

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
des LMU Klinikums München

Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

**Herausforderungen in der Elimination und Therapie der
Hepatitis C Virus-Infektion im Zeitalter direkt antiviraler
Substanzen (DAAs)**

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Innere Medizin
an der Medizinischen Fakultät

der Ludwigs-Maximilians-Universität München
vorgelegt von

Dr. med. Christiana Graf
München
2024

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung und Einordnung der Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet	3
1.1 Epidemiologie und Folgen der chronischen Hepatitis C Virus-Infektion	3
1.2 Erfolge und bestehende Herausforderungen direkt antiviraler Therapieregime zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion	4
1.3 Virale und Wirtsfaktoren und deren Einfluss auf das Therapieansprechen.....	7
1.4 Therapie der Hepatitis C-Infektion mit viralen HCV-Resistenzen	7
1.5 Therapie und Elimination der Hepatitis C-Infektion nach Versagen auf eine DAA- Therapie	8
1.6 Therapie und Management der HCV-Infektion in speziellen Patientengruppen mit Risikoverhalten und mangelnder Therapieadhärenz.....	9
2. Literaturverzeichnis	12
3. Verzeichnis der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten	15
4. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen	16
Schriftenverzeichnis Dr. med. Christiana Graf, Stand: März 2024	16
4. 1 Originalpublikationen als Erst- oder Letztautorin.....	16
4.2 Originalpublikationen als Koautorin	18
4.3 Kasuistiken/Case reports	21
4.4 Übersichtsartikel/Reviews	21
4.5 Buchkapitel/Book chapters	21
4.6 Sonstige Veröffentlichungen (z. B. Letters to the Editor)	21
5. Eidesstattliche Versicherung und Erklärung zur schriftlichen Habilitationsleistung.....	22
6. Anhang	24
6.1 Danksagung	24

1. Zusammenfassung und Einordnung der Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet

1.1 Epidemiologie und Folgen der chronischen Hepatitis C Virus-Infektion

Laut Berechnungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt die chronische Hepatitis C Virus-Infektion (HCV-Infektion) mit ca. 58 Millionen infizierten Menschen weltweit nach wie vor zur Hauptursache chronischer Lebererkrankungen und ist mit ca. 300.000 jährlichen Todesfällen weiterhin mit erheblicher Mortalität und Morbidität assoziiert[1]. Haupttransmissionswege vor Einführung der HCV-Testung von Blutprodukten waren Bluttransfusionen und Impfungen. Während in Ländern mit mangelnder Einhaltung von Hygienerichtlinien nach wie vor ein erheblicher Teil der Übertragungswege auf iatrogene Übertragungen im Gesundheitswesen zurückzuführen ist, erfolgt die Transmission in Industrieländern im Wesentlichen durch so genanntes „Needle-Sharing“ beim Drogenabusus und ungeschützte sexuelle Kontakte, insbesondere unter homosexuellen Männern[2]. Grundsätzlich wird zwischen einer akuten und chronischen Hepatitis C-Infektion unterschieden, wobei 50-70% der akuten Infektionen im Verlauf chronifizieren. Trotz in der Zwischenzeit existierender hocheffektiver Therapien, bleibt die chronische HCV-Infektion global eine der wesentlichen Gründe für die Entstehung und Progression der Leberzirrhose, die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC), die Notwendigkeit einer Lebertransplantation und für leberassoziierte Todesfälle[2,3]. Im Laufe der Jahre entwickelt sich bei ca. 20-30% der HCV-infizierten Patienten eine Leberzirrhose[4]. Die Fibroprogression ist in erheblichem Maße von Kofaktoren wie Lebensalter, Alkoholkonsum, dem metabolischen Syndrom (mit begleitender Fettlebererkrankung) und Koinfektionen mit HIV und anderen hepatotropen Viren abhängig. Eine HCV-assoziierte Leberzirrhose geht mit einer erheblich erhöhten Rate an leberassoziierten Komplikationen einher: die Mortalitätsrate bei Patienten mit einem Child-Turcotte-Pugh (CTP) Score ≥ 7 liegt bei 10% pro Jahr[5]. Zudem ist das HCC-Risiko bei bestehender HCV-assoziiierter Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten mit einer Leberzirrhose anderer Ätiologie mit einer kumulativen 5-Jahres-Inzidenz von 17% besonders hoch[6].

1.2 Erfolge und bestehende Herausforderungen direkt antiviraler Therapieregime zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion

Das Therapieziel einer antiviralen Therapie ist eine dauerhafte Viruseradikation (SVR= „sustained virologic response“), welche durch einen fehlenden Nachweis von HCV-RNA 12 Wochen nach Ende der HCV-Therapie mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (polymerase chain reaction, PCR) angezeigt wird[7,8].

Seit 2001 bestand die Therapie der chronischen Hepatitis C-Infektion im Wesentlichen aus einer Kombination von pegyliertem Interferon- α und Ribavirin (PEG-IFN/RBV), deren Wirkung auf einer Aktivierung des Immunsystems beruht. Abhängig vom Genotyp waren die Heilungsraten mit diesem Therapieregime mit einer SVR von 50% gering. Zudem wies dieses Regime ein zum Teil erhebliches Nebenwirkungsprofil auf, weshalb viele Patienten die Therapie vorzeitig abbrachen[9,10]. Mit der Zulassung direkt antiviraler Substanzen (DAAs) im Jahr 2014 wurde die Therapie der chronischen Hepatitis C revolutioniert. Der Wirkmechanismus dieser Substanzen besteht in der direkten Inhibierung von Proteinen, die für den HCV-Replikationszyklus essentiell sind. Diese spezifische antivirale Aktivität der DAAs hat über mehrere Entwicklungsjahre zu immer höheren SVR-Raten und zu einer Verkürzung der Therapiedauer geführt. Mittlerweile gibt es einige in Deutschland zugelassene DAAs, welche als fixe, koformulierte Präparate erhältlich sind. Anhand ihrer molekularen Wirkweise werden DAAs in NS3/4-Proteaseinhibitoren (PI), NS5B-Polymeraseinhibitoren und NS5A-Inhibitoren (NS5Ai) unterteilt. NS3/4-Proteaseinhibitoren (wie z. B. Simeprevir) wurden initial in Verbindung mit PEG-IFN/RBV zugelassen und verbesserten die SVR-Raten moderat[9]. Es folgten Erstgenerations-NS5A-Inhibitoren (wie z. B. Ledipasvir, LDV) und NS5B-Polymeraseinhibitoren, welche in nukleotidische (welche im aktiven Zentrum von NS5B binden, wie Sofosbuvir) und nicht-nukleosidische Inhibitoren (welche NS5B allosterisch inhibieren) unterschieden werden. Aktuell werden im Wesentlichen pangentypische Kombinationen der zweiten Generation (PI/NS5Ai, Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB); NS5Ai/SOF, Velpatasvir/Sofosbuvir (VEL/SOF)) eingesetzt. Zusätzlich wird Grazoprevir/Elbasvir (GZR/ELB) beim HCV-GT1 und -GT4 als PI/NS5Ai-Kombinationstherapie genutzt. Im Falle eines Therapieversagens auf eine DAA-Therapie ist eine Re-Therapie mit der Dreifachkombination aus PI/NS5Ai/SOF (Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir, VOX/VEL/SOF) zugelassen. Inzwischen werden mit den aktuellen Therapieoptionen bei fast allen Patientengruppen Viruseradikationsraten von 95-100% erreicht. Hierzu zählen auch Patientenkollektive, die früher als schwer zu therapieren

galten, wie bspw. Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder solche mit Therapieversagen auf vorangegangene Therapieregime[11–13].

