

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Wirksamkeit und Verträglichkeit Sofosbuvir-basierter Therapieregime bei Patienten mit chronischer Hepatitis C- Virusinfektion im klinischen Alltag

Dissertation

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

vorgelegt von:

Christiane Catharina Eißing
aus Lingen

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 14.12.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

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

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Susanne Polywka

Gewidmet meinen Eltern Beate & Alfons
und
Schwestern Friederike & Charlotte

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	<i>Hintergrund</i>	6
1.1.1	Hepatitis-C-Virus	7
1.1.2	Natürlicher Verlauf	8
1.1.3	Diagnostik	9
1.1.4	Schweregradeinteilung der Leberzirrhose	11
1.2	<i>Therapie</i>	12
1.2.1	HCV-Therapie bis 2014	12
1.2.2	Wirkmechanismus der DAA	13
1.2.3	SOF-basierten Therapieregime	16
1.2.4	Vorgaben zur Dosisanpassung von Interferon und Ribavirin	20
1.2.5	Wechselwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen	21
1.2.6	Kontraindikationen	22
1.2.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	22
1.2.8	Ausschlusskriterien der Phase 3 Studien	23
1.3	<i>Fragestellung</i>	24
2	Material und Methoden	25
2.1	<i>Definition der Studienpopulation</i>	25
2.2	<i>Durchführung der Studie</i>	25
2.2.1	Bewertung der Laborparameter	27
2.2.2	Gruppierung von Vor- und Begleiterkrankungen	28
2.2.3	Gruppierung der Ko-Medikationen	28
2.2.4	Gruppierung unerwünschter Ereignisse	29
2.3	<i>Primärer Endpunkt der Studie, Begriffsdefinitionen</i>	30
2.4	<i>Statistische Auswertung</i>	31
3	Ergebnisse	32
3.1	<i>Deskriptive Statistiken der Studienpopulation</i>	32
3.1.1	Alter	32
3.1.2	Geschlecht	33
3.1.3	Herkunft	33
3.1.4	Body-Mass-Index (BMI)	34
3.1.5	Dauer zwischen Erstdiagnose HCV-Infektion bis Therapiestart	34
3.1.6	Transmissionsweg	35
3.1.7	Genotypen des HCV	36
3.1.8	IL28B-Polymorphismus	37
3.1.9	Vorthherapie	37
3.1.10	Fibrosegrad	39
3.1.11	Zirrhosestadium	40
3.1.12	Vor- und Begleiterkrankungen	41
3.1.13	Ko-Medikation	43
3.1.14	Labor zur Baseline	44
3.1.15	Therapieregime	44
3.1.16	Unerwünschte Ereignisse (UE)	46
3.1.17	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	48
3.1.18	Dosisreduktion	48
3.1.19	Rapides Therapieansprechen	49
3.1.20	Outcome	50
3.1.21	Phase 3 Ausschlusskriterien	50
3.2	<i>Prädiktoren für den Therapieerfolg (SVR)</i>	51

3.2.1	Alter	51
3.2.2	Geschlecht	52
3.2.3	BMI	53
3.2.4	Infektionszeit	54
3.2.5	Labor zur Baseline	54
3.2.6	Genotyp	56
3.2.7	IL28B-Polymorphismus	57
3.2.8	Histologie	57
3.2.9	Vor- und Begleiterkrankungen	61
3.2.10	Ko-Medikation	62
3.2.11	Vorthherapie	62
3.2.12	Therapieregime	63
3.2.13	Dosisreduktion	65
3.2.14	Therapiedauer	65
3.2.15	Rapides Therapieansprechen	67
3.2.16	Phase 3 Ausschlusskriterien	67
3.2.17	Multivariate Analyse der Prädiktoren für eine SVR	68
3.3	<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i>	69
3.3.1	Alter	70
3.3.2	Geschlecht	71
3.3.3	BMI	72
3.3.4	Labor zur Baseline	72
3.3.5	Genotyp	74
3.3.6	IL28B-Polymorphismus	75
3.3.7	Histologie	76
3.3.8	Vor- und Begleiterkrankungen	79
3.3.9	Ko-Medikation	81
3.3.10	Therapieregime	82
3.3.11	Therapiedauer	83
3.3.12	Phase 3 Ausschlusskriterien	83
3.3.13	Multivariate Analyse der Prädiktoren für SUE	83
3.4	<i>Besondere Patientenfälle und Therapieverläufe</i>	85
3.4.1	Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	85
3.4.2	Letaler Verlauf während der Therapie	85
3.4.3	Dekompensierte Leberzirrhose und akutes Nierenversagen	86
3.4.4	Therapieabbruch	87
4	Diskussion	89
4.1	<i>SVR</i>	93
4.2	<i>SUE</i>	99
4.3	<i>Limitationen der Studie</i>	105
4.4	<i>Ausblick</i>	106
5	Zusammenfassung	109
5.1	<i>Summary</i>	110
6	Abkürzungsverzeichnis	112
7	Literaturverzeichnis	115
8	Danksagung	128
9	Eidesstattliche Erklärung	129

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV-Infektion) ist eine der häufigsten Ursachen chronischer Lebererkrankungen mit möglicher Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) (Lavanchy, 2011).

Schätzungsweise 160 Millionen Menschen weltweit haben eine chronische HCV-Infektion und jährlich sterben etwa 500.000 Menschen an den Folgen der Infektion (WHO, 2015). Ziel einer jeden HCV-Therapie ist die dauerhafte Viruselimination. Durch eine dauerhafte Viruselimination (sustained virological response: SVR) wird die Überlebensrate von Patienten mit chronischer HCV-Infektion verbessert und folglich die Mortalitätsrate und das HCC-Risiko gesenkt (van der Meer et al., 2012). Durch das Verständnis der Replikationsvorgänge des Hepatitis-C-Virus sind aktuell verschiedene direkt-antiviral wirkende Agenzien zur Therapie der chronischen HCV-Infektion verfügbar (Lange et al., 2014, Bartenschlager et al., 2013). Januar 2014 ist der Polymeraseinhibitor Sofosbuvir (SOF) zugelassen worden. Es handelt sich um eine direkt-antiviral wirkende Substanz (direct antiviral agent: DAA), die in Kombination mit Peginterferon (pIFN) und Ribavirin (RBV) erfolgreich zur Therapie der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (CHC) eingesetzt wird (EASL, 2014). SOF wies in kontrollierten, klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse auf. Es zeigte sich pangenotypisch eine sehr hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit (McQuaid et al., 2015). Daten zu SOF-basierten Therapieregimen außerhalb selektionierter Patientengruppen sind bisher nur begrenzt verfügbar. Daher war das Ziel dieser retrospektiven Studie, die Effektivität und Sicherheit der SOF-basierten Therapieschemata in einer unselektionierten Kohorte außerhalb einer klinischen Studie zu analysieren sowie potentielle Prädiktoren für Therapieerfolg und Risikofaktoren für Nebenwirkungen zu ermitteln. Zusätzlich sollen diese Ergebnisse mit den Studienergebnissen der entsprechenden Phase 3 Studien verglichen werden.

1.1.1 Hepatitis-C-Virus

Mit weltweit 150 Millionen chronisch HCV-infizierten Menschen (Prävalenz etwa 3%) und etwa 3-4 Millionen Neuinfektionen pro Jahr stellt die HCV-Infektion ein globales Problem dar (WHO, 2015, Poethko-Muller et al., 2013).

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) wurde 1989 erstbeschrieben. Zuvor wurde eine Hepatitis, die nicht durch Hepatitis-A oder Hepatitis-B-Viren (HAV/HBV) bedingt war, als Non-A/Non-B-Hepatitis bezeichnet (Choo et al., 1989).

Das HCV gehört zur Gattung der Hepaviren und zur Familie der Flaviviridae (Simmonds, 2013). Es zeichnet sich durch eine ausgeprägte genetische Variabilität aus und besitzt ein großes Mutationspotential. Heutzutage sind sechs Genotypen (GT 1-6) mit über 90 beschriebenen Subtypen (a, b, c, etc.) bekannt. Die Genotypen und Subtypen unterscheiden sich hinsichtlich des Therapieansprechens, der geographischen Verteilung, des Patientenalters und Übertragungsweges (Gower et al., 2014, Schroter et al., 2002). Der GT 1 beispielsweise ist vorwiegend in Europa, Amerika und Asien vertreten, wohingegen GT 3 vermehrt in Asien vorkommt. In Nordafrika und dem mittleren Osten ist der GT 4 besonders häufig vorzufinden (Gower et al., 2014). Der in Europa dominierende GT 1 zeichnet sich durch einen progressiven Krankheitsverlauf aus und gilt traditionell als schwer therapierbar. Speziell in Deutschland sind die GT 1a (28%), GT 1b (50%), und bei jüngeren Patienten (<40 Jahre) besonders der Subtyp 3a (16%) häufig vertreten. Der GT 3a scheint mit intravenösem Drogenmissbrauch (intravenous drug abuse: IVDA) assoziiert zu sein (Schreier et al., 1996, Laufs et al., 2002). Zunehmend wurden auch die GT 2 und GT 4a in dieser Risikogruppe nachgewiesen (Schroter et al., 2002).

Die Übertragung des HCV findet auf parenteralem Weg statt, in der Regel durch Kontakt zu kontaminiertem Blut. Nach Angaben des Robert Koch Institutes (RKI) sind IVDA und Tätowierung aktuell die häufigsten Transmissionswege (RKI, 2015). Etwa 70% der Neuinfektionen im Hamburger Raum sind auf kontaminierte Injektionsnadeln beim sogenannten „Needle-Sharing“ zurückzuführen und rund 10% der Neuinfektionen durch Sexualkontakte bedingt (Laufs et al., 2002).

Laut Angaben des RKI sind dialysevermittelte HCV-Infektionen (1%) oder perinatale Infektionen (0,4%) selten. Die eindeutige Infektionsursache bleibt

jedoch häufig unklar (73%) (RKI, 2015). Bei medizinischem Personal fand sich keine erhöhte Durchseuchungsrate verglichen mit der Allgemeinbevölkerung (Laufs et al., 2002, Schreier and Höhne, 2001).

Bis 1991 war eine Übertragung durch kontaminierte Bluttransfusionen ein häufiger Transmissionsweg, da es an sensitiven Möglichkeiten zum HCV-Screening fehlte (Schreier and Höhne, 2001, Vogt et al., 1999). Seit 1999 ermöglichen hochsensitive Methoden (Nukleinsäure-Amplifikation: NAT) den direkten Nachweis des HCV-Genoms (Geisen et al., 2012, Offergeld et al., 2005). Ergänzend zu den serologischen Screeningtests (Antikörper-/Antigentests) konnte so das Restinfektionsrisiko durch Transfusionsübertragung bei Blutpräparaten des Deutschen Roten Kreuzes auf 1:10,8 Millionen reduziert werden (Hourfar et al., 2008, Geisen et al., 2012)

1.1.2 Natürlicher Verlauf

Die Inkubationszeit beträgt im Mittel etwa 50 Tage. Die akute Infektion ist meist asymptomatisch (Nierhoff and Goeser, 2006). Bei 40% der Neuinfektionen tritt lediglich eine Transaminasenerhöhung auf und weniger als 20% der HCV-Infizierten entwickeln einen Ikterus oder andere charakteristische Beschwerden einer milden Hepatitis in Form von Unwohlsein, Abgeschlagenheit oder Übelkeit (Laufs et al., 2002, NIH, 1997). Unter 1% der Infektionsfälle verläuft fulminant (Nierhoff and Goeser, 2006).

Eine chronische HCV-Infektion ist definiert als eine über sechs Monate bestehende Virämie (Seeff, 2002). Da der weitere Fortschritt der Lebererkrankung schleichend verläuft und durch unspezifische Symptome einer Viruserkrankung, wie Müdigkeit, Muskel- und Oberbauchschmerzen, Anorexie und Juckreiz geprägt ist, bleibt die HCV-Infektion häufig lange unbemerkt (Hoofnagle, 1997, Nierhoff and Goeser, 2006). Bei 50-85% der akuten HCV-Infektionen kommt es zu einer chronischen Infektion und bei 5-20% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion entwickelt sich innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose (Te and Jensen, 2010, Seeff, 2002, Thein et al., 2008, Laufs et al., 2002). Das Risiko der Entstehung eines HCC in einer HCV-assoziierten Leberzirrhose beträgt etwa 2-5% (Sangiovanni et al., 2006, Di Bisceglie, 1997).

Ferner sind extrahepatische Manifestationen der chronischen HCV-Infektion beschrieben, wie z.B. die gemischte Kryoglobulinämie, eine membranoproliferative Glomerulonephritis, lymphoproliferative Erkrankungen, kardiovaskuläre oder autoimmune Erkrankungen, seronegative Arthritiden sowie die Entwicklung einer Insulinresistenz und dermatologischer Erkrankungen (Jacobson et al., 2010, Sansonno, 2012, Rosenthal and Cacoub, 2015, Sarrazin et al., 2010). Progress und Ausprägung der Lebererkrankung können bei Vorhandensein weiterer leberschädigender Risikofaktoren negativ beeinflusst werden. Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem Alkohol- oder Nikotinabusus, HIV-/HBV-Koinfektionen und ein fortgeschrittenes Alter (Laufs et al., 2002, Hui et al., 2003, Thein et al., 2008, Ghany et al., 2003, Poynard et al., 1997, Nierhoff and Goeser, 2006).

1.1.3 Diagnostik

Zur Diagnose einer HCV können sieben bis acht Wochen nach Infektionszeitpunkt mittels Immunoassay (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) anti-HCV Antikörper im Serum nachgewiesen werden. Zur anschließenden Diagnosesicherung und Bestimmung der Viruslast (VL) dient ein HCV-RNA-Nachweis mittels sensitivem, quantitativem polymerase chain reaction-assay (PCR-assay, untere Nachweisgrenze <15 IU/ml). Liegt allerdings ein Verdacht auf eine akute Infektion vor oder ist der Patient immunsupprimiert, erfolgt die Diagnose direkt mittels PCR, da anti-HCV Antikörper hier häufig fehlen (EASL, 2014, Nierhoff and Goeser, 2006). Zusätzlich sollte neben Anamnese und virologisch-serologischer Diagnostik untersucht werden, ob weitere hepatologische Infektionskrankheiten (z.B. HAV, HBV) oder eine HIV-Koinfektion vorliegen. Vor Therapiebeginn sollte neben der quantitativen PCR der virale Genotyp und Subtyp bestimmt werden (Schroter et al., 2001, Nierhoff and Goeser, 2006).

Zur einheitlichen Klassifikation der entzündlichen Aktivität (Grading) sowie des Ausmaßes der Fibrose (Staging) gibt es verschiedene Scoring-Systeme. Der Metavir Score teilt die Fibrose (F) in fünf und die nekroinflammatorische Aktivität (A) in vier Kategorien ein (Bedossa and Poynard, 1996, Bodessa et al., 1994, Arena et al., 2008): F0= keine Fibrose, F1= portale Faservermehrung,

ohne Septenbildung, F2= portale Faservermehrung mit wenigen Septen, F3= Faservermehrung stark septenbildend, aber ohne Zirrhose, F4= Zirrhose. A0= keine, A1= milde, A2= mäßige, A3= schwere nekroinflammatorische Aktivität.

„Goldstandard“ zur Bestimmung des Fibrosestadiums (Staging) und Beurteilung der entzündlichen Aktivität (Grading) ist die Leberbiopsie. (Stauber, 2009, Ishak et al., 1995, Schirmacher et al., 2004). Die Leberbiopsie wird entweder perkutan (sonographisch gesteuert), transjugulär oder unter Sicht minilaparoskopisch durchgeführt (Marcellin et al., 2002, Rabe et al., 2001).

Inzwischen gibt es zudem viele non-invasive Diagnostikverfahren (Castera and Bedossa, 2011). Beispielsweise können die Laborparameter herangezogen werden, um das Ausmaß der Leberzellschädigung oder Funktionseinschränkung der Leber zu ermitteln und den Therapieverlauf zu beobachten. Häufig herangezogene Serumparameter sind die Alanin-Aminotransferase (ALAT), die Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Bilirubin und Albumin sowie die alkalische Phosphatase (AP). Zusammen mit nicht leberspezifischen Parametern, wie Thrombozytenzahl und Prothrombinzeit (INR, Quick), geben sie erste Hinweise auf fibrotische Umbauprozesse der Leber (Wasmuth and Trautwein, 2008). Um eine verbesserte Aussagekraft zur Fibrosediagnostik zu erhalten, wurden multiparametrische Scores entwickelt. Der klinisch am häufigsten angewandte, sogenannte APRI-Score (ASAT to platelet ratio index), ein Quotient aus AST und Thrombozyten, liefert relativ verlässliche Ergebnisse zur Detektion einer Leberfibrose (Lin et al., 2008, Wasmuth and Trautwein, 2010, Wasmuth and Trautwein, 2008).

Neben den Laborparametern gibt es auch konventionelle bildgebende Verfahren (MRT, Sonographie, CT), mit denen sich allerdings nur fortgeschrittene Fibrosestadien identifizieren lassen. Seit 2003 steht eine neue, nicht-invasive Methode zur Ermittlung der Lebersteifigkeit zur Verfügung (Stauber, 2009, Foucher et al., 2006, Ziol et al., 2005). Bei der sogenannten transienten Elastographie (TE) wird anhand der Ausbreitungsgeschwindigkeit ausgesendeter Ultraschallwellen (mit dem Fibroscan™ (Echosens, Paris)) auf die Lebersteifigkeit als Maß für das Fibrosestadium geschlossen (Foucher et al., 2006, Ziol et al., 2005). Die TE ist gut reproduzierbar und hat daher eine gute diagnostische Aussagekraft für das Staging (Foucher et al., 2006, Stauber,

2009). Allerdings können nekroinflammatorische Prozesse nicht erfasst werden (Grading) und so die Messergebnisse verfälschen (Arena et al., 2008).

1.1.4 Schweregradeinteilung der Leberzirrhose

Die Schweregradeinteilung und Prognoseeinschätzung einer Zirrhose erfolgt mithilfe verschiedener Scores. Heute sind der schon 1973 nach Pugh modifizierte Child-Pugh Score und der später etablierte MELD Score (Model for End-Stage Liver Disease) von Relevanz. (Strahl and Maier, 2006, Freeman et al., 2002, Pugh et al., 1973).

Der Child-Pugh Score (Tabelle 1) liefert Informationen über die Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Mittels eines Punktesystems von 1-15 Punkten lässt sich jeder Patient in eine Gruppe (A-C) einordnen, wobei Gruppe C die schlechteste Prognose aufweist. Eine Child-A Zirrhose liegt im Punktbereich 5-6, eine Child-B Zirrhose im Bereich 7-9 Punkte und eine Child-C Zirrhose im Bereich von 10-15 Punkten (Pugh et al., 1973).

Tabelle 1: Der Child-Pugh Score [INR: International Normalized Ratio]

	1 Punkte	2 Punkte	3 Punkten
Enzephalopathie	Keine	Grad I-II	Grad III
Aszites	Kein	mild/moderat	stark/rezidivierend
Albumin	>35g/L	35-28g/L	<28g/L
Gesamtbilirubin	≤2mg/dL	2-3mg/dL	>3mg/dL
Prothrombinzeit (INR)	>50% (<1,7)	40-50% (1,7-2,3)	<40% (>2,3)

Der MELD Score gibt die Überlebenswahrscheinlichkeit der nächsten drei Monate an. Er ist besonders zur Beurteilung der Kurzzeitüberlebensrate präziser als der Child-Pugh Score. (Said et al., 2004, Strahl and Maier, 2006, Freeman et al., 2002). Der MELD Score errechnet sich aus den Parametern Gesamtbilirubin, INR und Serumkreatinin.

Die Formel für den MELD Score lautet:

MELD =

$9,57 \cdot \log(\text{Kreatinin}[\text{mg/dL}]) + 3,78 \cdot \log(\text{Bilirubin}[\text{mg/dL}]) + 11,2 \cdot \log(\text{INR}) + 6,43$.

Je größer der Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit in den nächsten drei Monate ohne Transplantation zu sterben (Cholongitas et al., 2006).

1.2 Therapie

1.2.1 HCV-Therapie bis 2014

Ziel einer HCV-Therapie ist eine dauerhaft nicht mehr nachweisbare Viruslast (VL), definiert als nicht nachweisbare Viruslast 12 Wochen nach Therapieende (sustained virological response: SVR). Eine SVR gilt als Heilung der HCV-Infektion (Ghany et al., 2009).

Bis 2011 bestand die von der EASL empfohlene Standard-Therapie einer HCV-Infektion aus einer Kombination von pegyliertem Interferon- α (Peginterferon: pIFN) und Ribavirin (RBV). Der Therapiezeitraum war 24-72 Wochen (2011, Ghany et al., 2009) mit SVR-Raten für die GT 2, 3, 5 und 6 von bis zu 80% bzw. weniger als 50% für GT 1-infizierte Patienten und 43-70% bei GT 4 (Antaki et al., 2010, Ghany et al., 2009, Poordad et al., 2011).

2011 erfolgte die Zulassung der ersten Generation direkt antiviral wirkender Medikamente (direct acting antivirals: DAA) zur Therapie der HCV-Infektion mit dem GT 1: Boceprevir (BOC) und Telaprevir (TPV) setzten als Protease-Inhibitoren (PI) direkt an der viralen NS3/4A-Serin-Protease an. Als Tripeltherapie in Kombination mit pIFN und RBV konnten bei HCV-Infektionen mit dem GT 1 SVR-Raten von 70-80% erreicht werden (Aghemo and De Francesco, 2013). Allerdings kam es zu häufigen Resistenzbildungen des Hepatitis C-Virus gegen diese DAA und die auftretenden Nebenwirkungen führten häufig zu Therapieabbrüchen (Sarrazin et al., 2007, Susser et al., 2009, Aghemo and De Francesco, 2013).

2014 erfolgte die Zulassung dreier neuer DAA zur Therapie einer HCV-Infektion: Dem Nukleotid-Prodrug Sofosbuvir (SOF), als erstem pangenotypisch wirksamem NS5B-Polymerase-Inhibitor, von Simeprevir (SIM), einem weiteren PI, wirksam gegen die GT 1 und 4 und von Daclatasvir (DAC), einem NS5A-

Inhibitor (EASL, 2015). Als Dual- oder Tripeltherapie in Kombination mit oder ohne pIFN bzw. RBV waren die SVR-Raten für SOF-basierte Therapien deutlich höher als die bisheriger Therapieoptionen. Sie reichten von etwa 60-100%, abhängig vom GT, dem Fortschritt der Lebererkrankung und natürlich dem Therapieregime (EASL, 2015). Durch das seltene Auftreten von Nebenwirkungen, die Option einer pIFN-freien Therapiemöglichkeit, verkürzte Therapiezeiten und die vereinfachte Medikamenteneinnahme („Eine Pille am Tag“) wurde die SOF-basierte Therapie deutlich besser toleriert (McQuaid et al., 2015, Khullar and Firpi, 2015, Bhatia et al., 2014, Cornberg et al., 2014). Auch für den behandelnden Arzt war diese nicht „response-gesteuerte“ Therapie einfacher zu betreuen: Therapiedauer und -dosis sind klar konzipiert (Lüth, 2014). Hinsichtlich der Effizienz und Sicherheit der neuen Medikamente scheint die weitere Entwicklung zur RBV- und pIFN-freien Therapieoption sehr vielversprechend (McQuaid et al., 2015, Cornberg et al., 2014), so z.B. die „fixed-dose combination“ aus SOF und dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir (SVR >90%) (Alqahtani et al., 2015, Lawitz et al., 2014a). Allerdings sollte der Fokus zukünftig auch auf Prävention und Verbesserung der Langzeitprognosen gerichtet werden (Qian et al., 2016, Tamori et al., 2016). Ein frühzeitiger Therapiebeginn würde langfristig entstehenden Folgeerkrankungen, z.B. schweren Leberschäden, vorbeugen (Khullar and Firpi, 2015). Bisher existiert kein Impfstoff gegen das Hepatitis-C-Virus. Daher stellen eine Minimierung von Risikofaktoren und die Reduktion der Häufigkeit HCV-infizierter Personen die wirksamste prophylaktische Maßnahme dar (WHO, 2015).

1.2.2 Wirkmechanismus der DAA

Das HCV dringt via rezeptorvermittelter Endozytose in die Hepatozyten ein. Das Virus selbst besteht aus einer Hülle unterschiedlicher Hüllproteine (Envelope-Proteine: E1 und E2), einem Kernprotein (Core-Protein: C) und dem RNA-Genom (Maier, 2002, Chevaliez and Pawlotsky, 2006) aus etwa 9400 Nukleotiden, welche für ein einziges Vorläufer-Polyprotein aus 3000 Aminosäuren kodieren (Major and Feinstone, 1997). Bestimmte RNA-Abschnitte kodieren für drei Struktur- und Hüllproteine (C, E1, E2) und für sechs Nichtstrukturproteine (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B, Abbildung 1), die noch während der Translation durch zelluläre und virale Proteasen aus dem

Vorläuferprotein prozessiert werden (Tan and Katze, 2001). Die synthetisierten NS dienen neben der Prozessierung auch der RNA-Replikation des HCV.

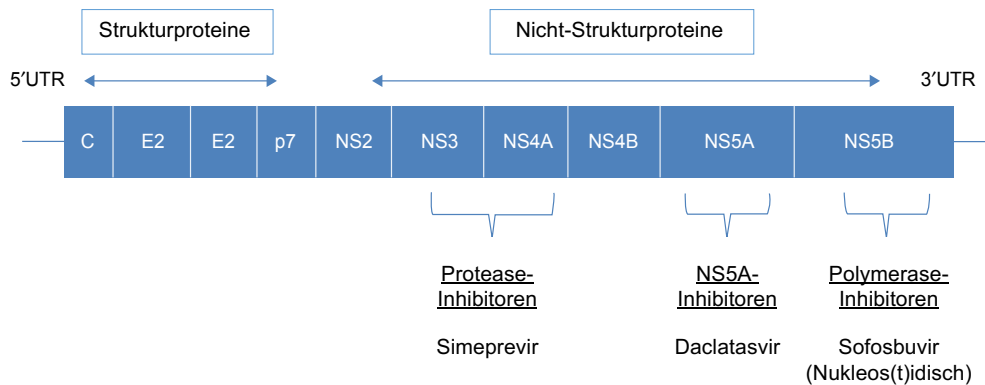


Abbildung 1: Zielstrukturen der DAA an der Hepatitis C-Virus-Protein-Sequenz modifiziert nach (Noell et al., 2015) [NS: Nicht-Strukturprotein, UTR: untranslatierte Region]

Die bisherigen DAAs greifen die HCV-Protease NS3/4A (BOC, TPV, SIM), die NS5B-Polymerase (SOF) und das NS5A-Protein (DAC) an (Abb. 2) (Bartenschlager et al., 2013, Burger et al., 2003, Lange et al., 2014, Kim and Chang, 2013). Hierbei haben NS3/4A eine Proteasefunktion und NS3 besitzt eine zusätzliche Helicase-Funktion. NS5A spielt eine Rolle in den Replikationsvorgängen des HCV, der Virusassemblierung und -freisetzung (Kim and Chang, 2013).

Besonders NS5B, eine HCV-RNA-abhängige RNA-Polymerase, erfüllt eine Schlüsselfunktion in der RNA-Synthese des HCV. Sie kann durch nukleos(t)idischen und nicht-nukleos(t)idischen NS5B-Inhibitoren (NIs und NNIs) gehemmt werden. SOF ist ein NI und nach Bindung an der katalytischen Seite des NS5B wird das pharmakologisch wirksame Uridinnukleotid-Analogon in die HCV-RNA eingebaut. Hierdurch kommt es zum Kettenabbruch des RNA-Stranges und Unterbrechung der Virusreplikation (Chevaliez and Pawlotsky, 2006, GILEAD-GmbH, 2014, Greafe et al., 2016, Bartenschlager et al., 2013). SOF ist pangenotypisch wirksam, da das aktive Zentrum von NS5B aller GT sehr stabil (konserviert) ist. Resistenzbildende Mutationen dieser Region sind selten, da sie die virale Fitness beeinträchtigen würden. Folglich besitzt SOF

eine hohe genetische Resistenzbarriere (Lange et al., 2014, Bartenschlager et al., 2013, Pawlotsky, 2011, Mangia and Piazzolla, 2014a).

Bei anderen DAA sind allerdings Faktoren bekannt, die sich negativ auf deren Wirksamkeit auswirken können. Z.B. ist die Präexistenz des Q80K-Polymorphismus im NS3 insbesondere bei dem GT 1a für die beobachteten Resistenzentwicklungen gegen SIM verantwortlich (Sarrazin et al., 2015). Des Weiteren wurde 2009 der Interleukin-28B-Polymorphismus (IL28B) des Wirtsgenoms (Chromosom 19) als prädiktiver Faktor für das Therapieansprechen nachgewiesen. Von den drei Varianten des T/C-Dimorphismus (CC, CT, TT) zeigten Träger der homozygoten Variante C/C nicht nur ein besseres Ansprechen auf eine pIFN/RBV-Dualtherapie, sondern haben auch eine bessere Aussicht auf Spontanheilung einer HCV-Infektion (Thomas et al., 2009, Ge et al., 2009, Suppiah et al., 2009). Bei dem Einsatz von DAA scheint IL28B kein prädiktiver Faktor für den Therapieerfolg zu sein (Stättermayer et al., 2014, Cavalcante and Lyra, 2015).

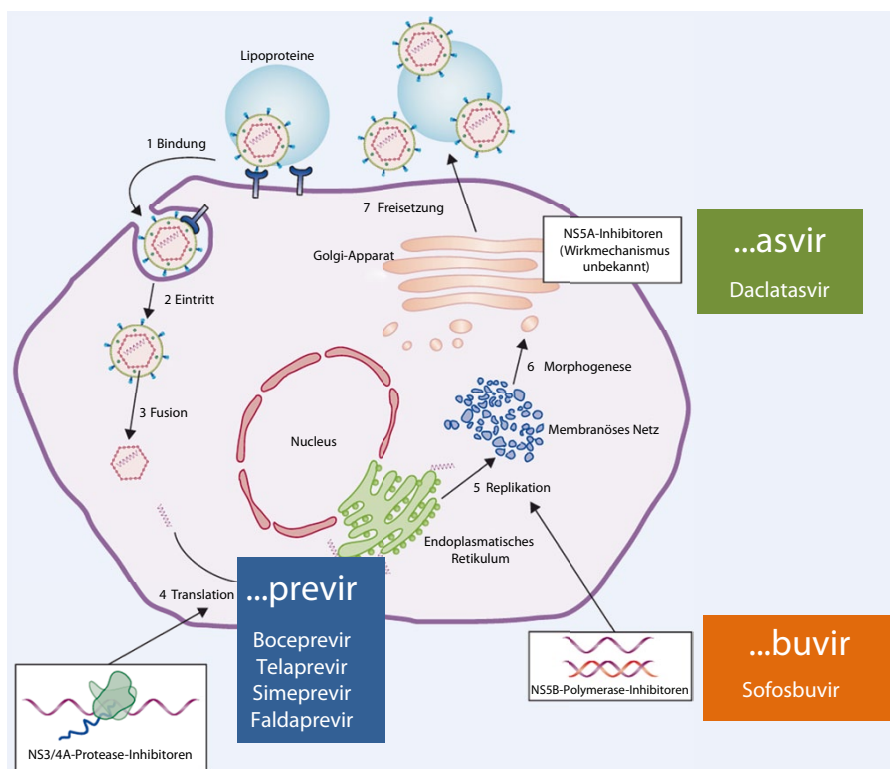


Abbildung 2: Zielstrukturen der verschiedenen DAAs in der Hepatitis C-Virus-Replikation (Cornberg et al., 2014) [NS: Nicht-Strukturprotein]

1.2.3 SOF-basierten Therapieregime

Tab. 2 und 3 zeigen die Empfehlungen zur SOF-basierten Therapie für die unterschiedlichen HCV-GT. Diese richten sich nach den Leitlinien zur HCV-Therapie. Bei den hier verwendeten Empfehlungen handelt es sich um die für den Studienzeitraum relevanten (2014/2015) (Sarrazin et al., 2014, EASL, 2015).

Tabelle 2: Von der EASL 2015 empfohlene Therapieoption für alle Genotypen (GT) (EASL, 2014)

[SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, pIFN: Peginterferon- α , SIM: Simeprevir, DAC: Daclatasvir, RGT: response-guided therapy; **GT fett**: am ehesten empfohlene Therapieoption, (GT in Klammern): suboptimale Therapieoption und nur im Einzelfall unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen]

	THERAPIEOPTION	THERAPIE DAUER (Wochen)	GENOTYP
Mit pIFN	pIFN + RBV + SOF	12	1, 4 , (2), 3, 5/6
	pIFN + RBV + SIM	12* + RGT (12/36)	1, 4
	pIFN + RBV + DAC	12 + RGT (12)	1, 4
pIFN- frei	RBV + SOF	12-24	(1), 2, 3, (4), (5/6)
	SIM + SOF (\pm RBV Bei Zirrhose und Non-respondern)	12	1, 4
	DAC + SOF (\pm RBV Bei Zirrhose und Non-respondern)	12-24	1, 3, 4
*Therapieabbruch, wenn bei Therapiewoche 4 die HCV RNA \geq 25 IU/ml			

Tabelle 3: Darstellung der Therapieoptionen für jeden Genotyp (GT 1-6) mit Angabe von Therapiedauer nach EASL-Empfehlungen 2014 (EASL, 2014)

[SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, pIFN: Peginterferon- α , DAC: Daclatasvir, SIM: Simeprevir, KI: Kontraindikation, RGT: response-guided therapy, Q80K: Resistenzassoziierter Polymorphismus des HCV, **Therapieoption fett**: am ehesten empfohlen, (Therapieoption in Klammern): suboptimal nur im Einzelfall und unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen]

GT	THERAPIEOPTION	THERAPIEDAUER in Wochen (W)	STUDIEN
1	pIFN + RBV + SOF	12 W	(Lawitz et al., 2013a)
	SIM + SOF *	12 W	(Jacobson et al., 2013b)
	DAC + SOF *	Naiv: 12 W Vorbehandelt: 24 W	(Sulkowski et al., 2014)
	pIFN + RBV + SIM (ausgeschlossen GT 1a + Q80K)	Naiv und Relapse: 12 + 12 W +RGT (pIFN+RBV) Partial und Null-Response: 12 + 36 W +RGT(pIFN+RBV)	(Jacobson et al., 2013a, Poordad et al., 2013)
	pIFN + RBV + DAC (ausgeschlossen GT 1a)	HCV-RNA in W 4 \leq 25IU/ml: 12 + 12 W +RGT (pIFN+RBV) HCV-RNA in W 4 \geq 25IU/ml: 12 + 12 W +RGT (pIFN+RBV+DAC)	(Hézode et al., 2012)
	(RBV + SOF) (bei pIFN-KI oder fehlender pIFN-freier Alternative)	24 W	(Gane et al., 2013, Osinusi et al., 2013, Lalezari et al., 2013, Sulkowski et al., 2013)
2	RBV + SOF	12 W Zirrhose (mit Vortherapie): 16-20 Wochen	(Jacobson et al., 2013c, Lawitz et al., 2013a, Zeuzem et al., 2014)
	(pIFN + RBV + SOF) (Bei Zirrhose \pm Vortherapie)	12 W	(Lawitz et al., 2013b)

3	pIFN + RBV + SOF	12 W	(Lawitz et al., 2013b)
	RBV + SOF (suboptimal bei vorbehandelten Zirrhotikern)	24 Wochen	(Jacobson et al., 2013c, Lawitz et al., 2013a, Zeuzem et al., 2014, Sulkowski et al., 2014)
	DAC + SOF *	Naiv: 12 W Vorbehandelt: 24 W	(Sulkowski et al., 2014)
4	pIFN + RBV + SOF	12 W	(Lawitz et al., 2013a)
	pIFN + RBV + SIM	Naiv und Relapse: 12 + 12 W +RGT (pIFN+RBV) Partial und Null-Response: 12 + 36 W +RGT(pIFN+RBV)	(Moreno et al., 2015)
	pIFN + RBV + DAC	HCV-RNA in W 4≤25IU/ml: 12 + 12 W +RGT (pIFN+RBV) HCV-RNA in W 4≥25IU/ml: 12 + 12 W +RGT (pIFN+RBV+DAC)	(Hézode et al., 2012)
	(RBV + SOF) (bei pIFN-KI oder fehlender pIFN-freier Alternative)	24 W	(Ruane et al., 2013)
	SIM + SOF *	12 W	Keine Daten, Bezug zu bisherigen Ergebnissen des GT 1 (Jacobson et al., 2013b)
	DAC + SOF *	Naiv: 12 W Vorbehandelt: 24 W	Keine Daten, Bezug zu bisherigen Ergebnissen des GT 1
	5/6	pIFN + RBV + SOF	12 W
	(RBV + SOF) (bei pIFN-KI oder fehlender pIFN-freier Alternative)	24 W	Keine Daten
* ± RBV Bei Zirrhose und Non-respondern			

Die Dosierungen der Medikamente sind entsprechend der Fachinformationen in Tab. 4 zusammengefasst (Bristol-Myers-Squibb-GmbH, 2014, GILEAD-GmbH, 2014, MSD-SHARP&DOHME-GMBH, 2015a, MSD-SHARP&DOHME-GMBH, 2015b, Janssen-Cilag-International-NV, 2015).

