

Aus dem Zentrum für Allgemeinmedizin und Geriatrie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Hepatitis-C-Virus Seroprävalenz und Abhängigkeit vom Her-
kunftsland bei Flüchtlingen in Rheinland-Pfalz / Deutschland**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Dr. rer. nat. Christina Mattlinger
aus Giengen an der Brenz

Mainz, 2018

Tag der Promotion 11.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Hepatitis C und Migration: Eine Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen	1
1.2 Ziel der Arbeit	3
2 Literaturdiskussion	4
2.1 Hepatitis-C-Virus	4
2.2 Übertragung und Pathogenese der Hepatitis C	4
2.3 Therapie der Hepatitis C	6
2.4 Diagnostik der Hepatitis C	7
2.5 HCV-Prävention und -Screening	9
2.6 Weltweite Epidemiologie des Hepatitis-C-Virus (die globale Situation der Hepatitis C)	10
2.7 HCV-Prävalenz in Europa	12
2.8 HCV-Prävalenz in Deutschland	12
2.9 Wahrnehmung der Hepatitis-C-Infektion in Deutschland	13
2.10 HCV bei Migranten/Flüchtlingen	14
2.9.1 HCV bei Migranten in Deutschland und Europa	15
2.9.2 HCV und Flüchtlinge in Deutschland und Europa	16
3 Methoden	19
3.1 Gewinnung der HCV-Daten	19
3.2 Statistische Auswertung der HCV-Daten	19
3.3 Einhaltung ethischer Richtlinien	22
4. Ergebnisse	23
4.1 HCV-Seroprävalenz im Gesamt-Flüchtlingskollektiv	23
4.2 HCV-Seroprävalenz und Abhängigkeit vom Herkunftsland	24
5 Diskussion	30
5.1 HCV-Seroprävalenz im Gesamt-Flüchtlingskollektiv	30
5.2 HCV-Seroprävalenz und Abhängigkeit vom Herkunftsland	33
5.3 Zusammenschau HCV-Seroprävalenz und Herkunftsland	37
5.4 HCV-Screening bei Flüchtlingen/Migranten	40
6 Zusammenfassung	43

7	Literaturverzeichnis.....	45
9.	Danksagung.....	55
10.	Tabellarischer Lebenslauf.....	56

Abkürzungsverzeichnis

BAMF	Bundesamt für Migration und Flüchtlinge
BMI	Bundesministerium des Innern, für Bau und Heimat
BNG	Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V.
DAA	direkt wirksame antivirale Substanzen [<i>direct - acting antiviral agents</i>]
ECDC	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten [<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>]
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus [<i>human immuno-deficiency virus</i>]
IfSG	Infektionsschutzgesetz
i.v.	intravenös
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
PCR	Polymerase-Kettenreaktion [<i>Polymerase Chain Reaction</i>]
POCT	patientennahe Labordiagnostik [<i>Point-of-Care-Testing</i>]
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure [<i>ribonucleic acid</i>]
SVR	dauerhafte Viruselimination [sustained virologic response]
WHO	Weltgesundheitsorganisation [<i>World Health Organization</i>]

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Personengruppen, die auf HCV gescreent werden sollten (Sarrazin et al., 2016)	9
Tabelle 2: Beschreibung des Untersuchungskollektivs nach absoluten Zahlen	20
Tabelle 3: HCV-Seroprävalenz nach Herkunftsland und Geschlecht	26

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus der virologisch-serologischen Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine HCV-Infektion (Sarrazin et al., 2016).....	8
Abbildung 2: Weltkarte Hepatitis-C-Prävalenz (Manns et al., 2017)	11
Abbildung 3: Altersverteilung Gesamtkollektiv und nach Frauen und Männern.	23
Abbildung 4: Altersverteilung HCV-negativ/-positiv nach Geschlecht.....	24
Abbildung 5: Herkunftsländer der Flüchtlinge.....	25
Abbildung 6: Männer- und Frauenanteil in Prozent nach Herkunftsland.	27
Abbildung 7: Herkunftsländer mit absoluter Anzahl der HCV-seropositiven Personen	28
Abbildung 8: HCV Seroprävalenzen [%] mit 95 % Konfidenzintervallen für die 16 Herkunftsländer mit den höchsten Flüchtlingszahlen, nach Gruppengröße.	29

1 Einleitung

1.1 Hepatitis C und Migration: Eine Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen

Hepatitis C ist eine Lebererkrankung, die durch das Hepatitis-C-Virus (HCV), ein Plusstrang-Ribonukleinsäure- (RNA-) Virus, aus der Familie der Flaviviridae verursacht wird (Choo et al., 1989; Manns et al., 2017). Mittlerweile sind 7 Genotypen und 67 Subtypen des HCV beschrieben (Smith et al., 2014). Weltweit sind, nach Schätzungen der WHO, 71 Millionen Menschen mit HCV infiziert, dies entspricht etwa 1 % der Weltbevölkerung (WHO 2017a). Nach den Berechnungen des „Global Burden of Disease Reports“ sind im Jahr 2013 weltweit über 700000 Todesfälle auf die HCV-Epidemie zurückzuführen (Sarrazin et al., 2016).

In Deutschland wird die HCV-Seroprävalenz der Allgemeinbevölkerung auf 0,5 % (0,3 – 0,9 %) geschätzt, der Anteil der HCV-Virämie (akuten oder chronischen HCV-Erkrankung) wird auf 0,3 % (0,2 – 0,6 %) geschätzt (Bruggmann et al., 2014).

HCV wird über Blut und Blutprodukte übertragen. Meist bleibt die Hepatitis C-Erkrankung zunächst unbemerkt und verläuft asymptomatisch oder mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Klinisch manifest wird sie oft erst zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt, durch Leberzirrhose, Leberversagen oder hepatozelluläres Karzinom (HCC) (Sarrazin et al., 2016). HCV ist aktuell einer der häufigsten Gründe für eine Lebertransplantation in Europa (Blachier et al., 2013). Durch die hohen Behandlungskosten ist die Hepatitis C auch sozioökonomisch bedeutsam (RKI, 2016a).

Während in HCV-Niedrigprävalenzländern bei HCV-Neuerkrankungen meist Populationen mit Risikoverhalten, wie injizierende Drogengebrauchende, von der Erkrankung betroffen sind, erfolgt die HCV-Übertragung in Ländern mit hoher oder intermediärer HCV-Prävalenz primär iatrogen durch unsterile medizinische Prozeduren, wie etwa durch die Verwendung HCV-kontaminierter Injektionsnadeln und durch die Verabreichung von nicht auf HCV-getesteten Blutkonserven (Greenaway et al., 2015). Eine ausgeheilte HCV-Infektion hinterlässt keine bleibende Immunität, sodass Neuinfektionen ebenso möglich sind wie Mehrfachinfektionen mit verschiedenen Genotypen des Virus (Cunningham et al., 2015).

Ein Impfstoff gegen HCV steht noch nicht zur Verfügung. Doch mit den neuen, direkt wirkenden antiviralen Medikamenten (*direct-acting antiviral agents*, DAA), ist eine Heilung der Hepatitis C in über 95 % der Fälle möglich (Sarrazin et al., 2016).

Als Ziel wird die internationale Elimination des HCV angestrebt (WHO, 2017a). Hierfür ist es wichtig, möglichst viele von der Erkrankung Betroffene zu identifizieren, über ihre Erkrankung und auch die Ansteckungsfähigkeit aufzuklären und antiviral zu behandeln. Wegen des häufigen unspezifischen Verlaufes wissen weltweit nur 20 % der Personen, die mit HCV infiziert sind, um ihre Erkrankung (WHO, 2017a).

Durch die weltweiten, politisch und wirtschaftlich bedingten Migrationsbewegungen kommt es zu einer kontinuierlichen Verschiebung der HCV-Prävalenzen von Hoch- zu Niedrigprävalenz-Ländern. Flüchtlinge/Migranten aus Hochprävalenzländern erhöhen anteilmäßig die HCV-Prävalenz in Niedrigprävalenzländern. In einer aktuellen Metaanalyse wurde bei Flüchtlingen weltweit eine HCV-Seroprävalenz von 1,9 % gefunden (Greenaway et al., 2015). Hepatitis C und Migration stellen deshalb eine Herausforderung für das öffentliche Gesundheitswesen dar (Carballo et al., 2016).

Allein in 2015 sind 890000 Flüchtlinge/Migranten nach Deutschland eingereist (BMI, 2016a). Doch über die HCV-Seroprävalenzen in aktuellen unselektierten Flüchtlingspopulationen in Europa und auch in Deutschland liegen zurzeit nur wenige Daten vor. Die bisherigen Untersuchungen zu Flüchtlingen zeichnen sich durch eine geringe Fallzahl ($n < 1000$) und/oder durch selektionierte Kollektive aus (Coppola et al., 2015; Daw et al., 2016; Eonomopoulou et al., 2016; Jablonka et al., 2016, 2017; Köse et al., 2015; Mockenhaupt et al., 2016, Roussos et al., 2003; Sagnelli et al., 2018, Tafuri et al., 2010). In einer deutschen Studie aus dem Jahr 2015 mit 604 unselektierten Flüchtlingen wurde eine HCV-Seroprävalenz von 1,2 % ($n = 7$) gefunden. Hiervon waren 4 Flüchtlinge HCV-RNA-positiv, d.h. akut oder chronisch an Hepatitis C erkrankt (Jablonka et al., 2017). Auch ist kaum etwas über den Zusammenhang von HCV-Seroprävalenz und Herkunftsland bekannt. Aussagen über die Höhe des Anteils von HCV-Infektionen bei Personen, die aus Ländern mit einer hohen HCV-Seroprävalenz stammen, sind für Deutschland aus den dem RKI vorliegenden Meldedaten nicht ableitbar (RKI, 2016a). Für gesundheitsepidemiologische Planungen ist ein Überblick über die HCV-Seroprävalenz in der gegenwärtigen Flüchtlingspopulation wichtig, um geeignete Screeningprogramme und Präventionsmaßnahmen ins Leben zu rufen und Behandlungsstrategien zu diskutieren (ECDC, 2016).

1.2 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Dokumentation und Bewertung der Seroprävalenz von Hepatitis C und deren Zusammenhang mit dem Herkunftsland bei Flüchtlingen in Rheinland-Pfalz / Deutschland im Jahr 2015. Hierfür stand ein Datensatz zur Hepatitis C Seroprävalenz von 12880 unausgelesenen erwachsenen Flüchtlingen aus der Erstaufnahmeuntersuchung aus dem Gesundheitsamt Trier-Saarburg zur Verfügung. Insbesondere sollte geklärt werden, ob ein Screening von Flüchtlingen auf Hepatitis C sinnvoll ist. Außerdem sollten Aussagen zum geeigneten Zeitpunkt des Screenings, ob in der Erstaufnahmesituation oder später nach Etablierung eines dauerhaften Wohnsitzes der Asylsuchenden im Aufnahmeland, diskutiert werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Hepatitis-C-Virus

Hepatitis C ist eine Lebererkrankung, die durch das Hepatitis-C-Virus, ein Plusstrang-RNA Virus aus der Familie der Flaviviridae verursacht wird. Im Jahr 1989 wurde das Hepatitis-C-Virus, als die Ursache der Non-A-Non-B-Hepatitis, identifiziert (Choo et al., 1989; Manns et al., 2017).

Mittlerweile sind sieben verschiedene Genotypen und derzeit 67 Subtypen klassifiziert (Smith et al., 2014). Weltweit ist der Genotyp 1 am häufigsten (46 %), gefolgt vom Genotyp 3 (30 %). Die Genotypen 2, 4 und 6 sind für insgesamt 23 % der Erkrankungsfälle verantwortlich (Messina et al., 2015). Der Genotyp 5 spielt eine untergeordnete Rolle (< 1 % der Fälle). In den meisten europäischen Ländern ist der am häufigsten vorkommende Genotyp 1b, wohingegen in Nordamerika, Großbritannien, Skandinavien und Australien der Genotyp 1a am weitesten verbreitet ist (De Luca et al., 2015; RKI, 2017).

Der Mensch ist der einzige natürliche Wirt des HCV, während Schimpansen experimentell infiziert werden können (Scheel et al., 2015). Über einen zoonotischen Ursprung des HCV wird spekuliert. Die am nächsten mit HCV verwandten Viren sind das equine und das canine Hepacivirus (EHV und CHV). Doch der genetische Unterschied zwischen EHV/CHV und HCV ist erheblich. Deshalb gibt es keinen Grund für die Annahme, dass HCV direkt aus Pferden oder Hunden stammt. Wahrscheinlicher ist, dass sowohl die HCV- als auch die EHV/CHV-Linie aus voneinander unabhängigen Übertragungen von Hepaciviren von Spezies zu Spezies, aus einer oder mehreren bis dato nicht identifizierten Ursprungs-Spezies stammen (Pybus & Theze, 2016).

2.2 Übertragung und Pathogenese der Hepatitis C

HCV wird durch Blut und Blutprodukte übertragen. Die Haupt-Infektionswege in den Entwicklungsländern bis zu den Schwellenländern sind iatrogen und in den Industriestaaten schwerpunktmäßig durch intravenösen Drogengebrauch (Lanini et al., 2016).

Noch immer sind unsterile medizinische Injektionen für schätzungsweise 157000 bis 315000 HCV-Infektionen jährlich verantwortlich (Pépin et al., 2014). Nach Daten der WHO zur Blut-

Sicherheit wurden im Jahr 2011 in 39 Ländern Blutkonserven nicht routinemäßig nach auf dem Blutweg übertragenen Viren gescreent (WHO, 2011).

Das Hochrisikoverhalten unter Drogenkonsumierenden (gemeinsamer Gebrauch von Injektionsnadeln, Spritzen und anderem Zubehör wie Sniefröhrchen) ist verantwortlich für einen signifikanten Anteil an HCV-Infektionen unter jungen Erwachsenen weltweit. In diesem Zusammenhang ist die Übertragung des HCV ebenfalls stark assoziiert mit der Verbüßung einer Haftstrafe in einem Gefängnis. Eine weitere Hochrisikogruppe sind Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), insbesondere jene Männer, die für das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) positiv sind. Im Gegensatz dazu spielt die heterosexuelle Übertragung keine signifikante Rolle in der HCV-Epidemiologie. Die vertikale Übertragung von der Mutter auf das Kind ist die häufigste HCV-Übertragungsrouten bei Kindern. Außerdem gibt es eine immer deutlicher werdende Beweislage dafür, dass kosmetische Praktiken wie Tattooing und Piercing oder in Entwicklungsländern die rituelle Narbenbildung und die traditionelle Zirkumzision unter unsterilen Bedingungen eine wichtige Rolle bei der Übertragung des HCV spielen (Lanini et al., 2016).

Das HCV ist in der Umwelt sehr stabil. Experimentell konnte gezeigt werden, dass das HCV in einer getrockneten Probe bis zu eine Woche infektiös bleibt und in einer Suspension bis zu drei Wochen infektiös überlebt. In Injektionsspritzen wurde eine Infektiosität des HCV noch nach bis zu 63 Tagen nachgewiesen (Doerrbecker et al., 2011).

Die Inkubationszeit des HCV beträgt zwei Wochen bis 6 Monate (Bragg et al., 2017; WHO 2017b). In etwa 75 % der Fälle verläuft eine Infektion mit HCV unbemerkt oder mit unspezifischen, grippeähnlichen Symptomen. Etwa 25 % der Infizierten entwickeln eine akute, häufig milde, Hepatitis mit meist nur mäßig erhöhten Transaminasewerten. Schwere Verläufe sind selten. Bis zu 85 % der Infektionen gehen in die chronischen Formen über, die klinisch häufig uncharakteristisch und mild verlaufen und assoziiert sind mit einer chronischen Leberentzündung. Die Hauptkomplikation einer chronischen Hepatitis C ist die Fibrogenese, die charakterisiert ist durch die Aktivierung von Lebersternzellen zu Myofibroblasten, die fibröses extrazelluläres Material im Überschuss produzieren. Dies führt zu progressiver Leberfibrose, die letztlich zur Entwicklung einer Leberzirrhose und deren Komplikationen übergehen kann (Manns et al., 2017).

Das Risiko, innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose zu entwickeln, beträgt bei chronisch Infizierten 15 – 30 %. Eine Folge der Leberzirrhose kann ein Leberversagen sein, das charakterisiert ist durch Ascites, Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes aus Ösophagusvari-

zen, einem hepato-renalen Syndrom und einer hepatischen Enzephalopathie. Eine weitere Folge kann das hepatozelluläre Karzinom (HCC) sein (Manns et al., 2017). Personen mit HCV-assoziiierter Leberzirrhose haben ein Risiko von 3 – 8 % pro Jahr, ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln (El Serag & Rudolph, 2007; Thein et al., 2008).

Die chronische Hepatitis-C-Infektion ist assoziiert mit verschiedenen extrahepatischen Manifestationen: Personen mit Hepatitis C können eine gemischte Kryoglobulinämie und deren Folgeerscheinungen von kutaner und visceraler Vaskulitis bis hin zur Glomerulonephritis entwickeln. Auch B-Zell Non-Hodgkin Lymphome können auftreten. HCV-infizierte Personen weisen erhöhte Raten von Insulinresistenz, Diabetes und Atherosklerose auf, die zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führen können. Neurologische Manifestationen der HCV-Infektion schließen Fatigue und Beeinträchtigungen der kognitiven Fähigkeiten mit ein (Negro et al., 2015).

Eine Hepatitis-C-Infektion ist in 63 % der Fälle die aufgeführte Indikation für eine Lebertransplantation in Europa (Blachier et al., 2013). Hepatitis C würde, bei Berücksichtigung aller mit der Infektion zusammenhängenden Todesfälle, weltweit an 25. Stelle der Todesursachen stehen (Lozano et al., 2010).

2.3 Therapie der Hepatitis C

Die Therapie der chronischen Hepatitis C hat sich in den letzten 4 Jahren dramatisch gewandelt. Pegyliertes Interferon ist nicht mehr erforderlich und Ribavirin wird nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt. Die Zulassung hocheffektiver, direkt antiviral wirksamer Substanzen (DAAs) seit Januar 2014 mit unterschiedlichen Angriffspunkten im viralen Replikationszyklus hat dazu geführt, dass heute fast alle Patienten mit chronischer Hepatitis C, unabhängig von der Vorbehandlung, dem Genotyp oder dem Grad der Leberschädigung, geheilt werden können. Dies gelingt bei gleichzeitig kürzerer Therapiedauer (zumeist 8 – 12 Wochen) und nebenwirkungsarmer Behandlung. Die Therapie ist jedoch teuer und hat auch durch die Ausweitung der behandelbaren Patienten zu Kostensteigerungen geführt (BNG, 2017).

Nachfolgend eine kurze Zusammenfassung der Anfang 2018 verfügbaren Substanzen zur Therapie der Hepatitis C in Deutschland (BNG, 2017):

Konventionelle Substanzen:

PEG-Interferon alfa: Zur Erst und Re-Therapie für alle HCV Genotypen (PEG-Interferon wird generell nicht mehr empfohlen).

Ribavirin (RBV): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV Genotypen (BNG, 2017).

Protease Inhibitoren: Glecaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir

NS5A-Inhibitoren: Daclatasvir, Elbasvir, Ledipasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir

Nukleos(t)idische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren: Sofosbuvir (BNG, 2017).