In der Vergangenheit stellte das Alter aufgrund verminderter Wirksamkeit, zahlreicher behandlungsbedingter Nebenwirkungen und einer zunehmenden Anzahl von insbesondere kardiovaskulären Komorbiditäten einen limitierenden Faktor für eine antivirale Therapie auf Interferonbasis dar[14]. Nach Einführung der DAAs wurde eine Reihe von Studien veröffentlicht, die speziell die Sicherheit und Wirksamkeit von DAAs bei älteren Patienten untersuchten. Während in den meisten Studien zwar eine vergleichbare Wirksamkeit von DAAs bei älteren und jüngeren Patienten beobachtet wurde, berichteten einige über eine höhere Rate an Nebenwirkungen sowie an Behandlungsabbrüchen bei älteren Menschen[15–17]. Um die Sicherheit und Wirksamkeit einer IFN-freien DAA-Therapie bei älteren HCV-infizierten Menschen zu untersuchen, führten wir eine umfangreiche Metaanalyse durch, welche 65 Studien und insgesamt knapp 8000 Patienten einschloss[18]. Unsere Daten demonstrierten, dass die Rate eines Therapieversagens (non-SVR) bei jüngeren Patienten (<65 Jahren) und älteren Patienten (≥65 Jahre) vergleichbar ist. Subanalysen im Hinblick auf die Sicherheit einer DAA-Therapie in beiden Altersgruppen (<65 Jahre und ≥65 Jahre) ergaben keinen Hinweis auf altersspezifische Nebenwirkungen. Darüber hinaus war das Risikoverhältnis für Behandlungsabbrüche und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in beiden Altersgruppen vergleichbar. Damit belegen unsere Daten, dass die HCV-Therapie mit DAAs bei älteren Patienten hochwirksam und sicher ist, was die aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Behandlung aller Patienten ohne Altersbeschränkung unterstützt.

In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass die SVR mit einem Rückgang der intrahepatischen Inflammation und damit längerfristig auch mit einer verlangsamten Fibroprogression, in einigen Fällen auch mit einer Reversibilität der Fibrose, einhergeht und damit die Gesamtmortalität reduziert[19–21]. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass eine aktive HCV-Infektion die glykämische Kontrolle beeinträchtigt und damit dauerhaft zu einer erhöhten Prävalenz einer Insulinresistenz bzw. eines Diabetes mellitus Typ 2 führt[22–24]. Obwohl die diesbezüglichen spezifischen molekularen Mechanismen nicht vollständig geklärt sind, gibt es Hinweise darauf, dass das Hepatitis C-Virus die Insulinsignalisierung in Hepatozyten direkt beeinträchtigen kann. Oxidativer Stress, die Hemmung der nachgeschalteten Insulinsignalübertragung und die verminderte Expression von Glukosetransportern scheinen eine größere Rolle in der Pathophysiologie zu

spielen[25,26]. Im Rahmen einer prospektiven Studie untersuchten wir am Universitätsklinikum Frankfurt den Einfluss der HCV-Eradikationstherapie mittels DAAs auf diese genannten metabolischen Komplikationen sowie auf die Fibroseregression nach erfolgreicher Therapie[27]. Die Bestimmung des Fibrosegrades erfolgte zu Beginn der Therapie sowie im Verlauf durch mehrere nichtinvasive Fibrosemessverfahren (Transiente Elastographie (TE), ultraschallbasierte Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE), AST/Thrombozyten Ratio Index (APRI), Fibrose-4 Score (FIB-4), FibroTest). Unsere Daten bestätigten, wie bereits in vorangegangenen Studien gezeigt, eine signifikante Reduktion der Leberfibrose 24 Wochen nach Therapieende. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass eine erfolgreiche DAA-Therapie mit einer signifikanten Reduktion der Insulinresistenz einherging: so konnte 24 Wochen nach Therapieende eine signifikante Reduktion der Basalinsulinwerte sowie des HOMA-Indexes (Homeostasis Model Assessment) beobachtet werden, was wiederum die Theorie eines direkten pathophysiologischen Mechanismus zwischen einer chronischen HCV-Infektion und einem Diabetes mellitus Typ 2 unterstützt.

Im Mai 2016 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmals zur Elimination der Virushepatitiden B, C und D bis zum Jahr 2030 ausgerufen und eine Strategie zum Erreichen dieses Ziels verfasst[1]. Die bisherigen Ergebnisse sprechen jedoch nicht dafür, dass 2030 mit einem Erreichen dieser Ziele zu rechnen ist. Mögliche Gründe hierfür sind eine nicht stringent verfolgte Detektion potentiell infizierter Patienten, lückenhafte Therapieprogramme bzw. unzureichende Investitionen in die Prävention von Neuinfektionen, insbesondere in Risikogruppen[28].

Unabhängig davon bleibt die Therapie der Hepatitis C-Infektion trotz der hocheffektiven DAA-Therapien nach wie vor herausfordernd bei Patienten mit schwer zu therapierenden Kofaktoren. Zu diesen zählen Patienten mit fortgeschrittener dekompenzierter Leberzirrhose und hohem Model for End-Stage Liver Disease (MELD), Patienten mit kombinierter (dekompenzierter) Leberzirrhose und terminaler Nierenerkrankung oder Patienten mit aktivem Drogenkonsum mit mangelnder Therapieadhärenz[29–31]. Darüber hinaus gestaltet sich die Therapie nach wie vor schwierig bei Patienten mit multiplen DAA-Versagen, insbesondere wenn ein Therapieversagen auf eine Therapiekombination mit Voxilaprevir/Velpatasvir/Sofosbuvir (VOX/VEL/SOF) oder multiple Resistenzen des Hepatitis C-Virus vorliegen[32,33].

1.3 Virale und Wirtsfaktoren und deren Einfluss auf das Therapieansprechen

Klinische Studien haben gezeigt, dass HCV-Resistenz-assoziierte Substitutionen (RASs) in Kombination mit negativen Prädiktoren für ein Therapieansprechen auf DAAs wie bspw. eine Leberzirrhose, das Vorliegen des HCV-GT1a oder HCV-GT3 sowie eine Vortherapie mit PEG-IFN/RBV die SVR-Raten nach Therapie mit DAAs der ersten Generation verschlechterten[9]. RASs sind definiert als Substitutionen in HCV-Varianten, welche die Suszeptibilität gegenüber DAAs verringern und somit eine Resistenz verleihen können[34]. Resistente Varianten können bereits vor Therapiebeginn in der HCV-Quasispezies existieren. Unter einer DAA-Therapie können RASs selektiert werden, wodurch die DAA-Wirksamkeit herabgesetzt wird, was schließlich zu einem Therapieversagen führen kann. Entsprechend wurde nachgewiesen, dass die Mehrzahl der Patienten nach einem virologischen Therapieversagen RASs in den DAA-Zielgenen NS3, NS5A oder NS5B aufweisen[9,35]. Insgesamt ist der Einfluss von RASs sowie von anderen klinischen Faktoren auf den Therapieerfolg von pangenotypischen Kombinationen der zweiten Generation deutlich geringer.

1.4 Therapie der Hepatitis C-Infektion mit viralen HCV-Resistenzen

Zur Analyse der Relevanz von Resistenzen und weiteren klinischen Faktoren gegenüber DAAs wurde am Universitätsklinikum Frankfurt seit 2014 kontinuierlich die europäische HCV-Resistenzdatenbank aufgebaut, welche auf der Einsendung von Serumproben von Patienten mit chronischer Hepatitis C beruht. Im HCV-Resistenzlabor wurden diagnostische HCV-RT-PCRs und Sequenzanalysen für die HCV-Genotypen 1-6 etabliert, da kein kommerzieller diagnostischer Assay verfügbar war. Alle HCV-RASs, welche eine Resistenz gegenüber DAAs *in vivo* oder *in vitro* verleihen und für das Ansprechen gegenüber DAA-Therapien relevant sind, wurden ausgewertet. Klinische Parameter sowie das Therapieansprechen wurden retrospektiv analysiert.

Auf Basis der Resistenzdatenbank untersuchten wir HCV-Resistenzen bei DAA-naiven Patienten mit HCV-GT1a in Verbindung mit dem DAA-Therapieansprechen[36]. Der HCV-GT1 ist in Deutschland am häufigsten und etwa ein Drittel der Patienten ist mit dem Subtyp 1a infiziert. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass DAA-naive Patienten mit Subtyp 1a im Vergleich zu 1b schwerer zu behandeln waren, insbesondere wenn andere negative Prädiktoren, wie eine Zirrhose, eine hohe Viruslast oder eine PEG-IFN/RBV-Vortherapie vorlagen. Aufgrund von deutlich erniedrigten SVR-Raten auf eine Therapie mit GZR/ELB im Falle des Vorliegens von NS5A-RASs vor Therapiebeginn bei Patienten mit GT1a

wurde empfohlen, die Therapie bei Vorliegen von NS5A-RASs zu verlängern und RBV dazuzugeben. Die Empfehlung hierzu beruhte auf retrospektiv analysierten Daten der Zulassungsstudien. Um die Effektivität dieses Konzepts zu überprüfen, führten wir auf Basis der Resistenzdatenbank eine Analyse mit deutschlandweiten „Real-World“ Daten durch. Die Studie konnte erstmals in einer großen Kohorte mit systematischer Resistenztestung zeigen, dass bei Vorliegen einer HCV-GT1a Infektion in der klinischen Praxis ähnlich hohe SVR-Raten erreicht werden können wie in klinischen Studien, wenn die Therapie leitliniengerecht erfolgt[37,38]. Die Ergebnisse bestätigten, dass bei dem Regime GZR/ELB eine Therapieverkürzung auf 12 Wochen nur bei Patienten ohne Resistenzen in Betracht gezogen werden sollte. Andernfalls sind 16 Wochen und die zusätzliche Gabe von RBV notwendig, was in der Praxis dazu führt, dass meist andere DAA-Regime ausgewählt werden.

1.5 Therapie und Elimination der Hepatitis C-Infektion nach Versagen auf eine DAA-Therapie

Im Falle eines Therapieversagens auf eine DAA-Therapie sind Re-Therapien mit DAA-Regimen der ersten Generation weniger effektiv, insbesondere wenn NS5A-RASs vorliegen. Aktuell ist zur Re-Therapie nach einem DAA-Versagen VOX/VEL/SOF als pangenotypisches DAA-Therapie regime der zweiten Generation zugelassen. Aufgrund hoher SVR Raten (>95%) existierten kaum Daten zu Charakteristika der Patienten mit einem Therapieversagen auf VOX/VEL/SOF bzw. zu Patienten, die in der Folge eine Rescue-Therapie erhalten haben. In einer Studie, welche in Form eines Konsortiums mit weiteren europäischen Zentren durchgeführt wurde, konnten wir anhand von n=40 Proben die Effizienz verschiedener Rescue-Therapieoptionen nach Versagen auf eine Re-Therapie mit VOX/VEL/SOF evaluieren[33]. Von allen Patienten wurden NS3, NS5A und NS5B vor und nach VOX/VEL/SOF-Versagen sequenziert, klinische Parameter dokumentiert und die Effizienz einer erneuten Rescue-Therapie retrospektiv evaluiert. Die meisten Patienten mit einem virologischen VOX/VEL/SOF-Versagen waren mit HCV-GT3a (45%) oder -GT1a (28%) infiziert, hatten eine Zirrhose (70%) und alle waren mit einem NS5Ai vorbehandelt worden. Bei 22 Patienten (55%) wurde eine Rescue-Therapie begonnen, bei den meisten Patienten mit Glecaprevir/Pibrentasvir+Sofosbuvir (GLE/PIB+SOF) oder mit einer Wiederholung von VOX/VEL/SOF. Bei 21 Patienten mit einem finalen Therapieergebnis lag die SVR-Rate bei 81% (17/21), womit die Studie zeigte, dass eine Multitarget-Rescue-Therapie, die aus einer

Kombination mehrerer Zweitgenerations-DAA-Regime bestand, bei einem Großteil dieses äußerst schwer zu therapierenden Patientenkollektivs zum Therapieerfolg führte.

Da bislang sowohl in den Zulassungsstudien als auch in „Real-World“-Daten repräsentative Kohorten zur Evaluation der Effizienz der Re-Therapie mit VOX/VEL/SOF bei Patienten mit schwer zu therapierenden Kofaktoren wie einer Leberzirrhose, dem HCV-GT3a oder einem HCC fehlen, führten wir hierzu eine integrative Analyse durch[39]. Eingeschlossen wurden neben n=430 Patienten aus der Frankfurter Resistenzdatenbank Patienten des Venetischen Netzwerks in Italien und Patienten der Spanischen Gesellschaft für das Studium der Leber (Spanish Association for the Study of the Liver, AEEH). Zur Ermittlung von Resistenzen erfolgte eine populationsbasierte Sequenzierung der NS3, NS5A und NS5B Gene.

Die Ergebnisse zeigten eine allgemein hohe Effektivität der Re-Therapie mit VOX/VEL/SOF, wobei unabhängige Prädiktoren für ein Therapieversagen ein HCC, der HCV-GT3a und eine Leberzirrhose darstellten. Seltene HCV-Genotypen, welche nachweislich schwer zu behandeln sind, ebenso wie das Vorhandensein von RASs beeinflussten das Therapieansprechen nicht signifikant. Darüber hinaus war die Rescue-Therapie mit GLE/PIB und SOF in 9 Fällen mit einem Therapieversagen auf VOX/VEL/SOF effektiv mit einer SVR von 100%.

1.6 Therapie und Management der HCV-Infektion in speziellen Patientengruppen mit Risikoverhalten und mangelnder Therapieadhärenz

Der intravenöse Drogenkonsum (intravenous drug abuse, IVDA) ist ebenso wie die sexuelle Übertragung von HCV-Infektionen bei homosexuellen Männern (men who have sex with men, MSM) für einen Großteil der Neu- und Reinfektionen in Europa und den Vereinigten Staaten verantwortlich und trägt einen großen Teil zur weiteren Verbreitung der Krankheit bei. Dennoch wurden bislang sowohl in der Prävention als auch in der Behandlung nur wenige Anstrengungen unternommen, die auf diese Patientengruppen ausgerichtet sind. Dies liegt zum Teil daran, dass heute noch einige Ärzte zögern, Patienten mit IVDA oder Personen, die eine Opioidsubstitution erhalten, mit DAAs zu therapieren, obwohl nationale und internationale Leitlinien eine allgemeine Therapieempfehlung für dieses Patientenkollektiv abgeben. Gründe hierfür sind die Sorge vor einer mangelnden Therapieadhärenz, vor dem Risiko einer Reinfektion und einer geringeren Verträglichkeit der Therapie. Um dies weiter zu untersuchen, führten wir eine Metaanalyse zur Effektivität von DAAs bei Patienten mit IVDA oder Opioidsubstitution durch[29]. Die Ergebnisse zeigten, dass die SVR-Raten, die

Therapieadhärenz und die Therapieabbruchrate bei mit DAAs behandelten Patienten mit IVDA oder mit Opioidsubstitution mit denen der Kontrollgruppe (ohne IVDA oder Opioidsubstitution) vergleichbar waren. Damit belegt die Studie, dass eine DAA-Therapie bei Patienten mit IVDA oder Opioidsubstitution hochwirksam ist und unterstützt damit die aktuellen Leitlinien in der Empfehlung, die HCV-Behandlung bei diesen Patienten zu priorisieren.

Neben IVDA, welches der hauptsächliche Transmissionsfaktor für eine HCV-Infektion darstellt, wurde in den letzten zwei Jahrzehnten auch eine anhaltende Epidemie insbesondere von akuten HCV-Infektionen bei HIV-positiven MSM beobachtet[40]. Daten aus der Interferon-Ära deuten darauf hin, dass die Reinfektionsrate bei MSM, die mit HIV leben, zwischen 7 und 15 pro 100 Patientenjahren liegt[41]. Umfassende Daten zur HCV-Reinfektionshäufigkeit aus der DAA-Ära sind noch rar, aber erste Längsschnittberichte belegten bereits, dass die HCV-Reinfektionsraten bei HIV-positiven MSM trotz der hohen Behandlungsrate und der hervorragenden Behandlungsergebnisse weiterhin vergleichsweise hoch sind[42,43]. Es stellt sich daher die Frage, wie sich die Verfügbarkeit von DAAs auf die Epidemie akuter HCV-Infektionen in Risikopopulationen wie Patienten mit IVDA oder MSM auswirken wird und ob die Elimination, wie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) angestrebt, kurzfristig erreicht werden kann.

Zur langfristigen Analyse akuter HCV-Infektionen führten wir eine prospektive Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von 10 Jahren durch mit dem Ziel der Detektion von HCV-Neuinfektions- und Reinfektionsraten über die Zeit sowie zur Analyse möglicher HCV-Übertragungscluster mittels phylogenetischer Analysen.[44]. Zur Erstellung phylogenetischer Analysen sowie zur Ermittlung des Genotyps erfolgte eine Sequenzierung des NS5B-Gens. Zusammenfassend zeigten unsere Daten, dass akute HCV-Infektionen hauptsächlich bei HIV-koinfizierten MSM und Patienten mit injizierendem Drogenkonsum nachzuweisen waren, wobei ein allgemeiner Rückgang der akuten HCV-Fälle über den Beobachtungszeitraum von 10 Jahren identifiziert wurde. Darüber hinaus wurde die Existenz großer, international verbundener Transmissionsnetzwerke unter MSM nachgewiesen, die die Mehrzahl der akuten HCV-Infektionen in Form von Clustern vereinen und sich im Laufe der Zeit rasch über verschiedene Länder ausbreiten. Im Gegensatz zu einem Rückgang der Neuinfektionen war eine Zunahme der Reinfektionsraten zu beobachten, die vor allem durch eine kleine Untergruppe von MSM-Patienten mit hohem Risikoverhalten unterhalten wurde.

Diese Daten belegen nochmals, wie wichtig es ist, in der klinischen Routineversorgung von Risikokollektiven wie HIV-positiven MSM oder Patienten mit IVDA ein regelmäßiges Screening auf HCV durchzuführen. Darüber hinaus sind weitere konstruktive Präventionsstrategien wie

die Ausweitung von DAAs in Hochrisikogruppen, ein frühzeitiger Behandlungsbeginn zur Vermeidung von Sekundärinfektionen, die Sensibilisierung von MSM, IVDA-Patienten und Klinikern sowie Verhaltensinterventionen unumgänglich, um die Elimination der Hepatitis C-Infektion zu erreichen.

Die durch unsere Arbeitsgruppe eingehend erfolgte und in die Tiefe gehende Charakterisierung der Hepatitis C-Infektion konnte zu einem weiteren Ausbau des Wissens über die klinischen Merkmale einer HCV-Infektion sowie zu weiteren Kenntnissen im Hinblick auf die Therapie beitragen. Die Interpretation und Analyse der Resistenzdatenbank sowie Subanalysen in Patienten mit schwer zu therapierenden Kofaktoren haben individuelle DAA-Therapien ermöglicht und damit zur Elimination der HCV-Infektion beigetragen. Im Hinblick auf die Elimination der HCV-Infektion unterstreichen unsere Daten die Notwendigkeit, Risikokollektive zu therapieren und Präventivstrategien zu etablieren, um Reinfektionen in diesen Subpopulationen zu verhindern.

