 - 1,10) | 0,80(0,50 - 5,80) | 0,76 |
| Quick (%) | 80,2 (17,7 - 120,0) | 99,0(30,6 - 115,0) | <0,01 |
| TSH (mU/l) | 1,6 (0,2 - 3,1) | 1,3 (0,4 - 1270,0) | 0,3 |

Tabelle 15. Die Baseline-Laborwerte im Vergleich. [SAE = Serious Adverse Events, Min = Minimum, Max = Maximum, ASAT = Aspartat-Aminotransferase, ALAT = Alanin -Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltranspeptidase, INR = International Normalized Ratio, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon]

Im Vergleich fiel auf, dass signifikante Unterschiede bei den Parametern Thrombozyten, Bilirubin, Albumin, INR und dem Quick-Wert bestanden.

Die Thrombozytenkonzentration ($141,5 \pm 94,1 \cdot 10^9/l$, $p=0,03$), die Albuminkonzentration ($38,0 \pm 4,5$ g/l, $p=0,05$) sowie der Quickwert ($80,2 \pm 20,7\%$, $p<0,01$) zur Baseline waren signifikant niedriger bei Patienten, die SAE erlebten als bei Patienten ohne SAE. Signifikant erhöht waren die Bilirubin-Konzentration ($0,70 \pm 0,50$ mg/dl, $p=0,03$) und der INR-Wert ($1,12 \pm 0,29$, $p<0,01$) bei den Patienten, bei denen SAE auftraten im Vergleich zu den Patienten, bei denen keine SAE vorkamen. Die anderen Laborparameter waren

ähnlich, die Leberenzyme waren bei den Patienten mit SAE tendenziell erhöht (Tab. 13).

3.3 Prädiktoren des Therapieansprechens

3.3.1 Vorerkrankungen und Nebendiagnosen

Zunächst wurden die Neben- bzw. Vorerkrankungen auf Unterschiede zwischen den Patienten, die erfolgreich therapiert wurden und denen, welche keine SVR erreichten, untersucht (Tab.16).

| | SVR N (%) N=65 | Therapieversagen N (%) N=43 | P-Wert |
|----------------------------|------------------------------------|---|---------------|
| keine Vorerkrankung | 22 (33,3) | 13 (30,2) | 0,69 |
| Vorerkrankung | 43 (66,2) | 30 (69,6) | |
| Alkoholabusus | 8 (12,3) | 8 (18,6) | 0,37 |
| andere Drogen | 13 (20,0) | 8 (18,6) | 0,86 |
| HIV-Coinfektion | 3 (4,6) | 3 (7,0) | 0,6 |
| Autoimmunerkrankung | 1 (1,5) | 3 (7,0) | 0,14 |
| Gerinnungsstörung | 2 (3,1) | 2 (4,7) | 0,67 |
| "Z.n." Hepatitis B | 6 (9,2) | 1 (2,3) | 0,15 |
| Dermatologische VE | 1 (1,5) | 2 (4,7) | 0,34 |
| Maligne VE | 2 (3,1) | 6 (14,0) | 0,04 |
| Metabolische VE | 15 (23,1) | 19 (44,2) | 0,02 |
| Diabetes Mellitus Typ 2 | 6 (9,2) | 7 (16,3) | 0,27 |
| Arterieller Hypertonus | 9 (13,8) | 11 (25,6) | 0,12 |
| Adipositas | 6 (9,2) | 7 (16,3) | 0,27 |
| Kardiovaskuläre VE | 3 (4,6) | 5 (11,6) | 0,17 |
| Neurologische VE | 3 (4,6) | 3 (7,0) | 0,6 |
| Pulmonale VE | 4 (6,2) | 1 (2,3) | 0,35 |
| Endokrinologische VE | 7 (10,8) | 6 (14,0) | 0,62 |
| Hepatopathie | 0 (0) | 2 (4,7) | 0,08 |

Tabelle 16. Vorerkrankungen im Gruppenvergleich. [SVR = Sustained Virologic Response, N = Anzahl der Patienten; Z.n. = Zustand nach; VE = Vorerkrankung, HIV = Human Immunodeficiency Virus]

Grundsätzlich waren sowohl unter den SVR-Patienten (66,2%) als auch unter den Patienten, die keine SVR erzielten (69,8%) viele Personen mit Vorerkrankungen ($p=0,69$). Es waren zwei signifikante Unterschiede auszumachen zwischen den Patienten, die erfolgreich therapiert wurden und solchen, die keine SVR erreichten. Maligne Vorerkrankungen traten signifikant häufiger bei den Patienten auf, welche keine SVR erzielten (14,0%), während

es bei den SVR-Patienten nur 3,1% waren ($p=0,04$). Des Weiteren traten die metabolischen Vorerkrankungen mit 44,2% signifikant häufiger auf unter den Nicht-SVR Patienten als unter den SVR-Patienten mit 23,1% ($p=0,02$). Zwei Patienten mit einer Hepatopathie erreichten keine SVR ($p=0,08$).

3.3.2 Der Body Mass Index

Wir verglichen den Body Mass Index (BMI) zwischen den Patienten mit SVR mit dem BMI der Patienten, bei welchen die Therapie nicht zum gewünschten Erfolg führte.

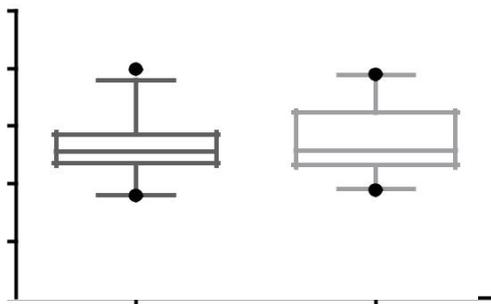


Abbildung 30. Der Body Mass Index in Abhängigkeit vom Therapieerfolg.
[BMI = Body Mass Index; SVR = Sustained Virologic Response]

Der Median des BMI lag bei den Personen, die eine SVR erreichten, bei 25,5 (Minimum 17,9 und Maximum 39,8). Bei Patienten, die keine SVR erreicht haben, lag er bei 25,7 (Minimum 18,9 und Maximum 39,0). In Abbildung 30 ist der BMI für die Patienten mit und ohne SVR dargestellt.

Es waren keine signifikanten Unterschiede auszumachen ($p=0,47$).

3.3.3 Die Altersgruppen

Im Folgenden wurde ein Vergleich der Altersgruppen durchgeführt.

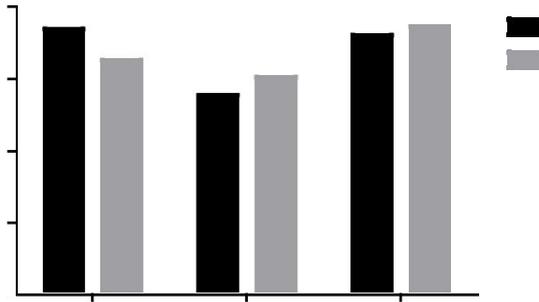


Abbildung 31. Die Altersgruppen im Gruppenvergleich. [SVR = Sustained Virologic Response]

Die Altersgruppen wurden durch Perzentile gebildet. In der Altersgruppe <45 Jahre erreichten 36,9% eine SVR, während 32,6% keine erreichten ($p=0,64$). Die mittlere Altersgruppe von 45 bis 54 Jahre war relativ ausgeglichen (SVR 27,7% und Keine SVR 30,2%) mit einem P-Wert von 0,78. In der Altersgruppe ab 54 überwog der Anteil derer, die keine SVR erreicht haben mit 37,2%, verglichen mit der SVR-Rate von 36,1% ($p=0,69$).

Das durchschnittliche Alter lag bei den Patienten, die eine SVR erreichten, bei 48,22 mit einer Standardabweichung von 12,15 und bei denen, die keine SVR erreichten, bei 48,25 mit einer Standardabweichung von 11,12. Der T-Test ergab einen p-Wert von 0,96. Es waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen (Abb.31).

3.3.4 Das Geschlecht

Ferner wurden die SVR-Raten in Abhängigkeit vom Geschlecht untersucht. Abbildung 32 zeigt die graphische Darstellung der Ergebnisse.

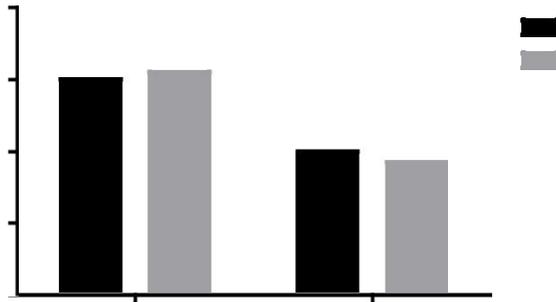


Abbildung 32. Das Geschlecht als prädiktiver Faktor bei der Therapie. [SVR = Sustained Virologic Response]

Insgesamt erreichten mehr männliche Patienten eine SVR mit 60,0%, während es bei den weiblichen Patienten nur 40,0% waren. Allerdings waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen ($p=0,77$).

3.3.5 Der Genotyp

Zudem wurde nach Unterschieden der Genotypen bezüglich des Therapieerfolges gesucht.

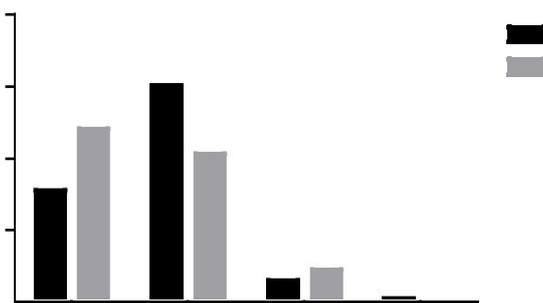


Abbildung 33. Der Genotyp als prädiktiver Faktor für die Therapie. [SVR = Sustained Virologic Response]

31,7% der Patienten, die eine SVR erreichten, hatten einen Genotyp (GT) 1a, während diese einen Anteil von 48,8% der nicht erfolgreich therapierten Patienten ausmachten ($p=0,08$). Der GT 1b war bei den erfolgreich therapierten

Patienten mit 60,3% vertreten, während es bei denen, die keine SVR erreichten nur 41,9% waren ($p=0,06$). Bei 6,3% der SVR-Patienten war keine Subtypisierung möglich gewesen, bei den Personen ohne SVR waren es 9,3% ($p=0,57$). Ein Patient mit einer GT 1a Infektion hatte eine Koinfektion mit einem Hepatitis C GT 4 Virus. Es waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen (Abb. 33).

3.3.6 Der Interleukin-28 Haplotyp

Im Folgenden wurde der Interleukin 28B Typ zwischen beiden Gruppen verglichen (Tab.17). In Abbildung 34 ist der Interleukin28 B Typ der Patienten mit SVR und ohne SVR dargestellt.

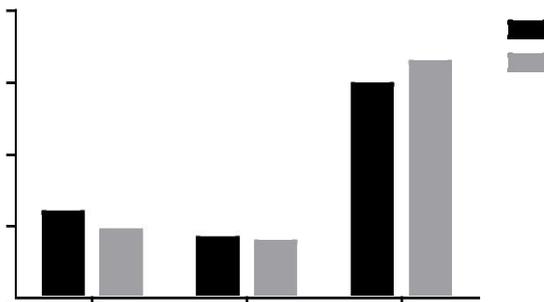


Abbildung 34. Der Interleukin28-B Typ als prädiktiver Faktor für den Therapieerfolg. [SVR = Sustained Virologic Response]

Bei 34 Patienten war der IL 28B-Typ unbekannt.

Der C/C IL 28B-Typ war mit 23,8% bei den SVR-Patienten vertreten, während es unter denen, die keine SVR erreichten 18,8% waren ($p=0,60$). Der T/T-Typ kam mit circa 16% sowohl bei den SVR-Patienten als auch bei denen, die keine SVR hatten vor ($p=0,90$). 65,6% der Personen, die keine SVR erreichten, hatten den C/T-Typ, verglichen mit 59,5% bei den SVR-Personen ($p=0,59$).

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede.

| IL-28-B-Typ | SVR N (%) N=40 | Therapieversagen N (%) N=33 | P-Wert |
|-------------|-------------------|--------------------------------|--------|
| C/C | 10 (23,8) | 6 (18,8) | 0,6 |
| T/T | 7 (16,7) | 5 (15,6) | 0,9 |
| C/T | 23 (36,5) | 22 (50,0) | 0,59 |

Tabelle 17. Der Interleukin28-B Typ im Gruppenvergleich. [IL28-B = Interleukin28-B Typ, SVR = Sustained Virologic Response]

3.3.7 Der Fibrosegrad

Ferner wurde ein Vergleich der Fibrosegrade angestellt.

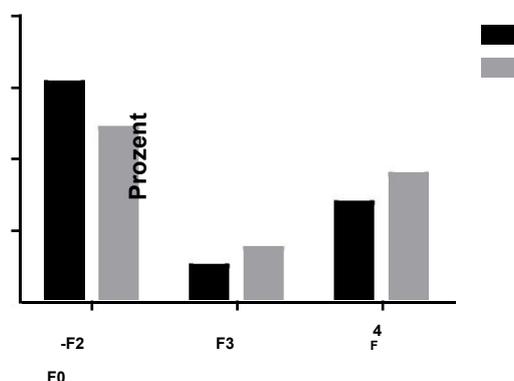


Abbildung 35. Der Fibrosegrad als prädiktiver Faktor für den Therapieerfolg. [SVR = Sustained Virologic Response, F=Fibrosegrad]

Bei 96 Patienten war der Fibrosegrad bekannt. Eine erfolgreiche Therapie im Sinne einer SVR wurde in 61,4% der Fälle bei Patienten mit einer leichten Fibrose erreicht, während diese 48,7% der nicht erfolgreich therapierten Personen ausmachten ($p=0,22$). Eine fortgeschrittene Fibrose (Stadium F3) bzw. eine Leberzirrhose bestand bei 10,5% und 28,1% der Patienten mit SVR und bei 15,4% und 35,9% der Patienten ohne SVR ($p=0,48$ bzw. $0,42$). In Tabelle 18 und Abbildung 35 sind die Ergebnisse dargestellt.

| | SVR N (%) N=57 | Keine SVR N (%) N=39 | P-Wert |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| Leichte Fibrose (F0-F2) | 35 (61,4) | 19 (48,7) | 0,22 |
| Fortgeschrittene Fibrose (F3) | 6 (10,5) | 6 (15,4) | 0,48 |
| Zirrhose (F4) | 16 (28,1) | 14 (35,9) | 0,42 |

Tabelle 18. Die Fibrosegrade im Gruppenvergleich. [SVR = Sustained Virologic Response, F = Fibrosegrad]

3.3.8 Child-Pugh Score und MELD-Score

Es wurde außerdem ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Zirrhosegrad und den SVR-Raten getestet. Hier kamen der Child-Pugh Score und der MELD-Score zur Anwendung.