Tabelle 4: Dosierung und Art der Anwendung der HCV-Arzneimittel

[SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, pIFN: Peginterferon- α , SIM: Simeprevir, DAC: Daclatasvir, s.c.: subkutan]

Wirkstoff	Dosis	Einnahme
SOF	400mg-Tablette	1 Tablette/Tag
SIM	150mg-Tablette	1 Tablette/Tag
DAC	60mg-Tablette	1 Tablette/Tag
RBV	Gewichtsadaptiert (<75kg: 1000mg, >75kg: 1200mg)	Aufgeteilt in 2 Teildosen/Tag
pIFN	pIFN- α 2a: 180 μ g pIFN- α 2b: Gewichtsadaptiert (1,5 μ g/kg)	1 Injektion s.c./Woche

1.2.4 Vorgaben zur Dosisanpassung von Interferon und Ribavirin

Kommt es zu ernsthaften Nebenwirkungen (NW) durch RBV oder pIFN, sollten diese reduziert oder abgesetzt werden. Nach Abklingen der NW kann eine erneute Dosissteigerung in Betracht gezogen werden. Für RBV wird allerdings nicht empfohlen, wieder zur Anfangsdosis zurückzukehren (GILEAD-GmbH, 2014).

Dosisanpassungen von RBV und pIFN bei Blutbildveränderungen werden in Tab. 5 zusammengefasst (MSD-SHARP&DOHME-GMBH, 2015a, MSD-SHARP&DOHME-GMBH, 2015b):

Tabelle 5: Dosisanpassung von RBV und pIFN bei Blutbildveränderungen oder Bilirubinerhöhung (Erwachsene)

[RBV: Ribavirin, pIFN: Peginterferon- α]

	RBV reduzieren auf 600mg/Tag, wenn:	RBV absetzen, wenn:	pIFN reduzieren auf 135/90/45 μ g wöchentlich, wenn:	pIFN absetzen, wenn:
Neutrophile Granulozyten			<0,75 Mrd/l	<500 Mrd/l
Thrombozyten			>25 Mrd/l und <50 Mrd/l	<25 Mrd/l
Hämoglobin (ohne Herzerkrankung)	<10g/dl	<8,5g/dl		
Hämoglobin (mit stabiler Herzerkrankung)	Abnahme um \geq 2g/dl während 4 Wochen	<12g/dl trotz reduzierter Dosis über 4 Wochen	Abnahme um \geq 2g/dl während 4 Wochen	
Indirektes Bilirubin	>5mg/dl	>4mg/dl		

1.2.5 Wechselwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen

Folgende Wechselwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen entstammen den jeweiligen Fachinformationen und richten sich nach Empfehlungen der EASL-Leitlinien.

SOF ist ein Substrat des P-Glykoprotein (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP). Daher soll die gleichzeitige Anwendung mit starken P-gp-Induktoren, wie Rifampizin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin, vermieden werden, da sie die therapeutische Wirkung von SOF negativ beeinflussen. Der Cytochrom P450 Metabolismus hat keinen Einfluss auf SOF (GILEAD-GmbH, 2014).

Bei Therapie mit SIM sollte eine gleichzeitige Einnahme von Wirkstoffen, die das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) induzieren oder hemmen, vermieden werden, da hieraus eine entsprechend niedrigere bzw. höherer SIM-Exposition resultiert. Ebenfalls wird empfohlen, beim GT 1a das Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus zu prüfen, welcher Einfluss auf das Ansprechen der SIM-Therapie haben kann (Janssen-Cilag-International-NV, 2015). In Deutschland liegt die Prävalenz des GT 1a jedoch nur bei 28% und davon weisen wiederum nur etwa 20% diesen Polymorphismus auf. Daher wurde auf ein routinemäßiges Testverfahren bisher verzichtet (Lüth, 2014, Laufs et al., 2002).

DAC ist ein Substrat von CYP3A4 und P-gp. Daher wird die gleichzeitige Einnahme von starken CYP3A4- sowie P-gp-Induktoren bzw. -Inhibitoren vermieden. Andernfalls ist entsprechende Anpassung DAC-Dosis indiziert (Bristol-Myers-Squibb-GmbH, 2014).

Bei der Kombinationstherapie mit RBV und pIFN müssen gebärfähige Frauen und/oder deren Partner eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dies gilt für die Therapiedauer bis einschließlich vier Monate nach Therapieende. Beim Auftreten ernsthafter Nebenwirkungen durch RBV oder pIFN sollte eine Dosisreduktion nach Angaben der Fachinformation durchgeführt werden (GILEAD-GmbH, 2014).

Keiner der DAA sollte als Monotherapie angewandt werden. Für Personen unter 18 Jahren sind diese nicht zugelassen; ebenfalls sind Schwangere und Stillende von der Therapie ausgeschlossen (GILEAD-GmbH, 2014).

1.2.6 Kontraindikationen

Eine absolute Kontraindikation gegen die DAA SOF, DAC und SIM besteht nur bei Überempfindlichkeit gegen die entsprechenden Wirkstoffe.

Absolute Kontraindikationen gegen pIFN- α und RBV liegen bei folgenden Patienten vor (EASL, 2014):

- Patienten mit einer unkontrollierten Depression, Psychose oder Epilepsie
- Bei Schwangeren oder Paaren, die nicht entsprechend verhüten wollen/können
- Bei schweren Nebenerkrankungen (insbesondere Retina-Erkrankungen und autoimmunen Schilddrüsen-Erkrankungen)
- Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung

Von der Interferon-Einnahme wird abgeraten, falls die Zahl von Neutrophilen $<1500/\text{mm}^3$ und die Thrombozytenzahl $\leq 90.000/\text{mm}^3$ ist (EASL, 2014).

1.2.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

SOF-assoziierte Therapien wurden in den Phase 2 und 3 Studien bisher sehr gut vertragen. Daher waren Therapieabbrüche aufgrund der Nebenwirkungen (NW) eher die Ausnahme (Mangia and Piazzolla, 2014b). Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen (UE) zählten Fatigue, Cephalgien, Schlafstörungen, Schwindelgefühl und Anämie, seltener auch Neutropenie, Lymphopenie oder Thrombozytopenie (Liu et al., 2014, Mangia and Piazzolla, 2014b, Gane et al., 2013). RBV führt zu einer hämolytischen Anämie und pIFN hat einen myelosuppressiven Effekt (Mangia and Piazzolla, 2014b). Bisherige Studienergebnisse zeigten, dass eine pIFN-freie Therapie insgesamt mit einem deutlich verringerten Vorkommen von NW verbunden ist (Liu et al., 2014). Unter SOF-Monotherapie traten sehr selten Cephalgien oder Fatigue auf (Bhatia et al., 2014).

1.2.8 Ausschlusskriterien der Phase 3 Studien

Im Folgenden werden kurz die Ausschlusskriterien der Phase 3 Studien zusammengefasst.

Von den Zulassungsstudien ausgeschlossen wurden alle Patienten mit einer HIV- (Ausnahme PHOTON) und HBV-Koinfektion oder einer anderen chronischen Non-HCV-Lebererkrankung sowie Patienten mit Z.n. hepatischer Dekompensation, HCC oder Z.n. Organtransplantation. Ferner waren psychiatrische, immunologische, schwere pulmonale oder kardiale Vorerkrankungen sowie eine dauerhafte medikamentöse Immunsuppression Ausschlusskriterien in allen Phase 3 Studien zu SOF (Jacobson et al., 2013c, Lawitz et al., 2013a, Zeuzem et al., 2014, Molina et al., 2015, Sulkowski et al., 2014, Sulkowski et al., 2013, Buti et al., 2017, Lawitz et al., 2016, Kwo et al., 2016).

1.3 Fragestellung

Folgende Punkte und Fragestellungen werden in dieser retrospektiven klinischen Studie untersucht:

-Deskription der Wirksamkeit von SOF anhand der SVR-Raten und Deskription der unter SOF-basierter antiviraler Therapie aufgetretenen SUE.

-Lassen sich Risikofaktoren für ein Therapieversagen identifizieren?

-Lassen sich Risikofaktoren für das Auftreten von SUE unter SOF-basierter antiviraler Therapie identifizieren?

-Gibt es hinsichtlich des Therapieerfolges oder der SUE einen Unterschied zwischen Patienten mit Ausschlusskriterien der Phase 3 Studien und Patienten ohne Ausschlusskriterien der Phase 3 Studien?

-Genauere Beschreibung spezieller Patientenfälle, wie Patienten mit besonders kompliziertem Therapieverlauf oder Patienten mit letalem Verlauf unter Therapie.

2 Material und Methoden

2.1 Definition der Studienpopulation

Insgesamt wurden 110 Patienten im Rahmen dieser retrospektiven, deskriptiven Studie des Fachbereiches Infektiologie, Virushepatologie und Lebertransplantation des Ambulanzentrums des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) eingeschlossen. Alle Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion, die zwischen September 2013 und Juli 2015 am UKE mit SOF therapiert worden sind, wurden in die Studie aufgenommen. Patienten, die SOF in Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir erhielten, wurden nicht einbezogen.

Es gab keine weiteren Ausschlusskriterien.

Die Wahl des Therapieregimes erfolgte nach Ermessen des behandelnden Arztes. Für jeden Patienten wurde ein individuelles Therapieschema konzipiert unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien: bestehende pIFN-Kontraindikation, Fibrorestadium, GT sowie Vortherapie und deren Outcome. Die Therapiedauer betrug 12 bis 24 Wochen. Vor, während und nach der Behandlungsphase wurden Allgemeinzustand sowie die Laborparameter der Patienten überprüft und falls nötig, die Medikationen entsprechend angepasst.

2.2 Durchführung der Studie

Für die Datenerhebung der Patienten wurde eine Excel-Maske erstellt. Diese enthielt die Basisdaten eines jeden Studienteilnehmers, dessen Laborwerte und eventuelle Dosisänderungen wurden dokumentiert. Die erhobenen Daten stammen aus den digitalen Dokumentationssystemen Soarian und xx.vianova. Diese wurden anonym bearbeitet und ausgewertet. Zu den Basisdaten zählten folgende Punkte: Geburtsdatum, Alter bei Studieneintritt, Geschlecht, BMI, Herkunftsland, Ethnie, GT, IL28B-Polymorphismus, Drogenkonsum, Vorerkrankungen (VE), Ko-Medikationen und unter Therapie aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE), Transmissionsweg der HCV, Fibrorestadium

(F0-4, ermittelt mittels TE oder histologisch) sowie beim Vorliegen einer Leberzirrhose der MELD Score und Child-Pugh Score. Des Weiteren wurden die Daten vergangener Leberdekompensationen und Lebertransplantationen erfasst sowie vorherige HCV-Therapien, deren Outcome, Therapiestart und -ende der SOF-Therapie, das genaue SOF-Regime, Dosisänderungen, die Viruslast (VL) zu verschiedenen Zeitpunkten (Baseline, Woche 2, 4, 12, EOT, SVR12, SVR24) und schließlich das Therapieergebnis festgehalten.

Die Messung des Fibrosestadiums mittels TE wurde mit dem FibroScan® (Echosens®, Paris, France) durchgeführt, wobei in 10 validen Messungen der Mittelwert der Lebersteifigkeit in kPa angegeben wird. Die Fibrosestadien F0-F2 wurden in dieser Arbeit zusammengefasst, da sie sich schwer unterscheiden lassen. Die Bestimmung der HCV-RNA erfolgte mit dem Cobas TaqMan HCV Qualitative (v2.0, Roche).

Zur Ermittlung des MELD Score wurde der online verfügbare MELD Score-Rechner des Labor Dr. Limbach (Heidelberg) verwendet (Limbach, 2009).

Ebenfalls wurden verschiedene Laborparameter in regelmäßigen Abständen erhoben. Zu Therapiebeginn, Woche 2, 4, 12, EOT und schließlich zur SVR12 wurden folgende Parameter dokumentiert: Hämoglobin (Hb), Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, Neutrophile, Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Albumin, International Normalized Ratio (INR), Kreatinin, Glucose und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH).

Außerdem wurden noch die Baseline-Werte für Vitamin D, Alpha-1-Fetoprotein (AFP), Antinukleäre Antikörper (ANA), Antimitochondriale Antikörper (AMA), Autoantikörper gegen die glatte Muskulatur (smooth muscle antibody: SMA), lösliches Leberantigen (soluble liver antigen: SLA) und Protein-C-Aktivität (PCA) ermittelt.

Die Studie folgt dem Prinzip einer „Intention-to-treat“-Analyse, da jeder eingeschlossene Patient in die Auswertungen einbezogen wurde, einschließlich der „lost to follow up“-Patienten.

2.2.1 Bewertung der Laborparameter

Um die Laborparameter bewerten zu können, wurden die Normbereiche des UKE herangezogen. Diese sind der Website des Institutes für Klinische Chemie und Labormedizin entnommen und in Tab. 6 dargestellt.

Tabelle 6: Normbereiche der Laborwerte (nach UKE-Norm)

[ASAT: Aspartat-Aminotransferase, ALAT: Alanin-Aminotransferase, GGT: γ -Glutamyltransferase, AP: Alkalische Phosphatase, INR: International Normalized Ratio, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon]

Laborparameter	Einheit	Männer	Frauen
Viruslast	(log IU/ml)		
Hämoglobin	(g/dl)	14,0-17,5	12,3-15,3
Thrombozyten	(Mrd/l)	150-400	150-400
Leukozyten	(Mrd/l)	3,8-11,0	3,8-11,0
Lymphozyten	(Mrd/l)	1,1-3,4	1,1-3,4
Neutrophile	(Mrd/l)	1,8-7,7	1,8-7,7
ASAT	(U/l)	<50	<35
ALAT	(U/l)	<50	<34
GGT	(U/l)	~65	~38
AP	(U/l)	40-129	35-104
ges. Bilirubin	(mg/dl)	0,2-1,0	0,2-1,0
Albumin	(g/l)	35-50	35-50
INR		0,9-1,3	0,9-1,3
Kreatinin	(mg/dl)	0,6-1,3	0,5-1,0
Glukose	(mg/dl)	60-110	60-110
TSH	(mU/l)	0,4-4,2	0,4-4,2

2.2.2 Gruppierung von Vor- und Begleiterkrankungen

Vor- und Begleiterkrankungen (zusammengefasst unter VE) wurden dokumentiert und in übergeordneten Gruppen zusammengefasst:

- Diabetes
- Arterieller Hypertonus
- Kardiologische VE
- Pulmonale VE
- Psychiatrische VE
- Autoimmune/endokrine VE
- Neurologische VE
- Ophthalmologische VE
- VE von Skelett und/oder Muskulatur
- Dermatologische VE
- Gastroenterologische VE
- VE der Niere, Milz und Harnblase
- Hepatologische VE
- Z.n. Lebertransplantation (LTX)
- Z.n. Alkoholabusus
- intravenöser Drogenabusus (IVDA)
- HIV-Koinfektion

2.2.3 Gruppierung der Ko-Medikationen

Die Ko-Medikation wurde in folgenden übergeordneten Gruppen kategorisiert:

- Antidepressiva
- Antidiabetika
- Antihypertensiva
- Immunsuppressiva
- Steroidhormone
- Hypnotika

- Opiate
- Statine
- Vitamin D-Präparate
- Erythropoetin-Analoga
- Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK)
- Sonstige Medikationen

2.2.4 Gruppierung unerwünschter Ereignisse

Schließlich wurden alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) folgenden Gruppen zugeordnet:

- Infektionskrankheiten unter Therapie: z.B. Herpes simplex, Rhinitis, Bronchitis, Tonsillitis
- Gastrointestinale Beschwerden: z.B. Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Reflux, Appetitlosigkeit
- Dermatologische Beschwerden: z. B. Pruritus, Exanthem, Alopezie, trockene Haut, Psoriasis, Urtikaria
- Fatigue
- Psychiatrische Beschwerden: z.B. Schlaflosigkeit, Depression, Angstzustände, Unruhe, Panikattacken, Aggressionen, Reizbarkeit
- Endokrine Nebenwirkungen: z.B. Hypothyreose
- Augenerkrankungen: z.B. Durchblutungsstörungen im Auge, Sehstörung, Sicca-Syndrom, Jucken und Brennen der Augen
- Neurologische Nebenwirkungen: z.B. Polyneuropathie (PNP), Restless-legs-Syndrom, Migräne, Wortfindungsstörungen, Geschmacksirritationen, phobischer Schwankschwindel
- Allgemeine Beschwerden: z.B. Schüttelfrost, Fieber, Nachtschweiß, Schwindelgefühl, Gliederschmerzen, Muskelkrämpfe, Dyspnoe, Husten
- Cephalgien
- Hämatologische UE: Anämie (Hb <10,0g/dL); Thrombopenie (Thrombozytenzahl $\leq 75 \times 10^9/L$); Leukopenie (Leukozytenzahl $\leq 3 \times 10^9/L$)
- Verschlechterung der Leber- und Nierenwerte: ASAT-Anstieg um $\geq 2x$ oberer Normgrenzwert; ALAT-Anstieg um $\geq 2x$ oberer Normgrenzwert;

Bilirubin-Anstieg um $>2\text{mg/dL}$; Kreatinin-Anstieg um $>1,2\text{mg/dL}$
(Wehmeyer et al., 2015)

- Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)

Falls Baselinewerte für ASAT, ALAT, Bilirubin, Kreatinin schon $\geq 2\text{x}$ oberer Normgrenzwert waren und sich im weiteren Verlauf besserten, wurde dies nicht als Anstieg um $\geq 2\text{x}$ oberer Normgrenzwert gewertet.

Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als UE mit letalem Ausgang, ein UE mit notwendiger stationärer Aufnahme oder ein UE mit bleibender Behinderung. Zu den SUE wurden auch schwerwiegende Veränderungen des Blutbildes dritten oder vierten Grades gezählt, also eine Anämie mit $\text{Hb} < 8,0\text{ g/dL}$, Thrombopenie mit $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$; Leukopenie mit $\leq 2 \times 10^9/\text{L}$ (Institute, 2009).

2.3 Primärer Endpunkt der Studie, Begriffsdefinitionen

Primärer Endpunkt war eine nicht mehr nachweisbare HCV-RNA 12 Wochen nach Therapieende (end of treatment: EOT), also eine sog. „sustained virological response“ (SVR).

War bereits in Woche vier die Viruslast (VL) unterhalb der Nachweisgrenze (NWG), galt dies als „rapid virological response“ (RVR). Ein Therapieversagen lag im Falle eines Non-response, Breakthrough und Relapse vor. Man spricht von einer „Non-response“, wenn die VL bis zum EOT oberhalb der NWG bleibt. Ein „virological breakthrough“ liegt vor, wenn die VL während der Therapie unterhalb der NWG liegt, jedoch vor Therapieende wieder nachweisbar ist und steigt die VL erst nach dem EOT wieder über die NWG an, spricht man von einem „Relapse“.

2.4 Statistische Auswertung

Zunächst wurden die Daten im dem Programm „Microsoft Excel for Mac 2011“ erfasst und nach Überführung in das Statistikprogramm „IBM SPSS (Version 22)“ statistisch ausgewertet sowie die Graphiken erstellt. Anschließend wurde eine bivariate Analyse für kategoriale Variablen mittels χ^2 -Test bzw. Fischers exaktem Test durchgeführt. Fischers exakter Test wurde nur durchgeführt, falls die erwartete Häufigkeit in einem Feld einer Kreuztabelle <5 war. Der T-Test wurde bei kontinuierlichen, normalverteilten Variablen ($N > 30$) durchgeführt. Alternativ dazu wurde bei zwei unabhängigen Stichproben mit nicht normalverteilten Variablen der Rangsummentest (Mann-Whitney-U-Test) als parameterfreier Test angewandt. Eine multivariate Analyse erfolgte durch logistische Regression und schloss alle Variablen der univariaten Analyse mit einem P-Wert $< 0,1$ ein. Das Signifikanzniveau wurde auf $0,05$ festgelegt. Mittelwerte wurden mit der Standardabweichung (standard deviation: SD) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistiken der Studienpopulation

3.1.1 Alter

Die Studienpopulation wurde nach Altersklassen in Jahrzehnte eingeteilt (Abb. 3). Das mittlere Alter des untersuchten Patientenpools lag bei 53,2 Jahren ($SD=\pm 11,9$), der Median lag mit 55,5 Jahren etwas höher. Der älteste Patient war 76 und der jüngste 26 Jahre alt. Die meisten Patienten befanden sich mit 36,4% in der Altersgruppe der 55 bis 65-jährigen Patienten (40/110). Darauf folgte die Gruppe der 45 bis 55-Jährigen mit 21,8% (24/110), dann die der 35 bis 45-Jährigen mit 16,4% (18/110). 11,8% (13/110) der Patienten lagen im Altersbereich von 65 bis 75 Jahren, 10% (11/110) im Bereich von 25 bis 35 Jahren und schließlich 3,4% (4/110) im höheren Altersbereich von 75 bis 85 Jahren.

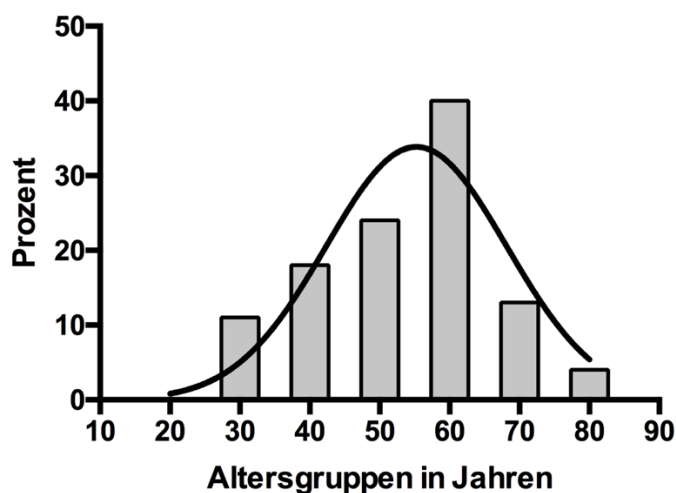


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten in Klassen

3.1.2 Geschlecht

In der Kohorte befanden sich 64,5% (65/110) männliche und 35,5% (39/110) weibliche Patienten. Das daraus resultierende Verhältnis von Männern zu Frauen betrug 1,67:1 (Abb. 4).

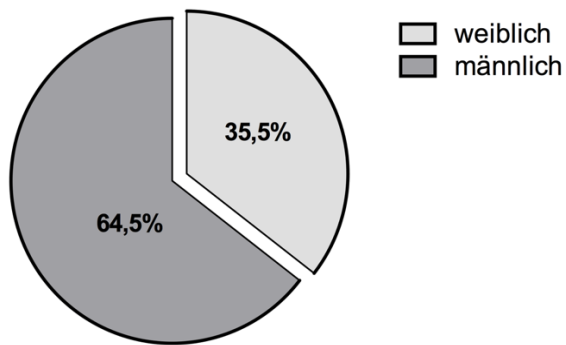


Abbildung 4: Geschlechtsverteilung

3.1.3 Herkunft

Von 95/110 (86,4%) Patienten war das Herkunftsland bekannt. 72/95 (75,8%) Patienten stammten aus Deutschland, 9/95 (10,5%) Patienten kamen aus Ägypten oder Tunesien und 6/95 (6,3%) Patienten stammten aus Osteuropa (Bosnien, Russland, Rumänien, Polen) bzw. ein (1%) Patient aus Südeuropa (Sardinien). Asiatischer Herkunft (Iran, Nepal, Pakistan, Turkmenistan, Israel) waren 5/95 (5,3%) Patienten und ein (1%) Patient stammte aus der Subsahara (Nigeria) (Abb. 5).

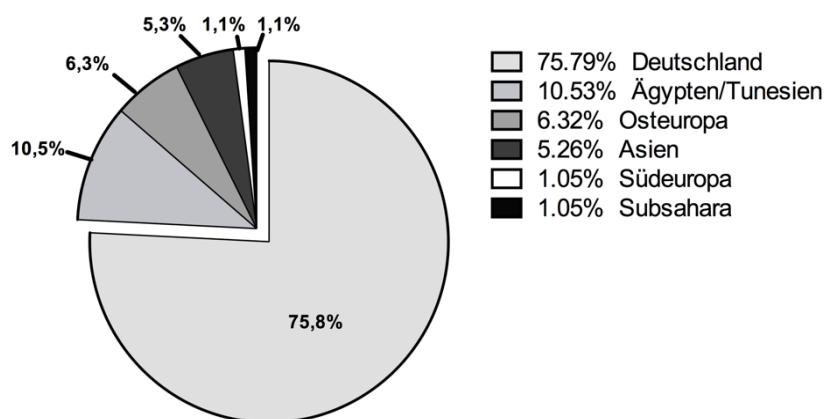


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Herkunftsländer

3.1.4 Body-Mass-Index (BMI)

Das Kollektiv wurde in BMI-Klassen nach WHO-Einteilung kategorisiert (Obesity, 2000). Bei 73 von 110 (66,4%) Patienten konnte der BMI ermittelt werden. Der Mittelwert lag bei 27,16 (SD= \pm 6,09), der Median bei 26,81. 2/73 (2,7%) Patienten waren untergewichtig (BMI<18,5), 28 (38,4%) normalgewichtig (BMI 18,5-25) und 24 (32,4%) Patienten waren übergewichtig (BMI 25-30). Adipositas ersten Grades (BMI 30-35) wurde bei 13/73 (17,8%) Patienten diagnostiziert. Adipositas des zweiten (BMI 35-40) und dritten Grades (BMI >40) lag in je 3 (4,1%) untersuchten Fällen vor (Abb.6).

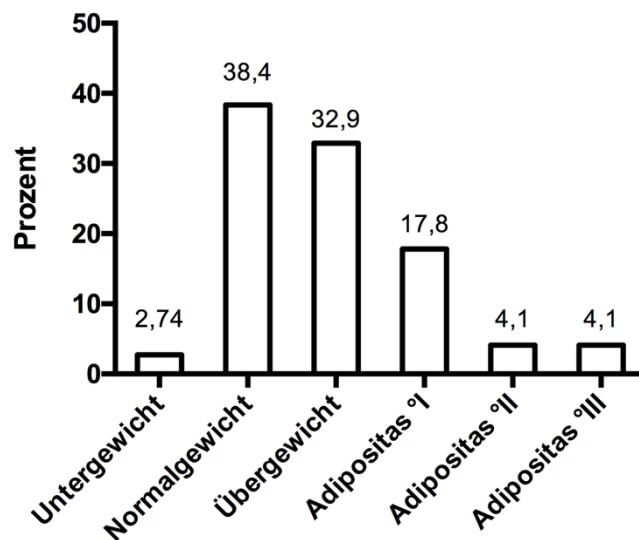


Abbildung 6: Verteilung des Body-Mass-Index in Klassen

3.1.5 Dauer zwischen Erstdiagnose HCV-Infektion bis Therapiestart

Die mittlere Dauer von der Erstdiagnose der HCV-Infektion bis zum Start der SOF-Therapie (Infektionszeit) betrug 11,03 Jahre (SD= \pm 10,31). Der Median lag bei 9,1 Jahren (Spannweite 0,1 Jahre bis 50 Jahre). Bei der Mehrheit der Patienten war die HCV-Infektion innerhalb des Jahres vor Therapiestart diagnostiziert worden (Abb. 7).

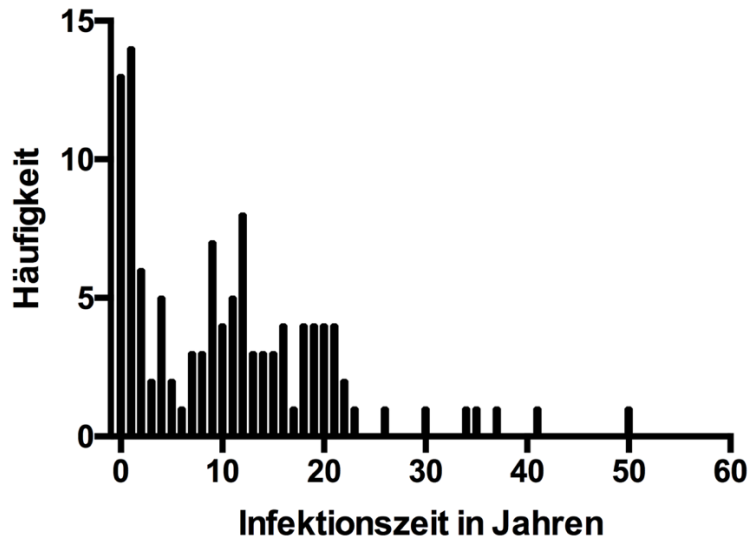


Abbildung 7: Dauer von Erstdiagnose HCV bis zum Therapiestart in Jahren (Infektionszeit)

3.1.6 Transmissionsweg

Wahrscheinliche Transmissionswege des HCV wurden zusammengefasst und in Abb. 8 graphisch dargestellt. Bei 47/110 (42,7%) Patienten war eine mutmaßliche Infektionsursache auszumachen. Bei 29/47 (61,7%) Patienten war eine Infektion durch intravenösen Drogenkonsum wahrscheinlich, bei 15/49 (31,9%) Patienten wurde eine Transmission bei Transfusion und bei 2/49 (4,3%) Patienten eine durchgeführte Operation als mögliche Ursache betrachtet. In einem Fall (2,1%) wurde angenommen, dass eine berufsbedingte Infektion vorlag.

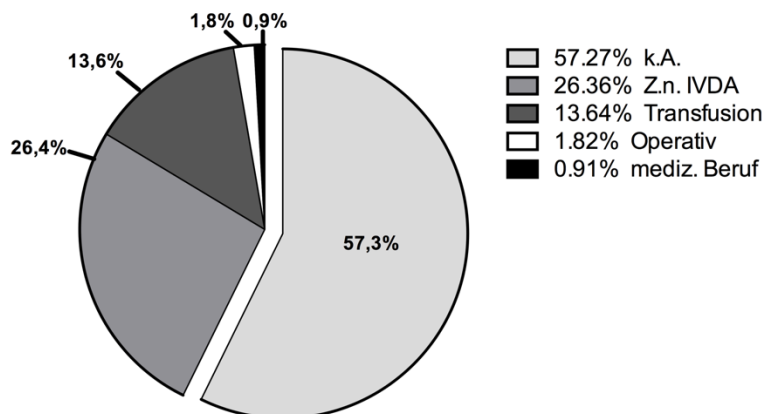


Abbildung 8: Transmissionswege der Patientenkohorte

[k.A.: keine Angabe, Z.n.: Zustand nach, IVDA: intravenous drug abuse]

3.1.7 Genotypen des HCV

Bei 109/110 (99,1%) der Patienten war das Ergebnis der Genotypisierung ermittelbar. Davon war bei 59/109 (54,1%) der Untersuchten ein GT 1 am häufigsten vertreten. Der GT 2 wurde bei 11 (10,1%), der Typ 3 bei 17 (15,6%) und der Typ 4 bei 20 (18,3%) der 109 Patienten nachgewiesen. Die GT 5 und 6 wurden in je einem (0,9%) Fall unter den 109 Patienten ermittelt. Bei 3/59 (5,1%) Patienten mit einer GT 1 Infektion war keine Subtypisierung möglich. Ebenso war die Subtypisierung bei 5/11 (45,5%) Patienten mit einem GT 2, bei 10/17 (58,8%) Patienten mit einem GT 3, bei 7/20 Patienten (35,0%) mit GT 4 und bei dem einen (100%) Patienten mit einer GT 5-Infektion nicht möglich. Diese sind in Tab. 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Häufigkeiten der Genotypen (GT) und deren Subgruppen

Genotypen	Subgruppen	N=109	%
GT 1		59	54,1
	GT 1	3	2,8
	GT 1a	26	23,9
	GT 1b	28	25,7
	GT 1c	2	1,8
GT 2		11	10,1
	GT 2	5	4,6
	GT 2a	1	0,9
	GT 2c	5	4,6
GT 3		17	15,6
	GT 3	10	9,2
	GT 3a	7	6,4
GT 4		20	18,3
	GT 4	7	6,4
	GT 4a	13	11,9
GT 5		1	0,9
	GT 5	1	0,9
GT 6		1	0,9
	GT 6d/g	1	0,9

3.1.8 IL28B-Polymorphismus

Es wurden die Häufigkeiten der verschiedenen IL28B-Polymorphismen innerhalb der Kohorte untersucht (Abb 9). Der IL28B-Haplotyp (C/C, C/T, T/T) wurde in 50% (55/110) der Fälle bestimmt. Dabei war der IL28B-Haplotyp C/C mit 38,2% (21/55), der Haplotyp C/T mit 43,6% (24/55) und der Haplotyp T/T mit 18,2% (10/55) vertreten.

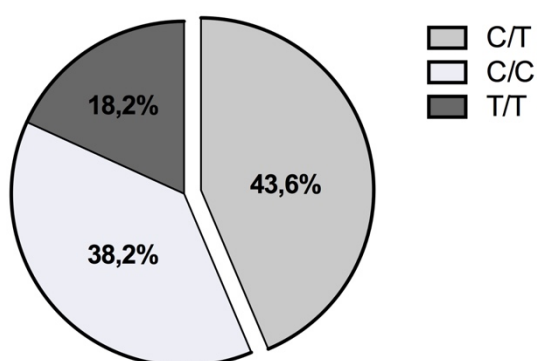


Abbildung 9: Verteilung der verschiedenen IL28B-Haplotypen (CC/CT/TT)

3.1.9 Vortherapie

Es wurde untersucht, welches Regime bei der letzten Vortherapie zum Einsatz kam (Tab. 8) und wie das entsprechende Therapieergebnis ausfiel (Abb. 10). Dabei wurde zwischen Non-response, Relapse und Breakthrough unterschieden.

67 der 110 (60,9%) Patienten unserer Studienpopulation waren bereits vortherapiert. Mit 40% (44/110) hatten die meisten Patienten eine duale Therapie aus pIFN und RBV erhalten. Eine pIFN-Monotherapie war bei 14 (12,7%) Patienten dokumentiert und 13 (11,8%) Patienten waren bereits mit PIs der ersten Generation vortherapiert (BOC: 2 (1,8%) Patienten, TPV: 8 (7,3%) Patienten).

Bei 61 (91%) der 67 vorththerapierten Patienten war der Outcome der Vorthherapie bekannt. Bei 39/67 (58,2%) Patienten lag eine Non-response vor. In 22,4% (15/67) der Fälle kam es zu einem Relapse und 10,5% (7/67) der Patienten erlitten noch während der Vorthherapie einen Breakthrough. Bei 6/67 (9%) Patienten war das Ergebnis der letzten Therapie nicht dokumentiert.

