

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin 1
(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale
Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Geriatrie)

**Sicherheit und Effizienz der Triple Therapie mit den
beiden Proteaseinhibitoren Telaprevir bzw. Boceprevir,
pegyliertem Interferon und Ribavirin bei der
Behandlung der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1.
Real Life Daten des Tübinger Kollektivs**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Franz, Carolin Mechthild

2020

Dekan: Professor Dr. B. J. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. P. Berg

2. Berichterstatter: Professor Dr. J. Henes

Tag der Disputation: 26.06.2020

Inhaltsverzeichnis

Sicherheit und Effizienz der Triple Therapie mit den beiden Proteaseinhibitoren Telaprevir bzw. Boceprevir, pegyliertem Interferon und Ribavirin bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1. Real Life Daten des Tübinger Kollektivs	1
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	9
1.1 Virushepatitiden A-E.....	9
1.1.1 Definition einer Hepatitis.....	9
1.1.2 Ätiologie.....	10
1.2 Hepatitis C Virus.....	10
1.2.1 Struktur und Wirkungsweise.....	10
1.2.2 Pathophysiologie	11
1.2.3 Diagnostik.....	12
1.2.4 Therapieverfahren vor der Einführung von Boceprevir und Telaprevir	13
1.2.5 Definition der viralen Therapieansprechformen	14
1.3 Die Proteaseinhibitoren der ersten Generation: Boceprevir und Telaprevir	16
1.3.1 Struktur und Wirkungsweise.....	16
1.3.2 Antivirales Therapieschemata entsprechend der Zulassung	17
1.4 Fragestellung.....	22
2 Methodik.....	23
2.1 Studiendesign.....	23
2.2 Patienten der Real Life Kohorte	23
2.3 Auswahlkriterien	23
2.4 Retrospektive Auswertung	25
2.5 Anamnesedaten	25
2.6 Kontrolluntersuchungen und Blutwerte	25
2.7 Visitenbogen zu therapiebezogenen Begleiterscheinungen bei Telaprevir	26
2.8 Statistische Methoden	26
3 Ergebnisse der Tübinger Kohorte	27
3.1 Demographische Daten.....	27
3.2 Therapierelevante Parameter.....	28
3.2.1 Vorherige Therapien.....	28

3.2.2	Labordiagnostik und Leberhistologie.....	29
3.2.3	„Schwierig zu behandelnde“ Patienten.....	31
3.3	Behandlungsergebnisse.....	32
3.3.1	Therapieergebnisse der Gesamtkohorte.....	32
3.3.2	Therapieergebnisse für die einzelnen Proteaseinhibitoren.....	34
3.3.3	Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Vortherapiestatus.....	35
3.3.4	Therapieerfolg in Bezug auf virologische und serologische Parameter.....	39
3.3.5	Therapieerfolg bei „schwierig zu behandelnden“ Patienten.....	43
3.4	Zulassungsgemäße Therapieverkürzung.....	46
3.4.1	Therapieverkürzung bei Boceprevir.....	47
3.4.2	Therapieverkürzung bei Telaprevir.....	48
3.5	Therapieabbruch.....	49
3.5.1	Virologisch bedingter Therapieabbruch.....	50
3.5.2	Nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch.....	50
3.5.3	Wechsel zur „Dualen Therapie“.....	51
3.6	Dokumentierte Nebenwirkungen.....	52
3.6.1	Dermatologische Nebenwirkungen.....	52
3.6.2	Hämatologische Nebenwirkungen.....	53
3.6.3	Hospitalisation.....	56
3.6.4	Visitenbogen zu therapiebezogenen Begleiterscheinungen bei Telaprevir.....	57
4	Diskussion.....	60
4.1	Bewertung der Tübinger Triple Therapie im Vergleich zu den klinischen Zulassungsstudien.....	60
4.1.1	Boceprevir Kohorte.....	61
4.1.2	Telaprevir Kohorte.....	61
4.1.3	„Schwierig zu behandelnde“ Patienten.....	62
4.1.4	Nebenwirkungen und stationäre Behandlung.....	63
4.1.5	Virologisches Versagen.....	65
4.2	Prädiktoren für Sustained virological response 24.....	65
4.2.1	Early virologic response.....	66
4.2.2	Viruslast zur 4. Proteaseinhibitor Therapiewoche.....	66

4.2.3	Initiale Thrombozytenzahl	67
4.2.4	Vorthherapiestatus	67
4.3	Bewertung der Therapie mit den Proteaseinhibitoren der ersten Generation zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus Infektion	68
4.4	Ausblick	69
5	Zusammenfassung.....	72
6	Anhang	74
7	Literaturverzeichnis	76
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	83
9	Erklärung zum Eigenanteil	85
10	Danksagung	86

Abkürzungsverzeichnis

BOC	Boceprevir
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CUPIC	compassionate use of protease inhibitors in cirrhotics
DAA	direct acting antiviral agents; dt. direkt wirkende antivirale Agenten
dl	Deziliter
dt.	deutsch
engl.	englisch
EOT	End of therapy; dt. medikamentöses Ende der Behandlung
EPO	Erythropoetin
EU	Europäische Union
EVR	Early virological response
evtl.	eventuell
g	Gramm
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor; dt. Granulozyten stimulierender Faktor
H	Wasserstoff
Hb	Hämoglobin
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
IE	Internationale Einheit
IFN	Interferon
Insg.	Insgesamt
kg	Kilogramm
LI	Lead in; dt. Einleitungsphase
LLOD	lower limit of detection; dt. Erfassungsgrenze, entspricht der Konzentrationsgrenze, welche gerade noch nachgewiesen werden kann (ca. 10 IE/ml)

LLOQ	lower limit of quantitation, dt. Bestimmungsgrenze, entspricht der kleinste Konzentration, welche gerade noch gemessen werden kann (ca. 15 IE/ml)
m	männlich
mg	Milligramm
ml	Milliliter
n	Fallzahl bzw. Anzahl an Patienten
N	Stickstoff bzw. größere Fallzahl bzw. Anzahl an Patienten
NH	Ammoniak
NH ₂	Aminogruppe
Nicht-PR Therapie	nichtpegylierte Interferon Therapie mit bzw. ohne Ribavirin, nicht der PR Therapie entsprechend
nm	Nanometer: 1 nm = 10 ⁻⁹ m
n./a.	nicht anwendbar
Non-Peg IFN	Nichtpegyliertes Interferon
Non Response	Nichtansprechen
O	Sauerstoff
PCR	Polymerase Chain Reaction; dt. Polymerase Kettenreaktion
Peg IFN	pegyliertes Interferon
PI	Proteaseinhibitor
PR	Duale Therapie, entspricht der Therapie mit pegyliertem Interferon und mit Ribavirin
RBV	Ribavirin
Relapse	Rückfall nach vorherigem virologischen Ansprechen
RNA	Ribonucleic acid; dt. Ribonukleinsäure
RVR	Rapid virological response; dt. Schnelles virologisches Ansprechen
SVR	Sustained virological response; dt. Ausheilung
Thr	Thrombozyten
TT	Triple Therapie

TVR	Telaprevir
TW	Therapiewoche
Tü	Tübingen
u.a.	unter anderem
u.v.m.	und vieles mehr
vs.	versus; dt. gegenübergestellt
w	weiblich
WHO	World Health Organisation; dt. Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
$2\log_{10}$	Abfall um 2 Stufen in der logarithmischen Darstellung, entspricht dem Faktor 100
μl	Mikroliter
\pm	zuzüglich/abzüglich

1 Einleitung

Die chronische Hepatitis C Virusinfektion stellt ein globales Gesundheitsproblem dar. Weltweit sind etwa 71 Millionen (**World Health Organization (WHO) 09/2019 (1)**), in Deutschland ca. 300.000 Menschen (**Leberhilfe 2016 (2)**) chronisch mit dem **Hepatitis C Virus (HCV)** infiziert (2) (3) (4) (5). Häufig sind Ansteckungszeitpunkt und -ursache kaum nachvollziehbar, da die akute Infektion meist ohne auffällige spezifische Symptome verläuft (6). Die Prävalenz ist inhomogen von ca. 2,3% in den östlichen Mittelmeerregionen oder ca. 1,5% im europäischen Raum (**WHO 2015 (1)**). Betroffen sind dabei insbesondere medizinisches Personal, Drogenabhängige, Gefängnisinsassen und Patienten, welche vor 1990 kontaminierte Blutprodukte oder Organe erhielten (1) (3) (7) (8) (9) (10).

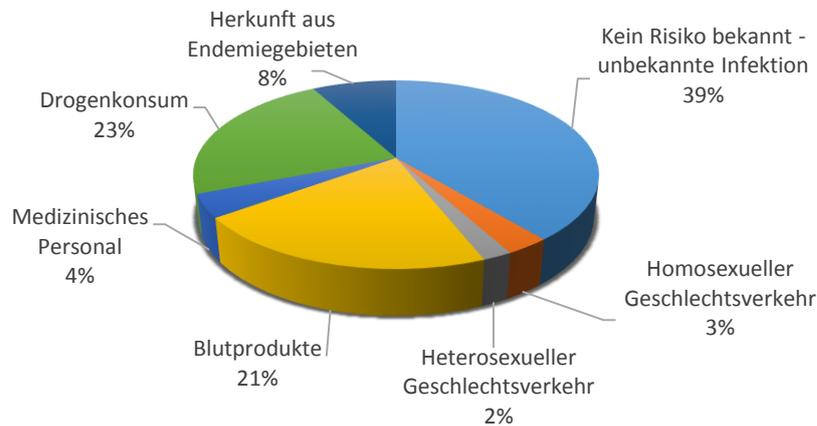


Abbildung 1 Risikogruppen einer Hepatitis C Virusinfektion (11)

Die Tortengrafik stellt verschiedenfarbig den prozentualen Anteil der verschiedenen Risikogruppen bei der Infektion mit dem Hepatitis C Virus dar

1.1 Virushepatitiden A-E

1.1.1 Definition einer Hepatitis

Der Begriff Hepatitis setzt sich aus dem griechischen Wortstamm „hépar“ (dt. „Leber“) und der lateinischen Suffix „itis“ (dt. „Entzündung“) zusammen. Die Hepatitis bezeichnet eine Leberentzündung unabhängig von möglichen Ursachen.

1.1.2 Ätiologie

Die Prozesse, welche zu einer Hepatitis führen können, sind vielfältig. Die häufigste Ursache ist eine Virusinfektion. Dabei unterscheidet man die fünf klassischen Hepatitisviren (A-E) und die nicht hepatogenen Viren, welche eine Begleit-hepatitis auslösen können (z.B. Herpes oder Mumps) (11) (12) (13) (14) (15).

Infektionswege der klassischen Hepatitisviren:

- Hepatitis A Virus: fäkal-oral über kontaminierte Lebensmittel
- Hepatitis B Virus: sexuelle, parenterale bzw. perinatale Infektion
- Hepatitis C Virus: hohe Infektionswahrscheinlichkeit über parenteralen Weg über kleine Blutmengen, geringere über vertikale Infektion (Mutter-Kind perinatal) bzw. sexuelle Kontakte
- Hepatitis D Virus: unvollständiges Virus, welches die Hüllproteine des Hepatitis B Virus benötigt
- Hepatitis E Virus: fäkal-oral sowie parenterale Infektionswege

Daneben sind weitere Hepatitisarten zu differenzieren:

- Physikalische Formen z.B. traumatisch bedingt
- Toxische Formen z.B. medikamenten-/drogeninduziert (z.B. Diclofenac)
- Immunpathologische Formen z.B. Autoimmunhepatitis
- Extrahepatische Formen z.B. kardiale Hepatitis (Stauungshepatitis)
- Angeborene Ursachen z.B. Hämatochromatose

1.2 Hepatitis C Virus

1.2.1 Struktur und Wirkungsweise

Das Hepatitis C Virus ist ca. 30-60 **Nanometer** (nm) groß und besteht aus einem linearen einzelsträngigen Ribonukleinsäure (engl. **ribonucleic acid**; RNA) Genom aus etwa 9.500 Nukleotiden. Dieses wird vollständig von einer Lipidmembran und Hüllproteinen umgeben. Das HCV wurde aufgrund seiner Ähnlichkeiten in der Genomorganisation und dem Replikationsmechanismus zu der Virenfamilie der

Flaviviridae zugeordnet. HCV stellt darin eine eigene Gattung dar, da es im Gegensatz zu den humanen Flaviviren einen differenten Infektionsmechanismus und eine hohe Chronifizierungsrate aufweist (3) (5) (14) (16) (17).

Im Vergleich zu anderen einzelsträngigen RNA Viren ist die RNA von HCV hoch variabel. Bei der Virenreplikation über eine RNA-Polymerase entstehen viele Modifikationen pro Nukleotid und Replikation. Die RNA-Polymerase liest die RNA Sequenz sehr ungenau ab und verfügt über keine Reparaturmechanismen, wodurch sich in der Wirtszelle viele unterschiedliche Varianten der ursprünglichen RNA Sequenz entwickeln. In der Folge entsteht eine ausgeprägte genetische Variabilität, welche Impfungen limitiert und keine Immunität hinterlässt (3) (14) (16) (18) (19). Diese Variationen, sogenannte Quasispezies, unterteilt man in sechs Genotypen (1-6) mit über 100 Subtypen (a, b, c, ...), welche in ihrer Nukleotidsequenz divergieren. Sie unterscheiden sich nicht in der Art und Gravität der Erkrankung, jedoch in ihrem Therapieansprechen: so spricht z.B. Genotyp 1 schlechter als Genotyp 2 und 3 auf eine antivirale Behandlung mit **pegyliertem Interferon** (Peg IFN) und **Ribavirin** (RBV) an (5) (11) (12) (20) (21).

1.2.2 Pathophysiologie

Die Hepatitis C Viren sind im Blut und in geringen Konzentrationen in exokrinen Flüssigkeiten (z.B. Speichel, Schweiß) nachweisbar. Eine Infektion erfolgt über eine Penetration des Virus in die Leberwirtszelle und löst nachfolgend über Zytokinese die Virenfreisetzung aus. Das HCV ist wahrscheinlich nicht zytotoxisch, die nachfolgende Leberdestruktion erfolgt durch die körpereigene zelluläre Immunreaktion. Die Leberfibrose und ggf. nachfolgende Zirrhose als Endstadium sind auf die kontinuierlich ablaufende Leberdestruktion und Reparaturmaßnahmen zurückzuführen. Die Leberzirrhose, welche als Präkanzerose anzusehen ist, lässt sich in die kompensierte und dekomensierte Form differenzieren. Erstere ist durch eine ausreichende Leberfunktion, Zweitere durch Begleiterscheinungen wie Ikterus, portale Hypertension u.v.m. charakterisiert, welche die Lebenserwartung einschränken. 3-6% der zirrhotischen Patienten erkranken an einem hepatozellulären Karzinom, dessen molekulare Pathogenese bisher nicht vollständig geklärt ist. Zusammen mit einigen weiteren Viren (z.B. dem Hepatitis B

Virus) initiiert das HCV rund 15% aller Krebserkrankungen (2) (3) (5) (14) (16) (17) (20) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28).

1.2.3 Diagnostik

Klinische Untersuchungen

Klinisch wird eine akute (bis sechs Monate) und eine chronische HCV Infektion (ab sechs Monaten) unterschieden. Die Inkubationszeit beträgt zwischen zwei Wochen bis sechs Monaten. Die akute Hepatitis zeichnet sich durch unspezifische grippeähnliche Prodromi aus. Später folgen Anorexie, Übelkeit, Fieber oder Schmerzen im rechten Oberbauch. Nur 25% der Infizierten entwickeln einen Ikterus, was auf eine verstärkte immunologische Reaktion schließen lässt. Bei ca. 20% heilt die HCV Infektion spontan aus (2) (5) (17) (23) (24). Die Chronifizierung tritt bei ca. 80% der HCV Infizierten ein, davon entwickeln etwa 10% eine Leberzirrhose. Abhängig von Begleitfaktoren wie z.B. einer Koinfektionen mit HIV (**H**umanes **I**mmundefizienz **V**irus) bzw. **H**epatitis **B** (**V**irus; HBV) oder chronischem Alkoholabusus potenziert sich die Progredienz (5) (17) (23) (29).

Über pathologische Strukturveränderungen der Leber geben physische Untersuchungen (Lebergröße, -rand, -hautzeichen), Bluttests (u.a. Bilirubin, Leberenzyme), Bildgebung (Sonographie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) sowie Biopsien Aufschluss. Zur Fibroseklassifikation existieren mehrere unterschiedliche Fibrose-Scoringssysteme z.B. der Ishak Score (30). Ein anderes, mittlerweile klinisch etabliertes Verfahren ist die Bestimmung der Lebersteifigkeit z.B. mittels Fibroscan (25) (31).

Serologie

Oft kann bereits wenige Tage nach der Infektion die HCV RNA im Blut über eine **P**olymerase **C**hain **R**eaction (PCR) nachgewiesen werden. Die spezifischen HCV Antikörper sind ca. drei Monate postinfektiös mit Hilfe eines ELISA-Tests (**E**nzyme **L**inked **I**mmunosorbent **A**ssay) diagnostizierbar. Auch nach Infektionsausheilung verbleiben diese Antikörper über Jahre im Körper, so dass man durch deren Nachweis keinen Rückschluss auf die Virusaktivität ziehen kann. Über eine

quantitative PCR wird anschließend die HCV RNA Viruslast (HCV Genomäquivalenten/Milliliter [ml] Körperflüssigkeit) dargestellt und eine aktive von einer ausgeheilten HCV Infektion unterschieden (siehe Abbildung 2) (2) (3) (11) (32).

Die internationale Einheit (IE) gilt hier als Maßeinheit. Nach WHO Standards entspricht 1 IE/ml ca. 2,7 HCV Genomäquivalenten/ml. Eine direkte Umrechnung mit einem einheitlichen Konversionsfaktor ist leider aufgrund verschiedener Messmethoden nicht möglich (32) (33). Man definiert die Konzentration, welche gerade noch zuverlässig nachgewiesen werden kann als **lower limit of detection** (LLOD; entsprechend ca. 10 IE/ml). Eine Konzentration, welche mit einer festgelegten Genauigkeit gemessen werden kann, wird als **lower limit of quantitation** (LLOQ; entsprechend ca. 15 IE/ml) bezeichnet (34) (35).

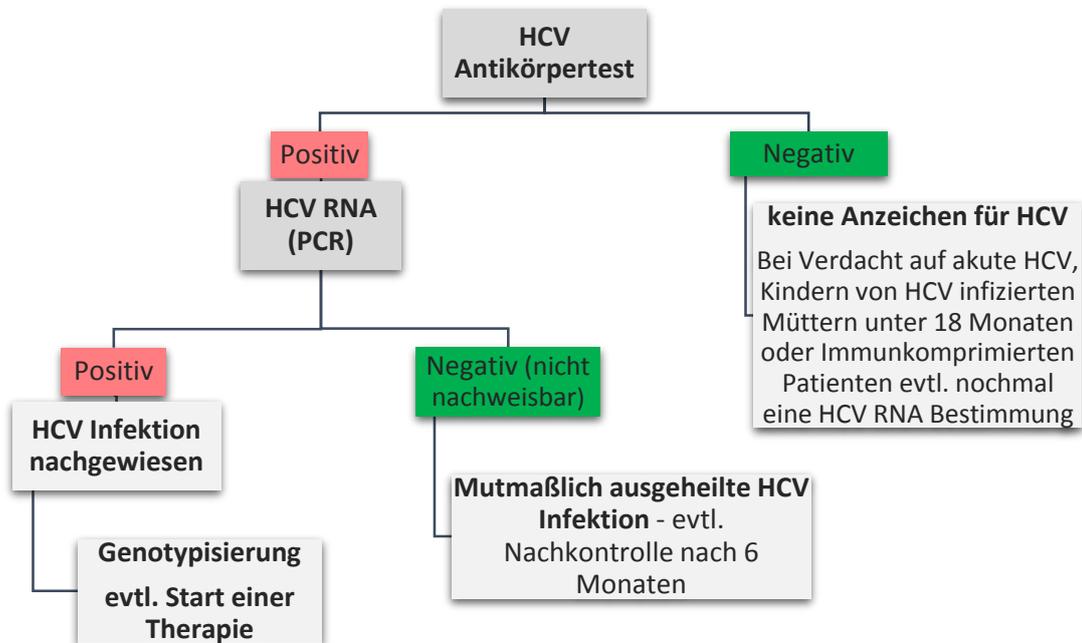


Abbildung 2 Diagnose der Hepatitis C Virus Infektion (11)

Die Abbildung beschreibt das Testverfahren der HCV Infektion. Erst bei Nachweis des HCV Antikörpertests sowie der HCV RNA (PCR) gilt die Hepatitis C als nachgewiesen

HCV: Hepatitis C Virus; **RNA:** Ribonuclein acid; **PCR:** Polymerase Chain Reaction; **evtl:** eventuell

1.2.4 Therapieverfahren vor der Einführung von Boceprevir und Telaprevir

Das HCV wurde vor 1988 als Non-A-Non-B-Hepatitisvirus bezeichnet. Aufgrund seiner geringen Größe konnte es erst 1988 durch Michael Houghton und Kollegen nachgewiesen werden (36). Vor 1990 wurde HCV mit **Interferon** (IFN) behandelt, ab 1990 wurde IFN alpha, mit einem Heilungserfolg von ca. 20%

eingesetzt (37). Durch die Kombination mit **Ribavirin** (RBV) 1997 stieg die dauerhafte Viruseliminationsrate (38-43%). Die Pegylierung des IFN ab 2000 steigerte die Halbwertszeit. HCV wurde zu dieser Zeit mit einer individuell verkürzbaren 48-wöchigen Therapie aus Peg IFN alpha und RBV (PR = **Peg IFN + RBV**) behandelt und konnte bei 50-60% (Genotyp 1) die Virusreplikation inhibieren (5) (13) (14) (16) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48).

HIV und chronische HBV Infektionen werden bereits seit den 1990ern mit „**Direct acting Antiviral Agents**“ (DAA) therapiert. Auch bei HCV wurde intensiv nach HCV wirksamen DAAs geforscht. Man differenziert Polymerase-, NS5A- und **Proteaseinhibitoren** (PI). Mit den PI **Boceprevir** (BOC) bzw. **Telaprevir** (TVR) konnten diese schließlich in die HCV Behandlung integriert werden (Triple Therapie aus Peg IFN + RBV + PI) (3) (10) (11) (13) (38) (39) (47) (49) (50) (46) (51) (52) (53).

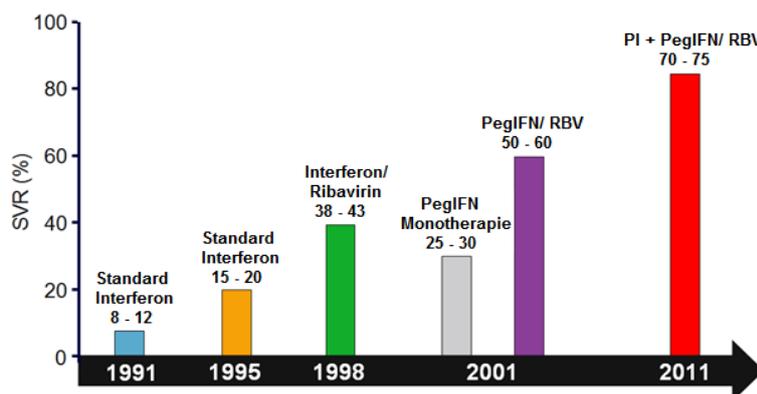


Abbildung 3 Vergleich der Ausheilungsraten der verschiedenen Hepatitis C Virus Therapieformen von 1991 bis 2011 (37) (38) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (54)

Die Säulengrafik zeigt die Hepatitis C Virus Ausheilungsraten (SVR in %) im Bezug zu verschiedenen Jahren mit unterschiedlichen Standardtherapien

SVR: Sustained virological response; Virusfreiheit; **Peg IFN:** Pegyliertes Interferon; **RBV:** Ribavirin; **PI:** Proteaseinhibitor

1.2.5 Definition der viralen Therapieansprechformen

Entsprechend des initialen und quantitativen Ansprechens des HCV auf die **Triple Therapie** (TT) kann ein mögliches Behandlungsergebnis in Abhängigkeit von den **Therapiewochen** (TW) ermittelt werden (46) (47) (50) (51) (55) (56) (57).

In der nachfolgenden Abbildung 4 sind die verschiedenen Reaktionen der HCV Viruslast während und nach dem Behandlungsverlauf dargestellt. Man unterscheidet hierbei die laufende Therapie bis zum medikamentösen Therapieende

nach max. 48 TW (**End of therapy, EOT**) sowie die Zeit der Nachfolgeuntersuchungen. Die Viruslast ist in der y-Achse im logarithmischen Maßstab aufgezeigt, um den großen Spannungsbereich sinnvoll zu überdecken. Wir bewegen uns in der y-Achse um den Faktor 10 je Stufe (\log_{10}). 1 entspricht dem gerade nachweisbaren LLOD von 10 IE/ml. Die x-Achse beschreibt die Therapiedauer (TW).

Ansprechen unter laufender Therapie (siehe Abbildung 4):

- **Rapid virologic response - RVR** (hellblaue Linie):
rascher HCV RNA-Abfall < LLOD zur TW 8 (BOC) bzw. 4 (TVR)
 - **extended rapid virologic response - eRVR** (dunkelblaue Linie):
HCV RNA < LLOD zur TW 8 + 24 (BOC) bzw. 4 + 12 (TVR)
- **Early virologic response - EVR** (orangene Linie):
HCV RNA-Abfall zu TW 12 (TVR) um mind. Faktor 100 ($2\log_{10}$ Stufen) bzw. HCV RNA < LLOD zu TW 8 (BOC) bzw. 12 (TVR)

Differenzierung zwischen

- **partieller EVR**: HCV RNA > LLOD zu TW 12
- **complete early virologic response**: HCV RNA zu TW 12 < LLOD
- **Breakthrough** (lilafarbene Linie):
Wiederanstieg der HCV RNA > Faktor 10 (\log_{10} Stufe) bzw. HCV RNA > LLOD nach komplettem virologischem Ansprechen
- **Non Response**:
 - HCV RNA-Abfall < Faktor 100 ($2\log_{10}$ Stufen) zu TW 12 und > LLOD zu TW 24 bzw.
 - HCV RNA bei BOC > 100 IE/ml zu TW 12 oder
TVR > 1000 IE/ml zu TW 4 oder 12

Differenzierung zwischen

- **Partielle Non Response** (dunkelgrüne Linie): HCV RNA-Abfall um mind. Faktor 100 zu TW 12, > LLOD zu TW 24 bzw. Therapieende
- **Null Response** (gelbe Linie): HCV RNA-Abfall < Faktor 100 bis TW 12

Virale Reaktion nach Therapieende:

- **Sustained virological response 24 - SVR 24** (rote Linie):
HCV RNA < LLOD 24 Wochen nach EOT

- **Sustained virologic response 12 - SVR 12:**
HCV RNA < LLOD 12 Wochen nach EOT
- **Relapse** (hellgrüne Linie):
HCV RNA < LLOD zu EOT, Wiederanstieg um mind. Faktor 10

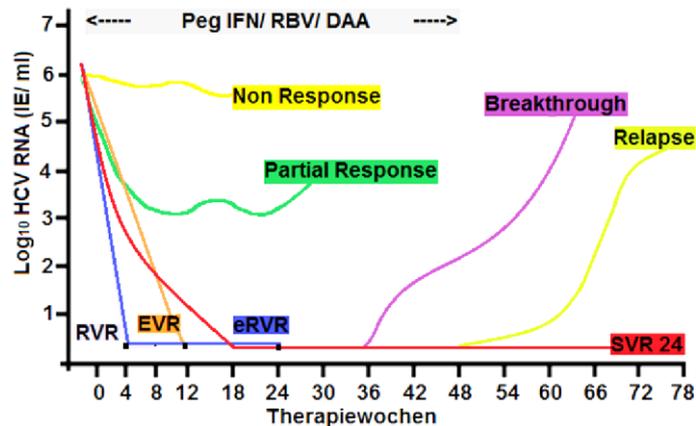


Abbildung 4 Therapieansprechformen während und nach der Hepatitis C Virustherapie
Die Grafik zeigt verschiedene HCV Ansprechformen im Therapieverlauf und nach Therapieende
Peg IFN: Pegyliertes Interferon, **RBV:** Ribavirin; **DAA:** Direct acting antivirals; **HCV:** Hepatitis C Virus; **RNA:** Ribonuclein acid; **IE:** internationale Einheit; **RVR:** Rapid virologic response; **EVR:** Early virologic response; **eRVR:** extended rapid virologic response; **SVR 24:** Sustained virological response 24

1.3 Die Proteaseinhibitoren der ersten Generation: Boceprevir und Telaprevir

Die Proteaseinhibitoren der ersten Generation für die HCV Therapie Boceprevir und Telaprevir sind 2011 (BOC 18.07.2011; TVR 21.09.2011) von der European Medicine Agency nach großen Phase III Studien (BOC: SPRINT2, RESPOND2; TVR: ADVANCE3, REALIZE4, ILLUMIATE5) auf dem Markt zugelassen worden (38) (39) (46) (47) (49) (50) (51) (58).

1.3.1 Struktur und Wirkungsweise

Boceprevir

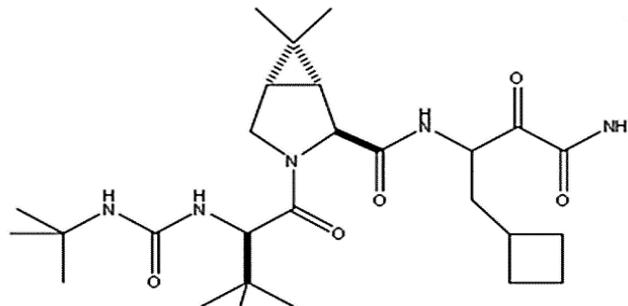


Abbildung 5 Boceprevir chemische Strukturformel (121)

H: Wasserstoff; N: Stickstoff; O: Sauerstoff; NH₂: Aminogruppe

BOC ist der erste virostatisch wirksame Arzneistoff der Substanzklasse HCV Proteaseinhibitoren. Im Juli 2011 wurde BOC als Victrelis® (MSD Merck, Sharp & Dohme) in der Europäischen Union (EU) für die kombinierte Behandlung der chronischen HCV Infektion Genotyp 1 mit Peg IFN alpha und RBV zugelassen. BOC inhibiert die NS3-Protease des HCV und unterdrückt damit die Virusreplikation (40) (46) (51) (59) (60) (61) (62) (63).

Telaprevir

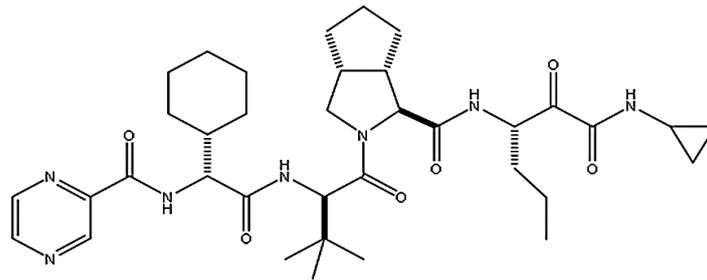


Abbildung 6 Telaprevir chemische Strukturformel (121)

H: Wasserstoff; N: Stickstoff; O: Sauerstoff; NH: Ammoniak

TVR wurde im September 2011 in der EU als Incivo® (Janssen-Cilag International N.V.) zur Therapie der chronischen HCV Infektion Genotyp 1 in Kombination mit der dualen Standardtherapie zugelassen. Pharmakologisch ist seine Wirksamkeit stark von seiner Molekülstruktur abhängig. Als Arzneimittel wird die wasserfreie kristalline Modifikation verwendet, welche die NS3-4A-Serinprotease des HCV, folglich die Virusreplikation inhibiert (40) (47) (49) (50) (46) (51) (52) (53) (58).

1.3.2 Antivirales Therapieschemata entsprechend der Zulassung

Entsprechend der europäischen und deutschen Zulassung wird die Triple Therapie mit Peg IFN, RBV und dem PI für max. 48 TW durchgeführt. Die Behandlung wird abhängig von dem Leberfibrosegrad, dem Vortherapiestatus und dem erreichten Behandlungserfolg kontinuierlich angepasst. Die drei Nachuntersuchungen nach drei, sechs und neun Monaten nach EOT haben eine hohe Wertigkeit: Die Ausheilung (SVR 24) der HCV Infektion ist definiert durch eine nicht nachweisbare HCV RNA (RNA < LLOD) sechs Monate nach EOT (58) (64) (65). Die Richtlinien zur Therapieverkürzung sind unter 1.3.2.3 „Voraussetzungen zur Therapieverkürzung“, die Richtlinien zum Therapieabbruch unter 1.3.2.4 „Indikationen zum Therapieabbruch“ aufgeschlüsselt.

1.3.2.1 Therapieschema Boceprevir

Die BOC TT startet mit einer dualen vierwöchigen Einleitungsphase (**Lead-in**; LI; mit Peg IFN + RBV), um die Viruslast möglichst weit zu senken, sodass sich bei der Zugabe von BOC seltener Resistenzen bilden. BOC wird für maximal 44 TW hinzugefügt (LI + 44 TW [PR + PI] = 48 TW). Patienten mit Leberzirrhose und/oder Null Response bei einer PR Vortherapie werden für eine maximale Therapiedauer selektiert (66) (64) (65).

Medikamente und Dosierung (siehe Tabelle 1)

Die verwendeten Medikamente sind:

- Victrelis® (Boceprevir; MSD)
- Pegasys® (Peginterferon α 2a; Roche) oder PegIntron® (Peginterferon α 2b; MSD) (einmal/Woche)
- Copegus® (Ribavirin; Roche) oder Rebetol® (Ribavirin; MSD) (gewichtsadaptierte Dosis, auf zwei Tagesdosen verteilt).

Tabelle 1 Victrelis® Information (Stand Lauertaxe: 01.11.2011) (65)

Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten für 12 Wochen ^{2; 3}
Hartkapseln	3 x 800 mg alle 8 Stunden	31.894, 32 € + Peg IFN α + RBV

mg: Milligramm; **Peg IFN α :** Pegyliertes Interferon α ; **RBV:** Ribavirin

¹ Dosierung gemäß Produktinformation

² Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

1.3.2.2 Therapieschema Telaprevir

Die TVR Therapie beginnt direkt mit einer zwölfwöchigen Dreifachmedikation (Peg IFN + RBV + TVR), gefolgt von einer maximal 36-wöchigen PR Therapie (12 TW [PR + PI] + max. 36 TW PR). TVR Patienten mit Leberzirrhose und/oder Null oder partieller Response bei einer PR Vortherapie werden für die maximale Behandlungsdauer ausgewählt (64) (65) (67) (68).

Medikamente und Dosierung (siehe Tabelle 3)

Die verwendeten Medikamente sind:

- Incivo® (Telaprevir; Janssen-Cilag)
- Pegasys® (Peginterferon α 2a; Roche) oder PegIntron® (Peginterferon α 2b; MSD) (einmal/Woche)
- Copegus® (Ribavirin; Roche) oder Rebetol® (Ribavirin; MSD) (gewichtsadaptierte Dosis, auf zwei Tagesdosen verteilt).

Tabelle 2 Incivo ® Information (Stand Lauertaxe: 15.01.2012) (67)

Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten für 12 Wochen ²
Hartkapseln	3 x 750 mg alle 8 Stunden	36.649, 80 € + Peg IFN α + RBV

mg: Milligramm; **Peg IFN α:** Pegyliertes Interferon α; **RBV:** Ribavirin

¹ Dosierung gemäß Produktinformation

² Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat)

1.3.2.3 Voraussetzungen zur Therapieverkürzung

In Abhängigkeit vom Vortherapiestatus, dem individuellen Behandlungsansprechen und dem Leberfibrosegrad kann eine Therapieverkürzung erwogen werden (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8). Eine sehr wichtige Komponente stellt dar, dass die HCV RNA unter die Erfassungsgrenze (LLOD) fällt (58).

Voraussetzung zur Boceprevir Triple Therapieverkürzung

Es gelten die Regeln zur Therapieverkürzung wie z.B. die Response gesteuerte Therapie (59):

- Therapienaive Patienten mit einer Viruslast
 - unter der Erfassungsgrenze LLOD in TW 8 können auf 28 Wochen verkürzt (4 TW LI + 24 TW [PR + PI] = 28 TW).
 - unter LLOD zwischen TW 8 und TW 24 sowie ohne Leberzirrhose (Ishak Score < 5) hatten, können nach der 36. TW BOC absetzen, müssen jedoch eine zwölfwöchige duale Behandlung weiterführen (4 TW LI + 32 TW [PR + PI] + 12 TW PR = 48 TW)

- vortherapierte Patienten mit einer Viruslast unter LLOD zu TW 8 können die TT auch nach 28 TW beenden (4 TW LI + 24 TW [PR + PI] = 28 TW).
- Patienten mit einer PR Vortherapie, einer nicht nachgewiesenen Leberzirrhose (Ishak Score < 5) und einer Viruslast unter LLOD zur 24. TW können BOC nach der 36. TW absetzen, müssen allerdings bis zur 48. TW die duale Therapie fortsetzen (4 TW LI + 32 TW [PR + PI] + 12 TW PR = 48 TW) (69) (70).
- Patienten mit Leberzirrhose bzw. mit einer Non Response in der PR Vortherapie müssen BOC bis TW 48 einnehmen (4 TW LI + 44 TW [PR + PI] = 48 TW).

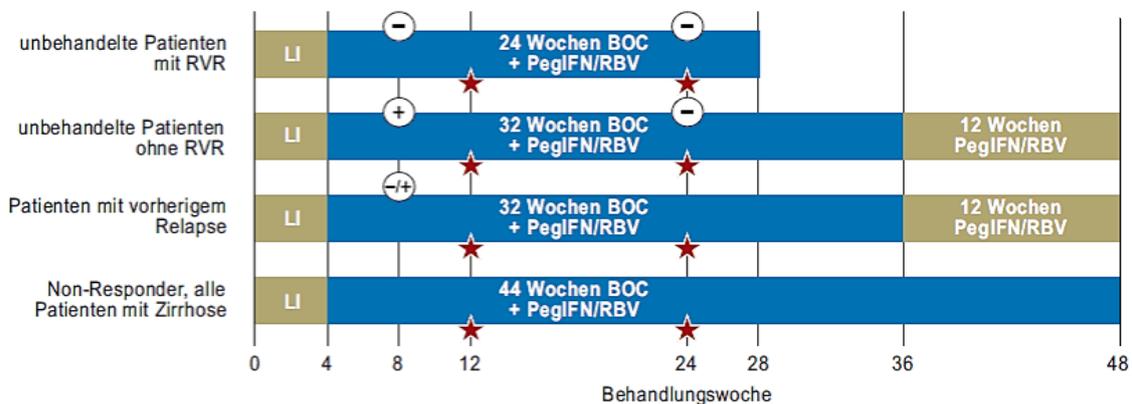


Abbildung 7 Therapiealgorithmus einer Triple Therapie mit Boceprevir bei unbehandelten und vorbehandelten Patienten mit Hepatitis C Virus Genotyp 1 Infektion (58).

In der Balkengrafik sieht man farblich hinterlegt die Dreifachtherapie, die Einleitungsphase (LI) sowie die duale Behandlung nach 36 Therapiewochen.

BOC: Boceprevir; **Peg IFN:** Pegyliertes Interferon; **RBV:** Ribavirin; **RVR:** rapid virologic response; **LI:** Lead in; **-** HCV RNA < 10 IE/ml; **+** HCV RNA > 10 IE/ml; **★** Stoppregele

Voraussetzung zur Telaprevir Triple Therapieverkürzung

Für die TVR Therapie gelten die Regeln zur Therapieverkürzung einschließlich der Response gesteuerte Therapie (59):

- Therapienaive Patienten und solche mit einem Relapse in der PR Vortherapie, welche zur 4. TW eine HCV RNA unter LLOD aufweisen, können die TT auf 24 TW verkürzen (12 TW [PI + PR] + 12 TW PR = 24 TW).
- Für alle anderen Patienten ist eine Therapieverkürzung nicht vorgesehen.

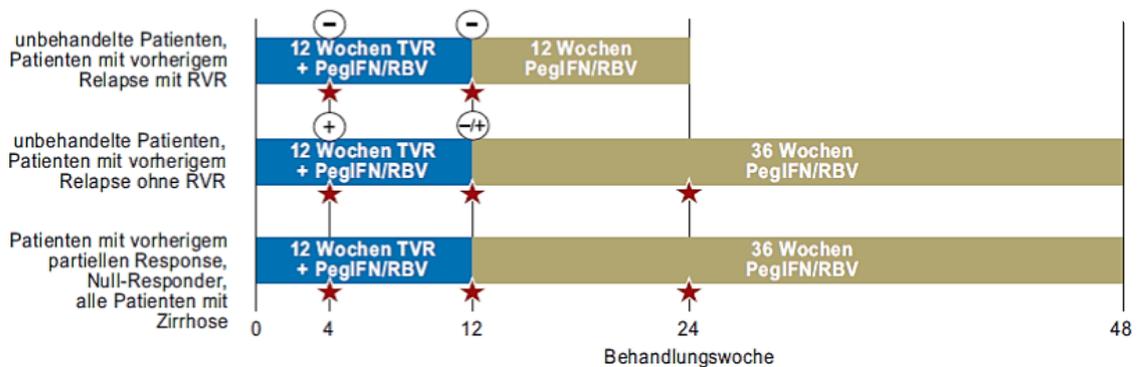


Abbildung 8 Therapiealgorithmus einer Triple Therapie mit Telaprevir bei unbehandelten und vorbehandelten Patienten mit Hepatitis C Virus Genotyp 1 Infektion (58)

In der Balkengrafik sieht man verschieden farbig hinterlegt die Dreifachtherapie sowie die duale Behandlung nach 12 Therapiewochen.

TVR: Telaprevir; **Peg IFN:** Pegyliertes Interferon; **RBV:** Ribavirin; **RVR:** rapid virologic response; - HCV RNA < 10 IE/ml; + HCV RNA > 10 IE/ml; ★ Stoppregeln

1.3.2.4 Indikationen zum Therapieabbruch

Der entscheidende Parameter für den Therapieabbruch ist die HCV RNA. Nachfolgende Szenarien bedingten den unmittelbaren Therapieabbruch (58):

- 12 TW ohne Viruslastreduktion um mind. Faktor 100 (2 log₁₀ Stufen) von der ursprünglichen Viruslast (Null Response)
- HCV RNA Abfall von mind. Faktor 100, zu jedem Zeitpunkt danach HCV RNA über LLOD (partielle Response)
- Wiederanstieg der HCV RNA um Faktor 10 (1 log₁₀ Stufe) (Breakthrough)
- Wiederanstieg der HCV Viruslast über
 - 100 IE/ml bei BOC zu TW 12 oder später
 - 1000 IE/ml bei TVR zu TW 4 oder später (71)
- HCV RNA über LLOD zu TW 24.

1.4 Fragestellung

Mit der vorliegenden retrospektiven Analyse über die Triple Therapie der Hepatitis C Virusinfektion, Genotyp 1, mit den Proteaseinhibitoren der ersten Generation Boceprevir oder Telaprevir in Kombination mit Ribavirin und pegyliertem Interferon sollen am Patientenkollektiv des Tübinger Universitätsklinikums, Abteilung Innere Medizin I, die

- Therapieeffizienz – entsprechend der Virusfreiheit 24 Wochen (SVR 24) nach Ende der Behandlung - sowie die
- Prädiktoren für das Therapieansprechen, die
- begleitenden Nebenwirkungen sowie deren Behandlung, einschließlich der subjektiven Beurteilung durch die Patienten, untersucht und
- mit den Ergebnisse der Zulassungsstudien verglichen werden.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Die Triple Therapie (TT) mit **Boceprevir** (BOC) bzw. **Telaprevir** (TVR), pegyliertem Interferon und Ribavirin wurde als retrospektive Untersuchung an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin I, durchgeführt. Es wurden Patientendaten analysiert, deren Behandlung im Zeitraum vom Juli 2011 bis Mai 2012 begonnen wurde. Die Therapie mit den **Proteaseinhibitoren** (PI) der ersten Generation war nur für den **Hepatitis C Virus** (HCV) Genotyp 1 zugelassen. Das virale Ansprechen der anderen Genotypen auf diese PI hatte sich in den Zulassungsstudien als gering dargestellt. Vierwöchentlich war ein Wiedervorstellungstermin zur Kontrolle des viralen Therapieansprechens, der Behandlungsdurchführung und der Weiterbehandlung angesetzt.

2.2 Patienten der Real Life Kohorte

In der Tübinger TT wurden die Patientendaten von 131 Männern und Frauen untersucht, welche an der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1a bzw. b, erkrankt waren. Hiervon wurden die ersten 29 Patienten mit BOC behandelt. Ab September 2011 wurde den weiteren 102 Erkrankten das neu zugelassene TVR verabreicht. Das Ungleichgewicht beider PI Gruppen ist darauf zurückzuführen.

2.3 Auswahlkriterien

Alle 131 Tübinger Patienten wurden anhand der nachfolgend aufgezählten Auswahlkriterien für die Therapie mit den PI der ersten Generation ausgewählt. Kontraindikationen sind grundsätzlich (72) (73) (74) (75):

- Alter unter 18 Jahren,
- bestehende Schwangerschaft bzw. Stillzeit,
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder sonstige Bestandteile.

Nachfolgend sind die Parameter aufgezählt, welche die Teilnahme an der TT mit den jeweiligen Medikamenten limitieren:

Boceprevir (BOC) (72)

- Autoimmunhepatitis,
- parallele Medikation von Wirkstoffen, deren Clearance von CYP3A4/5 abhängig sind z.B. Midazolam, Triazolam, oder Simvastatin.

Telaprevir (TVR) (73)

- mittelgradige oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C, Score ≥ 7),
- dekompensierte Lebererkrankung,
- parallele Medikation mit Wirkstoffen,
 - deren Ausscheidung von CYP3A abhängig ist wie z.B. Chinidin, Simvastatin oder Triazolam, bzw.
 - welche die CYP3A stark induzieren z.B. Rifampicin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder
 - der Klasse-Ia/III-Antiarrhythmika, außer intravenös verabreichten Lidocain.

Pegyliertem Interferon (Peg IFN) (74)

- schwere vorbestehende Herzerkrankung, einschließlich instabiler Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten,
- HIV Patienten mit Zirrhose und einem Child-Pugh-Wert ≥ 6 , der nicht medikamentös bedingt ist,
- parallele Therapie mit Telbivudin.

Ribavirin (RBV) (75)

- schwere vorbestehende Herzerkrankung, einschließlich instabiler Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten,
- Hämoglobinopathien (z.b. Sichelzellanämie).

2.4 Retrospektive Auswertung

Für die retrospektive Analyse wurden die Behandlungsdaten von 131 chronisch mit HCV, Genotyp 1a bzw. 1b, infizierten Patienten mit BOC oder TVR in Kombination mit Peg IFN und RBV analysiert. Die Auswertung der Tübinger Ergebnisse hat zeitnah zu den jeweiligen Therapien stattgefunden. Die Erkenntnisse hieraus wurden in den gemeinsamen Veröffentlichungen („Efficacy and safety of telaprevir (TVR) triple therapy in a ‚real-life‘ cohort of 102 patients with HCV genotyp 1: Interim analysis after 24 weeks of treatment“ im Journal of Viral Hepatitis (2014) (76) und „First-generation protease inhibitor-triple therapy: SVR 24, safety, and predictors of response in a large single center cohort“ im Virology Journal (2015) (77)) beschrieben. Diese Arbeit dient als Zusammenfassung der Ergebnisse.

2.5 Anamnesedaten

Folgende analyserelevante Daten wurden aus der Universitätsdatenbank und der Patientenakte entnommen:

- Alter
- Geschlecht (**m**ännlich [m]/ **w**eiblich [w])
- Gewicht in **K**ilogramm (kg)
- Vortherapiestatus
- Hepatitis C Virus Genotyp (1a/1b)
- Hepatitis C Viruslast
- Leberhistologie mit Ishak Score Werten
- Blutwerte
- Therapiebedingte Begleiterscheinungen
- Medikamente (Begleitmedikation und Dosisanpassungen)

2.6 Kontrolluntersuchungen und Blutwerte

Die Blutwerte wurden im Zentrallabor der Medizinischen Klinik ausgewertet. Im Fokus der retrospektiven Analyse lagen die Hepatitis C Ausgangs- sowie Verlaufsviruslast und die hämatologischen Werte. In Abhängigkeit von der Höhe ihrer Ausgangsviruslast werden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt:

Patienten mit einer hohen Ausgangsviruslast von über 800.000 IE/ml (internationale Einheit/Milliliter) und einer geringeren Viruslast (≤ 800.000 IE/ml).

2.7 Visitenbogen zu therapiebezogenen Begleiterscheinungen bei Telaprevir

Zur weiterführenden Diagnostik und Beurteilung des Sicherheitsprofils wurde im Rahmen der TVR Studie ein Patientenfragebogen entwickelt (siehe Anhang). Die Patienten waren angehalten, Symptomatik, Häufigkeit, Dauer und Intensität der Begleiterscheinungen nach eigenem Ermessen mit einem Wert von 1-10 einzustufen. Zum Teil wurde die Befragung telefonisch durchgeführt, da einige Patienten die TT zum Zeitpunkt der Erhebung bereits abgeschlossen hatten.

2.8 Statistische Methoden

Für die Auswertung wurden Microsoft® Office Excel® und IBM SPSS Statistics, Version 21, der Softwarefirma IBM und GraphPad PRISM 6.0 von GraphPad Software, Inc. angewandt. Mit Fisher's exact test wurden Merkmalspaare auf einem Signifikanzniveau (α) verglichen, die sich in jeweils einem Merkmal unterscheiden. Es wird dabei ein α Wert von 5% zugrunde gelegt, weil sich dieser in medizinischen Anwendungen als sinnvoll herausgestellt hat, um einen Kompromiss zwischen Trennschärfe und Irrtumswahrscheinlichkeit (p Wert) zu bekommen. Der berechnete p Wert gibt einen Hinweis, ob die Unterscheidung statistisch signifikant ist, entsprechend dann, wenn p kleiner α ist ($p < 0,05$) und wird nach dem Verfahren von Agresti berechnet (78) (79). Zur besseren Übersichtlichkeit sind nachfolgend im Text und in den Tabellen statistisch signifikante p Werte des Fisher's exact test fett dargestellt. Kenngrößen wurden in Kontingenztafeln zusammengefasst, quantitative Merkmale in Säulen- oder Kreisdiagrammen dargestellt.

3 Ergebnisse der Tübinger Kohorte

Die Triple Therapie Ergebnisse mit **Boceprevir** (BOC) bzw. **Telaprevir** (TVR) konnten von 126 der 131 **Hepatitis C Virus** (HCV) Patienten bis zum Ende des Nachuntersuchungszeitraums verfolgt werden. Von den fünf nicht auswertbaren Patienten konnte einer zumindest zum medikamentösen Therapieende (**End of therapy; EOT**) und zwei andere zu SVR 12 (**sustained virological response** - 12 Wochen nach EOT) zugeordnet werden. SVR 24 (Ausheilung 24 Wochen nach EOT) konnte bei diesen wegen Nichterscheinens folglich nicht beurteilt werden.

3.1 Demographische Daten

Das Patientenkollektiv der Triple Therapie (TT) bestand zum Großteil aus Männern (BOC: 20/29, 69%; TVR: 53/102, 52%) unter 60 Lebensjahren (BOC: 24/29, 83%; TVR: 76/102, 75%). Patienten höheren Alters (BOC 5/29, 17%; TVR: 26/102, 25%) wurden zusätzlich gesondert betrachtet, siehe unter „Schwierig zu behandelnde“ Patienten.

Tabelle 3 Fallzahlen der Patientencharakteristik (64)

Allgemeine Anamnese	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Alter	Jahre ¹	50 (37,5-57,5)	53 (45,5 - 60)
Patient > 60 Jahre	n/N;%	5/29; 17%	26/102; 25%
Patient < 60 Jahre	n/N;%	24/29; 83%	76/102; 75%
Geschlecht (Anzahl)	m/ w/ gesamt	20/09/29	53/49/102

m: männlich; w: weiblich

¹ Die Werte sind im Median und 25-75 Perzentile (in Klammern) dargestellt

3.2 Therapierelevante Parameter

Die meisten Patienten wurden mit **Pegyliertem Interferon** (Peg IFN) α 2a (BOC 27/29, 93 %; TVR 96/102, 94 %) und mit einer initialen **Ribavirin** (RBV) Dosis von 1200 mg/Tag behandelt.

Tabelle 4 Behandlungsdaten für Boceprevir und Telaprevir (64)

Medikation	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Peg IFN α 2a/2b	n/N; n/N; %/ %	27/29; 2/29; 93/7	96/102; 6/102; 94/6
RBV Initiale Dosis	mg/Tag	1200 (1000-1200)	1200 (1000-1200)
RBV Initiale Dosis pro kg Körpergewicht	mg/kg/Tag ¹	15 \pm 2.6 (14,4-15,9)	14.6 (14,1-15,65) ²

mg: Milligramm; **kg:** Kilogramm; **Peg IFN α :** Pegyliertes Interferon α ; **RBV:** Ribavirin; \pm : zuzüglich/abzüglich

¹ Die Werte sind im Median und 25-75 Perzentile (in Klammern) dargestellt

² geringste Werte aufgrund fehlerhafter Medikamenteneinnahme (RBV 400 mg/Tag, Telaprevir 1125 mg/Tag)

Für die Therapieplanung sind insbesondere solche Charakteristika von Bedeutung, die die Therapieprognose positiv und die Behandlungssicherheit (negativ) beeinflussen. Diese sind nachfolgend beschrieben.

3.2.1 Vorherige Therapien

Die Mehrzahl der Patienten hatte bereits eine erfolgreiche HCV Vortherapie durchgeführt, die meisten eine duale Kombinationstherapie aus **Peg IFN** und **RBV** (PR). In der Tübinger Therapie wurden Patienten mit Null- bzw. Partial Response sowie Breakthrough in der PR Vorbehandlung als Non Responder zusammengefasst, um ausreichend große Gruppen zur Gegenüberstellung zu erhalten.

Tabelle 5 Fallzahlen des Vortherapie Status (77)

Vortherapie (letzte Behandlung ¹)	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Keine Vorbehandlung	n/N;%	9/29; 31%	24/102; 24%
Peg IFN + RBV, insgesamt	n/N;%	14/29; 48%	58/102; 57%
davon Peg IFN + RBV, Non Response	n/N;%	8/29; 28%	28/102; 27%
davon Peg IFN + RBV, Relapse	n/N;%	5/29; 17%	25/102; 25%
davon Peg IFN + RBV, unbekanntes Ansprechen	n/N;%	1/29; 3%	5/102; 5%
Nicht-PR insgesamt	n/N;%	6/29; 21%	20/102; 20%
davon Non-Peg IFN ± RBV, Non Response	n/N;%	4/29; 4%	9/102; 9%
davon Non-Peg IFN ± RBV, Relapse	n/N;%	2/29; 2%	9/102; 9%
davon Non-Peg IFN ± RBV, unbekanntes Ansprechen	n/N;%	0/29; 0%	2/102; 2%

Peg IFN: Pegyliertes Interferon; **RBV:** Ribavirin; **Nicht-PR:** nichtpegylierte Interferon Therapie mit bzw. ohne Ribavirin, nicht der PR-Therapie entsprechend, beinhaltet Interferon Alpha 2a und 2b sowie Consensus Interferon; **±:** zuzüglich bzw. abzüglich

¹ Behandlung mit der höchsten antiviralen Aktivität, vernachlässigbar im Falle einer geringen Dosis Peg IFN

3.2.2 Labordiagnostik und Leberhistologie

Hämatologische Werte

Aus der Vielzahl der Blutwerte wurden die beiden in der Tabelle 6 aufgezählten Werte zur genaueren Begutachtung ausgewählt, da sich diese relevant für die Therapieplanung und -sicherheit darstellten, siehe auch Kapitel 3.6.2.

Tabelle 6 Hämatologische Werte (77)

Laborwerte	Einheit	Normalwert m/w	Boceprevir	Telaprevir
Hämoglobin	g/dl ¹	11,5 -18 ²	15.3 (14.4-15.9)	14.7 (13.8-15.9)
Thrombozyten	tausend/ μ l ¹	150 – 300 ²	227 (182–259)	186 (143–257)

m: männlich; **w:** weiblich; **g:** Gramm; **dl:** Deziliter; **μ l:** Mikroliter

¹ Daten im Median und 25-75 Perzentile (in Klammern) dargestellt

² Quelle: (80) (81)

Nachfolgende TT Patienten (17/131, 13%) wurden gesondert betrachtet, da man sich von diesen aufgrund ihrer Thrombozytopenie genauere Aussagen zur Therapieeffizienz bzw. –sicherheit erwartete:

- 15 (15/17, 88%) mit einer moderaten Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100.000 pro Mikroliter [µl]). Drei derer wurden mit BOC (3/15, 20%) behandelt, alle anderen mit TVR (12/15, 80%). Einer dieser Patienten (1/15, 7%) hatte eine immunbedingte Thrombozytopenie.
- Zwei (2/17, 12%) mit einer gravierenden Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 50.000/µl).

Virale Charakteristik

In den Zulassungsstudien hatte sich gezeigt, dass die beiden Proteaseinhibitoren der ersten Generation nur für den Genotyp 1 gute SVR 24 Raten erzielen konnten. In der Tübinger TT sind die beiden Subgruppen genauer betrachtet worden, um festzustellen, ob sich dabei auch unterschiedliche Ansprechraten ergeben: 73% (96/131) der Patienten wurden mit dem HCV Genotyp 1b klassifiziert, 27% (35/131) mit dem Genotyp 1a (siehe Tabelle 7 und 17).

Tabelle 7 Fallzahlen der viralen Charakteristik (77)

Virale Charakteristik	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Genotyp 1a	n/N;%	7/29; 24%	28/102; 27%
Genotyp 1b	n/N;%	22/29, 76%	74/102; 73%
Ausgangsviruslast	IE/ml ¹ Mio	1.02 (0,503-4,005)	1.175 (462,250-3,075)
Ausgangsviruslast ≤ 800.000 IE/ml	n/N;%	11/29; 38%	35/102; 34%
Ausgangsviruslast ≥ 800.000 IE/ml	n/N;%	18/29; 62%	66/102; 65%
Ausgangsviruslast nicht vorhanden	n/N;%	0/29; 0%	1/102; 1%

IE: Internationale Einheit; ml: Milliliter

¹ Daten im Median und 25-75 Perzentile (in Klammern) dargestellt

Leberhistologie

Die Eingangsuntersuchungen ergaben, dass bereits vor Beginn der Triple Therapie einige der BOC und TVR Patienten eine Leberzirrhose (Ishak Score ≥ 5) entwickelt hatten. Es lag nicht von allen Patienten eine Leberhistologie vor.

Tabelle 8 Fallzahlen der Leberhistologie (77)

Lebererkrankung	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Leberhistologie vorhanden	n/N;%	17/29; 59%	60/102; 59%
Fibrose Wert	Ishak Score ¹	4 (2-5)	4 (2-5)
Aktivitätswert	Ishak Score ¹	7 (3-8)	8 (6-9)
Zirrhose (Ishak Score ≥ 5)	n/N;%	6/29; 21%	29/102; 28%
Klinische Anzeichen einer fortgeschrittenen Lebererkrankung, ohne histologische Befunde ²	n/N;%	1/29; 3%	5/102; 5%

¹ Daten im Median und 25-75 Perzentile (in Klammern) dargestellt

² z.B. Ösophagusvarizen, Aszites, eindeutige Ultraschallergebnisse einer portalen Hypertension oder Leberzirrhose

3.2.3 „Schwierig zu behandelnde“ Patienten

Patienten mit Leberzirrhose sowie diejenigen mit über 60 Lebensjahren wurden zusätzlich gesondert betrachtet, da sich hier wahrscheinlich genauere Aussagen zur Effizienz bzw. Sicherheit der TT treffen lassen. Durch die altersbedingten Komorbiditäten sowie der dadurch häufigeren Anwendung von mehreren Arzneimitteln treten meist verstärkt unerwünschte Begleiterscheinungen auf (82). Die reduzierte (hepatische) Clearance, bedingt durch die Leberzirrhose, verstärkt den Effekt weiter. Dadurch wird die TT bei diesen Patienten schnell limitiert.

Tabelle 9 Fallzahlen der „Schwierig zu behandelnden“ Patienten

Parameter	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Fibrose			
Leberzirrhose (Ishak Score ≥ 5)	n/N;%	7/29; 24%	34/102; 34%
Keine Leberzirrhose (Ishak Score < 5)	n/N;%	22/29; 76%	68/102; 67%
Alter			
Patient ≥ 60 Jahre	n/N;%	5/29; 17%	26/102; 25%
Patient < 60 Jahre	n/N;%	24/29; 83%	76/102; 75%
Fibrose und Alter			
Leberzirrhose Ishak Score ≥ 5 und ≥ 60 Jahre	n/N;%	2/29; 7%	10/102; 10%

3.3 Behandlungsergebnisse

3.3.1 Therapieergebnisse der Gesamtkohorte

Bei den 126 in der Tübinger Triple Therapie auswertbaren BOC und TVR Patienten konnte bei 75% (94/126) die Behandlung mit einer Ausheilung der HCV Infektion abgeschlossen werden (SVR 24). Bereinigt um die vier TVR und den einen BOC Patienten, die zu den letzten Kontrolluntersuchungen nicht erschienen sind, ergab sich ein Heilungserfolg für BOC von 64% (18/28) und für TVR von 78% (76/98). Trotz vorzeitigem Therapieabbruch konnten vier TVR (4/24; 17%) und ein BOC Patient (1/9; 11%) SVR 24 erreichen. Es kam bei 3% (4/131) aller behandelten Patienten während der Nachsorgeuntersuchungen zum Relapse und damit nicht zu einer Heilung der HCV Infektion.

Tabelle 10 Aufschlüsselung der Fallzahlen für Boceprevir und Telaprevir

Art des Therapieergebnisses	Einheit	Boceprevir	Telaprevir	Gesamte Kohorte
SVR 24	n/N;%	18/28;64%	76/98; 78%	94/126; 75%
Fehlende SVR 24 Daten	n/N;%	1/29; 3%	4/102; 4%	5/131; 4%
Non Response	n/N;%	3/29; 10%	7/102; 7%	10/131; 8%
Breakthrough	n/N;%	1/29; 3%	3/102; 3%	4/131; 3%
Relapse	n/N;%	3/29; 10%	1/102; 1%	4/131; 3%
Verfrühter Therapieabbruch	n/N;%	9/29; 31%	24/102; 24%	33/131; 25%

SVR 24: sustained virological response 24

Die nachfolgende Abbildung 9 stellt die Behandlungsergebnisse dar, die in der Tübinger TT mit BOC, TVR sowie der gesamten Kohorte erreicht wurden. Darin ist das unterschiedliche virologische Ansprechverhalten verschiedenfarbig in prozentualer Aufteilung aufgeschlüsselt. Patienten mit Breakthrough sind zu der Gruppe der Non Responder hinzugefügt. Gemessen an der SVR 24 Rate zeigt sich in der Gegenüberstellung eine 14% höhere Erfolgsrate von TVR (76/98, 78%) im Vergleich zu BOC (BOC 18/28, 64%). Diese höhere Wirksamkeit lässt sich im Wesentlichen auf die geringere Rückfallrate zurückführen (BOC 3/29, 10%, TVR 1/102, 1%). Die Unterschiede bei Patienten mit Non Response und Relapse fallen ebenfalls zu Gunsten von TVR aus.

Trotz des vorzeitigen TT Abbruchs konnte die HCV Infektion durch Fortsetzung der dualen Medikation in ähnlich vielen Fällen bei BOC und TVR ausgeheilt werden (BOC 1/29, 3%, TVR 4/102, 4%) (siehe 3.5.3 Wechsel zur „Dualen Therapie“). Diese Patienten sind in der Grafik dementsprechend nicht in der Gruppe Therapieabbruch zu finden, sondern bei SVR 24 dazugezählt.

Aufgrund der stark divergierenden Gruppengrößen der beiden PI Kohorten ist die statistische Absicherung eingeschränkt.

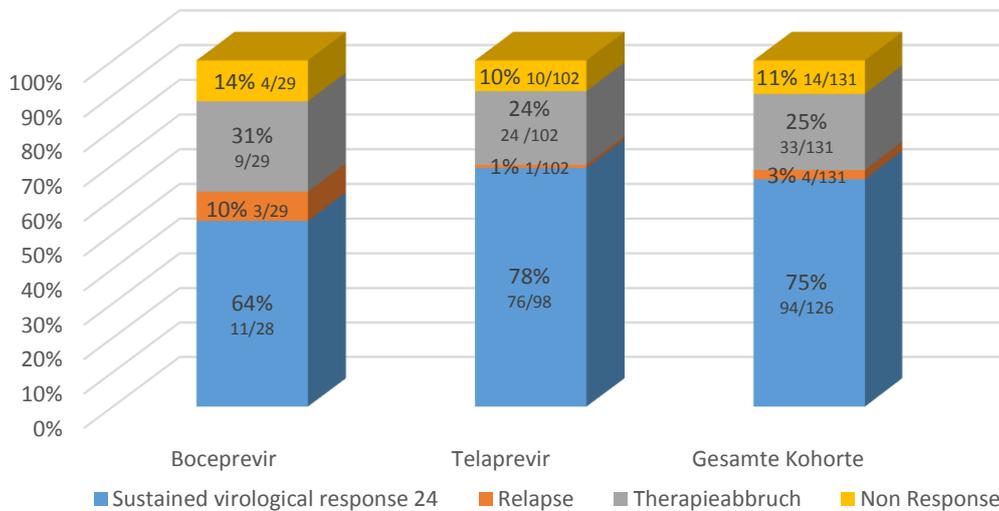


Abbildung 9 Virologische Reaktion von Boceprevir, Telaprevir und der gesamten Kohorte (77)
Die Säulengrafik stellt die verschiedenen virologischen Reaktionen in Prozent dar

3.3.2 Therapieergebnisse für die einzelnen Proteaseinhibitoren

Boceprevir

Von den 29 Patienten, die mit BOC therapiert wurden, konnten 18 (18/29, 64%) ausgeheilt werden, drei andere zeigten eine Non Response (3/29, 10%). Bei einem Patienten (1/29, 3%) kam es zu einem Breakthrough und bei drei weiteren (3/29, 10%) zu einem Relapse (siehe Tabelle 10). Insgesamt 31% (9/31) mussten die BOC TT virologisch bedingt oder aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig beenden (siehe Tabelle 28). Ein Patient erschien nicht mehr zu den Nachfolgeuntersuchungen und kann deshalb nicht eindeutig zugeordnet werden.

Telaprevir

Von den 102 TVR Patienten konnten 76 (76/102, 78%) eine SVR 24 erreichen, sieben andere (7/102, 7%) beendeten die TT mit einer Non Response. Bei drei Patienten (3/102, 3%) kam es zu einem Breakthrough, bei einem weiteren (1/102, 1%) wurde ein Relapse festgestellt (siehe Tabelle 10). Insgesamt 24% (24/102) der TVR Patienten musste die Triple Therapie vorzeitig aufgrund von virologischen Versagens bzw. massiver Begleiterscheinungen abbrechen (siehe Tabelle 28). Vier Patienten kamen nicht mehr zu den Nachfolgeuntersuchungen.

3.3.3 Therapieerfolg in Abhängigkeit vom Vortherapiestatus

Zur Beurteilung, inwieweit das Vorbehandlungsergebnis Einfluss auf die Triple Therapie hat, wurden folgende Vortherapiegruppen unterschieden:

- therapienaive Patienten (keine Vortherapie)
- PR Vortherapie (Peg IFN + RBV) mit Relapse
- PR Vortherapie (Peg IFN + RBV) mit Non Response: keine Differenzierung zwischen Null- bzw. Partial Respondern oder Patienten mit Breakthrough
- Nicht-PR Vortherapie: keine Unterscheidung zwischen Nicht-PR Typen, um eine möglichst große Gruppe für die Gegenüberstellung zu erhalten.

Tabelle 11 Sustained virological response 24 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vortherapiestatus (77)

Vortherapie (letzte Behandlung ¹)	Einheit	Sustained virological response 24		
		Boceprevir	Telaprevir	Gesamte Kohorte
Therapienaive Patienten	n/N;%	7/9; 77%	19/24; 79%	26/33; 79%
PR Vortherapie, Relapse	n/N;%	4/5; 80%	21/25; 84%	25/30; 83%
PR Vortherapie, Non Response	n/N;%	1/8; 13%	19/28; 68%	20/36; 56%
Nicht-PR Vortherapie insgesamt	n/N;%	5/6; 83%	16/20; 80%	21/26; 81%

PR: Pegyliertes Interferon und Ribavirin; **Nicht-PR:** nichtpegylierte Interferon Therapie mit bzw. ohne Ribavirin, nicht der PR Therapie entsprechend, beinhaltet Interferon Alpha 2a und 2b sowie Consensus Interferon;

¹ Behandlung mit der höchsten antiviralen Aktivität, vernachlässigbar im Falle einer geringen Dosis Peg IFN

Die Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vortherapiestatus aus obiger Tabelle 11 sind anschaulicher in Abbildung 10 dargestellt. Die Säulengrafik stellt die SVR 24 Raten der verschiedenen Vortherapieuntergruppen mit BOC bzw. TVR dar.

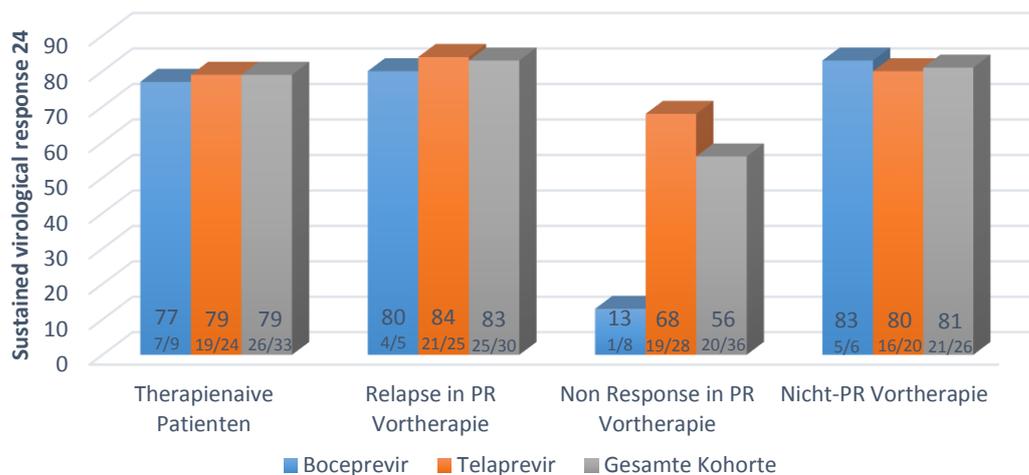


Abbildung 10 Sustained virological response 24 Raten in Abhängigkeit vom Vortherapie-status bei Boceprevir, Telaprevir und der gesamten Kohorte

Die Säulengrafik stellt verschiedenfarbig die Virusfreiheit 24 Wochen nach Therapieende in Prozent der verschiedenen Vortherapieuntergruppen dar.

PR: Standardtherapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin

Ergebnisse von therapienaiven Patienten

Bei fast 80% der therapienaiven Patienten konnte sowohl mit BOC (7/9, 77%) als auch mit TVR (19/24, 79%) die HCV Infektion ausgeheilt werden. Ein BOC Patient sowie ein TVR Patient erschien nicht mehr zu den Nachfolgeuntersuchungen und konnte deshalb nicht zu SVR 24 gezählt werden. Der TVR Patient konnte zumindest zu EOT zugeordnet werden.

Tabelle 12 Fallzahlen der therapienaiven Patienten (77)

Art der virologischen Reaktion	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Sustained virological response 24	n/N;%	7/9; 77%	19/24; 79%
Non Response	n/N;%	1/9; 11%	3/24; 13%
Verfrühter Therapieabbruch	n/N;%	0/9; 0%	1/24; 4%

Ergebnisse der Patienten mit Relapse in der PR Vortherapie

Von den Patienten mit Relapse in der PR Vortherapie konnten 80% der BOC (4/5) und 84% der TVR Patienten (21/25) die TT erfolgreich (SVR 24) beenden. Ein TVR Patient erreichte eine SVR 12, erschien danach nicht mehr und konnte

folglich nicht zu SVR 24 dazu gezählt werden. Ein anderer TVR Patient musste die TT vorzeitig beenden, konnte aber dennoch die HCV Infektion ausheilen.

Tabelle 13 Fallzahlen der Patienten mit Relapse in der PR Vortherapie (77)

Art der virologischen Reaktion	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Sustained virological response 24	n/N;%	4/5; 80%	21/25; 84%
Non Response	n/N;%	0/5; 0%	1/25; 4%
Verfrühter Therapieabbruch	n/N;%	1/5; 20%	2/25; 8%

Ergebnisse der Patienten mit Non Response in der PR Vortherapie

Die Non Response in der PR Vortherapie zeigt sehr unterschiedliche Auswirkungen auf die Triple Therapie mit BOC bzw. TVR. Es stellte sich heraus, dass BOC bei diesen Patienten kaum zum Behandlungserfolg beitragen konnte, während die Wirksamkeit einer TVR Behandlung nur wenig beeinträchtigt wurde: Über 50% mehr TVR als BOC Patienten konnten die TT erfolgreich beenden. Bei den BOC Patienten musste deutlich häufiger als bei TVR die Therapie virologisch (Non Response) bzw. nebenwirkungsbedingt abgebrochen werden.

Tabelle 14 Fallzahlen der Patienten mit Non Response in der PR Vortherapie (77)

Art der virologischen Reaktion	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Sustained virological response 24	n/N;%	1/8; 13%	19/28; 68%
Non Response	n/N;%	5/8; 63%	6/28; 21%
Verfrühter Therapieabbruch	n/N;%	2/8; 25%	4/28; 14%

Ergebnisse der Patienten mit Nicht-PR Vortherapie

Patienten mit einer Nicht-PR Vortherapie konnten mit BOC zu 83% (5/6) und mit TVR zu 80% (16/20) die Ausheilung der HCV Infektion erreichen. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind jedoch die Unterschiede nicht signifikant.

Tabelle 15 Fallzahlen der Patienten mit Nicht-PR Vortherapie (77)

Art der virologischen Reaktion	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Sustained virological response 24	n/N;%	5/6; 83%	16/20; 80%
Non Response	n/N;%	1/6; 17%	1/20; 5%
Verfrühter Therapieabbruch	n/N;%	1/6; 17%	5/20; 25%

Zusammenfassend lässt sich die Abhängigkeit von der Vortherapie so beschreiben, dass sich lediglich nach einer Non Response in einer PR Vortherapie gravierende Unterschiede bei der nachfolgenden Behandlung mit BOC bzw TVR ergeben haben. Während die Patienten mit dieser Vortherapie auf eine Behandlung mit BOC kaum ansprachen, stellte sich auf eine Therapie mit TVR in der Mehrzahl ein Behandlungserfolg ein.

Die vorangestellte Auswertung zeigen, dass sich der Behandlungserfolg von BOC und TVR für die nachfolgenden Patientengruppen kaum unterscheiden:

- therapienaiven Patienten (BOC 7/9, 77% vs. TVR 19/24, 79%),
- Patienten mit Relapse in der PR Vortherapie (BOC 4/5, 80% vs. TVR 21/25, 84%) sowie der
- Patienten mit Nicht-PR Vortherapie (BOC 5/6, 83% vs. TVR 16/20, 80%).

Die Unterschiede lagen in den meisten Fällen im einstelligen Prozentbereich, so dass Unterschiede in der Wirkung der Medikamente auf die einzelnen Personengruppen nicht unterstellt werden können. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, diese Gruppen zusammenzufassen und gemeinsam zu betrachten, wodurch sich in der statistischen Auswertung eine höhere Trennschärfe ergibt. Bei der statistischen Betrachtung der Non Response Ergebnisse der BOC Kohorte zeigte sich die signifikant geringere SVR 24 Rate (BOC 1/8, 13%, $p < 0,0014$).

Tabelle 16 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vortherapieansprechen: Non Response vs. Andere (77)

Non Response vs. Andere ¹	Einheit	Boceprevir		Telaprevir		Gesamte Kohorte	
		SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert
Non Response	n/N;%	1/8; 13%	0,0014	19/28; 68%	0,2948	20/36; 55%	0,0075
Anderes Vortherapieergebnis	n/N;%	17/21; 81%		59/74; 80%		76/95; 80%	

SVR 24: Sustained virological response 24; **p Wert:** Fisher's exact test wurde zur Berechnung verwendet. Signifikante Werte ($p < 0,05$) sind fett gedruckt.

¹ einschließlich therapienaiv, Relapse, unbekanntes Vortherapieergebnis, Vortherapie mit Nicht-Peg IFN

3.3.4 Therapieerfolg in Bezug auf virologische und serologischen Parameter

Der Genotyp, die initiale Viruslast, die Ausgangsthrombozytenzahl, EVR (early virologic response) und das virale Ansprechen nach den ersten vier mit PI behandelten Therapiewochen (TW) sind in Bezug zu SVR 24 gesetzt. Bei BOC entspricht das aufgrund der vierwöchigen dualen Einleitungsphase der 8. TW. Mit der EVR sowie der viralen Reaktion nach vierwöchiger Behandlung mit dem jeweiligen Proteaseinhibitor sollte die weitere Behandlung individuell angepasst und die Erfolgswahrscheinlichkeit abgeschätzt werden.

3.3.4.1 Hepatitis C Virus Genotyp

In der Tübinger Kohorte konnte bei ca. 10% mehr Patienten mit HCV Genotyp 1b (BOC + TVR 1a 66% vs. 1b 75%) die HCV Infektion ausgeheilt werden. Mit TVR war die SVR 24 Rate bei beiden Genotypen um ca. 10% höher als mit BOC (BOC 1a: 57%; 1b: 64% vs. TVR 1a: 68%; 1b: 78%). Es konnte weder für BOC noch für TVR im Bezug auf die beiden Genotypen ein signifikanter Unterschied der SVR 24 Raten festgestellt werden.

Tabelle 17 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Genotyp (77)

Genotyp	Einheit	Boceprevir		Telaprevir		Gesamte Kohorte	
		SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert
1a	n/N;%	4/7; 57%	1	19/28; 68%	0,3068	23/35; 66%	0,3763
1b	n/N;%	14/22; 64%		58/74; 78%		72/96; 75%	

SVR 24: Sustained virological response 24; **p Wert:** Fisher's exact test wurde zur Berechnung verwendet

3.3.4.2 Ausgangsviruslast

Über 10% mehr TVR als BOC Patienten konnten bei einer hohen Ausgangsviruslast die TT mit SVR 24 beenden. Es war zu erwarten, dass Patienten mit einer Viruslast unter 800.000 IE/ml in der HCV Therapie erfolgreicher sind, da diese aufgrund der geringeren RNA (engl. **ribo**nucleic **acid**) Genomäquivalentanzahl schneller eine Reduktion unter das **lower limit of detection** (LLOD, < 10 IE/ml) erreichen könnten. Dies zeigte sich in den Ergebnissen tendenziell: Bei hoher initialer Viruslast war die SVR 24 Rate mit BOC ca. 10% schlechter, bei TVR nur 3% geringer als bei Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast. Es lässt sich vermuten, dass auch hier das neuere Medikament TVR wirksamer ist, allerdings reichen die Fallzahlen nicht aus, um dies statistisch auf einem verlässlichen Niveau zu belegen. Bei der statistischen Auswertung mittels Fisher's exact test konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 18 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Ausgangsviruslast (77)

Ausgangsviruslast	Einheit	Boceprevir		Telaprevir		Gesamte Kohorte	
		SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert
Hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml)	n/N;%	11/18; 61%	0,6942	49/66; 74%	0,8126	60/84; 71%	0,6804
Geringe Viruslast (< 800.000 IE/ml)	n/N;%	8/11; 73%		27/35; 77%		35/46; 76%	

SVR 24: Sustained virological response 24; **p Wert:** Fisher's exact test wurde zur Berechnung verwendet; **IE:** Internationale Einheit; **ml:** Milliliter

3.3.4.3 Initiale Thrombozytenzahl

Die initiale **Thrombozyten** (Thr) Anzahl zeigte sich im Therapieverlauf bedeutend, da Patienten mit einem moderaten Ausgangswert von unter 100.000 pro Mikroliter (μ l) kaum die Therapie erfolgreich durchführen konnten. Zur genaueren Bestimmung des Therapieerfolgs bei Patienten mit moderater Thrombozytopenie (Thr Anzahl < 100.000/ μ l) sind hier die zwei Patienten mit einer gravierenden Thrombozytopenie (Thr Zahl < 50.000/ μ l) außer Betracht gelassen. Bei letzteren konnte sich kein Therapieerfolg einstellen, da sie nebenwirkungsbedingt abbrechen mussten.

BOC konnte bei keinem dieser Patient die HCV Infektion ausheilen, TVR zumindest bei 33% (4/12). Bei der statistischen Auswertung mittels Fisher's exact test zeigte sich bei BOC und TVR ein signifikanter Einfluss auf die Heilungschancen (BOC 0/3, 0% **p < 0,0452**; TVR 4/12, 33% **p < 0,0012**). Man konnte festhalten, dass die SVR 24 Rate bei Patienten mit einer moderaten Thrombozytopenie signifikant schlechter ausfällt als bei Patienten mit einem initial höheren Thr Wert. In der nachfolgenden Tabelle 19 sind die Heilungschancen der Thr Anzahl über sowie unter 100.000/ μ l jeweils mit BOC und TVR dargestellt und dazu statistische Vergleiche gezogen. Dabei stellt sich heraus, dass bei beiden PI der initiale Thr Wert einen signifikanten Einfluss auf SVR 24 hat.

Tabelle 19 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Ausgangsthrombozytenzahl (77)

Thrombozytenzahl	Einheit	Boceprevir		Telaprevir		Gesamte Kohorte	
		SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert
Thrombozyten > 100.000/ μ l	n/N;%	18/26; 69%	0,0452	73/90; 81%	0,0012	91/116; 78%	0,0001
Thrombozyten < 100.000/ μ l	n/N;%	0/3; 0%		4/12; 33%		4/15; 26%	

SVR 24: Sustained virological response 24; **p Wert:** Fisher's exact test wurde zur Berechnung verwendet. Signifikante Werte ($p < 0,05$) sind fett gedruckt.

3.3.4.4 Early virologic response

Patienten mit EVR konnten mit BOC (13/16, 81%) und TVR (58/64, 91) eine fast 40% höhere HCV Ausheilungsrate erzielen als Patienten ohne EVR (BOC: 5/11, 45%; TVR: 18/34, 53%). Der Einfluss von EVR als Indikator für den Behandlungserfolg konnte lediglich für TVR auf einem Signifikanzniveau von 95% abgesichert werden.

Tabelle 20 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit von Early virologic response (77)

Virale Entwicklung	Einheit	Boceprevir		Telaprevir		Gesamte Kohorte	
		SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert
Early virologic response	n/N;%	13/16; 81%	0,0969	58/64; 91%	< 0,0001	71/80; 89%	< 0,0001
Keine EVR	n/N;%	5/11; 45%		18/34; 53%		23/45; 51%	

SVR 24: Sustained virological response 24; **p Wert:** Fisher's exact test wurde zur Berechnung verwendet. Signifikante Werte ($p < 0,05$) sind fett gedruckt; **EVR:** Early virologic response

3.3.4.5 Viruslast zur 4. Proteaseinhibitor Therapiewoche

Bei sechs Patienten (2 BOC, 4 TVR) konnten keine Messwerte zur 4. TW erhoben werden, diese sind folglich aus der Analyse ausgeschlossen.

Ein weiterer möglicher Indikator für den Behandlungserfolg wurde in der Viruslast vier Wochen nach erstmaliger Verabreichung des PI gesehen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 und in der Säulengrafik der Abbildung 11 dargestellt. Tatsächlich hat sich gezeigt, dass bei einer HCV Viruslast unter LLOD zur 4. PI Therapiewoche sowohl mit BOC als auch mit TVR Ausheilungsquoten von über 80% erzielt wurden (BOC 13/16, 81%; TVR 59/67, 88%). Eine HCV RNA über LLOD aber unter LLOQ verringerte die Erfolgswahrscheinlichkeit um ca. 20% (BOC 3/5, 60%; TVR 17/24, 71%). Patienten mit einer HCV RNA über LLOQ zur 4. PI TW konnten mit TVR in gar keinem (0/7, 0%) und mit BOC zumindest in 33% (2/6) der Fälle eine Ausheilung erreichen.

Es zeigt sich, dass bei BOC die Streuung der Ergebnisse größer ist als bei TVR. Aus diesem Grund und wegen der geringen Fallzahl bei BOC konnte die Viruslast zur 4. PI TW als Indikator für den Behandlungserfolg nicht auf dem gewünschten Niveau statistisch abgesichert werden. Dagegen ist dieses Merkmal für TVR ein statistisch abgesicherter Parameter.

Tabelle 21 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Viruslast zur 4. PI TW (77)

Virale Kinetik	Einheit	Boceprevir		Telaprevir		Gesamte Kohorte	
		SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert
PI TW 4 HCV < 10 IE/ml	n/N;%	13/16; 81%	0,4384 ¹	59/67; 88%	0,0005	72/83; 87%	< 0,0001
PI TW 4 HCV > 10 IE/ml	n/N;%	5/11; 45%		17/31; 55%		22/42; 52%	
PI TW 4 HCV < 10 IE/ml	n/N;%	13/16; 81%	0,5528	59/67; 88%	0,0619	72/83; 87%	0,0496¹
PI TW 4 HCV > 10 IE/ml, < 15 IE/ml	n/N;%	3/5; 60%		17/24; 71%		20/29; 69%	
PI TW 4 HCV < 15 IE/ml	n/N;%	16/21; 76%	0,1358	76/91; 84%	< 0,0001	92/112; 82%	< 0,0001
PI TW 4 HCV > 15 IE/ml	n/N;%	2/6; 33%		0/7; 0%		2/13; 15%	

SVR 24: sustained virological response 24; **p Wert:** Fisher's exact test wurde zur Berechnung verwendet. Signifikante Werte ($p < 0,05$) sind fett gedruckt; **PI:** Proteaseinhibitor; **TW:** Therapiewoche; **HCV:** Hepatitis C Virus; **IE:** Internationale Einheit; **ml:** Milliliter

¹ Quelle: (78)

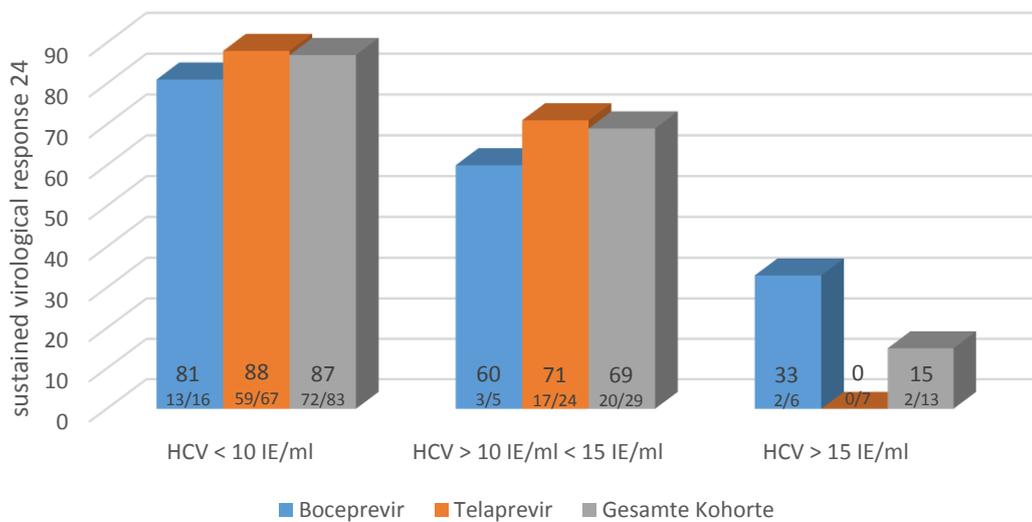


Abbildung 11 Sustained virological response 24 Rate in Abhängigkeit von der Hepatitis C Virus RNA zur 4. Proteaseinhibitor Therapiewoche bei Boceprevir, Telaprevir sowie der gesamten Kohorte

Die Säulengrafik stellt die Sustained virological response 24 in Abhängigkeit von der Viruslast zur 4. Proteaseinhibitor medizierten Therapiewoche in Prozent dar
HCV: Hepatitis C Virus; **RNA:** Ribonucleic acid; **IE:** Internationale Einheit; **ml:** Milliliter

3.3.5 Therapieerfolg bei „schwierig zu behandelnden“ Patienten

In dieser Gruppe sind die Patienten mit Leberzirrhose (Ishak Score ≥ 5) und über 60 Jahre alte Patienten zusammengefasst. Es wird untersucht, welche Auswirkungen jeder einzelne Faktor und das Zusammentreffen beider Faktoren auf den Behandlungserfolg haben.

Tabelle 22 SVR 24 Ergebnisse bei „schwierig zu behandelnden“ Patienten (77)

Parameter	Einheit	Sustained virological response 24		
		Boceprevir	Telaprevir	Gesamte Kohorte
Leberzirrhose Ishak Score ≥ 5 und ≥ 60 Jahre	n/N;%	1/2; 50%	6/10; 60%	7/12; 58%

Ergebnisse der Patienten mit Leberzirrhose

Betrachtet man nur den Grad der Leberzirrhose (Ishak Score ≥ 5), konnten mit BOC nur 29% (2/7) dieser Patienten eine Heilung erzielen, mit TVR waren es immerhin 68% (23/34). Die Erfolgsaussichten der Behandlung waren mit BOC um ca. 40% schlechter als bei den Patienten mit Ishak Score < 5. Bei TVR fiel der Unterschied mit ca. 10% wesentlich geringer aus. In beiden Fällen lässt sich

aber eine statistische Absicherung nicht erzielen, bei BOC wegen der geringen Fallzahlen und bei TVR wegen des relativ geringen Unterschiedes.

Tabelle 23 Fallzahlen der Patienten mit Leberzirrhose (77)

Art der virologischen Reaktion	Einheit	Boceprevir	Telaprevir	Gesamte Kohorte
Sustained virological response 24	n/N;%	2/7; 29%	23/34; 68%	25/41; 61%
Non Response	n/N;%	3/7; 43%	4/34; 12%	7/41; 17%
Verfrühter Therapieabbruch	n/N;%	2/7; 29%	8/34; 24%	10/41; 24%

Tabelle 24 SVR 24 Ergebnisse bei Patienten entsprechend Ishak Score (77)

Ishak Score	Einheit	Boceprevir		Telaprevir		Gesamte Kohorte	
		SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert
Ishak Score \geq 5	n/N;%	2/7; 29%	0,0712	23/34; 68%	0,3331	26/41; 63%	0,0931
Ishak Score < 5	n/N;%	16/22; 73%		54/68; 79%		70/90; 78%	

SVR 24: sustained virological response 24; **p Wert:** Fisher's exact test wurde zur Berechnung verwendet

Ergebnisse der Patienten mit mindestens 60 Jahren

Ältere Patienten (über 60 Jahren) erreichten mit BOC (4/5, 80%) eine höhere SVR 24 Quote als mit TVR (18/26, 69%). Im Gegensatz zu der BOC Kohorte (0/5, 0%), mussten 35% (9/26) der älteren TVR Patienten die TT vorzeitig abbrechen. Ein TVR Patient erschien nur noch zu EOT, konnte also nicht zu SVR 24 gezählt werden und zwei andere konnten trotz vorzeitigem Therapieabbruch SVR 24 erreichen. Auch hier lässt sich keine Signifikanz mittels Fisher's exact test feststellen, die Gründe liegen wahrscheinlich auch hier in der geringen Fallzahl bei BOC sowie in dem zu geringen Ergebnisunterschied bei TVR.

Tabelle 25 Fallzahlen der Patienten mit mindestens 60 Jahren (77)

Art der virologischen Reaktion	Einheit	Boceprevir	Telaprevir	Gesamte Kohorte
Sustained virological response 24	n/N;%	4/5; 80%	18/26; 69%	22/31; 71%
Non Response	n/N;%	1/5; 20%	0/26; 0%	1/31; 3%
Verfrühter Therapieabbruch	n/N;%	0/5; 0%	9/26; 35%	9/31; 29%

Tabelle 26 SVR 24 Ergebnisse bei Patienten über bzw. unter 60 Lebensjahren (77)

Alter	Einheit	Boceprevir		Telaprevir		Gesamte Kohorte	
		SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert	SVR 24	p Wert
Patienten ≥ 60 Jahre	n/N;%	4/5; 80%	0,6221	19/26; 73%	0,6053	23/31; 74%	1
Patienten < 60 Jahre	n/N;%	14/24; 58%		59/76; 78%		73/100; 73%	

SVR 24: Sustained virological response 24; **p Wert:** Fisher's exact test wurde zur Berechnung verwendet

Tabelle 27 Univariate und multivariate Vorhersagemodelle für SVR (für alle mit PI behandelten Patienten, n = 131) (77)

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse ²	
	Quotenverhältnis (95% CI)	Wald Test	Quotenverhältnis (95% CI)	Wald Test
Virale Kinetik				
EVR vs. keinem EVR	8,875 (3,66; 21,51)	< 0.0001	8,875 (3,66; 21,51)	< 0,0001
PI TW 4 HCV < 10 IE/ml vs. > 10 IE/ml	7,115	< 0.0001		n/a ³
PI TW 4 > 15 IE/ml vs. < 15 IE/ml	0,049 (0,01; 0,24)	< 0.0001		n/a ³
Baseline Patientencharakteristik				
Leberfibrose				
Leberzirrhose (Ishak 5 + 6) vs. Keine (Ishak 1-4)	0,528 (0,24; 1,18)	0,118		0,858
Geschlecht				
Mann vs. Frau	0,533 (0,239; 1, 187)	0, 123		0,194

Fortsetzung der Tabelle 27 Univariate und multivariate Vorhersagemodelle für SVR (für alle mit PI behandelten Patienten, n = 131)

Alter				
Patienten < 60 vs. > 60 Jahre	0,894 (0,358; 2,23)	0,811		0,751
Viruslast				
Hohe Viruslast (> 800.000 IE/ml) vs. geringe (< 800.000 IE/ml)	0,679 (0,29; 1,58)	0,367		0,165
Genotyp				
1a vs. 1b	1,565 (0,678; 3,62)	0,294		0,308
Thrombozytenzahl				
Thrombozyten > 100/nl vs. > 100/nl	0,1 (0,029; 0,341)	< 0,0001	0,112 (0,032; 0,394)	0,001
Vortherapieergebnis				
Nicht-Ansprechen vs. Andere ¹	0,313 (0,137; 0,715)	0,006	0,357 (0,147; 0,867)	0,023

Signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett dargestellt. Die detaillierte Aufschlüsselung findet sich in den einzelnen Untertabellen. Die Spanne des Vertrauensbereichs ist abhängig von der begrenzten Fallanzahl. **EVR**: early virologic response - Frühes virologisches Ansprechen; **n/a**: nicht anwendbar

- ¹ Andere beinhalten Therapienaive, Patienten mit Relapse, unbekanntem Therapieergebnissen oder einer Vortherapie mit Nicht-pegyliertem Interferon
- ² Multivariate Analysen wurden doppelt durchgeführt: im ersten Durchgang wurden alle Parameter eingeschlossen, hier zeigten sich signifikante Ergebnisse für EVR vs. Kein EVR und Thrombozytenzahl < 100/nl vs. > 100/nl, im zweiten Durchgang wurden nur die Ausgangscharakteristika eingeschlossen (außer die viralen Parameter), hier zeigten sich signifikante Ergebnisse für die Thrombozytenzahl < 100/nl vs. > 100/nl und zusätzlich für Nicht-Ansprechen zu einem anderen Vortherapieergebnis
- ³ PI TW 4 HCV < 10 IE/ml vs. > 10 IE/ml und PI TW 4 HCV > 15 IE/ml vs. < 15 IE/ml wurden aus der multivariaten Analyse aufgrund der großen Kollinearität zu EVR vs. Kein EVR ausgeschlossen.

3.4 Zulassungsgemäße Therapieverkürzung

Für eine Therapieverkürzung gab es anhand der Zulassungsstudien konkrete Empfehlungen, die in Tübingen angewandt wurden (siehe „Voraussetzungen zur Therapieverkürzung“). Von den Tübinger Patienten erfüllten zu Beginn der TT weniger als 50% (BOC 7/29, 24%; TVR 45/102, 44%; BOC + TVR 52/131, 40%) die Voraussetzungen. Allerdings konnte später nicht für alle die Verkürzung angewandt werden, weil sie die Voraussetzungen nicht (mehr) erfüllten.

3.4.1 Therapieverkürzung bei Boceprevir

Die unter 1.3.2.3 beschriebenen Voraussetzungen zur Therapieverkürzung auf 28 Wochen waren zu Behandlungsbeginn nur bei sieben von 29 Patienten (7/29, 24%) gegeben. Davon erreichten drei Patienten zu TW 8 nicht die notwendige Reduktion der Viruslast unter die Erfassungsgrenze. Die Grafik der Abbildung 12 veranschaulicht die Therapieverkürzung der BOC Patienten. Es zeigt sich prozentual sowohl die Voraussetzung als auch das Ergebnis der BOC Therapieverkürzung.

Ergebnisse der 4 BOC Patienten mit Therapieverkürzung:

- Zwei erreichten eine SVR 24 (2/4, 50%),
- ein Patient erlitt einen Relapse (1/4, 25%) und
- ein weiterer erschien nicht mehr zu den Nachuntersuchungen und kann deshalb nicht ausgewertet werden (1/4, 25%).

Es gab keinen Patienten in der BOC Gruppe, bei dem eine Therapieverkürzung auf 24 Wochen möglich war.

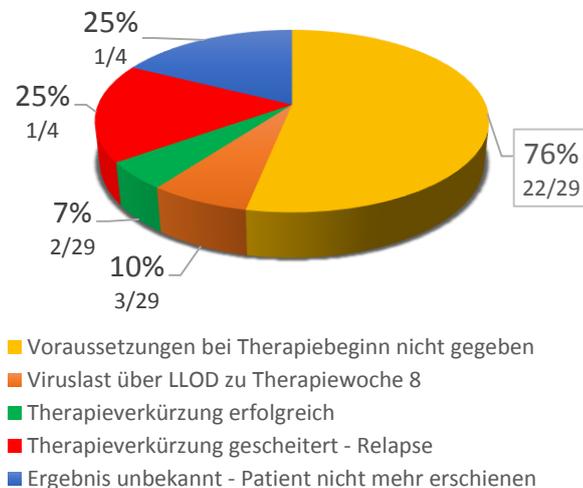


Abbildung 12 Therapieverkürzung bei Boceprevir Patienten

Die Grafik stellt verschiedenfarbig prozentual sowohl die Voraussetzung als auch das Ergebnis der Therapieverkürzung bei Boceprevir dar
LLOD: Lower limit of detection

3.4.2 Therapieverkürzung bei Telaprevir

Schon zu Beginn der TT konnten 54 Patienten (54/102, 53%) die Voraussetzungen zur Therapieverkürzung nicht erfüllen. Darüber hinaus wurde bei drei Personen (3/102, 3%, insg. 57/102, 56%) eine Verkürzung individuell nicht in Erwägung gezogen, weil diese die PR Vortherapie mit einem Relapse beendet hatten. Bei weiteren 14 der „ursprünglich geeigneten“ TVR Patienten (14/45, 31%) war in TW 4 die Viruslast nicht unter LLOD gefallen.

In fünf weiteren Fällen haben folgende Gründe die Verkürzung verhindert:

- Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen (zwei Patienten)
- Therapieunterbrechung wegen Nebenwirkungen (ein Patient)
- Medikamente falsch eingenommen (ein Patient)
- Einstufung in einen höheren Leberfibrosegrad, so dass Eignung nachträglich nicht mehr gegeben war (ein Patient).

Es verblieben 26 Patienten (26/102, 25%; entsprechend 26/45, 58%), die die Therapie verkürzen konnten. Bei 25 dieser Patienten konnte SVR 24 festgestellt werden, eine Person erschien nicht zu den Nachuntersuchungen. Die Grafik der Abbildung 13 stellt prozentual sowohl die Voraussetzungen als auch das Ergebnisse der TVR Therapieverkürzung dar.

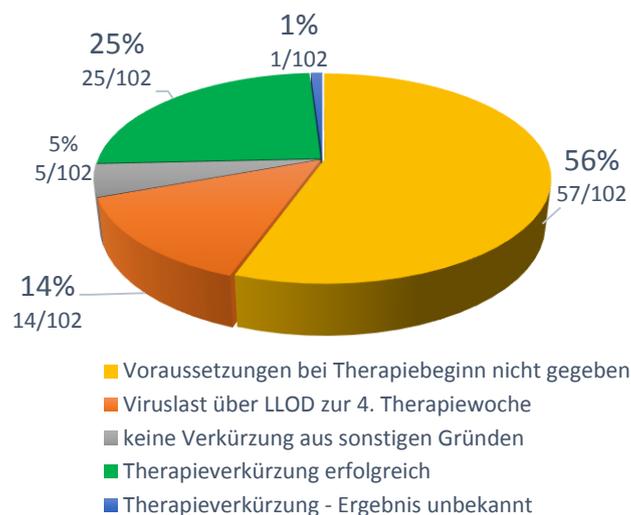


Abbildung 13 Therapieverkürzung bei Telaprevir Patienten

Die Grafik stellt prozentual sowohl die Voraussetzung als auch das Ergebnis der Therapieverkürzung bei Telaprevir dar

LLOD: Lower limit of detection

3.5 Therapieabbruch

Die TT musste bei 25% (33/131) der Patienten vorzeitig abgebrochen werden, bestehend aus:

- 31% (9/29) der mit BOC und
- 24% (24/102) der mit TVR behandelten Patienten.

Ursachen hierfür waren:

- virologisch bedingt (Non Response, Breakthrough, Relapse) (14/33, 42%)
- oder durch Nebenwirkungen gegeben, welche die TT Fortführung unmöglich machten (19/33, 58%).

Die Nebenwirkungen spielten eine etwas größere Rolle beim Therapieabbruch als das virologische Versagen. Tabelle 28 und die Säulengrafik der Abbildung 14 stellen schematisch die Aufteilung der Therapieabbrüche aufgrund virologischen Versagens bzw. aufgrund von Nebenwirkungen der BOC und TVR Kohorte dar.

Tabelle 28 Therapieabbruch Boceprevir und Telaprevir

Art des Therapieabbruchs	Einheit	Boceprevir (davon SVR 24)	Telaprevir (davon SVR 24)
Teilweise: nur Proteaseinhibitor, „Duale Therapie“ fortgesetzt	n/N;%	1/29; 3% (1/1, 100%)	4/102; 4% (4/4, 100%)
Triple Therapie abgebrochen insgesamt	n/N;%	9/29; 14%	24/102; 24%
davon virologisch bedingter vollständiger Therapieabbruch	n/N;%	4/9; 44%	10/24; 42%
davon nebenwirkungsbedingter vollständiger Therapieabbruch	n/N;%	4/9; 44% (1/4, 25%)	10/24; 42%

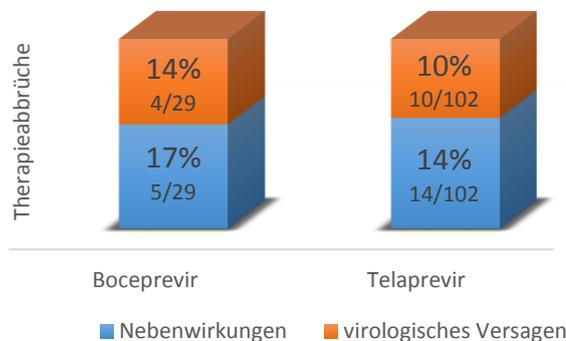


Abbildung 14 Gegenüberstellungen des Therapieabbruchs bei Boceprevir und Telaprevir
Die Säulengrafik stellt die prozentuale Aufteilung der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen bzw. von virologischem Versagen der Boceprevir und Telaprevir Patienten dar

3.5.1 Virologisch bedingter Therapieabbruch

Bei 14 der 131 Tübinger Patienten (11%) musste aufgrund virologischen Versagens die Behandlung vorzeitig beendet werden, siehe Tabelle 29.

Dreiviertel der BOC Patienten (3/4, 75%) mit virologisch bedingten Therapieabbruch, mussten bereits innerhalb der ersten 12 TW die TT beenden. Genauso viele BOC Patienten (3/29, 10%) erlitten einen Relapse nach EOT.

In den ersten 12 TW musste bei fünf TVR Patienten (5/10, 50%) die Behandlung aufgrund eines Breakthrough abgebrochen werden. Es erlitt keiner in der TVR Kohorte einen Relapse.

Tabelle 29 Therapieabbruch Boceprevir bzw. Telaprevir aufgrund virologischen Versagens

Zeitpunkt des Therapieabbruchs	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Abbruch innerhalb der ersten 12 Wochen Non Response Breakthrough	n/N;%	3/4; 75%	3/10; 30% 5/10; 50%
Abbruch nach Woche 12 (Breakthrough)	n/N;%	1/4; 25%	2/10; 20%
Relapse nach End of therapy	n/N,%	3/29; 10%	0/102; 0%

3.5.2 Nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch

In der Mehrzahl der Therapieabbrüche tolerierten die Patienten (18/33, 55%; BOC 4/18, 22%; TVR 14/18, 78%) die teils schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht mehr und konnten die Behandlung nicht vollenden. Daneben beendete ein weiterer TVR Patient die TT aufgrund einer Lebertransplantation in der 4. TW.

Nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch bei Boceprevir

Bei den vier BOC Patienten (4/29, 14%) erfolgte der Therapieabbruch wegen

- einer Medikamentenunverträglichkeit (2/29, 7%). Einer davon setzte BOC in Folge von Diarrhoe ab, führte aber eine „Duale Therapie“ weiter (siehe 3.5.3). Dieser konnte im weiteren Verlauf eine SVR 24 erreichen;
- ein anderer aufgrund eines posttraumatischen Stresssyndroms (unabhängig von der Triple Therapie) (1/29, 3%) bzw. wegen

- Juckreiz (1/29, 3%). Dieser erreichte trotz vollständigen Behandlungsabbruchs eine Ausheilung seiner HCV.

Nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch bei Telaprevir

Nebenwirkungen zwangen 14 der TVR Patienten (14/102, 14%) die TT vorzeitig vollständig bzw. teilweise zu beenden:

- vier Patienten (4/102, 4%) mit schwerwiegendem Hautausschlag, welche eine Duale Behandlung weiterführten. Bei diesen konnte die HCV Infektion ausgeheilt werden (siehe 3.5.3 Wechsel zur „Dualen Therapie“);
- drei Personen (3/102, 3%) mit einer Medikamentenintoleranz wie unter anderem Pruritus oder gastrointestinaler Unverträglichkeit;
- weitere drei (3/102, 3%) wegen Infektionen: Ein Patient aufgrund einer Appendizitis und ein anderer in Folge einer hydropischen Dekompensation;
- zwei Patienten (2/102, 2%) in Folge ihrer Leberdekompensation. Einer dieser musste sich in TW 4 einer Lebertransplantation unterziehen (blieb danach HCV negativ), der andere erholte sich nach EOT wieder;
- einer (1/102, 1%) aufgrund eines Lungentumors (in TW 36 entdeckt);
- einer (1/102, 1%) wegen einer intrazerebralen Blutung.

Trotz ihres vorzeitigen Therapieendes konnten vier dieser Patienten (4/14, 29%) SVR 24 erreichen, zuzüglich des Patienten mit Lebertransplantation.

Nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch bei den „schwierig zu behandelnden“ Patienten

Der Großteil der Behandlungsabbrecher aufgrund Nebenwirkungen kam aus der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose und bzw. oder einem Alter von mehr als 60 Jahren (14/18, 78%). Bezogen auf die 60 Mitglieder dieser Gruppe entsprach das 23% (14/60). Dem gegenüber mussten nur 6% (4/71) der übrigen Patienten nebenwirkungsbedingt die Therapie abbrechen.

3.5.3 Wechsel zur „Dualen Therapie“

Aufgrund der durch die PI entstandenen Begleitscheinungen mussten 19 Patienten die PI Einnahme innerhalb der ersten 12 TW beenden. Fünf Patienten (5/19, 26%) konnten jedoch den PR Behandlungsteil der TT („Duale Therapie“)

weiterführen und diesen Therapieteil erfolgreich beenden. Darunter waren vier TVR Patienten mit Hautausschlag und ein BOC Patient mit Diarrhoe. Es ist hervorzuheben, dass in der Tübinger Therapie alle Patienten, die ihre Therapie als „Duale Therapie“ fortgesetzt haben, eine SVR 24 erreichen konnten, während die Heilungschancen bei vollständigem Abbruch deutlich niedriger erscheinen.

Tabelle 30 Wechsel zur „Dualen Therapie“

Art des Therapieabbruchs	Einheit	Boceprevir (davon SVR 24)	Telaprevir (davon SVR 24)
„Duale Therapie“ fortgesetzt	n/N;%	1/29; 3% (1/1, 100%)	4/102; 4% (4/4, 100%)
Nebenwirkungsbedingter vollständiger Therapieabbruch	n/N;%	4/9; 44% (1/4, 25%)	10/24; 42% (0/10, 0%)

SVR 24: Sustained virological response 24

3.6 Dokumentierte Nebenwirkungen

Die Kombination von Peg IFN, RBV und einem PI verstärkten oder provozierten die unerwünschten Wirkungen, welche teilweise bereits aus früheren HCV Therapien bekannt waren. Medizinische Behandlungen und auch stationäre Aufenthalte waren im Verlauf der TT teils nötig, um die laufende Therapie nicht zu gefährden und um dem Patienten das Fortführen der Therapie zu ermöglichen. Reichte das alleine nicht aus, wurde die Dosis der TT Medikamente reduziert bis zum Teil ganz abgesetzt.

3.6.1 Dermatologische Nebenwirkungen

Hautausschlag und Pruritus waren sehr häufige Begleiterscheinungen in der TVR Therapie (siehe Tabelle 34). Man differenzierte dabei diffusen Hautausschlag, welcher weniger als die Hälfte der Körperoberfläche betraf von deutlicheren Symptomen wie Schleimhautulzerationen, Kokarden, Oberhautablösungen oder großflächigeren Hautausschlag. Bei Ersterem wurde die Medikation fortgesetzt und gegebenenfalls Antihistaminika oder topische Steroide verordnet. Bei gravierenden Nebenwirkungen wurde die PI Medikation abgebrochen und der duale Therapieteil zunächst fortgesetzt. Falls über einen gewissen Zeitraum keine Besserung auftrat, wurde auch die Duale Behandlung beendet (83).

11% der TVR Patienten (11/102) entwickelten einen hochgradigen Hautausschlag. Davon mussten

- vier die TT abbrechen, konnten aber die „Duale Therapie“ fortführen;
- fünf andere wurden stationär mit Kortikoiden und Antihistaminika behandelt, wodurch zwei ihre TT fortführen konnten. Die drei verbliebenen mussten TVR absetzen und führten auch die „Duale Therapie“ weiter.
- Ein anderer bekam nach der regulären TVR Absetzung in TW 12 einen ausgeprägten Hautausschlag, konnte die Therapie dennoch erfolgreich beenden (SVR 24).

Nur bei einem einzigen BOC Patienten kam es zu Pruritus und aus diesem Grund zum totalen Therapieabbruch. Dieser wies bereits in der PR Vortherapie vergleichbare Symptome auf, wahrscheinlich lag hier die Ursache dafür im RBV. Bei BOC kamen bei anderen Patienten keine derart schweren dermatologischen Nebenwirkungen zustande.

3.6.2 Hämatologische Nebenwirkungen

Eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte stellten von den hämatologischen Werten vor allem die Anämie und Thrombozytopenie dar.

Hämoglobin

Der **Hämoglobin** (Hb) Wert wird durch RBV negativ beeinflusst, der PI verstärkt die Wirkung zusätzlich. In Abhängigkeit von der Dosis führt RBV zur Anämie durch Hämolyse. Trotz der teils großen Hb Abfälle konnte durch frühzeitiges Einschreiten in allen Fällen ein Therapieabbruch wegen Anämie vermieden werden.

Die nachfolgende Liniengrafik der Abbildung 15 stellt den Hb Spiegel (g/dl, **Gramm/Deziliter**) im Behandlungsverlauf für die TT mit BOC bzw. TVR dar. Die Balken unter dem Diagramm verdeutlichen die Zeiträume der Verabreichung der Medikamente Peg IFN/RBV und BOC bzw. TVR. Bei Patienten, welche die Therapie vorzeitig abbrechen mussten, wurde der jeweilige Hb Wert zum nächstgelegenen Therapieende (SVR 12/SVR 24) hinzugezählt. Es fällt auf, dass der Hb Spiegel im Zeitraum mit Dreifachmedikation stark sinkt (64).

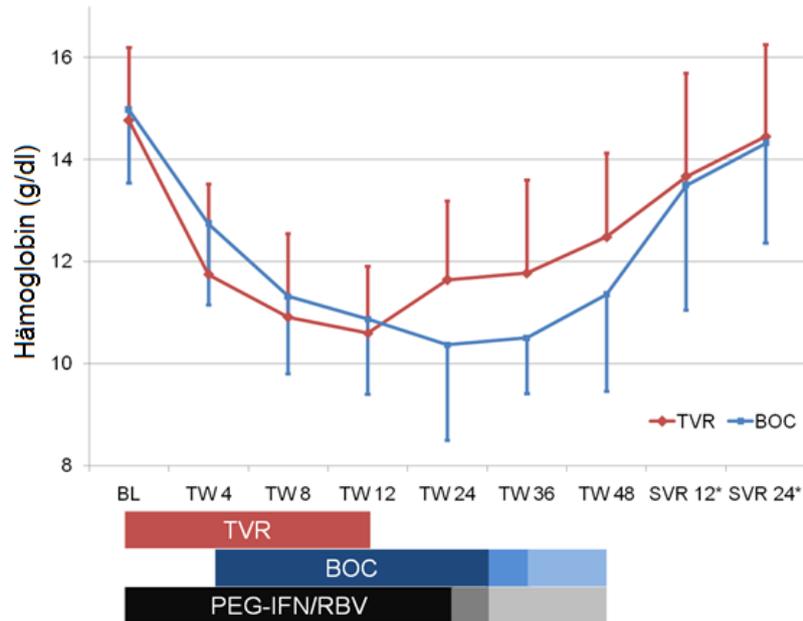


Abbildung 15 Entwicklung des Hämoglobinwertes der mit Telaprevir bzw. Boceprevir behandelten Patienten über den Therapiezeitraum (77)

Die Liniengrafik stellt die Hämoglobinkonzentration (g/dl) in Abhängigkeit von der Dreifachtherapiezeit sowohl von TVR als auch von BOC dar. Die Dauer der Medikation von TVR bzw. BOC und von PEG-IFN/ RBV zeigt sich als Balkengrafik

BOC: Boceprevir; **TVR:** Telaprevir; **PEG-IFN:** Pegyliertes Interferon; **RBV:** Ribavirin; **TW:** Therapiewoche; **g:** Gramm; **dl:** Deziliter; **SVR:** sustained virological response

* Hämoglobin Konzentrationen wurden auch nach verfrühtem Therapieabbruch zum Zeitpunkt SVR 12 bzw. SVR 24 gezählt

Tabelle 31 Hämoglobinwert im Triple Therapie Verlauf (77)

Hämoglobin	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Hämoglobin < 10 g/dl	n/N;%	12/29; 41%	47/102; 46%
Hämoglobin < 8,5 g/dl	n/N;%	5/29; 17%	21/102; 21%
Fortschreitender Hämoglobin Abfall seit BL	g/dl	4,8 ± 1,7	4,6 ± 1,7

BL: Baseline; **g:** Gramm; **dl:** Deziliter; **±:** zuzüglich/abzüglich

Der Einsatz von **Erythropoetin** (EPO) war während der TT in Deutschland nicht zugelassen. Die zulassungsüberschreitende Anwendung von EPO zur Behandlung der Anämie war aber deutlich effektiver im Vergleich zu anderen Behandlungsmöglichkeiten wie PI Dosisreduktion (nicht möglich in der PI Studie) oder Erythrozytenkonzentrate (siehe Tabelle 32). Blieb dennoch eine Besserung aus, reduzierte man individuell die RBV Dosis oder verabreichte Bluttransfusionen.

Die Tübinger Behandlungsrichtlinie sah vor, eine RBV Dosisreduktion bei asymptomatischen oder oligosymptomatischen Anämie-Patienten mit einem Hb Wert von über 8,5 g/dl zu umgehen.

Als jedoch 2012 in der Europeas Association for the Study of the Liver die Studie von Poordad et al. (84) veröffentlicht wurden, änderte sich die Behandlungsrichtlinie. Poordad et al. belegten, dass es zu keinem Unterschied im Therapieergebnis für BOC kam, wenn man die RBV Dosis reduziert. Auch für TVR konnte man RBV auf bis zu 600 mg/Tag reduzieren, ohne Einschränkungen bei der SVR Quote zu riskieren, woraufhin man die RBV Dosis bei Bedarf früher reduzierte (85).

Thrombozyten

Zu einer **Thrombozyten** (Thr) Verringerung kam es häufig bei der chronischen HCV Infektion, z.B. durch die Dekompensation der Leberzirrhose. Die medikamentöse Therapie mit Peg IFN und RBV verstärkte den Abfall noch weiter (86).

Insgesamt 17 Patienten starteten die TT mit einer moderaten ($< 100.000/\mu\text{l}$; 15/17, 88%; BOC: 3/15, 20%; TVR: 12/15, 80%) bzw. gravierenden Thrombozytopenie ($< 50.000/\mu\text{l}$; 2/17, 12%) (siehe 3.2.2).

Von allen TVR Patienten entwickelten 18% (18/102) eine gravierende Thrombozytopenie im TT Verlauf, bei 3% (3/102) fiel die Thr Anzahl sogar unter $20.000/\mu\text{l}$. Ein TVR Patient mit einer initialen Thr Anzahl von $45.000/\mu\text{l}$ hatte bis zur 24. TW einen Abfall auf $34.000/\mu\text{l}$ und schließlich eine intrazerebrale Blutung. Zum Zeitpunkt der Hirnblutung war seine Peg IFN Dosis bereits auf $135 \mu\text{g/Woche}$ reduziert worden. Kein Patient mit einer initial gravierenden Thrombozytopenie konnte die Triple Therapie beenden, beide mussten nebenwirkungsbedingt abbrechen.

In der BOC Kohorte kam es zu keinem derart starken Thr Abfall.

Tabelle 32 Hämatologischer Behandlungsbedarf der Triple Therapie mit Boceprevir bzw. Telaprevir (77)

Art des Behandlungsbedarfs	Einheit	Boceprevir	Telaprevir
Erythropoetin (alleine)	n/N;%	2/29; 7%	9/102; 9%
Ribavirin Dosis Reduktion (Woche 0-24)	n/N;%	8/29; 28%	37/102; 36%
Bluttransfusion ¹	n/N;%	0/29; 0%	5/102; 5%
Kombination von EPO + Bluttransfusion ¹	n/N;%	5/29; 17%	20/102; 20%
Peg IFN Dosis Reduktion	n/N;%	1/29; 3%	7/102; 7% ²
G-CSF Gabe	n/N;%	0/29; 0%	7/102; 7%

EPO: Erythropoetin; **Peg IFN:** Pegyliertes Interferon; **G-CSF:** engl. Granulocyte-Colony stimulating factor dt. Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor

¹ Bluttransfusionen umfassen mindestens 2 Einheiten von Erythrozyten-Konzentraten

² Aufgrund von Leukopenie (n = 5), Thrombozytopenie (n = 2)

3.6.3 Hospitalisation

Nachfolgend sind Nebenwirkungen aufgelistet, die eine stationäre Behandlung nötig machten (siehe Tabelle 33). Insgesamt 23 Patienten (23/131, 18%; BOC: 2/29, 7%; TVR: 21/102, 21%) mussten z.T. mehrfach stationär aufgenommen werden. Diese Patienten hatten in fast einem Drittel der Fälle Infektionen entwickelt oder aber gravierenden Hautausschlag. Sonstige Gründe zur Hospitalisation waren z.B. Diarrhoe mit Exsikkose, heftige Kopfschmerzen, ein Myokardinfarkt (Hb Wert zu dem Zeitpunkt bei 12, 9 g/dl), tiefe Venenthrombosen oder die Behandlung eines Lungentumors.

Tabelle 33 Hospitalisation der mit Telaprevir assoziierter Nebenwirkungen

Art der Nebenwirkung	Einheit	Telaprevir 21/102
Infektion (unter anderem Pneumonie n=3)	n/N;%	6/21; 29%
Schweren Hautausschlag	n/N;%	5/21; 24%
Dekompensation der Leberzirrhose	n/N;%	4/21; 19%
Anämie	n/N;%	4/21; 19%
Sonstige	n/N;%	2/21; 10%

3.6.4 Visitenbogen zu therapiebezogenen Begleiterscheinungen bei Telaprevir
Im Rahmen der TVR Triple Therapie wurde in den ersten 12 TW zusätzlich zu den regulären Kontrollterminen eine Patientenbefragung durchgeführt. Der Visitenbogen (siehe Anhang) umfasst die Auflistung von individuellen Begleiterscheinungen und deren Ausprägungsgrad. Insgesamt 85 der 102 TVR Patienten wurden, zum Teil auch telefonisch befragt, da einige die PI Behandlung zum Zeitpunkt der Befragung bereits abgebrochen hatten. Leider konnten nicht alle Patienten erreicht werden. Die sich unterscheidende Anzahl der Befragten ergibt sich aus der Zahl der Patienten, die zu den Begleiterscheinungen einen Bezug zur TVR TT herstellen konnten. Einige der unten aufgezählten Symptome waren vor TT Start vorhanden und konnten somit nicht ausgewertet werden.

Aufgrund der geringen Patientenanzahl sowie der bereits weit fortgeschrittenen BOC TT zum Zeitpunkt der Patientenbefragung, hat man davon abgesehen, die BOC Patienten nach Nebenwirkungen zu befragen.

Tabelle 34 Subjektive Begleiterscheinungen der Telaprevir Triple Therapie (76)

Art der Begleiterscheinung	Anzahl Nennung/Anzahl Befragte/%
Myalgien	42/77/55%
Cephalgien	55/79/70%
Knochen- bzw. Gelenkschmerzen	52/78/67%
Müdigkeit	76/81/94%
Schlaflosigkeit	45/77/58%
Fieber/Schüttelfrost	40/80/50%
Übelkeit	50/80/63%
Depression	39/80/51%
Aggression	44/78/56%
Angstzustände	18/78/23%
Sicca Symptomatik	48/77/61%

Fortsetzung der Tabelle 34 Subjektive Begleiterscheinungen der Telaprevir Triple Therapie

Art der Nebenwirkung	Anzahl Nennung/Anzahl Befragte/%
Gewichtsabnahme	44/80/55%
Haarausfall	34/77/44%
Magenbeschwerden	37/78/47%
Erbrechen	24/80/30%
Appetitlosigkeit	62/80/78%
Nervosität	40/78/51%
Husten	47/80/59%
Gingivitis	33/78/42%
Gliederschmerzen	46/78/59%
Pruritus	65/82/79%
Dyspnoe	46/80/58%
Schwindel	54/80/68%
Tachycardien	38/79/48%
Neuropathie/Parästhesien	32/78/41%
Kutane Reaktion auf Injektion/Abszess	32/79/41%
Lendenwirbelsäulenbeschwerden	33/78/42%
Sehstörungen	43/78/55%
Konzentrationsstörungen	46/78/59%
Obstipation	21/78/27%
Diarrhoe	34/78/44%
Hautausschlag (jeder Schweregrad)	55/85/65%
Anorectale Beschwerden	49/78/63%

Fortsetzung der Tabelle 34 Subjektive Begleiterscheinungen der Telaprevir Triple Therapie

Art der Nebenwirkung	Anzahl Nennung/Anzahl Befragte/%
Dysgeusie	49/78/63%
Brennen im Mund	22/77/29%

4 Diskussion

Die Infektion mit dem **Hepatitis C Virus (HCV)** stellt heutzutage immer noch eine lebensgefährliche Erkrankung dar. Fast 400.000 Menschen sterben jährlich an Folgeschäden wie z.B. Zirrhose und Hepatozellulärem Karzinom. Durch die Kombination von **pegyliertem Interferon alpha (Peg IFN)**, **Ribavirin (RBV)** und den neu zugelassenen **Direct acting Antiviral Agents (DAA)** der ersten Generation der **Proteaseinhibitoren (PI) Boceprevir (BOC)** bzw. **Telaprevir (TVR)** konnte 2011 ein großer Schritt in der Weiterentwicklung der HCV Therapie gemacht werden. Durch das Hinzufügen der PI konnte die Heilungswahrscheinlichkeit deutlich gesteigert werden, allerdings zum Teil zu Lasten der Verträglichkeit.

In diesem Zusammenhang wurde die Therapieeffizienz und -sicherheit sowie die Prädiktoren für den Heilungserfolg von pegyliertem Interferon und Ribavirin in Kombination mit den Proteaseinhibitoren Boceprevir bzw. Telaprevir bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion, Genotyp 1, untersucht. Hierfür wurden die im Zeitraum Juli 2011 bis Mai 2012 behandelten 131 Patienten des Tübinger Real Life Kollektivs ausgewertet.

4.1 Bewertung der Tübinger Triple Therapie im Vergleich zu den klinischen Zulassungsstudien

In den Zulassungsstudien wird oft durch strikte Patientenselektion versucht, einen potentiell negativen Effekt von Neben- oder Folgeerkrankungen der HCV Infektion auf das Behandlungsergebnis zu vermeiden (Bias). Dies kann dazu führen, dass beim Einsatz des neu zugelassenen Medikamentes im klinischen Alltag (Real Life) andere Ergebnisse erzielt werden können als in den Zulassungsstudien. So wurden in den PI Zulassungsstudien nur therapienaive bzw. mit PR vortherafierte Patienten mit Relapse bzw. Partial Response behandelt, während in **Tübingen (Tü)** alle Patienten, auch solche mit Null Response therapiert wurden.

Dennoch konnten die Ergebnisse der BOC bzw. TVR **Triple Therapie (TT)** des Tübinger Real Life Patientenkollektivs weitgehend die der klinischen Zulassungs-

studien bestätigen. Aufgrund der geringen Kohortengröße des Tübinger Kollektivs ist die Trennschärfe der Vergleiche nicht ausreichend, um auch die geringen Unterschiede statistisch zu belegen (47) (49) (50) (46) (51) (87) (88) (89).

In den prospektiven Zulassungsstudien hatte sich bereits gezeigt, dass Patienten mit einem Relapse in einer PR Vortherapie (**P**eg IFN + **R**BV) die besten viralen Ansprechraten aufweisen (47) (49) (50) (46) (51) (59). Für TVR konnte genau dies bestätigt werden (BOC 17/29, 59%; TVR 87/102, 85%), gefolgt von therapie-naiven Patienten (BOC 20/29, 68%; TVR 77/102, 75%) und denjenigen mit einer Nicht-PR Vorbehandlung (BOC 5/6, 83%; TVR 16/20, 80%). BOC zeigte zwar bei Patienten mit Relapse in einer PR Vortherapie eine deutlich geringere Effizienz als TVR, bei Nicht-PR Vorbehandelten dafür eine bessere.

4.1.1. Boceprevir Kohorte

Die BOC Kohorte bestand aus nur 29 Patienten und konnte daher nur begrenzt zum Vergleich mit den anderen Studien herangezogen bzw. statistisch kaum ausgewertet werden. Im Gegensatz zur Zulassungsstudie SPRINT2 (724/1097, 66%) konnten im Tübinger BOC therapie-naiven Patientenkollektiv bessere Ergebnisse erzielt werden (7/9, 77%) (siehe Tabelle 35 im Anhang) (46) (51) (59). Bei Non Respondern in der PR Vortherapie stellt sich die geringe Effizienz von BOC in Tü (Relapse 4/5, 80%, Non Response 1/8, 13% vs. RESPOND2 zusammengefasst 266/403, 66%) dar, lässt aber aufgrund der geringen Gruppengröße nicht auf die Allgemeinheit schlussfolgern (46) (51) (53) (90) (91) (92).

4.1.2. Telaprevir Kohorte

Bei den therapie-naiven TVR Patienten übertraf die Tübinger SVR 24 Erfolgsrate die der ADVANCE1 Studie geringfügig (therapie-naiv 19/24, 79% vs. ADVANCE1 816/1088, 75%) (siehe Tabelle 36 im Anhang). Personen, die eine PR Vortherapie mit Non Response beendeten hatten, reagierten in der Tübinger TT im Mittel geringer auf die PI Behandlung als die übrigen Patienten (Relapse 21/25, 84%, Non Response 19/28, 68% vs. REALIZE3 zusammengefasst 424/663, 64%).

Möglicherweise sind die besseren Ergebnisse der Tübinger Kohorte aufgrund der vorausschauenden Behandlung der Nebenwirkungen, einschließlich der zulassungsüberschreitenden Anwendung von **Erythropoetin** (EPO), erzielt worden. Daneben sind im Gegensatz zu den Zulassungsstudien die Tübinger Patienten in Bezug auf ihr Vortherapieergebnis differenziert worden. So konnte man die schlecht ansprechenden vortherapierten Non Responder von anderen trennen und eine statistisch abgesicherte Aussage zur Therapieeffizienz dieser Patienten mit BOC treffen. Auch konnten die deutlich besseren SVR 24 Quoten der anderen Vortherapiegruppen aufgezeigt werden (47) (49) (50) (59) (91) (93) (94) (47).

4.1.3. „Schwierig zu behandelnde“ Patienten

Die „schwierig zu behandelnden“ Patienten (Alter \geq 60 Jahre und bzw. oder mit Leberzirrhose [Ishak Score \geq 5]) konnten, unabhängig vom Vortherapiestatus, gute SVR 24 Ergebnisse erzielen (Ältere: BOC 4/5; 80%; TVR 19/26; 73%; mit Leberzirrhose: BOC 2/7, 29%; TVR 23/34, 68%). Das Auftreten von Nebenwirkungen hier war schnell ein limitierender Faktor. Diese Untergruppe wurde zu Recht als „schwierig zu behandeln“ klassifiziert, da sich trotz intensiver Behandlung der Nebenwirkungen, der Therapieabbruch häufig nicht verhindern ließ. Nur bei 60% (6/10) der TVR und 50% (1/2) der BOC Patienten mit Leberzirrhose und über 60 Jahren konnte die TT erfolgreich beendet werden, allerdings sind diese Zahlen aufgrund der geringen Anzahl sehr unzuverlässig.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der älteren Patienten wurde eine durchaus gute SVR 24 Rate mit BOC (4/5, 80%) erzielt, allerdings reagierten auch 20% (1/5) der BOC Patienten mit Non Response. Mit TVR wurde kein Fall mit Non Response (0/26, 0%) festgestellt, dafür mussten einige ältere TVR Patienten (9/26, 35%) die Therapie vorzeitig nebenwirkungsbedingt abbrechen, während bei den älteren BOC Patienten kein Therapieabbruch notwendig war (0/5, 0%). In dieser Gruppe bestätigten sich besonders die erhöhte antivirale Wirksamkeit von TVR sowie seine Toxizität.

Das Vorhandensein einer Leberzirrhose war schon in früheren PR Behandlungen ein negativer Parameter für eine HCV Ausheilung und bestätigte sich erneut in

der Tübinger PI TT (siehe auch Tabelle 37 im Anhang). Der französischen CUPIC Studie gegenübergestellt, ergaben sich mit TVR (19/28; 68% vs. CUPIC 132/299, 44%) deutlich bessere Ergebnisse als mit BOC (2/7, 29% vs. CUPIC 80/212, 38%), im Vergleich zu anderen Untergruppen aber verringerte Erfolgswerte (95). Die in Relation zur CUPIC Studie abweichenden SVR 24 Werte sind aber aufgrund der unterschiedlichen Endpunkte der Behandlung (CUPIC SVR 12 vs. Tübinger Kohorte SVR 24) nicht direkt miteinander vergleichbar (95).

Allgemein sollten Personen mit Leberzirrhose und über 60 Lebensjahren aufgrund ihrer Komorbiditäten und der Häufigkeit von potenziellen Begleitscheinungen sorgfältig ausgewählt und engmaschig beaufsichtigt werden. In dieser Patientengruppe entwickelte sich der Großteil der Tübinger TT Nebenwirkungen (14/18, 78%). Die TT Durchführung dieser Patienten sollte folglich nur in spezialisierten Zentren wie z.B. in Tübingen erfolgen, welche vielfältige Behandlung von Nebenwirkungen oder Komplikationen ermöglichen können (49) (89) (96) (97).

4.1.4. Nebenwirkungen und stationäre Behandlung

Wie bereits aus den Zulassungsstudien bekannt, kommt es vor allem in der TVR TT zu teils schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Visitenbogen zu therapiebezogenen Begleitscheinungen bei Telaprevir

In der Tübinger TVR Triple Therapie wurden die Patienten gezielt nach einigen Begleitsymptomen befragt, um so ein deutlicheres Bild des Nebenwirkungspotenzials ziehen zu können. In den Kontrolluntersuchungen wurden viele dieser Symptome nicht selbstständig vom Patienten angegeben, da sie diese wahrscheinlich nicht mit der TT in Verbindung gebracht haben bzw. der Ausprägungsgrad so gering war, dass sie keine ärztliche Kontrolle bedurften. Durch das Aufzählen von möglichen Begleitsymptomen konnten viele Patienten diese in Bezug zur PI Therapie setzen. Auffallend waren die gastrointestinalen Nebenwirkungen, unter anderem Diarrhö sowie anorektale Beschwerden, welche möglicherweise durch nicht vollständig resorbiertes TVR ausgelöst werden.

Durch das Vorgehen konnten viel mehr Patienten Angaben zu den Nebenwirkungen der TT machen, wodurch sich die stark differenzierenden Angaben zu

den der Zulassungsstudien und anderen Real life Kohorten ergeben. In der Tübinger Studie traten diese Begleiterscheinungen häufiger auf als in den klinischen Studien (13 – 15%). Gegebenenfalls wären bei diesem Vorgehen auch in der BOC Kohorte mehr Begleiterscheinungen angegeben worden. Insgesamt kann die Verträglichkeit der TVR TT durch die Befragung besser eingeschätzt, behandelt sowie mögliche Krankheitsverschlechterungen vorhergesehen werden (98) (50) (47) (46) (51) (59) (49).

Dermatologische Nebenwirkungen

Hautausschlag (TVR 55/85, 65%) gehörte neben Pruritus (65/82, 79%) zu den häufigsten Nebenwirkungen in der Tübinger TVR Therapie. Durch die gezielte Befragung in der Tübinger TVR Kohorte ergeben sich die unterschiedliche Anzahl der Grundgesamtheit und wahrscheinlich auch die deutlich höhere Anzahl der Betroffenen. In klinischen Studien und anderen Real Life Studien wird von ca. 15-27% Hautausschlag und 8-57% Pruritus berichtet (47) (50) (99).

Hämatologische Nebenwirkungen

In der Tübinger TVR Studie konnten im Vergleich zu den Zulassungsstudien annähernd gleiche Häufigkeiten von Anämien (48%; Tü TVR 47/102, 46%; BOC 12/29, 41%), Durchführung von RBV Dosisreduktions- (40%; Tü TVR 37/102, 36%; BOC 8/29, 28%) und Bluttransfusionsraten (10%; Tü TVR 5/102, 5%) beobachtet werden. Die EPO Anwendungsrate in den prospektiven TVR Studien war deutlich höher (21%) als in der Tübinger Kohorte (TVR 9/102; 9%; BOC 2/29, 7%). Das lag wahrscheinlich an der Behandlungsart, da EPO in Tübingen häufig in Kombination mit Bluttransfusionen verabreicht wurde (TVR 20/102, 20%; BOC 5/29, 17%) (51) (89) (96) (99) (100).

Die Anzahl der schwereren Infektionen war in den Zulassungsstudien mit ca. 2-9% im Vergleich zu der Tübinger TVR Triple Therapie mit 29% deutlich geringer. In Tübingen hat man in Bezug auf Nebenwirkungen wahrscheinlich genauer klassifiziert und notiert als in den klinischen Studien, wodurch es wahrscheinlich

zu der höheren Anzahl gekommen ist. Vor allem in der Gruppe der Leberzirrhosepatienten kam es zu einem Großteil der Infektionen. In ca. 5-7% der Fälle musste die Triple Therapie in Folge der Infektion abgebrochen werden (47) (50) (99).

Leider wurde die Anzahl der notwendigen stationären Aufnahmen in den Zulassungsstudien nicht weiter untersucht (siehe Tabelle 38 im Anhang). Im Vergleich zu der CUPIC Studie zeigt sich eine annähernd gleiche Anzahl an stationären Behandlungen wie in der Tübinger TVR Kohorte (6%; BOC 0% vs. CUPIC TVR 28/299, 9%; BOC 8/212, 4%) (89) (96) (101) (102).

4.1.5. Virologisches Versagen

Die TT musste von 11% (14/131) der Tübinger Patienten aufgrund virologischen Versagens vorzeitig beenden (BOC 4/29, 14%; TVR 10/102, 10%). Ein ähnliches Ergebnis wurde auch in der ADVANCE Studie (8-10%) festgestellt, die ILLUMINATE Studie berichtete von nur 2% virologischen Versagens (47) (49). Die etwas höhere BOC Rate lässt sich höchstwahrscheinlich auf die geringere Wirksamkeit zurückführen: Ein Großteil der Patienten beendeten die TT aufgrund eines Breakthrough innerhalb der ersten 12 Therapiewochen (TW) oder erlitten einen Relapse nach dem medikamentösen Ende der Therapie (EOT). Dadurch zeigt sich, dass BOC bereits während der laufenden Therapie keine ausreichende virale Eliminierung bewirkt. Aufgrund der geringen Kohortengröße lässt sich diese Aussage nicht auf die Allgemeinheit schlussfolgern.

4.2 Prädiktoren für Sustained virological response 24

Am Tübinger Real Life Kollektiv konnten einige Fakten bestätigt werden, die einen hohen prognostischen Stellenwert für die Behandlungsplanung, z.B. die Anwendung einer Therapieverkürzung, haben. Bei der Auswertung der Ergebnisse erwiesen sich verschiedene nachfolgend aufgezählt und anschließend beschriebene Parameter als signifikant ($p < 0,05$; fett gedruckt) begünstigend zur Ausheilung der HCV Infektion. Schlüsselwerte stellen dabei LLOD (**l**ower **l**imit **o**f **d**etection, ca. 10 IE/ml) und LLOQ (**l**ower **l**imit **o**f **q**uantitation, ca. 15 IE/ml) dar.

Einen signifikant begünstigenden Einfluss auf das Erreichen von SVR 24 zeigten die **Early virologic response (EVR)**, eine Viruslast unter LLOD zur 4. PI TW sowie eine Ausgangsthrombozytenzahl von über 100.000/ μ l (siehe Tabelle 19, 20, 21).

Es zeigt sich, dass bei BOC die Streuung der Ergebnisse größer ist als bei TVR. Aus diesem Grund und wegen der geringen Fallzahl bei BOC konnte die Viruslast zur 4. PI TW als Indikator für den Behandlungserfolg nicht auf dem gewünschten Niveau statistisch abgesichert werden. Dagegen ist dieses Merkmal für TVR ein statistisch abgesicherter Parameter (47) (49) (50) (46) (51) (59).

Signifikant negative Einflussgrößen für SVR 24 waren eine Viruslast über LLOQ zur 4. PI TW sowie eine Non Response in der PR Vortherapie (siehe Tabelle 11).

Für alle Tübinger TT Patienten galt, dass deutlich geringere SVR 24 Raten erzielt wurden mit folgenden Parametern wie Viruslast über LLOD aber unter LLOQ zur 4. PI TW sowie ein Ishak Score über 5 (keine Signifikanz).

Die relevanten Parameter werden nachfolgend detailliert aufgeschlüsselt:

4.2.1 Early virologic response

Die SVR 24 Raten in Bezug auf EVR offenbarte eine deutliche Tendenz: 91% der TVR Patienten mit EVR (TVR: 58/64, 91%, **p < 0,001**) konnten die Behandlung erfolgreich abschließen. Im Vergleich dazu konnten nur 51% ohne EVR (BOC + TVR 23/45, 51%), ca. 40% weniger, SVR 24 erzielen. Die Unterscheidung zwischen EVR bzw. keinem EVR in der TVR Kohorte zeigen statistische Signifikanz (siehe Tabelle 20). EVR in der TVR Kohorte stellte sich mit über 90% SVR 24 Rate als der stärkste begünstigende Parameter für eine Ausheilung der chronischen HCV dar.

4.2.2 Viruslast zur 4. Proteaseinhibitor Therapiewoche

Zur 4. PI TW kann man anhand der erreichten Viruslastreduktion bereits sehr genau abschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit die TT später erfolgreich beendet werden kann (siehe Tabelle 21 und Abbildung 11): Patienten mit einer HCV RNA unter LLOD zur 4. PI TW konnten mit einer Wahrscheinlichkeit von fast 90% die TT mit einer HCV Ausheilung beenden (BOC + TVR 72/83, 87%, **p < 0,0001**;

TVR: 59/67, 88%, $p < 0,0005$). War die Viruslast zwischen LLOD und LLOQ hatte das eine ca. 20% geringere Erfolgsquote im Vergleich zur Viruslast unter 10 IE/ml (BOC + TVR: 20/29; 69%, $p < 0,0496$ (78)).

Fast alle Patienten, welche eine Viruslast über LLOQ zur 4. TW hatten (BOC + TVR: 2/13, 15%, $p < 0,0001$; TVR: 0/7, 0%, $p < 0,0001$), mussten die Behandlung aufgrund Non Response sofort oder im weiteren Verlauf abbrechen. Die Therapie sollte in solchen Fällen bereits nach 4 PI TW abgebrochen werden (67) (103). Im Gegensatz dazu entwickelte kein Patient mit einer Viruslast unter LLOD zu PI TW 4 eine Non Response (35).

Aufgrund der größeren Streuung der Ergebnisse bei BOC sowie der geringen Fallzahl konnte die Viruslast zur 4. PI TW als Indikator für SVR 24 für BOC nicht auf dem gewünschten Niveau statistisch abgesichert werden. Für Telaprevir bzw. die gesamte Kohorte ergab sich jedoch statistische Signifikanz.

4.2.3 Initiale Thrombozytenzahl

Personen mit initialen **Thrombozyten**werten (Thr) unter 100.000/ μ l schienen nicht geeignet zu sein, mit der ersten Generation der PI therapiert zu werden (BOC + TVR: 4/11, 36%, $p < 0,0001$; BOC: 0/3, 0%, $p < 0,0452$; TVR: 4/11, 36%, $p < 0,0012$). Es zeigten sich keine großen viralen Erfolge, die Patienten entwickelten jedoch enorme Nebenwirkungen. Bei intensiv beaufsichtigter Behandlung galten die niedrigen Thr Zahlen aber nicht als Ausschlusskriterium für die TT mit BOC bzw. TVR. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist die Aussage nicht auf einem ausreichenden Niveau statistisch abgesichert.

4.2.4 Vortherapiestatus

Eine Non Response in einer PR Vortherapie gilt als deutlich negativer Parameter zum Erreichen von SVR 24. Die SVR 24 Ergebnisse von diesen Patienten sind geringer als die der Patienten mit einem anderen Vortherapieergebnis (BOC: 64-70% niedriger; TVR 10-16% geringer). Mit TVR konnten zumindest SVR Raten erzielt werden, die mehr als 50% höher (19/28, 68%) ausfielen als mit BOC (1/8, 13%). Bei der Behandlung mit BOC war der SVR 24 Unterschied im Bezug zu

allen anderen Vortherapieergebnissen besonders ausgeprägt und auch signifikant (BOC: 1/8, 13%, $p < 0,0014$). Ein Patient mit Non Response hat mit BOC kaum eine Chance die Therapie erfolgreich zu beenden.

Zusammenfassend zeigen sich die oben genannten Einflussparameter bedeutend für die Therapieplanung und ermöglichen eine effiziente, prognoseabhängige Behandlungsdurchführung. Beachtet man einige Risikofaktoren (z.B. Leberzirrhose) und Baseline Parameter (z.B. Thrombozytenzahl) kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit die erfolgreiche Ausheilung der chronischen HCV vorhersagen und therapieren. Durch einen statistisch belegten rechtzeitigen Therapieabbruch werden unnötige Medikationen, Begleiterscheinungen, Kosten als auch erfolglose Heilungsaussichten vermieden.

4.3 Bewertung der Therapie mit den Proteaseinhibitoren der ersten Generation zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virus Infektion

Die retrospektive Analyse an der Tübinger Universitätsklinik zeigte, dass TVR im Vergleich zu BOC nominal die höhere Therapieeffizienz hatte, sowohl bei den idealen Studienpatienten (EVR BOC + TVR: 71/80, 89% oder HCV unter LLOD zu PI TW 4: BOC + TVR 22/83, 87%) als auch bei den risikoreichen Untergruppen (Non Response in PR Vortherapie BOC + TVR: 20/36, 55% oder Leberzirrhose BOC + TVR: 25/41, 61%). Es stellte sich heraus, dass TVR bei Non Response in einer PR Vortherapie und auch bei Leberzirrhose nennenswert gute Heilungschancen bot, während BOC öfter versagte. Demnach war zu empfehlen, diese Patienten aggressiver mit TVR statt mit BOC zu behandeln, da die geringen Erfolgsaussichten von BOC kaum Therapiesicherheit darstellt.

Virologisch bedingt mussten mehr BOC Patienten (BOC 4/29, 14%; TVR 10/102, 10%), nebenwirkungsbedingt mehr TVR Patienten (BOC 5/29, 17%; TV 14/102, 14%) die TT abbrechen. Im Gegensatz dazu kam es in der BOC Kohorte kaum zu schwerwiegenden Begleiterscheinungen. Allerdings waren die BOC Fallzahlen relativ gering, so dass die Signifikanz dieser Aussage nicht gegeben ist.

Alle Patienten (5/5, 100%), welche ihre PI Therapie frühzeitig abbrechen mussten und die „Dualen Therapie“ fortgeführt haben, konnten die Behandlung erfolgreich (SVR 24) abschließen. Während in TW 10-12 das Erreichen von einer SVR 24 schon relativ wahrscheinlich war, war der Patient besonders hervorzuheben, welcher TVR in der 5. TW, folglich nach weniger als der Hälfte der Zeit, absetzen musste. Bemerkenswert ist, dass trotz des sehr frühen Therapiewechsels und der Non Response in der PR Vorbehandlung bei diesem Patient die HCV Infektion ausgeheilt werden konnte. Durch eine rein „Duale Therapie“ hätte der beschriebene Patient nicht geheilt werden können, dies zeigte sich in der Non Response seiner PR Vortherapie. Die TT startete er mit einer niedrigen Viruslast. Schlussfolgernd konnte man festhalten, dass die Medikation mit TVR einen bedeutenden Effekt auf die Eliminierung der HCV hat und die Dauer der TT bei geringer Viruslast ggf. verkürzt werden könnte.

Aufgrund der stark divergierenden Kohortengrößen können die Ergebnisse von BOC und TVR nur in sehr geringem Ausmaß miteinander verglichen werden. Es lässt sich eine deutliche Tendenz bezüglich besserer Wirksamkeit und geringerer Verträglichkeit bei TVR anhand des Tübinger Kollektivs feststellen. Es zeigte sich aber auch, dass BOC insbesondere bei der Gruppe der Patienten über 60 Jahren ein besseres Ergebnis erzielt als TVR. Die Tübinger real life Daten weisen im Vergleich zu den Zulassungsstudien annähernd gute bzw. zum Teil sogar bessere Behandlungserfolge dar, was als Auszeichnung für die vorausschauende Behandlungsmethodik und Vorsorgemaßnahmen sowie die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu werten ist.

4.4 Ausblick

Die beiden PI der ersten Generation zeigten eine deutlich verbesserte Effektivität gegenüber der vorherigen Standardtherapie, stellten sich aber aufgrund des hohen Ausmaßes an Nebenwirkungen noch nicht als ideale Behandlung heraus. Eine höhere Effizienz von 90-100% SVR 24 und auch ein größeres Sicherheitspotential weisen die nächsten Generationen an PI (z.b. Simeprevir), Polymeraseinhibitoren (z.b. Sofosbuvir) und NS5A Inhibitoren (z.b. Daclatasvir) auf, die 2014 in Europa zugelassen wurden. Simeprevir ist bei den Genotypen 1-4, Sofosbuvir

und Daclatasvir sogar pangenotypisch anwendbar (104) (105) (106) (13). Diese **D**irect acting **A**ntiviral **A**gents (DAA) versprechen fast allen HCV Genotyp 1 Erkrankten eine Heilung innerhalb von 24 Wochen, einschließlich derjenigen, die nicht auf TVR und BOC ansprachen. Mit der Weiterentwicklung und Zulassung der nächsten Generation der DAA ist die Option für eine Interferonfreien Behandlung mit SVR Raten von über 90% für alle HCV Genotypen endlich greifbar. Von großer Bedeutung dabei ist auch das deutlich verbesserte Sicherheitsprofil der neuen Therapierichtlinien, die die physische und psychische Gesundheit der Patienten nicht in dem Maß wie vor allem TVR angreift. Statt bedrohlicher Anämien und Depressionen sind Kopfschmerzen, Schlafstörungen und eventuell Pruritus die meistgenannten Nebenwirkungen (1) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (105) (114) (106) (115).

Man kann festhalten, dass TVR und BOC den Weg in eine Zukunft mit einer erfolgreichen Ausheilung der HCV Infektion geebnet haben und den Behandlungserfolg der vorherigen Standardbehandlung deutlich übertroffen haben. Die HCV Therapie ist allerdings sehr kostenintensiv, wenn auch die Produktion der DAA nur geringfügig Kosten verursacht. Die neuen Medikamente lösten daher eine enorme Diskussion über das Kosten-Nutzen-Verhältnis aus. Aufgrund unterschiedlicher finanzieller Mittel und Krankenversicherungssysteme in und außerhalb von Europa findet daher auch die erste DAA Generation eventuell noch weiterhin Anwendung. Das Ziel für die Zukunft der HCV Therapie muss sein, allen Infizierten den Zugang zu den besten und verträglichsten Medikamenten zu gewähren und damit gleiche Heilungschancen mit einem überschaubaren Sicherheitsprofil zu ermöglichen (2) (11).

Durch die jährlichen Kampagnen der **World Health Organization (WHO)** und anderen wie z.B. mit „Bist du Chris?“ soll das öffentliche Bewusstsein und Verständnis für Hepatitiserkrankungen geschärft werden (116) (117). Ziel dieser Kampagnen ist es, wie auch von der WHO gefordert, HCV weltweit bis 2030 zu eliminieren (118). Eine aktuelle Studie („Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model“ von Alastair Heffernan, Graham S Cooke, Shevanthi Nayagam, Mark Thursz, Timothy B Hallett am 28.01.2019 in The Lancet) beschreibt, wie dieses Ziel realistisch

erreicht werden könnte (119): Durch verstärkte Blut- und Infektionskontrollen soll das HCV Neuinfektionsrisiko um 58% gesenkt und durch Opioidsubstitutions-Behandlung sowie ggf. Nadelaustauschprojekte Drogenabhängige in die Präventionsprogramme eingegliedert werden. Hier ergeben sich vor allem für Länder mit hohen medizinischen Standards Möglichkeiten, Neuinfektionen zu vermeiden. Die Autoren veröffentlichen, dass allein damit über 14 Millionen Neuinfektionen vermieden werden könnten. Zusätzlich erlauben weltweite Screenings aller HCV Risikogruppen eine hohe Diagnoserate (90%) und nachfolgend eine sofortige Therapie aller HCV Infizierter mit den neusten DAAs (119). Als Basis dafür sollten Hausärzte auch in Deutschland angehalten werden, bei auffälligen Leberwerten einen einmaligen HCV Test durchzuführen. In den **United States of America** (USA) werden bereits Screeningprogramme (z.B. von der U.S. Preventive Service Task Force) für Personen mit erhöhten Expositionsrisiko (z.B. Baby-boomer – Geburtsdatum zwischen 1945-1965) empfohlen (120). Grundsätzlich steht aber die Prävention vor der Heilung, das öffentliche Bewusstsein und steigende Wissen über Hepatitis C unterstützt die Vermeidung der weiteren Verbreitung der Hepatitis C Virusinfektion (117) .

5 Zusammenfassung

Die vorgelegte Arbeit bezieht sich auf die Behandlung von **Hepatitis C Virus** (HCV) Genotyp 1 Erkrankten an der Medizinischen Klinik Tübingen, Innere Medizin 1, in der Zeit von Juli 2011 bis Mai 2012. Die Behandlung erfolgte entsprechend dem **Triple Therapie** (TT) Zulassungsschema zunächst mit **Boceprevir** (BOC) (n = 29) in Kombination mit Ribavirin und pegyliertem Interferon. Nach der Zulassung von **Telaprevir** (TVR) wurden alle weiteren Patienten (n = 102) mit dem neueren Medikament in der TT behandelt.

Es wurde die maximal 48-wöchige TT von 131 Patienten sowie die Zeit bis zu der Nachuntersuchung neun Monate nach Therapieende begleitet. Daten über das Therapieansprechen, serologische und virologische Werte, Nebenwirkungsercheinungen sowie deren subjektive Ausprägung untersucht und soweit möglich einer statistischen Auswertung unterzogen. Es war das Ziel der Studie, die Erfahrungen zum Therapieansprechen (**Sustained virological response 24**, SVR 24), die Prädiktoren für den Behandlungserfolg, den Einfluss und die Behandlung der Nebenwirkungen der Real Life Behandlung zu erfassen und mit den Ergebnissen der Zulassungsstudien zu vergleichen. Die Ergebnisse wurden 2014 im Journal of Viral Hepatitis und 2015 im Virology Journal publiziert.

Es ergaben sich ähnliche prozentuale Ausheilungsraten zu den der klinischen Zulassungsstudien von BOC und TVR: Die behandelten Patienten mit BOC erzielten eine Ausheilungsquote von 64%, mit TVR von 78% und in der Gesamtheit aller Tübinger TT Patienten von 75%. Die retrospektive Analyse bestätigte, dass die SVR 24 Quote der TT durchaus von den großen prospektiven klinischen Studien ins „wirkliche Leben“ übertragen werden konnte. Durch die stark divergierende Patientenverteilung der BOC und TVR Gruppen sind die Ergebnisse aber nur begrenzt miteinander in Relation zu setzen, was sich auch in anderen Real Life Kohorten zeigte.

Es stellte sich heraus, dass die Rückfallquote bei TVR um fast 10% geringer als bei BOC war. Des Weiteren zeigte sich, dass Patienten mit Non Response in der PR Vortherapie oder mit Leberzirrhose mit TVR eine deutlich bessere SVR 24

Quote erbrachten, während vor allem bei den Patienten mit mindestens 60 Lebensjahren BOC tendenziell bessere Ergebnisse erzielte.

Anhand verschiedener Faktoren konnte man vorhersagen, ob ein Therapieerfolg wahrscheinlich war. Das frühe virale Ansprechen (**early virologic response; EVR**) stellte sich als der beste Erfolgsindikator für SVR 24 dar. Auch die Dynamik der HCV Viruslast zum Ende der 4. Proteaseinhibitor (PI) Therapiewoche war wichtig für die Beurteilung von SVR 24 sowie für die weitere Therapieplanung, einschließlich Behandlungsverkürzung. Beide SVR 24 Indikatoren konnten auch statistisch abgesichert werden.

Die Ausmaße der Begleiterscheinungen, vor allem bei den „schwierig zu behandelnden“ Patienten mit Leberzirrhose (Ishak ≥ 5) oder Alter über 60 Jahren, waren teilweise sehr kritisch und sollten an einem hepatologisch erfahrenen Zentrum behandelt werden. Nebenwirkungsbedingte zu frühe Therapieabbrüche waren in über 50% der Fälle die Ursache für das Behandlungsversagen. Die überwiegende Anzahl betrafen die oben genannte Patientengruppe oder aber TVR Patienten, aufgrund des hier besonders gravierend auftretenden Nebenwirkungspotentials. BOC Patienten wiesen keine derart ausgeprägten Begleiterscheinungen auf, trotzdem beendete in beiden Gruppen je ca. 10% die TT nebenwirkungsbedingt. Das hohe Nebenwirkungspotenzials, vor allem bei TVR, verschmälerte für einige Patientengruppen das Sicherheitsprofil.

Mit den Erfahrungen aus den Zulassungsstudien sowie den Real Life Therapiekohorten konnte die Patientenselektion prognoseabhängig verbessert und die Weiterentwicklung der PI vorangetrieben werden. Die Ausheilungsquote wurde in den nächsten Generationen der PI noch weiter erhöht und das Nebenwirkungspotential deutlich verschmälert, wodurch die HCV Behandlung nun fast allen HCV Infizierten eine Ausheilung der HCV Infektion ermöglicht.

6 Anhang

Visitenbogen:

Nebenwirkungserfassung

Therapiebeginn:

Woche:
Monat:

Antivirale Therapie

Rebetol, Copegus	PEG α 2b	PEG α 2a	PI
<input type="checkbox"/> 400 mg	<input type="checkbox"/> 50 μ g	<input type="checkbox"/> 135 μ g	Telaprevir
<input type="checkbox"/> 600 mg	<input type="checkbox"/> 80 μ g	<input type="checkbox"/> 180 μ g	Boceprevir
<input type="checkbox"/> 800 mg	<input type="checkbox"/> 100 μ g		
<input type="checkbox"/> 1000 mg	<input type="checkbox"/> 120 μ g		
<input type="checkbox"/> 1200 mg	<input type="checkbox"/> 150 μ g		
<input type="checkbox"/> 1400 mg			

- Therapieabbruch
- Woche 48
 - Nebenwirkungen
 - andere Gründe

	NEBENWIRKUNGEN	Dauer		Schweregrad		
		PI+	PI-	1	2	3
1	Myalgien					
2	Cephalgien					
3	Gelenkschmerzen					
4	Müdigkeit					
5	Schlaflosigkeit					
6	Fieber/Schüttelfrost					
7	Übelkeit					
8	Depression					
9	Aggression					
10	Angstzustände					
11	Siccasympptomatik					
12	Gewichtabnahme					
13	Haarausfall					
14	Magenbeschwerden					
15	Erbrechen					
16	Appetitlosigkeit					
17	Nervosität					
18	Husten					
19	Gingivitis					
20	Gliederschmerzen					
21	Puritis/Exanthem					
22	Dyspnoe					
23	Schwindel					
24	Tachycardien					
25	Neuropathien/Parästhesien					
26	Reakt a. d. Injektion/Abzess					
27	LWS-Beschwerden					
28	Sehstörungen					
29	Konzentrationsstörungen					
30	Nervosität					
31	Obstipation					
32	Diarrhoe					
33	Hautausschlag					
34	Anorektale Symptomatik					
35	Dysgeusie					
36	Brennen im Mund					

Dosisreduzierung
Interferon
Ribavirin

Begleitmedikation
ab

Unterschrift des Arztes

Tabelle 35 SVR 24 Vergleich Tübinger BOC Studie mit Zulassungsstudien

Art des Vortherapiestatus	Einheit	Tübinger Kohorte	SPRINT2	RESPOND2
Therapienaiv	n/N;%	7/9; 77%	724/1097; 66%	-
Relapse oder Non Responder in PR Vortherapie	n/N;%	4/5; 80% 1/8; 13%	-	266/403; 66%

SVR 24: Sustained virological response 24; **PR:** Standardtherapie aus pegyliertem Interferon mit Ribavirin

Tabelle 36 SVR 24 Vergleich Tübinger TVR Studie mit Zulassungsstudien

Art des Vortherapiestatus	Einheit	Tübinger Kohorte	ADVANCE1	REALIZE3
Therapienaiv	n/N;%	19/24; 79%	816/1088; 75%	-
Relapse oder Non Responder in PR Vortherapie	n/N;%	21/25; 84% 19/28; 68%	-	424/663; 64%

SVR 24: Sustained virological response 24; **PR:** Standardtherapie aus pegyliertem Interferon mit Ribavirin

Tabelle 37 SVR 24 Vergleich Tübinger Patienten mit Leberzirrhose mit Zulassungsstudie

Proteaseinhibitor	Einheit	Tübinger Kohorte SVR 24	CUPIC SVR 12
Telaprevir	n/N;%	23/34; 68%	132/299; 44%
Boceprevir	n/N;%	2/7; 29%	80/212; 38%

SVR 24: Sustained virological response 24

Tabelle 38 Fallzahlenvergleich Tübinger Stationäre Behandlung mit CUPIC Studie

Proteaseinhibitor	Einheit	Tübinger Kohorte	CUPIC
Telaprevir	n/N;%	6/102; 6%	28/299; 9%
Boceprevir	n/N;%	0/29; 0%	8/212; 4%

7 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Hepatitis C. [Online] 07 2017. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/.
2. Deutsche Leberhilfe e.V. [Online] [Zitat vom: 25. 10 2017.] <https://www.leberhilfe.org/lebererkrankungen/hepatitis-c-hcv/>.
3. Robert Koch Institut. [Online] https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html.
4. GmbH, MSD SHARP & DOHME. <http://www.msd-gesundheit.de/hepatitis/hepatitiden/hepatitis-c/>. [Online] [Zitat vom: 25. 10 2017.]
5. <http://www.gapinfo.de/gesundheitsamt/alle/seuche/infekt/viru/hep/c/mb/druck.htm>. [Online] [Zitat vom: 25. 10 2017.]
6. Dr. med. Lehermayr, Kerstin, Dr. Maté, Christian und Niehaus, Jochen. Netdoktor Hepatitis C. [Online] [Zitat vom: 24. 4 2013.] www.netdoktor.at/krankheit/hepatitis-c-7374.
7. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection . 2005. Bd. The Lancet infectious diseases, 5(9):558-67.
8. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe . 2008. Bd. Journal of hepatology, 48(1):148-62.
9. Lavanchy, D. The global burden of hepatitis C. 2009. Bd. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, 29 Suppl 1:74-81.
10. Europäischer Konsens zu Hepatitis C: Epidemiologie, Diagnose und Therapie. Prof. Dr. med. Michael Manns, Zentrum Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Hochschule Hannover. Ärzteblatt : s.n., 1999.
11. Deutsches Hepatitis C Forum e.V. [Online] [Zitat vom: 05. 04 2014.] www.hepatitis-c.de.
12. Deutsche Leberstiftung. [Online] [Zitat vom: 22. 2 2017.] www.deutsche-leberstiftung.de.
13. Leberhilfe Projekt. [Online] [Zitat vom: 7. 02 2017.] www.leberhilfe-projekt.de/hepatitis-c-im-zeitverlauf.html.
14. Gholamreza Darai, Michaela Handermann, Hans-Günther Sonntag, Christian A. Tidona, Lothar Zöller. Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen. s.l. : Springer verlag.
15. Handelsblatt. [Online] 25. 7 2014. [Zitat vom: 17. 4 2015.] www.handelsblatt.com/technologie/forschung-medizin/medizin/hepatitis-c-die-stille-volksseuche/10251314.html.
16. <https://krank.de/krankheiten/hepatitis-c/>. [Online] [Zitat vom: 25. 10 2017.]
17. vfa., Die forschenden Pharma-Unternehmen. Ausheilung von Hepatitis C - noch zuverlässiger und weniger belastend. [Online] 22. 9 2017. [Zitat vom: 29. 9 2017.] <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/hepatitis-c-heilung-neue-medikamente-verbessern-chancen.html>.
18. Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg. [Online] www.gesundheitsamt-bw.de/SiteCollectionDocuments/30_Gesundheitsth_Hygiene/Hepatitis_HIV.pdf.
19. Medizinisches Labor Bremen. [Online] 1 2012. [Zitat vom:] www.mlhb.de/fileadmin/user_upload/Fachinfo/Laborinfo/Hepatitis_C-RNA_010505-alt.pdf.
20. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. Lancet 2015; CrossRef, 385: 1124–35.
21. Cornberg M, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int. 2011, Bde. 31 Suppl 230-60.

22. Hircin, Emrah. DocCheckFlexikon. Virushepatitis. [Online] [Zitat vom: 1. 03 2017.] <http://flexikon.doccheck.com/de/Virushepatitis>.
23. G-Netz Das Gesundheitsnetzwerk. [Online] http://www.g-netz.de/Gesundheit_A-Z/Index_E-H/Hepatitis_C/hepC_Krankheitsbild/hepc_krankheitsbild.shtml.
24. Seidel, Dr. med. Mira. NetDoktor. [Online] 1 2016. [Zitat vom: 28. 08 2017.] <https://www.netdoktor.de/krankheiten/hepatitis/c/>.
25. Müller, Mareike. NetDoktor. [Online] [Zitat vom: 15. 6 2017.] <https://www.netdoktor.de/krankheiten/leberzirrhose/>.
26. Leberzentrum, Würzburg. [Online] [Zitat vom: 4. 5 2017.] http://www.leberzentrum-wuerzburg.de/?page_id=699.
27. Poynard T, Bedossa P, Opolon P: Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997 und CrossRef, 349: 825–32.
28. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; CrossRef, 127(Suppl 1): 35–50.
29. Facharztwissen @ medicoconsult.de. [Online] [Zitat vom: 22. 08 2017.] http://www.medicoconsult.de/Chronische_Hepatitis_C/.
30. James E. Everhart, Elizabeth C. Wright, Zachary D. Goodman, Jules L. Dienstag, John C. Hoefs, David E. Kleiner, Marc G. Ghany, A.Scott Mills. AASLD. [Online] 25. 01 2010. <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.23315>. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: Findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial†‡§.
31. Tannapfel, Andrea. Hepatitis & more online. Invasive Fibrosediagnostik. [Online] 1 2012. [Zitat vom: 28. 5 2017.] www.hepatitisandmore.de/archiv/2012-1/invasive-fibrosediagnostik.shtml.
32. Centrum für interdisziplinäre Medizin, Labor Dr. med. H. W. Busch. Hepatitis-C-PCR (HCV-PCR) Quantitative Bestimmung der HCV-Viruslast. [Online] [Zitat vom: 4. 03 2017.] www.cim-ms.de/htcms/infektiologische-praxisgemeinschaft-dr.-med.-busch---brdr.-med.-christensen/labor-dr.-med.-h.-w.-busch/hepatitis-c-pcr-hcv-pcr.html.
33. Clauberg, Dr. Ralf. HCV-RNA Messverfahren und ihre Anwendung. [Online] 2 2006. [Zitat vom: 22. 07 2017.] www.hepatitisandmore.de/archiv/2006-2/HEPAndMORE_2006_2_S17.pdf.
34. Wolfgang Brodacz: Harmonisierte EU-Richtlinie für LOD und LOQ, Grenzen der Kontaminantenanalytik. LABOonline. [Online] 02/17. <https://www.labo.de/analyseninstrumente/grenzen-der-kontaminantenanalytik-----harmonisierte-eu-richtlinie-fuer-lod-und-loq.htm>.
35. Jörg Wellmitz, Dr. Michael Gluschke: Leitlinie zur Methodvalidierung. www.umweltbundesamt.de. [Online] Dezember 2004. <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/publikation/long/2832.pdf>.
36. Houghton M. et al. (1994) The Hepatitis C Virus: Genetic Organization, Persistence, and Vaccine Strategies. In: Nishioka K., Suzuki H., Mishiro S., Oda T. (eds) *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Springer, Tokyo.
37. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 1485–1492., 339:.
38. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. 2002. *Bd. The New England journal of medicine* , 347(13):975-82.

39. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. 2001 . Bd. Lancet , 358(9286):958-65.
40. Schubert-Zsilavec, Manfred und Zeuzem, Stefan. Pharmazeutische Zeitung online. Chronische Hepatitis C Therapie auf neuen Wegen. [Online] 2014. www.pharmazeutische-zeitung.de/?id=51585.
41. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus.
42. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T et al. A randomized, double-blind trial comparing peginterferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatology 2001; 395–403, 34:.
43. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C . Bde. N Engl J Med 2000; 1666–1672, 343:.
44. Carithers RL Jr., et al. Hepatology . 26(3 suppl 1):83S-88S, 1997.
45. Poynard T, et al. Lancet. 352:1426-1432, 1998 .
46. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. 2011. Bd. The New England journal of medicine, Epub 2011/04/01.
47. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus. Bd. The New England journal of medicine, Epub2011/06/24.
48. Sherman KE, et al. N Engl J Med. 365:1014-1024, 2011.
49. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. 2011. Bd. New England journal of medicine , 365(11):1014-24; Epub 2011/09/16.
50. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV Infection. 2011. Bd. The New England journal of medicine, Epub 2011/06/24.
51. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. 2011. Bd. The New England journal of medicine, Epub 2011/04/01.
52. Presseportal. Incivo® (Telaprevir) - neue Therapieoption bei Hepatitis C zugelassen (mit Bild). [Online] 21. 9 2011. [Zitat vom: 14. 12 2013.]
www.presseportal.de/pm/16998/2116185/incivo-telaprevir-neue-therapieoption-bei-hepatitis-c-zugelassen-mit-bild.
53. Gensthaler, Brigitte M., Gräfe, Kerstin A. und Sven, Siebenand. Pharmazeutische Zeitung online. Neu auf dem Markt Boceprevir, Fampridin und Pirfenidon. [Online] 2011. [Zitat vom: 25. 09 2013.] www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=39577.
54. Manns MP, et al. Lancet. 358:958-965, 2001.
55. <http://www.hepatitis.va.gov/provider/guidelines/2012HCV-definitions-of-response.asp>. [Online] 08 2014.
56. Hofmann, Wolf Peter, Sarrazin, Christoph und Zeuzem, Stefan. Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C. Deutsches Ärzteblatt. Jg. 109, 11.05.2012, Bd. 19.
57. C. Sarrazin, T. Berg, M. Cornberg, M. Dollinger, P. Ferenci, H. Hinrichsen, H. Klinker, M. Kraus, M. Manns, S. Mauss, M. Peck-Radosavljevic, H. Schmidt, U. Spengler, H. Wedemeyer, S. Wirth, S. Zeuzem. Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir.

58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zusatznutzen für bestimmte Patienten mit Hepatitis C. [Online] 16. 1 2012. [Zitat vom: 17. 08 2017.] www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/telaprevir_zusatznutzen_fur_bestimmte_patienten_mit_hepatitis_c.2450.html.
59. Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, et al. Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2012; 50: 57–72. CrossRef MEDLINE.
60. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, Science Medicines Health. Assessment report Victrelis boceprevir. [Online] 26. 5 2011. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf.
61. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ. Victrelis® (Boceprevir). [Online] 1. 11 2011. [Zitat vom: 26. 4 2014.] <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2011029-Victrelis.pdf>.
62. Health, Canadian Agency for Drugs and Technologies in. Treatments for Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C: A Review of Evidence-based Guidelines. [Online] 23. 06 2014. [Zitat vom: 4. 09 2016.] www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2011_victrelis_141556-eng.php#a311.
63. Bundesministerium für Gesundheit Boceprevir. [Online] 30. 3 2012. [Zitat vom: 15. 3 2015.] www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf.
64. Hinrichsen, Holger. Hepatitis & more online. Nebenwirkungsmanagement bei HCV-Tripletherapie. [Online] 2 2011. [Zitat vom: 22. 08 2016.] www.hepatitisandmore.de/archiv/2011-2/nebenwirkungsmanagement-bei-hcv-tripletherapie.shtml.
65. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. [Online] 1. 3 2012. [Zitat vom: 17. 11 2016.] https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/fn_pdf/boceprevir_victrelis.pdf.
66. Der Arzneimittelbrief, Unabhängige Arzneimittelinformation. Telaprevir und Boceprevir. Neue Optionen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. [Online] 2013. [Zitat vom: 25. 04 2017.] www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?SN=7149.
67. HIV & more. Resistenz bei HCV- Proteasehemmern. [Online] 30. 3 2011. [Zitat vom: 14. 08 2016.] www.hivandmore.de/kongresse/easl2011/resistenz_bei_HCV_Proteasehemmer.shtml.
68. Bundesministerium für Gesundheit Telaprevir. [Online] 10. 5 2012. [Zitat vom: 15. 3 2015.] www.g-ba.de/downloads/39-261-1469/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_BAnz.pdf.
69. Everhart, James E. et al. Prognostic Value of Ishak Fibrosis Stage: Findings from the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial. *HEPATOLOGY*. 2010, Bde. Vol. 51, No. 2; 585 - 594.
70. Goodman, Zachary D. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*. 47 (598 - 607), 2007, [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(07\)00402-3/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(07)00402-3/pdf).
71. Adda N1, Bartels DJ, Gritz L, Kieffer TL, Tomaka F, Bengtsson L, Luo D, Jacobson IM, Kauffman RS, Picchio G. Futility rules for telaprevir combination treatment for patients with hepatitis C virus infection. 2013;Feb. Bd. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 11(2):193-5. doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.045. Epub 2012 Nov 14.
72. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/victrelis-epar-product-information_de.pdf. [Online]
73. https://www.hepatitisandmore.de/aktuell/2011-09/Incivo_Fachinformation.pdf. [Online]
74. <https://www.roche.de/dok/Pegasys-reg-FertigspritzenFertigpen-fachinfo-0-na-attach.pdf>. [Online]
75. <https://www.roche.de/dok/Copegus-reg-200-mg400-mg-fachinfo-0-na-attach.pdf>. [Online]
76. Werner, Dr. med. Christoph R., et al. Efficacy and safety of Telaprevir (TVR) triple therapy in a 'real-life' cohort of 102 patients with HCV genotype 1: interim analysis after 24 weeks of treatment. *Journal of viral hepatitis*. Tübingen : s.n., 2013.

77. Werner, Dr. med. Christoph R., et al. First-generation protease inhibitor-triple therapy: SVR 24, safety and predictors of response in a large single center cohort.
78. Øyvind Langsrud. [Online] [Zitat vom: 27. 12 2017.] <http://www.langsrud.com/stat/Fishertest.htm>.
79. Matheguru © 2011 – 2019 W.A. Hemmerich. [Online] <https://matheguru.com/stochastik/signifikanz-signifikanzniveau.html>.
80. blutbild DIAGNOSTIK. [Online] [Zitat vom: 15. 2 2017.] www.grossesblutbild.de/.
81. Internisten im Netz. [Online] [Zitat vom: 16. 3 2017.] www.internisten-im-netz.de/de_inrwert_1365.html.
82. Robert Koch-Institut. [Online] https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/08_gesundheit_in_deutschland.pdf?__blob=publicationFile.
83. Kompetenznet Hepatitis. [Online] [Zitat vom: 27. 12 2017.] <http://www.kompetenznetz-hepatitis.de/dls/dls/hilfe/informationen-fuer-aerzte/s-0031-1282015.pdf>.
84. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hezode C, Zeuzem S, Lee SS, Calleja JL, Brown RS, Jr., Craxi A et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection--a randomized trial. *Gastroenterology* 2013, 145(5):1035-1044 e1035.
85. Weidhase, Birgit. Hepatitis & more online. Telaprevir-basierte Tripletherapie der chronischen Hepatitis C. [Online] 1 2012. [Zitat vom: 18. 06 2017.] www.hepatitisandmore.de/archiv/2012-1/ribavirin-dosisreduktion-ohne-einbussen-bei-svr-raten-moeglich.shtml.
86. Rose, Stefanie. Ruhr Universität Bochum. Der Effekt von Interferon alpha auf Thrombozyten und Thrombopoietin in Abhängigkeit vom Fibrosegrad bei Patienten mit chronischer Hepatitis C. [Online] 2014. [Zitat vom: 17. 11 2016.] <http://www-brs.uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/RoseStefanie/>.
87. Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. 2011. *Bd. Hepatology*, 54(5):1538-46. Epub 2011/11/03.
88. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. 2010. *Bd. The New England journal of medicine*, 362(14):1292-303. Epub 2010/04/09.
89. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programm (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. 2013. *Bde. Journal of hepatology* 59 (3):434-41, Epub 3013/05/15.
90. arznei-telegramm. BOCEPREVIR (VICTRELIS) GEGEN CHRONISCHE HEPATITIS C. [Online] 16. 09 2011. [Zitat vom: 10. 10 2015.] www.arznei-telegramm.de/html/2011_09/1109077_01.html.
91. Di Bisceglie AM, Kuo A, Rustgi VK, Sulkowski MS, Fenkel JM, ElGenaidi H. Virologic Outcomes and Adherence to Treatment Algorithms in a Longitudinal Study of Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Boceprevir (BOC) or Telaprevir (TVR) in the United States (HCV-TARGET). Abstract #41. 2013. *Bd. Hepatology*, 58(S1):227A.
92. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2fection (SPRINT-1). an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705–16.
93. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, Science Medicines Health. Incivo telaprevir. [Online] 2013. [Zitat vom:]

www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

94. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ. Incivo® (Telaprevir). [Online] 19. 1 2012. [Zitat vom: 2014. 04 22.]

<https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2012033-Incivo.pdf>.

95. Colombo M, Strasser S, Moreno C, Abrao Ferreira P, Urbanek P, Fernandez I, Abdurakhmanov D, Streinu-Cercel A, Verheyen A, Iraqi W et al. Sustained virological response with telaprevir in 1,078 patients with advanced hepatitis C: the international telaprevir access program. *Journal of hepatology* 2014, 61(5):976-983.

96. Hezode C, Fontaine H, Pol S, Dufour C, Barthe Y, Carrat F. Efficacy and safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotics according to the age. Data from the CUPIC cohort (ANRS CO20) Abstract #1845. 2013. *Bd. Hepatology*, 58(S1): 1092A.

97. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. 2010. *Bde. Zeitschrift für Gastroenterologie* 48(2): 289-351, Epub 2010/02/02 Update der S 3 Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012.

98. Chopra A, Klein PL, Drinnan T, Lee SS. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. 2013. *Bd. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 33 Suppl 1: 30-4.

99. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, et al. Treatment of Hepatitis C Genotype 1 Patients with Severe Fibrosis or Compensated Cirrhosis: The International Telaprevir Early Access Program. *AASLD 2012*, poster LB-15. 2012.

100. Strasser SI, Wedemeyer H, Urbanek P, Abrao Ferreira PR, Moreno C, Fernandez I,. Management and outcomes of anemia in 1587 patients with hepatitis C genotype 1 infection from the International Telaprevir Early Access Program Abstract #1516. 2013. *Bd. Hepatology*, 58(S1).

101. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, Maliakkal B, Alam I, Stewart TG, Vainorius M et al. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: Real world experience from HCV-TARGET. *Journal of hepatology* 2014.

102. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, Ferreira PA, Strasser SI, Urbanek P, Moreno C, Streinu-Cercel A, Verheyen A, Iraqi W et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut* 2014, 63(7):1150-1158.

103. *Ärzteblatt*. Hepatitis C Neue Medikamente heilen auch schwierige Erkrankungen. [Online] [Zitat vom: 16. 02 2017.] www.aerzteblatt.de/nachrichten/59543/Hepatitis-C-Neue-Medikamente-heilen-auch-schwierige-Erkrankungen.

104. Zeuzem, Stefan. Therapieoptionen bei Hepatitis C - eine aktuelle Bestandsaufnahme. [Online] www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=17&typ=16&aid=185163&s=DAA. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(1-2): 11-21; DOI: 10.3238/arztebl.2017.0011.

105. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2599–07 CrossRef MEDLINE.

106. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2608–17 CrossRef MEDLINE.

107. Pawlotsky JM, Aghemo A, Dusheiko G, Forns X, Puoti M, Sarrazin C. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014*. www.EASLeu 2014.

108. *Ärzteblatt*. Hepatitis C: Orale Therapie mit höchsten Heilungschancen. [Online] [Zitat vom: 12. 08 2014.] www.aerzteblatt.de/nachrichten/57234/Hepatitis-C-Orale-Therapie-mit-hoechsten-Heilungschancen.

109. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, Aguilar H, Xiong J, Pilot-Matias T et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine* 2014, 370(17):1594-1603.
110. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcellin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013, 58(6):1918-1929.
111. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England journal of medicine* 2013, 368(20):1878-1887.
112. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, Lok AS, Hinestrosa F, Thuluvath PJ et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *The New England journal of medicine* 2014, 370(3):211-221.
113. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine* 2014, 370(16):1483-1493.
114. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016; 64: 301–7 CrossRef MEDLINE.
115. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879–88 CrossRef MEDLINE.
116. bist du Chris? [Online] [Zitat vom: 8. 10 2017.] <http://bist-du-chris.de/>.
117. ÄrzteZeitung. "Bist du Chris?" Kampagne rückt Hepatitis C in den Fokus. [Online] 1. 08 2017. [Zitat vom: 8. 10 2017.] <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/infektionskrankheiten/hepatitis/article/940513/chris-kampagne-rueckt-hepatitis-c-fokus.html?sh=3&h=-586813632>.
118. redaktion@daz.online. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2017/04/21/virus-hepatitis-bis-2030-eliminieren>. [Online] 10 2019.
119. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model von Alastair Heffernan, Graham S Cooke, Shevanthi Nayagam, Mark Thursz, Timothy B Hallett. [Online] 28. 01 2019. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32277-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32277-3/fulltext).
120. Wessels, Dan. Medical News Today: What is the relation between baby boomers and hepatitis C? [Online] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/320803.php>.
121. Pharmazeutische Chemie, CA. Boceprevir (Victrelis®) und Telaprevir (Incivo®). [Online] 30. 10 2011. [Zitat vom: 16. 08 2014.] www.apotheke-unterluess.de/cms/upload/BoceprevirTelaprevir.pdf.

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Risikogruppen einer Hepatitis C Virusinfektion (11)	9
Abbildung 2 Diagnose der Hepatitis C Virus Infektion (11)	13
Abbildung 3 Vergleich der Ausheilungsraten der verschiedenen Hepatitis C Virus Therapieformen von 1991 bis 2011 (37) (38) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (54)	14
Abbildung 4 Therapieansprechformen während und nach der Hepatitis C Virustherapie	16
Abbildung 5 Boceprevir chemische Strukturformel (121).....	16
Abbildung 6 Telaprevir chemische Strukturformel (121).....	17
Tabelle 1 Victrelis® Information (Stand Lauertaxe: 01.11.2011) (65).....	18
Tabelle 2 Incivo® Information (Stand Lauertaxe: 15.01.2012) (67)	19
Abbildung 8 Therapiealgorithmus einer Triple Therapie mit Telaprevir bei unbehandelten und vorbehandelten Patienten mit Hepatitis C Virus Genotyp 1 Infektion (58)	21
Tabelle 3 Fallzahlen der Patientencharakteristik (64)	27
Tabelle 4 Behandlungsdaten für Boceprevir und Telaprevir (64)	28
Tabelle 5 Fallzahlen des Vortherapie Status (77)	29
Tabelle 6 Hämatologische Werte (77).....	29
Tabelle 7 Fallzahlen der viralen Charakteristik (77).....	30
Tabelle 8 Fallzahlen der Leberhistologie (77)	31
Tabelle 9 Fallzahlen der „Schwierig zu behandelnden“ Patienten	32
Tabelle 10 Aufschlüsselung der Fallzahlen für Boceprevir und Telaprevir	33
Abbildung 9 Virologische Reaktion von Boceprevir, Telaprevir und der gesamten Kohorte (77).....	34
Tabelle 11 Sustained virological response 24 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vortherapiestatus (77)	35
Abbildung 10 Sustained virological response 24 Raten in Abhängigkeit vom Vortherapiestatus bei Boceprevir, Telaprevir und der gesamten Kohorte	36
Tabelle 12 Fallzahlen der therapienaiven Patienten (77)	36
Tabelle 13 Fallzahlen der Patienten mit Relapse in der PR Vortherapie (77)	37
Tabelle 14 Fallzahlen der Patienten mit Non Response in der PR Vortherapie (77).....	37
Tabelle 15 Fallzahlen der Patienten mit Nicht-PR Vortherapie (77)	38
Tabelle 16 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Vortherapieansprechen: Non Response vs. Andere (77)	39
Tabelle 17 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit vom Genotyp (77)	39
Tabelle 18 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Ausgangsviruslast (77)	40
Tabelle 19 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Ausgangsthrombozytenzahl (77)	41
Tabelle 20 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit von Early virologic response (77).....	41
Tabelle 21 SVR 24 Ergebnisse in Abhängigkeit von der Viruslast zur 4. PI TW (77).....	42

Abbildung 11 Sustained virological response 24 Rate in Abhängigkeit von der Hepatitis C Virus RNA zur 4. Proteaseinhibitor Therapiewoche bei Boceprevir, Telaprevir sowie der gesamten Kohorte	43
Tabelle 22 SVR 24 Ergebnisse bei „schwierig zu behandelnden“ Patienten (77)	43
Tabelle 23 Fallzahlen der Patienten mit Leberzirrhose (77)	44
Tabelle 24 SVR 24 Ergebnisse bei Patienten entsprechend Ishak Score (77)	44
Tabelle 25 Fallzahlen der Patienten mit mindestens 60 Jahren (77)	45
Tabelle 26 SVR 24 Ergebnisse bei Patienten über 60 Lebensjahren (77)	45
Tabelle 27 Univariate und multivariate Vorhersagemodelle für SVR (für alle mit PI behandelten Patienten, n = 131) (77)	45
Abbildung 12 Therapieverkürzung bei Boceprevir Patienten	47
Abbildung 13 Therapieverkürzung bei Telaprevir Patienten	48
Abbildung 14 Gegenüberstellungen des Therapieabbruchs bei Boceprevir und Telaprevir	49
Tabelle 28 Therapieabbruch Boceprevir und Telaprevir	49
Tabelle 29 Therapieabbruch Boceprevir bzw. Telaprevir aufgrund virologischen Versagens	50
Tabelle 30 Wechsel zur „Dualen Therapie“	52
Abbildung 15 Entwicklung des Hämoglobinwertes der mit Telaprevir bzw. Boceprevir behandelten Patienten über den Therapiezeitraum (77)	54
Tabelle 31 Hämoglobinwert im Triple Therapie Verlauf (77)	54
Tabelle 32 Hämatologischer Behandlungsbedarf der Triple Therapie mit Boceprevir bzw. Telaprevir (77)	56
Tabelle 33 Hospitalisation der mit Telaprevir assoziierter Nebenwirkungen	56
Tabelle 34 Subjektive Begleiterscheinungen der Telaprevir Triple Therapie (76)	57
Tabelle 35 SVR 24 Vergleich Tübinger BOC Studie mit Zulassungsstudien	75
Tabelle 36 SVR 24 Vergleich Tübinger TVR Studie mit Zulassungsstudien	75
Tabelle 37 SVR 24 Vergleich Tübinger Patienten mit Leberzirrhose mit Zulassungsstudie	75
Tabelle 38 Fallzahlenvergleich Tübinger Stationäre Behandlung mit CUPIC Studie	75

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorgelegte Dissertation wurde von mir, Carolin M. Franz, in dem Universitätsklinikum Tübingen, Innere Medizin 1, unter Betreuung und Konzeption der Studie von Prof. Dr. med. Christoph Berg und Dr. med. Christoph R. Werner durchgeführt.

Die Untersuchungen und Behandlungen der Patienten erfolgte durch Dr. med. Christoph R. Werner.

Die Zusammenstellung der Patientendaten und Untersuchungsergebnisse aus Karteikarten, der Universitätsdatenbank und dem Zentrallabor der Medizinischen Klinik, die telefonische Befragung der Patienten nach subjektiven Nebenwirkungen (siehe Anhang) erfolgte durch mich. Diese Daten wurden von Dr. med. Christoph R. Werner (gekennzeichnet durch Quellenangaben) sowie durch mich ausgewertet und interpretiert.

Die Ergebnisse konnten von Dr. med. Christoph R. Werner et al. 2014 im Journal of Viral Hepatitis ("Efficacy and safety of telaprevir (TVR) triple therapy in a 'real-life' cohort of 102 patients with HCV genotype 1: interim analysis after 24 weeks of treatment") und 2015 im Virology Journal ("First-generation protease inhibitor-triple therapy: SVR 24, safety, and predictors of response in a large single center cohort") publiziert werden (siehe Anhang).

Ich versichere, die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Aschaffenburg, den 12.12.2019

Ort

Datum

Unterschrift Carolin Franz

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herr Prof. Dr. med. Christoph Berg für die Auswahl des Dissertationsthemas, die stetige sehr freundliche Unterstützung und Hilfestellung sowie seine sehr nützlichen Anregungen.

Daneben möchte ich mich auch nachdrücklich bei Herr Dr. med Christoph Reinhold Werner für die sehr guten Arbeitsbedingungen bei der Datenaufnahme, die vielen hilfreichen Hinweise und die kritischen Diskussionen während des gesamten Betreuungszeitraums sowie die Zusammenarbeit bei den gemeinsamen Veröffentlichungen bedanken.

Auch meiner Familie möchte ich für die fortwährende Geduld und Unterstützung bei der Fertigstellung meiner Arbeit danken.