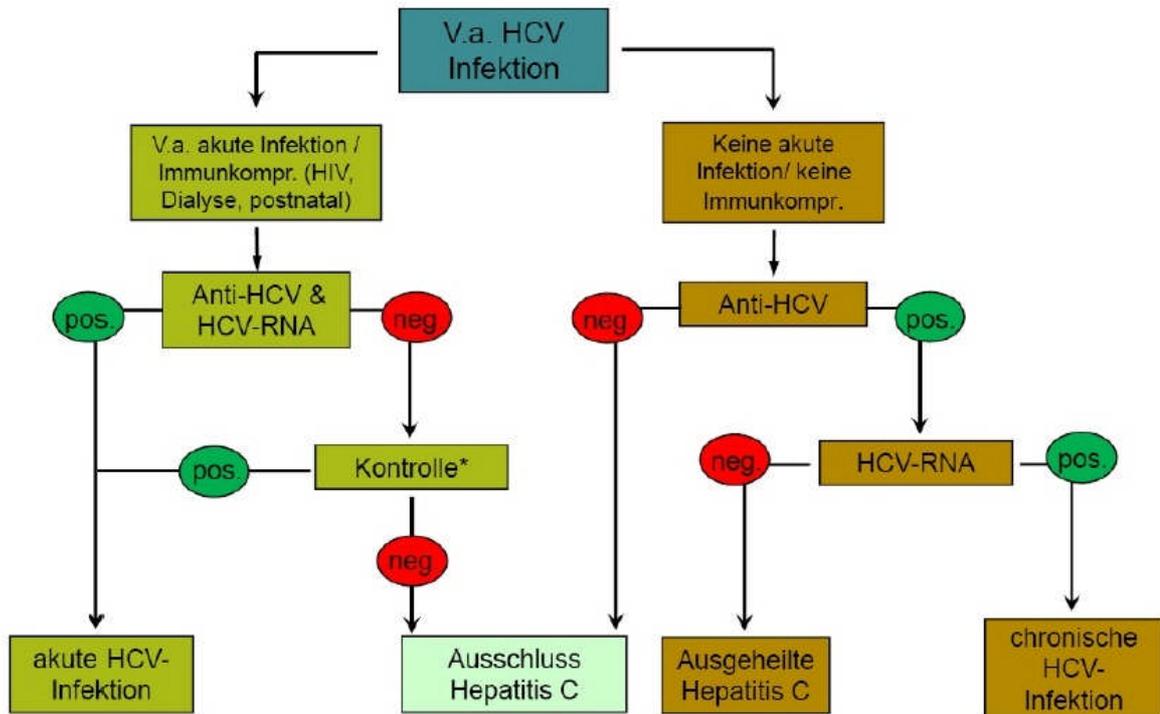
Eine dauerhafte Viruselimination (*sustained virologic response* (SVR)) als Therapieerfolg wird so definiert, dass die HCV-Nukleinsäure 12 Wochen nach Therapieende nicht mehr im Blut nachweisbar ist (SVR 12) (BNG, 2017).

Die Therapiekosten am Beispiel von Harvoni® (Sofosbuvir und Ledipasvir) oder Maviret® (Kombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir) betragen im Jahr 2017 für eine 8 Wochen-Therapie 34.957 € und für eine 12 Wochen-Therapie 52.436 € (BNG, 2017). Eine Analyse aus dem Jahr 2015 deutet darauf hin, dass ein Großteil der hohen Kosten einer Therapie mit den neuen direkt wirksamen antiviralen Wirkstoffen (DAA) dadurch aufgewogen wird, dass Langzeitfolgen wie Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom und letztlich Lebertransplantationen verhindert werden (Gissel et al., 2015).

2.4 Diagnostik der Hepatitis C

Der Algorithmus der virologisch-serologischen Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine HCV-Infektion ist in Abb. 1 dargestellt (Sarrazin et al., 2016).

Zunächst werden zur HCV-Diagnostik in einem Immunoassay die anti-HCV-Antikörper aus Blutserum oder -plasma bestimmt. Diese erlauben jedoch lediglich die Aussage, dass ein Kontakt mit dem HCV besteht oder bestanden hat. Es kann sich um eine spontan oder durch eine Therapie ausgeheilte Hepatitis C oder um eine akute oder eine chronische Hepatitis C (aktive Infektion) handeln.



* Bei v.a. akute Infektion Kontrolle nach 2-4 und 6-8 Wochen (Therapieindikator?)

(Postnatal: innerhalb der ersten 18 Lebensmonate)

Abbildung 1: Algorithmus der virologisch-serologischen Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine HCV-Infektion (Sarrazin et al., 2016).

Ist die HCV-Serologie positiv (reaktiv) dann wird als zweiter Schritt die HCV-RNA-PCR (Polymerase-Kettenreaktion) angeschlossen, um das virale Erbmateriale (virale Nukleinsäuren) zu bestimmen.

Ist HCV-RNA nachweisbar, dann handelt es sich um eine aktive HCV-Infektion, also um eine akute oder chronische HCV-Infektion. Primär kann zwischen akut und chronisch nicht unterschieden werden. Als chronisch wird definiert, wenn Virus-RNA über 6 Monate lang im Blut nachweisbar ist.

Ist eine aktive HCV-Infektion nachgewiesen, schließt sich heute noch die Bestimmung des HCV-Virusgenotyps / der -genotypen an, da hiervon bislang die weitere Therapie abhängig war.

Neuerungen in den HCV-Test-Technologien und -Testansätzen sind in der Entwicklung wie z. B. die Weiterentwicklung von HCV-Tests mittels Trockenblut, Speichelflüssigkeit und Selbst-Tests (Point-of-Care-Testing, POCT) (Peeling et al., 2017).

2.5 HCV-Prävention und -Screening

Eine wirksame Schutzimpfung gegen Hepatitis C ist derzeit nicht verfügbar (RKI, 2016a). Nach einer HCV-Infektion resultiert keine protektive Immunität, und Reinfektionen sind ebenso möglich wie Infektionen mit anderen HCV-Genotypen (Cunningham et al., 2015). Dies und die hohe Variabilität der HCV-Genotypen (7 Genotypen, 67 bestätigte Subtypen) behindert den Fortschritt bei der Impfstoffentwicklung (Lanini et al., 2016; Smith et al., 2014).

Tabelle 1: Personengruppen, die auf HCV gescreent werden sollten (Sarrazin et al., 2016)

Ein „HCV-Screening“ soll angeboten werden bei:

1. Personen mit erhöhten Aminotransferase-Aktivitäten und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis bzw. chronischen Lebererkrankungen oder HCC
2. Empfängern von Blut und Blutprodukten (vor 1992)
3. Transplantatempfängern (vor 1992)
4. Hämodialyse-Patienten
5. aktiven und ehemaligen i. v./nasal Drogengebrauchern
6. Insassen von Justizvollzugsanstalten
7. Personen, die Tätowierungen oder Piercings tragen
8. HIV- und/oder HBV-Infizierten
9. Haushaltsangehörigen bzw. Sexualpartnern HCV-Infizierter
10. Patienten mit Hochrisiko-Sexualpraktiken und STD
11. Kindern von HCV-infizierten Müttern
12. Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate
13. Personen mit beruflich bedingtem Infektionsrisiko
14. Blut-, Organ- und Gewebespendern

Darüber hinaus kann eine HCV-Diagnostik einschließlich adäquater Beratung jedem gewährt werden, der eine entsprechende Untersuchung explizit wünscht.

Die Prävention muss deshalb vor allem darauf zielen, die bekannten Übertragungsrisiken zu minimieren, um neue Infektionen zu verhindern (Cornberg et al., 2011; RKI, 2016a). Eine wichtige Prävention ist die frühzeitige Diagnose, z. B. durch geeignetes Screening und umgehende adäquate Behandlung mit den neuen, direkt wirksamen antiviralen Substanzen (DAAs) (RKI, 2016a).

In Tab. 1 sind die Personengruppen, bei denen eine Indikation zur Durchführung einer HCV-Diagnostik nach der Deutschen HCV-S3-Leitlinie besteht, aufgeführt (Sarrazin et al., 2016). HCV-Screeningprogramme für Bevölkerungsgruppen mit einer erhöhten HCV-Prävalenz (wie injizierende Drogenkonsumierende, Migranten) haben sich in Studien als kosteneffektiv erwiesen (Sroczynski et al., 2009; Veldhuijzen et al., 2009).

2.6 Weltweite Epidemiologie des Hepatitis-C-Virus (die globale Situation der Hepatitis C)

Die globale HCV-Seroprävalenz wird auf 1,6 % (1,3 – 2,1 %) geschätzt. Dies entspricht 115 Millionen (92 – 149 Millionen) Menschen (Gower et al., 2014). Jedoch sind nicht alle der HCV-seropositiven Personen chronisch infiziert, bei einigen ist die Krankheit spontan oder durch eine antivirale Therapie ausgeheilt (Manns et al., 2017). Deshalb ist die globale virämische Prävalenz (HCV-RNA-Positivität) niedriger und wird auf 1 % (0,8 – 1,14 %) entsprechend 71 Millionen (62 – 79 Millionen) Menschen mit HCV-Infektion geschätzt (Polaris observatory HCV Collaborators, 2017).

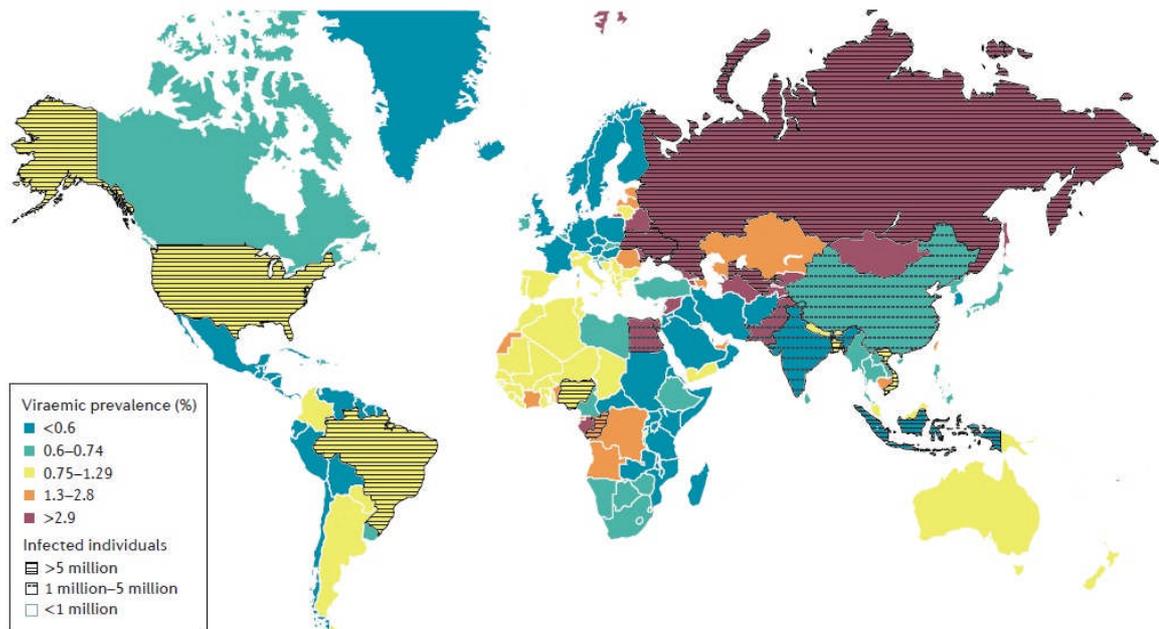


Abbildung 2: Weltkarte Hepatitis-C-Prävalenz (Manns et al., 2017)

Die HCV-Prävalenz zeigt weltweit beträchtliche regionale Unterschiede. Die höchsten HCV-Infektionsraten werden in Ländern mit einer zurückliegenden oder gegenwärtigen Geschichte iatrogenen Infektionen gefunden (Abbildung 2, Manns et al., 2017). Für Kamerun, Ägypten, Gabun, Georgien, die Mongolei, Nigeria und Uzbekistan beträgt die HCV-Seroprävalenz mehr als 5 % der erwachsenen Bevölkerung. Iatrogene Infektionen sind der Haupt-Risikofaktor in diesen Ländern (Baatarkhuu et al., 2008; Gower et al., 2014; Manns et al., 2017; Nerrienet et al., 2005; Njouom et al., 2012; Qureshi et al., 2010; Ruzibakiev et al., 2001; Sharvadse et al., 2008). Die Quelle der HCV-Infektion in Ägypten ist der intravenösen Behandlung gegen Schistosomiasis (Bilharziose) in den 1950er bis 1980er Jahren zuzuschreiben (Arafa et al., 2005; Ministry of Health and Population et al., 2015). Westliche Länder tragen nur zu einem geringen Prozentsatz zu den globalen HCV-Infektionsraten bei. China, Pakistan, Indien, Ägypten und Russland sind zusammen für circa die Hälfte der gesamten virämischen (chronischen) HCV-Infektionen verantwortlich (Gower et al., 2014).

Die Verteilung der HCV-Genotypen variiert je nach Region. Die HCV-Genotypen-Verteilung hat einen Einfluss auf den klinischen Verlauf und auf die Erfordernisse für die Behandlung und die Medikamentenentwicklung. Pangenotypische Medikamente werden insbesondere in den Ländern mit niedrigem Einkommen und niedrigem bis mittlerem Einkommen benötigt, wobei der Genotyp 1 dort für weniger als die Hälfte der Infektionen verantwortlich ist (Gower et al., 2015; Manns et al., 2017).

2.7 HCV-Prävalenz in Europa

In Europa sind schätzungsweise mindestens 4 Millionen Menschen chronisch mit Hepatitis C infiziert, die Prävalenz chronischer HCV-Erkrankungen beträgt schätzungsweise 1,1 %. Die Zahlen werden vermutlich unterschätzt, da eine Infektion mit HCV oft keine Symptome zeigt (ECDC, 2017a). Der WHO Global Hepatitis Report 2017 geht von einer HCV-Prävalenz in Europa von 1,5 % aus.

In 2015 wurden 34.651 Hepatitis-C-Erkrankungsfälle von 28 EU/EEA-Mitgliederstaaten gemeldet. Dies entspricht einer Brutto-Rate von 8,6 pro 100.000 Einwohner. Von den gemeldeten Fällen wurden 1,0 % als „akut“, 12,7 % als „chronisch“, 69,5 % als „unbekannt“ und 16,8 % als „nicht klassifiziert“ gemeldet. Hepatitis C wurde gemeinhin häufiger bei Männern als bei Frauen, mit einem Männer/Frauen Verhältnis von 1,9 zu 1 berichtet. Knapp über die Hälfte (50,8 %) aller in 2015 dokumentierten, an Hepatitis C erkrankten Personen waren zwischen 25 und 44 Jahre alt und 6,9 % der Erkrankten waren unter 25 Jahre alt. Nur für 14,4 % der Fälle waren Daten zum vermuteten Übertragungsweg bekannt. In 75,3 % dieser Fälle war dies der intravenöse Drogengebrauch (ECDC, 2017b).

2.8 HCV-Prävalenz in Deutschland

Zur HCV-Seroprävalenz der deutschen Allgemeinbevölkerung existieren gegenwärtig nur Schätzungen. Laut einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland mit Daten aus den Jahren 2008 bis 2011 (DEGS1) liegt die Häufigkeit von HCV-Antikörpern in der deutschen Bevölkerung von 18 – 79 Jahren bei etwa 0,3 % (0,1 – 0,5 %). Zwei Drittel der Personen mit HCV-Antikörpern waren Virusträger. Vermutlich liegen die tatsächlichen Zahlen höher, da Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Risiko, wie Drogengebrauchende, Haftinsassen oder Migranten aus Regionen mit höherer HCV-Prävalenz in dieser Untersuchung unterrepräsentiert bzw. nicht vertreten waren (Poethko-Müller et al., 2013). Außerdem wurde in dieser Studie eine Null-Prävalenz bei Personen unter 40 Jahren angenommen, obwohl dem RKI mehr als 26000 Meldungen von HCV bei Personen unter 40 Jahren in den Jahren 1973 bis 2013 vorlagen (Cornberg et al., 2011). Zusätzliche Studien sind in diesem Bereich dringend erforderlich (Poethko-Müller et al., 2013; RKI, 2016a).

Nach einer Metaanalyse für das Jahr 2012 wurde die HCV-Seroprävalenz für die Deutsche Allgemeinbevölkerung auf 0,5 % (0,3 – 0,9 %) geschätzt. Dies entspricht 410000 (246000 – 738000) anti-HCV positiven Personen. Die HCV-Virämie-Rate wurde auf 67 % der HCV-

Seropositiven geschätzt. Dies entspricht 275000 (165000 – 494000) virämischen Infektionen, also 0,3 % (0,2 – 0,6 %) virämische Prävalenzrate (Bruggmann et al., 2014). Der Genotyp 1 war am häufigsten (63 %), gefolgt von Genotyp 3, 2 und 4 (27 %, 6 % und 3 %) (Mauss et al., 2012).

HCV-infizierte Patienten gehören in Deutschland typischerweise einer der vier Risikogruppen an: (i) jene mit einer Blut-Transfusion vor 1990; (ii) gegenwärtiger oder früherer Drogengebrauch; (iii) Migranten aus der früheren Sowjetunion und (iv) Migranten aus anderen Ländern (insbesondere mediterrane Länder) (Bruggmann et al., 2014). Die Inzidenz der Hepatitis-C-Erstdiagnosen war im Jahr 2016 in der männlichen Bevölkerung mit 7,2 Erstdiagnosen/100000 Einwohner mehr als doppelt so hoch wie in der weiblichen Bevölkerung (3,4 Erstdiagnosen/100000 Einwohner) (RKI, 2017).

2.9 Wahrnehmung der Hepatitis-C-Infektion in Deutschland

In Deutschland existiert keine HCV-Screening-Strategie. Die Wahrnehmung der Hepatitis-C-Infektion ist gering (Zimmermann et al., 2017a). Patienten, die HCV diagnostiziert sind, müssen auch behandelt werden. Hierzu muss auch die Wahrnehmung über HCV in der Allgemeinbevölkerung, bei vulnerablen Gruppen, bei Ärzten, speziell auch jenen, die eine Opioid-Substitutionsbehandlung anbieten, geschärft werden (Zimmermann et al., 2017b).

Laut einer repräsentativen Umfrage der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) aus dem Frühjahr 2017 gaben von 10000 Befragten nur 501 an, Hepatitis C zu kennen. Unter ihnen war nur einer von drei Personen bewusst, dass es keinen Schutz durch eine Impfung gibt und nur jeder Zweite wusste, dass die HCV-Infektion oft ohne Symptome verläuft, und nur ein Befragter von drei wusste, dass heutzutage nahezu alle HCV-Infizierten geheilt werden können (Warpakowski, 2017).

In Deutschland wurde im Mai 2017 die HCV-Aufklärungskampagne „Bist Du Chris?“ der Deutschen Leberstiftung gestartet, um das Ziel des Bundesgesundheitsministeriums und der WHO, die Hepatitis C bis zum Jahr 2030 zu eradizieren zu unterstützen (Kahl, 2017).

2.10 HCV bei Migranten/Flüchtlingen

Migranten-Populationen schließen Wirtschaftsmigranten, Flüchtlinge, Asylsuchende und irreguläre Migranten mit ein, die sich dazu gezwungen sehen, vor politischen Konflikten, vor Naturkatastrophen oder vor wirtschaftlichen Schwierigkeiten zu fliehen (Pottie et al., 2017).

Im Jahr 2015 erreichte die Zahl der internationalen Migranten weltweit 244 Millionen, entsprechend 3 % der Weltbevölkerung, die höchste über die je berichtet wurde. In 2015 wurden über 65 Millionen Menschen vertrieben, mehr als der Hälfte stammten aus den drei vom Krieg zerrütteten Ländern Syrien, Afghanistan und Somalia (Pavli & Maltezou, 2017).