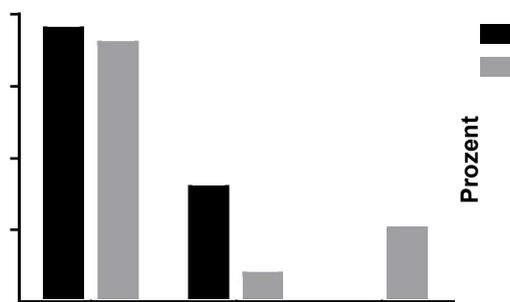


Abbildung 36. Der Child-Pugh Score als prädiktiver Faktor für die Therapie. [SVR = Sustained Virologic Response]

Bei insgesamt 30 Patienten wurde eine schwere Fibrose (F4) bzw. eine Zirrhose diagnostiziert. 16 Patienten mit der Zirrhose erreichten eine SVR. 19,3% der Patienten, die eine SVR erzielten, hatten einen Child-Pugh Score von 5 (kompensierte Leberzirrhose), während es bei denen, die keine SVR erreichten, 28,2% waren ($p=0,31$). Die SVR-Rate von den Personen mit Child-Pugh Score von 6 betrug 8,8%, 2,6% erreichten keine SVR ($p=0,22$). Insgesamt 18,1% der Patienten, die eine SVR erreichten, hatten also ein Child A Stadium, verglichen mit 30,8% unter den Therapieversagern. Kein Patient mit einem Child-Pugh Score von 7 (entsprechend Child-Pugh Klasse B) erzielte eine SVR ($p=0,08$) (Abb.36).



Abbildung 37. SVR-Raten bei Patienten mit einem MELD-Score >7. [SVR = Sustained Virologic Response, MELD = Model of Endstage Liver Disease]

Für alle Patienten, bei denen eine Leberzirrhose diagnostiziert worden ist, wurde der MELD Score bestimmt. Es stellte sich heraus, dass ein MELD Score größer 7 nicht signifikant mit dem Therapieversagen korrelierte ($p=0,78$). Abbildung 37 zeigt die Erfolgsraten der Patienten mit einer Zirrhose in Abhängigkeit vom MELD Score (Tab. 19).

| | SVR N (%) N=57 | Keine SVR N (%) N=39 | P-Wert |
|---------------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| Zirrhose (F4) | 16 (28,1) | 14 (35,9) | 0,42 |
| Child-Pugh score 5 | 11 (19,3) | 11 (28,2) | 0,31 |
| Child-Pugh score 6 | 5 (8,8) | 1 (2,6) | 0,22 |
| Child-Pugh score 7 | 0 (0) | 2 (5,1) | 0,08 |
| MELD Score >7 | 10 (17,5) | 6 (15,4) | 0,78 |

Tabelle 19. Die Zirrhosestadien als prädiktiver Faktor für den Therapieerfolg [SVR = Sustained Virologic Response, MELD = Model of Endstage Liver Disease].

3.3.9 SVR-Raten in Abhängigkeit der Ergebnisse einer vorherigen antiviralen Behandlung

Interessant waren auch der Anteil der therapie-naiven Patienten und der Ergebnisse der Vortherapie.

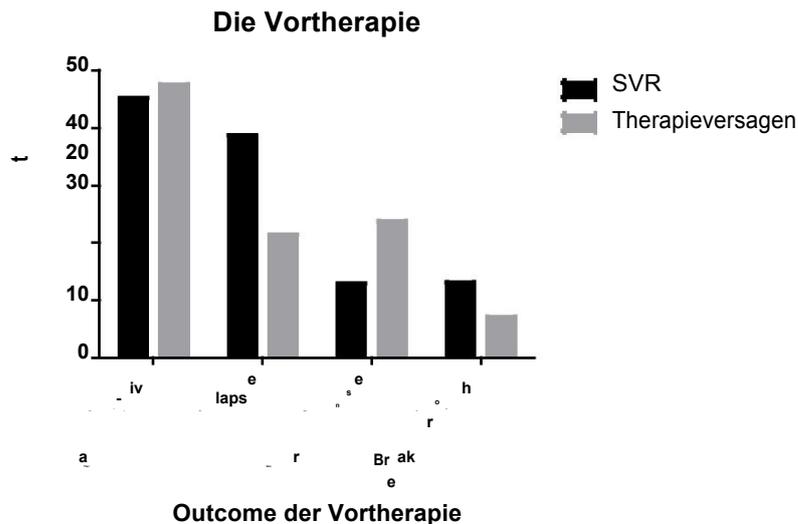


Abbildung 38. Die Resultate der Vortherapie. [SVR = Sustained Virologic Response]

Das Ergebnis der Vortherapie war bei 4 Patienten unbekannt.

Die SVR-Rate der therapienaiven Patienten betrug 45,2%, in der anderen Gruppe waren es 47,6% ($p=0,81$).

38,7% der Patienten, die eine SVR erreichten, waren Relapser in der vorangegangenen Therapie, 21,4% waren es unter denen, die versagten ($p=0,06$). Eine Nonresponse hatten 12,9% in der SVR-Gruppe und 23,8% in der Gruppe, die keine SVR erlebt haben ($p=0,15$). Circa 5% der Patienten in beiden Gruppen hatten einen Breakthrough ($p=0,36$). Signifikante Unterschiede ließen sich nicht feststellen (Abb. 38, Tab. 20).

| | SVR N (%) N=65 | Keine SVR N (%) N=43 | P-Wert |
|----------------------|-------------------|-------------------------|--------|
| Therapienaiv | 28 (43,1) | 20 (46,5) | 0,73 |
| Vortherapiert | 37 (56,9) | 23 (53,5) | |
| Relapse | 24 (36,9) | 9 (20,9) | 0,08 |
| Nonresponse | 8 (12,3) | 10 (23,3) | 0,14 |
| Breakthrough | 2 (3,1) | 3 (7,0) | 0,35 |
| unbekannt | 3 (4,6) | 1 (2,3) | 0,54 |

Tabelle 20. Die Outcomes der Vortherapie im Vergleich: SVR und Therapieversagen. [SVR = Sustained Virologic Response]

3.3.10 Ausschlusskriterien in den Zulassungsstudien

Zudem wurde untersucht, ob es einen Unterschied zwischen den Gruppen gibt bezüglich der Ausschlusskriterien zu den Phase 3 Studien RESPOND2/ REALIZE.

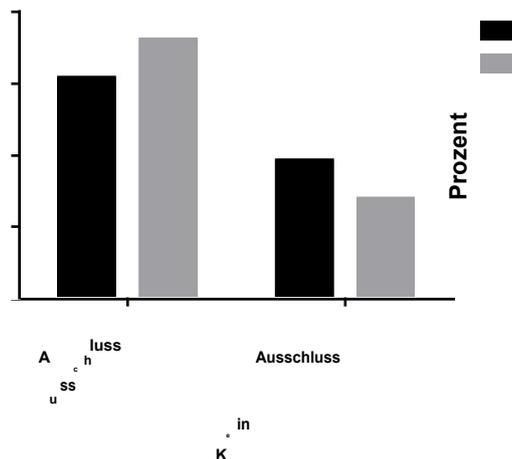


Abbildung 39. Die SVR-Raten in Abhängigkeit von den Ausschlusskriterien. [SVR = Sustained Virologic Response]

Es zeigte sich, dass 61,5% der Patienten, die eine erfolgreiche Therapie hatten, in den Zulassungsstudien ausgeschlossen worden wären. 72,1% der nicht erfolgreich therapierten Personen wären ausgeschlossen worden. In der Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p=0,26$). In Abbildung 39 sind die Erfolgsraten der Patienten, die in den Zulassungsstudien ein Ausschlusskriterium erfüllt hätten, dargestellt.

3.3.11 Abhängigkeit von Baseline-Labordaten auf den Therapieerfolg

Im Folgenden wurde getestet, ob Unterschiede bei den Baseline-Laborwerten bestanden zwischen den Patienten, die eine SVR erreicht haben, und Patienten, die bei der Therapie versagt haben.

| | SVR | Therapieversagen | |
|---|-------------------------|-------------------------|---------------|
| | Median (Min-Max) | Median (Min-Max) | P-Wert |
| | N=65 | N=43 | |
| Hämoglobin (g/dl) | 14,6 (10,3-17,0) | 14,8 (11,2-18,8) | 0,47 |
| Thrombozyten (10⁹ /l) | 203,0 (48,0-334,0) | 182,0 (48,0-427,0) | 0,36 |
| Leukozyten (10⁹ /l) | 6,1 (2,7-11,4) | 6,1 (3,1-13,1) | 0,64 |
| ASAT (U/l) | 51,5 (16,0-328,0) | 50,0 (20,0-156,0) | 0,32 |
| ALAT (U/l) | 71,5 (16,0-271,0) | 74,0 (30,0-227,0) | 0,22 |
| GGT (U/l) | 62,5 (6,0-200,0) | 82,5 (21,0-1274,0) | 0,06 |
| Bilirubin (mg/dl) | 0,50 (0,20-2,20) | 0,55 (0,20-2,20) | 0,45 |
| Albumin (g/l) | 40,0 (29,0-50,0) | 39,0 (25,0-45,0) | 0,1 |
| INR | 1,00 (0,90-1,27) | 1,01 (0,89-2,33) | 0,84 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,80 (0,50-5,80) | 0,80 (0,60-1,20) | 0,1 |
| Quick (%) | 98,0 (58,1-115,0) | 97,6 (27,7-120,0) | 0,88 |
| TSH (mU/l) | 1,5 (0,2-1270,0) | 1,2 (0,5-3,3) | 0,12 |

Tabelle 21. Die Laborwerte der erfolgreich behandelten Patienten und der Therapieversager im Vergleich. [SVR = Sustained Virologic Response, Min = Minimum, Max = Maximum, ASAT = Aspartat-Aminotransferase, ALAT = Alanin-Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltranspeptidase, INR = International Normalized Ratio, TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon]

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings war die Gamma-Glutamyltranspeptidase bei den Therapieversagern tendenziell erhöht. Tabelle 21 stellt die Unterschiede dar.

3.3.12 Das frühe Therapieansprechen

Es sind Prädiktoren beschrieben, die eine Aussage über eine SVR machen können. Einer dieser Faktoren ist die Rapid Virologic Response (RVR). Sie wurde in unserem Patientenkollektiv näher untersucht. In Abbildung 40 sind die Erfolgs- bzw. Misserfolgsraten bei Patienten, die eine RVR hatten, dargestellt.

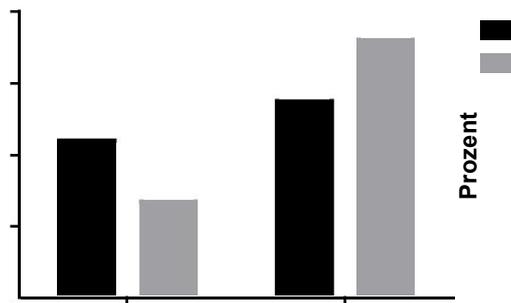


Abbildung 40. Das frühe Therapieansprechen. [RVR = Rapid Virologic Response, SVR = Sustained Virologic Response]

Unter den Patienten, die die Therapie erfolgreich beendeten, hatten 44,6% eine RVR, während 55,4% keine RVR hatten. Unterdessen hatten 27,9% der Patienten, die keine SVR erreichten, eine RVR und 72,1% keine RVR. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p=0,08$). Abbildung 40 zeigt die Ergebnisse.

3.3.13 Dosisreduktion

Zudem wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen einer Dosisreduktion von Interferon (IFN) bzw. Ribavirin (RBV) und dem Therapieerfolg bestand.

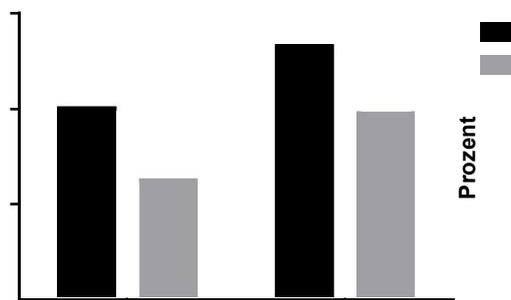


Abbildung 41. Der Einfluss der Dosisreduktion von IFN und RBV auf den Therapieerfolg. [SVR = Sustained Virologic Response, RBV = Ribavirin, IFN = Interferon]

Unter den Patienten, die eine SVR erreichten, waren 25 Personen (40,3%), bei denen die Interferondosis im Laufe der Therapie reduziert wurde. Verglichen mit denen, die bei der Therapie versagten, waren es deutlich mehr (25,0%, $p=0,11$). Die Ribavirindosis wurde bei 53,8% der erfolgreichen Patienten reduziert, während es bei den Therapieversagern 39,5% waren ($p=0,34$) (Abb. 41).

3.3.14 Abweichungen der Therapiedauer

Wir verglichen darüber hinaus die Abweichungen sowohl der Dauer der Proteaseinhibitoren (PI) als auch der gesamten Therapiedauer von der empfohlenen Therapiedauer (Tab. 22).

| | | SVR M +/- SD (d) | Relapse M +/- SD (w) | P-Wert |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------------|--------|
| Boceprevir | PI-Verkürzung | -4,1 +/- 7,9 | -7,0 +/- 9,5 | 0,45 |
| | Abweichung der Therapiedauer | -0,9 +/- 11,9 | -7,9 +/- 14,7 | 0,25 |
| Telaprevir | PI-Verkürzung | -0,7 +/- 2,1 | -3,8 +/- 3,3 | 0,17 |
| | Abweichung der Therapiedauer | 1,5 +/- 11,3 | 0,0 +/- 8,5 | 0,71 |

Tabelle 22. Auswirkungen der Therapieverkürzung auf den Therapieerfolg.
[PI = Proteaseinhibitor, SVR = Sustained Virologic Response, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, w = Wochen]

Es zeigte sich, dass die Relapser (N=12) im Schnitt kürzer therapiert worden sind als die Patienten, die eine SVR (N=65) erreicht haben. Nicht nur eine Verkürzung der gesamten Therapiedauer zeigt diese Tendenz, sondern auch die verkürzte Einnahmedauer der PI. Die Unterschiede waren nicht signifikant. Die gesamte Therapiedauer bei den Telaprevir-Patienten war im Schnitt sogar länger, als sie nach den Leitlinien sein sollte.

3.4 Subgruppen

3.4.1 Patienten mit HIV

Insgesamt sechs Patienten sind HIV-koinfiziert, von denen ein Patient mit Boceprevir und fünf Patienten mit Telaprevir behandelt worden sind.

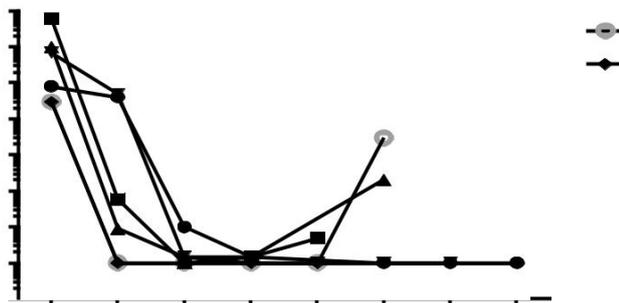


Abbildung 42. Viruslast im Verlauf der Triple-Therapie bei HIV-koinfizierten Patienten. [SVR = Sustained Virologic Response, EOT = End of Treatment, HIV = Human Immunodeficiency Virus]

Insgesamt haben drei Patienten eine SVR12 erreicht, zwei Patienten erlitten einen Breakthrough. Einer dieser Patienten hatte starke Compliance Probleme und schwere psychische Begleiterkrankungen und nahm die Medikamente nicht regelmäßig ein. Ein anderer Patient wurde in TW 16 wegen eines Noro-Virus stationär aufgenommen und musste die Therapie abbrechen. Er erlebte einen Relapse.

3.4.2 Mit direkt antiviralen Substanzen vorbehandelte Patienten

10 Patienten sind bereits vor Beginn der Medikation mit BOC oder TPR mit einer oder mehreren direkt wirkenden antiviralen Substanzen („direct-acting antiviral agents“, DAA) behandelt worden. Einige von ihnen wurden direkt auf die Triple-Therapie mit Telaprevir bzw. Boceprevir umgestellt um sie zu „retten“. Sechs von ihnen erreichten tatsächlich eine SVR, während drei Patienten einen Breakthrough erlebten und einer eine Partial Response. Abbildung 43 stellt die Therapieverläufe graphisch dar.

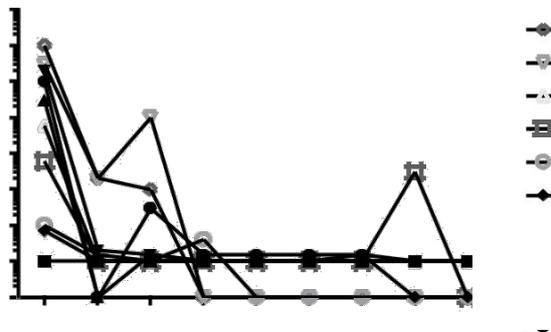


Abbildung 43. Viruslast im Verlauf der Triple-Therapie bei mit direkt antiretroviralen Substanzen vorbehandelte Patienten, modifiziert nach Wehmeyer 2014 (Wehmeyer et al., 2014). [SVR = Sustained Virologic Response, EOT = End of Treatment, P = Peg-Interferon, R = Ribavirin, PI = Proteaseinhibitor, POL = Polymeraseinhibitor, Rescue = Fortsetzung einer Therapie mit den angegebenen Medikamenten mit Telaprevir oder Boceprevir nach einem Nichtansprechen auf die initiale Therapie]

3.4.3 Difficult-to-treat patients

6/108 Patienten galten als „Difficult-to-treat“.

- HCC
- Morbus Crohn
- Stammzelltransplantat Empfänger
- Terminale Niereninsuffizienz
- 2 Patienten mit einer autoimmunen Lebererkrankung (AIH, PBC)

Von ihnen erreichte nur der Patient unter Dialyse eine SVR12.

In Abbildung 44 ist die Viruslast im Verlauf der Therapie graphisch dargestellt.

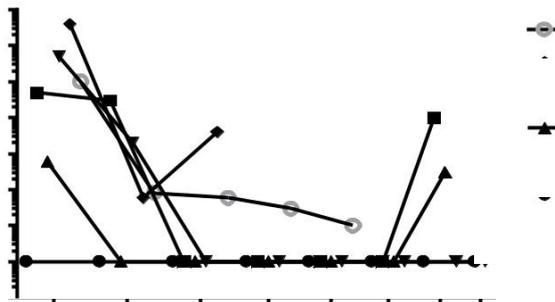


Abbildung 44. Viruslast im Verlauf der Triple-Therapie bei „Difficult-to-treat Patienten, modifiziert nach Wehmeyer 2014 (Wehmeyer et al., 2014) . [SVR = Sustained Virologic Response, EOT = End of Treatment, HCC = Hepatozelluläres Karzinom, AIH = Autoimmune Hepatitis, PBC = primär biliäre Zirrhose]

3.4.4 Todesfälle

Eine 44-jährige Frau mit Child-Pugh-Score 5 und MELD-Score 7 zu Therapiebeginn erkrankte in Therapiewoche (TW) 8 an einer Sepsis und multiplen Abszessen, in denen *Styphylococcus aureus* nachgewiesen werden konnte. Nachdem die Patientin operativ behandelt und der Proteaseinhibitor nach TW 10 abgesetzt wurde, befand sie sich in stabilem Zustand. Nach der Entlassung kam es jedoch zu einem Rezidiv der Abszesse und die Patientin verstarb trotz intensivmedizinischer Therapie im septischen Schock zwei Wochen nach dem Abbruch der antiviralen Therapie in TW 17.

Eine zweite weibliche Patientin (Child-Pugh-Score 7, MELD-Score 12) erkrankte ebenfalls an einer *Staphylococcus aureus* assoziierten Sepsis in TW 20. Obwohl die Therapie bei der stationären Aufnahme beendet wurde, verstarb die Patientin im septischen Schock kurz nach Abbruch der antiviralen Therapie.

Zwei weitere Patienten starben nach dem Absetzen der antiviralen Therapie. In beiden Fällen wird kein Zusammenhang zu der Therapie vermutet.

Ein männlicher Patient mit Child-Pugh-Score 7 und MELD-Score 11, Depressionen und einem stattgehabten Alkoholabusus litt an Aszites und neurologischen Symptomen nach 12 Wochen Telaprevir. Er erholte sich komplett von dieser Dekompensation. Die antivirale Therapie wurde nach TW 33 eingestellt und der Patient wurde daraufhin wieder in die Behandlung seines Hausarztes übergeben. 6 Wochen später wurde der Patient in seiner Wohnung tot aufgefunden, die Todesursache blieb ungeklärt.

Außerdem erlebte eine 71-jährige Frau mit Leberzirrhose septische Komplikationen nach einer Cholezystektomie und verstarb ca. 14 Wochen nach der antiviralen Therapie. Die Patientin setzte nach einer Woche das Telaprevir ab, aber fuhr mit der Einnahme von Interferon und Ribavirin für ganze 48 Wochen fort und erreichte eine SVR12.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine retrospektive Analyse von insgesamt 108 Patienten mit einer Hepatitis C Infektion mit dem Genotyp 1 durchgeführt, bei denen eine interferon-basierte Therapie mit dem Protease-Inhibitor (PI) Telaprevir (TPR) oder mit Boceprevir (BOC) zwischen Juli 2011 und Februar 2013 begonnen worden war.

Das Ziel dieser Arbeit ist es die Wirksamkeit und Sicherheit der PIs in einer Kohorte außerhalb klinisch kontrollierter Studien zu untersuchen. Die Erfolgsraten bei der Kombinationstherapie aus IFN und RBV lagen bei 56% in klinisch kontrollierten Studien und bei 40% in der Praxis (McHutchison et al., 2009b, Fried et al., 2002). Die Phase-3 Studien ergaben bereits vielversprechende Ergebnisse mit SVR-Raten von 68-75% für therapienaive Patienten und 60-88% bei bereits vortherapierten Patienten (Bacon et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a, Poordad et al., 2012, Sherman et al., 2011, McHutchison et al., 2009b, Fried et al., 2002). Andere Autoren berichten über Komplikationen und geringere Erfolgsraten: In der CUPIC-Studie, in welcher die Sicherheit und Effektivität von BOC und TPR bei 511 Patienten mit einer Leberzirrhose untersucht wurde, traten bei 50% der Patienten SAE auf, unter anderem Dekompensationen der Leberzirrhose und schwerwiegende Infektionen (10%), die Mortalität in der CUPIC-Studie lag bei 2,2%. Die SVR-Raten in der CUPIC-Studie lagen bei ungefähr 50%. Eine „Real-life“-Studie von Maasoumy et al. zeigte SVR-Raten von 42% und SAE-Raten von 28% (Hezode et al., 2013, Maasoumy et al., 2013, Hezode et al., 2014, Maasoumy et al., 2014b). Weitere „Real-life“-Studien kamen zu vergleichbaren Ergebnissen (Backus et al., 2014, Ioannou et al., 2014).

Mit unserer Untersuchung wollen wir die bereits gewonnenen Ergebnisse erweitern und unsere „real-life“ Erfahrungen mit einer unselektierten Kohorte, die auch schwierig zu behandelnde Patienten enthält, beschreiben. Vor dem Hintergrund der schnellen Entwicklung neuer Medikamente sollen die Nebenwirkungen, die oft zu einem Therapieabbruch führen, genauer betrachtet werden.

Unsere Kohorte bestand aus 38/108 (35,2%) Patienten, die mit BOC behandelt worden sind und 70/108 (64,8%) Patienten, die eine Therapie mit TPR erhalten haben. Die Medikamentenauswahl erfolgte nicht zufällig und war vom behandelnden Arzt abhängig. Daher sind die beiden Medikationsgruppen nur eingeschränkt vergleichbar.

67,6% litten unter einer Vorerkrankung. Die Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen waren nicht signifikant. Es fiel ein hoher Anteil an Patienten auf, die eine metabolische Vorerkrankung hatten (BOC 26,3% TPR 34,3). 6 der 108 Patienten unserer Kohorte wurden als „difficult-to-treat“ (HCC, Autoimmune Hepatitis, HCC, Morbus Crohn, terminale Niereninsuffizienz, Stammzelltransplantatempfänger) betrachtet und 6 Patienten hatten eine HIV-Koinfektion, welche parallel mit einer antiretrovirale Therapie behandelt wurden. Zu berücksichtigen bei dem Vergleich mit den Phase-3 Studien ist, dass 60% unserer Patienten in den Zulassungsstudien nicht zugelassen worden wären. Anhand der Vorselektion in den Phase-3 Studien ist davon auszugehen, dass in diesen weniger Patienten mit Komorbiditäten behandelt worden sind (Zeuzem et al., 2011a, Bacon et al., 2011). Backhus und Belperio vergleichen die Ergebnisse klinischer Studien mit der Praxis. Sie führen die niedrigeren SVR-Raten und die höheren SAE-Raten in „real-life“-Studien auf die anspruchsvoller zu therapierenden Patienten zurück. Auch Price et al. untersuchten eine „real-life“-Kohorte und kamen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse in den Zulassungsstudien besser ausfielen, da in diesen Patienten mit einer Leberzirrhose unterrepräsentiert waren (Backus and Belperio, 2014, Price et al., 2014).

Der BMI der gesamten Kohorte lag durchschnittlich bei $25,5 \text{ kg/m}^2$ (TPR $25,4 \text{ kg/m}^2$ BOC $26,7 \text{ kg/m}^2$) ohne dass wir signifikante Unterschiede feststellen konnten zwischen den Medikationsgruppen. Vergleicht man die Werte mit den Phase 3 Studien der bereits vortherafierten Patienten, so lässt sich feststellen, dass der BMI in unserer Kohorte etwas niedriger war (ca. 28 kg/m^2) (Bacon et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a).

Beim Vergleich der Altersgruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Das durchschnittliche Alter unserer Kohorte lag bei $48,2 \pm 11,6$

Jahre, 52% bis 65% der Patienten waren männlich und es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen festgestellt. Ähnliche Werte finden sich auch in der RESPOND2 bzw. REALIZE Studie (Bacon et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a).