Tabelle 8: Das Regimen der Vorthherapie und dessen Häufigkeiten

[k.A.: keine Angabe]

Vorthherapie	N=110	%
Therapienaiv	43	39,1
Vorththerapiert	67	60,9
Interferon	14	12,7
Interferon+Ribavirin	44	40
Protease-Inhibitoren	13	11,8
Boceprevir	2	1,8
Telaprevir	8	7,3
k.A.	3	2,7

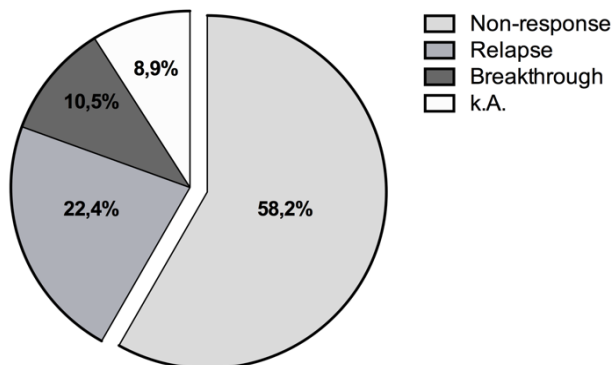


Abbildung 10: Das Ergebnis der Vorthherapie [k.A.: keine Angabe]

3.1.10 Fibrosegrad

Der Fibrosegrad (F0-4) wurde mittels TE zu Therapiebeginn gemessen. Falls nur ein Biopsieergebnis vorlag, wurde dieses in die Auswertung einbezogen. Von den insgesamt 105/110 (95%) dokumentierten Fibrosegraden lag bei 44 (41,9%) Patienten ein F0-2 vor, in 11 (10,5%) Fällen ein F3 und bei 50 (47,6%) Patienten lag eine Leberzirrhose vor (F4) (Abb.11, Tab. 9).

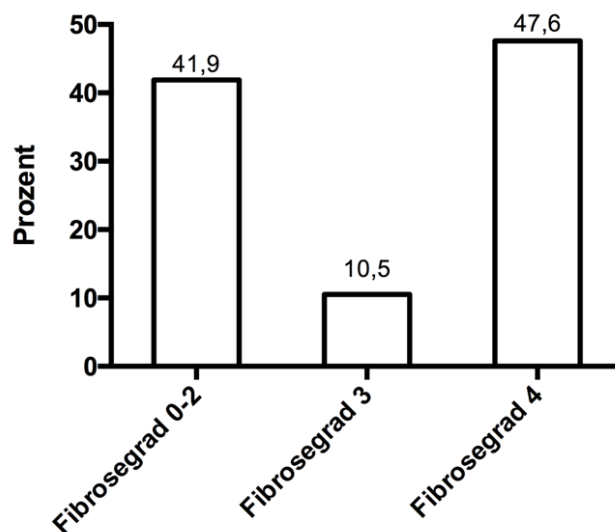


Abbildung 11: Verteilung der Fibrosegrade

Tabelle 9: Verteilung der Fibrosegrade

Fibrosegrad (F)	N=105	%
F0-2	44	41,9
F3	11	10,5
Zirrhose (F4)	50	47,62

3.1.11 Zirrhosestadium

Patienten mit einer Leberzirrhose wurden noch genauer durch den Child-Pugh Score und den MELD Score klassifiziert. Von den 50 Patienten mit Leberzirrhose hatten 62% (31/50) eine Child-A-Zirrhose, 32% (16/50) eine Child-B-Zirrhose und 6% (3/50) eine Child-C-Zirrhose (Tab. 10, Abb.12). Der Median der Child-Punkte lag bei 6 und die Spannweite reichte von minimal 5 bis maximal 11 Punkten.

Tabelle 10: Verteilung des Child-Pugh Score

Child-Pugh Score	N=50	%
Child A	31	62,0
Child-Pugh 5	21	42,0
Child-Pugh 6	10	20,0
Child B	16	32,0
Child-Pugh 7	8	16,0
Child-Pugh 8	6	12,0
Child-Pugh 9	2	4,0
Child C	3	6,0
Child-Pugh 10	0	0,0
Child-Pugh 11	3	6,0

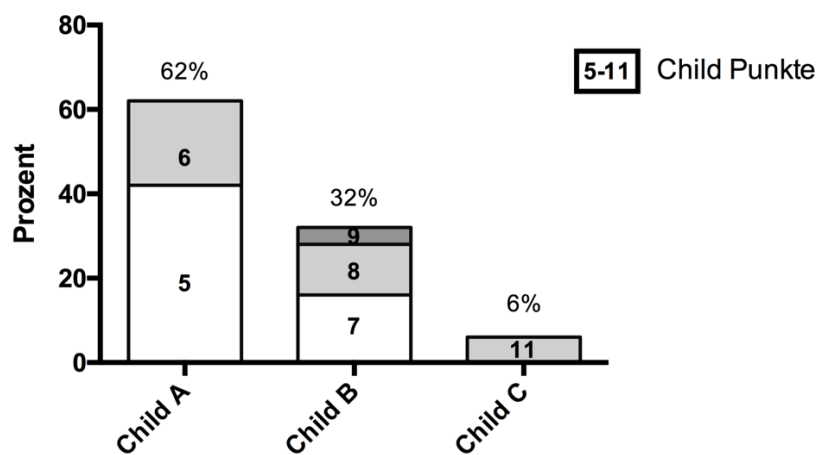


Abbildung 12: Verteilung des Child-Pugh Score mit Darstellung der Anteile von erreichten Child Punkten

Hinsichtlich des MELD Score ergab sich bei den 50/110 (45%) Patienten mit Leberzirrhose ein Mittelwert von 9,64 (SD= \pm 3,76). Die Spannweite reichte von minimal 6 bis maximal 25 MELD-Punkten und der Median lag bei 8 (Abb. 13).

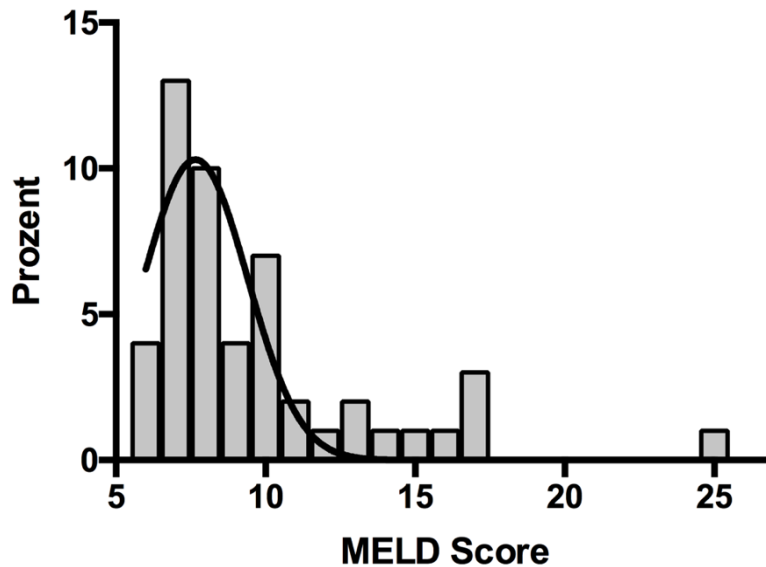


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung des MELD Score

[MELD: Model for End-Stage Liver Disease]

3.1.12 Vor- und Begleiterkrankungen

Das Patientenkollektiv wurde auf das Vorhandensein unterschiedlicher Vor- bzw. Begleiterkrankungen (VE), wie beispielsweise HIV untersucht (Tab. 11). 25 (22,7%) Patienten hatten einen Diabetes mellitus, 49 (44,5%) einen arteriellen Hypertonus, 13 (11,8%) kardiologische VE, 20 (18,2%) Patienten hatten pulmonale VE, 16 (16,4%) psychiatrische VE, 15 (13,6%) autoimmune/endokrine VE, 12 (10,9%) neurologische VE, 8 (7,3%) ophthalmologische VE, 18 (16,4%) VE des Skeletts bzw. der Muskulatur und 11 (19%) Patienten hatten dermatologische VE. 31 (28,2%) Patienten hatten gastroenterologische VE und 29 (26,4%) Patienten hatten VE von Niere, Milz oder Harnblase.

Für die hepatologischen VE ergab sich: 2/110 (1,8%) Patienten wiesen eine HBV-Koinfektion auf und 30/110 (27,3%) Patienten hatten eine ausgeheilte HBV-Infektion.

Andere hepatologische VE waren: Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) (4/110). Davon stellten drei eine Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) dar. Ein Patient wies eine polyzystische Leber- und Nierendegeneration (Typ Potter III) mit zusätzlicher Stenose der A. hepatica auf und ein anderer hatte eine Autoimmunhepatitis (AIH).

In 20/110 (18,2%) Fällen war mindestens eine Lebertransplantation durchgeführt worden und 6/110 (5,5%) Patienten wiesen eine HIV-Koinfektion auf. Früherer Alkoholmissbrauch wurde bei 18,2% (20/110) der Patienten angegeben und bei 28,2% (31/110) war vergangener intravenöser Drogenkonsum (Z.n. IVDA) dokumentiert.

Tabelle 11: Die Häufigkeiten von Vor- und Begleiterkrankungen (VE) der Studienpopulation

[Z.n.: Zustand nach, IVDA: intravenous drug abuse, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, HBV: Hepatitis B-Virus]

VE	N=110	%
Diabetes Mellitus	25	22,7
Arterieller Hypertonus	49	44,5
Kardiologische VE	13	11,8
Pulmonale VE	20	18,2
Psychiatrische VE	18	16,4
Autoimmune/Endokrine VE	15	13,6
Neurologische VE	12	10,9
Ophtalmologische VE	8	7,3
VE des Skeletts/ der Muskulatur	18	16,4
Dermatologische VE	9	8,2
Gastroenterologische VE	31	28,2
VE von Niere, Milz, Harnblase	35	26,4
Z.n. Lebertransplantation	20	18,2
Andere hepatologische VE	6	5,5
Z.n. HBV-Infektion	30	27,3
HBV-Koinfektion	2	1,8
HIV-Koinfektion	6	5,5
Z.n. Alkoholabusus	20	18,2
Z.n. IVDA	31	28,2

3.1.13 Ko-Medikation

Bei allen Patienten wurde die Ko-Medikation überprüft (Tab. 12). 20 der 110 Patienten (18,3%) nahmen ein Antidepressivum während der Therapie ein. 49 (44,5%) Patienten wurden Antihypertensiva verabreicht und 21 (19,1%) Patienten nahmen Antidiabetika ein. 20 (18,2%) Patienten standen unter immunsupprimierender Therapie. 27 (24,5%) Patienten bekamen Steroidhormone. 11% (12/110) der Kohorte benötigten Schlafmittel und 12,7% (14/110) der Fälle wurden mit Opiatpräparaten ko-therapiert, wobei 10 (71,4%) dieser Patienten Methadon im Rahmen einer Substitutionstherapie bei Z.n. IVDA bekamen. Drei (2,7%) Patienten nahmen Statine ein. Die zusätzliche Gabe eines Vitamin-D-Präparates war bei 22 (20%) Patienten dokumentiert und fünf (4,5%) Patienten erhielten Erythrozytenkonzentrate. Sechs (5,5%) Patienten erhielten Erythropoetin-Injektionen (Aranesp).

Tabelle 12: Die Ko-Medikationen der Studienpopulation

[EK: Erythrozytenkonzentrat]

Ko-Medikation	N=110	%
Antidepressiva	20	18,2
Antihypertensiva	49	44,5
Antidiabetika	21	19,1
Immunsuppressiva	20	18,2
Steroidhormone	27	24,5
Hypnotika	12	10,9
Opiate	14	12,7
Statine	3	2,7
Vitamin D-Präparate	22	20
Erythropoetin-Analogon	6	5,5
Transfusionen von EK	5	4,5
Andere	74	67,3

3.1.14 Labor zur Baseline

In Tab. 13 sind die Laborwerte zur Baseline aufgeführt. Zu jedem Wert wurde der Median mit Minimum und Maximum angegeben sowie die Anzahl der erfassten Patienten.

Tabelle 13: Die Mediane der Labor-Baseline-Werte der Studienpopulation

[ASAT: Aspartat-Aminotransferase, ALAT: Alanin-Aminotransferase, GGT: γ -Glutamyltransferase, AP: Alkalische Phosphatase, INR: International Normalized Ratio, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon]

Labor Baseline	Einheit	Median (Min-Max)	N
Viruslast	(log IU/ml)	6 (3,7-7,3)	110
Hämoglobin	(g/dl)	14,4 (7,3-122,7)	110
Thrombozyten	(Mrd/l)	150 (33-322)	110
Leukozyten	(Mrd/l)	5,85 (1,7-11,3)	110
Lymphozyten	(Mrd/l)	1,745 (0,36-4,83)	104
Neutrophile	(Mrd/l)	3,26 (0,84-8,39)	104
ASAT	(U/l)	52,5 (14-218)	110
ALAT	(U/l)	66,5 (19-321)	110
GGT	(U/l)	97 (16-2266)	109
AP	(U/l)	98 (39-847)	107
ges. Bilirubin	(mg/dl)	0,7 (0,1-9,2)	109
Albumin	(g/l)	38 (16-51)	107
INR		1,02 (0,85-5,1)	107
Kreatinin	(mg/dl)	0,845 (0,4-1,64)	110
Glukose	(mg/dl)	99 (62-481)	109
TSH	(mU/l)	1,5 (0,137-5,7)	107

3.1.15 Therapieregime

Schließlich wurden die Häufigkeiten der insgesamt sechs angewandten Regime erfasst und graphisch in Abb. 14 veranschaulicht.

Die meisten Patienten erhielten mit 57,3% (63/110) das Regime aus pIFN/RBV/SOF, gefolgt von dem pIFN-freien Regime aus RBV/SOF (24,3%; 27/110). Vier (3,6%) Patienten erhielten RBV/SIM/SOF und 13 (11,8%) Patienten bekamen ein RBV-freies Regime aus SIM/SOF. Die DAC-haltige Medikation kam bei drei Patienten zum Einsatz: Einer (0,9%) erhielt RBV/DAC/SOF und zwei (1,8%) DAC/SOF.

Daraus resultiert, dass insgesamt 58,2% (64/110) pIFN, 15,5% (17/110) SIM, 2,7% (3/110) DAC und 87% (96) der Kohorte ein RBV-haltiges Regime erhielt (Abb. 15).

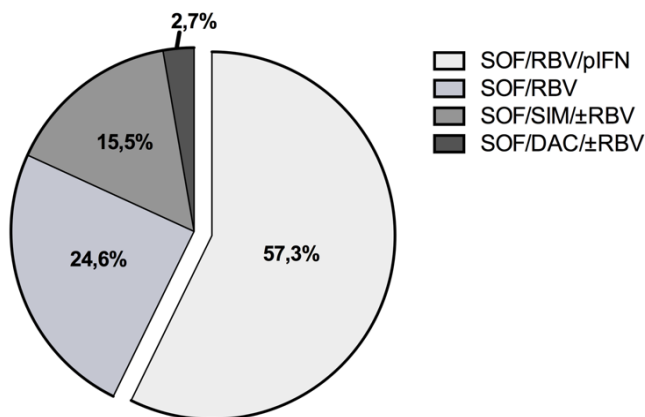


Abbildung 14: Verteilung der Therapieregime [SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, pIFN: Peginterferon, DAC: Daclatasvir, SIM: Simeprevir]

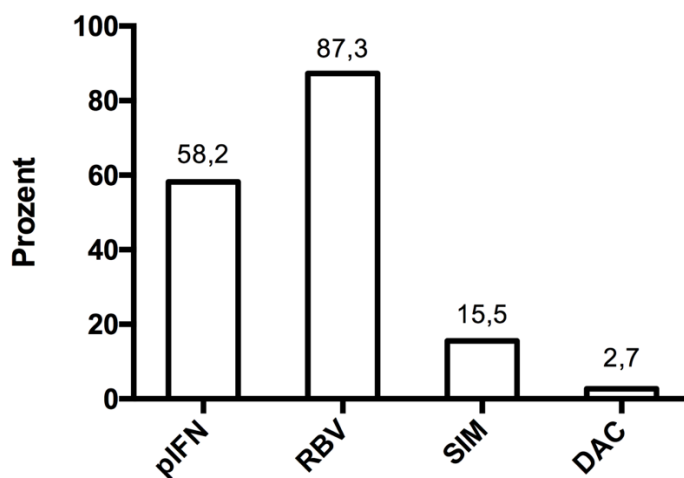


Abbildung 15: Prozentuale Anteile der Medikationen, die in Kombination mit Sofosbuvir gegeben wurden [SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, pIFN: Peginterferon, DAC: Daclatasvir, SIM: Simeprevir]

3.1.16 Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Studienpopulation wurde auf das Vorkommen unerwünschter Ereignisse (UE) während der Therapie untersucht. Die UE wurden der Übersichtlichkeit halber in Gruppen kategorisiert (s. Kapitel 2.2.4) (Abb. 16). Pathologische Veränderungen der Laborwerte sind zusätzlich in Abb. 17 dargestellt. Bei 10/110 (9,1%) Patienten war keine Angabe bezüglich UE zu finden. Unter den 100 dokumentierten Patienten waren 10 (10%), die eine Infektionskrankheit hatten, 40/100 (40%) wiesen grippeähnliche Symptome auf, 25/100 (25%) hatten gastrointestinale Beschwerden, 27/100 (27%) litten an dermatologischen Beschwerden, 3/100 (3%) Patienten bekamen eine Augenerkrankung, 2/100 (2%) wiesen endokrine/autoimmune UE auf, 5/100 (5%) Patienten wurden neurologisch und 23/100 (23%) wurden psychiatrisch auffällig. Bei 16/100 (16%) Patienten wurde eine Fatigue dokumentiert (Abb. 16).

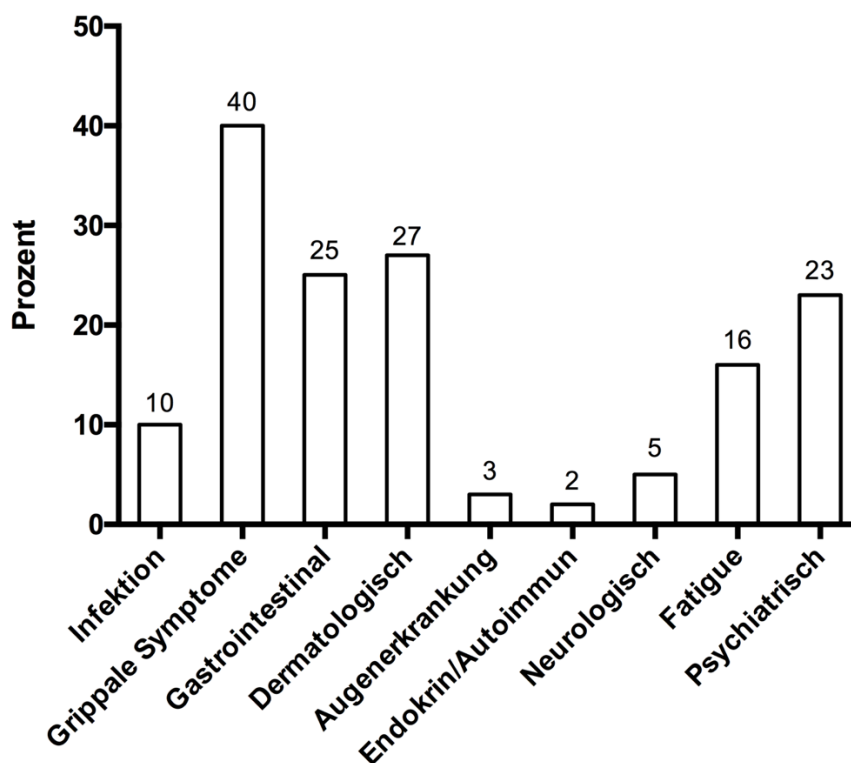


Abbildung 16: Unerwünschten Ereignissen während der Therapie

Bei fast allen Patienten waren die Laborwerte gut dokumentiert. Unter den 109 auswertbaren Patientendaten waren 24 (22%) mit einer Anämie (Hb <10g/dL), 27 (25%) mit einer Thrombopenie (Thrombozytenzahl <75x10⁹/L), 20 (18%) mit einer Leukopenie (Leukozytenzahl <3x10⁹/L), 14 (13%) Patienten hatten einen ASAT-Anstieg um ≥2 x oberer Normgrenzwert und 15 (14%) einen ALAT-Anstieg um ≥2 x oberer Normgrenzwert zu verzeichnen. Ein Bilirubin-Anstieg um >2mg/dL trat bei 13 (12%) und ein Kreatinin-Anstieg um >1,2mg/dL bei 24 (22%) auf (Abb. 17). Insgesamt ereignete sich bei 90% der Patienten mindestens eine UE.

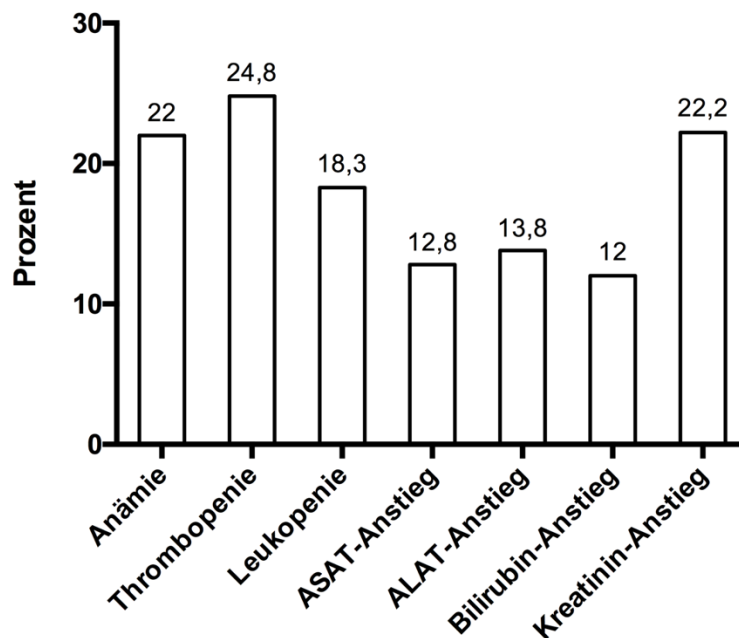


Abbildung 17: Häufigkeiten im Auftreten von unerwünschten (pathologische) Veränderungen der Laborwerte während der Therapie [ASAT: Aspartat-Aminotransferase, ALAT: Alanin-Aminotransferase; Anämie (Hb <10g/dL); Thrombopenie (Thrombozytenzahl <75x10⁹/L); Leukopenie (Leukozytenzahl <3x10⁹/L); ASAT-Anstieg (ASAT-Wert ≥2x oberer Normgrenzwert); ALAT-Anstieg (ALAT-Wert ≥2x oberer Normgrenzwert); Bilirubin-Anstieg (Bilirubin-Wert >2mg/dL); Kreatinin Anstieg (Kreatinin-Wert >1,2mg/dL)]

3.1.17 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Die Kohorte wurde auf das Vorkommen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) hin untersucht. Bei insgesamt 35/110 Patienten traten SUE auf (s.3.3). Dies entspricht 31,8% des Kollektivs (Abb. 18).

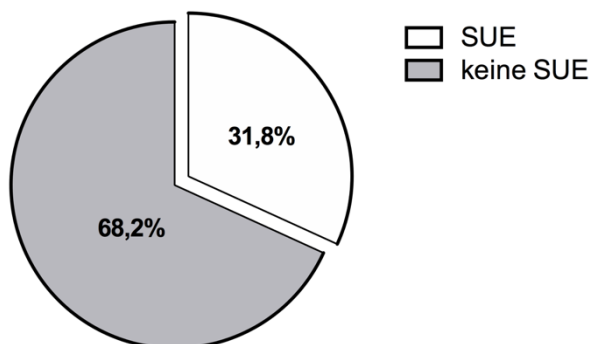


Abbildung 18: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studienpopulation [SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse]

3.1.18 Dosisreduktion

Eine Dosisreduktion der RBV- und/oder pIFN-Dosis wurde dokumentiert. Dosisanpassungen der DAAs gab es keine. Abb. 19 zeigt die Häufigkeiten der Dosisreduktionen. Die RBV-Dosis wurde mit 39,6% (38/94) etwas häufiger reduziert als die von pIFN (11/64; 31,8%).

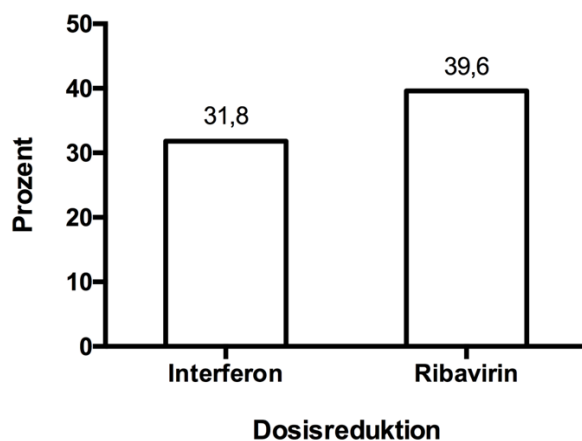


Abbildung 19: Häufigkeiten der Dosisreduktionen von Ribavirin und Interferon

3.1.19 Rapides Therapieansprechen

Es wurde die Häufigkeit eines rapiden Therapieansprechens (RVR) in unserer Kohorte untersucht (Abb. 20).

Bei 12 (10,9%) Fällen konnte aufgrund fehlender Labordaten keine Angabe zum frühen Therapieansprechen gemacht werden. Von 98 auswertbaren Patientenfällen zeigten 64 (65,3%) ein rapides Ansprechen.

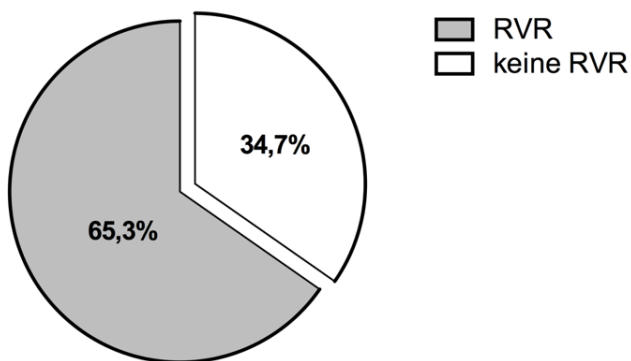


Abbildung 20: Häufigkeit eines Rapiden Therapieansprechens

[RVR: rapid virological response]

3.1.20 Outcome

Therapieergebnisse (Abb. 21): 69,1% (76/110) der Kohorte erreichten eine SVR. 21,8% (24/110) hatten einen Relapse und bei acht (7,3%) Patienten waren die Daten nicht weiter auswertbar („lost to follow up“). Es gab einen Fall mit einer Non-response und ein Therapieverlauf endete letal (je 0,9%). Diese beiden Patientenfälle werden neben zwei weiteren speziellen Fällen noch näher im Kapitel 3.4 erörtert (s. 3.4.2. und 3.4.4.).

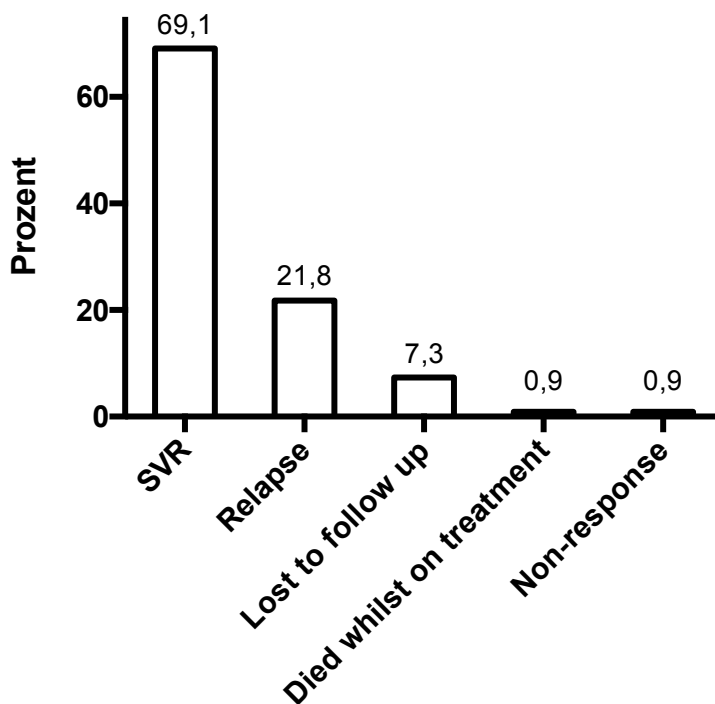


Abbildung 21: Die prozentuale Verteilung der Therapieergebnisse

[SVR: sustained virological response]

3.1.21 Phase 3 Ausschlusskriterien

52% (47/110) unserer Kohorte wären aufgrund der Ausschlusskriterien in keine der Phase 3 Studien (Kap 1.2.8) eingeschlossen worden. Auch die restlichen 48% (53/110) wären nur teilweise in die Phase 3 Studien aufgenommen worden, da einige der Studien noch weitere spezielle Ausschlusskriterien hatten (GT, Vortherapie, Leberzirrhosestadium).

3.2 Prädiktoren für den Therapieerfolg (SVR)

3.2.1 Alter

Es wurde untersucht, ob das Alter als unabhängige Variable Einfluss auf das Therapieergebnis hatte.

Für eine erste Übersicht wurde die Kohorte in drei gleich große Altersgruppen (kategorial) aufgeteilt (Abb. 22). Es erreichten 78,4% (29) der Altersgruppe <49 Jahre eine SVR und 21,6% (8) keine SVR ($p=0,88$). In der Gruppe 49-59 Jahre erreichten 57,1% (20) eine SVR und 42,9% (15) keine SVR ($p=0,45$). 71,1% (27) der Gruppe >59 zählt zu den SVR-Patienten und 28,9% (11) zu denen mit einem Therapieversagen ($p=0,69$).

Der Gruppenvergleich mit der metrischen Variablen Alter ist in Abb. 23 dargestellt. Der Median für Patienten mit SVR betrug 54,5 Jahre (Maximum=28 und Minimum=76), bei den Patienten ohne SVR betrug er 55,8 Jahre (Maximum=72 und Minimum=26). Ein Ausreißerwert in der Gruppe „keine SVR“ war vorhanden: 26 Jahre.

Beim Vergleich des mittleren Alters der Patienten mit SVR (Mittelwert=52,7 Jahre, $SD=\pm 12,5$) und der Patienten ohne SVR (Mittelwert=54,5 Jahre, $SD=\pm 10,6$) zeigten sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge ($p=0,46$).

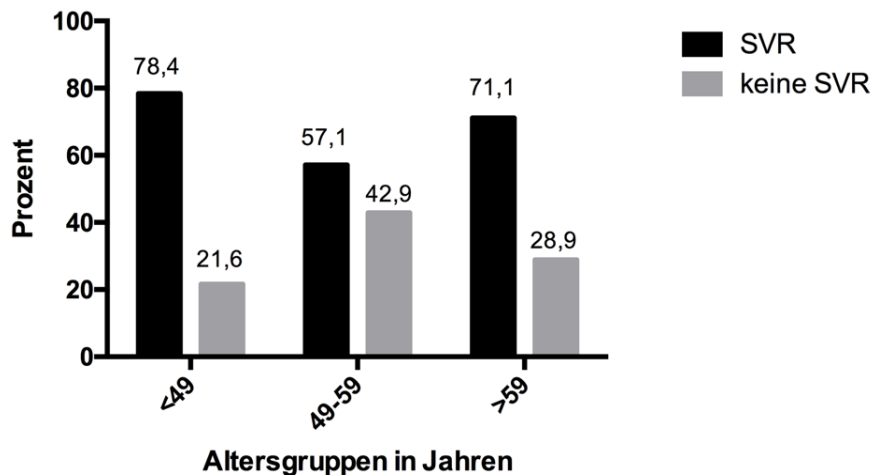


Abbildung 22: Das Erreichen einer SVR in Abhängigkeit der Altersgruppen

[SVR: sustained virological response]

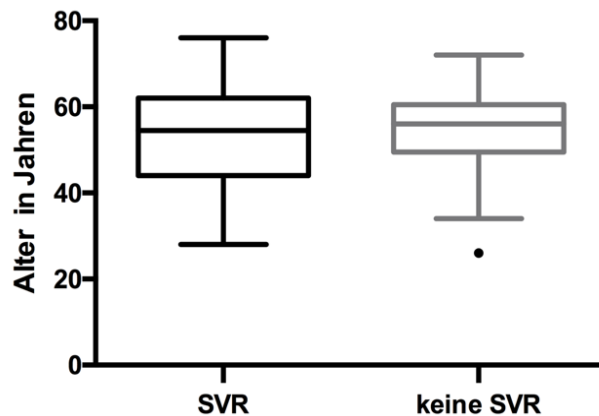


Abbildung 23: Das Alter und das Erreichen einer SVR

[SVR: sustained virological response]

3.2.2 Geschlecht

Auch das Geschlecht wurde als Faktor für den Therapieerfolg untersucht (Abb. 24). Mit 67,6% war die SVR-Rate unter den Männern niedriger als bei den Frauen (71,8%). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (p-Wert=0,65).

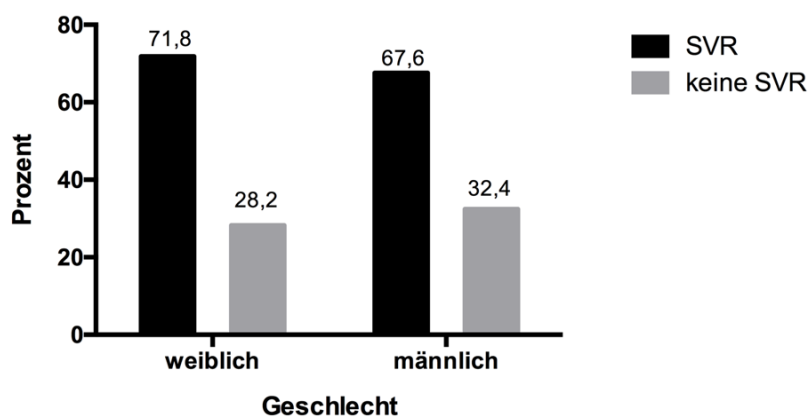


Abbildung 24: Das Erreichen einer SVR in Abhängigkeit vom Geschlecht

[SVR: sustained virological response]

3.2.3 BMI

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde als möglicher Faktor für das Erreichen einer SVR in Betracht gezogen und untersucht.

In Abb. 25 ist die Verteilung des BMI im Gruppenvergleich dargestellt. Der Median der Patienten mit einer SVR lag bei 26,2 kg/m² (Maximum=37,3 und Minimum=18,3) und der Mittelwert betrug 26,3 kg/m² (SD=±4,9). Bei den Patienten ohne SVR betrug der Median 26,3 kg/m² (Maximum=49,3 und Minimum=16) und der Mittelwert 28,9 kg/m² (SD=±7,7). Darunter waren zwei Extremwerte mit den BMI-Werten von 46,71 kg/m² und 49,3 kg/m². Der Unterschied beim Vergleich der Mittelwerte erreichte nicht das festgelegte Signifikanzniveau (p=0,078).

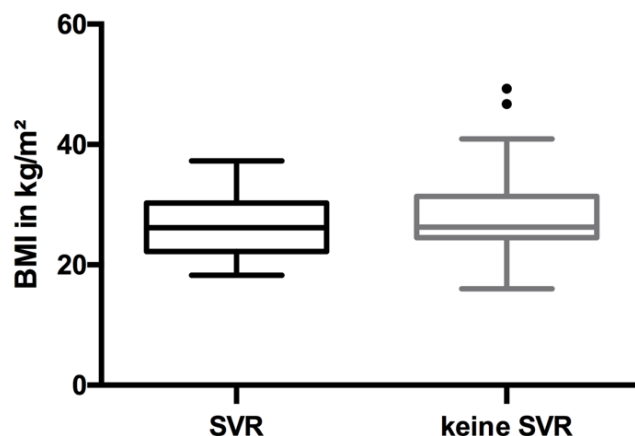


Abbildung 25: Der BMI und das Erreichen einer SVR

[BMI: Body-Mass-Index, SVR: sustained virological response]

3.2.4 Infektionszeit

Es wurde untersucht, welchen Einfluss die Infektionszeit (Zeitdauer von Erstdiagnose der HCV-Infektion bis Therapiestart) auf das Erreichen einer SVR hatte (Abb. 26).