Infektionserkrankungen gefährden sowohl die Migrantenpopulation als auch die Population des Gastlandes. Die Anfälligkeit der neu eingereisten Migrantenpopulation für Infektionserkrankungen wird begünstigt durch die bekannt hohe Mobilität, schlechte Lebensbedingungen und hohen Barrieren gegenüber gesundheitlicher Versorgung (Pottie et al., 2017).

Migranten aus HCV-Hoch- und Intermediärprävalenz-Ländern haben ein erhöhtes Risiko der HCV-Exposition in ihren Herkunftsländern. Sie werden jedoch in den meisten Niedrigprävalenzländern nicht routinemäßig auf HCV gescreent. Durchschnittlich kommt es zu einer Verzögerung der HCV-Diagnose von fast 10 Jahren nach der Einwanderung in ein HCV-Niedrigprävalenzland. Deshalb kann angenommen werden, dass Migranten von einem gezielten HCV-Screening und einer früheren Anbindung an die medizinische Versorgung profitieren würden (ECDC, 2016; Greenaway et al., 2017).

Auch im aufnehmenden Land sind Migranten weiter vermehrt gefährdet, sich mit Hepatitis C zu infizieren. So konnte eine Studie zeigen, dass Migrantenkinder aufgrund ihrer Vulnerabilität eine der Zielgruppen von Drogendealern sind (Carballo et al., 1998).

Neueren Schätzungen zufolge hat die im Ausland geborene Population eine höhere HCV-Seroprävalenz (ca. 2 %) verglichen zur Allgemeinbevölkerung im Gastland und trägt zu einem wesentlichen Anteil von HCV-Erkrankungen (35 – 70 % und mehr) in vielen europäischen Ländern und in Kanada bei, obwohl Migranten weniger als 20 % der Bevölkerung ausmachen (Greenaway et al., 2015).

Migranten suchen weniger wahrscheinlich die ärztliche Versorgung auf, aufgrund verschiedener Hemmschwellen wie der Sprachbarriere, kultureller Unterschiede und der Infrastruktur. Unbehandelte Hepatitis C bei Migranten ist eine enorme gesundheitliche und wirtschaftliche Herausforderung in HCV-Niedrigprävalenzländern (El Khoury et al., 2012).

Viele Migranten haben keine adäquaten Kenntnisse über die Ätiologie, Symptome, Übertragungs- und Risikofaktoren, Präventionsstrategien und Behandlung von HCV (Owiti et al., 2015). Im Fall der Hepatitis gibt es Kulturen, die keine äquivalente Bezeichnung für die Erkrankung kennen (Jackson et al., 1997). Das Wissen zu Hepatitis C ist jedoch z. B. auch für die deutsche Allgemeinbevölkerung gering, wie zuvor bereits beschrieben (Warpakowski, 2017; Zimmermann et al., 2017a und -b). Studien jedoch zeigen, dass die Bewusstheit über chronische Hepatitis C (und Hepatitis B) in den meisten Populationen zwar gering ist, aber unter Migranten die Tendenz hat, noch geringer zu sein (Tugwell et al., 2011).

Migration führt damit zu Veränderungen in der HCV-Epidemiologie (Cornberg et al., 2011) und auch zur Veränderung der HCV-Genotypenverteilung (Cornberg et al., 2011).

2.9.1 HCV bei Migranten in Deutschland und Europa

In Europa zieht die Migration als Quelle neuer HCV-Infektionen das Interesse auf sich (Esteban et al., 2008). In der Europäischen Union (EU) haben Migranten schätzungsweise einen Anteil von 14 % an den HCV-infizierten Personen. Dieser ist höher, als der Anteil der Migranten aus Ländern mit einer hohen HCV-Prävalenz an der Gesamtpopulation, der 8 % beträgt (WHO, 2017a). Der Anteil an Personen mit HCV, die diagnostiziert sind, ist höher (46 %) in Ländern mit hohem Einkommen als in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen (6 %) (WHO, 2017a).

Für gesundheitsepidemiologische Planungen ist es entscheidend, ein gutes Verständnis über die Prävalenz der Hepatitis-C-Infektion unter Migranten zu haben. So wird es gesundheitspolitisch ermöglicht, gezielte Screening-Programme und weitere Präventionsmaßnahmen in die Wege zu leiten (ECDC, 2016).

Exemplarisch seien hier einige deutsche und europäische Studien zur HCV-Seroprävalenz bei Migranten aufgeführt:

Deutschland:

Nach einer Studie aus dem Jahr 2008 waren 37 % der HCV-Patienten nicht in Deutschland geboren. Die meisten waren Spätaussiedler aus der ehemaligen UdSSR (Hüppe et al., 2008). In einer Studie bei 21008 Patienten in Hausarztpraxen in Nordrhein-Westfalen/Deutschland im Rahmen des Check-up 35+ lag die HCV-Antikörper-Prävalenz für Patienten ohne Drogengebrauch in der Vorgeschichte für Migranten bei 1,2 % und für Nicht-Migranten bei 0,6 %. Hierbei war ein Migrationshintergrund aus Asien, Afrika, Osteuropa, Südamerika oder

aus dem Mittelmeerraum ein Risikofaktor für eine HCV-Infektion (Wolffram et al., 2015). Von 1313 Migranten der ersten und der zweiten Generation, die in Hausarztzentren in Nordwestdeutschland behandelt wurden (87 % aus dem Mittelmeerraum und 12 % aus Osteuropa), waren 1,9 % HCV-seropositiv (Heidrich et al., 2014). In einer Untersuchung von Haftinsassen einer Justizvollzugsanstalt (JVA) in Deutschland war die HCV-Prävalenz bei Insassen mit Migrationshintergrund aus Osteuropa im Vergleich zu Insassen aus Deutschland signifikant erhöht (Meyer et al., 2007). In einer Studie mit 8009 Patienten mit Migrationshintergrund in Deutschland in den Jahren 2008 bis 2010 lag die HCV-Seroprävalenz bei Migranten in Hausarztpraxen bei 5,8 % und bei Migranten in klinischen Abteilungen für Innere Medizin bei 6,3 % (Buggisch et al., 2013).

Europa:

In einer Studie in den Niederlanden in einem multiethnischen Stadtbezirk im Süden von Rotterdam waren 1,1 % der Personen (3/271) HCV-seropositiv (Veldhuijzen et al., 2009). Die HCV-Seroprävalenz der niederländischen Allgemeinbevölkerung wird auf 0,18 % geschätzt (Saraswat et al., 2015). Eine Modell-Studie für die Niederlande kam zu dem Ergebnis, dass Migranten dort den größten Anteil an den HCV-Infektionen haben (Vriend et al., 2013).

In einer tropenmedizinische Ambulanz in Barcelona waren von 1848 auf HCV getesteten Migranten 3,1 % (57 Personen) HCV-seropositiv (Manzardo et al., 2008).

Auch in Frankreich war die Migration ein unabhängiger Risikofaktor für die HCV-Infektion in einer Gruppe von 944 Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status, die von Allgemeinärzten in Lyon gescreent wurden (Sahajian et al., 2007).

In der Deutschen HCV-S3-Leitlinie wird eine HCV-Diagnostik bei Personen mit Migrationshintergrund, die aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate stammen, befürwortet (Sarrazin et al., 2016; Tab. 1). Hierbei hat eine Person einen Migrationshintergrund, wenn sie selbst oder ein Elternteil die deutsche Staatsangehörigkeit nicht durch Geburt besitzen (BMI, 2016b). Auch international wird, explizit bereits auf der Ebene der Hausarztmedizin, ein HCV-Screening von Migranten aus Hochprävalenz-Regionen befürwortet. Als Zielgruppe werden dort Migranten aus Ägypten, mediterranen und osteuropäischen Ländern, Afrika und Asien angegeben (Strasser, 2017).

2.9.2 HCV und Flüchtlinge in Deutschland und Europa

Flüchtlinge haben einen wichtigen Anteil an der Migrantenpopulation. Die Untersuchungen zur HCV-Seroprävalenz aktueller Flüchtlingspopulationen, die nach Europa eingereist sind,

zeichnen sich bislang jedoch durch eine geringe Fallzahl (< 1000 Personen) und/oder durch selektionierte Kollektive aus:

HCV und Flüchtlinge: Europäische Studien:

In einer im Jahr 2008 durchgeführten Studie in Bari, Süditalien, waren unter 529 freiwilligen, klinisch gesunden Asylsuchenden in einem Asylsuchenden-Zentrum 4,5 % (n=24) anti HCV-positiv. Hierbei lag die HCV-Seroprävalenz bei 4,3 % für afrikanische Flüchtlinge und bei 10,5 % für asiatische Flüchtlinge (Tafari et al., 2010). In einer weiteren italienischen Studie, aus dem Jahr 2012/2013, in den Städten Neapel und Caserta, waren von 882 illegalen Flüchtlingen/Migranten, die ambulante ärztliche Hilfe aufsuchten, 35 Personen (4,0 %) anti-HCV-positiv (Coppola et al., 2015). In einer Folgestudie in Klinikzentren in Süditalien ab dem Jahr 2012, basierend auf einem freiwilligen Screening, waren von 1727 illegalen oder einkommensschwachen Flüchtlingen/Migranten 70 (4,1 %) anti-HCV seropositiv und 31 (1,8 %) davon waren HCV-RNA-positiv (Sagnelli et al., 2018).

In einer griechischen Studie in Athen wurde bei 130 Flüchtlingen, die sich in einer internistischen Ambulanz für ein Gesundheitszertifikat vorstellten, anti-HCV-Antikörper im Serum von drei Flüchtlingen (2,3 %) nachgewiesen (Roussos et al., 2003). In einer weiteren griechischen Studie aus dem Jahr 2011 bei Flüchtlingen an der griechisch-türkischen Grenze wurden 632 zufällig aus einer Anzahl von 6899 ausgewählten Flüchtlings-Blutproben 0,8 % (5/632) positiv auf anti-HCV-Antikörper getestet (Eonomopoulou et al., 2016).

Im Jahr 2008 wurde bei 222 Flüchtlingen in Izmir/Türkei, die auf dem Weg nach Europa aufgegriffen wurden, anti-HCV-Antikörper bestimmt. 4,5 % (10/222) waren anti-HCV-seropositiv (Köse et al., 2015).

In einer libyschen Studie, auf freiwilliger Basis mit 14205 klinisch gesunden Flüchtlingen aus libyschen Flüchtlingslagern mit dem Ziel Europa in den Jahren 2013-2015, wurde die HCV-Seroprävalenz bestimmt. Die durchschnittliche HCV-Seroprävalenz der afrikanischen Flüchtlinge lag bei 7,6 %. Sie variierte je nach Herkunftsland der Flüchtlinge zwischen 5,7 % bis 10,0 %. Flüchtlinge aus der Nil-Region zeigten die höchsten HCV-Seroprävalenzen bis hin zu 18,7 % bei Ägyptern und 3,6 % bei Sudanern, während Flüchtlinge aus den Maghreb-Staaten (Tunesien, Marokko, Algerien, West-Sahara) die niedrigsten HCV-Seroprävalenzen von 1,4 bis 2,7 % aufwiesen (Daw et al., 2016).

HCV und Flüchtlinge: Deutsche Studien:

Unter 44 kranken erwachsenen Flüchtlingen aus Syrien, die in GeoSentinel Kliniken weltweit in den Jahren 2013 – 2015 unter deutscher Beteiligung untersucht wurden, hatte eine Person (2 %) chronische Hepatitis C (Mockenhaupt et al., 2016).

In einer deutschen Studie aus dem Jahr 2015 mit 236 Flüchtlingen, die eine medizinische Erstversorgung in einem Flüchtlingslager in Anspruch genommen hatten, wurde ein einziger HCV-seropositiver Patient (0,42 %) gefunden. Die HCV-Seroprävalenz in aktuellen Flüchtlingspopulationen wurde demzufolge als niedrig beschrieben (Jablonka et al., 2016). In einer Folgestudie aus dem Jahr 2015 mit 604 unselektierten Flüchtlingen wurde eine HCV-Seroprävalenz von 1,2 % (7/604) gefunden. Hiervon waren 0,7 % (4/7) Flüchtlinge HCV-RNA-positiv, also akut oder chronisch mit HCV-infiziert. Zur Herkunft der HCV-positiven Flüchtlinge wurden dort GBD/WHO-Regionen angegeben: Sie stammten aus der „Östlichen Mittelmeer-Region“, der „Europäischen Region“ und der „Afrikanischen Region“. In Anbetracht der niedrigen HCV-Prävalenzen in dieser Gesamtgruppe, wurde dort ein generelles HCV-Screening der Flüchtlinge nicht als Priorität gesehen, sondern lediglich ein HCV-Screening unter bekannten Risikogruppen, wie intravenös (i.v.) Drogengebrauchenden, befürwortet (Jablonka et al., 2017).

Seit September 2015 werden in Deutschland in den Meldedaten nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) systematisch Informationen zu Asylsuchenden erfasst. Diese beinhalten Angaben zum Geburtsland, zum Einreisedatum nach Deutschland und zur Art der Unterbringung. Von den im Jahr 2016 übermittelten 4368 Fällen von erstdiagnostizierter Hepatitis C wurden 252 Personen (5,8 %) als asylsuchend übermittelt (RKI, 2017). Dabei ist auch zu beachten, dass die Zahl der übermittelten Fälle unter anderem von Bestimmungen für systematische Untersuchungen (Screening) in den jeweiligen Bundesländern abhängt (Bozorgmehr et al., 2016; RKI, 2016b). Aussagen über die Höhe des Anteils von Infektionen bei Personen, die aus Ländern mit einer hohen HCV-Prävalenz stammen, sind aus den Meldedaten nicht ableitbar. Um die HCV-Antikörperprävalenz in verschiedenen Bevölkerungsgruppen darstellen zu können, werden daher weitere Studien und Erhebungen benötigt (RKI, 2016a und -b). Die vorliegende Arbeit will hierzu, für die Bevölkerungsgruppe der Flüchtlinge und Asylsuchenden, einen Beitrag leisten.

3 Methoden

3.1 Gewinnung der HCV-Daten

Als obligatorische Routinediagnostik bei der Erstaufnahmeuntersuchung nach § 62 Asylgesetz wurden bei 12880 erwachsenen Flüchtlingen (Alter $\geq 15,7$ Jahre) im Gesundheitsamt Trier-Saarburg in Rheinland-Pfalz/Deutschland im Zeitraum vom 01. Januar 2015 bis 22. September 2015 Anti-HCV-Antikörper bestimmt. Hierzu wurde der Architect anti-HCV Test von Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Deutschland, verwendet (Abbott, 2009). Die Bewertung der Proben als positiv und negativ erfolgte nach den Angaben des Herstellers. Die Laboruntersuchungen wurden durch das Landesuntersuchungsamt Koblenz durchgeführt.

Seropositive HCV-Ergebnisse wurden vom Gesundheitsamt Trier-Saarburg an die ärztliche Abteilung der Aufnahmeeinrichtung für Asylbegehrende (AfA) in Trier weitergeleitet, um die weitere Abklärung, zunächst in Form einer HCV-RNA-PCR, zu vermitteln.

Bei der regulären Aufnahmeuntersuchung wurde laborchemisch, außer der Hepatitis C-Serologie auch die Hepatitis B- und die Lues-Serologie untersucht, sowie der Titer des Masern- und Windpockenvirus bestimmt. Bei einem auffälligen Röntgenbefund der Lunge wurden zusätzliche Laborwerte wie das Blutbild oder die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) bestimmt.

Die Flüchtlinge wurden in der AfA Trier durch ein Informationsschreiben, das vom Gesundheitsamt Trier verfasst worden war, in den jeweiligen Muttersprachen, über den prinzipiellen Ablauf der Erstaufnahmeuntersuchung aufgeklärt. Bei begründetem Verdacht wurde auch ein HIV-Test angeordnet, der nur nach mündlicher Einwilligung des Patienten durchgeführt wurde.

3.2 Statistische Auswertung der HCV-Daten

Die Daten wurden retrospektiv und in anonymisierter Form ausgewertet. Insgesamt gingen Daten von 12880 Flüchtlingen aus 49 Ländern/zuzüglich staatenloser und ungeklärter Herkunft in die Untersuchung mit ein. Die Zusammensetzung der gesamten Flüchtlingsgruppe in absoluten Zahlen nach Herkunftsland, Geschlecht, HCV-Seropositivität findet sich in Tab. 2.

Tabelle 2: Beschreibung des Untersuchungskollektivs nach absoluten Zahlen

	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt HCV pos.	Männer HCV pos.	Frauen HCV pos.
Afghanistan	1298	1050	248	11	9	2
Ägypten	138	119	19	7	6	1
Albanien	2588	1681	907	27	18	9
Algerien	6	2	4	0	0	0
Äquatorialguinea	7	5	2	0	0	0
Arabien	8	8	0	0	0	Ø
Argentinien	1	0	1	0	Ø	0
Armenien	244	130	114	12	10	2
Aserbaidzhan	187	91	96	8	7	1
Äthiopien	8	5	3	0	0	0
Bahrain	12	10	2	0	0	0
Bangladesch	1	1	0	0	0	Ø
Bosnien-Herzegowina	188	113	75	3	2	1
El Salvador	1	0	1	0	Ø	0
Eritrea	602	460	142	6	5	1
Gambia	2	2	0	0	0	Ø
Georgien	207	145	62	27	26	1
Ghana	1	1	0	0	0	Ø
Irak	16	13	3	0	0	0
Iran	178	125	53	2	2	0
Katar	1	0	1	0	Ø	0
Korea	1	1	0	0	0	Ø
Kosovo	1216	873	343	10	9	1
Kuwait	1	0	1	0	Ø	0
Libanon	2	1	1	0	0	0
Libyen	1	1	0	0	0	Ø
Malaysia	2	1	1	0	0	0
Mali	1	0	1	0	Ø	0
Marokko	4	2	2	0	0	0
Mauritius	3	2	1	1	1	0
Mazedonien	402	208	194	8	5	3
Pakistan	668	636	32	28	25	3
Russland	73	39	34	8	5	3

Salomonen	4	3	1	0	0	0
Sambia	1	0	1	0	Ø	0
Senegal	1	1	0	0	0	Ø
Serbien	380	199	181	5	4	1
Somalia	469	337	132	3	3	0
sonst.asiat.Staaten	3	3	0	0	0	Ø
Sri Lanka	3	0	3	0	Ø	0
staatenlos	44	37	7	0	0	0
Swasiland	1	1	0	0	0	Ø
Syrien	3793	3101	692	22	18	4
Tadschikistan	4	4	0	0	0	Ø
Togo	1	1	0	0	0	Ø
Türkei	2	1	1	0	0	0
Ukraine	7	4	3	1	1	0
ungeklärt	69	50	19	2	2	0
Vietnam	4	4	0	0	0	Ø
Zentralafrika	26	21	5	0	0	0
Gesamt-Kollektiv	12880	9492	3388	191	158	33

Ø – Angabe nicht sinnvoll

Aus dem Gesundheitsamt Trier-Saarburg wurde eine Excel 2010-Datei mit anonymisierten Daten erhalten. Die Variablen waren: Datum der Untersuchung, Alter in Jahren/Monaten, Geschlecht, Herkunftsland und HCV-Seroprävalenz. Zunächst wurden diese Daten komplett auf Vollständigkeit überprüft, vereinzelte fehlende Daten wurden durch weitere Daten des Gesundheitsamtes Trier-Saarburg ergänzt, sodass letztendlich in Bezug auf die vorliegenden Variablen ein vollständiger Datensatz zur Verfügung stand.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels IBM SPSS Version 23. Hierzu wurde die Excel-Datei in eine SPSS-Datei konvertiert.

