

**Welche Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)
sind im Zeitalter der direkt antiviral wirksamen
Medikamente noch unbehandelt?**

**Eine Kohortenuntersuchung am Bonner
HIV/HCV-Koinfektions-Kollektiv**

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

Fabian Dario Rodriguez-Monaco
aus Leer (Ostfriesland)
2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh
2. Gutachterin: Prof. Dr. med. Anna Maria Eis-Hübinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.04.2024

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
	Anmerkung	9
1.	Einleitung	10
1.1	Geschichte der Hepatitis C	10
1.2	Epidemiologie	11
1.3	Transmission	12
1.3.1	IVDU	12
1.3.2	Blutprodukte	13
1.3.3	Organtransplantation	13
1.3.4	Übertragung durch Geschlechtsverkehr	13
1.3.5	Perinatale Übertragung	14
1.3.6	Hämodialyse	15
1.3.7	Nadelstichverletzung	15
1.3.8	Weitere seltene Übertragungsformen	16
1.4	Krankheitsverlauf und klinische Manifestationen	16
1.4.1	Akute HCV	16
1.4.2	Chronische HCV	17
1.4.3	Extrahepatische Manifestationen	19
1.5	Taxonomie und Genetik	19
1.6	Diagnostik der Hepatitis C	20
1.7	Standardtherapie der chronischen Hepatitis C	21
1.7.1	Therapieindikationen	21
1.7.2	Therapieschemata und Medikamente	21

1.7.3	Optimierung der Therapie	22
1.9	Ziel der Arbeit	24
2.	Material und Methoden	24
2.1	Patientenkollektiv	25
2.2	Datenerhebung	25
2.2.1	Personendaten und soziodemographische Daten	25
2.2.2	Anamnestische Daten	26
2.2.3	Labortechnische und weitere diagnostische Daten	26
2.3	Statistische Auswertung	28
3.	Ergebnisse	28
3.1	Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs	29
3.1.1	Demografische Daten (gPK)	29
3.1.2	Drogenanamnese (gPK)	30
3.1.3	Infektionsdaten (gPK)	31
3.1.4	Daten zur Therapie (gPK)	33
3.1.5	Complianceprobleme (gPK)	35
3.1.6	Begleitende HIV-Infektion (gPK)	39
3.1.7	Immunstatus (gPK)	39
3.1.8	Leberstatus (gPK)	40
3.2	Charakterisierung der Patienten mit einer ausgeheilten Hepatitis C	43
3.2.1	Demografische Daten (gHCP)	43
3.2.2	Drogenanamnese (gHCP)	44
3.2.3	Infektionsdaten (gHCP)	46
3.2.4	Daten zur Therapie (gHCP)	48
3.2.5	Complianceprobleme (gHCP)	50

3.2.6	Begleitende HIV-Infektion (gHCP)	52
3.2.7	Immunstatus (gHCP)	52
3.2.8	Leberstatus (gHCP)	54
3.3	Charakterisierung der Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung an einer Hepatitis C litten	57
3.3.1	Demografische Daten (aHCiP)	57
3.3.2	Drogenanamnese (aHCiP)	58
3.3.3	Infektionsdaten (aHCiP)	59
3.3.4	Daten zur Therapie (aHCiP)	61
3.3.5	Complianceprobleme (aHCiP)	63
3.3.6	Begleitende HIV-Infektion (aHCiP)	64
3.3.7	Immunstatus (aHCiP)	64
3.3.8	Leberstatus (aHCiP)	66
3.4	Vergleich der Patientenkollektive gHCP und aHCiP	69
3.5	Gruppierung der aHCiP	71
4.	Diskussion	73
4.1	Limitationen der Arbeit	73
4.2	Das gesamte Patientenkollektiv	74
4.3	Diskussion der unbehandelten Patientengruppen	75
4.4	Vergleich der Kollektive: geheilte Hepatitis C-Patienten und aktuell Hepatitis C-infizierte Patienten	78
4.5	Lösungsansätze	81
5.	Zusammenfassung	83
6.	Abbildungsverzeichnis	84
7.	Tabellenverzeichnis	85

8.	Literaturverzeichnis	87
9.	Danksagung	96

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase
Anz.	Anzahl
ART	antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
aHCiP	aktuell mit Hepatitis C-infizierte/r Patient/en
BOC	Boceprevir
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CD	cluster of Differentiation
cDNA	complementary Deoxyribonucleic acid
Cp	Copies
DAA	direct-acting antivirals
DCV	Daclatasvir
DOT	directly observed therapy
DSV	Dasabuvir
et al.	et alii/ et aliae/ et alia
G	Giga
gHCP	geheilte/r Hepatitis C-Patient/en
GT	Genotyp
gPK	gesamtes Patientenkollektiv
GW	Grenzwert
HAV	Hepatitis A-Virus
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
l	Liter
IFN	Interferon
IL	Interleukin/ e
IU	international units
IVDU	intravenous drug use or intravenous drug user

kPa	kilopascal
KAS	Klinisches Arbeitsplatzsystem
LDV	Ledipasvir
MSM	men who have sex with men
MSW	men who have sex with women
NANBH	Non-A, Non-B Hepatitis
NK	natürliche Killerzellen
NS	Nichtstrukturprotein/ e
OBV	Ombistavir
Pat.	Patient/ en
PCR	polymerase chain reaction
PEG-IFN	PEGASYS-Interferon
PTV/r	Paritaprevir/r
PI	Proteaseinhibitor/ en
PROs	patient-reported outcomes
PWID	people who inject drugs
RBV	Ribavirin
regel.	regelmäßiger
RNA	ribonucleic acid
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
Std.-Abw.	Standardabweichung
SVR	sustained virologic response
Tab.	Tabelle
TLV	Telaprevir
UKB	Uniklinikum Bonn
U	units
WHO	World Health Organization
μ	Mikro

Anmerkung

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

1. Einleitung

1.1 Geschichte der Hepatitis C

Bis 1975 waren die einzig bekannten Formen der Virushepatitiden das Hepatitis A-Virus (HAV), auch "infectious hepatitis virus", sowie das Hepatitis B-Virus (HBV) auch "serum hepatitis virus" genannt. Da bereits zu diesem Zeitpunkt für 65 % der Post-Transfusionshepatitiden das HAV und HBV als Ursache ausgeschlossen werden konnten, wurde die zu Grunde liegende Erkrankung als "non-A, non-B Hepatitis" (NANBH) bezeichnet (Feinstone et al., 1975). Durch das Beimpfen des Schimpansen "Pan troglodytes" mit NANBH Blutprodukten von infizierten Menschen zeigten sich im Langzeitverlauf erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT), welche eine Infektion als Ursache der Hepatitis wahrscheinlich machten (Alter et al., 1978; Hollinger et al., 1978). Die Tatsache, dass die Infektionstransmitter Membranen mit 80nm Größendurchlässigkeit passieren konnten (Bradley et al., 1985), lieferten ebenso einen wichtigen Hinweis, wie die Entdeckung, dass die Transmitter der NANBH durch Chloroform deaktiviert werden konnten (Feinstone et al., 1983). Diese Informationen suggerierten, dass es sich um ein kleines Virus mit Lipidschicht handelte. Die vorerst fehlenden Möglichkeiten der Zellkultivierung sowie die begrenzte Verfügbarkeit von Schimpansen behinderten die Forschung für viele Jahre (Mauss et al., 2017).

1989 gelang dank neuer Klontechnologien von Nukleinsäuren die Entschlüsselung des Genoms des Transmitters der NANBH, welches vom Plasma infizierter Schimpansen gewonnen wurde (Mauss et al., 2017). Es zeigte sich der complementary Deoxyribonucleic acid (cDNA)-clone 5-1-1. Es handelt sich um immunologische Epitope, welche mit den Transmittern von NANBH infizierten Individuen interagierten (Choo et al., 1989; Kuo et al., 1989).

Das der Infektion zugrunde liegende Virus, welches für den Großteil der NANBH verantwortlich war, wurde Hepatitis C-Virus (HCV) genannt. Bereits vor der Identifizierung des HCV gab es eine begrenzte Anzahl an Patienten, welche hinsichtlich ihrer NANBH erfolgreich mit Interferon-alpha behandelt wurden. Durch die Identifizierung des Virus konnten nun allerdings spezifische Therapien, Testmethoden und auch

Verlaufparameter für die Infektion sowie für die Behandlung erforscht und entwickelt werden (Mauss et al., 2017).

1.2 Epidemiologie

Der World Health Organisation (WHO) zufolge waren im Jahre 2022 weltweit etwa 58 Millionen Menschen an einer chronischen Hepatitis C-Infektion erkrankt (World Health Organization 2022). Somit sind etwa 0,7 % der Weltbevölkerung an einer chronischen HCV-Infektion erkrankt. Das Ausmaß der Prävalenz ist deutlichen regionalen Differenzen unterworfen. Im östlichen Mittelmeerraum und Europa leben jeweils ca. 12 Millionen infizierte Menschen. In Südostasien und Ozeanien leben etwa 10 Millionen Menschen mit einer chronischen Hepatitis C. 9 Millionen Infizierte leben in Afrika, während ca. 5 Millionen erkrankte Menschen in Amerika leben (World Health Organization 2022). Die Prävalenz steigt deutlich innerhalb von vulnerablen Populationen mit erhöhtem Risikoverhalten. Die größte Risikogruppe stellen Patienten mit intravenösem Drogenabusus dar. Bis 1991 gehörten auch Patienten, welche Hämodialyse oder eine Transfusion von Blutprodukten erhielten zu den Hochrisikopatienten (Mauss et al., 2017).

Hinsichtlich der epidemiologischen Daten ist zu beachten, dass Neuinfektionen in 25 % der HCV-Infektionen inapparent sind und damit oft der Statistik entgehen (Mauss et al., 2017). Die Anzahl der Neuinfektionen ist allerdings in den letzten Dekaden deutlich zurückgegangen - in den USA von 230.000 Fällen pro Jahr in den 1980ern auf etwa 20.000 Neuinfektionen pro Jahr (In den darauffolgenden Dekaden) (Mauss et al., 2017). 2020 gab es 66.700 neu gemeldete Fälle der akuten Hepatitis C (Centers for Disease Control and Prevention 2022).

Der Rückgang der Neuinfektionen beruht maßgeblich auf der Reduktion von Neuinfektionen innerhalb der Hochrisikogruppe der „intravenous drug user“ (IVDU). Die Ursache ist die Praxisänderung der intravenous drug user, welche durch Informationen bezüglich der Präventionen des Humane Immundefizienz-Virus (HIV) möglich war. Insbesondere die Bereitstellung von sauberem Spritzbesteck hat hier entscheidend geholfen. Während die transfusionsbedingten Infektionen auf nahezu null zurückgegangen sind und damit keinen Einfluss mehr auf die statistischen Auswertungen haben, wurde ein leichter Anstieg bei den Neuinfektionen durch „men who have sex with men (MSM) registriert (Mauss et al., 2017). Die akute HCV-Infektion wird innerhalb der

HIV-positiven Patienten mit dem Risikoprofil MSM weiterhin als Epidemie eingestuft. (Mauss et al., 2017).

1.3 Transmission

Der Großteil der Patienten in Europa und den USA infiziert sich mit HCV parenteral, zum Beispiel über Bluttransfusionen und IVDU. Mit absteigender Häufigkeit hat man folgende Risikofaktoren bei HCV-positiven Blutspendern eruieren können:

- IVDU
- Bluttransfusionen
- Geschlechtsverkehr mit IVDU
- Gefängnisaufenthalt über drei Tage
- religiös bedingte Verstümmelungen
- Verletzungen durch blutige Gegenstände
- Piercing
- Injektion von Immunglobuline

(Mauss et al., 2017)

1.3.1 IVDU

IVDU stellt die häufigste Ursache für akute HCV-Infektionen dar. Die Seroprävalenz von HCV-Antikörpern liegt bei „people who inject drugs (PWID)“ bei bis zu 70 %, wobei diese durch regionale Differenzen sowie durch Risikoverhalten und sozioökonomischen Status bedingten Schwankungen unterworfen sind (Mauss et al., 2020). Die Häufigkeit von HCV-Infektionen ist zudem mit dem anamnestischen Konsum von Freizeitdrogen wie zum Beispiel Methamphetaminen in Verbindung mit Geschlechtsverkehr assoziiert. Wahrscheinlich ist die Übertragung hier durch den gemeinsamen Gebrauch der Nutzgegenstände bedingt. Diese Resultate könnten auch das erhöhte Auftreten von akuten HCV-Infektionen bei HIV-positiven MSM erklären (Schmidt et al., 2011). Die WHO wie auch das Centers for Disease Control and Prevention (CDC) erkennen Geschlechtsverkehr als Übertragungsweg für das HCV an (Mauss et al., 2017).

1.3.2 Blutprodukte

In der Vergangenheit stellte die Bluttransfusion das höchste Risiko für eine Übertragung des HCV dar. In einigen Kohortenstudien vor den neunziger Jahren zeigten sich bei Patienten, welche eine Transfusion von Blutprodukten erhielten, Werte mit Übertragungsraten von 10 % oder mehr (Mauss et al., 2017). Andere Kohortenstudien zeigten bei Patientengruppen, welche multiple Bluttransfusionen erhielten, beispielsweise Hämophiliepatienten, dass eine Infektionswahrscheinlichkeit von bis zu 90 % vorlag. Blutspender werden seit Anfang der neunziger Jahre auf HCV-Antikörper und HCV-ribonucleic acid (RNA) getestet. Das Risiko, sich durch Bluttransfusionen mit HCV zu infizieren, ist durch die Einführungen dieser Methoden drastisch auf etwa 0,002 % bis 0,001 % gesunken (Mauss et al., 2017). Für Hämophiliepatienten war die Entdeckung der rekombinanten Gerinnungsfaktoren ein entscheidender Grund, die Häufigkeiten von Transfusionen und damit auch das Neuauftreten von HCV-Infektionen zu minimieren (Mauss et al., 2017).

1.3.3 Organtransplantation

Bezüglich der Ansteckungsgefahr bei Transplantationen ergibt sich mit 30 – 70 % ein hohes Infektionsrisiko für Patienten, welche ein Organ von einem Hepatitis C-positiven Patienten erhalten (Mauss et al., 2017; Pereira et al., 1991; Roth et al., 1994). Aufgrund dieser hohen Infektionsgefahr sind HCV-Screening und Selektionsverfahren fester Bestandteil von Transplantationsvergabeinstitutionen. (Mauss et al., 2017).

1.3.4 Übertragung durch Geschlechtsverkehr

Generell ist eine Übertragung von HCV bei sexuellem Kontakt möglich, zwischen heterosexuellen Paaren aber unwahrscheinlich.

Die Bestimmung des exakten Risikos für die Infektion bei monogamen, heterosexuellen Paaren ist komplex. Untersuchungsergebnisse einiger prospektiver Kohortenstudien haben gezeigt, dass das Langzeitinfektionsrisiko für monogame Langzeitbeziehungen mit 0,01 % oder weniger sehr gering ist (Vandelli et al., 2004). Faktoren, welche das Risiko

primär beeinflussen, sind eine hohe Anzahl an Sexualpartnern, das anamnestische Vorliegen von Geschlechtskrankheiten, Sexpraktiken, welche mit einem erhöhten Blutungs- und Verletzungsrisiko einhergehen, sowie der Geschlechtsverkehr ohne Kondom. Inwiefern eine zugrundeliegende HIV-Infektion das Risiko einer Ansteckung beeinflusst, ist nicht geklärt. Oftmals ist es schwierig zu ergründen, inwiefern der zu untersuchende Risikofaktor entscheidend für Ansteckung war oder ist (Mauss et al., 2017).

Das vermehrte Auftreten von akuten Hepatitis C-Infektionen bei MSM in einigen europäischen und amerikanischen Städten rückte die Übertragung durch Geschlechtsverkehr erneut in den Fokus (Boesecke et al., 2015). Da die Möglichkeit der Übertragung von HCV durch Geschlechtsverkehr besteht, ist anzunehmen, dass die Nutzung von Kondomen dieses Risiko senken kann. Identifizierte Risikofaktoren für MSM sind vor allem analer Geschlechtsverkehr, Fisting, eine hohe Anzahl an Geschlechtspartnern in kurzer Zeit, begleitende Geschlechterkrankungen wie HIV sowie der Konsum von Freizeitdrogen (Danta et al., 2007, Schmidt et al., 2011). Entsprechend dieser Beobachtungen liegt die Seroprävalenz von HCV bei MSM in Europa zwischen 4 und 8 Prozent und ist damit höher als die allgemeine HCV-Prävalenz der europäischen Population (Mauss et al., 2017). Hieraus ergibt sich, dass Patienten mit einer akuten oder chronischen HCV-Infektion auf eine mögliche Übertragung durch Geschlechtsverkehr hingewiesen werden sollten, auch wenn dieses Risiko bei heterosexuellen Beziehungen sehr gering ist. Obwohl es wahrscheinlich ist, dass die Nutzung eines Kondoms beim Geschlechtsverkehr das Risiko einer Infektion durch HCV senkt, gibt es in den meisten Ländern dennoch keine allgemeine Empfehlung, geschützten Geschlechtsverkehr innerhalb von stabilen monogamen heterosexuellen Beziehungen zu praktizieren. Das Transmissionsrisiko für HCV, aber auch für andere Geschlechtskrankheiten, ist bei MSM deutlich erhöht. Safer Sex Praktiken und Beratung bei IVDU wird für die Betroffenen empfohlen (Mauss et al., 2017).

1.3.5 Perinatale Übertragung

Das Übertragungsrisiko für das HCV auf das Neugeborene bei HCV-positiver Mutter liegt bei etwa 5 % (Ohto et al., 1994). Allerdings steigt dieses Risiko bei Müttern mit

vorliegender HIV-Koinfektion in Abhängigkeit von der damit einhergehenden Immunsuppression auf bis zu 10 % (Pembrey et al., 2005). Bis heute gibt es keine spezifischen Maßnahmen, um einer perinatalen Infektion vorzubeugen (Pembrey et al., 2005). So hat sich auch der Kaiserschnitt nicht als Maßnahme zu Reduktion des Übertragungsrisikos erwiesen. Hingegen stellt das Stillen mit Muttermilch an der Brust für die Neugeborenen kein Risiko für die Übertragung des HCV dar. Für eine Frühdiagnostik zur Abklärung von Neugeborenen auf das HCV ist das Überprüfen auf das Vorhandensein von HCV-RNA notwendig, da HCV-Antikörper passiv von der Mutter übernommen werden (Pembrey et al., 2005).

1.3.6 Hämodialyse

Patienten, welche eine Hämodialyse erhalten, haben grundsätzlich ein erhöhtes Risiko eine Hepatitis C-Infektion zu erleiden. Die Prävalenz von HCV-Antikörpern liegt bei diesen Patienten bei ca. 13,5 % mit Tendenz zur Zunahme (Fissell et al., 2004). Für Dialysepatienten konnte eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden. Zu diesen gehören Dialysedauer, HCV-Prävalenz im jeweiligen Dialysezentrum, Dialyseart und das gleichzeitige Durchführen einer Bluttransfusion (Mauss et al., 2017).

1.3.7 Nadelstichverletzung

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Mitarbeiter im Gesundheitswesen, sich durch Nadelstichverletzungen mit dem HCV zu infizieren. Die Inzidenz für eine Serokonversion nach Nadelstichverletzung liegt bei weniger als 2 % (Centers for Disease Control and Prevention 2001). Der Kontakt mit von HCV kontaminierten Substanzen mit intakter Haut konnte im Vergleich hierzu nicht mit einer HCV-Übertragung in Verbindung gebracht werden (Centers for Disease Control and Prevention 2001).

1.3.8 Weitere seltene Übertragungsformen

Weitere Übertragungsformen sind vor allem kutane Manipulationen, bei welchen mit HCV kontaminierte Materialien genutzt wurden. Dazu gehörten z.B. das Tätowieren und das Stechen von Piercings (Haley und Fischer 2001). Nicht klar ist allerdings, inwiefern die Ansteckungen auf die Prozeduren oder auf eventuell HCV-positive Teilnehmer zurückzuführen ist. Dennoch ist die Häufigkeit der Ansteckung so gering, dass Personen, welche sich diesen Prozeduren unterziehen, grundsätzlich kein erhöhtes Risiko für eine Ansteckung mit HCV aufweisen (Mauss et al., 2017).

1.4 Krankheitsverlauf und klinische Manifestationen

Der Krankheitsverlauf variiert sehr in Abhängigkeit vom Vorliegen einer akuten oder einer chronischen Hepatitis C. So präsentiert sich die akute Hepatitis in den meisten Fällen asymptomatisch (World Health Organization 2022), entwickelt sich jedoch in 75 % der Fälle zu einer chronischen Hepatitis C. Die klinische Manifestation der chronischen Hepatitis reicht von asymptomatisch bis zur Zirrhose, einschließlich der möglichen Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (World Health Organization 2022).

1.4.1 Akute HCV

Eine akute HCV-Infektion zeigt nach Inokulation eine variable Inkubationszeit. Nach einigen Tagen bis acht Wochen nach Inkubation lässt sich in der Regel HCV-RNA in Blut oder Leber mittels polymerase chain reaction (PCR) nachweisen. Erhöhungen der Aminotransferase variieren zwischen den Individuen. Typischerweise zeigt sich eine Erhöhung der Aminotransferase zwischen Woche sechs und zwölf nach Inkubation. Die erreichten Werte entsprechen in der Regel dem zehnfachen bis dreißigfachen des Ausgangswertes (typischerweise etwa 800 U/ L). Antikörper lassen sich normalerweise erst acht Wochen nach Infektionsbeginn nachweisen (Mauss et al., 2017).

Der Großteil der Infektionen verläuft asymptomatisch, inapparent oder zeigt einen milden Verlauf. Ein mögliches Symptom ist ein Ikterus, welcher sich aber nur bei weniger als 25 % der Patienten zeigt (Mauss et al., 2017). Für Hochrisikogruppen wie HIV-positive MSM

empfeht sich eine regelmäßige Testung auf das Vorliegen einer akuten HCV-Infektion. Hierzu sollte immer die HCV-RNA per PCR herangezogen werden, da die Möglichkeit besteht, dass aufgrund einer verspäteten Serokonversion keine Antikörper gebildet werden. Dies gilt vor allem für HIV/ HCV-koinfizierte Patienten (Mauss et al., 2017).

Weitere Symptome, welche im Rahmen einer akuten HCV-Infektion auftreten können, ähneln solchen, die auch bei anderen Formen der viralen Hepatitiden möglich sind wie beispielsweise Unwohlsein, Übelkeit und abdominale Schmerzen im rechten oberen Quadranten. Diese Symptome halten etwa zwei bis zwölf Wochen an. In 40 % der Fälle normalisieren sich mit dem Verschwinden der Symptome auch die erhöhten Aminotransferasewerte. 20 % der Patienten, welche eine Normalisierung der Aminotransferasewerte erfahren, erlangen auch eine Heilung anzeigende HCV-RNA-Negativierung. Ein fulminantes Leberversagen auf Basis einer akuten Hepatitis C-Infektion ist sehr selten und scheint häufiger bei Patienten, welche zusätzlich an einer zugrundeliegenden Hepatitis B-Infektion leiden, vorzukommen (Mauss et al., 2017)

1.4.2 Chronische HCV

Das Risiko, dass sich eine chronische HCV-Infektion mit persistierender HCV-Replikation entwickelt, ist mit ca. 70 % recht hoch (World Health Organization 2022). Kinder entwickeln lediglich in 50 bis 60 % der Fälle eine chronische HCV-Infektion (Mauss et al., 2017). Die chronische Hepatitis C ist definiert als eine virale Persistenz über sechs Monate. Die Chancen auf eine Spontanheilung sind nach einmal entwickelter chronischer Hepatitis C sehr gering (Mauss et al., 2017).

Der Grund für die häufige Entwicklung einer chronischen HCV-Infektion aus einer akuten HCV-Infektion ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Genetische Diversität sowie häufige Virusmutationen erlauben es dem Virus mit hoher Wahrscheinlichkeit, dem Immunsystem zu entgehen. Viele Faktoren, die entscheidend zur Viruselimination beitragen, wurden bereits entdeckt. Dazu gehören die für das HCV-spezifischen cluster of Differentiation (CD) 4 T-Zell- und natürliche Killerzellen (NK) -Zellantworten, hohe neutralisierende Antikörpertiter, welche an Strukturproteine des HCV binden, sowie Interleukin (IL) 28B Genpolymorphismus und spezifische HLA-DRB1 und DQB1 Allele (Mauss et al., 2017; Rauch et al., 2010; Thomas et al., 2009). Die starken Schwankungen

bezüglich der Chronifizierung bei unterschiedlichen ethnischen Populationen scheinen auf die Verteilung der wirtsgenotypischen Unterschiede wie beim IL28B zurückzugehen (Ge et al., 2009).

Die meisten Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sind asymptomatisch oder präsentieren nur eine milde Verlaufsform, solange sich keine Leberzirrhose manifestiert hat (Mauss et al., 2017). Die häufigsten Symptome sind Müdigkeit und Erschöpfung. Dazu kommen seltener Übelkeit, Schwäche, Myalgien, Arthralgien und Gewichtsverlust. Geistige Beeinträchtigungen wurden ebenfalls mit chronischen HCV-Infektionen assoziiert beobachtet. Es handelt sich hierbei um nicht spezifische Symptome, welche keinen Hinweis auf Schwere oder Aktivität der Erkrankung zulassen (Mauss et al., 2017). Sehr oft werden die Symptome von anderen zugrundeliegenden Erkrankungen wie Depressionen verursacht, wobei die Differenzierung sehr schwierig ist. Müdigkeit und Erschöpfung sind sehr häufige Beschwerden anderer Erkrankungen und zeigen sich auch bei völlig gesunden Patienten (einschließlich gesunder Kontrollgruppen in klinischen Studien) (Mauss et al., 2017).

Die Aminotransferasewerte können im Verlauf der chronischen HCV-Infektion erheblich schwanken. Während der Großteil der HCV-Patienten nur eine gering veränderte ALT aufweist, zeigen ein Drittel der chronisch Infizierten keine Veränderungen der Aminotransferase (Martinot-Peignoux et al., 2001; Puoti et al., 2002). 25 % der Patienten zeigen eine ALT-Erhöpfung um das Zwei- bis Fünffache. Ein Anstieg der ALT-Werte um das Zehnfache der Höchstwerte sind selten (Mauss et al., 2017).

Aminotransferasewerte und Leberhistologie korrelieren unzureichend. So zeigen Patienten mit normalen ALT-Werten beim Großteil der Proben chronische Entzündung im histopathologischen Korrelat (Mauss et al., 2017). Eine Normalisierung der Aminotransferase nach einer Interferontherapie ist nicht notwendigerweise ein Zeichen für eine histopathologische Verbesserung des Gewebes (Mauss et al., 2017). Die chronische Hepatitis C führt im Verlauf zu einer zunehmenden Leberfibrose. 16 % der Patienten entwickeln über einen Zeitraum von 20 Jahren eine Leberzirrhose und haben damit ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensationen und hepatozelluläre Karzinome (Sanjiv und Pockros 2023)

1.4.3 Extrahepatische Manifestationen

Etwa 30 bis 40 % der Patienten, welche an einer chronischen HCV-Infektion leiden, weisen extrahepatische Manifestationen auf (Mauss et al., 2017). Andere langfristig angelegte Kohortenstudien zeigen eine Häufigkeit über 70 % (Cacoub et al., 2000; Cacoub et al., 1999). Oftmals sind die extrahepatischen Manifestationen die Ursache für die ersten und einzigen Symptome der chronischen HCV-Infektion. Eine HCV-Infektion sollte bei Patienten mit nicht spezifischer chronischer Erschöpfung und/ oder rheumatischen, hämatologischen, endokrinen oder dermatologischen Veränderungen ausgeschlossen werden. Auch wenn die Pathogenese der extrahepatischen Manifestationen in ihrer Gänze noch nicht erforscht wurde, legen die meisten Studien das Vorliegen von Kryoglobulinämien, molekularer Mimikry und nicht kryoglobulinämische immunologische Phänomene als ausschlaggebende Faktoren nahe (Mauss et al., 2017). Einige der extrahepatischen Manifestationen sind:

- hämatologische Manifestationen (essenzielle gemischte Kryoglobulinämie, Lymphome)
- immunologische Veränderungen (Thyreoiditis, Existenz von verschiedenen Antikörpern)
- renale Erkrankungen (membranproliferative Glomerulonephritis)
- dermatologische Erkrankungen (Porphyria cutanea tarda, Lichen ruber planus)
- Diabetes mellitus

(Mauss et al., 2017)

1.5 Taxonomie und Genetik

Das HCV, oder auch Hepacivirus hominis, gehört zur Gattung der Hepaciviren und damit zur Familie der Flaviviridae. Zu den Flaviviridae gehören weiter Viren der Gattungen Orthoflavivirus, Pegivirus und Pestivirus (International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV 2022). Der Abgleich von HCV-Nukleotidsequenzen von verschiedenen Individuen verschiedener geographischer Regionen offenbart die Existenz von sieben HCV-Genotypen mit einer hohen Anzahl von Subtypen für jeden dieser Genotypen (Smith

et al., 2014). Genotyp 7 spielt, auf Grund seiner sehr niedrigen Prävalenz, eine nur untergeordnete Rolle (Murphy et al., 2015).

1.6 Diagnostik der Hepatitis C

Die Hepatitis C wird oft zufällig oder in sehr späten Stadien identifiziert. Nur 30 bis 50 % der Patienten sind sich ihrer Erkrankung bewusst. Diese Kombination von Faktoren reduziert die Chance auf den Benefit einer frühen Therapie und die damit einhergehende Möglichkeit, weitere Übertragungen zu vermeiden (Mauss et al., 2017).

Es stehen sowohl Serologie als auch direkter Virusnachweis für den Nachweis von Hepatitis C zur Verfügung (Scott und Gretch 2007). Serologische Testungen der dritten Generation sind mit einer Sensitivität von 99 % ausreichend, wenn eine chronische Hepatitis C-Infektion vermutet wird. Positive Ergebnisse der Serologie ziehen die Überprüfung auf das Vorliegen von HCV-RNA oder, mit etwas geringerer Sensitivität, eines HCV-Core-Antigens, nach sich. Dies ermöglicht zwischen einer chronischen und einer durchgemachten/ ausgeheilten HCV-Infektion zu unterscheiden. Sollte eine akute Hepatitis C-Infektion in Betracht kommen, ist eine Serologie allein nicht ausreichend, da HCV-Antikörper erst einige Wochen nach Virustransmission gebildet werden. Hingegen ist eine HCV-RNA bereits wenige Tage nach erfolgter Infektion feststellbar. Dies macht die HCV-RNA-Testung bei der Diagnose einer akuten Hepatitis C-Infektion zur Pflicht. Bei der Bestimmung von Therapieindikation, -dauer und -erfolg spielt die HCV-RNA ebenfalls eine entscheidende Rolle (Mauss et al., 2017). Weiterhin ist die quantitative Bestimmung von HCV-RNA entscheidend bei Bestimmung der Therapiedauer vor Einleitung einer Therapie (Mauss et al., 2017).

Normalerweise wird eine quantitative HCV-RNA-Testung 12 Wochen nach Beendigung der Therapie wiederholt, um zu sehen, ob sich eine sustained virologic response (SVR) einstellt (Yoshida et al., 2014).

Die real-time PCR-Methoden haben die herkömmliche quantitative und qualitative Bestimmung von HCV-RNA weitestgehend abgelöst. Die real-time PCR kann Viruslasten zwischen 10 IU/ ml und 10 Millionen IU/ ml hochsensitiv erfassen. Nach Diagnosestellung einer Hepatitis C sollte immer der Genotyp des Virus bei allen Patienten, welche für eine Therapie in Frage kommen, ermittelt werden (Mauss et al., 2017). Morphologische Tests

wie Immunhistochemien bei in situ Hybridisierung oder PCR von Leberproben spielen wegen ihrer geringen Sensitivität und geringen Spezifität im Vergleich zu den serologischen und Nukleinsäure basierenden Verfahren bei der Diagnose von Hepatitis C, keine Rolle (Mauss et al., 2017).

1.7 Standardtherapie der chronischen Hepatitis C

Es folgt eine nähere Beschreibung der Therapieindikationen, Therapieschemata und Medikamente.

1.7.1 Therapieindikationen

Jeder Patient mit einer chronischen HCV-Infektion sollte eine antivirale Therapie erhalten. Die Patienten haben einen Benefit bezüglich Risikoreduktion für ein hepatozelluläres Karzinom, leberassoziierter Mortalität und ebenso mit Bezug auf die generelle Mortalität. Eine interferonfreie, rein orale Therapie mit direkt wirksamen antiviralen Medikamenten stellt den heutigen Goldstandard in der HCV-Behandlung dar (European Association for the Study of the Liver 2020).

1.7.2 Therapieschemata und Medikamente

Bereits vor der Entdeckung der Hepatitis C wurde für die Non-A/ Non-B Hepatitis eine Besserung des histologischen Bildes der Leber sowie der Transaminasenwerte unter Interferongabe beobachtet (Hoofnagle et al., 1986).

Die Entwicklung der ersten direct-acting antivirals (DAA) revolutionierte die Therapie der chronischen HCV-Infektion grundsätzlich. Dabei bilden die Nichtstrukturprotein (NS)_{3/4}A-Proteasen, die NS₅B-Polymerasen und der NS₅A-Replikationskomplex die Angriffspunkte für die neuen Medikamente, welche in Kombination eine besonders effektive Therapie ermöglichen. Nach der Entdeckung des HCV und der Bestimmung der HCV-RNA im Blut konnte erstmalig der Erfolg der Therapie mit Hilfe der SVR ermittelt werden (Mauss et al., 2017)

Aktuelle Therapiekonzepte

Aktuelle Therapiekonzepte orientieren sich vor allem an dem zu behandelnden Genotypen, der Verfügbarkeit von Medikamenten, dem Stadium einer gegebenenfalls vorliegenden Leberzirrhose und der Tatsache, ob der zu behandelnde Patient therapienaiv ist. Therapieregime mit Interferon (IFN) sind obsolet. Weiterhin wird ebenfalls empfohlen auf Ribavirin, wenn möglich, zu verzichten (European Association for the Study of the Liver 2018).

Die aktuellen Therapiekonzepte zeichnen sich durch ein exzellentes Sicherheitsprofil und ähnliche Wirksamkeiten aus. Aktuelle Therapiekonzepte sind Sofosbuvir/ Ledipasvir (Harvoni), Grazoprevir/ Elbasvir (Zepatier), Sofosbuvir/ Velpatasvir (Epclusa), Glecaprevir/ Pibrentasvir (Maviret) und Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir (Vosevi). Eine Vielzahl von Studien zeigen die Wirksamkeit dieser Therapieregime für die verschiedenen Genotypen des HCV. Die detaillierten Therapieempfehlungen für die einzelnen Genotypen sind in den „EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018“ zu finden (European Association for the Study of the Liver 2020).

1.7.3 Optimierung der Therapie

Zur Optimierung der HCV-Therapie müssen insbesondere die Therapiecompliance, die Behandlung von Nebenwirkungen und Komplikationen, die Medikamenteninteraktionen, sowie akute Hepatitis C-Infektionen und Patienten mit kompensierter und nicht kompensierter Leberzirrhose betrachtet werden (Mauss et al., 2017).

Therapiecompliance

Die Therapiecompliance ist ein wesentlicher Aspekt der Therapieoptimierung. Während der Interferonära galt das 80/80 Konzept. Dieses Konzept sieht vor, dass Patienten, welche mehr als 80 % der Medikation erhalten und für 80 % der geplanten Therapiezeit tatsächlich behandelt werden, als therapiecompliant eingestuft werden (Manns et al., 2006). Die Therapiecompliance ist für den Einsatz von modernen DAA von besonderer Bedeutung. Dosisreduktionen oder unregelmäßige Einnahmen gehen mit dem Risiko einer schnellen Resistenzentwicklung einher. Weiterhin führt eine Dosisreduktion von DAA zu einer Verringerung der SVR-Raten und ist somit kein geeignetes Verfahren zur

Vermeidung von Nebenwirkungen (Mauss et al., 2017). Für einige Patientengruppen ist weiterhin eine directly observed therapy (DOT) notwendig. Ein wichtiger Schritt in der Optimierung der Therapie durch Verbesserung der Therapietreue stellt zum einen die Entwicklung der nur einmal bzw. zweimal täglich einzunehmenden Therapieregime, zum anderen die erweiterten Kenntnisse über Medikamenteninteraktionen dar (Mauss et al., 2017).

Nebenwirkungen und Komplikationen der HCV-Therapie

Nebenwirkungen und Komplikationen beeinflussen die Therapietreue entscheidend. In Zeiten der IFN-Therapiekonzepte waren Knochenmarksdepression, Allgemeinzustandsreduktion, neuropsychiatrische Symptome und Autoimmunerkrankungen entscheidende Nebenwirkungen und Komplikationen. Ribavirin kann zu einer hämolytischen Anämie führen (Manns et al., 2006).

Die Einnahme von Proteaseinhibitoren (PI) ist mit Rush-Symptomen, Dysgeusien und Anämien verbunden. In der Konsequenz konnten viele Patienten vor Entwicklung der DAA-Therapiekonzepte nicht adäquat behandelt werden (Mauss et al., 2017).

DAA-Therapiekonzepte ohne IFN werden im Allgemeinen sehr gut vertragen (Höner zu Siederdisen et al., 2018). Ohne die Verwendung von Ribavirin (RBV) können diese Therapiekonzepte die patient-reported outcomes (PROs) verbessern (Younossi et al., 2016).

Behandlung der akuten HCV-Infektion

Das Ziel der Behandlung einer akuten Hepatitis C-Infektion ist nach heutigem Standard die Infektionskette zwischen Hochrisikopatienten zu unterbrechen (Mauss et al., 2017). Verschiedene Studien unterstützen Therapien über 6-8 Wochen mit DAA-Therapiekonzepten (i.e. Sofosbuvir/ Ledipasvir) bei akuter HCV-Infektion (Deterding et al., 2017). Dennoch sind die Daten weiterhin limitiert. Aktuell gibt es keine allgemeine Empfehlung bezüglich Therapieregime und Therapiedauer (Mauss et al., 2017). Weiterhin zeigen die Untersuchungen, dass Patienten mit einer HIV/ HCV-Koinfektion auf Grund niedrigerer SVR-Raten anderer Therapiekonzepte bedürfen (Rockstroh et al., 2017). Zudem besteht auch die Möglichkeit, die HCV-RNA zu beobachten. Eine spontane Ausheilung deutet sich bereits nach 4 und 12 Wochen an. Die Therapie muss aktuell

weiterhin als off-label use betrachtet werden (Mauss et al., 2017). Aktuell wird zur Therapie ein pangenotypisches DAA-Therapieregime über 8 Wochen befürwortet (European Association for the Study of the Liver 2018; European Association for the Study of the Liver 2020).

1.9 Ziel der Arbeit

Seit Einführung des Interferons als Bestandteil der Therapie für die chronische Hepatitis C-Infektion waren das ausgiebige Nebenwirkungsprofil und die damit verbundenen, häufigen Therapieabbrüche ausschlaggebende Gründe für die niedrigen SVR-Raten von 5 bis 20 % bei IFN α -Monotherapie bzw. 40 bis 50 % bei Kombinationstherapie mit IFN α und RBV (Mauss et al., 2017). Ebenso schien der lange Therapiezeitraum von bis zu 2 Jahren die Compliance der Patienten nachhaltig zu beeinträchtigen. Durch Einführung der hocheffektiven DAA mit IFN-freien Therapieschemata eröffneten sich hinsichtlich Nebenwirkungsprofil und Therapiedauer komplett neue Behandlungsmöglichkeiten (siehe oben). Die vorliegende Arbeit hat daher zum Ziel, mit Hilfe einer Kohorten-Untersuchung herauszufinden, inwieweit es im DAA-Zeitalter noch unbehandelte HCV-positive Patienten im Patientenkollektiv der Bonner Infektionsambulanz gab und welche Gründe für die fehlenden Therapien existierten.

2. Material und Methoden

Im Rahmen einer Kohortenuntersuchung wurden die Daten aller Patienten aus der Immunologische Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik I mit einer bestehenden oder stattgehabten Hepatitis C-Infektion erfasst und retrospektiv analysiert. Insgesamt konnten 397 Patienten mit nachweisbaren HCV-Antikörpern ausgewertet werden. Ziel der Datenerhebung war es, Patienten, welche im DAA-Zeitalter noch keine HCV-Therapie erhalten hatten zu identifizieren und mögliche Ursachen für die fehlende Behandlung herauszufinden.

2.1 Patientenkollektiv

Erhoben wurden die Daten aller Patienten, die in der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik I betreut wurden und bei denen HCV-Antikörper nachweisbar waren. Von den 397 untersuchten Patienten wurden jene detaillierter untersucht, welche zuletzt (zwischen dem 01.01.2016 und dem 15.06.2017) einen positiven HCV-RNA-Test aufwiesen. Die Begrenzung auf Patientendaten mit zuletzt positiven HCV-RNA-Werten auf 2016 erhöhte die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei diesen Patienten nicht um ein Lost to follow-up handelte. Von besonderer Bedeutung war die Erhebung einer möglichst genauen Chronologie der Hepatitis C-Erkrankung, da diese einen wichtigen Hinweis auf eine mögliche Nicht-Einleitung einer Therapie lieferte. Zur Erhebung der Patientendaten standen Patientenakten mit Anamnesebögen, Arztbriefe und Laborbefunde im Klinischen Arbeitsplatzsystem (KAS) zur Verfügung.

2.2 Datenerhebung

Es wurden umfangreiche Daten erhoben, um das Erkrankungsbild und damit den Zustand der Patienten hinsichtlich ihrer Hepatitis C-Infektion zu erfassen. Dabei handelte es sich um folgende Daten: Personendaten, Soziodemographische Daten, Hepatitis C-Risikofaktoren, Chronologie der Hepatitis C-Erkrankung, Therapiedetails, Details zur Transmission und zum Verlauf der Erkrankung, Begleitende HIV-Infektion, Laborwerte, Folgen der HCV-Infektion. Es wurde in der Regel, wenn sinnvoll die höchsten und niedrigsten Werte des untersuchten Variablen, sowie, Mittelwert und Standardabweichung aufgeführt.

2.2.1 Personendaten und soziodemographische Daten

Erhoben wurden Alter, Herkunft und Geschlecht der Patienten.

2.2.2 Anamnestische Daten

Anamnestisch wurden Daten bezüglich des Drogen- und Alkoholkonsums erhoben. Ebenso fand die Ermittlung der Ursache für die Ansteckung der HCV-Infektion sowie weitere Risikofaktoren statt. Weiterhin wurden mit Hilfe des Anamnesebogens und im Patientengespräch mögliche vergangene HCV-Infektionen und eine begleitende HIV-Infektion evaluiert. Ebenso wurden Daten bezüglich vergangener und aktueller Therapiekonzepte der HCV-Infektion ermittelt.

Bezüglich des Drogenabusus wurde differenziert hinsichtlich vergangener und aktueller Abhängigkeit, sowie intravenösen und nicht-intravenösen Applikationen. Erhoben wurde ebenfalls das Vorliegen eines Alkoholabusus. Der Alkoholabusus wurde definiert über den ICD-10 Code F10.- als Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2023).

Details zum Therapieverlauf der Hepatitis C wurden mit besonderem Augenmerk auf das Vorliegen vergangener und aktueller Therapien erhoben. Die verwendeten Substanzklassen wurden ebenfalls untersucht. Dabei waren auch die genauen Zeitpunkte von Therapiebeginn- und ende, sowie Therapieunterbrechungen und Complianceprobleme Teil der Erhebung.

Mit Blick auf Transmission und Verlauf der Erkrankung wurde als Infektionszeitpunkt der Moment der Erstdiagnose durch die virologische Labordiagnostik gewählt. In Zusammenschau aus Labordiagnostik und Anamnese konnte die Anzahl durchlaufener HCV-Infektionen ermittelt werden. Ebenso wurde, wenn möglich eine genaue Transmissionsursache ausgemacht und nach MSM, ungeschützten heterosexuellen Geschlechtsverkehr, Transfusionen von Blutprodukten, IVDU, endemische Verbreitung oder unklare Ursache anamnestisch klassifiziert. Bezüglich einer möglichen begleitenden HIV-Infektion wurden Laboruntersuchungen herangezogen. Ebenso konnte die aktuelle Anwendung einer antiretroviralen Therapie (ART) dokumentiert werden.

2.2.3 Labortechnische und weitere diagnostische Daten

Die aus den Patientenakten entnommenen Ergebnisse der Laboruntersuchungen wurden in Zusammenschau mit den anamnestischen Erhebungen zu einer genauen Chronologie

vergangener und aktueller HCV-Infektionen, des Subtyps des HCV, einer möglichen begleitenden HIV-Infektion, sowie des Immunstatus, Leberstatus, Gerinnungsstatus und der Viruslast zusammengesetzt.

CD4-T-Zellen, Thrombozyten und Transaminasen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die folgenden Laborparameter zur Ermittlung des immunologischen Status erfasst: absolute (Anzahl/ μ l) und relative (%) CD4-T-Zellzahl. μ l bedeutet Mikroliter. Die Lymphozytenbestimmung erfolgte mittels Durchflusszytometrie der Sysmex XN-Serie mit Flourcell WDF am Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie des Uniklinikum Bonn (UKB) unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hartmann (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Grenzwerte der CD4-T-Zellen am Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie des UKB

CD4-T-Zellen absolut	404-1612/ μ l
CD4-T-Zellen relativ	33-58 %

Ebenso erhoben worden die folgenden Laborparameter: Aspartat-Aminotransferase (AST) in units (U)/l, ALT in U/l, Thrombozyten in Anzahl - Giga (G)/l (siehe Tabelle 2).

Tab. 2: Grenzwerte der Transaminasen und Thrombozyten am Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie des UKB

AST	Frauen: 10 – 35 U/ l; Männer: 10 – 50 U/l
ALT	Frauen: 10 – 35 U/ l; Männer: 10 – 50 U/l
Thrombozyten	150 – 380 G/ l

HCV-RNA, HCV-Subtypen, HIV-RNA

Das Institut für Virologie der Universität Bonn führte die Bestimmung der HCV-RNA in IU/ml mit einer Nachweisgrenze von 12 international units (IU)/ml durch. Ebenso wurde hier auf HIV-RNA in copies (Cp)/ml mit einer Nachweisgrenze von 50 Cp/ml geprüft. Tests, die nach dem 19.03.2008 durchgeführt wurden, konnten auf Grund einer Umstellung des Testverfahrens mit einer Nachweisgrenze von 40 Cp/ml erfolgen. Die Bestimmung der HCV-Subtypen mit den relevanten Genotypen 1 bis 6, erfolgte ebenfalls im Institut für Virologie der Universität Bonn. Hierbei gilt zu beachten, dass der Genotyp

und die weitere Subklassifizierungen nicht für alle Patienten anhand der vorliegenden Patientenakten und der bis dahin durchgeführten Tests zu erheben waren.

Mit Hilfe der Bestimmung der HCV-RNA konnte eine relativ genaue Chronologie der Erkrankung ausgemacht werden, wobei für jede bereits durchgemachte Infektion lediglich der erste positive HCV-RNA-Test, der letzte positive HCV-RNA-Test und der erste negative HCV-RNA-Test ausgearbeitet wurde. Lediglich der letzte bekannte Wert des Patienten wurde in IU/ml dokumentiert.

2.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS Statistics Version 22.0 verwendet. Deskriptive Statistiken wurden mit Hilfe der Berechnung des Mittelwertes, des Medians, der Summe, der Standardabweichung sowie des Minimums oder des Maximums analysiert.

Alle Prozentangaben im Teil 3.1 beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf die 397 Patienten der Kohorte.

3. Ergebnisse

Der nachfolgende Abschnitt präsentiert die Ergebnisse der erhobenen Daten zu den ausgewerteten Patienten. Das Kapitel ist dabei in drei Abschnitte unterteilt. Der erste Teil umfasst eine Charakterisierung aller 397 Patienten, die einen positiven HCV-Antikörpernachweis hatten – gesamtes Patientenkollektiv (gPK). Untersucht wurden die im Abschnitt Methodik erklärten Variablen.

Im zweiten Abschnitt werden die 251 der 397 untersuchten Patienten vorgestellt, welche bis zum 15.06.2017 eine ausgeheilte Hepatitis C aufwiesen. Für die Patientengruppen aus Abschnitt zwei und drei werden auf die gleichen Variablen analysiert wie für die Patientengruppe aus dem ersten Abschnitt.

Im dritten Abschnitt sind die Ergebnisse derjenigen Patienten dargestellt, welche zwischen dem 01.01.2016 und dem 15.06.2017 zuletzt einen positiven Test auf HCV-RNA aufwiesen. Diese wurden als - aktuell mit Hepatitis C infizierte Patienten (aHCiP) –

definiert. Es handelt sich hierbei um 35 der 397 in Abschnitt Eins untersuchten Patienten (siehe Kapitel: 3.1.3 Infektionsdaten, Abschnitt: aktuelle HCV-RNA-Werte).

Im vierten Abschnitt der Arbeit werden die erhobenen und deskriptiv dargestellten Parameter aus den Kollektiven von Abschnitt zwei und drei auf signifikante Unterschiede geprüft.

3.1 Charakterisierung des gesamten Patientenkollektivs

Alle Prozentangaben in Teil 3.1 beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf die 397 Patienten der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

3.1.1 Demografische Daten (gPK)

In der vorliegenden Untersuchung wurden 397 Patienten (Pat.) der Bonner HCV-Kohorte analysiert. Das Kollektiv setzte sich, wie in Tabelle 3 dargestellt, aus 332 Männern (83,6 %) und 65 Frauen (16,4 %) zusammen. Dabei wiesen die Patienten ein Durchschnittsalter von 49,9 Jahren [Std.-Abw. (Standardabweichung) = 9,4 Jahre] auf, wobei der jüngste Patient 23 Jahre und der älteste 81 Jahre alt war.

Tab. 3: Verteilung Geschlecht des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Geschlecht	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
Frauen	65	16,4 %
Männer	322	83,6 %

Bei genauerer Betrachtung der Herkunftsländer lagen bei 13 der Patienten (3,3 %) keine Daten bezüglich der Herkunft vor. 307 Patienten (77,3 %) sind deutscher Herkunft. 42 Patienten (10,6 %) stammen aus anderen europäischen Ländern und 35 Patienten (8,8 %) sind nicht-europäischer Herkunft (siehe Tabelle 4).

Tab. 4: Verteilung Herkunft des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Herkunft	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
Deutschland	307	77,3 %

Andere europäische Länder	42	10,6 %
Nicht europäische Länder	35	8,8 %
Keine Daten	13	3,3 %

3.1.2 Drogenanamnese (gPK)

Bezüglich des Alkoholabusus konnten 208 Patienten (52,4 %) nicht eindeutig zugeordnet werden. Hierbei handelte es sich um Patienten, zu welchen keine Daten oder aber bei denen ein Konsum, jedoch kein klarer Missbrauch ausgemacht werden konnte. Eine eindeutige Abhängigkeit konnte bei 49 Patienten (12,3 %) diagnostiziert werden. Bei 140 Patienten (35,3 %) konnte keine Abhängigkeit nachgewiesen werden (siehe Tabelle 5).

Tab. 5: Verteilung Alkoholkonsum des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Alkoholkonsum	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
Alkoholabhängigkeit	49	12,3 %
Kein regelmäßiger (regel.) Alkoholkonsum	140	35,3 %
Keine Daten	208	52,4 %

Bezüglich anderer rauscherzeugender Substanzen galt, dass intravenöse Drogen von nicht intravenösen Drogen und ein aktiver Konsum von einem Konsum in der Vergangenheit differenziert wurde. 67 Patienten (16,8 %) waren aktive IVDU. Weitere 84 Patienten (21,2 %) waren in der Vergangenheit IVDU. 2 Patienten (0,5 %) konsumierten regelmäßig nicht intravenöse Drogen. Soweit anhand der Daten zu erheben, konsumierten keine Patienten in der Vergangenheit nicht intravenöse Drogen. 3 Patienten (0,8 %) konsumierten aktiv intravenöse- und nicht intravenöse Drogen, während nur ein Patient (0,3 %) intravenöse- und nicht intravenöse Drogen in der Vergangenheit konsumierte. Für 112 Patienten (28,1 %) lagen keine entsprechenden Daten vor. 128 Patienten (32,3 %) konsumierten weder aktiv noch in der Vergangenheit Drogen (siehe Tabelle 6).

Tab. 6: Verteilung Drogenkonsum des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Drogenkonsum	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
IVDU, aktiv	67	16,8 %
IVDU, in der Vergangenheit	84	21,2 %
Nicht intravenöse Drogen, aktiv	2	0,5 %
Nicht intravenöse Drogen, in der Vergangenheit	0	0 %
Intravenöse und nicht intravenöse Drogen, aktiv	3	0,8 %
Intravenöse und nicht intravenöse Drogen, in der Vergangenheit	1	0,3 %
Kein Konsum von Drogen	128	32,3 %
Keine Daten	112	28,1 %

3.1.3 Infektionsdaten (gPK)

Untersucht wurde die Anzahl der HCV-Infektionen der 397 Patienten. 390 Patienten (98,2 %) erlitten im Laufe ihres Lebens mindestens eine HCV-Infektion. Die verbleibenden 7 Patienten (1,8 %) hatten mindestens 2 nachvollziehbare HCV-Infektionen. Somit konnten mindesten 404 HCV-Infektionen nachgewiesen werden.

HCV-Transmissionsursache

Bei 5 Patienten (1,3 %) war die Infektionsursache unklar. Bei 108 Patienten (27,2 %) konnte MSM und entsprechende traumatische Sexualpraktiken als Infektionsursache ausgemacht werden. Men who have sex with women (MSW) war bei 17 Patienten (4,3 %) Ursache der Infektion. 114 Patienten (28,7 %) infizierten sich durch Transfusionen und Blutprodukte. Bei 151 Patienten (38,0 %) konnte intravenöser Drogenabusus als Ursache der Infektion ausgemacht werden. Bei keinem der Patienten konnte Herkunft aus einem Endemiegebiet als Haupt Risikofaktor für eine HCV-Transmission ausgemacht werden.

Bei 2 Patienten (0,5 %) war ein HCV-positives Spenderorgan Ursache der Infektion. Sie wurden somit in die Kategorie „Sonstige“ eingeordnet.

Zusammengefasst repräsentierten MSM und MSW die Infektionsursache durch Sexualverhalten mit 125 Patienten 31,5 % (siehe Tabelle 7).

Tab. 7: Verteilung Transmissionsursache des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Transmissionsursache	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
MSM	108	27,2 %
MSW	17	4,3 %
Transfusion und Blutprodukte	114	28,7 %
IVDU	151	38,0 %
Endemische Genese	0	0 %
Sonstige	2	0,5 %
Unklare Genese	5	1,3 %

HCV-Genotyp

Es folgt die Analyse der Verteilung der 6 relevanten HCV-Genotypen der 404 bekannten durchlaufenden Infektionen der 397 Patienten. Weiterhin konnte bei einigen Infektionen eine Koinfektion mit 2 Genotypen nachgewiesen werden. Bei 13 der Infektionen (3,2 %) konnte kein Genotyp zugeordnet werden. Genotyp 1 war mit 272 nachgewiesenen Infektionen der am häufigsten vertretene Genotyp im Patienten-Kollektiv (66,5 %). Genotyp 2 wurde in 33 Fällen nachgewiesen (8,1 %). Am zweithäufigsten wurde Genotyp 3 mit 58 Infektionen (14,2 %) registriert, Genotyp 4 in 45 Fällen (11 %) und Genotyp 5 lediglich in einem Fall (0,2 %), während ein Genotyp 6 bei keinem Patienten gefunden wurde (siehe Tabelle 8).

Tab. 8: Verteilung Genotypen des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Genotypen	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
Genotyp 1	272	66,5 %
Genotyp 2	33	8,1 %

Genotyp 3	58	14,2 %
Genotyp 4	45	11 %
Genotyp 5	1	0,2 %
Genotyp 6	0	0 %
Keine Daten	13	3,2 %

Aktuelle HCV-RNA-Werte

Zwischen dem 01.01.2016 und dem 15.06.2017 konnte bei 35 Patienten (8,8 %) zuletzt ein positiver HCV-RNA-Test nachgewiesen werden. Die verbleibenden 362 Patienten (91,2 %) zeigten zu diesem Zeitpunkt bereits eine negative bzw. nicht nachweisbare HCV-RNA oder es lagen nach dem 01.01.2016 keine HCV-RNA-Werte vor.

3.1.4 Daten zur Therapie (gPK)

Therapieansätze

Es wurden alle Therapieansätze unabhängig von der Anzahl der Infektionen bestimmt. Dabei lagen für 12 Patienten (3 %) keine Daten über eine Therapie vor. Die höchste Anzahl an Therapieansätzen für einen Patienten lag bei 5, während die niedrigste Anzahl bei 0 Therapieansätzen lag. 150 Patienten (37,8 %) erhielten keine Therapie. Bei diesen Patienten handelt es sich in der Regel um einen Lost to follow-up, Exitus letalis, sowie um spontan ausgeheilte akute oder chronische Hepatitis C-Infektionen. Des Weiteren wurden teilweise auch HCV-Patienten zur zweiten Meinung vorgestellt, die dann nach Bestätigung einer HCV-Behandlungsindikation vom zuweisenden Kollegen behandelt wurden. 170 der Patienten (42,8 %) durchliefen einen Therapieversuch. Bei 51 Patienten (12,8 %) konnten 2 Therapieversuche verzeichnet werden, während 11 Patienten (2,8 %) 3 Therapieversuche durchliefen. Weitere 2 Patienten (0,5 %) durchliefen 4 Therapieversuche. Lediglich ein Patient (0,3 %) erhielt 5 Therapieversuche. Die Gründe für die mehrfachen Therapieversuche waren sehr divers und werden im weiteren Verlauf der Arbeit noch näher erörtert. Insgesamt konnten 318 Therapieversuche nachgewiesen werden (siehe Tabelle 9).

Tab. 9: Verteilung Anzahl der Therapieversuche des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Therapieversuche	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
0 Therapieversuche	150	37,8 %
1 Therapieversuch	170	42,8 %
2 Therapieversuche	51	12,8 %
3 Therapieversuche	11	2,8 %
4 Therapieversuche	2	0,5 %
5 Therapieversuche	1	0,3 %
Keine Daten	12	3 %

Therapieabbrüche

Es wurden Daten bezüglich der vorzeitigen Beendigung einer Therapie ermittelt. Die Gründe für die verfrühte Beendigung einer Therapie waren Exitus letales, Incompliance bei der Medikamenteneinnahme, Nebenwirkungen, non-response und „viral Breakthroughs“. Per definitionem gehört der Relapse nicht zu einem vorzeitigen Abbruch einer HCV-Therapie, sondern entspricht der erneuten Detektion von HCV-RNA innerhalb von 12 Wochen nach korrekter Beendigung der Therapie. Somit ist der fehlende vorzeitige Therapieabbruch nicht mit einer Ausheilung gleichbedeutend. Eine genauere Betrachtung der erfolgreichen Therapiebeendigungen erfolgt im nachfolgenden Kapitel. Insgesamt gab es 60 Patienten (15,1 %), welche mindestens eine Therapie abbrachen. 51 dieser Patienten (85 %), welche mindestens eine Therapie abbrachen, taten dies ein Mal. 7 Patienten (11,6 %), welche mindestens eine Therapie abbrachen, brachen 2 Therapieansätze ab. Lediglich ein Patient (1,7 %), welcher mindestens eine Therapie abbrach, brach 3 Therapieansätze ab. 4 Therapieabbrüche gab es ebenfalls von nur einem Patienten (1,7 %). 171 Patienten (43,1 %) beendeten ihr Therapie ohne vorzeitigen Abbruch. Für 14 Patienten lagen keine Daten bezüglich der Anzahl der Therapieabbrüche vor, bei 12 von ihnen war dies allerdings der Fall, weil nicht ausreichend Daten zu den Therapieversuchen dieser Patienten vorlagen (siehe oben). Insgesamt wurden somit 72 Therapieversuche abgebrochen. Im Schnitt brachen somit 0,18 Patienten mindestens

einen Therapieversuch ab, während 0,23 der Therapieversuche vorzeitig beendet wurden (siehe Tabelle 10).

Tab. 10: Verteilung Anzahl der Therapieabbrüche des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Therapieabbrüche	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
Mind. 1 Therapieabbruch	60	100 %
1 Therapieabbruch	51	85 %
2 Therapieabbrüche	7	11,6 %
3 Therapieabbrüche	1	1,7 %
4 Therapieabbrüche	1	1,7 %

3.1.5 Complianceprobleme (gPK)

Anhand der vorliegenden Daten wurden Informationen zu Complianceproblemen der Patienten bezüglich ihrer HCV-Infektion erhoben. Dazu gehören Aspekte, welche die Betreuung der Patienten einschränkten, aber nicht zwangsläufig die Qualität der Therapie beeinflussten, wie fehlende regelmäßige Terminwahrnehmung und Aggressivität. Ebenso führten komplexe psychische Störungen wie Depressionen und paranoide Schizophrenien zu Complianceproblemen, aber nicht zwangsläufig zu eingeschränkten Therapieoptionen. Dem gegenüber standen Complianceprobleme, welche direkt die Therapie beeinflussten und häufig zu Therapieabbrüchen führten oder das Einleiten einer Therapie unmöglich machten. Dazu gehörten vor allem das eigenständige Absetzen der Medikamente und die fehlende regelmäßige Einnahme der Medikamente. Einige Patienten lehnten eine mögliche Therapie bewusst ab. Ebenfalls schränkte eine ART-Incompliance die Möglichkeit der Behandlung der HCV-Infektion ein. Weitere Aspekte wie komplexe sozioökonomische Verhältnisse der Patienten waren hierbei ebenfalls zu berücksichtigen. Auch der aktive IVDU und Alkoholmissbrauch schränkten die Compliance deutlich ein und wurden auf Grund ihrer besonderen Bedeutung separat untersucht (siehe oben). Patienten, bei denen keine schriftlichen Hinweise zur Incompliance dokumentiert waren, wurden als compliant interpretiert. Insgesamt wurden Complianceprobleme, wie die oben beschriebenen, bei 77 Patienten (19,4 %) des

Kollektivs identifiziert. 320 Patienten (80,6 %) wiesen keine Complianceprobleme während ihrer Betreuung auf. Bei genauerer Betrachtung der 77 Patienten mit Complianceproblemen wurde ersichtlich, dass 53 der Patienten mit Complianceproblemen (68,8 % der Patienten mit Complianceproblemen) keine Therapie erhielten. 11 Patienten (14,3 % der Patienten mit Complianceproblemen) erhielten eine Therapie ohne Therapieabbruch. Die verbleibenden 13 Patienten (16,9 % der Patienten mit Complianceproblemen) wiesen Therapieabbrüche auf. Davon beendeten 3 Patienten sogar wiederholt vorzeitig ihre Therapieversuche (siehe Tabelle 11).

Tab. 11: Verteilung Complianceprobleme des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie:	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
Complianceprobleme	77	100 %
Complianceprobleme ohne Therapie	53	68,8 %
Complianceprobleme ohne Therapieabbruch	11	14,3 %
Complianceprobleme mit Therapieabbruch	13	16,9 %

Outcome

Dieser Abschnitt betrachtet den letzten bekannten Behandlungsstand der Patienten genauer. So wurden Patienten, welche bis zum 01.01.2016 zuletzt einen positiven HCV-RNA-Test aufwiesen ohne bis zum 15.06.2017 (cut-off date) erneut vorstellig gewesen zu sein, als „*Lost to follow up*“ oder „*Exitus letalis*“ klassifiziert. Als „*Exitus letalis*“ konnten nur solche Patienten kategorisiert werden, welche im Uniklinikum Bonn verstarben. Patienten, die nach dem 01.01.2016 zuletzt einen positiven HCV-RNA-Test aufwiesen, wurden als „*aktuell positiv*“, oder „*aktuell in Behandlung*“ klassifiziert und werden in den Kapiteln 3.2 und 3.3 genauer analysiert. Patienten, welche in der Vergangenheit einen positiven HCV-RNA-Test aufwiesen, zuletzt aber negative Werte hatten, wurden nach „spontan ausgeheilte akute Hepatitis C“, „spontan ausgeheilte chronische Hepatitis C“ oder „durch Therapie geheilt“ kategorisiert. Kapitel 3.1.3 zeigte, dass 35 Patienten nach dem

01.01.2016 positive HCV-RNA-Werte besaßen. 3 dieser Patienten befanden sich am cut-off date in Behandlung, während die verbleibenden 32 Patienten am cut-off date keine Therapie erhielten. 11 Patienten (2,8 %) aus der Kohorte konnten keiner Kategorie zugeordnet werden. 195 Patienten (49,1 %) wurden durch Therapie geheilt, während 21 Patienten (5,3 %) ihre chronische- und 35 Patienten (8,8 %) ihre akute Hepatitis C-Infektion spontan ausheilten. Als „Lost to follow up“ wurden 98 Patienten (24,7 %) registriert, während lediglich 2 Patienten (0,5 %) als „Exitus letales“ registriert wurden (siehe Tabelle 12).

Tab. 12: Verteilung Therapieoutcome des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Outcome	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
aHCiP	35	8,8 %
Durch Therapie geheilt	195	49,1 %
Spontan ausgeheilt	56	14,1 %
Lost to follow up	98	24,7 %
Exitus letalis	2	0,5 %
Keine Daten	11	2,8 %

Verwendete Substanzen

Von besonderem Interesse bei der Erhebung der verwendeten Medikamente war, ob es sich dabei um ein auf Interferon oder auf moderne DAA-Substanzen basierendes Therapiekonzept handelte. Zunächst sollte untersucht werden, mit welchen Therapiekonzepten tatsächlich eine Heilung erreicht werden konnte. Dabei wurde das gesamte Kollektiv untersucht. Ein nicht zu vernachlässigender Anteil der untersuchten Patienten wurde dabei vor der Einführung modernen DAA-Substanzen geheilt. Zu den auf Interferon basierenden Therapiekonzepten gehörten die Interferon-Monotherapien mit Interferon α -2b und Interferon α -2a sowie IFN-Kombinationsschemata mit Ribavirin. Als DAA-Therapiekonzept wurden alle Therapieschemata klassifiziert, welche eine oder mehrere DAA-Substanzen unabhängig von Ribavirin als Zusatz und kein Interferon nutzten. Kombinationstherapien aus einer oder mehreren DAA-Substanzen mit Interferon wurden separat erfasst. Wie oben in dem Abschnitt Outcome demonstriert, wurden 191 Patienten (48,1 %) nicht durch eine Therapie geheilt. Bei weiteren 11 Patienten (2,8 %)

war der Outcome unbekannt. Tabelle 13 zeigt, dass bei den verbleibenden 195 Patienten (49,2 %) bei 9 Patienten (2,3 %) eine Heilung durch Therapie verifiziert werden konnte. Die verwendeten Substanzen konnten nicht identifiziert werden. 72 Patienten (18,1 %) konnten durch eine auf Interferon basierende Therapie geheilt werden. Eine Heilung durch auf DAA basierenden Therapiekonzepte konnte bei 105 Patienten (26,4 %) erreicht werden. Eine Kombinationstherapie aus Interferon und DAA-Medikamenten führte bei 8 Patienten (2 %) zu einer Heilung. Ein Patient (0,3 %) wurde durch eine Lebertransplantation geheilt und der Kategorie „sonstige“ zugeordnet (siehe Tabelle 13).

Tab. 13: Verteilung verwendete Substanzklassen des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Verwendete Substanzen	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (absolut)
Durch Therapie geheilt	195	49,1 %
Therapieschema mit unklaren Substanzen	9	2,3 %
Therapieschema mit IFN (+RBV)	72	18,1 %
Therapieschema mit DAA	105	26,4 %
Therapieschema mit IFN und DAA	8	2 %
Sonstige	1	0,3 %

In dem Abschnitt „Therapieabbrüche“ wurde bereits dargelegt, dass insgesamt 72 Therapien abgebrochen wurden. Die Relapsen mitgezählt, gab es insgesamt 97 frustrane Therapieversuche. Dabei wurden 12 Patienten, welche mit Interferon geheilt wurden, zuvor bereits mit Interferon frustran therapiert. 32 Patienten, welche mit einem modernen DAA-Therapiekonzept geheilt wurden, erhielten zuvor einen, zwei oder drei erfolglose Therapieversuche mit Interferon. Lediglich ein Patient wurde mit einem DAA-Therapieschema geheilt und zuvor mit einem Interferon-DAA-Kombinationskonzept erfolglos therapiert. Ein weiterer Patient wurde zusätzlich zuvor mit einem Interferon-Schema therapiert. Ein durch DAA-Medikamente geheilter Patient erhielt zuvor bereits

einen Therapieversuch mit einem auf Interferon basierendem Medikament sowie einen weiteren Versuch mit einem auf DAA-Substanzen basierendem Therapieschema. Bei einem mit DAA-Medikamenten geheilten Patienten sind die zuvor genutzten Substanzen unbekannt. 6 Patienten, welche mit einer Kombinationstherapie aus IFN und DAA geheilt wurden, waren mit IFN vorthherapiert. Von 3 Patienten, welche mit unbekannter Substanz geheilt wurden, waren 2 mit IFN und einer mit einem IFN-DAA-Kombinationsschema vorthherapiert. 13 Patienten, welche als „Lost to follow-up“ klassifiziert wurden, waren mit IFN frustan vorthherapiert. Der durch Lebertransplantation geheilte Patient war bereits mit IFN vorthherapiert. 2 der aktuell positiven Hepatitis C-Patienten erhielten bereits 2 frustane Therapieversuche mit auf DAA-Substanzen basierendem Therapiekonzepten.

3.1.6 Begleitende HIV-Infektion (gPK)

In der Gesamtkohorte waren 385 Patienten (97 %) HIV-positiv. Bei den eingeschlossenen HIV-Patienten erhielten 319 (84,2 % der HIV-positiven Patienten) eine ART.

3.1.7 Immunstatus (gPK)

Die Bewertung des Immunstatus erfolgt auf Basis der CD4-T-Zellen. Jene Patienten ohne begleitende HIV-Koinfektion wurden in den weiteren Ausführungen der Kategorie „keine Daten/ HCV-Monoinfektion“ zugeordnet. Wie in Tabelle 14 ersichtlich, wies hierbei ein Großteil der Patienten (54,9 %) einen kompensierten Immunstatus mit über 499 CD4-Zellen/ μl auf. 34 % wiesen einen reduzierten Immunstatus mit Zellzahlen zwischen 200 und 499 CD4-Zellen/ μl auf. Weitere 8,1 % zeigten eine erhebliche Immunschwäche mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μl . Bei 3 % der Patienten lagen nicht ausreichend Daten zur Bewertung vor. Hierbei lag der Mittelwert bei 590,8 CD4-Zellen/ μl [Std.-Abw. = 305,5 CD4-Zellen/ μl], wobei der höchste gemessene Wert 2421 CD4-Zellen/ μl und der niedrigste gemessene Wert 5 CD4-Zellen/ μl betrug.

Tab. 14: Verteilung CD4-Zellzahlen des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: CD4-Zellzahl/ sonstige	Anzahl (Anz.) Der Patienten (absolut)	Anz. Der Patienten (relativ)
>499/ μ l	218	54,9 %
200-499/ μ l	135	34,0 %
<200/ μ l	32	8,1 %
Keine Daten/ HCV- Monoinfektion	12	3,0 %

3.1.8 Leberstatus (gPK)

Die Beurteilung des Leberstatus erfolgte durch Analyse der Transaminasen, des Fibroscans und durch das Überprüfen auf das Vorliegen eines HCCs.

Transaminasen

Zur genaueren Untersuchung der Transaminasen wurde der letzte vorliegende Wert von AST und ALT für jeden Patienten betrachtet. Bei der Analyse galt es zu beachten, dass bei der Datenerhebung für Frauen und Männer unterschiedliche Grenzwerte für die Transaminasen galten. Die Grenzwerte (GW) lagen für Frauen für AST und ALT bei 10-35 U/ l und für Männer für AST und ALT bei 10-50 U/ l. Bezüglich der AST lagen für 16 der Patienten (4 %) nicht ausreichend Daten zur Beurteilung vor. 310 der Patienten (78,1 %) wiesen einen AST-Wert innerhalb der Grenzwerte auf. Folglich zeigten nur 71 der Patienten (17,9 %) eine Erhöhung der AST mit pathologischer Wertigkeit auf (siehe Tabelle 15).

Tab. 15: Verteilung AST-Werte des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: AST-Werte/ sonstige	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
Frauen: 10-35 U/l;	310	78,1 %

Männer: 10-50 U/l		
Frauen: >35 U/l; Männer: >50 U/l	71	17,9 %
Keine Daten	16	4 %

Der Mittelwert lag bei 51,3 U/l [Std.-Abw. = 146,7 U/l], wobei der höchste gemessene Wert 2183 U/l und der niedrigste gemessene Wert 10 U/l betrug. Bei der ALT gab es für 7 Patienten (1,7 %) keine Daten. 291 Patienten (73,3 %) wiesen Normalwerte auf. Bei 99 Patienten (25 %) lagen die Ergebnisse über den Grenzwerten (siehe Tabelle 16).

Tab. 16: Verteilung ALT-Werte des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: ALT-Werte/ sonstige	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
Frauen: 10-35 U/l; Männer: 10-50 U/l	291	73,3 %
Frauen: >35 U/l; Männer: >50 U/l	99	25 %
Keine Daten	7	1,7 %

Der Mittelwert lag bei 49 U/l [Std.-Abw. = 65,6 U/l], wobei der höchste gemessene Wert 616 U/l und der niedrigste gemessene Wert 10 U/l betrug.

Thrombozyten

Zur Interpretation der Thrombozytenzahlen wurden die Grenzwerte 150 G/l und 380 G/l festgelegt. Dabei zeigten 289 Patienten (72,8 %) keine pathologischen Werte. 79 der untersuchten Personen (19,9 %) zeigten einen Abfall unter den Grenzwert von 150 G/l und 8 Patienten (2 %) einen Anstieg über den oberen Grenzwert von 380 G/l. Bei 21 der untersuchten Personen (5,3 %) lagen keine Daten diesbezüglich vor (siehe Tabelle 17).

Tab. 17: Verteilung Thrombozytenzahl des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Thrombozytenzahl/ sonstige Kategorien	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
>380 G/l	8	2 %
150 G/l – 380 G/l	289	72,8 %
<150 G/l	79	19,9 %
Keine Daten	21	5,3 %

Fibrosestadien

Der Fibrosestatus der Patienten wurde mit Hilfe der Daten aus dem Fibroscan untersucht. Die Bestimmung des Fibroscans erfolgte in kPa. Für 102 Patienten (25,7 %) lagen keine Daten vor. 175 der Patienten (44,1 %) zeigten Werte unter 7,2 kPa im letzten Fibroscan auf und gehörten damit zu den Fibrosestadien 0 und 1. 66 Patienten (16,6 %) des Kollektivs demonstrierten ein Fibrosestadium 2. Während 19 Patienten (4,8 %) ein Fibrosestadium 3 aufwiesen, befanden sich 35 Patienten (8,8 %) bereits im Fibrosestadium 4 (siehe Tabelle 18).

Tab. 18: Verteilung Fibrosestadien des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Fibrosestadien/ sonstige	Ergebnisse Fibroscan (kPa)	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
F 0/1	<7,2	175	44,1 %
F 2	7,2 - <12,5	66	16,6 %
F 3	12,5 – <17,6	19	4,8 %
F 4	>/ = 17,6	35	8,8 %
keine Daten		102	25,7 %

Das Kollektiv wies einen Mittelwert von 9,7 kPa [Std.-Abw. = 9 kPa] auf, wobei der höchste gemessene Wert bei 62 kPa und der niedrigste gemessene Wert bei 2,4 kPa lag.

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Für 381 Patienten (96 %) gab es ausreichend Evidenz, um das Vorliegen eines HCCs auszuschließen. 7 Patienten (1,8 %) konnte den Dokumenten zufolge ein HCC zugeordnet werden. Für 9 Patienten (2,2 %) lagen nicht ausreichend Daten zu Beurteilung vor (siehe Tabelle 19).

Tab. 19: Vorkommen HCC des gesamten Patientenkollektivs

Kategorie: Hinweise auf ein HCC	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
Ja	7	1,8 %
Nein	381	96 %
Keine Daten	9	2,2 %

3.2 Charakterisierung der Patienten mit einer ausgeheilten Hepatitis C

Patienten, welche bis zum 01.01.2016 einen negativen HCV-RNA-Test aufwiesen, wurden als - geheilte Hepatitis C-Patienten (gHCP) - definiert. Alle Prozentangaben in Teil 3.2 beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf die 251 Patienten der Bonner Infektionsambulanz, welche bis zum 01.01.2016 entweder eine akute- oder chronische Hepatitis C spontan ausheilten oder eine erfolgreiche medikamentöse Therapie durchführten.

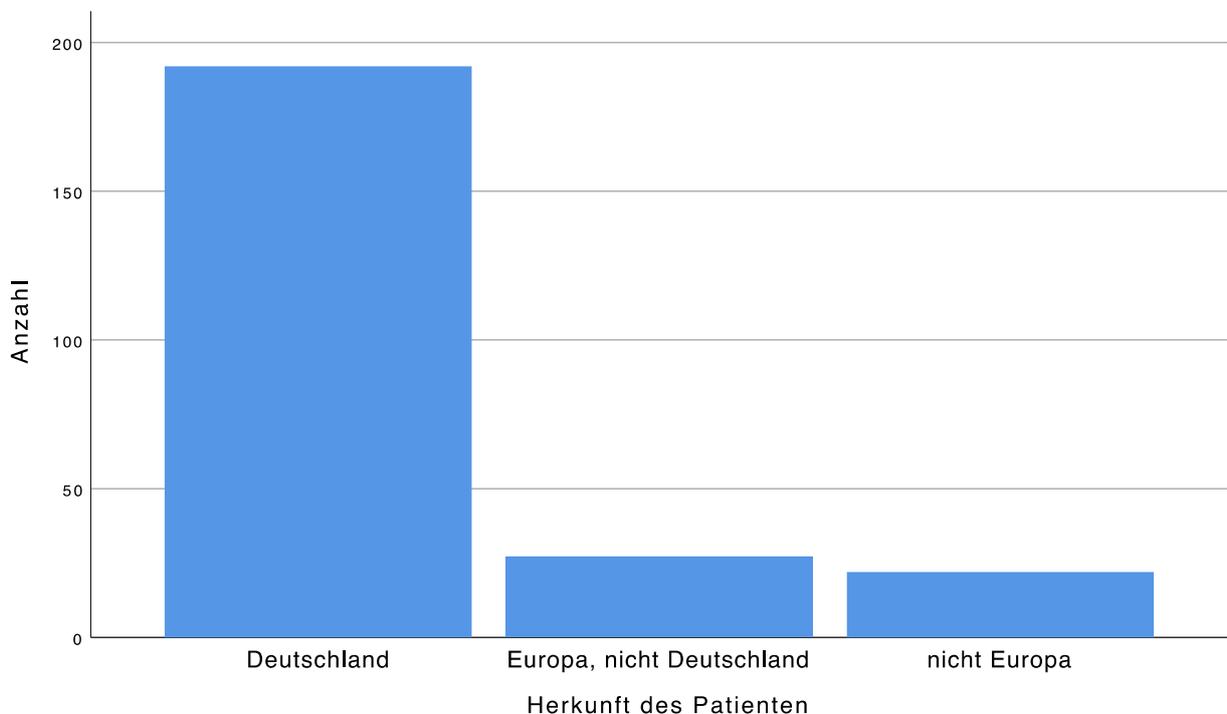
3.2.1 Demografische Daten (gHCP)

Es wurden die 251 gHCP analysiert. Diese Gruppe wurde durch 208 Männer (82,9 %) und 43 Frauen (17,1 %) repräsentiert. Dabei wiesen die Patienten ein Durchschnittsalter von 50,3 Jahren [Std.-Abw. (Standardabweichung) = 9,1 Jahre] auf, wobei der jüngste Patient 27 Jahre und der älteste 81 Jahre alt war (siehe Tabelle 20).

Tab. 20: Verteilung Geschlecht gHCP

Kategorie: Geschlecht	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
Frauen	43	17,1 %
Männer	208	82,9 %

In Bezug auf die Herkunftsländer lagen bei 10 Patienten (4 %) keine Daten bezüglich der Herkunft vor. 192 Patienten (76,4 %) waren deutscher Herkunft. 27 Patienten (10,8 %) stammten aus anderen europäischen Ländern und 22 Patienten (8,8 %) waren nicht-europäischer Herkunft (siehe Abbildung 1).

**Abb. 1: Verteilung Herkunft gHCP**

3.2.2 Drogenanamnese (gHCP)

Die Betrachtung der Anamnese des Ethanolkonsums der 251 Patienten ergab, dass 21 Patienten (8,4 %) an einem Alkoholabusus litten. 98 Patienten (39 %) wiesen keinen Alkoholabusus auf. Für 132 Patienten (52,6 %) lagen bezüglich des Alkoholkonsums nicht ausreichend Daten vor (siehe Tabelle 21).

Tab. 21: Verteilung Alkoholkonsum gHCP

Kategorie: Alkoholkonsum	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
Alkoholabhängigkeit	21	8,4 %
Kein regel. Alkoholkonsum	98	39 %
Keine Daten	132	52,6 %

Bezüglich anderer Rauschmittel zeigte sich, dass 28 Patienten (11,2 %) dieser untersuchten Gruppe aktive IVDU waren. Weitere 48 Patienten (19,1 %) waren ehemalige IVDU. Bei einem Patienten (0,4 %) konnte der aktive Konsum von nicht intravenösen Drogen festgestellt werden. Ein weiterer Patient (0,4 %) konsumierte aktiv intravenöse und nicht intravenöse Drogen. Ein Patient (0,4 %) konsumierte intravenöse und nicht intravenöse Substanzen in der Vergangenheit. 79 Patienten (31,4 %) gaben keinen Kontakt zu Rauschsubstanzen an. Für 93 dieser Patienten (37,1 %) lagen keine Daten bezüglich des weiteren Suchtverhaltens vor (siehe Tabelle 22).

Tab. 22: Verteilung Drogenkonsum gHCP

Kategorie: Drogenkonsum	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
IVDU, aktiv	28	11,2 %
IVDU, in der Vergangenheit	48	19,1 %
Nicht intravenöse Drogen, aktiv	1	0,4 %
Nicht intravenöse Drogen, in der Vergangenheit	0	0 %
Intravenöse und nicht intravenöse Drogen, aktiv	1	0,4 %
Intravenöse und nicht intravenöse Drogen, in der Vergangenheit	1	0,4 %
Kein Konsum von Drogen	79	31,4 %
Keine Daten	93	37,1 %

3.2.3 Infektionsdaten (gHCP)

Eine Überprüfung der Anzahl durchlaufener Infektionen zeigte, dass von den 251 Patienten 19 Patienten (7,6 %) 2 Infektionen aufwiesen. Für die verbleibenden 232 Patienten handelte es sich bei der letzten Infektion um die erste und die einzige Infektion.

Transmissionsursache

Eine Untersuchung der Transmissionsursachen zeigte, dass das Sexualverhalten bei 86 Patienten (34,2 %) der Ursprung der Infektion war. MSM war bei 74 Patienten (29,4 %) Infektionsursache, während MSW lediglich bei 12 Patienten (4,8 %) die Ursache war. Transfusionen und die Übertragung anderer Blutprodukte waren bei 85 Patienten (33,9 %) die Infektionsursache. In 77 Fällen (30,7 %) konnte der IVDU als Transmissionsursache identifiziert werden. In 2 Fällen (0,8 %) lagen andere Infektionsursachen vor. Für einen Patienten (0,4 %) lagen nicht ausreichend Informationen vor (siehe Abbildung 2).

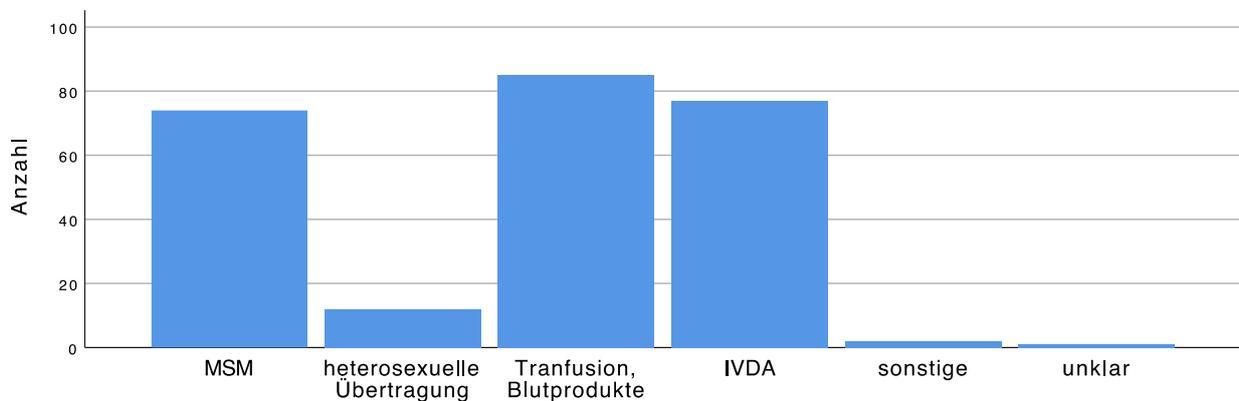


Abb. 2: Verteilung Transmissionsursache gHCP

HCV-Genotyp

Die Verteilung der 6 analysierten Genotypen richtete sich nach den 270 bekannten HCV-Infektionen der 251 Patienten. In 163 der Fälle (64,8 %) lag Genotyp (GT) 1 vor. Im Rahmen einer Zweitinfektion lag bei 11 Patienten (4,4 %) Genotyp 1 vor, während auf alle 270 Infektionen betrachtet in 174 Fällen (64,4 %) Genotyp 1 vorlag (Zweitinfektion: 11 Fälle (4,4 %); Gesamtinfektionen: 174 Fälle (64,4 %)). Genotyp 2 lag in 22 Fällen (8,8 %)

vor (Zweitinfektion: 1 Fall (0,4 %); Gesamtinfektionen: 23 Fälle (8,5 %)). Genotyp 3 zeigte sich in 31 Fällen (12,4 %) (Zweitinfektion: 2 Fälle (0,8 %); Gesamtinfektionen: 33 Fälle (12,2 %)). Weiterhin zeigte sich in 24 Fällen (9,6 %) der Genotyp 4 (Zweitinfektion: 3 Fälle (1,2 %); Gesamtinfektionen: 27 Fälle (10 %)). Genotyp 5 lag in einem Fall (0,4 %) (Zweitinfektion: 0 Fälle (0 %); Gesamtinfektionen: 1 Fall (0,4 %)) vor. Es gab keinen Fall (0 %) mit Genotyp 6 des HCV. In 10 Fällen (4,0 %) war im Rahmen der Erstinfektion kein Genotyp zu identifizieren (Zweitinfektion: 2 Fälle (0,8 %); Gesamtinfektionen: 12 Fälle (4,4 %)). Ursache für die fehlende Einteilung des Genotyps war in der Regel, dass zum Zeitpunkt der Diagnose der Infektion eine Genotypisierung noch nicht regelhaft erfolgte (siehe Abbildungen 3 und 4).

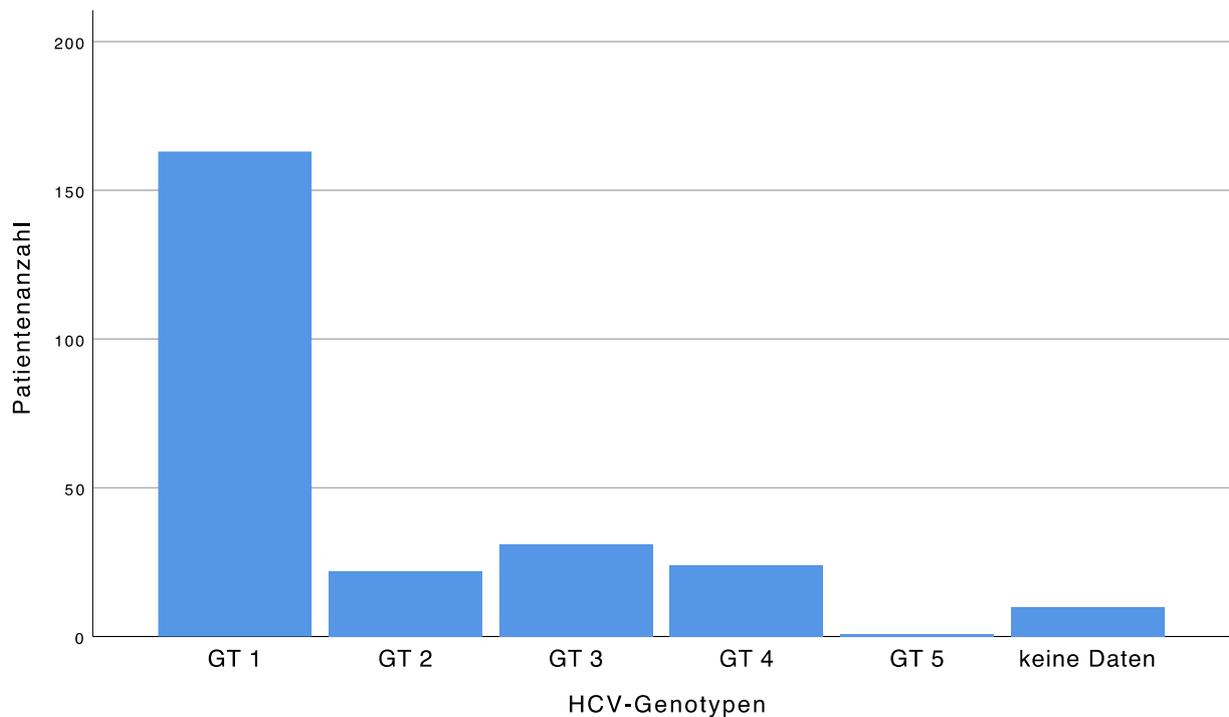


Abb. 3: Verteilung Genotypen gHCP, Erstinfektion

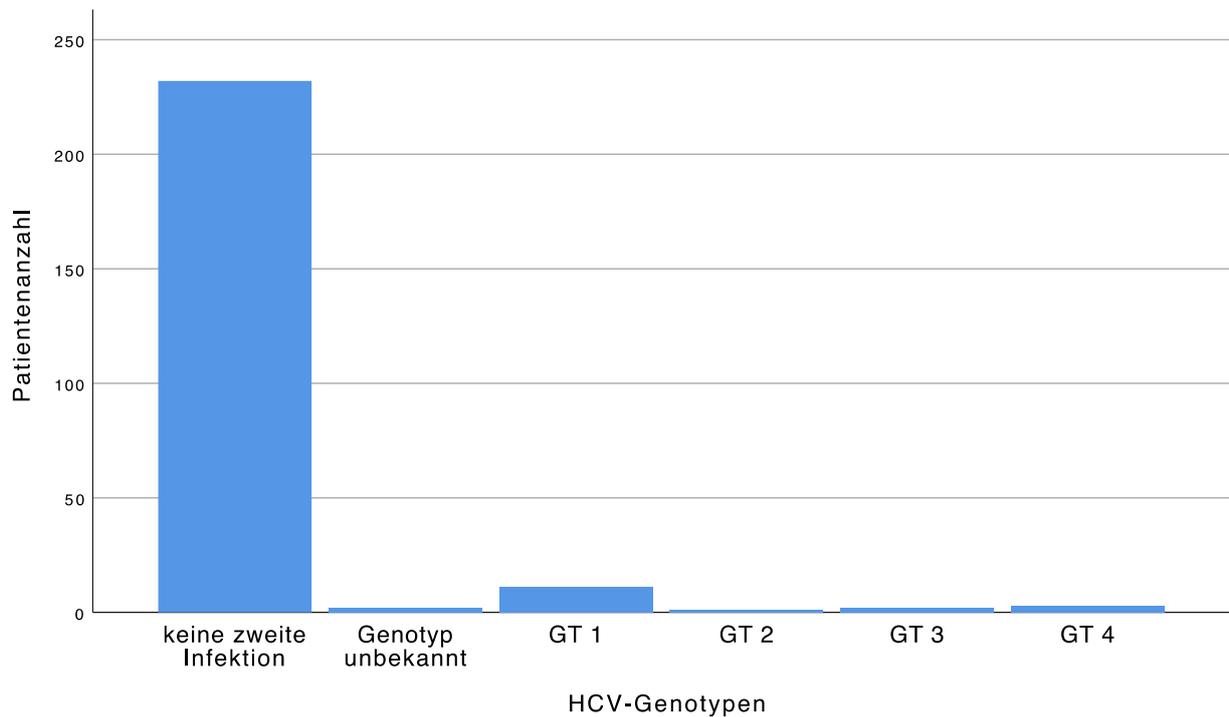


Abb. 4: Verteilung Genotypen gHCP, Zweitinfektion

3.2.4 Daten zur Therapie (gHCP)

Therapieansätze

Entsprechend Abbildung 5 wurden alle Therapieansätze unabhängig von der Anzahl der Infektionen bestimmt. Insgesamt gab es 268 Therapieversuche. Die höchste Anzahl an Therapieansätzen pro Patienten erreichte nur ein Patient (0,4 %) mit 5 Therapieansätzen. 57 der 251 untersuchten Patienten (22,7 %) mit einer ausgeheilten Hepatitis C waren therapienaiv. 137 Patienten (54,6 %) erhielten einen Therapieversuch. 44 Patienten (17,5 %) erhielten 2 Therapieversuche. 10 Patienten (4,0 %) erhielten 3 und 2 Patienten (0,8 %) erhielten 4 Therapieversuche.

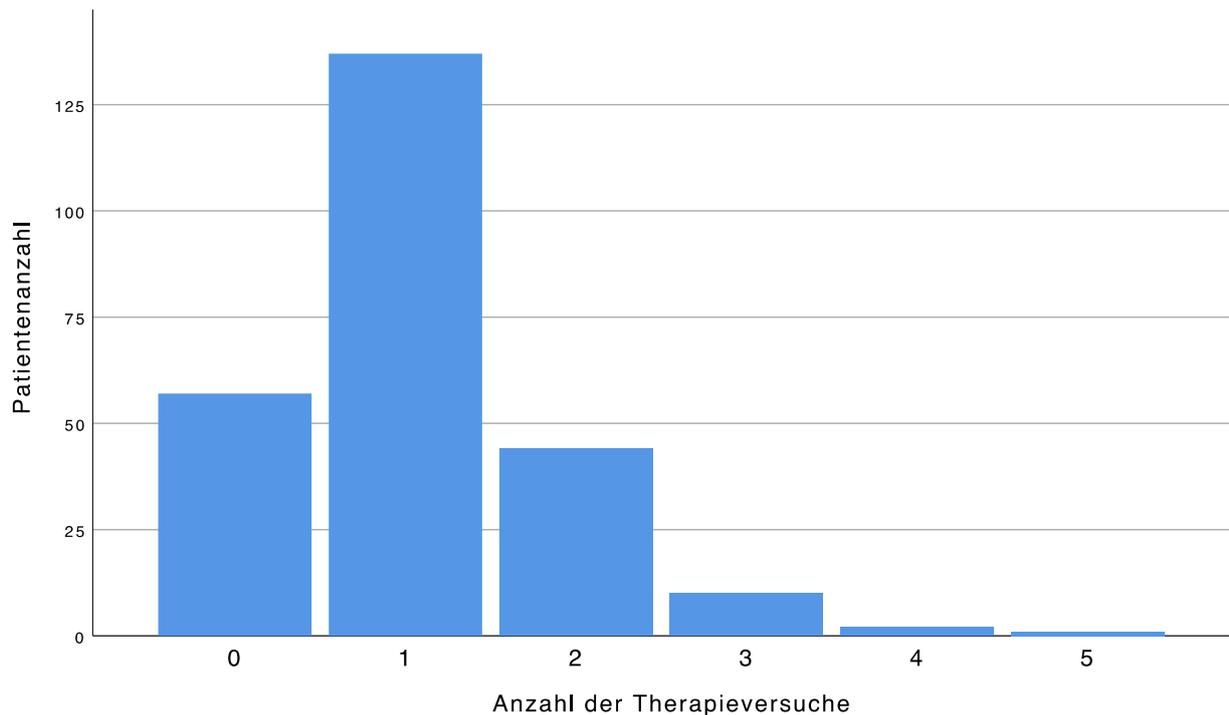


Abb. 5: Verteilung Anzahl der Therapieversuche gHCP

Therapieabbrüche

Wie im vorherigen Abschnitt dargelegt, erhielten 57 Patienten (22,7 %) bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Therapie und konnten in diesem Abschnitt daher nicht untersucht werden. 155 der Patienten (61,8 %), welche eine Therapie erhielten, brachen diese nicht vorzeitig ab und beendeten die Therapie wie vorgesehen. 32 Patienten (12,7 %) brachen eine Therapie vorzeitig ab. 4 Patienten (1,6 %) beendeten eine Therapie zweimal vorzeitig. Ein Patient (0,4 %) beendete 3 Therapien vorzeitig. Für 2 Patienten (0,8 %) lagen nicht ausreichend Daten bezüglich eines Therapieabbruchs vor (siehe Tabelle 23).

Tab. 23: Verteilung Anzahl der Therapieabbrüche gHCP

Kategorie: Anzahl der Therapieabbrüche/ sonstige	Anz. der Patienten (absolut)	Anz. der Patienten (relativ)
Keine Therapie erhalten	57	22,7 %
0	155	61,8 %
1	32	12,7 %

2	4	1,6 %
3	1	0,4 %
Keine Daten	2	0,8 %

3.2.5 Complianceprobleme (gHCP)

Entsprechend Kapitel 3.1.5 wurden Daten bezüglich der Compliance erhoben. Insgesamt konnte bei 26 Patienten (10,4 %) ein Complianceproblem ermittelt werden. 225 Patienten (89,6 %) wiesen keine Complianceprobleme auf (siehe Abbildung 6).

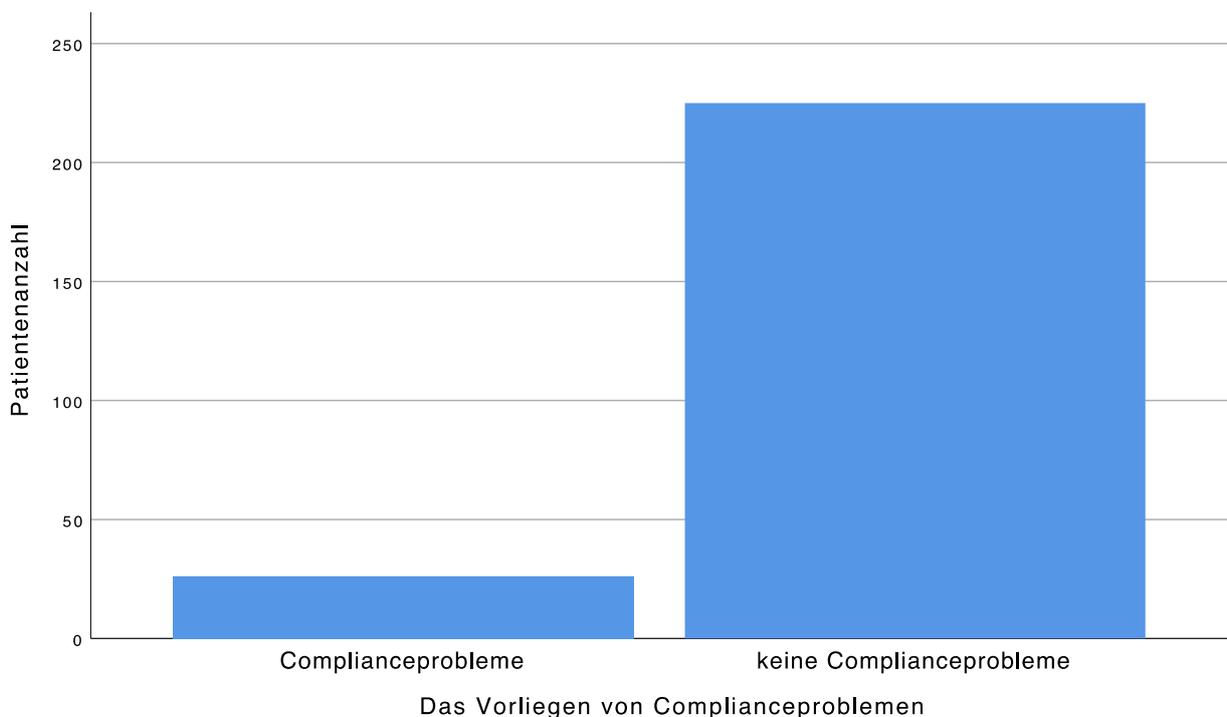


Abb. 6: Verteilung Complianceprobleme gHCP

Outcome

Die 251 untersuchten Patienten wiesen bis zum 01.01.2016 eine ausgeheilte Hepatitis C vor. 195 der Patienten (77,7 %) wurden im Rahmen einer Therapie geheilt. In 194 Fällen (77,3 %) handelte es sich dabei um eine Hepatitis C-spezifische Therapie durch IFN, DAA oder einer Kombinationstherapie mit IFN + DAA. 35 der Patienten (13,9 %) heilten im Rahmen einer akuten Hepatitis C spontan aus. Weitere 21 Patienten (8,4 %) heilten im Rahmen einer chronischen Hepatitis C spontan aus (siehe Abbildung 7).

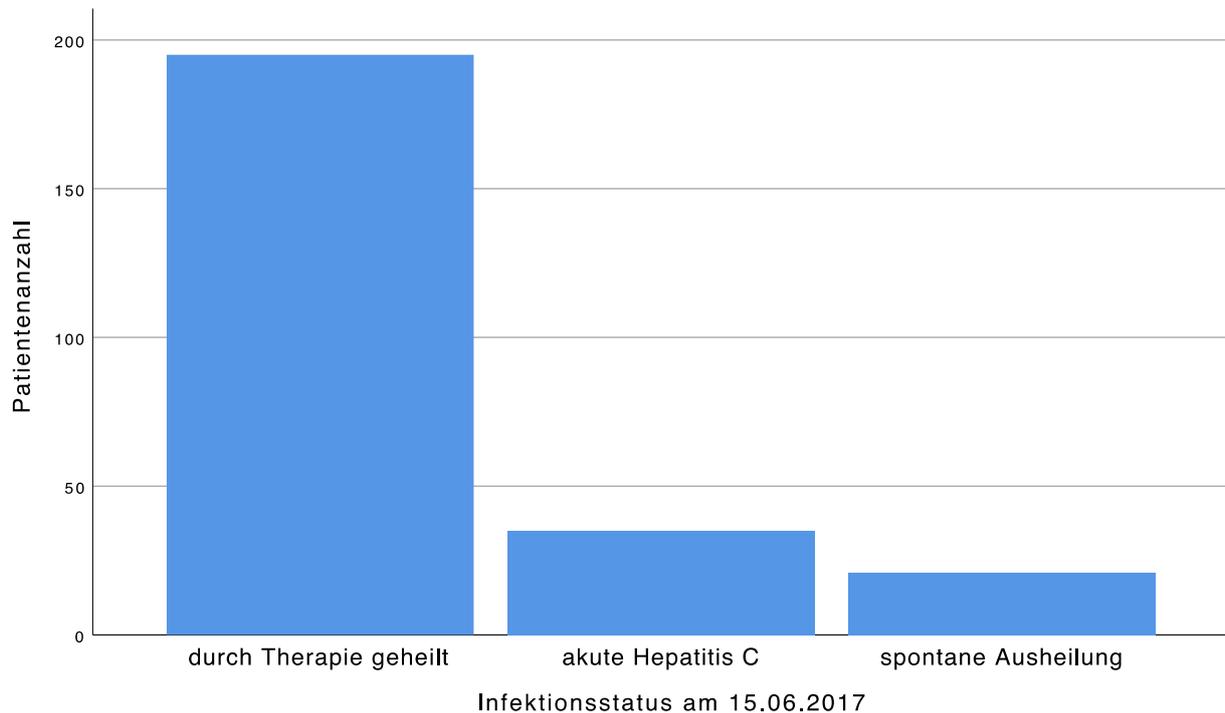


Abb. 7: Verteilung Therapieoutcome gHCP

Verwendete Substanzen

Wie im vorherigen Abschnitt dargelegt, heilten 56 der untersuchten Patienten (22,3 %) spontan aus. 101 Patienten (40,2 %) erhielten zuletzt einen Therapieversuch mit Medikamenten der DAA-Klasse. 67 Patienten (26,7 %) erhielten zuletzt einen Therapieversuch mit IFN (+RBV). 14 Patienten (5,6 %) wurden durch eine Kombinationstherapie (IFN + DAA) behandelt. Bei 12 Patienten (4,8 %) war ein Rückschluss auf die verwendeten Substanzen nicht möglich. Ein Patient (0,4 %) wurde durch eine Lebertransplantation geheilt. 57 der therapierten Patienten (22,7 %) erhielten bereits zuvor eine Therapie. In 47 Fällen wurden auf IFN (+RBV) basierende Schemata eingesetzt. Weiterhin wurden in den vorherigen Therapieversuchen DAA-Schemata in 5 Fällen und Kombinationstherapien aus IFN + DAA in 4 Fällen verwendet. In einem Fall war die verwendete Substanzklasse unbekannt. 14 Patienten erhielten vor diesem Therapieversuch bereits einen Therapieversuch (insgesamt 3 Therapieversuche) mit einem auf IFN basierendem Schema. Ein Patient erhielt insgesamt 4 Therapieversuche und wurde im ersten Ansatz mit einem IFN-Schema behandelt (siehe Abbildung 8).

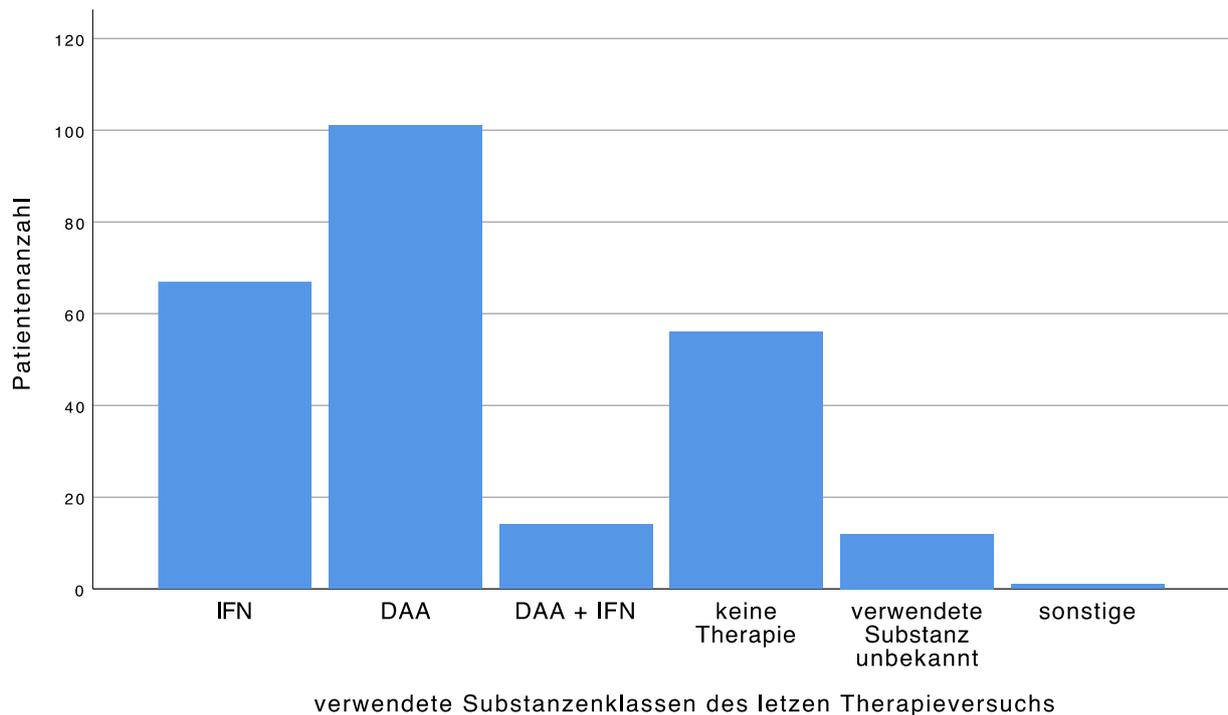


Abb. 8: Verteilung verwendete Substanzklassen gHCP

3.2.6 Begleitende HIV-Infektion (gHCP)

In dieser Kohorte waren 245 Patienten (97,6 %) HIV-positiv. Bei den eingeschlossenen HIV-Patienten erhielten 241 (98,4 % der HIV-positiven Patienten) eine ART.

3.2.7 Immunstatus (gHCP)

Wie bereits in Kapitel 3.1.7 näher erläutert, erfolgte auch hier die Einteilung des Immunstatus mit Hilfe der CD4-Zellzahlen. Jene 6 Patienten, welche an keiner HIV-Infektion litten, wurden der Kategorie „keine Daten/ HCV-Monoinfektion“ zugeordnet. 153 Patienten (60,9 %) wiesen normwertige CD4-Zellzahlen mit > 499 Zellen/ μ l auf. Bei 77 Patienten (30,7 %) ergab sich eine leicht reduzierte CD4-Zellzahl zwischen 200-499 Zellen/ μ l. 13 Patienten (5,2 %) wiesen eine stark reduzierte CD4-Zellzahl mit Werten unter 200 Zellen/ μ l auf. Für 8 Patienten (3,2 %) lagen nicht ausreichend Informationen vor (siehe Tabelle 24 und Abbildung 9). Der Mittelwert lag bei 609,63 CD4-Zellen / μ l [Std.-

Abw. = 296,780 CD4-Zellen/ μ l], wobei der höchste gemessene Wert 2421 CD4-Zellen/ μ l und der niedrigste gemessene Wert 20 CD4-Zellen/ μ l betrug.

Tab. 24: Verteilung CD4-Zellzahlen gHCP

Kategorie: CD4-Zellzahl/ sonstige	Anz. Der Patienten (absolut)	Anz. Der Patienten (relativ)
> 499/ μ l	153	60,9 %
200-499/ μ l	77	30,7 %
< 200/ μ l	13	5,2 %
Keine Daten/ HCV- Monoinfektion	8	3,2 %
Gesamt	251	100 %

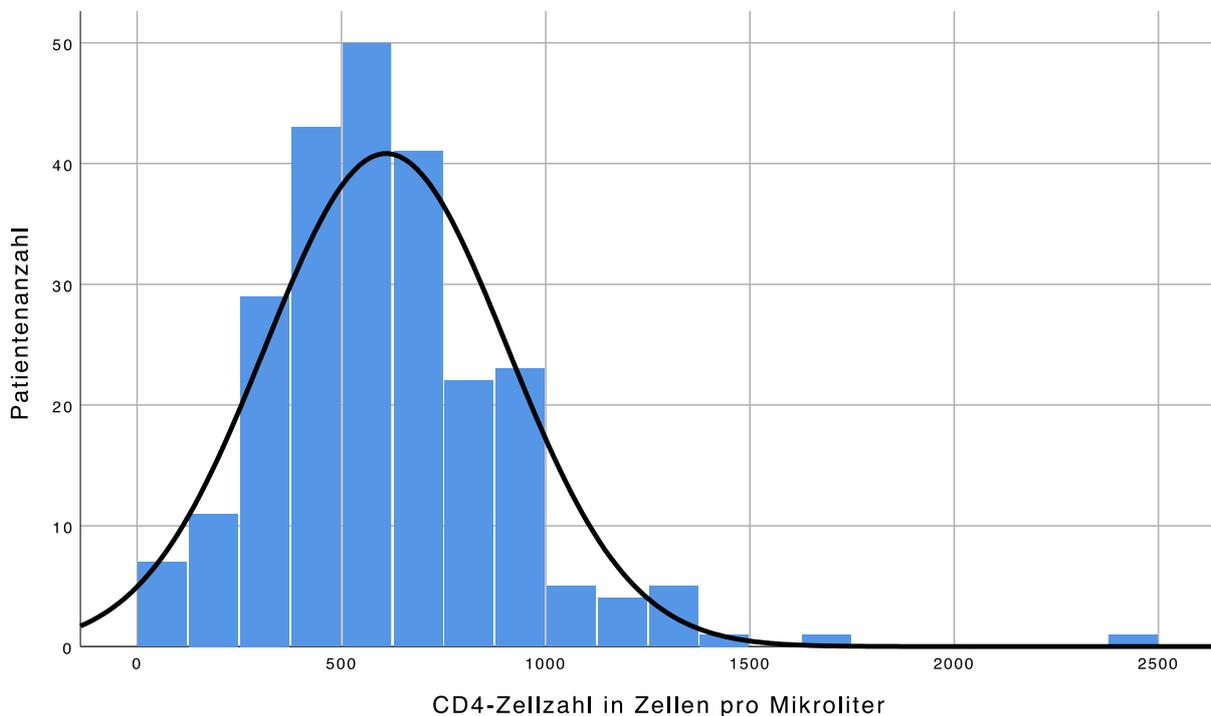


Abb. 9: Verteilung CD4-Zellzahlen gHCP

3.2.8 Leberstatus (gHCP)

Eine genauere Untersuchung des Leberstatus der 251 gHCP erfolgte anhand der Betrachtung der Transaminasen, der Thrombozytenzellzahlen und durch die Analyse auf das Vorliegen eines HCCs.

Transaminasen

Die Analyse der Transaminasen erfolgte durch die letzten vorliegenden Werte von AST und ALT. Die Kategorisierung erfolgte entsprechend Kapitel 3.1.8. Wie der Tabelle 25 zu entnehmen ist, ergab eine genauere Betrachtung der AST-Werte Normalwerte bei 224 Patienten (89,2 %). 25 Patienten (10 %) wiesen erhöhte AST-Werte auf. Für 2 Patienten (0,8 %) lagen diesbezüglich keine Daten vor.

Tab. 25: Verteilung AST-Werte gHCP

Kategorie: AST-Werte/ sonstige	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
Frauen: 10-35 U/l; Männer: 10-50 U/l	224	89,2 %
Frauen: >35 U/l; Männer: >50 U/l	25	10 %
Keine Daten	2	0,8 %

Der Mittelwert lag bei 37,5 U/ l [Std.-Abw. = 109,2 U/ l], wobei der höchste gemessene Wert 1684 U/ l und der niedrigste gemessene Wert 10 U/ l betrug. Tabelle 26 ist zu entnehmen, dass 218 Patienten (86,9 %) physiologische ALT-Werte aufwiesen. 33 Patienten (13,1 %) wiesen erhöhte ALT-Werte auf. Der Mittelwert lag bei 34,74 U/ l [Std.-Abw. = 30,9 U/ l], wobei der höchste gemessene Wert 314 U/ l und der niedrigste gemessene Wert 10 U/ l betrug.

Tab. 26: Verteilung ALT-Werte gHCP

Kategorie: ALT-Werte/ sonstige	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
Frauen: 10-35 U/l; Männer: 10-50 U/l	218	86,9 %
Frauen: >35 U/l; Männer: >50 U/l	33	13,1 %
Keine Daten	0	0 %

Thrombozyten

Der Tabelle 27 ist entsprechend der Kategorisierung aus Kapitel 3.1.8 zu entnehmen, dass 193 Patienten (76,9 %) eine normwertige Thrombozytenzahl aufzeigten. Lediglich 6 Patienten (2,4 %) präsentierten eine Thrombozytose. 44 Patienten (17,5 %) wiesen eine Thrombozytopenie auf. Für 8 Patienten (3,2 %) konnten keine Daten bezüglich der Thrombozytenzahl erhoben werden. Der Mittelwert lag bei 215 G/l [Std.-Abw. = 137,5 G/l], wobei der höchste gemessene Wert 2006 G/l und der niedrigste gemessene Wert 38 G/l betrug.

Tab. 27: Verteilung Thrombozytenzahl gHCP

Kategorie: Thrombozytenzahl/ sonstige	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
>380 G/l	6	2,4 %
150 G/l – 380 G/l	193	76,9 %
<150 G/l	44	17,5 %
Keine Daten	8	3,2 %

Fibrosestadien

Tabelle 28 zeigt unter Berücksichtigung der Standards aus Kapitel 3.1.8, dass 126 Patienten (50,2 %) Fibroscan-Werte unter 7,2 kPa aufwiesen. 35 Patienten (13,9 %) konnten mit Werten zwischen 7,2 kPa und kleiner 12,5 kPa dem Fibrosestadium 2 zugeordnet werden. Bei 15 Patienten (6 %) zeigten sich Werte zwischen 12,5 kPa und 17,6 kPa. Bei 20 Patienten (8 %) konnten Werte über oder gleich 17,6 kPa nachgewiesen werden und befanden sich somit im Fibrosestadium 4.

Tab. 28: Verteilung Fibrosestadien gHCP

Kategorie: Fibrosestadien/ sonstige	Ergebnisse Fibroscan (kPa)	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
F 0/1	<7,2	126	50,2 %
F 2	7,2 - <12,5	35	13,9 %
F 3	12,5 – <17,6	15	6 %
F 4	≥ 17,6	20	8 %
keine Daten		55	21,9 %

Das Kollektiv wies einen Mittelwert von 9,1 kPa [Std.-Abw. 8,3 kPa] auf, wobei der höchste gemessene Wert bei 62 kPa und der niedrigste gemessene Wert bei 2,4 kPa lag.

Hepatozelluläres Karzinom

Bei 247 Patienten (98,4 %) der gHCP gab es keine Hinweise auf das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms. In 2 Fällen (0,8 %) konnte ein HCC nachgewiesen werden. Bei 2 weiteren Patienten (0,8 %) lagen nicht ausreichend Daten zu Verfügung.

3.3 Charakterisierung der Patienten, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung an einer Hepatitis C litten

Alle Prozentangaben in Teil 3.3 beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf die 35 Patienten der Bonner Infektionsambulanz, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung an einer Hepatitis C erkrankt waren.

3.3.1 Demografische Daten (aHCiP)

Es wurden die 35 aHCiP analysiert. Diese Gruppe setzt sich aus 27 Männern (77,1 %) und 8 Frauen (22,9 %) zusammen. Dabei wiesen die Patienten ein Durchschnittsalter von 45,3 Jahren [Std.-Abw. = 11,9 Jahre] auf, wobei der jüngste Patient 28 Jahre und der älteste 79 Jahre alt war (siehe Tabelle 29).

Tab. 29: Verteilung Geschlecht aHCiP

Kategorien: Geschlecht	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
Frauen	8	22,9 %
Männer	27	77,1 %

Bei genauerer Betrachtung der Herkunftsländer lagen bei 2 Patienten (5,7 %) keine Daten bezüglich der Herkunft vor. 25 Patienten (71,4 %) waren deutscher Herkunft. 5 Patienten (14,3 %) stammten aus anderen europäischen Ländern und 3 Patienten (8,6 %) waren nicht-europäischer Herkunft (siehe Abbildung 10).

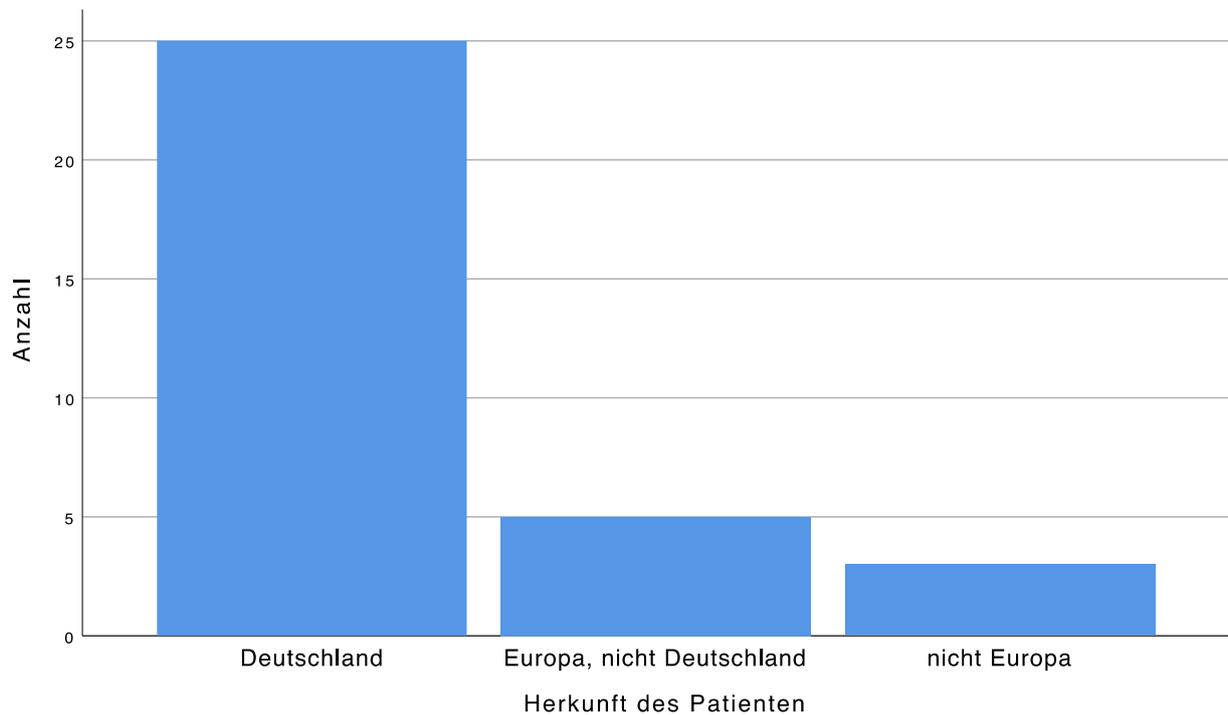


Abb. 10: Verteilung Herkunft aHCiP

3.3.2 Drogenanamnese (aHCiP)

Eine genauere Betrachtung der Anamnese des Ethanolkonsums der 35 Patienten ergab neben 3 Patienten (8,6 %), für die keine Daten vorlagen, dass 14 Patienten (40 %) an einem Alkoholabusus litten. Die verbleibenden 18 Patienten (51,4 %) wiesen keinen Alkoholabusus auf (siehe Tabelle 30).

Tab. 30: Verteilung Alkoholkonsum aHCiP

Kategorie: Alkoholkonsum	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
Alkoholabhängigkeit	14	40 %
Kein regel. Alkoholkonsum	18	51,4 %
Keine Daten	3	8,6 %

Bei anderen Drogen zeigte sich, dass für 2 Patienten (5,7 %) keine Daten vorlagen, während 10 Patienten und somit 28,6 % dieser untersuchten Gruppe aktive IVDU waren. 10 Patienten waren ehemalige IVDU (28,6 %). Bei einem Patienten (2,8 %) konnte der aktive Konsum von nicht-intravenösen Drogen festgestellt werden. 2 Patienten (5,7 %)

konsumierten aktiv intravenöse und nicht-intravenöse Drogen. Keine Patienten konsumierten nicht intravenöse Drogen in der Vergangenheit. Keine Patienten konsumierten intravenöse- und nicht intravenöse Drogen in der Vergangenheit. 10 Patienten (28,6 %) gaben anamnestisch keinen Konsum zu Drogen an (siehe Tabelle 31).

Tab. 31: Verteilung Drogenkonsum aHCiP

Kategorie: Drogenkonsum	Anzahl der Pat. (absolut)	Anzahl der Pat. (relativ)
IVDU, aktiv	10	28,6 %
IVDU, in der Vergangenheit	10	28,6 %
Nicht intravenöse Drogen, aktiv	1	2,8 %
Nicht intravenöse Drogen, in der Vergangenheit	0	0 %
Intravenöse und nicht intravenöse Drogen, aktiv	2	5,7 %
Intravenöse und nicht intravenöse Drogen, in der Vergangenheit	0	0 %
Kein Konsum von Drogen	10	28,6 %
Keine Daten	2	5,7 %

3.3.3 Infektionsdaten (aHCiP)

Eine Überprüfung der Anzahl durchlaufener Infektionen zeigte, dass von den 35 Patienten lediglich ein Patient (2,8 %) zum Zeitpunkt der Datenerhebung an seiner zweiten Infektion erkrankt war. Für die verbleibenden 34 Patienten (97,2 %) handelte sich bei um die erste Infektion.

Transmissionsursache

Eine Analyse der Transmissionsursachen zeigte, dass eine Übertragung vom HCV durch Geschlechtsverkehr bei 9 Patienten (25,7 %) für die Infektion ursächlich war. MSM stellte

mit 8 Patienten (22,9 %) den Großteil dieser Gruppe dar. MSW war lediglich bei einem Patienten (2,9 %) die Ursache der Übertragung. Eine Übertragung durch Blutprodukte war bei 4 Patienten (11,4 %) die Infektionsursache. In 22 Fällen (62,9 %) konnte der IVDU als Transmissionsursache ausgemacht werden. Bei keinem Patienten war die Ursache nicht endemisch begründet (siehe Abbildung 11).

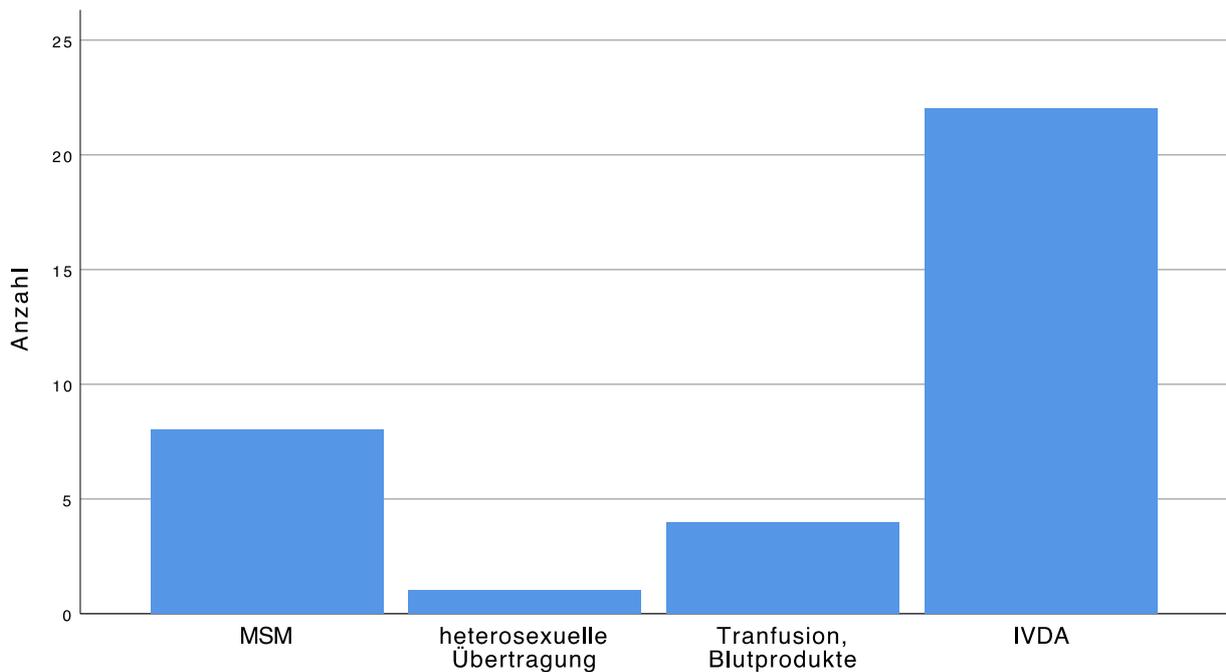


Abb. 11: Verteilung Transmissionsursache aHCV

HCV-Genotyp

Die Untersuchung der Verteilung der 6 Genotypen bezieht sich auf die 36 bekannten HCV-Infektionen der 35 aHCV. Genotyp 1 war mit 23 Nachweisen (65,7 %, der 35 Erstinfektionen) der häufigste Genotyp. Genotyp 2 wurde zweimal identifiziert (5,7 % der 35 Erstinfektionen). Genotyp 3 lag bei 8 Infektionen vor (22,9 %, der 35 Erstinfektionen). Während Genotyp 4 in 2 Fällen auftrat (5,7 %, der 35 Erstinfektionen), gab es keinen Nachweis für Genotyp 5 und 6. Bei dem einzigen, nachgewiesenen Fall einer Zweitinfektion handelte es sich um Genotyp 4 (siehe Abbildung 12).

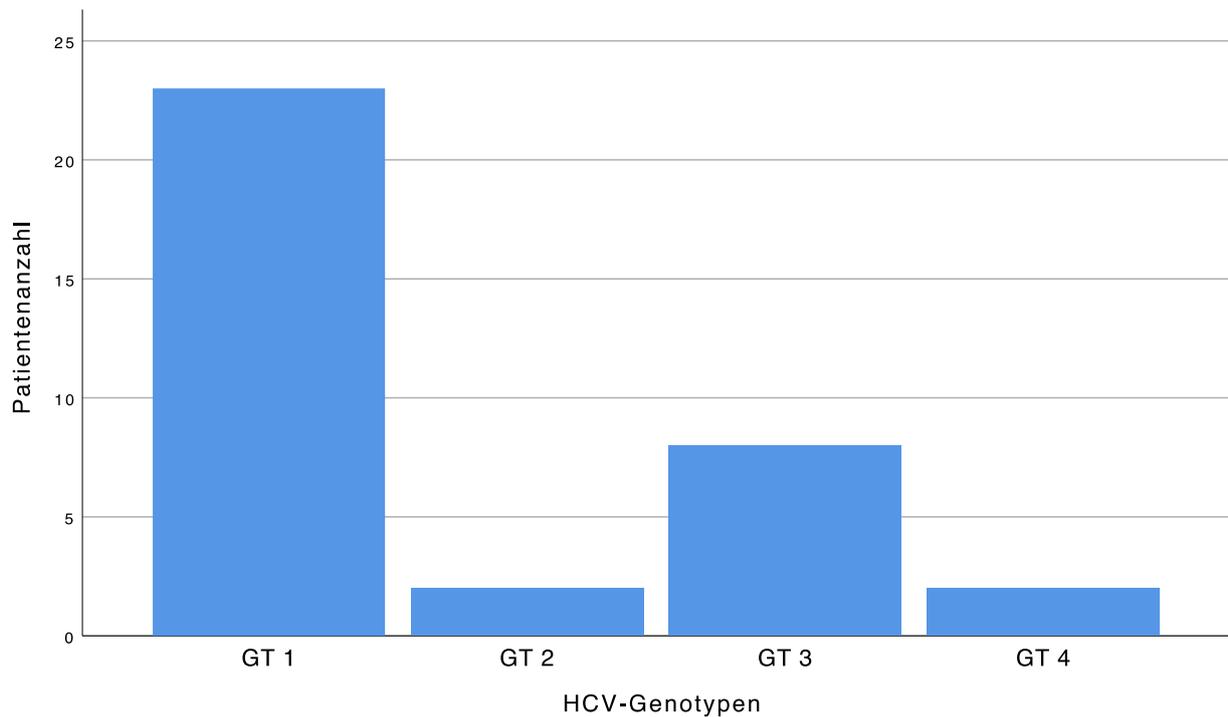


Abb. 12: Verteilung Genotypen aHCiP

3.3.4 Daten zur Therapie (aHCiP)

Therapieansätze

Die Anzahl der Therapieansätze wurde unabhängig von der Anzahl der Infektionen bestimmt. Insgesamt gab es 12 Therapieversuche. 24 der 35 Patienten (68,5 %), welche einen positiven HCV-RNA-Wert aufwiesen, waren therapienaiv. 10 Patienten (28,6 %) erhielten bereits einen Therapieversuch oder befanden sich aktuell in Therapie. 2 Therapieversuche gab es lediglich bei einem Patienten (2,9 %) (siehe Abbildung 13).

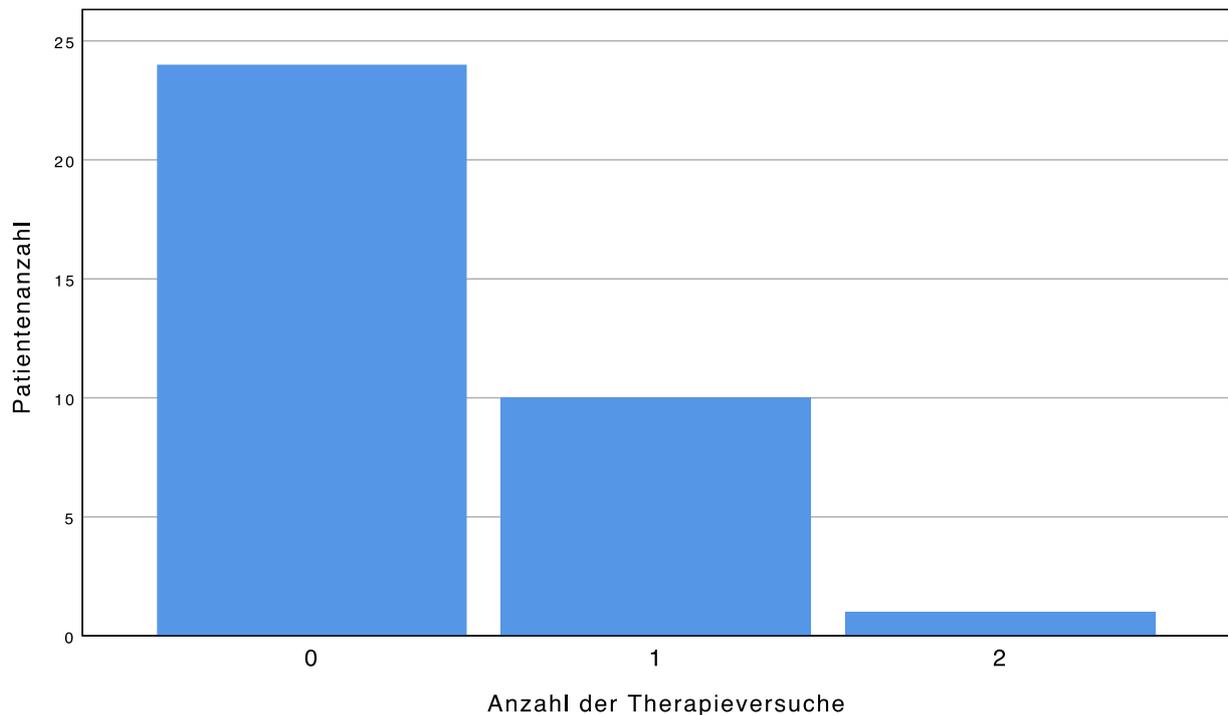


Abb. 13: Verteilung Anzahl der Therapieversuche aHCiP

Therapieabbrüche

Die Gründe für die verfrühte Beendigung einer Therapie waren fehlende Compliance, Nebenwirkungen, non-response und viral break-through. Eine genauere Betrachtung der erfolgreichen Therapiebeendigungen erfolgt im nächsten Kapitel (siehe unten). Wie im vorherigen Kapitel erläutert, erhielt der Großteil der Patienten (23 Patienten, 65,7 %) keine Therapie. 9 Patienten (25,7 %), welche eine Therapie erhielten, verzeichneten keinen vorzeitigen Abbruch und beendeten die Therapie wie vorgesehen. 3 Patienten (8,6 %) brachen eine Therapie vorzeitig ab. Keine Patienten brachen mehrfache eine Therapie vorzeitig ab (siehe Tabelle 32).

Tab. 32: Verteilung Anzahl der Therapieabbrüche aHCiP

Kategorie: Therapieabbrüche	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
therapienaiv	23	65,7 %
Kein Therapieabbruch	9	25,7 %
1 Therapieabbruch	3	8,6 %

3.3.5 Complianceprobleme (aHCiP)

Wie in Kapitel 3.1.5 (siehe oben) bereits dargelegt, wurden Daten bezüglich der Compliance auch für die zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit HCV-infizierten Patienten erhoben. Insgesamt konnte bei 19 Patienten (54,3 %) ein Complianceproblem ermittelt werden, während 16 Patienten (45,7 %) keine Complianceprobleme aufwiesen. Eine genauere Betrachtung der 19 Patienten mit Complianceproblemen zeigte, dass 16 dieser Patienten bisher keine Therapie erhielten. Lediglich ein Patient mit Complianceproblemen erhielt eine Therapie, welche er nicht vorzeitig abbrach. Die verbleibenden 2 Patienten mit Complianceproblemen brachen ihre Therapie verfrüht ab. Eine Korrelation ließ sich für die Complianceprobleme mit aktivem oder früherem Drogenkonsum feststellen. Alle 19 Patienten (100 %) mit Complianceproblemen konsumierten aktiv oder in der Vergangenheit Drogen (siehe Abbildung 14).

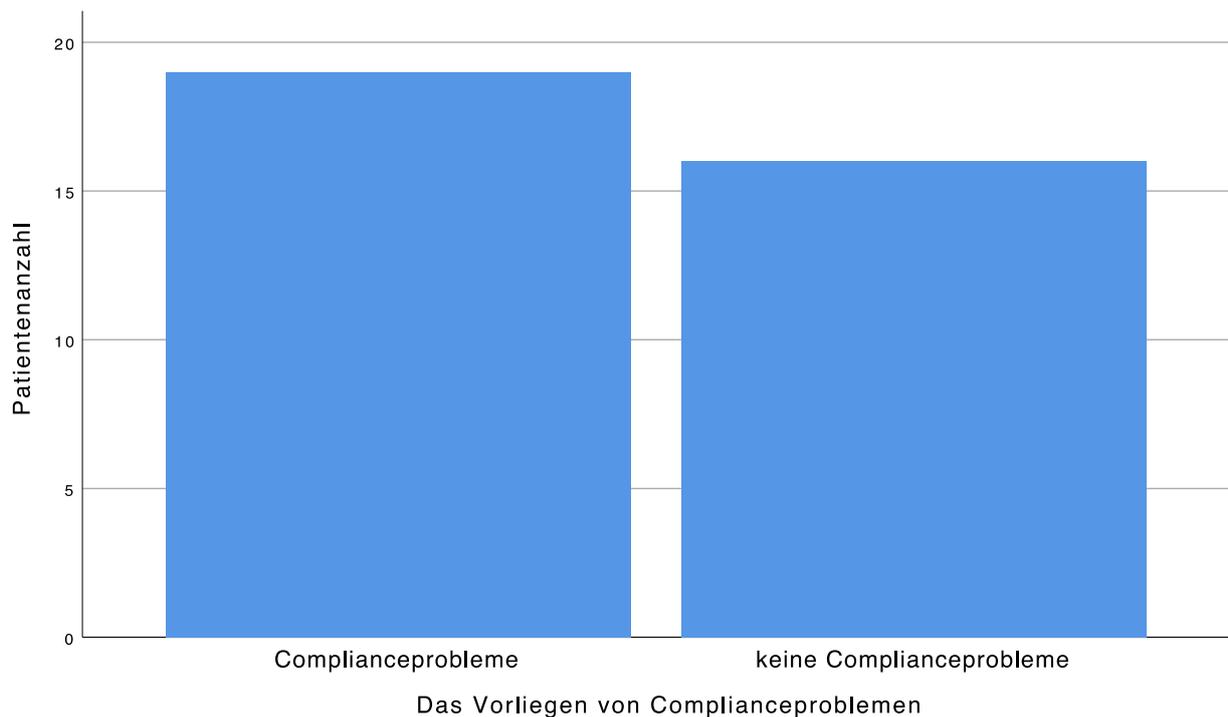


Abb. 14: Verteilung Complianceprobleme aHCiP

Verwendete Substanzen

Wie in Kapitel 3.3.4 dargelegt (siehe oben) erhielten 11 aHCiP (31,4 %) einen Therapieversuch in der Vergangenheit oder befanden sich zum Zeitpunkt der

Datenerhebung in Therapie. Alle 11 Therapieansätze erfolgten mit Medikamenten der DAA-Klasse. Lediglich ein Patient erhielt bereits zuvor eine Therapie. Diese wurde ebenfalls mit Präparaten der DAA-Klasse durchgeführt (siehe Abbildung 15).

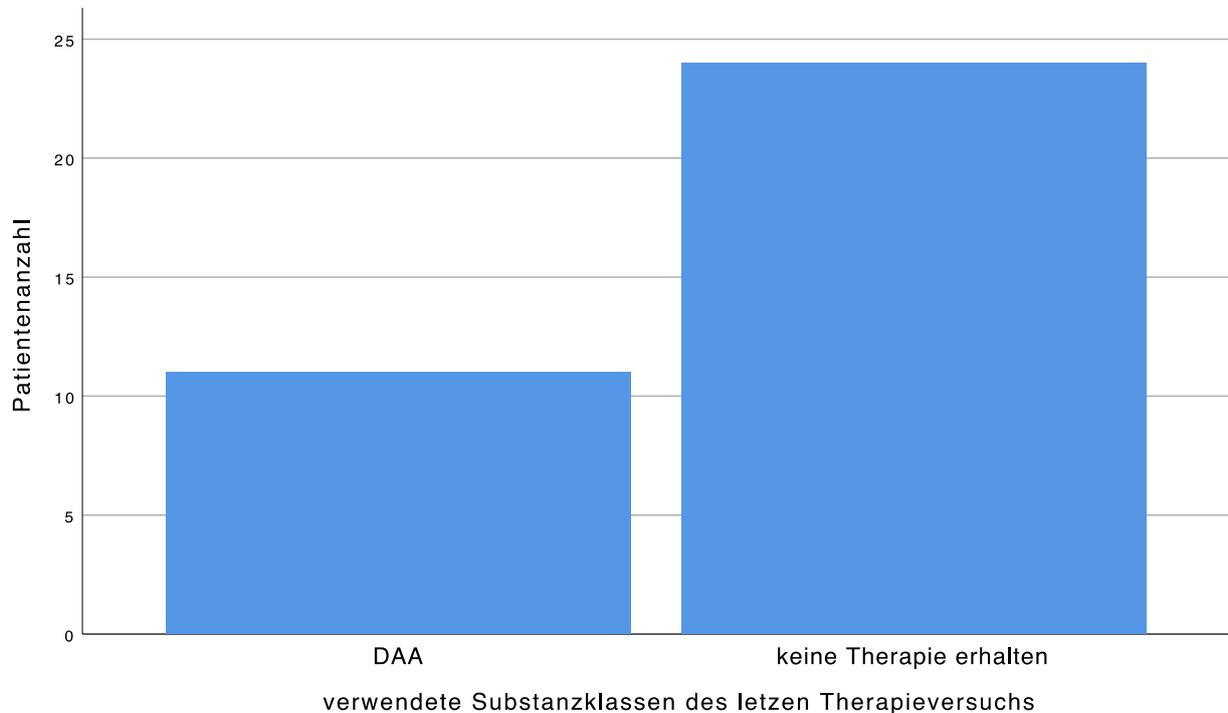


Abb. 15: Verteilung verwendete Substanzklassen aHCiP

3.3.6 Begleitende HIV-Infektion (aHCiP)

In dieser Kohorte waren 33 Patienten (94,3%) HIV-positiv. Bei den eingeschlossenen HIV-Patienten erhielten alle Patienten eine ART.

3.3.7 Immunstatus (aHCiP)

Wir bereits in Kapitel 3.1.7 näher erläutert, erfolgte auch hier die Einteilung des Immunstatus mit Hilfe der CD4-Zellzahlen. Jene Patienten ohne begleitende HIV-Koinfektion wurden in den weiteren Ausführungen der Kategorie „keine Daten/ HCV-Monoinfektion“ zugeordnet. 18 Patienten (51,4 %) wiesen normwertige CD4-Zellzahlen mit > 499 Zellen/ μ l auf. Bei 12 Patienten (34,3 %) ergab sich eine leicht reduzierte CD4-

Zellzahl zwischen 200-499 Zellen/ μ l. Lediglich 3 Patienten (8,6 %) wiesen eine stark reduzierte CD4-Zellzahl mit Werten unter 200 Zellen/ μ l auf. Der Mittelwert lag bei 531,5 CD4-Zellen/ μ l [Std.-Abw. = 273,5 CD4-Zellen/ μ l], wobei der höchste gemessene Wert 1495 CD4-Zellen/ μ l und der niedrigste gemessene Wert 95 CD4-Zellen/ μ l betrug (siehe Tabelle 33 und Abbildung 16).

Tab. 33: Verteilung CD4-Zellzahlen aHCiP

Kategorie: CD4-Zellzahl/ sonstige	Anz. der Patienten (absolut)	Anz. der Patienten (relativ)
> 499/ μ l	18	51,4 %
200-499/ μ l	12	34,3 %
< 200/ μ l	3	8,6 %
Keine Daten/ HCV- Monoinfektion	2	5,7 %
Gesamt	35	100 %

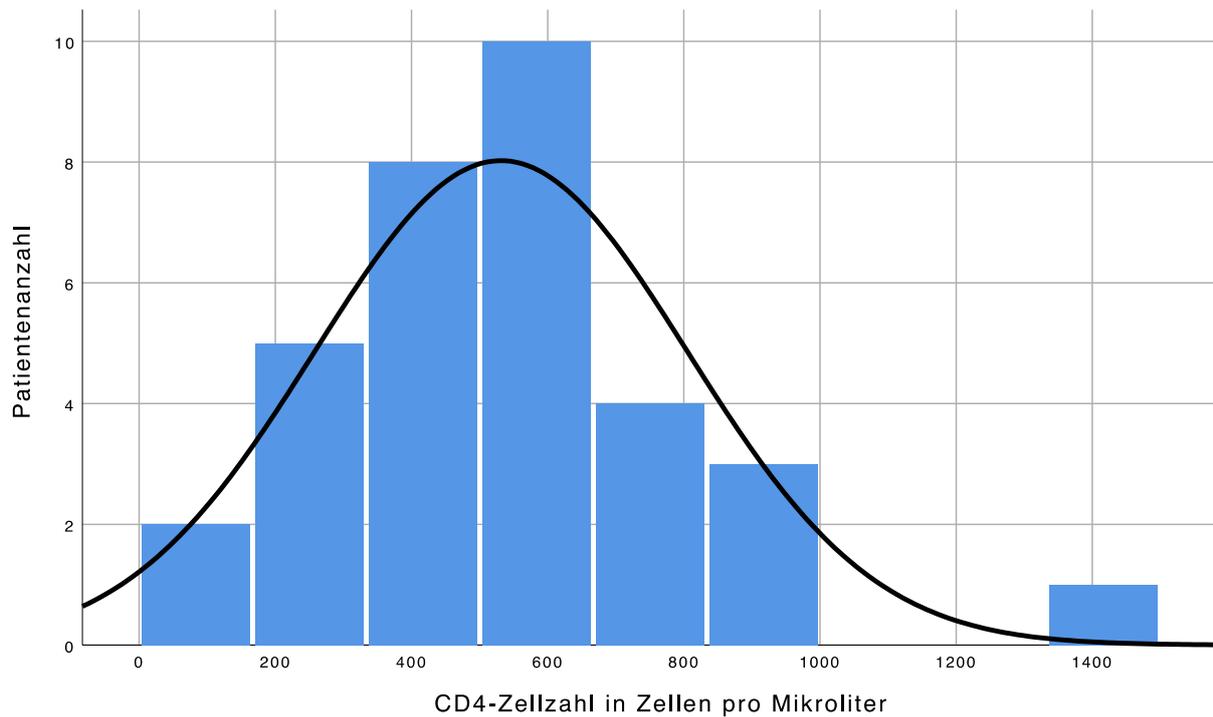


Abb. 16: Verteilung CD4-Zellzahlen aHCiP

3.3.8 Leberstatus (aHCiP)

Die Beurteilung des Leberstatus erfolgte für die aHCiP anhand der Untersuchung der Transaminasen, des Fibrosestadiums und durch das Prüfen auf das Vorliegen eines HCCs.

Transaminasen

Die Analyse der Transaminasen erfolgte durch die letzten vorliegenden Werte von AST und ALT. Die Kategorisierung erfolgte entsprechend Kapitel 3.1.8. Eine nähere Untersuchung der AST-Werte ergab, dass 24 Patienten (68,5 %) Normwerte aufwiesen. 9 der zum Zeitpunkt der Erhebung mit HCV infizierten Patienten (25,8 %) wiesen erhöhte AST-Werte auf. Für 2 Patienten (5,7 %) lagen diesbezüglich keine Daten vor (Siehe Tabelle 34).

Tab. 34: Verteilung AST-Werte aHCiP

Kategorie: AST-Werte/ sonstige	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
Frauen: 10-35 U/l; Männer: 10-50 U/l	24	68,5 %
Frauen: >35 U/l; Männer: >50 U/l	9	25,8 %
Keine Daten	2	5,7 %

Der Mittelwert lag bei 46,8 U/l [Std.-Abw. = 44,5 U/l], wobei der höchste gemessene Wert 278 U/l und der niedrigste gemessene Wert 12 U/l war. Tabelle 35 ist zu entnehmen, dass bei 16 Patienten (45,7 %) die ALT-Werte physiologisch waren. 19 Patienten (54,3 %) zeigten erhöhte Werte. Der Mittelwert lag bei 81,23 U/l [Std.-Abw. = 115,1 U/l], wobei der höchste gemessene Wert 616 U/l und der niedrigste gemessene Wert 14 U/l betrug.

Tab. 35: Verteilung ALT-Werte aHCiP

Kategorie: ALT-Werte/ sonstige	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
Frauen: 10-35 U/l; Männer: 10-50 U/l	16	45,7 %
Frauen: >35 U/l; Männer: >50 U/l	19	54,3 %
Keine Daten	0	0 %

Thrombozyten

Tabelle 36 ist entsprechend der Kategorisierung aus Kapitel 3.1.8 zu entnehmen, dass 26 Patienten (74,3 %) eine normwertige Thrombozytenzahl hatten. Lediglich bei einem Patienten (2,9 %) lag eine Thrombozytose vor. 6 Patienten (17,1 %) wiesen eine Thrombozytopenie auf. Für 2 Patienten (5,7 %) konnten keine Daten bezüglich der

Thrombozytenzahl erhoben werden. Der Mittelwert lag bei 218 G/l [Std.-Abw. = 102,9 G/l], wobei der höchste gemessene Wert 668 G/l und der niedrigste gemessene Wert 83 G/l betrug.

Tab. 36: Verteilung Thrombozytenzahlen aHCiP

Kategorie: Thrombozytenzahl/ sonstige	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
>380 G/l	1	2,9 %
150 G/l – 380 G/l	26	74,3 %
<150 G/l	6	17,1 %
Keine Daten	2	5,7 %

Fibrosestadien

Tabelle 37 zeigt unter Berücksichtigung der Standards aus Kapitel 3.1.8, dass 23 Patienten (65,6 %) Werte unter 7,2 kPa aufwiesen. 9 Patienten (25,6 %) konnten mit Werten zwischen 7,2 kPa und kleiner 12,5 kPa dem Fibrosestadium 2 zugeordnet werden. Ein Patient (2,9 %) zeigte Werte zwischen 12,5 kPa und kleiner 17,6 kPa. Bei 2 Patienten (5,9%) konnten Werte über oder gleich 17,6 kPa nachgewiesen werden, diese befanden sich somit im Fibrosestadium 4.

Tab. 37: Verteilung Fibrosestadien aHCiP

Kategorie: Fibrosestadien/ sonstige	Ergebnisse Fibroscan (kPa)	Anzahl der Patienten (absolut)	Anzahl der Patienten (relativ)
F 0/1	<7,2	23	65,6 %
F 2	7,2 - <12,5	9	25,6 %
F 3	12,5 – <17,6	1	2,9 %

F 4	$\geq 17,6$	2	5,9 %
keine Daten		0	0 %

Das Kollektiv wies einen Mittelwert von 8,2 kPa [Std.-Abw. = 6,6 kPa] auf, wobei der höchste gemessene Wert bei 38 kPa und der niedrigste gemessene Wert bei 3,2 kPa lag.

Hepatozelluläres Karzinom

Für 35 Patienten (100 %) der aktuell HCV-RNA positiven Patienten gab es ausreichend Evidenz, um ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen.

3.4 Vergleich der Patientenkollektive gHCP und aHCiP

Es erfolgte ein Vergleich der Variablen der beiden Patientenkollektive gHCP und aHCiP. Untersucht wurden die gleichen Variablen beider Patientenkollektive auf Signifikanz.

Vergleich der Patientenkollektive, demografische Daten

Ein Vergleich der Variablen beider Kollektive zum Alter erbrachte einen signifikanten Unterschied. gHCP waren signifikant älter als aHCiP ($p=0,022$). Bei Geschlecht ($p=0,407$) und Herkunft (0,801) gab es keine signifikanten Unterschiede beider Kollektive.

Vergleich der Patientenkollektive, Drogenanamnese

Eine genauere Betrachtung der Variable Drogenabusus zeigte, dass aHCiP signifikant häufiger einen Drogenmissbrauch aufwiesen als gHCP ($p=0,039$). Weiterhin wiesen aHCiP signifikant häufiger einen Ethanolabusus auf.

Vergleich der Patientenkollektive, Infektionsdaten

Eine genauere Analyse der Variable Transmissionsursachen (Transmissionsrisiko) zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen aHCiP und gHCP ($p=0,004$). Bezüglich einer Erstinfektion lag keine signifikante Abhängigkeit zwischen Kollektiv und HCV-Genotyp vor ($p=0,506$). Auf Grund der wenigen vorliegenden Reinfektionen wurde auf eine Signifikanzbestimmung durch Chi-Quadrat-Test verzichtet. Bezüglich der Anzahl der

Therapieansätze zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$). Patienten mit einer aktuell vorliegenden Hepatitis C-Infektion hatten signifikant weniger Therapieversuche als Patienten mit einer ausgeheilten Hepatitis C-Infektion. Berücksichtigt man alle Therapieversuche, zeigte die Gruppe der gHCP ($n=193$) und die Gruppe der aHCiP ($n=12$) keinen signifikanten Zusammenhang bezüglich der Häufigkeit der abgebrochenen Therapieversuche ($p=0,97$). Die Untersuchung auf das Vorliegen einer Signifikanz beider Gruppen bezüglich der verwendeten Substanzklassen bei Therapieversuchen erfolgte lediglich für den letzten stattgehabten Therapieversuch (gHCP und aHCiP, $n=193$). Bezüglich der verschiedenen Substanzklassenkombinationen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Substanzklassen IFN, DAA + IFN und DAA ($p=0,015$). Auf eine Auswertung verschiedener Substanzklassen vorheriger Therapieansätze wurde auf Grund der niedrigen zu untersuchenden Therapieversuche ($n=1$) in der aHCiP-Gruppe verzichtet.

Vergleich der Patientenkollektive, Complianceprobleme

Eine Auswertung auf das Vorliegen von Complianceproblemen im Kollektiv zeigte, dass es signifikant häufiger Complianceprobleme in der Gruppe der aHCiP im Vergleich zur Gruppe mit gHCP gab ($p < 0,001$).

Vergleich der Patientenkollektive, Begleitende HIV-Infektion

Eine Analyse beider Patientenkollektive im Vergleich zeigte keine Signifikanz für das Vorliegen einer Koinfektion mit HIV ($p=0,264$), für das Erhalten einer begleitenden ART-Therapie ($p=0,632$) und einer HIV-RNA-Viruslast über der Nachweisgrenze ($p=0,272$).

Vergleich der Patientenkollektive, Immunstatus

Die Untersuchung der Patientengruppen bezüglich signifikanter Unterschiede des Immunstatus erfolgte durch einen direkten Vergleich der CD4-Zellzahlen und dem Anteil der CD-Zellzahlen in Prozent. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte bei den absoluten CD4-Zellzahlen ($p=0,153$) und den CD4-Zellzahlen in Prozent ($p=0,131$).

Vergleich der Patientenkollektive, Leberstatus

Die Beurteilung signifikanter Differenzen des Leberstatus erfolgte durch eine Analyse der Mittelwerte der AST, ALT, der Thrombozytenzahlen und des Fibrosestatus beider Patientenkollektive. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für AST ($p=0,624$), die Thrombozytenzahlen ($p=0,896$) und die Fibrorestadien ($p=0,75$). Einen signifikanten Unterschied gab es allerdings für die ALT ($p=0,023$). Eine Betrachtung der Patientenkollektive hinsichtlich des Vorliegens eines Hepatozelluläres Karzinom erbrachte keine signifikanten Unterschiede ($p=0,595$).

3.5 Gruppierung der aHCiP

In diesem Kapitel erfolgt die Einteilung der 35 aHCiP anhand der Ursache einer weiterhin nachweisbaren HCV-RNA. Die individuellen Gründe und Ursachen ließen sich in 6 Kategorien unterteilen. Einige Patienten welche zwischen dem 01.01.2016 und dem 15.06.2017, zuletzt einen positiven HCV-RNA-Test aufwiesen erhielten bereits eine Therapie. Diese Kategorie wurde - aktuell in Therapie - genannt. Eine weitere Kategorie ergab sich mit der Fragestellung danach, ob tatsächlich alle Patienten eine Therapie benötigten. So kann Kapitel 1.4 entnommen werden, dass eine akute Hepatitis C-Infektion spontan ausheilen kann und die damaligen Leitlinien eine mögliche spontane Ausheilung ohne Therapie als vertretbare Option zuließen (Mauss et al., 2017). Es handelte sich um die Kategorie - akute Hepatitis C. Weitere Patientengruppen konnten keine Therapie erhalten, da sie sich nicht erneut in den Sprechstunden vorstellten. Es handelte sich hierbei um die Kategorie - Lost to follow-up. Für die Patienten, welche durchaus von einer Hepatitis C-Therapie profitiert hätten und weiterhin in der Ambulanz angebunden waren, repräsentiert die Kategorie - andere medizinische Gründe - diejenigen Patienten, welche auf Grund begleitender somatischer Gegebenheiten keine Therapie erhalten konnten. Einige der Patienten hatten kurz vor dem Zeitpunkt der Datenerhebung bereits eine Therapie mit Medikamenten der DAA-Gruppe erhalten und litten an einer non-sustained virological response. Diese Kategorie wurde - DAA-Therapieversager - genannt. Die sechste Kategorie – Complianceprobleme - ergab sich aus den Patienten, welche bewusst eine mögliche HCV-Therapie ablehnten und Patienten, welche auf Grund ihrer

fehlenden Compliance für eine Therapie aus Perspektive des behandelnden Arztes nicht geeignet waren.

Aktuell in Therapie

3 der 35 Patienten (8,6 %) wiesen in ihrem letzten HCV-RNA-Test (zwischen dem 01.01.2016 und dem 15.06.2017) positive Werte auf, befanden sich aber am 15.06.2017 in Therapie. Diese Patienten zeigten in der Regel bereits einen Abfall der HCV-RNA seit Therapiebeginn. Alle 3 Patienten wurden mit Medikamenten aus der DAA-Substanzklasse behandelt.

Akute Hepatitis

Wie in Kapitel 1.4 näher erläutert, war die Indikation für eine Therapie im Rahmen einer akuten Hepatitis C-Infektion eine Einzelfallentscheidung. Aufgrund der spontanen Ausheilungen in 10-50 % der Fälle ist sie nicht zwangsläufig notwendig (Mauss et al., 2017). So erhielten 2 der 35 im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysierten Patienten (5,7 %), bei denen eine akute Hepatitis C diagnostiziert wurde, im Zeitfenster der Datenerhebung keine Therapie. Ob die Infektion der Patienten im Verlauf noch chronifizierte und eine Therapie damit indiziert war, konnte den vorliegenden Daten nicht entnommen werden.

Lost to follow-up

In die oben beschriebene Kategorie - Lost to follow up - fielen 7 der 35 Patienten (20 %). In diesen Fällen erfolgte ohne Rücksprache mit dem ärztlichen Personal keine erneute Vorstellung der Patienten in der Infektionsambulanz.

Andere medizinische Gründe

Zu dieser Kategorie zählen jene Patienten, welche vorrangig einer anderen medizinischen Diagnostik oder Therapie zugeführt wurden. Dies ergab sich in 3 Fällen auf Grund anstehender operativer Eingriffe und in einem Fall auf Grund unklar erhöhter Nierenretentionsparameter. Insgesamt gab es unter den 35 Patienten 4 Personen (11,8 %), welche aus diesem Grund bei nachgewiesener aktiver Hepatitis C-Infektion keine Therapie erhielten.

DAA-Therapieversager

3 der 35 Patienten (8,6 %) erhielten in der Vergangenheit bereits eine Therapie mit DAA-Regime. Hierzu gehörten sowohl Patienten, deren Therapie bei nicht zu erwartendem Therapieerfolg abgebrochen wurde als auch jene Patienten, welche im Verlauf einer Infektion einen Wiederanstieg der Viruslast zu verzeichnen hatten (Relapse).

Complianceprobleme

Die größte Gruppe wurde durch Patienten mit fehlender Therapie auf Grund von Complianceproblemen repräsentiert. Bei 16 der 35 Patienten (45,7 %) zeichneten sich schwierige Therapiebedingungen ab, sodass entweder von ärztlicher Seite oder von Patientenseite von einer Therapie abgesehen wurden. In den meisten Fällen zeigte sich, dass von diesem Patientenkollektiv bereits in der Vergangenheit Terminvereinbarung nur unregelmäßig wahrgenommen wurden. In anderen Fällen hatten die Patienten schlechte Erfahrungen mit vorangestellten Therapien und sprachen sich entgegen dem ärztlichen Rat gegen eine Therapie aus.

4. Diskussion

In diesem Abschnitt erfolgt die kritische Betrachtung der in Kapitel 3 erhobenen Daten. Insbesondere werden dabei die Limitationen dieser Arbeit diskutiert und das Patientenkollektiv im Vergleich zu publizierten Daten anderer Kohorten verglichen. Weiterhin wird weitreichend analysiert, welche Bedeutung und Ursachen sich aus den erhobenen Daten ergeben und welche Lösungsansätze für mögliche Probleme im Zugang zur Hepatitis C-Therapie existieren.

4.1 Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit kann trotz des großen Patientenkollektivs mit insgesamt 397 eingeschlossenen Patienten nur begrenzt Rückschlüsse auf die Allgemeinheit erlauben. Die Analyse umfasste die Daten aller Patienten der Bonner Infektionsambulanz, welche bis zum 15.06.2017 an einer Hepatitis C-Infektion erkrankten. Insbesondere das hohe

Lost to follow-up von ca. 25 % zeigt die Schwierigkeit der Datenerhebung für dieses Patientenkollektiv. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine Single-Center-Untersuchung handelt. Ebenso muss hervorgehoben werden, dass der Zeitpunkt der Erhebung ein besonderes Behandlungszeitalter darstellte. So erhielt das erste DAA-Kombinationspräparat Ledispavir/ Sofosbuvir im November 2014 eine Zulassung für Deutschland (European Medicines Agency 2023) und war somit lediglich 32 Monate zugelassen, als die Datenerhebung für diese Kohortenanalyse beendet wurde. Auch wenn es weitere Präparate in dem darauffolgenden Zeitraum gab (Mauss et al., 2017) erhielten die modernen Präparate wie Grazoprevir/ Elbasvir (Zepatier), Sofosbuvir/ Velpatasvir (Epclusa), Glecaprevir/ Pibrentasvir (Maviret) und Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir (Vosevi) Ihre Zulassungen erst in den Jahren 2016 und 2017 (European Medicines Agency 2023) und somit teilweise nach dem in dieser Arbeit erhobenen Zeitintervall. Auch wenn mit Harvoni eine neue Ära der Therapieoptionen anbrach (Mauss et al., 2017), untersucht diese Arbeit die Anfänge der Veränderungen der Behandelbarkeit von Patienten mit DAA-Therapiekonzepten. Weitere Untersuchungen bezüglich verschiedener Patientenkollektive und deren fehlender Behandlung trotz der oben genannten, neuen Therapiemöglichkeiten sind sicher erforderlich. Mit insgesamt 397 erfassten Patienten wurde eine repräsentative Patientenzahl erhoben, nur in einzelnen Fällen lagen keine Daten vor. Grundsätzlich sind die hier erfolgten Erhebungen und die damit einhergehenden Resultate valide.

4.2 Das gesamte Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv entspricht nur in Teilen dem deutschen Durchschnitt. Nach Infektionsschutzgesetz werden alle nachgewiesenen Virushepatitiden an das Robert-Koch-Institut gemeldet (Dudareva 2022). Eine Metaanalyse der dort vorliegenden Daten zeigt, dass die Männer etwa doppelte so häufig betroffen sind wie Frauen (Dudareva 2022), während in unserer Studie Männer mehr als viermal so häufig betroffen waren. Dies erklärt sich insbesondere über den weiter unten diskutierten, hohen Anteil an MSM als Transmissionsursache. Die Metaanalyse zeigte, dass ca. 37 % der Hepatitis C-infizierten in Deutschland nicht deutscher Herkunft waren (Dudareva 2022), während in unserer Analyse lediglich 22,7 % nicht deutscher Herkunft waren. Einen besonders

großen Unterschied gab es bei der Anzahl der HIV-koinfizierte Patienten. In Deutschland liegt eine HCV-Antikörper-Prävalenz bei ca. 0,3 % vor (Robert-Koch-Institut 2018). Somit kann von ca. 250.000 infizierten ausgegangen werden (Statistisches Bundesamt). Bei 90.000 HIV-infizierten in Deutschland (Robert-Koch-Institut 2022) kann bei einer Prävalenz von ca. 10 % (Dudareva 2022) von 9.000 HIV/HCV-Koinfektionen ausgegangen werden. Es lässt sich eine Prävalenz von ca. 3,6 % für eine HIV-Koinfektion bei HCV-Infektion in Deutschland annehmen. In der untersuchten Kohorte wiesen hingegen 97 % der HCV-infizierten Patienten eine HIV-Koinfektion auf. Dieser gravierende Unterschied lässt sich vor allem mit der Tatsache erklären, dass die Kohorte aus der Bonner Infektionsambulanz der Uniklinik Bonn stammt. Die Kohorte in diesem Therapiezentrum repräsentiert nicht den gesellschaftlichen Durchschnitt. In Bezug auf die Transmissionsursachen zeigt sich entsprechend im Vergleich zwischen der hier untersuchten Kohorte und der Metaanalyse der beim Robert-Koch-Institut gemeldeten Fälle aus Deutschland: IVDU 38 % zu 65 %; Transfusion/ Blutprodukte 28,7 % zu 8 %; MSM 27,2 % zu 6 %; MSW 4,3 % zu 3 %, weitere 1,8 % zu 9,5 %. Insbesondere fallen die gravierenden Unterschiede bezüglich der Transmissionsursache für IVDU, Transfusionen/ Blutprodukte und MSM auf. Entscheidend könnte der Faktor sein, dass Transfusionen/ Blutprodukten insbesondere in den Anfangsjahren eine der entscheidenden Ursachen darstellte (Mauss et al., 2017). Insbesondere die Hämophilie-Patienten befanden sich seit vielen Jahren in Behandlung. Eine Anbindung an ein Hämophilie-Kompetenzzentrum erscheint naheliegend. Ebenso erscheint der Anteil an MSM sich durch die besondere Häufung von HIV-Infektionen in dieser Patienten-Population zu erklären. Ob jene Patienten, welche sich durch IVDU ansteckten, nur anteilig weniger sind, oder gar unterrepräsentiert, bleibt unklar und bedarf weiterer Untersuchungen.

4.3 Diskussion der unbehandelten Patientengruppen

Insgesamt zeigte die Analyse, dass lediglich 35 der 397 analysierten Patienten (8,8 %) an einer zum Zeitpunkt der Erhebung weiterhin nachweisbaren Hepatitis C-Infektion litten. Auch wenn dieses Ergebnis bereits einen Erfolg darstellt, stellt sich zwangsläufig die Frage nach Optimierungsmöglichkeiten. Eine entsprechende Einteilung des Kollektivs mit

der Frage nach Ursachen erfolgte im Kapitel 3.5.1 Die Ergebnisse zeigten, dass der Großteil der Patienten der untersuchten Kohorte auf Grund von Complianceproblemen (45,7 %) keiner Therapie zugeführt wurden. Wie oben beschrieben, lag die Entscheidung, bei vorliegender chronischer HCV-Infektion keine Therapie einzuleiten, entweder beim Patienten oder beim betreuenden Arzt. Patienten lehnten Therapien auch ohne detaillierte Angaben ab. Weiterhin gab es Patienten, welche bei vorherigen Therapieversuchen mit anderen Präparaten Nebenwirkungen zeigten und auf Grund dessen trotz ärztlicher Empfehlung eine Therapie mit DAA ablehnten. Von ärztlicher Seite wurden Therapien bei anzunehmender unregelmäßiger Tabletteneinnahmen oder unregelmäßigem Erscheinen zu Kontrolluntersuchungen abgelehnt. So wurden Patienten keiner Therapie zugeführt, welche im Rahmen Ihrer ART oder bei vorherigen HCV-Therapieversuchen bereits wiederholt eine unregelmäßige Tabletteneinnahme aufwiesen. Weiterhin wurden Patienten zu diesem Zeitpunkt von einer Therapie ausgeschlossen, welche wiederholt Termine ohne Angaben von Gründen nicht wahrnahmen. Die zweitgrößte Gruppe unbehandelter Patienten wurde durch Patienten mit einem - Lost to follow- up - repräsentiert (20 %). Hierbei handelte es sich um Patienten, welche ohne Rücksprache mit Ihrem betreuenden Arzt zu keinen weiteren Terminen erschienen. Ebenso gehören Patienten in diese Gruppe, welche für eine Zweitmeinung in der Infektionsambulanz vorgestellt wurden und die Durchführung der empfohlenen Therapie dem überweisenden Kollegen überlassen wurde. Ursachen dafür könnten beispielsweise Umzug oder Versterben sein. Somit zeichnet sich bei einem Großteil der Patienten (65,7 %) grundsätzlich eine zu beeinflussbare Ursache einer fehlenden Therapie ab.

12 Patienten (34,3 %) befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in einer laufenden HCV-Therapie, konnten auf Grund des Vorliegens einer akuten Hepatitis C-Infektion, wegen anderer im Vordergrund stehender medizinischer Gründe oder auf Grund von kürzlich erfolgtem Therapieversuch durch DAA-Präparate mit Therapieversagen und erneut nachweisbarer HCV-RNA keiner Therapie zugeführt werden. Zu diskutieren ist, warum Patienten mit zuletzt erfolgtem Therapieversagen unter DAA-Therapie noch keinem erneuten Therapieversuch zugeführt wurden. Eine mögliche Ursache ist, dass nach erhaltener DAA-Therapie ohne erreichte SVR vor einem erneuten Therapieversuch eine Evaluation des Therapieversagens erfolgen sollte (Vermehren 2016). Es besteht die Empfehlung zu evaluieren, ob es sich um eine Relapse oder einen virologischen

Durchbruch handelte. Ebenso sollte analysiert werden, ob die bisherige Therapie den aktuellen Leitlinien entsprach. Insbesondere sollten Resistenzen gegen Medikamente vor einer erneuten Therapie bedacht werden (Vermehren 2016). Für alle zugelassenen DAAs sind Resistenzen beschrieben (Vermehren 2016). Grundsätzlich stellt das Vorliegen einer Hepatitis C eine Indikation zur Therapie auch bei Vortherapie dar (Vermehren 2016). Dennoch empfehlen sowohl die europäische HCV-Leitlinie als auch die US-amerikanische Leitlinie, dass eine Prüfung erfolgen sollte, ob eine Therapie bis zum Erhalt besserer Daten bzw. neuer Therapien verschoben werden kann (Vermehren 2016). Diese aufwendige Evaluation dieser Patientengruppen und insbesondere die Einzelfallentscheidung, mit einer Therapie vorerst auf weitere Erkenntnisse der Forschung zu warten, erklären jene Patienten, welche zum Erhebungszeitpunkt nach Therapieversagen keine Therapie erhielten. Weitere Analysen sind notwendig, um die Einzelfallentscheidungen dieser Patienten zu beurteilen.

Weiterhin sollte für jene Patienten, welche auf Grund anderer medizinischer Ursachen keiner Therapie zugeführt wurden, diese Therapie oder Diagnostik beschleunigt und somit eine zeitnahe HCV-Therapie evaluiert werden. Im Rahmen dieser Untersuchung handelte es sich insbesondere um Patienten mit akuter Nierenschädigung oder mit anstehenden Operationen.

Ebenso sollten solche Patienten mit einer akuten Hepatitis C engmaschig in Kontrolle verbleiben, um den Übergang in eine chronische Hepatitis C zu erkennen und die zeitnahe Einleitung einer Therapie zu ermöglichen. Mit wenigen Ausnahmen empfehlen die aktuellen Leitlinien eine medikamentöse Therapie der akuten Hepatitis C-Infektionen (European Association for the Study of the Liver 2020). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die Empfehlung zur Therapie einer akuten Hepatitis C-Infektion noch deutlich zurückhaltender (Mauss et al., 2017). Insbesondere das ausgeprägte Nebenwirkungsprofil der auf IFN basierende Therapieregime hatte einen entscheidenden Einfluss auf die Entscheidung, unter Umständen auf eine Therapie zu verzichten und eine mögliche spontane Ausheilung abzuwarten. Daten bezüglich der Überlegenheit früh angewandter DAA basierender Therapiekonzepte für die akute Hepatitis C-Infektion, um einen Übergang in die chronische zu vermeiden, wurden vor allem in den Jahren 2016 und 2017 veröffentlicht und lagen entsprechend zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch

nicht vor (Mauss et al., 2017). Ob diese Patienten heute einer Therapie zugeführt worden wären, bedarf weiterer Analysen.

4.4 Vergleich der Kollektive: geheilte Hepatitis C-Patienten und aktuell Hepatitis C-infizierte Patienten

Die Analysen aus Kapitel 3.4 unterstreichen diese Resultate. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Patientenkollektiven gHCP und aHCiP hinsichtlich der Variablen Alter, Drogenkonsum, Alkoholkonsum, Transmissionsursache (Transmissionsrisiko), der Transaminase ALT, Anzahl der Therapieansätze und verwendeter Substanzklassen nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen der primären Ursache Complianceprobleme ließ sich wie in Kapitel 3.3.2 und 3.4 dargestellt, zu dem untersuchten Variable Drogenkonsum herstellen. Es wurde gezeigt, dass 100 % dieser Patienten Drogen konsumierten. Andere Studien zeigten für ausgewählte Opioid substituierte Patienten keine Einschränkung der Therapiecompliance (Dore et al., 2016). Dem gegenüber steht die Analyse von Garcia de la Hera et alii (et al.), in welcher ein klarer Zusammenhang zwischen Patientencompliance und ART bei HIV festgestellt werden konnte (Garcia de la Hera et al., 2011). Ein ähnlicher, wenn auch nicht gesicherter Zusammenhang ließ sich ebenso zwischen Alkoholkonsum und Complianceproblemen als eigenständige Ursache vermuten. In anderen Analysen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und einer reduzierten Therapiecompliance einer ART gezeigt werden (Hendershot et al., 2009). Es stellt sich jedoch die Frage, ob der regelmäßige Alkoholkonsum lediglich ein Beikonsum zum Drogenabusus darstellte. Der oben gezeigte, signifikante Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Infektion und dem Alter erbrachte, dass insbesondere jüngere Patienten eine zum Zeitpunkt der Datenerhebung weiterhin floride Virusinfektion aufwiesen. So stellt sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen jüngerem Alter und vermehrtem Drogenkonsum, Alkoholkonsum oder Complianceproblemen besteht. Das Durchschnittsalter der aHCiP lag bei 45,3 Jahren und das der gHCP lag bei 50,3 Jahren. Ob auf Grund dieser Altersunterschiede ein signifikanter Unterschied im Drogen- und Alkoholkonsum und in der Compliance besteht, ist fraglich und Bedarf einer eigenen weiterführenden Untersuchung. Analysen aus den USA zeigten diesbezüglich, dass es in den letzten

Jahren zu einer deutlichen Zunahme von HCV-Infektionen auf Grund von vermehrtem IVDU durch jüngere Menschen kam (Zibbell et al., 2015; Centers for Disease Control and Prevention 2011). Separat konnte die Analyse der Variable Transmissionsursache (Transmissionsrisiko) (Kapitel 3.4) einen signifikanten Unterschied nachweisen. Die Gruppe der IVDU wurde sowohl als Ursache als auch als fortbestehender Transmissionsrisikofaktor für aHCiP ermittelt. Dies untermauert die oben dargelegte Bedeutung der IVDU als Patientenkollektiv mit entscheidender Complianceproblematik und größter, noch zu therapierender Patientengruppe. Die oben genannten Untersuchungen von *Zibbell* und der Centers for Disease Control and Prevention unterstreichen diese Ergebnisse (Zibbell et al., 2015; Centers for Disease Control and Prevention 2011).

Der signifikante Zusammenhang, dass aHCiP weniger Therapieversuche erhielten als gHCP lässt sich auf verschiedene Arten interpretieren. Naheliegender ist, dass Complianceprobleme bisher keine Therapieansätze erlaubten. Allerdings wurde nicht untersucht, wie lange diese Patienten bereits in der Ambulanz angebunden waren. Eine Analyse der Ursachen zu anderen Zeitpunkten, z.B. vor dem 01.01.2016, bedarf einer eigenständigen Untersuchung. So wäre denkbar, dass Patienten zuvor einen anderen vorrangigen medizinischen Behandlungsbedarf hatten oder bis dahin an einer akuten Hepatitis C-Infektion litten. Unklar bleibt der Hintergrund für die nachgewiesene Signifikanz der unterschiedlichen verwendeten Substanzklassen. So wurden bei den gHCP signifikant mehr Patienten mit IFN (+RBV) oder Kombinationsregimen aus IFN (+RBV) + DAA behandelt. aHCiP erhielten signifikant öfter Medikamente der DAA-Gruppe. Ein Zusammenhang zur Complianceproblematik erscheint möglich. Die in Kapitel 1.7.3 erklärte, deutlich längere Therapiedauer, der auf IFN basierenden Therapiekonzepte verlangen auf Grund der ausgeprägten symptomatischen Nebenwirkungen und der Therapiedauer eine gute Compliance. Dem gegenüber steht die Sensibilität der DAA-Therapie regime auf Reduktion und Ausfälle einzelner Dosen (siehe Kapitel 1.7.3).

Unklar erscheint der gezeigte signifikante Zusammenhang zwischen der zum Zeitpunkt der Datenerhebung weiterhin nachweisbaren HCV-RNA zur Transaminase ALT, aber nicht zur AST. Ob dies einen Hinweis auf einen sich bereits frühzeitig abzeichnenden Leberschaden darstellte, konnte durch die Untersuchung der Fibrosestadien nicht

untermauert werden. Es zeigte sich kein signifikant erhöhtes Fibrosestadium der aHCiP. Andere Studien zeigten eine Korrelation der erhöhten ALT und fortgeschrittenen Fibrosestadien mit länger bestehenden Hepatitis C-Infektionen (Onder Akkaya 2007). Diese Resultate konnten hier nicht reproduziert werden. Die ALT als eigenständige, signifikante Variable kann höchstens als Anstoß für weiterführende Untersuchungen gewertet werden. Hinweise auf einen systematischen Laborfehler als Ursache ergaben sich nicht.

Ebenso konnten in Kapitel 3.4 diverse fehlende signifikante Zusammenhänge nachgewiesen werden. Insbesondere die fehlende Signifikanz der Variablen nachweisbarer HIV-RNA und ART deutet auf eine entsprechende Therapiecompliance der aHCiP hin. Somit erhielten jene Patienten, welche keiner HCV-Therapie auf Grund von mangelnder regelmäßiger Vorstellung oder unregelmäßiger Tabletteneinnahme zugeführt wurden, eine ART. Andere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen ART, weiterhin bestehender, nachweisbarer HIV-RNA und Compliance zeigen (Garcia de la Hera et al., 2011; Neeta Tandon et al., 2019). Möglicherweise spielt das unterschiedliche Bewusstsein der Patienten für die Erkrankungsbilder HIV und Hepatitis C eine entscheidende Rolle. Als direkte Schlussfolgerung daraus lässt sich das Fehlen signifikanter Differenzen der CD4-Zellzahlen beider Patientenkollektive ziehen. Eine Reduktion der CD4-Zellzahlen durch eine Hepatitis C-Infektion ist nach aktueller Datenlage aus keinen Quellen zu entnehmen.

Die Untersuchung der Transaminase AST, der Thrombozytenzahlen und des Fibrosestadiums erbrachten bei fehlender Signifikanz keine Hinweise für einen vermehrten Leberschaden der unterschiedlichen Patientenkollektive. Wie in Kapitel 1.4.2 beschrieben, führt eine floride chronische Hepatitis C-Infektion im Verlauf über eine Leberfibrose zu einer Leberzirrhose mit vermehrtem Auftreten von hepatozellulären Karzinomen. Dies könnten Hinweise dafür sein, dass die aHCiP nicht relevant länger an einer HCV-Infektion litten als die gHCP. Eine weitere mögliche Ursache wäre, dass gHCP wie zuvor gezeigt eine deutlich längere Therapiedauer auf Grund der früher verwendeten, auf IFN basierenden, Therapieregime zeitlich dem Problem einer fehlenden Therapie bei Complianceproblemen aufwiegt. Beide Patientenkollektive könnten aus diesen unterschiedlichen Gründen gleichsam progrediente Leberschäden erlitten haben.

Der Nachweis fehlender Signifikanz in den Fibrosestadien erklärt die ebenfalls fehlenden signifikanten Unterschiede beider Kollektive bei den hepatozellulären Karzinomen, da wie in Kapitel 1.4.2 beschrieben, die Entwicklung typischerweise über die Fibrose/ Zirrhose erfolgt. Offen bleibt die Frage, ob das hier erhobene Patientenkollektiv einer lokalen Lösung bedarf oder ob eventuell deutschlandweit das grundsätzliche Anbindungsproblem der im DAA-Zeitalter noch nicht therapierten Patienten mit Complianceproblemen bei IVDU besteht. So wären weitere Erhebungen, insbesondere zum Zeitraum der Anbindung der Patienten, von besonderem Interesse, um weitere Erkenntnisse zu ermöglichen. Diese Datenerhebung und weitere Berechnungen bedürfen einer eignen Studie. Weiterhin wäre eine Metaanalyse hinsichtlich Erhebungen anderer Städte von großem Interesse.

4.5 Lösungsansätze

In diesem Abschnitt werden Lösungsansätze für Patienten, welche im DAA-Zeitalter weiterhin an einer chronischen Hepatitis C-Infektion leiden, aber noch keine Therapie zugeführt wurden, vorgestellt. Der Fokus soll auf der größten Patientengruppe „Complianceprobleme bei IVDU“ liegen.

Als entscheidender Aspekt der Patientencompliance steht die Arzt-Patienten-Beziehung im Vordergrund. Intensivierte Aufklärungsgespräche können das Verständnis der Patienten für ihr eigenes Erkrankungsbild ausweiten und gleichsam das Vertrauen in das ärztliche Handeln steigern. Weiterhin wäre eine stärkere Einbindung der Hausärzte, welche die Patienten oft seit vielen Jahren kennen und betreuen und die Patienten regelmäßig sehen, von Vorteil. Für die IVDU stellen die ambulant betreuenden Suchtberater und Substitutionsärzte wichtige Ansprechpartner dar. Häufigere Gespräche über mögliche Medikamentennebenwirkungen, neue Lebensstrukturen und begleitende Erkrankungen können eine schnelle Therapieanpassung ermöglichen und somit die Compliance steigern. Schulungen von Hausärzten und damit die Dezentralisierung zumindest einiger Aspekte des Therapieregimes könnte eine Anbindung der oft schwierig einzubindenden IVDU vereinfachen. Dennoch könnte auf die Koordination und zentrale Kontrolle durch eine Anlaufstelle im Sinne einer Infektionsambulanz wie an der Bonner Universitätsklinik nicht verzichtet werden. Ihr Aufgabenbereich und Einfluss im

ambulanten Bereich sollte zunehmen, um die Qualität und Standardisierung der Therapie sicherzustellen. Weiterhin sollten die behandelnden Ärzte die Möglichkeit haben, komplexe Sachverhalte zu diskutieren und schwierige Erkrankungskonstellationen an das entsprechende Zentrum weiterzuleiten. Viele weitere Möglichkeiten sollten diskutiert und in Betracht gezogen werden, um möglichst viele Patienten in DAA-Zeitalter eine Heilung der Hepatitis C-Infektion zu ermöglichen.

5. Zusammenfassung

In der hier vorliegenden, retrospektiven Analyse wurden Patienten ohne Hepatitis C-Virus-Therapie im direct-acting antivirals-Zeitalter identifiziert und mögliche Ursachen dafür herausgearbeitet. Es wurden Daten aus dem Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum 15.06.2017 erhoben. Im Rahmen dieser Kohortenuntersuchung wurden Daten von insgesamt 397 Patienten aus der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Uniklinik Bonn untersucht. Es wurden Daten zu Demografie, Konsumanamnese, Patientencompliance, Immunstatus, Leberstatus und bisherigen Therapieversuchen analysiert. Diese Daten wurden auf statistische Zusammenhänge mit einer unbehandelten Hepatitis C-Infektion untersucht. Es konnten mehrere Patientengruppen ohne Hepatitis C-Virus-Therapie identifiziert werden. Die größte Gruppe, welche ca. die Hälfte dieser Patienten repräsentierte, waren Patienten mit Complianceproblemen im Rahmen eines intravenous drug use.

Mögliche Lösungsansätze, um mehr Patienten im direct-acting antivirals-Zeitalter einer Hepatitis C-Virus-Therapie zuzuführen, richten sich somit insbesondere an die Patienten mit einer unbehandelten Hepatitis C-Virus-Infektion mit Complianceproblemen bei intravenous drug use. Ein Ansatz, die Compliance dieses Patientenkollektivs zu verbessern, bestünde zum Beispiel in einer engmaschigen Einbindung der ambulant betreuenden Hausärzte und Substitutionsmediziner in die Behandlungen. Die Arztbesuche von Patienten mit intravenous drug use bei Hausärzten und Substitutionsmedizinern sind häufig konsequenter und erfolgen niedrigschwelliger.

Weitere statistische Zusammenhänge zeigten sich zwischen Patienten mit weiterhin vorhandener Hepatitis C-Virus-ribonucleic acid-Replikation und den Variablen Alter, Alkoholkonsum, Transmissionsursache (Transmissionsrisiko), Anzahl an Therapieansätzen und verwendeten Substanzklassen. Ein statistischer Zusammenhang bestand ebenfalls zwischen Patienten mit weiterhin vorhandener Hepatitis C-Virus-ribonucleic acid-Replikation und der Alanin-Aminotransferase, während kein Zusammenhang zwischen diesen Patienten und den Fibrosestadien dargelegt werden konnte. Diese kontroversen Resultate bedürfen weiterer Untersuchungen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung Herkunft gHCP	44
Abbildung 2: Verteilung Transmissionsursache gHCP	46
Abbildung 3: Verteilung Genotypen gHCP, Erstinfektion.....	47
Abbildung 4: Verteilung Genotypen gHCP, Zweitinfektion.....	48
Abbildung 5: Verteilung Anzahl der Therapieversuche gHCP	49
Abbildung 6: Verteilung Complianceprobleme gHCP	50
Abbildung 7: Verteilung Therapieoutcome gHCP	51
Abbildung 8: Verteilung verwendete Substanzklassen gHCP	52
Abbildung 9: Verteilung CD4-Zellzahlen gHCP	53
Abbildung 10: Verteilung Herkunft aHCiP	58
Abbildung 11: Verteilung Transmissionsursache aHCiP	60
Abbildung 12: Verteilung Genotypen aHCiP	61
Abbildung 13: Verteilung Anzahl der Therapieversuche aHCiP	62
Abbildung 14: Verteilung Complianceprobleme aHCiP.....	63
Abbildung 15: Verteilung verwendete Substanzklassen aHCiP	64
Abbildung 16: Verteilung CD4-Zellzahlen aHCiP	66

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grenzwerte der CD4-T-Zellen am Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie des UKB	27
Tabelle 2: Grenzwerte der Transaminasen und Thrombozyten am Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie des UKB	27
Tabelle 3: Verteilung Geschlecht des gesamten Patientenkollektivs	29
Tabelle 4: Verteilung Herkunft des gesamten Patientenkollektivs.....	29
Tabelle 5: Verteilung Alkoholkonsum des gesamten Patientenkollektivs.....	30
Tabelle 6: Verteilung Drogenkonsum des gesamten Patientenkollektivs.....	31
Tabelle 7: Verteilung Transmissionsursache des gesamten Patientenkollektivs.....	32
Tabelle 8: Verteilung Genotypen des gesamten Patientenkollektivs.....	32
Tabelle 9: Verteilung Anzahl der Therapieversuche des gesamten Patientenkollektivs	34
Tabelle 10: Verteilung Anzahl der Therapieabbrüche des gesamten Patientenkollektivs	35
Tabelle 11: Verteilung Complianceprobleme des gesamten Patientenkollektivs.....	36
Tabelle 12: Verteilung Therapieoutcome des gesamten Patientenkollektivs	37
Tabelle 13: Verteilung verwendete Substanzklassen des gesamten Patientenkollektivs	38
Tabelle 14: Verteilung CD4-Zellzahlen des gesamten Patientenkollektivs	40
Tabelle 15: Verteilung AST-Werte des gesamten Patientenkollektivs	40
Tabelle 16: Verteilung ALT-Werte des gesamten Patientenkollektivs.....	41
Tabelle 17: Verteilung Thrombozytenzahl des gesamten Patientenkollektivs	42
Tabelle 18: Verteilung Fibrosestadien des gesamten Patientenkollektivs	42
Tabelle 19: Vorkommen HCC des gesamten Patientenkollektivs	43
Tabelle 20: Verteilung Geschlecht gHCP	44

Tabelle 21: Verteilung Alkoholkonsum gHCP.....	45
Tabelle 22: Verteilung Drogenkonsum gHCP.....	45
Tabelle 23: Verteilung Anzahl der Therapieabbrüche gHCP	49
Tabelle 24: Verteilung CD4-Zellzahlen gHCP	53
Tabelle 25: Verteilung AST-Werte gHCP	54
Tabelle 26: Verteilung ALT-Werte gHCP.....	55
Tabelle 27: Verteilung Thrombozytenzahl gHCP	55
Tabelle 28: Verteilung Fibrosestadien gHCP	56
Tabelle 29: Verteilung Geschlecht aHCiP	57
Tabelle 30: Verteilung Alkoholkonsum aHCiP.....	58
Tabelle 31: Verteilung Drogenkonsum aHCiP.....	59
Tabelle 32: Verteilung Anzahl der Therapieabbrüche aHCiP	62
Tabelle 33: Verteilung CD4-Zellzahlen aHCiP	65
Tabelle 34: Verteilung AST-Werte aHCiP	67
Tabelle 35: Verteilung ALT-Werte aHCiP.....	67
Tabelle 36: Verteilung Thrombozytenzahlen aHCiP	68
Tabelle 37: Verteilung Fibrosestadien aHCiP.....	68

8. Literaturverzeichnis

Akkaya O, Kiyici M, Yilmaz Y, Ulukaya E, Yerci O. Clinical significance of activity of ALT enzyme in patients with hepatitis C virus. *World J Gastroenterol.* 2007 13: 5481–5485

Alter H J, Purcell R H, Holland P V, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1978; 1:459-463

Boesecke C, Wedemeyer H, Rockstroh J K. Diagnosis and treatment of acute hepatitis C virus infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2012; 26: 995-1010

Boesecke C, Grint D, Soriano V, Lundgren J D, Monforte A, Mitsura V M, Chentsova N, Hadziosmanovic V, Kirk O, Mocroft A, Peters L, Rockstroh J K. Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected?. *Liver Int.* 2015; 35: 2384-2391

Bradley D W, McCaustland K A, Cook E H, Schable C A, Ebert J W, Maynard J E. Post-transfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees: physiochemical evidence that the tubule-forming agent is small, enveloped virus. *Gastroenterology* 1985; 88: 773-779

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2023: ICD-10-GM Version 2023. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd10gm/kodesuche/htmlgm2023/block-f10-f19.htm> (Zugriffsdatum: 20.06.2023)

Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette J C, Opolon P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204-2212

Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, Yamamoto A M, Camproux A C, Hausfater P, Musset L, Veyssier P, Raguin G, Piette J C. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study

of 321 patients. Groupe d' Etude et de Recherche en Medicine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine* (Baltimore) 2000; 79: 47-56.

Centers of Disease Control and Prevention, 2001: Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5011a1.htm> (Zugriffsdatum: 30.04.2023)

Centers for Disease Control and Prevention, 2010. Notes from the field: risk factors for hepatitis C virus infections among young adults. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6042a5.htm> (Zugriffsdatum: 30.04.2023)

Centers of Disease Control and Prevention, 2022: Hepatitis C Surveillance 2020. <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/cfaq.htm#cFAQ21> (Zugriffsdatum: 30.04.23)

Choo Q L, Kuo G, Weiner A J, Overby L R, Bradley D W, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362

Chopra S und Pockros P J, 2023: Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection?search=Therapie%20hepatitis%20c&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 (Zugriffsdatum: 30.04.2023)

Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus O G, Sabin C A, Nelson M, Fisher M, Johnson A M, Dusheiko G M. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviors. *Aids* 2007; 21: 983-991

Deterding K, Spinner C D, Schott E, Wetzel T M, Gerken G, Klinker H, Spengler U, Wiegand J, Schulze Zur Wiesch J, Pathil A, Cornberg M, Umgelter A, Zöllner C, Zeuzem

S, Papkalla A, Weber K, Hardtke S, von der Leyen H, Koch A, von Witzenhoff D, Mann M P, Wedemeyer H. Ledipasvir plus Sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype I mono-infection (HepNet Acute HCVIV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 215-222

Dore G J, Altice F, Litwin A H, Dalgard O, Gane E J, Shibolet O, Luetkemeyer A, Nahass R, Peng C, Conway B, Grebely J, Howe A Y M, Gendrano I N, Chhen E, Huang H, Dutko F J, Nickle D C, Nguyen B, Wahl J, Barr E, Robertson M N, Platt H L. C-EDGE CO-STARSG. 2016. Elbasavir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Person Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016; 165: 625-634

Dudareva S, Faber M, Zimmermann R, Bock C T, Offergeld R, Steffen G, Enkelmann. Epidemiologie der Virushepatitiden A bis E in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2022; 65: 149-158

European Association for the Study of the Liver, 2018: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf> (Zugriffsdatum: 30.04.2023)

European Association for the Study of the Liver, 2018: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2020/10/EASL-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf> (Zugriffsdatum: 14.05.2023)

European Medicines Agency, 2023. Anhang 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_de.pdf (Zugriffsdatum: 02.05.2023)

European Medicines Agency, 2023. Anhang 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/harvoni-epar-product-information_de.pdf (Zugriffsdatum: 02.05.2023)

European Medicines Agency, 2023. Anhang 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_de.pdf (Zugriffsdatum: 02.05.2023)

European Medicines Agency, 2023. Anhang 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_de.pdf (Zugriffsdatum: 02.05.2023)

European Medicines Agency, 2023. Anhang 1 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zepatier-epar-product-information_de.pdf (Zugriffsdatum: 02.05.2023)

Feinstone S M, Kapikian A Z, Purcell R H, Alter H J, Holland P V. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975; 292: 767-770

Feinstone S M, Mihalik K B, Kamimura T, Alter H J, London W T, Purcell R H, Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. *Infect Immun* 1983; 41: 816-821

Fissell R B, Bragg-Gresham J L, Woods J D, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick S A, Rayner H C, Greenwood R N, Akiba T, Young E W. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65: 2335-2342

Garcia de la Hera M, Davo M C, Ballester-Anón R, Vioque J. The opinions of injecting drug user (IDUs) HIV patients and health professionals on access to antiretroviral treatment and health services in Valencia, Spain. *Eval Health Prof* 2011; 24: 349-361

Ge D, Fellay J, Thompson A J, Simon J S, Shianna K V, Urban T J, Heinzen E L, Qiu P, Bertelsen A H, Muir A J, Sulkowski M, McHutchison J G, Goldstein D B. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399–401

Haley R W, Fischer R P. Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection. Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 134-151

Hendershot C S, Stoner S A, Pantalone D W, Simoni J M. Alcohol use and antiretroviral adherence: review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 180-202

Hollinger F B, Gitnick G L, Aach R D, Szmuness W, Mosley J W, Stevens C E, Peters R L, Weiner J M, Werch J B, Lander J J. Non-A, non-B hepatitis transmission in chimpanzees: a project of the transfusion transmitted Viruses Study Group. *Intervirology* 1978; 10: 60-68.

Höner Zu Siederdisen C, Schlevogt B, Solbach P, Port K, Cornberg M, Manns M P, Wedemeyer H, and Deterding K. Real-world effect of ribavirin on quality of life in HCV-infected patients receiving interferon-free treatment. *Liver Int.* 2018; 38:834–841

Hoofnagle J H, Mullen K D, Jones D B, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner J G, Park Y, Jones E A. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report; *The N Engl J Med* 1986; 315: 1575-1578

Kuo G, Choo Q L, Alter H J, Gitnick G L, Redeker A G, Purcell R H, Miyamura T, Dienstag J L, Alter M J, Stevens C E. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364

International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV, 2022: History of Taxon. https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202203127&taxon_name=Hepacivirus%20hominis (Zugriffsdatum: 05.02.2024)

Manns M P, Wedemeyer H, and Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55:1350–1359.

Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham B N, Gervais A, Le Breton V, Levy S, Degott C, Valla D C, Marcellin P. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive

patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001; 34: 1000-1005

Mauss S, Agüero F, Akkiz H, Altinbas A, Bahr M J, Bechmann L P, Beckebaum S, Berg T, Böhlig A, van Bömmel F, Boesecke C, Canbay A, Cervera C, Cicinnati V R, Cornberg M, Dandri M, Forner A, Garcia-Valdecasa J C, Gerken G, Grünhage F, Höner zu Siederdisen C, Hüsing A, Kabar I, Kupder B, Laguno M, Lammert F, Lange C, Lligona A, Maasoumy B, Manns M P, Manzardo C, Mauss S, Miró J M, Mohr R, Moreno A, Niderau C, Petersen J, Pische S, Port K, Puchner K P, Rimola A, Rockstroh J K, Sarrazin C, Schäfer M, Schwarze-Zander C, Solbach P, Spengler P, Strassburg C P, Tuset M, Wasmuth J C, Wedemeyer H, Wiegand J, Zeuzem S. *Hepatology - a clinical textbook*. Hamburg. Medizin Fokus Verlag, 2017: 55-320

Mauss S, Agüero F, Akkiz H, Altinbas A, Bahr M J, Bechmann L P, Beckebaum S, Berg T, Böhlig A, van Bömmel F, Boesecke C, van Bremen K, Canbay A, Cervera C, Cicinnati V R, Cornberg M, Dandri M, Forner A, Garcia-Valdecasa J C, Gerken G, Grünhage F, Höner zu Siederdisen C, Hüsing A, Kabar I, Kupder B, Laguno M, Lammert F, Lange C, Lligona A, Maasoumy B, Manns M P, Manzardo C, Mauss S, Miró J M, Mohr R, Moreno A, Niderau C, Petersen J, Pische S, Port K, Puchner K P, Rimola A, Rockstroh J K, Sarrazin C, Schäfer M, Schwarze-Zander C, Solbach P, Spengler P, Strassburg C P, Tuset M, Wasmuth J C, Wedemeyer H, Wiegand J, Zeuzem S. *Hepatology - a clinical textbook*. Hamburg. Medizin Fokus Verlag, 2022: 54, 302-305

Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, Tanaka T, Mishiro S. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; 16: 1109-1114

Murphy D G, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay C L. Hepatitis C Virus Genotype 7, a New Genotype Originating from Central Africa; *J Clin Microbiol* 2015; 53: 967-972

Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, Ujiie N, Endo C, Matsui A. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-750.

Pembrey L, Newell M L, Tovo P A. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005; 43: 515-525.

Pereira B J, Milford E L, Kirkman R L, Levey A S. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 454-460.

Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami N, Bellis L, Percone D F, Corvisieri P, Puoti M, Minola E, Gaeta G B. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117-123.

Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Lulio J, Mueller T, Bochud M, Battegay M, Bernasconi E, Borovicka J, Colombo S, Cerny A, Dufour J F, Furrer H, Günthard H F, Heim M, Hirschel B, Malinverni R, Moradpour D, Müllhaupt B, Witteck A, Beckmann J S, Berg T, Bergmann S, Negro F, Telenti A, Bochud P Y. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1338-1345.

Robert Koch Institut, 2018: Hepatitis C RKI-Ratgeber.
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html#:~:text=In%20Deutschland%20wurde%20im%20Rahmen,%2C3%25%20\(6\)](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html#:~:text=In%20Deutschland%20wurde%20im%20Rahmen,%2C3%25%20(6))
(Zugriffsdatum: 03.05.2023)

Robert Koch Institut, 2022: HIV-Infektion/AIDS RKI-Ratgeber.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html
(Zugriffsdatum: 03.05.2023)

Rockstroh J K, Bhagani S, Hyland R H, Yun C, Dvory-Sobol H, Zheng W, Brainard D M, Ingiliz P, Lutz T, Boesecke C, and Nelson M. Ledipasvir-sofosbuvir for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: an open-label, single-arm trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 347–353.

Roth D, Zucker K, Cirocco R, DeMattos A, Burke G W, Nery J, Esquenazi V, Babischkin S, Miller J. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 1994; 45: 238-244.

Schmidt A J, Rockstroh J K, Vogel M, An der Heiden M, baillot A, Krznaric I, Radun D. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany-a case-control study. *PLoS One* 2011; 6:17781

Scott J D, Gretch D R. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *Jama* 2007;297: 724-732

Smith D B, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff A S, Rice C M, Stapleton J T, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59:318-327.

Statistisches Bundesamt, 2022: Bevölkerungsstand: Amtliche Einwohnerzahl Deutschlands 2022. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html (Zugriffsdatum: 03.05.2023)

Tandon N, Mao J, Shprecher A, Anderson A J, Cao F, Jiao X, Brown K. Compliance with clinical guidelines and adherence to antiretroviral therapy among patients living with HIV. *Curr Med Res Opin.* 2019; 35: 63-71

Thomas D L, Thio C L, Martin M P, Qi Y, Ge D, O´Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo S I, Alexander G, Goedert J J, Kirk G D, Donfield S M, Rosen H R, Tobler L H, Busch M P, McHutchison J G, Goldstein D B, Carrington M. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461:798-801.

Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, Ventura E, Zanetti A. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 855-859

Vermehren J, 2016: Re-Therapie nach DAA-Versagen. <https://www.hepatitisandmore.de/archiv/2016-1/20-22.pdf> (Zugriffsdatum: 09.05.2023)

World Health Organization, 2022: Factsheet Hepatitis C. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (Zugriffsdatum: 24.06.2022)

Yoshida E M, Sulkowski M S, Gane E J, Herring R W, Ratziu V, Ding X, Wang J, Chuang S, Ma J, McNally J, Stamm L, Brainard D M, Symonds W T, McHutchison J G, Beavers K L, Jacobsen I M, Reddy K R, Lawitz E. Concordance of Sustained Virologic Response 4, 12, and 24 Weeks Post-Treatment With Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C Virus. *Hepatology* 2014; 61: 41-45

Younossi Z M, Stepanova M, Feld J, Zeuzem S, Jacobson I, Agarwal K, Hezode C, Nader F, Henry L, and Hunt S. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 2016; 65: 33–39

Zibbell J E, Iqbal K, Patel R C, Suryaprasad A, Sanders K J, Moore-Moravian L, Serrecchia J, Blankenship S, Ward J W, Holtzman D, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged ≤30 years - Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64: 453-458

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen ganz herzlich bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben und mir zur Seite standen.

Ohne die unerschöpfliche Unterstützung durch Professor Dr. J. Rockstroh und PD Dr. C. Boesecke sowie dem gesamten Team der Abteilung für Infektiologie und HIV wäre das Entstehen dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Der unendlichen Geduld, Unterstützung und auch Motivation meiner beiden Betreuer über Jahre hinweg habe ich diesen wichtigen und überaus besonderen Schritt in meinem Leben zu verdanken. Danke!

Liebe Nora, lieber Uwe, liebe Pia, liebe Mama, lieber Papa und liebe Aina, über die vielen Jahre meines Studiums hinweg wart ihr uneingeschränkt für mich da. Eurer liebevollen Begleitung habe ich diesen wichtigen Teil meines Lebens zu verdanken. Danke!

Liebe meines Lebens und wundervollster Fuchs der Welt. Danke! Deine immer vorhandene Fürsorge, deine intellektuellen Eingebungen und dein sprachliches Talent waren unentbehrlich für das Entstehen dieser Arbeit. Über alle Momente hinweg hast du mich motiviert, unterstützt und mich in meinem Vorhaben bestärkt. Ohne dich hätte ich diese Aufgabe nicht meistern können.

Ich danke Euch allen!