2. Literaturverzeichnis

1. WHO. Hepatitis C Fact sheet. Updated in July 2023.
3. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2016**; 388:1081–1088.
4. Zeuzem S. Treatment Options in Hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int* **2017**; 114:11–21.
5. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, et al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* **2011**; 54:396–405.
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* **2004**; 127:S35-50.
7. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion: AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* **2020**; 58:1110–1131.
8. Zeuzem S. Treatment Options in Hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int* **2017**; 114:11–21.
9. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol* **2016**; 64:486–504.
10. Ciesek S, Manns MP. Hepatitis in 2010: the dawn of a new era in HCV therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2011**; 8:69–71.
11. Lawitz E, Flisiak R, Abunimeh M, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in renally impaired patients with chronic HCV infection. *Liver Int* **2020**; 40:1032–1041.
12. Gane E, Poordad F, Zadeikis N, et al. Safety and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Genotype 1-6 Hepatitis C Virus Infections and Compensated Liver Disease. *Clin Infect Dis* **2019**; 69:1657–1664.
13. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* **2017**; 376:2134–2146.
14. Vespasiani-Gentilucci U, Galati G, Gallo P, De Vincentis A, Riva E, Picardi A. Hepatitis C treatment in the elderly: New possibilities and controversies towards interferon-free regimens. *World J Gastroenterol* **2015**; 21:7412–7426.
15. Vermehren J, Peiffer K-H, Welsch C, et al. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* **2016**; 44:856–865.
16. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology* **2015**; 62:1037–1046.
17. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* **2017**; 66:1138–1148.
18. Mücke MM, Herrmann E, Mücke VT, Graf C, Zeuzem S, Vermehren J. Efficacy and safety of direct-acting antivirals for hepatitis C in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* **2019**; 39:1652–1660. **(Publikation 1 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung)**
19. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int* **2017**; 37:369–376.
20. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* **2012**; 308:2584–2593.

21. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **2002**; 122:1303–1313.
22. Soverini V, Persico M, Bugianesi E, et al. HBV and HCV infection in type 2 diabetes mellitus: a survey in three diabetes units in different Italian areas. *Acta Diabetol* **2011**; 48:337–343.
23. Mason AL, Lau JY, Hoang N, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* **1999**; 29:328–333.
24. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kojima H, Saisho H. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C: comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients. *Liver Int* **2008**; 28:355–362.
25. Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology* **2008**; 47:2127–2133.
26. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* **2004**; 165:1499–1508.
27. **Graf C**, Welzel T, Bogdanou D, et al. Hepatitis C Clearance by Direct-Acting Antivirals Impacts Glucose and Lipid Homeostasis. *J Clin Med* **2020**; 9:E2702. **(Publikation 2 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung)**
28. Cox AL, El-Sayed MH, Kao J-H, et al. Progress towards elimination goals for viral hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2020**; 17:533–542.
29. **Graf C**, Mücke MM, Dultz G, et al. Efficacy of Direct-acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Virus Infection in People Who Inject Drugs or Receive Opioid Substitution Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* **2019**; 70(11):2355-2365. **(Publikation 3 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung)**
30. Welker M-W, Luhne S, Lange CM, et al. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment. *J Hepatol* **2016**; 64:790–799.
31. Terrault NA, McCaughan GW, Curry MP, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Candidates. *Transplantation* **2017**; 101:945–955.
32. Dietz J, Susser S, Vermehren J, et al. Patterns of Resistance-Associated Substitutions in Patients With Chronic HCV Infection Following Treatment With Direct-Acting Antivirals. *Gastroenterology* **2018**; 154:976-988.e4.
33. Dietz J, Di Maio VC, de Salazar A, Merino D, Vermehren J, Paolucci S, Kremer A E, Lara M, Parda M R, Zoller H, Degasperis E, Peiffer K-H, Sighinolfi L, Téllez F, **Graf C** et al. Failure on voxilaprevir, velpatasvir, sofosbuvir and efficacy of rescue therapy. *J Hepatol* **2021**; 74:801–810. **(Publikation 4 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung)**
34. Pawlotsky J-M. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology* **2016**; 151:70–86.
35. Sarrazin C. Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance. *Journal of Hepatology* **2021**; 74:1472–1482.
36. Dietz J, Vermehren J, Matschenz K, Buggisch P, Klinker H, Schulze zur Wiesch J, Hinrichsen H, Peiffer K-H, **Graf C** et al. Treatment outcomes in hepatitis C virus genotype 1a infected patients with and without baseline NS5A resistance-associated substitutions. *Liver Int* **2020**; 40:2660-2671. **(Publikation 5 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung)**

37. Kwo P, Gane EJ, Peng C-Y, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* **2017**; 152:164-175.e4.
38. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* **2015**; 163:1–13.
39. **Graf C**, D'Ambrosio R, Degasperi E, et al. Real-world effectiveness of voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir in patients following DAA failure. *JHEP Rep* **2024**; 6:100994. **(Publikation 6 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung)**
40. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, et al. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. *AIDS* **2017**; 31:1603–1610.
41. Lambers FAE, Prins M, Thomas X, et al. Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *AIDS* **2011**; 25:F21-27.
42. Ingiliz P, Wehmeyer MH, Boesecke C, et al. Reinfection With the Hepatitis C Virus in Men Who Have Sex With Men After Successful Treatment With Direct-acting Antivirals in Germany: Current Incidence Rates, Compared With Rates During the Interferon Era. *Clin Infect Dis* **2020**; 71:1248–1254.
43. Newsum AM, Matser A, Schinkel J, et al. Incidence of HCV Reinfection Among HIV-Positive MSM and Its Association With Sexual Risk Behavior: A Longitudinal Analysis. *Clin Infect Dis* **2021**; 73:460–467.
44. **Graf C**, Fuhrmann L, Lutz T, et al. Expanding epidemic of recently acquired HCV in HIV-coinfected patients over a period of 10 years. *JHEP Rep* **2023**; 5(7): 100701. **(Publikation 7 der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung)**

3. Verzeichnis der kommentierten wissenschaftlichen Originalarbeiten

1. Mücke MM, Herrmann E, Mücke VT, **Graf C**, Zeuzem S, Vermehren J. Efficacy and safety of direct-acting antivirals for hepatitis C in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* **2019**; 39:1652–1660.
2. **Graf C**, Welzel T, Bogdanou D, et al. Hepatitis C Clearance by Direct-Acting Antivirals Impacts Glucose and Lipid Homeostasis. *J Clin Med* **2020**; 9:E2702.
3. **Graf C**, Mücke MM, Dultz G, et al. Efficacy of Direct-acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Virus Infection in People Who Inject Drugs or Receive Opioid Substitution Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* **2019**; 70(11):2355-2365.
4. Dietz J, Di Maio VC, de Salazar A, Merino D, Vermehren J, Paolucci S, Kremer A E, Lara M, Parda M R, Zoller H, Degaspero E, Peiffer K-H, Sighinolfi L, Téllez F, **Graf C** et al. Failure on voxilaprevir, velpatasvir, sofosbuvir and efficacy of rescue therapy. *J Hepatol* **2021**; 74:801–810.
5. Dietz J, Vermehren J, Matschenz K, Buggisch P, Klinker H, Schulze zur Wiesch J, Hinrichsen H, Peiffer K-H, **Graf C** et al. Treatment outcomes in hepatitis C virus genotype 1a infected patients with and without baseline NS5A resistance-associated substitutions. *Liver Int* **2020**; 40:2660-2671.
6. **Graf C**, D'Ambrosio R, Degaspero E, et al. Real-world effectiveness of voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir in patients following DAA failure. *JHEP Rep* **2024**; 6:100994.
7. **Graf C**, Fuhrmann L, Lutz T, et al. Expanding epidemic of recently acquired HCV in HIV-coinfected patients over a period of 10 years. *JHEP Rep* **2023**; 5(7): 100701.

4. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

Schriftenverzeichnis Dr. med. Christiana Graf, Stand: März 2024

4. 1 Originalpublikationen als Erst- oder Letztautorin

*geteilte Erst-/Letztautorenschaft

2024

Graf C., D'Ambrosio R, Degaspero E, et al. Real-world effectiveness of vvoxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir in patients following DAA failure. *JHEP Rep* 2024; 6:100994. (IF JHEP Reports 2022: 8.3) – Februar 2024; DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100994

2023

Graf M., Lange C. M., Langer M. M., Schattenberg J. M., Seessle, J, Dietz J., Vermehren A., Michael F. A., Mondorf A., Zeuzem S., Pathil A. *, **Graf C.***Primary Biliary Cholangitis (PBC) Autoimmune Hepatitis (AIH) variant syndrome: clinical features, response to therapy and long-term outcome. *J Clin Med* 2023; 11;12(22):7047. (IF Journal of Clinical Medicine 2022: 3.9) – November 2023; DOI: 10.3390/jcm12227047

Graf C., Reden M., Blasberg T., Knabe M., May A., Ell C., Wedi E., Wetzstein N., Michael F., Zeuzem S., Bojunga J., Friedrich-Rust M. Is a higher frequency of esophageal dilations more effective in treating benign esophageal strictures: a retrospective, multicenter study. *EIO* 2023; doi: 10.1055/a-2117-8197. (IF Endoscopy International Open 2022: 2.6) – Juni 2023; DOI: 10.1055/a-2117-8197

Graf C., Wagener I., Grikscheit K., Hoehl S., Berger A., Wetzstein N., Dietz J., Dultz G., Michael F., Filmann N., Herrmann E., Tinnemann P., Goetsch U., Ciesek S. Is Olfactory Testing a Useful Diagnostic Tool to Identify SARS-CoV-2 Infections Early? A Cross-Sectional and Longitudinal Analysis. *J Clin Med* 2023. 12(9): 3162. (IF Journal of Clinical Medicine 2022: 3.9) – Mai 2023; DOI: 10.3390/jcm12093162

Graf C., Fuhrmann L., Lutz T., Stephan C., Knecht G., Gute P., Bickel M., Peiffer K.-H., Finkelmeier F., Dultz G., Mondorf A., Wetzstein N., Filmann N., Herrmann E., Zeuzem S., Beerenwinkel N., Dietz J. *, Sarrazin C. * Expanding epidemic of acute hepatitis C infections: a prospective ten-years observational study of HCV-mono and HCV/HIV-coinfected patients. *JHEP Reports* 2023; 5(7): 100701. (IF JHEP Reports 2022: 8.3) – Februar 2023; DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100701

2021

Graf C., Arncken J., Lange C. M., Willuweit K., Schattenberg J. M., Seessle J., Meli-Lang J., Böttler T., Dietz J., Wetzstein N., Mondorf A., Vermehren J., Rohde G., Zeuzem S., Pathil A. Hepatic Sarcoidosis: Clinical characteristics and outcome. *JHEP Reports* 2021; 3(6):100360. (IF JHEP Reports 2021: 9.917) – September 2021; DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100360

2020

Graf C., Welzel T., Bogdanou D., Vermehren J., Beckel A., Bojunga J., Friedrich-Rust M., Dietz J., Kubesch A., Mondorf A., Fischer S., Lutz T., Stoffers P., Herrmann E., Poynard T., Zeuzem S., Dultz G., Mihm U. Hepatitis C Clearance by Direct-Acting Antivirals Impacts Glucose and Lipid Homeostasis. *J Clin Med* 2020; 9(9): 2702. (IF Journal of Clinical Medicine 2020: 4.242) – August 2020; DOI: 10.3390/jcm9092702

Graf C., Mücke M. M., Dultz G., Peiffer K.-H., Kubesch A., Ingiliz P., Zeuzem S., Herrmann E., Vermehren J. Efficacy of Direct-acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Virus Infection in People Who Inject Drugs or Receive Opioid Substitution Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2020; 70(11):2355-2365. (IF Clinical Infectious Diseases 2020: 9.079) – Mai 2020; DOI: 10.1093/cid/ciz696

2019

Graf C., Mondorf A., Knop V., Peiffer K.-H., Dietz J., Friess J., Wedemeyer H., Buggisch P., Mauss S., Berg T., Rausch M., Sprinzl M., Klinker H., Hinrichsen H., Bronowicki J.-P., Haag S., Hüppe D., Lutz T., Poynard T., Zeuzem S., Friedrich-Rust M., Sarrazin C., Vermehren J. Evaluation of Point Shear Wave Elastography Using Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Longitudinal Fibrosis Assessment in Patients with HBeAg-Negative HBV Infection *J Clin Med* 2019; 8(12): 2101. (IF Journal of Clinical Medicine 2019: 3.303) – Dezember 2019; DOI: 10.3390/jcm8122101

Summe Erst- und Letztautorschaften: 9

4.2 Originalpublikationen als Koautorin

2023

Küpper-Tetzl C.*, Idris R.*, Kessel J., Schüttfort G., Hoehl S., Kohmer N., **Graf C.**, Hogardt M., Besier S., Wichelhaus T. A., Vehreschild M. J. G. T., Stephan C., Wetzstein N. Coinfections and antimicrobial treatment in a cohort of falciparum malaria in a non-endemic country: a 10-year experience. *Infection* 2023; doi.org/10.1007/s15010-023-02103-x. (IF *Infection* 2022: 7.5) – Oktober 2023

Wetzstein N., Kohl T. A., Diricks M., Mas-Peiro S., Holubec T., Kessel J., **Graf C.**, Koch B., Herrmann E., Vehreschild M. J. G. T., Hogardt M., Niemann S., Stephan C., Wichelhaus T. A. Clinical characteristics and outcome of Mycobacterium chimaera infections after cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of 180 heater-cooler unit-associated cases. *Clin Microbiol Infect* 2023; 29(8):1008-1014. (IF *Clinical Microbiology and Infection* 2022: 14.2) – August 2023

Wetzstein N., Drummer A.-P., Bockey A., Herrmann E., Küpper-Tetzl C.-P., **Graf C.**, Koch B., Goetsch U., Vehreschild M. J. G. T., Guglielmetti L., Lange B., Wichelhaus T. A., Stephan C. Occurrence of extrapulmonary tuberculosis is associated with geographical origin: spatial characteristics of the Frankfurt TB cohort 2013-2018. *Infection* 2023; 51(3):679-687. (IF *Infection* 2022: 7.5) – Juni 2023

Michael F. A., Friedrich-Rust M., Erasmus H.-P., **Graf C.**, Ballo O., Knabe M., Walter D., Steup C. D., Mücke M. M., Mücke V. T., Peiffer K.-H., Görgülü E., Mondorf A., Bechstein W. O., Filmann N., Zeuzem S., Bojunga J., Finkelmeier F. Treatment of Non-Anastomotic Biliary Strictures after Liver Transplantation: How Effective Is Our Current Treatment Strategy? *J Clin Med* 2023; 12(10), 3491. (IF *Journal of Clinical Medicine* 2022: 3.9) – Mai 2023

Mondorf A., Amini C., **Graf C.**, Michael F. A., Blumenstein I., Jung M., Friedrich-Rust M., Hack D., Besier S., Hogardt M., Kempf V. A. J., Zeuzem S., Welsch C., Bojunga J. Risk Factors and Role of Antibiotic Prophylaxis for Wound Infections after Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. *J Clin Med* 2023; 12(9):3175. (IF *Journal of Clinical Medicine* 2022: 3.9) – April 2023

Dietz J., Müllhaupt B., Buggisch P., **Graf C.**, Peiffer K.-H., Matschenz K., Schattenberg J. M., Antoni C., Mauss S., Niederau C., Discher T., Trauth J., Dultz G., Schulze zur Wiesch J., Piecha F., Klinker H., Müller T., Berg T., Neumann-Haefelin C., Berg C. P., Zeuzem S., Sarrazin C. Long-term persistence of HCV resistance-associated substitutions after DAA treatment failure. *J Hepatol* 2023; 78(1):57-66. (IF *Journal of Hepatology* 2022: 25.7) – Januar 2023

Schulz M. S., Mengers J., Gu W., Drolz A., Ferstl P. G., Amoros A., Uschner F. E., Ackermann N., Guttenberg G., Queck A., Brol M. J., **Graf C.**, Stoffers P., Laguna de la Vera A., Cremonese C., Erasmus H.-P., Welker M. W., Grünewaldt A., Arroyo V., Bojunga J., Fernandez J., Zeuzem S., Kluwe J., Peiffer K.-H., Welsch C., Fuhrmann V., Rohde G., Trebicka J. Pulmonary impairment independently determines mortality in critically ill patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2023; 43(1):180-193. (IF *Liver International* 2022: 6.7). - Januar 2023

2022

Koch V., Booz C., Gruenewald L. D., Albrecht M. H., Gruber-Rouh T., Eichler K., Yel I., Mahmoudi S., Scholtz J.-E., Martin S. S., **Graf C.**, Vogl T. J., Weber C., Hardt S. E., Frey N., Giannitsis E. Diagnostic performance and predictive value of D-dimer testing in patients referred to the emergency department for suspected myocardial infarction. *Clin Biochem* 2022; 104:22-29. (IF Clinical Biochemistry 2022: 2.8) – Juni 2022

Koch V., Gruenewald L. D., Albrecht M. H., Eichler K., Gruber-Rouh T., Yel I., Alizadeh L. S., Mahmoudi S., Scholtz J.-E., Martin S. S., Lenga L., Vogl T. J., Nour-Eldin A., Bienenfeld F., Hammerstingl R. M., **Graf C.**, Sommer C. M., Hardt S. E., Mazziotti S., Ascenti G., Versace G. A., D'Angelo T., Booz C. Lung Opacity and Coronary Artery Calcium Score: A Combined Tool for Risk Stratification and Outcome Prediction in COVID-19 Patients. *Acad Radiol* 2022; 29(6):861-870. (IF Academic Radiology 2022: 4.8) – Juni 2022

Wetzstein N., Kessel J., Bingold T. M., Carney J., **Graf C.**, Koch B. F., Meier F., Baumgarten J., Küpper-Tetzel C. P., Khodamoradi Y., Wolf T., Schüttfort G., Vehreschild M. J. G. T., Wichelhaus T. A., Stephan C. High overall mortality of Mycobacterium genavense infections and impact of antimycobacterial therapy: Systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Infect.* 2022; 84(1):8-16. (IF Journal of Infection 2022: 28.2) – Januar 2022

2021

Wetzstein N., Geil A., Kann G., Lehn A., Schüttfort G., Kessel J., Bingold T., Küpper-Tetzel C. P., Haberl A., **Graf C.**, Vehreschild M. J. G. T., Stephan C., Hogardt M., Wichelhaus A., Wolf T. Disseminated diseases due to non-tuberculous mycobacteria in HIV-positive patients: A retrospective case control study. *PloS One* 2021; 16(7):e0254608. (IF PloS One 2021: 3.752) – Juli 2021

Kubesch A., Peiffer K.-H., Abramowski H., Dultz G., **Graf C.**, Filmann N., Zeuzem S., Bojunga J., Friedrich-Rust M. The presence of liver cirrhosis is a strong negative predictor of survival for patients admitted to the intensive care unit – Cirrhosis in intensive care patients. *Z Gastroenterol* 2021; 59(7):657-664. (IF Zeitschrift für Gastroenterologie 2021: 1.769) – Juli 2021

Dietz J., Di Maio V. C., de Salazar A., Merino D., Vermehren J., Paolucci S., Kremer A. E., Lara M., Pardo M. R., Zoller H., Degasperis E., Peiffer K.-H., Sighinolfi L., Téllez F., **Graf C.**, Ghisetti V., Schreiber J., Fernández-Fuertes E., Boglione L., Munoz-Medina L., Stauber R., Gennari W., Figueruela B., Santos J., Lampertico P., Zeuzem S., Ceccherini-Silberstein F., Garcia F., Sarrazin C. Failure on voxilaprevir, velpatasvir, sofosbuvir and efficacy of rescue therapy. *J Hepatol* 2021; 74(4):801-810. (IF Journal of Hepatology 2021: 30.083) – April 2021