Nach Gower und ECDC wurde als „erwachsen“ ein Alter ≥ 15 Jahre definiert (ECDC, 2016; Gower et al., 2014).

Da die untersuchte Flüchtlingspopulation bezüglich des Alters nicht normalverteilt, sondern rechtsschief verteilt war, wurde zur Darstellung der Altersverteilung der Median angegeben. Nachfolgende eckige Klammern geben Minima und Maxima an.

Für die 16 Herkunftsländer mit jeweils mindestens 73 Personen (Ägypten, Armenien, Aserbaidschan, Pakistan, Georgien, Russland, Mazedonien, Albanien, Bosnien-Herzegowina, Eritrea, Iran, Serbien, Afghanistan, Kosovo, Somalia, Syrien) wurde für den Zusammenhang Herkunftsland und HCV-Seroprävalenz ein Fisher-Exact-Test mit Monte-Carlo Simulationen durchgeführt.

p-Werte $< 0,001$ galten als hoch signifikant und wurden nicht weiter spezifiziert.

Die 95 % Konfidenzintervalle wurde nach einer Formel nach Clopper und Pearson berechnet. Die Formel zur Berechnung der 95 % Konfidenzintervalle wurde als Excel 2010-Datei von erhalten.

Das untersuchte Kollektiv besteht aus einer heterogenen Personengruppe, deren abschließende Zusammensetzung zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht bekannt war. In diese Gruppe fallen zukünftige Asylsuchende, Kriegs- und Bürgerkriegsflüchtlinge, sowie Wirtschaftsflüchtlinge und Arbeitsmigranten, im Folgenden im Text als Flüchtlinge benannt.

Die HCV-Seroprävalenz wurde in Anlehnung an Greenaway et al., 2015 bewertet:

$> 5 \%$	sehr hohe HCV-Prävalenz
$> 3 \%$ - 5%	hohe Prävalenz
$> 2 \%$ - 3%	intermediäre Prävalenz
$\geq 1 \%$ - 2%	niedrige Prävalenz
$< 1 \%$	sehr niedrige Prävalenz

3.3 Einhaltung ethischer Richtlinien

Alle Daten wurden ausschließlich im Rahmen der Routineversorgung gewonnen und vor der Auswertung vollständig anonymisiert. Da lediglich bereits erhobene Routinedaten verwendet wurden, war ein Ethikantrag, laut den Statuten der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, nicht notwendig.

„Wenn retrospektiv ausschließlich solche Gesundheitsdaten ausgewertet werden, die routinemäßig an der eigenen Klinik/Abteilung/Praxis anfallen (es erfolgen weder zusätzliche studienbedingte Befragungen noch studienbedingte Untersuchungen), so genannte „Dritte“ keinen Einblick in die Daten erhalten und die Weitergabe von Daten sowie die Publikation ausschließlich in anonymer Form erfolgt, ist weder eine Beratung durch die Ethik-Kommission noch eine informierte Einwilligung der Patienten notwendig“ (Ethikkommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, 2018).

4. Ergebnisse

4.1 HCV-Seroprävalenz im Gesamt-Flüchtlingskollektiv

73,7 % des untersuchten Flüchtlingskollektivs waren Männer, 26,3 % waren Frauen (Tab. 3). In Abb. 3 ist die Altersverteilung des Gesamt-Kollektivs und nach Männern und Frauen dargestellt. Der Altersmedian aller Flüchtlinge lag bei 27,1 [15,7; 84,2] Jahren, für Männer bei 26,5 [15,7; 84,2] Jahren und für Frauen bei 29,3 [16,0; 78,6] Jahren.

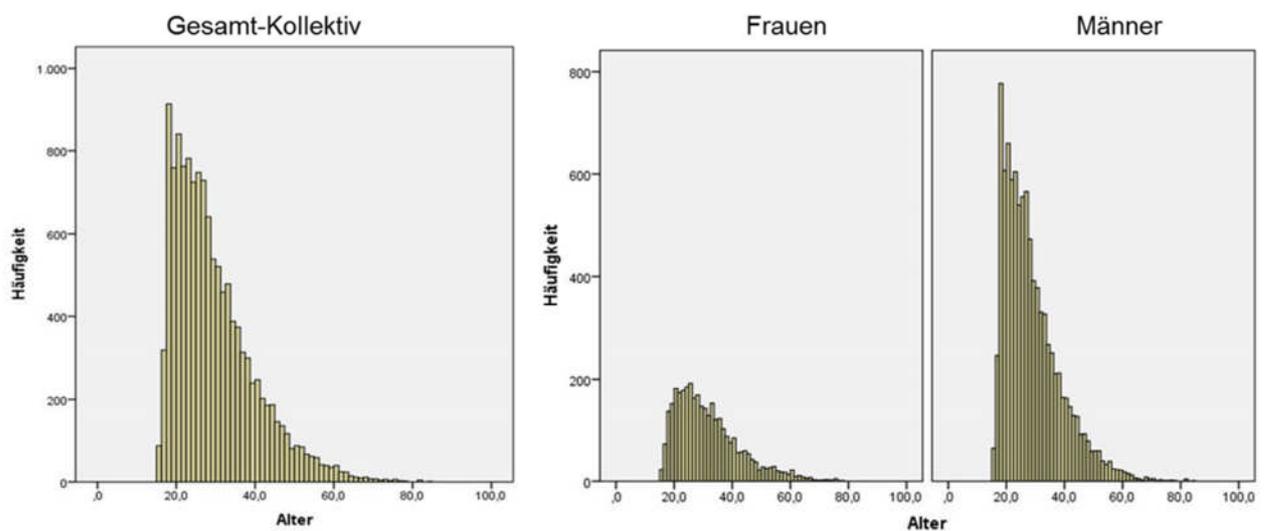


Abbildung 3: Altersverteilung Gesamtkollektiv und nach Frauen und Männern.

Die HCV-Seroprävalenz des gesamten Flüchtlingskollektivs lag bei 1,5 %. Innerhalb der Gruppe der Männer waren 1,7 % HCV-seropositiv und innerhalb der Gruppe der Frauen 1,0 % (Tab. 3). Von den 191 HCV-seropositiven Flüchtlingen waren 158 (82,7 %) Männer und 33 (17,3 %) Frauen (Tab. 3).

Die HCV-seropositiven Flüchtlinge waren im Median 32,5 [17,5; 65,4] Jahre alt und damit 5,4 Jahre älter als die HCV-seronegativen Flüchtlinge (Median 27,1 [15,7; 84,2] Jahre).

Die HCV-seropositiven Männer waren im Median 32,2 [17,5; 65,3] Jahre alt und damit 5,8 Jahre älter als die HCV-seronegativen Männer (Median 26,4 [15,7; 84,2] Jahre). Die HCV-seropositiven Frauen waren im Median 34,9 [18,4; 65,4] Jahre alt und damit 5,6 Jahre älter als die HCV-seronegativen Frauen (Median 29,3 [16,0; 78,6] Jahre) (Abb. 4).

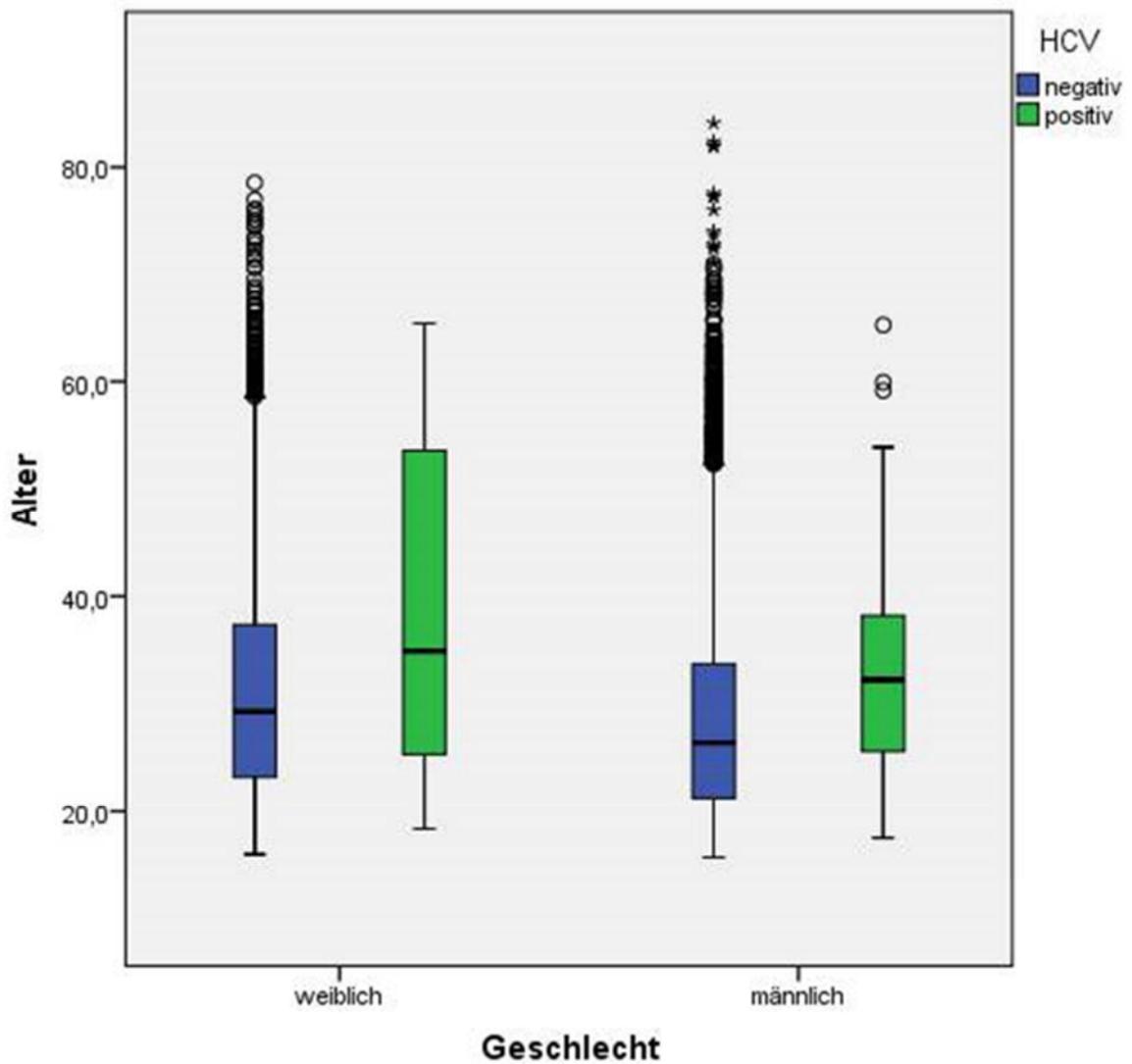


Abbildung 4: Altersverteilung HCV-negativ/-positiv nach Geschlecht.

4.2 HCV-Seroprävalenz und Abhängigkeit vom Herkunftsland

Das Flüchtlingskollektiv aus 12880 Personen setzte sich von der Herkunftsländern her zusammen wie in Tab. 2, Tab. 3 und in Abb. 5 gezeigt.

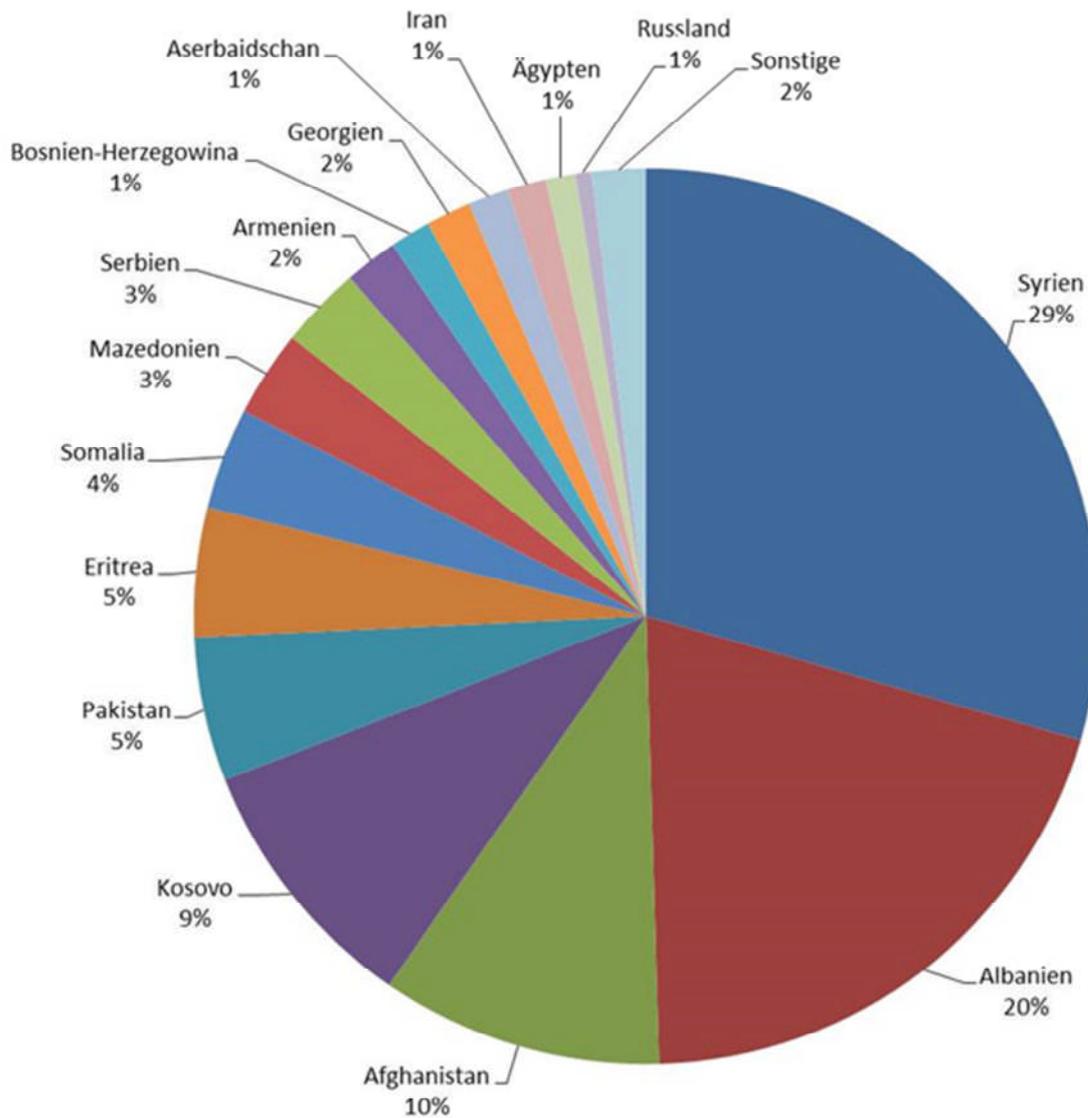


Abbildung 5: Herkunftsländer der Flüchtlinge

Den größten Anteil hatten Flüchtlinge aus Syrien (3793 Personen / 29 %), Albanien (2588 Personen / 20 %), Afghanistan (1298 Personen / 10 %) und dem Kosovo (1216 Personen / 9 %).

Tabelle 3: HCV-Seroprävalenz nach Herkunftsland und Geschlecht

	Gesamt	% aller Flüchtlinge	% Staat	HCV neg	HCV pos	% HCV pos	95%-KI
Afghanistan	1298	10,1	100,0	1287	11	0,8	0,4-1,5
Männer	1050	8,2	80,9	1041	9	0,9	0,4-1,6
Frauen	248	1,9	19,1	246	2	0,8	0,1-2,9
Ägypten	138	1,1	100,0	131	7	5,1	2,1-10,2
Männer	119	0,9	86,2	113	6	5,0	1,9-10,7
Frauen	19	0,1	13,8	18	1	5,3	0,1-26,0
Albanien	2588	20,0	100,0	2561	27	1,0	0,7-1,5
Männer	1681	13,1	65,0	1663	18	1,1	0,6-1,7
Frauen	907	7,0	35,0	898	9	1,0	0,5-1,9
Armenien	244	1,9	100,0	232	12	4,9	2,6-8,4
Männer	130	1,0	53,3	120	10	7,7	3,8-13,7
Frauen	114	0,9	46,7	112	2	1,8	0,2-6,2
Aserbaidtschan	187	1,5	100,0	179	8	4,3	1,9-8,3
Männer	91	0,7	48,7	84	7	7,7	3,1-15,2
Frauen	96	0,7	51,3	95	1	1,0	0,0-5,7
Bosnien- Herzegowina	188	1,5	100,0	185	3	1,6	0,3-4,6
Männer	113	0,9	60,1	111	2	1,8	0,2-6,2
Frauen	75	0,6	39,9	74	1	1,3	0,0-7,2
Eritrea	602	4,7	100,0	596	6	1,0	0,4-2,2
Männer	460	3,6	76,4	455	5	1,1	0,4-2,5
Frauen	142	1,1	23,6	141	1	0,7	0,0-3,9
Georgien	207	1,6	100,0	180	27	13,0	8,8-18,4
Männer	145	1,1	70,0	119	26	17,9	12,1- 25,2
Frauen	62	0,5	30,0	61	1	1,6	0,0-8,7
Iran	178	1,4	100,0	176	2	1,1	0,1-4,0
Männer	125	1,0	70,2	123	2	1,6	0,2-5,7
Frauen	53	0,4	29,8	53	0	0	0
Kosovo	1216	9,4	100,0	1206	10	0,8	0,4-1,5
Männer	873	6,8	71,8	864	9	1,0	0,5-1,9
Frauen	343	2,7	28,2	342	1	0,3	0,0-1,6
Mazedonien	402	3,1	100,0	394	8	2,0	0,9-3,9
Männer	208	1,6	51,7	203	5	2,4	0,8-5,5
Frauen	194	1,5	48,3	191	3	1,5	0,3-4,5
Pakistan	668	5,2	100,0	640	28	4,2	2,8-6,0
Männer	636	4,9	95,2	611	25	3,9	2,6-5,7
Frauen	32	0,2	4,8	29	3	9,4	2,0-25,0
Russland	73	0,6	100,0	65	8	11,0	4,9-20,5
Männer	39	0,3	53,4	34	5	12,8	4,4-27,4
Frauen	34	0,3	46,6	31	3	8,8	1,9-23,7
Serbien	380	3,0	100,0	375	5	1,3	0,4-3,0
Männer	199	1,5	52,4	195	4	2,0	0,6-5,1
Frauen	181	1,4	47,6	180	1	0,6	0,0-3,0
Somalia	469	3,6	100,0	466	3	0,6	0,1-1,9

Männer	337	2,6	71,9	334	3	0,9	0,2-2,6
Frauen	132	1,0	28,1	132	0	0	0
Syrien	3793	29,4	100,0	3771	22	0,6	0,4-0,9
Männer	3101	24,1	81,8	3083	18	0,6	0,3-0,9
Frauen	692	5,4	18,2	688	4	0,6	0,2-1,5
Sonstige	249	2,0	100,0	245	4	1,6	0,4-4,1
Männer	186	1,4	75,0	182	4	2,2	0,6-5,4
Frauen	63	0,5	25,0	63	0	0	0
Gesamt	12880	100,0	100,0	12689	191	1,5	1,3-1,7
Männer	9492	73,7	73,7	9334	158	1,7	1,4-1,9
Frauen	3388	26,3	26,3	3355	33	1,0	0,7-1,4

Hierbei differierte der Männer- und Frauenanteil je nach Herkunftsland. Der höchste Anteil an Männern (95,2 %) kam aus Pakistan. Ein sehr hoher Anteil an Männern kam auch aus Ägypten (86,2 %), Syrien (81,8 %) und Afghanistan (80,9 %). Der höchste Anteil Frauen (51,3 %) kam aus Aserbaidshan (Tab. 3, Abb. 6).

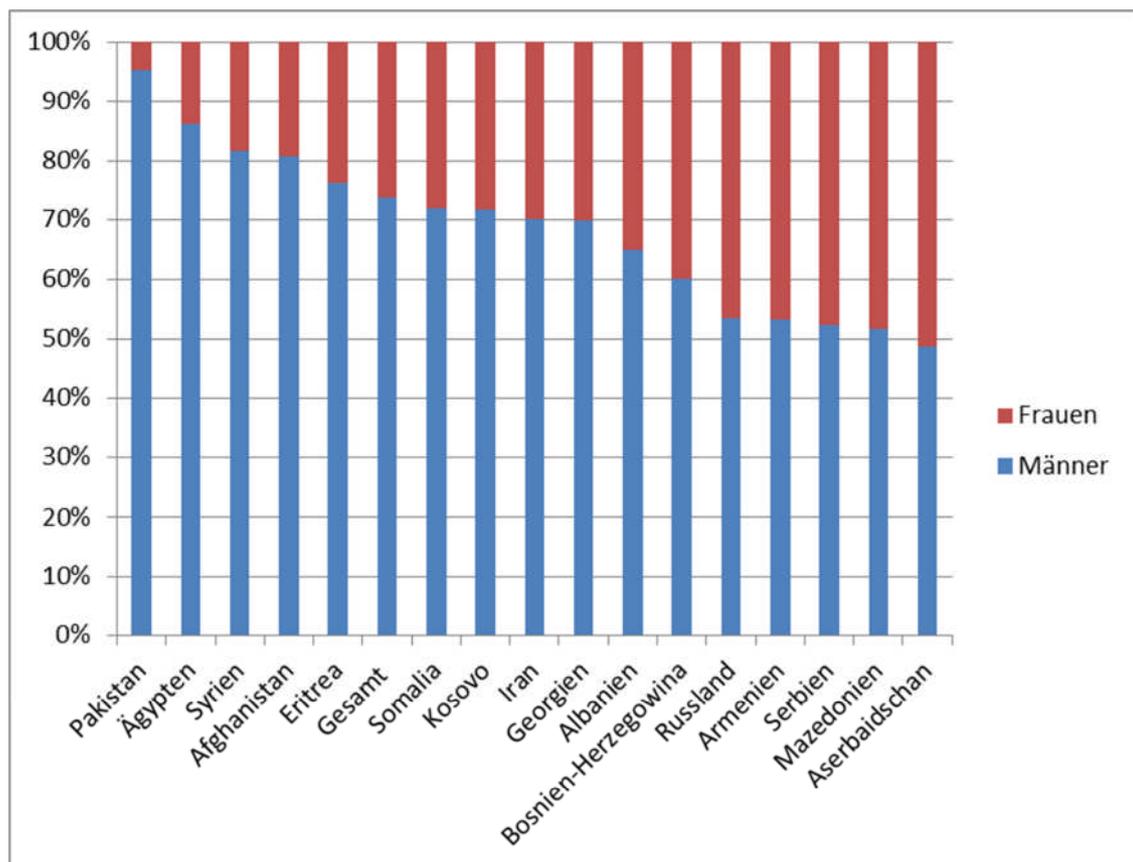


Abbildung 6: Männer- und Frauenanteil in Prozent nach Herkunftsland.

In Abb. 7 ist die Zusammensetzung der aus 191 Personen bestehenden Hepatitis-C-seropositiven Untergruppe dargestellt. Die meisten HCV-seropositiven Personen kamen aus Pakistan (28), Albanien (27), Georgien (27) und Syrien (22).

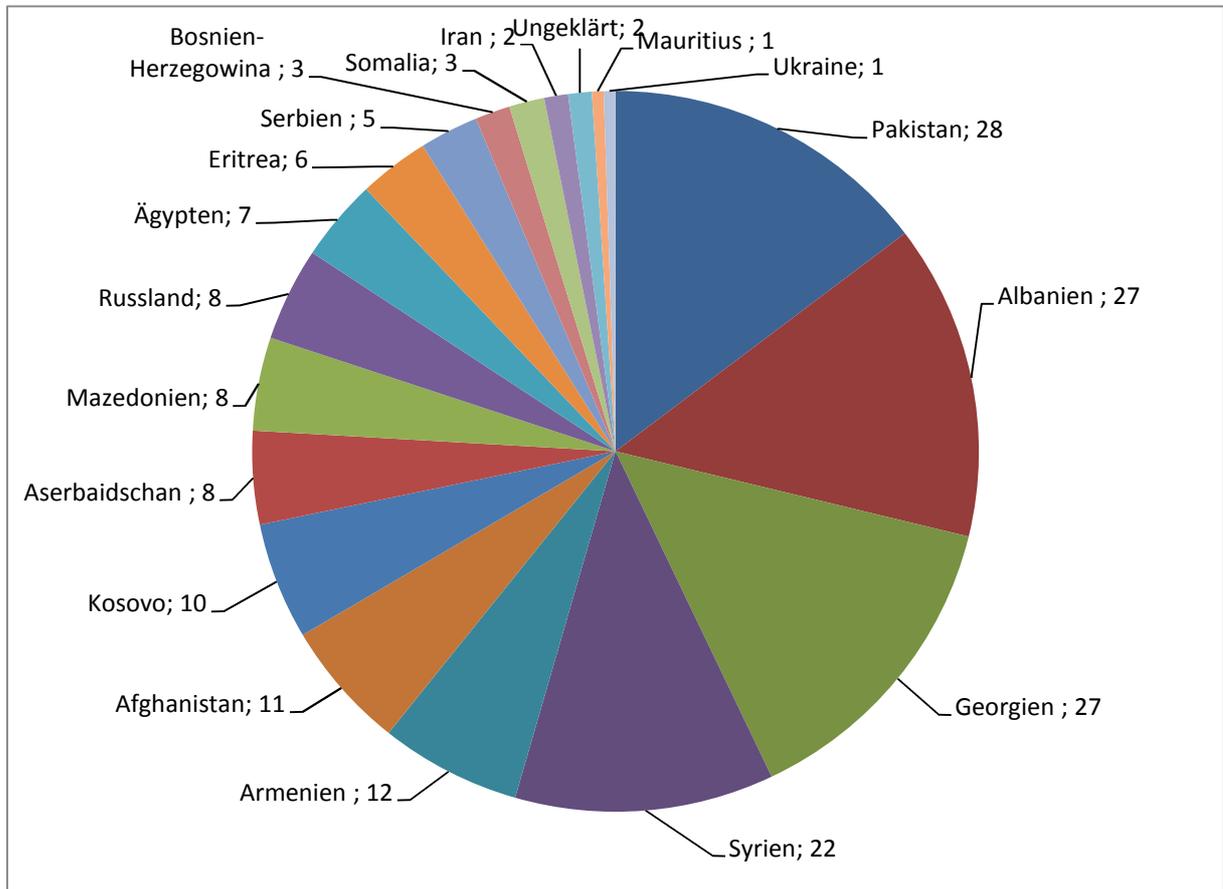


Abbildung 7: Herkunftsländer mit absoluter Anzahl der HCV-seropositiven Personen

In Tab. 3 und Abb. 8 ist die HCV-Seroprävalenz nach Herkunftsländern dargestellt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der HCV-Seroprävalenz und dem Herkunftsländ konnte nachgewiesen werden ($p < 0,001$, 16 Länder mit den höchsten Anzahlen). Eine sehr hohe HCV-Seroprävalenz wiesen hierbei Flüchtlinge aus Georgien (13,0 %), Russland (11,0 %) und Ägypten (5,1 %) auf. Eine hohe HCV-Seroprävalenz hatten Flüchtlinge aus Armenien (4,9 %), Aserbaidshan (4,3 %) und Pakistan (4,2 %). Niedrige HCV-Seroprävalenzen zeigten sich bei Flüchtlingen aus Mazedonien (2 %), Bosnien-Herzegowina (1,6 %), Serbien (1,3 %), dem Iran (1,1 %), Albanien (1,0 %) und Eritrea (1,0 %). Sehr niedrige HCV-Seroprävalenzen hatten Flüchtlinge aus Afghanistan (0,8 %), dem Kosovo (0,8 %), Somalia (0,6 %) und Syrien (0,6 %).

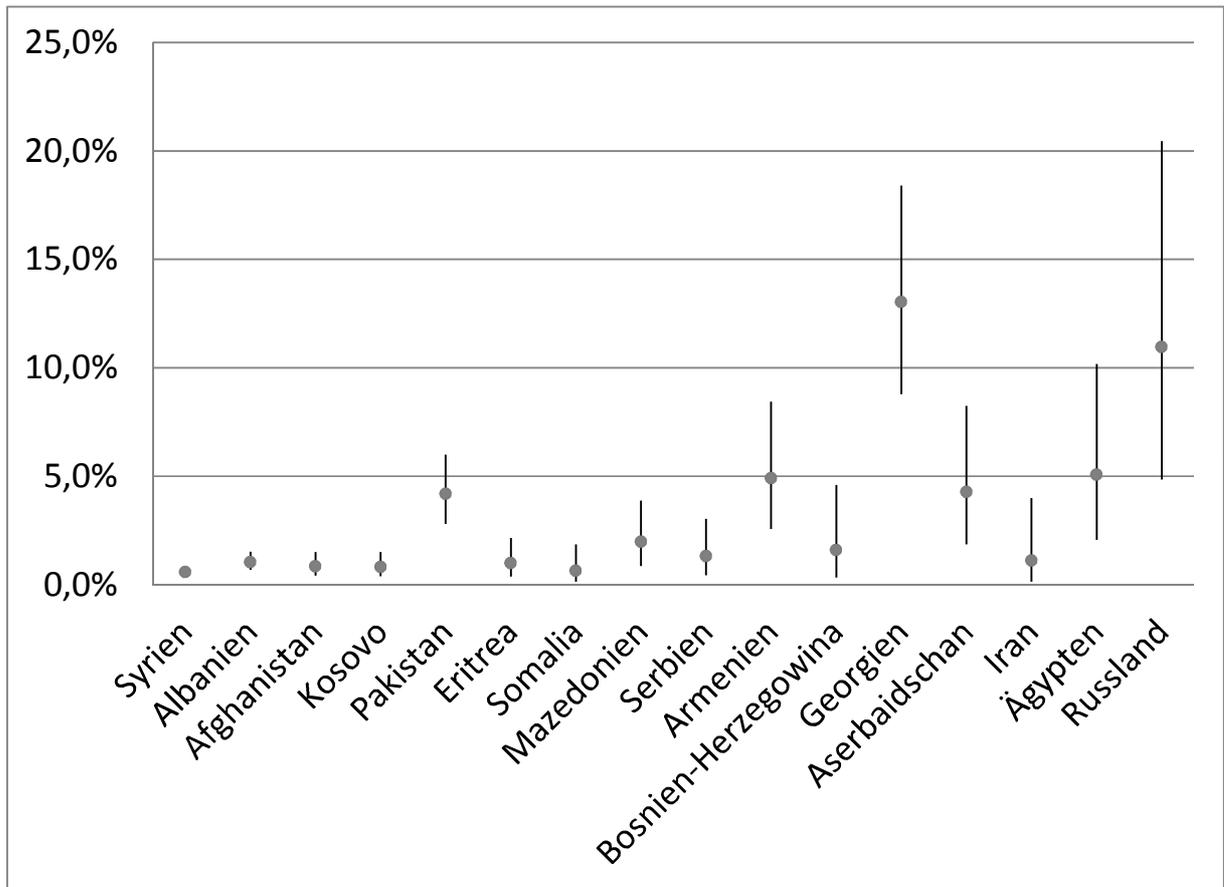


Abbildung 8: HCV Seroprävalenzen [%] mit 95 % Konfidenzintervallen für die 16 Herkunftsländer mit den höchsten Flüchtlingszahlen, nach Gruppengröße.

5 Diskussion

5.1 HCV-Seroprävalenz im Gesamt-Flüchtlingskollektiv

Die Asylbewerber im Jahr 2015 hatten einen überproportional hohen Männeranteil und einen niedrigen Altersdurchschnitt (BMI, 2016b). Dies gilt entsprechend auch für das Flüchtlingskollektiv aus dem Jahr 2015 aus der vorliegenden Arbeit. Es ist davon auszugehen, dass die meisten Flüchtlinge des vorliegenden Kollektivs im Jahr 2015 auch einen Asylerstantrag gestellt haben. Deshalb können die Daten verglichen werden.

Asylbewerber waren im Jahr 2015 zu 69,2 % Männer (BAMF, 2016). Im vorliegenden Flüchtlingskollektiv befanden sich 73,7 % Männer. Explizit im Migrationsbericht 2015 erwähnt werden der hohe Männeranteil bei Asylbewerbern aus Pakistan mit 90 % (hier 95 %), Somalia mit 75 % (hier 71,9 %), Afghanistan mit 73 % (hier 80,9 %) und Syrien mit 71 % (hier 81,8 %) (BMI, 2016b).

Fast drei Viertel aller Asylerantragssteller im Jahr 2015 (71,1 %) waren jünger als 30 Jahre. Das mediane Alter aller Asylantragssteller wird dort nicht angegeben (BMI, 2016b). Das Flüchtlingskollektiv in der vorliegenden Arbeit hatte ein medianes Alter von 27,1 Jahren.

Das untersuchte Flüchtlingskollektiv wies eine im Vergleich zu Schätzungen für die deutsche Allgemeinbevölkerung höhere HCV-Seroprävalenz auf (1,5 % versus 0,5 % (Bruggmann et al., 2014)). Die HCV-Seroprävalenz der Flüchtlinge war somit höher als die 1,2 % in der eingangs beschriebenen deutschen Studie mit Daten von 604 unselektierten Flüchtlingen ebenfalls aus 2015 (Jablonka et al., 2017) und niedriger als die für Migranten und Flüchtlinge weltweit aus Metaanalysen beschriebenen 1,9 % (Greenaway et al., 2015). Nach den Bewertungen von Greenaway et al., 2015 zur HCV-Seroprävalenz handelte es sich bei der HCV-Prävalenz von 1,5 % im vorliegenden Flüchtlingskollektiv noch um eine HCV-Niedrigprävalenz. Auch die ebenfalls eingangs erwähnte deutsche Studie mit 236 selektierten Flüchtlingen aus dem Jahr 2015 deutet mit 0,42 % auf eine HCV-Seroprävalenz aktueller Flüchtlingskollektive im niedrigen Bereich hin (Jablonka et al., 2016).

Die eingangs erläuterten europäischen/libyschen Studien, mit selektierten Flüchtlingskollektiven, bzw. bei denen eine HCV-Testung für die Flüchtlinge nicht obligatorisch war, kommen zu deutlich unterschiedlichen HCV-Seroprävalenzen für Flüchtlinge (Coppola et al., 2015; Daw et al., 2016; Eonomopoulou et al., 2016; Köse et al., 2015; Mockenhaupt et al., 2016; Roussos et al., 2003; Sagnelli et al., 2018; Tafuri et al., 2010). Diese reicht von einer

sehr niedrigen HCV-Seroprävalenz von 0,8 % (Eonomopoulou et al., 2016), bis zu einer sehr hohen HCV-Seroprävalenz von 7,6 % (Daw et al., 2016). Die unterschiedlichen HCV-Seroprävalenzen könnten in erster Linie an einer jeweils anderen Zusammensetzung der entsprechenden Flüchtlingsgruppen liegen. Hier scheinen bereits die Haupt-Routen der Flüchtlinge nach Europa, die „zentrale mediterrane Route“ (hauptsächlich von Afrika nach Italien) und die „östliche mediterrane Route“ (hauptsächlich vom nahen Osten nach Griechenland) eine Rolle zu spielen.

Dies unterstreicht auch die Notwendigkeit zu statistisch signifikanten Studien zum aktuellen deutschen Flüchtlingskollektiv. Offensichtlich sind die Zielgruppen der Studien in anderen Ländern nicht mit dem aktuellen deutschen Flüchtlingskollektiv vergleichbar.

HCV-seropositive Flüchtlinge waren im Median 5,4 Jahre älter als HCV-seronegative Flüchtlinge. Dass die HCV-Seroprävalenz mit dem Alter ansteigt, ist auch für andere Flüchtlingspopulationen beschrieben (Greenaway et al., 2015). Sind die Infektionen iatrogen/nosokomial erworben, sind die Infizierten eher älter (Liakina et al., 2015; Maaroufi et al., 2017) und vom Geschlecht her eher gleichverteilt, da sich die Kontakte mit dem Gesundheitssystem im Laufe des Lebens mehren. Möglicherweise könnten dann sogar Frauen überrepräsentiert sein, da sie durch die Geburten häufiger hospitalisiert werden und im Rahmen der Geburten HCV-kontaminierte Bluttransfusionen erhalten können/konnten (Bruggmann et al., 2014).

Männer haben ein höheres Risikoverhalten als Frauen: Intravenöser Drogengebrauch ist assoziiert mit einem jüngeren Alter zum Infektionszeitpunkt und einer höheren Infektionsrate bei Männern (Cornberg et al., 2011). Eine weitere Risikogruppe sind Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), insbesondere HIV-positive MSM (Cornberg et al., 2011). Eine spontane Ausheilung einer akuten Hepatitis C wird signifikant häufiger bei Frauen, bei Personen mit einem „günstigen“ IL28B Genotyp und bei Infektionen mit dem Genotyp 1 beobachtet. In diesen Fällen nach spontaner Ausheilung ist anti-HCV typischerweise positiv bei fehlendem Nachweis von HCV-RNA im Serum (Grebely et al., 2014; Sarrazin et al., 2016).

Im vorliegenden Flüchtlingskollektiv waren mehr Männer (1,7 % der Männer, n = 158) als Frauen (1 % der Frauen, n = 33) HCV-seropositiv (Tab. 3). So kann vermutet werden, dass ein größerer Anteil an durch Risikoverhalten erworbenen HCV-Infektionen bei den Männern als bei den Frauen auch im vorliegenden Flüchtlingskollektiv eine Rolle spielt.

Seit September 2015 werden in den Meldedaten am Robert Koch Institut (RKI) nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) spezifische Informationen zu Asylsuchenden erfasst. Diese beinhalten Angaben zum Geburtsland, Einreisedatum nach Deutschland und Art der Unterbringung. Von

den im Jahr 2016 übermittelten 4.368 Fällen von erstdiagnostizierter Hepatitis C wurden 252 Personen (5,8 %) als asylsuchend übermittelt. Diese waren im Median jünger (Median 36 Jahre [0 – 81] vs. 44 Jahre [0 – 95] und zu einem größeren Anteil männlichen Geschlechts (81 % vs. 66 %) als nicht-asylsuchende Personen mit einer erstdiagnostizierten Hepatitis C (RKI, 2017). Auch wenn es sich in der vorliegenden Arbeit um erwachsene HCV-seropositive Flüchtlinge aus 2015 handelt, und keine Daten zur HCV-RNA vorliegen, zeigen der Prozentanteil der Männer mit 83 % und das Alter der HCV-Seropositiven mit dem Median bei 32,5 Jahren [17,5 – 64,4] dieselbe Tendenz. Da der Altersdurchschnitt der HCV-positiven Asylsuchenden niedriger liegt (als der Anteil der HCV-positiven Nicht-Asylsuchenden) und auch ein Männerüberschuss besteht, waren jedoch generell, sowohl in der RKI-Gruppe, als auch in der vorliegenden Flüchtlingsgruppe, eher jüngere, männliche HCV-positive Personen zu erwarten.

Mit der HCV-Seroprävalenz kann lediglich ausgesagt werden, dass ein Kontakt zum Hepatitis C-Virus bestanden hat. Es bleibt unklar, ob eine ausgeheilte oder eine aktive (infektiöse) Hepatitis C besteht. Hierzu ist, wie eingangs erläutert, die Bestimmung der HCV-RNA mittels PCR notwendig (Sarrazin et al., 2016). Diese Daten lagen jedoch mit dem ausgewerteten und untersuchten Datensatz nicht vor. Es könnte auch sein, dass zwar kürzlich eine Infektion mit HCV stattgefunden hat, diese jedoch in der HCV-Serologie bei der Erstaufnahmeuntersuchung noch nicht ersichtlich war. Aufgrund der diagnostischen Lücke bestätigt sich eine HCV-Infektion durch Serokonversion erst ca. 7 – 8 Wochen nach der Infektion (Sarrazin et al., 2016). Insgesamt ist anzunehmen, dass die meisten HCV-seropositiv getesteten Flüchtlinge im Herkunftsland oder auf der Flucht Kontakt mit dem Hepatitis-C-Virus hatten, da der Aufenthalt in Deutschland bis zur Erstaufnahmeuntersuchung erst kurz war.

Menschen in Kriegs- und Krisengebieten und auf der Flucht sind erwartungsgemäß einem Mangel an adäquater gesundheitlicher Versorgung und schwierigen hygienischen Bedingungen ausgesetzt. Nach Meinung der Verfasserin begünstigt dies die Weiterverbreitung (iatrogen/auf dem Blutweg) übertragbarer Infektionskrankheiten wie auch der Hepatitis C. Ursache hierfür können z. B. eingeschränkte medizinische Hygiene in Gesundheitseinrichtungen in (Bürger-) Kriegsgebieten sein, aber auch die gemeinsame Nutzung von Rasierern oder Zahnbürsten.

Die hier vorgestellten Daten widersprechen, die Hepatitis C betreffend, der Annahme eines sogenannten *Healthy Immigrant Effects* bei Flüchtlingen. Beim diesem wird davon ausgegangen, dass Migranten durchschnittlich gesünder sind, als die im aufnehmenden Land Geborenen. Als Ursache wird diskutiert, dass tendenziell eher gesündere Personen auswandern. Auch

anderweitig ist beschrieben, dass es keine Evidenz für den *Healthy Immigrant Effect* bei Flüchtlingen geben soll (Domnich et al., 2012).

Es wird geschätzt, dass die chronische Hepatitis-C-Prävalenz (HCV-Virämie) weltweit circa 70 % der HCV-Seroprävalenz beträgt (Gower et al., 2014). Somit sind ca. 1,0 % des hier beschriebenen Flüchtlingskollektivs chronisch an Hepatitis C erkrankt (d.h. ca. 130 / 12880 Personen). Damit ist anzunehmen, dass sich unter den in 2015 laut Bericht des BMI offiziell 890000 als Flüchtlinge in Deutschland aufgenommenen Personen (BMI, 2016a) schätzungsweise um 8900 chronisch an Hepatitis C Erkrankte befinden.

5.2 HCV-Seroprävalenz und Abhängigkeit vom Herkunftsland

Das Flüchtlingskollektiv stellt einen repräsentativen Querschnitt der 2015 nach Deutschland gekommenen Flüchtlinge dar. Die vier häufigsten Herkunftsländer des Flüchtlingskollektivs (Syrien, Albanien, Afghanistan, Kosovo) sind auch die im Migrationsbericht 2015 für Asylsuchende beschriebenen (BMI, 2016b). Auch Serbien, Eritrea, Mazedonien und Pakistan finden sich unter den 10 häufigsten Herkunftsländern in 2015. Die zwei weiteren sind der Irak (hier 16 Personen) und „ungeklärter Herkunft“ (hier 66 Personen), die in Tab. 2 aufgeführt sind und in Tab. 3 unter „Sonstige“ berücksichtigt werden.

Nachfolgend werden zunächst die HCV-Seroprävalenzen der 16 Herkunftsländer mit den höchsten Anzahlen (jeweils mindestens 73 Personen) in der absteigenden Reihenfolge der Größe der Flüchtlingsgruppen einzeln diskutiert:

Syrien

Für die größte Flüchtlingsgruppe aus Syrien ($n = 3793$) wurde eine sehr niedrige HCV-Seroprävalenz von 0,6 % ($22/3793$) gefunden. HCV-Seroprävalenzstudien für die syrische Allgemeinbevölkerung liegen nicht vor. In Metaanalysen wird eine HCV-Seroprävalenz in Syrien von 3,0 % für die erwachsene Bevölkerung angegeben (ECDC, 2016). Diese wurden nicht mit Länderdaten, sondern mit regionalen Daten (Nord-Afrika und Naher Osten) durchgeführt. Somit könnten Daten aus Regionen mit deutlich höherer HCV-Seroprävalenz (wie z.B. Ägypten, s. u.) mit in die Berechnungen eingegangen sein. Beim Gesundheitspersonal lag die HCV-Seroprävalenz in einer Studie aus 2001 bei 3 % (Othman & Monem, 2001). Eine weitere Metaanalyse kommt mit Daten von syrischen Blutspendern auf eine HCV-Seroprävalenz von 0,4 % (0,3 – 0,9 %) für die Allgemeinbevölkerung (Chemaitelly et al.,

2015). Nach letzteren Metaanalyse-Daten und den Daten der vorliegenden Arbeit ist Syrien kein HCV-Hochprävalenzland.

Albanien

Für die zweitgrößte Flüchtlingsgruppe aus Albanien ($n = 2588$), mit einer niedrigen HCV-Seroprävalenz von 1,0 % (27/2588), wird in Metaanalysen aus regionalen Daten (Zentral Europa) eine HCV-Seroprävalenz von 2,4 % für das Herkunftsland angegeben (Mohd Hanafiah et al., 2013). Die Daten der hier vorliegenden Arbeit sprechen hingegen für Albanien als Niedrigprävalenzland.

Afghanistan

Die drittgrößte Flüchtlingsgruppe aus Afghanistan ($n = 1298$) zeigt hier eine sehr niedrige HCV-Seroprävalenz von 0,8 % (11/1298), in guter Übereinstimmung mit Schätzungen für die Allgemeinbevölkerung des Herkunftslandes von 1,1 % (Gower et al., 2014). Die Daten sprechen für Afghanistan als Niedrigprävalenzland.

Kosovo

Die viertgrößte Flüchtlingsgruppe aus dem Kosovo ($n = 1216$) weist mit 0,8 % (10/1216) eine sehr niedrige HCV-Seroprävalenz auf. Diese liegt niedriger als die publizierten Schätzungen für die Allgemeinbevölkerung von 1,3 % für das Herkunftsland (Gower et al., 2014). Beides weist jedoch den Kosovo als Niedrigprävalenzland aus.

Pakistan

Für die Flüchtlingsgruppe aus Pakistan ($n = 668$) mit einer hohen HCV-Seroprävalenz von 4,2 % (28/668), fand sich in Metaanalysen für das Herkunftsland eine HCV-Seroprävalenz von 5 – 7 % für die Allgemeinbevölkerung (Gower et al., 2014; Waheed et al., 2009). Auch für diese Flüchtlingsgruppe wird hier die bekannt hohe HCV-Seroprävalenz bestätigt.

Eritrea

Die Flüchtlinge aus Eritrea ($n = 602$) wiesen eine niedrige HCV-Seroprävalenz von 1,0 % (6/602) auf, in guter Übereinstimmung mit Metaanalyse-Daten von 1,0 % für die Bevölkerung im Herkunftsland (Gower et al., 2014). Eritrea ist nach diesen Daten ein HCV-Niedrigprävalenzland.

Somalia

Auch die Geflüchteten aus Somalia ($n = 469$) wiesen mit 0,6 % ($3/469$) eine sehr niedrige HCV-Seroprävalenz auf, ebenso in guter Übereinstimmung zu Metaanalysen-Daten von 1,0 % für die Bevölkerung im Herkunftsland (Gower et al., 2014). Somalia ist nach diesen Daten ebenfalls ein HCV-Niedrigprävalenzland.

Mazedonien

Die Flüchtlingsgruppe aus Mazedonien ($n = 402$) hatte eine niedrige HCV-Seroprävalenz von 2 % ($8/402$). In Metaanalysen ergab sich für das Herkunftsland eine niedrigere HCV-Prävalenz von 1,3 % für die erwachsene Bevölkerung (Gower et al., 2014). Mit den hier vorliegenden Daten liegt die HCV-Prävalenz mazedonischer Flüchtlinge knapp noch im Bereich der Niedrigprävalenz.

Serbien

Geflüchtete Personen aus Serbien ($n = 380$) hatten eine niedrige HCV-Seroprävalenz von 1,3 % ($5/380$) in Übereinstimmung mit Daten aus regionalen Metaanalysen von 1,3 % (Gower et al., 2014). Geflüchtete aus Serbien sind, nach den Metaanalysendaten und den eigenen Daten, eine HCV-Niedrigprävalenz-Population.

Armenien

Für Geflüchtete aus Armenien ($n = 244$), mit einer hohen HCV Seroprävalenz von 4,9 % ($12/244$), sind ebenfalls Schätzungen von 5,4 % für die Allgemeinbevölkerung des Herkunftslandes vorhanden, die auf regionalen Daten (Zentralasien) beruhen. Studien zur Allgemeinbevölkerung fehlen (ECDC, 2016; Gower et al., 2014). Die publizierte hohe HCV-Seroprävalenz für Armenien wurde in der vorliegenden Arbeit auch für armenische Geflüchtete bestätigt.

Bosnien-Herzegowina

Die Gruppe der Flüchtlinge aus Bosnien-Herzegowina ($n = 188$) hatte eine niedrige HCV-Seroprävalenz von 1,6 % ($3/188$). Metaanalysen aus regionalen Daten zeigen mit 1,3 % für die erwachsene Bevölkerung im Herkunftsland etwas niedrigere Werte (Gower et al., 2014). Flüchtlinge aus Bosnien-Herzegowina stellen, nach Metaanalysedaten und auch nach eigenen Daten, eine HCV-Niedrigprävalenz-Population dar.

Georgien

Flüchtlinge aus Georgien (n = 207) hatten mit 13 % (27/207) eine sehr hohe HCV-Seroprävalenz und die höchste im vorliegenden Flüchtlingskollektiv. Ergebnisse serologischer Untersuchungen der erwachsenen Allgemeinbevölkerung in Georgien aus dem Jahr 2015 fanden mit 7,7 % eine deutlich niedrigere, aber absolut immer noch sehr hohe HCV-Seroprävalenz bei der Allgemeinbevölkerung (Gvinjilia et al., 2016). Flüchtlinge aus Georgien sind, nach Fremd- und eigenen Daten eine HCV-Hochprävalenz-Population.

Aserbaidshan

Für die Flüchtlingsgruppe aus Aserbaidshan (n = 187), mit einer hohen HCV-Seroprävalenz von 4,3 % (8/187), wird auf Länderebene die HCV-Seroprävalenz für die Allgemeinbevölkerung auf 3,1 % geschätzt (Gower et al., 2014). Auch wenn die HCV-Prävalenzen des Herkunftslandes und der vorliegenden Studie etwas differieren, gehören Flüchtlinge aus Aserbaidshan zu den HCV-Hochprävalenz-Populationen.

Iran

Die Flüchtlingsgruppe aus dem Iran (n = 178) wies eine niedrige HCV-Seroprävalenz von 1,1 % (2/178) auf. In Metaanalysen wird die HCV-Seroprävalenz der erwachsenen Bevölkerung im Iran mit 0,5 % angegeben (Gower et al., 2014). In einer Studie zur HCV-Seroprävalenz der persischen Allgemeinbevölkerung sind ebenfalls 0,5 % beschrieben (Merat et al., 2010). Beim Iran handelt es sich um ein HCV-Niedrigprävalenzland. Dies spiegelt sich auch in der Flüchtlingsgruppe wider, wenngleich dort eine etwas höhere Prävalenz gemessen wurde.

Ägypten

Ägypten, in dieser Studie bei den Flüchtlingen (n = 138) mit einer sehr hohen HCV-Seroprävalenz von 5,1 % (7/138), hat die höchste HCV-Seroprävalenz weltweit, die auf 14,7 % geschätzt wird (Mohamoud et al., 2013). Die Ursache dort war eine großangelegte parenterale antischistosomiale Massen-Therapie mit unsterilen, mehrfach verwendeten, mit HCV-kontaminierten Kanülen von den 1950er bis in die 1980er Jahre (Frank et al., 2000). Das ägyptische Flüchtlingskollektiv zeigt immer noch eine sehr hohe HCV-Seroprävalenz. Diese liegt aber deutlich niedriger als im Herkunftsland. Hierfür könnte das geringe Alter der Flüchtlinge verantwortlich sein. Da die Ursache für die hohe HCV-Seroprävalenz in Ägypten seit den 1990er Jahren erkannt wurde, sinken die Fallzahlen bei jüngeren Personen. In der eingangs erwähnten libyschen Studie mit einer HCV-Serologie auf freiwilliger Basis lag die

HCV-Seroprävalenz bei Flüchtlingen aus Ägypten mit 18,7 % hingegen jedoch ausgesprochen hoch (Daw et al., 2016). Flüchtlinge aus Ägypten sind noch immer eine HCV-Hochprävalenz-Population.

Russland

Flüchtlinge aus dem Flächenstaat Russland ($n = 73$) hatten eine ebenfalls sehr hohe HCV-Seroprävalenz von 11 % (8/73). Die HCV-Seroprävalenz der russischen Allgemeinbevölkerung im europäischen Russland wird auf 4,1 % geschätzt (Gower et al., 2014). Über Gesamt-Russland sind die Daten sehr heterogen, signifikante regionale Variationen sind beschrieben (Cornberg et al., 2011). Flüchtlinge aus Russland sind nach eigenen und nach Literaturdaten über das Herkunftsland eine HCV-Hochprävalenz-Population.

5.3 Zusammenschau HCV-Seroprävalenz und Herkunftsland

Ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der HCV-Seroprävalenz und dem Herkunftsland konnte gezeigt werden.

Bei der Beschreibung der HCV-Seroprävalenzen werden (inter-)national oft länderübergreifende größere Regionen (z. B. Global Burden of Disease, GBD-Regionen, WHO, 2002) verwendet (z. B. bei Greenaway et al., 2015; Heidrich et al., 2014; Jablonka et al., 2017).

Eine Zusammenfassung von mehreren Ländern in größere Regionen scheint nicht sinnvoll, da dies zu einer Verfälschung der nationalen HCV-Prävalenzen führt. Das auffälligste Beispiel hierfür ist die Region „Naher Osten-Nordafrika“ zu der sowohl Ägypten gehört mit sehr hohen HCV-Seroprävalenzen ($> 14\%$), als auch Djibouti, das sehr niedrige Prävalenzen ($< 1\%$) hat (Greenaway et al., 2015). Greenaway et al. räumen selbst zu ihren Metaanalysen der HCV-Seroprävalenz bei Migranten und Flüchtlingen aus dem Jahr 2015 ein, dass ihre regionalen Schätzungen beeinflusst sein könnten durch die Anzahl der Migranten aus Hochprävalenzländern wie Ägypten in der Region „Naher Osten-Nordafrika“ und Pakistan in der Region „Südasiens“.

In der vorliegenden Arbeit liegen z. B. Ägypten mit der sehr hohen Flüchtlings-HCV-Seroprävalenz von 5,1 % und Syrien mit der sehr niedrigen Flüchtlings-HCV-Seroprävalenz von 0,6 % zusammen in der Region „Naher Osten-Nordafrika“. Außerdem liegen Pakistan mit der hohen HCV-Seroprävalenz von 4,1 % und Afghanistan mit der sehr niedrigen HCV-Prävalenz von 0,8 % zusammen in der Region Südasiens.

Dies unterstreicht die Wichtigkeit, Herkunftsländer-bezogene Daten zur HCV-Seroprävalenz zu gewinnen, sowohl für die jeweilige Allgemeinbevölkerung als auch für die jeweiligen Flüchtlinge/Migranten.

Für viele Herkunftsländer (wie Syrien und Afghanistan) liegen diese Daten, nicht zuletzt kriegs- oder krisenbedingt oder wirtschaftlich bedingt (Armut), jedoch nicht vor, sodass zur Abschätzung auf Metaanalysen zurückgegriffen werden muss.

Auch wenn die Gesamt-HCV-Seroprävalenz des Flüchtlingskollektivs mit 1,5 % als niedrig beschrieben werden kann, so setzt sie sich doch aus vielen unterschiedlich hohen HCV-Seroprävalenzen der Einzel-Herkunftsländer zusammen. Deshalb sprechen die vorliegenden Daten dafür, Personen aus Hoch- und Intermediärprävalenzländern, gezielt auf HCV zu screenen.

Die vorliegenden Daten sprechen für eine Unterscheidung in Flüchtlingsgruppen aus Herkunftsländern mit intermediärer oder hoher HCV-Seroprävalenz $> 2\%$ und Ländern mit geringer HCV-Prävalenz $\leq 2\%$. Auch in der Literatur wird der Cutoff zur intermediären und höheren HCV-Seroprävalenz oft bei 2,0 % gezogen (Greenaway et al., 2015).

Es scheint sinnvoll, bei Flüchtlingen/Migranten aus Herkunftsländern mit einer HCV-Seroprävalenz $> 2\%$ ein generelles Screening auf HCV durchzuführen.

Im vorliegenden Flüchtlingskollektiv wären somit 1517 Flüchtlinge, also 11,8 % der Personen (aus Georgien, Russland, Ägypten, Armenien, Aserbaidschan und Pakistan), deren Untergruppe eine HCV-Seroprävalenz von 5,9 % (90/1517 Personen) aufwies, und die für fast die Hälfte (47 %; 90/191) der HCV-Seropositiven verantwortlich war, auf HCV gescreent worden.

Im Gegensatz dazu stellten die vier Länder mit den höchsten Flüchtlingsanzahlen (Syrien, Albanien, Afghanistan, Kosovo), alle mit (sehr) niedriger HCV-Seroprävalenz, mit insgesamt 8895 Personen, mehr als zwei Drittel (69 %, 8895/12880) der Gesamtflüchtlingsgruppe, mit einer HCV-Seroprävalenz von 0,8 % (70/8895 Personen). Sie hatten aber nur einen Anteil von 37 % (70/191 Personen) der HCV-Seropositiven des gesamten Trierer Flüchtlingskollektivs. Bei einer HCV-Infektionsrate von 70 % der Seropositiven (Gower et al., 2014), wären somit 49 von 8895 Personen aus dieser Gruppe HCV infiziert gewesen.

Flüchtlinge sind eine selektierte Gruppe und entsprechen nicht der Allgemeinbevölkerung im jeweiligen Herkunftsland. Jedoch zieht eine bekannt hohe HCV-Prävalenz im Herkunftsland in der vorliegenden Studie in der Regel eine hohe HCV-Prävalenz im entsprechenden Flücht-

lingskollektiv nach sich. Dies ist auch in der Literatur beschrieben (Greenaway et al., 2015; WHO, 2017c). Einschränkend können regionale oder populationsbedingte Unterschiede oder Unterschiede über die Zeit der HCV-Seroprävalenz in den Herkunftsländern und auch in den jeweiligen Flüchtlingskollektiven vorliegen (Greenaway et al., 2015; Uddin et al., 2010).

Die HCV-Prävalenz ist in den meisten Ländern ungleich verteilt und ist meistens in bestimmten Risikogruppen oder Geburtskohorten konzentriert und kann sich über die Zeit verändern, wenn die betroffenen Kohorten älter werden (Greenaway et al., 2015). Hierüber können mit dem hier vorliegenden Datensatz keine Aussagen getroffen werden. Auch ist zu den einzelnen Personen nichts über den vermuteten HCV-Übertragungsweg bekannt.

Ohne dass hierüber konkrete Anamnesedaten, mit der Zuordnungsmöglichkeit zum Hepatitis C-Serostatus vorliegen, ergab sich bei der Blutentnahme bei der Erstaufnahmeuntersuchung im Gesundheitsamt Trier aufgrund des Venenstatus der Eindruck, dass bei einer größeren Zahl von Flüchtlingen aus Georgien und Russland ein vorbestehender i. v. Drogengebrauch bestanden hat (). Dies ist passend zu der sehr hohen HCV-Seroprävalenz für Flüchtlinge aus diesen beiden Ländern im vorliegenden Kollektiv (Georgien 13 %, Russland 11 %) an der ein Risikoverhalten in Form von i. v. Drogengebrauch einen Anteil zu haben scheint. Weltweit hat Georgien, zusammen mit den Seychellen, die höchsten Schätzwerte für die Prävalenz des intravenösen Drogengebrauchs. Währenddessen stellen Russland, die USA und China von der Bevölkerung her den höchsten Anteil an Drogengebrauchenden weltweit (Degenhardt et al., 2017).

Zur Bewertung von absoluten Zahlen HCV-positiver Asylsuchender nach Herkunftsland seien hier zwei Beispiele angeführt:

Am RKI gemeldet waren als asylsuchend und HCV-positiv Syrer für das Jahr 2016 die sechsthäufigste Gruppe (7,0 % der Asylsuchenden mit Hepatitis C-Infektion) (RKI, 2017) und für das Jahr 2015, (Zeitraum 01.10.2015 – 31.03.2016) die vierthäufigste Gruppe (10,7 %) (RKI, 2016b) gemeldet. Dies mag zu der Vermutung führen, dass Syrien ein HCV-Hochprävalenzland ist. Werden die absoluten Zahlen betrachtet, stellen die Flüchtlinge aus Syrien in der vorliegenden Arbeit ebenfalls die vierthäufigste Gruppe unter den HCV-seropositiven Flüchtlingen (11,5 %; 22/191). Bei sehr niedriger HCV-Seroprävalenz für syrische Flüchtlinge (0,6 %), die nur leicht höher ist, als die Schätzungen der HCV-Seroprävalenz für die deutsche Allgemeinbevölkerung mit 0,5 % von Bruggmann et al., 2014, liegt dieser hohe Prozentsatz an den großen Flüchtlingszahlen aus Syrien, die mit 3793 Personen und 29 % am Gesamtkollektiv die größte Flüchtlingsgruppe ausmachen.

Dem RKI gemeldete asylsuchende Personen mit dem Geburtsland Georgien waren mit 10,8 % in 2016 die vierthäufigste Gruppe unter den HCV-infizierten Asylsuchenden und in 2015 (Zeitraum 01.10.2015 – 31.03.2016) mit 16 % die häufigste Gruppe (RKI, 2016b, 2017). Beim Trierer Flüchtlingskollektiv waren Flüchtlinge aus Georgien absolut zu 14,1 % (27/191) an den HCV-seropositiven Flüchtlingen beteiligt und stellten die dritthäufigste HCV-seropositive Gruppe, obwohl sie nur 2 % des Flüchtlingskollektivs ausmachen.

Zur Bewertung müssen die absoluten Zahlen zur HCV-Prävalenz von Asylsuchenden aus einem Herkunftsland/Geburtsland in Relation zur tatsächlich auf HCV-getesteten Anzahl der asylsuchenden Personen aus diesem Land gestellt werden. Mit den Daten der vorliegenden Arbeit war dies möglich.

Außer bei Asylsuchenden werden in Deutschland bei der gesetzlichen Hepatitis-C-Meldung keine Angaben zum Migrationsstatus erhoben. Zur Fokussierung der Prävention wären Angaben zum Geburtsland und der Staatsangehörigkeit der gemeldeten Fälle zusätzlich zum (vermuteten) Übertragungsweg hilfreich. Diese Änderung erfordert eine Anpassung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) (RKI, 2017).

5.4 HCV-Screening bei Flüchtlingen/Migranten

In der aktuellen HCV-S3-Leitlinie ist ein HCV-Screening von „Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate“ empfohlen (Sarrazin et al., 2016, Tab. 1). Auch eine kanadische Studie kommt zu dem Ergebnis, dass ein HCV-Screening von Migranten aus HCV-Hochprävalenzländern kosteneffektiv ist (Wong et al., 2017). In einer weiteren aktuellen europäischen Studie wird beschrieben, dass HCV-Screening-Programme, die auf die Migrantenpopulation zielen gerade in den EU/EEA Ländern wie Deutschland, Österreich, Frankreich, den Niederlanden und Großbritannien am effektivsten sein werden, wo Migranten mit 32 – 92 % einen größeren Anteil der HCV-Krankheitslast stellen und mit 7 – 15 % einen kleineren Anteil an der Gesamtbevölkerung (Falla et al., 2018).

Studien zum Screening von Flüchtlingen in Deutschland zeigen, dass positiven oder negativen Befunden jedoch nicht immer die indizierten Maßnahmen folgen. Insbesondere in der Erstaufnahmesituation von Flüchtlingen kann eine Kosteneffektivität eher nicht angenommen werden (Bozorgmehr et al., 2016; Lange et al., 2016).

Aufgrund der großen Flüchtlingszahl und der hohen Mobilität der Flüchtlinge, wurde die Bestimmung der HCV-Seroprävalenz bei der Erstaufnahmeuntersuchung der Flüchtlinge auch

im Gesundheitsamt Trier ab dem 23.09.2015 eingestellt. Dies ist der Grund, warum die hier vorgestellten HCV-Daten von 2015 am 22.09.2015 enden. Es gestaltete sich zunehmend schwieriger, positive (HCV-) Befunde weiterzugeben. Oft waren die Flüchtlinge schon in andere Einrichtungen weiterverlegt worden (). Auch lag es daran, dass die persönlichen Daten der Flüchtlinge von unterschiedlichen Institutionen aus anderen Sprachen ins Deutsche bisweilen leicht unterschiedlich übernommen wurden.

Nach einem positiven HCV-Antikörper Test war für die Flüchtlinge, die in der Aufnahmeeinrichtung für Asylbegehrende (AfA) Trier untergebracht waren, eine zweite Blutabnahme im Gesundheitsamt Trier-Saarburg für die HCV-PCR notwendig. Zwischen diesen zwei Schritten gingen viele HCV-seropositive Flüchtlinge, gerade aufgrund der hohen Mobilität der Flüchtlingspopulation, der ärztlichen Anbindung verloren. Dies gilt aber auch für andere HCV-seropositive Patienten in anderen Settings.

Die patientennahe Labordiagnostik (Point of Care Tests (POCT)), hier HCV-Schnelltests nicht nur auf HCV-Antikörper sondern auch auf HCV-Virus-RNA, und PCR-Reflex Testing wären hier Möglichkeiten (Lebovics et al., 2017). Bei letzterem werden HCV-Antikörper gemessen, bei positivem Ergebnis wird sofort aus derselben Blutprobe ein HCV-RNA-Test durchgeführt, um die Infektiosität zu bestimmen. So kann die Hemmschwelle der Flüchtlinge (und generell aller Patienten) gegenüber einer zweiten ärztlichen Vorstellung zu einer erneuten Blutentnahme umgangen werden. Andererseits mag es auch eine Rolle spielen, dass einer HCV-Seropositivität von den betroffenen Personen keine so große Tragweite beigemessen wird, da sich die Betroffenen gesund fühlen und eine weitere Abklärung nicht für notwendig halten. Es besteht auch die Möglichkeit, dass sich Menschen, gerade auch aus anderen Kulturkreisen, durch eine im Raum stehende HCV-Diagnose stigmatisiert fühlen, und deshalb keine weitere Abklärung mehr angestrebt wird (Carballo et al., 2016). Insgesamt kann auch ein generelles HCV-Screening in der Erstaufnahmesituation von Flüchtlingen bereits als Stigmatisierung empfunden werden.

Da in der Erstaufnahmesituation sehr viele HCV-seropositive Patienten, aus den genannten Gründen, einer weiteren Abklärung in Form der Bestimmung der HCV-RNA und somit auch einer Chance für die leitliniengerechte Behandlung verlorengelassen, scheint ein HCV-Screening erst nach der Etablierung eines dauerhaften Wohnsitzes der Flüchtlinge/Asylsuchenden und Vorliegen eines gesicherten Rechtsstatus in Deutschland sinnvoll.

Beim Screening von Migranten aus HCV-Hochprävalenzländern kommt insbesondere den behandelnden (Haus-) Ärzten eine wichtige Rolle zu. Denn diese sind die erste Anlaufstelle für gesundheitliche Probleme, kennen ihre Patienten meist gut, können sie beraten und einen Bluttest und – falls notwendig – eine Überweisung zu einem Hepatitis-Spezialisten in die Wege leiten. Der HCV-Antikörpertest geht hierbei nicht in das Laborbudget der Hausärzte ein (Warpakowski, 2017).

In einer australischen Studie zum Wissen und zum Management der Hausärzte der viralen Hepatitis in der Migrantenpopulation wurde jedoch über Wissenslücken bei Allgemeinmedizinern berichtet, die den natürlichen Krankheitsverlauf, die Diagnose, die Verfügbarkeit der Behandlung und das Management von schwangeren und stillenden Frauen mit HCV anbelangten. Hier sind Fortbildungsinitiativen vonnöten. Ebenso wurde ein Verbesserungsbedarf beim Management von Patienten mit einem fremdsprachigen Hintergrund gesehen (Guirgis et al., 2012).

Deutsche Studien bei Hausärzten zum Management von HCV bei Flüchtlingen/Migranten fehlen und wären empfehlenswert, um die Diagnose und die Behandlung Erkrankter zu optimieren. Eine Umfrage unter Hausärzten in Deutschland zum Umgang mit Lebererkrankungen generell – am Beispiel von Leberwerterhöhungen – zeigt, dass Hausärzte dort selbst Wissenslücken und einen Fortbildungsbedarf sehen (Jansky et al., 2018).

Sinnvoll wäre ein routinemäßiges Erfassen des Herkunftslandes/Geburtslandes von Patienten bereits bei der Erstvorstellung in einer (Haus-) Arztpraxis, entweder durch den (Haus-) Arzt selbst oder durch das Praxispersonal. Für Patienten aus HCV-Hoch- und Intermediärprävalenzländern kann dann im Verlauf, nach entsprechender Aufklärung und auf der Basis der Freiwilligkeit, ein HCV-Screening durchgeführt werden.

Informationen über HCV-Hochprävalenzländer sind für die ärztlichen Behandler im Alltag jedoch nicht leicht zugänglich. In der nationalen HCV-S3-Leitlinie werden diese Länder nicht näher aufgeschlüsselt (Sarrazin et al., 2016). Eine Möglichkeit wäre, Informationen zu HCV-Hochprävalenzländern dort aufzunehmen. Die ECDC-Empfehlungen aus 2016 sind hierfür eine gute Grundlage für die hier aufgeführten Länder (Ägypten, Armenien, Aserbaidschan, Pakistan, Georgien, Russland, Mazedonien, Albanien, Bosnien-Herzegowina, Eritrea, Iran, Serbien, Afghanistan, Kosovo, Somalia), obwohl für diese überwiegend aus Metaanalysen stammend, bis auf Syrien (ECDC, 2016). Ein Screening auf HCV sollte dabei immer die Standards der Testung (Aufklärung, Freiwilligkeit, Weitervermittlung) und die Überleitung in die weiterführende Diagnostik und Behandlung gewährleisten (RKI, 2017).

6 Zusammenfassung

Flüchtlinge/Migranten aus HCV-Hochprävalenzländern erhöhen anteilmäßig die HCV-Prävalenz in HCV-Niedrigprävalenzländern. Zur Einschätzung der HCV-Seroprävalenzen in aktuellen unselektierten Flüchtlingspopulationen in Deutschland und Europa sind weitere Studien unerlässlich. Die vorliegende Arbeit leistet hierzu einen Beitrag. Daten von 12880 unausgelesenen erwachsenen Flüchtlingen in Rheinland-Pfalz aus dem Jahr 2015 wurden hinsichtlich der HCV-Seroprävalenz und deren Zusammenhang mit dem Herkunftsland ausgewertet.

Die Flüchtlinge hatten einen bekannt hohen Männeranteil (73,7 %), der Altersmedian aller Flüchtlinge lag bei 27,1 Jahren. Männer waren mit 26,5 Jahren im Median etwas jünger als Frauen mit 29,3 Jahren. Des Weiteren stellten die Flüchtlinge auch bezüglich der Herkunftsländer einen repräsentativen Querschnitt der im Jahr 2015 nach Deutschland gekommenen Flüchtlinge dar (vgl. BMI, 2016b).

Das Flüchtlingskollektiv wies eine im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung höhere HCV-Seroprävalenz auf (1,5 % versus 0,5 % (Bruggmann et al., 2014)). Die Flüchtlings-HCV-Seroprävalenz war somit höher als die 1,2 % aus einer deutschen Studie mit 604 Flüchtlingen ebenfalls aus 2015 (Jablonka et al., 2017) und niedriger als die für Flüchtlinge weltweit aus Metaanalysen beschrieben 1,9 % (Greenaway et al., 2015).

Ein höherer Anteil der Männer als der Frauen war HCV seropositiv (1,7 % zu 1 %), wobei HCV-Seropositive im Median 5,4 Jahre älter waren als HCV-Seronegative, dies deckt sich mit Daten aus der Literatur (Greenaway et al., 2015).

Ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der HCV-Seroprävalenz und dem Herkunftsland konnte nachgewiesen werden ($p < 0,001$, für 16 Länder mit den höchsten Anzahlen, ab 73 Personen). Hier zeigte sich in der Regel eine positive Korrelation mit den Literaturdaten für das Herkunftsland (vgl. ECDC, 2016).

Eine hohe HCV-Seroprävalenz wiesen Flüchtlinge aus Georgien (13,0 %), Russland (11,0 %), Ägypten (5,1 %), Armenien (4,9 %), Aserbaidshan (4,3 %) und Pakistan (4,2 %) auf. Niedrige HCV-Seroprävalenzen zeigten sich bei Flüchtlingen aus Mazedonien (2 %), Bosnien-Herzegowina (1,6 %), Serbien (1,3 %), dem Iran (1,1 %), Albanien (1,0 %), Eritrea (1,0 %), Afghanistan (0,8 %), dem Kosovo (0,8 %), Somalia (0,6 %) und Syrien (0,6 %) (Tab. 3).

Die HCV-Seroprävalenzdaten legen nahe, Flüchtlinge/Migranten, aus Hoch- und Intermediärprävalenzländern auf HCV zu screenen. Ein Screening scheint, nach den Daten der vorliegenden Arbeit, erst ab einer HCV-Seroprävalenz größer als 2 % sinnvoll.

Außerdem sollte dieses Screening erst nach der Etablierung eines dauerhaften Wohnsitzes der Flüchtlinge/Migranten in Deutschland (im aufnehmenden Land) und Vorliegen eines gesicherten Rechtsstatus stattfinden, da HCV-seropositive Daten im Rahmen der Erstaufnahmeuntersuchung aufgrund der großen Mobilität der Flüchtlinge oft nicht weitergeleitet werden können. Hier kommt den später behandelnden (Haus-) Ärzten eine wichtige Rolle zu.

In der Deutschen HCV-S3-Leitlinie wird ein Screening von Migranten aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate empfohlen (Sarrazin et al., 2016). Daten zu HCV-Hochprävalenzländern sind für die behandelnden Ärzte jedoch schlecht zugänglich. Entsprechende Empfehlungen, eventuell auch im Rahmen von Leitlinien, sind unterstützenswert. Die HCV-Diagnose sollte in einer leitliniengerechten Behandlung geeigneter Patienten resultieren. Ein HCV-Screening hat sich, in Studien für Migranten aus HCV Hoch- und Intermediärprävalenzländern, mit Heilungsquoten von mehr als 95 % als kostengünstig erwiesen (Wang et al., 2017).

7 Literaturverzeichnis

Abbott, 2009. Anti-HCV [PDF]. http://www.illexmedical.com/files/PDF/AntiHCV_ARC.pdf. Zugegriffen: 17. April 2018.

Arafa N, El Hoseiny M, Rekacewicz C, Bakr I, El-Kafrawy S, El Daly M, et al. 2005. Changing pattern of hepatitis C virus spread in rural areas of Egypt. *J Hepatol.* 43(3):418–424.

Baatarkhuu O, Kim DY, Ahn SH, Nymadawa P, Dahgwahdorj Y, Shagdarsuren M, et al. 2008. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus among apparently healthy individuals in Mongolia: a population-based nationwide study. *Liver Int.* 28(10):1389–1395. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01820.x.

Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC & Roudot-Thoraval F. 2013. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 58:593–608. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005.

BNG, Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen Deutschlands e.V. 2017. Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C, Update September 2017. <http://www.bng-gastro.de/mitglieder/infos/leitlinien-empfehlungen/details/bng-empfehlung-zur-therapie-der-chronischen-hepatitis-c-siehe-auch-fg-hepatologie.html>. Zugegriffen: 18. Mai 2018.

Bozorgmehr K, Nost S, Thaiss HM & Razum O. 2016. Die gesundheitliche Versorgungssituation von Asylsuchenden. Bundesweite Bestandsaufnahme über die Gesundheitsämter. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 59:545–555. doi: 10.1007/s00103-016-2329-4.

Bragg DA, Crowl A & Manlove E. 2017. Hepatitis C: A New Era. *Prim Care.* 44(4):631–642. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.006.

Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. 2014. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 21 (Suppl 1):5–33. doi: 10.1111/jvh.12247.

Buggisch P, Petersen J, Urlea-Schön I, Rossol S, Möller B, Heyne R, et al. 2013. High prevalence of Hepatitis C in 8009 patients with migration background in Germany. 48th Annual Meeting of the European Association for the Study for the Liver (EASL). *Journal of Hepatology.* 58:S325, Abstract 797. doi: 10.1016/S0168-8278(13)60799-0. Zugegriffen: 15. April 2018.

Bundesamt für Migration und Flüchtlinge (BAMF), 2016. Das Bundesamt in Zahlen 2015. Asyl, Migration und Integration. [PDF]. <http://www.bamf.de/DE/Infothek/Statistiken/Asylzahlen/BundesamtInZahlen/bundesamt-in-zahlen-node.html>. Zugegriffen: 15. April 2018.