In der beschriebenen Kohorte fand sich der bevorzugte GT 1b bei 51,9% der Patienten. Die Phase-3 Studien beinhalten bis zu 44% den GT1b (Bacon et al., 2011, Jacobson et al., 2011, Poordad et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a). In der TPR-Gruppe war der GT1b mit 55,7% häufiger als in der BOC-Gruppe mit 44,7%. Es hat sich gezeigt, dass der GT 1b mit einem besseren Therapieansprechen bei der Triple-Therapie assoziiert ist im Vergleich mit dem GT 1a (Wyles and Gutierrez, 2014).

Bei der Betrachtung des Interleukin-28B Typs fanden sich bei den BOC-Patienten 27,3% und bei den TPR-Patienten 19,2% mit einem Homozygoten C/C. Währenddessen machte der T/T Polymorphismus ebenfalls einen Großteil der BOC-Patienten aus (BOC 22,7%, TPR 13,5%). Einige Untersuchungen bestätigen, dass der C/C IL-28B Typ der stärkste Prädiktor für einen Therapieerfolg ist (Thompson et al., 2010), andere Autoren berichten, dass der IL-28B Typ einen nicht so großen Einfluss auf das Therapieergebnis habe (Pol et al., 2013, Poordad et al., 2012). In unserer Kohorte wurde der IL-28B Polymorphismus nur bei 74/108 Patienten bestimmt. In den Phase-3 Studien wurde der Interleukin-Typ nicht subtypisiert und deshalb ist ein Vergleich diesbezüglich nicht möglich (Bacon et al., 2011, Jacobson et al., 2011, Poordad et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a).

Auch in Bezug auf den Fibrosegrad bzw. Zirrhosegrad waren keine signifikanten Unterschiede auszumachen. Insgesamt erhielten 12/108 Patienten mit der fortgeschrittenen Fibrose und 30/108 Patienten mit einer Leberzirrhose eine Triple-Therapie, von denen zwei Patienten als Child B eingestuft wurden. Beim Vergleich mit den Phase-3 Studien fiel auf, dass dort wesentlich weniger Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose F3/4 eingeschlossen waren (REALIZE 25%, ILLUMINATE/ RESPOND2/ SPRINT2 10-14%) (Bacon et al., 2011, Poordad et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a, Sherman et al., 2011). Es

zeigte sich in Untersuchungen wie beispielsweise der CUPIC-Studie, dass Patienten mit einer Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko für SAE haben und die Erfolgsraten bei diesen Patienten geringer sind (Hezode et al., 2014). Dies muss bei dem Vergleich unserer Ergebnisse mit denen der Phase-3 Studien berücksichtigt werden.

Bei Betrachtung der Vortherapie zeigte sich, dass der Anteil therapienaiver Patienten in der BOC-Gruppe signifikant höher war (63,2%) als in der TPR-Gruppe (34,3%, $p < 0,01$). Insgesamt waren 48/108 (44,4%) der Patienten des gesamten Kollektivs therapienaiv. Das Outcome der Vortherapie unterschied sich nicht signifikant, allerdings waren mehr Patienten, die in der Vortherapie eine Nonresponse bzw. eine partial Response hatten, in der TPR-Gruppe zu finden (21,4%) im Vergleich zur BOC-Gruppe (7,9%). In den Phase-3 Studien ILLUMINATE und SPRINT-2 waren nur therapienaive Patienten eingeschlossen, während in den Studien RESPOND-2 (Relapser 65%) und REALIZE (Relapser 28%) nur vortherapierte Personen zugelassen waren. Die SVR-Raten bei zuvor untherapierten Patienten lag bei 67% bis 75% während sie bei den vortherapierten Kohorte der RESPOND-2-Studie bei 59-66% lag. In der REALIZE-Studie erreichten 83-88% der Relapser, 29-59% der Partial- bzw. Nonresponder eine SVR (Bacon et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a, Poordad et al., 2011, Sherman et al., 2011). Vortherapierte Patienten bringen häufig einen ungünstigen Faktor mit sich und erschweren die Therapie. Aus den Ergebnissen der Phase-3 Studien wird ersichtlich, dass Patienten mit einem Relapse in der Vortherapie die besseren Chancen für einen Therapieerfolg haben und ein fehlendes bzw. partielles Ansprechen in der Vortherapie eher ungünstig ist. Die Patientengruppe, die eine Triple-Therapie mit BOC erhalten hat, bringt also günstigere Voraussetzungen mit sich.

Bei der Betrachtung der Laborwerte zu Therapiebeginn fielen die signifikant unterschiedlichen Thrombozyten- und Bilirubinwerte auf. In der BOC-Gruppe waren die Thrombozyten ($206,0 \cdot 10^9/l$) deutlich höher als in der TPR-Gruppe ($181,0 \cdot 10^9/l$, $p = 0,05$). Der Bilirubinwert betrug 0,5 mg/dl in der BOC-Gruppe, verglichen mit 0,7 mg/dl bei den TPR-Patienten ($p = 0,01$). Erklärbar wird die Diskrepanz durch den höheren Anteil von Patienten mit einem fortgeschrittenen

Leberschaden in der TPR-Gruppe. Bei einer zirrhotischen Veränderung in der Leber kommt es zu einem Anstieg des Serum-Bilirubins.

4.1 Prädikative Faktoren für SAE

Im hier beschriebenen Kollektiv spiegelten sich die typischen Nebenwirkungen der antiviralen Therapie gut wider. Häufige Nebenwirkungen waren grippeähnliche Symptome, gastrointestinale Symptome, RASH Grad 1-3, depressive Verstimmung, anorektale Nebenwirkungen, Infektionen, endokrine Nebenwirkungen, dekompensierte Leberzirrhose sowie Anämie, Neutropenie und Thrombopenie. Bei näherer Untersuchung zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen. Dysgeusie ($p < 0,01$) war ein Problem der BOC-Patienten, während anorektale Nebenwirkungen ($p < 0,01$) eher bei den TPR-Patienten vorkam. Ähnliches beschreiben Bacon et al. und Poordad et al. in den Zulassungsstudien für Boceprevir (Bacon et al., 2011, Poordad et al., 2011). Telaprevir war in den Zulassungsstudien assoziiert mit RASH, anorektale Komplikationen wurden nicht beschrieben (Zeuzem et al., 2011a, Sherman et al., 2011). RASH wurde oft beobachtet bei den Patienten, allerdings ohne signifikante Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen.

Im hier beschriebenen Kollektiv hatten 10,5% der BOC-Patienten eine Anämie Grad 3/4 (TPR 14,3%), 31,6% eine Neutropenie Grad 3/4 (TPR 18,6%) und 7,9% eine Thrombopenie Grad 3/4 (TPR 17,1). Die Phase-3 Studien ergaben, dass 3-7% der Patienten unter Anämien Grad 3/4 litten, 19 bis 25% der Patienten unter Neutropenie Grad 3 (Grad 4 1-8%), Thrombopenie kam bei bis zu vier Prozent vor (Zeuzem et al., 2011a, Bacon et al., 2011, Jacobson et al., 2011, Poordad et al., 2011). Hezode et al. berichten über ähnliche Laborwerte während der Therapie von Patienten mit einer Leberzirrhose, allerdings war bei ihnen die Zahl der Anämien höher (Hezode et al., 2013).

In unserer Untersuchung beobachteten wir 23/108 (21,3%) Patienten mit SAE. Zwischen den Medikationsgruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Als Risikofaktoren für das Auftreten von SAE fanden sich in der Analyse einige wichtige Parameter.

In der Analyse zeigte sich, dass Kardiovaskuläre Vorerkrankungen bei Patienten mit SAE häufiger waren (16,7%, $p = 0,05$). Zu dieser Gruppe der Vorerkrankungen zählten KHK, insuffiziente Herzklappen, Herzklappenfehler und andere venöse Erkrankungen. Komplikationen während der Therapie bei

diesen Patienten waren in zwei Fällen pyogene Infektion, wobei einer an einer Sepsis verstarb, instabile Angina pectoris bei einem Patienten mit KHK und schwere Balanitis. Bisher sind in der Literatur diese Vorerkrankungen noch nicht als Risikofaktoren für SAE beschrieben. In der beschriebenen Kohorte ist die Patientengruppe (N=8) zu klein, um eine Aussage treffen zu können.

BMI und Geschlecht hatten keinen großen Einfluss auf das Vorkommen von SAE ($p=0,24$).

Es zeigte sich, dass ein erhöhtes Alter ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von SAE war ($p=0,01$). Die mit dem höheren Alter einhergehenden Komorbiditäten werden in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen.

SAE traten bei Patienten mit einem HCV GT 1b signifikant seltener auf als bei Patienten mit GT 1a ($p=0,01$). In der Literatur findet sich bisher keine Untersuchung, die diese Feststellung unterstützt. In Anbetracht des kleinen Patientenkollektivs könnte dies auch fehlerbehaftet sein. Außerdem konnten 8/108 Patienten keiner Subgruppe zugeordnet werden.

Der IL28B-Typ zeigte keinen Zusammenhang mit dem Auftreten von SAE.

Der Fibrose- bzw. Zirrhosegrad ist ein wichtiger Parameter bei der Risikoeinschätzung. In unserer Untersuchung galt ein Fibrosegrad 4 (Zirrhose) als Prädiktor für das Auftreten von SAE ($p=0,02$). Ein Child-Pugh Score von 7 (Child B) korrelierte mit SAE ($p<0,01$). Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Hezode et al., 2013). Laut Hezode et al. lag die Inzidenz für SAE unter Triple-Therapie bei Patienten mit einer Leberzirrhose bei 40%. In der Analyse war schon ein leicht erhöhter MELD Score eng mit dem Auftreten von SAE verknüpft ($p=0,02$). Patienten mit einem MELD Score >7 hatten ein hohes Risiko für das Auftreten von SAE ($p<0,01$). Es ist lange bekannt, dass ein erhöhter MELD Score mit dem Risiko für eine hepatische Dekompensation nach einer Therapie mit Peginterferon alpha und Ribavirin bei Zirrhose-Patienten zusammenhängt. Bei einem MELD-Score von 6-9 betrug das Risiko 22% (MELD-Score 10-13: 59%, MELD-Score >14 : 83%) (Dultz et al., 2013).

In den Zulassungsstudien wurde eine stark vorselektierte Patientenkohorte ausgewählt. Bei etwa 12% der Patienten traten SAE auf, während es in unserer Untersuchung 23/108 (21,3%) Patienten waren. Ein Großteil unserer Patienten (71/108) hätte bei den Zulassungsstudien RESPOND2/REALIZE ein Ausschlusskriterium erfüllt. Das Risiko für das Auftreten von SAE lag bei diesen Patienten bei 76,3%, während die Wahrscheinlichkeit, dass keine SAE auftreten, bei 62,4% lag ($p=0,15$). Vergleicht man die Patienten in den Studien RESPOND2/REALIZE, so fällt auf, dass etwas weniger Patienten mit einer Zirrhose (20-25%) therapiert wurden als in dieser Untersuchung (28%) und strengere Ausschlusskriterien vorlagen (Bacon et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a).

Verschiedene Baseline-Laborparameter können einen Hinweis auf das Risiko für SAE geben. In der Analyse zeigte sich, dass die Thrombozytenzahl ($p=0,03$), die Bilirubinkonzentration ($p=0,05$), die Albuminkonzentration ($p=0,05$), der INR ($p<0,01$) mit dem entsprechenden Quick-Wert ($p<0,01$) entscheidend mit den aufgetretenen SAE verknüpft sind. Die Thrombozyten lagen im Mittel bei $141,5 \cdot 10^9/l$ bei den Patienten, die SAE hatten, verglichen mit $200,0 \cdot 10^9/l$ bei denen ohne SAE. Die Bilirubinkonzentration war erhöht (0,7 mg/dl) bei denen mit SAE (ohne SAE 0,5 mg/dl). Signifikant niedriger bei den Patienten mit SAE war die Albuminkonzentration mit 38,0 g/l (vs. 40,0 g/l). Erhöht war der INR mit 1,12 entsprechend einem signifikant niedrigem Quick-Wert (80,2%). Diese Parameter geben auch Auskunft über den Zerstörungsgrad der Leber. Ein verminderter Albumin- bzw. Quickwert deutet auf eine verminderte Syntheseleistung der Leber hin. Erhöhte Bilirubin-, INR-Werte und verminderte Thrombozytenzahlen kennzeichnen ebenfalls einen fortgeschrittenen Leberschaden (Dultz et al., 2013, Benedeto-Stojanov et al., 2009, Chitturi and George, 2000, Tseng et al., 2013).

In den Zulassungsstudien traten bei 6-14% der Patienten SAE auf (Bacon et al., 2011, Poordad et al., 2011, Sherman et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a). Diese Diskrepanz kann erklärt werden durch den geringeren Anteil an Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose. In dieser Analyse konnte das Vorkommen einer Zirrhose mit dem Auftreten von SAE in Zusammenhang gebracht werden. In der

CUPIC-Studie wurden über 600 Patienten mit GT1 HCV Infektion und kompensierter Leberzirrhose entweder mit Telaprevir oder Boceprevir behandelt. 49,9% der Patienten hatten SAE (Hezode et al., 2014). Eine Studie von Saxena et al., in der 85 Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose (CP=5) und 75 Patienten mit einer dekompenzierten Leberzirrhose mit den PI BOC oder TPR in Kombination mit IFN und RBV therapiert wurden, zeigte hohe SAE-Raten. Bei Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose traten in 12% der Fälle SAE auf, während bei Patienten mit einer dekompenzierten Leberzirrhose die SAE-Rate bei 24% lag (Saxena et al., 2014). Maasoumy et al. hatten eine geringere SAE-Rate von 19%. In ihrer Studie betrug der Anteil der Patienten mit einer Leberzirrhose circa 90%, wobei nur 8% einen Child-Pugh Score >5 aufwiesen (Maasoumy et al., 2013). Dieser Vergleich macht deutlich, dass gerade dekompenzierte Leberzirrhosen mit einem erhöhten Risiko für SAE einhergehen. Der in dieser Analyse entdeckte Zusammenhang zwischen dem Vorkommen einer Leberzirrhose und dem damit einhergehenden Risiko für SAE deckt sich mit den Berichten anderer Autoren.

Ein weiterer bereits beschriebener Risikofaktor ist der Diabetes mellitus. In einer Studie von Romero-Gomez et al. wird berichtet, dass eine bestehende Insulinresistenz die SVR-Raten bei der Kombinationstherapie mit Peg-IFN und RBV verschlechtert hat (Romero-Gomez et al., 2005). Da alle verstorbenen Patienten sowohl eine Zirrhose hatten als auch einen Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c zwischen 7 bis 8%, sollten gerade diese Patienten mit besonderer Betreuung und Sorgfalt therapiert werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (Diabetes mellitus), einem fortgeschrittenen Alter (>45) und Patienten mit einer Leberzirrhose ein hohes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse hatten. Bei diesen Patienten sollte die Therapieindikation sorgfältig abgewogen werden, gerade in Hinblick auf die rasche Entwicklung neuer DAAs mit besseren Nebenwirkungsprofilen und verkürzter Therapiedauer (Cornberg et al., 2014). Ein wichtiger Aspekt, auch

zur Aufrechterhaltung der Compliance, ist die regelmäßige Betreuung der Patienten während der Therapie.

4.2 Therapieerfolge

Bei der Betrachtung der Vorerkrankungen und Nebendiagnosen zeigte sich, dass maligne und metabolische Vorerkrankungen einen signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis hatten. Unter den Patienten, die keine SVR erreichten, waren 43,2% mit einer metabolischen Vorerkrankung (Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonus, Dyslipoproteinämie, Adipositas) ($p=0,02$) und 13,6% mit einer malignen Vorerkrankung ($p=0,02$). Anhand der verfügbaren Evidenzlage ist bislang nicht geklärt, inwieweit maligne Vorerkrankungen einen Risikofaktor für ein Scheitern der Therapie darstellen. Eine groß angelegte Studie von Ioannou et al. analysierte die Daten von allen Patienten des Veterans Administration healthcare Systems ($N=4455$), die eine triple-Therapie mit TPR oder BOC erhielten, und fanden als einen signifikanten Risikofaktor für das Scheitern einer Therapie unter anderem den Diabetes mellitus (Ioannou et al., 2014). Patienten mit metabolische Nebenerkrankungen, insbesondere Diabetes mellitus, sollten daher sorgfältig für eine triple-Therapie ausgewählt werden. Andere „real-life“-Studien untersuchen kleinere Kohorten und machen eine Subgruppenanalyse oft schwierig (Maasoumy et al., 2013).

In der beschriebenen Kohorte wurden darüber hinaus 6 HCV-HIV-koinfizierte Patienten therapiert, von denen drei eine SVR erreichten. Martel-Laferriere et al. untersuchten die Triple-Therapie bei HIV-koinfizierten Patienten. In dieser Studie erreichten HIV-koinfizierte Patienten sogar bessere SVR-Raten (60,6%) als Monoinfizierte (42,2%) (Martel-Laferriere et al., 2014). Die Fallzahlen in der genannten Studie ($N=33$) sind allerdings sehr klein. Eine Studie von Beste et al. untersuchte die Triple-Therapie von 134 HCV-HIV-koinfizierten Patienten verschiedener Genotypen mit einer Placebo-Kontrollgruppe. Von den 62 Patienten, die eine Therapie mit dem PI erhielten und einen GT 1 aufwiesen, erreichten 50% eine SVR (Beste et al., 2015). Die HIV-koinfizierten Patienten, die in unserer Kohorte behandelt worden sind, zeigten eine ähnliche Tendenz.

In unserer Kohorte befanden sich 6/108 Patienten, die als „difficult-to-treat“ eingeordnet werden können (1/6 erreichte SVR12). Die Schwierigkeit der Behandlung ergibt sich oft aus den Interaktionen der Proteaseinhibitoren mit

den Medikamenten, die die Patienten für die Begleiterkrankungen nehmen. Anhand der verfügbaren Studienlage konnte bislang nicht geklärt werden wie die PI BOC und TPR bei Patienten mit Niereninsuffizienz, hepatozellulärem Karzinom, Morbus Crohn, autoimmuner Hepatitis, primär biliärer Zirrhose sowie bei Stammzellempfängern wirken. Trotz der geringen Fallzahl in unserer Subgruppen-Untersuchung lässt sich die Tendenz erkennen, dass diese Patienten dazu neigen keine SVR zu erreichen. Daher sollte die Notwendigkeit der Therapie vorher sorgfältig abgewogen werden. In der Leitlinie für die Therapie der HCV-Infektion GT 1 sind die Kontraindikationen zusammengefasst (Sarrazin et al., 2012).

Aufgrund der starken Vorselektion bei klinischen Studien wären insgesamt 65% der Patienten in den Phase-3 Studien nicht eingeschlossen worden. Erstaunlicherweise zeigten diese Patienten eine realistische Chance eine SVR zu erreichen. Die SVR-Rate dieser Patienten lag bei 61,9% ($p=0,26$) und ist damit vergleichbar mit den Zulassungsstudien und höher als bei der Dualtherapie aus IFN und RBV (Schulze Zur Wiesch et al., 2011).

Nicht signifikanten Einfluss hatten der BMI, das Alter und das Geschlecht.

Der GT1b war unter den Patienten, die keine SVR erreichten, mit 41,9% vertreten, während es unter denen, die eine SVR erreichten, 60,3% waren ($p=0,06$). In der Literatur ist bekannt, dass der GT 1b mit besserem Therapieansprechen und einer geringeren Risiko für eine Resistenzentwicklung zusammenhängt (Wyles and Gutierrez, 2014). Dies wurde schon in den Phase 3 Studien beschrieben (Bacon et al., 2011, Jacobson et al., 2011, Poordad et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a). Signifikant besseres Therapieansprechen war in unserer Untersuchung nicht mit dem GT 1b assoziiert. Dies könnte mit dem relativ hohen Anteil nicht subtypisierter Viren erklärt werden und einer somit unzureichenden Fallzahl.

Noch geringere Unterschiede gab es zwischen den Patienten, die keine SVR erreichten und denen, die eine SVR erreichten in Bezug auf den bevorzugten IL28B-Typ C/C Polymorphismus (SVR 15,9%, keine SVR 13,6%). In unserer Untersuchung stellte sich also kein positiver Einfluss des C/C Polymorphismus

heraus. Thompson et al. beschrieben einen signifikanten Zusammenhang zwischen den IL28B-Typen und dem Erreichen einer SVR. Laut ihnen war der IL28B-Typ C/C von Vorteil (Thompson et al., 2010). Diesen Zusammenhang bestätigen Poordad et al. (Poordad et al., 2012). Andere Untersuchungen kommen zu einem anderen Ergebnis: Pol et al. fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Interleukin28B-Typ und dem Therapieergebnis (Pol et al., 2013, Poordad et al., 2012). In unserer Kohorte konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Zu berücksichtigen ist, dass in unserer Kohorte bei 34/108 Patienten der IL28-B Typ nicht subtypisiert war und die Vergleichsgruppen dadurch sehr klein werden. Nur 16/108 Patienten hatten den favorisierten C/C-Homozygoten.

Auch der Fibrose- bzw. Zirrhosegrad konnte nicht als Risikofaktor für das Therapieversagen ausgemacht werden. Es zeigte sich die Tendenz, dass eine Leberzirrhose mit einem Therapieversagen assoziiert ist. Eine fortgeschrittene Zirrhose führt zu Komplikationen während der Therapie, die bereits beschrieben wurden. Somit erhöht sich das Risiko für einen Therapieabbruch (Hezode et al., 2013).

Bei der Betrachtung der Vortherapie ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Personen, die eine SVR erreichten, und denen, die keine SVR erreichten, feststellen. 45,2% der therapienaiven Patienten hatten eine SVR und 47,6% erreichten keine SVR. In den Zulassungsstudien waren die SVR-Raten höher bei den therapienaiven Patienten (Poordad et al., 2011, Bacon et al., 2011, Jacobson et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a). Schon seit Längerem ist bekannt, dass die Erfolgschancen bei untherapierten Patienten besser sind. Unter den Patienten, die in der Vortherapie keine SVR erreicht haben, befinden sich in der Regel mehr Patienten, die einen ungünstigen Faktor für die Therapie mit sich bringen. Unsere Kohorte war zu klein um die Subgruppen zu analysieren.

Auch das Outcome der Vortherapie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die SVR in der beschriebenen Kohorte. 12,3% der Patienten, die eine SVR hatten, hatten in der Vortherapie eine Nullresponse, während 23,3% der Patienten, die keine SVR erreicht haben, zuvor eine Nullresponse hatten. In der Regel sind

die Chancen umso besser, je besser die Vortherapie angeschlagen hat. Demnach haben Nullresponder die schlechtesten Chancen. In der Respond-2 Studie lag die Erfolgsquote der Patienten, die in der Vortherapie Nonresponder bzw. Partialresponder waren, bei 40-50%, bei einem Relapse in der Vortherapie lag die SVR-Rate bei 70%. In der REALIZE Studie lag die SVR-Rate bei 41% (Bacon et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a).

Bezüglich der Laborparameter konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Des Weiteren ergab unsere Analyse, dass tendenziell mehr Personen, die eine SVR erreichten, auch eine RVR (44,6%) hatten. Patienten, die keine SVR erreichten, hatten in 27,9% der Fälle eine RVR. Das frühe Therapieansprechen im Sinne einer RVR gilt schon seit Längerem als positiver Prädiktor für den Erfolg der Therapie. McHutchinson et al. berichten, dass 86,2% der Patienten, die mit IFN und RBV behandelt worden sind und eine unter der NWG liegende Viruslast in TW4 hatten, auch eine SVR erreichten (Thompson et al., 2010, Ferenci et al., 2005, McHutchison et al., 2009b). Weitere Untersuchungen von Maasoumy et al. zeigen, dass eine einzige Messung der HCV-RNA nach 4 Wochen nicht ausreicht. In 30% der Fälle war die HCV-RNA unter der NWG in allen drei Tests in Woche 4 der Therapie und alle diese Patienten erreichten eine SVR. Bei 62% der Patienten mit wenigstens einer HCV-RNA unter der NWG konnte keine SVR erreicht werden (Maasoumy et al., 2014a). Diese Beobachtungen zeigen die Unsicherheit einer einzigen Messung. In unserer Analyse war kein signifikanter Unterschied ($p=0,08$) zwischen den Patienten, die eine SVR erreichten und denen, die keine SVR erreichten in Bezug auf die RVR festzustellen. Es wurde auf Wiederholungen der HCV-RNA Tests verzichtet. Dies könnte ein Grund für die fehlende Signifikanz sein. Eine Tendenz ist immerhin erkennbar.

Beim Vergleich der beiden PI BOC und TPR zeigten sich im Hinblick auf ein rasches Therapieansprechen keine signifikanten Unterschiede. Auch die SVR-Raten waren vergleichbar. Allerdings unterschieden sich die beiden Medikationsgruppen in Bezug auf das Outcome signifikant. Während 21,1% der BOC-Patienten einen Relapse erlitten, waren es in der TPR-Gruppe nur 5,7%.

Andererseits war unter den TPR-Patienten tendenziell häufiger ein Breakthrough zu beobachten (TPR 11,4%, BOC 2,6%). Beobachtungen dieser Art finden sich in der Literatur bisher noch nicht.

In unserer Untersuchung hatte die Dosisreduktion von Interferon bzw. Ribavirin keinen signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis. Bei den erfolgreich therapierten Patienten wurde in 53,8% der Fälle die RBV-Dosis reduziert, bei denen, die keine SVR erreichten in 39,5% der Fälle. Die IFN-Dosis wurde bei 40,3% der erfolgreich therapierten Patienten herabgesetzt und bei 25,0% der Patienten, die keine SVR erreichten. Eine Dosisreduktion von IFN oder RBV aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen war nicht mit geringeren Chancen auf eine SVR verbunden. Laut Sulkowski et al. war die SVR-Rate höher bei Patienten, die eine Anämie entwickelten unter der Therapie mit IFN, RBV und BOC (Sulkowski et al., 2013). Eine ausgeprägte Anämie ist Ausdruck hoher RBV-Wirkspiegel, welche mit erhöhtem Therapieansprechen einhergeht. Anhand dieser Ergebnisse kann nicht geklärt werden, ob individualisierte Therapieanpassungen zum Management der unerwünschten Arzneimittelwirkungen tatsächlich eine zulässige Option für Patienten darstellen, die eine Herausforderung darstellen.

Auch für Patienten, die bereits eine DAA-basierte Therapie erhalten haben, bietet die Triple-Therapie mit BOC oder TPR eine realistische Aussicht auf Erfolg. In unserer kleinen Kohorte erreichten 6/10 Patienten eine SVR. Gerade in Hinblick auf den zunehmenden Einsatz der DAA wird die Zahl dieser Patienten zukünftig zunehmen. In diesen Fällen könnte eine Resistenzanalyse vor einer erneuten Therapie entscheidend sein. Unsere Patientengruppe ist zu klein um eine Aussage darüber zu treffen, welches Medikament für welchen Patienten geeignet ist.

Die Ergebnisse unserer „real-life“-Kohorte zeigten geringere SVR-Raten (60,2%, BOC 60,5%, TPR 60,0%, $p=0,96$) als in den Phase-3 Studien (Poordad et al., 2011, Bacon et al., 2011, Jacobson et al., 2011, Zeuzem et al., 2011a). Andere Autoren machten bereits auf die Unterschiede zwischen den Ergebnissen klinischer Studien und den tatsächlichen Ergebnissen in der

praktischen Anwendung aufmerksam (Backus and Belperio, 2014, Ioannou et al., 2014, Maasoumy et al., 2014b, Hezode et al., 2014). Trotzdem werden mit den PI bessere Erfolgsraten erzielt als mit der Dualtherapie IFN/RBV (McHutchison et al., 2009b). Patienten, die bereits eine Therapie mit DAA erhalten haben, hatten gute Erfolgsaussichten. Man sollte realistische Erwartungen an Therapieerfolge haben und Ergebnisse klinischer Studien nicht überschätzen.

4.3 Methodische Schwierigkeiten

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie, die einige methodische Schwierigkeiten mit sich bringt.

Etwa 10% der Patienten konnte kein Fibrosestadium zugeordnet werden und somit kann nichts ausgeschlossen werden, dass es sich um Patienten mit einer Leberzirrhose handelte, auch wenn die Laborparameter und die klinische Präsentation der Patienten nicht auf eine Leberzirrhose hinweisen. Zudem wurde nur die Tatsache, dass die RBV-Dosis reduziert wurde, nicht aber die individuelle RBV-Dosis dokumentiert. Auch der BMI und der IL28B-Polymorphismus (N=34) waren bei einem großen Anteil der Patienten nicht bestimmt worden.

Die Wahl des Medikamentes wurde vom behandelnden Arzt bestimmt. Die Patienten waren nicht randomisiert. Deshalb können die beiden Medikationsgruppen nur eingeschränkt miteinander verglichen werden.

Die unterschiedliche Dokumentationsweise des behandelnden Arztes hat dazu geführt, dass die Ergebnisse oft nicht gut vergleichbar waren. Außerdem erfolgte bei einem überwiegenden Teil der Nebenwirkungen keine Graduierung in Schweregrade. Demnach konnte häufig keine Aussage über das Ausmaß der Nebenwirkungen gemacht werden und inwieweit diese den Patienten beeinträchtigten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist auch die Compliance der Patienten, was dazu führte, dass einige Daten nicht erfasst werden konnten. In unserer Kohorte lag von 7/108 Patienten kein Therapieergebnis vor, weil sie nicht mehr zur Kontrolle 12 Wochen nach EOT erschienen sind.

Für die statistische Auswertung waren die Patientenzahlen ausreichend, wenn auch eine größere Anzahl wünschenswert gewesen wäre. Die Subgruppen waren schwierig auszuwerten, da viele Gruppen zu klein waren für eine aussagekräftige Untersuchung.

In unserer Auswertung haben wir SVR12 als geheilt gewertet. In der Literatur finden sich Untersuchungen, die zeigen, dass 98% der Patienten mit einer SVR12 auch eine SVR24 erreichen (Chen et al., 2013). Deshalb wird eine SVR12 in der Literatur als valider Surrogatmarker des Therapieerfolges gesehen.

4.4 Ausblick

Die durchgeführte Untersuchung zeigte einerseits gute SVR12 Raten bei der ersten Generation der Proteaseinhibitoren, die mit Peginterferon und Ribavirin kombiniert werden, allerdings zeigten sich in der „real-life“ Kohorte auch die schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (SAE), gerade bei den Patienten mit einer Zirrhose. Gründe für ein Scheitern der Therapie waren einerseits in den SAE begründet, andererseits kam es auch zu einem geringen virologischen Ansprechen. Bei diesen Patienten kann vor Beginn einer erneuten Therapie mit direkt antiviralen Substanzen eine Resistenzanalyse diskutiert werden

In Hinblick auf die Einführung neuer DAAs sollte mit der Therapie von Risikopatienten gewartet werden, da die neuen Medikamente mehr Effizienz und eine bessere Toleranz versprechen.

Inzwischen wurden die Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir von einer neuen Generation DAAs abgelöst.

Ende 2013 wurde ein HCV NS3/4A PI der zweiten Generation in Japan zugelassen: Simeprevir in Kombination mit RBV und IFN. Einige klinische Studien zeigten bereits bessere Erfolgsraten bei guter Verträglichkeit (Hayashi et al., 2014, Lawitz et al., 2014b, Zeuzem et al., 2014).

Seit Anfang 2014 ist die Kombinationstherapie Sofosbuvir mit RBV für die GT 2 und 3 zugelassen (Jacobson et al., 2013). Für bestimmte Patientengruppen sind die Kombinationen Sofosbuvir und Simeprevir bzw. Daclatasvir zugelassen (Lawitz et al., 2014b, Nelson et al., 2015). Seit Dezember 2014 ist die Kombinationstherapie Sofosbuvir und Ledipasvir als all-oral one pill a day zugelassen (Lawitz et al., 2014a).

Moderne HCV-Therapien sind interferonfrei und dauern 12 bis 24 Wochen. Der derzeitige Standard für HCV GT1-Infektionen ist die Kombinationstherapie mit Sofosbuvir und Ledispavir (Schneider et al., 2015, Yau et al., 2015). Erste Studien zeigen bessere Nebenwirkungsprofile bei verkürzter Therapiedauer und gute Erfolgsraten (Fazel et al., 2015, Afdhal et al., 2014a, Afdhal et al., 2014b, Kowdley et al., 2014).

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Arbeit wurde eine „Real life“ Kohorte, die 108 Patienten mit einer Genotyp 1 HCV Infektion umfasst, auf den Verlauf und das Therapieansprechen mit der Triple-Therapie der ersten Generation untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen September 2011 und Februar 2013 in der Ambulanz der ersten medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf mit der Therapie starteten.

Die Medikationsgruppen unterschieden sich in dem Anteil therapienaiver Patienten (BOC 63,2% TPR 34,3%, $p < 0,01$), in den Thrombozytenwerten zu Therapiebeginn (BOC $206,0 \cdot 10^9/l$, TPR $181,0 \cdot 10^9/l$, $p = 0,05$), den Bilirubinwerten zu Therapiebeginn (BOC 0,5 mg/dl, TPR 0,7 mg/dl, $p = 0,01$) sowie im Outcome der Therapie (Relapse, BOC 21,1% TPR 5,8%, $p = 0,02$).

Als Risikofaktoren für SAE fanden wir kardiovaskuläre Vorerkrankungen (SAE 4,8% Keine SAE 16,7%, $p = 0,05$), Alter >45 (SAE 13,0% Keine SAE 41,2%, $p = 0,01$), GT1a (SAE 56,5% Keine SAE 33,7%, $p = 0,05$), Leberzirrhose (SAE 52,4% Keine SAE 25,3%, $p = 0,02$) und bestimmte Laborwerte (Thrombozyten $141,5 \cdot 10^9/l$ Bilirubin 0,70 mg/dl Albumin 38,0 g/l INR 1,12 Quick 80,2%).

Risikofaktoren für ein Therapieversagen waren maligne Vorerkrankungen (Therapieversagen 13,6% SVR 3,2%, $p = 0,04$) und metabolische Vorerkrankungen (Therapieversagen 43,3% SVR 12,7%, $p = 0,02$).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Protease-Inhibitoren der ersten Generation eine gute Chance auf Erfolg bieten, gerade bei Patienten, die zuvor einen Relapse hatten oder nur partiell oder gar nicht angesprochen haben. Sogar Patienten, die als „difficult-to-treat“ gelten, haben eine gute Chance auf eine SVR12. Trotzdem müssen die vielen zum Teil schwerwiegenden Komplikationen berücksichtigt werden, wie sie bereits beschrieben wurden. Eine sorgfältige Patientenselektion, ausreichende Betreuung sowie präzises Monitoring, besonders bei Patienten mit einer Leberzirrhose und metabolischen sowie kardiovaskulären Erkrankungen, sind entscheidend für den Therapieerfolg.

Die seit der Zulassung der ersten Proteaseinhibitoren stattgefundene Entwicklung neuer direkt antiviraler Substanzen und einer nebenwirkungsarmen, interferonfreien Therapie hat die Therapie der

chronischen Genotyp 1 HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir heute
obsolet gemacht.

6 Literaturverzeichnis

- ACOG PRACTICE BULLETIN 2007. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 110, 941-56.
- AFDHAL, N., REDDY, K. R., NELSON, D. R., LAWITZ, E., GORDON, S. C., SCHIFF, E., NAHASS, R., GHALIB, R., GITLIN, N., HERRING, R., LALEZARI, J., YOUNES, Z. H., POCKROS, P. J., DI BISCEGLIE, A. M., ARORA, S., SUBRAMANIAN, G. M., ZHU, Y., DVORY-SOBOL, H., YANG, J. C., PANG, P. S., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., MUIR, A. J., SULKOWSKI, M. & KWO, P. 2014a. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 370, 1483-93.
- AFDHAL, N., ZEUZEM, S., KWO, P., CHOJKIER, M., GITLIN, N., PUOTI, M., ROMERO-GOMEZ, M., ZARSKI, J. P., AGARWAL, K., BUGGISCH, P., FOSTER, G. R., BRAU, N., BUTI, M., JACOBSON, I. M., SUBRAMANIAN, G. M., DING, X., MO, H., YANG, J. C., PANG, P. S., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., MUIR, A. J., MANGIA, A. & MARCELLIN, P. 2014b. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 370, 1889-98.
- AMIN, J., LAW, M. G., BARTLETT, M., KALDOR, J. M. & DORE, G. J. 2006. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet*, 368, 938-45.
- ASSELAH, T., MARTINOT, M., CAZALS-HATEM, D., BOYER, N., AUPERIN, A., LE BRETON, V., ERLINGER, S., DEGOTT, C., VALLA, D. & MARCELLIN, P. 2002. Hypervariable region 1 quasispecies in hepatitis C virus genotypes 1b and 3 infected patients with normal and abnormal alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat*, 9, 29-35.
- BACKUS, L. I. & BELPERIO, P. S. 2014. Effectiveness research in the evolving HCV landscape. *Dig Dis Sci*, 59, 2845-7.
- BACKUS, L. I., BELPERIO, P. S., SHAHOUMIAN, T. A., CHEUNG, R. & MOLE, L. A. 2014. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. *Aliment Pharmacol Ther*, 39, 93-103.
- BACON, B. R., GORDON, S. C., LAWITZ, E., MARCELLIN, P., VIERLING, J. M., ZEUZEM, S., POORDAD, F., GOODMAN, Z. D., SINGS, H. L., BOPARAI, N., BURROUGHS, M., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K. & ESTEBAN, R. 2011. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 364, 1207-17.
- BATALLER, R. & BRENNER, D. A. 2005. Liver fibrosis. *J Clin Invest*, 115, 209-18.
- BENEDETO-STOJANOV, D., NAGORNI, A., BJELAKOVIC, G., STOJANOV, D., MLADENOVIC, B. & DJENIC, N. 2009. The model for the end-stage liver disease and Child-Pugh score in predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding. *Vojnosanit Pregl*, 66, 724-8.
- BESTE, L. A., GREEN, P. K. & IOANNOU, G. N. 2015. Boceprevir and telaprevir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in HIV/HCV coinfecting patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 27, 123-9.
- BOTA, S., SPOREA, I., SIRLI, R., NEGHINA, A. M., POPESCU, A. & STRAIN, M. 2013. Role of interleukin-28B polymorphism as a predictor of sustained

- virological response in patients with chronic hepatitis C treated with triple therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig*, 33 , 325-31.
- BUTI, M., AGARWAL, K., HORSMANS, Y., SIEVERT, W., JANCZEWSKA, E., ZEUZEM, S., NYBERG, L., BROWN, R. S., JR., HEZODE, C., RIZZETTO, M., PARANA, R., DE MEYER, S., DE MASI, R., LUO, D., BERTELSEN, K. & WITEK, J. 2014. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 146 , 744-753 e3.
- CHEN, J., FLORIAN, J., CARTER, W., FLEISCHER, R. D., HAMMERSTROM, T. S., JADHAV, P. R., ZENG, W., MURRAY, J. & BIRNKRANT, D. 2013. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*, 144 , 1450-1455 e2.
- CHITTURI, S. & GEORGE, J. 2000. Predictors of liver-related complications in patients with chronic hepatitis C. *Ann Med*, 32 , 588-91.
- CHOO, Q. L., KUO, G., WEINER, A. J., OVERBY, L. R., BRADLEY, D. W. & HOUGHTON, M. 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244 , 359-62.
- CHOO, Q. L., RICHMAN, K. H., HAN, J. H., BERGER, K., LEE, C., DONG, C., GALLEGOS, C., COIT, D., MEDINA-SELBY, R., BARR, P. J. & ET AL. 1991. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88 , 2451-5.
- CORNBERG, M., RAZAVI, H. A., ALBERTI, A., BERNASCONI, E., BUTI, M., COOPER, C., DALGARD, O., DILLION, J. F., FLISIAK, R., FORNS, X., FRANKOVA, S., GOLDIS, A., GOULIS, I., HALOTA, W., HUNYADY, B., LAGGING, M., LARGEN, A., MAKARA, M., MANOLAKOPOULOS, S., MARCELLIN, P., MARINHO, R. T., POL, S., POYNARD, T., PUOTI, M., SAGALOVA, O., SIBBEL, S., SIMON, K., WALLACE, C., YOUNG, K., YURDAYDIN, C., ZUCKERMAN, E., NEGRO, F. & ZEUZEM, S. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int*, 31 Suppl 2 , 30-60.
- DENZER, U. W. & LUTH, S. 2009. Non-invasive diagnosis and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 23 , 453-60.
- DESMET, V. J., GERBER, M., HOOFNAGLE, J. H., MANNS, M. & SCHEUER, P. J. 1994. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 19 , 1513-20.
- DULTZ, G., SEELHOF, M., HERRMANN, E., WELKER, M. W., FRIEDRICH-RUST, M., TEUBER, G., KRONENBERGER, B., VON WAGNER, M., VERMEHREN, J., SARRAZIN, C., ZEUZEM, S. & HOFMANN, W. P. 2013. Baseline MELD score predicts hepatic decompensation during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and advanced cirrhosis. *PLoS One*, 8 , e71262.
- DUSHEIKO, G., SCHMILOVITZ-WEISS, H., BROWN, D., MCOMISH, F., YAP, P. L., SHERLOCK, S., MCINTYRE, N. & SIMMONDS, P. 1994. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology*, 19 , 13-8.
- FAZEL, Y., LAM, B., GOLABI, P. & YOUNOSSI, Z. 2015. Safety analysis of sofosbuvir and ledipasvir for treating hepatitis C. *Expert Opin Drug Saf*, 1-10.
- FERENCI, P., FRIED, M. W., SHIFFMAN, M. L., SMITH, C. I., MARINOS, G., GONCALES, F. L., JR., HAUSSINGER, D., DIAGO, M., CAROSI, G., DHUMEAUX, D., CRAXI, A., CHANEAC, M. & REDDY, K. R. 2005. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol*, 43 , 425-33.

- FERREIRA-GONZALEZ, A. & SHIFFMAN, M. L. 2004. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis*, 24 Suppl 2, 9-18.
- FREEMAN, R. B., JR., WIESNER, R. H., HARPER, A., MCDIARMID, S. V., LAKE, J., EDWARDS, E., MERION, R., WOLFE, R., TURCOTTE, J. & TEPERMAN, L. 2002. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl*, 8, 851-8.
- FRIED, M. W., SHIFFMAN, M. L., REDDY, K. R., SMITH, C., MARINOS, G., GONCALES, F. L., JR., HAUSSINGER, D., DIAGO, M., CAROSI, G., DHUMEAUX, D., CRAXI, A., LIN, A., HOFFMAN, J. & YU, J. 2002. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 347, 975-82.
- GERLICH, W. H. & CASPARI, G. 1999. Hepatitis viruses and the safety of blood donations. *J Viral Hepat*, 6 Suppl 1, 6-15.
- GHANY, M. G., NELSON, D. R., STRADER, D. B., THOMAS, D. L. & SEEFF, L. B. 2011. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54, 1433-44.
- HAYASHI, N., IZUMI, N., KUMADA, H., OKANOUE, T., TSUBOUCHI, H., YATSUHASHI, H., KATO, M., KI, R., KOMADA, Y., SETO, C. & GOTO, S. 2014. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol*, 61, 219-27.
- HEROLD, G. 2013. *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*, Köln, Gerd Herold.
- HEZODE, C., FONTAINE, H., DORIVAL, C., LARREY, D., ZOULIM, F., CANVA, V., DE LEDINGHEN, V., POYNARD, T., SAMUEL, D., BOURLIERE, M., ZARSKI, J. P., RAABE, J. J., ALRIC, L., MARCELLIN, P., RIACHI, G., BERNARD, P. H., LOUSTAUD-RATTI, V., METIVIER, S., TRAN, A., SERFATY, L., ABERGEL, A., CAUSSE, X., DI MARTINO, V., GUYADER, D., LUCIDARME, D., GRANDO-LEMAIRE, V., HILLON, P., FERAY, C., DAO, T., CACOUB, P., ROSA, I., ATTALI, P., PETROV-SANCHEZ, V., BARTHE, Y., PAWLOTSKY, J. M., POL, S., CARRAT, F. & BRONOWICKI, J. P. 2013. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*, 59, 434-41.
- HEZODE, C., FONTAINE, H., DORIVAL, C., ZOULIM, F., LARREY, D., CANVA, V., DE LEDINGHEN, V., POYNARD, T., SAMUEL, D., BOURLIERE, M., ALRIC, L., RAABE, J. J., ZARSKI, J. P., MARCELLIN, P., RIACHI, G., BERNARD, P. H., LOUSTAUD-RATTI, V., CHAZOULLERES, O., ABERGEL, A., GUYADER, D., METIVIER, S., TRAN, A., DI MARTINO, V., CAUSSE, X., DAO, T., LUCIDARME, D., PORTAL, I., CACOUB, P., GOURNAY, J., GRANDO-LEMAIRE, V., HILLON, P., ATTALI, P., FONTANGES, T., ROSA, I., PETROV-SANCHEZ, V., BARTHE, Y., PAWLOTSKY, J. M., POL, S., CARRAT, F. & BRONOWICKI, J. P. 2014. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in Treatment-experienced Patients with HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology*.
- HOOFNAGLE, J. H. 2002. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*, 36, S21-9.
- HUPPE, D., ZEHNTNER, E., MAUSS, S., BOKER, K., LUTZ, T., RACKY, S., SCHMIDT, W., ULLRICH, J., SBRIJER, I., HEYNE, R., SCHOBER, A., JOHN, C., HEY, K. H., BOKEMEYER, B., KALLINOWSKI, B., MOLLER, B., PAPE, S., GUTMANN, M., ALSHUTH, U. & NIEDERAU, C. 2008.

- [Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany--an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units]. *Z Gastroenterol*, 46 , 34-44.
- IOANNOU, G. N., BESTE, L. A. & GREEN, P. K. 2014. Similar effectiveness of boceprevir and telaprevir treatment regimens for hepatitis C virus infection on the basis of a nationwide study of veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12 , 1371-80.
- ISHAK, K., BAPTISTA, A., BIANCHI, L., CALLEA, F., DE GROOTE, J., GUDAT, F., DENK, H., DESMET, V., KORB, G., MACSWEEN, R. N. & ET AL. 1995. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 22 , 696-9.
- JACOBSON, I. M., GORDON, S. C., KOWDLEY, K. V., YOSHIDA, E. M., RODRIGUEZ-TORRES, M., SULKOWSKI, M. S., SHIFFMAN, M. L., LAWITZ, E., EVERSON, G., BENNETT, M., SCHIFF, E., AL-ASSI, M. T., SUBRAMANIAN, G. M., AN, D., LIN, M., MCNALLY, J., BRAINARD, D., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., PATEL, K., FELD, J., PIANKO, S. & NELSON, D. R. 2013. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*, 368 , 1867-77.
- JACOBSON, I. M., MCHUTCHISON, J. G., DUSHEIKO, G., DI BISCEGLIE, A. M., REDDY, K. R., BZOWEJ, N. H., MARCELLIN, P., MUIR, A. J., FERENCI, P., FLISIAK, R., GEORGE, J., RIZZETTO, M., SHOUVAL, D., SOLA, R., TERG, R. A., YOSHIDA, E. M., ADDA, N., BENGTSSON, L., SANKOH, A. J., KIEFFER, T. L., GEORGE, S., KAUFFMAN, R. S. & ZEUZEM, S. 2011. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 364 , 2405-16.
- KAMATH, P. S., WIESNER, R. H., MALINCHOC, M., KREMERS, W., THERNEAU, T. M., KOSBERG, C. L., D'AMICO, G., DICKSON, E. R. & KIM, W. R. 2001. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33 , 464-70.
- KO, H. M., HERNANDEZ-PRERA, J. C., ZHU, H., DIKMAN, S. H., SIDHU, H. K., WARD, S. C. & THUNG, S. N. 2012. Morphologic features of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol*, 2012 , 740138.
- KOWDLEY, K. V., GORDON, S. C., REDDY, K. R., ROSSARO, L., BERNSTEIN, D. E., LAWITZ, E., SHIFFMAN, M. L., SCHIFF, E., GHALIB, R., RYAN, M., RUSTGI, V., CHOJKIER, M., HERRING, R., DI BISCEGLIE, A. M., POCKROS, P. J., SUBRAMANIAN, G. M., AN, D., SVAROVSKAIA, E., HYLAND, R. H., PANG, P. S., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., MUIR, A. J., POUND, D. & FRIED, M. W. 2014. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*, 370 , 1879-88.
- KREKULOVA, L., REHAK, V. & RILEY, L. W. 2006. Structure and functions of hepatitis C virus proteins: 15 years after. *Folia Microbiol (Praha)*, 51 , 665-80.
- LAWITZ, E., POORDAD, F. F., PANG, P. S., HYLAND, R. H., DING, X., MO, H., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G. & MEMBRENO, F. E. 2014a. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*, 383 , 515-23.
- LAWITZ, E., SULKOWSKI, M. S., GHALIB, R., RODRIGUEZ-TORRES, M., YOUNOSSI, Z. M., CORREGIDOR, A., DEJESUS, E., PEARLMAN, B., RABINOVITZ, M., GITLIN, N., LIM, J. K., POCKROS, P. J., SCOTT, J. D., FEVERY, B., LAMBRECHT, T., OUWERKERK-MAHADEVAN, S., CALLEWAERT, K., SYMONDS, W. T., PICCHIO, G., LINDSAY, K. L., BEUMONT, M. & JACOBSON, I. M. 2014b. Simeprevir plus sofosbuvir, with

- or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*, 384, 1756-65.
- LEE, D. M., MOON, E. J., HWANG, J. A., LEE, M. S., CHEONG, J. Y., CHO, S. W., KIM, Y. B., KIM, D. J., HWANG, S. G. & YANG, J. M. 2009. [Factors associated with liver stiffness in chronic liver disease]. *Korean J Hepatol*, 15, 464-73.
- LEE, T. H., TILLMANN, H. L. & PATEL, K. 2013. Individualized Therapy for Hepatitis C Infection: Focus on the Interleukin-28B Polymorphism in Directing Therapy. *Mol Diagn Ther*.
- LEXICOMP 2013a. Boceprevir: Drug Information. Uptodate.
- LEXICOMP 2013b. Telaprevir: Drug Information. *Uptodate*.
- LOHMANN, V., ROOS, A., KORNER, F., KOCH, J. O. & BARTENSCHLAGER, R. 2000. Biochemical and structural analysis of the NS5B RNA-dependent RNA polymerase of the hepatitis C virus. *J Viral Hepat*, 7, 167-74.
- MAASOUMY, B., COBB, B., BREMER, B., LUK, K., HALFON, P., ASLAM, S., MANNS, M. P., CORNBERG, M. & WEDEMEYER, H. 2014a. Detection of low HCV viraemia by repeated HCV RNA testing predicts treatment failure to triple therapy with telaprevir. *Aliment Pharmacol Ther*, 39, 85-92.
- MAASOUMY, B., PORT, K., DETERDING, K., HONER ZU SIEDERDISSEN, C., MARKOVA, A. A., ROGALSKA-TARANTA, M., MANNS, M. P., WEDEMEYER, H. & CORNBERG, M. 2014b. Limited effectiveness and safety profile of protease inhibitor-based triple therapy against chronic hepatitis C in a real-world cohort with a high proportion of advanced liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 26, 836-45.
- MAASOUMY, B., PORT, K., MARKOVA, A. A., SERRANO, B. C., ROGALSKA-TARANTA, M., SOLLIK, L., MIX, C., KIRSCHNER, J., MANNS, M. P., WEDEMEYER, H. & CORNBERG, M. 2013. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One*, 8, e55285.
- MAASOUMY, B. & WEDEMEYER, H. 2012. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 26, 401-12.
- MARTEL-LAFERRIERE, V., BRINKLEY, S., BICHOU PAN, K., POSNER, S., STIVALA, A., PERUMALSWAMI, P., SCHIANO, T., SULKOWSKI, M., DIETERICH, D. & BRANCH, A. 2014. Virological response rates for telaprevir-based hepatitis C triple therapy in patients with and without HIV coinfection. *HIV Med*, 15, 108-15.
- MCHUTCHISON, J. G., EVERSON, G. T., GORDON, S. C., JACOBSON, I. M., SULKOWSKI, M., KAUFFMAN, R., MCNAIR, L., ALAM, J. & MUIR, A. J. 2009a. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 360, 1827-38.
- MCHUTCHISON, J. G., LAWITZ, E. J., SHIFFMAN, M. L., MUIR, A. J., GALLER, G. W., MCCONE, J., NYBERG, L. M., LEE, W. M., GHALIB, R. H., SCHIFF, E. R., GALATI, J. S., BACON, B. R., DAVIS, M. N., MUKHOPADHYAY, P., KOURY, K., NOVIELLO, S., PEDICONE, L. D., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K. & SULKOWSKI, M. S. 2009b. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 361, 580-93.
- NAYAK, A., PATTABIRAMAN, N., FADRA, N., GOLDMAN, R., KOSAKOVSKY POND, S. L. & MAZUMDER, R. 2014. Structure-function analysis of hepatitis C virus envelope glycoproteins E1 and E2. *J Biomol Struct Dyn*, 1-30.

- NELSON, D. R., COOPER, J. N., LALEZARI, J. P., LAWITZ, E., POCKROS, P. J., GITLIN, N., FREILICH, B. F., YOUNES, Z. H., HARLAN, W., GHALIB, R., OGUCHI, G., THULUVATH, P. J., ORTIZ-LASANTA, G., RABINOVITZ, M., BERNSTEIN, D., BENNETT, M., HAWKINS, T., RAVENDHRAN, N., SHEIKH, A. M., VARUNOK, P., KOWDLEY, K. V., HENNICKEN, D., MCPHEE, F., RANA, K. & HUGHES, E. A. 2015. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*, 61 , 1127-35.
- NIH 1997. Management of hepatitis C. *NIH Consensus Statement*, 15 , 1-41.
- NIH 2002. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consensus State Sci Statements*, 19 , 1-46.
- PERZ, J. F., ARMSTRONG, G. L., FARRINGTON, L. A., HUTIN, Y. J. & BELL, B. P. 2006. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*, 45 , 529-38.
- POETHKO-MULLER, C., ZIMMERMANN, R., HAMOUDA, O., FABER, M., STARK, K., ROSS, R. S. & THAMM, M. 2013. [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56 , 707-15.
- POL, S., AERSSSENS, J., ZEUZEM, S., ANDREONE, P., LAWITZ, E. J., ROBERTS, S., YOUNOSSI, Z., FOSTER, G. R., FOCACCIA, R., HORBAN, A., POCKROS, P. J., VAN HEESWIJK, R. P., DE MEYER, S., LUO, D., BOTFIELD, M., BEUMONT, M. & PICCHIO, G. 2013. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *J Hepatol*, 58 , 883-9.
- POORDAD, F., BRONOWICKI, J. P., GORDON, S. C., ZEUZEM, S., JACOBSON, I. M., SULKOWSKI, M. S., POYNARD, T., MORGAN, T. R., MOLONY, C., PEDICONE, L. D., SINGS, H. L., BURROUGHS, M. H., SNIUKIENE, V., BOPARAI, N., GOTETI, V. S., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K. & BACON, B. R. 2012. Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology*, 143 , 608-18 e1-5.
- POORDAD, F., MCCONE, J., JR., BACON, B. R., BRUNO, S., MANNS, M. P., SULKOWSKI, M. S., JACOBSON, I. M., REDDY, K. R., GOODMAN, Z. D., BOPARAI, N., DINUBILE, M. J., SNIUKIENE, V., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K. & BRONOWICKI, J. P. 2011. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 364 , 1195-206.
- POYNARD, T., BEDOSSA, P. & OPOLON, P. 1997. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*, 349 , 825-32.
- PRICE, J. C., MURPHY, R. C., SHVACHKO, V. A., PAULY, M. P. & MANOS, M. M. 2014. Effectiveness of telaprevir and boceprevir triple therapy for patients with hepatitis C virus infection in a large integrated care setting. *Dig Dis Sci*, 59 , 3043-52.
- PUGH, R. N., MURRAY-LYON, I. M., DAWSON, J. L., PIETRONI, M. C. & WILLIAMS, R. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 60 , 646-9.
- QI, X., HAN, G., WU, K. & FAN, D. 2010. A confusing relationship between Child-Turcotte-Pugh class A and compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 105 , 470-2; author reply 472.
- ROMERO-GOMEZ, M., DEL MAR VILORIA, M., ANDRADE, R. J., SALMERON, J., DIAGO, M., FERNANDEZ-RODRIGUEZ, C. M., CORPAS, R., CRUZ, M.,

- GRANDE, L., VAZQUEZ, L., MUNOZ-DE-RUEDA, P., LOPEZ-SERRANO, P., GILA, A., GUTIERREZ, M. L., PEREZ, C., RUIZ-EXTREMERA, A., SUAREZ, E. & CASTILLO, J. 2005. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 128, 636-41.
- SANDRIN, L., FOURQUET, B., HASQUENOPH, J. M., YON, S., FOURNIER, C., MAL, F., CHRISTIDIS, C., ZIOL, M., POULET, B., KAZEMI, F., BEAUGRAND, M. & PALAU, R. 2003. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*, 29, 1705-13.
- SARRAZIN, C., BERG, T., CORNBERG, M., DOLLINGER, M., FERENCI, P., HINRICHSSEN, H., KLINKER, H., KRAUS, M., MANNS, M., MAUSS, S., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., SCHMIDT, H., SPENGLER, U., WEDEMEYER, H., WIRTH, S. & ZEUZEM, S. 2012. [Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C]. *Z Gastroenterol*, 50, 57-72.
- SAXENA, V., MANOS, M. M., YEE, H. S., CATALLI, L., WAYNE, E., MURPHY, R. C., SHVACHKO, V. A., PAULY, M. P., CHUA, J., MONTO, A. & TERRAULT, N. A. 2014. Telaprevir or boceprevir triple therapy in patients with chronic hepatitis C and varying severity of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 39, 1213-24.
- SCHNEIDER, M. D., KRONENBERGER, B., ZEUZEM, S. & SARRAZIN, C. 2015. [Treatment of hepatitis C]. *Internist (Berl)*.
- SCHULZE ZUR WIESCH, J., PUDELSKI, N., HOEPNER, L., SUPPLIETH, M., BUGGISCH, P., LOHSE, A. W. & LUTH, S. 2011. "Real-Life" comparison of pegylated-interferon 2a versus 2b combination therapy of chronic hepatitis C virus. *Hepatology*, 53, 1405-6; author reply 1407.
- SEEFF, L. B. 2009. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int*, 29 Suppl 1, 89-99.
- SHERMAN, K. E., FLAMM, S. L., AFDHAL, N. H., NELSON, D. R., SULKOWSKI, M. S., EVERSON, G. T., FRIED, M. W., ADLER, M., REESINK, H. W., MARTIN, M., SANKOH, A. J., ADDA, N., KAUFFMAN, R. S., GEORGE, S., WRIGHT, C. I. & POORDAD, F. 2011. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 365, 1014-24.
- SULKOWSKI, M. S., POORDAD, F., MANNS, M. P., BRONOWICKI, J. P., RAJENDER REDDY, K., HARRISON, S. A., AFDHAL, N. H., SINGS, H. L., PEDICONE, L. D., KOURY, K. J., SNIUKIENE, V., BURROUGHS, M. H., ALBRECHT, J. K., BRASS, C. A. & JACOBSON, I. M. 2013. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology*, 57, 974-84.
- THOMAS, D. L., THIO, C. L., MARTIN, M. P., QI, Y., GE, D., O'HUIGIN, C., KIDD, J., KIDD, K., KHAKOO, S. I., ALEXANDER, G., GOEDERT, J. J., KIRK, G. D., DONFIELD, S. M., ROSEN, H. R., TOBLER, L. H., BUSCH, M. P., MCHUTCHISON, J. G., GOLDSTEIN, D. B. & CARRINGTON, M. 2009. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 461, 798-801.
- THOMPSON, A. J., MUIR, A. J., SULKOWSKI, M. S., GE, D., FELLAY, J., SHIANNAN, K. V., URBAN, T., AFDHAL, N. H., JACOBSON, I. M., ESTEBAN, R., POORDAD, F., LAWITZ, E. J., MCCONE, J., SHIFFMAN, M.

- L., GALLER, G. W., LEE, W. M., REINDOLLAR, R., KING, J. W., KWO, P. Y., GHALIB, R. H., FREILICH, B., NYBERG, L. M., ZEUZEM, S., POYNARD, T., VOCK, D. M., PIEPER, K. S., PATEL, K., TILLMANN, H. L., NOVIELLO, S., KOURY, K., PEDICONE, L. D., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K., GOLDSTEIN, D. B. & MCHUTCHISON, J. G. 2010. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*, 139, 120-9 e18.
- TSENG, P. L., WANG, J. H., HUNG, C. H., TUNG, H. D., CHEN, T. M., HUANG, W. S., LIU, S. L., HU, T. H., LEE, C. M. & LU, S. N. 2013. Comparisons of noninvasive indices based on daily practice parameters for predicting liver cirrhosis in chronic hepatitis B and hepatitis C patients in hospital and community populations. *Kaohsiung J Med Sci*, 29, 385-95.
- WEHMEYER, M. H., EISSING, F., JORDAN, S., RODER, C., HENNIGS, A., DEGEN, O., HUFNER, A., HERTLING, S., SCHMIEDEL, S., STERNECK, M., VAN LUNZEN, J., LOHSE, A. W., SCHULZE ZUR WIESCH, J. & LUTH, S. 2014. Safety and efficacy of protease inhibitor based combination therapy in a single-center "real-life" cohort of 110 patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *BMC Gastroenterol*, 14, 87.
- WELSCH, C., SHIMAKAMI, T., HARTMANN, C., YANG, Y., DOMINGUES, F. S., LENGAUER, T., ZEUZEM, S. & LEMON, S. M. 2012. Peptidomimetic escape mechanisms arise via genetic diversity in the ligand-binding site of the hepatitis C virus NS3/4A serine protease. *Gastroenterology*, 142, 654-63.
- WHO CONSULTATION 1999. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat*, 6, 35-47.
- WORKOWSKI, K. A. & BERMAN, S. 2010. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 59, 1-110.
- WYLES, D. L. & GUTIERREZ, J. A. 2014. Importance of HCV genotype 1 subtypes for drug resistance and response to therapy. *J Viral Hepat*, 21, 229-40.
- YAU, A. H., MARQUEZ-AZALGARA, V. & YOSHIDA, E. M. 2015. Hepatitis C (chronic). *BMJ Clin Evid*, 2015.
- ZEUZEM, S., ANDREONE, P., POL, S., LAWITZ, E., DIAGO, M., ROBERTS, S., FOCACCIA, R., YOUNOSSI, Z., FOSTER, G. R., HORBAN, A., FERENCI, P., NEVENS, F., MULLHAUPT, B., POCKROS, P., TERG, R., SHOVAL, D., VAN HOEK, B., WEILAND, O., VAN HEESWIJK, R., DE MEYER, S., LUO, D., BOOGAERTS, G., POLO, R., PICCHIO, G. & BEUMONT, M. 2011a. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, 364, 2417-28.
- ZEUZEM, S., ASSELAH, T., ANGUS, P., ZARSKI, J. P., LARREY, D., MULLHAUPT, B., GANE, E., SCHUCHMANN, M., LOHSE, A., POL, S., BRONOWICKI, J. P., ROBERTS, S., ARASTEH, K., ZOULIM, F., HEIM, M., STERN, J. O., KUKOLJ, G., NEHMIZ, G., HAEFNER, C. & BOECHER, W. O. 2011b. Efficacy of the protease inhibitor BI 201335, polymerase inhibitor BI 207127, and ribavirin in patients with chronic HCV infection. *Gastroenterology*, 141, 2047-55; quiz e14.
- ZEUZEM, S., BERG, T., GANE, E., FERENCI, P., FOSTER, G. R., FRIED, M. W., HEZODE, C., HIRSCHFIELD, G. M., JACOBSON, I., NIKITIN, I., POCKROS, P. J., POORDAD, F., SCOTT, J., LENZ, O., PEETERS, M., SEKAR, V., DE SMEDT, G., SINHA, R. & BEUMONT-MAUVIEL, M. 2014. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-

- experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*, 146 , 430-41 e6.
- ZEUZEM, S., BUGGISCH, P., AGARWAL, K., MARCELLIN, P., SERENI, D., KLINKER, H., MORENO, C., ZARSKI, J. P., HORSMANS, Y., MO, H., ARTERBURN, S., KNOX, S., OLDACH, D., MCHUTCHISON, J. G., MANN, M. P. & FOSTER, G. R. 2012. The protease inhibitor, GS-9256, and non-nucleoside polymerase inhibitor tegobuvir alone, with ribavirin, or pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C. *Hepatology*, 55 , 749-58.
- ZIOL, M., HANDRA-LUCA, A., KETTANEH, A., CHRISTIDIS, C., MAL, F., KAZEMI, F., DE LEDINGHEN, V., MARCELLIN, P., DHUMEAUX, D., TRINCHET, J. C. & BEAUGRAND, M. 2005. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 41 , 48-54.

7 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit zwischen Januar 2013 und März 2015 in der Ambulanz der ersten medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf erstellt. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während dieser Zeit unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. S. Lüth, der mir die Möglichkeit gegeben hat diese Arbeit zu verfassen und mich tatkräftig unterstützt hat.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. J. van Lunzen für die Überlassung des Themas bedanken und dafür, dass er mir die Räume zur Verfügung gestellt hat.

Herrn Dr. med. M. Wehmeyer möchte ich besonders für die Betreuung während der Arbeit danken. Er war eine große Unterstützung bei der Auswertung, der Datenerhebung und der Analyse.

Auch danken möchte ich den MitarbeiterInnen der Poliklinik für Hepatologie und Infektiologie. Meine Zeit in der Abteilung ist durch viele Menschen sehr angenehm gemacht worden.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich bei allem unterstützt haben und meinen Schwestern Charlotte und Christiane. Daher möchte ich ihnen diese Arbeit widmen.

8 Lebenslauf

Friederike Lisa Eißing

Anschrift: Heikestraße 6, 49809 Lingen (Ems)
Kontaktdaten: Tel. 0171 7551834
E-Mail friederikeeissing@googlemail.com

Geburtsdatum/ Geburtsort: 11.08.1989 in Münster
Konfession: katholisch
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Eltern: Dr. med. Dr. med. dent. Alfons Eißing,
Dr. med. Beate Eißing
Geschwister: Christiane Catharina, geb. 1992,
Charlotte Johanna, geb. 1993

Schulbildung:

2000-2009: Franziskusgymnasium in Lingen (Ems)
09/2006-04/2007 Kent College, Canterbury, Großbritannien
1996-2000: Elisabethschule in Lingen (Ems)
1993-1996: Kindergarten in Lingen (Ems)

Hochschulstudium:

10/2009-01/2015: Zahnmedizinstudium am Universitätsklinikum
Eppendorf in Hamburg
Staatsexamen Januar 2015 (Note: gut)
Physikum März 2012 (Note: gut)
Vorphysikum September 2010

Famulaturen:

02/2014-03/2014: Famulatur in Tansania,
Haydom Lutheran Hospital (HLH)

Publikation:

Safety and efficacy of protease inhibitor based combination therapy in a single-center „real life“ cohort of 110 patients with chronic hepatitis c genotype 1 infection

M. Wehmeyer, F. Eißing, S. Jordan, C. Röder, A. Hennings, O. Degen, A. Hübner, S. Hertling, S. Schmiedel, M. Sterneck, J. van Lunzen, A. Lohse, J. Schulze zur Wiesch, S. Lüth

BMC Gastroenterology; 2014 May; 14:87

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: