

Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir

Expert Opinion on Boceprevir- and Telaprevir-Based Triple Therapies of Chronic Hepatitis C

Autoren

C. Sarrazin¹, T. Berg², M. Cornberg³, M. Dollinger⁴, P. Ferenci⁵, H. Hinrichsen⁶, H. Klinker⁷, M. Kraus⁸, M. Manns³, S. Mauss⁹, M. Peck-Radosavljevic⁵, H. Schmidt¹⁰, U. Spengler¹¹, H. Wedemeyer³, S. Wirth¹², S. Zeuzem¹

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- Virushepatitis
- Hepatitis C
- Triple-Therapie

Key words

- viral hepatitis
- hepatitis C
- triple therapy

eingereicht 7.9.2011
akzeptiert 23.11.2011

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1282015>
Z Gastroenterol 2012; 50: 57–72 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Christoph Sarrazin
Klinikum der Goethe-Universität,
Medizinische Klinik 1
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Tel.: 0 69/63 01-51 22
Fax: 0 69/63 01-8 31 12
sarrazin@em.uni-frankfurt.de

Zusammenfassung

Mit der aktuell erfolgten Zulassung der beiden Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virus-Infektion (HCV-Infektion) im Rahmen einer Triple-Therapie in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin ändert sich die Standardtherapie für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion. Mit der Triple-Therapie kommt es zu einer signifikanten Steigerung der Raten des dauerhaften virologischen Ansprechens von 38–44% auf 63–75% bei der Erstbehandlung bzw. von durchschnittlich 17–21% auf 59–66% bei vortherapierten Patienten im Vergleich zur dualen Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin allein. Ein wesentlicher Vorteil der Triple-Therapie besteht zudem in der Möglichkeit einer Therapieverkürzung auf 24–28 Wochen bei einem Großteil der Patienten mit einer Ersttherapie als auch bei Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie. Allerdings unterscheiden sich die Therapieregime hinsichtlich des Einsatzes einer pegylierten Interferon alpha/Ribavirin-Einleitungsphase („Lead-in“), der Dauer der Gabe des Proteaseinhibitors, der Gesamttherapiedauer, der HCV-RNA-Untersuchungen für eine Therapieverkürzung als auch der Stoppregelein zwischen der Gabe von Boceprevir und Telaprevir erheblich. Weiterhin sind die Entwicklung von viralen Resistenzen, das Management neuer Nebenwirkungen sowie mögliche schwere, klinisch relevante Medikamenteninteraktionen beim Einsatz der beiden Proteaseinhibitoren zu beachten. Das vorliegende Expertenpositionspapier soll einen Überblick über die vorliegenden Daten der klinischen Studien zum Boceprevir und Telaprevir und eine Anleitung zum praktischen Management der Triple-Therapie geben.

Abstract

With the approval of boceprevir and telaprevir the standard treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection will be the triple therapy of a HCV protease inhibitor together with pegylated interferon alpha and ribavirin. In clinical studies a significant increase of sustained virological response rates from 38–44% to 63–75% for treatment-naïve and from 17–21% to 59–66% in treatment-experienced patients in comparison to the dual combination therapy with pegylated interferon alpha and ribavirin alone has been demonstrated. In addition, a large number of treatment-naïve patients and relapsers benefit from shorten treatment durations to 24–28 weeks. However, important differences exist between the administration of boceprevir and telaprevir in terms of a pegylated interferon alpha/ribavirin lead-in phase, the duration of dosing of the protease inhibitor, the overall treatment duration, HCV RNA measurements for response guided treatment durations and stopping rules. Furthermore, triple therapies with boceprevir and telaprevir may be associated with selection of resistant viral variants, new adverse events and clinically relevant drug-drug interactions. The present review gives an overview on the results of underlying clinical studies together with a guideline for the practical management of boceprevir- and telaprevir-based triple therapies.

Einleitung

Mit der Zulassung der Hepatitis C-Virus-(HCV) NS3/4A-Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir kommt es für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion zu einem Wechsel der Standardtherapie. Die bisherige Kombinationsbehandlung mit pegyliertem Interferon alpha (PEG-Interferon) und Ribavirin wird durch die zusätzliche orale Applikation eines HCV-spezifischen Proteaseinhibitors zur Triple-Therapie erweitert. Mit der Triple-Therapie werden wesentliche Steigerungen der dauerhaften virologischen Ansprechraten erreicht. Gleichzeitig nimmt jedoch auch die Komplexität der Behandlung zu. Unterschiedliche Therapiealgorithmen mit divergenten Therapiezeiträumen und Stoppregeln für Boceprevir und Telaprevir, neue Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen sind hier v. a. zu nennen. Unsicherheit über den Einsatz der Proteaseinhibitoren besteht zudem bei Patienten mit Transplantation und HIV-Koinfektion insbesondere aufgrund von zu erwartenden Medikamenteninteraktionen. Im kommenden Jahr ist eine vollständige Überarbeitung der Leitlinie zum Management der HCV-Infektion geplant, die einen ausführlichen Überblick über die Änderungen in der Diagnostik, Prophylaxe, Therapieindikation und zur Therapie geben wird. Um der aktuellen Notwendigkeit einer kurzfristigen Information zur Anwendung von Boceprevir und Telaprevir Rechnung zu tragen, wurde das folgende Positionspapier unter Mitarbeit der an der Erarbeitung der Leitlinie von 2010 beteiligten Experten erstellt.

Diagnostik

Bei der Diagnostik der HCV-Infektion ergeben sich mit der Zulassung der Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir keine grundlegenden Änderungen. Für die konkreten virologischen Untersuchungen vor und unter einer Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir wird auf den Abschnitt zur Therapie verwiesen. Eine fortgeschrittene Leberfibrose bzw. eine bereits vorhandene Leberzirrhose stellt auch für die Triple-Therapie einen negativen Prädiktor für das Erreichen einer SVR dar und hat Bedeutung für die Festlegung der Gesamttherapiedauer, sodass die Erkennung von Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Leberzirrhose mithilfe einer Leberbiopsie oder entsprechender nicht invasiver Verfahren auch für die Steuerung der Triple-Therapie wesentlich ist.

Akute HCV-Infektion

Die Standardtherapie der akuten HCV-Infektion besteht in der Gabe einer PEG-Interferon-Monotherapie. Die Behandlung erfolgt über 24 Wochen und ist bei entsprechender Adhärenz mit sehr hohen Heilungsraten (> 85 %) assoziiert [1]. Untersuchungen zur Triple-Therapie mit den Proteaseinhibitoren Boceprevir oder Telaprevir bei der akuten Hepatitis C liegen nicht vor. Patienten mit einer akuten HCV-Infektion sollten weiterhin entsprechend der Leitlinie von 2010 behandelt und in das HepNet-Register aufgenommen werden. Die aktuelle Standardtherapie der akuten Hepatitis C bei der HIV-Koinfektion ändert sich ebenfalls nicht und besteht aus der Gabe von PEG-Interferon alpha, in der Regel in Kombination mit gewichtsadaptiertem Ribavirin. Eine Therapie der akuten Hepatitis C mit Boceprevir oder Telaprevir bei HIV-Koinfektion wird bisher nicht empfohlen.

Indikation zur Therapie der chronischen HCV-Infektion

Die Indikationsstellung zur antiviralen Therapie bei der chronischen HCV-Infektion hat sich durch die Zulassung der Proteaseinhibitoren für die HCV-Typ-1-Infektion nicht grundsätzlich geändert (s. HCV-Leitlinie 2010) [2]. Die chronische Hepatitis C stellt aufgrund der mit ihr assoziierten erhöhten Morbidität und Mortalität grundsätzlich eine behandlungsbedürftige Erkrankung dar. Daher sollte in jedem Fall unter Berücksichtigung von Nutzen, Risiken und Kontraindikationen eine Evaluation für eine antivirale Therapie erfolgen [2].

Indikation zur Triple-Therapie

Die Zulassung der Proteaseinhibitoren erfolgte ausschließlich für die HCV-Genotyp-1-Infektion.

Ersttherapie

Unvorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion profitieren signifikant von der Triple-Therapie und sollten primär mit einer proteaseinhibitorbasierten Therapie behandelt werden. Bei unvorbehandelten Patienten mit günstigen Voraussetzungen für ein rasches virologisches Ansprechen (RVR) auf eine PEG-Interferon/Ribavirin Therapie (d. h. keine fortgeschrittene Fibrose, HCV-RNA < 600 000 – 800 000 IU/ml, günstiger IL28B-Genotyp) kann auch primär eine alleinige Therapie mit PEG-Interferon plus Ribavirin erwogen werden. Dies sollte individuell mit dem Patienten besprochen werden.

Re-Therapie

Bei Patienten mit fehlendem dauerhaften Ansprechen auf eine antivirale Vortherapie leitet sich die prinzipielle Indikation zur Re-Therapie aus der bereits erfolgten Vorbehandlung ab. Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ohne dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) sollten eine Re-Therapie mit einem Proteaseinhibitor basierten Regime erhalten. Das individuelle Ausmaß des Ansprechens (virale Suppression) auf die Vorbehandlung mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin stellt den entscheidenden Faktor für die Effektivität und den Erfolg der Triple-Re-Therapie dar [3, 4]. Generell gilt: Je besser die Patienten auf die Vortherapie angesprochen haben, desto höher liegen die Heilungschancen bei der proteaseinhibitorbasierten Re-Therapie. Die exakte Kategorisierung anhand der initialen virologischen Response auf die Ersttherapie gewinnt daher eine zunehmende Bedeutung (► Tab. 1). Bei Patienten mit Leberzirrhose und Null-Response in der Vortherapie liegen die Heilungschancen bei < 15 % unter einer Triple-Therapie mit Telaprevir. In der Phase-3-Studie mit (RESPOND-2) Boceprevir wurden Null-Responder nicht untersucht. Eine Interimanalyse einer kleineren Studie zum Boceprevir bei Null-Respondern weist ähnlich niedrige SVR-Raten auf.

Einsatz bei anderen HCV Genotypen

Telaprevir besitzt eine signifikante antivirale Wirksamkeit gegenüber dem HCV-Genotyp 2 [5]. In Anbetracht der hohen SVR-Raten unter alleiniger PEG-Interferon/Ribavirintherapie sowie den potenziellen zusätzlichen Nebenwirkungen und Therapiekosten bleibt der Einsatz wahrscheinlich aber nur Einzelfällen (off-label), z. B. bei Patienten mit Zustand nach Relapse, vorbehalten. Gegenüber dem HCV Genotyp 3 zeigte Telaprevir in einer Phase-1-Studie keine signifikante Effektivität [5]. Die antivirale Wirkung von Telaprevir in der Monotherapie beim HCV-Genotyp 4 ist gering. In Kombination mit PEG-Interferon alpha und

Tab. 1 Definitionen von virologischen Begriffen für die Triple-Therapie mit Boceprevir und Telaprevir.

Abkürzung	Begriff	Bedeutung
RVR	rasches virologisches Ansprechen (rapid virologic response)	fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA zu Woche 4 der Therapie mit einem sensitiven Assay ²
eRVR (Telaprevir)	anhaltendes rasches virologisches Ansprechen (extended rapid virologic response)	die Triple-Therapie mit Telaprevir beginnt ohne „lead-in“-mit Tag 1 der Therapie und das Telaprevir wird nach 12 Wochen abgesetzt. Daher ist der eRVR definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA zu Woche 4 und 12 ¹
eRVR (Boceprevir)	anhaltendes rasches virologisches Ansprechen (extended rapid virologic response)	die Triple-Therapie mit Boceprevir beginnt nach einer 4-wöchigen „lead-in“-Phase und das Boceprevir wird erst zum Therapieende bzw. zu Woche 36 abgesetzt. Daher ist der eRVR definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA zu Woche 8 und 24
Nonresponse (Telaprevir)	fehlendes virologisches Ansprechen mit der Folge des Therapieabbruchs	HCV-RNA Konzentration > 1000 IU/ml zu Woche 4 oder 12 sowie nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 der Therapie
Nonresponse (Boceprevir)	fehlendes virologisches Ansprechen mit der Folge des Therapieabbruchs	HCV-RNA Konzentration > 100 IU/ml zu Woche 12 sowie nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 der Therapie
Durchbruch	Abfall der HCV-RNA mit folgendem Wiederanstieg unter Therapie (break-through)	nicht nachweisbare HCV-RNA mit Anstieg über 100 IU/ml oder Anstieg der HCV-RNA Konzentration um > 1log ₁₀ Stufe unter Therapie
SVR	dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)	fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende
Relapse	Rückfall nach Therapieende	fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA zum Therapieende und Rückfall im Verlauf
Nonresponse	fehlendes virologisches Ansprechen	kein negatives HCV-RNA Ergebnis während der gesamten Therapie
partieller Nonresponse	partielles virologisches Ansprechen auf die Kombinationstherapie	Abfall der HCV-RNA um ≥ 2 log ₁₀ Stufen bis Woche 12 aber persistierend nachweisbare HCV-RNA bis Woche 24
Null-Response	komplett fehlendes virologisches Ansprechen auf die Kombinationstherapie	Abfall der HCV-RNA um < 2 log ₁₀ Stufen bis Woche 12
„lead-in“	Vorthherapie mit PEG-Interferon und Ribavirin	Vorthherapie über 4 Wochen mit PEG-Interferon und Ribavirin ohne Proteaseinhibitor

¹ In den Phase 2/3 Studien wurde eine negative HCV RNA mit einem hoch sensitiven Assay (Cobas TaqMan) entsprechend < 10 IU/ml zugrundegelegt. Ob zu Woche 4 auch eine Suppression < 15 IU/ml für eine Therapieverkürzung ausreichend ist, wird gegenwärtig untersucht.

² In den Zulassungsstudien wurde der Cobas TaqMan Assay (Roche Diagnostics) eingesetzt und der RVR mit einer nicht nachweisbaren HCV-RNA definiert (< 10 IU/ml). Bei Einsatz anderer HCV-RNA Assays treffen möglicherweise andere Definitionen zu (z. B. RealTime HCV Assay, < 12 IU/ml, Abbott Diagnostics).

Ribavirin konnte jedoch eine erhebliche Reduktion der Viruslast um mehr als 4 log₁₀ Stufen innerhalb von 15 Tagen induziert werden [6]. Klinische Daten zum Genotyp 5 und 6 liegen nicht vor. Für Boceprevir wurde in einem Kongressbeitrag über eine geringe antivirale Aktivität bei den HCV-Genotypen 2 und 3 berichtet (1,4 – 1,7 log₁₀ Abfall in der Monotherapie).

Patienten mit Begleiterkrankungen, Suchterkrankungen, Komedikationen, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und Z. n. Lebertransplantation

Die Indikationsstellung zur antiviralen Therapie hat sich bei den o. g. speziellen Patientengruppen durch die Zulassung der Proteaseinhibitoren nicht grundsätzlich geändert (siehe Leitlinie 2010) [2]. Für einige dieser Patientengruppen liegen jedoch noch keine ausreichenden Erfahrungen mit dem Einsatz von Proteaseinhibitoren vor. Die Einschränkung der Therapiefähigkeit ergibt sich vor allem durch die potenziellen Medikamenteninteraktionen bei Patienten mit Begleiterkrankungen und entsprechender Begleitmedikation (siehe unten).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Proteaseinhibitoren bei Patienten nach Organ-(Leber)-Transplantation ist bisher nicht untersucht worden. Medikamenteninteraktionen v. a. mit den Calcineurininhibitoren sind zu beachten und erfordern ein spezielles Management (siehe unten).

Für Boceprevir ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz einschließlich der Dialyse keine Anpassung der Dosis notwendig. Ebenso muss auch die Telaprevirdosis bei kompensierter Niereninsuffizienz nicht angepasst werden. Daten zum Einsatz bei Dia-

lysepatienten liegen bisher nicht vor, sodass derzeit die Gabe von Telaprevir hier nicht empfohlen werden kann. Eine fortgeschrittene bzw. terminale Niereninsuffizienz erfordert in jedem Fall eine spezielle Anpassung der PEG-Interferon/Ribavirintherapie entsprechend der Leitlinienempfehlungen 2010.

Bei Patienten mit Child-A-Zirrhose besteht eine dringende Indikation zur antiviralen Therapie, die als Triple-Therapie erfolgen sollte. Entsprechende Erfahrungen liegen aus den klinischen Studien vor. Die dekompensierte Leberzirrhose (Child B/C) stellt prinzipiell eine Kontraindikation für eine PEG-Interferon/ribavirinbasierte Therapie dar. Eine Triple-Therapie sollte daher nur in Absprache mit einem Transplantationszentrum und unter engmaschiger Überwachung erfolgen.

Kontraindikationen

Kontraindikationen bzw. Einschränkungen der Behandlungsfähigkeit für eine Therapie mit PEG-Interferon, Ribavirin und einem Proteaseinhibitor ergeben sich aus den möglichen Nebenwirkungen der eingesetzten Substanzen sowie den Medikamenteninteraktionen mit den Proteaseinhibitoren. Die Therapie sollte nur von einem mit den Substanzen und potenziellen Nebenwirkungen bzw. Risiken der Therapie vertrauten Arzt durchgeführt werden. Häufig wird der Arzt mit Situationen konfrontiert, in denen z. B. aufgrund von Begleiterkrankungen/Begleitmedikationen eine Einschränkung der Therapiefähigkeit besteht. In solchen Situationen bedarf es einer individuellen Abwägung der Vor- und Nachteile einer antiviralen Therapie, die nach einem ausführlichen Gespräch mit dem Patienten getroffen werden sollte. In bestimmten Fällen

Tab. 2 Kontraindikationen für Boceprevir und Telaprevir (nach Fachinformation).

Kontraindikation für Boceprevir beim gleichzeitigen Einsatz von
orales Midazolam, Triazolam
Bepidil
Pimozid
Ergotaminpräparate (Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin)
Lumefantrin, Halofantrin
Tyrosin-Kinase-Inhibitoren
Einsatz von Boceprevir nicht empfohlen beim gleichzeitigen Einsatz von
Antikonvulsiva (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin)
Kontraindikation für Telaprevir beim gleichzeitigen Einsatz von
Amiodaron
Astemizol
Bepidil
Cisaprid
Chinidin
Terfenadin
Ergotaminpräparate (Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)
Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin
Midazolam, Triazolam
orales Alfuzosin, Sildenafil
Klasse-Ia- oder Klasse-III-Antiarrhythmika
Rifampicin
Johanniskraut
Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital)

muss hinsichtlich der Dosierung des PEG-Interferon alpha und Ribavirin und der Verlaufskontrollen unter Therapie vom Standard-schema abgewichen werden.

Spezielle Kontraindikationen gegenüber dem Einsatz der Proteaseinhibitoren ergeben sich v. a. durch die potenziellen Medikamenteninteraktionen bei Patienten mit Begleitmedikation (► **Tab. 2**). Hier sind v.a. Interaktionen mit Medikamenten, die über Cytochrom P450 3A (CYP3A, v. a. CYP3A4) verstoffwechselt werden zu beachten (s. u.). Die Interaktionen können sowohl zu einer Steigerung als auch zur Reduktion der jeweiligen Medikamentenspiegel führen. Boceprevir und Telaprevir zeigen unterschiedliche Interaktionen. Eine Überwachung der Medikamentenspiegel (drug monitoring) für Boceprevir und Telaprevir ist bisher nicht etabliert.

Prädiktoren des Ansprechens bei proteaseinhibitor-basierter Triple-Therapie

Für den Erfolg der Triple-Therapie ist ein zumindest partielles Ansprechen auf die PEG-Interferon alpha/Ribavirin Kombinationstherapie von zentraler Bedeutung, da sonst das Risiko einer funktionellen Proteaseinhibitor Monotherapie besteht. Daraus ergibt sich, dass prinzipiell alle bisher bekannten Faktoren, die einen Einfluss auf das individuelle Interferonansprechen besitzen, auch einen Effekt auf das Ansprechen der Triple-Therapie haben können. Durch die deutliche Steigerung der antiviralen Effektivität der proteaseinhibitorbasierten Triple-Therapie nimmt jedoch die relative Bedeutung der bekannten Prädiktoren ab. So scheint z. B. eine Insulinresistenz das Ansprechen auf eine telaprevirbasierte Triple-Therapie nicht ungünstig zu beeinflussen. Anhand der bisherigen Datenlage sind folgende Faktoren weiterhin mit einer verminderten Chance auf eine SVR assoziiert: hohe Ausgangsviruslast, fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, IL28B-Genotyp (rs12979860) CT/TT, Nullresponse in der Vortherapie bei vorbehandelten Patienten

und niedriges LDL. Zusätzlich ist der Subtyp HCV 1a mit höheren Resistenz- und niedrigeren Heilungsraten assoziiert.

Bedeutung des HCV-Subtyps 1a vs. 1b

Patienten mit HCV-Subtyp 1a besitzen ein signifikant höheres Resistenz- und Breakthrough-Risiko im Vergleich zu solchen mit einer HCV-1b-Infektion: 92 % aller viralen Durchbrüche traten bei einer HCV-Subtyp-1a-Infektion auf [3, 4, 7, 8]. Dieser Befund wird durch die unterschiedlich hohe „Resistenzbarriere“ der beiden Subtypen gegenüber der Proteaseinhibitortherapie erklärt. Während es für die Entwicklung einer Hauptresistenzvariante (Aminosäureaustausch an Position 155) bei HCV-Subtyp 1b zu zwei Nukleotidaustauschen kommen muss, genügt beim Subtyp 1a der Austausch nur eines Nukleotids [9]. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass in Zukunft Subtypen- bzw. auch weiter reichende HCV-Sequenzanalysen (z. B. zum Nachweis intertypischer Varianten und Chimären) für die Prädiktion des individuellen Therapieansprechens von Bedeutung werden könnten.

Bedeutung des IL28B-Genotyps

Insgesamt besteht wie bei der Standardkombinationstherapie auch bei der Triple-Therapie eine Korrelation zwischen dem IL28B-Genotyp und der Wahrscheinlichkeit auf eine SVR [3, 4, 7, 8]. Allerdings ist der Effekt des IL28B-Genotyps auf die Heilungsrate unter der Triple-Therapie geringer ausgeprägt als unter der PEG-Interferon/Ribavirinkombinationstherapie. Wichtigstes Responsekriterium ist das Erreichen einer RVR. Bei Erreichen einer RVR verliert der IL28B-Genotyp seine prädiktive Bedeutung. Aktuell besteht damit für die Steuerung der Triple-Therapie keine Indikation für die Bestimmung des IL28B-Genotyps. In Studien wird untersucht, ob Patienten mit einem günstigen IL28B-Genotyp effektiv mit einer auf 12 Wochen verkürzten Triple-Therapie behandelt werden können.

Therapie der chronischen HCV-Infektion



Die Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir in Kombination mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin ist für Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion zugelassen.

Im Folgenden werden verschiedene klinisch praktische Fragen zur Triple-Therapie bei Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion erläutert. Grundsätzlich erfordert der Einsatz der Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir dabei eine möglichst genaue Kenntnis des Therapieansprechens auf evtl. Vortherapien sowie des virologischen Ansprechens auf die aktuelle Therapie. Die dabei verwendeten Definitionen sind in ► **Tab. 1** wiedergegeben.

Duale Kombinationstherapie versus Triple-Therapie

Bisher stellte die Kombination von PEG-Interferon mit Ribavirin die Standardtherapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, Genotyp-1-Infektion (EASL und DGVS/ÖGGH/SASL Leitlinien [2, 10]).

Für die Steuerung der Therapiedauer hat die HCV-RNA-Kinetik unter Therapie die entscheidende Bedeutung. Anhand der viralen Kinetik in Kombination mit bestimmten Baselinefaktoren wie Viruslast und Fibroestadium konnte ein individuell adaptierter Therapiealgorithmus mit Behandlungsdauern zwischen 24 und 72 Wochen etabliert werden (HCV-Leitlinie 2010). Eine Verkürzung der Kombinationstherapie auf 24 Wochen wird bei niedrig-virämischen Patienten ohne Zirrhose mit RVR empfoh-

Tab. 3 eRVR Häufigkeit und Relapseraten bei Phase-3-Studien (ADVANCE und SPRINT-2) mit Proteaseinhibitoren (Ersttherapie).¹

Phase-3-Studien	eRVR ²	Relapseraten (%)
Kontrollgruppen ³	8 – 9 %	22 – 28 %
Telaprevir	57 – 58 %	9 %
Boceprevir	44 %	9 %

¹ Die Studien mit Telaprevir und Boceprevir sind nicht direkt vergleichbar und haben unterschiedliche Raten an Patienten mit schwarzer Hautfarbe (8 – 11 % vs. 14 – 15 %) bzw. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose (20 – 23 % vs. 7 – 11 %) eingeschlossen.

² Definition des extended RVR (eRVR) abhängig vom Therapiealgorithmus als nicht nachweisbare HCV-RNA für Kontrolle zu Woche 4, für Telaprevir zu Woche 4 und 12 und für Boceprevir zu Woche 8 und 24.

³ Alle Patienten in den Kontrollgruppen der Phase-3-Studien mit Telaprevir oder Boceprevir.

len. Die Heilungsraten liegen in dieser Konstellation bei ca. 90 % [2, 10, 12, 13]. Bei hoher Viruslast steigt jedoch das Relapserisiko, wenn die Therapie verkürzt wird (SVR ca. 80 %).

Im Rahmen der Phase-3-Triple-Therapiestudien mit Telaprevir oder Boceprevir wurde das responsegesteuerte Therapiekonzept mit einer Verkürzung der Behandlungsdauer auf 24 bzw. 28 Wochen bei Patienten mit anhaltendem RVR (eRVR) untersucht. Insgesamt erreichten unter der Triple-Therapie mit 44 – 65 % signifikant mehr Patienten eine eRVR als bei der dualen Kombinationstherapie (8 – 12 %) (Tab. 3). Allerdings stellt sich die Frage, ob Patienten, die unter der dualen Kombinationstherapie eine RVR erreichen, überhaupt eine Triple-Therapie benötigen. In den USA erreichen etwa 12 %, in Europa 12 – 27 % und in Asien bis zu 65 % eine RVR. Die Ursachen für diese Unterschiede sind nicht genau bekannt, werden jedoch sicherlich auch durch Verwendung verschieden sensitiver HCV-RNA-Assays und durch unterschiedliche Häufigkeiten des C-Allels des IL28B-Polymorphismus erklärt [14, 15].

Andererseits ist ein Abfall der Viruskonzentration um < 1 log 10-Stufe nach der 4-wöchigen „lead-in“-Phase mit der Standardkombinationstherapie ein starker negativer Prädiktor für das Erreichen eines SVR und mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen viralen Durchbruch mit Resistenzentwicklung assoziiert (52 – 68 %) [3, 8]. Mit abnehmender antiviraler Aktivität des PEG-Interferon/Ribavirin wird die Triple-Therapie zunehmend zu einer funktionellen Monotherapie mit dem Proteaseinhibitor, wodurch wiederum die Wahrscheinlichkeit für eine Resistenzentwicklung steigt. Allerdings ist trotz einem schlechten Virusabfall in der „lead-in“-Phase noch eine hohe Steigerung der SVR-Raten durch die Zugabe des Proteaseinhibitors möglich (0 % in der Kontrolle versus 33 – 34 % mit Boceprevir), sodass weitere negative Prädiktoren (z. B. Null-Response auf vorangegangene Therapie und Zirrhose), notwendig sind, um das Erreichen eines SVR mit > 90 %iger Sicherheit ausschließen zu können [3, 4].

Evaluation der individuellen Suszeptibilität gegenüber der dualen Kombinationstherapie

Das Konzept einer „lead-in“-Phase wurde im Rahmen des Boceprevir Entwicklungsprogramms evaluiert. Daten zum Telaprevir liegen nur für vorbehandelte Patienten vor. Unter einer „lead-in“-Phase versteht man die 4-wöchige Vorbehandlung mit PEG-Interferon und Ribavirin vor Beginn der Proteaseinhibitor basierten Triple-Therapie. Durch die Vorbehandlung erhoffte man sich durch eine initiale Senkung der Viruslast eine günstigere Ausgangssituation mit Steigerung der Ansprechraten und Reduktion von resistenzbedingten Virusdurchbrüchen zu erreichen. Auch wenn der generelle Nutzen der „lead-in“-Strategie für das Erreichen einer

SVR nicht sicher nachgewiesen werden konnte, so ermöglicht die „lead-in“-Vorbehandlung eine individuelle Evaluation der Suszeptibilität gegenüber der dualen Kombinationstherapie. Die „lead-in“-Strategie könnte vor allem bei den folgenden 2 Konstellationen von differenzialtherapeutischem Nutzen sein:

1. Unvorbehandelte Patienten mit einer RVR während der „lead-in“-Phase können bei gleichen Heilungschancen weiterhin mit PEG-Interferon/Ribavirin behandelt werden. Die Therapiedauer sollte dann entsprechend der Leitlinienempfehlung in Abhängigkeit der Ausgangsviruslast 24 Wochen (HCV-RNA < 800 000 IU/ml) bzw. 48 Wochen (HCV-RNA > 800 000 IU/ml) betragen. Bei hoher Ausgangsviruslast erscheint jedoch der zusätzliche Einsatz eines Proteaseinhibitors vor dem Hintergrund der Chance auf eine Therapieverkürzung auf 24 Wochen sinnvoll. Welche Patienten mit RVR von einer Triple-Therapie profitieren und ob durch den Einsatz von Protease-Inhibitoren einen weitere Verkürzung der Therapiedauer (z. B. auf 12 Wochen) möglich ist, wird aktuell im Rahmen von Studien untersucht.
2. Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose sowie Null-Response in der Vortherapie und einem Abfall der HCV-RNA von < 1 log₁₀ in der „lead-in“-Phase der Re-Therapie kann erwogen werden, auf eine Fortführung der Therapie zu verzichten, da in dieser Konstellation die Chance auf eine SVR bei nur ca. 10 % liegt. Ob diese Patientengruppe auch durch eine unmittelbare Triple-Therapie mit Telaprevir und der Stoppregel zu Woche 4 (> 1000 IU/ml) zuverlässig detektiert werden kann, muss untersucht werden.

Ganz wesentlich ist, dass der Patient im Vorfeld über den eventuellen Verzicht auf die Triple-Therapie auf der Grundlage des virologischen Abfalls in der „lead-in“-Phase aufgeklärt wird. Weiterhin muss beachtet werden, dass das Ergebnis der HCV-RNA Bestimmung zu Woche 4 nicht unmittelbar zur Verfügung steht, wodurch sich die „lead-in“-Phase etwas verlängert. Eine mögliche Auswirkung der Verlängerung der „lead-in“-Phase auf die Durchführbarkeit einer anschließenden individualisierten Triple-Therapie ist nicht bekannt, ist aber im Rahmen einer Verschiebung um wenige Tage unwahrscheinlich.

Therapiealgorithmen für Boceprevir

Der NS3 Proteaseinhibitor Boceprevir weist bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion eine mittlere antivirale Aktivität auf und ist in der Monotherapie mit einer raschen Selektion von resistenten Virusvarianten assoziiert [22, 23]. Durch eine Triple-Therapie in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin kommt es zu einer wesentlichen Steigerung der antiviralen Aktivität mit gleichzeitiger Reduktion von resistenzbedingten Virusdurchbrüchen. Zusätzlich wurde das Konzept einer sogenannten „lead-in“-Phase mit einer Vortherapie mit PEG-Interferon und Ribavirin über 4 Wochen bevor der Proteaseinhibitor dazugegeben wurde, zur weiteren Steigerung der virologischen Ansprechraten und Reduktion von Resistenzentwicklungen untersucht. Hier zeigte sich ein leichter Trend, jedoch ohne statistische Signifikanz [21]. In den folgenden Phase-3-Studien wurde Boceprevir ausschließlich mit Vorschaltung einer „lead-in“-Therapie weiter entwickelt.

Ersttherapie mit Boceprevir (SPRINT-2)

In der Phase-3-Studie zur Ersttherapie der chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion wurden 1097 Patienten in einen Kontrollarm mit PEG-Interferon alpha-2b, Ribavirin und Placebo, einen Boceprevirarm mit einer festen Therapie über 48 Wochen sowie einen Boceprevirarm mit individualisierter Therapie über 28 oder 48 Wochen randomisiert. Alle Patienten erhielten eine 4-wöchige

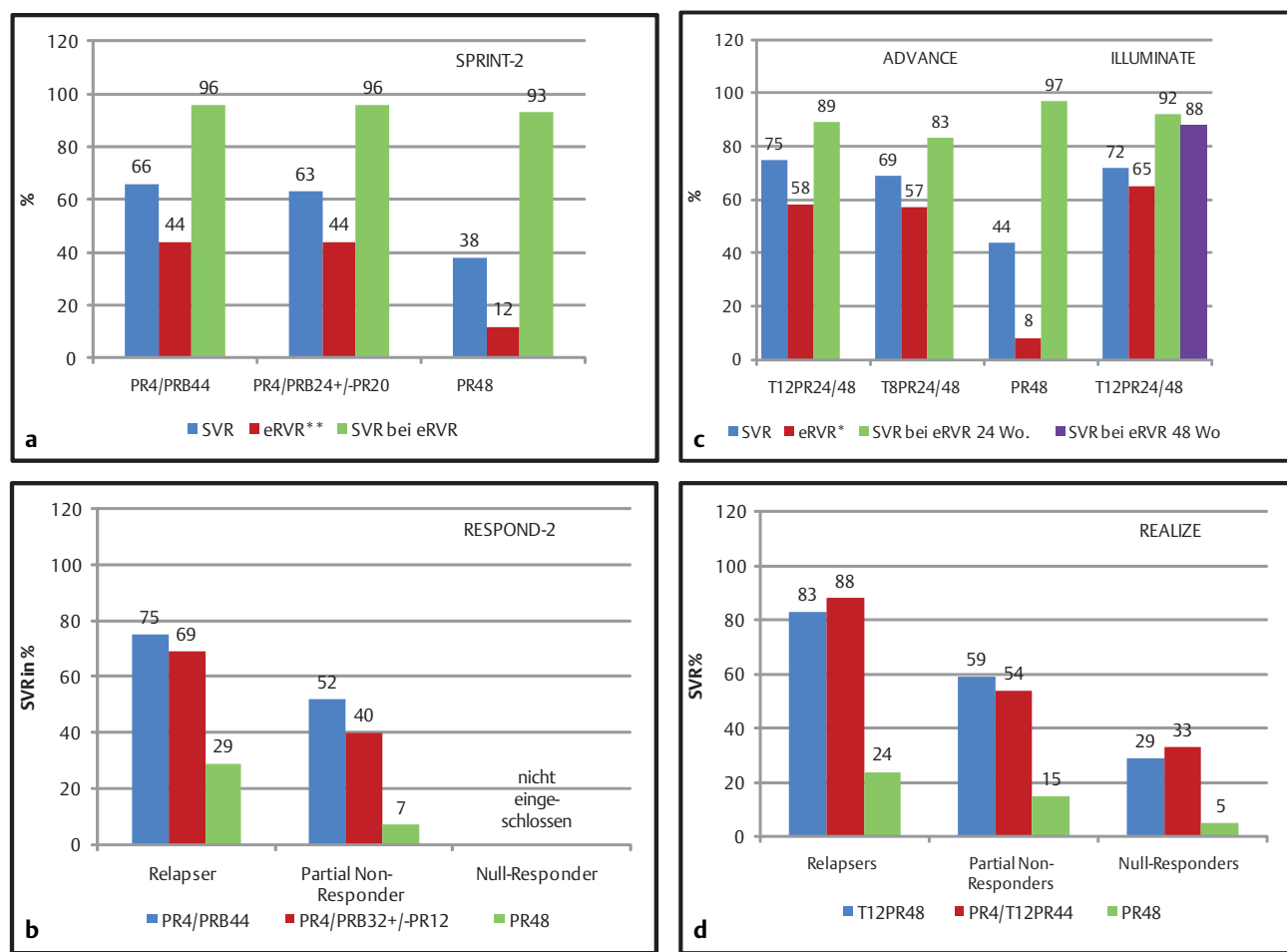


Abb. 1 Virologische Ansprechraten der Phase-3-Studien mit Boceprevir und Telaprevir. Die Ansprechraten zwischen den Studien sind aufgrund von unterschiedlichen Patientenkollektiven nicht direkt vergleichbar. Ersttherapie mit Boceprevir (SPRINT-2-Studie, **a**) und Re-Therapie mit Boceprevir (RESPOND-2-Studie, **b**). Ersttherapie mit Telaprevir (ADVANCE- und ILLUMINATE-Studien, **c**) und Re-Therapie mit Telaprevir (REALIZE-Studie, **d**). PR4, PEG-Interferon plus Ribavirin „lead-in“-für 4 Wochen. PRB24, PRB32 bzw. PRB44, Triple-Therapie mit PEG-Interferon alpha-2b, Ribavirin und Boceprevir für 24, 32 bzw. 44 Wochen. PR12 bzw. PR20, PEG-Interferon alpha-2b plus Ribavirin bei Patienten ohne eVR für weitere 12 bzw. 20 Wochen. PR48, Kontrollarm mit 48 Wochen Standardtherapie. T8 bzw. T12PR24/48, 8 bzw. 12 Wochen Triple-Therapie mit Telaprevir gefolgt von einer Kombinationstherapie mit PEG-Interferon alpha-2a und Ribavirin über eine Gesamtdauer von 24 bzw. 48 Wochen. PR4/PR4/T12#x200A;T12PR44, „lead-in“-mit PEG-Interferon alpha-2a und Ribavirin über 4 Wochen gefolgt von 12 Wochen Therapie mit Telaprevir 44 Wochen mit PEG-Interferon und Ribavirin. SVR bei eVR 24 Wo., Therapie von eVR Patienten über insgesamt 24 Wochen. SVR bei eVR 48 Wo., Therapie von eVR Patienten über insgesamt 48 Wochen. * ein eVR war durch eine nicht nachweisbare HCV-RNA (Cobas TaqMan Assay mit einer Nachweisgrenze von ca. 10 IU/ml) von Woche 8 – 24 der Therapie für Boceprevir und zu Woche 4 und 12 der Therapie für Telaprevir definiert. Die virologischen Ansprechraten der ADVANCE-Studie wurden von den Zulassungsbehörden unter Einschluss von weiteren HCV-RNA Bestimmungen nachberechnet. Daraus ergibt sich für die 12-wöchige Triple-Therapie eine SVR Rate von 79 % im Vergleich zu 46 % in der Kontrollgruppe. Null-Responder wurden in die RESPOND-2-Studie nicht eingeschlossen.

PEG-Interferon/Ribavirin „lead-in“-Phase. Die Grundlage für die Therapieverkürzung war ein anhaltendes rasches virologisches Ansprechen (eVR) mit HCV-RNA-Negativierung von Woche 8 (entspricht Woche 4 nach Beginn der Triple-Therapie) bis Woche 24. Stoppregel war eine nachweisbare HCV-RNA zu Woche 24 mit Abbruch der gesamten Therapie [8].

Die virologischen Ansprechraten aus der Phase-3-Studie zeigen eine signifikante Steigerung der SVR-Raten im Vergleich zur Kontrolle sowie die Möglichkeit einer Therapieverkürzung auf 28 Wochen bei Erreichen einer eVR (Abb. 1a). Durch die zusätzliche Gabe des Boceprevirs werden eVR-Raten von 44% erreicht, wodurch ein großer Teil der Patienten von einer Therapieverkürzung profitiert [8].

Eine Ausnahme stellen Patienten mit Zirrhose dar, bei denen es trotz eVR zu hohen Rückfallraten kommt [8]. Weiterhin wurde

retrospektiv die Möglichkeit der frühzeitigen Erkennung eines fehlenden virologischen Ansprechens untersucht und eine zusätzliche Stoppregel zu Woche 12 (Woche 8 der Triple-Therapie) etabliert (HCV-RNA > 100 IU/ml), die mit 100% Sicherheit einen fehlenden SVR vorhersagt. Es ist unklar, wie lange die Fortführung der Gabe des Proteaseinhibitors bei negativer HCV-RNA notwendig ist. Die Zulassungsbehörde sieht eine Beendigung der Triple-Therapie zu Woche 36 mit Fortführung von PEG-Interferon und Ribavirin bis Woche 48 bei allen Patienten mit fehlendem eVR aber einer Viruslast < 100 IU/ml zu Woche 12 und nachfolgend nicht detektierbarer HCV-RNA bis Woche 24 vor. Ausnahme sind wiederum Patienten mit Leberzirrhose, bei denen die Triple-Therapie bis Woche 48 fortgeführt werden soll. Schließlich besteht wie oben dargestellt die Möglichkeit einer Kombinationstherapie über 24 Wochen ohne die Gabe von Boce-

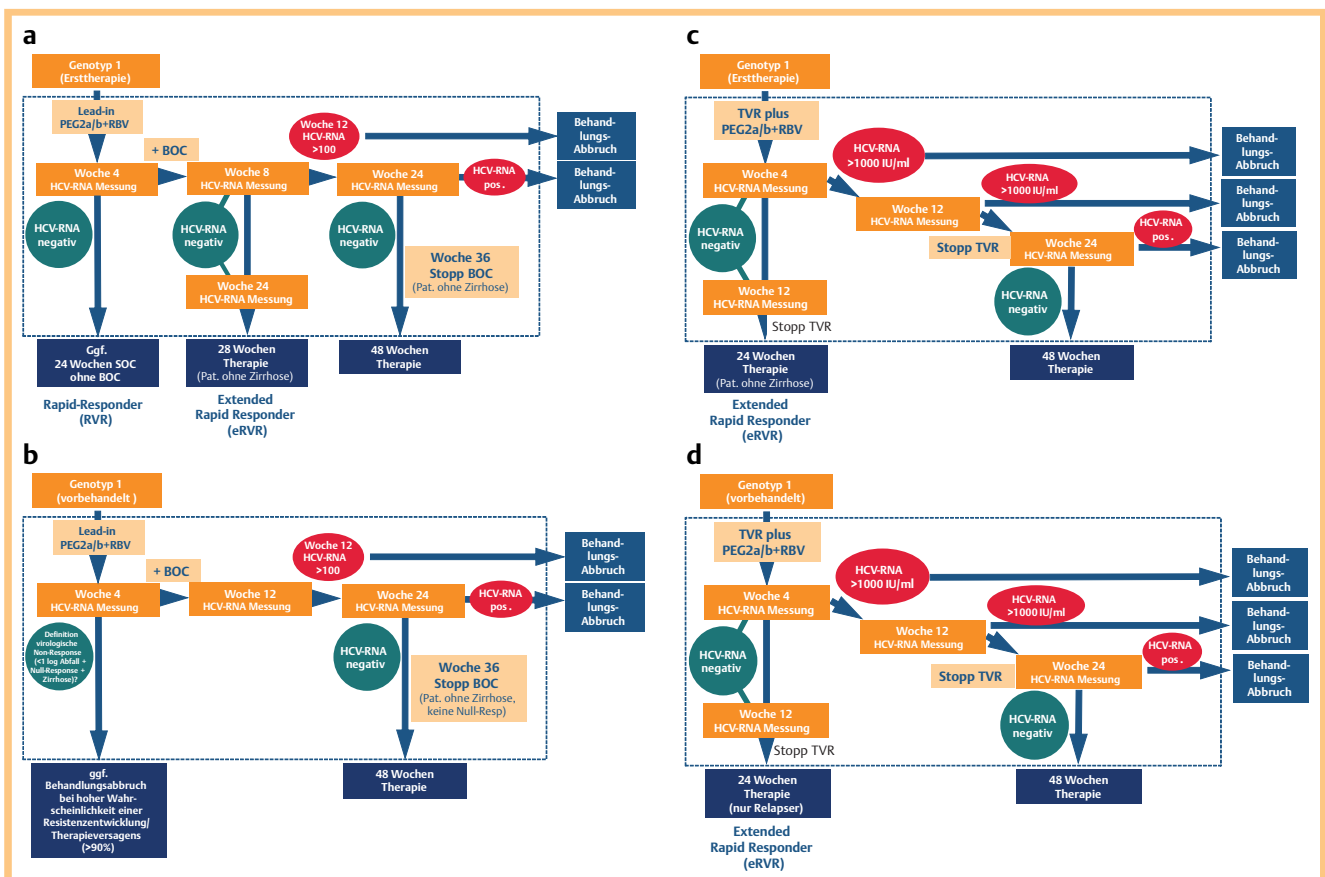


Abb. 2 Therapiealgorithmen nach Zulassung für die Ersttherapie (a) und Re-Therapie (b) mit Boceprevir (BOC) sowie die Ersttherapie (c) und Re-Therapie (d) mit Telaprevir (TVR). Beide Proteaseinhibitoren sind in Kombination mit beiden pegylierten Interferonen zugelassen.

previr bei Patienten mit einem RVR während der „lead-in“-Phase. Der sich daraus für Boceprevir bei der Ersttherapie Therapiealgorithmus ist in **Abb. 2a** dargestellt.

Re-Therapie mit Boceprevir (RESPOND-2)

Für die Re-Therapie mit Boceprevir wurden 403 Patienten in einen Kontrollarm mit PEG-Interferon alfa 2b, Ribavirin und Placebo über 48 Wochen sowie einen Boceprevirarm mit fester Therapiedauer von 48 Wochen und einen Boceprevirarm mit individualisierter Therapie über 36 oder 48 Wochen je nach Ansprechen zu Woche 8 (Woche 4 der Triple-Therapie) der Therapie randomisiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Rückfall (Relapse) oder einem partiellen virologischen Ansprechen (**Tab. 1**) auf eine PEG-Interferon/Ribavirin Vortherapie. Sogenannte Nullresponder mit einem Abfall der HCV-RNA-Konzentration um weniger als 2 log₁₀-Stufen zu Woche 12 der Vortherapie wurden nicht untersucht. Alle Patienten erhielten eine PEG-Interferon/Ribavirin „lead-in“-Phase über 4 Wochen [3]. Das Ergebnis der Studie zeigt eine signifikante Steigerung der SVR-Raten sowohl für Relapser als auch für partielle Nonresponder im Vergleich zum Placeboarm (**Abb. 1b**). Insgesamt 46% der Patienten im individualisierten Arm erreichten einen RVR zu Woche 8 (Woche 4 der Triple-Therapie) der Therapie mit einer folgenden Verkürzung der Therapie auf 36 Wochen. Die SVR-Rate war vergleichbar mit der von RVR Patienten, die 48 Wochen behandelt wurden (86 versus 88%) [3]. Ebenso wie bei der Ersttherapie fanden sich auch bei der Re-Therapie bei Patienten mit einer Therapieverkürzung (36 Wochen)

und gleichzeitigem Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose bzw. Zirrhose trotz Erreichen eines RVR bei Therapieverkürzung hohe Relapseraten. Zusätzlich fand sich insgesamt ein Trend zu höheren SVR-Raten im Boceprevirarm über 48 Wochen im Vergleich zum Arm mit der individualisierten Therapie (75% vs. 69%) [3]. In der Zulassung wird daher für die Re-Therapie mit Boceprevir grundsätzlich eine Therapie über 48 Wochen ohne die Möglichkeit einer Therapieverkürzung empfohlen. Bei Patienten mit Zirrhose und bei Nullrespondern, für die eine Boceprevir-Re-Therapie auf der Grundlage von Interimsergebnissen einer laufenden Studie ebenfalls zugelassen wurde, erfolgt die Triple-Therapie bis Woche 48, während bei den übrigen Patienten zu Woche 36 das Boceprevir unter Fortführung der Kombinationstherapie bis Woche 48 abgesetzt werden kann. Die Stoppregeln sind identisch zum Algorithmus der Ersttherapie. Bei Patienten mit einem Abfall der HCV RNA Konzentration um weniger als 1 log₁₀-Stufe und zusätzlichen negativen Prädiktoren wie einem Nullresponse und einer fortgeschrittenen Fibrose/Zirrhose sind die Ansprechraten minimal (<10%), weshalb hier die „lead-in“-Phase gegebenenfalls als Vortherapie für die weitere Therapieentscheidung genutzt werden kann. Der sich daraus ergebende Therapiealgorithmus ist in **Abb. 2b** wiedergegeben.

Therapiealgorithmen für Telaprevir

Der NS3-Proteaseinhibitor Telaprevir weist bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion eine hohe antivirale Aktivität auf und ist in der Monotherapie mit einer raschen Selektion von resistenten Virusvarianten assoziiert [24–27]. Durch eine Triple-

Therapie in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin kommt es zu einer wesentlichen Steigerung der antiviralen Aktivität mit gleichzeitiger Reduktion von resistenzbedingten Virusdurchbrüchen [20, 28, 29]. Durch zunehmende Nebenwirkungen bei längeren Therapien sowie aus Modellberechnungen zur optimalen Therapiedauer mit einer stark wirksamen direkt antiviralen Substanz wurde die Gabe des Telaprevirs auf die ersten 12 Wochen in den folgenden Phase-3-Studien beschränkt.

Ersttherapie mit Telaprevir (ADVANCE und ILLUMINATE)

In der primären Phase-3-Studie (ADVANCE) zur Ersttherapie der chronischen HCV-Genotyp-1-Infektion mit Telaprevir wurden 1095 Patienten in einen Kontrollarm mit PEG-Interferon alpha-2a, Ribavirin und Placebo und 2 Telaprevirarme mit individualisierter Therapie über 24 oder 48 Wochen randomisiert. Die beiden Telaprevirarme unterschieden sich durch die Länge der Triple-Therapie mit Telaprevir über die ersten 8 bzw. 12 Wochen. Die Grundlage für die Therapieverkürzung war ein anhaltendes, rasches virologisches Ansprechen (eRVR) mit HCV-RNA Negativierung von Woche 4 bis Woche 12. Zusätzlich zu den etablierten Stoppregeln zu Woche 12 ($< 2 \log_{10}$ Abfall) und 24 (pos. HCV-RNA) mit Abbruch der gesamten Therapie führte eine nachweisbare HCV RNA zu Woche 4 mit > 1000 IU/ml zum Abbruch der Telaprevirgabe [7]. In einer zusätzlichen Studie (ILLUMINATE) wurde die Möglichkeit der Therapieverkürzung bei eRVR-Patienten prospektiv, randomisiert kontrolliert untersucht [30].

Mit der Triple-Therapie mit Telaprevir erreichten signifikant mehr Patienten einen SVR im Vergleich zum Placeboarm (Abb. 1c). Die 12-wöchige Triple-Therapie führte zudem zu leicht höheren SVR-Raten als die 8-wöchige Gabe des Telaprevirs. Gleichzeitig wurde die Therapiedauer auf 24 Wochen bei 57–65% Patienten mit einem eRVR verkürzt (Abb. 1c) [7]. Äquivalente SVR-Raten bei Patienten mit eRVR und Therapie über 24 bzw. 48 Wochen wurden in der ILLUMINATE-Studie nachgewiesen (Abb. 1c) [30].

Bei Patienten mit Leberzirrhose kam es auch bei Erreichen eines eRVR zu hohen Rückfallraten, sodass hier keine Therapieverkürzung auf 24 Wochen empfohlen wird [7]. Retrospektive Untersuchungen ergaben, dass durch die hohe antivirale Aktivität des Telaprevirs ein fehlendes Ansprechen bereits früh unter Therapie zu Woche 4 erkennbar ist. Daher wurden Stoppregeln für die gesamte Therapie bei einer Viruslast über 1000 IU/ml zu Woche 4 oder 12 und bei positiver HCV-RNA zu Woche 24 eingeführt, die mit einem hohen negativ prädiktiven Wert von 100% das Erreichen einer SVR ausschließen. Bei HCV-RNA-Konzentrationen zwischen 100 und 1000 IU/ml zu Woche 4 bzw. 12 erreichten noch 25% der Patienten einen SVR. Der zugelassene Therapiealgorithmus zur Ersttherapie mit Telaprevir ist in Abb. 2c dargestellt. Zu einer evtl. Möglichkeit einer Triple-Therapie über 8 statt 12 Wochen bei speziellen Patientensubgruppen liegen bisher leider keine Daten vor. Eine „lead-in“-Phase wurde zur Ersttherapie mit Telaprevir nicht untersucht. Auf der Grundlage äquivalenter SVR-Raten in der Studie zur Re-Therapie mit Telaprevir (siehe unten) und den Daten zum Boceprevir, wäre grundsätzlich auch eine Anwendung einer „lead-in“-Phase mit Telaprevir möglich, um Patienten mit RVR zu detektieren, bei denen auf die Gabe des Proteaseinhibitors verzichtet werden könnte.

Re-Therapie mit Telaprevir (REALIZE)

Für die Re-Therapie mit Telaprevir wurden 663 Patienten in 3 Therapiearme randomisiert: Standardtherapie mit PEG-Interferon alpha-2a, Ribavirin und Placebo über 48 Wochen oder Tela-

previr für 12 Wochen gefolgt von der Standardkombinationstherapie bis Woche 48 mit oder ohne eine vorgeschaltete „lead-in“-Phase mit PEG-Interferon alpha-2a und Ribavirin allein. Eingeschlossen wurden Relapser, partielle Nonresponder und Null-Responder auf eine Vortherapie mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin [4].

Insgesamt konnten die SVR-Raten mit der Telaprevir-Triple-Therapie bei Relapsen, partiellen Nonrespondern als auch Null-Respondern signifikant im Vergleich zum Placeboarm gesteigert werden. Zwischen den beiden Telaprevirarmen mit und ohne „lead-in“-Phase fanden sich keine Unterschiede bei den virologischen Ansprech-, Durchbruchs- und Relapseraten (Abb. 1d) [4]. Eine Therapieverkürzung auf der Grundlage eines eRVR wurde in der Phase-3-Studie mit Telaprevir nicht untersucht. Für Relapsepatienten mit eRVR wurden bei einer Gesamttherapie über 48 Wochen sehr hohe SVR-Raten erreicht (90%), die in Phase-2-Studien vergleichbar zu Relapsepatienten mit eRVR und 24-wöchiger Gesamttherapiedauer waren (96%) [4, 31]. Daher wurde für Relapser die Möglichkeit einer Therapieverkürzung auf 24 Wochen bei Vorliegen eines eRVR zugelassen. Insgesamt fanden sich jedoch auch bei der Re-Therapie bei Patienten mit Telaprevir und Leberzirrhose höhere Relapseraten, sodass bei Zirrhosepatienten mit Relapse trotz eRVR eine Gesamttherapiedauer von 48 Wochen erwogen werden sollte. Die Stoppregeln sind identisch zum Algorithmus der Ersttherapie. Der Therapiealgorithmus für die Re-Therapie mit Telaprevir ist in Abb. 2d wiedergegeben. Das Vorschalten einer „lead-in“-Phase kann gegebenenfalls zur Identifikation von Patienten mit sehr schlechten SVR-Chancen beitragen. Findet sich hier ein Abfall der HCV-RNA-Konzentration um weniger als 1 \log_{10} Stufe und liegen gleichzeitig weitere negative Prädiktoren wie ein Null-Response und eine Zirrhose vor, ist die Chance auf das Erreichen eines SVR sehr gering ($< 10\%$).

Management der Patienten unter Therapie Stoppregeln

Mit Einführung der Triple-Therapie wurden neben dem etablierten Abbruch der Therapie bei positiver HCV RNA zu Woche 24 zusätzliche Stoppregeln mit hohem negativ prädiktivem Wert zum Abschluss eines SVR etabliert. Eine Fortführung der Gabe des Proteaseinhibitors bei fehlendem virologischen Ansprechen führt zunehmend zur Selektion von Resistenzen mit hoher Replikationseffektivität und möglicherweise langer Persistenz und sollte daher unbedingt vermieden werden. Nicht zuletzt ist ein möglichst frühzeitiges Erkennen eines Therapieversagens auch kosteneffizient. Die Stoppregeln der zugelassenen Therapie beruhen auf retrospektiven Auswertungen und unterscheiden sich daher partiell von denen in den Phase-3-Studien angewandten Stoppregeln.

Die Stoppregeln sind in Tab. 4 wiedergegeben. Sie unterscheiden sich beim Einsatz von Telaprevir und Boceprevir. Die HCV RNA Messungen in den Phase-3-Studien erfolgten mit dem Cobas TaqMan-HCV-RNA-Assay. Da es signifikante Abweichungen der absoluten HCV-RNA-Konzentrationen bei Messungen mit anderen Assays (z. B. Versant bDNA-Assay, real-time HCV-Assay) gibt [32], sind die exakten Viruslastgrenzen für andere Assays aktuell nicht bekannt.

In der retrospektiven Analyse erreichte kein einziger Patient mit einer HCV-RNA-Viruslast über 1000 IU/ml zu Woche 4 einer Triple-Therapie mit Telaprevir trotz Fortsetzung der Kombinationstherapie in der Studie eine SVR. Ebenso fand sich eine 100% negative Prädiktion für eine fehlende SVR beim Boceprevir und einer Viruslast > 100 IU/ml zu Woche 12 (Woche 8 der Triple-

Tab. 4 Stoppregeln der Triple-Therapie.

Boceprevir Triple-Therapie		
Zeitpunkt ¹	Kriterium ²	Konsequenz
Therapiewoche 12 (Woche 8 der Triple-Therapie)	HCV-RNA > 100 IU/ml	Abbruch der gesamten Therapie
Therapiewoche 24 (Woche 20 der Triple-Therapie)	HCV-RNA positiv	Abbruch der gesamten Therapie
Telaprevir Triple-Therapie		
Zeitpunkt	Kriterium ²	Konsequenz
Therapiewoche 4	HCV-RNA > 1000 IU/ml	Abbruch der gesamten Therapie
Therapiewoche 12	HCV-RNA > 1000 IU/ml	Abbruch der gesamten Therapie
Therapiewoche 24	HCV-RNA positiv	Abbruch der gesamten Therapie

¹ Gesamttherapiedauer (inklusive möglicher „lead-in“-Phase).

² HCV-RNA-Messung mit dem Cobas TaqMan-HCV-RNA Assay und einer Nachweisgrenze von 10 IU/ml.

Therapie) der Therapie. Ob ein fehlender Abfall der HCV-RNA-Konzentration zu Woche 4/12 durch eine fehlende Compliance erklärt werden kann und damit eine Fortführung der Therapie rechtfertigt, muss im Einzelfall überprüft werden.

Definition des anhaltenden raschen virologischen Ansprechens (eRVR)

Die Definition des raschen virologischen Ansprechens (RVR) ist von der PEG-Interferon/Ribavirin Kombinationstherapie mit einer negativen HCV RNA (mindestens <50 IU/ml) zu Woche 4 etabliert (☛ Tab. 1). Da es bei der Triple-Therapie im Verlauf zu einer Resistenzentwicklung mit Durchbruch oder Schwankungen der Viruslast geben kann und eine Therapieverkürzung nur bei Patienten mit persistierend negativer HCV-RNA sinnvoll ist, wurde der Begriff der anhaltenden RVR (eRVR) eingeführt. Bedingt durch die unterschiedlichen Therapieregime mit Boceprevir und Telaprevir sind auch unterschiedliche Definitionen hierzu eingeführt worden (☛ Tab. 1). Insgesamt entsteht die Notwendigkeit der Bestimmung der HCV-RNA relativ engmaschig zu mehreren Zeitpunkten unter Therapie. In den Zulassungsstudien wurde eine Therapieverkürzung nur bei Erreichen eines eRVR mit jeweils vollständig nicht nachweisbarer HCV-RNA mit einem hoch sensitiven Assay (Cobas TaqMan) erlaubt. Ob auch bei residueller HCV-RNA-Konzentration (< 12 – 15 IU/ml) zu Woche 4 (Telaprevir) bzw. Woche 8 (Boceprevir) und anschließender vollständiger Negativierung noch eine Therapieverkürzung möglich ist, wird gegenwärtig untersucht. Aktuell sollte eine vollständig negative HCV-RNA mit einem hoch sensitiven Assay (Cobas TaqMan, real-time HCV, Versant TMA) gefordert werden.

In den Zulassungsstudien mit Telaprevir (ADVANCE und ILLUMINATE) erreichten nicht vorbehandelte Patienten in 70% eine RVR und in 63% einen eRVR [7, 30]. In der Phase-3-Studie mit Boceprevir (SPRINT-2) wurde bei Patienten nicht schwarzafrikanischer Herkunft (im Wesentlichen Kaukasier) in 60% eine negative HCV-RNA zu Therapiewoche 8 und in 47% eine eRVR erreicht [8].

Definition des viralen Durchbruchs (break-through)

Anders als bei der Kombinationstherapie mit PEG-Interferon und Ribavirin bekommt durch den Einsatz der direkt wirkenden antiviralen Substanzen Boceprevir und Telaprevir der virale Durch-

bruch (break-through) bedingt durch die Selektion von resistenten Virusvarianten eine besondere Bedeutung. Ein viraler Durchbruch (break-through) liegt vor, wenn nach initialem virologischen Ansprechen die HCV-RNA mit >100–1000 IU/ml wieder nachweisbar ist oder ein Anstieg der HCV-RNA-Konzentration um mindestens 1 log₁₀ Stufe vorliegt. Dies kann typischerweise bei 2 Situationen auftreten:

- ▶ Anstieg der HCV-RNA Konzentration unter fortgeführter Triple-Therapie nach initialem virologischen Ansprechen bedingt durch Selektion von resistenten Virusvarianten.
- ▶ Positiver Befund der HCV-RNA nach initialem virologischen Ansprechen nach Ende der 12-wöchigen Triple-Therapie mit Telaprevir.

Bei Therapienaiven Patienten wurde für Telaprevir ein viraler Durchbruch in der Phase-3-Studie während der 12-wöchigen Telaprevirgabe in 3% der Fälle berichtet. Für Boceprevir fand sich in der korrespondierenden Studie bei etwas anderer Definition in 1–2% der Fälle ein viraler Durchbruch [7, 8]. Für Telaprevir gilt darüber hinaus, dass es nach Absetzen des Telaprevirs unter Fortführung der Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin zu einem Virusdurchbruch kommen kann. Dies wurde bei 10% der Patienten, die mit Telaprevir 8 Wochen behandelt wurden und bei 5% der Patienten, die mit Telaprevir 12 Wochen behandelt wurden, beobachtet [7].

Ein Therapieversagen aufgrund von viralen Durchbrüchen oder primärem fehlendem virologischen Ansprechen wurde bei vortherapierten Patienten in Abhängigkeit des Ansprechens auf die Ersttherapie dagegen wesentlich häufiger beobachtet. Für Telaprevir kam es bei Relapsen, partiellen Nonrespondern und Nullrespondern in 1%, 18% und 57% zu einem Therapieversagen [4]. Unter Boceprevir wurde bei vortherapierten Patienten ein viraler Durchbruch mit 4–6% bei Relapsen und partiellen Nonrespondern wesentlich seltener beobachtet [3]. Allerdings lagen die virologischen Ansprechraten mit negativer HCV RNA zu Woche 8 nach 4 Wochen „lead-in“-unter Boceprevir mit 52% wesentlich niedriger als im korrespondierenden Therapiearm der Telaprevirstudie mit 83% [3, 4]. Offensichtlich kommt es damit unter Boceprevir auf der etwas schwächeren direkt antiviralen Aktivität sowohl bei der Ersts als auch bei der Re-Therapie bereits häufiger primär zu einem fehlenden kompletten virologischen Ansprechen.

Resistenzen

Dominante Virusvarianten mit einer Resistenz gegenüber Telaprevir und Boceprevir kommen bei Patienten ohne Vortherapie mit einem Proteaseinhibitor nur selten (ca. 1%) vor und schließen ein dauerhaftes virologisches Ansprechen auf die Triple-Therapie nicht aus [9, 33]. Eine Sequenzanalyse der NS3-Protease auf Resistenzen vor Therapiebeginn mit einem Proteaseinhibitor ist daher gegenwärtig nicht notwendig.

Unter der Triple-Therapie mit Telaprevir und Boceprevir kommt es immer zu einer Selektion von resistenten Virusvarianten. Dabei besteht zwischen Telaprevir und Boceprevir eine praktisch vollständige Kreuzresistenz (☛ Tab. 5), sodass ein Wechsel von der einen auf die andere Substanz bei fehlendem kompletten virologischen Ansprechen nicht sinnvoll ist. Durch die Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin, die keine verminderte Aktivität gegenüber Telaprevir/Boceprevir resistenten Virusvarianten aufweisen, kommt es bei der Mehrzahl der Patienten jedoch zur vollständigen Suppression der HCV-Replikation und Eradikation des Virus. Bei allen Patienten mit einer fehlenden SVR können in Abhängigkeit des Zeitpunkts und der Tiefe der Sequenzanalyse resistente Virusvarianten nachgewiesen werden. Gegenwärtig ist nicht klar,

Tab. 5 Virale Resistenzen im Bereich der HCV-NS3-Protease unter Telaprevir und Boceprevir.

	V36A/M	T54S/A	V55A	Q80 R/K	R155K/T/Q	A156S	A156 T/V	D168A/E/G/H/T/Y	V170A/T
Telaprevir	X	X			X	X	X		
Boceprevir	X	X	X		X	X	X		X

wie lange die resistenten Virusvarianten in welcher Frequenz innerhalb der HCV-Quasispezies bei welchem Patienten persistieren und ob sie einen Einfluss auf die Effektivität zukünftiger Therapieoptionen haben. Grundsätzlich scheint die Frequenz von resistenten Varianten im Verlauf abzunehmen. In populationsbasierten Sequenzuntersuchungen fand sich ca. 2 Jahre nach Therapieende einen Abnahme der Nachweisbarkeit von viralen Resistenzen im Bereich der NS3 Protease auf 11 % (Telaprevir) bzw. 41 % (Boceprevir) der Patienten, die direkt nach Therapieende alle virale Resistenzen aufwiesen [34, 35]. Es gibt keine Hinweise, dass Patienten mit resistenten Virusvarianten eine raschere Progression der HCV-Infektion aufweisen. Eine Sequenzanalyse bei Patienten mit Therapieversagen wird aktuell aufgrund fehlender praktischer Konsequenzen nicht empfohlen. Die Häufigkeit und die mögliche Persistenz von Resistenzen bei Patienten mit fehlendem SVR für die Anwendung der Triple-Therapie nach Zulassung in der klinischen Routine werden im Rahmen einer Studie untersucht.

Zur Vermeidung eines Therapieversagens mit der Selektion von Resistenzen unter der Triple-Therapie sollten folgende Punkte beachtet werden:

- ▶ Gewährleistung einer vollständigen Compliance der Einnahme des Proteaseinhibitors, da durch verlängerte Einnahmepausen bzw. Pausen die Wahrscheinlichkeit für eine Resistenzentwicklung zunimmt.
- ▶ Keine Dosisreduktion des Proteaseinhibitors, da dies ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für eine Resistenzentwicklung erhöht.
- ▶ Beachten der Stoppregeln, da unter einer Fortführung der Proteaseinhibitortherapie bei gleichzeitig replizierendem Virus replikativ besonders effiziente Virusvarianten selektioniert werden, die ein erhöhtes Persistenzpotenzial aufweisen können.

Monitoring unter Therapie

Zur Überwachung der Nebenwirkungen sowie für Entscheidungen zur Therapiedauer und zu den Stoppregeln, erfolgt ein engmaschiges Monitoring der Patienten, das sich an den Standards zur PEG-Interferon/Ribavirinkombinationstherapie ausrichtet. Die mindestens erforderlichen Untersuchungen zur Untersuchung der HCV-RNA ergeben sich jeweils für die Therapie mit Telaprevir bzw. Boceprevir aus den Regeln zur Bestimmung des RVR, des eRVR und der Stoppregeln zu Woche 4, 12 und 24 sowie des Status zum Therapieende und im weiteren Verlauf. Zusätzliche Bestimmungen der HCV-RNA zum Ausschluss eines viralen Durchbruchs können im Einzelfall sinnvoll sein. Daraus resultiert im Regelfall eine Bestimmung der HCV-RNA zum Beginn der Therapie, zu Woche 4, 8, 12 und 24, zum Therapieende und im Posttherapie Verlauf.

Medikamenteneinnahme und Darreichungsform

Sowohl Telaprevir als auch Boceprevir müssen dreimal täglich in einem engen Zeitkorridor alle 7–9 Stunden eingenommen werden. Ebenfalls sollten beide Proteaseinhibitoren zusammen mit einer kleinen Mahlzeit eingenommen werden, da die Resorption auf nüchternen Magen um bis zu 73 % reduziert ist. Für Telaprevir ist zusätzlich ein Fettanteil von mindestens 21 g Fett notwendig,

um eine optimale Resorption zu gewährleisten. Um eine hohe Compliance zusammen mit der zweimal täglichen Gabe des Ribavirins und der wöchentlichen PEG-Interferoninjektion zu gewährleisten, sollten die Patienten feste Dosierungsschemata und Empfehlungen zu möglichen (fettreichen) Mahlzeiten erhalten. Boceprevir steht als 200 mg Hartkapsel zur Verfügung. Es sollte bei Kühlschranktemperatur bzw. nicht länger als 3 Monate bei Raumtemperatur unter 30 °C gelagert werden. Bei einer Dosierung von 3 × 800 mg pro Tag resultiert eine Einnahme von 3 × 4 Kapseln pro Tag. Boceprevir (Victrelis™) wird aktuell nur in einer Darreichungsform von 336 Kapseln entsprechend einer Therapiedauer von genau 28 Tagen angeboten.

Eine Filmtablette Telaprevir enthält 375 mg, sodass bei einer 3 × täglichen Dosis von 750 mg insgesamt 3 × 2 Kapseln eingenommen werden müssen. Telaprevir (Incivo™) steht initial ebenfalls nur in einer Darreichungsform für eine Therapiedauer von 28 Tagen zur Verfügung (168 Filmtabletten). Besondere Temperaturvorschriften zur Lagerung sind nicht einzuhalten.

Für beide Proteaseinhibitoren ist daher eine zeitgerechte Nachverordnung zusammen mit einer exakten Einhaltung der Visitenstermine notwendig, um eine kontinuierliche Weiterbehandlung zu gewährleisten. Ebenfalls für beide Proteaseinhibitoren ergibt sich das Problem der Notwendigkeit der Nachverordnung zu Zeitpunkten mit möglichen Stoppregeln zu Woche 4 (Telaprevir und Boceprevir), 12 und 24 (Boceprevir), ohne Kenntnis des Ergebnisses der HCV-RNA-Bestimmung. Aufgrund des hohen Preises der Medikamente (Boceprevir Listenpreis 4-Wochen-Packung 3986,79 EUR, Gesamtkosten 23 920 bis 43 855 EUR Telaprevir Listenpreis 4-Wochen-Packung 12 154,29 EUR) Gesamtkosten 36 463 EUR ist hier die Einführung von Wochenpackungen wünschenswert.

Nebenwirkungen

Mit der Triple-Therapie kommen neue bzw. verstärkte Nebenwirkungen im Vergleich zur PEG-Interferon/Ribavirinkombinationstherapie hinzu, deren Management entscheidend für den Therapieerfolg ist.

Für das Nebenwirkungsmanagement ist zu bedenken, dass die beiden Proteaseinhibitoren für unterschiedliche Therapiedauern appliziert werden: 12 Wochen Telaprevir vs. 24, 32 bzw. 44 Wochen Boceprevir. Für beide Substanzen gilt, dass entweder die volle Dosis verabreicht, oder die Therapie mit dem Proteaseinhibitor abgebrochen werden muss. Eine Dosisreduktion kommt aufgrund der Gefahr der Resistenzentstehung mit Therapieversagen grundsätzlich nicht in Betracht. Beide Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Nebenwirkungsspektrums.

Die führende zusätzliche Nebenwirkung vom Telaprevir ist ein ekzematöser Hautausschlag („rash“, 35–37 % der Patienten) gefolgt von der Verstärkung der Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl bei 37–39 % der Patienten) und gastrointestinaler Unverträglichkeit mit Übelkeit und Diarrhoe [4, 7]. Bei Boceprevir sind die führenden zusätzlichen Nebenwirkungen eine verstärkte Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl bei 43–49 % der Patienten) und eine Geschmacksstörung (37–45 % der Patienten) [3, 8].

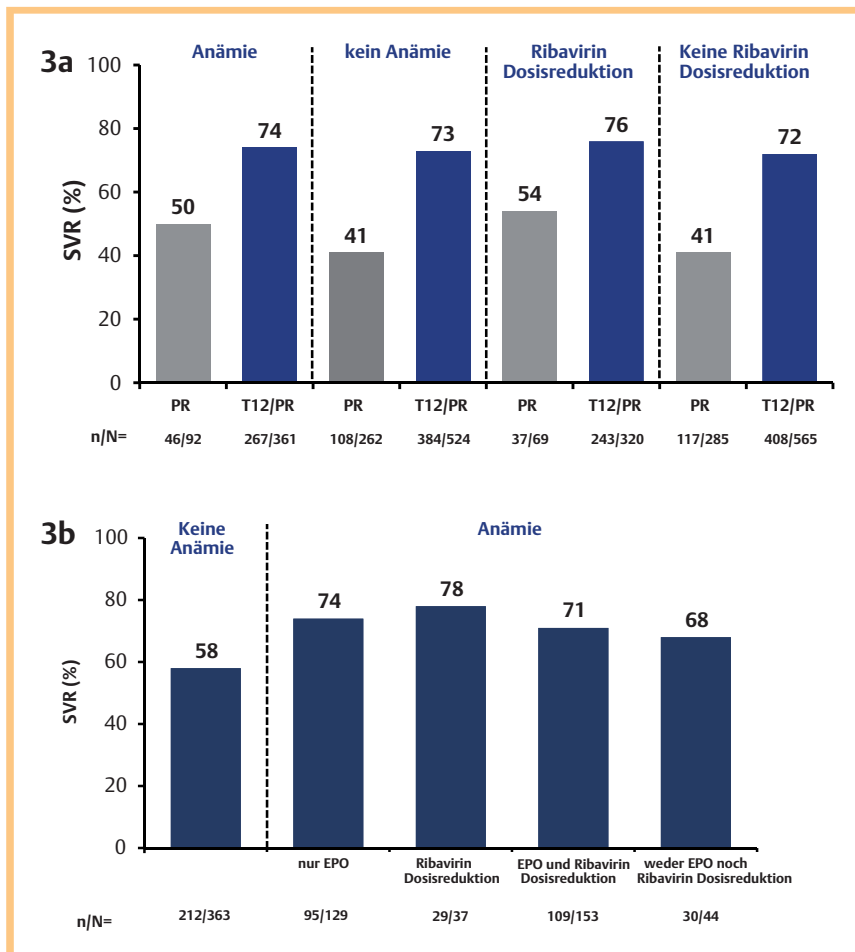


Abb. 3 Effekt der Ribavirindosisreduktion auf die SVR-Raten bei der Triple-Therapie mit Telaprevir (Patienten aus den 12 Wochen Telaprevirarmen der Advance und Illuminate Studien) (a). Effekt der Ribavirindosisreduktion und/oder der Erythropoietingabe auf die SVR-Raten bei der Triple-Therapie mit Boceprevir (Patienten aus den Boceprevirarmen der SPRINT-2 Studie) (b). T12, Telaprevir für 12 Wochen, B, Boceprevir für 24–44 Wochen, PR, PEG-Interferon alpha und Ribavirin für 24 bis 48 Wochen. EPO, Erythropoietin.

Management der Anämie

Die führende Nebenwirkung von Boceprevir aber auch von Telaprevir ist eine Verstärkung der Anämie. Beim Telaprevir ist der Effekt jedoch auf die ersten 12 Wochen der Therapie beschränkt, sodass seltener Gegenmaßnahmen notwendig sind. Die Gabe von Erythropoetin war in den Telaprevirstudien nicht erlaubt. In den Studien mit Boceprevir hingegen erhielten 21–24% in der Kontrollgruppe und 41–46% der Patienten in den Boceprevirarmen Erythropoetin. Ein Therapieabbruch aufgrund einer Anämie war bei beiden Substanzen mit 1–3% selten [3, 8]. Bei der Kombinationstherapie aus PEG-Interferon und Ribavirin sollte eine Reduktion der Ribavirindosis möglichst vermieden werden, um einen Relapse zu verhindern. In den Zulassungsstudien der Triple-Therapie mit Telaprevir und Boceprevir zeigte sich nun, dass eine Reduktion der Ribavirindosis zur Behandlung der Anämie nicht zu niedrigeren SVR-Raten führte (Abb. 3a, b) [36, 37]. In den Studien mit Boceprevir fanden sich zudem keine unterschiedlichen SVR-Raten bei Patienten, die zur Behandlung der Anämie eine Ribavirindosisreduktion erhalten hatten im Vergleich zu Patienten, die mit Erythropoetin behandelt wurden (Abb. 3b) [36]. Daher wird empfohlen im Rahmen der Triple-Therapie primär zur Behandlung der Anämie die Ribavirindosis entsprechend der Fachinformation zu reduzieren. Eine Dosisreduktion des Proteaseinhibitors ist in keinem Fall erlaubt, da es hierdurch mit hoher Wahrscheinlichkeit zur resistenzbedingten Virusdurchbrüchen kommt.

Management des Hautauschlags

Führend bei der Therapie mit Telaprevir sind juckende, ekzematöse Hautausschläge („rash“), die in unterschiedlichem Ausmaß während der 12-wöchigen Behandlungsphase auftreten können. Der Mechanismus, der diesen Hautausschlägen zugrunde liegt, ist noch nicht hinreichend geklärt. Unter der Gabe von Telaprevir kam es bei 35–37% der Patienten zu Hautausschlägen, im Vergleich zu 24% bei der Kombinationstherapie mit PEG-Interferon und Ribavirin [7]. Einige wenige Fälle verlaufen progredient (5–7%) und führen dann zum Abbruch der Telaprevirgabe. Selten (1–3%) war ein Abbruch der gesamten Therapie notwendig [4, 7]. In einzelnen Fällen wurde eine systemische Beteiligung mit Eosinophilie (DRESS-Syndrom, 0,4%) bzw. ein Stevens-Johnson-Syndrom (0,1%) berichtet. Die Reaktionen waren nach Absetzen des Telaprevirs bzw. der gesamten Therapie nach bisherigen Beobachtungen reversibel. In vielen leichten Fällen verschwindet der Hautausschlag unter Fortführung der Therapie wieder. Eine engmaschige Kontrolle (wöchentlich) bis zur Rückbildung, die mehrere Wochen dauern kann, ist in jedem Fall und ggf. unter Einbeziehung eines Dermatologen notwendig. Eine frühzeitige topische Behandlung mit einem hochpotenten Steroid oder einem H₁-Rezeptorblocker (cave Interaktionen; in den Phase-3-Studien war die Gabe von Cetirizin erlaubt) kann die Nebenwirkung lindern, sodass eine Fortführung der Telaprevirgabe über die gesamten 12 Wochen möglich ist. Eine systemische Steroidgabe sollte vermieden werden, ist jedoch bei der schwersten Verlaufsform nicht immer zu vermeiden. In Tab. 6 ist eine praktische Gradeinteilung und das differenzierte Vorge-

Tab. 6 Management des telaprevirassozierten Hautausschlags.

Art des Hautausschlags und Anteil der betroffenen Körperoberfläche (KOF)	Einfluss auf Telaprevirgabe	Maßnahmen	Besonderheiten
leichter Hautausschlag (eine bis mehrere isolierte Stellen am Körper)	keine	Überwachung bezüglich des Fortschreitens, Sonne und Hitze meiden, ggf. topisches Steroid, Antihistaminikum	-
Mittelgradiger Hautausschlag (< 50 % KOF)	zunächst keine; bei Progredienz ggf. Telaprevir absetzen ¹ und bei weiterer Progredienz Ribavirin pausieren	mind. wöchentliche Überwachung, Sonne und Hitze meiden, topisches Steroid, Antihistaminikum	-
schwerer Hautausschlag (> 50 % KOF, systemische Symptome, Ulzerationen, Kokarden, Epidermisablösung)	Absetzen von Telaprevir ¹ , bei Progredienz Ribavirin und ggf. PEG-Interferon pausieren/absetzen	mind. wöchentliche Überwachung, Sonne und Hitze meiden, topisches Steroid, Antihistaminikum	Dermatologen hinzuziehen
Blasenbildung (bullöses Exanthem), DRESS, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, Erythema multiforme	gesamte Therapie absetzen	engmaschige Überwachung, evtl. systemisches Steroid	sofortige Konsultation eines Dermatologen

¹ Telaprevir wird dauerhaft abgesetzt und darf nicht wieder angesetzt werden.

hen bei Auftreten eines Hautausschlags unter Telaprevirtherapie wiedergegeben. Leichte und mittlere Hautausschläge können im Verlauf unter Fortführung der Therapie beobachtet und mit lokalen Maßnahmen (hochpotentes topisches Steroid/Antihistaminikum) behandelt werden. Allgemeine Maßnahmen umfassen das Vermeiden von Sonnenlichtexposition und Hitze sowie das Tragen von leicht anliegenden Kleidern. Bei Progredienz und bei schweren Hautausschlägen muss die Gabe des Telaprevirs sofort dauerhaft beendet werden. Schwere Hautreaktionen mit Blasenbildungen, systemischen Beteiligungen (DRESS), Stevens-Johnson-Syndrom etc. erfordern ein sofortiges Absetzen der gesamten Therapie und das Hinzuziehen eines Dermatologen (► Tab. 6).

Medikamenteninteraktionen

Pharmakokinetische Interaktionen spielten in der HCV-Therapie mit PEG-Interferon alfa und Ribavirin bislang eine untergeordnete Rolle. Dies wird sich mit der Zulassung der ersten NS3-Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir mit weitreichenden Folgen für den praktischen Einsatz zusammen mit anderen Medikamenten grundsätzlich ändern.

Hintergrund

Pharmakologische Interaktionen von 2 oder mehreren Medikamenten erfolgen insbesondere im Bereich der arzneimittelabbauenden Enzymsysteme. Eine herausragende Rolle spielt hierbei das Cytochrom P450-System (CYP), eine Gruppe mischfunktioneller Oxidasen mit über 70 Isoenzymen, welches auch in der Darmmukosa, aber zum größten Teil in der Leber lokalisiert ist. Cytochrom-Isoenzyme unterliegen z.T. einem genetischen Polymorphismus und sind darüber hinaus in ihrer Funktionskapazität vielfältigen Einflüssen unterworfen. Dabei kann es durch viele Pharmaka, die selbst Substrat des Cytochrom-Systems sind, zu einer Induktion oder Inhibition des Metabolismus kommen. Eine Enzyminduktion führt zu einem rascheren Abbau von Substanzen mit der möglichen Folge eines Therapieversagens, eine Inhibition zu einem verzögerten Abbau mit der möglichen Folge einer Akkumulation der Substanz und vermehrter Toxizität.

Boceprevir und Telaprevir sind gleichzeitig Substrate und Inhibitoren des wichtigsten Isoenzym CYP3A (Victrelis® (Boceprevir), Fachinformation, Juli 2011, Incivo® (Telaprevir), Fachinformation, September 2011). Sie können daher mit anderen CYP3A-Substraten, CYP3A-Induktoren und CYP3A-Inhibitoren interagieren. Da viele der zu behandelnden Hepatitis-C-Patienten eine Komorbidität mit der Notwendigkeit anderweitiger medikamentöser Therapien aufweisen, sind häufig pharmakokinetische Interaktionen mit den neuen HCV-Proteaseinhibitoren möglich [38]. Einer sorgfältigen Medikamentenanamnese kommt daher große Bedeutung zu. Zu berücksichtigen sind dabei auch Genussmittel und pflanzliche Stoffe. So ist z. B. Johanniskraut ein potenter Induktor des CYP3A4, Naringin (ein Bestandteil in Grapefruitsaft) ein potenter Inhibitor.

Eine signifikante klinische Bedeutung wird Änderungen der Fläche unter der Substanz- Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC), die als Maß für die Medikamentenexposition angesehen wird, von mehr als ca. 30 % beigemessen.

Im Folgenden werden bekannte Daten zu Interaktionen mit Boceprevir und Telaprevir beschrieben. In ► Tab. 7 sind verschiedene Medikamentengruppen wiedergegeben, bei denen aufgrund des Metabolismus vermutlich keine Interaktionen zu erwarten sind. Viele wahrscheinliche Interaktionen sind jedoch bisher nicht genau untersucht und auch bei Substanzen mit geringer Interaktionswahrscheinlichkeit können aktuell keine sicheren Empfehlungen ausgesprochen werden.

Interaktionsdatenbanken zu HCV-Proteaseinhibitoren sind in Vorbereitung. Verfügbar ist bereits die Datenbank der Universität Liverpool (Chair: Prof. D. Back, www.hep-druginteractions.org oder als App „HEP iCHART“).

Boceprevir

Boceprevir wird an zwei CYP3A-Isoenzymen (A4 und A5) metabolisiert und unterliegt überwiegend einem anderweitigen Metabolismus durch Aldo-Keto-Reduktasen (AKR) [39]. Daher sind Interaktionen mit Beeinflussung der Boceprevir-Pharmakokinetik in eher geringerem Umfang zu erwarten. Boceprevir kann jedoch die Exposition gegenüber diverser Komedikation erheblich

Tab. 7 Substanzklassen und Substanzen mit geringem Interaktionspotential bei einer Komedikation mit Boceprevir oder Telaprevir (CYP3A4-Substrate und -Inhibitoren).¹

Substanzklasse	Medikamente
Antibiotika	Betalactame
Antidepressiva	Doxepin, Sertralin
Antidiabetika	Metformin, Sulfonylharnstoffe, Insulin
Antiemetika	Metoclopramid
Antiepileptika	Levetiracetam
Antihistaminika	Cetiricin
Antihypertensiva	ACE-Inhibitoren, AT1-Inhibitoren, Betablocker
atypische Neuroleptika	Olanzapin
Diuretika	Schleifendiuretika, Thiazide, Spironolacton
HIV- und HBV-Medikamente	Nukleosidanaloga
HIV-Integraseinhibitor	Raltegravir
Hypnotika	Propofol
Koronarmittel	Isosorbiddinitrat, Molsidomin
Lipidsenker	Fibrate, Fluvastatin, Pravastatin
Migränemittel	Rizatriptan
Neuropathiepräparate	Gabapentin, Pregabalin
Antiphlogistika	nicht steroidale Antiphlogistika

¹ **Cave:** für viele der aufgeführten Substanzen fehlen bislang pharmakokinetische Studiendaten, in Einzelfällen können Interaktionen daher nicht ausgeschlossen werden.

Tab. 8 Interaktionen mit Boceprevir.

Atorvastatin	Atorvastatin ↑
Bosentan	Bosentan ↑
Buprenorphin	Buprenorphin ↓ / ↑
Clarithromycin	Clarithromycin ↑
Colchizin	Colchizin ↑
Cyclosporin	Cyclosporin ↑
Desipramin	Desipramin ↑
Dexamethason	Boceprevir ↓
Digoxin	Digoxin ↑
Efavirenz	Boceprevir ↓
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol ↓
Felodipin	Felodipin ↑
Itraconazol	Boceprevir ↑, Itraconazol ↑
Ketoconazol	Boceprevir ↑, Ketoconazol ↑
Methadon	Methadon ↓ / ↑
Midazolam (oral ¹)	Midazolam ↑ (530 %)
Nifedipin	Nifedipin ↑
Posaconazol	Boceprevir ↑, Posaconazol ↑
Rifabutin	Boceprevir ↓, Rifabutin ↑
Sildenafil	Sildenafil ↑
Tacrolimus	Tacrolimus ↑
Trazodon	Trazodon ↑
Voriconazol	Boceprevir ↑, Voriconazol ↑
Warfarin	Warfarin ↑ / ↓

¹ Keine Daten zu Midazolam i. v., empfohlen werden eine sorgfältige Patientenüberwachung sowie ggf. die Dosisreduktion von Midazolam (Boceprevir, Amerikanische Fachinformation [prescribing information, Reference ID: 2946838, VictrelisTM], Mai 2011).

verändern. Interaktionsstudien mit Boceprevir wurden bislang in nur sehr geringem Umfang durchgeführt.

Die **Tab. 8** zeigt aktuell vermutete und bekannte Interaktionen mit Boceprevir [40]. Eine Abweichung der AUC von > 30% gegenüber der mit 100% angesetzten AUC ohne Komedikation ist in Zahlen angegeben.

Tab. 9 Interaktionen mit Telaprevir.

Amlodipin	Amlodipin ↑ (279 %)
Atorvastatin	Atorvastatin ↑ (788 %)
Bosentan	Bosentan ↑
Carbamazepin	Telaprevir ↓, Carbamazepin ↑
Clarithromycin	Telaprevir ↑, Clarithromycin ↑
Colchizin	Colchizin ↑
Cyclosporin	Cyclosporin ↑ (460 %)
Desipramin	Desipramin ↑
Dexamethason	Telaprevir ↓
Digoxin	Digoxin ↑ (185 %)
Diltiazem	Diltiazem ↑
Erythromycin	Telaprevir ↑, Erythromycin ↑
Escitalopram	Escitalopram ↓ (65 %)
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol ↓
Felodipin	Felodipin ↑
Itraconazol	Telaprevir ↑, Itraconazol ↑
Johanniskraut	Telaprevir ↓
Ketoconazol	Telaprevir ↑ (162 %), Ketoconazol ↑
Lidocain	Lidocain ↑
Methadon	Methadon ↓
Midazolam (i. v. ¹)	Midazolam ↑ (340 %)
Nifedipin	Nifedipin ↑
Nisoldipin	Nisoldipin ↑
Phenytoin	Telaprevir ↓, Phenytoin ↓ / ↑
Posaconazol	Telaprevir ↑, Posaconazol ↑
Rifabutin	Telaprevir ↓, Rifabutin ↑
Sildenafil	Sildenafil ↑
Tacrolimus	Tacrolimus ↑ (7000 %)
Tenofovir	Tenofovir ↑ (130 %)
Trazodon	Trazodon ↑
Voriconazol	Telaprevir ↑, Voriconazol ↑ / ↓
Warfarin	Warfarin ↑ / ↓
Zolpidem	Zolpidem ↓ (47 %)

¹ Zur oralen Anwendung von Midazolam liegen keine Daten vor, diese gilt als kontraindiziert (**Tab. 2**).

Art und Ausmaß einer Interaktion von Boceprevir mit HIV-Proteaseinhibitoren sind unbekannt. Zu möglichen Interaktionen mit Methadon und Buprenorphin gibt es bislang keine Daten.

In vielen Fällen werden Dosismodifikationen der Komedikation empfohlen, einige Substanzen gelten als kontraindiziert (**Tab. 2**, siehe auch Fachinformation). Keine Interaktionen wurden bei einer Komedikation mit Tenofovir, PEG-Interferon alpha und Ribavirin gefunden [40].

Telaprevir

Telaprevir wird primär durch das CYP3A metabolisiert. Die **Tab. 9** zeigt bislang vermutete und bekannte Interaktionen mit Telaprevir (Incivo® (Telaprevir), Fachinformation, September 2011). Eine Abweichung der AUC von > 30% gegenüber der mit 100% angesetzten AUC ohne Komedikation ist in Zahlen angegeben. Bei verschiedenen Substanzen kommt es zu exorbitanten Veränderungen. Die bislang untersuchten Interaktionen mit HIV-Medikamenten sind **Tab. 10** zu entnehmen [41].

Die AUC von Methadon reduziert sich bei der Komedikation mit Telaprevir um 29%. Es wird ein klinisches Monitoring und ggf. eine Dosisanpassung des Methadons empfohlen (Incivo® (Telaprevir), Fachinformation, September 2011). Zur Komedikation mit Buprenorphin liegen keine Daten vor.

In vielen Fällen werden Dosismodifikationen der Komedikation empfohlen, einige Substanzen gelten als kontraindiziert (**Tab. 2**,

Tab. 10 Interaktionen von Telaprevir mit antiretroviralen Medikamenten.

Atazanavir/r ¹	Telaprevir ↓, Atazanavir ↑
Darunavir/r ¹	Telaprevir ↓ (65 %), Darunavir ↓ (60 %)
Fosamprenavir/r ¹	Telaprevir ↓ (68 %), Amprenavir ² ↓ (53 %)
Lopinavir/r ¹	Telaprevir ↓ (46 %)
Efavirenz	Telaprevir ³ ↓, Efavirenz ↓
Tenofovir	Tenofovir ↑

¹ /r = HIV-Protease-Inhibitoren werden zur Verbesserung der Pharmakokinetik zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (starker CYP3A-Inhibitor, „Booster“) gegeben.

² Fosamprenavir ist Prodrug zu Amprenavir, gemessen wird Amprenavir.

³ Telaprevir in erhöhter Dosierung von 3 × 1,125 mg/d.

siehe auch Fachinformation). Keine Interaktionen wurden bei einer Komedikation mit Esomeprazol gefunden.

Transplantation

Zum Einsatz von Boceprevir und Telaprevir bei Patienten nach Organtransplantation und insbesondere nach Lebertransplantation liegen bisher keine Daten vor. Klinische Studien sind in Vorbereitung. Grundsätzlich sind aufgrund der zahlreichen Komedikationen erhebliche Medikamenteninteraktionen zu erwarten. Der Wirkspiegel der Calcineurininhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus z. B. scheint unter der gleichzeitigen Gabe von Telaprevir um 4,6- bis 70-Fache zu steigen (● **Tab. 9**), was zu lebensgefährlichen Nebenwirkungen führen kann [42]. Ebenfalls gibt es bisher keine Daten zum Einsatz der HCV-Proteaseinhibitoren zur Verhinderung der Re-Infektion in der Peri-Transplantphase. Hier sind ebenfalls klinische Studien geplant.

Koinfektionen

HIV/HCV-Koinfektion

Durch die Verfügbarkeit der neuen HCV-Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir hat sich aufgrund fehlender klinischer Daten die Behandlung der HCV-Genotypen 2–6 für HIV-koinfizierte Patienten nicht verändert.

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion bestand die Standardtherapie bisher aus einer Behandlung mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin (1000–1200 mg/d) über 48 Wochen bei RVR und Fibrosegrad <F2 und ansonsten über 72 Wochen. Mit der Zulassung der beiden HCV-Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir haben sich nun die therapeutischen Optionen für Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion erweitert. Von aktuell laufenden Studien wurden Interimsdaten (RVR, EVR unter einer Triple-Therapie mit Telaprevir) auf Kongressen vorgestellt [43]. Jedoch liegen bisher keine vollständig publizierten Studien mit dauerhaften Ansprechraten (SVR) zum Einsatz von Boceprevir oder Telaprevir bei HIV/HCV-Genotyp-1-Koinfektion vor. Dies ist für Anfang 2012 zu erwarten.

Auch zur Interaktion der HCV-Proteaseinhibitoren mit antiretroviralen Medikamenten liegen nur eingeschränkte Erkenntnisse vor. Aus diesem Grund ist bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten mit jeglicher hepatisch metabolisierter Komedikation Vorsicht geboten. Auf der Grundlage erster Interaktionsstudien scheint der gemeinsame Einsatz von Telaprevir mit Atazanavir/r oder Efavirenz möglich zu sein. Für die Kombination mit Efavirenz wird eine Dosissteigerung von Telaprevir von 750 auf 1125 mg pro Gabe empfohlen. Wegen einer deutlichen Spiegelreduktion von Telaprevir

wird von einer Kombination mit Lopinavir/r, Darunavir/r oder Fosamprenavir/r abgeraten [41].

Für Boceprevir liegen derzeit für antiretrovirale Medikamente keine abschließend beurteilbaren Interaktionsdaten vor. Die klinische Bedeutung eines berichteten reduzierten mittleren Talspiegels von Boceprevir durch den NNRTI Efavirenz ist noch unklar [40].

Da weitere Interaktionsstudien durchgeführt werden, ist eine regelmäßige Aktualisierung des eigenen Wissenstandes z. B. über die Website www.hep-druginteractions.org erforderlich.

Generell sollten nur antiretrovirale Medikamentenkombinationen mit ausreichenden Interaktionsdaten eingesetzt werden.

Die Therapie der akuten Hepatitis C bei der HIV-Koinfektion stellt durch eine seit mehreren Jahren anhaltende Epidemie unter homosexuellen Männern eine häufige klinische Situation dar, da die frühzeitige Behandlung der akuten Hepatitis C innerhalb der ersten Monate nach Infektion mit deutlich besseren SVR-Raten einhergeht [44]. Die aktuelle Standardtherapie der akuten Hepatitis C bei der HIV-Koinfektion besteht aus der Gabe von PEG-Interferon alpha in der Regel mit gewichtsadaptiertem Ribavirin über 24–48 Wochen je nach RVR. Eine Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir ist für die Behandlung der akuten Hepatitis C nach bisherigem Wissenstand nicht indiziert.

HBV/HCV-Koinfektion

Die Therapie der HBV/HCV-Koinfektion richtet sich nach der klinisch führenden Hepatitis [2]. Bei einer primären Therapie der HCV-Genotyp-1-Infektion stellt die Triple-Therapie analog zur Monoinfektion die Standardtherapie dar. Mögliche Medikamenteninteraktionen mit Nukleos(t)idanaloga für die HBV-Infektion sind zu beachten. Für Boceprevir konnte eine relevante Interaktion mit Tenofovir durch eine Interaktionsstudie ausgeschlossen werden [40].

Kinder

Die Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir sind für Kinder nicht zugelassen. Mehrere Studien zur Untersuchung der Triple-Therapie bei Kindern sind in Europa geplant, die jedoch voraussichtlich erst 2012/2013 beginnen können, da weitere klinische und pharmakokinetische Daten notwendig sind. In den USA ist kurzfristig mit dem Beginn einer Studie zur boceprevirbasierten Triple-Therapie zu rechnen. Entsprechende Studien mit Telaprevir sind ebenfalls in Planung, sodass im Verlauf der kommenden 2 Jahre erste Daten zur Behandlung von Kindern vorliegen werden.

Institute

- 1 Klinikum der Goethe-Universität, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main
- 2 Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Hepatologie, Leipzig
- 3 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
- 4 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität, Halle
- 5 Univ. Klinik für Innere Medizin 3, Klin. Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Wien
- 6 Gastroenterologisch-Hepatologisches Zentrum, Kiel
- 7 Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt Infektiologie, Universitätsklinikum Würzburg
- 8 Medizinische Klinik II, Kreiskliniken Altötting-Burghausen
- 9 Zentrum für HIV und Hepatogastroenterologie, Düsseldorf
- 10 Klinik und Poliklinik für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Münster
- 11 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn
- 12 HELIOS Klinikum Wuppertal, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Witten/Herdecke

Berater, Vorträge und Forschungsförderung durch die Firmen MSD, Janssen und Roche.

Literatur

- Wiegand J, Buggisch P, Boecher W et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 2006; 43: 250–256
- Sarrazin C, Berg T, Ross RS et al. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis C Virus (HCV) Infection: The German Guidelines on the Management of HCV Infection. *Z Gastroenterol* 2010; 48: 289–351
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207–1217
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 2417–2428
- Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP et al. Telaprevir Alone or With Peginterferon and Ribavirin Reduces HCV RNA in Patients With Chronic Genotype 2 But Not Genotype 3 Infections. *Gastroenterology* 2011; 141: 881–889
- Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V et al. Results of a prove of concept study (C210) of telaprevir monotherapy and in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 4 HCV patients. *J Hepatol* 2009; 50 (Suppl 1): S6
- Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 2405–2416
- Poordad F, McCone Jr J, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–1206
- Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to Direct Antiviral Agents in Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 447–462
- Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245–264
- Sarrazin C, Schwendy S, Möller B et al. Improved responses to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin by individualizing treatment for 24–72 weeks. *Gastroenterology* 2011, epub
- Di Martino V, Richou C, Cervoni JP et al. Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: Meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. *Hepatology* 2011; Jun 14. doi: 10.1002/hep. 24480. [epub ahead of print]
- Farnik H, Lange CM, Sarrazin C et al. Meta-analysis shows extended therapy improves response of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 884–890
- Stattermayer AF, Stauber R, Hofer H et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 344–350
- Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alpha-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol* 2010; 52: 832–838
- Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008; 49: 634–651
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399–401
- Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100–1104
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105–1109
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827–1838
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alpha-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010; 376: 705–716
- Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology* 2007; 132: 1270–1278
- Susser S, Welsch C, Wang Y et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* 2009; 50: 1709–1718
- Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006; 131: 997–1002
- Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ et al. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alpha-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 640–648
- Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007; 132: 1767–1777
- Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology* 2007; 46: 631–639
- McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292–1303
- Hezode C, Forestier N, Dusheiko G et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839–1850
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal N et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014–1024
- Berg T, McHutchison J, Adda N et al. SVR with telaprevir, peg-interferon alpha-2a and ribavirin in HCV patients with well-characterized prior null response, partial response, viral breakthrough or relapse after peg-interferon and ribavirin. *Journal of Hepatology* 2010; 52 (Suppl 1): S2
- Vermehren J, Kau A, Gartner BC et al. Differences between two real-time PCR based assays (RealTime HCV, Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for HCV RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3880–3891
- Kuntzen T, Timm J, Berical A et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naïve patients. *Hepatology* 2008; 48: 1769–1778
- Vierling JM, Ralston R, Lawitz EJ et al. Long-Term Outcomes Following Combination Treatment with Boceprevir Plus Peg-Intron/Ribavirin (P/R) in Patients with Chronic Hepatitis C, Genotype 1 (Chc-G1). *Journal of Hepatology* 2010; 52: 470–S471
- Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Journal of Hepatology* 2011; 54 (Suppl 1): S4
- Sulkowski M, Poordad F, Manns M et al. Anemia during treatment with peginterferon alpha-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients. *J Hepatol* 2011; 54 (Suppl 1): 194–S195
- Sulkowski M, Reddy KR, Afdhal N et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimen in the Advance and Illuminate phase 3 studies. *J Hepatol* 2011; 54 (Suppl 1): S195
- Charlton M. Telaprevir, boceprevir, cytochrome P450 and immunosuppressive agents – A potentially lethal cocktail. *Hepatology* 2011; 54: 3–5
- Ghosal A, Yuan Y, Tong W et al. Characterization of human liver enzymes involved in the biotransformation of boceprevir, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 510–521
- Kasserra C, Hughes E, Treitel M et al. Clinical pharmacology of boceprevir: metabolism, excretion, and drug-drug interactions. 18th CROI 2011, abstract 118
- van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G et al. Pharmacokinetic interactions between antiretroviral agents and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir in healthy volunteers. 18th CROI 2011, abstract 119
- Garg V, van Heeswijk R, Eun LJ et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011; 54: 20–27
- Sulkowski M, Dieterich D, Sherman K et al. Interim analysis of a phase 2a double-blind study of telaprevir in combination with pegIFN-a2a and ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. 18th CROI 2011, abstract 146LB
- Vogel M, Dominguez S, Bhagani S et al. Treatment of acute HCV infection in HIV-positive patients: experience from a multicentre European cohort. *Antivir Ther* 2010; 15: 267–279

- 45 *Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML et al.* Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 69–75
- 46 *McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML et al.* Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580–593
- 47 *Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008; 135: 451–458
- 48 *Mangia A, Minerva N, Bacca D et al.* Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 43–50
- 49 *Berg T, von Wagner M, Nasser S et al.* Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086–1097
- 50 *Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P et al.* Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131: 451–460
- 51 *Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T et al.* Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 131: 1040–1048
- 52 *Zeuzem S, Buti M, Ferenci P et al.* Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44: 97–103
- 53 *Buti M, Lurie Y, Zakharova NG et al.* Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology* 2010; 52: 1201–1207
- 54 *Yu ML, Dai CY, Huang JF et al.* Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 1884–1893
- 55 *Liu CH, Liu CJ, Lin CL et al.* Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naive Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1260–1269