

**Erfahrungen mit früher eingesetzter direkt-antiviraler  
Therapie von chronischer Hepatitis C am  
Universitätsklinikum Bonn**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Anna-Katharina Gabriele Klamt, geb. Kohl**

aus Stuttgart

2019

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Spengler
2. Gutachter: Prof. Dr. Birgitta Weltermann

Tag der Mündlichen Prüfung: 18. Oktober 2019

Aus der Medizinischen Klinik I - Allgemeine Innere Medizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

*Für Tobi und meine Mama*



## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	7
1.1	Hepatitis C .....	7
1.2	Medikamente und ihre Wirkweise .....	10
1.3	Genotyp und Therapieempfehlung .....	15
1.4	Fragestellung .....	19
2	Material und Methoden .....	20
2.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs .....	20
2.2	Methodik zur Datenerhebung und statistischen Auswertung .....	23
3	Ergebnisse .....	25
3.1	Auswertung nach Therapieausgang und Vortherapie .....	25
3.2	Auswertung nach Therapieausgang und Medikamentenkombination .....	29
3.3	Auswertung nach Medikamentenkombination und Ausgang der Therapie .....	35
3.4	Auswertung nach Therapieausgang und Genotyp des Hepatitis C-Virus .....	45
4	Diskussion .....	48
4.1	Diskussion von Therapieausgang und Vortherapie .....	48
4.2	Diskussion von Therapieausgang und Medikamentenkombination .....	51
4.3	Diskussion von Medikamentenkombination und Ausgang der Therapie .....	52
4.4	Diskussion von Therapieausgang und Genotyp des Hepatitis C-Virus .....	57
5	Zusammenfassung .....	62
6	Abbildungsverzeichnis .....	64
7	Tabellenverzeichnis .....	65
8	Literaturverzeichnis .....	66
9	Anhang A .....	71
10	Danksagung .....	77

**Abkürzungsverzeichnis**

BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
CYP1A2/2B6/2C8/3A4	Cytochrom P450 1A2 / 2B6 / 2C8 / 3A4
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCC	hepatocelluläres Carcinom
Hep C / HCV	Hepatitis C / Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
LDV	Ledispavir
NS3 / 4A / 5A / 5B	<i>Nonstructural protein 3 / 4A / 5A / 5B</i>
OATP 1B1 / B3	<i>Organic anion transporting polypeptide 1B1/ B3</i>
OMV	Ombitasvir
PegIFN $\alpha$	Peg-Interferon $\alpha$
P-gp	P-Glykoprotein
PTV	Paritaprevir
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
RTV	Ritonavir
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SVR	<i>Sustained virological response</i>
UKB	Universitätsklinikum Bonn
VPV	Velpatasvir

## 1 Einleitung

Laut dem Gesundheitsbericht der WHO infizierten sich im Jahr 2015 geschätzt 1,75 Millionen Menschen mit Hepatitis C (WHO, 2017). Eine solche Erkrankung bringt in vielen Fällen eine ernsthafte Einschränkung der Lebensqualität mit sich und kann über irreversible Leberschäden bis hin zu Leberzellcarcinomen führen (EASL, 2014). Mittlerweile steht eine Vielzahl an Medikamenten als direkte antivirale Therapie zur Verfügung. Allerdings ist die einzusetzende Medikamentenkombination unter anderem stark abhängig vom Genotyp des Virus und der Compliance des Patienten (AASLD/IDSA, 2015; EASL, 2017). Eine statistische Betrachtung der Ausgänge der Therapie unter diesen Gesichtspunkten kann daher Anhaltspunkte für zukünftige Behandlungen geben.

In dieser Arbeit werden 222 Patienten vom Universitätsklinikum Bonn (UKB) aus dem Zeitraum vom 14. August 2014 bis 28. Oktober 2016 mit einer solchen Therapie betrachtet und bezüglich des Therapieausgangs, der Anzahl der Vortherapien, der verwendeten Medikamentenkombination und des Genotyps ausgewertet.

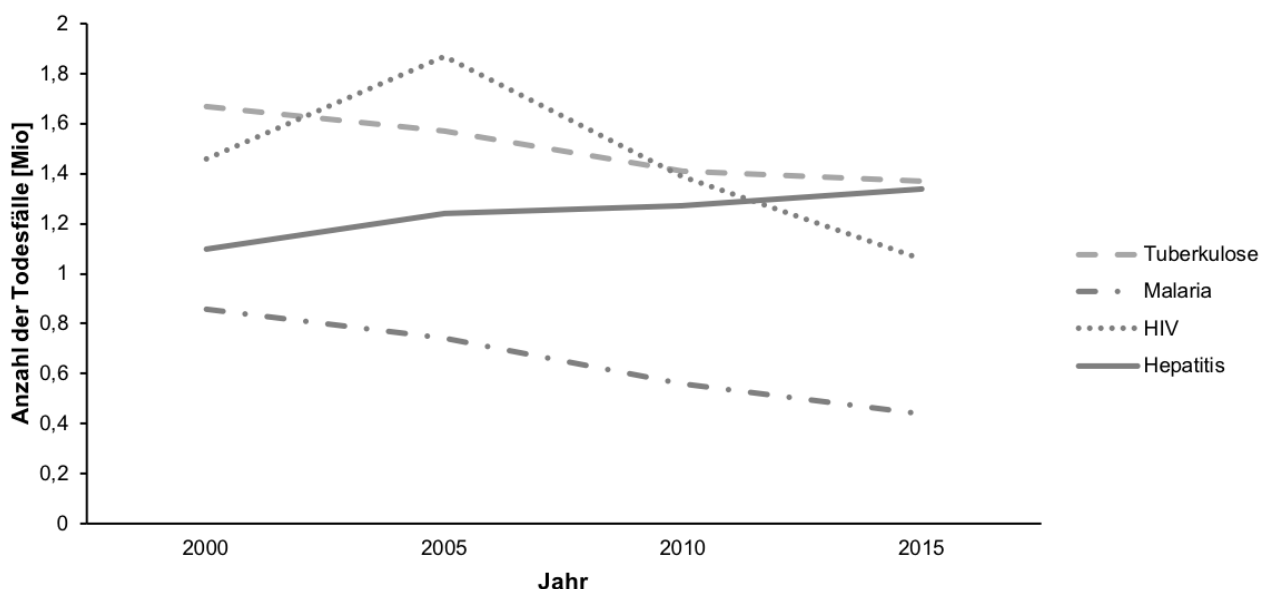
Im Folgenden werden Grundlagen zu Hepatitis C und eingesetzten Medikamenten gegeben. Weiterhin werden die europäische und amerikanische Leitlinie zur Behandlung von Hepatitis C vorgestellt und die Aufgabenstellung dieser Arbeit formuliert.

### 1.1 Hepatitis C

Hepatitis C (Hep C) ist entzündliche Erkrankung der Leber, die durch den Hepatitis C-Virus (HCV) ausgelöst wird. Dabei handelt es sich um einen RNA-Virus, der zu der Familie der *Flaviviridae* gehört (Preciado et al., 2014). Bereits der Verdacht auf die Erkrankung ist gemäß des Infektionsschutzgesetzes namentlich meldepflichtig (RKI, 2017). Das Virus wurde 1988 identifiziert und als eigene Gruppe klassifiziert (RKI, 2017). Zuvor war er nur als Hepatitis *non A non B* geführt. Derzeit können sieben Genotypen unterschieden werden, welche sich in weitere 67 Subtypen aufteilen und sich anhand ihrer RNA-Sequenz unterscheiden (Okamoto et al., 1992; RKI, 2017). Die Differenzierung der einzelnen Genotypen ist entscheidend für das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie. Mit 46 % ist Genotyp 1 weltweit die am weitesten verbreitete Form, wobei

Subtyp 1 a häufiger in Nordamerika, Großbritannien, Skandinavien und Australien und Subtyp 1 b häufiger in Europa vorkommt (EASL, 2014). Es folgt Genotyp 3 mit 30 % weltweit, dessen Subtyp 3 a ebenso wie Genotyp 4 besonders bei Personen mit injizierendem Drogenkonsum und Immigranten in Europa vorkommt (Antaki et al., 2010; RKI, 2017). An dritter Stelle steht Genotyp 2 mit einem gehäuften Auftreten in mediterranen Regionen (EASL, 2014). Die Genotypen 5, 6 und 7 sind in Europa selten (Smith et al., 2014). Genotyp 7 tritt in Europa nur vereinzelt auf. Man nimmt an, dass die Infektionsquelle möglicherweise in Zentralafrika liegt (EASL, 2014).

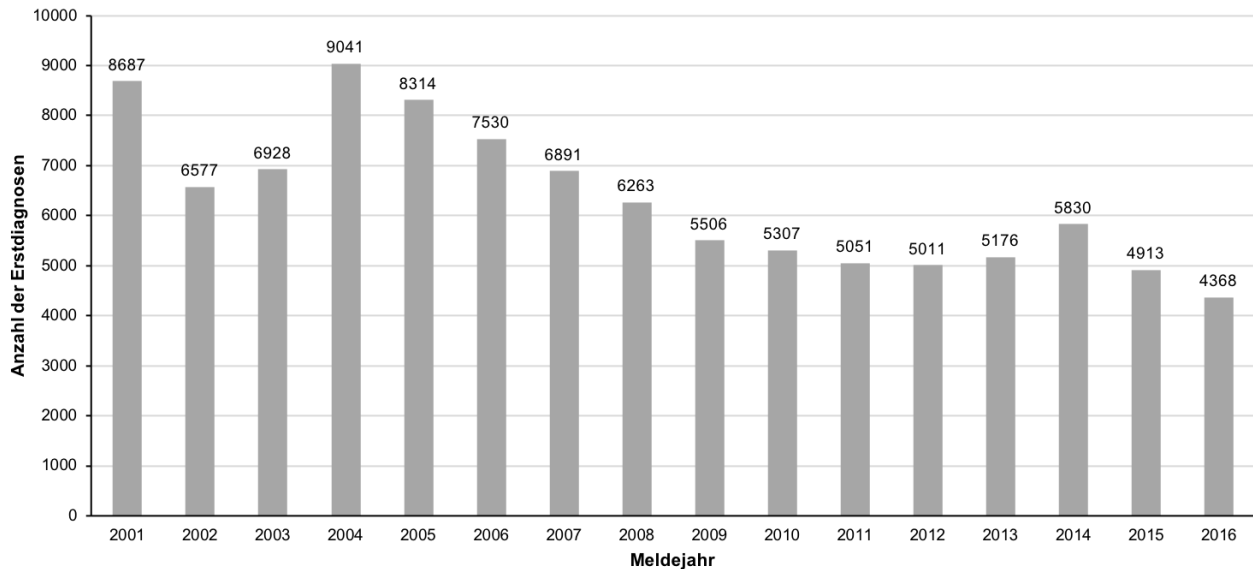
Im Jahr 2015 waren weltweit 71 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C-Virus infiziert. Dies entspricht einer globalen Prävalenz von circa 1 % (WHO, 2017). Die Inzidenz im selben Jahr betrug 1,75 Millionen, wobei sowohl bei der Prävalenz als auch bei der Inzidenz mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen ist, da 75 % der Neuinfektionen unerkant bleiben (ECDC, 2010; RKI, 2017; WHO, 2017). Während weltweit von 2000 bis 2015 die Mortalität von Tuberkulose (2000: 1,67 Mio Tote, 2015: 1,37 Mio Tote), Malaria (2000: 0,86 Mio Tote, 2015: 0,44 Mio Tote) und dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (2000: 1,46 Mio Tote, 2015: 1,06 Mio Tote) abnahm, nahm diese von Hepatitis (Hepatitis A - E) im gleichen Zeitraum um 22 % zu (2000: 1,1 Mio Tote, 2015: 1,34 Mio Tote), wie auch in Abb. 1 veranschaulicht (WHO, 2017).



**Abb. 1:** Weltweite jährliche Anzahl der Todesfälle für Hepatitis, Tuberkulose, HIV und Malaria im Zeitraum von 2000 bis 2015. Daten aus (WHO, 2016).



In Amerika hat sich die Inzidenz der Patienten mit chronischer Hep C sogar zwischen 2010 und 2014 verdoppelt (WHO, 2017). In Deutschland dagegen zeigt sich eine andere Tendenz: Hier nimmt die Inzidenz seit 2005 mit leichten Schwankungen eher ab, siehe Abb. 2 (RKI, 2017).



**Abb. 2:** Erstdiagnosen von Hepatitis C in Deutschland von 2001 bis 2016. Daten aus (RKI, 2018).

Zu unterscheiden ist die akute von der chronischen Form der Hep C. Die akute Form verläuft meist asymptomatisch oder mit milden, grippeähnlichen Symptomen wie Unwohlsein, Fieber oder Gliederschmerzen und kann spontan ausheilen (ECDC, 2010; RKI, 2017). Sie ist in Europa für circa 10 % der Fälle von akuter Hepatitis verantwortlich (Preciado et al., 2014). Heilt die akute Form nicht spontan ab oder wird behandelt, so geht sie in 50 - 80 % der Fälle nach sechs Monaten in eine chronische Form über (ECDC, 2010). Im weiteren Verlauf kann sich daraus ein Leberversagen und/oder eine Leberzirrhose (bis zu 50 % der Fälle) bis hin zu einem Leberzellcarcinom (genauer ein hepatocelluläres Carcinom, HCC, 1 - 5 % der Fälle) entwickeln (ECDC, 2010; Thein et al., 2008). Damit stellt Hep C eine der häufigsten Ursachen für Lebererkrankungen im Endstadium und somit eine Indikation zur Lebertransplantation dar (Terrault und Berenguer, 2006; Thein et al., 2008).

Der Verlauf der Leberzirrhose gestaltet sich sehr unterschiedlich. So kann die Zirrhose nur langsam fortschreiten oder über einen kurzen Zeitraum rasch zunehmen. Die

Progredienz der Zirrhose ist abhängig von Co-Faktoren, welche die Fibrose verschlimmern (EASL, 2014). Dazu gehören unter anderem Rauchen, Diabetes Typ II und Insulinresistenz, Immunsuppression, chronischer Alkoholabusus, männliches Geschlecht und höheres Lebensalter zum Zeitpunkt der Infektion (EASL, 2014). Rauchen beispielsweise fördert Entzündungen und verschlimmert so die Fibrose (Pessione et al., 2001). Koffein hingegen gilt als protektiver Faktor, welcher Entzündungen reduziert und damit das Fortschreiten der Fibrose und der Entwicklung eines HCCs verlangsamt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass Koffein die Entzündungsaktivität aber nicht den Fibrosestatus senkt (Costentin et al., 2011).

Hep C wird durch Körperflüssigkeiten übertragen. Dabei stellt Blut als übertragendes Medium die Hauptkomponente dar. Während früher Bluttransfusionen, welche z.B. zur Therapie von Hämophilie oder Traumen eingesetzt wurden, die häufigste Ursache waren, ist heutzutage die nosokomiale Übertragung oder die Nutzung von nicht sterilem und gebrauchtem Infusionsbesteck bei injizierendem Drogenkonsum eine oftmalsige Infektionsursache (RKI, 2017). Des Weiteren kann die Transmission durch unsaubere Akupunktur- oder Tattooadeln erfolgen (EASL, 2014). Wesentlich seltener geschieht die Infektion perinatal oder bei sexuellen Handlungen, wobei bei homosexuellen Aktivitäten unter Männern das Risiko der Transmission höher ist als bei heterosexuellen Aktivitäten (EASL, 2014). Bei 76 % der Patienten mit Erstdiagnose Hep C ist der Übertragungsweg jedoch nicht ermittelbar. Unter den 24 % der eruierten Übertragungswege stellt der intravenöse Drogenkonsum mit 79,7% die häufigste Infektionsursache dar (RKI, 2017).

## **1.2 Medikamente und ihre Wirkweise**

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit am UKB verwendeten Medikamente vorgestellt und die Wirkweise beschrieben. Aufgrund der stetigen Forschung und Weiterentwicklung der Medikamente zur Therapie der chronischen Hep C entsprechen die in dieser Arbeit beschriebenen Medikamente zum Zeitpunkt der Verschriftlichung größtenteils nicht mehr der Empfehlung der Leitlinie und wurden bereits teilweise vom Markt genommen. Einzig Harvoni® und Epclusa® werden aktuell (Stand 2018) noch zur Therapie der chronischen Hep C eingesetzt.

Sofosbuvir: Sofosbuvir (SOF, Handelsname: Sovaldi®) ist ein antivirales Medikament, welches zur Behandlung von chronischer Hep C eingesetzt wird. Eine Tablette enthält 400 mg Wirkstoff und wird einmal täglich morgens eingenommen. SOF hemmt die NS5B-Protease. Dabei handelt es sich um ein RNA-abhängiges Enzym des HCV, welches essentiell für die Replikation des Virus ist (Gilead Sciences, Produktinformation Sovaldi®). Des Weiteren wird SOF über P-gp transportiert, in der Leber verstoffwechselt und zu 80 % renal ausgeschieden. Dabei ist zu beachten, dass bei chronischen Nierenerkrankungen das Plasmalevel höher ist als bei Patienten mit gesunden Nieren. Häufige Nebenwirkungen bei kombinierter Gabe mit Ribavirin oder Peg-Interferon  $\alpha$  sind Übelkeit, Kopfschmerzen und Müdigkeit bzw. Erschöpfung. Bei additiver Gabe von beispielsweise Amiodaron ist SOF aufgrund von Bradykardien kontraindiziert (EASL, 2017).

Ribavirin: Ribavirin (RBV) wird ebenfalls zur Behandlung der chronischen Hep C eingesetzt. Die Einnahme variiert je nach Körpergewicht: Patienten mit einem Körpergewicht unter 75 kg nehmen morgens zwei und abends drei Kapseln mit je 200 mg Wirkstoff ein, wiegt der Patient mehr als 75 kg nimmt er morgens und abends je drei Kapseln mit je 200 mg ein. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind *Flush*, Husten und eine hämolytische Anämie. Auch hier ist eine Dosisanpassung bei schwerer Niereninsuffizienz indiziert. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind selten (EASL, 2017).

Sofosbuvir + Ledispavir: Sofosbuvir und Ledispavir (SOF + LDV) sind zusammen als eine Kapsel unter dem Handelsnamen Harvoni® erhältlich. Die antivirale Wirkung erfolgt über die Hemmung der viralen NS5A- und NS5B-Proteine, welche zur Replikation des Virus notwendig sind (Gilead Sciences, Produktinformationen Sovaldi® und Harvoni®). Eine Kapsel enthält 400 mg SOF und 90 mg LDV und wird einmal täglich morgens eingenommen. Dies ist für eine gleichbleibende Wirkstärke ausreichend, da die mittlere Halbwertszeit bei 27 Stunden liegt. Obwohl LDV biliär ausgeschieden wird, kommt es bei schweren Leberschäden zu keiner Erhöhung des Plasmalevels, wohingegen es bei chronischen Nierenschäden zu einer Erhöhung des Plasmalevels von SOF kommt. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Müdigkeit bzw. Erschöpfung und Kopfschmerzen (EASL, 2017).

Daclatasvir: Wie auch LDV ist Daclatasvir (DCV, Handelsname: Daklinza®) ein Inhibitor des viralen NS5A-Proteins und schränkt damit die Replikation und *Assembly* des Virus ein (Bristol-Myers Squibb, Produktinformation Daklinza®). Die Kapseln werden ebenfalls einmal täglich morgens eingenommen und enthalten entweder 30 mg oder 60 mg Wirkstoff. 90 % werden über den Stuhl und weniger als 10 % über die Niere ausgeschieden. Aufgrund der geringen renalen Ausscheidung ist keine Dosisanpassung bei chronischer Niereninsuffizienz vorzunehmen. Auch bei Leberschäden ist dies nicht notwendig, da kein signifikanter Unterschied in der Plasmakonzentration bei Leberschäden in Studien gemessen werden konnten. Wie auch bei vielen anderen antiviralen Medikamenten zählen Müdigkeit bzw. Erschöpfung, Kopfschmerzen und Übelkeit zu den häufigsten Nebenwirkungen. DCV wird über CYP4A4 metabolisiert und ist sowohl Substrat als auch Inhibitor vom P-gp-Transporter. Bei OATP1B1- und BCRP-Transportern ist DCV ausschließlich Inhibitor. Substanzen wie z.B. Antikonvulsiva, Antimykotika und systemisches Dexamethason, die als CYP4A4- und P-gp-Induktoren agieren und damit den Plasmaspiegel ansteigen lassen, sind damit entweder kontraindiziert oder es sollte eine Anpassung der Dosis erfolgen (EASL, 2017).

Simeprevir: Simeprevir (SMV, Handelsname: Olysio®) ist ein antivirales Medikament, welches hauptsächlich biliär und nur unerheblich renal ausgeschieden wird. Dementsprechend kann die Plasmakonzentration bei Leberschäden ansteigen, während bei renalen Schäden keine Dosisanpassung notwendig ist. Jedoch liegen zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Studien zu Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 30 ml/min oder Dialyse-Patienten vor. So ist die Gabe bei Patienten mit Child Pugh C kontraindiziert, bei Child Pugh B gibt es derzeit keine Empfehlung und bei Child Pugh A ist keine Dosisanpassung notwendig. Die Einnahme der Kapsel mit 150 mg Wirkstoff erfolgt einmal täglich morgens. Im Blut sind 99,9 % des Wirkstoffes an Plasmaproteine, meist Albumin, gebunden (EASL, 2017). Bei SMV handelt es sich um einen spezifischer Inhibitor der NS3/4A-Serinprotease (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Produktinformation Olysio®) und der OATP1B1- und MRP2-Transporter (EASL, 2017). Da es in der Leber über CYP3A4 verstoffwechselt wird, ist eine Kombination mit starken Induktoren und Inhibitoren dieses Enzyms nicht empfohlen bzw. kontraindiziert, dazu gehören z.B.: Antikonvulsiva, Antimykotika, Antibiotika, system-

isches Dexamethason und systemische Antifungizide (EASL, 2017). Ebenso sollte bei einigen Medikamenten, wie z.B. Antirhythmika, auf eine Dosisanpassung geachtet werden (EASL, 2017). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Übelkeit, *Flush* (teils mit Fotosensibilität), Pruritus und Dyspnoe (EASL, 2017).

Peg-Interferon  $\alpha$ : Peg-Interferon  $\alpha$ : (PegIFN $\alpha$ , Handelsname: Pegasys<sup>®</sup>) gehört zu den Immunstimulanzien und zeigt *in vitro* antiproliferative und antivirale Aktivitäten (Roche Pharma, Produktinformation Pegasys<sup>®</sup>). Eingesetzt wird es zur Behandlung von Hepatitis B und C. Für letzteres kann es sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit RBV oder SOF eingenommen werden. Im Vergleich zu den anderen aufgeführten Medikamenten wird PegIFN  $\alpha$  einmal wöchentlich subcutan in den Oberschenkel oder Bauch injiziert. Dabei enthält eine Spritze im Normalfall 180  $\mu\text{g}$  des Wirkstoffs, sie ist aber auch in niedrigeren Dosierungen erhältlich. Die Wirkung entfaltet sich über die Inhibierung von CYP1A2. Aufgrund der systemischen Wirkung werden weitere Organsysteme beeinflusst. Es kann zu so starken Veränderungen des Blutbildes kommen, dass eine Dosisreduktion notwendig oder gar der Abbruch der Therapie indiziert ist; liegt beispielsweise die absolute Neutrophilenzahl zwischen 500 und 750 Zellen/ $\text{mm}^3$ , sollte die Dosis reduziert werden. Sinkt die Zahl unter 500 Zellen/ $\text{mm}^3$ , sollte die Therapie abgebrochen werden. Auch die Thrombozyten sollten unter Therapie beobachtet werden: Zwischen 25.000 und 50.000 Zellen/ $\text{mm}^3$ , sollte eine Dosisanpassung erfolgen, sind weniger als 25.000 Zellen/ $\text{mm}^3$  vorhanden, wird empfohlen die Therapie zu beenden. Ein Anstieg der Transaminasen ist während der Therapie zu erwarten und nicht ungewöhnlich. Persistiert der Anstieg, ist er progredient oder kommt es zu einer zusätzlichen Bilirubinerhöhung, ist ärztliches Handeln gefordert. Schlussfolgernd sollten vor, während und nach der Therapie regelmäßige Kontrollen des Blutes erfolgen, bei denen zusätzlich auf Schilddrüsenwerte und den Blutzucker geachtet wird. Weiterhin sollte die Dosis unter anderem bei Patienten mit Niereninsuffizienz reduziert werden. Bei leichten Leberschäden wie Child Pugh A ist dies nicht nötig. Häufige Nebenwirkungen sind unter anderem Myalgien, Diarrhoen, Dyspnoe, Pruritus, Dermatitis, Fieber, Schlaflosigkeit und zentralvenösen Störungen (Arznei-Telegramm, 2002), (Roche Pharma, Produktinformation Pegasys<sup>®</sup>). Diese zentralvenösen Störungen treten während und auch teils einige Zeit nach Therapie auf und zeigen sich als Depressionen, Manien,

Suizidgedanken bis hin zu Suizidversuchen (Roche Pharma, Produktinformation Pegasys®).

Velpatasvir: Unter dem Handelsnamen Epclusa® ist Velpatasvir (VPV) als ein Kombinationspräparat mit SOF in Kapselform erhältlich und wird einmal täglich morgens eingenommen. Eine Kapsel enthält 400 mg SOF und 100 mg VPV. Trotz einer hauptsächlich biliären Ausscheidung, ist keine Dosisanpassung von VPV bei Patienten mit Leberschäden notwendig, da es zu keiner Veränderung des Plasmaspiegels kommt. VPV ist ein Inhibitor des viralen NS5A-Proteins (Gilead Sciences, Produktinformationen Epclusa®), wird sowohl über CYP2B6 als auch über CYP2C8 und CYP4A4 verstoffwechselt und über P-gp, BCRP und OATP1B1 transportiert. Dadurch sind alle Stoffe, die diese Enzyme und Transporter inhibieren und oder induzieren, kontraindiziert (EASL, 2017). Dazu gehören beispielsweise Rifampicin, Johanniskraut, Phenytoin, Modafinil und viele weitere (Gilead Sciences, Produktinformationen Epclusa®). Kontraindikationen, Nebenwirkungen und Stoffwechselwege von SOF sind im entsprechenden Abschnitt aufgeführt.

Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir: Eine Kombination aus Ritonavir, Ombitasvir und Paritaprevir (RTV/OMV/PTV) ist unter dem Handelsnamen Viekirax® erhältlich. Während eine Kapsel in Europa 50 mg RTV, 12,5 mg OMV und 75 mg PTV enthält, enthält eine Kapsel in Amerika jeweils die doppelte Menge der Wirkstoffe. Morgens werden davon in beiden Fällen zwei Stück eingenommen. RTV ist ein starker Inhibitor von CYP3A4 und der P-gp- und BCRP-Transporter. Es interagiert mit vielen Wirkstoffklassen anderer Medikamente, wie einigen Antibiotika, Virostatika und Statinen. OMV unterläuft sowohl der Hydrolyse als auch der Metabolisierung durch CYP3A4 und hat eine lineare Kinetik. Es handelt sich dabei um einen Inhibitor des viralen NS5A-Proteins. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Faeces. Paritaprevir wird ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert und über den Faeces ausgeschieden. Zusammen mit RTV kann die Wirkung verstärkt werden, da RTV das CYP3A4-Enzym hemmt und es dadurch zu einem pharmakokinetischen *Enhancement* kommt. Paritaprevir wirkt über eine Inhibierung der NS3/4A-Protease und der OATP1B1/B3-, P-gp- und BCRP-Transporter (EASL, 2017). Bei Leber- und Nierenschäden kann es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration kommen und die Dosis sollte angepasst werden. Eine schwere Leberinsuffizienz

(Child Pugh C) stellt in der europäischen Leitlinie eine Kontraindikation dar. Wie auch bei SMV muss bei Child Pugh A keine Dosisanpassung erfolgen und für Child Pugh B gibt es bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung laut europäischer Leitlinie keine Empfehlung während dies laut Produktinformation eine Kontraindikation darstellt (AbbVie, Produktinformationen Viekirax®). Weiter sind die Auswirkungen der Elimination während einer Dialyse unklar. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Müdigkeit bzw. Erschöpfung und Übelkeit (EASL, 2017).

Dasabuvir: Dasabuvir (DSV, Handelsname: Exviera®) wird zusammen mit RTV/OMV/PTV zur antiviralen Therapie von Hep C eingesetzt. Die Einnahme einer Kapsel mit 250 mg Wirkstoff erfolgt jeweils morgens und abends. DSV wirkt als Non-Nukleosid-Inhibitor der RNA-Polymerase der Hep C. Weiter inhibiert es P-gp- und BCRP-Transporter. Es wird in der Leber über CYP2C8 und CYP3A4 metabolisiert und zu großen Teilen biliär aber auch zu kleinen Teilen renal ausgeschieden. Die Einnahme von Induktoren und Inhibitoren dieser Enzyme sollte daher gemieden werden oder ist gar kontraindiziert. Aufgrund der hepatischen Verstoffwechslung kann die Plasmakonzentration bei Leberschädigungen schwanken. Demzufolge sollte eine Dosisanpassung bei dieser Komplikation erfolgen. Sowohl das Nebenwirkungsprofil als auch das Vorgehen bei Child Pugh A/B/C und die Auswirkungen auf die Elimination der Dialyse sind von Viekirax® und Exviera® nahezu identisch (EASL, 2017). Die Nebenwirkungen können noch durch Anämie und Diarrhoen erweitert werden (AbbVie, Produktinformationen Exviera®).

### **1.3 Genotyp und Therapieempfehlung**

Im Folgenden werden die Therapieempfehlungen der europäischen Leitlinie und der amerikanischen Leitlinie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C für den jeweiligen Genotypen und in den zuvor erwähnten Dosierungen aufgeführt. Allgemein wird von der europäischen Leitlinie aufgrund der schlechten Verträglichkeit empfohlen interferonfreie Therapien zu bevorzugen. Sind diese nicht verfügbar, so kann jedoch auch auf interferonhaltige Therapien zurückgegriffen werden (AASLD/IDSA, 2015; EASL, 2017).

Genotyp 1 a: In der europäischen Leitlinie wird therapie-naiven Patienten mit Genotyp 1 a mit oder ohne kompensierter Zirrhose eine der folgenden Therapien empfohlen:

- SOF + LDV für zwölf Wochen (A1)
- SOF + DCV für zwölf Wochen (A1)

Für vorbehandelte Patienten mit Genotyp 1 a mit oder ohne kompensierter Zirrhose werden die gleichen Therapien wie für therapie-naive Patienten vorgeschlagen mit dem Zusatz von RBV. Weitere Therapien für Patienten mit Genotyp 1 a mit oder ohne kompensierter Zirrhose, bei denen eventuelle Vortherapien nicht relevant sind:

- SOF + VPV für zwölf Wochen (A1)
- RTV/OMV/PTV + DSV + RBV für zwölf Wochen ohne Zirrhose / 24 Wochen mit Zirrhose (A1)

Im Vergleich dazu empfiehlt die amerikanische Leitlinie therapie-naiven Patienten mit Genotyp 1 a eine der folgenden Therapien:

- SOF + LDV für zwölf Wochen (IA)
- RTV/OMV/PTV + DSV + RBV für zwölf Wochen ohne Zirrhose / 24 Wochen mit Zirrhose (IA)
- SOF + SMV mit/ohne RBV für zwölf Wochen ohne Zirrhose / 24 Wochen mit Zirrhose (IIaB)

Vorbehandelten Patienten mit Genotyp 1 a wird zu folgenden Therapien geraten:

- SOF + LDV für zwölf Wochen ohne Zirrhose / 24 Wochen mit Zirrhose (IA)
- SOF + LDV + RBV für zwölf Wochen mit Zirrhose (IB)
- RTV/OMV/PTV + DSV + RBV für zwölf Wochen ohne Zirrhose / 24 Wochen mit Zirrhose (IA)
- SOF + SMV für zwölf Wochen ohne Zirrhose (IIaB)

Genotyp 1 b: In der europäischen Leitlinie wird sowohl therapie-naiven als auch vorbehandelten Patienten mit Genotyp 1 b mit oder ohne kompensierter Zirrhose eine der folgenden Therapien empfohlen:

- SOF + LDV für zwölf Wochen (A1)
- SOF + DCV für zwölf Wochen (A1)
- SOF + VPV für zwölf Wochen (A1)
- RTV/OMV/PTV + DSV für zwölf Wochen (A1)



Die amerikanische Leitlinie rät zu einer der folgenden Optionen bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 b:

- SOF + LDV für zwölf Wochen (IA)
- RTV/OMV/PTV + DSV für zwölf Wochen (IA)
- SOF + SMV mit/ohne RBV für zwölf Wochen ohne Zirrhose / 24 Wochen mit Zirrhose (IIaB)

Vorbehandelten Patienten mit Genotyp 1 b werden folgende Optionen vorgeschlagen:

- SOF + LDV für zwölf Wochen ohne Zirrhose / 24 Wochen mit Zirrhose (IA)
- SOF + LDV + RBV für zwölf Wochen mit Zirrhose (IB)
- RTV/OMV/PTV + DSV + RBV für zwölf Wochen mit/ohne Zirrhose (IA)
- SOF + SMV für zwölf Wochen ohne Zirrhose (IIaB)
- SOF + SMV mit/ohne RBV für 24 Wochen mit Zirrhose (IIaB)

Genotyp 2: In der europäischen Leitlinie werden für vorbehandelte und therapienaive Patienten mit Genotyp 2 mit und ohne kompensierter Zirrhose folgende Therapieoptionen vorgeschlagen:

- SOF + VPV für 12 Wochen (A1)
- SOF + DCV für 12 Wochen (B1)

Die amerikanische Leitlinie hingegen empfiehlt SOF + RBV für zwölf Wochen bei Patienten ohne Zirrhose und für 16 Wochen bei Patienten mit Zirrhose (IIbC) als Therapiekombination therapienaiver Patienten mit Genotyp 2. Vorbehandelten Patienten mit Genotyp 2 wird zu einer der folgenden Therapien geraten:

- SOF + RBV für zwölf Wochen ohne Zirrhose / 16 Wochen mit Zirrhose (IA)
- SOF + PegIFN $\alpha$  mit RBV für zwölf Wochen

Genotyp 3: Bei Genotyp 3 differenziert auch die europäische Leitlinie zwischen Patienten mit und ohne kompensierter Zirrhose. Sie rät bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 3 ohne kompensierter Zirrhose entweder zu einer Therapie mit SOF + VPV (A1) oder mit SOF + DCV (B1) für jeweils 12 Wochen. Bei therapienaiven Patienten mit Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose wird zu einer Behandlung mit SOF + VPV + RBV für 12 Wochen (A1) geraten. Sind die Patienten bereits vortherapiert, wird ihnen, sofern sie sich zuvor mit Genotyp 3 infiziert hatten, zu einer der folgenden Therapien geraten:

- SOF + VPV mit RBV für 12 Wochen (A1)
- SOF + DCV mit RBV für 12 Wochen ohne Zirrhose (B1)

Unabhängig von möglichen Vortherapien rät die europäische Leitlinie Patienten mit Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose zu einer Behandlung mit SOF + DCV + RBV für 24 Wochen (C1).

Die amerikanische Leitlinie rät therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit Genotyp 3 und mit und ohne kompensierter Zirrhose zu einer Therapie mit SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV für zwölf Wochen (IA). Alternativ wird therapienaiven Patienten mit den gleichen Voraussetzungen zu einer Therapie mit SOF + PegIFN $\alpha$  für zwölf Wochen (IB) und vorbehandelten Patienten zu SOF mit RBV für 24 Wochen geraten (IB).

Genotyp 4: Die europäische Leitlinie empfiehlt therapienaiven Patienten mit Genotyp 4 und mit oder ohne kompensierter Zirrhose zu einer der folgenden Therapieoptionen:

- SOF + LDV für 12 Wochen (A1)
- SOF + SMV für 12 Wochen (A1)
- SOF + DCV für 12 Wochen (B2)

Vorbehandelten Patienten mit den gleichen Voraussetzungen rät sie zu den gleichen Therapiekombination bei gleicher Dauer unter Ergänzung von RBV. Sowohl vorbehandelten als auch therapienaiven Patienten mit Genotyp 4 und mit oder ohne kompensierter Zirrhose steht alternativ eine der folgenden Therapien zur Verfügung:

- SOF + VPV für 12 Wochen (A1)
- RTV/OMV/PTV + RBV für 12 Wochen (A1)

Die amerikanische Leitlinie unterscheidet bei den therapienaiven Patienten mit Genotyp 4 nicht, ob eine Zirrhose vorliegt oder nicht. Sie rät deshalb diesen Patienten zu einer der folgenden Therapiemöglichkeiten:

- RTV/OMV/PTV + RBV für zwölf Wochen (IB)
- SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV für zwölf Wochen (IIB)
- SOF + RBV für 24 Wochen (IIaB)
- SOF + LDV für zwölf Wochen (IIbB)
- SOF + SMV mit/ohne RBV für zwölf Wochen (IIbB)

Bei Patienten mit Vortherapien und Genotyp 4 differenziert die amerikanische Leitlinie, ob eine Zirrhose vorliegt oder nicht und rät dann zu unterschiedlichen Therapien:

- RTV/OMV/PTV + RBV für zwölf Wochen ohne Zirrhose (IIaB)
- SOF + PegIFN $\alpha$  + RBV für zwölf Wochen (IIaB)
- SOF + RBV für 24 Wochen (IIaB)
- SOF + LDV für zwölf Wochen ohne Zirrhose / 24 Wochen mit Zirrhose (IIaB)

#### **1.4 Fragestellung**

Am Universitätsklinikum Bonn werden seit Längerem Patienten mit chronischer Hep C behandelt. Einige Zeit vor der Datenerhebung kam eine neue Generation von Medikamenten zur direkt-antiviralen Therapie dieser Erkrankung auf den Markt, welche die bis dahin gängigen Medikamente ablöste. Sie versprach unter anderem eine bessere Verträglichkeit und Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen, womit beispielsweise die Compliance der Patienten gefördert werden sollte.

Ziel dieser Doktorarbeit ist die Evaluation, Zusammenfassung und statistische Auswertung der ersten Erfahrungen mit der direkten antiviralen Therapie von chronischer Hep C am UKB mit der damals noch neuen Medikamentengeneration. Dazu sollen alle durchgeführten Therapien vom 14.08.2014 bis 28.10.2016 erfasst und nach Anzahl der Vortherapien, der eingesetzten Medikamentenkombination, dem Therapieausgang und dem Genotypen ausgewertet werden. Von besonderem Interesse sind dabei die Korrelationen zwischen dem Therapieausgang und der Vortherapie, zwischen dem Therapieausgang und der Medikamentenkombination, zwischen der Medikamentenkombination und dem Therapieausgang und zwischen dem Therapieausgang und dem Genotypen des Hepatitis C-Virus. Abschließend sollen die erhobenen Daten mit denen aus der Literatur verglichen werden.

## 2 Material und Methoden

Im Folgenden werden die Zusammensetzung des Patientenkollektivs, die Methodik zur Datenerhebung und statistische Methoden zur Auswertung beschrieben, die für diese Studie genutzt wurden.

### 2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Im Zeitraum vom 14. August 2014 bis zum 28. Oktober 2016 wurden am Universitätsklinikum Bonn (UKB) 256 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C (Hep C) behandelt. Von diesen flossen 222 Patienten in die Auswertung dieser Arbeit mit ein, während 34 Patienten ausgeschlossen wurden. Die Gründe hierfür sind im Folgenden erläutert.

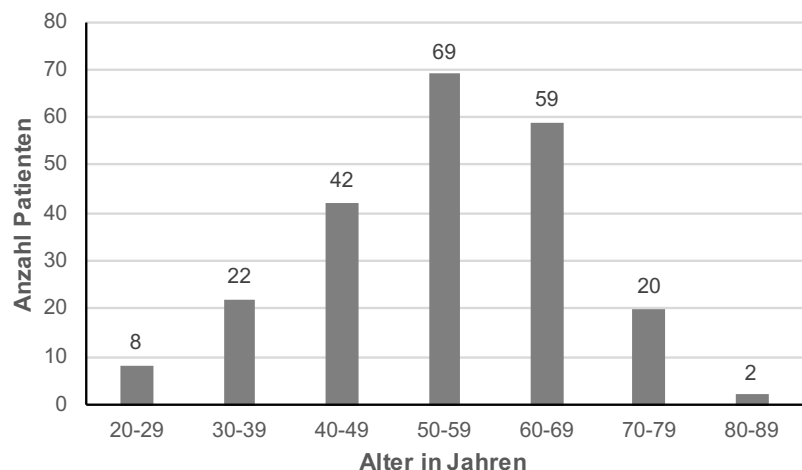
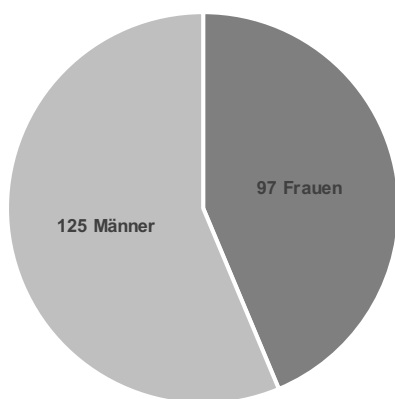
Von den insgesamt 256 Patienten wurden 25 Patienten von der Studie ausgeschlossen, da im Untersuchungszeitraum kein Therapiebeginn stattfand. Davon wurde eine Patientin schwanger, bei einem Patienten wurde von einer spontanen Heilung ausgegangen und ein weiterer Patient nahm aufgrund eines *Relapses* an einer anderen Studie teil. Weiterhin verstarben während der Therapie vier Patienten. Aufgrund dessen flossen sie nicht in die Auswertung mit ein. Schließlich wurden fünf Patienten mit Therapiebeginn aber ohne Therapieende von der Studie ausgeschlossen. Alle von der Studie ausgeschlossenen Patienten sind in Tab. 1 dargestellt. Sie wurden nur der Vollständigkeit halber erwähnt, sind bei den folgenden Ergebnissen aber nicht miteinbezogen.

Von den 222 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 43,69 % (97 Patienten) weiblich und 58,56 % (125 Patienten) männlich (Abb. 3). Acht Teilnehmer waren zwischen 20 und 29 Jahre und 22 Teilnehmer zwischen 30 und 39 Jahre alt. Weitere 42 Teilnehmer befanden sich im Alter zwischen 40 und 49 Jahren und weitere 69 Teilnehmer zwischen 50 und 59 Jahren. Insgesamt wurden 59 Teilnehmer im Alter zwischen 60 und 69 Jahren und 20 Teilnehmer zwischen 70 und 79 Jahren therapiert. Lediglich zwei der teilnehmenden Patienten überschritten das 80. Lebensjahr (Abb. 3).

Es konnte bei 87,39 % (194 Patienten) zwölf Wochen nach Therapieende keine Viruslast mehr nachgewiesen werden. Damit ist von einer *Sustained virological response* (SVR) und dementsprechend von einer Heilung auszugehen. 4,05 % (neun Patienten) sprachen

**Tab. 1:** Teilnehmer, die im Untersuchungszeitraum mit einer antiviralen Therapie behandelt wurden. Definition Sonderfall Kapitel 2.1.1.

Therapieausgang	Anzahl	Anteil in %
Therapieerfolg	194	75,78
Therapieversagen	9	3,52
Abbruch ohne SVR12	6	2,34
Abbruch mit SVR12	3	1,17
Keine SVR12-Daten	8	3,13
Sonderfall	2	0,78
Kein Therapiebeginn	25	9,77
Verstorben	4	1,56
Kein Therapieende	5	1,95
<b>Summe</b>	<b>256</b>	<b>100,00</b>



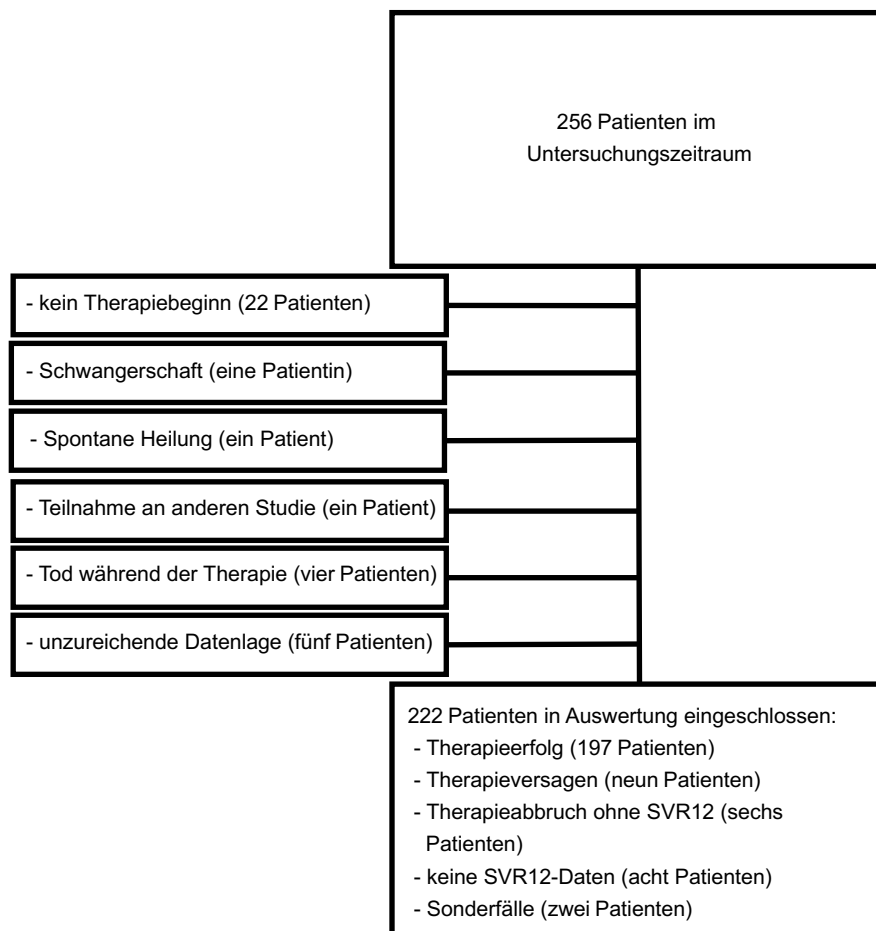
**Abb. 3:** Studienteilnehmer nach Geschlecht und Alter

nicht auf die Therapie an, so dass weiterhin eine chronische Hep C und eine Infektiosität bestanden. Insgesamt brachen 2,70 % (sechs Patienten) die Therapie ohne SVR12 und 1,35 % (drei Patienten) mit SVR12 ab. 3,60 % (acht Patienten) wurden vollständig therapiert, jedoch konnten keine weiteren Daten nach Beendigung der Therapie erhoben werden und es konnte keine Aussage bezüglich eines dauerhaften Therapieerfolgs getroffen werden. Sie flossen separat in die Auswertung mit ein. 0,90 % (zwei Patienten) bildeten einen Sonderfall (Definition Kapitel 2.1.1). Eine Übersicht über die Therapie-

ausgänge ist in Tab. 2 zu finden. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs ist grafisch in Abb. 4 dargestellt.

**Tab. 2:** Therapieausgänge der Studienteilnehmer, die in die Auswertung einfließen. Definition Sonderfall Kapitel 2.1.1.

Therapieausgang	Anzahl	Anteil in %
Therapieerfolg	194	87,39
Therapieversagen	9	4,05
Abbruch ohne SVR12	6	2,70
Abbruch mit SVR12	3	1,35
Keine SVR12-Daten	8	3,60
Sonderfall	2	0,90
<b>Summe</b>	<b>222</b>	<b>100,00</b>



**Abb. 4:** Die Patientenstruktur dieser Auswertung. Definition Sonderfall Kapitel 2.1.1.

### **2.1.1 Definition Sonderfall**

Der Therapieverlauf einiger Patienten bildete einen Sonderfall. Diese Patienten beendeten die Therapie planmäßig, jedoch konnte zwölf Wochen nach Therapieende nach wie vor virale RNA nachgewiesen werden. Nach weiteren zwölf Wochen war die Viruslast unter die Nachweisgrenze gesunken, so dass von einem dauerhaften virologischen Ansprechen und somit von einem Therapieerfolg gesprochen werden konnte.

### **2.1.2 Definition der zusammengefassten Therapieausgänge**

Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden die Daten zusätzlich in die Gruppen "positiver Therapieausgang", "negativer Therapieausgang" und "Therapieabbruch" zusammengefasst. Da in vielen anderen Studien Patienten ohne SVR12-Daten nicht berücksichtigt werden, wurden sie auch in dieser separaten Auswertung nicht betrachtet.

Positiver Therapieausgang: Die Gruppe "positiver Therapieausgang" enthält alle Patienten mit Therapieerfolg, Therapieabbruch mit SVR12 und die Sonderfälle (siehe Kapitel 2.1.1).

Negativer Therapieausgang: Die Gruppe "negativer Therapieausgang" enthält sowohl Patienten, bei denen die Therapie nicht anschluss als auch alle Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrechen und keinen Therapieerfolg erzielten.

Therapieabbruch: Die Gruppe "Therapieabbruch" enthält alle Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrechen, unabhängig ob eine SVR12 erreicht wurde oder nicht. Es ist anzumerken, dass die Patienten in dieser Kategorie bereits in den beiden anderen Kategorien enthalten sind. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten sind sie jedoch separat aufgeführt.

## **2.2 Methodik zur Datenerhebung und statistischen Auswertung**

Ausgangsmaterial für diese Arbeit waren in der gastroenterologisch-hepatologischen Ambulanz am UKB gesammelte Akten in Papierform von Patienten mit einer chronischen

Hep C und einer Indikation zur antiviralen Therapie. Dabei wurde der Zeitraum vom 14. August 2014 bis zum 28. Oktober 2016 abgedeckt. Für jeden dieser Patienten wurde die entsprechende digitale Fallakte aufgerufen. Am UKB wird zur Verwaltung und Archivierung dieser Akten das Klinischen Arbeitsplatzsystem (KAS) Orbis von AGFA Healthcare verwendet. Für vereinzelte Patienten existierten diese digitalen Einträge nicht und waren nur in Papierform vorliegend. Aus allen Fallakten wurden Informationen zu Vorerkrankungen, Medikationen, Vortherapien, Laborwerte, persönliche Daten und Einzelheiten über die durchgeführte Therapie entnommen. Diese wurden in Übersichtstabellen eingepflegt, welche in Microsoft Excel 2018 (Mac) von Microsoft Co., Redmond, USA realisiert wurde. Anschließend wurden die Patienten entsprechend der auszuwertenden Fragestellung in weiteren Tabellen kategorisiert. Aus diesen Tabellen konnten die zur Auswertung benötigten Daten extrahiert werden. Anschließend wurden sie unter anderem in Vierfeldertafeln eingetragen. Hierbei handelt es sich um ein stochastisches Werkzeug, mit welchem Zusammenhänge zwischen zwei Ereignissen dargestellt werden können (Wuschke, 2018). Die statistische Auswertung von Vierfeldertafeln wurden unter anderem mit dem zweiseitigen exakten Fisher-Test realisiert. Anhand dieses Tests werden Unabhängigkeiten zweier Merkmale überprüft (Churakova und Rendtel, 2019). Er ist insbesondere für kleine Stichprobengrößen geeignet, wie sie im Falle dieser Arbeit vorliegen. Weiter wurden Konfidenzintervalle bestimmt. Hierbei handelt es sich um ein Intervall, in dem das Ergebnis einer Stichprobe mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit liegt. Mit Hilfe der Webseite [www.openepi.com](http://www.openepi.com) wurden diese Auswertungen vorgenommen.

Zur Verschriftlichung dieser Arbeit wurde Microsoft Word 2018 (Mac) von Microsoft Co., Redmond, USA verwendet. Grafiken wurden mit Microsoft PowerPoint 2018 (Mac) von Microsoft Co., Redmond, USA generiert.



### 3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung vorgestellt. In Kapitel 3.1 werden die verschiedenen Therapieausgänge hinsichtlich der Anzahl durchgeführter Vortherapien untersucht. Während in Kapitel 3.2 die Therapieausgängen bezüglich der eingesetzten Medikamentenkombinationen analysiert werden, liegt in Kapitel 3.3 der Schwerpunkt auf den Medikamentenkombinationen und es werden deren individuelle Therapieausgänge ausgewertet. Abschließend werden in Kapitel 3.4 die einzelnen Ausgänge hinsichtlich der vorliegenden Genotypen des Hepatitis C-Virus erörtert.

#### 3.1 Auswertung nach Therapieausgang und Vortherapie

Bei der Therapie der chronischen Hepatitis C (Hep C) wurde die Anzahl durchgeführter Vortherapien eruiert. Diese wurde in folgende Kategorien eingeteilt: keine Vortherapie, eine Vortherapie, mehrere Vortherapien oder ein unbekannter Status. Im Weiteren werden die einzelnen Therapieausgänge hinsichtlich der Anzahl der Vortherapien ausgewertet. Tab. 3 fasst die Ergebnisse zusammen.

Therapieerfolg: Von den 194 Patienten, die im Studienzeitraum erfolgreich therapiert wurden, waren 60,31 % (117 Patienten) nicht vorthera­piert, 21,13 % (41 Patienten) hatten bereits eine Therapie erhalten und 18,04 % (35 Patienten) waren mehrfach aufgrund ihrer Hep C behandelt worden. Bei 0,52 % (ein Patient) konnten keine Daten über mögliche Vortherapien erhoben werden.

Therapieversagen: Neun Patienten sprachen nicht auf die antivirale Therapie an. Davon hatten 22,22 % (zwei Patienten) noch nie eine Anti-HCV-Therapie erhalten, 44,44 % (vier Patienten) waren bereits einmal und 33,33 % (drei Patienten) mehrfach therapiert worden.

Therapieabbruch ohne SVR12: Von den sechs Patienten, die die Therapie ohne SVR12 abbrachen, waren 66,67 % (vier Patienten) therapienaiv und 33,33 % (zwei Patienten) wurden bereits einmal zuvor aufgrund ihrer Hep C behandelt.

Therapieabbruch mit SVR12: Drei Patienten brachen die Therapie mit SVR12 ab. Davon waren 33,33 % (ein Patient) therapienaiv, 33,33 % (ein Patient) hatten bereits eine und

33,33 % (ein Patient) bereits mehrere Therapien zur Behandlung der bestehenden chronischen Hep C erhalten.

**Tab. 3:** Therapieausgang in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien. Definition Sonderfall Kapitel 2.1.1.

Therapieausgang	Anzahl Vortherapien	absolute Anzahl	% innerhalb Therapieausgangs
Therapieerfolg	keine Vortherapie	117	60,31
	eine Vortherapie	41	21,13
	mehrere Vortherapien	35	18,04
	unbekannt	1	0,52
	<b>Summe</b>	<b>194</b>	<b>100,00</b>
Therapieversagen	keine Vortherapie	2	22,22
	eine Vortherapie	4	44,44
	mehrere Vortherapien	3	33,33
	<b>Summe</b>	<b>9</b>	<b>100,00</b>
Abbruch ohne SVR12	keine Vortherapie	4	66,67
	eine Vortherapie	2	33,33
	mehrere Vortherapien	0	0,00
	<b>Summe</b>	<b>6</b>	<b>100,00</b>
Abbruch mit SVR12	keine Vortherapie	1	33,33
	eine Vortherapie	1	33,33
	mehrere Vortherapien	1	33,33
	<b>Summe</b>	<b>3</b>	<b>100,00</b>
Keine SVR12-Daten	keine Vortherapie	7	87,50
	eine Vortherapie	1	12,50
	mehrere Vortherapien	0	0,00
	<b>Summe</b>	<b>8</b>	<b>100,00</b>
Sonderfall	keine Vortherapie	0	0,00
	eine Vortherapie	2	100,00
	mehrere Vortherapien	0	0,00
	<b>Summe</b>	<b>2</b>	<b>100,00</b>
<b>Gesamt</b>	<b>Summe</b>	<b>222</b>	<b>100,00</b>

Keine SVR12-Daten: Acht Patienten, die erfolgreich die Therapie beendeten, erschienen anschließend zu keinen weiteren Kontrolluntersuchungen, so dass keine Aussage zu einem dauerhaften Therapieerfolg getroffen werden konnte. Nur 12,50 % (einer der Patienten) waren einmalig aufgrund einer Hep C vorbehandelt worden. Für alle anderen Patienten (87,50 %) stellte die aktuelle Therapie die Primärtherapie dar.

Sonderfall: Schließlich bildeten zwei der 222 Patienten einen Sonderfall (Definition Kapitel 2.1.1). Beide Patienten waren einmal zuvor aufgrund ihrer Hep C therapiert worden.

Wie in Kapitel 2.1.2 definiert, wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien die Daten in die Gruppen "positiver Therapieausgang", "negativer Therapieausgang" und "Therapieabbruch" zusammengefasst. Weiterhin wurde die Anzahl der Vortherapien zusammengefasst, so dass nur nach der Existenz einer Vortherapie unterschieden wurde nicht aber nach deren Anzahl. Bei einem weiteren Patienten, der in Tab. 3 aufgeführt ist jedoch nicht in Tab. 4 erscheint, konnte eine mögliche Vortherapie nicht eruiert werden. Dieser Patient wurde nicht in die Auswertung von Tab. 4 einbezogen, weswegen insgesamt nur 213 Patienten betrachtet wurden.

Positiver Therapieausgang: Die Gruppe "positiver Therapieausgang" beinhaltete 198 Patienten. Davon waren 59,60 % (118 Patienten) noch nicht zuvor aufgrund ihrer chronischen Hep C behandelt worden, weitere 40,40 % (80 Patienten) hatten bereits eine Vortherapie erhalten (Tab. 4).

Negativer Therapieausgang: Die Gruppe "negativer Therapieausgang" enthält 15 Patienten. 40,00 % (sechs Patienten) waren therapienaiv und 60,00 % (neun Patienten) waren vortherapiert (Tab. 4).

Therapieabbruch: Die Gruppe "Therapieabbruch" enthält neun Patienten. Während 55,56 % (fünf Patienten) nicht vortherapiert waren, hatten 44,44 % (vier Patienten) bereits eine Vortherapie durchlaufen (Tab. 4). Es ist erneut anzumerken, dass die Patienten in dieser Kategorie bereits in den beiden anderen Kategorien enthalten sind. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten sind sie jedoch separat aufgeführt.

**Tab. 4:** Zusammengefasste Therapieausgänge in Abhängigkeit einer Vortherapie.  
 \* Relativer Anteil innerhalb der Therapieausgangskategorie  
 Definition der zusammengefassten Therapieausgänge siehe Kapitel 2.1.2.

Therapieausgang	positiver Therapieausgang		negativer Therapieausgang		Therapieabbruch	
	Anzahl	%*	Anzahl	%*	Anzahl	%*
keine Vortherapie	118	59,60	6	40,00	5	55,56
mit Vortherapie	80	40,40	9	60,00	4	44,44
<b>Summe</b>	<b>198</b>	<b>100,00</b>	<b>15</b>	<b>100,00</b>	<b>9</b>	<b>100,00</b>

Um die Vergleichbarkeit weiter zu erhöhen wurden die Daten zusätzlich andersherum korreliert, nach dem Status der Vortherapie in Abhängigkeit des Therapieausgangs (Definition Therapieausgänge Kapitel 2.1.2). Wie schon in Tab. 4 erläutert, wurden auch hier nur 213 Patienten in den oben genannten Kategorien betrachtet. Es wird darauf hingewiesen, dass die Patienten der Kategorie "Therapieabbruch" bereits in den anderen beiden Kategorien enthalten sind.

Keine Vortherapie: Insgesamt waren 124 Patienten nicht vortherapiert. Davon kam es bei 95,16 % (118 Patienten) zu einem positiven und bei 4,84 % (sechs Patienten) zu einem negativen Therapieausgang. 4,03 % (fünf Patienten) der Patienten ohne Vortherapie brachen die aktuelle Therapie vorzeitig ab (Tab. 5).

Mit Vortherapie: 89 Patienten hatten vor Therapiebeginn bereits Vortherapien aufgrund ihrer chronischen Hep C erfolglos durchlaufen. Während es bei 89,89 % (80 Patienten) zu einem positiven Therapieausgang kam, kam es bei 10,11 % (neun Patienten) zu einem negativen Ausgang. 4,49 % (vier Patienten) brachen die Therapie vorzeitig ab (Tab. 5).

Bei einem Vergleich der Patienten mit positivem und negativem Therapieausgang wird ersichtlich, dass der Faktor einer Vortherapie einen um 5,27 % schlechteren Outcome bedeutete (Tab. 5). Bei Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch führte eine Vortherapie zu einem um 0,46 % schlechteren Ergebnis (Tab. 5).

**Tab. 5:** Vortherapien in Abhängigkeit der zusammengefassten Therapieausgänge.  
 \* Relativer Anteil innerhalb der Therapieausgangskategorie  
 Definition der zusammengefassten Therapieausgänge Kapitel 2.1.2.

Therapieausgang	keine Vortherapie		mit Vortherapie		Gesamt	
	Anzahl	%*	Anzahl	%*	Anzahl	%*
positiver Therapieausgang	118/124	95,16	80/89	89,89	198/213	92,95
negativer Therapieausgang	6/124	4,84	9/89	10,11	15/213	7,04
Therapieabbruch	5/124	4,03	4/89	4,49	9/213	4,23

### 3.2 Auswertung nach Therapieausgang und Medikamentenkombination

Im Zeitraum der Datenerfassung wurden 222 Patienten mit einer antiviralen Therapie behandelt. Dabei kamen folgende Medikamentenkombinationen zum Einsatz:

- Sofosbuvir und Ribavirin
- Sofosbuvir und Ledispavir
- Sofosbuvir, Ledispavir und Ribavirin
- Sofosbuvir und Daclatasvir
- Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin
- Sofosbuvir und Simeprevir
- Sofosbuvir und Peg-Interferon  $\alpha$
- Sofosbuvir und Velpatasvir
- Sofosbuvir, Velpatasvir und Ribavirin
- Simeprevir und Daclatasvir
- Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Ribavirin
- Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir
- Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Dasabuvir und Ribavirin

Im gesamten Studienzeitraum erhielten drei der 222 Patienten eine Kombinationstherapie bestehend aus Sofosbuvir und Ribavirin. 83 Patienten wurden mit Sofosbuvir und Ledispavir therapiert, 26 weitere bekamen zusätzlich Ribavirin. Es nahmen 22 Patienten eine Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir ein, neun von ihnen bekamen Ribavirin als Zusatz. Eine Kombination aus Sofosbuvir und Simeprevir nahmen zwölf Patienten ein.

Ein Patient erhielt eine Therapie bestehend aus Sofosbuvir und Peg-Interferon  $\alpha$ , ein weiterer eine Therapie aus Simeprevir und Daclatasvir. 15 Patienten wurden mit Sofosbuvir und Velpatasvir behandelt, vier von ihnen nahmen ergänzend Ribavirin ein. Von den 222 Patienten bekamen 59 eine Kombination aus Ritonavir, Ombitasvir und Paritaprevir. Sieben von ihnen nahmen zusätzlich Ribavirin, 17 Dasabuvir und 35 Patienten nahmen zusätzlich Dasabuvir und Ribavirin ein.

Therapieerfolg: Insgesamt wurden 194 Patienten erfolgreich behandelt. Die meisten Therapieerfolge erhielt man mit Sofosbuvir und Ledispavir (38,14 %, 74 Patienten), gefolgt von einer Kombination aus Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Dasabuvir und Ribavirin (14,43 %, 28 Patienten). An dritter Stelle stand Sofosbuvir zusammen mit Ledispavir und Ribavirin (12,37 %, 24 Patienten). 7,22 % (14 Patienten) erhielten Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir und jeweils 5,67 % (11 Patienten) eine Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir oder Sofosbuvir und Velpatasvir. Die Behandlung mit Sofosbuvir und Simeprevir machte einen Anteil von 5,15 % (10 Patienten) der erfolgreichen Therapien aus. Des Weiteren wurden jeweils 3,61 % (sieben Patienten) der erfolgreich behandelten Patienten mit Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin oder Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Ribavirin behandelt. Jeweils 1,55 % (jeweils drei Patienten) der erfolgreichen Therapien machten entweder eine Kombination aus Sofosbuvir und Ribavirin oder Sofosbuvir, Velpatasvir und Ribavirin aus. Die Kombination aus Simeprevir und Daclatasvir oder Sofosbuvir und Peg-Interferon  $\alpha$  hatte mit jeweils 0,52 % (je ein Patient) die kleinsten Anteile der erfolgreichen Behandlungen (Tab. 6).

Therapieversagen: Von den neun Patienten, die nicht dauerhaft virologisch auf die Therapie ansprachen, wurden 33,33 % mit Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Dasabuvir und Ribavirin behandelt. Jeweils 22,22 % der erfolglosen Behandlungen machten Sofosbuvir und Ledispavir oder Sofosbuvir und Simeprevir aus. Mit einem Anteil von je 11,11 % waren die Kombinationen von Sofosbuvir, Ledispavir und Ribavirin oder Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin vertreten (siehe Tab. 6).

Therapieabbruch ohne SVR12: Im Zeitraum der Datenerhebung brachen neun Patienten die Therapie ab. Sechs davon wiesen danach kein dauerhaftes virologisches Ansprechen auf. Die höchste Abbruchquote hatte die Therapie mit Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir,

Dasabuvir und Ribavirin mit 66,67 % gefolgt von den Kombinationen aus Sofosbuvir und Ledispavir oder Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin mit jeweils 16,67 % (siehe Tab. 6).

Therapieabbruch mit SVR12: Drei der neun Patienten, die die Therapie abbrachen, sprachen dauerhaft virologisch auf die Therapie an. Jeweils 33,33 % machte die Kombination von Sofosbuvir und Ledispavir, Sofosbuvir, Ledispavir und Ribavirin oder Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir an dem erfolgreichen virologischen Ansprechen trotz Therapieabbruch aus (siehe Tab. 6).

Keine SVR12-Daten: Acht Patienten beendeten die Therapie, jedoch konnten keine weiteren Daten erhoben werden, da keine weitere Nachsorge durchgeführt wurde. Dementsprechend konnte keine Aussage zum Therapieerfolg getroffen werden. 62,50 % (fünf Patienten) nahmen zuvor Sofosbuvir und Ledispavir ein. 25,00 % (zwei Patienten) bekamen eine Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir und weitere 12,50 % (ein Patient) Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir (siehe Tab. 6).

Sonderfall: Zwei der behandelten Patienten bildeten einen Sonderfall (Definition Kapitel 2.1.1). Einer der beiden Patienten wurde mit Sofosbuvir, Velpatasvir und Ribavirin behandelt, der andere mit Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir (siehe Tab. 6).

**Tab. 6:** Medikamentenkombination in Abhängigkeit vom Therapieausgang. SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LDV: Ledipasvir, DCV: Daclatasvir, SMV: Simeprevir, PegIFN $\alpha$ : Peg-Interferon  $\alpha$ , VPV: Velpatasvir, RTV: Ritonavir, OMV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, DSV: Dasabuvir. A = Anzahl, \* Relativer Anteil innerhalb der Therapieausgangskategorie. Definition Sonderfall Kapitel 2.1.1.

Medikamentenkombination	Therapieerfolg		Therapieversagen		Therapieabbruch o. SVR12		Therapieabbruch mit SVR12		Keine SVR12-Daten		Sonderfall		je Therapiekombination		mit/ohne RBV zsm.-gefasst	
	A	%*	A	%*	A	%*	A	%*	A	%*	A	%*	A	%*	A	%*
	SOF + RBV	3	1,55	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	1,35	3
SOF + LDV	74	38,14	2	22,22	1	16,67	1	33,33	5	62,50	0	0,00	83	37,39	109	49,10
SOF + LDV + RBV	24	12,37	1	11,11	0	0,00	1	33,33	0	0,00	0	0,00	26	11,71		
SOF + DCV	11	5,67	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	25,00	0	0,00	13	5,86	22	9,91
SOF + DCV + RBV	7	3,61	1	11,11	1	16,67	0	0,00	0	0,00	0	0,00	9	4,05		
SOF + SMV	10	5,15	2	22,22	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	12	5,41	12	5,41
SOF + PegIFN $\alpha$	1	0,52	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,45	1	0,45
SOF + VPV	11	5,67	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	11	4,95	15	6,76
SOF + VPV + RBV	3	1,55	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	50,00	4	1,80		
SMV + DCV	1	0,52	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,45	1	0,45
RTV/OMV/PTV + RBV	7	3,61	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	7	3,15	7	3,15
RTV/OMV/PTV + DSV	14	7,22	0	0,00	0	0,00	1	33,33	1	12,50	1	50,00	17	7,66		
RTV/OMV/PTV + DSV + RBV	28	14,43	3	33,33	4	66,67	0	0,00	0	0,00	0	0,00	35	15,77	52	23,42
<b>Summe</b>	<b>194</b>	<b>100,00</b>	<b>9</b>	<b>100,00</b>	<b>6</b>	<b>100,00</b>	<b>3</b>	<b>100,00</b>	<b>8</b>	<b>100,00</b>	<b>2</b>	<b>100,00</b>	<b>222</b>	<b>100,00</b>	<b>222</b>	<b>100,00</b>



Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten wurden die Ergebnisse neu gruppiert. Dabei wurden nur die am häufigsten verwendeten Medikamentenkombinationen Sofosbuvir und Ledispavir, Sofosbuvir und Daclatasvir, Sofosbuvir und Velpatasvir und Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir betrachtet. Wie in Kapitel 2.1.2 definiert, wurden die Patienten zu den drei Kategorien "positiver Therapieausgang", "negativer Therapieausgang" und "Therapieabbruch" zugeordnet. Tab. 7 zeigt die Ergebnisse für die 119 Patienten, die ohne Ribavirin behandelt wurden.

Positiver Therapieausgang: Bei alleiniger Betrachtung der zuvor genannten Medikamentenkombinationen erzielten 113 Patienten ein positives Therapieergebnis. Davon erhielten 66,37 % (75 Patienten) eine Kombination mit Sofosbuvir und Ledispavir, jeweils 9,73 % (elf Patienten) bekamen Sofosbuvir und Daclatasvir oder Sofosbuvir und Velpatasvir und 14,16 % (16 Patienten) nahmen Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir ein (Tab. 7).

Negativer Therapieausgang: Bei drei Patienten kam es zu keinem Ansprechen auf die Therapie. Alle wurden mit Sofosbuvir und Ledispavir therapiert (Tab. 7).

Therapieabbruch: Drei Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab. Davon wurden 66,67 % (zwei Patienten) mit Sofosbuvir und Ledispavir therapiert und 33,33 % (ein Patient) erhielten Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir zur Behandlung der chronischen Hep C (Tab. 7).

**Tab. 7:** Medikamentenkombination in Abhängigkeit vom Therapieausgang ohne Ribavirin. SOF: Sofosbuvir, LDV: Ledispavir, DCV: Daclatasvir, VPV: Velpatasvir, RTV: Ritonavir, OMV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, DSV: Dasabuvir.

\* Relativer Anteil innerhalb der Therapieausgangskategorie

Definition der zusammengefassten Therapieausgänge siehe Kapitel 2.1.2.

Medikamenten- kombination	positiver Therapieausgang		negativer Therapieausgang		Therapieabbruch	
	Anzahl	%*	Anzahl	%*	Anzahl	%*
SOF + LDV	75	66,37	3	100,00	2	66,67
SOF + DCV	11	9,73	0	0,00	0	0,00
SOF + VPV	11	9,73	0	0,00	0	0,00
RTV/OMV/PTV + DSV	16	14,16	0	0,00	1	33,33
<b>Summe</b>	<b>113</b>	<b>100,00</b>	<b>3</b>	<b>100,00</b>	<b>3</b>	<b>100,00</b>

Analog zu Tab. 7 wurden die häufigsten Medikamentenkombinationen (Sofosbuvir und Ledispavir, Sofosbuvir und Daclatasvir, Sofosbuvir und Velpatasvir und Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir) bei gleichzeitiger Gabe von RBV ausgewertet (Tab. 8). Dies traf auf 80 Patienten zu.

Positiver Therapieausgang: Weitere 64 Patienten erzielten einen positiven Therapieausgang unter gleichzeitiger Einnahme von Ribavirin. Bei 39,06 % (25 Patienten) führte eine Therapie mit Sofosbuvir und Ledispavir mit Ribavirin zum Therapieerfolg, weitere 10,94 % (sieben Patienten) wurden mit Sofosbuvir und Daclatasvir mit Ribavirin therapiert, 6,25 % (vier Patienten) erhielten Sofosbuvir und Velpatasvir mit Ribavirin und 43,75 % (28 Patienten) nahmen Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir mit Ribavirin ein (Tab. 8). Definition des positiven Therapieausganges siehe Kapitel 2.1.2.

Negativer Therapieausgang: Von den zehn Patienten mit negativem Therapieausgang erhielten 10,00 % (ein Patient) eine Kombination aus Sofosbuvir und Ledispavir mit Ribavirin, weitere 20,00 % (zwei Patienten) nahmen Sofosbuvir und Daclatasvir mit Ribavirin ein und 70,00 % (sieben Patienten) wurden mit Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir mit Ribavirin therapiert (Tab. 8). Definition des negativen Therapieausganges siehe Kapitel 2.1.2.

**Tab. 8:** Medikamentenkombination in Abhängigkeit vom Therapieausgang mit Ribavirin. SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LDV: Ledispavir, DCV: Daclatasvir, VPV: Velpatasvir, RTV: Ritonavir, OMV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, DSV: Dasabuvir.

\* Relativer Anteil innerhalb der Therapieausgangskategorie.

Definition der zusammengefassten Therapieausgänge siehe Kapitel 2.1.2.

Medikamentenkombination	positiver Therapieausgang		negativer Therapieausgang		Therapieabbruch	
	Anzahl	%*	Anzahl	%*	Anzahl	%*
SOF + LDV + RBV	25	39,06	1	10,00	1	16,67
SOF + DCV + RBV	7	10,94	2	20,00	1	16,67
SOF + VPV + RBV	4	6,25	0	0,00	0	0,00
RTV/OMV/PTV + DSV + RBV	28	43,75	7	70,00	4	66,67
<b>Summe</b>	<b>64</b>	<b>100,00</b>	<b>10</b>	<b>100,00</b>	<b>6</b>	<b>100,00</b>

Therapieabbruch: Sechs Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab. Davon nahmen jeweils 16,67 % (ein Patient) Sofosbuvir und Ledispavir mit Ribavirin oder Sofosbuvir und Daclatasvir mit Ribavirin ein. Weitere 66,67 % (vier Patienten) erhielten Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir mit Ribavirin zur Therapie (Tab. 8).

### **3.3 Auswertung nach Medikamentenkombination und Ausgang der Therapie**

In diesem Kapitel wird für jede eingesetzte Medikamentenkombination eine individuelle Auswertung hinsichtlich des Therapieausgangs durchgeführt. Eine Auflistung der Medikamentenkombinationen ist in Kapitel 3.2 zu finden.

Sofosbuvir + Ribavirin: Drei Patienten erhielten eine Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin. Alle drei Patienten schlossen die Therapie erfolgreich ab. In Verlaufskontrollen zeichnete sich ein dauerhaftes virologisches Ansprechen ab, so dass von einem Therapieerfolg ausgegangen werden konnte (siehe Tab. 9).

Sofosbuvir + Ledispavir: Im genannten Therapiezeitraum wurden 83 Patienten mit Sofosbuvir und Ledispavir behandelt. Während 89,16 % (74 Patienten) erfolgreich auf die Therapie ansprachen, kam es bei 2,41 % (zwei Patienten) zu einem Therapieversagen. Jeweils 1,20 % (ein Patient) brachen die Therapie einmal mit und einmal ohne SVR12 ab. Bei 6,02 % (fünf Patienten) wurde ein Abschluss der Therapie protokolliert, jedoch konnten keine Daten zu weiteren Untersuchungen erhoben werden (siehe Tab. 9).

Sofosbuvir + Ledispavir + Ribavirin: Von den 222 Studienteilnehmern nahmen 26 Patienten eine Kombination aus Sofosbuvir, Ledispavir und Ribavirin ein. 92,31 % (24 Patienten) schlossen die Therapie planmäßig ab. 3,85 % (ein Patient) beendeten die Therapie nach Plan, jedoch wurde zwölf Wochen nach Therapieende Virus-RNA im Blut nachgewiesen, so dass von einem Therapieversagen ausgegangen werden musste. Weitere 3,85 % (ein Patient) brachen die Therapie vorzeitig mit SVR12 ab (Tab. 9).

Sofosbuvir + Daclatasvir: Mit einer Kombination aus Sofosbuvir und Daclatasvir wurden 13 Patienten behandelt. 84,62 % (elf Patienten) sprachen erfolgreich auf die Therapie an und schlossen die Therapie wie geplant ab. 15,38 % (zwei Patienten) beendeten zwar die Therapie, jedoch erschienen sie zu keinen weiteren Nachfolgeuntersuchungen (Tab. 9).

**Tab. 9:** Therapieausgang in Abhängigkeit von der Medikamentenkombination. SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LDV: Ledispavir, DCV: Daclatasvir, SMV: Simeprevir, PegIFN $\alpha$ : Peg-Interferon  $\alpha$ .  
Anz. = Anzahl, \* Relativer Anteil innerhalb der Therapieausgangskategorie. Definition Sonderfall Kapitel 2.1.1.

Therapieausgang	SOF + RBV		SOF + LDV		SOF + LDV + RBV		SOF + DCV		SOF + DCV + RBV		SOF + SMV		SOF + PegIFN $\alpha$	
	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*
Therapieerfolg	3	100,00	74	89,16	24	92,31	11	84,62	7	77,78	10	83,33	1	100,00
Therapieversagen	0	0,00	2	2,41	1	3,85	0	0,00	1	11,11	2	16,67	0	0,00
Therapieabbruch ohne SVR12	0	0,00	1	1,20	0	0,00	0	0,00	1	11,11	0	0,00	0	0,00
Therapieabbruch mit SVR12	0	0,00	1	1,20	1	3,85	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Keine SVR12-Daten	0	0,00	5	6,02	0	0,00	2	15,38	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Sonderfall	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Summe</b>	<b>3</b>	<b>100,00</b>	<b>83</b>	<b>100,00</b>	<b>26</b>	<b>100,00</b>	<b>13</b>	<b>100,00</b>	<b>9</b>	<b>100,00</b>	<b>12</b>	<b>100,00</b>	<b>1</b>	<b>100,00</b>

**Tab. 10:** Therapieausgang in Abhängigkeit von der Medikamentenkombination. SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, SMV: Simeprevir, VPV: Velpatasvir, RTV: Ritonavir, OMV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, DSV: Dasabuvir. Anz. = Anzahl, \* Relativer Anteil innerhalb der Therapieausgangskategorie. Definition Sonderfall Kapitel 2.1.1.

Therapieausgang	SOF + VPV		SOF + VPV + RBV		SMV + DCV		RTV/OMV/PTV + RBV		RTV/OMV/PTV + DSV		RTV/OMV/PTV + DSV + RBV	
	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*
Therapieerfolg	11	100,00	3	75,00	1	100,00	7	100,00	14	82,35	28	80,00
Therapieversagen	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	8,57
Therapieabbruch ohne SVR12	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	11,43
Therapieabbruch mit SVR12	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	5,88	0	0,00
Keine SVR12-Daten	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	5,88	0	0,00
Sonderfall	0	0,00	1	25,00	0	0,00	0	0,00	1	5,88	0	0,00
<b>Summe</b>	<b>11</b>	<b>100,00</b>	<b>4</b>	<b>100,00</b>	<b>1</b>	<b>100,00</b>	<b>7</b>	<b>100,00</b>	<b>17</b>	<b>100,00</b>	<b>35</b>	<b>100,00</b>

Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirin: Neun Patienten erhielten eine Behandlung mit Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin. 77,78 % (sieben Patienten) sprachen erfolgreich und dauerhaft auf die Therapie an. Bei 11,11 % (ein Patient) kam es zum Therapieversagen und weitere 11,11 % (ein Patient) brachen die Therapie vorzeitig ohne dauerhaftes virologisches Ansprechen ab (siehe Tab. 9).

Sofosbuvir + Simeprevir: Insgesamt nahmen zwölf Patienten eine Kombination aus Sofosbuvir und Simeprevir ein. Bei 83,33 % (zehn Patienten) schlug die Therapie erfolgreich an und die Viruslast sank unter die Nachweisgrenze. Bei 16,67 % (zwei Patienten) erbrachte die Therapie keinen Abfall der Virus-RNA, so dass von keinem virologischen Therapieansprechen ausgegangen wurde (siehe Tab. 9).

Sofosbuvir und Peg-Interferon  $\alpha$ : Ein Patient der 222 Studienteilnehmer wurde mit Sofosbuvir und Peg-Interferon  $\alpha$  behandelt. Zwölf Wochen nach Therapieende war keine Viruslast im Blut nachweisbar, weswegen von einem dauerhaften Therapieerfolg ausgegangen werden konnte (siehe Tab. 9).

Sofosbuvir + Velpatasvir: Von den möglichen Therapieoptionen erhielten elf Teilnehmer eine Kombination aus Sofosbuvir und Velpatasvir. Alle elf Patienten schlossen die Therapie erfolgreich ab (siehe Tab. 10).

Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirin: Vier der behandelten Patienten bekamen eine Therapie mit Sofosbuvir, Velpatasvir und Ribavirin. 75,00 % (drei Patienten) davon schlossen die Therapie erfolgreich ab und auch zwölf Wochen nach Beendigung der Behandlung blieb die Viruslast unter der Nachweisgrenze. Es konnte von einem dauerhaften virologischen Ansprechen auf die Therapie ausgegangen werden. Ein Patient (25,00 %) bildete einen Sonderfall (Tab. 10, Definition Sonderfall Kapitel 2.1.1).

Simeprevir + Daclatasvir: Ein Patient erhielt eine Therapiekombination bestehend aus Simeprevir und Daclatasvir. Da die Viruslast auch zwölf Wochen nach Beendigung der Therapie unter der Nachweisgrenze lag, konnte von einem dauerhaften virologischen Ansprechen auf die Therapie ausgegangen werden (siehe Tab. 10).

Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir + Ribavirin: Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Ribavirin wurde als Kombination von sieben Patienten eingenommen. Alle sieben schlossen die Therapie plangemäß ab und es konnte von einem dauerhaften virologischen Ansprechen ausgegangen werden (siehe Tab. 10).

Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir + Dasabuvir: Insgesamt 17 Patienten bekamen eine Therapiekombination aus Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir. Bei 82,35 % (14 Patienten) kam es zu einem dauerhaften virologischen Ansprechen nach Abschluss der Therapie. Es brachen 5,88 % (ein Patient) die Therapie vorzeitig mit SVR12 ab. 5,88 % (ein Patient) beendeten die Therapie, jedoch konnten keine weiteren Daten bei Folgeuntersuchungen erhoben werden, weshalb ein Therapieerfolg ungeklärt blieb. Weitere 5,88 % (ein Patient) bildeten einen Sonderfall (Tab. 10, Definition Sonderfall Kapitel 2.1.1).

Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir + Dasabuvir + Ribavirin: Die letzte Gruppe mit 35 Patienten bekam eine Kombination bestehend aus Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Dasabuvir und Ribavirin. Während es bei 80,00 % (28 Patienten) zu einem dauerhaften virologischen Ansprechen und somit zu einem Therapieerfolg kam, sprachen 8,57 % (drei Patienten) nicht auf die Therapie an. Ihre Viruslast sank nicht unter die Nachweisgrenze. 11,43 % (vier Patienten) brachen die Therapie vorzeitig ohne SVR12 ab (siehe Tab. 10).

Wie auch im Kapiteln zuvor, wurden auch hier die häufigsten Medikamentenkombinationen (Sofosbuvir und Ledispavir, Sofosbuvir und Daclatasvir, Sofosbuvir und Velpatasvir und Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir) ermittelt und gegen die Kategorien "positiver Therapieausgang", "negativer Therapieausgang" und "Therapieabbruch" korreliert. Es wird erneut darauf hingewiesen, dass die Patienten der Kategorie "Therapieabbruch" ebenfalls in den anderen beiden Kategorien enthalten sind (Definition Kapitel 2.1.2.).

Sofosbuvir + Ledispavir: Insgesamt nahmen 78 Patienten Sofosbuvir und Ledispavir ein. Davon erzielten 96,15 % (75 Patienten) einen Therapieerfolg. Bei 3,85 % (drei Patienten) kam es zum Therapieversagen und 2,56 % (zwei Patienten) brachen die Therapie vorzeitig ab (Tab. 11).

Sofosbuvir + Daclatasvir: Elf Patienten erhielten eine Behandlung mit Sofosbuvir und Daclatasvir. Alle elf Patienten schlossen die Therapie erfolgreich ab (Tab. 11).

Sofosbuvir + Velpatasvir: Elf Patienten wurden mit Sofosbuvir und Velpatasvir behandelt. Bei allen sank die Viruslast unter die Nachweisgrenze, so dass von einem Therapieerfolg ausgegangen werden konnte (Tab. 11).

Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir + Dasabuvir: 16 Patienten unterzogen sich einer Therapie mit Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir + Dasabuvir. Während bei 100,00 % (16 Patienten) von einem dauerhaften virologischen Ansprechen ausgegangen werden konnte, brachen 6,25 % (ein Patient) die Therapie vorzeitig ab (Tab. 11).

**Tab. 11:** Therapieausgang in Abhängigkeit von der Medikamentenkombination ohne Ribavirin. SOF: Sofosbuvir, LDV: Ledispavir, DCV: Daclatasvir, VPV: Velpatasvir, RTV: Ritonavir, OMV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, DSV: Dasabuvir. A. = Anzahl, \* Relativer Anteil innerhalb der Medikamentenkombination, T. = Therapie. Definition der zusammengefassten Therapieausgänge siehe Kapitel 2.1.2.

Therapieausgang	SOF + LDV		SOF + DCV		SOF + VPV		RTV/OMV/PTV + DSV		Gesamt	
	A.	%*	A.	%*	A.	%*	A.	%*	A.	%*
positiver T.-ausgang	75/78	96,15	11/11	100,00	11/11	100,00	16/16	100,00	113/116	97,41
negativer T.-ausgang	3/78	3,85	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3/116	2,59
Therapieabbruch	2/78	2,56	0	0,00	0	0,00	1/16	6,25	3/116	2,59

Wie auch im Kapiteln zuvor, wurden auch hier die häufigsten Medikamentenkombinationen (Sofosbuvir und Ledispavir, Sofosbuvir und Daclatasvir, Sofosbuvir und Velpatasvir und Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir) unter Zusatz von Ribavirin gegen die Kategorien "positiver Therapieausgang", "negativer Therapieausgang" und "Therapieabbruch" korreliert. Für die Definitionen siehe Kapitel 2.1.2.

Sofosbuvir + Ledispavir mit Ribavirin: Bei 26 Patienten wurde Sofosbuvir und Ledispavir mit Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hep C eingesetzt. Davon erzielte bei 96,15 % (25 Patienten) diese Kombination ihre Wirkung und es konnte von einer erfolgreichen Therapie ausgegangen werden. Bei 3,85 % (ein Patient) kam es zu einem



Versagen der Therapie und weitere 3,85 % (ein Patient) brachen die Therapie vorzeitig ab (Tab. 12).

Sofosbuvir + Daclatasvir mit Ribavirin: Neun Patienten nahmen Sofosbuvir und Daclatasvir mit Ribavirin ein. Davon kam es bei 77,78 % (sieben Patienten) zu einem dauerhaften virologischen Ansprechen. Während 22,22 % (zwei Patienten) nicht auf die Therapie ansprachen und von einem Therapieversagen ausgegangen werden musste, brachen 11,11 % (ein Patient) die Therapie vorzeitig ab (Tab. 12).

Sofosbuvir + Velpatasvir mit Ribavirin: Alle vier der mit Sofosbuvir, Velpatasvir und Ribavirin therapierten Patienten sprachen auf die Therapie an (Tab. 12).

Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir und Dasabuvir mit Ribavirin: Insgesamt nahmen 35 Patienten Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir und Dasabuvir mit Ribavirin ein. 80,00 % (28 Patienten) erzielten einen Therapieerfolg. Bei 20,00 % (sieben Patienten) kam es zu einem Therapieversagen und 11,43 % (vier Patienten) brachen die Therapie vorzeitig ab (Tab. 12).

**Tab. 12:** Therapieausgang in Abhängigkeit von der Medikamentenkombination mit Ribavirin. SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LDV: Ledispavir, DCV: Daclatasvir, VPV: Velpatasvir, RTV: Ritonavir, OMV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, DSV: Dasabuvir. A. = Anzahl, \* Relativer Anteil innerhalb der Medikamentenkombination, T. = Therapie. Definition der zusammengefassten Therapieausgänge siehe Kapitel 2.1.2.

Therapieausgang	SOF + LDV + RBV		SOF + DCV + RBV		SOF + VPV + RBV		RTV/OMV/PTV + DSV + RBV		Gesamt	
	A.	%*	A.	%*	A.	%*	A.	%*	A.	%*
positiver T.-ausgang	25/26	96,15	7/9	77,78	4/4	100,00	28/35	80,00	64/74	86,49
negativer T.-ausgang	1/26	3,85	2/9	22,22	0	0,00	7/35	20,00	10/74	13,51
Therapieabbruch	1/26	3,85	1/9	11,11	0	0,00	4/35	11,43	6/74	8,11

Die neu gruppierten Ergebnisse bieten die Möglichkeit einer statistischen Auswertung hinsichtlich verschiedener potentieller Zusammenhänge. Hierzu werden Vierfeldertafeln als statistisches Werkzeug verwendet. Die Berechnung erfolgt mit einem Konfidenz-

intervall von 95,00 %. Signifikanztests werden mithilfe von zweiseitigen exakten Fisher-Tests durchgeführt (siehe Kapitel 2.2).

In Tab. 13 wird die Zugabe von RBV in Abhängigkeit vom Therapieausgang aufgeführt. Die Vierfeldertafel in Tab. 14 untersucht den Zusammenhang zwischen der Gabe von RBV und einem positiven oder negativen Therapieausgang. Es ergibt sich, dass die Gabe von RBV mit einem signifikant ( $p < 0,01$ ) schlechteren Therapieausgang korreliert.

**Tab. 13:** Zugabe von Ribavirin in Abhängigkeit vom Therapieausgang. RBV: Ribavirin. Definition der zusammengefassten Therapieausgänge siehe Kapitel 2.1.2.

	Anzahl positiver Therapieausgänge	Anzahl negativer Therapieausgänge	Anzahl Therapieabbrüche
kein RBV	113	3	3
mit RBV	64	10	6
<b>Summe</b>	<b>177</b>	<b>13</b>	<b>9</b>

**Tab. 14:** Vierfeldertafel zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Gabe von Ribavirin und einem positiven oder negativen Therapieausgang. RBV: Ribavirin. Definition der zusammengefassten Therapieausgänge siehe Kapitel 2.1.2.

	Anzahl positiver Therapieausgänge	Anzahl negativer Therapieausgänge	Summe
kein RBV	113 (94,96 %)	3 (2,51 %)	116
mit RBV	64 (86,49 %)	10 (13,51 %)	74
<b>Summe</b>	<b>177</b>	<b>13</b>	<b>190</b>

In Tab. 15 wird anhand einer Vierfeldertafel eine Korrelation zwischen der Gabe von RBV und einem Therapieabbruch untersucht. Die Anzahl der Therapieabbrüche war zwar bei der Einnahme von Ribavirin größer, jedoch erreichte der Unterschied (8,11 % vs. 2,59 %) nicht die vorgewählte Signifikanz ( $p < 0,0829$ ).

**Tab. 15:** Vierfeldertafel zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Gabe von Ribavirin und einem Therapieabbruch. RBV: Ribavirin.  
Definition Therapieabbruch siehe Kapitel 2.1.2.

	<b>Anzahl nicht abgebrochener Therapien</b>	<b>Anzahl Therapie- abbrüche</b>	<b>Summe</b>
kein RBV	113 (97,41 %)	3 (2,59 %)	116
mit RBV	68 (91,89 %)	6 (8,11 %)	74
<b>Summe</b>	<b>181</b>	<b>9</b>	<b>190</b>

Weiterhin wird untersucht inwiefern die Gabe von RBV mit der Schwere der Lebererkrankung korreliert. Exemplarisch wird hier das Vorhandensein einer Leberzirrhose betrachtet. Tab. 16 gibt hierzu zunächst eine Aufstellung für das Patientenkollektiv.

Positiver Therapieausgang: Von den 177 Patienten mit positivem Therapieausgang (Definition Kapitel 2.1.2) hatten 23 Patienten bei Therapiebeginn keine Zirrhose. Davon wurden 20 Patienten ohne und drei Patienten mit dem Zusatz von RBV behandelt. Weitere 47 Patienten hatten eine Zirrhose, davon erhielten 16 Patienten eine Therapie ohne und 31 Patienten mit RBV. Bei 107 Patienten konnten keine Daten zu einem Vorhandensein einer Zirrhose erhoben werden. 77 Patienten nahmen kein RBV und 30 Patienten nahmen zusätzlich RBV ein.

Negativer Therapieausgang: 13 Patienten sprachen nicht auf die antivirale Therapie an. Davon hatten zwei Patienten keine Zirrhose und erhielten eine Therapie ohne RBV. Sieben Patienten hatten zu Beginn der Therapie eine Zirrhose. Sie wurden alle mit einer Therapiekombination behandelt, die RBV enthielt. Bei drei Patienten konnte nicht eruiert werden, ob eine Zirrhose zu Beginn vorlag. Ein Patient von ihnen wurde ohne und zwei mit RBV therapiert. Für die Definition des negativen Therapieausgangs siehe Kapitel 2.1.2.

Therapieabbruch: Insgesamt brachen neun Patienten die Therapie vorzeitig ab. Davon hatte ein Patient keine Zirrhose. Er bekam eine Medikamentenkombination ohne RBV. Bei sieben Patienten wurde vor Therapiebeginn eine Zirrhose nachgewiesen. Einer von ihnen erhielt ein RBV-freie und sechs eine RBV-enthaltende Behandlung. Bei einem

Patienten ging das Vorliegen einer Zirrhose aus den Daten nicht hervor. Dieser Patient nahm eine Therapie mit zusätzlichem RBV ein. Für die Definition des Therapieabbruchs siehe Kapitel 2.1.2.

**Tab. 16:** Vorerkrankungen mit Leberzirrhose im Zusammenhang mit der Gabe von Ribavirin im Therapieregime. RBV: Ribavirin.

Definition der zusammengefassten Therapieausgänge siehe Kapitel 2.1.2.

	Zirrhose	RBV	
		nein	ja
positiver Therapieausgang	nein	20	3
	ja	16	31
	unbekannt	77	30
negativer Therapieausgang	nein	2	0
	ja	0	7
	unbekannt	1	3
Therapieabbruch	nein	1	0
	ja	1	6
	unbekannt	0	1

Bei der Auswertung mit der in Tab. 17 gezeigten Vierfeldertafel zeigt sich, dass Patienten, die mit einer Zirrhose vorerkrankt waren, signifikant ( $p < 0,01$ ) häufiger eine Therapie unter Zugabe von RBV erhielten im Vergleich zu Patienten ohne Zirrhose.

**Tab. 17:** Vierfeldertafel zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen einer Zirrhose und der Zugabe von Ribavirin in der Therapie. RBV: Ribavirin.

	Anzahl der Therapien ohne RBV	Anzahl der Therapien mit RBV	Summe
keine Zirrhose	23 (88,46 %)	3 (11,54 %)	26
Zirrhose	17 (27,87 %)	44 (72,13 %)	61
<b>Summe</b>	<b>40</b>	<b>47</b>	<b>87</b>

### 3.4 Auswertung nach Therapieausgang und Genotyp des Hepatitis C-Virus

In diesem Kapitel werden die einzelnen Therapieausgangskategorien hinsichtlich der vertretenen Genotypen ausgewertet. Dabei wird zwischen den Genotypen 1 – 4 unterschieden, welche wiederum in Subtypen aufgeteilt werden. Für Genotyp 1 ergeben sich die Subtypen a, a mit einer Mutation am Q80K-Locus, a + b mit einer Mutation am Q80K-Locus, b, b + 2k und l. Insgesamt hatten sich am UKB zuvor 186 Patienten mit Genotyp 1 infiziert. Genotyp 2 gliedert sich in die Subtypen a und b auf und wurde am UKB viermal identifiziert. Für Genotyp 3 wurden die Subtypen a und d verzeichnet. Dieser kam am UKB bei 22 Patienten vor. Genotyp 4 wurde am UKB bei zehn Patienten festgestellt und wurde nicht weiter in Subtypen unterteilt. Die mittlerweile bekannten Genotypen 5, 6 und 7 wurden in der Genotypisierung am UKB nicht identifiziert.

Therapieerfolg: Es nahmen 194 Patienten erfolgreich an der Therapie teil. Davon hatten sich 163 Patienten mit Genotyp 1, vier mit Genotyp 2, 18 mit Genotyp 3 und neun mit Genotyp 4 infiziert. Bei 36,08 % (70 Patienten) aller Therapieerfolge wurde Genotyp 1 a identifiziert. 2,06 % (vier Patienten) hatten Genotyp 1 a mit einer Mutation am Q80K-Locus. 0,52 % (ein Patient) hatten sich sowohl mit Genotyp 1 a als auch Genotyp 1 b infiziert. Zusätzlich hatten sie eine Q80K-Mutation. Der häufigste Genotyp bei den erfolgreich therapierten Patienten war Genotyp 1 b mit 44,33 % (86 Patienten). Bei 0,52 % (ein Patient) waren die zwei Genotypen 1 b und 2 k nachweisbar. Weitere 0,52 % (ein Patient) hatten Genotyp 1 l. Jeweils 1,03 % (je zwei Patienten) mit Genotyp 2 hatten sich mit Subtyp a oder b angesteckt. Der insgesamt dritthäufigste Genotyp war Genotyp 3 a mit 8,76 % (17 Patienten). Genotyp 3 d wurde nur bei 0,52 % (ein Patient) in der Typisierung dokumentiert. Genotyp 4 kam in 4,64 % (neun Patienten) der Therapieerfolge vor (siehe Tab. 18).

Therapieversagen: Bei neun der 222 therapierten Patienten konnte kein Therapieerfolg protokolliert werden. Sechs der neun Patienten waren mit Genotyp 1, zwei mit Genotyp 3 und einer mit Genotyp 4 infiziert. Differenziert werden konnte Genotyp 1 in die Subtypen a und b. Subtyp a kam bei 22,22 % (zwei Patienten), Subtyp b bei 44,44 % (vier Patienten) der Patienten mit Therapieversagen vor. Des Weiteren konnte bei 22,22 % (zwei Patienten) Genotyp 3 a gefunden werden. Genotyp 4 wurde bei 11,11 % (ein Patient) mit Therapieversagen typisiert (siehe Tab. 18).

Therapieabbruch ohne SVR12: Im Zeitraum der Datenerhebung brachen sechs der 222 Patienten die Therapie vorzeitig ohne SVR12 ab. Davon waren fünf Patienten mit Genotyp 1 und einer mit Genotyp 3 infiziert. 16,67 % (ein Patient) mit Therapieabbruch ohne SVR12 waren an Subtyp 1 a und 66,67 % (vier Patienten) an Subtyp 1 b erkrankt. 16,67 % (ein Patient) hatten sich mit Genotyp 3 und Subtyp a infiziert (Tab. 18).

Therapieabbruch mit SVR12: Bei drei der 222 antiviral behandelten Patienten sank die Viruslast, trotz eines durch den Patienten induzierten vorzeitigen Therapieabbruchs, unter die Nachweisgrenze. Alle drei Patienten hatten sich zuvor mit Genotyp 1 infiziert. 33,33 % (einer der Patienten) hatten Subtyp a, 66,67 % (zwei andere Patienten) Subtyp b (Tab. 18).

Keine SVR12-Daten: Da keine Daten bei Kontrolluntersuchungen nach Therapieende erhoben wurden, konnte bei acht der therapierten Patienten keine Aussage zum Ausgang der Therapie getroffen werden. Es handelte sich dabei ausschließlich um Patienten mit Genotyp 1. 62,50 % (fünf Patienten) hatten sich mit Subtyp a und 37,50 % (drei Patienten) mit Subtyp b infiziert (siehe Tab. 18).

Sonderfall: Zwei der Studienteilnehmer bildeten einen Sonderfall (Definition Kapitel 2.1.1). Es handelte sich dabei um je einen Patienten mit Genotyp 1 b und 3 a (siehe Tab. 18).

**Tab. 18:** Genotyp in Abhängigkeit vom Therapieausgang. Q80K: Mutation am Q80K-Locus.  
 Anz. = Anzahl, \* Relativer Anteil innerhalb der Therapieausgangskategorie. Definition Sonderfall Kapitel 2.1.1.

Genotyp	Subtyp	Therapieerfolg		Therapieversagen		Therapieabbruch o. SVR12		Therapieabbruch mit SVR12		Keine SVR12-Daten		Sonderfall		Summe	
		Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*	Anz.	%*
1	a	70	36,08	2	22,22	1	16,67	1	33,33	5	62,50	0	0,00	186	83,78
	a (Q80K)	4	2,06	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
	a + b (Q80K)	1	0,52	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
	b	86	44,33	4	44,44	4	66,67	2	66,67	3	37,50	1	50,00		
	b + 2k	1	0,52	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
	l	1	0,52	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
2	a	2	1,03	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	1,80
	b	2	1,03	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
3	a	17	8,76	2	22,22	1	16,67	0	0,00	0	0,00	1	50,00	22	9,91
	d	1	0,52	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
4		9	4,64	1	11,11	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	10	4,50
<b>Summe</b>		<b>194</b>	<b>100,00</b>	<b>9</b>	<b>100,00</b>	<b>6</b>	<b>100,00</b>	<b>3</b>	<b>100,00</b>	<b>8</b>	<b>100,00</b>	<b>2</b>	<b>100,00</b>	<b>222</b>	<b>100,00</b>

## 4 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Therapie von chronischer Hepatitis C (Hep C) des Universitätsklinikums Bonn (UKB) aus Kapitel 3 interpretiert und mit Studienergebnissen aus anderen Literaturquellen verglichen. Eine tabellarische Auflistung aller in der Diskussion erwähnten Literaturquellen mit entsprechenden quantitativen Ergebnissen und ein Vergleich mit den Werten dieser Studie ist in Anhang A gegeben.

### 4.1 Diskussion von Therapieausgang und Vortherapie

In diesem Kapitel werden die Ausgänge der Therapie in Zusammenhang mit der Anzahl der Vortherapien in Korrelation gesetzt und mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen. Die Vorbehandlungen bestand in diesen Fällen aus Interferon-haltigen Therapieregimen.

Therapieerfolg: 194 Patienten wurden erfolgreich am UKB therapiert. Davon war die Hep C-Erkrankung von 117 Patienten (entspricht 60,31 % der erfolgreich therapierten Patienten) zuvor noch nie therapiert worden (Tab. 3). In anderen Studien wurde meist nicht nach Anzahl der Vortherapien differenziert, sondern nach Genotyp. Dies hat zur Folge, dass im Folgenden die Ergebnisse der einzelnen Studien sortiert nach Genotypen aufgeführt und verglichen werden. Der Anteil an therapienaiven Patienten lag meist höher. In Abhängigkeit von Genotyp, Therapieregime und -dauer beträgt der Anteil von erfolgreich therapierten und therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 zwischen 42,42 % und 59,79 %, mit Genotyp 3 67,41 % und mit Genotyp 4 51,22 % (Abergel et al., 2016; Lawitz et al., 2014; Nelson et al., 2015; Poordad et al., 2014). Zu Genotyp 2 konnten in der Literatur keine vergleichbaren Studien gefunden werden. Damit liegen die Ergebnisse des UKB im Intervall der Angaben aus der Literatur. Es ist allerdings zu beachten, dass der Ausgang einer Therapie von mehreren Faktoren abhängt, wie beispielsweise vom Genotyp, der Anzahl der Vortherapien, dem Therapieregime und der Therapiedauer. So können Vergleiche ohne genauere Differenzierung dieser Faktoren nur schwerlich gezogen und verallgemeinernde Schlussfolgerungen sollten mit Vorsicht genossen werden.

21,13 % der Patienten am UKB mit Therapieerfolg (41 Patienten) hatten bereits eine Therapie durchlaufen und 18,04 % (35 Patienten) waren bereits mehrmals diesbezüglich



erfolglos in Behandlung. Folglich waren 39,17 % der erfolgreich therapierten Patienten vorbehandelt. Bei 0,52 % (ein Patient) konnten mögliche Vortherapien nicht eruiert werden (Tab. 3). Die Unterscheidung anhand der Anzahl der Vortherapien wird in den meisten Studien nicht unternommen. Es wird in der Regel nur differenziert, ob der Patient bereits eine Therapie der chronischen Hep C durchlaufen hat oder nicht. Dementsprechend wurden die Daten der einmalig und mehrmals vortherapierten Patienten zusammengeführt und als Kategorie „positiver Therapieausgang“ betrachtet. In vergleichbaren Studien hatten je nach Therapieregime und -dauer zwischen 40,21 % und 57,58 % der erfolgreich behandelten Patienten mit Genotyp 1 bereits eine oder mehrere Vortherapien durchlaufen (Lawitz et al., 2014; Poordad et al., 2014). Für Genotyp 3 lag dieser Wert bei 32,59 % und für Genotyp 4 bei 48,78 % (Abergel et al., 2016; Nelson et al., 2015). Auch hier konnten keine Quellen in der Literatur bezüglich Genotyp 2 ausfindig gemacht werden. Die am UKB erhobenen Zahlen stimmen folglich mit der Literatur überein. Die Anzahl der beobachteten Patienten, die eingesetzten Medikamente und die Dauer der Therapie variieren auch hier stark, weshalb der direkte Vergleich auch hier in Frage zu stellen ist. Falls das Ziel einer Datenerhebung die Vergleichbarkeit mit anderen Ergebnissen aus der Literatur ist, sollte zukünftig zu Beginn eine Recherche bezüglich einer geeigneten Fragestellung durchgeführt werden, welche eine gute Vergleichbarkeit mit der Literatur schafft.

Therapieversagen: Bei neun Patienten am UKB konnte kein Therapieerfolg verzeichnet werden. 22,22 % (zwei Patienten) der Patienten mit Therapieversagen waren bezüglich ihrer Hep C-Infektion therapienaiv (Tab. 3). Andere Studien legten im Vergleich zum UKB einen größeren Anteil von Patienten mit Therapieversagen ohne Vortherapie bei Genotyp 1 von 50,00 %, bei Genotyp 3 von 56,25 % und bei Genotyp 4 von 33,33% dar (Abergel et al., 2016; Lawitz et al., 2014; Nelson et al., 2015).

Am UKB hatten 44,44 % (vier Patienten) einmalig und 33,33 % (drei Patienten) bereits mehrmals antivirale Medikamente erhalten und fallen damit in die Gruppe der vortherapierten Patienten. Damit sind 77,78 % der Patienten mit Therapieversagen vortherapiert (Tab. 3). In anderen Studien lag dieser Anteil je nach Therapieregime und -dauer bei Genotyp 1 bei 50,00 %, bei Genotyp 3 bei 43,75 % und bei Genotyp 4 bei 66,67 % (Abergel et al., 2016; Lawitz et al., 2014; Nelson et al., 2015). Damit übersteigt

der Anteil der Patienten mit Therapieversagen und einer oder mehreren Vortherapien am UKB etwas die Ergebnisse der Literatur.

In allen genannten Studien sind die Studienpopulationen insgesamt relativ klein. Um aussagekräftige Schlussfolgerungen und einen Vergleich ziehen zu können, müssten sowohl größere Patientengruppen beobachtet als auch am UKB mehr Patienten behandelt werden. Des Weiteren könnte bei der Auswertung der Ergebnisse am UKB nicht nur nach Vortherapie, sondern weiter differenziert werden, beispielsweise nach Genotyp oder der genauen Ursache des Therapieversagens.

Therapieabbruch ohne und mit SVR12: Weitere neun Patienten brachen die Therapie am UKB ab. 55,56 % (fünf Patienten) der Patienten mit Therapieabbruch waren wegen der Hep C zuvor noch nicht in Behandlung gewesen. Bei 33,33 % (drei Patienten) der Therapieabbrecher am UKB konnte in der Anamnese eine antivirale Therapie erhoben werden. 11,11 % (ein Patient) hatten schon mehrere Therapien aufgrund ihrer Hep C erfolglos durchlaufen. Damit waren insgesamt 44,44 % der Patienten am UKB mit Therapieabbruch vorbehandelt (Tab. 3, Tab. 4).

In der Literatur werden leider kaum allgemeine Aussagen über Therapieabbrecher getroffen. Einzig Nelson et al. dokumentieren einen Therapieabbruch aufgrund einer Schwangerschaft (Nelson et al., 2015). Andere Arbeiten geben zwar Auskunft über Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen, es ist aber fraglich ob auch Therapieabbrüche aus anderen Gründen mit in die Auswertung aufgenommen wurden, so wie es für diese Arbeit praktiziert wurde. In den meisten Studien wurden häufige Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Juckreiz und Übelkeit genannt und die Anzahl derer aufgeführt (Lawitz et al., 2014; Poordad et al., 2014). Nebenwirkungen sind hingegen in den meisten Fällen am UKB nicht dokumentiert, so dass keine statistische Auswertung dieser erfolgen kann. Mit einer genaueren Analyse der Gründe für Therapieabbrüche und aufgetretenen Nebenwirkungen könnten eventuell Rückschlüsse auf mögliche Ursachen gezogen werden.

Keine SVR12-Daten: Acht der 222 Patienten beendeten die Therapie plangemäß. Anschließend erschienen sie jedoch zu keiner der Kontrolluntersuchungen, so dass keine Aussage zum endgültigen Erfolg der Therapie getroffen werden konnte. Während

12,50 % (ein Patient) zuvor aufgrund des Hep C-Virus in Behandlung waren, waren 87,50 % (sieben Patienten) therapienaiv. In der Literatur werden solche Fälle zwar teilweise dokumentiert, jedoch wurde in der Regel keine Differenzierung hinsichtlich eventueller Vortherapien getroffen.

Unabhängig von Vortherapien konnten in Andreone et al., 2014 bei 0,56 %, in Afdhal et al., 2014a bei 1,16 %, in Lawitz et al., 2014 bei 1,00 % und in Lawitz et al., 2015 bei 6,67 % der Patienten keine SVR12-Daten erhoben werden, da die Patienten nicht zu entsprechenden Nachsorgeuntersuchungen erschienen. Für die Abwesenheit bei Kontrolluntersuchungen könnte es mehrere Ursachen geben. So könnten Patienten nach Therapieende davon ausgehen, dass weitere Untersuchungen nicht von Nöten seien oder aus Bequemlichkeit nicht weiter erscheinen. Ausreichende Aufklärung von Seiten des Arztes könnte dazu beitragen diese Ursachen zu beseitigen. Des Weiteren könnte mit *Shared-Decision-Making* die Compliance der Patienten schon während der Therapie gefördert werden.

Sonderfall: Zwei Patienten bildeten einen Sonderfall (Definition Kapitel 2.1.1). Bei beiden Patienten war die aktuelle Therapie der zweite Versuch auf ein dauerhaftes virologisches Ansprechen. Ein solcher Fall konnte während der Recherche für diese Studie in der Literatur nicht gefunden werden.

## **4.2 Diskussion von Therapieausgang und Medikamentenkombination**

Bei Vergleichen mit anderen Studien zeigt sich, dass aus diesen keine vergleichbaren Ergebnisse bezüglich der Therapieausgänge in Abhängigkeit von den eingesetzten Medikamentenkombinationen gezogen werden können. Dazu müsste es Studien geben, welche die jeweiligen Therapieausgänge betrachten und nach den gleichen Therapieregimen auswerten, welche auch am UKB eingesetzt wurden. Eine andere Auswahl an ausgewerteten Therapieregimen hat unausweichlich auch Einfluss auf den relativen Anteil eines einzelnen Therapieregimes an einer Therapieausgangskategorie. Dies gilt sowohl für die detaillierte Betrachtung aller eingesetzten Medikamentenkombinationen (Tab. 6) als auch für die selektive Betrachtung der vier am häufigsten verwendeten Therapieregime (Tab. 7, Tab. 8). Eine solche Studie konnte bei der Literaturrecherche nicht gefunden werden. Zudem wären große Studienpopulationen

notwendig um signifikante Aussagen treffen zu können. Des Weiteren müsste, um Vergleichbarkeit zu schaffen, in zukünftigen Studien am UKB zusätzlich noch die Therapie der einzelnen Genotypen differenziert werden, da nicht jeder Genotyp gleich auf ein Medikament anspricht. Beispielsweise entspricht die antivirale Therapie von Genotyp 1 mit Sofosbuvir und Ledispavir in Kombination mit und ohne Ribavirin der europäischen Leitlinie. Dies gilt jedoch nicht für die Therapie von Genotyp 2 oder 3 (EASL, 2017). Die Verteilung der Genotypen innerhalb der Studienpopulation hat damit Einfluss auf die Verteilung der eingesetzten Medikamentenkombinationen und deren Erfolgsquoten. Da am UKB Genotyp 1 am häufigsten auftrat, wurde dementsprechend auch dieses Therapieregime häufiger eingesetzt als Sofosbuvir in Kombination mit Velpatasvir mit und ohne Ribavirin, was der Empfehlung der Leitlinie der am UKB seltener vorliegenden Genotypen 2 und 3 entspräche (EASL, 2017). In weiteren Analysen der Therapieausgänge am UKB wäre es sinnvoll, nicht verallgemeinernd zu untersuchen welche Therapieausgänge durch welche Therapieregime erzielt werden konnten, sondern wie die einzelnen Genotypen behandelt wurden und welcher Therapieausgang entsprechend erzielt werden konnte. Zusätzlich sollte zukünftig die Dauer der Therapie mit in die Auswertung einfließen, ebenso das Vorhandensein einer Leberzirrhose oder -fibrose. Die Dauer der bestehenden Infektion könnte ebenfalls von Interesse sein, auch wenn es teilweise schwer werden könnte, diese genau zu eruieren. Diese Faktoren können sich ebenfalls auf den Ausgang einer Therapie auswirken. Allerdings müssten für signifikante Aussagen weit mehr Patienten behandelt werden.

#### **4.3 Diskussion von Medikamentenkombination und Ausgang der Therapie**

Wird ein Medikament zur Behandlung einer Erkrankung eingesetzt, ist die Heilungschance und damit dessen Erfolgsquote interessant. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie näher diskutiert. Anschließend wird diese Studie medikamentenspezifisch mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen.

Tab. 11 und Tab. 12 bieten die Möglichkeit die Therapieausgänge der vier am häufigsten eingesetzten Therapiekombinationen Sofosbuvir + Ledispavir, Sofosbuvir + Daclatasvir, Sofosbuvir + Velpatasvir und Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir + Dasabuvir mit und ohne Zugabe von Ribavirin zu vergleichen. Ein Vergleich der Ergebnisse für Sofosbuvir +

Ledispavir mit und ohne Ribavirin zeigt nahezu identische Therapieausgänge. Für Sofosbuvir + Daclatasvir ergibt sich ein deutlicher Unterschied, da ohne Ribavirin die Erfolgsquote bei 100,00 % lag, mit Ribavirin allerdings nur bei 70,00 %. Die Aussagekraft dieser Quoten ist aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch fraglich. Bei einer Therapie mit Sofosbuvir + Velpatasvir mit und ohne zusätzliches Ribavirin zeigen sich identische Erfolgsquoten von 100,00 %. Abschließend ist bei dem Therapieregime Ritonavir/Ombitasvir/Paritaprevir + Dasabuvir erneut die Therapie ohne Ribavirin mit 94,12 % Therapieerfolg erfolgreicher als mit Ribavirin und 71,79 % Therapieerfolg.

Ergänzend zur Diskussion im letzten Absatz ist anzumerken, dass es sich bei dieser Studie um einen retrospektiven Fall-Bericht handelt. Dies bedeutet, dass unter anderem der Studienbeginn in der Vergangenheit liegt und die Auswertung nach Beendigung der Therapie sowie der Nachfolgeuntersuchungen erfolgte. Ein potentiell Problem von retrospektiven Studien sind Bias. Dabei handelt es sich um Verzerrungen innerhalb einer Studie, welche zu falschen Ergebnisse führen können und dementsprechend vermieden werden sollten. Ein häufiges Bias in diesem Studiendesign ist das Selektionsbias. Ein potentiell Selektionsbias liegt in dieser Arbeit beispielsweise bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin vor. Ribavirin wird häufig als Zusatz bei Patienten mit ungünstigeren Prognosekriterien eingesetzt wie zum Beispiel einer fortgeschrittenen Lebererkrankungen mit einer Zirrhose. Dies soll den Erfolg einer Therapie unter suboptimalen Bedingungen begünstigen. So wird in dieser Arbeit gezeigt, dass am UKB Patienten, die mit einer Zirrhose vorerkrankt waren, signifikant häufiger mit einer Ribavirin-enthaltenden Medikamentenkombination behandelt wurden im Vergleich zu Patienten ohne einer solchen Vorerkrankung. Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens steigt dementsprechend aufgrund der nicht optimalen Ausgangsbedingungen. Dies birgt die Gefahr einer falschen Korrelation und fehlerhaften Schlussfolgerung, was mit folgendem Beispiel veranschaulicht werden soll: In dieser Arbeit werden für eine Behandlung unter Zugabe von Ribavirin signifikant schlechtere Therapieausgänge im Vergleich zu einer Behandlung ohne den Zusatz von Ribavirin aufgezeigt. Es wäre allerdings fehlerhaft aus diesen Daten die Schlussfolgerung zu ziehen, dass Ribavirin zu schlechteren Therapieergebnissen führt. Vielmehr war die zusätzliche Gabe von Ribavirin nicht ausreichend um die schlechteren Therapieausgangsbedingungen auszugleichen.

Weiterhin ist zu bedenken, dass Ribavirin zu zusätzlichen Nebenwirkungen (Kapitel 1.2) und folglich höheren Abbruchquoten führen kann. Um ein Selektionsbias zu vermeiden, könnte zukünftig ein randomisiertes Studiendesign Abhilfe schaffen und die Aussagekraft steigern.

Sofosbuvir und Ribavirin (SOF + RBV): Bei den drei Patienten, die mit SOF + RBV behandelt wurden, erzielte die Kombination ihre antivirale Wirkung, so dass alle drei nach Beendigung der Therapie als von der Hep C geheilt betrachtet werden konnten. Dies entspricht einer Erfolgsquote von 100,00 % (Tab. 9). In anderen Studien lag die Erfolgsquote je nach Genotyp, Anzahl der Vortherapien und Behandlungsdauer zwischen 69,65 % und 85,03 % (Foster et al., 2015; Jacobson et al., 2013; Zeuzem et al., 2014a). Da am UKB nur drei der 222 behandelten Patienten dieses Therapieregime erhielten, ist die Aussagekraft als eher gering zu werten. Für eine stärkere Evidenz müssten weit mehr als drei Patienten mit SOF + RBV behandelt werden.

Sofosbuvir und Ledispavir (SOF + LDV): Von den 222 antiviral behandelten Patienten wurden 83 mit SOF + LDV therapiert. Damit war dieses Therapieregime das im Zeitraum der Datenerhebung am häufigsten am UKB angewandte. Es war zu erwarten, dass hierunter, absolut gesehen, unter anderem mehr Misserfolge als bei anderen Therapien verbucht werden würden (siehe Kapitel 3.3). 89,16 % (74 Patienten) sprachen erfolgreich auf die Therapie an. In diversen Studien lag der Erfolg der Therapie nach Einnahme der gleichen Medikamente je nach Therapiedauer, Anzahl der Vortherapien und Genotyp zwischen 93,18 % und 98,14 % (Abergel et al., 2016; Afdhal et al., 2014b, 2014a; Lawitz et al., 2014). Die Erfolgsquote am UKB dieses Therapieregimes liegt damit leicht unterhalb der Erfolgsquote in der Literatur. Bei 2,41 % (zwei Patienten) am UKB kam es trotz Behandlung zum Therapieversagen. Dies liegt innerhalb der Werte von 0,70 % bis 6,82 % aus den vier oben genannten Studien. Weitere brachen 2,41 % (zwei Patienten) die Therapie vorzeitig ab. Einer der beiden erreichte trotz es Abbruchs eine SVR12. Bei 6,02 % (fünf Patienten) der am UKB behandelten Patienten konnte keine Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt werden, weshalb der Outcome der Therapie unklar blieb (Tab. 9). Dieses Phänomen konnte auch bei 0,46 % bis 1,72 % der Fälle in den Arbeiten von Afdhal et al., 2014b, 2014a und Lawitz et al., 2014 beobachtet werden.

Sofosbuvir, Ledispavir und Ribavirin (SOF + LDV + RBV): Von den möglichen Therapieoptionen erhielten am UKB 26 Patienten eine antivirale Therapie mit SOF + LDV + RBV. 92,31 % (24 Patienten) von ihnen schlossen die Therapie plangemäß ab und erzielten einen Therapieerfolg (Tab. 9). Leicht bessere Quoten spiegeln die Ergebnisse von Afdhal et al., 2014b, 2014a und Lawitz et al., 2014 wider, bei denen sich die Rate der erfolgreichen Therapien zwischen 97,75 % und 100,00 % befand. Sie zogen diese Ergebnisse aus Untersuchungen von teils therapienaiven Patienten mit verschiedenen Genotypen, die unterschiedlich lange therapiert wurden. Bei 3,85 % (ein Patient) am UKB kam es zu einem Therapieversagen. Die drei oben zitierten Arbeiten liegen hier mit Quoten zwischen 0,00 % und 1,80 % etwas darunter. Die Aussagekraft ist aufgrund der kleinen Fallzahl am UKB jedoch fraglich. Ein Patient am UKB brach die Therapie vorzeitig ab. Trotz des vorzeitigen Abbruchs sprach der Patient dauerhaft auf die antivirale Therapie an (Tab. 9). In den oben genannten Studien wurde ein solcher Fall nicht dokumentiert.

Sofosbuvir und Daclatasvir (SOF + DCV): Im Zeitraum der Datenerhebung nahmen 13 Patienten eine Kombination bestehend aus SOF + DCV zur Therapie ihrer Hep C ein. Während 84,62 % (elf Patienten) die Therapie am UKB erfolgreich beendeten, erschienen 15,38 % (zwei Patienten) zu keiner weiteren Nachfolgeuntersuchung (Tab. 9). In Nelson et al., 2015 liegt die Erfolgsrate bei Patienten mit Genotyp 3 bei 88,82 %, während 0,66 % (ein Patient) die Therapie vorzeitig mit SVR12 abbrachen. Damit liegen die Erfolgsraten dieser beiden Studien im gleichen Größenbereich, auch wenn die Aussagekraft der Anteile von Therapieabbrechern aufgrund geringer Fallzahlen in Frage zu stellen ist.

Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Ribavirin (RTV/OMV/PTV + RBV): Sieben Patienten am UKB nahmen eine Kombination bestehend aus RTV/OMV/PTV + RBV ein. Sie sprachen alle dauerhaft virologisch auf die Therapie an (100,00 %) (Tab. 10). Lawitz et al., 2015 zeigten, dass 76,67 % der betrachteten, gänzlich therapienaive Patienten mit Genotyp 1, 2 und 3 die Therapie erfolgreich abschlossen. Bei 16,67 % der Patienten kam es zu einem Versagen der Therapie. Ursachen hierfür waren entweder ein *Relapse* oder ein *Breakthrough*. Während bei einem *Relapse* nach erfolgreich beendeter Therapie wieder virale RNA nachgewiesen werden kann, kommt es bei einem

*Breakthrough* unter Therapie zu einem weiteren Anstieg der Virus-RNA (Pearlman und Sjogren, 2010). Weiter erschienen in der Studie von Lawitz et al. 6,67 % der Patienten zu keinen weiteren Nachfolgeuntersuchungen nach Therapieende. Jedoch ist sowohl bei dieser als auch bei der Studie am UKB zu bedenken, dass die Aussagen auf sehr geringen Fallzahlen beruhen und weit mehr Patienten untersucht werden müssten um eine evidente Aussage treffen zu können.

Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir (RTV/OMV/PTV + DSV): Am UKB nahmen 17 Patienten RTV/OMV/PTV + DSV ein. Bei 82,35 % (14 Patienten) war die antivirale Behandlung wirkungsvoll. Andreone et al. und Ferenci et al. zeigen in ihren Studien über Patienten mit Genotyp 1, dass 94,69 % und 100,00 % der Studienteilnehmer die Therapie erfolgreich abschlossen (Andreone et al., 2014; Ferenci et al., 2014). Damit sind die Erfolgsquoten in diesen Studien im Vergleich zum UKB etwas höher. 5,88 % (ein Patient) der Patienten am UKB brachen die Therapie vorzeitig mit SVR12 ab. Andreone et al. und Ferenci et al. dokumentieren hier 0,00 % bis 0,72 %. Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen am UKB hat ein detaillierter Vergleich nur wenig Aussagekraft. Weitere 5,88 % (ein Patient) am UKB erschien zu keiner Kontrolluntersuchung nach Beendigung der Behandlung (Tab. 10). Die oben erwähnten Arbeiten berichten diesbezüglich von 0,00 % bis 0,72 %. Der letzte der 17 Patienten am UKB bildete einen Sonderfall (Definition Kapitel 2.1.1). Ein ähnlicher Fall konnte in der Literatur nicht gefunden werden.

Ritonavir, Ombitasvir, Paritaprevir, Dasabuvir und Ribavirin (RTV/OMV/PTV + DSV + RBV): Am UKB nahmen 35 Patienten eine Kombination aus RTV/OMV/PTV + DSV + RBV ein. Dabei zeigte die Therapie bei 80,00 % (28 Patienten) ihre antivirale Wirkung. Studien von Andreone et al., Ferenci et al., Werner et al. und Zeuzem et al. wiesen höhere Erfolgsquoten von 96,30 % bis 100,00 % auf (Andreone et al., 2014; Ferenci et al., 2014; Werner et al., 2016; Zeuzem et al., 2014b). Bei 8,57 % (drei Patienten) am UKB kam es zum Therapieversagen. Die oben genannten vier Arbeiten berichten hier von 0,00 % bis 2,39 %. 11,43 % (vier Patienten) am UKB, die mit RTV/OMV/PTV + DSV + RBV behandelt wurden, brachen die Therapie vorzeitig ohne SVR12 ab (Tab. 10). Deutlich geringere Werte von 0,00 % bis 2,27 % wurden hierzu in den oben genannten Studien ermittelt. Während am UKB alle Patienten mit dieser Medikamentenkombination zu den



Nachfolgeuntersuchungen erschienen, konnten Andreone et al. und Ferenci et al. in 0,32 % bzw. 1,14 % der Fälle keine SVR12-Daten aufgrund mangelnder Nachfolgeuntersuchungen erheben. Sowohl bei den am UKB als auch von Werner et al. erhobenen Daten hätten für eine signifikanteren Aussage mehr Patientenfälle beobachtet werden müssen.

Weitere Medikamentenkombinationen: Für folgende Medikamentenkombinationen konnten in der Literatur keine vergleichbaren Studien gefunden werden:

- Sofosbuvir, Daclatasvir und Ribavirin (SOF + DCV + RBV)
- Sofosbuvir und Simeprevir (SOF + SMV)
- Sofosbuvir und Peg-Interferon  $\alpha$  (Sofosbuvir + PegIFN  $\alpha$ )
- Sofosbuvir und Velpatasvir (SOF + VPV)
- Sofosbuvir, Velpatasvir und Ribavirin (SOF + VPV + RBV)
- Simeprevir und Daclatasvir (SMV + DCV)

#### **4.4 Diskussion von Therapieausgang und Genotyp des Hepatitis C-Virus**

Im Folgenden werden die Ausgänge der Therapien mit den Genotypen diskutiert und mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen.

Therapieerfolg: Von den 194 Patienten mit Therapieerfolg am UKB hatten sich die meisten Patienten mit Genotyp 1 infiziert (163 Patienten, entspricht 84,02 %). In vergleichbaren Studien lag der Prozentsatz der erfolgreich therapierten Patienten mit Genotyp 1 zwischen 44,44 % und 75,54 % (Lawitz et al., 2015; Welzel et al., 2016; Werner et al., 2016). Damit liegt die Quote des UKB deutlich oberhalb der Ergebnisse der Literatur. Jedoch ist zu beachten, dass am UKB die Genotypen 1 – 4 untersucht wurden während Lawitz et al. Genotyp 1 – 3, Welzel et al. Genotyp 1 – 5 und Werner et al. Genotyp 1 – 6 untersuchen. Folglich ändern sich die relativen Anteile an den erfolgreich therapierten Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der betrachteten Genotypen. Weiterhin ist zu beachten, dass in den Studien unterschiedliche Medikamente zur Behandlung der chronischen Hep C betrachtet werden. Diese Aussagen sind auch für alle folgenden Betrachtungen in diesem Kapitel relevant. Es hatten sich 2,06 % (vier Patienten) der erfolgreichen Therapien am UKB mit Genotyp 2 infiziert. In dieser Studie

wurde auch eine detaillierte Betrachtung der einzelnen Subtypen vorgenommen, da dies aber in der Literatur häufig nicht der Fall ist, werden zur besseren Vergleichbarkeit alle Subtypen zusammengefasst betrachtet. In den drei oben genannten Arbeiten werden für Genotyp 2 Quoten zwischen 0,00 % und 38,89 % beschrieben. Bei den von Lawitz et al. erfassten 38,89 % ist allerdings zu vermerken, dass die betrachtete Studienpopulation nur 36 erfolgreich therapierte Patienten umfasste. Aufgrund der höheren Fallzahlen von Werner et al. (3,33 % bei 240 erfolgreich therapierten Patienten) und Welzel et al. (0,00 % bei 413 erfolgreich therapierten Patienten) kann hier von einer höheren Evidenz ausgegangen werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen des UKB. Der zweithäufigste Genotyp am UKB bei den erfolgreich verlaufenen Therapien war Genotyp 3 in 9,28 % der Fälle (18 Patienten). Wie auch bei Genotyp 2 wird eine weitere Unterteilung in Subtypen in den meisten Studien nicht unternommen. Der Anteil von erfolgreich behandelten Patienten mit Genotyp 3 lag hier zwischen 15,83 % und 19,85 % (Lawitz et al., 2015; Welzel et al., 2016; Werner et al., 2016). Somit war der Anteil der am UKB erfolgreich behandelten Patienten mit Genotyp 3 geringer. Schließlich wurde bei 4,64 % (neun Patienten) mit chronischer Hep C und Therapieerfolg bei der Typisierung am UKB Genotyp 4 festgestellt (Tab. 18). Welzel et al. und Werner et al. ermittelten in ihren Studien Quoten von 4,60 % respektive 4,17 %, was sehr gut mit den Ergebnissen des UKB übereinstimmt (Welzel et al., 2016; Werner et al., 2016). Die oben zitierte Studie von Lawitz et al. beinhaltet keine Patienten mit Genotyp 4. Abschließend ist zu vermerken, dass Welzel et al. in ihrer Arbeit keinen Fall von Genotyp 5 innerhalb der 413 erfolgreich therapierten Patienten beschreiben. Werner et al. zeigten, dass sich innerhalb der 240 erfolgreich therapierten Patienten 0,42 % mit Genotyp 5 und 0,83 % mit Genotyp 6 infiziert hatten. Obwohl diese beiden Studien weitere Genotypen betrachteten, sind aufgrund derer geringen Fallzahlen für diese Genotypen die Quoten für Genotypen 1 – 4 zum Vergleich mit den Ergebnissen des UKB geeignet.

Therapieversagen: Bei neun der behandelten Patienten am UKB kam es zum Therapieversagen. Die Viruslast fiel nicht unter die Nachweisgrenze oder stieg nach Therapieende wieder an. Bei 66,67 % (sechs Patienten) konnte Genotyp 1 diagnostiziert werden. Vergleicht man dies mit den Ergebnissen von Lawitz et al. und Werner et al., welche von 15,00 % bei 20 Patienten mit Therapieversagen und 66,67 % bei zwölf

Patienten mit Therapieversagen berichten, liegt das Ergebnis des UKB innerhalb dieses Intervalls (Lawitz et al., 2015; Werner et al., 2016). Es ist allerdings anzumerken, dass die Vergleichbarkeit aufgrund der geringen Fallzahl in Frage zu stellen ist. Keiner der Patienten mit Therapieversagen am UKB hatte sich mit Genotyp 2 infiziert. Lawitz et al. ermittelten hier einen Wert von 20,00 %, während dieser Fall bei Werner et al. ebenfalls nicht auftrat. Weiter hatten sich am UKB 22,22 % (zwei Patienten) mit Therapieversagen zuvor mit Genotyp 3 infiziert. Lawitz et al. und Werner et al. berichten hier von leicht höheren Werten zwischen 33,33 % und 65,00 %. Da jedoch sowohl am UKB als auch von Lawitz et al. und Werner et al. nur sehr wenige Patienten untersucht wurden, müssten jeweils noch weitere Patienten behandelt werden um eine zuverlässige und signifikante Aussage treffen zu können. Abschließend trug nur ein Patient mit Therapieversagen am UKB Genotyp 4 in sich (Tab. 18). Bei Werner et al. trat dieser Fall nicht auf, während Lawitz et al. generell nur Patienten mit Genotyp 1 – 3 untersuchten. Da Genotyp 4 aber offensichtlich nur einen kleinen Anteil der infizierten Patienten ausmachte, ist die Vergleichbarkeit zwischen Lawitz et al. und den Zahlen am UKB weiterhin gegeben. Werner et al. berichten in ihrer Studie von keinen Patienten mit Therapieversagen und Genotyp 5 oder 6.

Therapieabbruch ohne und mit SVR12: Insgesamt brachen neun Patienten am UKB die Therapie vorzeitig ab. Da in der Literatur bei Patienten mit Therapieabbruch häufig nicht zwischen Abbruch mit und ohne SVR12 unterschieden wird, werden die entsprechenden Fälle am UKB zur besseren Vergleichbarkeit auch hier zusammengefasst. 88,89 % (acht Patienten) trugen Genotyp 1 in sich. Lawitz et al. berichten von keinem solchen Fall (bei insgesamt einem Patienten mit Therapieabbruch), wohingegen 100,00 % (zwei Patienten) der Patienten mit Therapieabbruch und SVR12 in der Studie von Werner et al. mit Genotyp 1 infiziert waren (Lawitz et al., 2015; Werner et al., 2016). Ein Vergleich zwischen diesen Studien und den Quoten am UKB ist aufgrund der sehr geringen Fallzahlen wenig sinnvoll. Weder am UKB noch in der oben genannten Literatur wurden Patienten mit Therapieabbruch und Genotyp 2 ermittelt. Jeweils ein Patient mit Therapieabbruch am UKB (11,11 %) und bei Lawitz et al. (100,00 %) trugen Genotyp 3 in sich (Tab. 18). Somit ist die Vergleichbarkeit aufgrund der niedrigen Fallzahl fraglich. Weitere Fälle von

Patienten mit Therapieabbruch und anderen Genotypen traten weder am UKB noch in der betrachteten Literatur auf.

Keine SVR12-Daten: Acht Patienten am UKB erschienen nach Beendigung der Therapie zu keiner weiteren Folgeuntersuchung. Dementsprechend konnte keine Aussage zum Outcome der Therapie getroffen werden. Alle Patienten dieser Kategorie hatten Genotyp 1 (Tab. 18). Ebenfalls waren bei Werner et al. alle vier Patienten ohne SVR12-Daten mit Genotyp 1 infiziert (Werner et al., 2016). In der Studie von Lawitz et al. kam es bei 66,67 % (zwei Patienten) mit Genotyp 2 und bei 33,33 % (ein Patient) mit Genotyp 3 zu einem *Lost to follow up* (Lawitz et al., 2015). Erneut ist die Vergleichbarkeit aufgrund der sehr geringen Fallzahlen äußerst niedrig. Es ist außerdem fraglich, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen dem Genotyp und dem Fernbleiben von Kontrollen gibt.

Sonderfälle: Abschließend gab es unter den therapierten Patienten am UKB zwei Sonderfälle (Definition Kapitel 2.1.1). Es handelte sich dabei um je einen Patienten mit Genotyp 1 b und 3 a (Tab. 18). Dieses Phänomen tritt scheinbar eher selten auf und ist damit weniger Gegenstand der aktuellen Forschung. Jedoch könnte es sein, dass Patienten mit Nachweis von HCV-RNA zwölf Wochen nach Therapieende vorschnell in die Kategorie Therapieversagen eingeordnet werden. Es finden sich in der aktuellen Literatur wenig Nachweise, dass die virale RNA 24 Wochen nach Therapieende überhaupt gemessen wurde.

Insgesamt ist zu erwähnen, dass der Ausgang einer Therapie in Abhängigkeit von verschiedenen Kriterien steht. Dazu gehören unter anderem das Therapieregime (nicht jeder Genotyp spricht gleich auf eine Medikamentenkombination an), die Compliance des Patienten und die Dauer der Therapie. Es ist somit schwierig eine universelle Aussage zu treffen, inwiefern der Ausgang einer Therapie mit dem Genotyp korreliert. Kommt ein Genotyp in der Studienpopulation häufiger als andere vor, kommt es zum Beispiel absolut auch zu mehr Fällen von Therapieversagen als bei seltenen Genotypen. Dadurch steigt die relative Anzahl der Patienten mit Therapieversagen für diesen Genotypen. Durch die sowohl am UKB als auch in der Literatur hohe Erfolgsquote bei der Therapie von Hep C, fallen relativ wenig Patienten in andere Kategorien der Therapieausgänge. Somit fallen

Ausreißer in diesen Kategorien vergleichsweise stark ins Gewicht und ein statistisch aussagekräftiger Vergleich ist häufig schwierig. Weiterhin wäre für weitere Studien die Unterscheidung von Patienten mit und ohne Leberzirrhose interessant. Patienten mit Zirrhose haben bereits eine schwere Schädigung der Leber und es kommt zur Funktionseinschränkung des Organs. Dadurch werden generell Synthese und Abbau von Substanzen beeinflusst was beispielsweise Nebenwirkungen verstärken oder die Hämostase beeinträchtigen kann. In vielen Studien in der Literatur wurde das Vorkommen dieser schweren Leberschädigung deshalb sinnvollerweise in die Auswertung mit eingezogen.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurden 256 Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 14. August 2014 bis zum 28. Oktober 2016 außerhalb von Studien bezüglich ihrer chronischen Hepatitis C am Universitätsklinikum Bonn (UKB) behandelt wurden. Es handelt sich bei diesem Zeitraum um die erste Phase, in der direkt antivirale Medikamente für die klinische Routine verfügbar wurden. In der vorliegenden Studie konnten 222 Patienten erfolgreich ausgewertet werden, 34 Patienten mussten aus verschiedenen Gründen von der Analyse ausgeschlossen werden.

Die erhobenen Daten der behandelten Patienten wurden nach verschiedenen Aspekten zunächst deskriptiv ausgewertet und anschließend zur Überprüfung möglicher Zusammenhänge in Korrelation gesetzt. So wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den Therapieausgängen und möglichen Vortherapien besteht. Es wurden weiterhin Unterschiede des Therapieerfolgs in Abhängigkeit von den verschiedenen eingesetzten Medikamentenkombinationen untersucht.

Es ergab sich dabei, dass Patienten, die mit Zugabe von Ribavirin zum direkt antiviralen Therapieregime behandelt wurden, signifikant schlechtere Therapieergebnisse erzielten. Da andererseits Patienten, die eine fortgeschrittene Lebererkrankung mit Zirrhose hatten, signifikant häufiger mit Ribavirin therapiert wurden, bedeutet diese Beobachtung, dass in der klinischen Routine der Nachteil einer fortgeschrittenen Lebererkrankung bei der Therapie mit direkt antiviralen Substanzen durch Hinzunahme von Ribavirin nicht ausgeglichen werden konnte. Ob der fehlende Erfolg der Gabe von Ribavirin auf einer erhöhten Nebenwirkungsrate bzw. auf vermehrten vorzeitigen Therapieabbrüchen beruht, muss offen bleiben, da zwar häufiger unter der Einnahme von Ribavirin eine Therapie abgebrochen wurde jedoch der Unterschied bei der geringen Anzahl von Ereignissen keine statistische Signifikanz erreichte. In diesem Zusammenhang wird erörtert, wie beobachtete Ergebnisse eine Gefahr falscher Schlussfolgerungen in sich bergen können. In Bezug auf die verschiedenen Virus-Genotypen ergaben sich zwischen den neuen direkt antiviralen Therapiekombinationen keine relevanten Unterschiede.

Insgesamt decken sich die Ergebnisse in der klinischen Routine im Wesentlichen mit den Erfahrungen, die in der Literatur in den jeweiligen Zulassungsstudien berichtet werden.

Allerdings konnten in dieser Arbeit bei der Analyse kleiner Subgruppen Abweichungen von den Daten in der Literatur festgestellt werden. Jedoch sind bei kleinen Fallzahlen die statistische Aussagekraft und Vergleichbarkeit solcher Beobachtungen kritisch zu hinterfragen.

Sowohl diese Arbeit als auch weitere Arbeiten in der Literatur verdeutlichen ein grundlegendes Problem: Hepatitis C ist ein komplexes Krankheitsbild und eine optimale Behandlung hängt von vielen Faktoren ab wie beispielsweise dem Genotypen oder der Schwere der Leberschädigung bzw. Leberzirrhose. Für eine differenzierte und valide Betrachtung aller dieser Parameter wäre ein sehr großes Patientenkollektiv notwendig. Da eine ausreichend große Patientenkohorte bisher weder am UKB noch in anderen Studien publiziert vorliegt, muss sich eine statistisch sinnvolle Untersuchung auf die Untersuchung einiger weniger Parameter beschränken. Weitergehende Einsichten sind eventuell aus den derzeit noch in Auswertung befindlichen nationalen bzw. internationalen Kohortenstudien zu erwarten. Auch ist zu beachten, dass einige der in der ersten Phase der direkt antiviralen Therapie verfügbaren Medikamentenkombinationen, die in dieser Arbeit mit betrachtet wurden, inzwischen wieder vom Markt verschwunden sind bzw. durch noch wirksamere Kombinationen ersetzt wurden.

## 6 Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Weltweite jährliche Anzahl der Todesfälle für Hepatitis, Tuberkulose, HIV und Malaria im Zeitraum von 2000 bis 2015. ....	8
<b>Abb. 2:</b> Erstdiagnosen von Hepatitis C in Deutschland von 2001 bis 2016.....	9
<b>Abb. 3:</b> Studienteilnehmer nach Geschlecht und Alter .....	21
<b>Abb. 4:</b> Die Patientenstruktur dieser Auswertung.....	22



## 7 Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Teilnehmer, die im Untersuchungszeitraum mit einer antiviralen Therapie behandelt wurden.....	21
<b>Tab. 2:</b> Therapieausgänge der Studienteilnehmer, die in die Auswertung einfließen. ...	22
<b>Tab. 3:</b> Therapieausgang in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien. ....	26
<b>Tab. 4:</b> Zusammengefasste Therapieausgänge in Abhängigkeit einer Vortherapie. ....	28
<b>Tab. 5:</b> Vortherapien in Abhängigkeit der zusammengefassten Therapieausgänge .....	29
<b>Tab. 6:</b> Medikamentenkombination in Abhängigkeit vom Therapieausgang. ....	32
<b>Tab. 7:</b> Medikamentenkombination in Abhängigkeit vom Therapieausgang ohne Ribavirin.. ....	33
<b>Tab. 8:</b> Medikamentenkombination in Abhängigkeit vom Therapieausgang mit Ribavirin.. ....	34
<b>Tab. 9:</b> Therapieausgang in Abhängigkeit von der Medikamentenkombination. ....	36
<b>Tab. 10:</b> Therapieausgang in Abhängigkeit von der Medikamentenkombination .....	37
<b>Tab. 11:</b> Therapieausgang in Abhängigkeit von der Medikamentenkombination ohne Ribavirin. ....	40
<b>Tab. 12:</b> Therapieausgang in Abhängigkeit von der Medikamentenkombination mit Ribavirin. ....	41
<b>Tab. 13:</b> Zugabe von Ribavirin in Abhängigkeit vom Therapieausgang.. ....	42
<b>Tab. 14:</b> Vierfeldertafel zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Gabe von Ribavirin und einem positiven oder negativen Therapieausgang.....	42
<b>Tab. 15:</b> Vierfeldertafel zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Gabe von Ribavirin und einem Therapieabbruch. ....	43
<b>Tab. 16:</b> Vorerkrankungen mit Leberzirrhose im Zusammenhang mit der Gabe von Ribavirin im Therapieregime. ....	44
<b>Tab. 17:</b> Vierfeldertafel zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen einer Zirrhose und der Zugabe von Ribavirin in der Therapie.....	44
<b>Tab. 18:</b> Genotyp in Abhängigkeit vom Therapieausgang. Q80K: Mutation am Q80K-Locus.....	47

## 8 Literaturverzeichnis

AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. in: *Hepatology* 2015; 62: 932–954

Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, Svarovskaia E, Knox SJ, Loustaud-Ratti V, Asselah T. Ledipasvir Plus Sofosbuvir for 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Genotype 4 Infection. in: *Hepatology* 2016; 64: 1049–1056

Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. in: *N Engl J Med* 2014a; 370: 1889–1898

Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, Nahass R, Ghalib R, Gitlin N, Herring R, Lalezari J, Younes ZH, Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Arora S, Subramanian GM, Zhu Y, Dvory-Sobol H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Sulkowski M, Kwo P. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. in: *N Engl J Med* 2014b; 370: 1483-1493

Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L Jr, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. in: *Gastroenterology* 2014; 147: 359-365

Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, Gadano A, Zein N, Lai CL, Pawlotsky JM, Heathcote EJ, Dusheiko G, Marcellin P. The Neglected Hepatitis C Virus Genotypes 4, 5 and 6: An International Consensus Report. in: *Liver Int* 2010; 30: 342–355

Arznei-Telegramm, 2002: Peginterferon alfa-2a (PEGASYS) Gegen Hepatitis C.  
[https://www.arznei-telegramm.de/html/2002\\_08/0208084\\_01.html](https://www.arznei-telegramm.de/html/2002_08/0208084_01.html)

(Zugriffsdatum: 29.12.2018)

Churakova A, Rendtel U, 2019: Statistische Tests von Kontingenztabellen.  
<https://wikis.fu-berlin.de/pages/viewpage.action?pagelId=712409813#StatistischeTestsf%C3%BCrKontingenztabellen-ExakterFisher-Test>

(Zugriffsdatum: 11.09.2019)

Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Medkour F, Pawlotsky JM, Mallat A, Hézode C. Association of Caffeine Intake and Histological Features of Chronic Hepatitis C. in: J Hepatol 2011; 54: 1123–1129

EASL - European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection. in: J Hepatol 2014; 60: 392-420

EASL - European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. in: J Hepatol 2017; 66: 153–194

ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and Prevention of Hepatitis B and C in Europe. Stockholm: ECDC, 2010

Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, Tam E, Marinho RT, Tsai N, Nyberg A, Box TD, Younes Z, Enayati P, Green S, Baruch Y, Bhandari BR, Caruntu FA, Sepe T, Chulanov V, Janczewska E, Rizzardini G, Gervain J, Planas R, Moreno C, Hassanein T, Xie W, King M, Podsadecki T, Reddy KR. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir With or Without Ribavirin for HCV. in: N Engl J Med 2014; 370: 1983–1992

Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, Barnes E, Brainard DM, Massetto B, Lin M, Han B, McHutchison JG, Subramanian GM, Cooper C, Agarwal K. Efficacy of Sofosbuvir Plus Ribavirin With or Without Peginterferon-Alfa in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Treatment-Experienced Patients With Cirrhosis and Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. in: Gastroenterology 2015; 149: 1462–1470

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. in: *N Engl J of Med* 2013; 368: 1867–1877

Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, Symonds WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir and Ledipasvir Fixed-dose Combination With and Without Ribavirin in Treatment-naive and Previously Treated Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection (LONESTAR): An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial. in: *Lancet* 2014; 383: 515–523

Lawitz E, Sullivan G, Rodriguez-Torres M, Bennett M, Poordad F, Kapoor M, Badri P, Campbell A, Rodrigues L, Hu Y, Pilot-Matias T, Vilchez. Exploratory Trial of Ombitasvir and ABT-450/r With or Without Ribavirin for HCV Genotype 1, 2, and 3 Infection. in: *J Infect* 2015; 70: 197–205

Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, Freilich BF, Younes ZH, Harlan W, Ghalib R, Oguchi G, Thuluvath PJ, Ortiz-Lasanta G, Rabinovitz M, Bernstein D, Bennett M, Hawkins T, Ravendhran N, Sheikh AM, Varunok P, Kowdley KV, Hennicken D, McPhee F, Rana K, Hughes EA. All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase III Study. in: *Hepatology* 2015; 61: 1127–1135

Okamoto H, Kurai K, Okada SI, Yamamoto K, Lizuka H, Tanaka T, Fukuda S, Tsuda F, Mishiro S. Full-length Sequence of a Hepatitis C Virus Genome Having Poor Homology to Reported Isolates: Comparative Study of Four Distinct Genotypes. in: *Virology* 1992; 188: 331–341

Pearlman BL, Sjogren MH. Treatment Options for HCV Nonresponders and Relapse Patients. in: *Gastroenterol Hepatol* 2010 (N Y); 6: 1–12

Pessione F, Ramond M, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, Rueff B, Valla D, Degos F. Cigarette Smoking and Hepatic Lesions in Patients With Chronic Hepatitis C. in: *Hepatology* 2001; 34: 121–125

Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Fornis X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir With Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. in: *N Engl J Med* 2014; 370: 1973–1982

Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, Vazquez-Chacon C, Martinez-Guarneros A, Carpio-Pedroza JC, Fonseca-Coronado S, Cruz-Rivera M. Hepatitis C Virus Molecular Evolution: Transmission, Disease Progression and Antiviral Therapy. in: *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15992-16013

RKI - Robert Koch Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland - Hepatitis C im Jahr 2016. in: *Epidemiologisches Bulletin* 2017; 30: 270–296

RKI - Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber Hepatitis C. in: *Epidemiologisches Bulletin* 2018; 31: 299-312

Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded Classification of Hepatitis C Virus into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. in: *Hepatology* 2014; 59: 318–327

Terrault NA, Berenguer M. Treating Hepatitis C Infection in Liver Transplant Recipients. in: *Liver Transpl* 2006; 12: 1192–1204

Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of Stage-Specific Fibrosis Progression Rates in Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis and Meta-Regression. in: *Hepatology* 2008; 48: 418–431

Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, Berg T, Spengler U, Weiland O, van der Valk M, Rockstroh J, Peck-Radosavljevic M, Zhao Y, Jimenez-Exposito MJ, Zeuzem S. Daclatasvir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, Achieved High Sustained Virological Response Rates in Patients With HCV Infection and Advanced Liver Disease in a Real-World Cohort. in: *Gut* 2016; 65: 1861–1870

Werner CR, Schwarz JM, Egetemeyr DP, Beck R, Malek NP, Lauer UM, Berg CP. Second-Generation Direct-Acting-Antiviral Hepatitis C Virus Treatment: Efficacy, Safety, and Predictors of SVR12. in: *World J Gastroenterol* 2016; 22: 8050–8059

WHO - World Health Organization, 2016: Global Health Estimates 2015 Summary Tables: Global Deaths by Cause, Age and Sex, 2000-2015.

[https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates\\_regional\\_2000\\_2015/e/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional_2000_2015/e/) (Zugriffsdatum: 03.09.2019)

WHO - World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Genf: World Health Organization, 2017

Wuschke H, 2018: Stochastik 02 – Wiederholung & Vierfeldertafel. <http://www.math.uni-leipzig.de/~wuschke/uploads/pdf/stochastik02.pdf> (Zugriffsdatum: 11.09.2019)

Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hézode C, Esteban R. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. in: *N Engl J Med* 2014a; 370: 1993–2001

Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. in: *N Engl J Med* 2014b; 370: 1604–1614.

## 9 Anhang A

Zusammenfassung der Ergebnisse der Literatur im Vergleich mit den Ergebnissen dieser Arbeit. GT: Genotyp. SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LDV: Ledispavir, DCV: Daclatasvir, SMV: Simeprevir, VPV: Velpatasvir, RTV: Ritonavir, OMV: Ombitasvir, PTV: Paritaprevir, DSV: Dasabuvir.

Autor und Jahr	Zusatz- info Paper	1. Merkmal	2. Merkmal	absolute Patienten zahl Paper	relativer Anteil Paper [%]	abs. Pat.- zahl UKB	rel. Anteil UKB [%]
Abergel et al., 2016	GT 4	Therapie- erfolg	keine Vortherapie	21/41	51,22	117	60,31
			Vortherapie	20/41	48,78	76	39,17
		Therapie- versagen	keine Vortherapie	1/3	33,33	2	22,22
			Vortherapie	2/3	66,67	7	77,77
		SOF + LDV	Therapie- erfolg	41/44	93,18	74	89,16
			Therapie- versagen	3/44	6,82	2	2,41
Afdhal et al., 2014a	GT 1 Therapie- naiv	SOF + LDV	Therapie- erfolg	423/431 <sup>1</sup>	98,14	74	89,16
			Therapie- versagen	3/431 <sup>1</sup>	0,70	2	2,41
			keine SVR12- Daten	4/431 <sup>1</sup>	0,93	5	6,02
		SOF + LDV + RBV	Therapie- erfolg	426/434 <sup>2</sup>	98,16	24	92,31
			Therapie- versagen	0 <sup>2</sup>	0,00	1	3,85
			keine SVR12- Daten	6/434 <sup>2</sup>	1,38	0	0,00
Afdhal et al., 2014b	GT 1 Vor- therapie	SOF + LDV	Therapie- erfolg	210/218	96,33	74	89,16
			Therapie- versagen	7/218	3,21	2	2,41

			keine SVR12-Daten	1/218	0,46	5	6,02
		SOF + LDV + RBV	Therapieerfolg	217/222	97,75	24	92,31
			Therapieversagen	5/222	2,25	1	3,85
Andreone et al., 2014	Vortherapie und GT 1 b	RTV/OMV/ PTV + DSV	Therapieerfolg	91/91	100,00	14	82,35
			Therapieabbruch	0	0,00	1	5,88
			keine SVR12-Daten	0	0,00	1	5,88
		RTV/OMV/ PTV + DSV + RBV	Therapieerfolg	85/88	96,59	28	80,00
			Therapieversagen	0	0,00	3	8,57
			Abbruch	2/88	2,27	4	11,43
			keine SVR12-Daten	1/88	1,14	0	0,00
		Ferenci et al., 2014	Therapie-naiv + GT 1	RTV/OMV/ PTV + DSV	Therapieerfolg	392/414	94,69
Therapieversagen	16/414				3,86	0	0,00
Abbruch	3/414				0,72	1	5,88
keine SVR12-Daten	3/414				0,72	1	5,88
RTV/OMV/ PTV + DSV + RBV	Therapieerfolg			306/310	98,71	28	80,00
	Therapieversagen			3/310	0,97	3	8,57
	Abbruch			0	0,00	4	11,43
	keine SVR12-Daten			1/310	0,32	0	0,00



Foster et al., 2015	Therapie-naiv/ Vortherapie und GT 2 / GT 3	SOF + RBV	Therapieerfolg	311/395	78,73	3	100,00
			Therapieversagen	79/395	20,00	0	0,00
			keine SVR12-Daten	5/395	1,27	0	0,00
Jacobson et al., 2013	Vortherapie und GT 2 / GT 3	SOF + RBV	Therapieerfolg	280/402 <sup>3</sup>	69,65	3	100,00
			Therapieversagen	112/402 <sup>3</sup>	27,86	0	0,00
			Abbruch	3/402 <sup>3</sup>	0,75	0	0,00
Lawitz et al., 2014	GT 1	Therapieerfolg	keine Vortherapie	58/97	59,79	117	60,31
			Vortherapie	39/97	40,21	76	39,17
		Therapieversagen	keine Vortherapie	1/2	50,00	2	22,22
			Vortherapie	1/2	50,00	7	77,77
		keine SVR12-Daten	keine Vortherapie	1/1	100,00	7	87,50
			Vortherapie	0	0,00	1	12,50
		SOF + LDV	Therapieerfolg	55/58	94,83	74	89,16
			Therapieversagen	2/58	3,45	2	2,41
			keine SVR12-Daten	1/58	1,72	5	6,02
		SOF + LDV + RBV	Therapieerfolg	42/42	100,00	24	92,31
			Therapieversagen	0	0	1	3,85
		Lawitz et al., 2015	Therapie-naiv und	RTV/OMV/ PTV + RBV	Therapieerfolg	23/30 <sup>4</sup>	76,67
Therapieversagen	5/30 <sup>4</sup>				16,67	0	0,00

	GT 1 / 2 / 3	Therapieerfolg	keine SVR12-Daten	2/30 <sup>4</sup>	6,67	0	0,00
			GT 1	16/36	44,44	163	84,02
			GT 2	14/36	38,89	4	2,06
		Therapieversagen	GT 3	6/36	16,67	18	9,28
			GT 1	3/20	15,00	6	66,67
			GT 2	4/20	20,00	0	0,00
		Abbruch mit/ohne SVR12	GT 3	13/20	65,00	2	22,22
			GT 1	0	0,00	8	88,89
			GT 2	0	0,00	0	0,00
		keine SVR12-Daten	GT 3	1/1	100,00	1	11,11
			GT 1	0	0,00	8	100,00
			GT 2	2/3	66,67	0	0,00
		Nelson et al., 2015	GT 3	Therapieerfolg	keine Vortherapie	91/135	67,41
Vortherapie	44/135				32,59	76	39,17
Therapieversagen	keine Vortherapie			9/16	56,25	2	22,22
	Vortherapie			7/16	43,75	7	77,77
keine SVR12-Daten	keine Vortherapie			1/1	100,00	7	87,50
	Vortherapie			0	0	1	12,50
SOF + DCV	Therapieerfolg			135/152 <sup>5</sup>	88,82	11	84,62
	Abbruch	16/152 <sup>5</sup>	10,53	0	0,00		
Poordad et al., 2014	GT 1	Therapieerfolg	keine Vortherapie	151/356	42,42	117	60,31
			Vortherapie	205/356	57,58	76	39,17
Welzel et al., 2016	Therapie-naive / Vortherapie	Therapieerfolg	GT 1	312/413	75,54	163	84,02
			GT 2	0	0,00	4	2,06
			GT 3	82/413	19,85	18	9,28
			GT 4	19/413	4,60	9	4,64

Werner et al., 2016	Therapie-naive / Vortherapie und GT 1-GT 6	RTV/OMV/PTV + RBV	Therapieerfolg	15/15	100,00	7	100,00
			Therapieversagen	0	0,00	0	0,00
		Therapieerfolg	GT 1	181/240	75,42	163	84,02
			GT 2	8/240	3,33	4	2,06
			GT 3	38/240	15,83	18	9,28
			GT 4	10/240	4,17	9	4,64
			GT 5	1/240	0,42	-	-
			GT 6	2/240	0,83	-	-
		Therapieversagen	GT 1	8/12	66,67	6	66,67
			GT 2	0	0,00	0	0,00
			GT 3	4/12	33,33	2	22,22
			GT 4	0	0,00	1	11,11
			GT 5	0	0,00	-	-
			GT 6	0	0,00	-	-
		Abbruch ohne/mit SVR	GT 1	2/2	100,00	8	88,89
			GT 2	0	0,00	0	0,00
			GT 3	0	0,00	1	11,11
			GT 4	0	0,00	0	0,00
			GT 5	0	0,00	-	-
			GT 6	0	0,00	-	-
		keine SVR12-Daten	GT 1	4/4	100,00	8	100,00
			GT 2	0	0,00	0	0,00
			GT 3	0	0,00	0	0,00
			GT 4	0	0,00	0	0,00
GT 5	0		0,00	-	-		
GT 6	0		0,00	-	-		
Zeuzem et al., 2014a	Therapie-naive / Vortherapie	SOF + RBV	Therapieerfolg	284/334	85,03	3	100,00
			Therapieversagen	44/334	13,17	0	0,00
			Abbruch	2/334	0,60	0	0,00

	GT 2 / GT 3		keine SVR12- Daten	4/334	1,20	0	0,00
Zeuzem et al., 2014b	Vor- therapie GT 1	RTV/OMV/ PTV + RBV	Therapie- erfolg	286/297	96,30	7	100,00
			Therapie- versagen	7/297	2,37	0	0,00
			Abbruch	4/297	1,35	0	0,00

<sup>1</sup> Während dieser Studie zog ein Patient seine Zustimmung zurück.

<sup>2</sup> Während dieser Studie zogen zwei Patienten ihre Zustimmung zurück.

<sup>3</sup> Im Paper wurde nicht eindeutig beschrieben, welchen Therapieausgang die verbleibenden sieben Patienten erzielten.

<sup>4</sup> Ein Patient verstarb innerhalb der zwölf Wochen nach Therapieende, ein weiterer Patient brach die Therapie mit unbekanntem Ausgang aufgrund der Nebenwirkungen ab.

<sup>5</sup> Bei einem Patienten wurde zum Ende der Therapie HCV-RNA nachgewiesen, allerdings nicht während der Therapie. Dies entspricht nicht der Definition eines *Breakthroughs* und wurde daher nicht in die Auswertung einbezogen.

## 10 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der medizinischen Klinik und Poliklinik I (Direktor: Herr Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg) der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn angefertigt.

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Spengler für die Bereitstellung des interessanten Themas und die freundliche Beratung und Betreuung im Verlauf meiner Dissertation bedanken. Danke, dass Sie sich so viel Zeit für mich genommen haben und meine schriftlichen Unterlagen mit mir besprochen haben. Ich wünsche Ihnen und Ihrer Familie alles Gute und Gesundheit für die Zukunft.

Ich möchte mich auch bei Frau Klein für die regelmäßige Terminkoordination mit Herrn Prof. Spengler und das Heraussuchen und Bereitstellen der Patientenakten bedanken.

Weiter möchte ich bei den Damen der gastroenterologisch-hepatologischen Ambulanz für die Hilfe und Unterstützung bedanken. Danke, dass ihr mich so nett aufgenommen habt und bei Fragen mir mit Rat und Tat zur Seite standet. Ihr seid ein klasse Team!

Ein besonders dickes Dankeschön geht an meinen Mann Tobi und meine Mama. Danke, dass ihr immer da wart, mich überall unterstützt und aufgefangen habt, beim Korrekturlesen geholfen habt und dass ihr es selbst in den stressigen Phasen mit mir ausgehalten habt.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Freundin Lea bedanken. Danke, dass du da warst, dass du mich vom Alltagsstress abgelenkt hast und immer ein offenes Ohr für mich hattest.