Der Median der Infektionszeit bei den Patienten mit SVR lag bei 8,65 Jahren (Maximum=41 und Minimum=0,1) und der Mittelwert betrug 9,44 Jahre (SD=±9). Darunter waren zwei Extremwerte mit einer Infektionszeit von 34 und 41 Jahren. Bei den Patienten ohne SVR betrug der Median der Infektionszeit 15,76 Jahre (Maximum=50 und Minimum=0), und der Mittelwert 14,58 Jahre (SD=±12,2). Auch hier war ein Extremwert von 50 Jahren vorhanden. Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Infektionszeit und dem Erreichen einer SVR ($p=0,032$).

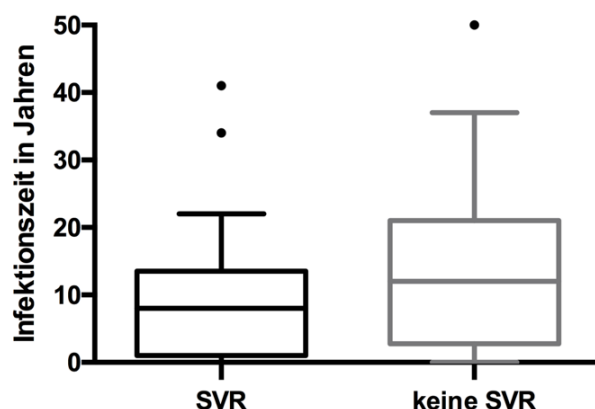


Abbildung 26: Die Infektionszeit das Erreichen einer SVR

[SVR: sustained virological response]

3.2.5 Labor zur Baseline

Es wurde kontrolliert, ob die Baseline-Laborwerte einen Einfluss auf das Therapieresultat hatten. In Tab. 14 werden die Mediane sowie Minima und Maxima der erhobenen Laborparameter beider Gruppen zusammengefasst. Für die Parameter Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, GGT, AP, Bilirubin, Albumin, INR, Glukose und TSH waren bei einigen Patienten (maximal sechs Fälle) keine Baseline-Werte in der Akte dokumentiert und fehlten somit in der Auswertung.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Baseline-Werte von Thrombozyten, Leukozyten, neutrophilen Granulozyten, ASAT, Bilirubin und Albumin ($p < 0,001$, $p = 0,007$, $p = 0,009$, $p = 0,042$, $p = 0,016$ und $p = 0,046$). In der Gruppe der Patienten ohne SVR waren die Baseline-Werte für Thrombozyten, Leukozyten, neutrophile Granulozyten und Albumin signifikant kleiner und die Werte dieser Gruppe für Bilirubin sowie ASAT signifikant größer als bei Patienten mit SVR.

Tabelle 14: Baseline-Laborparameter und das Erreichen einer SVR

[ASAT: Aspartat-Aminotransferase, ALAT: Alanin-Aminotransferase, GGT: γ -Glutamyltransferase, AP: Alkalische Phosphatase, INR: International Normalized Ratio, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon]

Labor	Einheit	SVR Median (Min-Max)	Keine SVR Median (Min-Max)	p-Wert	N
Viruslast	(log IU/ml)	6 (3,7-7,3)	6,0127 (4,48-8)	0,786	110
Hämoglobin	(g/dl)	14,3 (7,3-122,7)	14,6 (0,8-18,0)	0,702	110
Thrombozyten	(Mrd/l)	176 (38-322)	123,75 (33-263)	<0,001	110
Leukozyten	(Mrd/l)	6 (2,1-11,3)	5,05 (1,7-9,1)	0,007	110
Lymphozyten	(Mrd/l)	1,78 (0,38-4,83)	1,54 (0,36-3,45)	0,671	104
Neutrophile	(Mrd/l)	3,55 (1,18-8,39)	3,04 (0,84-6,6)	0,009	104
ASAT	(U/l)	46 (14-187)	67,5 (30-218)	0,042	110
ALAT	(U/l)	57 (19-290)	70,5 (21-321)	0,219	110
GGT	(U/l)	76 (16-2266)	117 (35-961)	0,193	109
AP	(U/l)	93,5 (39-847)	123 (47-342)	0,616	107
ges. Bilirubin	(mg/dl)	0,5 (0,1-4,2)	0,8 (0,4-9,2)	0,016	109
Albumin	(g/l)	38 (24-51)	37 (16-45)	0,046	107
INR		1,01 (0,85-5,1)	1,06 (0,88-1,56)	0,724	107
Kreatinin	(mg/dl)	0,84 (0,4-1,63)	0,86 (0,5-1,64)	0,297	110
Glukose	(mg/dl)	95 (62-481)	108,5 (62-217)	0,90	109
TSH	(mU/l)	1,37 (0,231-5,7)	1,59 (0,137-4,283)	0,16	107

3.2.6 Genotyp

Die Genotypen wurden im Gruppenvergleich als möglicher Faktor untersucht (Abb. 27). Mit Ausnahme eines Patienten konnte bei 109/110 Untersuchten ein Genotyp (GT) klassifiziert werden. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden GT 5 und 6 zusammengefasst ausgewertet. Die SVR-Rate betrug für den GT 1 55,9% (33/59; $p=0,002$), für den GT 2 81,8% (9/11; $p=0,497$), für den GT 3 81,3% (13/16; $p=0,382$), für den GT 4 84,2% (16/19; $p=0,111$) und für die GT 5/6 betrug sie 100% (2/2; $p=1$).

Im gesamten Gruppenvergleich aller GT war ein signifikanter Unterschied zwischen den GT und dem Erreichen einer SVR auszumachen ($p=0,04$). Der signifikante Unterschied war auf den GT 1 zurückzuführen ($p=0,002$). Für die anderen GT ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die abhängige Variable SVR. Betrachtet man zusätzlich die Subtypen 1a-c genauer, weisen 57,7% (15/26) der Patienten mit einem GT 1a, 53,6% (15/28) mit dem GT 1b und 100% (2/2) der Patienten mit einem GT 1c eine SVR auf. Signifikante Unterschiede fanden sich bei Betrachtung der Subtypen des GT 1 keine ($p=0,390$).

Fünf Patienten mit einem GT 3 hatten eine Leberzirrhose. Drei dieser Patienten erreichten eine SVR (3/5, 60%). Neun Patienten mit einem GT 3 hatten keine Leberzirrhose. Von diesen erreichten acht eine SVR (8/9, 88,9%; $p=0,51$). Patienten mit einem GT 2 und Leberzirrhose erreichten genauso häufig eine SVR wie Patienten mit GT 2 ohne Leberzirrhose (jeweils 4/5, 80%; $p=1$).

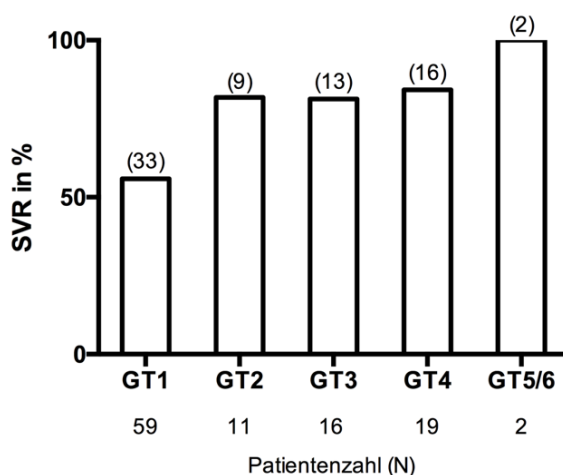


Abbildung 27: Das Erreichen einer SVR in Abhängigkeit vom Genotypen

[SVR: sustained virological response]

3.2.7 IL28B-Polymorphismus

Die Gruppen wurden hinsichtlich des Interleukin 28B-Polymorphismus untersucht (Abb. 28). Bei 50% (55/110) des Patientenpools wurde der IL28B-Haplotyp bestimmt. Die SVR-Rate für den Typen C/C lag bei 76,2% (16/21; $p=0,268$). Patienten mit dem Typ C/T erreichten in 50% (12/24; $p=0,016$) der Fälle eine SVR und diejenigen, die einen Typ T/T aufwiesen, erreichten in 90% (9/10; $p=0,14$) der Fälle eine SVR.

Der IL28B-Polymorphismus C/T hängt statistisch signifikant mit einem Therapieversagen zusammen ($p=0,016$). Für die Typen C/C oder T/T fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

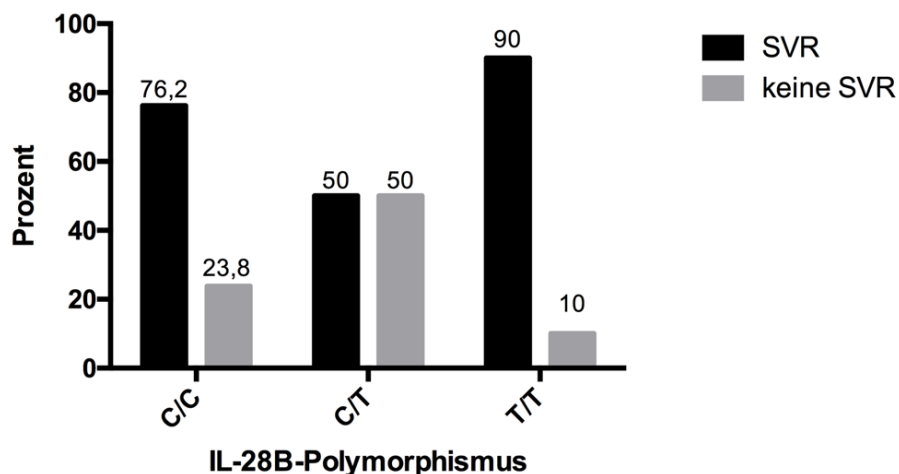


Abbildung 28: Das Erreichen einer SVR in Abhängigkeit vom IL28B-Polymorphismus [SVR: sustained virological response]

3.2.8 Histologie

3.2.8.1 Fibrosegrad

Der Fibrosegrad (F0-4) wurde als möglicher prädiktiver Faktor in Betracht gezogen und untersucht. Bei 105 Patienten konnte der Fibrosegrad bestimmt werden. Bei den 50 Patienten mit einer Leberzirrhose (F4) wurde zusätzlich der Child-Pugh Score und MELD Score im Gruppenvergleich untersucht. Abb. 29 und Tab. 15 fassen die Ergebnisse zusammen.

Patienten mit F0-2 erreichten zu 77,3% (34/44) eine SVR und mit entsprechend 22,7% (10/44) keine SVR ($p=0,073$). Diejenigen mit F3 erzielten zu 81,8% (9/11) eine SVR und in 18,2% (2/11) keine ($p=0,497$). Die SVR-Rate unter den Patienten mit Leberzirrhose (F4) lag bei 56% (28/50) und 44% (22/50) der Patienten mit Leberzirrhose erreichten keine SVR ($p=0,015$). Es fand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erreichen einer SVR und dem Vorhandensein einer Leberzirrhose ($p=0,015$).

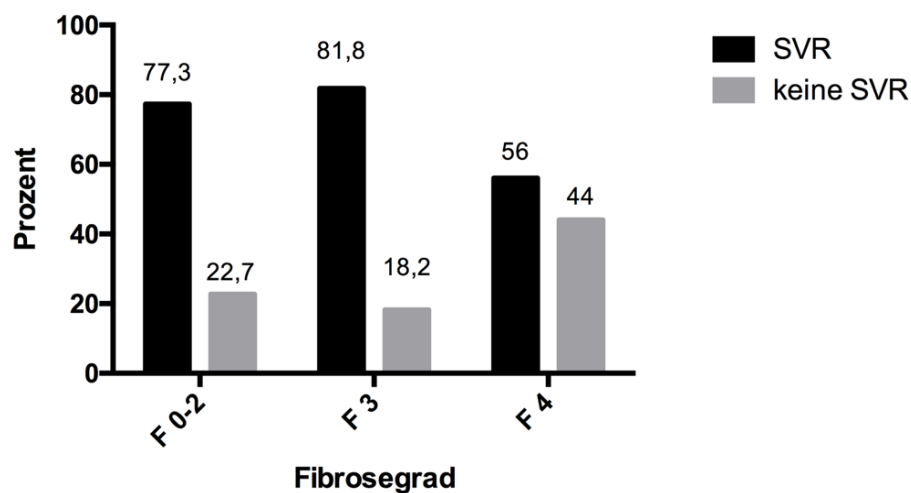


Abbildung 29: Das Erreichen einer SVR in Abhängigkeit vom Fibrosegrad
[SVR: sustained virological response, F: Fibrosegrad]

Tabelle 15: Fibrosegrad und Zirrhosegrad nach Child-Pugh Score/MELD Score und das Erreichen einer SVR [SVR: sustained virological response]

Fibrosegrad (F)	Zirrhosegrad	SVR N (%)	Keine SVR N (%)	p-Wert
F0-2		34/44 (77,3)	10/44 (22,7)	0,073
F3		9/11 (81,8)	2/11 (18,2)	0,5
F4		28/50 (56,0)	22/50 (44,0)	0,015
	Child A	18/31 (58,1)	13/31 (41,9)	0,707
	Child B	10/16 (62,5)	6/16 (37,5)	0,525
	Child C	0/3 (0)	3/3 (100)	0,079
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
	MELD Score	8 (6-25)	8,5 (6-17)	0,736
	Child-Pugh Score	6 (5-9)	6 (5-11)	0,609

3.2.8.2 MELD Score und Child-Pugh Score

Im Folgenden wurde untersucht, ob der Schweregrad der Leberzirrhose (N=50) Einfluss auf das Erreichen einer SVR hat.

58,1% (18/31) der Patienten mit einer Child A-Zirrhose wurden erfolgreich therapiert, während 41,9% (13/31) keine SVR erreichten ($p=0,707$). In der Gruppe der Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child B erreichten 62,5% (10/16) eine SVR und 37,5% (6/16) keine ($p=0,525$). Kein (0%) Patient mit einer Leberzirrhose im Stadium Child C konnte eine SVR erreichen ($p=0,079$). Der Median der Child-Pugh-Punkte der Patienten mit einer SVR lag bei sechs (Minimum 5 und Maximum 9) und der Mittelwert betrug 6,18 ($SD=\pm 1,31$). Bei Patienten ohne SVR lag der Median für die Child-Pugh-Punkte ebenfalls bei sechs (Minimum 5 und Maximum 11) und der Mittelwert betrug 6,68 ($SD=\pm 2,06$). Statistisch signifikante Unterschiede gab es keine zwischen den Gruppen ($p=0,297$). Diese Ergebnisse sind tabellarisch (Tab. 15) und graphisch (Abb. 30) zusammengefasst.

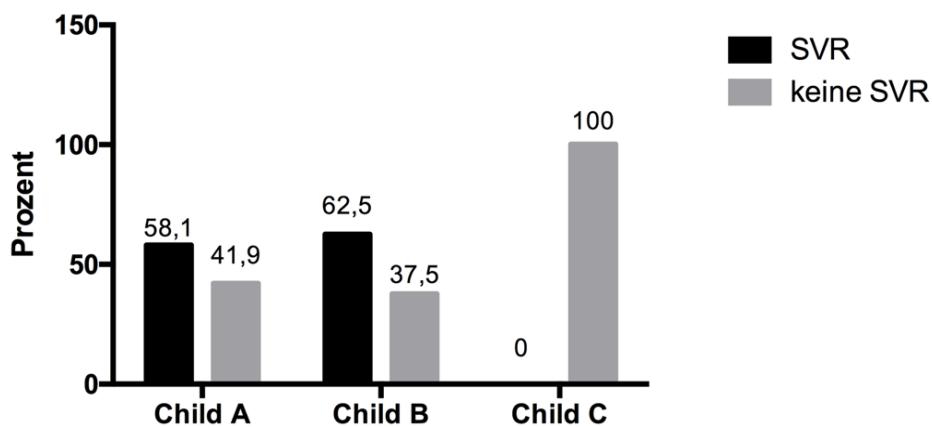


Abbildung 30: Das Erreichen einer SVR in Abhängigkeit vom Child-Pugh Score [SVR: sustained virological response]

Der Median des MELD Score für Patienten mit SVR lag bei acht (Minimum 6 und Maximum 25; Mittelwert=9,64 SD=±4,12). Für Patienten ohne SVR ergab sich ein Median von 8,5 (Minimum 6 und Maximum 17; Mittelwert=9,64 SD=±4,12). Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,736$) (Abb. 31).

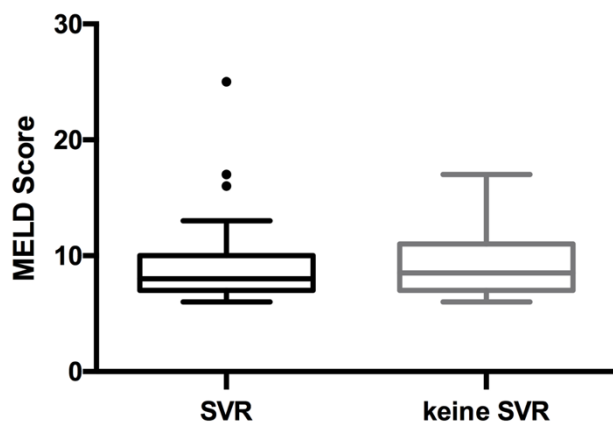


Abbildung 31: Der MELD Score und das Erreichen einer SVR

[SVR: sustained virological response, MELD: Model for End-Stage Liver Disease]

3.2.9 Vor- und Begleiterkrankungen

In Tab. 16 ist die Verteilung von Vor- und Begleiterkrankungen (VE) beider Gruppen zusammengefasst. Bei 65 Patienten konnte aufgrund der Anamnese- und Labordaten festgestellt werden, ob eine HBV-Koinfektion vorlag. Bei einem dieser Fälle war es allerdings nicht möglich, den genauen Weg der Immunisierung nachzuvollziehen (Impfschutz oder Z.n. HBV-Infektion).

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den VE und dem Therapieergebnis.

Tabelle 16: Vor- und Begleiterkrankungen (VE) und das Erreichen einer

SVR [SVR: sustained virological response, Z.n.: Zustand nach, IVDA:

intravenous drug abuse, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, HBV: Hepatitis B-Virus]

VE	SVR N (%)	Keine SVR N (%)	p-Wert
Diabetes Mellitus	16/25 (64)	9/25 (36)	0,531
Arterieller Hypertonus	30/49 (61,2)	19/49 (38,8)	0,110
Kardiologische VE	8/13 (61,5)	5/13 (38,5)	0,535
Pulmonale VE	12/20 (60)	8/12 (40)	0,331
Psychiatrische VE	12/18 (66,7)	6/18 (33,3)	0,787
Autoimmune/Endokrine VE	8/15 (53,3)	7/15 (46,7)	0,227
Neurologische VE	7/12 (58,3)	5/12 (41,7)	0,509
Ophtalmologische VE	7/8 (87,5)	1/8 (12,5)	0,431
VE von Skelett/ Muskulatur	12/18 (66,7)	6/18 (33,3)	0,787
Dermatologische VE	5/11 (55,6)	4/11 (44,4)	0,454
Gastroenterologische VE	22/31 (71)	9/31 (29)	0,790
VE von Niere, Milz, Harnblase	20/29 (69)	9/29 (31)	0,986
Z.n. Lebertransplantation	15/20 (75)	5/20 (25)	0,527
Andere hepatologische VE	4/6 (66,7)	2/6 (33,3)	0,907
Z.n. HBV	24/30 (80)	6/30 (20)	0,174
HBV-Koinfektion	2/2 (100)	0/0 (0)	1,000
HIV-Koinfektion	5/6 (83,3)	1/6 (16,7)	0,664
Z.n. Alkoholabusus	16/20 (80)	4/20 (20)	0,243
Z.n. IVDA	25/31 (80,6)	6/31 (19,4)	0,100

3.2.10 Ko-Medikation

Die Ko-Medikation wurde ebenfalls auf mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft (Tab. 17). Es ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Ko-Medikation und dem Erreichen einer SVR feststellen.

Tabelle 17: Ko-Medikation und das Erreichen einer SVR [SVR: sustained virological response, EK: Erythrozytenkonzentrat]

Ko-Medikation	SVR N	Keine SVR N (%)	p-Wert
Antidepressiva	11/20 (55)	9/20 (45)	0,140
Antihypertensiva	30/49 (61,2)	19/49 (38,8)	0,110
Antidiabetika	14/21 (66,7)	7/21 (33,3)	0,789
Immunsuppressiva	15/20 (75)	5/20 (25)	0,452
Steroidhormone	21/27 (77,8)	6/27 (22,2)	0,215
Hypnotika	9/12 (75)	3/12 (25)	0,745
Opiate	9/14 (64,3)	5/14 (35,7)	0,757
Statine	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)	1,000
Vitamin D-Präparate	15/22 (68,2)	7/22 (31,8)	0,960
Erythropoetin-Analogon	4/6 (66,7)	2/6 (33,3)	1,000
Transfusionen von EK	3/5 (60)	2/5 (40)	0,644
Andere	52/74 (70,3)	22/74 (29,7)	1,000

3.2.11 Vortherapie

Die vorangegangene, antivirale HCV-Therapie wurde als möglicher prädiktiver Faktor für das Erreichen einer SVR untersucht (Abb. 32 und Tab. 18).

Die SVR-Rate der therapienaiven Patienten betrug 83,7% (36/43). Hier fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,008$). Bei 6/110 Patienten war die Vortherapie nicht ermittelbar.

Bei den Patienten mit Non-response der vorangegangenen HCV-Therapie betrug die SVR-Rate 56,4% (22/39) ($p=0,01$). Patienten mit einem Relapse der letzten Therapie erreichten zu 80% (12/15) eine SVR ($p=0,545$) und Patienten mit einem Breakthrough während der letzten Therapie erreichten in 57,1% der Fälle (4/7) eine SVR ($p=0,409$). Es fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer früheren Non-response und dem Erreichen einer SVR ($p=0,01$). Für die 13 Patienten, welche mit einem PI der ersten Generation (BOC, TPR) vortherapiert waren, lagen die SVR-Raten bei 46,2%. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand nicht ($p=0,107$).

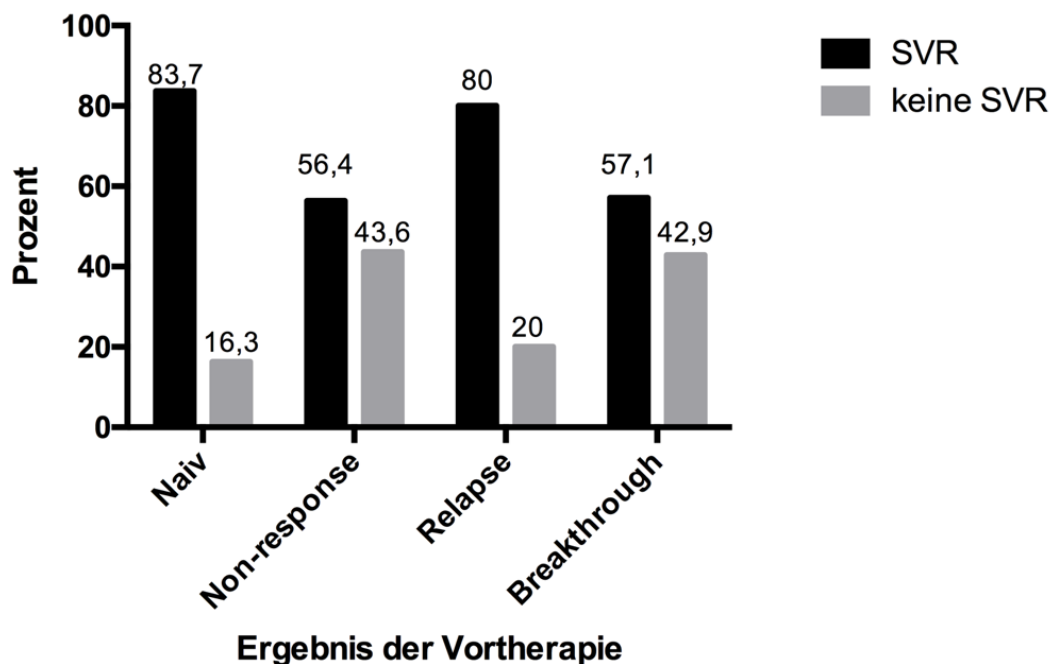


Abbildung 32: Das Erreichen einer SVR in Abhängigkeit vom Ergebnis der Vortherapie [SVR: sustained virological response]

Tabelle 18: Das Ergebnis der Vortherapie und das Erreichen einer SVR
[SVR: sustained virological response]

	SVR N (%)	Keine SVR N (%)	p-Wert
Therapienaiv	36/43 (83,7)	7/43 (16,3)	0,008
Vortherapiert	40/67 (59,7)	27/67 (40,3)	0,008
Relapse	12/15 (80)	3/15 (20)	0,55
Non-response	22/39 (56,4)	17/39 (43,6)	0,01
Breakthrough	4/7 (57,1)	3/7 (42,9)	0,41

3.2.12 Therapieregime

Sowohl die SOF-basierten Therapieregime als auch die einzelnen Medikamente pIFN, RBV, DAC und SIM als Kombinationspartner wurden verglichen (Tab. 19 und Abb. 33).

68,8% (66/96) der Patienten, die RBV erhielten, erreichten eine SVR (p=1). Patienten, die ein pIFN-haltiges Regime bekamen, erzielten SVR-Raten von 68,8% (44/64) (p=0,93). Die SVR-Raten einer pIFN-freien Therapie lagen bei 69,6% (32/46) und RBV-freie Regime erreichten SVR-Raten von 71,4% (10/14). Für die DAA SIM und DAC lagen die SVR-Raten für SIM bei 64,7% (11/17, p=0,78) bzw. für DAC bei 100% (3/3, p=0,55). Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

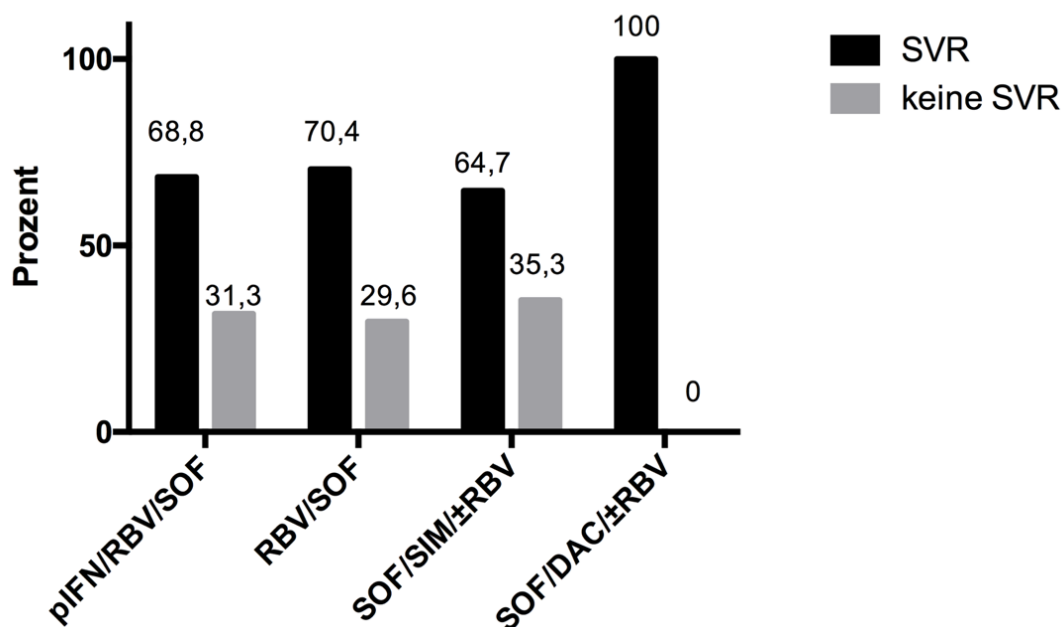


Abbildung 33: Das Erreichen einer SVR in Abhängigkeit vom Therapieregime [SVR: sustained virological response, SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, pIFN: Peginterferon, SIM: Simeprevir, DAC: Daclatasvir]

Tabelle 19: In SOF-basierten Regime kombinierte Medikamente und das Erreichen einer SVR [SVR: sustained virological response]

Medikation	SVR N (%)	Keine SVR N (%)	p-Wert
Ribavirin	66/96 (68,8)	30/96 (31,3)	1
Interferon	44/64 (68,8)	20/64 (31,1)	0,93
Simeprevir	11/17 (64,7)	6/17 (35,3)	0,78
Daclatasvir	3/3 (100)	0/3 (0)	0,55

3.2.13 Dosisreduktion

Es wurde untersucht, ob die Dosisreduktion einen Einfluss auf das Erreichen einer SVR hatte (Abb. 34). Insgesamt kam es bei 11 Patienten zu einer Reduktion der pIFN-Dosis. Von diesen erreichten neun (81,8%) Patienten eine SVR und zwei (18,2%) keine (p=0,498). Bei 38 Patienten wurde die RBV-Dosis reduziert. 25 (65,8%) dieser Patienten konnten eine SVR erreichen und bei 13 (34,2%) Patienten kam es zum Therapieversagen (p=0,586). Somit lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor.

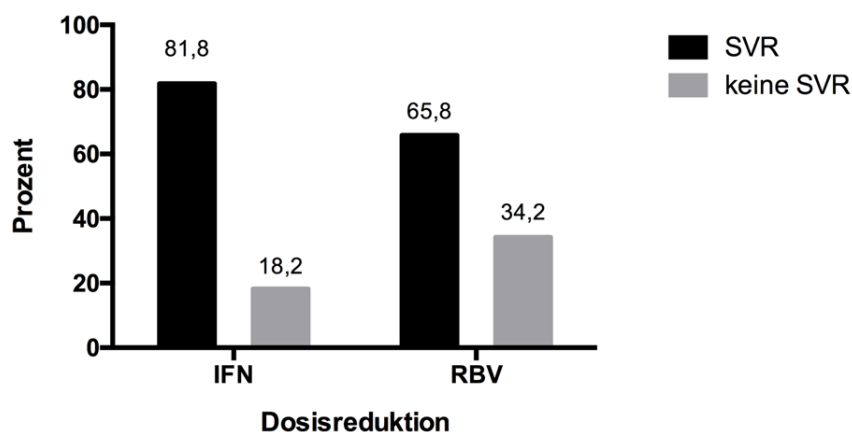


Abbildung 34: Das Erreichen einer SVR in Abhängigkeit von der Dosisreduktion bei IFN und RBV [SVR: sustained virological response, IFN: Interferon, RBV: Ribavirin]

3.2.14 Therapiedauer

Es wurde untersucht, ob die Therapiedauer der einzelnen Regime prädiktive Aussagekraft für das Erreichen einer SVR aufweist.

In Tab. 20 ist die mittlere Behandlungsdauer in Wochen (mit Maximum und Minimum) der beiden Gruppen „SVR“ und „keine SVR“ für jedes Regime zusammengefasst. Es ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Therapiedauer der einzelnen Regime und dem Erreichen einer SVR finden.

Untersucht wurde zusätzlich der Einfluss der Therapiedauer auf das Erreichen einer SVR bei einzelnen GT. Dies ist in Tab. 21 dargestellt. Es ließen sich signifikante Unterschiede zwischen Therapieansprechen und -dauer für den GT 3 feststellen ($p=0,035$). Die SVR-Raten für GT 3 fielen bei längerer Therapiedauer signifikant höher aus. Anzumerken ist hier, dass sich auch der Patient mit Therapiedauer <1 Woche unter denen mit GT3 befand. Nach dessen Ausschluss von der Analyse ergab sich dennoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen SVR und Therapiedauer für den GT 3 ($p=0,049$). So lag die mediane Therapiedauer für Patienten ohne SVR bei 11,5 Wochen (Maximum= 13 und Minimum=10).

Tabelle 20: Mittlere Therapiedauer (in Wochen) der verschiedenen Regime als Faktor für das Erreichen einer SVR [SVR: sustained virological response, SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, pIFN: Peginterferon, DAC: Daclatasvir, SIM: Simeprevir]

Regime	SVR	Keine SVR	p-Wert
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
SOF/RBV	23 (11-28)	15 (1-25)	0,19
SOF/RBV/pIFN	13 (11-24)	13 (8-14)	0,22
SOF/SIM/±RBV	13 (12-27)	13 (11-26)	0,93
SOF/DAC/±RBV	26 (26-27)	0	1

Tabelle 21: Mittlere Therapiedauer (in Wochen) bei den unterschiedlichen Genotypen als Faktor für das Erreichen einer SVR [SVR: sustained virological response]

Genotyp	SVR	Keine SVR	p-Wert
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
GT 1	13 (11-27)	13 (8-26)	0,44
GT 2	13 (11-21)	12,5 (12-13)	0,65
GT 3	13 (12-28)	10 (1-13)	0,035
GT 4	13 (11-23)	12 (12-13)	0,44
GT 5/6	13 (13-13)	13 (13-13)	1

3.2.15 Rapides Therapieansprechen

Das rapide Therapieansprechen (RVR) wurde als möglicher Faktor für das Erreichen einer SVR untersucht (Abb. 35).

Bei 98/110 (89,1%) Patienten war ein RVR dokumentiert. 71,9% (46/64) der Patienten mit RVR erzielten eine SVR ($p=0,893$). Bei Patienten ohne RVR lag die SVR-Rate bei 70,6% (24/34) ($p=0,983$). Es ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge für ein RVR und dem Erreichen einer SVR feststellen.

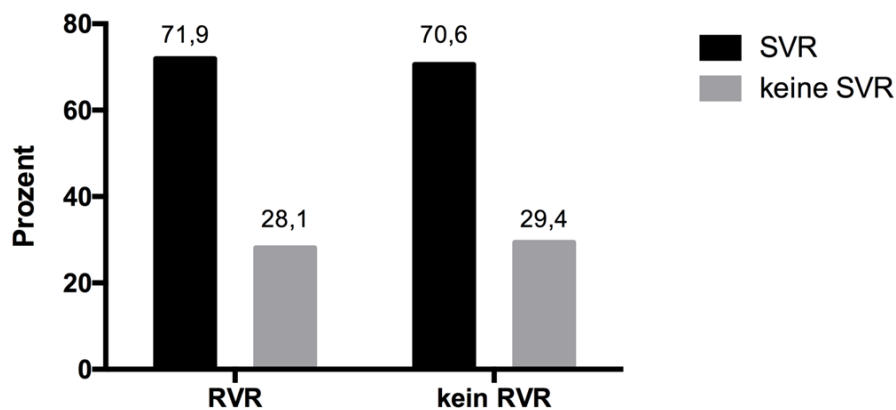


Abbildung 35: Das rapide Therapieansprechen als Faktor für das Erreichen einer SVR [SVR: sustained virological response, RVR: rapid virological response]

3.2.16 Phase 3 Ausschlusskriterien

Wendet man die Ausschlusskriterien der Phase 3 Studien auf unsere Kohorte an, ergibt sich Folgendes: 50% (38/76) der Patienten in unserer Studie, die eine SVR erreichten und 44,1% (15/34) unserer Patienten ohne SVR wären in den Phase 3 Studien eingeschlossen worden. Folglich betrug die SVR-Rate bei den Patienten, die die Ausschlusskriterien für die Phase 3 Studien erfüllten 66,7% (38/57). Patienten, die keine Ausschlusskriterien für die Phase 3 Studien erfüllten, erreichten eine SVR-Rate von 71,7% (38/53). Signifikante Zusammenhänge waren hier nicht zu finden ($p=0,68$).

3.2.17 Multivariate Analyse der Prädiktoren für eine SVR

Variablen, die in der univariaten Analyse signifikante Prädiktoren für eine SVR ($p \leq 0,05$) waren, wurden in das logistische Regressionsmodell aufgenommen: Infektionszeit, GT 1, Zirrhosestadium, Vorliegen einer Vortherapie, Z.n. Nullresponse, Anzahl der Thrombozyten, Leukozyten und Neutrophilen sowie Albumin-, ASAT- und Gesamtbilirubin-Konzentrationen zu Therapiebeginn. Aufgrund mangelnder Datenlage musste der IL28B-Polymorphismus von der Analyse ausgeschlossen werden, damit sowohl die Vorwärts- als auch Rückwärtseliminationsverfahren einheitliche Ergebnisse lieferten und eine ausreichend starke Modellgüte bestand.

Nach Analyse fanden sich der Baselinewert für Neutrophile und der GT 1 als unabhängige Faktoren, die das Therapieergebnis am besten voraussagen. Steigt der Baselinewert für die Neutrophilen um eine Einheit, so steigt auch die relative Wahrscheinlichkeit, dass dieser Patient eine SVR erreichen würde, um 48,8% ($(OR-1) \times 100$).

Die Chance auf einen Therapieerfolg verringert sich hingegen um das 4,2-fache, wenn der Patient einen GT 1 aufweist (Tab. 22).

Tabelle 22: Ergebnisse der Multivariaten Analyse der Prädiktoren einer SVR [Exp (B): Effektkoeffizient des Regressionskoeffizienten B, KI: Konfidenzintervall, SVR: sustained virological response]

Prädiktor für eine SVR	Exp(B) Odds Ratio (OR)	95%-KI für Exp(B)	Signifikanz
Baseline Neutrophile	1,488	1,033-2,143	0,033
Genotyp 1	0,236	0,082-0,677	0,007

3.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Bei insgesamt 35/110 (31,8%) Patienten traten insgesamt 65 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Bei 18 Patienten waren die SUE rein hämatologischer Ursache (Anämie, Neutropenie, Thrombopenie dritten oder vierten Grades) und bei den übrigen 17 Patienten traten SUE auf, die zur stationären Aufnahme oder zu bleibender Invalidität führten. Einer der Patienten verstarb während der Therapie. Trotz SUE erreichten 22 dieser 35 Patienten eine SVR (62,9%). Auf vier besondere Patientenfälle und Therapieverläufe wird anschließend separat eingegangen (s. Kapitel 3.4).

Im Folgenden sind diese 65 SUE aufgeführt:

- Tod (N=1)
- Starker Tumorprogress eines multifokalen HCC (Tumoreinbruch in Pfortader; Nexavartherapie) (N=1)
- Dekompensation der Leberzirrhose: Ikterus, hydrope Dekompensation, hepatische Enzephalopathie, rezidivierende Aszites, Ösophagusvarizen mit Risikozeichen/Blutungen (N=6)
- Sepsis (N=1)
- Einlage einer Bülaudrainage wegen Pleuraerguss bei Aspergilluspneumonie mit iatrogenem Hämatothorax. (N=1)
- Symptomatische Aortenklappenstenose mit Indikation zur Schrittmacherimplantation (N=1)
- Stent-Implantation bei hochgradiger Stenose einer Koronararterie (N=1)
- Ambulant erworbene Pneumonie (N=1)
- Pleuraerguss (N=1)
- Akute Niereninsuffizienz (ANI) (N=1)
- ITP (Idiopathische thrombozytopenische Purpura) (N=1)
- Hypothyreose (N=1)
- Sehstörungen aufgrund von Durchblutungsstörungen eines Auges (N=1)
- Frakturen: Tibiakopffraktur, Humerusfraktur (N=2)
- Schwere hämatologische Blutbildveränderungen 3. oder 4. Grades: Anämie (N=7); Thrombopenie (N=10); Leukopenie (N=17)

- Stationäre Aufnahme zur TACE (Transarteriellen Embolisation) (N=1), TIPS-Einlage (Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) (N=1), ÖGD (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie) mit Aszitespunktion oder Ligatur von Ösophagusvarizen (N=3)
- Stationäre Aufnahme wegen schwerem RBV-vermitteltem Exanthem, multiple Erosionen der Haut (N=2)
- Stationäre Aufnahme wegen Tachyarrhythmia absoluta bei intermittierendem Vorhofflimmern (N=1)
- Stationärer Aufenthalt in psychiatrischer Klinik aufgrund einer Depression(N=1)
- Stationärer Aufnahme aufgrund Synkope, Drogenentzugssyndrom (N=2)

3.3.1 Alter

Die Kohorte wurde wieder in drei gleich große Altersgruppen aufgeteilt, welche auf das Vorkommen von SUE untersucht wurden. Die graphische Darstellung des Gruppenvergleichs ist in Abb. 36 wiedergegeben. Die Häufigkeit von SUE ist in der mittleren Altersgruppe mit 25,7% (9/35) etwas geringer als in den beiden anderen Gruppen (<49 Jahre: 35,1% (13/37); >59 Jahre: 34,2% (13/38)). Patienten ohne SUE waren im Mittel 53,28 (SD=±12,16) Jahre alt, Patienten mit SUE waren im Mittel 53,07 (SD=±11,63) Jahre alt (Abb. 37). Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und dem Auftreten von SUE ($p=0,93$).

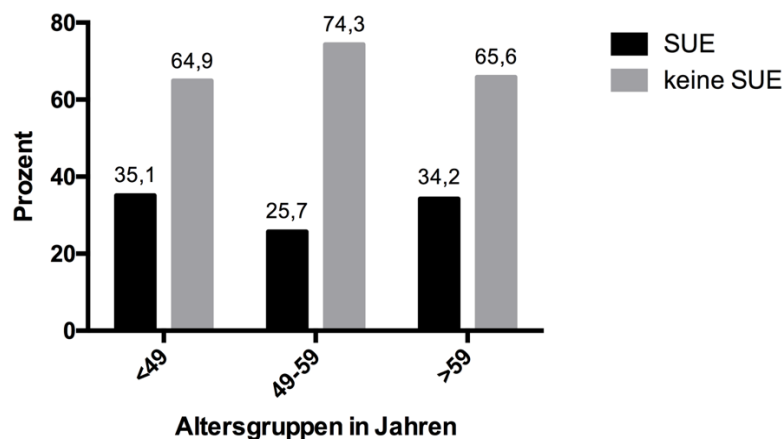


Abbildung 36: Das Vorkommen von SUE in Abhängigkeit der Altersgruppen [SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse]

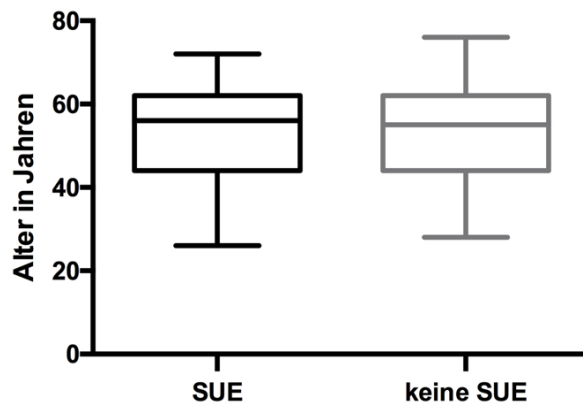


Abbildung 37: Das Alter und das Vorkommen von SUE

[SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse]

3.3.2 Geschlecht

Es wurde untersucht, ob SUE bei Männern und Frauen in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten (Abb. 38).

31% (22/71) der Männer und 33,3% (13/39) der Frauen hatten mindestens ein SUE. Es fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,8$).

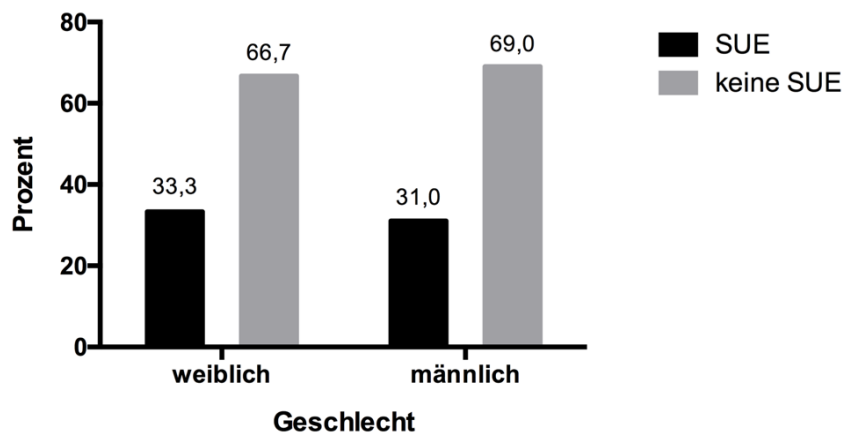


Abbildung 38: Das Vorkommen von SUE in Abhängigkeit vom Geschlecht

[SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse]

3.3.3 BMI

Es wurde weiterhin betrachtet, welchen Einfluss der Body-Mass-Index (BMI) auf das Auftreten eines SUE haben könnte. In Abb. 39 sind die Patienten mit und ohne SUE im Vergleich dargestellt.

Der Mittelwert bei Patienten ohne SUE ergab einen Wert von $27,9 \text{ kg/m}^2$ ($\text{SD}=\pm 6,3$) und bei denen mit SUE $26,05 \text{ kg/m}^2$ ($\text{SD}=\pm 5,7$). Zwei Patienten in der Gruppe ohne SUE hatten Ausreißerwerte mit einem BMI von $>40 \text{ kg/m}^2$ ($46,71$ und $49,31 \text{ kg/m}^2$) und ein Patient in der Gruppe mit SUE hatte einen BMI von $>40 \text{ kg/m}^2$ ($40,9 \text{ kg/m}^2$). Es fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Auftreten eines SUE ($p=0,21$).

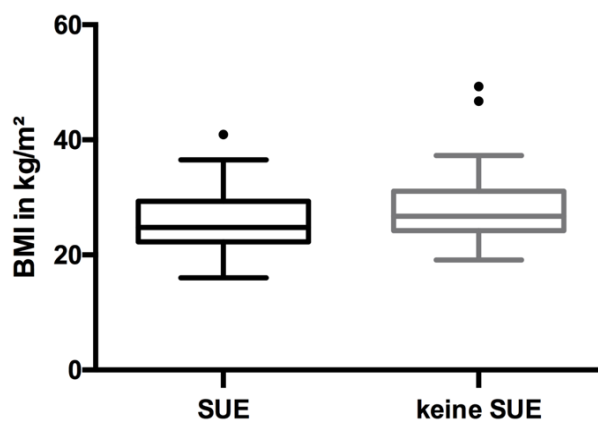


Abbildung 39: Der BMI und das Vorkommen von SUE

[BMI: Body-Mass-Index, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse]

3.3.4 Labor zur Baseline

Die Baseline-Laborparameter wurden ebenfalls ausgewertet und die Ergebnisse in Tab. 23 zusammengetragen. Für die gegenübergestellten Gruppen „SUE“, „keine SUE“ wurde jeweils der Median mit Minimum und Maximum sowie die Signifikanz angegeben.

Es zeigten sich im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Parameter Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, ALAT und Bilirubin ($p < 0,001$, $p = 0,004$, $p < 0,001$, $p = 0,03$ und $p = 0,007$). Die Konzentration der Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, die ALAT-Konzentration und Bilirubin waren im Vergleich signifikant niedriger in der Gruppe mit SUE.

Tabelle 23: Die Baselinewerte der Laborparameter und das Vorkommen

SUE [SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, ASAT: Aspartat-

Aminotransferase, ALAT: Alanin-Aminotransferase, GGT: γ -

Glutamyltransferase, AP: Alkalische Phosphatase, INR: International

Normalized Ratio, TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon]

Labor Baseline	Einheit	SUE Median (Min-Max)	Keine SUE Median (Min-Max)	p-Wert	N
Viruslast	(log IU/ml)	6 (5,41-8,0)	6,025 (3,7-7,3)	0,262	110
Hämoglobin	(g/dl)	13,5 (7,3-17,2)	14,6 (10,9-122,7)	0,184	110
Thrombozyten	(Mrd/l)	121 (33-284)	169 (38-322)	<0,001	110
Leukozyten	(Mrd/l)	4,8 (1,7-11,3)	6,5 (2,5-10,6)	0,004	110
Lymphozyten	(Mrd/l)	1,25 (0,36-4,06)	2 (0,43-4,83)	<0,001	104
Neutrophile	(Mrd/l)	3,1 (0,84-8,39)	3,43 (1,18-7,36)	0,688	104
ASAT	(U/l)	49 (14-198)	53 (17-218)	0,587	110
ALAT	(U/l)	45 (19-189)	79 (20-321)	0,030	110
GGT	(U/l)	81 (16-759)	101 (22-2266)	0,631	109
AP	(U/l)	99 (39-342)	97,5 (39-847)	0,842	107
ges. Bilirubin	(mg/dl)	0,8 (0,1-9,2)	0,6 (0,2-3,2)	0,007	109
Albumin	(g/l)	38 (16-43)	38 (18-51)	0,126	107
INR	(% d.N.)	1,07 (0,88-2,52)	1,01 (0,85-5,1)	0,592	107
Kreatinin	(mg/dl)	0,83 (0,48-1,64)	0,85 (0,4-1,54)	0,699	110
Glukose	(mg/dl)	103 (62-481)	97 (62-281)	0,17	109
TSH	(mU/l)	1,51 (0,137-4,283)	1,453 (0,231-5,695)	0,56	107

3.3.5 Genotyp

Anschließend wurden die GT untersucht und die Ergebnisse in Tab. 24 zusammengefasst sowie zum anschaulichen Vergleich in Abb. 40 graphisch dargestellt. Bei 32,2% (19/59) der Patienten mit einem GT 1 traten SUE auf ($p=0,805$). Bei Patienten mit einem GT 2 traten zu 18,2% (2/11) SUE auf ($p=0,497$). Mit 43,8% (7/16) war der Anteil an SUE bei Patienten mit einem GT 3 am größten ($p=0,255$). Die SUE-Rate bei Patienten mit einem GT 4 lag bei 26,3% (5/19) und bei denen mit einem GT 5 bzw. 6 lag sie bei 0% (0/2) ($p=0,614$ und $p=1$). Es fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem GT und dem Auftreten von SUE.

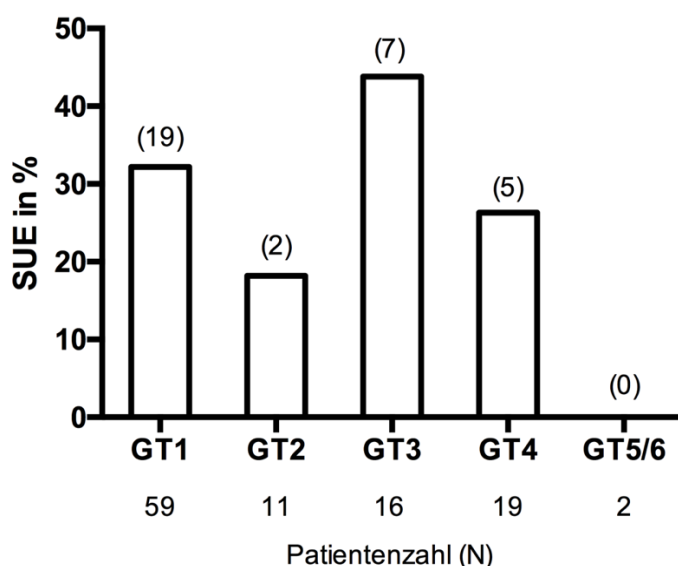


Abbildung 40: Das Vorkommen von SUE in Abhängigkeit vom Genotypen

[GT: Genotyp; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse]

Tabelle 24: Die Genotypen und das Auftreten von SUE

[SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse]

Genotyp	SUE N (%)	Keine SUE N (%)	p-Wert
Genotyp 1	19/59 (32,2)	40/59 (67,8)	0,805
Genotyp 2	2/11 (18,2)	9/11 (81,8)	0,497
Genotyp 3	7/16 (43,8)	9/16 (56,3)	0,255
Genotyp 4	5/19 (26,3)	14/19 (73,7)	0,614
Genotyp 5/6	0/2 (0)	2/2 (100)	1

3.3.6 IL28B-Polymorphismus

Beim Gruppenvergleich von Patienten mit SUE oder ohne SUE wurden die IL28B-Polymorphismen gegenübergestellt (Abb. 41).

23,8% (5/21) der Patienten mit einem IL28B-Haplotyp C/C hatten SUE ($p=1$). Unter den Patienten mit dem Haplotyp C/T waren es 20,8% (5/25), bei denen SUE auftraten ($p=0,667$). Patienten mit einem IL28B-Haplotyp T/T wiesen in 30% (3/10) der Fälle SUE auf ($p=0,685$). Es ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen IL28B-Haplotypen und einem Auftreten von SUE finden.

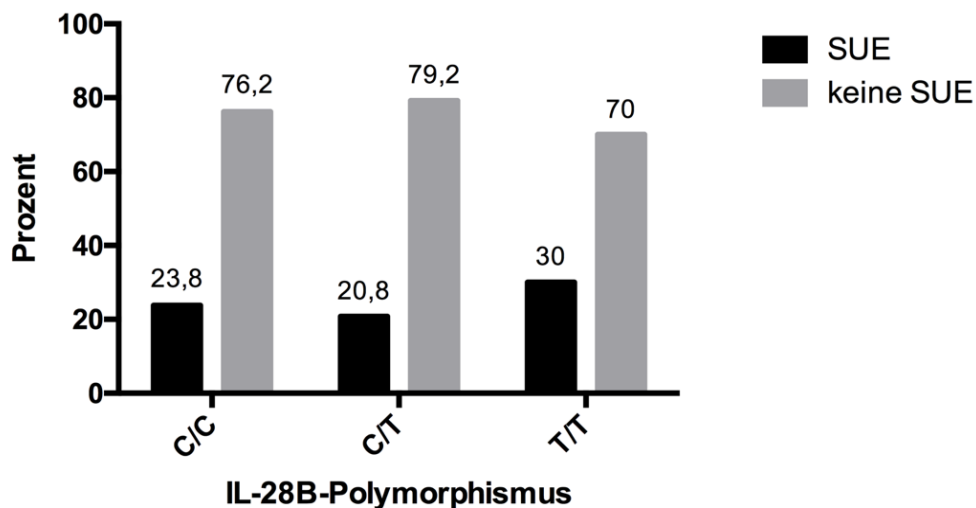


Abbildung 41: Das Vorkommen von SUE in Abhängigkeit vom IL28B-Polymorphismus [SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; IL-28B: Interleukin-28B-Polymorphismus]

3.3.7 Histologie

3.3.7.1 Fibrosegrad

Für 105/110 (95,5%) Patienten war der Fibrosegrad (F0-4) ermittelbar. Patienten mit F0-2 hatten in 70,5% (31/44) der Fälle keine SUE (vs. 29,5%, 13/44; $p=0,724$). Von den 11 Patienten mit einem F3 traten nur bei einem Patienten SUE auf (9,1%; $p=0,092$). Unter den 50 Patienten mit einer Leberzirrhose (F4) waren 19 (38%), bei denen SUE auftraten ($p=0,167$). Es fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge. Die Ergebnisse sind in Tab. 25 zusammengefasst und in Abb. 42 zusätzlich graphisch veranschaulicht.

Tabelle 25: Der Fibrosegrad und Zirrhosegrad nach Child-Pugh Score/ MELD Score und das Auftreten von SUE [F: Fibrose, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MELD: Model for End-Stage Liver Disease]

Fibrosegrad (F)	Zirrhosegrad	SUE N (%)	Keine SUE N (%)	p-Wert
F 0-2		13/44 (29,5)	31/44 (70,5)	0,724
F 3		1/11 (9,1)	10/11 (90,9)	0,092
F 4		19/50 (38)	31/50 (62)	0,167
	Child A	8/31 (25,8)	23/31 (74,2)	0,023
	Child B	8/16 (50)	8/16 (50)	0,23
	Child C	3/3 (100)	0/3 (0)	0,049
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
	MELD Score	10 (7-17)	7 (6-25)	0,001
	Child-Pugh Score	7 (5-11)	6 (5-9)	0,05

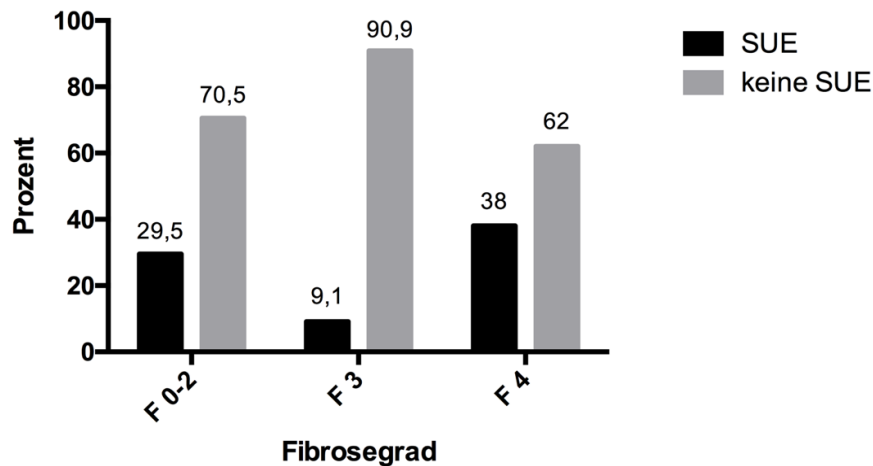


Abbildung 42: Das Vorkommen von SUE in Abhängigkeit vom Fibrosegrad
 [SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, F: Fibrosegrad]

3.3.7.2 Child-Pugh Score und MELD Score

SUE traten bei 19 der 50 Patienten mit einer Leberzirrhose auf (38%). Bei Untersuchung der einzelnen Child-Pugh-Klassen A-C hatten signifikant weniger Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child A (25,8%) ein SUE als Patienten mit den Klassen B oder C ($p=0,023$). Bei Patienten im Stadium B nach Child-Pugh lag die Häufigkeit für SUE bzw. keine SUE bei je 50% ($p=0,23$). Bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium C kam es signifikant häufiger zu SUE ($p=0,049$). Bei allen drei Patienten (100%) in diesem Stadium traten SUE auf (Abb. 43).

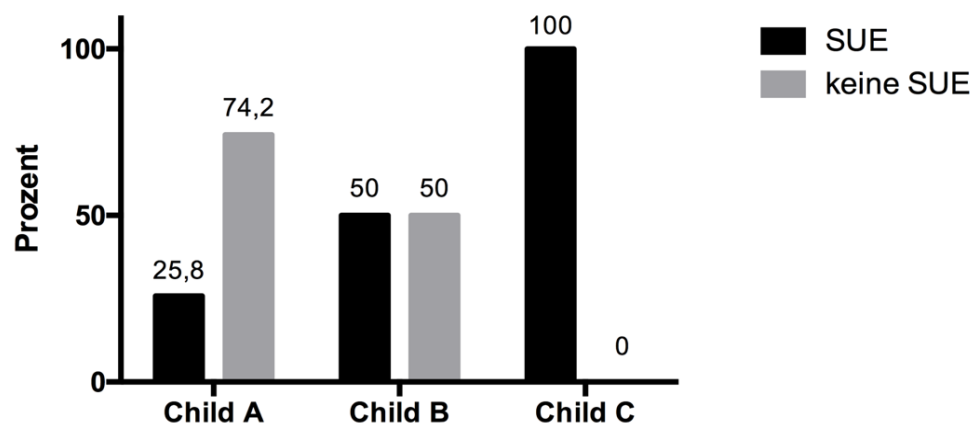


Abbildung 43: Das Vorkommen von SUE in Abhängigkeit vom Child-Pugh Score
 [SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse]

Der Median des MELD Score bei den 31 Patienten ohne SUE lag bei 7 (Minimum 6 und Maximum 25; Mittelwert=8,58, SD=±3,5) und bei den 19 Patienten mit SUE lag der Median bei 10 (Minimum 7 und Maximum 17; Mittelwert=11,37, SD=±3,6). Der MELD Score bei Patienten mit dem Auftreten von SUE war signifikant höher als bei denen ohne SUE ($p=0,001$; Abb. 44).

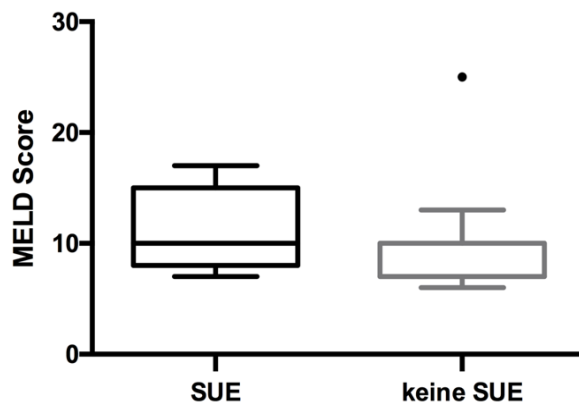


Abbildung 44: Der MELD Score und das Vorkommen von SUE

[SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, MELD: Model for End-Stage Liver Disease]

3.3.8 Vor- und Begleiterkrankungen

Die Häufigkeit des Auftretens von SUE bei den Vor- und Begleiterkrankungen (VE) wurde untersucht (Tab. 26).

Es zeigte sich, dass Patienten mit dermatologischen VE (66,7%) und Patienten mit Z.n. IVDA (48,4%) signifikant häufiger SUE aufwiesen ($p=0,028$ und $p=0,019$). Weitere signifikante Zusammenhänge gab es keine (Tab. 26).

Zu den dermatologischen VE der Kohorte zählten: Acne vulgaris, zwei Fälle von Psoriasis vulgaris, Pruritus bei Xerosis cutis, Kryoglobulinämische Vaskulitis mit Exanthem, Nagelmykose, rezidivierender Herpes simplex gluteal, zwei Fälle mit Kollagenosen (Lupus Erythematodes und systemischer Lupus Erythematodes), aplastischer Naevus im Rückenbereich sowie Z.n. Erysipel am Bein und Stauungsdermatitis.

Sechs Patienten mit dermatologischen VE hatten SUE. Bei diesen fanden sich folgende dermatologische Krankheitsbilder:

1. Lupus Erythematodes und Acne Vulgaris,
2. Pruritus bei Xerosis cutis,
3. Nagelmykose, rezidivierender Herpes simplex gluteal, Kryoglobulinämische Vaskulitis mit Exanthem
4. Psoriasis vulgaris (auch unter SOF/RBV-Therapie ausgedehnte Symptome)
5. Z.n. Erysipel am Bein, Stauungsdermatitis
6. Psoriasis vulgaris

Nur bei einem dieser Patienten trat unter der SOF-basierten Therapie ein dermatologisches UE (Psoriasis vulgaris) auf. Die aufgetretenen SUE dieser Patienten waren alle hämatologischen Ursprungs (Anämie, Thrombopenie, Leukopenie °3/4)

Tabelle 26: Vor- Begleiterkrankungen und das Auftreten von SUE

[SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Z.n.: Zustand nach, IVDA: intravenous drug abuse, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, HBV: Hepatitis B-Virus]

VE	SUE N (%)	Keine SUE N (%)	p-Wert
Diabetes Mellitus	8/25 (32)	17/25 (68)	0,982
Arterieller Hypertonus	16/49 (32,7)	33/49 (67,3)	0,866
Kardiologische VE	2/13 (15,4)	11/13 (84,6)	0,219
Pulmonale VE	7/20 (35)	13/20 (65)	0,736
Psychiatrische VE	5/18 (27,8)	13/18 (72,2)	0,687
Autoimmune/Endokrine VE	5/15 (33,3)	10/15 (66,7)	1,000
Neurologische VE	4/12 (33,3)	8/12 (66,7)	0,905
Ophtalmologische VE	2/8 (25)	6/8 (75)	1,000
VE von Skelett/ Muskulatur	6/18 (33,3)	12/18 (66,7)	0,880
Dermatologische VE	6/9 (66,7)	3/9 (33,3)	0,028
Gastroenterologische VE	11/31 (35,5)	20/31(64,5)	0,605
VE von Niere, Milz, Harnblase	10/29 (34,5)	19/29 (65,5)	0,720
Z.n. Lebertransplantation	9/20 (45)	11/20 (55)	0,162
Andere hepatologische VE	0/6 (0)	6/6 (100)	0,174
Z.n. HBV	10/30 (33,3)	20/30 (66,7)	0,934
HBV-Koinfektion	0/2 (0)	2/2 (100)	1,000
HIV-Koinfektion	2/6 (33,3)	4/6 (66,7)	1,000
Z.n. Alkoholabusus	8/20 (40)	12/20 (60)	0,385
Z.n. IVDA	15/31 (48,4)	16/31 (51,6)	0,019

3.3.9 Ko-Medikation

Weiterhin wurde die Ko-Medikation untersucht, ob diese ggf. einen Einfluss auf das Vorkommen von SUE haben könnte. Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tab. 27 zusammengefasst.

Es zeigten sich hinsichtlich der Gabe von Erythropoetin und der Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,012$ und $p=0,003$). Beides wurde deutlich häufiger in der Gruppe mit SUE verabreicht.

Tendenziell trat bei Patienten mit zusätzlicher Opiat-Einnahme häufiger ein SUE auf als bei den übrigen Ko-Medikationen. Hier ist zu erwähnen, dass 6/8 Patienten, die Opiate einnahmen auch einen Z.n. IVDA hatten, welcher in unserer Kohorte signifikant häufiger mit SUE assoziiert ist. Für eine Opiat-Einnahme während SOF-basierter Therapie und dem Auftreten von SUE ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge finden. Gleiches galt für die übrigen Ko-Medikationen.

Tabelle 27: Die Ko-Medikation und das Auftreten von SUE

[SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, EK: Erythrozytenkonzentrat]

Ko-Medikation	SUE N (%)	Keine SUE N (%)	p-Wert
Antidepressiva	8/20 (40)	12/20 (60)	0,403
Antihypertensiva	16/49 (45,7)	33/49 (67,3)	0,866
Antidiabetika	6/21 (28,6)	15/21 (71,4)	0,722
Immunsuppressiva	9/20 (45)	11/20 (55)	0,166
Steroidhormone	12/27 (44,4)	15/27 (55,6)	0,273
Hypnotika	4/12 (33,3)	8/12 (66,7)	0,833
Opiate	8/14 (57,1)	6/14 (42,9)	0,072
Statine	0/3 (0)	3/3 (100)	0,550
Vitamin D-Präparate	9/22 (40,9)	13/22 (59,1)	0,582
Erythropoetin-Analogon	5/6 (83,3)	1/6 (16,7)	0,012
Transfusionen von EK	5/5 (100)	0/5 (0)	0,003
Andere	28/74 (37,8)	46/74 (62,2)	0,202

3.3.10 Therapieregime

Sowohl die SOF-basierten Therapieregime als auch die einzelnen Medikamente pIFN, RBV, DAC und SIM als Kombinationspartner wurden hinsichtlich des Auftretens von SUE verglichen (Tab. 28 und Abb. 45). Interessant war, dass Patienten mit Interferoneinnahme selten SUE aufwiesen (26,2%, $p=0,163$). Patienten, welche RBV erhielten, hatten zu 31,3% SUE ($p=0,764$). Patienten, welche SIM bekamen, hatten zu 47,1% und Patienten, welche DAC einnahmen, hatten zu 33,3% SUE ($p=0,142$ und $p=1$) (Tab. 28). Es ließen sich insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieregimen finden; weder im Auftreten von SUE insgesamt noch für hämatologische SUE im Besonderen (schwere Anämie, Thrombopenie oder Leukopenie).

Tabelle 28: In SOF-basierten Regime kombinierte Medikamente und SUE
[SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse]

Medikation	SUE N (%)	Keine SUE N (%)	p-Wert
Ribavirin	30/96 (31,3)	66/96 (68,8)	0,764
Interferon	17/64 (26,2)	47/64 (73,4)	0,163
Simeprevir	8/17 (47,1)	9/17 (52,9)	0,142
Daclatasvir	1/3 (33,3)	2/3 (66,7)	1

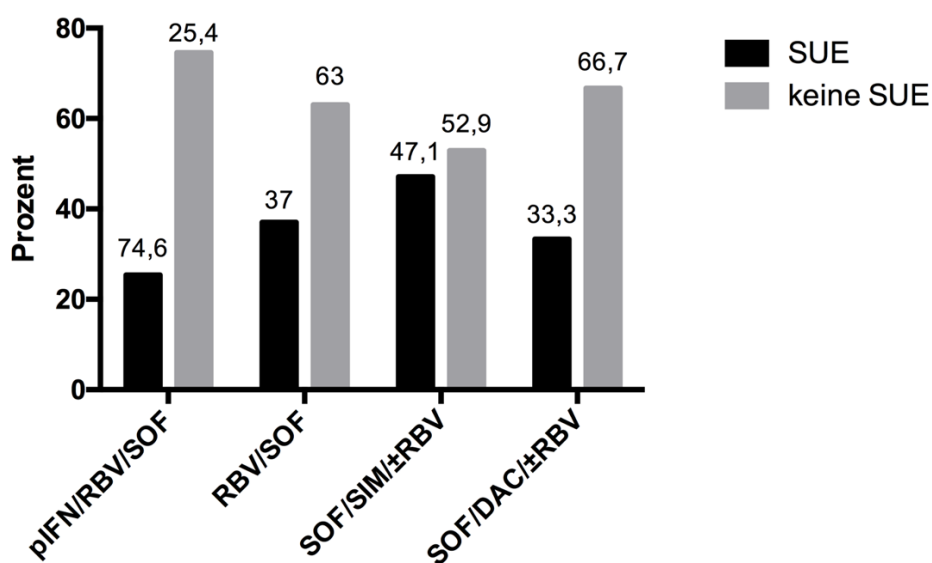


Abbildung 45: Das Vorkommen von SUE in Abhängigkeit vom Therapieregime [SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse]

3.3.11 Therapiedauer

Bei der Untersuchung, ob die Therapiedauer einen Einfluss auf das Auftreten von SUE hat, ergab sich für die Patienten mit SUE eine etwas längere mittlere Therapiedauer (15,7 Wochen $SD=\pm 6,3$ vs. 14,6 Wochen $SD=\pm 4,8$, Median jeweils 13 Wochen). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapiedauer und SUE ließ sich nicht feststellen ($p=0,37$).

3.3.12 Phase 3 Ausschlusskriterien

Hinsichtlich der SUE ergab sich bei Anwendung der Ausschlusskriterien für unsere Kohorte Folgendes: SUE traten mit 40,4% (23/57) doppelt so häufig bei Patienten auf, welche aus den Phase 3 Studien ausgeschlossen worden wären, im Vergleich zu Patienten, welche keine Ausschlusskriterien für die Phase 3 Studien erfüllten (22,6%; 12/53). Dieser Zusammenhang war statistisch signifikant ($p=0,046$).

3.3.13 Multivariate Analyse der Prädiktoren für SUE

Auch die signifikanten Prädiktoren ($p\leq 0,05$) für das Vorkommen von SUE wurden gemeinsam in einer multivariaten Analyse auf ihren unabhängigen Einfluss hin geprüft. In die Analyse eingeschlossen wurden die Variablen dermatologische VE, Z.n. IVDA, Ko-Medikation von Erythropoetin bzw. Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat, das Leberzirrhosestadium (Child A und C), der MELD Score sowie die Baselinewerte für die Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, ALAT und Bilirubin. Aufgrund der geringen Fallzahl für eine Child C-Zirrhose und auch Ko-Medikation von Erythropoetin bzw. Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat wurden diese Faktoren von der Analyse ausgeschlossen. Nur so ergab sich für die übrigen Faktoren ein ausreichend starkes Regressionsmodell. Hier fanden sich der Baselinewert für die Lymphozyten und Z.n. IVDA als die aussagekräftigsten Prognoseparameter für das Auftreten von SUE. Mit Abnahme der Baseline-Lymphozyten um jeweils eine Einheit steigt auch die Chance, dass SUE auftreten werden um das 8,6-fache. Ein Patient mit intravenösem Drogenkonsum in der Vergangenheit hat

ein etwa 7,3-fach erhöhtes Risiko eine SUE zu erleiden. Dies erscheint paradox bei Betrachtungsweise der Zeilenprozentage, ausgehend von der unabhängigen Variable (IVDA), bei welcher mit 48,4% (15/31) weniger IVDA-Patienten SUE aufzuweisen scheinen als Patienten ohne IVDA (16/31, 51,6%). Bei Betrachtungsweise der Spaltenprozentage wiederum, ausgehend von der abhängigen Variable (SUE), macht der Patientenanteil mit IVDA, die SUE aufweisen mit 42,9% (15/35) einen größeren Anteil aus verglichen mit dem ohne SUE (16/75, 21,3%) (Tab. 29).

Tabelle 29: Ergebnisse der Multivariaten Analyse der Prädiktoren für SUE
 [SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Exp(B): Effektkoeffizient des Regressionskoeffizienten B, KI: Konfidenzintervall]

Prädiktor für eine SUE	Exp(B) Odds Ratio (OR)	95%-KI für Exp(B)	Signifikanz
Baseline Lymphozyten	0,116	0,043-0,309	<0,001
Z.n. IVDA	7,26	1,978-26,64	0,003

3.4 Besondere Patientenfälle und Therapieverläufe

3.4.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Bei einer 66-jährigen mit pIFN/RBV vorbehandelten Patientin mit Leberzirrhose (Stadium Child B, MELD=9) und HCC wurde eine Therapie mit RBV/SOF eingeleitet. Ziel war es, die VL so absenken zu können, dass eine Re-Infektion bei bevorstehender Transplantation vermieden wird.

In Therapiewoche zwei wurde die bereits fünfte TACE durchgeführt. Während Woche drei traten eine RBV-vermittelte Anämie und vermehrt Aszites auf, welcher sich gut mit Diuretika behandeln ließ. Aufgrund des dennoch raschen Tumorprogresses wurde eine Tumorthherapie mit Sorafenib eingeleitet (Therapiewoche vier). Zu diesem Zeitpunkt lagen allerdings noch keinerlei Erfahrungen zur Kombination von Sorafenib und SOF vor. Interaktionen wurden jedoch keine beobachtet. In Woche 13 kam es zu abdominellen Krämpfen, starkem Zahnfleischbluten und wiederkehrendem Aszites. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich und die Therapie wurde nach Woche 16 aufgrund eines Tumoreinbruches in die Pfortader mit zunehmenden Leberdekompressionszeichen vorzeitig beendet.

Während der Therapie kam es zu einem Abfall der VL <NWG, nach dem vorzeitigen Therapieende allerdings rasch zu einem Relapse.

Die Baselinewerte für Thrombozyten, Lymphozyten und Albumin waren unterhalb des Referenzbereiches und die Baselinewerte für ASAT, ALAT, GOT, AP, Bilirubin und Glucose waren oberhalb des Referenzbereiches.

3.4.2 Letaler Verlauf während der Therapie

Eine 67 Jahre alte Patientin, bei der bereits zweimal eine Lebertransplantation durchgeführt worden war (zuletzt 2013) und bei der es zu einer Re-Infektion mit Re-Zirrhose (Child C; MELD=15) des Transplantats kam, verstarb im Rahmen eines septischen Schocks mit Multiorganversagen in Therapiewoche 25. Die Patientin wurde zunächst nur mit RBV/SOF behandelt und ab Woche vier wurde SIM zusätzlich verordnet.

Die Patientin litt bereits zu Therapiebeginn an einem Ikterus, kompensierter Niereninsuffizienz, schlechtem Allgemeinzustand und war kachektisch (BMI=14). Es trat schon nach einer Therapiewoche eine allgemeine Besserung ein. Allerdings erkrankte die Patientin während Woche zwei bis drei an einer Harnwegsinfektion (*Citrobacter freundii*) und es traten eine Thrombozytopenie sowie eine schwere Anämie auf, welche mit Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und wöchentlicher Erythropoetin-Injektion behandelt wurde. Nach nicht-invasiver Beatmung bis Woche acht kam es zu einer Aspergilluspneumonie, welche antimykotisch therapiert wurde. In Woche 11 wurde die Patientin stationär im UKE zur Pleurapunktion der rezidivierenden Pleuraergüsse mit Einlage von Bülaudrainagen aufgenommen. Sie erlitt dabei einen iatrogenen Hämatothorax. In der darauffolgenden Woche wurde aufgrund einer Aortenklappenstenose und Sinusarrests eine Aortenklappen- sowie eine Schrittmacherimplantation durchgeführt. Die Patientin verstarb, wie bereits angegeben, in Therapiewoche 25 im Multiorganversagen.

Insgesamt kam es unter der Therapie zum Abfall der VL <NWG, die bis zur letzten Dokumentation (Woche 22) so anhielt.

Die Baselinewerte für Lymphozyten und Albumin waren unterhalb des Referenzbereiches und die Baselinewerte für ASAT, ALAT, GOT, AP, Bilirubin und Glucose waren oberhalb des Referenzbereiches.

Neben schwerer Anämie und Thrombopenie kam es zudem zum Anstieg von Bilirubin, Kreatinin und der ASAT während der Therapie.

3.4.3 Dekompensierte Leberzirrhose und akutes Nierenversagen

Bei einem 61-jährigen, therapienaiven Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion des GT 1a (Diagnose 2013) und fortgeschrittener Leberzirrhose (Stadium Child C) wurde im April 2014 eine RBV/SOF-Dualtherapie eingeleitet.

Der Patient hatte einen komplizierten Therapieverlauf mit rezidivierenden Dekompensationen der Leberzirrhose, einer KHK-Neudiagnose und dem Auftreten eines akuten Nierenversagens. Zusätzlich wurde in der 13.

Therapiewoche aufgrund fehlenden Ansprechens das Regime zu einer RBV-freien Dualtherapie aus SIM/SOF gewechselt und der Patient zur Lebertransplantation gelistet.

Ferner bestand ein 2013 diagnostizierter Alkoholabusus und kurz vor

Therapiebeginn traten bereits Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie auf. In der ersten Therapiewoche musste aufgrund einer hydropen Dekompensation mit Aszites stationär eine Parazentese durchgeführt und mit Diuretika behandelt werden.

Der Baselinewert für Kreatinin betrug 1,32mg/dL (eGFR von 57,8 ml/min/1.73m²). Dies entspricht einem Stadium 3A der chronischen Niereninsuffizienz (Limbach, 2010).

In der dritten Therapiewoche berichtete der Patient von Diarrhoen und Schwindelanfällen. Sein Allgemeinzustand war schlecht, es bestanden hypotone Blutdruckwerte und eine transfusionspflichtige Anämie in Folge einer Ösophagusvarizenblutung, woraufhin die Transfusion von Erythrozyten-Konzentrationen notwendig war. Es erfolgte eine Ligatur der Varizen und eine frühelektive TIPS-Anlage (transjugulärer intrahepatischer Shunt). Neben antibiotischer Abschirmung mit Ceftriaxon und Antikoagulation mit Enoxaparin für 14 Tage wurde zur Senkung des Pfortaderdrucks Terlipressin verabreicht. Zusätzlich kam es zu einem akuten Nierenversagens (ANI) in Folge eines hepatorenenalen Syndroms. Bei Erstdiagnose einer KHK erfolgte eine perkutane Koronarintervention mit Stent-Implantation in eine hochgradige Stenose der rechten Koronararterie. In Woche 11 wurde dann die Listung zur Lebertransplantation geplant. Obwohl eine Abnahme der entzündlichen Aktivität der Leber festzustellen war, kam es nicht zu einer vollständigen Viruselimination, vermutlich bedingt durch die RBV-Dosisreduktion (400mg/d) wegen einer schweren hämolytischen Anämie und Niereninsuffizienz. Aus diesem Grund wurde ein Regimewechsel von RBV/SOF zu SIM/SOF in der 13. Therapiewoche vorgenommen. Unter der RBV-freien Therapie kam es dann zu einem raschen virologischen Ansprechen (VL<NWG in Woche drei). Nach Ende der 12 Wochen der SIM/SOF-Therapie kam es allerdings zu einem Relapse, woraufhin eine Therapie mit SOF/Ledipasvir begonnen wurde.

3.4.4 Therapieabbruch

Ein 56-jähriger Patient mit moderater Fibrose des Leberparenchyms (F1-2) brach die Dualtherapie aus SOF und RBV bereits nach drei Tagen aufgrund eines schwerer RBV-vermittelten Exanthems, Thrombopenie und

Splenomegalie ab. Zusätzlich Bestand der Verdacht einer zusätzlichen ITP (Idiopathische thrombozytopenische Purpura).

Der bereits erfolglos vortheraierte (Non-response auf pIFN/RBV-Therapie) Patient war 2013 lebertransplantiert worden und litt an chronischer Niereninsuffizienz dritten Grades. Ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 2 wurde 2012 diagnostiziert. Des Weiteren hat der Patient einen Z.n. IVDA, ist Raucher (50py) und leicht übergewichtig (BMI=26,8).

Die Baselinewerte für Thrombozyten, Leukozyten und Albumin waren unterhalb des Referenzbereiches. Nicht angegeben waren Werte für Neutrophile und Lymphozyten.

Die Baselinewerte für ASAT, ALAT, GOT, AP, Kreatinin und Glucose waren oberhalb des Referenzbereiches. Dieser Patient hatte nach drei Tagen der SOF-Therapie noch eine nachweisbare VL und wurde daher als Non-response klassifiziert.

4 Diskussion

In der vorliegenden Dissertation erfolgte eine retrospektive Analyse der Sofosbuvir-basierten Kombinationstherapie von 110 Patienten, die zwischen September 2013 und Juli 2015 behandelt wurden.

In den relevanten Phase 3 Studien für SOF wurden die Sicherheit und Effektivität von SOF in Kombination mit RBV und mit der Gabe von pIFN oder ohne die Gabe pIFN untersucht. Verglichen mit den konventionellen Therapieoptionen waren die Heilungsraten hoch und die Therapie wurde allgemein gut vertragen.

Die SVR-Raten lagen zwischen 80-90%, ausgenommen GT 3 und bei Patienten mit Leberzirrhose, welche niedrigere SVR-Raten aufwiesen (s. Tab. 30). Diese Patienten konnten von einer verlängerten Therapiezeit profitieren (SVR-Raten 84% und 89%) (Zeuzem et al., 2014, Molina et al., 2015, Lawitz et al., 2013a, Jacobson et al., 2013c).

Interferonfreie Therapiekombinationen aus SOF und anderen DAA, wie SIM oder DAC mit oder ohne RBV, zeigten in Phase 3 Studien ebenfalls hohe SVR-Raten bei gutem Sicherheitsprofil und ermöglichten neben pIFN- auch RBV-frei zu therapieren (s. Tab. 30). (Lawitz et al., 2016, Buti et al., 2017, Sulkowski et al., 2014). Ebenso erzielten „difficult to treat“-Patienten (GT1a, Nicht-C/C-Genotyp, DAA-erfahrene Patienten, Leberzirrhose) mit 80-100% hohe SVR-Raten in den Phase 3 Studien (Sulkowski et al., 2014, Lawitz et al., 2016).

Nach den vielversprechenden Ergebnissen der Zulassungsstudien wurden die DAA unter klinischen Alltagsbedingungen (im „real-life“) untersucht.

Untersuchungen zu PI der ersten Generation (BOC und TPV) zeigten in der Literatur deutlich geringere SVR-Raten als in Phase 3 Studien. „Real-life“-Daten zur SOF-basierten Therapie des GT 4 bestätigten diesen negativen Trend allerdings nicht (SVR: 83,3%) (Wehmeyer et al., 2014, Wehmeyer et al., 2015). Das von uns im „real-life“ untersuchte Kollektiv erzielte mit 69,1% (76/110) wiederum vergleichsweise schlechtere SVR-Raten.

Unser Patientenkollektiv war sehr heterogen. Es enthielt neben sechs verschiedenen Therapieregimen (SOF/RBV/pIFN: 57,3%, SOF/RBV: 24,6%, SOF/SIM±RBV: 15,5%, SOF/DAC±RBV: 2,7%) auch alle Genotypen (GT 1:

54% (1a 24%, 1b 26%, 1c 2%), GT2: 10%, GT3: 16%, GT4: 18%, GT 5/6: je 1%). Es wies zudem viele „difficult to treat“-Patienten auf (Leberzirrhose, HCC, HIV/HBV-Koinfektion, Z.n. Lebertransplantation, vorherige Non-response, Depression, Autoimmunerkrankungen, eingeschränkte Nierenfunktion, immunsuppressive Ko-Medikation). Fast die Hälfte unserer Patienten hatte eine Leberzirrhose (48%). In den Phase 3 Studien hingegen war der Patientenanteil mit Leberzirrhose deutlich geringer. Dort lag er bei etwa 20% (6,6%-23,4%) (Buti et al., 2017, Jacobson et al., 2013c, Lawitz et al., 2013a, Molina et al., 2015, Sulkowski et al., 2014, Sulkowski et al., 2013, Zeuzem et al., 2014). Nur in einer Phase 3 Studie wurden ausschließlich Patienten mit Leberzirrhose untersucht (Lawitz et al., 2016). In einer anderen war Leberzirrhose ein absolutes Ausschlusskriterium (Kwo et al., 2016). Ferner waren in unserer Kohorte viele Patienten vertreten, die in den Phase 3 Studien aufgrund von Vorerkrankungen oder Vormedikationen ausgeschlossen worden wären: Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen (18,2%), autoimmunen oder endokrinen Vorerkrankungen (14%), hepatologische Vorerkrankungen (5,5%) sowie Patienten mit Z.n. Lebertransplantation und entsprechender medikamentöser Immunsuppression (18%). Des Weiteren beinhaltete unser Kollektiv Patienten mit einer HBV- oder HIV-Koinfektion (2% und 5,5%) und ein Patient hatte ein hepatozelluläres Karzinom (0,9%) (Jacobson et al., 2013c, Zeuzem et al., 2014, Lawitz et al., 2013a, Molina et al., 2015). 61% (67/110) unserer Patienten waren vortherapiert. Darunter waren wiederum 13 (19,6%) Patienten, die bereits erfolglos mit einem anderen DAA (Boceprevir, Telaprevir) behandelt worden waren. Die meisten Patienten (58%) hatten als Ergebnis der Vortherapie eine Non-response, 11% einen Breakthrough und 22% erlitten einen Relapse. Eine Non-response auf die Vortherapie erwies sich in vielen Studien als negativer Prädiktor für das Erreichen einer SVR (Marino et al., 2014, Wehmeyer et al., 2015). In den Phase 3 Studien zeigte sich zudem, dass Männer schlechtere SVR-Raten erzielten als Frauen (Jacobson et al., 2013c, Lawitz et al., 2013a). In unserer Kohorte war der Männeranteil mit 64,5% größer. Bei 62% unserer Patienten wurde ein für den Therapieerfolg ungünstiger Non-C/C-Genotyp nachgewiesen (C/T 44%, T/T 18%) (Poordad et al., 2012, Wu et al., 2015, Ge et al., 2009).

Die Kohorte zeigte hinsichtlich der übrigen untersuchten Faktoren (Alter, BMI, Herkunft, Transmissionsweg und Infektionszeit) keine auffälligen Unterschiede zu den Phase 3 Studien.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unser Patientenkollektiv einen höheren Anteil an Patienten mit schlechteren Voraussetzungen (beispielsweise Leberzirrhose, rezidivierende Leberdekomensation, Z.n. Lebertransplantation, vorherige Non-response, HCC, eingeschränkte Nierenfunktion, Immunsuppression, Depression, HIV-/HBV-Koinfektion, autoimmune/ endokrine Vorerkrankungen) für eine SVR aufwies als die Kollektive der Phase 3 Studien. 52% (Kap. 3.1.21) der Patienten in unserer Studien hätten die Ausschlusskriterien der Phase 3 Studien erfüllt.

Tabelle 30: Phase 3 Studien und ihre SVR-Raten im Überblick

[GT: Genotyp, SVR: sustained virological response, SOF: Sofosbuvir, pIFN: Peginterferon, RBV: Ribavirin, DAC: Daclatasvir, SIM: Simeprevir]

Genotypen (GT) STUDIE Vortherapie	Therapie	SVR12 gesamt	SVR12 nach GT			
GT 1, 4, 5, 6 NEUTRINO ¹ therapienaiv	SOF + RBV + pIFN, 12 Wochen hist. Kontrolle (pIFN + RBV)	90% (295/327)	GT 1, 4, 5, 6 91%			
Genotyp 2, 3 FISSION ¹ therapienaiv	SOF + RBV, 12 Wochen oder	67% (170/253)	GT 2 95%	GT 3 56%		
	pIFN + RBV, 24 Wochen	67% (162/243)	78%	63%		
POSITRON ² Interferon-intolerant	SOF + RBV, 12 Wochen oder	78% (161/207)	93%	61%		
	Placebo, 12 Wochen	0% (0/71)	0%	0%		
FUSION ² vortherapiert	SOF + RBV, 12 Wochen oder	50% (50/100)	82%	30%		
	SOF + RBV, 16 Wochen	73% (69/95)	89%	62%		
VALENCE ³ therapienaiv und vortherapiert	SOF + RBV, 12 Wochen oder	85% (71/84)	93%	27%		
	SOF + RBV, 24 Wochen	85% (213/250)		85%		
GT 1, 2, 3, 4 + HIV PHOTON-2 ⁴ °therapienaiv und *vortherapiert	SOF + RBV, 12 Wochen oder SOF + RBV, 24 Wochen	86% (237/274)	GT1 °89%	GT2 *83%	GT3 89%	GT4 84%
GT 1 OPTIMIST-1 ⁵ therapienaiv und vortherapiert, ohne Zirrhose	SOF + SIM, 8 Wochen oder	83% (128/155)				
	SOF + SIM, 12 Wochen	97% (150/155)				
OPTIMIST-2 ⁶ therapienaiv und vortherapiert, mit Zirrhose	SOF + SIM, 12 Wochen hist. Kontrolle	84% (86/105)				
GT 4 PLUTO ⁷ therapienaiv und vortherapiert	SOF + SIM, 12 Wochen	100% (40/40)				
GT 1, 2, 3 A1444040 ⁸ therapienaiv und vortherapiert (BOC/TPR)	GT 1-3 (therapienaiv): SOF + DAC +/-RBV, 24 Wochen GT 1 (therapieerfahren & -naiv): SOF + DAC +/-RBV, 12 Wochen		GT1a 98%	GT1b 100%	GT2 92%	GT3 89%
¹ (Lawitz et al., 2013a)		⁵ (Kwo et al., 2016)				
² (Jacobson et al., 2013c)		⁶ (Lawitz et al., 2016)				
³ (Zeuzem et al., 2014)		⁷ (Buti et al., 2017)				
⁴ (Molina et al., 2015)		⁸ (Sulkowski et al., 2014)				

4.1 SVR

Die SVR-Rate in unserer Studie war 69,1% (76/110). 24 Patienten hatten einen Relapse nach Therapieende (21,8%), acht Patienten waren „lost to follow up“ (7,3%) und je ein Patient hatte eine Non-response (0,9%) bzw. verstarb während der Therapie (0,9%). Unsere Ergebnisse fallen somit schlechter aus als in den Phase 3 Studien.

Betrachtet man zunächst die Patienten ohne eine SVR genauer und vergleicht diese mit Patienten der Phase 3 Studien, wären viele unserer Patienten mit einem Therapieversagen aufgrund der Ausschlusskriterien nicht zugelassen worden. Unter anderem wäre die Patientin mit letalem Verlauf unter Therapie, der Patient mit Non-response und 16 der 24 Patienten mit Relapse nicht in die entsprechende Phase 3 Studie eingeschlossen worden. Zudem war der Anteil an Patienten, die „lost to follow up“ waren, in unserer Studie hoch und wurden als Therapieversagen in unserer „Intention-to-treat“-Analyse gewertet. Zu bedenken ist, dass diese „verlorenen“ Patienten für gewöhnlich therapienaiv sind und an einer weniger fortgeschrittenen Lebererkrankung leiden. Es handelt sich also um Patienten, welche tendenziell bessere Voraussetzungen für einen Therapieerfolg hatten und so zu besseren SVR-Raten hätten beitragen können, wenn die Therapieadhärenz der Patienten besser gewesen wäre (Backus et al., 2015).

Unsere vergleichsweise niedrige SVR-Rate im Vergleich zu den Phase 3 Studien (Buti et al., 2017, Jacobson et al., 2013c, Kwo et al., 2016, Lawitz et al., 2013a, Lawitz et al., 2016, Molina et al., 2015, Sulkowski et al., 2014, Sulkowski et al., 2013, Zeuzem et al., 2014) können also teils durch das Fehlen von Ausschlusskriterien zu begründen sein oder auch durch den relativ großen Anteil an „lost to follow up“-Patienten.

Bei Anwendung der Ausschlusskriterien der Phase 3 Studien auf unsere Kohorte kommen wir aber zu keinem wesentlich besseren Ergebnis für die SVR-Raten (71,7% vs. 69,1%). Interessant ist, dass viele Patienten eine SVR erreichten, die in den Phase 3 Studien nicht zugelassen worden wären.

In der univariaten Analyse ergaben sich für folgende Variablen signifikante Zusammenhänge für eine erfolgreiche Therapie: GT 1, Leberzirrhose, IL28B-

Polymorphismus Typ C/T, Therapienaivität, Non-response in der Vortherapie, HCV-Infektionszeit sowie die Laborparameter Thrombozyten, Neutrophile, Leukozyten, Albumin, Bilirubin, und ASAT. In der multivariaten Analyse fanden sich die Anzahl der neutrophilen Granulozyten zur Therapiebeginn und der GT 1 als unabhängige Prädiktoren für eine SVR. Ein hoher Ausgangswert der Neutrophilen erhöhte die Chance für den Therapieerfolg und das Vorliegen eines GT 1 reduzierte sie, unabhängig von allen anderen Parametern.

In den Phase 3 Studien NEUTRINO und OPTIMIST-1 ergaben sich für den GT 1 hingegen keine schlechteren SVR-Raten verglichen mit den anderen GT (81%-97%) (Lawitz et al., 2013a, Kwo et al., 2016). Überraschenderweise waren unsere SVR-Raten für den GT 1 mit 55,9% nicht nur deutlich schlechter als die SVR-Raten bei anderen GT (GT 2 81,8%, GT 3 81,3%, GT 4 84,2%, GT 5/6 100%), sondern unsere Ergebnisse waren eher vergleichbar mit Ergebnissen einer pIFN/RBV-Standardtherapie oder einer BOC/TPV-Tripeltherapie aus „real-life“-Untersuchungen der Ära vor SOF-Kombinationstherapien (53,5% und 60,8%) (Schulze Zur Wiesch et al., 2011, Wehmeyer et al., 2014).

Gründe dafür könnten sein, dass viele unserer Patienten mit GT 1-Infektion besonders ungünstige Voraussetzungen für einen Therapieerfolg aufwiesen. Beispielsweise hatten über die Hälfte der Patienten mit GT1-Infektion eine Leberzirrhose (61,2%) und 64% eine vorherige Non-response. Ferner hatten 56% der Patienten mit GT 1 mindestens eine SUE. Zudem waren die GT 1-infizierten Patienten durchschnittlich älter und hatten zu Therapiebeginn vergleichsweise geringere Werte für Hb, Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Leukozyten und erhöhte Werte für GGT, ASAT, Bilirubin, AP, Glucose und TSH als Patienten mit Non-GT 1-Infektion. Für die zum Einsatz gekommenen Therapieregime beim GT 1 waren keine relevanten Unterschiede bezüglich der SVR-Raten auszumachen. Eine weitere mögliche Begründung für die schlechten SVR-Raten bei GT 1-Infektion in unserem Kollektiv könnte der Q80K-Polymorphismus sein. Ob dieser negativen Einfluss auf die SVR-Raten hatte, wurde in unserer Kohorte jedoch nicht untersucht. In der OPTIMIST-2 Studie wurde der Q80K-Polymorphismus zwar als negativer Prädiktor diskutiert, hatte in anderen Studien aber keine nachteiligen Auswirkungen auf die SOF/SIM-basierte Therapie beim GT 1 (Lawitz et al., 2016, Kwo et al., 2016).

Hinsichtlich Subgruppenanalyse des GT 1 für unsere Kohorte erzielte der ungünstige virale Subtyp 1a sogar etwas bessere Therapieresultate als der günstigere Subtyp 1b (GT 1a 57,7% versus GT 1b 53,6%).

Auch in den Phase 3 und anderen „real-life“-Studien zeigte der Subtyp 1a keinen negativen Einfluss auf das Therapieergebnis (Lawitz et al., 2013a, Kwo et al., 2016, Lawitz et al., 2016, Sulkowski et al., 2014, Backus et al., 2015).

Aus Phase 3 Studien ist bekannt, dass Patienten mit GT 3 schlechtere SVR-Raten erzielen als mit GT 2 infizierte Patienten (Lawitz et al., 2013a, Jacobson et al., 2013c). Unsere Ergebnisse bestätigten dies jedoch nicht. Die SVR-Raten für GT 2 waren vergleichbar mit denen des GT 3 (81,8% versus 81,3%).

Allerdings fiel auf, dass bei unserer Kohorte der GT 3 in Kombination mit einer Leberzirrhose deutlich schlechtere SVR-Raten erzielte als ohne Leberzirrhose (60% versus 88,9%). Patienten mit einem GT 2 hingegen hatten hohe SVR-Raten unabhängig vom Vorliegen einer Leberzirrhose. Zu diesem Ergebnis kam man auch in der FISSION- und POSITRON-Studie, bei denen das Vorliegen einer Leberzirrhose starker negativer Prädiktor für eine SVR bei dem GT 3, nicht aber beim GT 2 war (Lawitz et al., 2013a, Jacobson et al., 2013c). Wie bereits in den Zulassungsstudien zu SOF berichtet, konnte der ungünstige GT 3 auch in unserer Kohorte signifikant von einer verlängerten Therapiedauer profitieren (Zeuzem et al., 2014, Jacobson et al., 2013c, Lawitz et al., 2013a). In den Phase 3 Studien war das Vorliegen einer Leberzirrhose Prädiktor für ein Therapieversagen (Jacobson et al., 2013c, Lawitz et al., 2013a, Molina et al., 2015, Zeuzem et al., 2014, Poordad et al., 2016). Und auch in unserer Kohorte erreichten Patienten mit einer Leberzirrhose (F4) signifikant niedrigere SVR-Raten als Patienten mit milderem Fibrorestadium F0-2 oder F3 (56% vs. 77,3% und 81,8%). Kein Patient mit einer Leberzirrhose im Stadium Child C erreichte eine SVR. Es bleibt zu diskutieren, ob diese Patienten von einer verlängerten Therapiedauer profitieren können, wie es in der COSMOS-Studie gezeigt wurde (Lawitz et al., 2014b). Wie bereits erwähnt, kann der hohe Anteil an Patienten mit Leberzirrhose in unserer Kohorte zu den schlechteren SVR-Raten beigetragen haben.

Dem IL28B-Polymorphismus wird laut EASL für die DAA-Therapie keine große Bedeutung mehr beigemessen (Poordad et al., 2012, EASL, 2015). Nur in einer einzigen Phase 3 Studie erwies sich das Vorliegen eines günstigen IL28B-

Polymorphismus Typ C/C als positiver Prädiktor für das Erreichen einer SVR (Lawitz et al., 2013a). Da unsere Ergebnisse für den ungünstigen Haplotyp C/T signifikant schlechtere SVR-Raten zeigten, könnte man annehmen, dass eine Bestimmung des Polymorphismus weiterhin Sinn macht. Im Widerspruch dazu ergaben sich in unseren Untersuchungen allerdings die besten SVR-Raten für den ungünstigen Haplotyp T/T, statt für den günstigen Typ C/C. Für diese konträren Ergebnisse könnten möglicherweise die sehr kleinen Subgruppen verantwortlich sein. Unsere Ergebnisse lassen insgesamt aber keine eindeutige Aussage über den prädiktiven Wert des IL28B-Polymorphismus für eine SVR zu und erklären auch nicht die schlechten SVR-Raten.

Des Weiteren wurden in den Phase 3 Studien erhöhte BMI-Werte, fortgeschrittenes Alter, das männliche Geschlecht und ein erhöhter Baselinewert für ALAT und die VL als weitere negative Prädiktoren für eine SVR festgestellt (Lawitz et al., 2013a, Zeuzem et al., 2014, Jacobson et al., 2013c). Bei der Analyse unserer Kohorte zeigten sich diesbezüglich zwar keine signifikanten Zusammenhänge, allerdings wiesen unsere Ergebnisse einen gleichartigen Trend auf. Diese Merkmale haben für unsere schlechteren SVR-Raten aber keine wesentliche Bedeutung.

In unserer Studie zeigten aber andere Laborparameter signifikante Zusammenhänge mit dem Erreichen einer SVR. Eine hohe Baseline-Konzentration neutrophiler Granulozyten erwies sich als unabhängiger Prädiktor für den Therapieerfolg. Höhere Thrombozyten-, Leukozyten- und Albuminkonzentrationen sowie niedrigere ASAT- und Bilirubinkonzentrationen zur Baseline sind nach unseren Ergebnissen der univariaten Analyse ebenfalls signifikant mit einer SVR assoziiert. Die häufig ungünstige Konstellation der Laborparameter in unserer Kohorte können Indikator für ein morbideres Patientenkollektiv sein und schlechtere Therapieresultate begünstigen. Interessanterweise hatten die früher als „difficult to treat“ eingestuft Patienten, also solche mit HIV- oder HBV-Koinfektion sowie Patienten mit Z.n. IVDA hohe SVR-Raten (83,3% (5/6), 100% (2/2), 80,6% (25/31)). Dass eine HIV-Koinfektion bei der SOF-basierten Therapie keinen limitierenden Faktor darstellt, zeigten bereits andere „real-life“-Daten (Hawkins et al., 2016, Milazzo et al., 2017). Entsprechend der EASL-Empfehlungen wurden HBV-koinfizierte Patienten, wie HCV-Monoinfizierte behandelt. Es kam in keinem Fall zur

Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus, wie vereinzelt in der Literatur beobachtet (Bersoff-Matcha et al., 2017, EASL, 2014). Patienten mit Z.n. IVDA erzielten in unseren Untersuchungen hohe SVR Raten, wiesen aber ein gehäuftes Auftreten von SUE auf. Laut Literatur sollte und kann diese Risikogruppe, nach Evaluation der Compliance, uneingeschränkt therapiert werden und erreicht ähnliche Therapieresultate wie Patienten ohne früheren IVDA. Dass der frühere i.v. Drogenkonsum keinen negativen Einfluss auf die SVR nimmt, bestätigten auch 2017 veröffentlichte retrospektive Untersuchungen aus Belgien (Puoti et al., 2014, EASL, 2014, Bielen et al., 2017).

Das Vorhandensein von Patienten mit HIV-/HBV-Koinfektion oder Patienten mit Z.n. IVDA in unserem Kollektiv, welche damit die Phase 3 Ausschlusskriterien erfüllten, erklärte also nicht die schlechteren SVR-Raten.

In unseren Untersuchungen wurden keine medikamentösen Interaktionen beobachtet. Die Nebenmedikation hatte insbesondere keinen Einfluss auf die SVR-Raten. In der Literatur traten Interaktionen von DAA gelegentlich mit starken CYP3A4-Induktoren auf, welche darauf zurückzuführen sind, dass beide über dieses Enzym metabolisiert werden (Honer Zu Siederdisen et al., 2016). Dies war für die Ergebnisse unserer Untersuchungen nicht relevant. Therapienaive Patienten erzielen in der Regel bessere SVR-Raten als vortherapierte. In unserer Kohorte bestätigte sich diese Erfahrung.

Therapienaive Patienten erreichten SVR-Raten von 83,7%, wohingegen vortherapierte Patienten mit 59,7% signifikant seltener einen Therapieerfolg aufwiesen. Unter den vortherapierten Patienten erreichten diejenigen mit einem Z.n. Relapse oder einem Breakthrough häufiger eine SVR als Patienten mit vorheriger Non-Response. Dies spiegelt auch die Ergebnisse aller Phase 3 Studien wieder (Jacobson et al., 2013, Lawitz et al., 2013, Zeuzem et al., 2014, Molina et al., 2015). Unsere Studie hatte einen hohen Anteil an Patienten mit Non-response in der Vortherapie (35,5%). Interessant war ebenfalls, dass besonders Patienten, die bereits ein Therapieversagen unter BOC- oder TPR-Therapie hatten, verhältnismäßig schlechte SVR-Raten aufwiesen (46,2%). Es fand sich hier allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise durch den hohen Anteil an Patienten mit Leberzirrhose unter BOC-oder TPR-vorbehandelten Patienten erklären. Eine prospektive Studie von Sulkowsky et al. zeigte aber, dass eine BOC- oder

TPR-Vorthherapie tatsächlich einen negativen Einfluss auf die SIM/SOF-basierte Therapie haben könnte (Sulkowski et al., 2016). In der A144404 Studie erreichten dahingegen alle mit BOC oder TPR vorththerapierten Patienten eine SVR unter der Therapie mit DAC/SOF-Regime (Sulkowski et al., 2014). Es könnte also auch Regime-abhängig sein, wie erfolgreich die SOF-basierte Retherapie verläuft. Bei uns waren die Fallzahlen jedoch zu klein, um ausreichend beurteilen zu können, ob eine Kombination aus DAC/SOF die SVR-Raten dieser Patienten verbessert hätte. Nur ein Patient wurde mit DAC/SOF und drei Patienten wurden mit SOF/SIM retherapiert, wobei lediglich einer der SOF/SIM-therapierten Patienten keine SVR erreichte. Der doch große Anteil unserer Patienten, die mit PI vorbehandelt waren, hätten von einer DAC/SOF-Therapie möglicherweise profitieren können. Die SVR-Rate hätte so insgesamt höher ausfallen können.

Bei Betrachtung der verschiedenen Regime unserer Kohorte gab es zwischen der pIFN/RBV/SOF-Tripeltherapie oder pIFN-freier RBV/SOF-Dualtherapie keine Unterschiede hinsichtlich des Therapieergebnisses. Die Kombinationstherapie von SOF mit SIM als zusätzlichen DAA wies in unserer Kohorte unerwartet die schlechteste SVR-Rate auf (64,7%, 7/11). Unerwartet deshalb, da Yang et al. in einem kürzlich veröffentlichten Review über SOF-basierte Therapien festgestellt haben, dass eine Kombinationstherapie aus SOF mit einem zweiten DAA wirksamer ist als SOF als alleiniges DAA kombiniert mit RBV und/oder pIFN (Yang and Choi, 2017). Unsere Ergebnisse bestätigen dies nur für die Kombinationstherapie aus SOF und DAC.

Unabhängig von dem mit SOF kombinierten DAA zeigte sich, dass ein Verzicht auf pIFN oder RBV keinesfalls zu schlechteren Ergebnissen führt (SVR-Raten: mit pIFN 68,8% vs. pIFN-frei 69,6%; mit RBV 68,6% vs. RBV-frei 71,4%).

Gleiche Beobachtungen wurden sowohl in klinischen als auch außerhalb kontrollierter Studien gemacht (Sulkowski et al., 2014, Sulkowski et al., 2016, Yang and Choi, 2017). Unsere Fallzahlen dazu sind klein und statistisch daher nur bedingt aussagekräftig. Es wurden nur 15 unserer Patienten pIFN- und RBV-frei mit zwei DAAs behandelt. Bessere SVR-Raten erzielten sie aber nicht. Bei unseren Untersuchungen zur Dosisreduktion von RBV und pIFN ergaben sich keine negativen Einflüsse für eine SVR. Interessanterweise war eine pIFN-Dosisreduktion sogar mit tendenziell höheren SVR-Raten assoziiert (81,8% vs.

69,1%). Ein signifikanter Zusammenhang bestand hier allerdings nicht. Die Dosisreduktion von RBV zeigte in unseren Untersuchungen ebenfalls keinerlei Auswirkung auf das Ergebnis (65,8%). Auch in klinischen Studien hatte eine RBV-Dosisreduktion oder der totale RBV-Verzicht keine negative Auswirkungen auf das Therapieansprechen der neueren DAA-basierten Therapien (Hezode and Bronowicki, 2016, Yang and Choi, 2017).

Ein rapides Therapieansprechen wurde lange als starker Prädiktor für das Erreichen einer SVR in der HCV-Therapie angesehen (Martinot-Peignoux et al., 2009). Unsere Ergebnisse zeigten, dass ein rapides Therapieansprechen nicht mit höheren SVR-Raten einherging verglichen mit Patienten ohne eine RVR (71,9% vs. 70,6%). Auch andere Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei der Therapie mit neuen DAA, wie SOF, die RVR keinen prädiktiven Wert hat (Patel et al., 2016).

4.2 SUE

Anders als bei den zuvor zugelassenen PI traten in den Zulassungsstudien für SOF nur wenige signifikante Nebenwirkungen auf. Die unerwünschten Nebenwirkungen waren zumeist den Kombinationspräparaten pIFN und RBV zuzuschreiben (Mangia and Piazzolla, 2014a).

In den Phase 3 Studien kam es durchschnittlich bei 85% (63-100%) der Patienten zum Auftreten mindestens eines UE. Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen (>10%) waren Fatigue, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Anämie, meist milden oder moderaten Schweregrades (Jacobson et al., 2013c, Zeuzem et al., 2014, Lawitz et al., 2013a, Sulkowski et al., 2014, Kwo et al., 2016, Lawitz et al., 2016). In unserer Kohorte traten UE ähnlich häufig (86,4%) auf. Die häufigsten UE in unserer Kohorte waren grippeähnliche (40%), dermatologische (27%), psychische (23%) und gastrointestinale (25%) Symptome. Die Nebenwirkungen waren sowohl in den Studien, wie auch bei unserer Kohorte, nicht durch SOF oder einen anderen DAA bedingt, sondern vermutlich pIFN- oder RBV-vermittelt (EASL, 2015). Auch Schilddrüsenstörungen, wie sie bei einem Patienten unserer Kohorte auftraten, können pIFN-vermittelt sein. Hämatologische Abweichungen wie Neutropenie und Thrombozytopenie sind meist ebenfalls

pIFN-bedingt. Eine hämolytische Anämie ist häufig durch RBV verursacht (Afdhal, 2004, Fried, 2002, Hauser et al., 2014, EASL, 2015).

In den Phase 3 Studien kam es nur in vereinzelten Fällen zu SUE, wobei kein Ereignis direkt auf die Therapie zurückzuführen war. Die Abbruchquote war mit <1% gering (Yang and Choi, 2017, Mangia and Piazzolla, 2014b). Ein Therapieabbruch trat auch in unserer Kohorte nur selten auf (1 Patient; 0,9%). Jedoch waren die SUE-Vorkommnisse hier deutlich häufiger verglichen mit den vereinzelten SUE der Phase 3 Studien (31,8% vs. <5%) (Jacobson et al., 2013c, Lawitz et al., 2013a, Sulkowski et al., 2014, Zeuzem et al., 2014, Kwo et al., 2016, Lawitz et al., 2016). Insgesamt wurden 65 SUE bei 35 unserer Patienten beobachtet. Nur wenige SUE waren mit der HCV-Therapie in Verbindung zu bringen und keines der Vorkommnisse lässt sich explizit mit SOF oder einem anderen DAA assoziieren.

Blutbildveränderungen, wie Anämie (7/110), Thrombopenie (10/110) oder Leukopenie (17/110) dritten oder vierten Grades, waren am ehesten pIFN- oder RBV-vermittelt. Auch andere SUE, wie die Entwicklung einer Hypothyreose, die dermatologischen Veränderungen (schweres Exanthem und Erosion der Haut), die Durchblutungsstörung im Auge und der psychiatrische Zwischenfall (mit stationärer Aufnahme) sind als wahrscheinlich pIFN-bedingt anzusehen. Bei 18 SUE-Patienten lässt sich absolut keine Therapie-assoziierte Begründung für die Nebenwirkungen finden (Tod, Tumorprogress, Leberdekompensation, Pleuraergüsse, Sepsis, Hämatothorax, Pneumonie, Nierenversagen, Splenomegalie, ITP, Knochenbrüche, Vorhofflimmern, Synkope). Hier liegt die Ursache für SUE bei therapieunabhängigen Faktoren: allgemeine Multimorbidität, fortgeschrittene Lebererkrankung oder Trauma.

Prädiktive Aussagekraft für das Auftreten von SUE hatten nach Ergebnissen der univariaten Analyse das Vorhandensein einer Zirrhose, dermatologische Vorerkrankungen, ein Z.n. IVDA, Ko-Medikation mit Erythropoetin oder Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Bezüglich der Laborparameter standen niedrige Baselinewerte für Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, ALAT sowie hohe Werte für Bilirubin mit SUE im Zusammenhang.

Als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von SUE erwiesen sich eine geringe Lymphozytenkonzentration zu Therapiebeginn sowie ein aktiver oder stattgehabter IVDA.

Wie erwartet, traten SUE ebenfalls signifikant häufiger bei Patienten mit fortgeschrittenem Fibrosestadium auf. Patienten mit Leberzirrhose hatten in 38% (19/50) der Fälle SUE unter Therapie (vgl. 29,5% bei F 0-2 und 9,1% bei F 3).

Je fortgeschrittener das Stadium der Leberzirrhose nach Child-Klassifikation war, desto häufiger traten SUE unter Therapie auf. Bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Stadium Child A kam es deutlich seltener zu SUE (25,8%) als bei Patienten mit einem Stadium Child B oder C (50%, 100%). Gleiches galt für den MELD Score. Dass es einen Zusammenhang zwischen den SUE und den verwendeten antiviralen Medikamenten gab, konnte jedoch nicht bestätigt werden. Das zeigte sich auch in bisherigen Studien, welche Patienten mit Leberzirrhose unter SOF-basierter Therapie untersuchten (Poordad et al., 2016, Lawitz et al., 2016). Es fanden sich sogar Untersuchungen, die zeigten, dass Patienten mit fortgeschrittenem Leberschaden, definiert als MELD >10, häufig eine Verbesserung der Leberfunktion erfuhren und eine Therapie daher profitabel war (Sulkowski et al., 2016). Besonders vor Lebertransplantation scheint die Viruselimination einen positiven Einfluss auf die Leberfunktion und folglich auf die Überlebensrate zu nehmen (Curry et al., 2015). Weitere Untersuchungen zur SOF-Therapie dieser Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose oder auch Transplantationspatienten bleiben abzuwarten. Dermatologische Vorerkrankungen und ein Z.n. IVDA waren in unserer Kohorte signifikant häufiger mit einem Auftreten von SUE vergesellschaftet (66,7% und 48,4%). Obwohl die Datenlage zu Untersuchungen von IVDA-Patienten mit SOF-Therapie gering ist, zeigte sich, dass diese Patienten prinzipiell keine schlechteren Aussichten auf eine SVR oder ein höheres Risiko für SUE haben. Auch bezüglich der Methadonsubstitutions-Therapie dieser Patienten gab es keine Beobachtungen von medikamentösen Interaktionen mit DAA. (Bielen et al., 2017, EASL, 2015, Christensen et al., 2015). Dass sich in unseren Ergebnissen ein signifikanter Zusammenhang für Z.n. IVDA und dem Auftreten von SUE zeigte, ist schwierig zu erklären. Bei Betrachtung der einzelnen IVDA-Fälle waren allerdings auch nur drei der SUE-Vorkommnisse mit einem Z.n. IVDA in Verbindung zu bringen (Synkope nach Cannabiskonsum, Drogenentzugssyndrom, stationäre Aufnahme in psychiatrische Klinik). Sieben Patienten hatten hämatologisch bedingte SUE (Grad 3 oder 4) und vier

Patienten hatten anderweitige SUE (Dekompensation, Abbruch wegen Exanthem und ITP, Hypothyreose, Durchblutungsstörung des Auges). Mit 66,7% (6/9) war auch die SUE-Rate unter den Patienten mit dermatologischen Vorerkrankungen signifikant höher, evtl. durch eine Verschlechterung der dermatologischen Vorerkrankungen durch das Nebenwirkungsprofil von pIFN verursacht (MSD-SHARP&DOHME-GMBH, 2015a).

Lebertransplantierte Patienten und Patienten mit Alkoholabusus zeigten ebenfalls hohe Raten von SUE (45% und 40%). Ein Z.n. LTX oder Alkoholabusus waren keine Risikofaktoren für eine SUE. Erstaunlicherweise traten SUE bei HIV- und HBV-Koinfektionen, anderen hepatologischen Vorerkrankungen und psychiatrischen Vorerkrankungen tendenziell sogar seltener auf (33%, 0%, 0%, 27,8%). Bisherige Daten zur SOF-basierten Therapie der HIV/HCV-koinfizierten Patienten belegen die Effektivität und Sicherheit einer DAA-Therapie bei diesen Patienten und bestätigen somit unsere Ergebnisse (Milazzo et al., 2017, Hawkins et al., 2016). Bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten unserer Kohorte ließen sich keinerlei Interaktionen von SOF-basierten Therapien mit antiretroviralen Mitteln feststellen. Auch Rodrigues-Torres et al. bestätigten dies durch ähnliche Beobachtungen (Rodriguez-Torres et al., 2015).

In der Literatur finden sich einige Patientenfälle mit HCV/HBV-Koinfektion, bei denen es unter oder nach (erfolgreicher) HCV-Therapie zu einer Reaktivierung der HBV-Infektion kam (Potthoff et al., 2009). In unserer Kohorte war dies nicht zu beobachten.

Da der aktive SOF-Metabolit über die Niere ausgeschieden wird und bei Patienten mit einer eGFR-Raten $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ zu erhöhten Wirkstoffkonzentration führen kann, wird diesen Patienten von einer SOF-Therapie abgeraten (GILEAD-GmbH, 2014). Bei einem Patienten kam es während SOF-Therapie in Folge einer Blutung aus Ösophagusvarizen zu einem akuten Nierenversagen (s. Kapitel 3.4.3.). Maan et al. beobachteten in einer retrospektiven Analyse von 426 SOF-therapierten Patienten, dass es in 11% der Fälle zu einer akuten Niereninsuffizienz (ANI) kam. Fast alle rekompensierten vollständig. Risikofaktoren für das Auftreten einer ANI waren nach Maan et al. das Vorhandensein einer Leberdekomensation mit Aszites,

eine portale Hypertension sowie die Ko-Medikation mit NSAID und Diuretika. Interessanterweise handelte es sich bei den Therapieversagern mit einer ANI, wie auch bei den Patienten in unserer Kohorte, beinahe ausschließlich um Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (7/8 Patienten) (Maan et al., 2017).

Bezüglich der Ko-Medikation ergab sich, wie zu erwarten, ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Erythropoetin-Gabe sowie EK-Transfusionen und SUE, da diese Medikationen als Folge der hämatologischen SUE eingesetzt werden. Bei einer Ko-Medikation mit Opiaten waren SUE tendenziell häufiger festzustellen als bei den übrigen Ko-Medikationen. Eine Erklärung dieser Tendenz lässt sich möglicherweise durch den Zusammenhang zwischen Z.n. IVDA und SUE herleiten. Da IVDA-Patienten fast alle auch unter Substitutionstherapie mit Opiaten standen (6/8), ist ein indirekter Zusammenhang mit der Ko-Medikation von Opiaten anzunehmen.

Mögliche Interaktionen von DAA mit anderen Medikamenten werden in der Literatur hauptsächlich für Induktoren/Inhibitoren von CYP3A4 oder P-Glykoprotein beschrieben (EASL, 2015).

In unserer Kohorte erhielten 20 Patienten Immunsuppressiva (Cyclosporin oder Tacrolimus), welche über verschiedene Untertypen des Cytochrom P450 metabolisiert werden. In unterschiedlichem Ausmaß werden auch SIM und DAC über das CYP 3A4 verstoffwechselt, wodurch es zu reduzierten Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe kommen kann. Daraus resultiert eine geringere Effektivität der entsprechenden DAA. Laut EASL wird daher von einer Ko-Medikation mit Cyclosporin A bei SIM-Therapie abgeraten, da in klinischen Studien bereits Erhöhungen des SIM-Serumspiegels nachgewiesen wurden (EASL, 2015, Kwo and Badshah, 2015). Bei uns wurden jedoch keine medikamentösen Interaktionen festgestellt.

Des Weiteren führte eine Ko-Medikation mit Amiodaron bei SOF/DAC- oder SOF/SIM-Therapie in klinischen Untersuchungen vereinzelt zu gefährlichen Bradykardien (Fontaine et al., 2015). In unserer Kohorte nahm allerdings kein Patient Amiodaron ein und Bradykardien wurden nicht beobachtet.

Unsere Untersuchungen der Laborparameter ergaben, dass niedrige Baselinewerte für Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, ALAT sowie erhöhte Werte für Bilirubin einen signifikanten Zusammenhang mit dem

Auftreten von SUE aufwiesen. Diese Parameter können auf ein erhöhtes Risiko für SUE hindeuten.

Hinsichtlich der Therapiedauer stellte man in den Studien fest, dass eine verlängerte Dauer der Therapie nicht mit vermehrten SUE einhergeht (Jacobson et al., 2013c, Zeuzem et al., 2014). Ähnliches ergab sich in unseren Untersuchungen. Wehmeyer et al. stellten hingegen fest, dass eine pIFN-Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen bei verlängerter Therapiedauer zunehmend notwendig wird. Die Therapiedauer bei pIFN-haltigem Regime sollte also möglichst kurz gehalten werden (Wehmeyer et al., 2015).

Interessant war bei unseren Ergebnissen, dass SUE unter pIFN-basierten Regimen insgesamt seltener als unter den RBV-basierten Regimen waren (26,2% vs. 31,3%) und häufiger SUE bei SIM- und DAC-basierten Therapien auftraten (47,1 und 33,3%). Da die SUE unserer Patienten meist hämatologischen Ursprungs waren, stellten sie eigentlich charakteristische Nebenwirkungen von pIFN und RBV dar. Es erscheint daher verwirrend, dass die SUE gehäuft bei einer DAC- bzw. SIM-basierter Therapie zu finden waren, welche vollkommen pIFN-frei und meist auch RBV-frei waren. Schaut man sich die Behandlungsfälle allerdings im Detail an, waren die SUE nicht mit SOF, SIM oder DAC in Verbindung zu bringen. Ein SUE-Patient der DAC-Gruppe hatte bereits vor Therapiebeginn eine dekompensierte Leberzirrhose. Er erreichte dennoch eine SVR und sein Zustand stabilisierte sich während der Therapie. Von den mit SIM behandelten Patienten bekamen vier zusätzlich RBV. Diese vier Patienten entwickelten alle RBV-vermittelte SUE (hämatologisch). Somit lässt sich die Hälfte der aufgetretenen SUE in der SIM-Gruppe durch die Anwendung von RBV erklären (4/8). Interessant war aber, dass die vier anderen mit SIM behandelten Patienten und SUE trotz RBV-freier Therapie (SOF/SIM) eine Thrombopenie dritten Grades entwickelten (4/4). Ob eine Dualtherapie mit SIM/SOF ein Risiko für das Auftreten einer Thrombopenie birgt, ist in der Literatur bisher jedoch nicht beschrieben.

Insgesamt ergab sich in der Literatur der Konsens, dass die Therapienebenwirkungen nicht SOF-assoziiert sind, sondern eher typisch für RBV oder pIFN sind (EASL, 2015, Mangia and Piazzolla, 2014b). Yang et al. hoben zusätzlich hervor, dass der Verzicht von RBV bzw. pIFN nicht nur ein geringeres SUE-Vorkommen erwarten lässt, sondern auch keinerlei negativen

Einfluss auf die Therapieresultate hat. Daher könnte man zukünftig auf die Anwendung dieser Medikamente verzichten (Yang and Choi, 2017). Andere Autoren berichten jedoch, dass es keinen Unterschied zwischen Gruppen einer pIFN-basierten und pIFN-freien Therapie bezüglich SUE gibt (Foster et al., 2015b).

Unsere Resultate lassen nicht die Schlussfolgerung zu, pIFN oder RBV hätten einen deutlich negativen Einfluss auf SUE-Vorkommnisse. Einen Vorteil für höhere SVR-Raten erbrachten sie allerdings auch nicht (s.o.).

Bei unseren Untersuchungen, welche Faktoren prädiktive Aussagekraft für das Auftreten von SUE haben könnten, ergaben sich für die Faktoren Alter, Geschlecht, BMI, GT und IL28B-Polymorphismus keine Hinweise auf irgendeinen prädiktiven Charakter. Auch in der Literatur ließen sich weder genauere Untersuchungen, noch Hinweise dafür finden, dass die genannten Faktoren einen Einfluss auf das Auftreten von SUE nehmen.

4.3 Limitationen der Studie

Die wichtigste Limitation unserer retrospektiven Studie beruht auf der nicht standardisierten Dokumentation der Patientenverläufe. In einigen Fällen waren Nebenwirkungen bloß oberflächlich dokumentiert (z.B. „GI-Beschwerden“), bei anderen Patienten hingegen war das Beschwerdebild genau definiert (z.B. „Diarrhö, Obstipation, Oberbauchschmerzen“ etc.). Entsprechend unspezifisch fiel daher auch die Erhebung von UE dieser Kohorte aus. In den Phase 3 Studien wurden die UE genauer erfasst. Somit gestaltet sich der Vergleich unserer Kohorte mit den Studien schwierig. Die elektronischen Patientendaten waren außerdem auch nicht immer vollständig. Teilweise fehlte es z.B. an Angaben zur Ko-Medikation oder der genauen Vortherapie. Bei einigen Neupatienten fehlte die Dokumentationshistorie ganz (Vortherapie, Vorerkrankungen, etc.).

Des Weiteren kamen Patienten nicht regelmäßig zu den Kontrolluntersuchungen. Entsprechend mangelte es dann an Daten für Laborwerte und einer generellen Dokumentation des Therapieverlaufes. Bezüglich der „lost to follow up“-Patienten konnten keine Gründe für ihr fehlendes Erscheinen zu den Nachuntersuchungen eruiert werden. Eventuell

traten UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Auch hätten sie zu einem besseren Gesamtergebnis für die SVR-Rate beitragen können (s. Kapitel 4.1). Eine weitere wichtige Limitation der Studie war allerdings die geringe Patientenzahl dieser sehr heterogenen Kohorte, wodurch die zu untersuchenden Subgruppen sehr klein ausfielen. Die statistische Aussagekraft ist daher eingeschränkt und die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist dementsprechend kritisch zu betrachten.

Zu den nicht untersuchten Faktoren zählten der Einfluss des Q80K-Polymorphismus auf die SIM/SOF-Therapie bei Patienten mit GT 1-Infektion. Daten waren hier leider nicht verfügbar. Der Q80K-Polymorphismus hätte möglicherweise eine Erklärung für niedrigen SVR-Raten der GT 1-Patienten geben können (Lawitz et al., 2016, Kwo et al., 2016).

Ferner erfolgten keine Untersuchungen möglicher Resistenzentwicklungen. Bei einigen Therapieversagern wurde eine Re-Therapie mit SOF/Ledipasvir eingeleitet, nachdem sie einen Relapse hatten. Hier wäre die Untersuchung von Resistenzentwicklungen möglicherweise von Relevanz für Erfolgsaussichten einer Re-Therapie gewesen.

Um die Limitationen einer retrospektiven Datenanalyse allgemein reduzieren zu können, wäre es möglicherweise hilfreich ein einheitliches Dokumentationsschema mit standardisierten Erfassungspunkten für alle Patienten und Behandler zu erstellen.

Es liegt in der Natur einer „real-life“-Studie auf einem sich schnell entwickelnden Feld, wie der anti-HCV Therapie, dass die klinische Aktualität solcher Studien limitiert sein kann.

4.4 Ausblick

Die Therapie einer chronischen HCV-Infektion (CHC) befindet sich seit Einführung direkt antiviral wirkender Agenzien (DAA) in einer dynamischen Entwicklung. Nachdem über 20 Jahre die Standardtherapie einer HCV-Infektion aus RBV mit pIFN bestand, welche mit geringen SVR-Raten und vielen Nebenwirkungen einherging, wurden 2011 die ersten DAA zugelassen. Inzwischen ist das Spektrum von zugelassenen DAA groß geworden. Die DAA der ersten Generation (BOC, TPR) wurden schnell durch Wirkstoffe der zweiten

Generation ersetzt, unter anderem durch SOF. Trotz des pharmakologischen Fortschrittes ist SOF seit der Zulassung 2014 bis heute ein häufig eingesetztes DAA zur Therapie einer CHC. Lediglich die Kombination der Therapieregime verändert sich. SOF wird kaum noch zusammen mit RBV und nicht mehr mit pIFN eingesetzt, sondern kommt immer mit einem zweiten DAA zum Einsatz. Die in Veröffentlichungen allgemein steigenden SVR-Raten bei kaum mehr auftretenden Nebenwirkungen belegen die zunehmende Effektivität und Sicherheit neuer DAA. Dies und die Möglichkeit einer pIFN-freien und somit rein oralen, single-dose-Einnahme vereinfachen die Therapie und wirken sich deutlich positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus (Yang and Choi, 2017). Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich die HCV-Therapie weiter optimieren wird. Bereits während der Behandlung dieser Kohorte wurde der DAA Ledipasvir zugelassen und in Kombination mit SOF (Handelsname Harvoni) erfolgreich zur Re-Therapie von Patienten mit Relapse eingesetzt. Im Januar 2017 zählen zu den zugelassenen DAA der zweiten Generation die Protease-Inhibitoren Grazoprevir (GZR), Paritaprevir (PTV), Simeprevir (SIM), die NS5A-Inhibitoren Daclatasvir (DAC), Elbasvir (EBR), Ledipasvir (LDV), Ombitasvir (OBV), Velpatasvir (VEL) und neben SOF ein weiterer NS5B-Inhibitor Dasabuvir (DSV). Abhängig vom HCV-GT unterscheiden sie sich in ihrer antiviralen Wirksamkeit und ihrem Resistenzprofil. Meist werden sie als pIFN-freie Fixkombination in Tabletten-Form eingesetzt. Bisher zugelassen sind die Kombinationspräparate Harvoni (SOF/LDV), Viekira (OBV/PTV/DSV/Ritonavir), Technivie (OBV/PTV/Ritonavir), Zepatier (EBR/GZR) und Epclusa (SOF/VEL)(DGVS, 2016, Zimmermann et al., 2016). Epclusa wurde erst 2016 zugelassen und stellt neben Harvoni eine hocheffektive und sichere SOF-basierte Therapieoption dar, die auch bei dekompensierter Leberzirrhose oder HIV-Koinfektion gute Heilungsraten aufweist. In den entsprechenden Phase 3 Studien (ASTRAL 1-3) konnten pangenotypisch SVR-Raten von fast 100% erreicht werden (Feld et al., 2015, Foster et al., 2015a, Wyles et al., 2017, Younossi et al., 2016). Epclusa ist pangenotypisch so effektiv, dass die Notwendigkeit des labortechnischen Aufwandes zur Genotypisierung in Frage gestellt wird (Yang and Choi, 2017). Angesichts des therapeutischen und pharmakologischen Progresses rückt der Begriff „difficult to treat“ immer mehr in den Hintergrund. Die SVR-Raten der neueren DAA liegen bei weit über 90% unabhängig vom Leberschaden oder

HCV-Genotypen, einschließlich Patienten mit HCC und zahlreichen Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz. Sogar die Therapie von Transplantationspatienten verspricht gute Aussichten auf dauerhafte Viruselimination (Zimmermann et al., 2016, Yang and Choi, 2017). So wird ebenfalls in Betracht gezogen, nicht nur HCV-positiven, sondern auch HCV-negative Transplantatempfängern eine HCV-positive Leber oder andere Organe zu transplantieren, wenn für den Empfänger keine reelle Chance auf die rechtzeitige Findung eines HCV-negativen Spenderorgans besteht (Marroquin et al., 2001, Coilly and Samuel, 2016, Northup et al., 2010, Grinstein et al., 2017). Die durch Organknappheit bedingte Sterblichkeitsrate könnte so reduziert werden. Noch fehlt es jedoch an Daten zur Effektivität und Sicherheit allgemein sowie an Rahmenbedingungen für Therapiezeitpunkt und Regimewahl (Zimmermann et al., 2016, Patwardhan and Curry, 2015).

Die Möglichkeit zukünftig immer mehr Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten behandeln zu können, ist wahrscheinlich auch mit einem größeren Spektrum an Ko-Medikationen einhergehend. Diese birgt wiederum ein größeres Potential für mögliche medikamentöse Interaktionen (Honer Zu Siederdisen et al., 2016, Fontaine et al., 2015, Vermehren et al., 2016). Eine weitere Schwierigkeit der DAA-Therapie stellt die Entwicklung resistenter Virusvarianten dar (resistance-associated variants: RAV). Das fehlende Therapieansprechen führt bei Patienten mit RAV schnell zum Relapse und auch die Re-Therapie gestaltet sich problematisch, besonders wenn eine persistierende NS5A-Resistenz vorliegt (Fülöp and Berg, 2016, Sarrazin, 2016). Die Herausforderungen sind heutzutage also nicht mehr die Komorbiditäten, sondern das zunehmende Interaktionspotential bei breiterem Medikationsspektrum und die Ausbildung von RAV. Von der Verbesserung der Therapieadhärenz ist eine Reduzierung des Risikos von RAV zu erwarten. Therapieadhärente Patienten sind in der Regel besser zu führen und halten das Therapie-Monitoring verlässlicher ein. Dadurch werden die Aussichten auf einen Therapieerfolg verbessert und auch die Rate an „lost to follow up“-Patienten reduziert, was wiederum die Aussagekraft von Studien verbessern könnte.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Arbeit wurden 110 Patienten des Fachbereiches Infektiologie, Virushepatologie und Lebertransplantation des Ambulanzentrums des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE), deren chronische HCV-Infektion mit einer SOF-basierten Therapie zwischen September 2013 und Juli 2015 behandelt wurde, eingeschlossen. Es gab keine Ausschlusskriterien und das unselektierte Patientengut stellte sich somit sehr heterogen dar. Alle HCV-Genotypen waren vertreten und es waren zahlreiche Risikofaktoren für ein schlechteres Therapieansprechen vorhanden (fortgeschrittenes Leberzirrhosestadium, dekompensierte Leberzirrhose, HCC, Transplantationspatienten, Niereninsuffizienz, Immunsuppression, Ko-Infektionen, etc.). Insgesamt kamen sechs verschiedene Therapieregime zum Einsatz. Neben den Kombinationen SOF mit RBV und/oder pIFN wurde SOF mit einem zusätzlichen DAA \pm RBV kombiniert (SOF/DAC \pm RBV oder SOF/SIM \pm RBV). Entsprechend klein fielen daher die Subgruppen aus, was die Analyse erschwerte und die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkte. Die SVR-Raten dieser Kohorte waren im Vergleich mit denen der Phase 3 Studien deutlich geringer (69,1% vs. 80-100%). Auch kam es deutlich häufiger zu SUE (31,8% vs. <5%).

Risikofaktoren für ein Therapieversagen in unseren Untersuchungen waren: Eine GT 1-Infektion, der IL28B-Polymorphismus Typ C/T, Vorhandensein einer Leberzirrhose sowie bereits länger bekannte HCV-Infektion. Vortherapierte Patienten, besonders die mit früherer Non-response, zeigten schlechtere Erfolgsraten. Bezüglich der Laborwerte beeinflussten erniedrigte Baselinewerte für Thrombozyten, Leukozyten, Neutrophile, Albumin sowie erhöhte Werte für ASAT und Bilirubin das Therapieresultat negativ.

Das Risiko für SUE unter Therapie wurde durch die Faktoren dermatologische Vorerkrankungen, Z.n. IVDA, fortgeschrittene Leberzirrhose im Stadium Child C und bei eleviertem MELD-Score erhöht. Weitere Faktoren für ein gesteigertes SUE-Risiko waren niedrige Baselinewerte für Thrombozyten, Leukozyten, Lymphozyten, ALAT und erhöhte Bilirubin-Werte.

Bei Anwendung der Phase 3 Ausschlusskriterien für diese Kohorte hätten zwar die SUE reduziert werden können, positive Effekte für die SVR-Raten hätten sich allerdings nicht ergeben.

Abschließend lässt sich sagen, dass die SOF-basierte Therapie pangenotypisch eine effektive und sichere Option zur dauerhaften HC-Viruselimination darstellt. Kürzere Therapiezeiten sowie die einfache Medikamenteneinnahme und -dosierung steigern die Lebensqualität der Patienten und vereinfachen die Therapie auch für den Kliniker. Gerade Patienten, die bisher aufgrund von Vorerkrankungen, Kontraindikationen oder Ko-Medikationen eine Risikogruppe darstellten oder die keine Therapiealternative haben, können von dem SOF-Regime profitieren (Transplantationspatienten, Niereninsuffizienz, etc.). Unsere Ergebnisse zeigen allerdings, dass man bei klinischer Anwendung nicht mit so hohen Erfolgsraten und komplikationslosen Therapieverläufen rechnen kann, wie es in den Phase 3 Studien der Fall war. Durch eine Förderung der Therapieadhärenz sowie engmaschiges Therapie-Monitoring könnten SUE jedoch reduziert und Therapieerfolge gesteigert werden. Weitere Daten zur Therapie mit DAA im Klinikalltag sind wünschenswert, um die HCV-Therapie patientenindividuell zu optimieren.

5.1 Summary

In this dissertation we reviewed data of 110 patients treated with a SOF-based therapy during September 2013 and July 2015. Our “real-life” cohort of patients was very heterogeneous as there were no exclusion criteria or any other selection parameters. Therefore, we had a cohort including many risk factors for a virological failure or for adverse events (advanced cirrhosis, liver decompensation, HCC, transplant patients, renal failure, immunosuppression, Co-infection, etc.). Overall, our data presents six different therapy regimens, SOF with RBV and/or pIFN or SOF with a second DAA and with or without RBV (SOF/DAC±RBV or SOF/SIM±RBV). The subgroups were therefore small. Comparing our results with the results of the phase 3 studies, we had lower SVR rates (69,1% vs. 80-100%), and serious adverse events (SAE) occurred more frequently (31,8% <5%).

The risk factors for a therapy failure we found were: the presence of GT 1, IL28B-polymorphism type C/T, presence of zirrrosis and a longstanding HCV-infection. Patients with existing treatment history, in particular, patients with prior non-response showed lower SVR rates. Furthermore, low baseline count of platelets, leucocytes, neutrophils, albumin, as well as high baseline values for ASAT and bilirubin were negative predictors for a SVR.

A predictive value for the increased frequency of SAE has been observed in patients with a history of dermatological diseases, IVDA, in patients with an advanced stage of zirrrosis and high values for MELD score. Furthermore, low baseline count of thrombocytes, leucocytes, lymphocytes, ALAT and a high bilirubin-concentration have predictive power in term of SAE.

Applying the phase 3 exclusion criteria, we could have minimized the SAE on the one hand, but would have not achieved higher SVR-rates by doing so.

Finally, it is important to emphasize that the SOF-based therapy is pangenotypical an effective and safe option to induce a sustained viral clearance. Shorter treatment times and a simple management of medication improve the patient's quality of life and also simplify the treatment for the clinician. Especially, higher risk patients, who were difficult to treat because of their pre-existing disease, contraindications and co-medication or the patients without an alternative therapy option, benefit from the SOF-regimes (transplant patients, renal insufficiency, etc.). Nevertheless, our results show that, under everyday clinical conditions the treatment outcome and safety is worse than the phase 3 study results.

However, promoting the adherence to therapy and therapy-monitoring, the SVR-rates could be improved and the frequency of SAE reduced at the same time. Further "real-life" data for the therapy with DAA is requested, as those enable us to continually optimize the therapy of chronic hepatitis C individually for each patient.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AFP	Alpha-1-Phetoprotein
AIH	Autoimmunhepatitis
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANI	Akute Niereninsuffizienz
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BOC	Boceprevir
C	Core-Protein: Kernprotein
CHC	Chronische Hepatitis C
CT	Computertomographie
CYP3A	Isoenzym 3A4 des Cytochrom P450
DAC	Daclatasvir
DAA	Direct antiviral agents: Direkt antivirale Agentien
E	Envelope-Protein: Hüllprotein
EASL	European Association of the Study of the Liver
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	Enzyme-linked immuno-sorbend assay
EOT	End of treatment: Therapieende
F	Fibrose
F0-4	Fibrosegrade
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GT	Genotyp
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom

HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IL28B	Interleukin-28B-Polymorphismus
INR	International Normalised Ratio
IVDA	Intravenous drug abuse: Intravenöser Drogenmissbrauch
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	Non-alcoholic fatty Liver disease: Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Non-alcoholic Steatohepatitis: Nichtalkoholische Steatohepatitis
NI	Nukleos(t)idischer Inhibitor
NM	Nebenmedikation
NNI	Nicht-Nukleos(t)idischer Inhibitor
NS	Nicht-Strukturprotein
NW	Nebenwirkung
o.g.	oben genannt
PCA	Protein-C-Aktivität
PCR	Polymerase chain reaction: Polymerasekettenreaktion
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
pIFN	Peginterferon
PNP	Polyneuropathie
PVR	Partial virological responder: Partielles Therapieansprechen
RAV	Resistance-associated variants: Resistenz-assoziierte Virusvariante
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
RVR	Rapid virological response: Rapides Therapieansprechen
SAE	Serious adverse event
SD	Standard deviation: Standardabweichung
SIM	Simeprevir
SLA	Soluble liver antigen: Lösliches Leberantigen
SMA	Smooth muscle antibody: Autoantikörper gegen glatte Muskulatur
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis

SVR	Sustained virological response: Anhaltendes virologisches Therapieansprechen
Tab.	Tabelle
TE	Transiente Elastographie
TPV	Telaprevir
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
VE	Vorerkrankung
VL	Viruslast
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach

7 Literaturverzeichnis

2011. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 55, 245-64.
- AFDHAL, N. H. 2004. Role of epoetin alfa in maintaining ribavirin dose. *Gastroenterol Clin North Am*, 33, S25-35.
- AGHEMO, A. & DE FRANCESCO, R. 2013. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*, 58, 428-38.
- ALQAHTANI, S. A., AFDHAL, N., ZEUZEM, S., GORDON, S. C., MANGIA, A., KWO, P., FRIED, M., YANG, J. C., DING, X., PANG, P. S., MCHUTCHISON, J. G., POUND, D., REDDY, K. R., MARCELLIN, P., KOWDLEY, K. V. & SULKOWSKI, M. 2015. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. *Hepatology*, 62, 25-30.
- ANTAKI, N., CRAXI, A., KAMAL, S., MOUCARI, R., VAN DER MERWE, S., HAFFAR, S., GADANO, A., ZEIN, N., LAI, C. L., PAWLITSKY, J. M., HEATHCOTE, E. J., DUSHEIKO, G. & MARCELLIN, P. 2010. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int*, 30, 342-55.
- ARENA, U., VIZZUTTI, F., ABRALDES, J. G., CORTI, G., STASI, C., MOSCARELLA, S., MILANI, S., LOREFICE, E., PETRARCA, A., ROMANELLI, R. G., LAFFI, G., BOSCH, J., MARRA, F. & PINZANI, M. 2008. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*, 57, 1288-93.
- BACKUS, L. I., BELPERIO, P. S., SHAHOUMIAN, T. A., LOOMIS, T. P. & MOLE, L. A. 2015. Effectiveness of sofosbuvir-based regimens in genotype 1 and 2 hepatitis C virus infection in 4026 U.S. Veterans. *Aliment Pharmacol Ther*, 42, 559-73.
- BARTENSCHLAGER, R., LOHMANN, V. & PENIN, F. 2013. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Micro*, 11, 482-496.
- BEDOSSA, P. & POYNARD, T. 1996. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 24, 289-93.
- BERSOFF-MATCHA, S. J., CAO, K., JASON, M., AJAO, A., JONES, S. C., MEYER, T. & BRINKER, A. 2017. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med*, 166, 792-798.
- BHATIA, H. K., SINGH, H., GREWAL, N. & NATT, N. K. 2014. Sofosbuvir: A novel treatment option for chronic hepatitis C infection. *J Pharmacol Pharmacother*, 5, 278-84.
- BIELLEN, R., MORENO, C., VAN VLIERBERGHE, H., BOURGEOIS, S., MULKAY, J.-P., VANWOLLEGHEM, T., VERLINDEN, W., BRIJKO, C., DECAESTECKER, J., DE GALOCSY, C., JANSSENS, F., COOL, M., VAN OVERBEKE, L., VAN STEENKISTE, C., D'HEYGERE, F., COOLS, W., NEVENS, F. & ROBAEYS, G. 2017. Belgian experience with direct acting antivirals in people who inject drugs. *Drug and Alcohol Dependence*, 177, 214-220.

- BODESSA, P., BIOULAC-SAGE, P., CALLARD, P., CHAVALLIER, M. & AL., E. 1994. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 20, 15-20.
- BRISTOL-MYERS-SQUIBB-GMBH 2014. Daklinza Fachinformation.
- BURGER, R., GERLICH, W., GÜRTLER, L. & DR. MARGARETHE HEIDEN, D. W. H.-L., PROF. DR. BERND JANSEN, DR. HORST KLAMM, DR. HANS LEFÈVRE, PROF. DR. JOHAN- NES LÖWER, PROF. DR. WOLF-DIETER LUDWIG, DR. THOMAS MONTAG-LESSING, DR. RUTH OF- FERGELD, DR. ARNOLD PAESSENS, PROF. DR. GE- ORG PAULI, PROF. DR. RAINER SEITZ, DIPL.- MED. UWE SCHLENKRICH, DR. EDGAR WERNER, DR. HANNELORE WILLKOMMEN. 2003. Hepatitis-C-Virus (HCV) Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit.
- BUTI, M., CALLEJA, J. L., LENS, S., DIAGO, M., ORTEGA, E., CRESPO, J., PLANAS, R., ROMERO-GOMEZ, M., RODRIGUEZ, F. G., PASCASIO, J. M., FEVERY, B., KURLAND, D., CORBETT, C., KALMEIJER, R. & JESSNER, W. 2017. Simeprevir in combination with sofosbuvir in treatment-naive and -experienced patients with hepatitis C virus genotype 4 infection: a Phase III, open-label, single-arm study (PLUTO). *Aliment Pharmacol Ther*, 45, 468-475.
- CASTERA, L. & BEDOSSA, P. 2011. How to assess liver fibrosis in chronic hepatitis C: serum markers or transient elastography vs. liver biopsy? *Liver International*, 31, 13-17.
- CAVALCANTE, L. N. & LYRA, A. C. 2015. Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response. *World journal of hepatology*, 7, 1617.
- CHEVALIEZ, S. & PAWLOTSKY, J. M. 2006. HCV Genome and Life Cycle. In: TAN, S. L. (ed.) *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*. Norfolk (UK): Horizon Bioscience
- CHOLONGITAS, E., MARELLI, L., SHUSANG, V., SENZOLO, M., ROLLES, K., PATCH, D. & BURROUGHS, A. K. 2006. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*, 12, 1049-61.
- CHOO, Q., KUO, G., WEINER, A., OVERBY, L., BRADLEY, D. & HOUGHTON, M. 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244, 359-362.
- CHRISTENSEN, S., INGILIZ, P., HÜPPE, D., LUTZ, T., SIMON, K., SCHEWE, K., SCHWARZE-ZANDER, C., BUSCH, H., BAUMGARTEN, A. & SCHMUTZ, G. 2015. German cohort on Sofosbuvir based therapy for HIV/HCV-and HCV-infection (GECCO)–Patients on opioid substitution therapy (OST) respond as well as non-OST patients. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 53, KG143.
- COILLY, A. & SAMUEL, D. 2016. Pros and Cons: Usage of organs from donors infected with hepatitis C virus – Revision in the direct-acting antiviral era. *J Hepatol*, 64, 226-231.
- CORNBERG, M., HONER ZU SIEDERDISSEN, C., MAASOUMY, B. & MANN, M. P. 2014. [New direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C in 2014]. *Internist (Berl)*, 55, 390-400.
- CURRY, M. P., FORNS, X., CHUNG, R. T., TERRAULT, N. A., BROWN, R., JR., FENKEL, J. M., GORDON, F., O'LEARY, J., KUO, A., SCHIANO, T., EVERSON, G., SCHIFF, E., BEFELER, A., GANE, E., SAAB, S., MCHUTCHISON, J. G., SUBRAMANIAN, G. M., SYMONDS, W. T., DENNING, J., MCNAIR, L., ARTERBURN, S., SVAROVSKAIA, E.,

- MOONKA, D. & AFDHAL, N. 2015. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology*, 148, 100-107.e1.
- DGVS 2016. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C.
- DI BISCEGLIE, A. M. 1997. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 26, 34s-38s.
- EASL 2014. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. *Journal of Hepatology*, 61, 373-395.
- EASL. 2015. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015* [Online]. Available: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf> [Accessed 23.09.2015 63].
- FELD, J. J., JACOBSON, I. M., HEZODE, C., ASSELAH, T., RUANE, P. J., GRUENER, N., ABERGEL, A., MANGIA, A., LAI, C. L., CHAN, H. L., MAZZOTTA, F., MORENO, C., YOSHIDA, E., SHAFRAN, S. D., TOWNER, W. J., TRAN, T. T., MCNALLY, J., OSINUSI, A., SVAROVSKAIA, E., ZHU, Y., BRAINARD, D. M., MCHUTCHISON, J. G., AGARWAL, K. & ZEUZEM, S. 2015. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*, 373, 2599-607.
- FONTAINE, H., LAZARUS, A., POL, S., PECRIAUX, C., BAGATE, F., SULTANIK, P., BOUEYRE, E., COROUGE, M., MALLET, V., VALLET-PICHARD, A., SOGNI, P. & DUBOC, D. 2015. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med*, 373, 1886-8.
- FOSTER, G. R., AFDHAL, N., ROBERTS, S. K., BRAU, N., GANE, E. J., PIANKO, S., LAWITZ, E., THOMPSON, A., SHIFFMAN, M. L., COOPER, C., TOWNER, W. J., CONWAY, B., RUANE, P., BOURLIERE, M., ASSELAH, T., BERG, T., ZEUZEM, S., ROSENBERG, W., AGARWAL, K., STEDMAN, C. A., MO, H., DVORY-SOBOL, H., HAN, L., WANG, J., MCNALLY, J., OSINUSI, A., BRAINARD, D. M., MCHUTCHISON, J. G., MAZZOTTA, F., TRAN, T. T., GORDON, S. C., PATEL, K., REAU, N., MANGIA, A. & SULKOWSKI, M. 2015a. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*, 373, 2608-17.
- FOSTER, G. R., PIANKO, S., BROWN, A., FORTON, D., NAHASS, R. G., GEORGE, J., BARNES, E., BRAINARD, D. M., MASSETTO, B., LIN, M., HAN, B., MCHUTCHISON, J. G., SUBRAMANIAN, G. M., COOPER, C. & AGARWAL, K. 2015b. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology*, 149, 1462-70.
- FOUCHER, J., CHANTELOUP, E., VERGNIOL, J., CASTERA, L., LE BAIL, B., ADHOUTE, X., BERTET, J., COUZIGOU, P. & DE LEDINGHEN, V. 2006. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*, 55, 403-8.
- 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. 2002. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*, 36, S237-44.
- FÜLÖP, B. & BERG, T. 2016. Übersicht–Aktuelle Therapie der chronischen HCV-Infektion. *TumorDiagnostik & Therapie*, 37, 245-249.
- GANE, E. J., STEDMAN, C. A., HYLAND, R. H., DING, X., SVAROVSKAIA, E., SYMONDS, W. T., HINDES, R. G. & BERREY, M. M. 2013. Nucleotide

- polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med*, 368, 34-44.
- GE, D., FELLAY, J., THOMPSON, A. J., SIMON, J. S., SHIANN, K. V., URBAN, T. J., HEINZEN, E. L., QIU, P., BERTELSEN, A. H., MUIR, A. J., SULKOWSKI, M., MCHUTCHISON, J. G. & GOLDSTEIN, D. B. 2009. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 461, 399-401.
- GEISEN, C., SCHMIDT, M., KLARMANN, D., SCHUTTRUMPF, J., MULLER, M. M. & SEIFRIED, E. 2012. [Blood--a special resource]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 47, 398-407; quiz 408.
- GHANY, M. G., KLEINER, D. E., ALTER, H., DOO, E., KHOKAR, F., PROMRAT, K., HERION, D., PARK, Y., LIANG, T. J. & HOOFNAGLE, J. H. 2003. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 124, 97-104.
- GHANY, M. G., STRADER, D. B., THOMAS, D. L. & SEEFF, L. B. 2009. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 49, 1335-74.
- GILEAD-GMBH, S. 2014. Sovaldi Fachinformation.
- GOWER, E., ESTES, C., BLACH, S., RAZAVI-SHEARER, K. & RAZAVI, H. 2014. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 61, S45-S57.
- GREAFE, K. H., LUTZ, W. & BÖNISCH, H. 2016. *Duale Reihe: Pharmakologie und Toxikologie*, Thieme.
- GRINSTEIN, J., LOURENCO, L. M., TE, H. S., RENZ, J. F., JEEVANANDAM, V. & URIEL, N. 2017. Accepting Hearts From Hepatitis C Positive Donor: Can We Expand the Donor Pool? *J Card Fail*.
- HAUSER, G., AWAD, T., BROK, J., THORLUND, K., STIMAC, D., MABROUK, M., GLUUD, C. & GLUUD, L. L. 2014. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd005441.
- HAWKINS, C., GRANT, J., AMMERMAN, L. R., PALELLA, F., MCLAUGHLIN, M., GREEN, R., MCGREGOR, D. & STOSOR, V. 2016. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective. *J Antimicrob Chemother*, 71, 2642-5.
- HEZODE, C. & BRONOWICKI, J. P. 2016. Ideal oral combinations to eradicate HCV: The role of ribavirin. *J Hepatol*, 64, 215-25.
- HÉZODE, C., HIRSCHFIELD, G. M., GHESQUIERE, W., SIEVERT, W., RODRIGUEZ-TORRES, M., SHAFRAN, S. D., THULUVATH, P. J., TATUM, H. A., WAKED, I. & ESMAT, G. E. 2012. Daclatasvir, an NS5A replication complex inhibitor, combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve HCV-genotype 1 or 4 subjects: phase 2b COMMAND-1 SVR12 results. *Hepatology*, 56, 553A-554A.
- HONER ZU SIEDERDISSEN, C., MAASOUMY, B., MARRA, F., DETERDING, K., PORT, K., MANNS, M. P., CORNBERG, M., BACK, D. & WEDEMEYER, H. 2016. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis*, 62, 561-7.
- HOOFNAGLE, J. H. 1997. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology*, 26, 15s-20s.
- HOURFAR, M. K., JORK, C., SCHOTTSTEDT, V., WEBER-SCHEHL, M., BRIXNER, V., BUSCH, M. P., GEUSENDAM, G., GUBBE, K., MAHNHARDT, C., MAYR-WOHLFART, U., PICHL, L., ROTH, W. K., SCHMIDT, M., SEIFRIED, E. & WRIGHT, D. J. 2008. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion*, 48, 1558-66.

- HUI, C. K., BELAYE, T., MONTEGRANDE, K. & WRIGHT, T. L. 2003. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol*, 38, 511-7.
- INSTITUTE, N. C. 2009. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 4.0. Available: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- 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., DORE, G., FOSTER, G., FRIED, M., RADU, M., RAFALSKIY, V., MOROZ, L., CRAXI, A., PEETERS, M. & LENZ, O. 2013a. 1425 Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial. *Journal of hepatology*, 58, S574.
- JACOBSON, I. M., CACOUB, P., DAL MASO, L., HARRISON, S. A. & YOUNOSSI, Z. M. 2010. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8, 1017-29.
- JACOBSON, I. M., GHALIB, R. H., RODRIGUEZ-TORRES, M., YOUNOSSI, Z. M., CORREGIDOR, A., SULKOWSKI, M. S., DEJESUS, E., PEARLMAN, B., RABINOVITZ, M. & GITLIN, N. 2013b. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: the COSMOS study. *Hepatology*, 58, 1379A-1380A.
- 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. 2013c. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*, 368, 1867-77.
- JANSSEN-CILAG-INTERNATIONAL-NV 2015. Oylsio Fachinformation.
- KHULLAR, V. & FIRPI, R. J. 2015. Hepatitis C cirrhosis: New perspectives for diagnosis and treatment. *World J Hepatol*, 7, 1843-55.
- KIM, C. W. & CHANG, K. M. 2013. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clin Mol Hepatol*, 19, 17-25.
- KWO, P., GITLIN, N., NAHASS, R., BERNSTEIN, D., ETZKORN, K., ROJTER, S., SCHIFF, E., DAVIS, M., RUANE, P., YOUNES, Z., KALMEIJER, R., SINHA, R., PEETERS, M., LENZ, O., FEVERY, B., DE LA ROSA, G., SCOTT, J. & WITEK, J. 2016. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*, 64, 370-80.
- KWO, P. Y. & BADSHAH, M. B. 2015. New hepatitis C virus therapies: drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Curr Opin Organ Transplant*, 20, 235-41.
- LALEZARI, J., NELSON, D., HYLAND, R., LIN, M., ROSSI, S., SYMONDS, W., RODRIGUEZ-TORRES, M. & LAWITZ, E. 2013. 845 once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection: the Quantum study. *Journal of Hepatology*, 58, S346.
- LANGE, C. M., JACOBSON, I. M., RICE, C. M. & ZEUZEM, S. 2014. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med*, 6, 4-15.

- LAUFS, R., POLYWKA, S., FEUCHT, H. H., SCHROTER, M., ZOLLNER, B. & OEHLER, G. 2002. [Hepatitis C. Virology, transmission modes, clinical aspects, prevention and therapy]. *Anaesthesist*, 51, 884-9.
- LAVANCHY, D. 2011. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*, 17, 107-15.
- LAWITZ, E., MANGIA, A., WYLES, D., RODRIGUEZ-TORRES, M., HASSANEIN, T., GORDON, S. C., SCHULTZ, M., DAVIS, M. N., KAYALI, Z., REDDY, K. R., JACOBSON, I. M., KOWDLEY, K. V., NYBERG, L., SUBRAMANIAN, G. M., HYLAND, R. H., ARTERBURN, S., JIANG, D., MCNALLY, J., BRAINARD, D., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., SHEIKH, A. M., YOUNOSSI, Z. & GANE, E. J. 2013a. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 368, 1878-87.
- LAWITZ, E., MATUSOW, G., DEJESUS, E., YOSHIDA, E. M., FELIZARTA, F., GHALIB, R., GODOFSKY, E., HERRING, R. W., POLEYNARD, G., SHEIKH, A., TOBIAS, H., KUGELMAS, M., KALMEIJER, R., PEETERS, M., LENZ, O., FEVERY, B., DE LA ROSA, G., SCOTT, J., SINHA, R. & WITEK, J. 2016. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology*, 64, 360-9.
- LAWITZ, E., POORDAD, F., BRAINARD, D. M., HYLAND, R. H., AN, D., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G. & MEMBRENO, F. E. 2013b. Sofosbuvir in combination with pegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology*, 58, 1380A.
- 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-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*, 384, 1756-65.
- LIMBACH, L. D. 2009. *Model of End Stage Liver Disease-Score (MELD-Score)* [Online]. Available: http://www.labor-limbach.de/MELD-Score.351.0.html?&no_cache=1 [Accessed 13.10.2017 2017].
- LIMBACH, L. D. 2010. *GFR berechnet nach der CKD-EPI-Formel* [Online]. Available: http://www.labor-limbach.de/GFR-nach-CKD-EPI-For.530.0.html?&no_cache=1 [Accessed 13.10.2017].
- LIN, C. S., CHANG, C. S., YANG, S. S., YEH, H. Z. & LIN, C. W. 2008. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Intern Med*, 47, 569-75.
- LIU, X., WANG, Y., ZHANG, G., LI, N., ZHU, Q., CHANG, H., HAN, Q., LV, Y. & LIU, Z. 2014. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment

- of chronic hepatitis C in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44, 145-151.
- LÜTH, S. 2014. Chronische Hepatitis C: Neues vom amerikanischen Leberkongress AASLD. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 139, 71-73.
- MAAN, R., AL MARZOOQI, S. H., KLAIR, J. S., KARKADA, J., CEROCCHI, O., KOWGIER, M., HARRELL, S. M., RHODES, K. D., JANSSEN, H. L. A., FELD, J. J. & DUARTE-ROJO, A. 2017. The frequency of acute kidney injury in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with sofosbuvir-based regimens. *Aliment Pharmacol Ther*, 46, 46-55.
- MAIER, K.-P. 2002. Akute und chronische Hepatitis C: Epidemiologie - Diagnostik - Therapie. 2, 132.
- MAJOR, M. E. & FEINSTONE, S. M. 1997. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology*, 25, 1527-38.
- MANGIA, A. & PIAZZOLLA, V. 2014a. Overall efficacy and safety results of sofosbuvir-based therapies in phase II and III studies. *Dig Liver Dis*, 46 Suppl 5, S179-85.
- MANGIA, A. & PIAZZOLLA, V. 2014b. Overall efficacy and safety results of sofosbuvir-based therapies in Phase II and III studies. *Digestive and Liver Disease*, 46, Supplement 5, S179-S185.
- MARCELLIN, P., ASSELAH, T. & BOYER, N. 2002. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*, 36, S47-56.
- MARINO, Z., VAN BOMMEL, F., FORNS, X. & BERG, T. 2014. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C. *Gut*, 63, 207-15.
- MARROQUIN, C. E., MARINO, G. & KUO, P. C. 2001. Transplantation of hepatitis C-positive livers in hepatitis C-positive patients is equivalent to transplanting hepatitis C-negative livers. *Liver transplantation – official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 7, 762-768.
- MARTINOT-PEIGNOUX, M., MAYLIN, S., MOUCARI, R., RIPAUT, M.-P., BOYER, N., CARDOSO, A.-C., GIUILY, N., CASTELNAU, C., POUTEAU, M. & STERN, C. 2009. Virological response at 4 weeks to predict outcome of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther*, 14, 501-511.
- MCQUAID, T., SAVINI, C. & SEYEDKAZEMI, S. 2015. Sofosbuvir, a Significant Paradigm Change in HCV Treatment. *J Clin Transl Hepatol*, 3, 27-35.
- MILAZZO, L., LAI, A., CALVI, E., RONZI, P., MICHELI, V., BINDA, F., RIDOLFO, A. L., GERVASONI, C., GALLI, M., ANTINORI, S. & SOLLIMA, S. 2017. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. *HIV Med*, 18, 284-291.
- MOLINA, J.-M., ORKIN, C., ISER, D. M., ZAMORA, F.-X., NELSON, M., STEPHAN, C., MASSETTO, B., GAGGAR, A., NI, L., SVAROVSKAIA, E., BRAINARD, D., SUBRAMANIAN, G. M., MCHUTCHISON, J. G., PUOTI, M. & ROCKSTROH, J. K. 2015. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *The Lancet*, 385, 1098-1106.
- MORENO, C., HEZODE, C., MARCELLIN, P., BOURGEOIS, S., FRANCQUE, S., SAMUEL, D., ZOULIM, F., GRANGE, J.-D., SHUKLA, U. & LENZ, O. 2015. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *Journal of hepatology*, 62, 1047-1055.
- MSD-SHARP&DOHME-GMBH 2015a. Pegintron-Clearclick Fachinformation.

- MSD-SHARP&DOHME-GMBH 2015b. Rebetol Fachinformation.
- NIERHOFF, D. & GOESER, T. 2006. Diagnostik und natürlicher Verlauf der Hepatitis A–E. *Der Gastroenterologe*, 1, 101-108.
- NIH 1997. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: Management of hepatitis C. *Hepatology*, 26, 2S-10S.
- NOELL, B. C., BESUR, S. V. & DELEMOS, A. S. 2015. Changing the face of hepatitis C management - the design and development of sofosbuvir. *Drug Des Devel Ther*, 9, 2367-74.
- NORTHUP, P. G., ARGO, C. K. & NGUYEN, D. T. 2010. Liver allografts from hepatitis C positive donors can offer good outcomes in hepatitis C positive recipients: a US National Transplant Registry analysis. *Transplant international – official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 23, 1038-1044.
- OBESITY, W. C. O. 2000. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. World Health Organization.
- OFFERGELD, R., FAENSEN, D., RITTER, S. & HAMOUDA, O. 2005. Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000-2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Euro Surveill*, 10, 8-11.
- OSINUSI, A., MEISSNER, E. G., LEE, Y.-J., BON, D., HEYTENS, L., NELSON, A., SNELLER, M., KOHLI, A., BARRETT, L. & PROSCHAN, M. 2013. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *Jama*, 310, 804-811.
- PATEL, R., CHAUBAL, A., PARIKH, P., RATHI, C. & INGLE, M. 2016. Is Testing for Rapid Virological Response (RVR) Necessary in the Present Era of Treatment of Hepatitis C. *An Analysis from South Asia. Gastroenterol Pancreatol Liver Disord*, 3, 1-4.
- PATWARDHAN, V. R. & CURRY, M. P. 2015. Reappraisal of the hepatitis C virus-positive donor in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 20, 267-75.
- PAWLOTSKY, J. M. 2011. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology*, 53, 1742-51.
- 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.
- 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., MANNS, M. P., MARCELLIN, P., DE ARAUJO, E. S. A., BUTI, M., HORMANS, Y., JANCZEWSKA, E., VILLAMIL, F., PEETERS, M. & LENZ, O. 2013. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a Phase III trial. *Gastroenterology*, 144, S151.
- 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.

- POORDAD, F., SCHIFF, E. R., VIERLING, J. M., LANDIS, C., FONTANA, R. J., YANG, R., MCPHEE, F., HUGHES, E. A., NOVIELLO, S. & SWENSON, E. S. 2016. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*, 63, 1493-505.
- POTTHOFF, A., BERG, T. & WEDEMEYER, H. 2009. Late hepatitis B virus relapse in patients co-infected with hepatitis B virus and hepatitis C virus after antiviral treatment with pegylated interferon-a2b and ribavirin. *Scand J Gastroenterol*, 44, 1487-90.
- 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.
- PUGH, R. N. H., MURRAY-LYON, I. M., DAWSON, J. L., PIETRONI, M. C. & WILLIAMS, R. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, 60, 646-649.
- PUOTI, M., PANZERI, C., ROSSOTTI, R. & BAIGUERA, C. 2014. Efficacy of sofosbuvir-based therapies in HIV/HCV infected patients and persons who inject drugs. *Digestive and Liver Disease*, 46, S206-S211.
- QIAN, X. J., ZHU, Y. Z., ZHAO, P. & QI, Z. T. 2016. Entry inhibitors: New advances in HCV treatment. *Emerg Microbes Infect*, 5, e3.
- RABE, C., HELLER, J., SAUERBRUCH, T. & CASELMANN, W. H. 2001. [Liver cirrhosis--1: Pathogenesis and diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 126, 975-7; quiz 982-3.
- RKI 2015. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014*, Berlin, Robert Koch-Institut
- RODRIGUEZ-TORRES, M., GAGGAR, A., SHEN, G., KIRBY, B., SVAROVSKAIA, E., BRAINARD, D., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., GONZALEZ, M. & RODRIGUEZ-ORENGO, J. 2015. Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 68, 543-9.
- ROSENTHAL, E. & CACOUB, P. 2015. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. *Lupus*, 24, 469-82.
- RUANE, P. J., AIN, D., RIAD, J., MESHREKEY, R. G., STRYKER, R., WOLFE, P. R., BASILY-OUS, L. R., JIANG, D., KNOX, S. J. & KERSEY, K. 2013. Sofosbuvir plus ribavirin in the treatment of chronic HCV genotype 4 infection in patients of Egyptian ancestry. *Hepatology*, 58, 736A.
- SAID, A., WILLIAMS, J., HOLDEN, J., REMINGTON, P., GANGNON, R., MUSAT, A. & LUCEY, M. R. 2004. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *Journal of Hepatology*, 40, 897-903.
- SANGIOVANNI, A., PRATI, G. M., FASANI, P., RONCHI, G., ROMEO, R., MANINI, M., DEL NINNO, E., MORABITO, A. & COLOMBO, M. 2006. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*, 43, 1303-10.
- SANSONNO, D. 2012. Immune-related disorders and extrahepatic diseases in chronic HCV infection. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012.
- SARRAZIN, C. 2016. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol*, 64, 486-504.
- SARRAZIN, C., BERG, T., BUGGISCH, P., DOLLINGER, M., HINRICHSEN, H., HÜPPE, D., MANNS, M., MAUSS, S., PETERSEN, J. R., SIMON, K.-G., VAN THIEL, I., WEDEMEYER, H. & ZEUZEM, S. 2014. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 52, 1185-1197.

- SARRAZIN, C., BERG, T., ROSS, R. S., P. SCHIRMACHER⁴, H. W., U. NEUMANN⁶, H. H. J. SCHMIDT⁷, U. SPENGLER⁸, S. WIRTH⁹, H. H. K., M. PECK-RADOSAVLJEVIC¹¹, P. FERENCI¹¹, W. VOGEL¹², D. MORADPOUR¹³, M. HEIM¹⁴, M. CORNBERG⁵, & U. PROTZER¹⁵, M. P. M., W. E. FLEIG¹⁶, M. M. DOLLINGER^{17*}, S. ZEUZEM^{1*} 2010. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. *Z Gastroenterol*, 48, 289 – 351.
- SARRAZIN, C., KIEFFER, T. L., BARTELS, D., HANZELKA, B., MUH, U., WELKER, M., WINCHERINGER, D., ZHOU, Y., CHU, H. M., LIN, C., WEEGINK, C., REESINK, H., ZEUZEM, S. & KWONG, A. D. 2007. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology*, 132, 1767-77.
- SARRAZIN, C., LATHOUWERS, E., PEETERS, M., DAEMS, B., BUELENS, A., WITEK, J., WYCKMANS, Y., FEVERY, B., VERBINNEN, T., GHYS, A., SCHLAG, M., BALDINI, A., DE MEYER, S. & LENZ, O. 2015. Prevalence of the hepatitis C virus NS3 polymorphism Q80K in genotype 1 patients in the European region. *Antiviral Research*, 116, 10-16.
- SCHIRMACHER, P., FLEIG, W. E. & DIENES, H. P. 2004. Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). *Z Gastroenterol*, 42, 175-85.
- SCHREIER, E. & HÖHNE, M. 2001. Hepatitis C–Epidemiologie und Prävention. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 44, 554-561.
- SCHREIER, E., ROGGENDORF, M., DRIESEL, G., HOHNE, M. & VIAZOV, S. 1996. Genotypes of hepatitis C virus isolates from different parts of the world. *Arch Virol Suppl*, 11, 185-93.
- SCHROTER, M., ZOLLNER, B., SCHAFFER, P., LAUFS, R. & FEUCHT, H. H. 2001. Quantitative detection of hepatitis C virus RNA by light cycler PCR and comparison with two different PCR assays. *J Clin Microbiol*, 39, 765-8.
- SCHROTER, M., ZOLLNER, B., SCHAFFER, P., REIMER, A., MULLER, M., LAUFS, R. & FEUCHT, H. H. 2002. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol*, 40, 1866-8.
- 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. 2002. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 36, S35-46.
- SIMMONDS, P. 2013. The origin of hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol*, 369, 1-15.
- STÄTTERMAYER, A., SCHERZER, T., BEINHARDT, S., RUTTER, K., HOFER, H. & FERENCI, P. 2014. Review article: genetic factors that modify the outcome of viral hepatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39, 1059-1070.
- STAUBER, R. 2009. Nichtinvasive Diagnose der Leberfibrose bei chronischen Hepatopathien. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 7, 12-17.
- STRAHL, S. & MAIER, K. P. 2006. [Risk-classification in liver cirrhosis]. *Praxis (Bern 1994)*, 95, 1275-81.
- SULKOWSKI, M. S., GARDINER, D. F., RODRIGUEZ-TORRES, M., REDDY, K. R., HASSANEIN, T., JACOBSON, I., LAWITZ, E., LOK, A. S., HINESTROSA, F., THULUVATH, P. J., SCHWARTZ, H., NELSON, D. R., EVERSON, G. T., ELEY, T., WIND-ROTOLO, M., HUANG, S. P., GAO, M.,

- HERNANDEZ, D., MCPHEE, F., SHERMAN, D., HINDES, R., SYMONDS, W., PASQUINELLI, C. & GRASELA, D. M. 2014. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*, 370, 211-21.
- SULKOWSKI, M. S., RODRIGUEZ-TORRES, M., LALEZARI, J. P., FESSEL, J. W., MOUNZER, K., SHUHORT, M. C., LUETKEMEYER, A., ASMUTH, D. M., GAGGAR, A. & SYMONDS, W. T. 2013. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 1, 2, and 3 infection in patients co-infected with HIV (PHOTON-1). *Hepatology*, 58, 313A-314A.
- SULKOWSKI, M. S., VARGAS, H. E., DI BISCEGLIE, A. M., KUO, A., REDDY, K. R., LIM, J. K., MORELLI, G., DARLING, J. M., FELD, J. J., BROWN, R. S., FRAZIER, L. M., STEWART, T. G., FRIED, M. W., NELSON, D. R. & JACOBSON, I. M. 2016. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology*, 150, 419-29.
- SUPPIAH, V., MOLDOVAN, M., AHLENSTIEL, G., BERG, T., WELTMAN, M., ABATE, M. L., BASSENDINE, M., SPENGLER, U., DORE, G. J., POWELL, E., RIORDAN, S., SHERIDAN, D., SMEDILE, A., FRAGOMELI, V., MULLER, T., BAHLO, M., STEWART, G. J., BOOTH, D. R. & GEORGE, J. 2009. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*, 41, 1100-4.
- SUSSER, S., WELSCH, C., WANG, Y., ZETTLER, M., DOMINGUES, F. S., KAREY, U., HUGHES, E., RALSTON, R., TONG, X., HERRMANN, E., ZEUZEM, S. & SARRAZIN, C. 2009. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*, 50, 1709-18.
- TAMORI, A., ENOMOTO, M. & KAWADA, N. 2016. Recent Advances in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C. *Mediators Inflamm*, 2016, 6841628.
- TAN, S. L. & KATZE, M. G. 2001. How hepatitis C virus counteracts the interferon response: the jury is still out on NS5A. *Virology*, 284, 1-12.
- TE, H. S. & JENSEN, D. M. 2010. Epidemiology of Hepatitis B and C Viruses: A Global Overview. *Clinics in Liver Disease*, 14, 1-21.
- THEIN, H. H., YI, Q., DORE, G. J. & KRAHN, M. D. 2008. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*, 48, 418-31.
- 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.
- VAN DER MEER, A. J., VELDT, B. J., FELD, J. J., WEDEMEYER, H., DUFOUR, J. F., LAMMERT, F., DUARTE-ROJO, A., HEATHCOTE, E. J., MANNS, M. P., KUSKE, L., ZEUZEM, S., HOFMANN, W. P., DE KNEGT, R. J., HANSEN, B. E. & JANSSEN, H. L. 2012. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama*, 308, 2584-93.
- VERMEHREN, J., PEIFFER, K. H., WELSCH, C., GRAMMATIKOS, G., WELKER, M. W., WEILER, N., ZEUZEM, S., WELZEL, T. M. & SARRAZIN, C. 2016. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 44, 856-65.

- VOGT, M., LANG, T., FROSNER, G., KLINGLER, C., SENDL, A. F., ZELLER, A., WIEBECKE, B., LANGER, B., MEISNER, H. & HESS, J. 1999. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med*, 341, 866-70.
- WASMUTH, H. & TRAUTWEIN, C. 2010. Leberfibrose. *Der Internist*, 51, 14-20.
- WASMUTH, H. E. & TRAUTWEIN, C. 2008. Nicht invasive Verfahren zur Fibrosedetektion. *Gastroenterologie up2date*, 4, 337-348.
- WEHMEYER, M. H., EISSIN, F., JORDAN, S., RÖDER, C., HENNIGS, A., DEGEN, O., HÜFNER, A., HERTLING, S., SCHMIEDEL, S., STERNECK, M., VAN LUNZEN, J., LOHSE, A. W., ZUR WIESCH, J. S. & LÜTH, 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 Gastroenterology*, 14, 1-10.
- WEHMEYER, M. H., JORDAN, S., LUTH, S., HARTL, J., STOEHR, A., EISSING, C., LOHSE, A. W., PETERSEN, J., BUGGISCH, P. & SCHULZE ZUR WIESCH, J. 2015. Efficacy and safety of sofosbuvir-based triple therapy in hepatitis C genotype 4 infection. *Dig Liver Dis*, 47, 811-4.
- WHO. 2015. *Hepatitis C: Fact sheet Nr. 164* [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> [Accessed 24.09.2015].
- WU, Q., ZHAN, F. Y., CHEN, E. Q., WANG, C., LI, Z. Z. & LEI, X. Z. 2015. Predictors of Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin Efficacy and Long-Term Assessment of Relapse in Patients With Chronic Hepatitis C: A One-Center Experience From China. *Hepat Mon*, 15, e28836.
- WYLES, D., BRAU, N., KOTILIL, S., DAAR, E. S., RUANE, P., WORKOWSKI, K., LUETKEMEYER, A., ADEYEMI, O., KIM, A. Y., DOEHLE, B., HUANG, K. C., MOGALIAN, E., OSINUSI, A., MCNALLY, J., BRAINARD, D. M., MCHUTCHISON, J. G., NAGGIE, S. & SULKOWSKI, M. 2017. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of HCV in Patients Coinfected with HIV-1: an Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis*.
- YANG, Y. M. & CHOI, E. J. 2017. Efficacy and safety outcomes of sofosbuvir-based treatment regimens for hepatitis C virus-infected patients with or without cirrhosis from phase III clinical trials. *Ther Clin Risk Manag*, 13, 477-497.
- YOUNOSSE, Z. M., STEPANOVA, M., CHARLTON, M., CURRY, M. P., O'LEARY, J. G., BROWN, R. S. & HUNT, S. 2016. Patient-reported outcomes with sofosbuvir and velpatasvir with or without ribavirin for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis: an exploratory analysis from the randomised, open-label ASTRAL-4 phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 1, 122-132.
- ZEUZEM, S., DUSHEIKO, G. M., SALUPERE, R., MANGIA, A., FLISIAK, R., HYLAND, R. H., ILLEPERUMA, A., SVAROVSKAIA, E., BRAINARD, D. M., SYMONDS, W. T., SUBRAMANIAN, G. M., MCHUTCHISON, J. G., WEILAND, O., REESINK, H. W., FERENCI, P., HEZODE, C. & ESTEBAN, R. 2014. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*, 370, 1993-2001.
- ZIMMERMANN, T., BECKEBAUM, S., BERG, C., BERG, T., BRAUN, F., EURICH, D., HERZER, K., NEUMANN, U., RUPP, C., STERNECK, M., STRASSBURG, C., WELKER, M. W., ZACHOVAL, R., GOTTHARDT, D. N., WEIGAND, K., SCHMIDT, H., WEDEMEYER, H., GALLE, P. R., ZEUZEM, S. & SARRAZIN, C. 2016. Empfehlungen zur antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C bei Patienten auf der Warteliste und nach Transplantation. *Z Gastroenterol*, 54, 665-684.
- 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.

8 Danksagung

Für die Überlassung des Themas und hilfreiche Unterstützung bei der Arbeit möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Stefan Lüth bedanken.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Malte Wehmeyer für seine Zeit und Hilfe bei der Datenerhebung, der statistischen Auswertung und den Korrekturen der Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Poliklinik für Hepatologie und Infektiologie, die mir während der Datenerhebung tatkräftig zur Seite standen.

Und natürlich danke ich meiner Familie, im Besonderen meiner Mutter für ihr offenes Ohr und ihre motivierenden Worte.

Ein sehr herzliches Dankeschön auch an Christoph, Susanne und Sebastian für ihre Unterstützung und Hilfe während der Korrekturlesung.

Vielen Dank Henri für deine Geduld.

9 Eidesstattliche Erklärung

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: