**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat

# Durchführbarkeit der Behandlung der Hepatitis C Virusinfektion der Genotypen 1 und 3 mit direkt antiviral wirksamen Medikamenten bei Patienten in Opioidsubstitutionstherapie

**Dissertation**

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

vorgelegt von:

Herbert Alexander Görne
aus Bad Godesberg

Hamburg 2020

**Angenommen von der**
**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.06.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**
**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, die Vorsitzende:** **Prof. Dr. Maura Dandri-Petersen**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:** **Prof. Dr. Jens Reimer**

# Inhaltsverzeichnis

**1 EINLEITUNG ..... 7**

1.1 GRUNDLAGEN ZUM HEPATITIS C VIRUS ..... 7

1.2 HEPATITIS C VIRUSSTRUKTUR ..... 7

1.3 EPIDEMIOLOGIE DER HEPATITIS C VIRUSINFEKTION ..... 9

1.4 VERLAUF DER HEPATITIS C VIRUSINFEKTION ..... 12

*1.4.1 Akute Hepatitis C Virusinfektion ..... 13*

*1.4.2 Chronische Hepatitis C Virusinfektion ..... 13*

1.5 HEPATOZELLULÄRES KARZINOM ..... 16

1.6 RISIKOFAKTOREN FÜR EINE BESCHLEUNIGTE PROGRESSION ..... 16

*1.6.1 Alkohol ..... 16*

*1.6.2 HCV/ HIV Koinfektion ..... 17*

*1.6.3 Koinfektion mit HBV ..... 18*

1.7 EXTRAHEPATISCHE MANIFESTATIONEN ..... 19

1.8 BEHANDLUNG DER CHC ..... 20

*1.8.1 Bedeutung antiviraler Therapie ..... 20*

*1.8.2 Frühere interferonbasierte Therapien ..... 22*

*1.8.3 Direkt antiviral wirkende Substanzen ..... 24*

1.9 HEPATITIS C BEI OPIOIDSUBSTITUIERTEN ..... 28

*1.9.1 Opioidsubstitution in Deutschland ..... 28*

*1.9.2 Komorbiditäten ..... 29*

*1.9.3 Ziele von OST ..... 30*

*1.9.4 Wirksamkeit von OST ..... 31*

1.10 NOTWENDIGKEIT DER ANTIVIRALEN BEHANDLUNG BEI OPIOIDSUBSTITUIERTEN ..... 32

1.11 BISHERIGE ERKENNTNISSE ZUR ANTIVIRALEN BEHANDLUNG VON OPIOIDSUBSTITUIERTEN ..... 34

**2 FRAGESTELLUNG ..... 35**

**3 METHODIK ..... 35**

3.1 INFO-STUDIE ..... 35

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien ..... 36
3.3 Definition und Operationalisierung der Zielkriterien ..... 37
*3.3.1 Dauerhaftes virologisches Ansprechen ..... 37*
*3.3.2 Therapieadhärenz ..... 38*
*3.3.3 Behandlungssicherheit ..... 38*
3.4 Datenerhebung, Studienablauf ..... 39
*3.4.1 Einschluss der Patienten ..... 39*
*3.4.2 Studienablauf ..... 39*
**4 ERGEBNISSE ..... 39**
4.1 Stichprobencharakteristika zu Behandlungsbeginn ..... 40
4.2 Soziodemographie ..... 40
4.3 Opioidsubstitution ..... 42
4.4 Infektiologische Parameter ..... 43
4.5 Therapieprotokolle ..... 44
4.6 Funktionsniveau, Schweregrad der psychischen Erkrankung ..... 44
4.7 Behandlungsverlauf ..... 45
*4.7.1 Adhärenz ..... 45*
*4.7.2 Nebenwirkungen ..... 46*
*4.7.3 Virales Ansprechen ..... 46*
**5 DISKUSSION ..... 47**
5.1 Vergleichbarkeit der Stichprobe ..... 47
*5.1.1 Vergleich Soziodemografie ..... 47*
*5.1.2 Vergleich Substitution ..... 48*
*5.1.3 Vergleich Funktionsniveau und Schwere der psychischen Erkrankung ..... 50*
*5.1.4 Virologische Parameter ..... 52*
5.2 Sustained Virologic Response ..... 54
5.3 Reinfektion ..... 55
5.4 Sicherheit ..... 56

5.5 ADHÄRENZ ..... 57

5.6 AUSBLICK ..... 58

**6 ZUSAMMENFASSUNG ..... 60**

**7 ABSTRACT ..... 61**

**8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS ..... 61**

**9 LITERATURVERZEICHNIS ..... 64**

**10 ANHANG ..... 70**

**11 DANKSAGUNG ..... 74**

**12 LEBENSLAUF ..... 75**

**13 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG ..... 75**

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: FUNKTION DER STRUKTUR- UND NICHT-STRUKTURPROTEINE ..... 8

TABELLE 2: GEGENÜBERSTELLUNG AKUTE VS. CHRONISCHE HCV INFEKTION ..... 15

TABELLE 3: EXTRAHEPATISCHE MANIFESTATIONEN DER CHC ..... 19

TABELLE 4: INTERFERON/ RIBAVIRIN BASIERTE THERAPIEPROTOKOLLE BEI PWID, NON PWID ..... 23

TABELLE 5: WIRKUNG, NEBENWIRKUNG, METABOLISIERUNG UND ELEMINATION VERSCHIEDENER DAA ..... 25

TABELLE 6: MEDIKAMENTE BZW. FIXKOMBINATIONEN ZUR THERAPIE DER CHC ..... 27

TABELLE 7: PSYCHISCHE, SOMATISCHE UND SUBSTANZBEZOGENE KOMORBIDITÄTEN VON PATIENTEN IN OST ..... 29

TABELLE 8: THERAPIEZIELE OST ..... 30

TABELLE 9: HCV RNA PRÄVALENZEN AUSGEWÄHLTER POPULATIONEN IN DEUTSCHLAND ..... 32

TABELLE 10: VISITEN UND PATIENTENBEFRAGUNGEN ..... 37

TABELLE 11: SOZIODEMOGRAFISCHE MERKMALE DER STICHPROBE ..... 41

TABELLE 12: BASELINE OST ..... 43

Tabelle 13: Verwende Substanzkombinationen ..... 44

Tabelle 14: Schweregrad der psychischen Erkrankung ..... 44

Tabelle 15: Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme ..... 45

Tabelle 16: Virusnachweis zu $T_{EOT}$ und $T_{SVR}$ ..... 47

Anhang Tabelle 1: Stichprobenvergleich Soziodemografie ..... 70

Anhang Tabelle 2: Substitutionsbezogene Charakteristika im Vergleich ..... 71

Anhang Tabelle 3: Stichprobenvergleich konkomitanter Konsum ..... 71

Anhang Tabelle 4: Genotypen, frühere antivirale Behandlung ..... 72

Anhang Tabelle 5: SVR12, Therapieversager und LTFU verschiedener Erhebungen ..... 72

Anhang Tabelle 6: Unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse verschiedener Stichproben ..... 73

Anhang Tabelle 7: Qualität und relative Häufigkeit der häufigsten UE im Vergleich ..... 73

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen zum Hepatitis C Virus

Bei dem seit dem Jahr 1989 identifizierten Hepatitis C Virus (HCV) als Erreger der Hepatitis C Infektion – vormals Posttransfusionshepatitis oder non-A-non-B-Hepatitis - handelt es sich um ein umhülltes Plusstrang-RNA-Virus, womit ein Virus bezeichnet wird, dessen Genom aus Ribonukleinsäure (RNA, engl: ribonucleic acid) besteht. Plusstrang definiert in diesem Zusammenhang das Verhältnis zur Leserichtung der späteren Messenger-RNA.

HCV wird heute als eigenes Genus Hepacivirus in die Familie der Flaviviridae eingruppiert (Wursthorn and Manns, 2010). Die Identifikation des HCV Genoms gelang, als aus non-A-non-B infiziertem Schimpansenserum ein Virusgenomfragment isoliert und kloniert werden konnte, womit der Ausgangspunkt für die Entschlüsselung des gesamten Genoms gefunden wurde und in Folge die Bereitstellung des ersten diagnostischen Testverfahrens zur Detektion von HCV-spezifischen Antikörpern in Blutproben verfügbar war (Choo, Kuo et al., 1989).

Bislang sind 7 Genotypen (GT) des Virus bekannt, die sich in ihrer Nukleotidsequenz um ca. 35 % unterscheiden und mit arabischen Ziffern bezeichnet werden. Zudem werden zahlreiche Subtypen unterschieden, die mit kleinen Buchstaben (1a, 1b, 1c usw.) bezeichnet werden (Smith, Bukh et al., 2014).

## 1.2 Hepatitis C Virusstruktur

Vom Genom des HCV wird zunächst ein einziges Polyprotein abgelesen, welches noch während der Translation durch zelluläre und virale Proteasen in insgesamt 10 Strukturproteine (Core, E1 und E2) sowie Nicht-Strukturproteine (p7,

NS2 bis NS5) aufgespalten wird (Prozessierung des Polyproteins) (Moradpour, Penin et al., 2007). Von den Strukturproteinen bindet das Core Protein das RNA Genom und ist von innen in der von den Hüllproteinen E1 und E2 (E für envelope) gebildeten Virushülle verankert. Die Nicht-Strukturproteine NS2 bis NS5 sind für die Virusreplikation notwendig, einen Überblick gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Funktion der Struktur- und Nicht-Strukturproteine

| Virusprotein | Funktion |
|---|---|
| Core | RNA-Bindung, Viruskapsid |
| E1 | Hüllprotein |
| E2 | Hüllprotein, Rezeptorbindung |
| P7 | Viroporin, Virusmontage und –freisetzung |
| NS2 | Cysteinprotease, Virusmontage |
| NS3 | Serinprotease, Helikase |
| NS4A | Induktion membranöser Vesikel, zentraler Organisator des viralen Replikationskomplexes |
| NS5A | RNA-Replikation, Virusmontage |
| NS5B | RNA-abhängige RNA-Polymerase |

*Quelle: in Anlehnung an Doerr, H.W. und Gerlich, W.H., Medizinische Virologie Gerlich, 2002*

Der Replikationszyklus des HCV bietet verschiedene Angriffspunkte für direkt antiviral wirksame Substanzen (DAA, engl.: direct acting antivirals): a) Hemmung der NS5B Polymerase, b) Inhibition von NS3/4A Protease sowie c) Hemmung des NS5A Replikationskomplexes (Abbildung1):

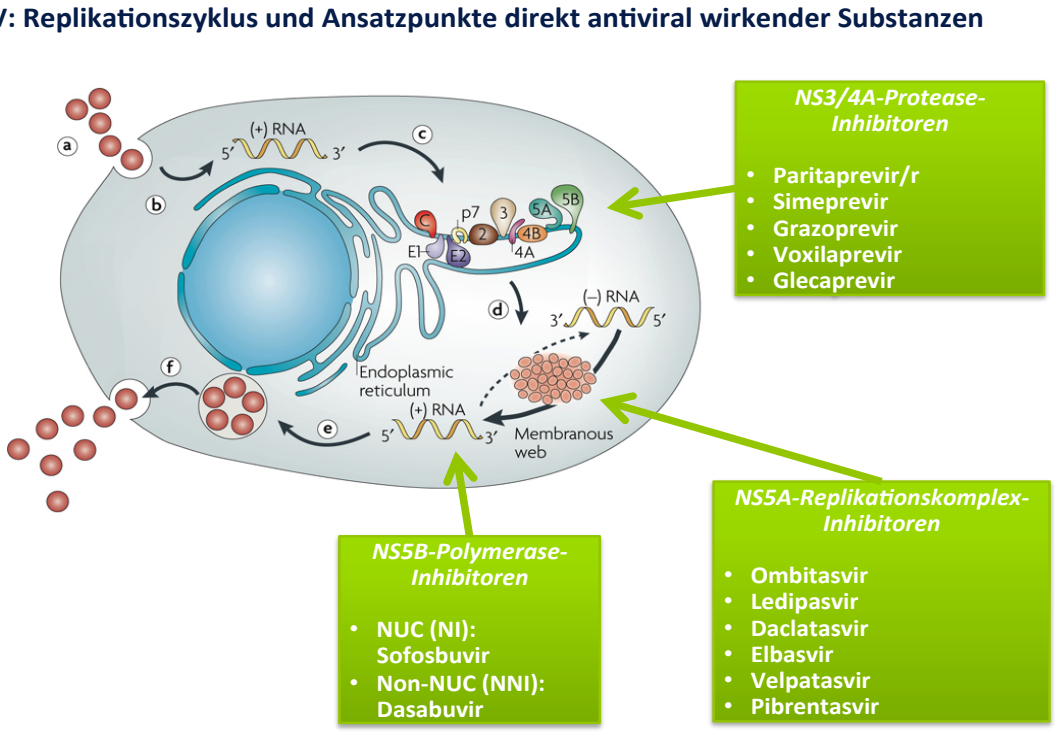


Abbildung 1: Hepatitis C Virus, Replikationszyklus, Genomorganisation, Polyprotein-prozessierung und Angriffspunkte ausgewählter antiviraler Substanzen

*Legende: Virusbindung und Eintritt (a); Uncoating und Freisetzung des viralen Genoms ins Cytoplasma (b); Durch IRES (internal ribosome entry site) -vermittelte Translation entsteht ein Vorläuferpolyprotein, welches mit Hilfe zellulärer und viraler Proteasen prozessiert wird. Es entstehen vier strukturelle (Core, E1, E2, p7) und sechs nichtstrukturelle (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) Proteine (c); RNA Replikation (d); Packaging und Assembly (Zusammenbau) der Virionen (e); Virusfreisetzung (f). Quelle: (Moradpour, Penin et al., 2007, Wishart, Feunang et al., 2018)*

## 1.3 Epidemiologie der Hepatitis C Virusinfektion

HCV Infektionen stellen ein globales gesundheitspolitisches Problem dar. Gegenwärtig wird geschätzt, dass weltweit 71 Millionen Menschen (ca. 1% der

Weltbevölkerung) chronisch virämisch mit HCV infiziert sind (Dore, Hatzakis et al., 2017, Polaris Observatory, 2017). Dabei sind die Prävalenzraten national und regional sehr unterschiedlich. Für Deutschland wird einer Modellierung folgend angenommen, dass ca. 205 000 Personen entsprechend 0,3% der Bevölkerung an einer chronischen Hepatitis C Virusinfektion (CHC) erkrankt sind (European Union H. C. V. Collaborators, 2017, Poethko-Müller, Zimmermann et al., 2013). Dies ist von erheblicher Bedeutung, da zum einen die weltweite Prävalenz zumindest bis 2015 kontinuierlich angestiegen ist (World Health Organisation, 2016), zum anderen, weil mit der CHC eine über die Zeit ansteigende leberbezogene Morbidität und Mortalität, also individuelle Krankheitsbelastung insbesondere durch Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom (engl. hepatocellular carcinoma, HCC) verbunden ist. Darüber hinaus führt der häufig schleichende, symptomarme Verlauf der Erkrankung über Dekaden, die schlechte Erreichbarkeit bestimmter Risikopopulationen sowie behandler- und systemseitige Barrieren zu einer hohen Zahl nicht diagnostizierter HCV Infektionen (RKI, 2019), was sich bei gleichzeitig fehlender Möglichkeit der Immunisierung wiederum dynamisierend auf die Inzidenz auswirkt. Hier liegt im Kern die Idee des „treatment as prevention“, indem über eine erfolgreiche Therapie die Prävalenz innerhalb einer definierten regionalen Risikopopulation soweit gesenkt wird, dass in Folge die Anzahl der Neuinfektionen absinkt.

Inzidenz und Prävalenz der HCV verteilen sich keineswegs gleichmäßig über die Allgemeinbevölkerung. Ehemalige und aktuell intravenös drogenkonsumierende Personen (PWID, persons who inject drugs), unterliegen einem erheblichen Risiko, neben dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), sexuell übertragbaren Infektionen und Hepatitis B Virus (HBV) vor allem auch HCV zu akquirieren und

stellen außerdem einen wichtigen Faktor für die weitere Transmission des Virus sowohl innerhalb ihrer Risikopopulation als auch für die Allgemeinbevölkerung dar (Degenhardt, Peacock et al., 2017, van de Laar, Matthews et al., 2010). Bei deutschlandweit deutlichen regionalen Unterschieden gehen wir bei PWID von einer HCV Antikörper (HCV AK) Serumprävalenz von 42.3–75.0% sowie HCV RNA Prävalenz (Virämie, RNA Nachweis) von 23.1–54.0% aus (Wenz, Nielsen et al., 2016). Ursächlich dafür sind insbesondere Blut-zu-Blut-Übertragungen aufgrund des gemeinsamen Gebrauchs von Spritzutensilien (Doerrbecker, Behrendt et al., 2013). Dagegen sind weitere Risikogruppen respektive Übertragungswege (Bluttransfusion, medizinische Eingriffe, Hämodialyse, sexuelle Übertragung) nachrangig (RKI, 2019). Global betrachtet entfallen ca. 23% aller HCV - Neuinfektionen auf intravenösen (i.v.) Drogengebrauch (Grebely, Dalgard et al., 2018), in Deutschland wird in 80% der Fälle, in denen der Übertragungsweg einer gemeldeten HCV Infektion vermutet bzw. bekannt ist i.v. Drogenkonsum angegeben – wobei bei 78% der Meldungen der Übertragungsweg als unbekannt angegeben wird (RKI, 2019).

Opioidabhängige stellen die Hochrisikopopulation für i.v. Drogenkonsum in Deutschland dar. Die Anzahl Opioidabhängiger in Deutschland wurde kürzlich auf etwa 166 000 Personen geschätzt (Kraus, Seitz et al., 2019), wovon sich 79 700 Personen zum Stichtag 1. Juli 2019 in Opioidsubstitutionstherapie (OST) befanden (BfArM, 2020). Bei dieser Gruppe, die sich bereits in ärztlicher Behandlung mit wenigstens wöchentlichen Konsultationen befindet, findet sich eine Prävalenz für HCV AK von 59% und für HCV RNA von 27%, also ca. 21.000 Personen mit chronischer HCV Infektion (Schulte, Schmidt et al., 2019).

Epidemiologisch ist weltweit der GT 1 mit einer Prävalenz von 46% am häufigsten, gefolgt von GT 3 (30%). GT 2, 4 und 6 sind für insgesamt 23% der Infektionen verantwortlich. GT 5 spielt mit weniger als 1% der Infektionen eine nur untergeordnete Rolle (Messina, Humphreys et al., 2015). Den Ergebnissen der DRUCK Studie folgend gehen wir national von 47% GT 1, 46% GT 3, 4% GT 2 sowie 3% GT 4 innerhalb der Subpopulation der PWID aus. Demnach sind in Deutschland innerhalb dieser Risikopopulation GT 1 und GT 3 für über 90% der HCV Infektionen verantwortlich (RKI, 2016).

## 1.4 Verlauf der Hepatitis C Virusinfektion

Der Verlauf der unbehandelten HCV Infektion in seiner hepatischen Dimension, also der chronisch progrediente Verlauf hin zu Leberfibrose, Leberzirrhose, Syntheseinsuffienz, portaler Hypertension sowie HCC wird von der Progression der Leberfibrose bestimmt und variiert erheblich: patientenseitig in Abhängigkeit vom Alter bei Infektion, Geschlecht (günstigere Prognose bei Akquisition in jüngerem Alter und bei weiblichem Geschlecht), Komorbiditäten, insbesondere Koinfektionen mit HIV oder HBV, Alkoholkonsum sowie weiteren Faktoren bzw. Komorbiditäten wie metabolischem Syndrom und nichtalkoholischer Steatosis hepatis (Seeff, 2002). Ebenso konnte virusseitig ein Zusammenhang von Genotyp und Krankheitsverlauf aufgezeigt werden. So werden GT 1 und 4 mit der verstärkten Entwicklung von Insulinresistenz, GT 3 mit frühzeitiger Hepatosteatose, beschleunigtem Progress der Leberfibrose und Leberzirrhose in Zusammenhang gebracht. GT 1b hingegen erscheint ungünstig in Bezug auf die Entwicklung eines HCC (Mihm, Fayyazi et al., 1997, Ripoli and Pazienza, 2011). Die Höhe der Lebertransaminasen, insbesondere Alanin-Aminotransferase (ALT, synonym auch

Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GPT) korreliert wohl mit der inflammatorischen Aktivität, nicht aber mit dem histopathologischen Befund des Fibrosegrades, auch wenn die Inflammation ursächlich für den Progress der Fibrose ist. Ebenso wenig kann die Viruslast zur Abschätzung des Verlaufs herangezogen werden (Haber, West et al., 1995, Mihm, Fayyazi et al., 1997).

### 1.4.1 Akute Hepatitis C Virusinfektion

Die Zeitspanne der ersten 6 Monate der Erkrankung wird als akute Infektion bezeichnet. Sie verläuft in der Regel unerkannt, in weniger als 20% der Fälle symptomatisch mit Ikterus und dann auch unspezifischen Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Myalgie, abdominellem Schmerz, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und Fatigue. Laborchemisch finden sich in dieser ersten Phase der Erkrankung fluktuierende Spiegel für Viruslast und ALT, nach im Mittel 50 Tagen kommt es zur Serumkonversion mit Auftreten HCV Antikörpern (Orland, Wright et al., 2001).

### 1.4.2 Chronische Hepatitis C Virusinfektion

Im Anschluss an die akute Infektion kommt es üblicherweise nicht zu einer spontanen Viruselemination, verschiedene Studien berichten in über 60 bis 85% der Fälle von ausbleibender Spontanheilung und Übergang in einen chronischen Verlauf (Westbrook and Dusheiko, 2014), bei PWID erscheint dies mit 75 bis 88% der Fälle akzentuiert (Grebely, Page et al., 2014, Seaberg, Witt et al., 2014). Entsprechend sprechen wir nach einer Erkrankungsdauer von 6 Monaten von einer chronischen Hepatitis C Infektion (CHC), wobei in der Literatur über relevante spontane Viruselemination bis 12 Monate nach Infektion berichtet wird. Es korrelieren dabei unter anderem jüngeres Alter bei Infektion, weibliches Geschlecht, genetische Faktoren wie Polymorphismen im Bereich des Interleukin 28B Gens

(IL28B) und negativer HIV Status mit der Wahrscheinlichkeit einer spontanen Ausheilung der Hepatitis C Infektion (Mravcik, Strada et al., 2013, Westbrook and Dusheiko, 2014). In einer Metaanalyse von Aisyah et al. aus dem Jahr 2018 werden darüber hinaus schwerer Alkoholkonsum und vor allem stattgehabter i.v. Drogenkonsum als wichtige Risikofaktoren einer Chronifizierung der Infektion identifiziert (Aisyah, Shallcross et al., 2018). Vor dem Hintergrund der realisierbaren Reduktion des Transmissionsrisikos durch frühzeitige therapeutische Intervention sowie häufig unklarer Dauer der Infektion und erwarteter geringer Wahrscheinlichkeit spontaner Virusclearance bietet sich auch die auf klinischen und epidemiologischen Überlegungen beruhende Empfehlung an, über einen Verlauf der Virämie die Wahrscheinlichkeit der spontanen Viruselemination abzuschätzen. Bei Ausbleiben eines Abfalls der Viruslast über einen Zeitraum von 4 Wochen ist mit Chronifizierung der Infektion zu rechnen oder diese schon eingetreten und ggf. eine Therapie insbesondere bei fortgeschrittener Lebererkrankung oder hohem Transmissionsrisiko bei fortgesetztem i.v. Drogenkonsum einzuleiten (Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen, 2019).

Die CHC verläuft progredient und geht nach einer Erkrankungsdauer von mehr als 20 Jahren mit einer signifikanten Zunahme klinischer Manifestationen leberbezogener Komplikationen wie Leberzirrhose und HCC einher (Seeff, 2002). Studien zeigen eine erwartete Progression der CHC hin zur Leberzirrhose innerhalb der Subgruppe der PWID von 15% innerhalb von 20 Jahren (Mravcik, Strada et al., 2013). Die CHC stellt in den USA die dritthäufigste und in Deutschland zusammen mit Alkohol, nichtalkoholischer Steatosis hepatis und dem HCC die führende Indikation zur Lebertransplantation dar (Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2019, Scientific Registry of Transplant Recipients, 2020).

Der Übergang von der akuten in die chronische HCV Infektion ab dem siebten Monat der Erkrankung erfolgt klinisch inapparent ohne Auftreten spezifischer Symptome, ebenso entwickelt sich die Leberzirrhose als wichtigste hepatische Komplikation in der Regel ohne charakteristische Symptomatik. Nicht selten wird die Erkrankung erst mit der Dekompensation, also Aszites, Ösophagusvarizenblutung, hepatischer Encephalopathie oder hepatorenalem Syndrom symptomatisch. Bei aller Unschärfe über die Prognose aufgrund des insgesamt langen Verlaufes über Dekaden, dem erheblichen Einfluss von Komorbiditäten wie schädlichem Alkoholkonsum oder Koinfektionen insbesondere mit HIV oder HBV belegen eine jährliche Mortalität von 15 – 25% nach erstmaliger hepatischer Dekompensation und eine jährliche Inzidenz für das HCC von 1 – 5% nach Diagnosestellung einer HCV induzierten Leberzirrhose die ernste Prognose der Erkrankung (Westbrook and Dusheiko, 2014).

Tabelle 2: Gegenüberstellung akute vs. chronische HCV Infektion

| Akute Infektion | Chronische Infektion |
|---|---|
| Klinisch in der Regel inapparent, häufig unerkannt | manifestiert sich auch extrahepatisch und mindert allgemein die Lebensqualität |
| Spontane Viruselimination 18-34% | Progression der Fibrose ist extrem variabel und wird beeinflusst durch Wirt bezogene, virale und Umweltfaktoren sowie Komorbiditäten |
| Nach Spontausheilung keine Folgeschäden zu erwarten | Viruselemination (engl.: sustained virologic response, SVR) ist assoziiert mit verzögertem Krankheitsverlauf, Reduktion portaler Hypertension, hepatischer Dekompensation, HCC und leberbezogener Mortalität |
| Behandlungsindikation nur bei chronischem Verlauf | Führende Ursache leberbezogener Komplikationen wie dekompensierter Leberzirrhose, HCC und leberbezogener Mortalität in der westlichen Welt |

*Quelle: in Anlehnung an Westbrook 2014 (Westbrook and Dusheiko, 2014)*

## 1.5 Hepatozelluläres Karzinom

Die CHC gilt als wichtigster Risikofaktor für das HCC, die weltweit fünfthäufigste Krebserkrankung bei Männern und siebthäufigste bei Frauen (Konjeti and John, 2018). Die höchste jährliche Inzidenz von 3% findet sich dabei in der Gruppe von Personen mit Zirrhose und RNA positiver HCV Infektion (El-Serag, 2011). Das Risiko der Erkrankung steigt mit der Dauer der Infektion und der Progression der Fibrose erheblich an (Kanwal, Hoang et al., 2011). Nach anfänglich widersprüchlichen Befunden bzgl. der Inzidenz des HCC nach erfolgreicher Therapie der Hepatitis C mit DAAs ist jetzt eine Reduktion der Inzidenz für das HCC nach erfolgreicher Behandlung belegt (Kanwal, Kramer et al., 2017). Das bezieht sich sowohl auf de-novo Erkrankungen, also Erstmanifestationen, als auch auf die Rezidivrate nach zuvor erfolgter Therapie des HCC (Miuma, Miyamoto et al., 2020). Dies ist zu sehen vor dem Hintergrund eines verminderten Ansprechens auf DAA bei gleichzeitig vorliegendem HCC, weshalb auch die onkologische Therapie eines vorhandenen HCC vor Behandlung der CHC zu diskutieren ist (AWMF, 2013). Eine weiterhin erhöhte Inzidenz für das HCC auch nach erfolgreicher Therapie der CHC zeigt sich in der Gruppe von Patienten mit vorbestehender Zirrhose, wenn auch deutlich unterhalb der bei nicht therapierten, weiterhin RNA positiven Patienten (Kanwal, Kramer et al., 2017, Nahon, Layese et al., 2018).

## 1.6 Risikofaktoren für eine beschleunigte Progression

### 1.6.1 Alkohol

Nicht nur, aber insbesondere auch im suchtmedizinischen Kontext kommt dem schädlichen Alkoholkonsum eine besondere Bedeutung zu. Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C wird erheblich aggraviert, es kommt schon

frühzeitig zu relevanter Leberfibrose, Leberzirrhose, ansteigender Inzidenz für das HCC und den damit einhergehenden Komplikationen. Insbesondere schwerer Alkoholkonsum (mehr als 50g Reinalkohol / Tag) führt unabhängig von einer bestehenden HCV Infektion zu progredienter leberbezogener Morbidität und Mortalität und gilt bei bestehender HCV Infektion als wichtigster zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung von leberbezogenen Komplikationen (Alavi, Janjua et al., 2018). Für das therapeutische Setting ist es daher wichtig, dass die optionale Behandlung einer alkoholbezogenen Störung fester Bestandteil des Behandlungskonzeptes sein sollte, um insbesondere hepatische Komplikationen möglichst auszuschließen (Alavi, Janjua et al., 2018).

### 1.6.2 HCV/ HIV Koinfektion

Neben Infektionen mit dem HCV gelten PWID auch als eine Risikopopulation für HIV Infektionen. Eine Schätzung geht für das Jahr 2018 in Deutschland davon aus, dass ca. 6% der HIV Erstdiagnosen aus der Gruppe der i.v. Drogenkonsumenten stammen (RKI, 2019), die deutschlandweite ECHO Erhebung gibt eine Prävalenz für HIV in OST von 3,7% an (Strada, Schmidt et al., 2019). Bei identischem Übertragungsweg von HCV und HIV findet sich in der Gruppe der PWID eine Prävalenz der HCV Virämie von bis zu 54%, innerhalb der Subgruppe HIV-positiver PWID aber HCV RNA bei bis zu 92% der Personen (Wenz, 2016). HIV Koinfektionen gehen mit schnellerer Progression der Leberfibrose und bis zu dreifach erhöhtem Risiko für leberbezogene Komplikationen einher (Martin-Carbonero, de Ledinghen et al., 2009). Dies hat dazu geführt, dass nach Etablierung suffizienter antiretroviraler Therapieregime die leberbezogene Morbidität und

Mortalität zum bestimmenden Faktor für die Prognose HIV/ HCV koinfizierter Patienten geworden ist (Wenz, Nielsen et al., 2016).

### 1.6.3 Koinfektion mit HBV

Infektion mit dem Hepatitis B Virus (HBV) geht zunächst mit einer erhöhten spontanen Ausheilung der akuten HCV Infektion einher. Letztlich unklar, wird aber eine Interaktion HBV und HCV spezifischer T-Zell Antwort vermutet (Guidotti and Chisari, 2001). Bei HBV/ HCV koinfizierten wird im Vergleich zu HCV monoinfizierten Patienten eine beschleunigte Progression der Leberfibrose bzw. eine erhöhte Rate von hepatischer Dekompensation bei bestehender Leberzirrhose beobachtet (Pol, Haour et al., 2017). Eine erhöhte Prävalenz für das HCC in dieser Patientengruppe ist möglich, konnte aber bislang nicht abschließend bestätigt werden (Wang, Wang et al., 2017).

Deutschland gilt allgemein als eine Region mit niedriger Prävalenz für HBV Infektionen. In der Allgemeinbevölkerung wird eine Prävalenz der aktiven HBV Infektion von 0,3% berichtet (RKI, 2018). Mit einer Prävalenz von 1,1% für eine aktive Infektion sind PWID auch für HBV-Infektionen eine besonders vulnerable Personengruppe (RKI, 2016). Aktuelle Prävalenzen für HBV/ HCV Koinfektion fehlen bzw. sind kaum aussagekräftig, da bei vorliegenden Erhebungen (z.B. DRUCK Studie) nicht zwischen virämischer und ausgeheilter HBV Infektion unterschieden wurde. International geht man von einer Prävalenz für die HBV/ HCV Koinfektion von bis zu 10% bei HCV RNA positiven Patienten aus (Westbrook and Dusheiko, 2014).

## 1.7 Extrahepatische Manifestationen

Die CHC wird als infektiöse Erkrankung des gesamten Organismus verstanden. 40 – 76% der Patienten entwickeln im Langzeitverlauf mindestens eine extrahepatische Manifestation (EHM) (Cacoub, Renou et al., 2000, Puchner and Berg, 2009) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Extrahepatische Manifestationen der CHC

| Extrahepatische Manifestationen | |
|---|---|
| ⇒ endokrin | Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Insulinresistenz/ Diabetes mellitus, Wachstumshormon |
| ⇒ rheumatisch | gemischte Kryoglobulinämie, kryoglobulinämische Vaskulitis, membranoproliferative Glomerulonephritis (GN), membranöse GN, Oligo-/ Polyarthritis, positiver Rheumafaktor, Sicca Syndrom |
| ⇒ hämatologisch | lymphoproliferative Erkrankungen, idiopathische Thrombozytopenie, monoklonale Gammopathie, autoimmun-hämolytische Anämie |
| ⇒ dermatologisch | Pruritus, Lichen planus, palpable Purpura, Porphyria cutanea tarda |
| ⇒ sonstige | Einschränkung der Leistungsfähigkeit (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fatigue), subklinische kognitive Störungen, psychomotorische Verlangsamung, depressive Symptome, Myopathie, Myokarditis, idiopathische Pulmonalfibrose |

*Quelle: in Anlehnung an Puchner, 2009*

Insbesondere das Fatigue Syndrom (Synonym: chronisches Erschöpfungssyndrom, myalgische Enzephalomyelitis) subsummiert eine Reihe psychosomatischer Beschwerden, die man als Einschränkungen insbesondere in der psychischen Dimension gesundheitsbezogener Lebensqualität sehen kann: 35 – 68% der chronisch HCV infizierten Patienten leiden unter den Leitsymptomen Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Einschränkung der Leistungsfähigkeit, subklinischen kognitiven Störungen sowie psychomotorischer Verlangsamung (Dirks, Haag et al., 2018). Bei 2 – 30% der Patienten finden sich depressive Symptome (Carta, Hardoy et al., 2007, Perry, Hilsabeck et al., 2008). Ursächlich hierfür scheint eine HCV

Infektion des Zentralnervensystems vermutlich über infizierte Monozyten oder Makrophagen. Vermittelt über HCV induzierte autoimmune Prozesse wird eine Störung im Tryptophanstoffwechsel mit konsekutiver Absenkung der Serotoninspiegel im ZNS postuliert (Weissenborn, Tryc et al., 2009). Auch wenn berichtet wird, dass bei einem Teil der Patienten neuropsychiatrische EHM auch nach Viruselimination fortbestehen, scheint dieser Vorgang doch reversibel. So konnte in einer aktuellen Untersuchung, wenn auch mit kleiner Fallzahl (N=24) eine signifikante Besserung von Fatigue und depressiver Symptomatik nach DAA dokumentiert werden, einhergehend mit einer Normalisierung des zuvor gestörten Tryptophanstoffwechsels (Hahn, Stokes et al., 2018).

## 1.8 Behandlung der CHC

### 1.8.1 Bedeutung antiviraler Therapie

Insbesondere bei PWID kommt es in der Regel nicht zu einer spontanen Ausheilung der akuten HCV Infektion. Seaberg et al. kommen in einer Untersuchung innerhalb dieser Population auf eine Rate von 12% innerhalb von 12 Monaten, Grebely et al auf 25% (Grebely, Page et al., 2014, Seaberg, Witt et al., 2014). Insofern kommt der antiviralen Therapie mit dem Ziel der Virusfreiheit, definiert als fehlendem Virusnachweis im Blut zu Woche 12 nach DAA oder Woche 24 nach interferonbasierten Therapieprotokollen ($SVR_{12}$, $SVR_{24}$, engl.: sustained virologic response) eine zentrale Bedeutung zu. Einerseits zur Minderung der individuellen aktuellen und zukünftigen Krankheitsbelastung, andererseits unter einem Public Health Aspekt, wenn man berücksichtigt, dass es sich bei gleichzeitig fehlender Möglichkeit der Immunisierung bei i.v. Drogenkonsum (also andauernder Risikosituation) um den wesentlichen Transmissionsweg für die Ausbreitung der

Erkrankung handelt (Aisyah, Shallcross et al., 2018, Grebely, Page et al., 2014, Seaberg, Witt et al., 2014). Heute wird $SVR_{12}$ mit Ausheilung der Erkrankung gleichgesetzt (bei Interferon basierten Protokollen galt das für $SVR_{24}$), spontan oder nach Therapie. In praxi erfordert dies eine zweimalige Untersuchung im Abstand von wenigstens 12 oder 24 Wochen oder eine Untersuchung zu Woche 12 oder 24 nach Ende der antiviralen Therapie. Für aktuelle Therapieprotokolle in Kombination mit heute verfügbaren Testverfahren wird ein Relapse nach $SVR_{12}$ nicht mehr beobachtet (Feld, Jacobson et al., 2015, Foster, Afdhal et al., 2015).

Die Viruseradikation, egal ob spontan, nach interferonbasierter dualer oder Tripeltherapie oder DAA, bietet erheblichen Nutzen für die Patienten. Zum einen für das Individuum: Besserung der durch hepatische Komplikationen der CHC verursachten Beschwerden, also Verlangsamung des Progresses der Leberfibrose, Vermeidung der hepatischen Dekompensation, Absenkung der Inzidenz für das HCC sowie Besserung der Syntheseparameter, unter anderem messbar an sinkendem „model for endstage liver desease (MELD)“ score und Vermeidung einer Transplantation (Pascasio, Vinaixa et al., 2017). Van der Meer et al berichten von erheblicher Reduktion der Gesamtmortalität, leberbezogener Mortalität, Leberversagen und Inzidenz des HCC bei SVR vs. non-SVR (van der Meer, Veldt et al., 2012). Aber auch Remission der EHM und der in diesem Zusammenhang auftretenden Beschwerden, insbesondere chronischer Müdigkeit und Abgeschlagenheit ist zu erwarten. Darüber hinaus kann die Therapie mit DAA zusammen mit Präventionsstrategien bzw. Strategien zur Schadensminimierung bei PWID ihren Beitrag dazu leisten, nationale und globale Ziele zur Reduktion von Inzidenz und Prävalenz der CHC zu erreichen (Fraser, Martin et al., 2018).

### 1.8.2 Frühere interferonbasierte Therapien

Interferon basierte Therapieprotokolle zur Behandlung der CHC sind schon lange – Peginterferon α-2b/ α-2a seit dem Jahr 2000 - verfügbar. Dabei besteht das Therapieprinzip in der wöchentlichen subkutanen Applikation des pegylierten Interferons über 24 oder 48, im Einzelfall bis zu 72 Wochen in Kombination mit der Einnahme des Nukleosid-Analogons Ribavirin in körpergewichtsadaptierter Dosierung. Ab 2011 erfolgte ggf. add on die Gabe eines Proteaseinhibitors der ersten Generation (Boceprevir oder Telaprevir). Interferon inhibiert dabei die Virusreplikation, der Effekt wird durch Ribavirin deutlich verstärkt, wobei der präzise Wirkmechanismus unklar ist. Ribavirin alleine hat dabei einen nur unzureichenden Effekt. Die SVR Raten differierten erheblich, neben anderen Prädiktoren wie hohe Viruslast oder vorbestehende Leberzirrhose war vor allem der Genotyp bestimmend: mit der dualen Kombinationstherapie beim GT 1 und GT 4 wurden SVR Raten von 42%, beim GT 2 und GT 3 SVR Raten von ca. 80% erreicht (Manns, McHutchison et al., 2001). Die Dreifach-Kombination mit den Proteaseinhibitoren Telaprevir oder Boceprevir erzielte dann SVR in ca. 70% der Fälle (Jacobson, McHutchison et al., 2011), wobei diese aber lediglich für den GT1 zugelassen waren.

Die Nebenwirkungen dieser interferonbasierten Therapieprotokolle waren erheblich: Anämie, grippeähnliche Beschwerden sowie neuropsychiatrische Störungen (Schaefer, Hinzpeter et al., 2007), bei Telaprevir und Boceprevir zusätzlich eine dann verstärkt auftretende Anämie (Hämoglobin <10g/dl bei gut einem Drittel der Patienten) sowie insbesondere Pruritus und ein ekzematöser Hautausschlag (Rash) ebenfalls bei über einem Drittel der Patienten. Das Management dieser Nebenwirkung war dabei insbesondere auf Grund der häufig

langen Therapiedauer – duale Therapie bis zu 72 Wochen, Tripeltherapie bis zu 48 Wochen – erschwert (Jacobson, McHutchison et al., 2011, Sarrazin, Berg et al., 2012).

Tabelle 4: Interferon/ Ribavirin basierte Therapieprotokolle bei PWID, non PWID

| Interferon/ Ribavirin basierte Therapieprotokolle | |
|---|---|
| SVR | Viruseradikation (=Heilung) gegeben bei fehlendem Nachweis von Virus RNA 24 Wochen nach Therapieende, $SVR_{24}$ (gegenüber $SVR_{12}$ nach DAA) |
| Effizienz | $SVR_{24}$ nach pegyliertem Interferon/ Ribavirin circa 50% sowohl bei PWID als auch bei non PWID (Aspinall 2013, Manns 2006) |
| Adhärenz | Therapieadhärenz vergleichbar PWID/ non PWID, Ausnahme unter Umständen aktueller i.v. Konsum zu Therapiebeginn. Therapieabbruch in kontrollierten Studien bei non PWID bei 7% (duale Therapie) resp. >10% (Triple Therapie) |
| Reinfektion | 1% bis 5% jährlich nach erfolgreicher Therapie bei PWID |
| Nebenwirkungen (NW) | Duale Therapie: Anämie, Grippeähnliche Beschwerden, neuropsychiatrische Störungen: Fatigue, Depression, kognitive Beeinträchtigungen, Suizidgedanken, Exazerbation vorbestehender Alkohol- bzw. Drogenabhängigkeit (Schaefer et al 2007) |
| Barrieren, PWID | PWID ursprünglich von der Behandlung ausgeschlossen, später Therapieraten bei jährlich maximal 2% der Infizierten auf Grund von NW, Komplexität des Protokolls und niedriger $SVR_{24}$. |
| Boceprevir, Telaprevir in Kombination | $SVR_{24}$ bis zu 70%, aber deutlich mehr NW als bei dualer Therapie, Pruritus, Rash, gastrointestinale NW, nur zugelassen für GT1 (Jacobson et al, 2011). |

*Quelle: in Anlehnung an Grebely 2014 (Grebely, Page et al., 2014)*

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass sich verschiedene Subgruppen – PWID, PWID/ OST, non PWID – hinsichtlich Effektivität und Therapieadhärenz nicht unterscheiden, weder unter dualer noch unter Tripeltherapie (Peginterferon α-2a/ 2b + Ribavirin +/- Proteaseinhibitor der ersten Generation) (Aspinall, Corson et al., 2013). Trotz dessen kamen Interferon basierte Behandlungen bei PWID auch innerhalb des OST Settings kaum zur Anwendung (Fraser, Martin et al., 2018), auf Grund unterschiedlichster Barrieren (Schulte,

Schmidt et al., 2013). Des Weiteren konnte auch nur für einen Teil der Patienten in OST die individuelle Abwägung von erwarteter SVR und befürchteten Nebenwirkungen der Therapie bei damals langer Therapiedauer zu einem akzeptablen Verhältnis kommen, was zusätzlich zu niedrigen Therapieraten führte. Das galt vor allem für die erheblichen psychischen Nebenwirkungen vor dem Hintergrund der regelhaften psychiatrischen Komorbiditäten von PWID. Entsprechend stagnierten bei fortgesetzt niedrigen Behandlungsraten Inzidenz und hohe Prävalenz der CHC in dieser Patientengruppe, trotz erster vielversprechender Erfolge der antiviralen Therapie (Fraser, Martin et al., 2018, Lazarus, Sperle et al., 2014, Midgard, Bramness et al., 2016).

### 1.8.3 Direkt antiviral wirkende Substanzen

#### 1.8.3.1 Applikation

Nachdem anfangs noch Sofosbuvir mit alpha-Interferon und Ribavirin in Kombination verwendet wurde, stehen seit 2014 interferonfreie, komplett orale Therapieregime (Kombination verschiedener DAA +/- Ribavirin) zur Behandlung der CHC zur Verfügung. Das Therapieprinzip besteht aus festgelegten Kombinationen von mindestens zwei direkt antiviral wirksamen Substanzen mit unterschiedlichem Angriffspunkt im Replikationszyklus des HCV. Dabei werden die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen ein- oder zweimal täglich eingenommen, plus ggf. Ribavirin in variabler Dosierung als add-on Medikament in einzelnen Fällen z.B. bei vorbestehender dekompensierter Leberzirrhose oder im Fall individualisierter Behandlungsprotokolle bei Therapieversagen einer initialen Standardbehandlung (Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen, 2019, Lange, Jacobson et al., 2014).

#### 1.8.3.2 Nebenwirkungen, Adhärenz

Groß angelegte Beobachtungsstudien aus Real-Life Settings dokumentieren eine sehr gute Verträglichkeit von DAA. Perello et al. beispielsweise berichten in einer retrospektiven Studie von ca. 10% der Patienten mit wenigstens einer schwerwiegenden Nebenwirkung der Therapie und Behandlungsabbruch in ca. 2% der Fälle, die in der Mehrzahl noch auf den damaligen Einsatz von Ribavirin im Rahmen erster, zunächst lediglich interferon- nicht aber ribavirinfreier Therapieprotokolle zurückzuführen waren (Perello, Carrion et al., 2017), andere Autoren kommen zu ähnlichen Ergebnissen, die sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen der Zulassungsstudien der verschiedenen Substanzkombinationen decken. So berichten die Autoren der ASTRAL-1 Studie von 2% der Patienten mit wenigstens einer schwerwiegenden Nebenwirkung der Therapie und Behandlungsabbruch in weniger als 1% der Fälle – ohne signifikante Differenzen zur Placebogruppe (N=624), (Feld, Jacobson et al., 2015), eine Übersicht zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Wirkung, Nebenwirkung, Metabolisierung und Elemination verschiedener DAA

| Wirkung, Nebenwirkung, Metabolisierung und Elemination verschiedener DAA | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Wirkstoff | Ansatzpunkt im Replikationszyklus | Wirksam bei Genotyp | Neben-wirkungen | Metabolisierung/ Elemination / Besonderheiten/ KI |
| Grazoprevir | NS3/4A Protease Inhibitor | 1/ 4 | 1, 2, 3 | CYP3A, Elemination biliär>renal |
| Glecaprevir | NS53/4 Protease Inhibitor | 1 bis 6 | - | CYP3A, Elemination biliär>renal |
| Voxilaprevir | NS3/4A Protease Inhibitor | | - | CYP3A4, Elemination biliär |
| Paritaprevir | NS3/4 Protease Inhibitor | 1/ 4 | - | CYP3A4, Elemination biliär>renal |
| Pibrentasvir | NS5A Inhibitor | 1 bis 6 | - | Elemination biliär |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Elbasvir | NS5A Inhibitor | 1/ 4 | 1, 2, 3 | CYP3A4, Elemination biliär>renal |
| Velpatasvir | NS5A Inhibitor | 1 bis 6 | 1, 2, 3, 4 | CYP2B6, CYP2C8, und CYP3A4, Elemination biliär>renal |
| Ledipasvir | NS5A Inhibitor | 1/ 4/ 5/ 6 | 1, 2 | überwiegend unmetabolisiert, Elemination biliär>renal |
| Sofosbuvir | Nucleosidischer (Nuc)NS5B-Polymerase Inhibitor | 1 bis 4 | 1, 2, 3, 4 | CatA and CES1, Elemination renal >biliär, KI: GFR <30ml/min |
| Dasabuvir | Non-Nuc NS5B-Polymerase Inhibitor | 1 | 2, 3, 4, 5 | CYP2C8, Elemination biliär>renal |
| Ribavirin | Nucleosid Analogon, aktiver Metabolit (RTP [A]) inhibiert virale mRNA Polymerase | Als Zusatz wirksam bei 1 - 6 | insbesondere psychisch und hämatologisch | Weitere Phosphorylierung, Elemination renal>biliär |

*Legende: 1 Kopfschmerzen, 2 Erschöpfung/ Fatigue/ Asthenie, 3 Übelkeit, 4 Schlaflosigkeit, 5 Pruritus. Entsprechend der Zulassungsstudien, die üblicherweise für Wirkstoffkombinationen vorliegen, sind nicht für alle aufgelisteten Substanzen Nebenwirkungsprofile verfügbar.* [A] *RTP = Ribavirintriphosphat. Quelle: (Wishart, Feunang et al., 2018)*

Dore et al. konnten in einer placebokontrollierten Studie mit der Kombination Elbasvir-Grazoprevir zeigen, dass diese gute Verträglichkeit auch bei PWID in OST gegeben ist. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei 3,5% der Patienten in der Interventionsgruppe (N=201) vs. 4,0% in der Placebogruppe (N=100) beobachtet. An UEs allgemein wurden dabei in absteigender Häufigkeit Fatigue, Kopfschmerz und Übelkeit angegeben, und zwar gleichermaßen in der Interventions- wie auch Placebogruppe (Dore, Altice et al., 2016).

#### 1.8.3.3 Sustained Virologic Response

DAA basierte, interferonfreie Therapieprotokolle erreichen eine Ausheilung, definiert als das Fehlen eines Virusnachweises 12 Wochen nach Therapieende

($SVR_{12}$), bei über 90% der Patienten - unabhängig von Viruslast, vorhergehenden Behandlungen, Fibrosegrad der erkrankten Leber oder ungünstigem IL28B Genotyp (non-CC), alles bzgl. des Therapieerfolges negative Prädiktoren interferonbasierter Therapieprotokolle. Gleichzeitig verkürzten sich die Behandlungsdauern erheblich auf zuletzt 8 bis 12 Wochen (Asselah, 2014). Allenfalls die Behandlung der CHC mit dem GT 3 lieferte anfangs etwas schlechtere Ergebnisse (Macken, Gelson et al., 2019), seit der Zulassung der Kombination von Sofosbuvir/ Velpatasvir für den GT 3 werden aber auch hier $SVR_{12}$ Raten >90% erreicht (Foster, Afdhal et al., 2015).

Tabelle 6: Medikamente bzw. Fixkombinationen zur Therapie der CHC

| aktuell zur Verfügung stehende Medikamente bzw Fixkombinationen |
|---|
| Sofosbuvir/ Ledipasvir |
| Sofosbuvir/ Velpatasvir |
| Glecaprevir/ Pibrentasvir |
| Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir/ Dasabuvir |
| Elbasvir/ Grazoprevir |
| Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir |
| Ribavirin |

Ähnlich wie dies schon für interferonbasierte Therapieprotokolle gezeigt werden konnte, sehen wir entsprechende SVR Raten genauso bei PWID bzw. Patienten in OST. Im kontrollierten Setting zeigten Dore et al. $SVR_{12/\ 24}$ Raten von 91,5% bzw. 89,5%, Christensen et al. bei der Auswertung von Daten aus dem Deutschen Hepatitis C Register eine SVR Rate von 85% (OST), 86% bei anamnestisch drogengebrauchenden non-OST und 92% SVR bei weder aktuell noch anamnestisch drogengebrauchenden Personen. Unterschiede zwischen PWID/OST und non-OST/non-Drogengebrauch konnten teilweise über den in

diesen Patientengruppen höheren Anteil von lost-to-follow-up (LTFU) erklärt werden. (Christensen, Buggisch et al., 2018, Dore, Altice et al., 2016).

## 1.9 Hepatitis C bei Opioidsubstituierten

### 1.9.1 Opioidsubstitution in Deutschland

Die Opioidsubstitutionstherapie (OST) gilt derzeit nicht nur in Deutschland als erste Behandlungsoption zur Therapie der Opioidabhängigkeit. Das Behandlungsprinzip besteht – abgesehen von dem Sonderfall der Behandlung mit intravenös verabreichtem Diacetylmorphin - im Wesentlichen in der oralen oder sublingualen Einnahme von Opioiden mit möglichst langer Wirkdauer im Zentralnervensystem, um über agonistische Wirkung am μ-Rezeptor des Endorphinsystems Entzugsbeschwerden und Substanzverlangen (engl.: craving) zu unterdrücken. Das besonders häufig verwendete DL-Methadon beispielsweise hat eine Plasmahalbwertzeit von bis zu 60 Std und auf Grund seiner hohen Plasmaproteinbindung (nur das freie, nicht proteingebundene Methadon passiert die Blut-Hirn-Schranke) eine sehr verzögerte und gleichbleibende Wirkung im ZNS bei einer einmal täglichen Einnahme (Eap, Buclin et al., 2002). Bei einer Minderheit der Patienten wird im Rahmen von OST Opioidabstinenz – sogenannte „maintenance to abstinence“ - angestrebt, im Regelfall handelt es sich um eine chronische Behandlung über Jahre bis Jahrzehnte, sogenannte „long term maintenance“ (Zippel-Schultz, 2018). Als Wirkstoffe kommen in Deutschland zum Stichtag 1.7.2019 DL-Methadon (38,1%), Levomethadon (35,9%), Buprenorphin +/- Naloxon (23,2%), retardiertes Morphin (1,5%), Codein/ Dehydrocodein (0,2%) und Diacetylmorphin (1,1%) zum Einsatz (BfArM, 2020). Dabei handelt es sich bei der Substitutionsbehandlung um ein strukturiertes, institutionell kontrolliertes

Behandlungsprogramm mit in der Regel wenigstens wöchentlicher ärztlicher Konsultation sowie regelmäßiger, häufig wöchentlicher begleitender psychosozialer Betreuung (PSB) als obligatem Bestandteil der Therapie (Scherbaum, 2007). Diese hohe Behandlungs- und Betreuungsintensität ist für Interventionen im Bereich der Prävention prädestiniert, genauso wie für Behandlungsangebote in Kenntnis der ansonsten schlechten Erreichbarkeit dieser sozial erheblich marginalisierten Personengruppe.

### 1.9.2 Komorbiditäten

Opioidabhängige sind in der Regel in ganz erheblichem Ausmaß von somatischen, psychischen sowie substanzbezogenen Komorbiditäten (in erster Linie Alkohol) sowie Defizit an sozialer Teilhabe betroffen, Multimorbidität ist die Regel, nicht die Ausnahme.

Tabelle 7: psychische, somatische und substanzbezogene Komorbiditäten von Patienten in OST

| Somatische Komorbiditäten (Prävalenz > 60%) | Prävalenz |
|---|---|
| ⇒ >30% Infektionskrankheiten | |
| ⇒ HIV | 8% |
| ⇒ HCV RNA positiv | 20% |
| ⇒ >20% kardiovaskuläre Erkrankungen | |
| ⇒ ca. 20% gastrointestinale Erkrankungen inklusive Pankreatitis, Leberzirrhose | |
| ⇒ ca. 20% neurologische Erkrankungen | |
| Psychische Komorbiditäten (Prävalenz ca. 50%) | |
| ⇒ >30% affektive Störungen | |
| ⇒ >20% Angststörungen | |

| |
|---|
| ⇒ >10% Persönlichkeitsstörungen |
| Substanzbezogene Störungen, exklusive Opioide und Tabak (Prävalenz ca 75%) |
| ⇒ ca. 50% Cannabis |
| ⇒ ca. 40% Alkohol, >20% mit den Anzeichen für schädlichen oder abhängigen Konsum |
| ⇒ ca. 30% nicht verordnete Benzodiazepine |

*Prozentuale Angaben beziehen sich immer auf die Gesamtstichprobe (N = 160), Quelle: in Anlehnung an Zippel-Schultz 2016 (Zippel-Schultz, Specka et al., 2016)*

Erkennbar wird dies unter anderem an der hohen Mortalität Opioidabhängiger, die mit ca. 1-3% jährlich angegeben wird, dabei liegt die Sterblichkeit innerhalb des OST Settings mit <2% jährlich deutlich niedriger als bei unbehandelten PWID. Insbesondere nach Abbruch einer Substitutionstherapie steigt die Mortalität aber auf geschätzt über 8% jährlich an (Scherbaum, Specka et al., 2002).

### 1.9.3 Ziele von OST

Aus der Kenntnis dessen heraus werden die Ziele der OST in den Richtlinien der Bundesärztekammer hierarchisch formuliert (Tabelle 8):

Tabelle 8: Therapieziele OST

| Ziele der substitutionsgestützten Behandlung |
|---|
| ⇒ Therapieadhärenz (Haltequote), harm reduction, Sicherung des Überlebens |
| ⇒ Kompensation substanzbezogener Störungen (abhängiger, riskanter, nicht bestimmungsgemäßer Konsum, konkomitanter Drogenkonsum) |
| ⇒ Therapie psychischer und somatischer Komorbiditäten |
| ⇒ Teilhabe |

*Quelle: in Anlehnung an (Bundesärztekammer, 2017)*

### 1.9.4 Wirksamkeit von OST

Die Wirksamkeit von OST ist in der Vergangenheit in verschiedenen Arbeiten nachgewiesen worden. Die Autoren der PREMOS-Studie formulierten zu diesem Zweck primäre und sekundäre messbare Zielkriterien, nämlich stabile Substitution, Wechsel in eine abstinenzorientierte Behandlung oder stabile Abstinenz einerseits (primäre Zielkriterien, vergleichbar dem priorisierten Ziel nach den Richtlinien der Bundesärztekammer, harm reduction) und Fortschritte im Bereich der psychischen und somatischen Morbidität, der Lebensqualität und der Delinquenz andererseits (sekundäre Zielkriterien). PREMOS kommt dabei zu dem Ergebnis, dass primäre Ziele, in erster Linie eine stabile Substitution, wohl erreicht werden, erkennbar unter anderem an niedrigerer jährlicher Mortalität unter Behandlung vs. unregelmäßiger, unterbrochener oder abgebrochener Therapie. Die Ergebnisse bezüglich sekundärer Kriterien sind hingegen nicht eindimensional interpretierbar und legen die Schlussfolgerung nahe, dass das OST-Setting um so effektiver ist, je differenzierter es auf die speziellen Bedürfnisse definierter Patientengruppen eingehen kann. Schon damals konnte nachgewiesen werden, dass Fortschritte im Bereich somatischer Komorbiditäten zu einem Großteil auf die verbesserte Situation bzgl. der HCV- und HBV Infektion zurückzuführen waren (Wittchen, Bühringer et al., 2011). White et al. konnten im Weiteren aufzeigen, dass OST alleine schon zu sinkender Inzidenz der HCV Infektion gegenüber non-OST PWID führt, gemessen an der Serokonversion zu HCV AK pos (White, Dore et al., 2014). Daraus lässt sich ableiten, dass - sofern sich hier eine realistische Option bietet - die Ausweitung von OST alleine oder besser in Verbindung mit niederschwelligen Angeboten wie Spritzentausch (engl.: needle syringe program, NSP) (und natürlich dem höherschwelligen Angebot einer antiviralen Behandlung) einen wichtigen Beitrag

zur weiteren Absenkung von Inzidenz und Prävalenz der HCV Infektion leisten kann (Turner, Hutchinson et al., 2011).

## 1.10 Notwendigkeit der antiviralen Behandlung bei Opioidsubstituierten

Zusammengefasst stellt die Gruppe der Opioidabhängigen die wichtigste erreichbare definierte Risikopopulation für die HCV Infektion dar, überwiegend infiziert mit den Genotypen 1 oder 3. Sollen nun Inzidenz, Prävalenz und in Folge leberassoziierte Morbidität und Mortalität gesenkt werden - ein erklärtes Ziel von WHO (World Health Organisation, 2016) und Bundesregierung (Bundesministerium für Gesundheit, 2016) - ist genau diese Personengruppe priorisiert zu adressieren.

Tabelle 9: HCV RNA Prävalenzen ausgewählter Populationen in Deutschland

| HCV RNA Prävalenzen in Deutschland | | |
|---|---|---|
| Allgemeinbevölkerung | PWID | OST |
| 0,3% | 23–54% | 27% |

*Quelle: (Poethko-Müller, Zimmermann et al., 2013, RKI, 2016, Schulte, Schmidt et al., 2019)*

Die individuelle Krankheitsbelastung dieser Patienten ist aufgrund der Suchterkrankung und der Vielzahl von psychischen und somatischen Komorbiditäten erheblich, entsprechend die Symptombelastung hoch und die gesundheitsbezogene Lebensqualität niedrig. Das gilt insbesondere auch für die leberassoziierte Morbidität und Mortalität, Schulte et al. konnten dabei deutlich machen, dass bei OST Patienten eine vorhandene CHC die Einbußen sowohl in der körperlichen als psychischen Dimension der Lebensqualität akzentuiert (Schulte, 2017), als Ursache wären hier auch EHM zu vermuten. Die Viruselimination und die damit einhergehende erwartete reduzierte Inzidenz und Prävalenz innerhalb dieser Hochrisikogruppe senkt entsprechend nicht nur Morbidität und Mortalität, sondern

bessert auch die individuelle gesundheitsbezogene psychische und somatische Lebensqualität (Sarrazin, Berg et al., 2010, Westbrook and Dusheiko, 2014).

Für einen Public Health Ansatz bedeutet dies: solange geeignete Impfstoffe gegen HCV nicht verfügbar sind, inkludiert Therapie der CHC auch den Gedanken der Prävention. Die große Anzahl chronisch infizierter Personen innerhalb dieser Population bei insgesamt hoher Krankheitsbelastung macht eine großzügige Indikationsstellung zur Therapie notwendig, um Inzidenz und Prävalenz suffizient zu kontrollieren, so genanntes „treatment to prevent disease“ (Westbrook and Dusheiko, 2014). Im Rechenmodell kann gezeigt werden, dass Inzidenz und Prävalenz von chronischer HCV Infektion beispielsweise in der Region Hamburg insbesondere über einen Anstieg der Behandlungsraten gegenüber denen Interferon basierter Therapien spürbar gesenkt werden könnten (Fraser, Martin et al., 2018). Ein mit den jetzt verfügbaren DAA realistisches Ziel, wohingegen die seit Jahren nahezu konstante Anzahl von Patienten in OST die Möglichkeit, beispielsweise über ein verstärktes niederschwelliges Angebot von Substitutionsplätzen Inzidenz und Prävalenz der CHC entscheidend zu senken, wenig realistisch erscheinen lässt (BfArM, 2020). Somit kommt der konsequenten Therapie der Hepatitis C bei den heute schon in OST befindlichen Patienten eine zentrale Bedeutung zu, um die Situation dieser hochbelasteten Population zu verbessern. Dies geht konform mit nationalen und auch internationalen Behandlungsempfehlungen, die für alle diese Personen uneingeschränkten Zugang zu Therapie mit DAA fordern (European Association for The Study of The Liver, 2018). Dem entgegen stehen Befürchtungen schlechter Therapieadhärenz, geringerer Effektivität und vermutet hohem Risiko für Reinfektion auf Grund des unterstellten fortgesetzten Risikoverhaltens (Asher, Portillo et al., 2016).

## 1.11 Bisherige Erkenntnisse zur antiviralen Behandlung von Opioidsubstituierten

Daten aus real-world-settings zur Therapie der CHC mit DAA sind rar. Dore et al. konnten in der C-EDGE CO-STAR Studie zeigen, dass die Behandlung innerhalb eines kontrollierten Studienrahmens bei OST Patienten identische Ergebnisse bzgl. Effektivität (SVR) und Sicherheit (UE) liefern kann wie in anderen kontrollierten Studien, die an non-OST/ non-PWID Populationen durchgeführt worden waren (Dore, Altice et al., 2016). Wenige Studien hingegen liefern real-world Daten aus OST Kollektiven. Christensen et al. berichten über SVR in 85% der Fälle (OST) vs. 92% bei non-OST/ non PWID, die Differenz erklärt sich hier in erster Linie über die höhere LTFU Rate nach Abschluss der Behandlung in der OST Patientengruppe. Bielen et al. kommen auf 93% (hier PWID OST und non-OST in einer Gruppe) vs. 95% (non-PWID), Schmidbauer et al. verglichen DAA innerhalb einer kontrollierten OST (täglich kontrollierte Medikation) mit Standard-OST und erzielten eine SVR in 95% bzw. 97% der Fälle.

Bzgl. Therapieadhärenz zeichnet sich ein identisches Bild. Christensen et al. berichten über non-Compliance von 2,3% definiert als Abbruch während der Behandlungsphase, Bielen et al. kommen auf 4,3% und Schmidbauer et al. dokumentieren 1,4% bis 4,1% nicht protokollgemäß beendeter Therapie.

Ebenso verhält es sich mit Therapienebenwirkungen. Christensen et al. berichten ebenso wie Bielen et al. über identische Raten von unerwünschten Ereignissen in den verschiedenen untersuchten Populationen, die nur in seltenen Fällen (Christensen et al: 1,5%) zum Therapieabbruch führten. Am häufigsten genannt wurden Fatigue, Kopfschmerz, Übelkeit und Schlafstörungen (Bielen, Moreno et al., 2017, Christensen, Buggisch et al., 2018, Schmidbauer, Schubert et al., 2020).

Bislang sind wenige Daten aus realen Behandlungssettings zu DAA in OST vorhanden. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, Daten zu liefern, um die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit der Erweiterung zukünftiger OST Behandlungsangebote um die optionale Therapie der CHC aufzuzeigen.

# 2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll die Durchführbarkeit der Behandlung der CHC der Genotypen 1 und 3 mit DAA bei Patienten in OST geprüft werden. Dabei ist zu klären, ob im Setting der Opioidsubstitution

- die $SVR_{12}$ sich nicht erheblich von $SVR_{12}$ Raten verschiedener in der Literatur beschriebener real-world Kollektive unterscheidet,
- eine ausreichende Behandlungssicherheit gegeben ist,
- eine für den Behandlungserfolg ausreichende Therapieadhärenz erreicht werden kann.

Die implizite Hypothese ist, dass sich das OST Setting als geeignet für die Behandlung der CHC GT 1 und GT 3 mit DAA erweist.

# 3 Methodik

## 3.1 INFO-Studie

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Teilauswertung von im Rahmen der INFO-Studie (interferon-free anitiviral regimens for the treatment of chronic hepatitis C among opioid substituted patients) erhobenen Daten, einer bundesweiten prospektiven Beobachtungsstudie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Behandlungssicherheit antiviraler interferonfreier Therapien mit DAA bei

opioidsubstituierten Patienten in der Routineversorgung zu prüfen. Primärer Endpunkt der Untersuchung war die Wirksamkeit der antiviralen Therapie, definiert als die dauerhafte Virusunterdrückung ($SVR_{12}$). Die Rekrutierung erfolgte ab Dezember 2015 bis einschließlich Dezember 2017 durch kooperierende suchtmedizinische, hepatologische und infektiologische Einrichtungen.

## 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die INFO-Studie eingeschlossen wurden opioidabhängige, nicht schwangere Patienten im Alter von über 18 Jahren, die sich in einer Substitutionsbehandlung mit einem zugelassenen Substitutionsmedikament befanden, darüber hinaus an einer chronischen, das heißt länger als sechs Monate andauernden HCV Infektion erkrankt waren und die Indikation für eine Behandlung mit DAA erfüllten. Im Sinne einer Teilauswertung werden in der vorliegenden Arbeit einerseits Ergebnisse der bis September 2017 eingeschlossenen Patienten bis zum Zeitpunkt $SVR_{12}$ zur Auswertung herangezogen, andererseits wird eine Beschränkung auf Infektionen mit dem GT 1 und GT 3 vorgenommen.

Tabelle 10: Visiten und Patientenbefragungen

| | Behandlungs-beginn ($t_0$) | Behandlungs-woche 4 ($t_4$) | Behandlungs-ende ($t_{EOT}$) | Woche 12 nach Behandlungs-ende ($t_{SVR}$) |
|---|---|---|---|---|
| Soziodemographie (Alter, Geschlecht, etc.) | X | | | |
| Opioidsubstitution (Medikation, Dauer, Begleiterkrankungen, konkomitanter Substanzkonsum) | X | | | |
| Virologie (Genotyp, Infektionsdauer, antivirale Vorbehandlungen) | X | | | |
| Beurteilung der Adhärenz | X | X | X | X |
| Unerwünschte Ereignisse | X | X | X | X |
| Verlauf der antiviralen Therapie (Medikation, virologisches Ansprechen) | X | X | X | X |
| Funktionsniveau | X | | | |
| Schweregrad der psychischen Erkrankung | X | | | |

*Legende: $t_0$ = Therapiestart, $t_4$ = Behandlungswoche 4, $t_{EOT}$ = Behandlungsende, $t_{SVR}$ = Woche 12 nach Behandlungsende*

## 3.3 Definition und Operationalisierung der Zielkriterien

Primäres Zielkriterium ist die Wirksamkeit der Therapie, sekundäre Zielkriterien sind Therapieadhärenz und Therapiesicherheit.

### 3.3.1 Dauerhaftes virologisches Ansprechen

Die Wirksamkeit der Therapie war definiert als $SVR_{12}$, also fehlendem Virusnachweis zu Woche 12 nach Beendigung der Therapie. Die SVR Raten wurden sowohl per protocol (PP) als auch intention-to-treat (ITT) berechnet.

### 3.3.2 Therapieadhärenz

Eine ausreichende Therapieadhärenz wurde definiert nach der 80/ 80/ 80% - Regel: mindestens 80% der Dosis bei mindestens 80% der geplanten Behandlungsdauer sowie mindestens 80% der vorgesehenen ärztlichen Visiten. Hierzu wurde zu vier Zeitpunkten ($t_0$, $t_4$, $t_{EOT}$, $t_{SVR}$) die Adhärenz durch den Prüfarzt entsprechend folgenden Schemas beurteilt: sehr gut (alle Medikamente eingenommen), gut (maximal 10% nicht eingenommen), befriedigend (maximal 20% nicht eingenommen) oder schlecht (>20% nicht eingenommen), zusammen mit der Frage nach Studienabbruch und wahrgenommener ärztlicher Visite.

### 3.3.3 Behandlungssicherheit

Behandlungssicherheit wurde definiert als das Ausbleiben unerwünschter Ereignisse (UE) während des Zeitraumes ab Behandlungsbeginn bis Behandlungsende und im Weiteren bis Woche 12 nach Behandlungsende. Zu diesem Zweck wurden zu den vier vorgesehenen Zeitpunkten ($t_0$, $t_4$, $t_{EOT}$, $t_{SVR}$) zwischenzeitlich aufgetretene UE und schwerwiegende UE (SUE) abgefragt. Dabei wurde Intensität, Häufigkeit, Ausgang und ein ursächlicher Zusammenhang zur Medikation mit DAA durch den Prüfarzt bewertet. Baseline Charakteristika, UE und SVR Raten wurden mittels deskriptiver Analyse dargestellt. In die ITT Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen eine Therapie mit DAA initiiert worden war (N=162), in die PP Analyse wurden alle die Patienten eingeschlossen, bei denen alle vier vorgesehenen Studienvisiten dokumentiert wurden (N=141).

## 3.4 Datenerhebung, Studienablauf

### 3.4.1 Einschluss der Patienten

In der Zeit von Dezember 2015 bis Juni 2017 wurden in 16 teilnehmenden Studienzentren insgesamt N=162 Probanden rekrutiert.

### 3.4.2 Studienablauf

Im Anschluss an die Rekrutierung der Probanden wurde folgendermaßen verfahren (siehe auch Tabelle 10):

1. Rekrutierung: Ein- und Ausschlusskriterien; N=162
2. Eingangsvisite $t_0$ vor Behandlungsbeginn: Basisdaten, Therapieregime, ärztliche Einschätzung des Schweregrades der psychischen Erkrankung, ärztliche Einschätzung des Funktionsniveaus, Labor: Urindrogenscreening, HCV RNA, Genotypisierung, Patientenfragebogen zu Drogenkonsum; N=162
3. Visite $t_4$ zu Behandlungswoche 4: klinische Einschätzung UE ab t0, Adhärenz; N=162
4. Visite $t_{EOT}$ (End of Treatment): HCV Monitoring: (SVR), klinische Einschätzung UE ab t4, Adhärenz; N=153
5. Visite $SVR_{12}$ Woche 12 nach Behandlungsende: HCV Monitoring: ($SVR_{12}$), klinische Einschätzung UE $t_{EOT}$ bis Woche 12 nach Behandlungsende, N=141

Mit der Auswertung der Daten wurde nach Eingang der vollständigen Dokumentation bis zum Zeitpunkt $SVR_{12}$ begonnen.

# 4 Ergebnisse

Insgesamt wurden N=162 Patienten mit den Genotypen 1 und 3 in die Analyse eingeschlossen.

## 4.1 Stichprobencharakteristika zu Behandlungsbeginn

## 4.2 Soziodemographie

Die Patienten waren im Durchschnitt ca. 45 Jahre alt (44,5 ± 8,4 Jahre), wobei der Anteil männlicher Patienten mit 76,1% deutlich überwog. 40,7% gaben an, in fester Partnerschaft zu leben, ein Teil (41,9%) hatte eigene Kinder, von denen aber nur einige mit ihnen im gemeinsamen Haushalt lebten, nämlich 18,7%. 94,4% der Studienteilnehmer verfügten über eine stabile Wohnsituation, also eigene Wohnung, Wohnung von Angehörigen oder Partner bzw. betreutes Wohnen. 5,6% lebten in prekären Wohnverhältnissen. 23,3% der Patienten gingen einer regelmäßigen festen Beschäftigung nach, also Voll- oder Teilzeit Erwerbstätigkeit oder Ausbildung. Der weit größere Teil, nämlich 76,7% war entweder arbeitslos, berentet oder ging Gelegenheitsarbeit nach. 18,7% der untersuchten Personen hatten einen Migrationshintergrund, waren entweder selbst immigriert oder lebten in zweiter Generation als Kinder von Immigranten in Deutschland. Einen Überblick liefert Tabelle 11:

Tabelle 11: Soziodemografische Merkmale der Stichprobe

| | |
|---|---|
| Alter [1,2] | 44,5 ± 8,5 |
| Geschlecht | |
| männlich | 124 (76,1%) |
| weiblich | 38 (23,9%) |
| Partnerschaft | N=145 |
| alleinstehend | 86 (59,3%) |
| feste Partnerschaft | 59 (40,7%) |
| Kinder | N=148 |
| Keine Kinder | 86 (58,1%) |
| Kinder | 62 (41,9%) |
| zusammenlebend | 14 (18,7%) |
| nicht zusammenlebend | 61 (81,3%) |
| Migrationshintergrund | N=134 |
| keiner | 109 (81,3%) |
| Immigriert oder 2. Generation | 25 (18,7%) |
| Wohnsituation | N=161 |
| Gesicherte Wohnverhältnisse | 152 (94,4%) |
| Prekäre Wohnverhältnisse | 9 (5,6%) |
| Arbeitssituation | N=162 |
| Vollzeit, Teilzeit, Ausbildung | 36 (23,3%) |
| Arbeitslos, Rente, Sonstiges | 126 (76,7%) |

*Legende: [1] Mittelwert, [2] SD*

## 4.3 Opioidsubstitution

Bei N=151 ergab sich eine mittlere Behandlungsdauer in OST von 11,4 Jahren (SD ± 7,5 Jahre). In unserer Stichprobe befanden sich 110 von 161 Patienten in psychosozialer Betreuung, entsprechend 67,5%.

Nahezu zwei Drittel von N=150 Patienten, nämlich 101 (62%) wurden mit Methadon substituiert, dabei entfielen 47 (29%) auf DL-Methadon und 54 (33%) auf Levomethadon. 37 Patienten (22,9%) erhielten eine Buprenorphin +/- Naloxon basierte Behandlung, 8 Patienten (4,9%) wurden mit retardiertem Morphin behandelt. Drei Patienten (1,9%) wurden mit Diamorphin und ein Patient (0,6%) mit Codein substituiert. Bei insgesamt 12 Patienten (7,4%) lag keine eindeutige Angabe zur Substitutionsmedikation vor.

In der Baselineerhebung ($t_0$) wurde der konkomitante Substanzkonsum abgefragt. Zum einen über das Ergebnis der im Rahmen von OST obligaten Drogenscreenings (Urindrogenscreening, insbesondere Urin Schnelltest) auf Kokain, Benzodiazepine, Opiate, Methadon, Buprenorphin, Amphetamin und Cannabinoide. Zum anderen im Rahmen der Patientenbefragung mit ergänzender Nachfrage nach Konsummuster, insbesondere stattgehabtem i.v. Konsum. Konkomitanter Konsum war dabei definiert als der Konsum einer nicht verordneten Substanz wenigstens einmalig innerhalb der letzten dreißig Tage.

Tabelle 12: Baseline OST

| Behandlungsdauer OST [1, 2] | | | PSB N=160 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 11,4 ± 7,5 Jahre | | | 67,5% | | |
| Substitutionsmedikation N=150 | | | | | |
| DL-Methadon | Levomethadon | Buprenorphin +/+ Naloxon | ret Morphin | Diamorphin | Codein |
| 47 (29%) | 54 (33%) | 37 (22,9%) | 8 (4,9%) | 3 (1,9%) | 1 (0,6%) |

| Drogenscreening Baseline ($t_0$), positives Ergebnis | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| THC N=151 | Amphetamine N=151 | Benzodiazepine N=150 | Opiate N=151 | Kokain N=151 | Buprenorphin N=149 | Methadon N=135 |
| 22 (14,6%) | 0 (0%) | 34 (22,7%) | 37 (24,5%) | 25 (16,6%) | 37 (24,8%) | 91 (61,1%) |

| Patientenangabe konkomitanter Konsum Baseline ($t_0$) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| THC N=145 | Heroin N=142 | Amphetamine N=136 | Sedativa N=136 | Kokain N=139 | Substitutions-medikamente N=138 | i.v. Konsum N=134 |
| 74 (51%) | 40 (28,2%) | 5 (3,7%) | 28 (20,6%) | 26 (18,7%) | 16 (11,6%) | 12 (9,0%) |

*Legende: [1] Mittelwert, [2] SD*

Ergänzend wurde der Alkoholkonsum zu $t_0$ erfragt: 81 Patienten gaben an, an wenigstens einem Tag innerhalb der letzten dreißig Tage Alkohol konsumiert gehabt zu haben, im Mittel wurden 11,6 (SD 10,0) Konsumtage angegeben.

## 4.4 Infektiologische Parameter

Von N=162 Patienten entfielen kumuliert 89 auf GT 1 (davon 81 auf den Subtyp 1a, 3 auf 1b bei 5 Fällen ohne Angabe des Subtyps) und 73 auf GT 3. Insgesamt 35 (21,6%) von N=161 waren antiviral vortherapiert. Die Krankheitsdauer der CHC betrug im Mittel 15,9 Jahre (N=97) bei einer Behandlungsdauer in OST von im Mittel 11,4 Jahren. Insgesamt 4,3% der Patienten waren HIV koinfiziert.

## 4.5 Therapieprotokolle

Sofosbuvir basierte Therapieregime kamen in über 80% der Fälle zum Einsatz (N=158), einen Überblick gibt die folgende Tabelle:

Tabelle 13: Verwende Substanzkombinationen

| | |
|---|---|
| Sofosbuvir/ Velpatasvir | 70 (43,2%) |
| Sofosbuvir/ Ledipasvir | 64 (39,5%) |
| Elbasvir/ Grazoprevir | 14 (8,6%) |
| Paritaprevir/ Ombitasvir/ Dasabuvir & Ritonavir | 9 (5,5%) |
| Glecaprevir/ Pibrentasvir | 4 (2,5%) |
| Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir | 1 (0,6%) |

## 4.6 Funktionsniveau, Schweregrad der psychischen Erkrankung

Zu $t_0$ wurden das Funktionsniveau und der Schweregrad der psychischen Erkrankung durch den Prüfarzt abgeschätzt. Das Funktionsniveau wurde mit Hilfe einer Skala von 0 bis 100 bewertet, wobei >90 einer optimalen Funktion und <10 ständiger Gefahr oder anhaltender Unfähigkeit entsprach. Bei N=161 ergab sich ein Mittelwert von 68,6 (SD 18,6). Dies entspricht einer leichten Beeinträchtigung.

Die Schwere der psychischen Erkrankung zum Zeitpunkt $t_0$ wurde von nicht erkrankt bis extrem erkrankt bewertet, es ergab sich folgende Verteilung (N=159):

Tabelle 14: Schweregrad der psychischen Erkrankung

| nicht erkrankt | Grenzbereich | leicht erkrankt | mäßig erkrankt | deutlich erkrankt | schwer erkrankt | extrem erkrankt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 52 (32,7%) | 19 (11,9%) | 29 (18,2%) | 31 (19,4%) | 20 (12,6%) | 6 (3,8%) | 2 (1,3%) |

## 4.7 Behandlungsverlauf

### 4.7.1 Adhärenz

Insgesamt beendeten von N=162 141 Patienten die Studie protokollkonform zu $t_{SVR}$ (87,0%), der LTFU von 21 (13,0%) beinhaltet 1 Patient verstorben. Bis Behandlungsende ($t_{EOT}$) waren 153 Patienten (94,5%) in der Auswertung, die Hälfte des LTFU rekrutiert sich dabei aus Patienten, welche die Behandlung durchgeführt, Nachfolgetermine aber versäumt hatten. Im Weiteren wurde zu zwei Zeitpunkten, nämlich zu Woche 4 ($t_4$) und zum Behandlungsende ($t_{EOT}$) die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme abgefragt und mit 1 (sehr gut), 2 (gut), 3 (befriedigend) und 4 (schlecht) bewertet. Bei N=162 fehlen zum Zeitpunkt $t_4$ die Angaben von 6 (3,7%), zu $t_{EOT}$ von 13 (8,0%) Patienten. Bei 17 Patienten fehlen die Angaben zu einer der Visiten, bei 2 Patienten (1,2%) liegen keine Angaben vor. Unter der Annahme, dass Adhärenz/ Compliance über den Behandlungszeitraum in etwa konstant bleiben ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 15: Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme

| 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | Angabe fehlend |
|---|---|---|---|---|
| 132 (81,5) | 18 (11,1%) | 9 (5,6%) | 1 (0,6%) | 2 (1,2%) |

*Nach ärztlicher Einschätzung, Angabe zu mindestens einem Zeitpunkt $t_4$/ $t_{EOT}$, N=162*

Zusammenfassend wird die Therapieadhärenz bei über 90% der Patienten als wenigsten befriedigend bis gut, bei mindestens 75% der Patienten als sehr gut eingeschätzt.

### 4.7.2 Nebenwirkungen

Behandlungssicherheit wird definiert als das Auftreten unerwünschter Ereignisse im Zeitraum ab Behandlungsbeginn (erste Dokumentation zu Woche 4, t4) bis Woche 12 nach Behandlungsende ($t_{SVR}$).

Während des Beobachtungszeitraumes traten bei insgesamt 48 Patienten (29,6%) bei N=162 und fehlende Angabe/ LTFU=9 (5,6%) bis Behandlungsende mindestens 1 UE auf. Bis Woche 12 nach Ende der Behandlung bei insgesamt 50 Patienten von N=162 entsprechend 30,9% - bei dann 27 entsprechend 16,7% ohne Angabe/ LTFU. Insgesamt wurden kumuliert bis $t_{EOT}$, also unter der Medikation, 92 UE angegeben, ab $t_{EOT}$ bis $t_{SVR}$ weitere 36 UE. Während der Medikation (bis $t_{EOT}$) wurden am häufigsten unter Fatigue zu subsummierende Beschwerden (20x entsprechend 21,8%), Übelkeit (11x entsprechend 12,0% der UE) und Kopfschmerzen (11x entsprechend 12,0% der UE) genannt. Weitere unerwünschte Ereignisse wie etwa Schwindel, Unruhe, Substanzverlangen oder Gewichtszunahme spielten eine untergeordnete Rolle. Ein UE führte zum Studienabbruch, aber nicht zum Abbruch der Behandlung, der Patient verstarb an den Folgen einer Aneurysmablutung nach $t_{EOT}$. Zusammengefasst ergibt sich, dass Fatigue, Übelkeit und Kopfschmerzen insgesamt mehr als die Hälfte der berichteten UE ausmachten.

### 4.7.3 Virales Ansprechen

Primärer Endpunkt der Studie war die $SVR_{12}$, definiert als Virus RNA unterhalb der Nachweisgrenze zu Woche 12 nach Beendigung der Behandlung. In der Intention-to-treat-Analyse (ITT) ergab sich eine $SVR_{12}$ Rate von 82,5% bei positivem RNA Nachweis von 3,7% und LTFU von 13,8%. Per Protocol fand sich

eine $SVR_{12}$ von 95,7% bei N=141. Dabei wurden alle Personen mit RNA pos zu $SVR_{12}$ unter Therapieversager subsummiert, unabhängig davon, ob es sich um non-responder, breakthrough, relapse oder vermutete Reinfektion handelt.

Tabelle 16: Virusnachweis zu $t_{EOT}$ und $t_{SVR}$

| | RNA $t_{EOT}$, ITT N=162 | RNA $t_{EOT}$, per protocol n=153 | RNA $t_{SVR}$, ITT n=162 | RNA $t_{SVR}$, per protocol n=141 |
|---|---|---|---|---|
| neg | 149 (92,0%) | 149 (97,4%) | 135 (83,3%) | 135 (95,7%) |
| pos | 4 (2,5%) | 4 (2,6%) | 6 (3,7%) | 6 (4,3%) |
| LTFU | 9 (5,5%) | | 21 (13,0%) | |

# 5 Diskussion

## 5.1 Vergleichbarkeit der Stichprobe

Ziel der Studie war es primär, die Wirksamkeit, sekundär auch Sicherheit und Therapieadhärenz interferonfreier Therapieprotokolle der CHC der Genotypen 1 und 3 bei opioidsubstituierten Patienten zu prüfen. Zu diesem Zweck wird unsere Stichprobe in Bezug auf soziodemografische, substitutionsbezogene, und infektiologische Parameter mit denen aktueller nationaler Erhebungen an OST Patienten verglichen:

### 5.1.1 Vergleich Soziodemografie

Bezüglich soziodemografischer Marker zeigt sich keine gravierende Differenz zu aktuellen deutschlandweiten Erhebungen (siehe Anhang Tabelle 1). Bezüglich Lebensalter, Geschlechterverteilung, Wohnsituation, Partnerschaft und ökonomischer Situation liegen die Ergebnisse unserer Stichprobe innerhalb der Spanne vergleichbarer Untersuchungen (Christensen, Buggisch et al., 2018, Schulte, Schmidt et al., 2019, Zippel-Schultz, 2018).

### 5.1.2 Vergleich Substitution

Bezüglich der verordneten Substitutionsmedikamente liefert unsere Erhebung im Wesentlichen Übereinstimmung mit der aktuell vorliegenden Literatur: ca. zwei Drittel der Patienten werden mit DL-Methadon oder Levomethadon therapiert, ca. ein Viertel erhalten Buprenorphin basierte Behandlungen (siehe Anhang Tabelle 2). Die kumulierte Betrachtung von DL-Methadon und Levomethadon erscheint dabei einerseits sinnvoll auf Grund einer beobachteeten ca 2% Verschiebung jährlich von DL-Methadon hin zu Levomethadon deutschlandweit (BfArM, 2020), andererseits aber auch, weil in Bezug auf den gewünschten Effekt der Medikation, nämlich Agonismus im Endorphin-System des ZNS, kein pharmakologischer Unterschied zwischen den beiden Substanzen besteht. Im Rahmen dessen zeigt unsere Stichprobe eine offensichtlichen Unterrepräsentierung von DL-Methadon/ Levomethadon. Dies könnte zum einen durch die mit 12 Fällen (7,4%) hohe Anzahl nicht eindeutiger Angaben, also eine bei vergleichsweise niedrigem N=162 beobachtete Verzerrung, zu erklären sein. Zum anderen wurde ein im Vergleich nicht unerheblicher Teil - 4,9% der Probanden - mit retardiertem Morphin behandelt, was möglicherweise über die Aktualität der Erhebung in Bezug auf die Verfügbarkeit des Medikamentes zu erklären ist, retardiertes Morphin steht als Substitutionsmedikament erst seit dem Frühjahr 2015 zur Verfügung (BfArM, 2020, Christensen, Buggisch et al., 2018, Schulte, Schmidt et al., 2019, Wittchen, Bühringer et al., 2011, Zippel-Schultz, 2018).

Die Behandlungsdauer in OST kann nur sehr eingeschränkt als Kenngröße einer OST Population verwendet werden, abgesehen von der Erkenntnis, dass es sich bei OST üblicherweise um eine langfristige, über Jahre angelegte Behandlung handelt, was die eigene Stichprobe in Übereinstimmung mit aktueller und auch älter

Literatur zeigt (Schulte, Schmidt et al., 2019, Wittchen, Bühringer et al., 2011, Zippel-Schultz, 2018). In der Regel befinden sich die Patienten zum Zeitprunkt der Erhebung nicht in der ersten OST, häufig handelt es sich um die dritte, vierte oder fünfte Behandlung (Schulte, Schmidt et al., 2019, Wittchen, Bühringer et al., 2011), was die großen Unterschiede in der berichteten Behandlungsdauer in OST erklärt.

Bei der Psychosozialen Betreuung (PSB) handelt es sich wenigstens bis 2017 um einen entsprechend der Richtlinien der Bundesärztekammer obligaten Bestandteil der Substitutionsbehandlung (Bundesärztekammer, 2017), so verwundert der mit 67,5% vergleichsweise geringe Anteil von Patienten, die PSB in Anspruch genommen hatten, ein Widerspruch, der schon seit der PREMOS Erhebung bekannt ist (Wittchen, Bühringer et al., 2011).

Die Beurteilung des konkomitanten - also nicht bestimmungsgemäßen – Substanzkonsums über durchgeführte Urindrogenteste, insbesondere point-of-care Schnellteste, ist schwierig. Zum einen, weil ein Teil der nachgewiesenen Substanzen als Bestandteil des Therapiekonzeptes verordnet ist, zum anderen aber auch, weil im realen Behandlungssetting nicht standardisiert in Bezug auf Frequenz und Analysespektrum untersucht wird. Das zeigt sich auch in der eigenen Stichprobe. Bei N=162 wurden Cannabinoide in 14,6% der Fälle positiv, 34,4% negativ, in 47,5% der Fälle aber gar nicht getestet. Die Ergebnisse für Buprenorphin und Methadon geben in etwa das Verhältnis der verwendeten Substitutionsmedikamente wieder, was auch einen Teil der mit über 20% Opiat positiv getesteten Proben erklärt bei kumulativ 7,4% verordneten Substitutionsmedikamenten, die zu einem positiven Testergebnis führen (Codein, Dehydrocodein, Morphin, Diacetylmorphin). Ähnlich verhält es sich bei positivem Befund für Benzodiazepine, die zu einem Teil auch verordnet sind. Auffällig ist im

Weiteren die Validität der Patientenangabe bezüglich konkomitanten Drogenkonsums, also die Übereinstimmung von Ergebnissen der Urindrogenscreenings mit den Angaben der Probanden, was in ähnlicher Weise auch in zum Vergleich herangezogenen Stichproben beobachtet wurde. Zur Beurteilung des konkomitanten Drogenkonsums über Urinschnellteste bieten sich insbesondere positive Befunde für Opiate und Kokain an (siehe Anhang Tabelle 3). Die eigenen Ergebnisse liegen etwas oberhalb bzw. im oberen Bereich der Spanne der Ergebnisse vergleichbarer nationaler Erhebungen an OST Kollektiven (Strada, Schmidt et al., 2019, Wittchen, Bühringer et al., 2011, Zippel-Schultz, 2018). Dies ist in Übereinstimmung mit aktueller Literatur, wonach fortgesetzter Drogenkonsum mit dem Vorhandensein von HCV AK innerhalb einer Population assoziiert ist (Bach, Walton et al., 2016, Schulte, Schmidt et al., 2019).

7,4% der Patienten unserer Untersuchung gaben an, intravenös Drogen zu konsumieren. Nun vermutet man aber gerade in dieser Subgruppe von Personen mit riskantem Konsumverhalten eine relevante Quelle weiterer Transmission des HCV, was ein wichtiges Argument dafür darstellt, i.v. Drogen konsumierende Patienten priorisiert zu therapieren - treatment as prevention (Westbrook and Dusheiko, 2014). Es bleibt festzuhalten, dass bezüglich konkomitanten Drogenkonsums keine Diskrepanz zu den zum Vergleich herangezogenen Kollektiven besteht.

### 5.1.3 Vergleich Funktionsniveau und Schwere der psychischen Erkrankung

Bei der Baseline ($t_0$) Abfrage der ärztlichen Einschätzung des Funktionsniveaus und des Schweregrades der psychischen Erkrankung geht es um somatische und psychische Aspekte der Krankheits- bzw. Symptombelastung. Dies

ist insbesondere vor dem Hintergrund der komorbiden, häufig polymorbiden Störung der Patienten zu sehen, wenn man voraussetzt, dass Polymorbidität mit zunehmender Krankheits- bzw. Symptombelastung einhergeht.

Das Funktionsniveau wurde im Mittel mit 68,6 (leichten Beeinträchtigung) angegeben, bei einer Standardabweichung von ± 18,6. Das bedeutet, dass innerhalb der Stichprobe große Unterschiede beobachtet wurden, von 50 (ernsthafte Beeinträchtigung) bis 87,2 (gute Leistungsfähigkeit auf allen Gebieten). Bezüglich der Schwere der psychischen Erkrankung ergibt sich, dass bei ebenfalls auffallender Streuung mehr als die Hälfte der Patienten als wenigstens leicht erkrankt gesehen werden. Die Ergebnisse gehen konform mit der Erhebung von Strada et al, die innerhalb des OST Kollektivs von erheblicher Beeinträchtigung der somatischen, akzentuiert aber der psychischen Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet (Strada, Schmidt et al., 2019). In Übereinstimmung hiermit finden sich in der SubsCare Studie 84,3% der Patienten in Langzeit-OST mit wenigstens einer weiteren somatischen oder psychischen Erkrankung, 22,8% der Teilnehmer wurden als somatisch multimorbid (wenigstens drei weitere Erkrankungen) eingeschätzt (Zippel-Schultz, 2018). Auch in der PREMOS Erhebung hatte sich ähnliches gezeigt, betrachtet man dort erhobene verwandte Items wie Teilhabe oder Krankheitsbelastung im Vergleich (Wittchen, Bühringer et al., 2011). Es findet sich einerseits eine Gruppe von Personen mit geringer Krankheitsbelastung und mehr Teilhabe, andererseits aber auch ein großer Teil von OST Patienten mit hoher psychischer und somatischer Krankheitsbelastung und entsprechend geringer Teilhabe.

### 5.1.4 Virologische Parameter

In Übereinstimmung mit aktueller Literatur zeigt sich auch in unserer Erhebung eine Dominanz des GT 1 gegenüber GT 3 bei vergleichsweise hoher Prävalenz des GT 3 (siehe Anhang Tabelle 4). Das erklärt sich über die bekanntermaßen höhere Prävalenz des GT 3 bei Akquisition der HCV Infektion über i.v. Drogenkonsum (Deterding, Wiegand et al., 2009, Hüppe, Zehnter et al., 2008), verstärkt möglicherweise durch frühere antivirale Behandlung, die vor 2014 in erster Linie zur Therapie des GT 2 und GT 3 dienten und in der Regel für PWID, Drogen gebrauchende oder OST Patienten ungeeignet erschien (Christensen, Buggisch et al., 2018, Messina, Humphreys et al., 2015).

Bezüglich verwendeter Therapieprotokolle kam in unserer Erhebung am häufigsten die Kombination Sofosbuvir/ Velpatasvir zur Anwendung. Der Vorteil dieser Kombination ist die pangenotypische Wirksamkeit, die einfache Anwendung (eine Tablette täglich) sowie die Anwendbarkeit auch bei fortgeschrittenem Leberschaden. Die Kombination Sofosbuvir/ Ledipasvir war die erste Fixkombination, die ohne Komedikation mit Ribavirin zumindest für die Genotypen 1 und 4 eingesetzt werden konnte. Aktuell spielt dieses Regime nur noch eine untergeordnete Rolle auf Grund pangenotypisch wirksamer Alternativen. Elbasvir/ Grazoprevir ist insbesondere unter wirtschaftlichem Gesichtspunkt eine alternative Behandlungsoption, aber nur für GT 1 und 4 zugelassen, wobei beim Subtyp 1a klinisch relevante NS5A Resistenzen beobachtet werden, die entsprechend vor Therapie ausgeschlossen sein müssen. Der für dieses Regime unproblematische GT 1b spielte aber in unserer Erhebung kaum eine Rolle. Paritaprevir/ Ombitasvir/ Dasabuvir & Ritonavir in Kombination waren lediglich für den GT 1b ohne Ribavirin zugelassen. Auch auf Grund des unhandlichen Therapieregimes mit insgesamt 4

Tabletten täglich und zusätzlich eingeschränkter Zulassung bei fortgeschrittener Fibrose bei gleichzeitiger Verfügbarkeit von Sofosbuvir/ Ledipasvir als guter Alternative kam Paritaprevir/ Ombitasvir/ Dasabuvir & Ritonavir vergleichsweise selten zur Anwendung. Glecaprevir/ Pibrentasvir ist ein pangenotypisch wirksames Behandlungsprotokoll, dessen Vorteil insbesondere in der kurzen Therapiedauer, nämlich acht Wochen, sowie der Anwendbarkeit auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz liegt. Im Rahmen unserer Erhebung konnte Glecaprevir/ Pibrentasvir kaum zur Anwendung kommen, da die Kombination einerseits erst seit Mitte 2017 in Deutschland zugelassen ist, andererseits – anders als bei Sofosbuvir/ Velpatasvir - eine Einschränkung für vortherapierte Patienten und Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bestand. Die Kombination Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir spielt in unserer Erhebung ebenfalls kaum eine Rolle, da sie in erster Linie als Reserveprotokoll zur Retherapie nach initialem Therapieversagen alternativer Kombinationen von DAA eingesetzt wird.

Die im Rahmen unserer Erhebung verwendeten DAA Kombinationsregime decken sich im Wesentlichen mit den jeweils gültigen Richtlinien bzw. Therapieempfehlungen. Eine präzise Einordnung ist dabei schwierig auf Grund der im Beobachtungszeitraum veränderten Zulassungs- und Vertriebssituation. So wurden die BNG (Bundesverband niedergelassener Gastroenterologen) Richtlinien zur Therapie der chronischen HCV Infektion im September 2018 aktualisiert, nachdem Paritaprevir/ Ombitasvir/ Dasabuvir & Ritonavir seit Mitte 2017 in Deutschland nicht mehr vertrieben und Glecaprevir/ Pibrentasvir 2017 erst zugelasen worden waren (BNG, 2018).

## 5.2 Sustained Virologic Response

Das Ergebnis unserer Erhebung bzgl. $SVR_{12}$ zeigt keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu anderen Erhebungen an Drogen gebrauchenden, nicht Drogen gebrauchenden oder in OST befindlichen Personen (siehe Anhang Tabelle 5). Die Rate dokumentierter Therapieversager ist mit 3,7% innerhalb der in diesem Vergleich von 1% (Grebely, Dalgard et al.) bis 4,1% (DHCR non-OST/ Drug Use) liegenden Spanne. Die Differenz der $SVR_{12}$ in der Intention-to-treat-Analyse erklärt sich im Wesentlichen über Unterschiede bzgl. LTFU nach Beendigung der Behandlung, also zwischen $t_{EOT}$ und $t_{SVR}$, insofern über das mehr oder minder kontrollierte Studiensetting. Die zum Vergleich mit herangezogenen Zulassungsstudien ASTRAL 1 und ASTRAL 3 boten ebenso wie SIMPLIFY einen sehr strukturierten Rahmen, wohingegen in der eigenen Erhebung ebenso wie im DHCR als Behandlungs- bzw. Beobachtungsstudien die reale Behandlungssituation abgebildet wird.

Bei insgesamt N=9 Probanden liegen zum Ende der Behandlung keine Daten vor, maximal 9 der 162 Patienten haben die Behandlung nicht protokollkonform abgeschlossen, wohingegen bei N=21 (13,0% der Stichprobe) die Visite Woche 12 nach Behandlungsende ($t_{SVR}$) nicht durchgeführt worden ist. Ein Grund hierfür könnte unter anderem die Blutentnahme selbst als behandler- und/ oder patientenseitige Barriere bei schlechtem Venenstatus sein, ein weiterer Grund bestände unter Umständen in der Schnittstellenproblematik, sofern die Therapie nicht innerhalb des OST-Settings sondern etwa im infektiologischen Zentrum durchgeführt worden ist. In ASTRAL 1 ist eine Relapse Rate nach Therapie der GT 1 Infektion von <1% während der Zeitspanne von Behandlungsende bis Woche 12 nach Behandlung dokumentiert, respektive 4% für den GT 3 in ASTRAL 3 (Feld,

Jacobson et al., 2015) (Foster, Afdhal et al., 2015). Übertragen auf unsere Untersuchung bei ungefähr hälftiger Verteilung GT 1 zu GT 3 schätzt man entsprechend ca. 2% Relapse nach RNA neg zu Behandlungsende. Bei vier dokumentierten RNA pos zu $t_{EOT}$ wäre entsprechend maximal ein weiterer Fall von Relapse bis Woche 12 zu erwarten, zuzüglich der 9 zu $t_{EOT}$ fehlenden Angaben zum RNA Status also insgesamt maximal 16 Therapieversagern entsprechend einer so hochgerechneten $SVR_{12}$ von 90,1% - zum Vergleich: $SVR_{12}$ 95,7% in der per protocol Analyse. Stellt man dem gegenüber Daten aus dem Deutschen Hepatitis C Register der non OST/ non Drug Use Population, (weder aktuell noch anamnestisch Drogengebrauch) mit einer $SVR_{12}$ von 92,3%, 3,3% Therapieversagern und LTFU von hier lediglich 3,2% (Christensen, Buggisch et al., 2018), zeigt sich eine nahezu identische Effektivität der Therapie bezüglich dauerhafter Viruselemination in diesen beiden differenten Populationen.

## 5.3 Reinfektion

Eine aktuelle Metaanalyse von Hajarizadeh et al berichtet von Reinfektionsraten nach erfolgreicher Therapie mit DAA von Patienten in OST von 1,8/ 100 Patientenjahre bei nicht Drogen gebrauchenden Patienten und 5,9/ 100 Patientenjahre bei Drogen gebrauchenden Patienten. Die Reinfektionsrate bei Drogen gebrauchenden Patienten nicht in OST wurde auf 6,6/ 100 Patientenjahre geschätzt (Hajarizadeh, Cunningham et al., 2020). Auch wenn die gleiche Analyse zu dem Ergebnis kommt, dass das Reinfektionsrisiko kurz nach DAA erhöht ist und im zeitlichen Verlauf abfällt, ist sowohl die Stichprobe mit N=162 (per protocol N=141) zu klein als auch der Nachbeobachtungszeitraum von drei Monaten zu gering, um eine Aussage bzgl. Reinfektion zu treffen. Trotz dessen sollte die

Möglichkeit der Reinfektion bedacht werden unter Kenntnis der Tatsache, dass in unserer Stichprobe wenigstens 16,6% – 24,5% der Patienten Drogen konsumierten, 7,4% - 9,0% der Patienten intravenös. Daraus lässt sich ableiten, dass adäquates follow-up mit regelmäßiger infektiologischer Re-Evaluation zur frühen Diagnose der Reinfektion und ggf. Retherapie ebenso wie ein psychosozial stützendes Setting mit dem Ziel guter Kompensation der substanzbezogenen Störung auch in OST unerlässlich ist, um einen nachhaltigen Behandlungserfolg sicherzustellen. Hierzu gehört das Angebot von NSP ebenso wie das Management von Rückfällen.

## 5.4 Sicherheit

Sicherheit definierten wir als das Ausbleiben unerwünschter Ereignisse bis 12 Wochen nach Therapieende. Denkbar sind hier neben Nebenwirkungen der DAA auch Interaktionen, die sich aus der Komedikation des Kollektivs ergeben, inklusive Substanzkonsums. Dabei könnte man erwarten, dass auf Grund hoher, insbesondere psychischer Krankheitsbelastung die Toleranz bzgl. objektiv vorhandener oder befürchteter Nebenwirkungen geringer ist als bei weniger komorbiden Vergleichskollektiven. Tatsächlich zeigte sich, dass die Rate berichteter UE mit 29,6% niedrig und zum Teil erheblich unter denen der zum Vergleich herangezogenen Stichproben an Drogen gebrauchenden und nicht Drogen gebrauchenden Populationen liegt (siehe Anhang Tabelle 6). Unabhängig von den Ursachen dieser niedrigen Einschätzung ist das Ergebnis in Bezug auf die angegebenen Beschwerden qualitativ und quantitativ relativ zur Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der zum Vergleich herangezogenen Studien: Fatigue, Kopfschmerz und Übelkeit sind die

häufigsten Nebenwirkungen der Therapie, schwerwiegende UE werden sporadisch berichtet und dann kaum als therapiebezogen eingestuft (siehe Anhang Tabelle 7).

## 5.5 Adhärenz

Ein Grund für vergleichsweise niedrige Behandlungsraten bei opioidabhängigen Patienten auch in OST (Janjua, Islam et al., 2017) könnte behandlerseitig die befürchtete schlechte Therapieadhärenz bzw. Compliance dieser Patientengruppe sein. Das ist verständlich, da gute Compliance und eine zulassungskonforme Durchführung der Behandlung mit DAA essentiell sind, einerseits auf Grund der hohen Behandlungskosten - aktuell ca 26 Tsd bis 30 Tsd, im Einzelfall auch bis zu 60 Tsd € pro Behandlungsfall (Quelle: AG AMV, Arbeitsgruppe Arzneimittelvereinbarung Nov 2018) – vor allem aber auch auf Grund der Tatsache, dass bisher in Deutschland lediglich ein Regime zur Re-Therapie nach Therapieversagen (nämlich Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir in Kombination) zur Verfügung steht (BNG, 2018). Nun wird Therapieversagen zu einem Gutteil nicht-virologischen Ursachen wie Therapieabbruch zugeschrieben, eine aktuelle Untersuchung an non-respondern nach DAA kommt bei N=31 auf ca 40% nicht-virologische vs. 60% virologische Ursachen wie fortgeschrittene Leberfibrose/ Leberzirrhose, GT 3 Infektion und resistance associated substitutions (RAS), insbesondere im Bereich von NS5A (Zarebska-Michaluk, Buczynska et al., 2019). Darüber hinaus ist das Auftreten weiterer klinisch relevanter Resistenzen, die bisher weder in der Primär- noch in der Re-Therapie eine Rolle gespielt haben, insbesondere bei Incompliance, also vorzeitigem Therapieabbruch oder Therapieunterbrechung zu befürchten.

Zum Vergleich mit den erhobenen Daten bietet sich die SYMPLIFY Studie an, eine nicht interventionelle Behandlungsstudie, an zum Erhebungszeitpunkt i.v. Drogen konsumierenden Personen (N=103). Ein Fokus war die Therapieadhärenz, insbesondere die regelmäßige Einnahme der Medikation, die im Mittel mit 94% angegeben wurde (Grebely, Dalgard et al., 2018). Die Ergebnisse unserer Erhebung bestätigen im Wesentlichen die gute Therapieadhärenz für ein Patientenkollektiv in OST. Trotz dessen sollten Anstrengungen unternommen werden, um den LTFU, insbesondere die Rate nicht wahrgenommener Visiten bzw. Untersuchungen zu minimieren.

## 5.6 Ausblick

In der *BIS 2030 - Strategie* des Bundesgesundheitsministeriums von 2016 wird das Ziel nachhaltiger Eindämmung von HIV, Hepatitis B, Hepatitis C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen formuliert, um über die Verhinderung von Folgeerkrankungen die Gesundheit der Bevölkerung zu verbessern (Bundesministerium für Gesundheit, 2016). In dem Papier werden neben allgemeinen Maßnahmen insbesondere auch zu behandelnde Subgruppen definiert und gezielt adressiert. So sollten unter anderem bei PWID die Behandlungsraten von Hepatitis B, C und HIV erhöht, sowie Hepatitis B Impfangebote und Hepatitis C Testungen besser in suchtmedizinische Betreuungsangebote integriert werden.

Dieser Gedanke wird in der Strategie der Mikroelimination aufgegriffen und weiterentwickelt. Die Elemination der Hepatitis C – definiert als Reduktion der Inzidenz der HCV Infektion um 80% und HCV bezogener Mortalität um 65% - wird demzufolge über die priorisierte Elimination innerhalb definierter Ziel-Subpopulationen (beispielsweise Patienten in OST) erreicht, wohlwissend, dass die

größte Barriere für die Erreichbarkeit die soziale Situation marginalisierter Populationen insbesondere auch der Gruppe der PWID darstellt (Lazarus, Wiktor et al., 2017). Bekanntermaßen wurden PWID in der Vergangenheit kaum mit Interferon basierten Therapieregimen behandelt (Janjua, Kuo et al., 2016) (Fraser, Martin et al., 2018), die Behandlungsraten sind aber auch seit Verfügbarkeit von DAA niedrig, wenn auch ansteigend (Janjua, Islam et al., 2017). Die Ergebnisse unserer Erhebung zeigen nun, dass Patienten in OST für eine Therapie mit DAA nicht nur erreichbar, sondern auch effektiv zu therapieren sind, und so das geforderte Ziel der Mikro-Elemination an dieser Stelle realistisch erscheint.

Nun kann argumentiert werden, dass OST alleine und insbesondere in Kombination mit NSP schon in der Lage ist, die Inzidenz von Hepatitis C erheblich abzusenken (Nolan, Dias Lima et al., 2014, White, Dore et al., 2014). In Bezug auf das formulierte Ziel der Elemination von HCV ist das allerdings wenig hilfreich. Die seit einigen Jahren konstante Anzahl von Patienten in OST bei – geschätzt – konstanter Anzahl von opioidabängigen Personen (BfArM, 2020, Kraus, Seitz et al., 2019), spricht dagegen, dass die Reichweite von OST entscheidend ausgeweitet werden kann. Der Therapie mit DAA kommt so eine entscheidende Bedeutung zu, um Inzidenz und Prävalenz gegenüber dem Ist-Zustand weiter abzusenken.

Der in unserer Untersuchung beschriebene LTFU nach Ende der Behandlung muss kritisch diskutiert werden, könnte darüber hinaus aber auch Motivation sein, Patienten in OST auch innerhalb des strukturierten OST-Settings mit DAA zu therapieren (vs. Therapie im infektiologischen Zentrum) und ggf. das OST-Setting den Erfordernissen der Therapie mit DAA anzupassen, um so den LTFU möglichst gering zu halten. Wenn auch der Nachweis der $SVR_{12}$ für das Ergebnis der gesamten Gruppe nicht essentiell ist, so gilt das vor dem Hintergrund

einer optionalen Retherapie bei in der Literatur beschriebenem Relapse bis zu 4% natürlich nicht für das Individuum. Des Weiteren bestehen eine Reihe weiterer Implikationen für das follow-up, die sich mühelos in das OST-Setting implementieren lassen: regelmäßige halbjährliche Nachuntersuchungen bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Reinfektion und ggf. Therapie der alkoholbezogenen Störung.

# 6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit diente dem Zweck, Daten aus realem Behandlungssetting zu generieren, um so einen Beleg für die Durchführbarkeit der Therapie der chronischen Hepatitis C Virusinfektion der Genotypen 1 und 3 bei opioidsubstituierten Patienten mit direkt antiviral wirksamen Substanzen zu liefern. Dazu wurden von N=162 Patienten, rekrutiert von 2016 bis 2017, Daten bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit und Therapieadhärenz im Rahmen einer prospektiven, nicht-interventionellen Kohortenstudie erhoben und mit vorliegenden Ergebnissen von Drogen gebrauchenden und nicht Drogen gebrauchenden Patientenkollektiven verglichen.

Die Ergebnisse der Erhebung zeigen, dass an chronischer Hepatitis C erkrankte Patienten in Opioidsubstitutionstherapie grundsätzlich für eine Therapie mit direkt antiviral wirksamen Substanzen geeignet sind. Die Effektivität der Behandlung im Sinne von anhaltendem virologischen Ansprechen ebenso wie Therapieadärenz unterscheiden sich nicht wesentlich von anderen Drogen gebrauchenden und nicht Drogen gebrauchenden Patientenkollektiven. Konkomitanter Drogenkonsum ebenso wie intravenöser Drogenkonsum haben keinen wesentlichen limitierenden Einfluss auf Adhärenz und Wirksamkeit der

Behandlung mit direkt antiviral wirksamen Substanzen. Wie auch bei vergleichbaren Kohortenstudien müssen die Ergebnisse vor dem Hintergrund fehlender Daten auf Grund des lost-to-follow-up kritisch diskutiert werden. Trotz dessen erscheint das Setting der Opioidsubstitution hervorragend geeignet, um chronisch Hepatitis C infizierte Personen innerhalb dieser Zielpopulation für eine Therapie zu adressieren, um so einen entscheidenden Beitrag zur Elemination der Hepatitis C innerhalb dieser Hochrisiko Patientengruppe zu leisten.

## 7 Abstract

The present study aimed to provide real-world data on the feasibility of antiviral hepatitis C treatment for genotype 1 and 3 with direct acting antivirals among patients in opioid substitution treatment. Data on effectiveness, safety and adherence from N=162 patients recruited between 2016 and 2017 in a prospective non-interventional cohort study were compared with available data of drug using and not drug using patient cohorts.

The findings confirm that chronically hepatitis C infected patients in opioid substitution treatment are eligible for the treatment with direct acting antivirals. Effectiveness in terms of sustained virologic response as well as adherence to therapy do not differ substantially when compared to results of other cohort studies with drug using and not drug using populations. Concomitant drug use as well as intravenous drug use do not have any limiting impact on adherence and effectiveness of therapy with direct acting antivirals. With regard to safety this study found a low number of mainly mild adverse events with minor impact on the overall sustained virologic response rates. Alike other cohort studies in the field the findings need to be discussed in the light of missing data due to lost-to-follow-up. Overall

opioid substitution treatment seems to be an excellent setting to address hepatitis C Virus infections among the target population and a key setting for strategies to eliminate hepatitis C among this high-risk group of patients.

# 8 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| CHC | chronische Hepatitis C Virusinfektion |
| DAA | direct acting antivirals |
| EHM | Extrahepatische Manifestation |
| GN | Glomerulonephritis |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| GT | Genotyp |
| HBV | Hepatitis B Virus |
| HCC | hepatocellular carcinoma |
| HCV | Hepatitis C Virus |
| HCV AK | Hepatitis C Virus Antikörper |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| i.v. | intravenös |
| IL28B | Interleukin 28B (Gen) |
| ITT | engl.: intention-to-treat |
| LTFU | engl: lost to follow-up |

| | |
|---|---|
| MELD | engl.: model of end stage liver disease |
| NSP | engl.: needle and syringe program |
| OST | Opioidsubstitutionstherapie, engl.: opioid substitution treatment |
| PSB | Psychosoziale Betreuung |
| PWID | engl.: persons who inject drugs |
| RAS | engl.: resistance associated substitution |
| RNA | engl.: ribonucleic acid |
| SVR | engl.: sustained virologic response |
| $SVR_{12}$ | SVR 12 Wochen nach Therapieende |
| $SVR_{24}$ | SVR 24 Wochen nach Therapieende |
| THC | Tetrahydrocannabinol |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |

# 9 Literaturverzeichnis


1. Aisyah, D. N., et al. (2018). Assessing hepatitis C spontaneous clearance and understanding associated factors-A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 25(6) 680-698.
2. Alavi, M., et al. (2018). The contribution of alcohol use disorder to decompensated cirrhosis among people with hepatitis C: an international study. *Journal of hepatology* 68(3) 393-401.
3. Asher, A. K., et al. (2016). Clinicians' views of hepatitis C virus treatment candidacy with direct-acting antiviral regimens for people who inject drugs. *Substance use & misuse* 51(9) 1218-1223.
4. Aspinall, E. J., et al. (2013). Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 57 Suppl 2 S80-89.
5. Asselah, T. (2014). Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection: an oral combination therapy with high antiviral efficacy. *J Hepatol* 61(2) 435-438.
6. AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL [online]. Available at: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf [Accessed 26.08.2020.
7. Bach, P., et al. (2016). Benzodiazepine use and hepatitis C seroconversion in a cohort of persons who inject drugs. *American journal of public health* 106(6) 1067-1072.
8. Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen. (2019). *Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C Update Oktober 2019* [*online*]. Available at: https://www.bng-gastro.de/mitglieder/aktuell/nachrichten-fuer-aerzte/details/chronische-hepatitis-c-update-der-bng-therapie-empfehlungen.html [Accessed 06.07.2020.
9. BfArM. (2020). *Bericht zum Substitutionsregister* [*online*]. Bonn: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Available at: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/SubstitReg/Subst_Bericht2020.pdf;jsessionid=62FCC4FFC9F0E369DBF8F18ED31860AC.1_cid344?__blob=publicationFile&v=2 [Accessed 06.07.2020.
10. Bielen, R., et al. (2017). Belgian experience with direct acting antivirals in people who inject drugs. *Drug and alcohol dependence* 177 214-220.
11. Bundesärztekammer. (2017). *Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger* [*online*]. Available at: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/Substitution.pdf [Accessed 10.07.2020.
12. Bundesministerium für Gesundheit. (2016). *Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen* [*online*]. Available at: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Strategie_BIS_2030_HIV_HEP_STI.pdf [Accessed 10.07.2020.
13. Cacoub, P., et al. (2000). Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: a prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine* 79(1) 47-56.
14. Carta, M. G., et al. (2007). Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 3 22.
15. Choo, Q. L., et al. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244(4902) 359-362.
16. Christensen, S., et al. (2018). Direct-acting antiviral treatment of chronic HCV-infected patients on opioid substitution therapy: Still a concern in clinical practice? *Addiction* 113(5) 868-882.

17. Degenhardt, L., et al. (2017). Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 5(12) e1192-e1207.

18. Deterding, K., et al. (2009). The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 47(06) 531-540.

19. Deutsche Stiftung Organtransplantation. (2019). *Statistiken zur Organtransplantation* [*online*]. Available at: https://dso.de/DSO-Infografiken/Indikationen_LeberTX_2019.png [Accessed 06.07.2020.

20. Dirks, M., et al. (2018). Neuropsychiatric symptoms in hepatitis C patients resemble those of patients with autoimmune liver disease but are different from those in hepatitis B patients. *J Viral Hepat*. *6*(4), pp.422-431.

21. Doerr, H.W. and Gerlich, W.H., 2002. Medizinische Virologie. Grundlagen, Diagnostik und Therapie virologischer Krankheitsbilder. *Georg Thieme Verlag*

22. Doerrbecker, J., et al. (2013). Transmission of hepatitis C virus among people who inject drugs: viral stability and association with drug preparation equipment. *J Infect Dis* 207(2) 281-287.

23. Dore, G. J., et al. (2016). Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 165(9) 625-634.

24. Dore, G. J., et al. (2017). Estimating HCV disease burden-volume 4 (editorial). *J Viral Hepat* 24 Suppl 2 4-7.

25. Eap, C. B., T. Buclin and P. Baumann (2002). Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 41(14) 1153-1193.

26. El-Serag, H. B. (2011). Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 365(12) 1118-1127.

27. European Association for The Study of The Liver (2018). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *Journal of hepatology* 69(2) 461-511.

28. European Union H. C. V. Collaborators (2017). Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2(5) 325-336.

29. Feld, J. J., et al. (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 373(27) 2599-2607.

30. Foster, G. R., et al. (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 373(27) 2608-2617.

31. Fraser, H., et al. (2018). Model projections on the impact of HCV treatment in the prevention of HCV transmission among people who inject drugs in Europe. *J Hepatol* 68(3) 402-411.

32. Grebely, J., et al. (2018). Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3(3) 153-161.

33. Grebely, J., et al. (2014). The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 59(1) 109-120.

34. Guidotti, L. G. and F. V. Chisari (2001). Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 19 65-91.

35. Haber, M. M., et al. (1995). Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 90(8) 1250-1257.

36. Hahn, D., et al. (2018). Antidepressant effects of direct-acting antivirals against hepatitis C virus-Results from a pilot study. *Eur J Clin Invest* e13024.

37. Hajarizadeh, B., et al. (2020). Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: A meta-analysis. *Journal of hepatology* 72(4) 643-657.

38. Hüppe, D., et al. (2008). Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland-Eine Analyse von 10 326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und-ambulanzen. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 46(01) 34-44.

39. Jacobson, I. M., et al. (2011). Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 364(25) 2405-2416.

40. Janjua, N. Z., et al. (2017). Shift in disparities in hepatitis C treatment from interferon to DAA era: A population-based cohort study. *J Viral Hepat* 24(8) 624-630.

41. Janjua, N. Z., et al. (2016). The Population Level Cascade of Care for Hepatitis C in British Columbia, Canada: The BC Hepatitis Testers Cohort (BC-HTC). *EBioMedicine* 12 189-195.

42. Kanwal, F., et al. (2011). Increasing prevalence of HCC and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 140(4) 1182-1188 e1181.

43. Kanwal, F., et al. (2017). Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology* 153(4) 996-1005 e1001.

44. Konjeti, V. R. and B. V. John (2018). Interaction Between Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis C Eradication With Direct-acting Antiviral Therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 16(2) 203-214.

45. Kraus, L., et al. (2019). Estimation of the Number of People With Opioid Addiction in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 116(9) 137-143.

46. Lange, C. M., et al. (2014). Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med* 6(1) 4-15.

47. Lazarus, J. V., et al. (2014). A systematic review of Hepatitis C virus treatment uptake among people who inject drugs in the European Region. *BMC Infectious Diseases* 14(S6) S16.

48. Lazarus, J. V., et al. (2017). Micro-elimination - A path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol* 67(4) 665-666.

49. Macken, L., et al. (2019). Efficacy of direct-acting antivirals: UK real-world data from a well-characterised predominantly cirrhotic HCV cohort. *J Med Virol* 91(11) 1979-1988.

50. Manns, M. P., et al. (2001). Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet* 358(9286) 958-965.

51. Martin-Carbonero, L., et al. (2009). Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection. *J Viral Hepat* 16(11) 790-795.

52. Messina, J. P., et al. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 61(1) 77-87.

53. Midgard, H., et al. (2016). Hepatitis C Treatment Uptake among Patients Who Have Received Opioid Substitution Treatment: A Population-Based Study. *PLoS One* 11(11) e0166451.

54. Mihm, S., et al. (1997). Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology* 25(3) 735-739.

55. Miuma, S., et al. (2020). Influence of Interferon-free Direct-acting Antiviral Therapy on Primary Hepatocellular Carcinoma Recurrence: A Landmark Time Analysis and Time-dependent Extended Cox Proportional Hazards Model Analysis. *Intern Med* 59(7) 901-907.

56. Moradpour, D., F. Penin and C. M. Rice (2007). Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 5(6) 453-463.

57. Mravcik, V., et al. (2013). Factors associated with uptake, adherence, and efficacy of hepatitis C treatment in people who inject drugs: a literature review. *Patient Prefer Adherence* 7 1067-1075.

58. Nahon, P., et al. (2018). Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology* 155(5) 1436-1450 e1436.

59. Nolan, S., et al. (2014). The impact of methadone maintenance therapy on hepatitis C incidence among illicit drug users. *Addiction* 109(12) 2053-2059.

60. Orland, J. R., T. L. Wright and S. Cooper (2001). Acute hepatitis C. *Hepatology* 33(2) 321-327.

61. Pascasio, J. M., et al. (2017). Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 67(6) 1168-1176.

62. Perello, C., et al. (2017). Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin: An early access programme for Spanish patients with genotype 1/4 chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 24(3) 226-237.

63. Perry, W., R. C. Hilsabeck and T. I. Hassanein (2008). Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 53(2) 307-321.

64. Poethko-Müller, C., et al. (2013). Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 56(5-6) 707-715.

65. Pol, S., et al. (2017). The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. *Aliment Pharmacol Ther* 46(11-12) 1054-1060.

66. Polaris Observatory, H. C. V. C. (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2(3) 161-176.

67. Puchner, K. P. and T. Berg (2009). [Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection]. *Z Gastroenterol* 47(5) 446-456.

68. Ripoli, M. and V. Pazienza (2011). Impact of HCV genetic differences on pathobiology of disease. *Expert review of anti-infective therapy* 9(9) 747-759.

69. RKI. (2016). *Abschlussbericht der Studie „Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland“ (DRUCK- Studie). Infektions- und Verhaltenssurvey bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland. Robert Koch-Institut, 2016* [*online*]: Robert Koch-Institut. Available at: www.rki.de/druck-studie [Accessed 06.07.2020.

70. RKI. (2018). *Hepatitis C, RKI-Ratgeber* [*online*]: Robert Koch Institut. Available at: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html;jsessionid=E614CC6D887AD4E253FF79C8E852B711.2_cid390%23doc2389942bodyText14 [Accessed 06.07.2020.

71. RKI. (2019). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018* [*online*]: Robert Koch-Institut. Available at: www.rki.de/jahrbuch [Accessed 06.07.2020.

72. Sarrazin, C., et al. (2012). Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 50(01) 57-72.

73. Sarrazin, C., et al. (2010). [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Z Gastroenterol* 48(2) 289-351.

74. Schaefer, M., et al. (2007). Hepatitis C treatment in “difficult-to-treat” psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology* 46(4) 991-998.

75. Scherbaum, N. (2007). [Maintenance treatment of opiate addicts]. *Nervenarzt* 78(1) 103-109; quiz 110.

76. Scherbaum, N., et al. (2002). [Does maintenance treatment reduce the mortality rate of opioid addicts?]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70(9) 455-461.

77. Schmidbauer, C., et al. (2020). Directly observed therapy for HCV with glecaprevir/pibrentasvir alongside opioid substitution in people who inject drugs—First real world data from Austria. *PLoS One* 15(3) e0229239.

*78.* Schulte, B. (2017). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Opiatsubstituierten: Ergebnisse der bundesweiten ECHO-Studie. *Suchttherapie 2017; 18(S 01): S1-S72*

79. Schulte, B., et al. (2013). Structural barriers in the context of opiate substitution treatment in Germany--a survey among physicians in primary care. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 8 26.

80. Schulte, B., et al. (2019). Hepatitis C Virus Prevalence and Incidence in a Large Nationwide Sample of Patients in Opioid Substitution Treatment in Germany: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*.

81. Scientific Registry of Transplant Recipients (2020). OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Introduction. *Am J Transplant* 20 Suppl s1 11-19.

82. Seaberg, E. C., et al. (2014). Differences in hepatitis C virus prevalence and clearance by mode of acquisition among men who have sex with men. *J Viral Hepat* 21(10) 696-705.

83. Seeff, L. (2002). Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 36(5) 35-46.

84. Smith, D. B., et al. (2014). Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 59(1) 318-327.

85. Strada, L., et al. (2019). Factors associated with health-related quality of life in a large national sample of patients receiving opioid substitution treatment in Germany: A cross-sectional study. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 14(1) 2.

86. Turner, K. M., et al. (2011). The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction* 106(11) 1978-1988.

87. van de Laar, T. J., et al. (2010). Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 24(12) 1799-1812.

88. van der Meer, A. J., et al. (2012). Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 308(24) 2584-2593.

89. Wang, M., et al. (2017). Contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus to liver cancer in China north areas: Experience of the Chinese National Cancer Center. *Int J Infect Dis* 65 15-21.

90. Weissenborn, K., et al. (2009). Hepatitis C virus infection and the brain. *Metab Brain Dis* 24(1) 197-210.

91. Wenz, B., et al. (2016). High variability of HIV and HCV seroprevalence and risk behaviours among people who inject drugs: results from a cross-sectional study using respondent-driven sampling in eight German cities (2011–14). *BMC Public Health* 16(1) 927.

92. Westbrook, R. H. and G. Dusheiko (2014). Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 61(1 Suppl) S58-68.

93. White, B., et al. (2014). Opioid substitution therapy protects against hepatitis C virus acquisition in people who inject drugs: the HITS-c study. *Med J Aust* 201(6) 326-329.

94. Wishart, D. S., et al. (2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic acids research* 46(D1) D1074-D1082.

95. Wittchen, H.-U., G. Bühringer and J. Rehm (2011). Zusammenfassung der Ergebnisse der PREMOS-Studie. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis 1S3uc(5h)tm28e0d–1238(65()2200111)* 13(5) 280-286.

96. World Health Organisation (2016). Global Health Sector Strategy On Viral Hepatitis 2016–2021.

97. Wursthorn, K. and M. P. Manns (2010). Hepatotrope Virusinfektionen. *In* W. Gerlich and H. Doerr eds. *Medizinische Virologie: Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie*. Stuttgart, Georg Thieme. 237-240.

98. Zarebska-Michaluk, D., et al. (2019). Real World Experience of Chronic Hepatitis C Retreatment with Genotype Specific Regimens in Nonresponders to Previous Interferon-Free Therapy. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019 4029541.

99. Zippel-Schultz, B. (2018). Results of Long-Term Opioid Maintenance Treatment – the SubsCare Study. *Suchttherapie* DOI https://doi.org/10.1055/a-0623-0714 Online-Publikation: 2018.

100. Zippel-Schultz, B., et al. (2016). Outcomes of Patients in Long-Term Opioid Maintenance Treatment. *Subst Use Misuse* 51(11) 1493-1503.

# 10 Anhang

Anhang Tabelle 1: Stichprobenvergleich Soziodemografie

| | Schulte et al, N=2466 | Christensen et al, N=739 | Zipppel-Schultz et al, N=96 | eigene Stichprobe, N=162 |
|---|---|---|---|---|
| Alter (Jahre) | 42,0 | 45,6 | 44 | 44,5 |
| männliches Geschlecht | 72,8% | 79,4% | 66% | 76,1% |
| feste Partnerschaft | 45,1% | - | 38,5% | 40,7% |
| gesicherte Wohnsituation | 83,0% | - | 95,9% | 94,4% |
| gesicherte Erwerbssituation | 34,1% | - | 29,2% | 23,3% |
| Migrationshintergrund | 24,3% | - | - | 18,7 |
| Kinder | 45,7% | - | - | 41,9% |
| mit Kindern zusammenlebend | 21,1% | - | - | 18,7% |

*Quelle: in Anlehnung an (Christensen, Buggisch et al., 2018, Schulte, Schmidt et al., 2019, Zippel-Schultz, 2018). Der Vergleich erfolgte mit Christensen et al: OST Population, Zippel-Schultz et al: Baseline.*

Anhang Tabelle 2: Substitutionsbezogene Charakteristika im Vergleich

| Substitutionsmedikation | eigene Stichprobe N=162 | Christensen et al OST N=739 | Zippel-Schultz et al N=130 | Schulte et al N=2466 | * BfArM 2020 N=79700 |
|---|---|---|---|---|---|
| DL Methadon | 29% | 35,0% | 24% | s.u. | 38,1% |
| Levomethadon | 33% | 40,2% | 48% | s.u | 35,9% |
| DL Methadon/ Levomethadon kumuliert | 62% | 75,2 | 72% | 76,1% | 74% |
| Buprenorphin ± Naloxon | 22,9% | 19,9% | 28% | 23,0% | 23,2% |
| Retardiertes Morphin | 4,9% | - | - | Sonst. 0,9% | 1,5% |
| Codein/ Dehydrocodein | 0,6% | - | - | | 0,2% |
| Diamorphin | 1,9% | 1,4% | - | | 1,1% |
| keine eindeutige Angabe | 7,4% (N=12) | - | - | | - |
| Behandlungsdauer OST | | | | | |
| | 11,4 Jahre | | | 6,4 Jahre | |
| PSB | | | | | Premos |
| | 65,5% | | | | 60,8% |

*Quelle: In Anlehnung an (BfArM, 2020, Christensen, Buggisch et al., 2018, Schulte, Schmidt et al., 2019, Wittchen, Bühringer et al., 2011, Zippel-Schultz, 2018), * Substitutionsregister, Stichtag 1.7.2019*

Anhang Tabelle 3: Stichprobenvergleich konkomitanter Konsum

| | eigene Stichprobe | | SubsCare | | Premos | Strada et al |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Urinscreening | Patientenangabe | Urinscreening | Patientenangabe | | |
| Opiate | 24,5% | 28,2% | 25% | 25% | 20–25% | 16,3% |
| Kokain | 16,6% | 18,7% | 10% | 10% | 8 - 13% | 5,3% |

*Quelle: in Anlehnung an (Strada, Schmidt et al., 2019, Wittchen, Bühringer et al., 2011, Zippel-Schultz, 2018)*

Anhang Tabelle 4: Genotypen, frühere antivirale Behandlung

| | eigene Stichprobe N=162 | Christensen OST N=739 | Christensen non OST/ non DU N=5508 | Messina et al |
|---|---|---|---|---|
| relative Verteilung GT 1 zu GT 3 | 55/45 | 71/29 | 90/10 | 71/29 |
| Frühere antivirale Behandlung | 21,5% | 31,1% | 51,2% | k.A. |

*Quelle: in Anlehnung an (Christensen, Buggisch et al., 2018, Messina, Humphreys et al., 2015). Messina et al: relative Verteilung GT 1 und GT 3 in der Region Westeuropa.*

Anhang Tabelle 5: SVR12, Therapieversager und LTFU verschiedener Erhebungen

| | ASTRAL 1 N=328 | ASTRAL 3 N=277 | DHCR non-OST/ non-DU N=4456 | DHCR DU N=1126 | DHCR OST N=528 | C-EDGE CO-STAR N=269 | SIMPLIFY N=103 | eigene Stichprobe | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | ITT N=162 | PP N=141 |
| $SVR_{12}$ | 98% | 95% | 92,3% | 86,1% | 85,2% | 92,6% | 94% | 83,3% | 95,7% |
| Therapieversager | <1% | 4% | 3,3% | 4,1% | 1,7% | 3,0% | 1% | 3,7% | 4,3% |
| LTFU | <1% | <1% | 3,2% | 8,5% | 10,2% | 3,3% | 2% | 13,0% | |

*Legende: ASTRAL 1, Phase 3 Studie an CHC erkrankten Patienten der GT 1, 2, 4, 5 oder 6, behandelt mit Sofosbuvir/ Velpatasvir. Hier: Subgruppe GT 1 (Feld, Jacobson et al., 2015). ASTRAL 3, Phase 3 Studie an CHC GT 3 erkrankten Patienten, Sofosbuvir/ Velpatasvir oder Sofosbuvir/ Ribavirin. Hier: Subgruppe Sofosbuvir/ Velpatasvir (Foster, Afdhal et al., 2015). DHCR, Deutsches Hepatitis C Register, non OST/ non drug use Population, mit DAA therapierte CHC erkrankte Patienten, weder aktueller noch anamnestischer Drogengebrauch (Christensen, Buggisch et al., 2018). DHCR, Deutsches Hepatitis C Register non OST/ drug use Population, Patienten nicht in OST, aktueller oder anamnestischer Drogengebrauch (Christensen, Buggisch et al., 2018). DHCR, Daten aus dem Deutschen Hepatitis C Register, OST Population, (Christensen, Buggisch et al., 2018). C-Edge Co-Star, Interventionsstudie an aktuell i.v. Drogen gebrauchenden Personen, CHC GT 1, 4 oder 6, direkter (ITG) oder verzögerter Behandlungsbeginn (DTG) mit Elbasvir/ Grazoprevir. Hier: Subgruppe GT1, ITG und aktive Phase der DTG (Dore, Altice et al., 2016). SIMPLIFY, nicht interventionelle Behandlungsstudie, CHC GT 1 bis 4, aktuell i.v. Drogen konsumierende Personen, Sofosbuvir/ Velpatasvir (Grebely, Dalgard et al., 2018).*

Anhang Tabelle 6: Unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse verschiedener Stichproben

| | eigene Stichprobe | ASTRAL 1 | ASTRAL 3 | DHCR non OST/ non DU | DHCR non OST/ DU | DHCR OST | C-Edge Co-Star | SIMPLIFY | ASTRAL1 Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| mindestens 1 UE | 29,6% | 78% | 88% | 55,4% | 55,7% | 57,4% | 36,5% | 46% | 77% |
| Schwere UE | <1% | 2% | 2% | 3,8% | 3,5% | 5,7% | <1% | <1% | keine |

*Legende: Studien/ Subgruppen siehe auch Anhang Tabelle 5; C-Edge Co-Star, hier: Medikationsbezogene UE, ITG und aktive Phase der DTG zusammengefasst; SIMPLIFY, hier: medikationsbezogene UE; ASTRAL 1 Placebogruppe. Quelle in Anlehnung an: (Christensen, Buggisch et al., 2018, Dore, Altice et al., 2016, Feld, Jacobson et al., 2015, Foster, Afdhal et al., 2015, Grebely, Dalgard et al., 2018)*

Anhang Tabelle 7: Qualität und relative Häufigkeit der häufigsten UE im Vergleich

| | eigene Stichprobe | ASTRAL 1 | ASTRAL 3 | DHCR kumuliert | C-Edge Co-Star | SIMPLIFY | ATRAL 1 Placebo |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fatigue | 21,8% | 26% | 26% | 25% | 42% | 22% | 30% |
| Kopfschmerz | 12,0% | 37% | 32% | 15% | 34% | 18% | 26% |
| Übelkeit | 12,0% | 15% | 17% | 7% | 27% | 8% | 16% |

*Quelle: in Anlehnung an (Christensen, Buggisch et al., 2018, Dore, Altice et al., 2016, Feld, Jacobson et al., 2015, Foster, Afdhal et al., 2015, Grebely, Dalgard et al., 2018)*

## 11 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Jens Reimer bedanken für die Überlassung des Themas und die konstruktive Kritik, insbesondere bezüglich des Roten Fadens der Arbeit und dem Bemühen um klare Argumentation.

Ganz ausdrücklich möchte ich mich bei Herrn Dr. Bernd Schulte vom Zentrum für interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg bedanken für die geduldige Unterstützung und die vielen wertvollen Hinweise bezüglich der Gliederung und formalen Ausgestaltung der Arbeit.

Frau Christiane Sybille Schmidt möchte ich ganz herzlich danken für die Aufbereitung der Daten der INFO-Erhebung, letztlich der Kern meiner Arbeit.

Ein großer Dank geht an meine Frau Sylke Krenkel, die mich in jeder Form unterstützt. Ohne das wäre alles ungleich schwerer gefallen. Vielen Dank!

Last but not least gilt mein Dank den an der Erhebung beteiligten Patienten, die mit bewundernswerter Selbstverständlichkeit ihr Einverständnis gaben und Erhebungsbögen ausfüllten. Ich bedanke mich und wünsche allen das Beste!

## 12 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

## 13 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....