Hernandez Sampere L., Vermehren J., Mücke V. T., **Graf C.**, Peiffer K.-H., Dultz G., Zeuzem S., Waidmann O., Filmann N., Bojunga J., Sarrazin C., Friedrich-Rust M., Mücke M. M. Point Shear-Wave Elastography Using Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for the Prediction of Liver-Related Events in Patients With Chronic Viral Hepatitis. *Hepatol Commun.* 2021; 5(1):112-121. (IF Hepatology Communications 2021: 5.701) – Januar 2021

2020

De Salazar A., Dietz J., di Maio V. C., Vermehren J., Paolucci S., Müllhaupt B., Coppola N., Cabezas J., Stauber R. E., Puoti M., Tapiador J. I. A. R., **Graf C.**, Aragri M., Jimenez M., Callegaro A., Acevedo J. M. P., Rodriguez M. A. M., Zabal J. M. R., Micheli V., Del Toro M. G., Téllez F., Garcia F., Sarrazin C., Ceccherini-Silberstein F. Prevalence of resistance-associated substitutions and retreatment of patients failing a glecaprevir/pibrentasvir regimen. *J Antimicrob Chemother* 2020. 1;75(11):3349-3358. (IF Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2020: 5.790) – November 2020

Mücke M. M., Mücke V. T., **Graf C.**, Schwarzkopf K., Ferstl P. G., Fernandez J., Zeuzem S., Trebicka J., Lange C. M., Herrmann E. Efficacy of Norfloxacin Prophylaxis to Prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2020; 11(8):e00223. (IF Clinical and Translational Gastroenterology 3.6) – August 2020

Dietz J., Vermehren J., Matschenz K., Buggisch P., Klinker H., Schulze zur Wiesch J., Hinrichsen H., Peiffer K.-H., **Graf C.**, Discher T., Trauth J., Schattenberg J. M., Piecha F., Mauss S., Niederau C., Müller T., Neumann-Haefelin C., Berg C., Zeuzem S., Sarrazin C. Treatment outcomes in hepatitis C virus genotype 1a infected patients with and without baseline NS5A resistance-associated substitutions. *Liver Int* 2020; 40:2660–2671. (IF Liver International 2020: 5.828) – Juli 2020

Queck A, Bode H, Uschner FE, Brol MJ, **Graf C**, Schulz M, Jansen C, Praktiknjo M, Schierwagen R, Klein S, Trautwein C, Wasmuth HE, Berres ML, Trebicka J, Lehmann J. Systemic MCP-1 Levels Derive Mainly From Injured Liver and Are Associated With Complications in Cirrhosis. *Front Immunol.* 2020; 11:354. (IF Frontiers in Immunology 2020: 7.561) – März 2020

Torner M., Mangal A., Scharnagl H., Jansen C., Praktiknjo M., Queck A., Gu W., Schierwagen R., Lehmann J., Uschner F. E., **Graf C.**, Strassburg C. P., Fernandez J., Stojakovic T., Woitas R. Trebicka J. Sex specificity of kidney markers to assess prognosis in cirrhotic patients with TIPS. *Liver Int* 2020; 40(1):186-193. (IF Liver International 2020: 5.828) – Januar 2020

2019

Mücke M. M., Herrmann E., Mücke V. T., **Graf C.**, Zeuzem S., Vermehren J. Efficacy and safety of direct-acting antivirals for hepatitis C in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2019; 39(9):1652-1660. (IF Liver International 2019: 5.175) – September 2019

Summe Koautorenschaften: 20

4.3 Kasuistiken/Case reports

Entfällt

4.4 Übersichtsartikel/Reviews

2022

Graf C., Friedrich-Rust M. Elastografie: Stellenwert im Gastrointestinaltrakt.
Gastroenterologie up2date 2022; 18:349-366.

2021

Graf C., Dultz G. Therapie der Hepatitis C: Welche Problemkonstellationen gibt es noch?
Gastroenterologie 2021. 16:442–449.

4.5 Buchkapitel/Book chapters

Entfällt

4.6 Sonstige Veröffentlichungen (z. B. Letters to the Editor)

Entfällt

5. Eidesstattliche Versicherung und Erklärung zur schriftlichen Habilitationleistung

Erklärung über bisher eingereichte Habilitationsprojekte

Es wurden durch mich bislang keine weiteren Habilitationsprojekte an einer anderen Hochschule eingereicht. Ebenso wurde mir bislang kein akademischer Grad entzogen, ein entsprechendes Verfahren ist nicht anhängig.

München, den 03.03.2024

Dr. med. Christiana Graf

Versicherung an Eides statt

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass die schriftliche Habilitationsleistung selbstständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht wurde.

München, den 03.03.2024

Dr. med. Christiana Graf

6. Anhang

6.1 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen Mentoren und Förderern Herrn Prof. Dr. Christoph Sarrazin sowie Herrn Prof. Dr. Johannes Vermehren, die mir den Zugang zu einer Vielzahl von wissenschaftlich spannenden Projekten eröffnet haben. Für ihre vielfältigen Ideen sowie den bereichernden Austausch, auch auf persönlicher Ebene, bedanke ich mich ganz herzlich.

Darüber hinaus danke ich Herrn Prof. Dr. Stefan Zeuzem, Direktor der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Frankfurt, dafür, dass er mir ermöglicht hat, in einem hervorragenden wissenschaftlichen Umfeld tätig sein zu können. Ich bedanke mich für die Unterstützung meiner Interessen, die Förderung meiner damals noch sehr jungen wissenschaftlichen Karriere und den Besuch zahlreicher wissenschaftlicher Veranstaltungen und Kongresse, ohne die eine Habilitation nicht möglich gewesen wäre.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Dr. Julia Mayerle, Direktorin der Medizinischen Klinik II des LMU Klinikums München, nicht nur für die hervorragende und sehr konstruktive Betreuung als Vorsitzende des Fachmentorats im Rahmen des Habilitationsprozesses sondern auch für die wohlwollende Unterstützung meines klinischen und wissenschaftlichen Werdegangs bedanken. Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Christian Lange, der mich hervorragend in meinen wissenschaftlichen und klinischen Interessen unterstützt und mit Rat und Tat zur Seite steht.

Ganz herzlich möchte ich mich außerdem bei Julia Dietz für ihre wertvollen wissenschaftlichen Anregungen, die gemeinsam durchgeführten Projekte und die vielen Ratschläge beruflicher und privater Natur bedanken. Zudem gebührt mein Dank allen wissenschaftlichen Wegbegleitern, Mitgliedern der Arbeitsgruppe und Kooperationspartnern, deren kreative Mitarbeit und unvoreingenommene Diskussionsbereitschaft meine wissenschaftliche Arbeit bereichert und zum Erfolg maßgeblich beigetragen hat. Mein besonderer Dank gilt hier Antonia Mondorf, Annika Vermehren, Kai-Henrik Peiffer und Frank Uschner.

Mein allerherzlichster Dank gilt meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinen Freunden für ihre fortwährende Geduld und motivierende Unterstützung. Ohne sie wäre diese Habilitation nicht zustande gekommen.