

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin I

(Schwerpunkt: Gastroenterologie, Gastrointestinale Onkologie,
Hepatologie, Infektiologie und Geriatrie)

**Langzeit-Follow-up nach erfolgreicher Therapie
mit direkt antiviral wirksamen Medikamenten (DAA)
bei chronischer Hepatitis C**

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

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

vorgelegt von

Schneider, Thomas Wolfgang Eugen

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Haap

Tag der Disputation: 05.02.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Erreger	2
1.3	Infektionsweg	4
1.4	Symptomatik, Erkrankungsverlauf und Komplikationen	5
1.5	Diagnostik	7
1.6	Therapieindikation	7
1.7	Therapie	7
1.8	Zielsetzung	10
2	Material und Methoden	11
2.1	Studiendesign	11
2.1.1	Fragestellung	11
2.1.2	Ein-/Ausschlusskriterien	11
2.1.3	Rekrutierung der Studienteilnehmer	12
2.1.4	Datenakquise	13
2.2	Standardisierte Fragebögen	13
2.2.1	AUDIT-C	14
2.2.2	CLDQ-D	14
2.2.3	WHODAS 2.0 (12-Item-Version)	16
2.2.4	Frei erstellte Fragen	17
2.3	Transiente Elastographie der Leber	19
2.4	Statistische Auswertung	20
2.5	Ethikvotum	20
3	Ergebnisse	21
3.1	Studienkollektiv – Allgemeine Daten	22
3.1.1	Anzahl der Studienteilnehmer	22

3.1.2	Zeitlicher Abstand zwischen Beendigung der DAA-Therapie und der Umfrage	23
3.1.3	Altersverteilung zum Zeitpunkt der Umfrage	24
3.1.4	Geschlechterverteilung	24
3.1.5	Body-Mass-Index (BMI)	25
3.2	Studienkollektiv – Erkrankungen und Therapien	27
3.2.1	Hepatitis C	28
3.2.2	Folgeerkrankungen und Komplikationen der chronischen Hepatitis C sowie weitere Hepatopathien	31
3.2.3	Diabetes mellitus	33
3.2.4	Sonstige nicht leberassoziierte Erkrankungen	36
3.2.5	Operationen	36
3.2.6	Medikation (ohne DAA)	37
3.2.7	Krankenhausaufenthalte zwischen Ende der DAA-Therapie und der Umfrage	38
3.3	Subjektives Befinden zum Umfragezeitpunkt	38
3.4	AUDIT-C bei Umfrage und Alkoholkonsum vor Beginn der DAA-Therapie	39
3.5	CLDQ-D	41
3.6	WHODAS 2.0	43
3.7	Korrelation von CLDQ-D und WHODAS 2.0	45
3.8	Transiente Elastographie der Leber	46
3.8.1	Ergebnisse der transienten Elastographie im Verlauf	46
3.8.2	Zeitlicher Abstand zwischen Ende der DAA-Therapie und erneuter transienter Elastographie	48
3.8.3	Altersverteilung zum Zeitpunkt der transienten Elastographie sowie Geschlechterverteilung	48
3.8.4	Body-Mass-Index (BMI)	49
3.8.5	Hepatitis C – Genotypen, Therapieregime und Vortherapie	49
3.8.6	Folgeerkrankungen und Komplikationen der chronischen Hepatitis C sowie weitere Hepatopathien	50
4	Diskussion	52
4.1	Allgemeine Patientendaten	52
4.2	CLDQ-D und WHODAS 2.0	57
4.3	Transiente Elastographie	59
4.4	Fazit	60

5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis	65
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	71
8	Danksagung	72
9	Anhang	73

Abbildungsverzeichnis

1	Prävalenz der chronischen Hepatitis C im Jahr 2015	2
2	Weltweite Verteilung der Hepatitis C-Genotypen	3
3	Verteilung der Hepatitis C-Genotypen in Deutschland	4
4	Therapieregime bei chronischer Hepatitis C inklusive SVR-Raten	9
5	Subjektives Befinden zum Zeitpunkt der Umfrage im Vergleich zu jenem vor Beginn der Hepatitis C-Therapie	19
6	Altersverteilung des eigenen Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Umfrage	25
7	BMI bei DAA-Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Umfrage	26
8	Verteilung der HCV-Genotypen im Studienkollektiv	29
9	Diabetes mellitus – Anzahl der Erkrankten und deren Therapie	34
10	Subjektives Befinden bei Umfrage im Vergleich zum jenem vor DAA-Therapiebeginn	39
11	Hinweis auf ein alkoholbezogenes Problem bei Umfrage (AUDIT-C)	40
12	Alkoholkonsum vor Heilung der Hepatitis C im Vergleich zum Umfragezeitpunkt	40
13	CLDQ-D – Ergebnisse für Gesamtwert und Subskalen	42
14	WHODAS 2.0 – Gesamtwert der erreichten Punkte	43
15	WHODAS 2.0 – Verteilung der erreichten Punkte	44
16	Korrelation der Gesamtwerte von CLDQ-D und WHODAS 2.0	45
17	Transiente Elastographie – Lebersteifigkeit bei DAA-Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Umfrage	47

Tabellenverzeichnis

1	Extrahepatische Manifestationen der chronischen Hepatitis C	7
2	Cut-off-Werte der Lebersteifigkeit bei chronischer Hepatitis C	20
3	Anzahl der zur Studie eingeladenen sowie der letztendliche an Umfrage und transientser Elastographie teilnehmenden Patienten	23
4	Allgemeine Daten des Studienkollektivs	24
5	BMI bei DAA-Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Umfrage	27
6	Anzahl chronischer Erkrankungen je Patient (ohne Hepatitis C)	28
7	Verteilung der HCV-Genotypen im Studienkollektiv	29
8	Verteilung der HCV-Therapieregime auf die einzelnen Patienten	30
9	Externe Nachkontrolle der HCV-RNA	31
10	Hepatopathien (ohne Hepatitis C) bezogen auf die Anzahl der Studienteil- nehmer	32
11	Folgeerkrankungen oder Komplikationen der chronischen Hepatitis C	32
12	Diabetes mellitus (Anzahl Patienten, Alter, Geschlecht, Diabetes-Typ und Therapie)	34
13	Antidiabetische Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	35
14	BMI der Patienten mit Diabetes mellitus	35
15	Nicht leberassoziierte Erkrankungen	36
16	Anzahl täglich verabreichter unterschiedlicher pharmazeutischer Wirk- stoffe je Patient (ohne DAA)	37
17	Täglich verabreichte pharmazeutische Wirkstoffgruppen (ohne DAA)	38
18	CLDQ-D – Gesamtwert und Subskalen	42
19	Lebersteifigkeit bei DAA-Therapiebeginn und bei Umfrage	47
20	Allgemeine Daten der Patienten des Subkollektivs mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter transientser Elastographie der Leber	48
21	BMI der Patienten mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter tran- sientser Elastographie der Leber	49

22	Verteilung der HCV-Genotypen im Subkollektiv der Patienten mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter transienter Elastographie der Leber	49
23	Verteilung der HCV-Therapieregime im Subkollektiv der Patienten mit im Rahmen dieser Studie erneut durchgeführter transienter Elastographie der Leber	50
24	Hepatopathien (ohne Hepatitis C) bezogen auf die Anzahl der Patienten mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter transienter Elastographie der Leber	51
25	Folgeerkrankungen oder Komplikationen der chronischen Hepatitis C bezogen auf die Anzahl der Patienten mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter transienter Elastographie der Leber	51

Abkürzungsverzeichnis

Anti-HCV	Hepatitis C-Virus-Antikörper
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
AUDIT-C	Alcohol Use Disorders Identification Test - Consumption Items
BMI	Body-Mass-Index
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
CLDQ-D	Deutsche Version des Chronic Liver Disease Questionnaire
DAA	Direkt antiviral wirksame Medikamente
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
INF-α	Interferon-alpha
IQR	Interquartilsabstand
kPa	Kilopascal
Max.	Maximum
Min.	Minimum
MW	Mittelwert
NANBH	Non-A-Non-B-Hepatitis
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PegINF-α	Pegyliertes Interferon-alpha
Q1	1. Quartil
Q3	3. Quartil
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SVR	Anhaltende Viruselimination
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHODAS 2.0	World Health Organisation Disability Assessment Schedule 2.0

1 Einleitung

Die chronische Hepatitis C-Virusinfektion ist definiert als eine über mehr als 6 Monate nachweisbare Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) und stellt eine der weltweit häufigsten Lebererkrankungen dar.

1.1 Epidemiologie

Schätzungen zufolge lag die weltweite Prävalenz an chronischer Hepatitis C erkrankter Personen im Jahr 2015 bei 71,0 (WHO 2017) beziehungsweise 71,1 Millionen (Blach et al. 2017), entsprechend 1,0 % der Weltbevölkerung.

Regional fand sich 2015 in Zentralasien (3,6 %), Osteuropa (3,3 %), Zentralafrika (2,1 %), Nordafrika/Mittlerer Osten (1,7 %), Westafrika (1,3 %) und Ozeanien (1,1 %) eine im globalen Vergleich überdurchschnittliche Prävalenz. Für Australien, Neuseeland und Zentraleuropa wird die Prävalenz auf jeweils 1,0 % geschätzt, eine unterdurchschnittliche Prävalenz besteht beispielsweise in Westeuropa mit 0,5 % (Blach et al. 2017).

Für Deutschland wurde 2015 eine Prävalenz von 0,3 % (Blach et al. 2017) ermittelt.

Die weltweite Prävalenz der chronischen Hepatitis C des Jahres 2015 ist in Abbildung 1 dargestellt.

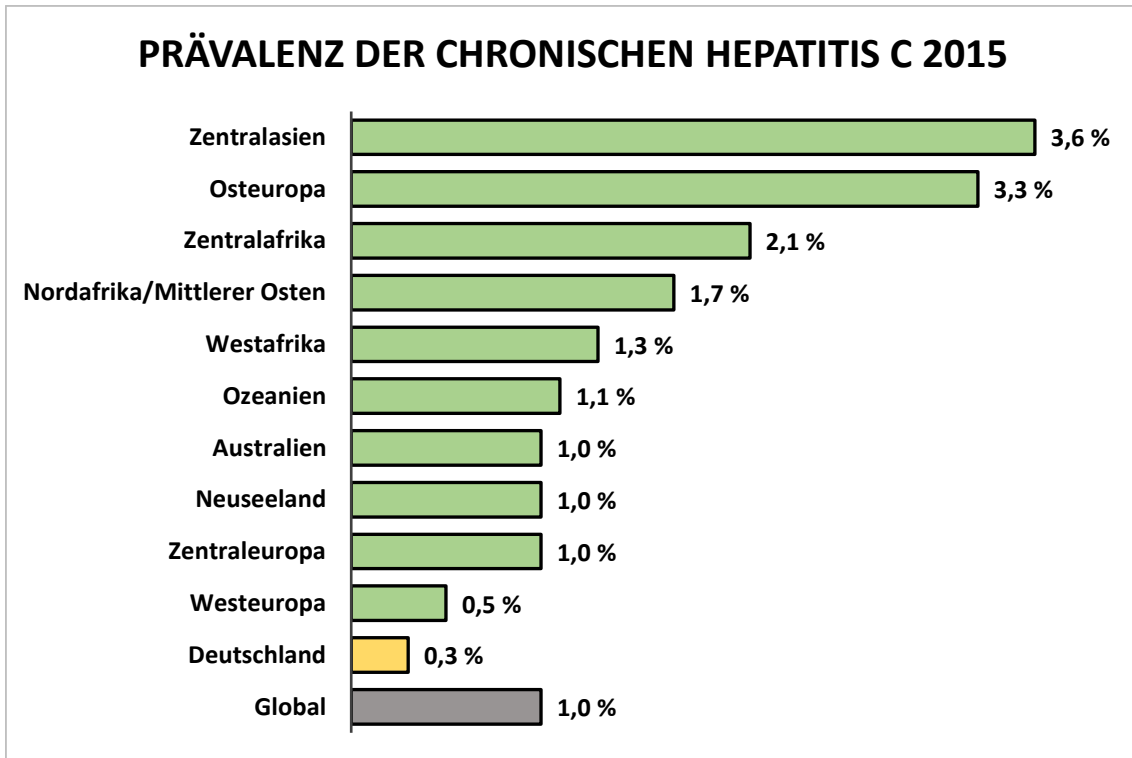


Abbildung 1: Prävalenz der chronischen Hepatitis C im Jahr 2015 (nach Blach et al. 2017)
(Prävalenz nicht dargestellter Weltregionen < 1,0%)

1.2 Erreger

Das Hepatitis C-Virus ist ein umhülltes, einsträngiges Ribonukleinsäure (RNA)-Virus aus der Familie der Flaviviridae, welches erstmalig 1989 identifiziert werden konnte (Choo et al. 1989). Bis zu diesem Zeitpunkt wurde die durch dieses Virus verursachte Hepatitis in Ermangelung eines Virusnachweises als Non-A-Non-B-Hepatitis (NANBH) klassifiziert.

Aktuell sind 7 Genotypen und 67 Subtypen bekannt (Smith et al. 2014).

Schätzungen zufolge ist der Genotyp 1 weltweit mit 46,2 % am häufigsten vertreten, gefolgt von Genotyp 3 (30,1 %), Genotyp 2 (9,1 %), Genotyp 4 (8,3 %) und Genotyp 6 (5,4 %). Genotyp 5 wird weltweit auf unter 1,0 % geschätzt (Messina et al. 2015).

Die weltweite Verteilung der HCV-Genotypen zeigt Abbildung 2.

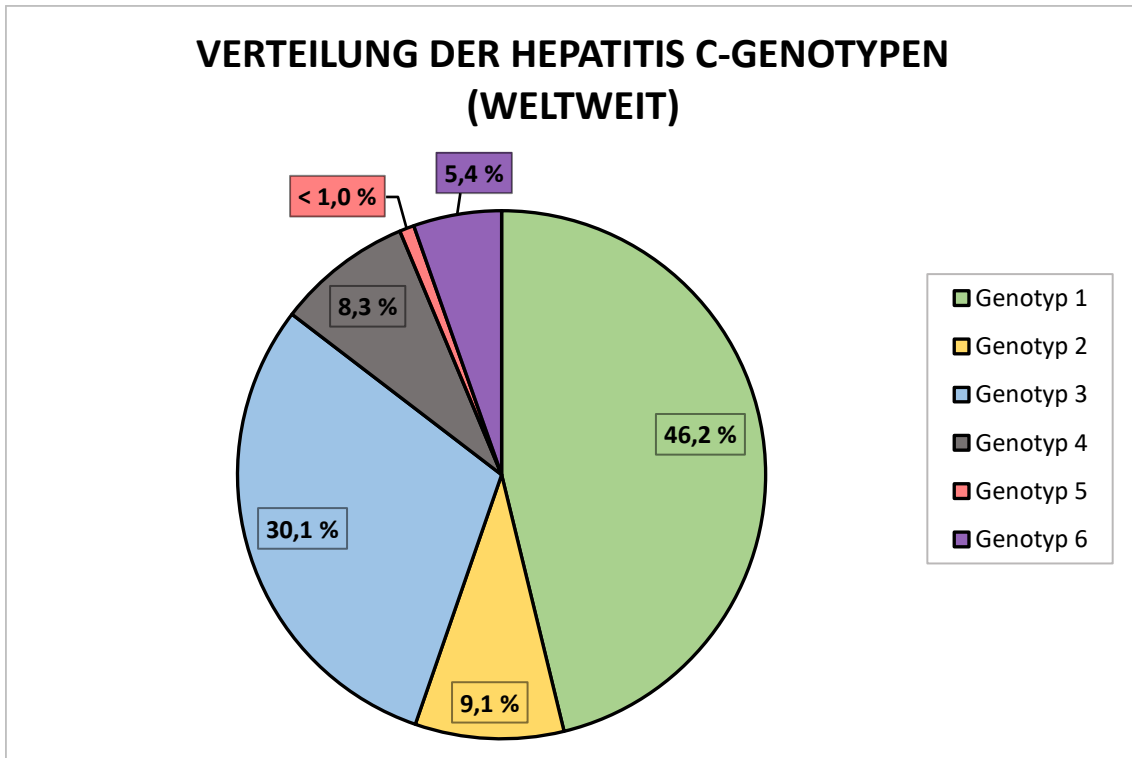


Abbildung 2: Weltweite Verteilung der Hepatitis C-Genotypen (nach Messina et al. 2015)

In Deutschland entfallen die meisten Infektionen ebenfalls auf den Genotypen 1 (62,0 %), gefolgt von Genotyp 3 (27,4 %), Genotyp 2 (6,4 %) und Genotyp 4 (3,3 %). Die Genotypen 5 und 6 werden auf je 0,2 % beziffert (Blach et al. 2017).

Eine graphische Darstellung der Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland kann Abbildung 3 entnommen werden.

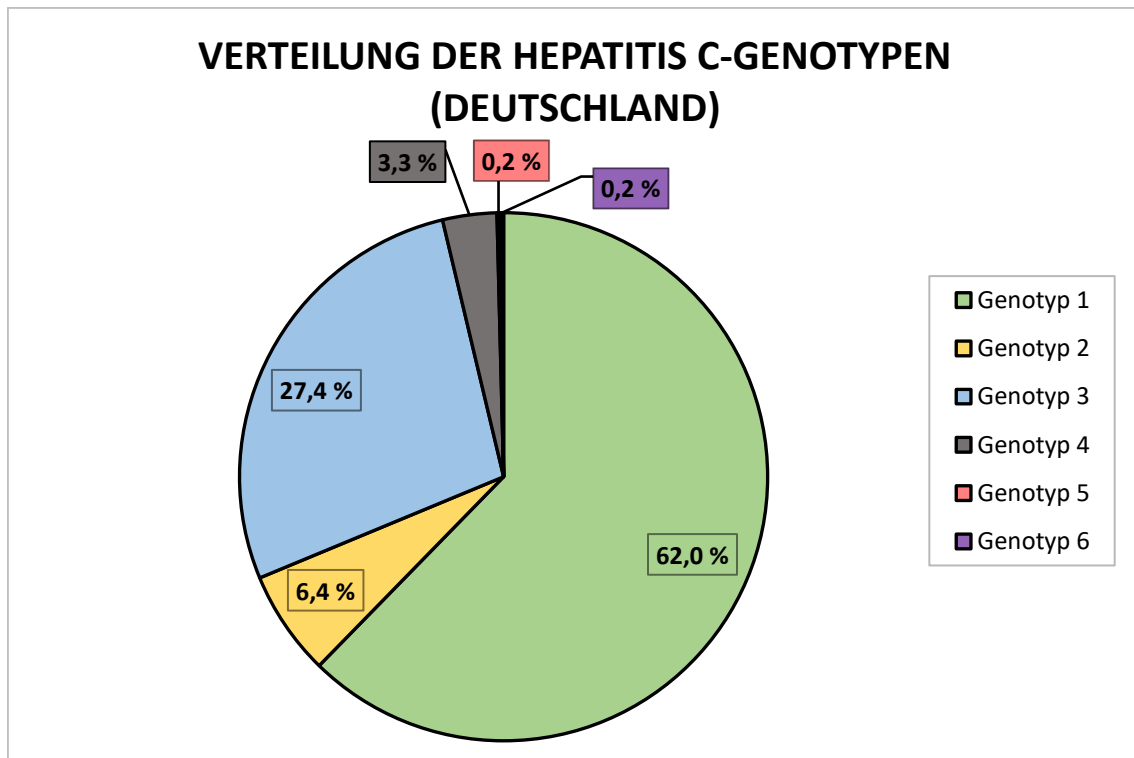


Abbildung 3: Verteilung der Hepatitis C-Genotypen in Deutschland (nach Blach et al. 2017)

1.3 Infektionsweg

Die Infektion mit Hepatitis C-Viren erfolgt im Regelfall durch eine parenterale Übertragung erregerhaltigen Materials.

So gelten Personengruppen mit intravenösem Drogenkonsum als besonders gefährdet, insbesondere bei gemeinsamer Nutzung von Injektionsutensilien (Robert Koch-Institut 31.01.2018).

Auch nach der Durchführung von Tätowierungen oder der Anbringung von Piercings und Ohringen unter nicht ausreichend sterilen Bedingungen, insbesondere in Haftanstalten, wurden Infektionen mit Hepatitis C-Viren beschrieben (Jafari et al. 2010; Tohme und Holmberg 2012).

Eine Infektion im Rahmen einer Übertragung von Blutprodukten ist seit Einführung einer routinemäßigen Untersuchung auf Hepatitis C-Virus-Antikörper (Anti-HCV) im Jahr 1991 sowie seit 1999 auf HCV-RNA in Deutschland und anderen Ländern ausgesprochen selten geworden (Sarrazin et al. 2018). Vor 1992 bestand diesbezüglich hingegen ein sehr hohes Risiko.

So wird davon ausgegangen, dass Ende der 1980er Jahre sowohl in den USA als auch in Europa die meisten HCV-Infektionen auf diesem Wege erfolgten (Deltenre 2015).

Die sexuelle Übertragung von Hepatitis C-Viren ist sehr selten und wird fast ausschließlich im Zusammenhang mit verletzungsträchtigen Sexualpraktiken beobachtet (Robert Koch-Institut 31.01.2018).

Das Risiko einer vertikalen Virustransmission, sowohl intrauterin als auch peri- und postnatal, beträgt insgesamt 5,8 %. Bei mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) koinfizierten Müttern ist dieses mit 10,8 % deutlich erhöht (Benova et al. 2014).

1.4 Symptomatik, Erkrankungsverlauf und Komplikationen

Geschätzt erkranken jährlich 3 bis 4 Millionen Menschen neu an einer Hepatitis C-Virusinfektion (Westbrook und Dusheiko 2014).

Die Symptome einer akuten Hepatitis C sind meist unspezifisch und ähneln denen eines grippalen Infektes. Nur selten treten spezifischere Symptome wie ein Ikterus oder abdominelle Beschwerden auf.

In 15 bis 40 % der Fälle einer akuten Hepatitis C kann es zu einer spontanen Viruselimination kommen. Bei 60 bis 85 % der neu Infizierten kommt es allerdings zu einer Chronifizierung der HCV-Infektion (Westbrook und Dusheiko 2014).

Auch im chronischen Stadium der Hepatitis C sind häufig über einen langen Zeitraum unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und/oder abdominelle Beschwerden führend. Die Diagnose erfolgt daher in vielen Fällen erst spät bei Auftreten von Komplikationen im Rahmen einer fortgeschrittenen Leberschädigung (Westbrook und Dusheiko 2014).

Eine spontane Ausheilung der chronischen Hepatitis C wird nur in seltenen Fällen beobachtet (Robert Koch-Institut 31.01.2018).

Eine der häufigsten Komplikationen beziehungsweise Folgeerkrankungen der chronischen Hepatitis C ist eine Leberzirrhose. So wird die Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose nach einer Erkrankungsdauer der chronischen Hepatitis C von mehr als 20 Jahren auf 16 %

geschätzt. Ab einer Erkrankungsdauer von 30 Jahren liegt deren geschätzte Anzahl bereits bei 41 % (Thein et al. 2008).

Das Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose kann bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren individuell höher ausfallen.

Diese sind nach Westbrook und Dusheiko (2014):

- Alter bei Erkrankungsbeginn
- Männliches Geschlecht
- Alkoholkonsum (> 50 g/d)
- Übergewicht
- Insulinresistenz/Diabetes mellitus Typ 2
- Koinfektion mit dem Hepatitis B-Virus oder humanen Immundefizienz-Virus (HIV)
- Immunsuppression
- Genetische Veranlagung

Das jährliche Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln, liegt bei Patienten mit Leberzirrhose zwischen 1 und 5 %, das einer hepatischen Dekompensation bei 3 bis 6 % (Westbrook und Dusheiko 2014).

Zudem beträgt das Risiko, innerhalb eines Jahres in Folge einer hepatischen Dekompensation zu versterben, 15 bis 20 % (Westbrook und Dusheiko 2014).

74 % der an chronischer Hepatitis C Erkrankten entwickeln extrahepatische Manifestationen (Cacoub et al. 1999). Diese sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Extrahepatische Manifestationen der chronischen Hepatitis C (nach Younossi et al. 2016, Table 1)

Extrahepatische Manifestation	Prävalenz (%)
Gemischte Kryoglobulinämie	30,1
Depression	24,5
Diabetes mellitus Typ 2	15,0
Sjögren Syndrom	11,9
Chronische Nierenerkrankung (inkl. terminaler Niereninsuffizienz)	10,1
Lichen planus	1,9
Arthritis	1,0
Porphyria cutanea tarda	0,5
Lymphome	nicht verfügbar

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik der Hepatitis C erfolgt bei immunkompetenten Patienten als Screeningtest mittels Bestimmung von Anti-HCV. Im Falle eines negativen Ergebnisses sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Bei Antikörpernachweis findet zusätzlich eine Untersuchung auf das Vorliegen von HCV-RNA statt (Sarrazin et al. 2018).

Bei immunkomprimierten Patienten und Verdacht auf eine akute Hepatitis C wird neben der initialen Bestimmung von Anti-HCV parallel auch auf das Vorliegen von HCV-RNA getestet. Im Falle eines negativen Resultats sind im Verlauf Kontrolluntersuchungen erforderlich (Sarrazin et al. 2018).

1.6 Therapieindikation

Während bei einer akuten Hepatitis C seit 2013 nur in Ausnahmefällen eine antivirale Therapie indiziert ist, wird eine solche in Deutschland bei jedem Nachweis einer chronischen Hepatitis C, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, unabhängig vom Erkrankungsstadium empfohlen (Sarrazin et al. 2018).

1.7 Therapie

Anfängliche Therapieversuche der chronischen Hepatitis C beziehungsweise Non-A-Non-B-Hepatitis mittels Kortikosteroiden oder Aciclovir erwiesen sich als in-

effektiv (Pawlotsky et al. 2015).

1991 wurde die Behandlung der chronischen Hepatitis C mittels einer Interferon-alpha (INF- α)-Monotherapie über 48 Wochen implementiert. Eine Heilung, laborchemisch nachweisbar mittels anhaltender Viruselimination (SVR), war nun erstmals möglich, konnte aber in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp nur bei 7 bis 19 % der behandelten Patienten erreicht werden (McHutchison et al. 1998; Poynard et al. 1998; Pawlotsky et al. 2015).

Nach Ergänzung der INF- α -Monotherapie um das Guanidin-Analogon Ribavirin (RBV) Ende der 1990er Jahre konnte die SVR-Rate bei gleicher Therapiedauer auf 38 bis 43 % gesteigert werden (McHutchison et al. 1998; Poynard et al. 1998; Pawlotsky et al. 2015).

Wenige Jahre später führte die ebenfalls 48-wöchige Kombinationstherapie aus pegyliertem INF- α (PegINF- α) und Ribavirin zu einem Anstieg der SVR-Rate auf 42 bis 82 % (Manns et al. 2001; Fried et al. 2002; Pawlotsky et al. 2015).

Mit Einführung der ersten direkt antiviral wirksamen Medikamente (DAA) im Jahre 2011, den NS3-4A-Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir, gelang ein weiterer Schritt in Richtung einer Heilung der chronischen Hepatitis C.

Bei Patienten, die bereits auf eine Therapie mit PegINF- α und Ribavirin gut angesprochen, im Verlauf jedoch ein Rezidiv erlitten hatten, bestand nun durch Kombination von PegINF- α , Ribavirin und einem der oben genannten NS3-4A-Proteaseinhibitoren (Therapiedauer 24 bis 48 Wochen), eine Heilungschance von über 80 % (Pawlotsky et al. 2015).

Patienten, welche zuvor nur unzureichend oder gar nicht auf die Therapie mit PegINF- α und Ribavirin angesprochen hatten, wiesen allerdings nur eine SVR von 15 bis 30 % auf (Pawlotsky et al. 2015).

Neben den häufigen und teils ausgeprägten Nebenwirkungen der Interferontherapie wie grippeähnlichen oder gastrointestinalen Symptomen, Myelodepression, Leberfunktions-einschränkung oder der Entwicklung einer Depression wurden nun allerdings noch zusätzlich Nebenwirkungen der NS3-4A-Proteaseinhibitoren beobachtet, unter anderem ausgeprägte Anämien und teilweise schwere Hautreaktionen (Pawlotsky et al. 2015).

Aufgrund der raschen und kontinuierlichen Weiterentwicklung der DAA erfolgte 2015 die Einführung interferonfreier Therapieregime (Pawlotsky et al. 2015).

Aktuell stehen NS5A-Inhibitoren, nukleotidische (NS5B-) Polymeraseinhibitoren, nukleosidische und nichtnukleosidische (NS5B-) Polymeraseinhibitoren zur Verfügung. Hiermit sind nun Heilungsraten von über 95 % möglich bei im Vergleich mit interferonbasierten Therapieregimen sowie den NS3-4A-Proteaseinhibitoren der ersten Generation deutlich günstigerem Nebenwirkungsprofil (Pawlotsky et al. 2015; Lampertico et al. 2020; Mangia et al. 2020; Sarrazin et al. 2020; Peiffer und Zeuzem 2022).

Diese Entwicklung ermöglichte in den vergangenen Jahren die erfolgreiche Behandlung vieler langjährig an einer chronischen Hepatitis C erkrankter Patienten, welche unter den bisherigen Therapieregimen keine Heilung erreicht und häufig Folgeerkrankungen und Komplikationen (wie in Kapitel 1.4 dargelegt) entwickelt hatten.

Die oben erwähnten Therapieregime bei chronischer Hepatitis C sind inklusive der jeweiligen SVR-Raten in Abbildung 4 nochmals graphisch dargestellt.

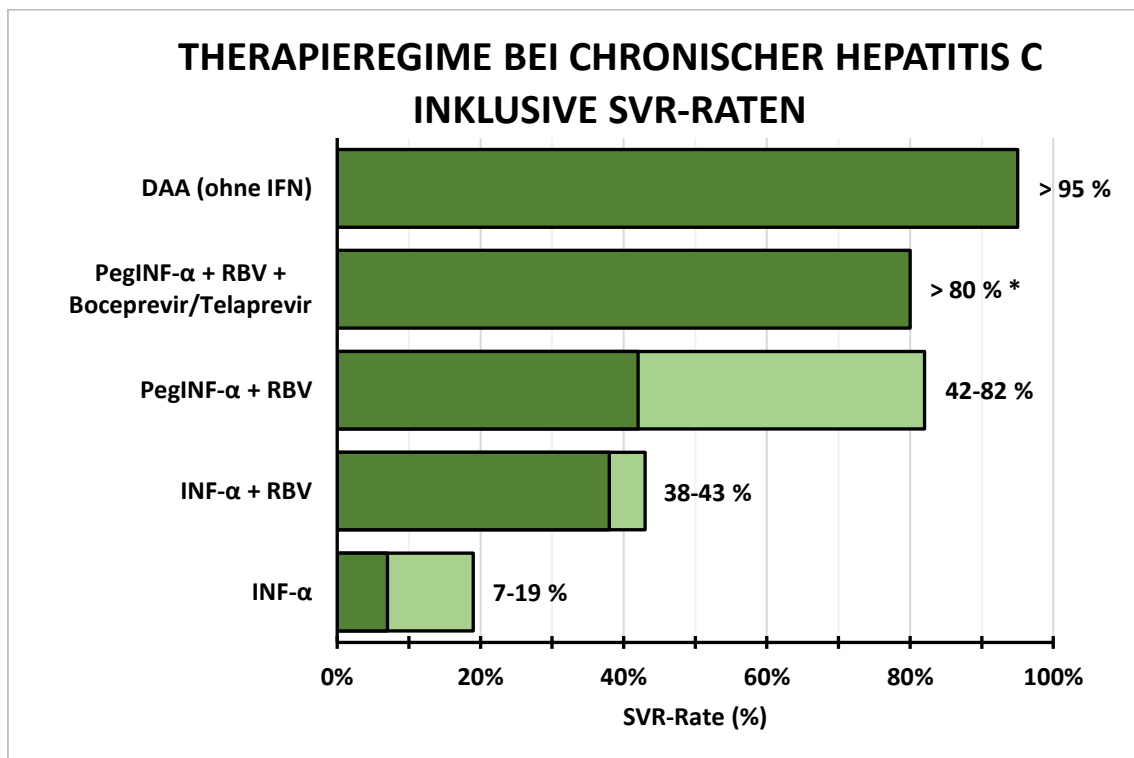


Abbildung 4: Therapieregime bei chronischer Hepatitis C inklusive SVR-Raten (* lediglich bei Patienten mit gutem Ansprechen auf PegINF- α + RBV, bei geringem oder fehlendem Ansprechen auf PegINF- α + RBV: SVR-Rate nur 15–30 %)

(nach McHutchison et al. 1998; Poynard et al. 1998; Manns et al. 2001; Fried et al. 2002; Pawlotsky et al. 2015; Lampertico et al. 2020; Mangia et al. 2020; Sarrazin et al. 2020; Peiffer und Zeuzem 2022)

1.8 Zielsetzung

Da zu Studienbeginn kaum Daten zum Langzeit-Outcome größerer Patientenkollektive nach erfolgreicher DAA-Therapie vorlagen, liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der prospektiven Ermittlung (1) des Langzeit-Outcomes hinsichtlich der allgemeinen und leberbezogenen Lebensqualität, (2) dem langfristigen Effekt einer erfolgreichen HCV-Eradikation auf vorbestehende fibrotische Lebergewebsveränderungen sowie (3) dem Effekt auf weitere HCV-assoziierte Folgeerkrankungen oder Komplikationen nach erfolgreicher DAA-Therapie.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Querschnittstudie. Die Durchführung erfolgte mittels eines Fragebogens und der Option einer zusätzlichen transienten Elastographie der Leber.

2.1.1 Fragestellung

Schwerpunkt der Studie war die Ermittlung der allgemeinen und leberbezogenen Lebensqualität nach erfolgreicher Therapie einer chronischen Hepatitis C. Zudem wurde untersucht, ob die Therapie einer chronischen Hepatitis C auch langfristig zu einem signifikanten Rückgang fibrotischer Lebergewebsveränderungen führt.

2.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien

Studienteilnehmer waren Patienten des Universitätsklinikums Tübingen, deren chronische Hepatitis C mittels eines interferonfreien Therapieregimes mit DAA geheilt werden konnte (laborchemisch nachgewiesen mittels SVR 12 beziehungsweise 24 Wochen nach Therapieende).

Für die Verlaufsbeurteilung des Fibrosegrades der Leber mittels einer erneuten transienten Elastographie wurde eine bereits bei DAA-Therapiebeginn bestehende, signifikante Leberfibrose (Lebersteifigkeit $\geq 7,0$ Kilopascal (kPa), entsprechend einem Metavir-Score \geq F2) vorausgesetzt.

Der zeitliche Abstand zwischen dem Ende der Behandlung der chronischen Hepatitis C und der Befragung sowie der erneuten transienten Elastographie wurde auf mindestens 12 Monate festgelegt.

Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren sowie Patienten mit fehlender Einwilligungsfähigkeit, bei denen auch keine bevollmächtigte Person die Einwilligung erteilen konnte.

Ausschlusskriterien für die Durchführung der transienten Elastographie waren zudem eine bestehende Schwangerschaft, da eine mögliche Schädigung des ungeborenen Kindes nicht gänzlich auszuschließen ist, sowie das Vorhandensein von Aszites, da dieser zu einer Verfälschung der Messwerte führen kann.

2.1.3 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Auswahl der für die Studie in Frage kommenden Patienten erfolgte anhand einer Excel-Tabelle der hepatologischen Studienambulanz der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, in welcher unter anderem folgende Patientendaten regelmäßig erhoben wurden:

- Alter
- Geschlecht
- HCV-Genotyp
- DAA-Therapieregime
- Behandlungszeitraum
- SVR
- Vortherapien (falls erfolgt)
- Daten zur transienten Elastographie (falls erfolgt)

Den für die Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten wurde per Post eine Einladung zur Studienteilnahme mit Einwilligungserklärung, Fragebogen sowie einem frankierten Rückumschlag zur Rücksendung der Unterlagen zugestellt.

Patienten, die auch die Einschlusskriterien zur Durchführung einer erneuten transienten Elastographie erfüllten (siehe oben), erhielten zusätzlich eine Einladung zu dieser Untersuchung.

Zwei Monate nach Versendung der Unterlagen erhielten alle Patienten, von denen bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Rückantwort vorlag, erneut einen Fragebogen mit der Bitte um Studienteilnahme zugesandt.

Vier Monate nach der postalischen Zusendung oben genannter Unterlagen erfolgte außerdem die telefonische Einladung der Patienten, die für eine transiente Elastographie in Frage kamen und sich bislang nicht zurückgemeldet hatten.

2.1.4 Datenakquise

Die Erhebung der aktuellen Patientendaten erfolgte mittels dreier standardisierter Fragebögen sowie von uns frei erstellter Fragen, welche von den Patienten eigenständig beantwortet wurden. Zudem führten wir gegebenenfalls eine erneute transiente Elastographie der Leber durch.

Alle zusätzlich erforderlichen Informationen wurden den digital archivierten Patientendaten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen entnommen.

Zur Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI) bei Beginn der DAA-Therapie wurden die Angaben zum Gewicht aus den digital archivierten Patientendaten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen und die Angaben zur Körpergröße aus den Fragebögen der aktuellen Studie herangezogen. Die Berechnung des aktuellen BMI erfolgte anhand der Daten aus den Fragebögen.

2.2 Standardisierte Fragebögen

Die Erfassung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes erfolgte mittels folgender standardisierter Fragebögen:

1. Alcohol Use Disorders Identification Test - Consumption Items (AUDIT-C)
2. Chronic Liver Disease Questionnaire – deutsche Version (CLDQ-D)

3. World Health Organisation Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS 2.0), 12-Item-Version

Ein Musterexemplar der jeweiligen Fragebögen findet sich im Anhang.

Im Folgenden werden die Inhalte der oben genannten standardisierten Fragebögen kurz zusammengefasst.

2.2.1 AUDIT-C

Der AUDIT-C, entwickelt 1998 (Bush et al. 1998), ist die Kurzform des Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) und beschränkt sich auf 3 Fragen bezüglich des Alkoholkonsums, während der AUDIT mit insgesamt 10 Fragen neben den 3 Fragen zum Alkoholkonsum auch solche zum Alkoholmissbrauch und zur Alkoholabhängigkeit zum Inhalt hat.

Die 3 Fragen des AUDIT-C bieten jeweils 5 Antwortmöglichkeiten (0–4 Punkte), wobei eine Gesamtsumme der Ergebnisse aller drei Fragen von > 4 Punkten bei Frauen und > 5 Punkten bei Männern auf ein alkoholbezogenes Problem hindeutet (Khadjesari et al. 2017, S. 4).

2.2.2 CLDQ-D

Beim CLDQ-D handelt es sich um die deutsche Version (Häuser et al. 2004) des Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), eines standardisierten Fragebogens zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität chronisch leberkranker Patienten, welcher 1999 entwickelt wurde (Younossi et al. 1999) und 29 Fragen beinhaltet.

Die einzelnen Fragen werden in folgende 6 Subskalen eingeteilt:

- „Abdominelle Symptome“ (3 Fragen)
- „Müdigkeit“ (5 Fragen)
- „Systemische Symptome“ (5 Fragen)

- „Aktivität“ (3 Fragen)
- „Emotionale Funktionen“ (8 Fragen)
- „Sorgen“ (5 Fragen).

Pro Frage stehen folgende 7 Antwortmöglichkeiten, bezogen auf die jeweilige Häufigkeit des Auftretens von Beschwerden oder Einschränkungen innerhalb der letzten zwei Wochen vor Beantwortung des Fragebogens, zur Verfügung:

- „immer“ (1 Punkt)
- „meistens“ (2 Punkte)
- „häufig“ (3 Punkte)
- „wiederholt“ (4 Punkte)
- „manchmal“ (5 Punkte)
- „selten“ (6 Punkte)
- „nie“ (7 Punkte).

Zur Auswertung wird je Patient für jede Subskala der Mittelwert (MW) aus den in den zugehörigen Fragen erreichten Punkten errechnet. Zusätzlich wird durch Bestimmung des Mittelwertes der erreichten Punkte aller 29 Fragen der Gesamtwert gebildet.

Um für das gesamte Studienkollektiv ein Gesamtergebnis der einzelnen Subskalen und des Gesamtwertes zu erhalten, wird aus allen individuell errechneten Werten der Mittelwert der einzelnen Subskalen und des Gesamtwertes gebildet.

Das Gesamtergebnis der einzelnen Subskalen und des Gesamtwertes des hier beschriebenen Studienkollektivs wurden mit den jeweiligen Ergebnissen der deutschen Stichprobe für Patienten ohne Leberzirrhose aus „Table 5“ der Veröffentlichung der Validation des CLDQ-D (Häuser et al. 2004, S. 603) verglichen.

Zeigten sich hierbei Unterschiede von $\geq 1/2$ Standardabweichung (SD), wurden diese, gemäß der Auswertungsvorschrift von Häuser et al., als „klinisch bedeutsam“ gewertet.

Bei unbeantworteten Fragen wurde für diese jeweils der Mittelwert der erreichten Punkte

der restlichen Fragen ihrer Subskala gebildet. Voraussetzung hierfür war maximal eine unbeantwortete Frage pro Subskala.

Ausgenommen hiervon ist die Subskala „Emotionale Funktionen“ mit 8 Fragen, bei welcher maximal 2 fehlende Antworten akzeptiert wurden.

Bei insgesamt 9 Patienten wurde nach oben genannter Vorgehensweise verfahren.

Aufgrund mehrerer unbeantworteter Fragen pro Subskala erfolgte bei 2 Patienten der Studienausschluss.

Zudem setzten 6 Patienten bei einzelnen Fragen das Kreuzchen für die Beantwortung zwischen zwei vorgegebene Antwortmöglichkeiten. In diesen Fällen wurde für die jeweilige Frage der Mittelwert der Punkte beider angrenzenden Antwortmöglichkeiten gebildet (Beispiel: Das Kreuzchen wurde zwischen die Antwortmöglichkeiten mit 4 und 5 Punkten gesetzt → Ergebnis = 4,5 Punkte.).

2.2.3 WHODAS 2.0 (12-Item-Version)

Der WHODAS 2.0 ist ein standardisierter Fragebogen, welcher basierend auf dem Klassifikationssystem „International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)“ von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelt wurde und kulturübergreifend der Ermittlung von Gesundheit und Behinderung dient (Üstün et al. 2010a, S. V).

Zur Verfügung stehen sowohl eine ausführliche Version mit 36 Fragen als auch die hier verwendete Version mit 12 Fragen (12-Item-Version), welche 81 % der Varianz der ausführlichen Version umfasst und in der Lage ist, mehr als 90 % der Patienten mit milden Einschränkungen zu detektieren (Üstün et al. 2010b, S. 819).

Pro Frage stehen bezüglich der jeweils erfragten Beschwerden oder Einschränkungen folgende 5 Antwortmöglichkeiten zur Verfügung:

- „Keine“ (0 Punkte)
- „Leichte“ (1 Punkt)
- „Mäßige“ (2 Punkte)
- „Starke“ (3 Punkte)
- „Sehr starke/nicht möglich“ (4 Punkte).

Zusätzlich beinhaltet der WHODAS 2.0 (12-Item-Version) 3 Zusatzfragen (H1 bis H3). Da ein Großteil der Patienten diese 3 Fragen nur unzureichend oder gar nicht beantwortete und die Auswertung des WHODAS 2.0 auch ohne diese möglich ist, wurde auf deren Auswertung verzichtet.

Für die Auswertung stehen eine einfache („simple scoring“) sowie eine komplexe Methode („complex scoring“) zur Verfügung.

Bei der einfachen Methode wird aus den erreichten Punkten aller 12 Fragen mittels Summation ein Gesamtwert errechnet (Skala 0–48 Punkte).

Bei der hier verwendeten komplexen Methode werden die in den einzelnen Fragen erreichten Punktzahlen zu einem Gesamtwert aufsummiert und in eine Skala von 0 bis 100 konvertiert (Üstün et al. 2010a, S. 41).

Für die Auswertung der Fragebögen unseres Studienkollektivs wurde der Median aller Gesamtwerte (Skala 0–100) berechnet und dieser mit dem „Summary Score“ und der daraus resultierenden Perzentile der Normpopulation aus „Table 6.2“ des WHODAS 2.0-Handbuchs verglichen (Üstün et al. 2010a, S. 44).

2 Patienten setzten bei einzelnen Fragen das Kreuzchen für die Beantwortung zwischen zwei vorgegebene Antwortmöglichkeiten. In diesen Fällen wurde für die jeweilige Frage der Mittelwert aus den Punkten beider angrenzenden Antwortmöglichkeiten gebildet. (Beispiel: Das Kreuzchen wurde zwischen die Antwortmöglichkeiten 2 und 3 Punkte gesetzt → Ergebnis = 2,5 Punkte.).

Bei maximal einer nicht beantworteten Frage wurde für diese der Mittelwert aus den erreichten Punkten der verbleibenden 11 Fragen gebildet (Üstün et al. 2010a, S. 45).

Dies betraf insgesamt 11 Patienten.

Bei 4 Patienten war die Auswertung des WHODAS 2.0 aufgrund mehrerer fehlender Antworten nicht möglich, sodass diese aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

Einer dieser Patienten war bereits zuvor wegen unzureichender Beantwortung des CLDQ-D von der Auswertung ausgeschlossen worden.

2.2.4 Frei erstellte Fragen

Zudem erfolgte die Befragung der Patienten mittels eines weiteren Fragebogens mit von uns frei erstellten Fragen, die der Erfassung folgender, durch die oben genannten

standardisierten Fragebögen nicht adressierter Punkte dienen sollten:

- Aktuelle Körpergröße und aktuelles Körpergewicht
- Veränderung des Gesundheitszustandes seit der letzten Vorstellung im hepatologischen Studienzentrum der Abteilung für Innere Medizin I
 - Leberassoziierte Erkrankungen und Dekompensationszeichen
 - * Leberzirrhose (Erstdiagnose)
 - * Aszites
 - * Ösophagusvarizen (Erstdiagnose)
 - * Ösophagusvarizenblutung
 - * Hepatische Enzephalopathie
 - * Hepatozelluläres Karzinom (Erstdiagnose)
 - * Sonstige
 - Neu diagnostizierte, nicht leberassoziierte Erkrankungen
 - Krankenhausaufenthalte
- Aktuelle Medikation (Dauermedikation)
- Alkoholkonsum vor Beginn der Hepatitis C-Therapie
- Subjektives Befinden zum Zeitpunkt der Umfrage im Vergleich zu jenem vor Beginn der Hepatitis C-Therapie (siehe Abbildung 5).
- Nachkontrolle der Hepatitis C-Virus-RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ein Jahr nach Therapieende durch den weiterbehandelnden Arzt

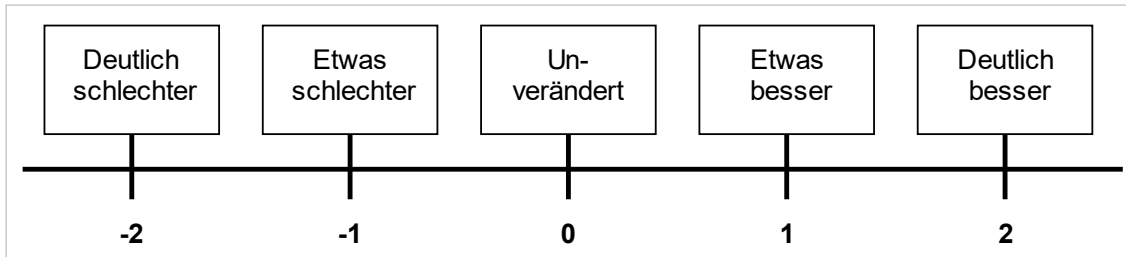


Abbildung 5: Subjektives Befinden zum Zeitpunkt der Umfrage im Vergleich zu jenem vor Beginn der Hepatitis C-Therapie
(Quelle: Fragebogen, Version 2.0 – Langzeit-Follow-up nach erfolgreicher DAA-Therapie bei chronischer Hepatitis C)

Diese von uns frei erstellten Fragen können ebenfalls im Anhang eingesehen werden.

2.3 Transiente Elastographie der Leber

Die transiente Elastographie der Leber ist ein nichtinvasives Verfahren zur Bestimmung der Lebersteifigkeit (Lédinghen und Vergniol 2008, S. 59).

Durch einen Ultraschallkopf werden mittels eines zusätzlich verbauten Vibrators Transversalwellen in das zu untersuchende Lebergewebe ausgesandt und deren Ausbreitungsgeschwindigkeit mittels Ultraschall ermittelt. Diese ist abhängig von der Elastizität des Gewebes und nimmt mit zunehmender Gewebssteifigkeit zu (Lédinghen und Vergniol 2008, S. 59).

Der Grad der Lebersteifigkeit wird in kPa angegeben und bewegt sich in einem Bereich von 2,5 kPa bis 75 kPa (Lédinghen und Vergniol 2008, S. 60).

Je nach bestehender Lebererkrankung kommen unterschiedliche Cut-off-Werte für die Einteilung des Schweregrads der Lebergewebsveränderung anhand des Metavir-Scores zur Anwendung.

Für die Einteilung unseres Studienkollektivs wurden Cut-off-Werte für Patienten mit chronischer Hepatitis C verwendet (Castera et al. 2008). Diese können Tabelle 2 entnommen werden.

Die Bestimmung der Lebersteifigkeit der Patienten unserer Studie erfolgte mittels FibroScan® 402 der Firma Echosens (Paris, Frankreich).

Tabelle 2: Cut-off-Werte der Lebersteifigkeit bei chronischer Hepatitis C zur Einteilung des Schweregrads der Leberschädigung anhand des Metavir-Scores (nach Castera et al. 2008)

Cut-off-Werte der Lebersteifigkeit (in kPa)	Metavir-Score
2,5–7,0	F0–F1
≥ 7,0	F2
≥ 9,5	F3
≥ 12,5	F4

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten mittels Wilcoxon-Test, McNemar-Test, Spearman-Rang-Korrelation sowie die Tests auf Normalverteilung wurden mit IBM® SPSS® Statistics Version 26 durchgeführt. Alle weiteren statistischen Berechnungen sowie die Tabellenkalkulation erfolgten mit Microsoft Excel Home and Student 2016 und 2021.

Die Ergebnisse der statistischen Tests wurden bei einem p-Wert kleiner 0,05 ($p < 0,05$) als signifikant gewertet.

Für eine Korrelationsanalyse von CLDQ-D und WHODAS 2.0 mittels Spearman-Rang-Korrelation wurde aus Gründen der besseren graphischen Darstellbarkeit für den WHODAS 2.0 je Patient der Mittelwert all seiner erreichten Punkte (Skala 0–48) gebildet.

Es erfolgte eine Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen.

2.5 Ethikvotum

Seitens der Ethik-Kommission (Medizinische Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen) ergaben sich keine Bedenken hinsichtlich der Studiendurchführung (Projekt-Nummer des Ethikvotums: 537/2018BO2).

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden neben einer allgemeinen Beschreibung des Studienkollektivs auch Daten zu Begleiterkrankungen und deren Therapien, Krankenhausaufenthalten und Voroperationen aufgeführt. Diese umfängliche Betrachtung unseres Kollektivs soll dazu dienen, von diesem ein möglichst vollständiges Bild zu erhalten, um damit Faktoren zu identifizieren, die, unabhängig von der erfolgreich behandelten Hepatitis C-Virusinfektion, einen potentiell negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bewirken („confounders“).

Die Ergebnisse bezüglich des BMI und des standardisierten Fragebogens AUDIT-C, einschließlich ergänzender Fragen zum Alkoholkonsum, sollen weitere indirekte Hinweise zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liefern.

Weiterhin erfolgt neben der Darstellung der Ergebnisse der Befragung nach dem subjektiven Befinden zum Umfragezeitpunkt die Präsentation der Ergebnisse des CLDQ-D hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des WHODAS 2.0 bezüglich möglicher gesundheitlicher Einschränkungen und deren Ausprägung.

Zudem ist neben den Ergebnissen der transienten Elastographie der Leber auch eine gesonderte Betrachtung des betreffenden Subkollektivs enthalten.

3.1 Studienkollektiv – Allgemeine Daten

Das Studienkollektiv beinhaltet Patienten, deren chronische Hepatitis C in der Abteilung Innere Medizin I der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen mittels DAA-Therapie erfolgreich behandelt wurde und die die in Kapitel 2.1.2 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten. Alle prozentualen Angaben in diesem Kapitel beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf die Gesamtzahl der letztendlich eingeschlossenen Studienteilnehmer.

3.1.1 Anzahl der Studienteilnehmer

354 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und erhielten die Unterlagen zur Umfrage per Post.

Hiervon konnten schlussendlich 157 in die Auswertung eingeschlossen werden.

Von den restlichen 197 Patienten meldeten sich 151 auch nach erneuter Zusendung der Unterlagen nicht zurück, 16 lehnten die Teilnahme ab, an 19 konnten die Unterlagen aufgrund eines Wohnortswechsels mit unbekannter neuer Adresse nicht zugestellt werden, 6 Patienten waren zwischenzeitlich verstorben. 5 Patienten wurden nachträglich von der Studienteilnahme ausgeschlossen, da deren Fragebögen nur unzureichend ausgefüllt waren und somit nicht ausgewertet werden konnten siehe Tabelle 3.

56 der 354 Patienten wurden zusätzlich zur Beantwortung des Fragebogens zur Teilnahme an einer transienten Elastographie der Leber eingeladen.

Bei 19 der 56 Patienten konnte die Untersuchung erfolgreich durchgeführt werden. Alle 19 Patienten nahmen auch an der Umfrage teil.

18 Patienten lehnten die Teilnahme an der Elastographie ab, von 15 erfolgte keine Rückmeldung oder der vereinbarte Termin wurde nicht wahrgenommen. Bei 4 Patienten war die Untersuchung aufgrund anatomischer Gegebenheiten technisch nicht durchführbar (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Anzahl der zur Studie eingeladenen sowie der letztendlich an Umfrage und transienter Elastographie teilnehmenden Patienten

		Anzahl (n)
Umfrage	In die Auswertung eingeschlossen	157
	Angeschriebene Patienten	354
	Keine Rückantwort	151
	Ablehnung der Teilnahme	16
	Unterlagen nicht zustellbar	19
	Verstorben	6
	Von Auswertung ausgeschlossen	5
	Untersuchung erfolgreich durchgeführt	19
Transiente Elastographie	Eingeladene Patienten	56
	Keine Rückantwort	15
	Ablehnung der Teilnahme	18
	Untersuchung technisch nicht durchführbar	4

3.1.2 Zeitlicher Abstand zwischen Beendigung der DAA-Therapie und der Umfrage

Der Median des zeitlichen Abstandes zwischen Beendigung der DAA-Therapie und der Umfrage lag bei 34 Monaten (Interquartilsabstand (IQR): 24–42 Monate).

Der kürzeste Abstand zwischen Beendigung der DAA-Therapie und Umfrage betrug 6 Monate, der maximale Abstand 49 Monate.

Bei lediglich einem Patienten wurde der initial angestrebte Mindestabstand von 12 Monaten zwischen dem Ende der DAA-Therapie und der Umfrage um 6 Monate unterschritten.

Bei diesem war aufgrund eines Rückfalls vor Studienbeginn eine erneute DAA-Therapie notwendig geworden, was sich erst nach der bereits im Rahmen der Studie durchgeführten transienten Elastographie der Leber herausgestellt hatte.

Da es sich hier um einen der wenigen Teilnehmer an der transienten Elastographie der Leber handelte und der Mindestabstand zwischen Beendigung der erneuten DAA-Therapie und der oben genannten Leberuntersuchung nur um 1/2 Monat unterschritten wurde, sahen wir in diesem Fall von einem nachträglichen Studienausschluss ab.

Tabelle 4 zeigt eine detaillierte Aufschlüsselung des zeitlichen Abstandes zwischen Therapieende und der Umfrage.

3.1.3 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Umfrage

Die Altersspanne der Patienten reichte von 30 bis 86 Jahren bei einem Median von 59 Jahren (IQR: 52–68 Jahre). Siehe hierzu Tabelle 4.

3.1.4 Geschlechterverteilung

95 (60,5 %) Patienten waren männlichen, 62 (39,5 %) weiblichen Geschlechts (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Allgemeine Daten des Studienkollektivs

			Total
Abstand zwischen DAA-Therapieende und Umfrage (in Monaten)		Min. / Max.	6 / 59
		Median	34
		IQR	24–42
	6	n (%)	1 (0,6)
	12–23	n (%)	36 (22,9)
	24–35	n (%)	46 (29,3)
	> 35	n (%)	74 (47,1)
Alter bei Umfrage (in Jahren)		Min. / Max.	30 / 86
		Median	59
		IQR	52–68
Geschlecht	männlich	n (%)	95 (60,5)
	weiblich	n (%)	62 (39,5)

Abbildung 6 zeigt die Altersverteilung des eigenen Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Umfrage verglichen mit jener der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 (Statistisches Bundesamt 26.04.2021) in 20-Jahres-Blöcken.

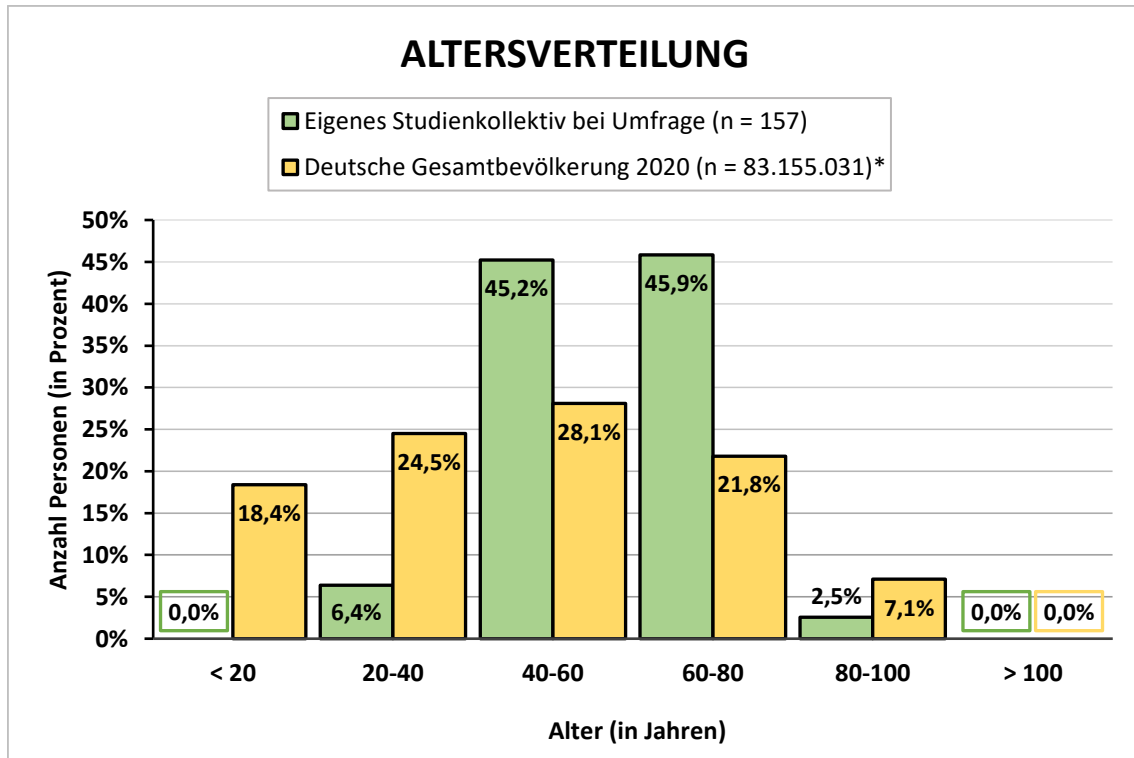


Abbildung 6: Altersverteilung des eigenen Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Umfrage im Vergleich mit jener der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2020 (*Deutsche Gesamtbevölkerung 2020: Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011; Statistisches Bundesamt 26.04.2021)

3.1.5 Body-Mass-Index (BMI)

Neben der Berechnung des aktuellen BMI (Körpergewicht in kg / Körpergröße in m²) wurde dieser auch retrospektiv für den Zeitpunkt des Beginns der DAA-Therapie bestimmt. Für den Zeitpunkt des Beginns der DAA-Therapie konnte bei 17, für den Zeitpunkt der Umfrage bei 8 der teilnehmenden Patienten aufgrund fehlender Daten der BMI nicht errechnet werden.

Die BMI-Werte bei DAA-Therapiebeginn bewegten sich zwischen 17,75 kg/m² und 44,55 kg/m². Der Median betrug zu diesem Zeitpunkt 25,07 kg/m² (IQR: 22,60–27,55 kg/m²).

Zum Zeitpunkt der Umfrage betrug der minimale BMI 15,75 kg/m², der maximale BMI 47,70 kg/m² und der Median 25,77 kg/m² (IQR: 23,05–28,46 kg/m²). Es besteht somit eine statistisch signifikante Zunahme des BMI zwischen den oben genannten Zeitpunkten (Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben: n = 135; z = 2,111; p = 0,035).

In Abbildung 7 wird die Verteilung des BMI bei DAA-Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Umfrage dargestellt.

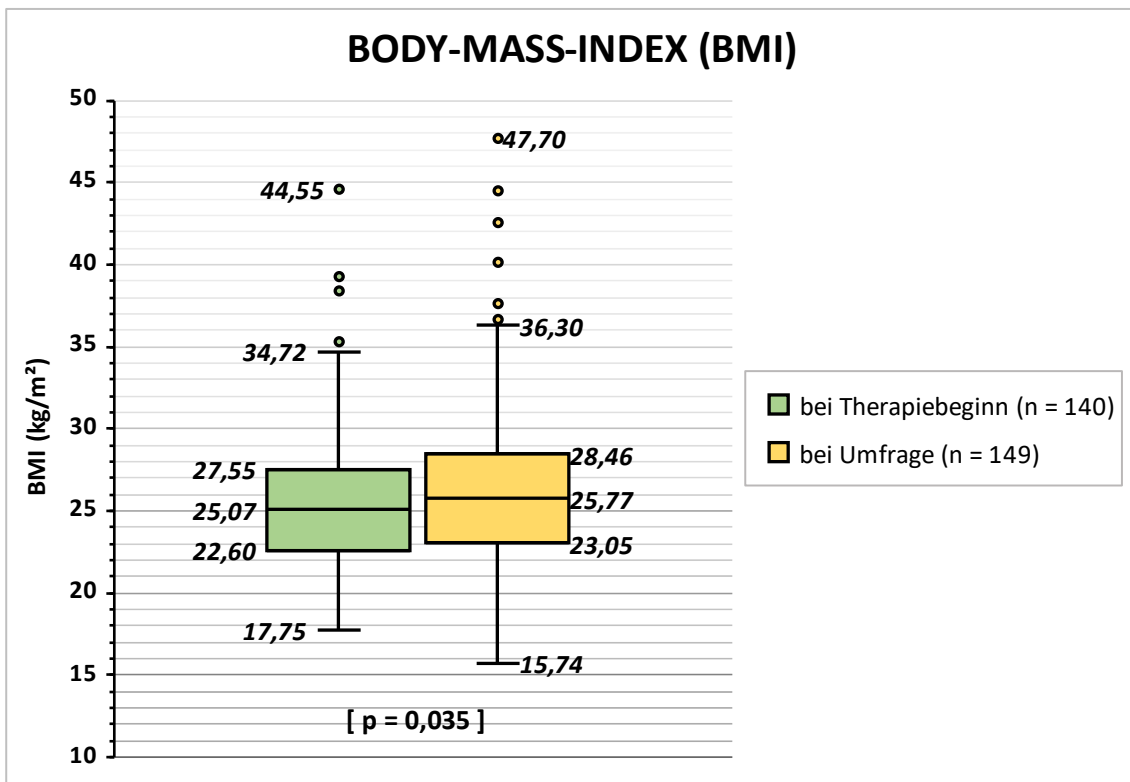


Abbildung 7: BMI bei DAA-Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Umfrage
 (Box: Median, IQR: 3. Quartil (Q3) – 1. Quartil (Q1); Whiskers: kleinster Wert innerhalb $Q1 - 1,5 \times IQR$ / größter Wert innerhalb $Q3 + 1,5 \times IQR$; sonstige Punkte: Ausreißer; [p = 0,035])

Tabelle 5 zeigt allgemeine Daten bezüglich des BMI und die Einteilung der Patienten anhand der WHO-Gewichtsklassifikation für Erwachsene (WHO 2000).

Tabelle 5: BMI bei DAA-Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Umfrage – Allgemeine Daten und Einteilung der Patienten anhand der WHO-Gewichtsklassifikation für Erwachsene

		Bei DAA-Therapiebeginn	Bei Umfrage
Auswertbar	n (%)	140 (89,2)	149 (94,9)
Nicht auswertbar	n (%)	17 (10,8)	8 (5,1)
BMI (kg/m ²)	Min. / Max.	17,75 / 44,55	15,75 / 47,70
	Median	25,07	25,77
	IQR	22,60–27,55	23,05–28,46
Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m ²)	n (%)	1 (0,7)	2 (1,3)
Normalgewicht (BMI 18,5–24,9 kg/m ²)	n (%)	63 (45,0)	59 (39,6)
Übergewicht (BMI 25,0–29,9 kg/m ²)	n (%)	54 (38,6)	63 (42,3)
Adipositas (BMI ≥ 30,0 kg/m ²)	n (%)	22 (15,7)	25 (16,8)
Adipositas Grad I (BMI 30,0–34,9 kg/m ²)	n (%)	16 (11,4)	17 (11,4)
Adipositas Grad II (BMI 35,0–39,9 kg/m ²)	n (%)	5 (3,6)	4 (2,7)
Adipositas Grad III (BMI ≥ 40,0 kg/m ²)	n (%)	1 (0,7)	4 (2,7)

3.2 Studienkollektiv – Erkrankungen und Therapien

Zu Beginn der DAA-Therapie lagen neben der chronischen Hepatitis C bei 124 (79,0 %) Patienten weitere Erkrankungen vor. Davon litten 46 Patienten an einer, 29 an zwei, 24 an drei und 25 an mehr als drei zusätzlichen Erkrankungen. Die maximale Anzahl zusätzlicher Vorerkrankungen pro Person betrug 8 (siehe Tabelle 6).

Zum Umfragezeitpunkt waren bei 130 (82,8 %) Patienten weitere Erkrankungen bekannt. Davon litten 38 Patienten an einer, 34 an zwei, 21 an drei und 37 an mehr als drei zusätzlichen Erkrankungen. Die maximale Anzahl bestehender Erkrankungen pro Person betrug weiterhin 8 (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Anzahl chronischer Erkrankungen je Patient (ohne Hepatitis C)

Anzahl chronischer Erkrankungen je Patient (ohne Hepatitis C)		Bei DAA-Therapiebeginn	Bei Umfrage
Min. / Max.		0 / 8	0 / 8
0	n (%)	33 (21,0)	27 (17,2)
1	n (%)	46 (29,3)	38 (24,2)
2	n (%)	29 (18,5)	34 (21,7)
3	n (%)	24 (15,3)	21 (13,4)
> 3	n (%)	25 (15,9)	37 (23,6)

Eine detaillierte Auflistung der häufigsten chronischen Erkrankungen (ohne Hepatitis C) findet sich in den Kapiteln 3.2.2 bis 3.2.4.

3.2.1 Hepatitis C

Alle in diesem Unterkapitel aufgeführten Daten bezüglich der Hepatitis C beziehen sich auf den Zeitpunkt des Beginns der DAA-Therapie.

Eine Reinfektion war zum Zeitpunkt der Umfrage keinem der teilnehmenden Patienten bekannt.

Genotypen

Bei den Studienteilnehmern konnten vor Beginn der DAA-Therapie die HCV-Genotypen 1 bis 5 nachgewiesen werden, wobei Genotyp 1 am häufigsten vorlag.

Tabelle 7 sowie Abbildung 8 zeigen die Verteilung der HCV-Genotypen im Studienkollektiv.

Tabelle 7: Verteilung der HCV-Genotypen im Studienkollektiv

HCV-Genotyp	Patienten n (%)
1 (nicht weiter klassifiziert)	2 (1,3)
1a	42 (26,8)
1b	76 (48,4)
2a/b	7 (4,5)
3a/b	20 (12,7)
4	9 (5,7)
5	1 (0,6)
6	0 (0,0)
7	0 (0,0)

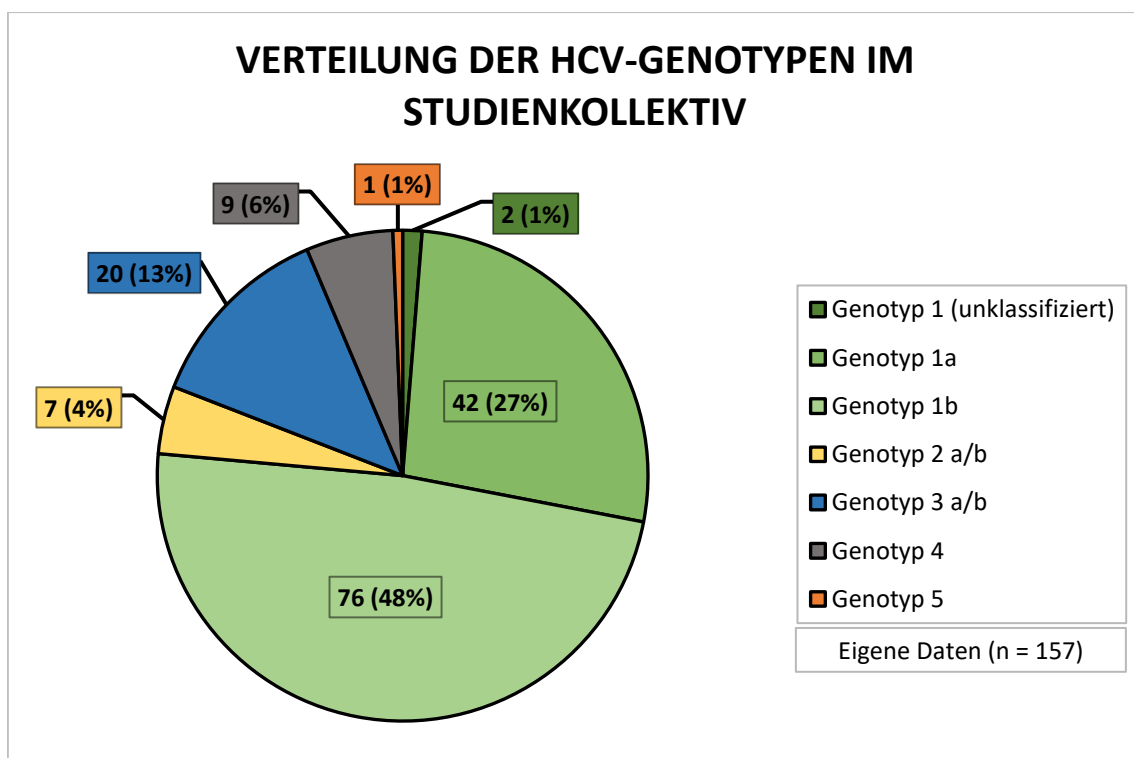


Abbildung 8: Verteilung der HCV-Genotypen im Studienkollektiv

Vortherapie

86 (54,8 %) der teilnehmenden Patienten hatten bereits eine Vortherapie ihrer Hepatitis C durchlaufen, 71 (45,2 %) waren zu DAA-Therapiebeginn hinsichtlich ihrer HCV-Erkrankung therapienaiv.

Therapieregime

111 (70,7 %) Patienten wurden nur mittels DAA antiviral therapiert, 46 (29,3 %) erhielten zusätzlich Ribavirin (Dosisbereich: 400–1200 mg pro Tag).

Tabelle 8 zeigt die genaue Auflistung der einzelnen DAA-Therapieregime und die Häufigkeit deren Anwendung.

Tabelle 8: Verteilung der HCV-Therapieregime auf die einzelnen Patienten

HCV-Therapieregime	Patienten n (%)
Sofosbuvir/Ledipasvir	45 (28,7)
Sofosbuvir/Daclatasvir	35 (22,3)
Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin	18 (11,5)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir	11 (7,0)
Sofosbuvir/Simeprevir	8 (5,1)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir + Ribavirin	8 (5,1)
Sofosbuvir + Ribavirin	6 (3,8)
Sofosbuvir/Daclatasvir + Ribavirin	6 (3,8)
Sofosbuvir/Velpatasvir	6 (3,8)
Elbasvir/Grazoprevir	5 (3,2)
Sofosbuvir/Simeprevir + Ribavirin	4 (2,5)
Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirin	3 (1,9)
Elbasvir/Grazoprevir/Sofosbuvir + Ribavirin	1 (0,6)
Glecaprevir/Pibrentasvir	1 (0,6)

Anhaltende Viruselimination (SVR)

Bei allen Studienteilnehmern konnte 12 Wochen (SVR 12) beziehungsweise 24 Wochen (SVR 24) nach Beendigung der DAA-Therapie eine anhaltende Viruselimination (SVR) nachgewiesen werden.

76 (48,4 %) Patienten nahmen beide Kontrolltermine, 77 (49,0 %) nur den nach 12 Wochen und 4 (2,5 %) nur den nach 24 Wochen wahr.

Externe Nachkontrolle der HCV-RNA

84 (53,5 %) Patienten versicherten, dass bei ihnen ein Jahr nach DAA-Therapieende eine externe Nachkontrolle der HCV-RNA stattgefunden habe. Davon berichteten 58 (36,9 %), dass diese negativ ausgefallen sei. 26 (16,6 %) machten keine Angaben zum Untersuchungsergebnis. Positive Untersuchungsergebnisse beziehungsweise ein Rezidiv der Hepatitis C wurden nicht berichtet. 50 (31,8 %) Patienten gaben an, dass keine Kontrolle durchgeführt wurde und 19 (12,1 %), dass sie nicht wüssten, ob die Untersuchung erfolgt sei. In 4 (2,5 %) Fällen war aufgrund einer unzureichenden Beantwortung der Fragebögen keine Auswertung möglich.

Eine detaillierte Auflistung hierzu findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Externe Nachkontrolle der HCV-RNA

	Patienten n (%)
Auswertbar	153 (97,5)
Nicht auswertbar	4 (2,5)
Untersuchung erfolgt	84 (53,5)
HCV-RNA negativ	58 (36,9)
HCV-RNA positiv	0 (0,0)
Untersuchung erfolgt, keine Angabe zum Ergebnis	26 (16,6)
Untersuchung nicht erfolgt	50 (31,8)
Untersuchungsdurchführung fraglich	19 (12,1)

3.2.2 Folgeerkrankungen und Komplikationen der chronischen Hepatitis C sowie weitere Hepatopathien

Zu Beginn ihrer DAA-Therapie litten 32 (20,4 %) Patienten zusätzlich zu ihrer chronischen Hepatitis C an weiteren Hepatopathien oder waren in der Vorgeschichte an einer solchen erkrankt.

91 (58,0 %) Patienten berichteten, dass zu diesem Zeitpunkt bereits Folgeerkrankungen der chronischen Hepatitis C beziehungsweise daraus resultierende Komplikationen bestanden hätten oder bis dahin passager aufgetreten seien.

Zwischen dem Ende der DAA-Therapie und der Umfrage wurden keine neuen Hepatopathien diagnostiziert.

19 (12,1 %) Patienten gaben jedoch an, dass in diesem Zeitraum Folgeerkrankungen oder Komplikationen der chronischen Hepatitis C aufgetreten seien.

Tabelle 10 zeigt parallel zur Hepatitis C bestehende Hepatopathien sowie deren Häufigkeit.

Tabelle 10: Hepatopathien (ohne Hepatitis C) bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer

Hepatopathien (ohne Hepatitis C)		Vor/bei DAA-Therapiebeginn	Neu seit DAA-Therapie
Gesamt	n (%)	32 (20,4)	0 (0,0)
Hepatitis A (ausgeheilt)	n (%)	5 (3,2)	0 (0,0)
Hepatitis B (ausgeheilt)	n (%)	22 (14,0)	0 (0,0)
Hepatitis B (chronisch aktiv)	n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)
Steatosis hepatis	n (%)	9 (5,7)	0 (0,0)
Sonstige	n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)

In Tabelle 11 werden Folgeerkrankungen oder Komplikationen der chronischen Hepatitis C sowie deren Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 11: Folgeerkrankungen oder Komplikationen der chronischen Hepatitis C bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer

Folgeerkrankungen oder Komplikationen der chronischen Hepatitis C		Vor/bei DAA-Therapiebeginn	Neu seit DAA-Therapie
Gesamt	n (%)	91 (58,0)	19 (12,1)
Leberfibrose (FibroScan®)	n (%)	37 (23,6)	0 (0,0)
Leberzirrhose (gesamt)	n (%)	47 (29,9)	1 (0,6)
Leberzirrhose Child A	n (%)	37 (23,6)	0 (0,0)
Leberzirrhose Child B	n (%)	6 (3,8)	0 (0,0)
Leberzirrhose Child C	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberzirrhose (nicht weiter klassifiziert)	n (%)	4 (2,5)	1 (0,6)
Aszites (stattgehabt)	n (%)	1 (0,6)	4 (2,5)
Ösophagusvarizen	n (%)	11 (0,7)	4 (2,5)
Ösophagusvarizenblutung (stattgehabt)	n (%)	4 (2,5)	1 (0,6)
Hepatische Enzephalopathie (stattgehabt)	n (%)	0 (0,0)	15 (9,6)
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	n (%)	6 (3,8)	3 (1,9)

3.2.3 Diabetes mellitus

Da, wie in Kapitel 1.4 bereits dargelegt, bei an chronischer Hepatitis C erkrankten Patienten eine erhöhte Inzidenz für Diabetes mellitus beobachtet wurde, erfolgt hier diesbezüglich eine gesonderte Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs.

Zu Beginn der DAA-Therapie war bei 14 (8,9 %) Patienten ein Diabetes mellitus bekannt. Davon waren 7 (50,0 %) Patienten männlichen und 7 (50,0 %) Patienten weiblichen Geschlechts. Die Altersspanne betrug 49 bis 77 Jahre (Median: 62 Jahre IQR: 56–70 Jahre). 1 Patient litt an Diabetes mellitus Typ 1, die restlichen 13 Patienten an Diabetes mellitus Typ 2.

Zum Zeitpunkt der Umfrage waren 21 (13,4 %) Patienten an einem Diabetes mellitus erkrankt. Davon waren 13 (61,9 %) Patienten männlichen und 8 (38,1 %) Patienten weiblichen Geschlechts. Die Altersspanne betrug 51 bis 79 Jahre (Median: 62 Jahre, IQR: 58–74 Jahre).

Von diesen litt weiterhin 1 Patient an einem Diabetes mellitus Typ 1 und die verbleibenden 20 an einem Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Tabelle 12).

Die Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 erfolgte mit Insulin.

Von den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 erhielten bei DAA-Therapiebeginn 4 Insulin, 2 wurden mit oralen Antidiabetika therapiert und 7 konnten diätetisch behandelt werden. Zum Zeitpunkt der Umfrage wurden 4 der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulin behandelt, 6 erhielten orale Antidiabetika und die verbleibenden 10 waren diätetisch eingestellt (siehe Tabelle 12).

Die Anzahl der an Diabetes mellitus Erkrankten sowie deren Aufteilung auf die einzelnen Therapieformen bei DAA-Therapiebeginn und zum Umfragezeitpunkt ist zudem graphisch in Abbildung 9 dargestellt.

Tabelle 12: Diabetes mellitus (Anzahl Patienten, Alter, Geschlecht, Diabetes-Typ und Therapie)

			Vor-/bei DAA- Therapiebeginn	Bei Umfrage
Alter (in Jahren)		Min. / Max.	49 / 77	51 / 79
		Median	62	62
		IQR	56–70	58–74
Geschlecht	männlich	n (%)	7 (50,0)	13 (61,9)
	weiblich	n (%)	7 (50,0)	8 (38,1)
Typ	1 und 2 (Gesamt)	n (%)	14 (8,9)	21 (13,4)
	1	n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)
	2	n (%)	13 (8,3)	20 (12,7)
Therapie	Insulin	n (%)	5 (3,2)	5 (3,2)
	Orale Antidiabetika	n (%)	2 (1,3)	6 (3,8)
	Diätetische Therapie	n (%)	7 (4,5)	10 (6,4)

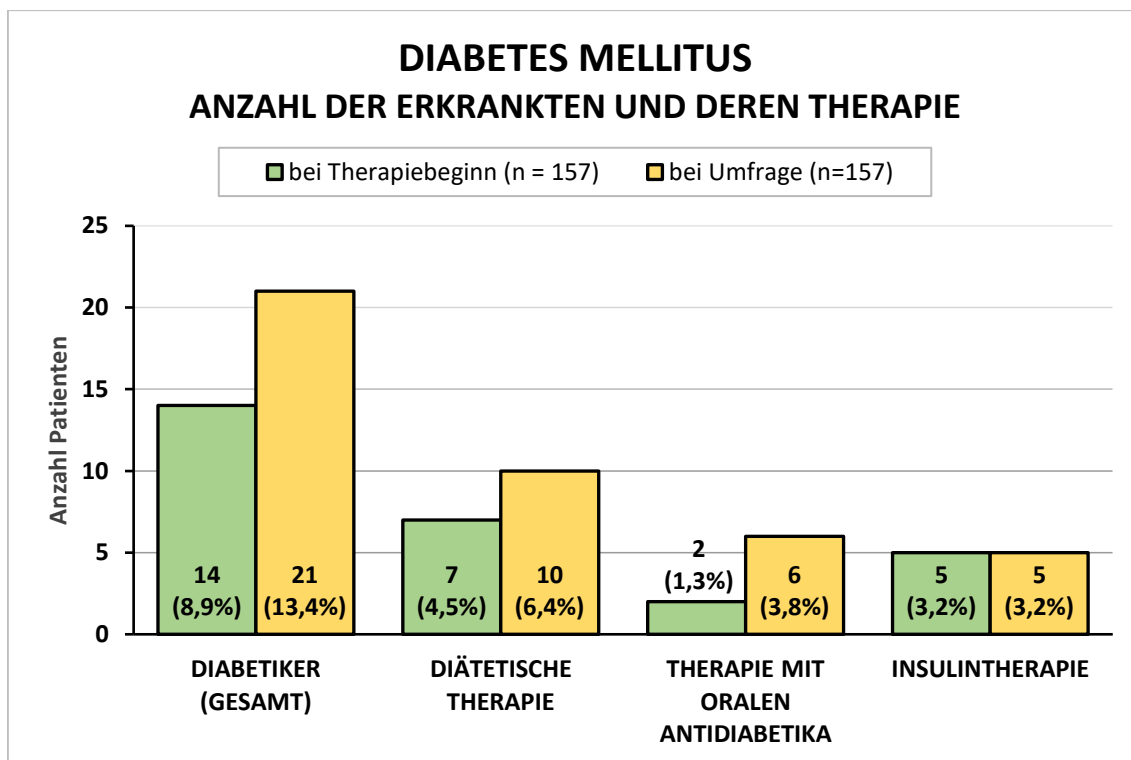


Abbildung 9: Diabetes mellitus – Anzahl der Erkrankten und deren Therapie

Von den 4 Patienten, die bereits vor Beginn der DAA-Therapie an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt und mit Insulin behandelt worden waren, erhielten zum Zeitpunkt der Umfrage 3 Patienten weiterhin Insulin, während 1 Patient angab, nur noch diätetisch behandelt zu werden. Beide Patienten, welche bei DAA-Therapiebeginn mit oralen Antidiabetika behandelt wurden, erhielten auch bei Umfrage orale Antidiabetika.

Von den 7 Patienten, deren Diabetes mellitus Typ 2 bei DAA-Therapiebeginn diätetisch eingestellt war, bedurften 6 Patienten bei Umfrage weiterhin keiner medikamentösen Therapie. Bei einem Patienten war inzwischen eine orale antidiabetische Behandlung erforderlich geworden (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Antidiabetische Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (Diagnosestellung vor DAA-Therapiebeginn)

Therapie	Therapieform		Patienten n
	Bei DAA-Therapiebeginn	Bei Umfrage	
Unverändert	Diätetische Therapie	Diätetische Therapie	6
	Orale Antidiabetika	Orale Antidiabetika	2
	Insulintherapie	Insulintherapie	3
Eskalation	Diätetische Therapie	Orale Antidiabetika	1
Deeskalation	Insulintherapie	Diätetische Therapie	1

Hinsichtlich des BMI der Diabetiker konnte zwischen DAA-Therapiebeginn und Umfrage keine signifikante Veränderung festgestellt werden (Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben: $n = 18$; $z = -0,259$; $p = 0,796$).

Bezüglich detaillierterer Informationen siehe Tabelle 14.

Tabelle 14: BMI der Patienten mit Diabetes mellitus

		Bei DAA-Therapiebeginn	Bei Umfrage
Auswertbar	n	18	21
Nicht auswertbar	n	3	0
BMI (kg/m ²)	Min. / Max.	18,94 / 38,67	17,97 / 44,46
	Median	27,05	28,13
	IQR	24,14–29,80	23,63–30,07

3.2.4 Sonstige nicht leberassoziierte Erkrankungen

Zu Beginn der DAA-Therapie litten insgesamt 119 (75,8 %) Patienten an nicht leberassoziierten Erkrankungen (inklusive Diabetes mellitus) oder waren in der Vorgeschichte an solchen erkrankt.

Zwischen dem Ende der DAA-Therapie und der Umfrage waren bei 47 (29,9 %) Patienten nicht leberassoziierte Erkrankungen neu aufgetreten.

In Tabelle 15 werden die häufigsten dieser Erkrankungen aufgeführt (ausgenommen Unter- und Übergewicht, siehe hierzu Tabelle 5).

Tabelle 15: Nicht leberassoziierte Erkrankungen bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer

Nicht leberassoziierte Erkrankungen		Vor/bei DAA-Therapiebeginn	Neu seit Ende der DAA-Therapie
Gesamt	n (%)	119 (75,8)	47 (29,9)
Alkoholabusus (stattgehabt)	n (%)	9 (5,7)	0(0,0)
Alkoholabusus (aktiver Konsum)	n (%)	0(0,0)	0(0,0)
Apoplex (stattgehabt)	n (%)	3 (1,9)	0(0,0)
Arterielle Hypertonie	n (%)	38 (24,2)	1 (0,6)
Depressionen	n (%)	5 (3,2)	7 (4,5)
Diabetes mellitus	n (%)	14 (8,9)	7 (4,5)
Myokardinfarkt (stattgehabt)	n (%)	2 (1,3)	3 (1,9)
Humanes Immundefizienz Virus (HIV)	n (%)	3 (1,9)	0(0,0)
Onkologische Erkrankungen	n (%)	6 (3,8)	1 (0,6)
Polytoxikomanie (stattgehabt)	n (%)	25 (15,9)	0(0,0)
Polytoxikomanie (aktiver Konsum)	n (%)	0(0,0)	0(0,0)

3.2.5 Operationen

Zu Beginn der DAA-Therapie waren 43 (27,4 %) Patienten voroperiert. Hiervon hatten 7 eine Lebertransplantation und 2 eine Nierentransplantation erhalten. Die maximale Anzahl an Voroperationen pro Patient betrug 8.

Zwischen dem Ende der DAA-Therapie und der Umfrage benötigten 14 (8,9 %) Patienten einen operativen Eingriff, wobei bei einem Patienten eine Lebertransplantation notwendig geworden war. Die maximale Anzahl an Operationen pro Patient belief sich während dieser Zeitspanne auf 4.

3.2.6 Medikation (ohne DAA)

Bei DAA-Therapiebeginn wurden 81 (51,6 %) Patienten zusätzlich zu ihrer DAA-Therapie täglich medikamentös behandelt. Zum Umfragezeitpunkt benötigten 98 (62,4 %) Patienten eine Medikation.

Es besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied (Veränderungstest nach McNemar bei verbundenen Stichproben: $n = 153$; Chi-Quadrat = 9,031; $p = 0,003$).

Zu Beginn ihrer DAA-Therapie erhielten 19 Patienten täglich einen weiteren Wirkstoff. 14 Patienten benötigten zusätzlich zwei, 12 drei und 36 mehr als drei unterschiedliche Wirkstoffe. Die maximale Anzahl täglich eingenommener unterschiedlicher Wirkstoffe betrug 13 (siehe Tabelle 16).

Zum Zeitpunkt der Umfrage wurden 21 Patienten täglich mit einem Wirkstoff, 22 mit zwei, 12 mit drei und 43 mit mehr als drei unterschiedlichen Wirkstoffen therapiert. Die maximale Menge täglich eingenommener unterschiedlicher Wirkstoffe belief sich auf 10 (siehe Tabelle 16).

Hinsichtlich der Anzahl der täglich eingenommenen Wirkstoffe besteht zwischen DAA-Therapiebeginn und dem Umfragezeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied (Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben: $n = 153$; $z = 2,850$; $p = 0,004$).

Zum Zeitpunkt des DAA-Therapiebeginns war in einem Fall, bei Umfrage in drei Fällen die genaue Medikation nicht eruierbar (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Anzahl täglich verabreichter unterschiedlicher pharmazeutischer Wirkstoffe je Patient (ohne DAA)

		Bei-DAA- Therapiebeginn	Bei Umfrage
Auswertbare Fälle	n (%)	156 (99,4)	154 (98,1)
Nicht auswertbare Fälle	n (%)	1 (0,6)	3 (1,9)
Wirkstoffe (Anzahl)	Min. / Max.	0 / 13	0 / 10
	0	n (%)	75 (47,8)
	1	n (%)	56 (35,7)
	2	n (%)	19 (12,1)
	3	n (%)	14 (8,9)
	> 3	n (%)	12 (7,6)
			36 (22,9)
			43 (27,4)

Eine Auflistung der täglich neben DAA am häufigsten verabreichten pharmazeutischen Wirkstoffgruppen zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Täglich verabreichte pharmazeutische Wirkstoffgruppen (ohne DAA) bezogen auf die Anzahl der Studienteilnehmer

Arzneiliche Wirkstoffgruppen		Bei DAA- Therapiebeginn	Bei Umfrage
Auswertbare Fälle	n (%)	156 (99,4)	154 (98,1)
Nicht auswertbare Fälle	n (%)	1 (0,6)	3 (1,9)
Antidepressiva	n (%)	9 (5,7)	9 (5,7)
Antidiabetika	n (%)	7 (4,5)	11 (7,0)
Antihypertensiva	n (%)	36 (22,9)	48 (30,6)
Antikoagulantien	n (%)	4 (2,5)	12 (7,6)
Betablocker	n (%)	34 (21,7)	36 (22,9)
Diuretika	n (%)	26 (16,6)	25 (15,9)
Immunsuppressiva (inklusive Cortison)	n (%)	14 (8,9)	18 (11,5)
Opiate (zur Substitutionstherapie)	n (%)	9 (5,7)	9 (5,7)
Protonenpumpeninhibitoren	n (%)	25 (15,9)	23 (14,6)
Levothyroxin	n (%)	18 (11,5)	24 (15,3)
Statine	n (%)	10 (6,4)	10 (6,4)
Thrombozytenaggregationsinhibitoren	n (%)	15 (9,6)	20 (12,7)

3.2.7 Krankenhausaufenthalte zwischen Ende der DAA-Therapie und der Umfrage

42 (26,8 %) Patienten gaben an, sich seit Beendigung ihrer DAA-Therapie mindestens einer stationären Krankenhausbehandlung unterzogen zu haben.

Bei 3 der oben genannten 42 Patienten erfolgte mindestens ein stationärer Krankenhausaufenthalt aufgrund einer hepatischen Ursache.

Die maximale Anzahl stationärer Krankenhausaufenthalte je Patient betrug während dieses Zeitraumes 5.

3.3 Subjektives Befinden zum Umfragezeitpunkt

Zum Zeitpunkt der Umfrage gaben 60 (38,2 %) Patienten eine deutliche Verbesserung ihres subjektiven Befindens im Vergleich zu jenem vor Beginn ihrer DAA-Therapie an. 43 (27,4 %) Patienten berichteten, dass sich ihr Befinden etwas gebessert habe. 44 (28,0 %) Patienten bemerkten keinen Unterschied. 4 Patienten (2,5 %) gaben ein etwas schlechteres Befinden an und 2 (1,3 %) Patienten klagten über eine deutliche Verschlechterung.

In 4 (2,5 %) Fällen war eine Auswertung nicht möglich (siehe Abbildung 10).

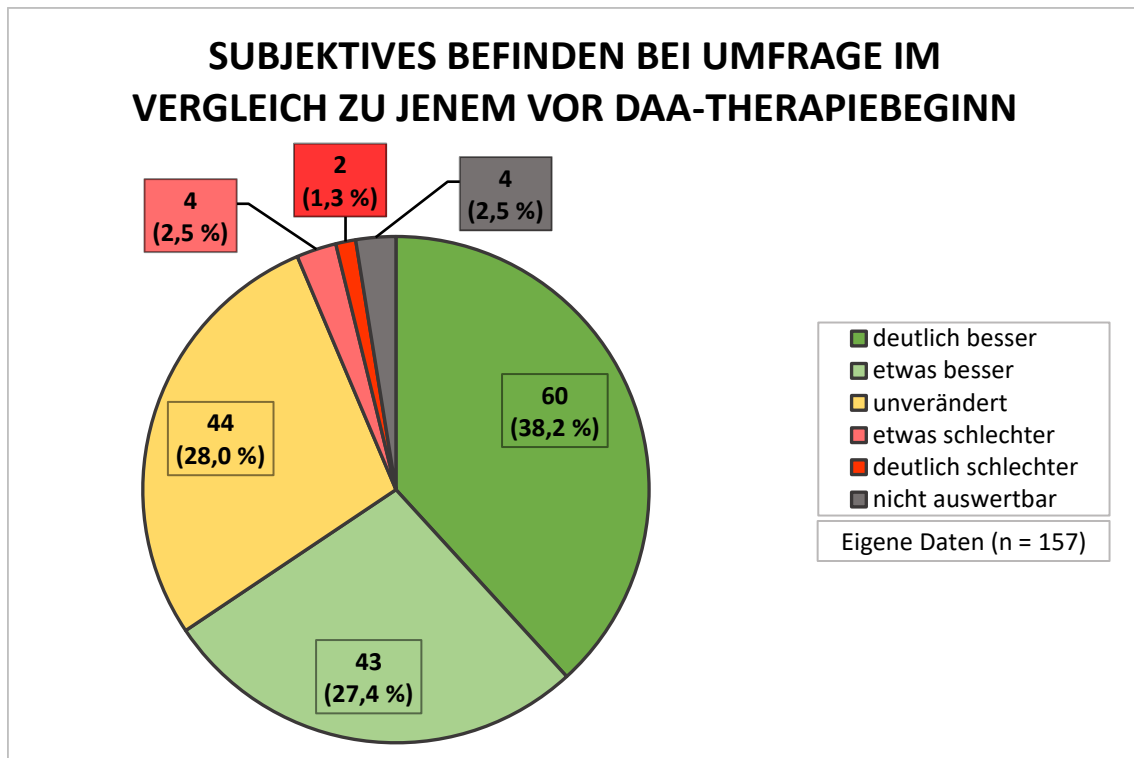


Abbildung 10: Subjektives Befinden bei Umfrage im Vergleich zum jenem vor DAA-Therapiebeginn

3.4 AUDIT-C bei Umfrage und Alkoholkonsum vor Beginn der DAA-Therapie

Zum Zeitpunkt der Umfrage ergab sich laut AUDIT-C bei 3 (1,9 %) Frauen und 10 (6,4 %) Männern ein Hinweis auf ein alkoholbezogenes Problem. Bei 142 (90,4 %) Patienten fand sich kein entsprechender Anhalt. In 2 Fällen waren die Angaben nicht verwertbar (siehe Abbildung 11).

Die Frage, ob sie vor Heilung der Hepatitis C Alkohol getrunken hätten, negierten 72 (45,9 %) Patienten. 16 (10,2 %) Patienten gaben diesbezüglich einen im Vergleich zum Umfragezeitpunkt selteneren, 43 (27,4 %) einen vergleichbaren und 20 (12,7 %) einen häufigeren Alkoholkonsum an. In 6 (3,8 %) Fällen war die Auswertung nicht möglich (siehe Abbildung 12).

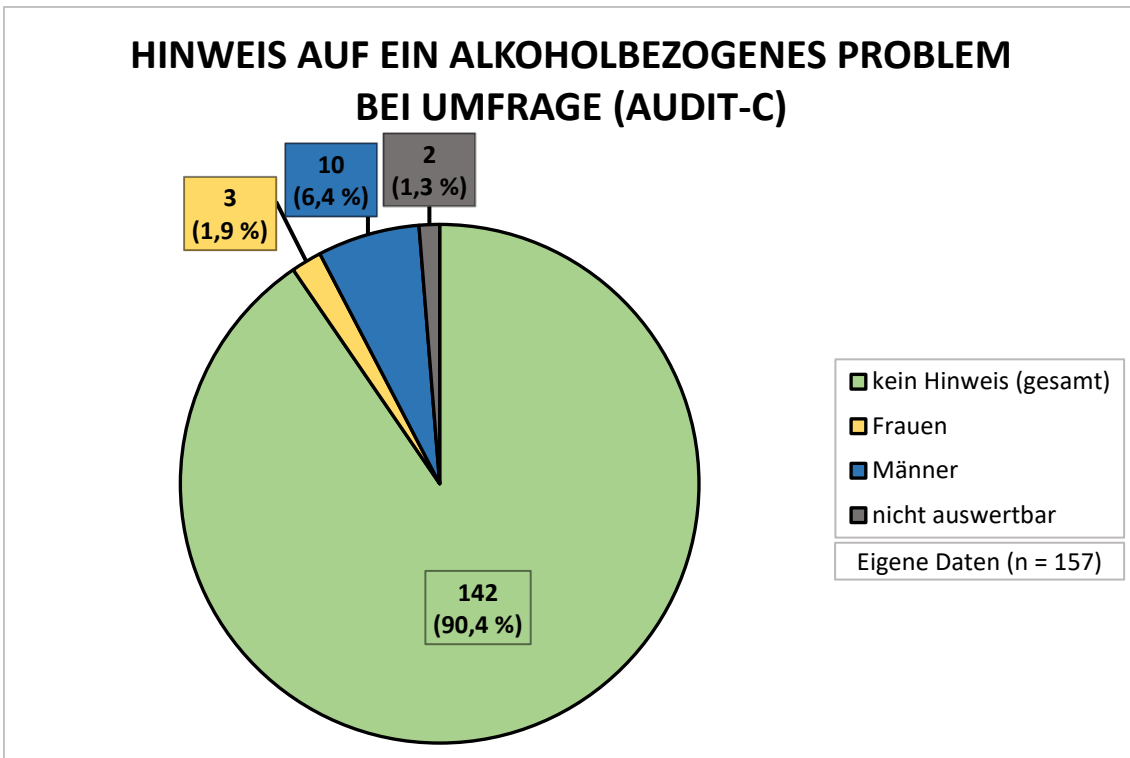


Abbildung 11: Hinweis auf ein alkoholbezogenes Problem bei Umfrage (AUDIT-C)

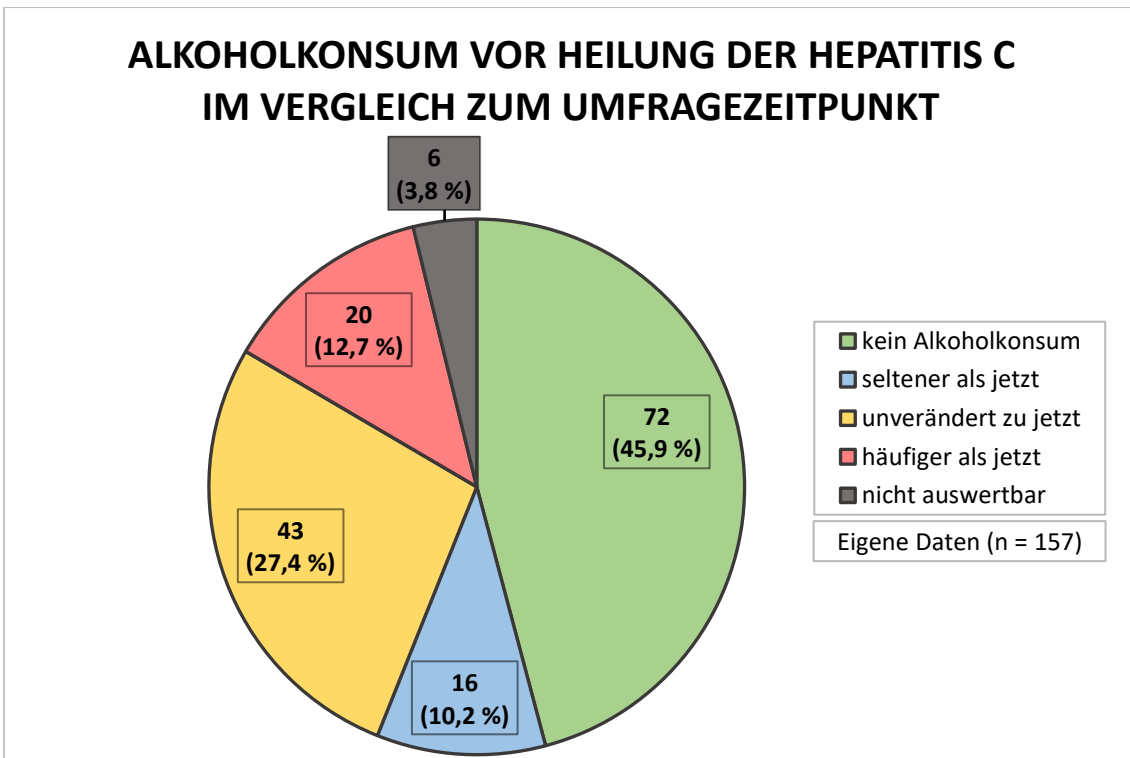


Abbildung 12: Alkoholkonsum vor Heilung der Hepatitis C im Vergleich zum Umfragezeitpunkt

3.5 CLDQ-D

Der CLDQ-D dient der Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität leber-erkrankter Patienten, wobei höhere Punktzahlen mit einer höheren Lebensqualität assoziiert sind. Weitergehende Informationen hierzu siehe Kapitel 2.2.2.

In diesem Fragebogen ergab sich ein durchschnittlicher Gesamtwert von 5,77 (SD: 0,94) Punkten. In den einzelnen Subskalen konnten im Durchschnitt folgende Punktzahlen erreicht werden:

- Abdominelle Symptome: 6,02 (SD: 1,16)
- Müdigkeit: 5,09 (SD: 1,45)
- Systemische Symptome: 5,78 (SD: 1,09)
- Aktivität: 6,19 (SD: 1,03)
- Emotionale Funktionen: 5,59 (SD: 1,15)
- Sorgen: 6,29 (SD: 0,92)

Verglichen mit der Referenzgruppe (Deutsche Stichprobe für Patienten ohne Leberzirrhose, „Table 5“; Häuser et al. 2004, S. 603) erreichte unser Kollektiv sowohl im Gesamtwert als auch in allen Subskalen höhere Punktzahlen. Die Unterschiede zwischen beiden Kollektiven können sowohl für den Gesamtwert als auch für alle Subskalen, mit Ausnahme der Subskalen „Abdominelle Symptome“ und „Systemische Symptome“ als klinisch bedeutsam angesehen werden (siehe Tabelle 18).

Eine graphische Aufbereitung der Daten zeigt Abbildung 13.

Tabelle 18: CLDQ-D – Gesamtwert und Subskalen, Vergleich der eigenen Daten mit jenen der Referenzgruppe (*Referenzdaten: Ergebnisse der deutschen Stichprobe für Patienten ohne Leberzirrhose, „Table 5“ (Häuser et al. 2004, S. 603), **gemäß Auswertungsvorschrift Häuser et al.)

		Eigene Daten	Referenzdaten*	Unterschied klinisch bedeutsam**
Patienten	n	157	92	
Gesamtwert	MW (SD)	5,77 (0,94)	4,87 (1,28)	ja
Abdominelle Symptome	MW (SD)	6,02 (1,16)	5,36 (1,71)	nein
Müdigkeit	MW (SD)	5,09 (1,45)	4,12 (1,70)	ja
Systemische Symptome	MW (SD)	5,78 (1,09)	5,23 (1,33)	nein
Aktivität	MW (SD)	6,19 (1,03)	5,28 (1,55)	ja
Emotionale Funktionen	MW (SD)	5,59 (1,15)	4,75 (1,36)	ja
Sorgen	MW (SD)	6,29 (0,92)	4,90 (1,54)	ja

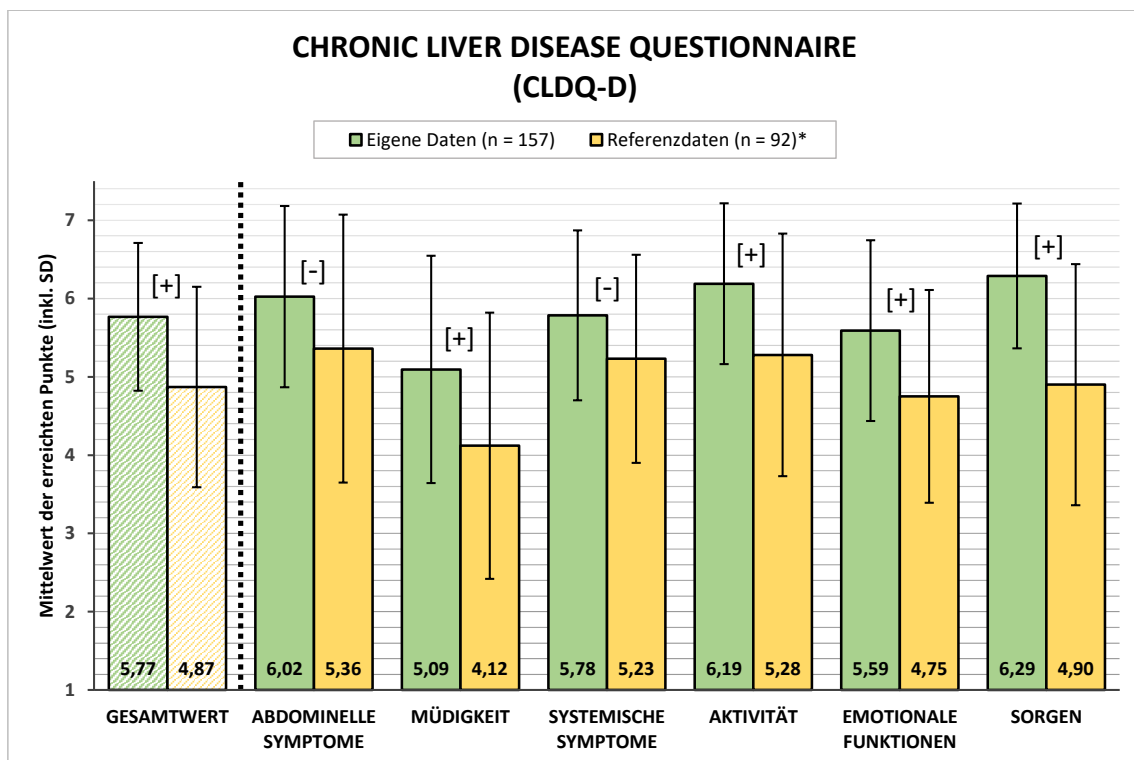


Abbildung 13: CLDQ-D – Ergebnisse für Gesamtwert und Subskalen, Vergleich der eigenen Daten mit jenen der Referenzgruppe (*Referenzdaten: Ergebnisse der deutschen Stichprobe für Patienten ohne Leberzirrhose, „Table 5“ (Häuser et al. 2004, S. 603), [+], [-] Unterschied klinisch bedeutsam, [-] Unterschied klinisch nicht bedeutsam)

3.6 WHODAS 2.0

Wie in Kapitel 2.2.3 dargelegt, dient der WHODAS 2.0 der Erfassung von Beschwerden oder Einschränkungen, wobei höhere Punktzahlen auf eine ausgeprägtere Symptomatik hinweisen.

Für den Gesamtwert des WHODAS 2.0 betrug der Median 6,25 Punkte (IQR: 2,08–20,83 Punkte), graphisch dargestellt in Abbildung 14.

Verglichen mit der Normpopulation des WHODAS 2.0-Handbuchs (Üstün et al. 2010a, S. 44) befindet sich das hier beobachtete Studienkollektiv zwischen den Perzentilen 73,3 und 78,1.

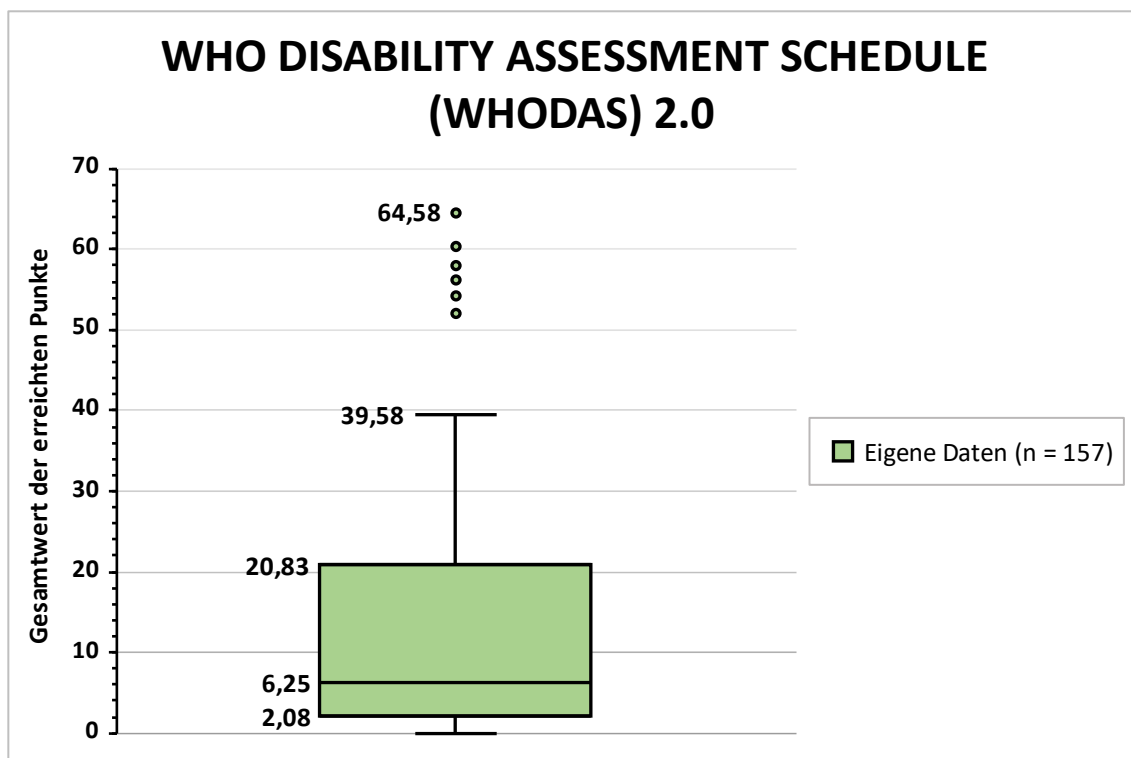


Abbildung 14: WHODAS 2.0 – Gesamtwert der erreichten Punkte (Skala 0–100)
(Box: Median, IQR: Q3 – Q1; Whiskers: kleinster Wert innerhalb Q1 – 1,5 × IQR / größter Wert innerhalb Q3 + 1,5 × IQR; sonstige Punkte: Ausreißer)

33 (21,0 %) Patienten erreichten 0 Punkte. 50 (31,8 %) bewegten sich im Bereich von 0,01 bis 9,9 Punkten, 31 (19,7 %) im Bereich von 10,0 bis 19,9 Punkten, 19 (12,1 %) im Bereich von 20,0 bis 29,9 Punkten, 14 (8,9 %) im Bereich von 30,0 bis 39,9 Punkten, 8 (5,1 %) im Bereich von 50,0 bis 59,9 Punkten und 2 (1,3 %) im Bereich von 60,0 bis 69,9 Punkten (siehe Abbildung 15).

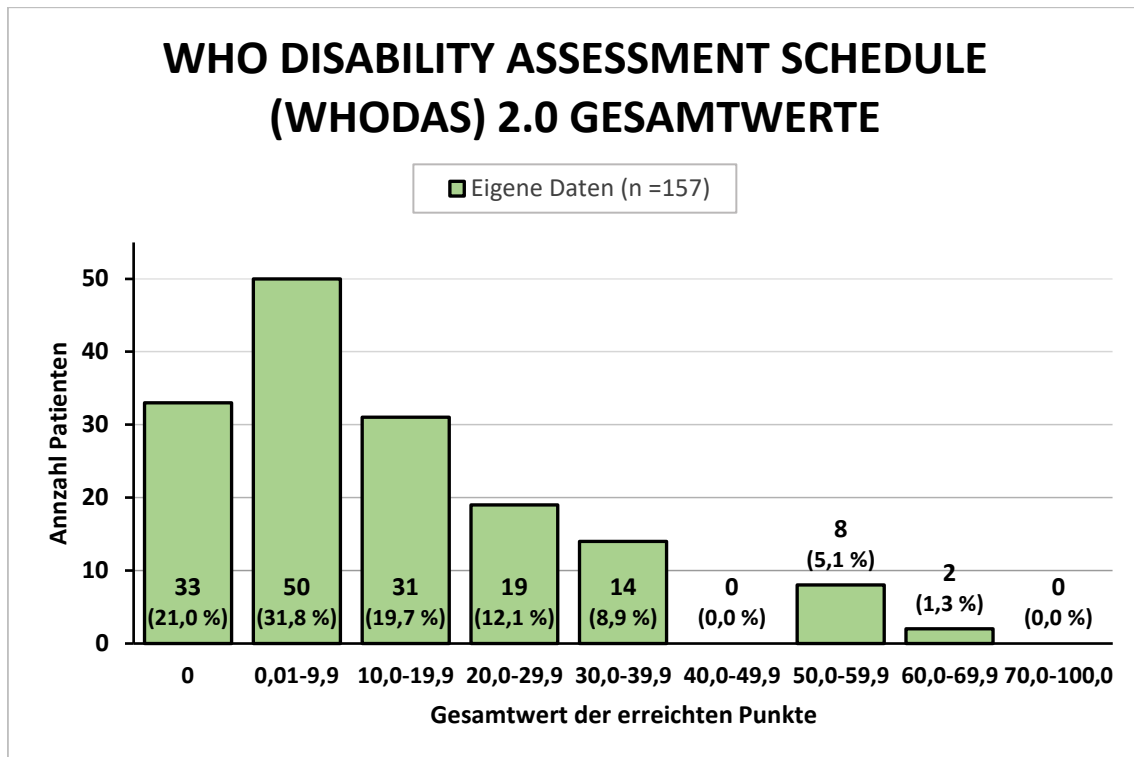


Abbildung 15: WHODAS 2.0 – Verteilung der erreichten Punkte

3.7 Korrelation von CLDQ-D und WHODAS 2.0

In der Korrelationsanalyse der Gesamtwerte von CLDQ-D und WHODAS 2.0 zeigte sich, dass hohe Werte im CLDQ-D (gleichbedeutend mit hoher Lebensqualität) in hohem Maße mit niedrigen Werten im WHODAS 2.0 (gleichbedeutend mit geringen Beschwerden oder Einschränkungen) einhergingen (Spearman-Rang-Korrelation: $n = 157$; Spearman-Rho = $-0,820$; $p < 0,0005$).

In Abbildung 16 wird diese Korrelation dargestellt.

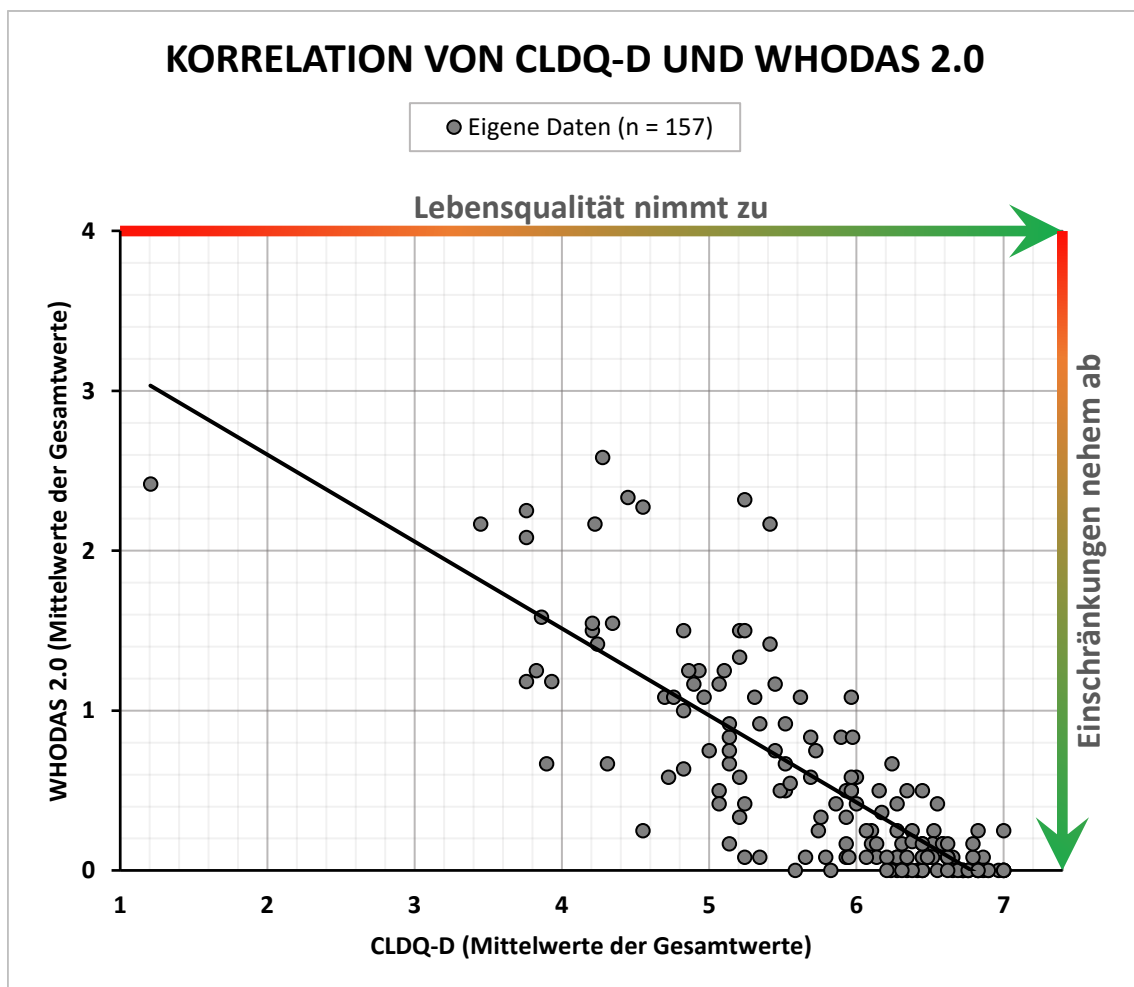


Abbildung 16: Korrelation der Gesamtwerte von CLDQ-D und WHODAS 2.0

3.8 Transiente Elastographie der Leber

Alle Angaben in diesem Unterkapitel beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf das Subkollektiv der Patienten ($n = 19$), welches zusätzlich zur Umfrage eine transiente Elastographie vor Beginn der DAA-Therapie und danach im Rahmen unserer Studie erhielt.

Im Anschluss an die Darstellung der Untersuchungsergebnisse erfolgt zur besseren Vergleichbarkeit mit dem Gesamtkollektiv auch eine Beschreibung dieses Subkollektivs hinsichtlich allgemeiner Patientendaten, HCV-Genotypen und der diesbezüglichen Therapie- regime sowie Folgeerkrankungen und Komplikationen der chronischen Hepatitis C und weiterer Hepatopathien.

3.8.1 Ergebnisse der transienten Elastographie im Verlauf

Bei den 19 Patienten, die im Rahmen dieser Studie eine erneute transiente Elastographie der Leber erhielten, bewegten sich die Werte der Lebersteifigkeit zu Beginn der DAA-Therapie zwischen 7,60 kPa und 37,40 kPa. Der Median der Lebersteifigkeit betrug 11,80 kPa (IQR: 8,30–17,25 kPa).

Zum Zeitpunkt der im Rahmen dieser Studie erneut durchgeführten transienten Elastographie lag der minimale Wert der Lebersteifigkeit bei 4,20 kPa, der maximale bei 15,70 kPa. Der Median betrug 7,40 kPa (IQR: 6,00–9,45 kPa).

Es besteht somit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten (Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben: $n = 19$; $z = -3,522$; $p < 0,0005$).

Bei 17 der 19 teilnehmenden Patienten konnte bei der aktuellen Untersuchung ein Rückgang der Lebersteifigkeit von minimal 0,50 kPa bis maximal 27,90 kPa festgestellt werden. In 2 Fällen zeigte sich eine Zunahme der Lebersteifigkeit von 0,90 kPa beziehungsweise 1,70 kPa. Der Median der Differenz für die Lebersteifigkeit aller teilnehmenden 19 Patienten zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten betrug 4,40 kPa (IQR: 1,65–9,15 kPa).

Tabelle 19 zeigt die Lebersteifigkeit bei DAA-Therapiebeginn und zum Umfragezeitpunkt sowie die Differenz zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten.

In Abbildung 17 ist die Lebersteifigkeit bei DAA-Therapiebeginn und bei Umfrage graphisch dargestellt.

Tabelle 19: Lebersteifigkeit (in kPa) bei DAA-Therapiebeginn und bei Umfrage sowie deren Differenz

		Bei DAA-Therapiebeginn	Bei Umfrage	Differenz
Patienten	n	19	19	
Min. / Max.	kPa	7,60 / 37,40	4,20 / 15,70	0,50 / 27,90
Median	kPa	11,80	7,40	4,40
IQR	kPa	8,30–17,25	6,00–9,45	1,65–9,15

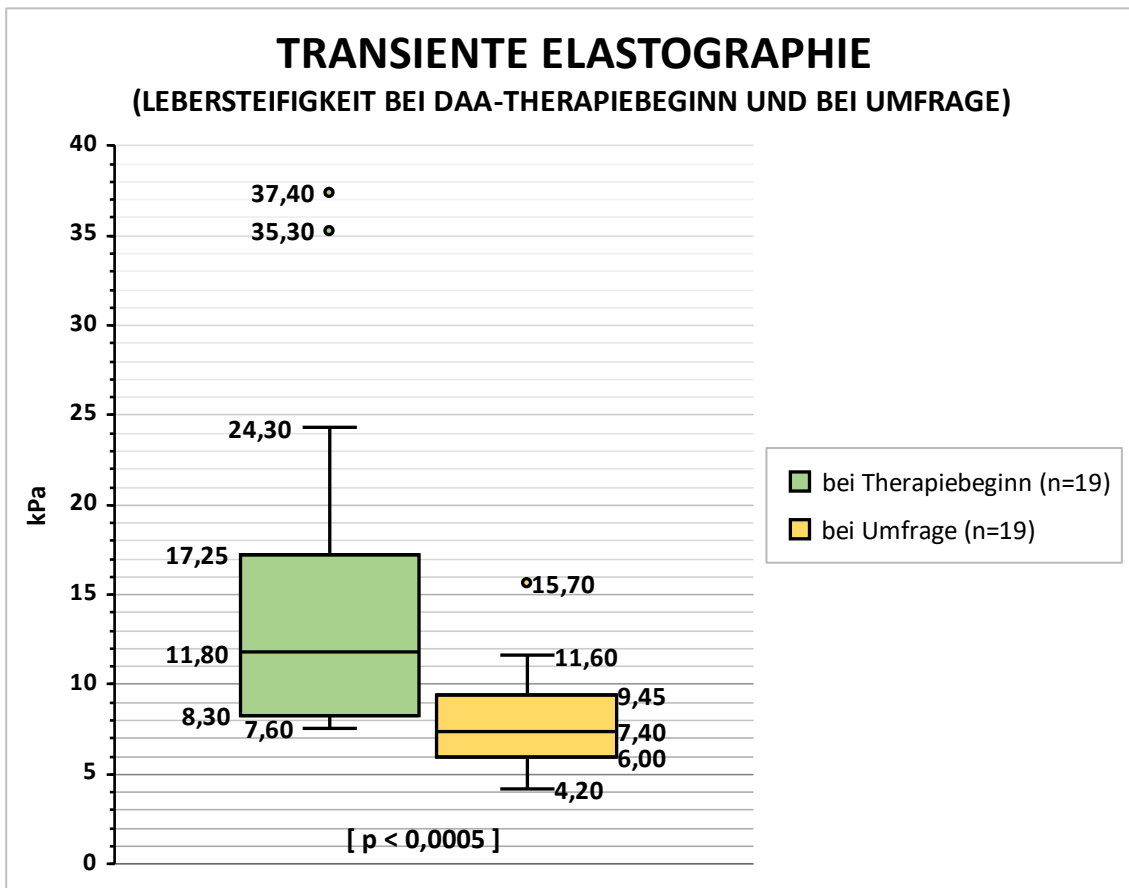


Abbildung 17: Transiente Elastographie – Lebersteifigkeit in (kPa) bei DAA-Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der Umfrage (Box: Median, IQR: Q3 – Q1, Whiskers: kleinster Wert innerhalb $Q1 - 1,5 \times IQR$ / größter Wert innerhalb $Q3 + 1,5 \times IQR$, sonstige Punkte: Ausreißer, [$p < 0,0005$])

3.8.2 Zeitlicher Abstand zwischen Ende der DAA-Therapie und erneuter transienter Elastographie

Der Median des Abstands zwischen dem Ende der DAA-Therapie und der erneuten transienten Elastographie der Leber lag bei 32 Monaten (IQR: 28–34 Monate).

Der kürzeste Abstand zwischen Beendigung der DAA-Therapie und der im Rahmen der Umfrage erneuten Untersuchung betrug 11,5 Monate (siehe hierzu auch Kapitel 3.1.2), der maximale Abstand 43 Monate.

Tabelle 20 zeigt eine genauere Aufschlüsselung des zeitlichen Abstands zwischen Therapieende und der erneuten transienten Elastographie der Leber

3.8.3 Altersverteilung zum Zeitpunkt der transienten Elastographie sowie Geschlechterverteilung

Die Altersspanne der Patienten des Subkollektivs reichte von 37 bis 86 Jahren bei einem Median von 57 Jahren (IQR: 52–65 Jahre). Siehe hierzu Tabelle 20.

13 (68,4 %) Patienten dieses Subkollektivs waren männlichen, 6 (31,6 %) weiblichen Geschlechts (siehe ebenfalls Tabelle 20).

Tabelle 20: Allgemeine Daten der Patienten des Subkollektivs mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter transienter Elastographie der Leber

		Total	
Abstand zwischen DAA-Therapieende und der erneuten transienten Elastographie (in Monaten)	Min. / Max.		11,5 / 43
	Median		32
	IQR		28–34
	11,5	n (%)	1 (5,3)
	12–23	n (%)	3 (15,8)
24–35	n (%)	12 (63,2)	
> 35	n (%)	3 (15,8)	
Alter bei erneuter Durchführung der transienten Elastographie (in Jahren)	Min. / Max.		37 / 86
	Median		57
	IQR		52–65
Geschlecht	männlich	n (%)	13 (68,4)
	weiblich	n (%)	6 (31,6)

3.8.4 Body-Mass-Index (BMI)

Hinsichtlich des BMI konnte im Subkollektiv mit erneut durchgeführter transienter Elastographie zwischen DAA-Therapiebeginn und Umfrage keine signifikante Veränderung festgestellt werden (Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben: $n = 17$; $z = 1,396$; $p = 0,163$). Bezüglich detaillierterer Informationen siehe Tabelle 21.

Tabelle 21: BMI der Patienten mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter transienter Elastographie der Leber

		Bei DAA-Therapiebeginn	Bei Umfrage
Auswertbar	n	17	18
Nicht auswertbar	n	2	1
BMI (kg/m ²)	Min. / Max.	19,37 / 29,64	20,15 / 31,02
	Median	25,06	24,65
	IQR	21,63–26,30	22,52–27,14

3.8.5 Hepatitis C – Genotypen, Therapieregime und Vortherapie

Bei den erneut an der transienten Elastographie teilnehmenden Patienten konnten vor Beginn der DAA-Therapie die HCV-Genotypen 1, 3 und 4 nachgewiesen werden. Am häufigsten fand sich dabei Genotyp 1.

Tabelle 22 zeigt die Verteilung der HCV-Genotypen in diesem Subkollektivkollektiv.

Tabelle 22: Verteilung der HCV-Genotypen im Subkollektiv der Patienten mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter transienter Elastographie der Leber

HCV-Genotyp	Patienten n (%)
1a	6 (31,6)
1b	9 (47,4)
2a/b	0 (0,0)
3a/b	3 (15,8)
4	1 (5,3)
5	0 (0,0)
6	0 (0,0)
7	0 (0,0)

10 (52,6 %) Patienten wurden nur mittels DAA antiviral therapiert, 9 (47,4 %) erhielten zusätzlich Ribavirin.

Tabelle 23 zeigt die genaue Auflistung der einzelnen DAA-Therapieregime und die Häufigkeit deren Anwendung im Subkollektiv der Patienten mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter transienster Elastographie.

Tabelle 23: Verteilung der HCV-Therapieregime im Subkollektiv der Patienten mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter transienster Elastographie der Leber

HCV-Therapieregime	Patienten n (%)
Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin	5 (26,3)
Sofosbuvir/Ledipasvir	4 (21,1)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir	3 (15,8)
Sofosbuvir/Daclatasvir + Ribavirin	2 (10,5)
Sofosbuvir/Velpatasvir	1 (5,3)
Sofosbuvir/Simeprevir + Ribavirin	1 (5,3)
Elbasvir/Grazoprevir	1 (5,3)
Elbasvir/Grazoprevir/Sofosbuvir + Ribavirin	1 (5,3)
Glecaprevir/Pibrentasvir	1 (5,3)

13 (68,4 %) der untersuchten Patienten hatten bereits eine Vortherapie ihrer Hepatitis C erhalten, 6 (31,6 %) waren bei DAA-Therapiebeginn hinsichtlich ihrer HCV-Erkrankung therapienaiv.

3.8.6 Folgeerkrankungen und Komplikationen der chronischen Hepatitis C sowie weitere Hepatopathien

Zu Beginn ihrer DAA-Therapie litten 4 (21,1 %) Patienten des Subkollektivs neben ihrer chronischen Hepatitis C an weiteren Hepatopathien oder waren in der Vorgeschichte an einer solchen erkrankt.

Des Weiteren berichteten alle 19 Patienten, dass zum damaligen Zeitpunkt bereits Folgeerkrankungen ihrer chronischen Hepatitis C beziehungsweise daraus resultierende Komplikationen bestanden hätten oder passager aufgetreten seien.

Zwischen dem Ende der DAA-Therapie und der Umfrage wurden keine neuen Hepatopathien diagnostiziert.

1 (5,3 %) Patient des Subkollektivs gab jedoch an, dass während dieses Zeitraumes Folgeerkrankungen oder Komplikationen der chronischen Hepatitis C aufgetreten seien.

Tabelle 24 zeigt die Hepatopathien (ohne Hepatitis C) sowie deren Häufigkeit in oben genanntem Subkollektiv.

Tabelle 24: Hepatopathien (ohne Hepatitis C) bezogen auf die Anzahl der Patienten mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter transientser Elastographie der Leber

Hepatopathien (ohne Hepatitis C)		Vor/bei DAA- Therapiebeginn	Neu seit DAA-Therapie
Gesamt	n (%)	4 (2,1)	0 (0,0)
Hepatitis A (ausgeheilt)	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatitis B (ausgeheilt)	n (%)	3 (15,8)	0 (0,0)
Hepatitis B (chronisch aktiv)	n (%)	1 (5,3)	0 (0,0)
Steatosis hepatis	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sonstige	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)

In Tabelle 25 werden Folgeerkrankungen oder Komplikationen der chronischen Hepatitis C sowie deren Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 25: Folgeerkrankungen oder Komplikationen der chronischen Hepatitis C bezogen auf die Anzahl der Patienten mit im Rahmen der Studie erneut durchgeführter transientser Elastographie der Leber

Folgeerkrankungen oder Komplikationen der chronischen Hepatitis C		Vor/bei DAA- Therapiebeginn	Neu seit DAA-Therapie
Gesamt	n (%)	19 (100,0)	1 (5,3)
Leberfibrose (FibroScan®)	n (%)	11 (57,9)	0 (0,0)
Leberzirrhose (gesamt)	n (%)	8 (42,1)	0 (0,0)
Leberzirrhose Child A	n (%)	6 (31,6)	0 (0,0)
Leberzirrhose Child B	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberzirrhose Child C	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leberzirrhose (nicht weiter klassifiziert)	n (%)	2 (10,5)	0 (0,0)
Aszites (stattgehabt)	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ösophagusvarizen	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ösophagusvarizenblutung (stattgehabt)	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hepatische Enzephalopathie (stattgehabt)	n (%)	0 (0,0)	1 (5,3)
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)

4 Diskussion

Mit der Einführung direkt wirksamer antiviraler Medikamente (DAA) ist mittlerweile eine Heilung für nahezu jeden an einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion erkrankten Patienten möglich. Dies trifft auch auf diejenige Gruppe von Patienten zu, bei denen mittels früherer Therapieregime keine anhaltende Viruselimination erreicht werden konnte und die im Verlauf häufig Folgeerkrankungen oder Komplikationen der chronischen Virusinfektion entwickelten.

Da zu Studienbeginn kaum Daten zum Langzeit-Outcome größerer Patientenkollektive nach erfolgreicher DAA-Therapie vorlagen, lag der Schwerpunkt dieser Studie auf der Ermittlung des Langzeit-Outcomes hinsichtlich der allgemeinen und leberbezogenen Lebensqualität und dem langfristigen Effekt einer erfolgreichen HCV-Eradikation auf vorbestehende fibrotische Lebergewebsveränderungen sowie auf weitere HCV-assoziierte Folgeerkrankungen oder Komplikationen.

Inwieweit Patienten von einer Heilung der chronischen Hepatitis C profitieren, sollte auch in einem Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung im Hinblick auf Lebensqualität und das Vorliegen beziehungsweise die Entwicklung weiterer Erkrankungen untersucht werden.

4.1 Allgemeine Patientendaten

Von insgesamt 354 zur Studienteilnahme eingeladenen Patienten konnten 157 in die Auswertung eingeschlossen werden. Zudem führten wir bei 19 von 56 Patienten, welche zusätzlich die Einschlusskriterien für eine transiente Elastographie der Leber erfüllten, eine solche zur Verlaufsbeurteilung durch.

Bei Betrachtung des Patientenkollektivs hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigt

sich, dass der Anteil an Männern sowohl bei allen zur Studienteilnahme eingeladenen Patienten (58,5 %) als auch im tatsächlich untersuchten Studienkollektiv (60,5 %) jenen der Frauen übersteigt. Hier lässt sich eine Abweichung von der deutschen Gesamtbevölkerung feststellen, welche im Jahr 2020 zu 49,3 % aus Männern und zu 50,7 % aus Frauen bestand (Statistisches Bundesamt 21.06.2021). Dies lässt sich sehr gut mit der Tatsache erklären, dass die Inzidenz für eine Hepatitis C in Deutschland in nahezu allen Altersgruppen vom männlichen Geschlecht dominiert wird. So gibt das Robert Koch Institut für die Jahre 2016, 2017 und 2018 für die Hepatitis C-Virusinfektion Inzidenzen von 7,3; 8,1; und 9,7 pro 100.000 Männern und 3,5; 3,4 und 4,4 pro 100.000 Frauen in Deutschland an (Robert Koch-Institut 2019, S. 279).

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigen sich ebenfalls Abweichungen des Studienkollektivs von der deutschen Gesamtbevölkerung. So sind die Patienten in der Altersgruppe von 40 bis 80 Jahren im eigenen Patientenkollektiv prozentual deutlich überrepräsentiert, während sie hingegen im Altersabschnitt von 80 bis 100 Jahren mäßig und von 20 bis 40 Jahren deutlich unterrepräsentiert sind (Statistisches Bundesamt 26.04.2021).

Patienten unter 20 Jahren, welche 2020 18,4 % der deutschen Bevölkerung repräsentierten (Statistisches Bundesamt 26.04.2021), nahmen an der Studie nicht teil.

Das zahlenmäßige Überwiegen der Altersgruppe von 40 bis 80 Jahren lässt sich möglicherweise damit erklären, dass mit Einführung der DAA-Therapien viele Patienten, die teilweise schon seit Jahren an einer chronischen Hepatitis C litten, nun erfolgreich behandelt werden konnten.

Vergleicht man die Verteilung des Körpergewichts in unserem Patientenkollektiv (siehe Tabelle 5) mit jener der deutschen Bevölkerung 2017 (Statistisches Bundesamt 21.03.2019) wird ersichtlich, dass im eigenen Kollektiv Patienten mit Übergewicht (BMI 25,0–29,9 kg/m²) prozentual überrepräsentiert sind. Zudem konnte eine statistisch signifikante Zunahme des BMI zwischen DAA-Therapiebeginn (Median: 25,07 kg/m²; IQR: 22,60–27,55 kg/m²) und dem Zeitpunkt der Umfrage (Median: 25,77 kg/m²; IQR: 23,05–28,46 kg/m²) festgestellt werden.

Der Anstieg des Körpergewichts zwischen den beiden oben genannten Zeitpunkten deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer Studien, die eine Zunahme des Körpergewichts nach erfolgreicher DAA-Therapie beschrieben haben (El Kassas et al. 2019; Schlevogt et al. 2021).

Die Abweichung des eigenen Patientenkollektivs von der deutschen Bevölkerung hinsichtlich der Verteilung des Körpergewichts ließe sich zum einen mit dem bereits oben beschriebenen, im Vergleich höheren Altersdurchschnitt erklären. So zeigen Daten des

statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017, dass mit zunehmendem Lebensalter der BMI im Durchschnitt kontinuierlich ansteigt und erst ab einem Alter von 70 Jahren wieder abfällt (Statistisches Bundesamt 21.03.2019).

Zum anderen weisen Männer im Vergleich zu Frauen laut Daten des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 einen höheren BMI auf. Dieser betrug zu diesem Zeitpunkt bei Männern im Durchschnitt $26,7 \text{ kg/m}^2$ und bei Frauen $25,1 \text{ kg/m}^2$ (Statistisches Bundesamt 21.03.2019).

Die oben beschriebene Gewichtszunahme zwischen DAA-Therapiebeginn und Umfrage könnte daher am ehesten sowohl auf die Alterung des Studienkollektivs als auch auf ein möglicherweise verändertes Essverhalten, bedingt durch das in 65,6 % der Fälle gebesserte Allgemeinbefinden, zurückzuführen sein.

Bereits zu Beginn der DAA-Therapie bestanden bei 79,0 % der Patienten des Studienkollektivs neben der Hepatitis C weitere Erkrankungen wie beispielsweise eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus oder Depressionen (weitere häufige Erkrankungen siehe Tabelle 15). In einem Fall war zudem eine chronisch aktive Hepatitis B und bei 3 Patienten eine HIV-Erkrankung bekannt.

Vergleicht man den oben genannten Prozentwert mit den Daten einer Umfrage des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2020 zur „Gesundheitlichen Lage von Erwachsenen in Deutschland“ (Heidemann et al. 2021), bei welcher nur 49,2 % der erwachsenen Teilnehmer chronische Erkrankungen angaben (Heidemann et al. 2021, S. 7), zeigt sich ein gravierender Unterschied. Zwar nimmt die Anzahl chronisch erkrankter Patienten laut dieser Studie mit fortschreitendem Alter zu, jedoch wird hier die Anzahl der chronisch Erkrankten selbst in der höchsten Altersgruppe ab 80 Jahren deutlich geringer angegeben. So berichteten 61,9 % der befragten Frauen und 62,0 % der befragten Männer dieser Altersgruppe chronisch erkrankt zu sein (Heidemann et al. 2021, S. 7).

Dieser Unterschied bezüglich der Anzahl chronisch erkrankter Patienten lässt sich daher nicht mit einem höheren Durchschnittsalter des eigenen Studienkollektivs erklären, sondern deutet auf ein bereits zu Beginn der DAA-Therapie überdurchschnittlich erkranktes und möglicherweise auch aufgrund der chronischen HCV-Erkrankung besser untersuchtes Patientenkollektiv hin.

Die zahlenmäßige Zunahme chronisch erkrankter Patienten im eigenen Studienkollektiv von 79,0 % auf 82,8 % zwischen dem Beginn der DAA-Therapie und dem Zeitpunkt unserer Umfrage könnte neben der Altersentwicklung (Heidemann et al. 2021, S. 8) auch der Zunahme des Körpergewichts und einem damit erhöhten Risiko der Entwicklung metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen geschuldet sein.

Eine derartige Entwicklung konnte bereits auch nach erfolgreicher Behandlung weiterer

chronischer Erkrankungen, wie beispielsweise HIV, nachgewiesen werden (Kumar und Samaras 2018).

Wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben, war zu Beginn der DAA-Therapie bei 8,9 % und zum Umfragezeitpunkt bei 13,4 % der Studienteilnehmer ein Diabetes mellitus bekannt. In der bereits oben genannten Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts belief sich deren Anteil auf 8,9 % (Heidemann et al. 2021, S. 9).

Insofern entspricht das eigene Patientenkollektiv bei Therapiebeginn der Vergleichsgruppe, während es zum Zeitpunkt der Umfrage prozentual mehr Patienten mit Diabetes mellitus beinhaltet.

Die zahlenmäßige Zunahme der Patienten mit Diabetes mellitus zwischen DAA-Therapiebeginn und unserer Umfrage sowie die, bezogen auf die Vergleichsgruppe prozentual überdurchschnittliche Anzahl Erkrankter zum Umfragezeitpunkt, ließe sich zum einen dadurch erklären, dass mit zunehmendem Lebensalter die Prävalenz ansteigt (Heidemann et al. 2021, S. 9 f.). Zum anderen wäre neben der bereits angeführten Abweichung der Altersverteilung von der Normalbevölkerung auch das deutliche Überwiegen des männlichen Geschlechts im Studienkollektiv, welches ebenfalls eine erhöhte Prävalenz für Diabetes mellitus zeigt (Heidemann et al. 2021, S. 9 f.), sowie die bereits oben beschriebene signifikante Zunahme des Körpergewichts in Betracht zu ziehen.

Eine erhöhte Inzidenz für Diabetes mellitus bei aktiver chronischer Hepatitis C (Mason et al. 1999; Knobler et al. 2003; Banerjee et al. 2008) lässt sich im Rahmen unserer Studie nicht beobachten. Auch ist im Beobachtungszeitraum nach Heilung der chronischen Hepatitis C kein Rückgang der Prävalenz des Diabetes mellitus im untersuchten Kollektiv festzustellen.

Bei 12,1 % der Patienten zeigten sich auch nach Heilung der chronischen Hepatitis C Folgeerkrankungen und/oder Komplikationen, die im Kontext mit der ehemaligen Hepatitis C-Virusinfektion beziehungsweise Lebererkrankung gesehen werden können.

So sind Komplikationen einer Leberzirrhose wie hydropische Dekompensationen, hepatische Enzephalopathien oder Ösophagusvarizenblutungen aufgetreten. In 3 Fällen wurde ein hepatozelluläres Karzinom diagnostiziert und in einem Fall bestand die Notwendigkeit einer Lebertransplantation.

Dies bestätigt die Beobachtung, dass bei bereits fortgeschrittener beziehungsweise dekompensierter Leberzirrhose trotz erfolgreicher Eradikation des Hepatitis C-Virus eine umfängliche Regeneration des Lebergewebes nicht möglich ist und konsekutiv weiterhin die Gefahr von Komplikationen oder Folgeerkrankungen besteht.

Zwar wird bei fortgeschrittener oder dekompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh-

Score B/C) eine kurzfristige Verbesserung der Leberfunktion nach erfolgreicher DAA-Therapie beschrieben (Cheung et al. 2016; Foster et al. 2016), langfristig scheint sich dies mehrheitlich jedoch nicht oder allenfalls nur marginal zu bestätigen (Verna et al. 2020; Krassenburg et al. 2021).

Dies impliziert, dass auch nach Heilung einer chronischen Hepatitis C, insbesondere bei fortgeschrittener Hepatopathie beziehungsweise dekompensierter Leberzirrhose, die konsequente Fortführung der medizinischen Überwachung indiziert ist.

Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (Child-Pugh-Score A) scheint die Heilung einer chronischen Hepatitis C hingegen eine langfristige Reduktion leberassoziierter Komplikationen zur Folge zu haben (Krassenburg et al. 2021). Dennoch ist auch hier eine regelmäßige Überwachung notwendig, wobei zur Risikoabschätzung vor allem auch die Bestimmung des Fibrosegrades der Leber durch nichtinvasive Verfahren, wie zum Beispiel der Messung der Lebersteifigkeit mittels transients Elastographie, sinnvoll ist.

Insgesamt lässt sich hieraus schließen, dass Patienten vor allem von einer frühzeitigen Heilung ihrer chronischen Hepatitis C profitieren, denn, wie bereits in Kapitel 1.4 dargelegt, steigt bei persistierender Hepatitis C mit den Jahren das Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose, einhergehend mit Folgeerkrankungen und Komplikationen, wie beispielsweise einem hepatozellulären Karzinom, deutlich an. Konsekutiv ist außerdem eine zunehmende Verschlechterung der Lebensqualität zu erwarten.

Auch nimmt mit zunehmender Erkrankungsdauer der chronischen Hepatitis C das Risiko der Entwicklung extrahepatischer Manifestationen zu (Negro 2020; Mazzaro et al. 2021), die sich ebenfalls negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken können (Younossi et al. 2016).

Mehrere Studien beschreiben mittlerweile einen deutlichen Rückgang sowohl der Mortalität (Simmons et al. 2015; Colussi et al. 2019; Sahakyan et al. 2021) als auch der Inzidenz hepatozellulärer Karzinome (Colussi et al. 2019; Ebel et al. 2020) nach erfolgreicher DAA-Therapie.

Ebenso konnte seit Einführung der DAA-Therapien ein signifikanter Rückgang der Anzahl jener Patienten festgestellt werden, die in Folge ihrer chronischen Hepatitis C eine Lebertransplantation benötigten.

Laut einer Erhebung an 11 deutschen Transplantationszentren im Zeitraum von 2010 bis 2020 lag der Anteil der Patienten mit chronischer Hepatitis C auf der Warteliste zur

Lebertransplantation zwischen 2010 und 2013 bei über 15 %. 2020 betrug dieser nur noch 5,9 % (Wedemeyer et al. 2021).

Hinsichtlich oben genannten Risiken, Folgeerkrankungen und Komplikationen einer unbehandelten chronischen Hepatitis C ist daher auch in dem von uns untersuchten Kollektiv von einem Benefit durch eine erfolgreich therapierte chronische Hepatitis C-Virusinfektion auszugehen.

Bei 30,5 % aller teilnehmenden Patienten lag zum Umfragezeitpunkt bereits eine Leberzirrhose vor, hiervon entfiel jedoch ein Großteil (77,1 %) auf das Child-Pugh-Stadium A. Auch in diesen Fällen einer kompensierten Leberzirrhose ist, wie oben aufgeführt, von einer langfristigen Reduktion leberassoziierter Komplikationen auszugehen.

Bei 18 (38,3 %) der Patienten mit einer bereits bei DAA-Therapiebeginn vorbestehenden Leberzirrhose waren, wie oben bereits erwähnt, nach Heilung der chronischen Hepatitis C Folgeerkrankungen wie ein HCC oder eine hydropische Dekompensation aufgetreten, wobei 50 % der oben genannten 18 Fälle auf eine isoliert aufgetretene hepatische Enzephalopathie entfielen.

In diesen Fällen bleibt zu hoffen, dass durch die HCV-Eradikation zumindest ein Fortschreiten der Leberzirrhose verhindert beziehungsweise verlangsamt werden und die Häufigkeit hydropischer Dekompensationen reduziert werden kann. Dies könnte sich gegebenenfalls auch günstig auf die Therapieoptionen eines bereits vorliegenden hepatozellulären Karzinoms auswirken.

Zur weiteren Evaluierung diesbezüglich sind allerdings zusätzliche Studien mit deutlich größeren Kollektiven erforderlich.

4.2 CLDQ-D und WHODAS 2.0

Wie in Kapitel 3.5 dargestellt, erreichte das hier untersuchte Patientenkollektiv im CLDQ-D, einem standardisierten Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität chronisch leberkranker Patienten, bezüglich des Gesamtwertes durchschnittlich bessere Ergebnisse im „klinisch relevanten“ Bereich als die zum Vergleich herangezogene Referenzgruppe chronisch leberkranker Patienten ohne Leberzirrhose aus der Validierungsstudie des CLDQ-D (Häuser et al. 2004).

Auch in 4 von 6 Subskalen, welche Fragen zu Müdigkeit, Aktivität, emotionalen Funktionen sowie Sorgen beinhalten, konnte in unserem Kollektiv ein im Durchschnitt besseres Abschneiden im „klinisch relevanten“ Bereich als in der oben genannten Referenzgruppe festgestellt werden.

In den Subskalen „abdominelle Symptome“ und „systemische Symptome“ fanden sich durchschnittlich zwar ebenfalls höhere Werte als in der Referenzgruppe, allerdings nicht im „klinisch relevanten“ Bereich, da hier der Unterschied beider Kollektive weniger als 1/2 Standardabweichung betrug.

Bei zusätzlicher Betrachtung der ebenfalls in der Validierungsstudie des CLDQ-D untersuchten 3 Subgruppen mit Leberzirrhose (Child A, Child B und Child C) zeigt sich bereits bei Vorliegen einer Leberzirrhose Child A, im Vergleich zur oben genannten Subgruppe ohne Leberzirrhose, ein schlechteres Abschneiden sowohl hinsichtlich des Gesamtwertes als auch aller Subskalen. Diese Entwicklung setzt sich mit Fortschreiten der Leberzirrhose (Child A → Child B → Child C) über den Gesamtwert sowie alle Subskalen hinweg fort (Häuser et al. 2004).

Somit findet sich in unserem Patientenkollektiv, trotz Vorliegen einer Leberzirrhose in 30,5 % der Fälle, eine im Vergleich zur Referenzgruppe ohne Leberzirrhose höhere Lebensqualität. Lediglich in den Subskalen „abdominelle Symptome“ und „systemische Symptome“ konnte kein „klinisch relevanter“ Unterschied festgestellt werden.

Im WHODAS 2.0, einem standardisierten Fragebogen zur Ermittlung von gesundheitlichen Einschränkungen, erreichte unser Patientenkollektiv, wie in Kapitel 3.6 beschrieben, einen Median von 6,25 Punkten und liegt somit zwischen den Perzentilen 73,3 und 78,1 des Referenzkollektivs (globale Normalpopulation).

Somit erreichten circa 3/4 des Referenzkollektivs bessere Ergebnisse, gleichbedeutend mit einer im Durchschnitt geringeren Ausprägung von Einschränkungen, als das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv.

Dies bedeutet ein im Vergleich zum Referenzkollektiv unterdurchschnittliches Abschneiden unseres Patientenkollektivs.

Vergleicht man die Ergebnisse von CLDQ-D und WHODAS 2.0, so zeigt sich im untersuchten Patientenkollektiv, wie in Kapitel 3.7 dargelegt, dass zunehmende gesundheitliche Einschränkungen mit einer Abnahme der Lebensqualität einhergehen.

Dass eine chronische Hepatitis C zu einer reduzierten Lebensqualität führt, konnte bereits mehrfach gezeigt werden (Strauss und Dias Teixeira 2006; Cossais et al. 2019).

Auch wurde in mehreren Studien eine kurz- bis mittelfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Hepatitis C-Patienten nach Erreichen eines SVR sowohl 24 Wochen nach erfolgreicher Interferontherapie (Bonkovsky und Woolley 1999) als auch

12 (Juanbeltz et al. 2018) beziehungsweise 48 Wochen (Goñi Esarte et al. 2019) nach erfolgreicher DAA-Therapie beschrieben.

Dies korreliert mit dem in unserer Umfrage berichteten gebesserten Allgemeinbefinden von 65,6 % der Patienten verglichen mit jenem vor DAA-Therapiebeginn (siehe Kapitel 3.3).

Im Hinblick auf die Evaluation unseres Patientenkollektivs im CLDQ-D lässt sich feststellen, dass in diesem eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegt als bei chronisch leberkranken Patientenkollektiven.

Die Ergebnisse des WHODAS 2.0 zeigen jedoch, dass unser Patientenkollektiv das Niveau der Allgemeinbevölkerung nicht erreicht.

Mögliche Erklärungen hierfür könnten sowohl der demographische Unterschied zur Allgemeinbevölkerung als auch ein überdurchschnittlich erkranktes Patientenkollektiv sein.

Einschränkend muss gesagt werden, dass für das hier untersuchte Patientenkollektiv bei Beginn der DAA-Therapie weder für den CLDQ-D noch für den WHODAS 2.0 Daten erhoben wurden und somit ein direkter Vergleich der Lebensqualität beider Zeitpunkte anhand der Fragebögen nicht möglich ist.

Dennoch geben die Ergebnisse dieser Studie Anlass zu der Annahme, dass die bereits zuvor in mehreren Studien beobachtete kurz- sowie mittelfristige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Hepatitis C-Patienten nach Erreichen eines SVR auch längerfristig Bestand hat, auch wenn, wie für unser Patientenkollektiv gezeigt, das Niveau der Allgemeinbevölkerung nicht ganz erreicht werden konnte.

4.3 Transiente Elastographie

Um zu ermitteln, ob nach erfolgreicher DAA-Therapie langfristig eine Reduktion fibrotischer Lebergewebsveränderungen erreicht werden kann, erhielten 19 Patienten, bei denen vor Beginn der DAA-Therapie mittels transientser Elastographie eine Leberfibrose (Lebersteifigkeit $\geq 7,0$ kPa) nachgewiesen worden war, begleitend zur Umfrage mittels oben genannter Fragebögen, eine Kontrolluntersuchung.

Wie in Kapitel 3.8 detailliert dargestellt, konnte bei 17 von 19 Patienten nach Erreichen des SVR ein signifikanter Rückgang der Lebersteifigkeit verzeichnet werden.

Dies korreliert mit den Ergebnissen mehrerer Studien, in denen ebenfalls ein positiver Effekt auf die Lebersteifigkeit durch Erreichen des SVR sowohl 1 Jahr nach Beendigung der HCV-Therapie (Shiha et al. 2020; McPhail et al. 2021) als auch 2 bis 3 Jahre nach Erreichen des SVR (Alem et al. 2021) beschrieben wurde.

Bei 2 Patienten fand sich hingegen eine Zunahme der Lebersteifigkeit um 1,70 kPa beziehungsweise 0,90 kPa. Bei einem dieser beiden Patienten konnte zudem eine Zunahme des BMI von 25,95 kg/m² auf 28,72 kg/m² beobachtet werden, sodass eine zunehmende Steatosis hepatis als mögliche Erklärung für die Zunahme der Lebersteifigkeit um 1,70 kPa dienen könnte.

Andere Komorbiditäten oder Hinweise auf eine alkoholbezogene Problematik als Ursache der Fibroseprogression konnten, unter anderem mittels des AUDIT-C-Fragebogens, nicht erhoben werden.

4.4 Fazit

Bei der Mehrheit der Patienten unseres Studienkollektivs lässt sich durch die Heilung ihrer chronischen Hepatitis C eine Risikoreduktion bezüglich des Fortschreitens der Lebererkrankung sowie der damit assoziierten Folgeerkrankungen und Komplikationen erkennen.

Inwieweit Patienten mit bereits weit fortgeschrittener Leberzirrhose langfristig durch die HCV-Eradikation hinsichtlich des Risikos der Entwicklung einer Dekompensation oder auch eines Leberzellkarzinoms profitieren, kann in unserer Studie in Anbetracht des recht kleinen Kollektivs dieser Subgruppe und der noch relativ kurzen Nachbeobachtungszeit nicht sicher festgestellt werden.

Zudem konnte gezeigt werden, dass auch in dem von uns untersuchten Kollektiv das Erreichen einer SVR langfristig gesehen eine signifikante Reduktion der Lebersteifigkeit zur Folge hat.

Auch die im CLDQ-D im Vergleich mit dem Referenzkollektiv chronisch leberkranker Patienten ohne Leberzirrhose beobachtete höhere Lebensqualität sowie die Tatsache, dass 65,5 % des Studienkollektivs eine seit Beginn der DAA-Therapie gebesserte Lebensqualität angaben, spricht für die Annahme, dass eine erfolgreiche DAA-Therapie bei chronischer

Hepatitis C auch zu einer längerfristigen Verbesserung der Lebensqualität führt.

All dies unterstreicht sehr eindrücklich die Sinnhaftigkeit einer antiviralen Therapie zeitnah zur Diagnosestellung einer chronischen Hepatitis C-Virusinfektion.

Da jedoch auch nach Heilung der chronischen Hepatitis C, insbesondere bei Vorliegen einer Leberzirrhose, weiterhin das Risiko für Folgeerkrankungen oder Komplikationen besteht, sollte vor allem in den ersten Jahren nach der DAA-Therapie eine konsequente Überwachung der Leber mittels Laborwerten (Transaminasen und Leberfunktionsparametern) sowie einer Bildgebung (zum Beispiel Sonographie) erfolgen (Pawlotsky et al. 2020; Sarrazin et al. 2020; Peiffer und Zeuzem 2022).

Grundsätzlich ist anzumerken, dass auch nach Heilung einer Hepatitis C eine Reinfektion auftreten kann, da weder die HCV-Infektion selbst noch die Heilung durch eine DAA-Therapie eine Immunität hinterlassen.

HCV-Reinfektionen werden dabei vor allem bei weiterhin aktiv (intravenös) Drogen konsumierenden Personen beobachtet (Simmons et al. 2016; Hajarizadeh et al. 2020).

Zur weiteren Untermauerung der Hypothese, dass die Heilung der chronischen Hepatitis C eine langfristige Verbesserung der Lebensqualität zur Folge hat, wäre deren Erfassung beispielsweise mittels standardisierter Fragebögen bereits vor Beginn der DAA-Therapie sinnvoll, um einen adäquaten Vergleich mit den Angaben nach erfolgreicher Therapie zu ermöglichen.

Von zusätzlichem Interesse wäre auch der längerfristige Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten nach erfolgreich therapierter chronischer Hepatitis C mit jener der Normalbevölkerung mit der Frage, ob hier letztendlich eine Angleichung möglich ist.

5 Zusammenfassung

Die chronische Hepatitis C ist eine der weltweit häufigsten Lebererkrankungen, die nicht selten zu Folgeerkrankungen oder Komplikationen wie einer Leberzirrhose oder einem hepatozellulären Karzinom und diversen extrahepatischen Manifestationen oder Erkrankungen, beispielsweise aus dem rheumatischen Formenkreis, führen kann.

Die Entwicklung und Zulassung interferonfreier oraler Therapieregime (DAA-Therapie) ermöglichte in den vergangenen Jahren die erfolgreiche Behandlung nahezu aller an einer chronischen Hepatitis C erkrankten Patienten. Insbesondere profitierten auch jene Patienten, bei denen frühere Therapieregime zu keiner Heilung führten und die dadurch in hohem Maße vom Auftreten oben erwähnter Folgeerkrankungen bedroht waren.

Zu Beginn der vorliegenden Untersuchung lagen noch kaum Daten zum Langzeit-Outcome größerer Patientenkollektive nach erfolgreicher DAA-Therapie vor.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit wurde daher auf die prospektive Ermittlung des Langzeit-Outcomes hinsichtlich der allgemeinen und leberbezogenen Lebensqualität, die langfristige Auswirkung einer erfolgreichen HCV-Eradikation auf vorbestehende fibrotische Lebergewebsveränderungen sowie den Effekt auf weitere HCV-assoziierte Folgeerkrankungen oder Komplikationen nach erfolgreicher DAA-Therapie gelegt.

Von den 354 für unsere Studie vorgesehenen Patienten konnten schlussendlich 157 in die Auswertung eingeschlossen werden. Aus dieser Gruppe ließen sich wiederum, 19 Patienten für eine Verlaufskontrolle der Lebersteifigkeit mittels einer transienten Elastographie gewinnen.

In diesem doch relativ kleinen Kollektiv zeigten 17 der 19 Patienten nach Heilung der Hepatitis C Virusinfektion eine signifikante Verbesserung der vorbestehenden Leberfibrose.

Im CLDQ-D, einem standardisierten Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität chronisch leberkranker Patienten, fand sich in unserem Patientenkollektiv nach erfolgreicher DAA-Therapie eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität als in der Vergleichsgruppe der „chronisch leberkranken Patientenkollektive“.

Dies und auch die Beobachtung, dass sich bei circa 66 % unseres Patientenkollektivs die Lebensqualität seit Beginn beziehungsweise in Folge der DAA-Therapie verbessert hatte, gibt Grund zu der Annahme, dass eine erfolgreiche DAA-Therapie bei chronischer Hepatitis C zu einer längerfristigen beziehungsweise anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität führen könnte.

Die Ergebnisse des WHODAS 2.0, eines standardisierten Fragebogens zur Ermittlung gesundheitlicher Einschränkungen, zeigen jedoch, dass das Niveau der Allgemeinbevölkerung in unserem Patientenkollektiv nicht erreicht werden konnte.

Als mögliche Erklärungen hierfür könnten sowohl der demographische Unterschied zur Allgemeinbevölkerung als auch die deutlich zahlreicheren Erkrankungen in unserem Kollektiv im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung dienen. Eventuell ist auch der zeitliche Abstand zwischen Heilung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion und dieser Studie zu kurz gewesen, um einen noch deutlicheren Angleich an die Allgemeinbevölkerung zu erreichen.

Bei der Mehrheit der Patienten unseres Studienkollektivs lässt sich durch die Heilung ihrer chronischen Hepatitis C eine Minimierung des Risikos hinsichtlich des Fortschreitens der Lebererkrankung sowie der damit assoziierten Folgeerkrankungen und Komplikationen erkennen.

Bei 12,1 % der Patienten zeigten sich jedoch auch nach Heilung der chronischen Hepatitis C Folgeerkrankungen und Komplikationen, die im Kontext mit der ehemaligen Hepatitis C-Virusinfektion gesehen werden können.

Hieraus folgt, dass insbesondere bei Vorliegen einer bereits fortgeschrittenen Lebererkrankung, wie beispielsweise einer Leberzirrhose, eine konsequente Überwachung der Patienten hinsichtlich einer Dekompensation der Lebererkrankung und auch der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms, vor allem in den ersten Jahren nach der DAA-Therapie, erfolgen sollte.

Inwieweit Patienten mit bereits weit fortgeschrittener Leberzirrhose langfristig durch die HCV-Eradikation hinsichtlich des Risikos der Entwicklung einer Dekompensation oder eines Leberzellkarzinoms profitieren, kann in unserer Studie in Anbetracht des recht kleinen Kollektivs dieser Subgruppe von Patienten und der noch relativ kurzen Nachbeobachtungszeit nicht sicher festgestellt werden.

Zur weiteren Untermauerung der Hypothese, dass die Heilung der chronischen Hepatitis C eine langfristige Verbesserung der Lebensqualität zur Folge hat, wäre deren Erfassung beispielsweise mittels standardisierter Fragebögen bereits vor Beginn der DAA-Therapie sinnvoll, um einen adäquaten Vergleich mit den Angaben nach erfolgreicher Therapie zu ermöglichen.

Von zusätzlichem Interesse wäre auch der längerfristige Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der leberassoziierten Mortalität von Patienten mit erfolgreich therapierter chronischer Hepatitis C mit jenen der Normalbevölkerung mit der Fragestellung, ob im Verlauf eine diesbezügliche Angleichung an die Normalbevölkerung erreicht werden könnte.

Diese längerfristigen Analysen wären auch hinsichtlich der Untermauerung einer „vorteilhaften“ Kosten-Nutzen-Relation einer Heilung der chronischen Hepatitis C und dem Ziel einer weltweiten Eradikation dieser Infektionserkrankung von hoher sozioökonomischer Bedeutung.

6 Literaturverzeichnis

- Alem SA, Eletreby R, Abdellatif Z, Ramadan A, Nagy A, AbdAllah M, Elsharkawy A, Fouad R, Esmat G, Tantawi O (2021) Long-term clinical outcomes in sustained responders with chronic hepatitis C after treatment with direct-acting antivirals. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*: 1–7.
- Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R (2008) Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. *J. Virol.* 82(6): 2606–2612.
- Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ (2014) Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 59(6): 765–773.
- Blach S et al. (2017) Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2(3): 161–176.
- Bonkovsky HL, Woolley JM (1999) Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 29(1): 264–270.
- Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, Fihn SD, Bradley KA (1998) The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): An effective brief screening test for problem drinking. *Arch Intern Med* 158(16): 1789–1795.
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Charles Piette J, Opolon P (1999) Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis & Rheumatism* 42(10): 2204–2212.
- Castera L, Forns X, Alberti A (2008) Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J. Hepatol.* 48(5): 835–847.
- Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, Gelson WTH, MacDonald DC, Agarwal K, Foster GR, Irving WL (2016) Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 65(4): 741–747.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M (1989) Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244(4902): 359–362.

- Colussi G, Donnini D, Brizzi RF, Maier S, Valenti L, Catena C, Cavarape A, Sechi LA, Soardo G (2019) Sustained virologic response to direct-acting antiviral agents predicts better outcomes in hepatitis C virus-infected patients: A retrospective study. *World J. Gastroenterol.* 25(40): 6094–6106.
- Cossais S, Schwarzing M, Pol S, Fontaine H, Larrey D, Pageaux G-P, Canva V, Mathurin P, Yazdanpanah Y, Deuffic-Burban S (2019) Quality of life in patients with chronic hepatitis C infection: Severe comorbidities and disease perception matter more than liver-disease stage. *PLoS One* 14(5): e0215596.
- Deltenre P (2015) Studies on the epidemiology of hepatitis B and C virus infections are still needed. *Journal of Hepatology* 62(6): 1225–1227.
- Ebel F, Deterding K, Port K, Schlevogt B, Manns MP, Maasoumy B, Cornberg M, Wedemeyer H (2020) Letter: a 5-year long-term follow-up study after DAA treatment confirms a reduced HCC risk in a central European cohort of HCV patients with liver cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 51(1): 194–195.
- El Kassas M, Alboraie M, Naguib M, Omar H, Tahan AE, Moaz I, Abdellah M, Ezzat S, Wifi M-N, Sherief AF, Eltabbakh M, Abdelsalam L, Eissa AH, Omran D (2019) A significant upsurge of body mass index in patients with chronic hepatitis C successfully treated with direct-acting antiviral regimens. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* 30(8): 708–713.
- Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, Brown A, Gelson WTH, MacDonald DC, Agarwal K (2016) Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 64(6): 1224–1231.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 347(13): 975–982.
- Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Castilla J, San Miguel R, Herrero JI, Zozaya JM (2019) Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 111(6): 445–452.
- Hajarizadeh B, Cunningham EB, Valerio H, Martinello M, Law M, Janjua NZ, Midgard H, Dalgard O, Dillon J, Hickman M, Bruneau J, Dore GJ, Grebely J (2020) Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: A meta-analysis. *Journal of Hepatology* 72(4): 643–657.
- Häuser W, Schnur M, Steder-Neukamm U, Muthny FA, Grandt D (2004) Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 16(6): 599–606.
- Heidemann C, Scheidt-Nave C, Beyer A-K, Baumert J, Thamm R, Maier B, Neuhauser H, Fuchs J, Kuhnert R, Hapke U (2021) Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in

- Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *JoHM* 6(3): 3–27.
- Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J (2010) Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 14(11): e928–40.
- Juanbeltz R, Martínez-Baz I, San Miguel R, Goñi-Esarte S, Cabasés JM, Castilla J (2018) Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. *PLoS One* 13(10): e0205277.
- Khadjesari Z, White IR, McCambridge J, Marston L, Wallace P, Godfrey C, Murray E (2017) Validation of the AUDIT-C in adults seeking help with their drinking online. *Addict. Sci. Clin. Pract.* 12(1): 2.
- Knobler H, Zhornicky T, Sandler A, Haran N, Ashur Y, Schattner A (2003) Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *Am. J. Gastroenterol.* 98(12): 2751–2756.
- Krassenburg LAP, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, Knecht RJ de, Hansen BE, Janssen HLA, Man RA de, Feld JJ, van der Meer AJ (2021) Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. *Journal of Hepatology* 74(5): 1053–1063.
- Kumar S, Samaras K (2018) The Impact of Weight Gain During HIV Treatment on Risk of Pre-diabetes, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 9: 705.
- Lampertico P, Carrión JA, Curry M, Turnes J, Cornberg M, Negro F, Brown A, Persico M, Wick N, Porculla A, Pangerl A, Crown E, Larsen L, Yu Y, Wedemeyer H (2020) Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis. *Journal of Hepatology* 72(6): 1112–1121.
- Lédinghen V de, Vergniol J (2008) Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol. Clin. Biol.* 32(6): 58–67.
- Mangia A, Milligan S, Khalili M, Fagioli S, Shafran SD, Carrat F, Ouzan D, Papatheodoridis G, Ramji A, Borgia SM, Wedemeyer H, Losappio R, Pérez-Hernandez F, Wick N, Brown RS, Lampertico P, Doucette K, Ntalla I, Ramroth H, Mertens M, Vanstraelen K, Turnes J (2020) Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as simple, effective HCV treatment: Analysis of 5552 patients from 12 cohorts. *Liver International* 40(8): 1841–1852.
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK (2001) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358(9286): 958–965.
- Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP (1999)

- Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 29(2): 328–333.
- Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, Roccatello D, Pozzato G, Nevola R, Tonizzo M, Gitto S, Andreone P, Gattei V (2021) A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses* 13(11): 2249.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK (1998) Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N. Engl. J. Med.* 339(21): 1485–1492.
- McPhail J, Sims OT, Guo Y, Wooten D, Herndon JS, Massoud OI (2021) Fibrosis improvement in patients with HCV treated with direct-acting antivirals. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 33(7): 996–1000.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E (2015) Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 61(1): 77–87.
- Negro F (2020) Natural History of Hepatic and Extrahepatic Hepatitis C Virus Diseases and Impact of Interferon-Free HCV Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 10(4): a036921.
- Pawlotsky J-M, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH (2015) From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *Journal of Hepatology* 62(1 Suppl): S87–99.
- Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, Marra F, Puoti M, Wedemeyer H (2020) EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology* 73(5): 1170–1218.
- Peiffer K-H, Zeuzem S (2022) Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen im Zeitalter direkt wirkender antiviraler Medikamente (DAAs). *Bundesgesundheitsbl* 65(2): 246–253.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ido G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J (1998) Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 352(9138): 1426–1432.
- Robert Koch-Institut (2019) Epidemiologisches Bulletin 30 / 2019. *Epid Bull* (30): 275–288.
- Robert Koch-Institut (31.01.2018) RKI-Ratgeber - Hepatitis C. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html [Zugriff 10. 06. 2023]
- Sahakyan Y, Lee-Kim V, Bremner KE, Bielecki JM, Krahn MD (2021) Impact of direct-acting antiviral regimens on mortality and morbidity outcomes in patients with chronic hepatitis c: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis* 28(5): 739–754.

- Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, Zeuzem S (2020) Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion: Addendum. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 58(11): 1110–1131.
- Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, Spengler U, Timm J, Wedemeyer H, Wirth S, Zeuzem S (2018) S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 56(7): 756–838.
- Schlevogt B, Boeker KHW, Mauss S, Klinker H, Heyne R, Link R, Simon K-G, Sarrazin C, Serfert Y, Manns MP, Wedemeyer H (2021) Weight Gain after Interferon-Free Treatment of Chronic Hepatitis C-Results from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *Biomedicines* 9(10):
- Shiha G, Soliman R, Mikhail N, Ibrahim A, Serwah A--H, Khattab M (2020) Changes in hepatic fibrosis stages after achieving SVR following direct-acting anti-viral treatment: a prospective study. *GastroHep* 2(1): 39–48.
- Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A (2015) Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin. Infect. Dis.* 61(5): 730–740.
- Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS (2016) Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 62(6): 683–694.
- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P (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.
- Statistisches Bundesamt (26.04.2021) Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011). URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html> [Zugriff 31. 12. 2021]
- Statistisches Bundesamt (21.06.2021) Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/deutsche-nichtdeutsche-bevoelkerung-nach-geschlecht-deutschland.html> [Zugriff 31. 12. 2021]
- Statistisches Bundesamt (21.03.2019) Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html> [Zugriff 31. 12. 2021]
- Strauss E, Dias Teixeira MC (2006) Quality of life in hepatitis C. *Liver Int.* 26(7): 755–765.
- Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD (2008) Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 48(2): 418–431.

- Tohme RA, Holmberg SD (2012) Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. *Clin. Infect. Dis.* 54(8): 1167–1178.
- Üstün TB, Kostanjsek N, Chatterji S, Rehm J (2010a) Measuring health and disability: Manual for WHO Disability Assessment Schedule WHODAS 2.0. World Health Organization, Geneva
- Üstün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, Rehm J, Kennedy C, Epping-Jordan J, Saxena S, Korff M von, Pull C (2010b) Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull. World Health Organ.* 88(11): 815–823.
- Verna EC, Morelli G, Terrault NA, Lok AS, Lim JK, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Landis CS, Kwo P, Hassan M, Manns MP, Vainorius M, Akushevich L, Nelson DR, Fried MW, Reddy KR (2020) DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: Real-world experience from HCV-TARGET cohort. *Journal of Hepatology* 73(3): 540–548.
- Wedemeyer H, Herzer K, Serfert Y, Taubert R, Trautwein C, Eurich D, Strassburg CP, Lang M, Weiss KH, Berg T, Galle PR, Heinzow H, Zeuzem S (2021) Declining Numbers of Hepatitis C Virus-Associated Liver Transplantations in Germany. *Dtsch. Arztebl. Int.* 118(46): 797–798.
- Westbrook RH, Dusheiko G (2014) Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology* 61(1 Suppl): S58–68.
- WHO (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 894: i–xii, 1–253.
- WHO (2017) Global hepatitis report 2017. World Health Organization, Geneva, Switzerland
- Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D (1999) Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 45(2): 295–300.
- Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M (2016) Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology* 150(7): 1599–1608.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Diese Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik / Abteilung Innere Medizin I unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Christoph Berg durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Christoph Berg und Frau Dr. med. Julia Grottenthaler.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer, die Datenakquise sowie deren Auswertung erfolgten durch mich.

Die transienten Elastographien der Leber führte Frau Petra Janke-Maier, Studienkoordinatorin der hepatologischen Therapie- und Studienambulanz, durch.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Herrn Dr. phil. Johann Jacoby, Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Christoph Berg und Frau Dr. med. Julia Grottenthaler verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 02.10.2023

Thomas Schneider

8 Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die zahlreichen, wertvollen Ratschläge danke ich Herrn Professor Dr. med. Christoph Berg (Abteilung für Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik Tübingen).

Frau Dr. med. Julia Grottenthaler (Abteilung für Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik Tübingen) danke ich für ihre ebenfalls umfangreiche Unterstützung.

Mein weiterer Dank gilt Frau Petra Janke-Maier (Abteilung für Innere Medizin I, Medizinische Universitätsklinik Tübingen) für die Durchführung der transienten Elastographien der Leber sowie ihre darüberhinausgehende Hilfsbereitschaft.

Auch danke ich Herrn Dr. phil. Johann Jacoby (Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Universitätsklinikum Tübingen) für dessen eingehende statistische Beratung.

Für die Bereitstellung des CLDQ-D möchte ich mich bei Herrn Professor Winfried Häuser (Abteilung für Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken) bedanken.

Ebenso danke ich der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Bereitstellung des WHODAS 2.0.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir allzeit nach Kräften zur Seite standen.

9 Anhang

Fragebogen



Medizinische Klinik

Abteilung Innere Medizin I
Hepatologisches Studienzentrum

Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen

Ansprechpartner: Prof. Dr. Christoph Berg
Dr. Julia Grottenthaler

Telefon: (07071) 29-82130
Fax: (07071) 29-5628

Vom Studienzentrum auszufüllen:
Fragebogen-Nr: _____
Patienten-ID: _____

Fragebogen

Sehr geehrte Patientin/ Sehr geehrter Patient,

im Folgenden stellen wir Ihnen Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand und Ihrem Befinden.
Bitte beantworten Sie diese nach bestem Wissen.

Die Bearbeitung des Fragebogens dauert ca. 10-15 Minuten.

1. Traten seit Ihrem letzten Termin bei uns Krankheitsepisoden auf, die im Zusammenhang mit der Leber standen? Wenn ja, welche:

- Feststellung einer Leberzirrhose (falls noch nicht bekannt gewesen)
- Auftreten von Bauchwasser (Aszites)
- Feststellung von Krampfadern in der Speiseröhre (Ösophagusvarizen)
- Blutung aus Krampfadern in der Speiseröhre (Ösophagusvarizen)
- Auftreten einer Hirnleistungsschwäche mit Denkstörungen und vermehrter Müdigkeit (hepatische Enzephalopathie)
- Auftreten von Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom)
- Andere: _____

2. Sind seit Ihrem letzten Termin bei uns andere neue Erkrankungen aufgetreten (z.B. Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), Herzinfarkt, Krebserkrankungen, psychische Erkrankungen (z.B. Depression))? Wenn ja, welche:

3. Kam es seit Ihrer letzten Vorstellung bei uns zu Krankenhausaufenthalten? Wenn ja, warum und wie häufig:

4. Nehmen Sie aktuell dauerhaft Medikamente ein? Wenn ja, welche:

5. Wie groß und wie schwer sind Sie aktuell?

Größe: __, __ __ m

Gewicht: __ __ __, __ kg

6. Fragen zum Alkoholkonsum (AUDIT-C):

6.a Wie oft trinken Sie Alkohol?

- Nie Etwa einmal im Monat 2-4mal im Monat
 2-3mal pro Woche 4mal oder öfter pro Woche

6.b Wenn Sie an einem Tag Alkohol trinken, wie viele alkoholhaltige Getränke trinken Sie dann typischerweise?

(Ein alkoholisches Getränk entspricht z.B. 1 Glas Bier 0,25-0,3l oder 1 Glas Wein/Sekt 0,1-0,15l oder 1 Schnaps/Likör 4cl)

- 1 oder 2 3 oder 4 5 oder 6
 7 oder 8 mehr

6.c Wie oft haben Sie an einem Tag mehr als 6 alkoholische Getränke getrunken?

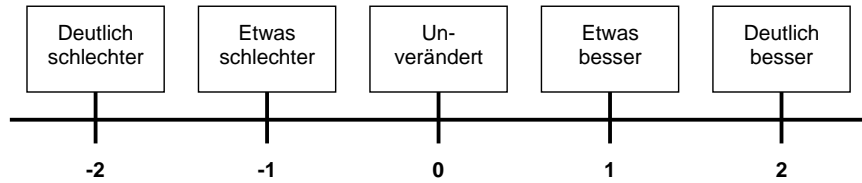
- Nie Seltener als einmal im Monat Einmal im Monat
 Einmal pro Woche täglich oder fast täglich

7. Haben Sie vor Heilung der Hepatitis C Alkohol getrunken?

- Nein Ja, aber seltener als jetzt
 Ja, genau gleich wie jetzt Ja, aber häufiger als jetzt

Vom Studienzentrum auszufüllen:
Fragebogen-Nr: _____
Patienten-ID: _____

8. Wie schätzen Sie Ihr Befinden heute *im Vergleich zu dem Zeitpunkt vor Start der Tablettentherapie der Hepatitis C* ein?



9. Wurde ein Jahr nach Therapieende beim weiterbehandelnden Arzt nochmals eine Bestimmung der HCV-RNA-PCR durchgeführt?

ja nein weiß nicht

Das Ergebnis ist mir bekannt: _____

Sollte Ihnen der Befund vorliegen, würden wir uns freuen, wenn Sie uns eine Kopie beilegen würden.

Fragebogen zur Lebensqualität bei Lebererkrankungen
- Deutsche Version des Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-D)

Dieser Fragebogen dient dazu herauszufinden, wie Sie sich während der letzten beiden Wochen gefühlt haben. Sie werden nach Beschwerden gefragt werden, die mit einer Lebererkrankung verbunden sein können, in welchem Ausmaß Sie bei der Ausübung von Aktivitäten eingeschränkt gewesen sind und wie Ihre Stimmung gewesen ist.

Bitte beantworten Sie alle Fragen und wählen Sie nur eine Antwort für jede Frage aus. Kreuzen Sie bitte die Antwort an, die am besten beschreibt, wie sie sich in den vergangenen beiden Wochen gefühlt haben.

1. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen durch ein Gefühl, dass ihr Bauch aufgetrieben ist, beeinträchtigt gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

2. Wie häufig haben Sie sich während der letzten 2 Wochen müde oder erschöpft gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

3. Wie häufig haben Sie während der letzten 2 Wochen körperliche Schmerzen gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

4. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen tagsüber schläfrig gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

5. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Bauchschmerzen gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

6. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen bei Alltagsaktivitäten durch Kurzatmigkeit eingeschränkt gewesen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

Vom Studienzentrum auszufüllen:

Fragenbogen-Nr:

Patienten-ID:

7. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen nicht so viel essen können, wie Sie gewollt haben?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

8. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen durch verringerte Leistungsfähigkeit beeinträchtigt gewesen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

9. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Probleme gehabt, schwere Gegenstände hochzuheben oder zu tragen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

10. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen ängstlich gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

11. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen das Gefühl gehabt, dass Ihre Energie nachgelassen hat?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

12. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen unglücklich gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

13. Wie oft haben Sie sich in den letzten 2 Wochen schläfrig gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

14. Wie häufig hat es Sie in den letzten 2 Wochen gestört, dass Sie nicht alles haben essen dürfen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

15. Wie oft sind Sie in den letzten 2 Wochen leicht reizbar gewesen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

16. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Schlafprobleme gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

17. Wie häufig hat Sie in den letzten 2 Wochen ein Gefühl des Unbehagens im Bauch gestört?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

18. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen Sorgen über die Auswirkungen Ihrer Lebererkrankung auf Ihre Familie gemacht?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

19. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Stimmungsschwankungen gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

20. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Schwierigkeiten gehabt, abends einzuschlafen?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

21. Wie oft haben Sie in den letzten 2 Wochen Muskelkrämpfe gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

22. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Sorgen gemacht, dass sich Ihre Symptome verschlimmern könnten?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

Vom Studienzentrum auszufüllen:
 Fragebogen-Nr: _____
 Patienten-ID: _____

23. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen einen trockenen Mund gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

24. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen niedergeschlagen gefühlt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

25. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber gesorgt, dass sich Ihr Zustand verschlechtern könnte?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

26. Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Wochen Konzentrationsprobleme gehabt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

27. Wie häufig sind Sie in den letzten 2 Wochen durch Juckreiz geplagt worden?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

28. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber gesorgt, dass Sie sich nie wieder besser fühlen könnten?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie

29. Wie häufig haben Sie sich in den letzten 2 Wochen darüber Gedanken gemacht, ob eine Leber verfügbar ist, falls bei Ihnen eine Lebertransplantation notwendig ist?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
immer	meistens	häufig	wiederholt	manchmal	selten	nie



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

12-Item Version, Selbstbeurteilungsfragebogen

In diesem Fragebogen geht es um Schwierigkeiten, die aufgrund von Gesundheitsproblemen entstehen können. Gesundheitsprobleme beinhaltet Krankheiten oder Erkrankungen, andere Gesundheitsprobleme, die lang oder kurz andauernd sein können, Verletzungen, mentale oder emotionale Probleme sowie Drogen- oder Alkoholprobleme.

Denken Sie an die letzten 30 Tage zurück, und beantworten Sie die folgenden Fragen im Hinblick darauf, wie viele Schwierigkeiten Sie bei der Durchführung der nachfolgenden Aktivitäten hatten. Kreuzen Sie bei jeder Frage bitte nur eine Antwort ein.

Wie viele Schwierigkeiten hatten Sie in den letzten 30 Tagen:						
S1	Eine <u>längere Zeit</u> (ca. 30 Minuten) zu <u>stehen</u> ?	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich
S2	Ihren <u>Haushaltspflichten nachzukommen</u> ?	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich
S3	<u>Neue Aufgaben zu lernen</u> (z.B. erlernen an einem neuen Ort zu gelangen, den Sie nicht kannten)	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich
S4	Wie viele Schwierigkeiten hatten Sie, an <u>gesellschaftlichen Aktivitäten</u> (wie z.B. Festlichkeiten, religiöse oder andere Aktivitäten) in der gleichen Art und Weise <u>teilzunehmen</u> , wie jeder andere?	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich
S5	Wie sehr wurden Sie durch Ihren gesundheitlichen Zustand <u>emotional belastet</u> ?	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich

Bitte auf der nächsten Seite fortfahren ...



WHODAS 2.0

WORLD HEALTH ORGANIZATION
DISABILITY ASSESSMENT SCHEDULE 2.0

Vom Studienzentrum auszufüllen:
Fragebogen-Nr: _____

Patienten-ID: _____

Wie viele Schwierigkeiten hatten Sie in den letzten 30 Tagen:						
S6	Sich für <u>10 Minuten</u> auf etwas zu <u>konzentrieren</u> ?	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich
S7	Eine <u>längere Strecke</u> (ca. einen <u>Kilometer</u>) zu <u>Fuss zu gehen</u> ?	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich
S8	Ihren gesamten <u>Körper zu waschen</u> ?	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich
S9	Sich <u>anzuziehen</u> ?	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich
S10	<u>Im Umgang mit Personen, die Sie nicht kennen</u> ?	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich
S11	<u>Eine Freundschaft aufrechtzuerhalten</u> ?	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich
S12	<u>Bei der Bewältigung Ihres Arbeits-/Schulalltags</u> ?	Keine	Geringe	Mäßige	Starke	Sehr starke/ nicht möglich

H1	An wie vielen Tagen traten diese Schwierigkeiten während der letzten 30 Tage auf?	<i>Anzahl der Tage</i> _____
H2	An wie vielen Tagen in den letzten 30 Tagen waren Sie aufgrund Ihrer Gesundheitsprobleme <u>absolut unfähig</u> , alltägliche Aktivitäten oder Ihre Arbeit zu verrichten?	<i>Anzahl der Tage</i> _____
H3	An wie vielen Tagen in den letzten 30 Tagen mussten Sie aufgrund Ihrer Gesundheitsprobleme alltägliche Aktivitäten oder Ihre Arbeit <u>reduzieren</u> ?	<i>Anzahl der Tage</i> _____

Der Fragebogen ist hiermit beendet. Vielen Dank.

**Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit für die Beantwortung des Fragebogens
genommen haben!**