- Bundesministerium des Innern (BMI). 2016a. Pressemitteilung vom 30. September 2016 <http://www.bmi.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2016/09/asylsuchende-2015.html>. Zugegriffen: 26. November 2017.
- Bundesministerium des Innern (BMI). 2016b. Migrationsbericht des Bundesamtes für Migration und Flüchtlinge. Migrationsbericht 2015. [PDF]. http://www.bamf.de/SharedDocs/Anlagen/DE/Publikationen/Migrationsberichte/migrationsbericht-2015.pdf;jsessionid=EEA723CA947A6D6DD61E51D3A13ADF2C.1_cid286?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 15. Mai 2018.
- Carballo M, Morival M & Zeric D. 1998. Migrants, displaced people and drug abuse: a public health challenge. [PDF]. International centre for migration and health. Geneva. <https://icmhd.ch/publications/>. Zugegriffen: 15. Mai 2018.
- Carballo M, Maclean EC, Gudumac J & Van Damme P. 2016. Hepatitis C and Migration: A Public Health Challenge. *J Fam Med* 3(4):1065. [PDF]. International centre for migration and health. Geneva. ISSN: 2380-0658. https://icmhd.ch/wp-content/uploads/2016/07/Hepatitis-C-and-Migration_Journal-of-Family-Medicine_2016.pdf. Zugegriffen: 15. Mai 2018.
- Chemaitelly H, Chaabna K & Abu-Raddad LJ. 2015. The Epidemiology of Hepatitis C Virus in the Fertile Crescent: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 10:e0135281. doi: 10.1371/journal.pone.0135281.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW & Houghton M. 1998. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 244(4902):359–362.
- Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Caprio N, et al. 2015. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro Surveill*. 20(35):30009. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.35.30009.
- Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int*. 31 (Suppl 2):30–60. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02539.x.
- Cunningham EB, Applegate TL, Lloyd AR, Dore GJ & Grebely J. 2015. Mixed HCV infection and reinfection in people who inject drugs—impact on therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 12(4):218–230. doi: 10.1038/nrgastro.2015.36.
- Daw MA, El-Bouzedi A, Ahmed MO, Dau AA & Agnan MM. 2016. Epidemiology of hepatitis C virus and genotype distribution in immigrants crossing to Europe from North and sub-Saharan Africa. *Travel Med Infect Dis*. 14(5):517–526. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.05.020.
- Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. 2017. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 5(12):e1192–e1207. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30375-3.

- De Luca A, Di Giambenedetto S, Lo Presti A, Sierra S, Prosperi M, Cella E, et al. 2015. Two Distinct Hepatitis C Virus Genotype 1a Clades Have Different Geographical Distribution and Association With Natural Resistance to NS3 Protease Inhibitors. *Open Forum Infect Dis.* 2(2):ofv043. doi: 10.1093/ofid/ofv043.
- Doerrbecker J, Friesland M, Ciesek S, Erichsen TJ, Mateu-Gelabert P, Steinmann J, et al. 2011. Inactivation and survival of Hepatitis C virus on inanimate surfaces. *J Infect Dis.* 204(12):1830–1838. doi: 10.1093/infdis/jir535.
- Domnich A, Panatto D, Gasparini R & Amicizia D. 2012. The “healthy immigrant effect”: does it exist in Europe today? *IJPH.* 9(3):e7532–1–7. doi: 10.2427/7532.
- El Khoury AC, Wallace C, Klimack WK & Razavi H. 2012. Economic burden of hepatitis C-associated diseases: Europe, Asia Pacific, and the Americas. *J Med Econ.* 15(5):887–896. doi: 10.3111/13696998.2012.681332.
- El-Serag HB & Rudolph KL. 2007. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 132(7):2557–2576. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.061.
- Esteban JI, Sauleda S & Quer J. 2008. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol.* 48(1):148–162. doi:10.1016/j.jhep.2007.07.033.
- Ethikkommission bei der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz. 2018. Epidemiologische Forschung. <http://www.laek-rlp.de/ueberuns/ethikkommission/epidemiologischerforschung.php>. Zugegriffen: 16. April 2018.
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2016. Epidemiological assessment of hepatitis B and C among migrants in the EU/EEA. [PDF]. Stockholm: ECDC. <http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/epidemiological-assessment-hepatitis-B-and-C-among-migrants-EU-EEA.pdf>. Zugegriffen: 16. April 2018.
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2017a. ECDC: around 9 million Europeans are affected by chronic hepatitis B or C. Press Release, 26.07.2017. [PDF]. <http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ECDC%20press%20release%20World%20Hepatitis%20Day%202017.pdf>. Zugegriffen: 15. April 2018.
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2017b. Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. [PDF]. Stockholm: ECDC. http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-hepatitis-C.pdf. Zugegriffen: 16. April 2018.
- Eonomopoulou A, Pavli A, Stasinopoulou P, Giannopoulos LA & Tsiodras S. 2017. Migrant screening: Lessons learned from the migrant holding level at the Greek-Turkish borders. *J Infect Public Health.* 10(2):177–184. doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.012.
- Falla AM, Ahmad AA, Duffell E, Noori T & Veldhuijzen IK. 2018. Estimating the scale of chronic hepatitis C virus infection in the EU/EEA: a focus on migrants from anti-HCV endemic countries. *BMC Infect Dis.* 18(1):42. doi: 10.1186/s12879-017-2908-5.

- Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. 2000. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 355:887–891.
- Gissel C, Götz G, Mahlich J & Repp H. 2015. Cost-effectiveness of Interferon-free therapy for Hepatitis C in Germany – an application of the efficiency frontier approach. *BMC Infect Dis*. 15:297. doi: 10.1186/s12879-015-1048-z.
- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K & Razavi H. 2014. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 61 (1 Suppl):S45–57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
- Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, Van Der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. 2014. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 59:109–120. doi: 10.1002/hep.26639.
- Greenaway C, Thu Ma A, Kloda LA, Klein, M, Cnossen S, Schwarzer G, et al. 2015. The Seroprevalence of Hepatitis C Antibodies in Immigrants and Refugees from Intermediate and High Endemic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 10(11):e0141715. doi: 10.1371/journal.pone.0141715.
- Greenaway C, Azoulay L, Allard R, Cox J, Tran VA, Abou Chakra CN, et al. 2017. A population-based study of chronic hepatitis C in immigrants and non-immigrants in Quebec, Canada. *BMC Infect Dis*. 17(1):140. doi: 10.1186/s12879-017-2242-y.
- Guirgis M, Yan K, Bu YM & Zekry A. 2012. General practitioners' knowledge and management of viral hepatitis in the migrant population. *Intern Med J*. 42(5):497–504. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02440.x.
- Gvinjilia L, Nasrullah M, Sergeenko D, Tsertsvadze T, Kamkamidze G, Butsashvili M, et al. 2016. National Progress Toward Hepatitis C Elimination – Georgia, 2015–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 65 (41):1132–1135. doi: 10.15585/mmwr.mm6541a2.
- Heidrich B, Cetindere A, Beyaz M, Stahmeyer JT, Basaran MM, Braynis B, et al. 2014. High prevalence of hepatitis markers in immigrant populations: a prospective screening approach in a real-world setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 26(10):1090–1097. doi: 10.1097/MEG.000000000000164.
- Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S, et al. 2008. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland – Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol*. 46(1):34–44. doi: 10.1055/s-2007-963691.
- Jablonka A, Solbach P, Ringe B, Schleenvoigt B, Hampel A, Schmidt RE, et al. 2016. Niedrige Seroprävalenz von Hepatitis C bei Flüchtlingen in Deutschland. *Notfall und Rettungsmedizin*. 20:1–5. doi: 10.1007/s10049-016-0198-x.

- Jablonka A, Solbach P, Wöbse M, Manns MP, Schmidt RE, Wedemeyer H, et al. 2017. Sero-prevalence of antibodies and antigens against hepatitis A-E viruses in refugees and asylum seekers in Germany in 2015. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 29(8):939–945. doi: 10.1097/MEG.0000000000000889.
- Jackson JC, Rhodes LA, Inui TS & Buchwald D. 1997. Hepatitis B among the Khmer. *Journal of General Internal Medicine.* 12(5):292–298.
- Jansky M, Mattlinger C, Nguyen-Tat M, Galle PR, Lammert F, Jäger J & Wangler J. 2018. Abklärung von Leberwerterhöhungen in der hausärztlichen Praxis – Versorgungsrealität in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr.* 143(6):e34–e41. doi: 10.1055/s-0043-122251.
- Kahl, K. 2017. „Bist Du Chris?“. Aufklärungskampagne gegen Hepatitis C. [PDF]. *Dtsch Arztebl.* 114(25):A-1254/B-1039/C-1017. <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=191831>. Zugegriffen: 16. April 2018.
- Köse S, Kuzucu L, Gözaydin A & Yilmazer T. 2015. Prevalence of hepatitis B and C viruses among asylum seekers in Izmir. *J Immigr Minor Health.* 17(1):76–78. doi: 10.1007/s10903-013-9876-7.
- Lange B, Stete K, Bozorgmehr K, Camp J, Kranzer K, Kern W, et al. 2016. Gesundheitsversorgung geflüchteter Menschen. Eine kurze Übersicht mit einem Schwerpunkt auf Infektions-erkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr.* 141(11):772–776. doi: 10.1055/s-0042-107178.
- Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A & Ippolito G. 2016. Hepatitis C: Global Epidemiology and Strategies for Control. *Clin Microbiol Infect.* 22(10):833–838. doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.035.
- Lebovics E, Torres R & Porter LK. 2017. Primary Care Perspectives on Hepatitis C Virus Screening, Diagnosis and Linking Patients to Appropriate Care. *Am J Med.* 130(2):S1–S2. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.001.
- Liakina V, Hamid S, Tanaka J, Olafsson S, Sharara AI, Alavian SM, et al. 2015. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries – volume 3. *J Viral Hepat.* 22 Suppl 4:4–20. doi: 10.1111/jvh.12475.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. 2012. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 380(9859):2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Maaroufi A, Vince A, Himatt SM, Mohamed R, Fung J, Opare-Sem O, et al. 2017. Historical epidemiology of hepatitis C virus in select countries-volume 4. *J Viral Hepat.* 24 (Suppl 2):8–24. doi: 10.1111/jvh.12762.
- Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavie H, Terrault N, et al. 2017. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 3:17006. doi: 10.1038/nrdp.2017.6.

- Manzardo C, Trevino B, Gómez i Prat J, Cabezas J, Mongui E, Claveria I, et al. 2008. Communicable diseases in the immigrant population attended to in a tropical medicine unit: epidemiological aspects and public health issues. *Travel Med Infect Dis.* 6:4–11. doi: 10.1016/j.tmaid.2007.11.002.
- Mauss S, Berger F, Vogel M, Pfeiffer-Vornkahl H, Alshuth U, Rockstroh JK, et al. 2012. Therapieergebnisse für die chronische Hepatitis C mit Genotyp-5- und -6-Infektion in Deutschland. *Z Gastroenterol.* 50(5):441–444. doi: 10.1055/s-0031-1282072.
- Merat S, Rezvan H, Nourai M, Jafari E, Abolghasemi H, Radmard AR, et al. 2010. Seroprevalence of hepatitis C virus: the first population-based study from Iran. *Int J Infect Dis.* 14 Suppl 3:e113–e116. doi: 10.1016/j.ijid.2009.11.032.
- Messina, JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. 2015. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 61(1):77–87. doi: 10.1002/hep.27259.
- Meyer MF, Wedemeyer H, Monazahian M, Dreesmann J, Manns MP & Lehmann, M. 2007. Prevalence of hepatitis C in a 12 German prison for young men in relation to country of birth. *Epidemiol Infect.* 135(2):274–280 doi: 10.1017/S0950268806006820.
- Ministry of Health and Population, El-Zanaty and Associates & ICF International. 2015. Egypt health issues survey 2015. [PDF]. <https://dhsprogram.com/pubs/pdf/FR313/FR313.pdf>. Zugegriffen: 16. April 2018.
- Mockenhaupt FP, Barbre KA, Jensenius M, Larsen CS, Barnett ED, Stauffer W, et al. 2016 Profile of illness in Syrian refugees: A GeoSentinel analysis, 2013 to 2015. *Euro Surveill.* 21(10):30160. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.10.30160.
- Mohamoud YA, Mumtaz GR, Riome S, Miller D & Abu-Raddad LJ. 2013. The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: a systematic review and data synthesis. *BMC Infect Diss.* 13:288. doi: 10.1186/1471-2334-13-288.
- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD & Wiersma ST. 2013. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 57(4):1333–1342. doi: 10.1002/hep.26141.
- Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ & Manns MP. 2015. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 149(6):1345–1360. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.035.
- Nerrienet E, Pouillot R, Lachenal G, Njouom R, Mfoupouendoun J, Bilong C, et al. 2005. Hepatitis C virus infection in Cameroon: a cohort-effect. *J. Med. Virol.* 76:208–214. doi: 10.1002/jmv.20343.
- Njouom R, Caron M, Besson G, Ndong-Atome GR, Makuwa M, Pouillot R, et al. 2012. Phylogeography, risk factors and genetic history of hepatitis C virus in Gabon, Central Africa. *PLoS ONE.* 7(8):e42002. doi: 10.1371/journal.pone.0042002.

- Othman BM & Monem FS. 2001. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among health care workers in Damascus, Syria. *Saudi Med J.* 22(7):603–605.
- Owiti JA, Greenhalgh T, Sweeney L, Foster GR & Bhui KS. 2015. Illness perceptions and explanatory models of viral hepatitis B & C among immigrants and refugees: a narrative systematic review. *BMC Public Health.* 15:151. doi: 10.1186/s12889-015-1476-0.
- Pavli A & Maltezou H. 2017. Health problems of newly arrived migrants and refugees in Europe. *J Travel Med.* 24(4). doi: 10.1093/jtm/tax016.
- Peeling RW, Boeras DI, Marinucci F & Easterbrook P. 2017. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. *BMC Infect Dis.* 17(Suppl 1):699. doi: 10.1186/s12879-017-2775-0.
- Pépin J, Abou Chakra CN, Pépin E, Nault V & Valiquette L. 2014. Evolution of the Global Burden of Viral Infections from Unsafe Medical Injections, 2000–2010. *PLoS ONE.* 9(6):e99677. doi:10.1371/journal.pone.0099677.
- Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. 2013. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 56(5-6):707–715. doi: 10.1007/s00103-013-1673-x.
- Polaris Observatory HCV Collaborators. 2017. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2(3):161–176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
- Pottie K, Mayhew AD, Morton RL, Greenaway C, Akl EA, Rahman P, et al. 2017. Prevention and assessment of infectious diseases among children and adult migrants arriving to the European Union/European Economic Association: a protocol for a suite of systematic reviews for public health and health systems. *BMJ Open.* 7(9):e014608. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014608.
- Pybus OG & Thézé J. 2016. Hepacivirus cross-species transmission and the origins of the hepatitis C virus. *Curr Opin Virol.* 16:1–7. doi: 10.1016/j.coviro.2015.10.002.
- Qureshi H, Bile KM, Jooma R, Alam SE & Afridi HU. 2010. Prevalence of hepatitis B and C viral infections in Pakistan: findings of a national survey appealing for effective prevention and control measures. *East Mediterr Health J.* 16 Suppl:S15–23.
- Robert Koch-Institut (RKI). 2016a. GBE-Themenheft Hepatitis C. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin. ISBN: 978-3-89606-229-1. doi: 10.17886/RKI-GBE-2016-016.
- Robert Koch-Institut (RKI). 2016b. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. *Epid Bull.* 29:255–265. doi 10.17886/ EpiBull-2016-046.2.

- Robert Koch-Institut (RKI). 2017. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2016. *Epid Bull.* 30:279–290. doi 10.17886/EpiBull-2017-038.
- Roussos A, Goritsas C, Pappas T, Spanaki M, Papadaki P & Ferti A. 2003. Prevalence of hepatitis B and C markers among refugees in Athens. *World J Gastroenterol.* 9:993–995.
- Ruzibakiev R, Kato H, Ueda R, Yuldasheva N, Hegay T, Avazova D, et al. 2001. Risk factors and seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection in uzbekistan. *Intervirology.* 44(6):327–332. doi: 10.1159/000050066
- Sagnelli E, Alessio L, Sagnelli C, Gualdieri L, Pisaturo M, Minichini C, et al. 2018. Clinical Findings of HCV Chronic Infection in Undocumented Immigrants and Low-Income Refugees in Three Areas of Southern Italy. *Ann Hepatol.* 17(1):47–53. doi:10.5604/01.3001.0010.7534.
- Sahajian F, Vanhems P, Bailly F, Fabry J, Trepo C & Sepetjan M. 2007. Screening campaign of hepatitis C among underprivileged people consulting in health centres of Lyon area, France. *Eur J Public Health.* 17(3):263–271. doi: 10.1093/eurpub/ckl233.
- Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann U, Schirmacher P, Schmitt HH, et al. 2016. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ AWMF-Register-Nr.: 021/012. Stand: 31.12.2017, gültig bis 30.12.2022. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-012.html>. Zugegriffen: 17. Mai 2018.
- Scheel TK, Simmonds P & Kapoor A. 2015. Surveying the global virome: identification and characterization of HCV-related animal hepaciviruses. *Antiviral Res.* 115:83–93. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.12.014.
- Sharvadze L, Nelson KE, Imnadze P, Karchava M & Tsertsvadze T. 2008. Prevalence of HCV and genotypes distribution in general population of Georgia. *Georgian Med News.* (165):71–77.
- Smith, DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. 2014. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 59(1):318–327. doi: 10.1002/hep.26744.
- Sroczyński G, Esteban E, Conrads-Frank A, Schwarzter R, Mühlberger N, Wright D, et al. 2009. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of screening for Hepatitis C virus infection. *Eur J Public Health.* 19(3):245–253. doi: 10.1093/eurpub/ckp001.
- Strasser, S. 2017. Managing hepatitis C in general practice. *Aust Prescr.* 40:64–69. doi: 10.18773/austprescr.2017.017. Zugegriffen: 16. April 2018.
- Tafari S, Prato R, Martinelli D, Melpignano L, De Palma M, Quarto M, et al. 2010. Prevalence of Hepatitis B, C, HIV and syphilis markers among refugees in Bari, Italy. *BMC Infect Dis.* 10:213. doi: 10.1186/1471-2334-10-213.
- Thein HH, 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. doi: 10.1002/hep.22375.

- Tugwell P, Pottie K, Welch V, Ueffing E, Chambers A, Feightner J & Canadian Collaboration for Immigrant and Refugee Health (CCIRH). 2011. Evaluation of evidence-based literature and formulation of recommendations for the clinical preventive guidelines for immigrants and refugees in Canada. *CMAJ*. 183(12):E933–E938. doi: 10.1503/cmaj.090289.
- Uddin G, Shoeb D, Solaiman S, Marley R, Gore C, Ramsay M, et al. 2010. Prevalence of chronic viral hepatitis in people of south Asian ethnicity living in England: the prevalence cannot necessarily be predicted from the prevalence in the country of origin. *J Viral Hepat*. 17(5):327–335. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01240.x.
- Veldhuijzen IK, Van Driel HF, Vos D, De Zwart O, Van Doornum GJ, De Man RA, et al. 2009. Viral hepatitis in a multi-ethnic neighborhood in the Netherlands: results of a community-based study in a low prevalence country. *Int J Infect Dis*. 13(1):e9–e13. doi: 10.1016/j.ijid.2008.05.1224.
- Vriend HJ, Van Veen MG, Prins M, Urbanus AT, Boot HJ & Op De Coul EL. 2013. Hepatitis C virus prevalence in The Netherlands: migrants account for most infections. *Epidemiol Infect*. 141(6):1310–1317. doi: 10.1017/S0950268812001884.
- Waheed Y, Shafi T, Safi SZ & Qadri I. 2009. Hepatitis C virus in Pakistan: a systematic review of prevalence, genotypes and risk factors. *World J Gastroenterol*. 15(45):5647–5653.
- Warpakowski A. 2017. Hepatitis C, Aufklärungskampagne gestartet. [PDF]. *Dtsch Arztebl*. 114(44): A-2044. <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=194294>. Zugegriffen: 16. April 2018.
- World Health Organization (WHO). 2002. List of member states by WHO Region and mortality stratum. <http://www.who.int/choice/demography/regions/en/>. Zugegriffen: 17. Mai 2018.
- World Health Organization (WHO). 2011. Global Database of Blood Safety (GDBS) Summary Report 2011. [PDF]. http://www.who.int/bloodsafety/global_database/GDBS_Summary_Report_2011.pdf?ua=1. Zugegriffen: 30. Mai 2018.
- World Health Organization (WHO). 2017a. Global Hepatitis Report 2017. [PDF]. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>. Zugegriffen: 30. Mai 2018.
- World Health Organization (WHO). 2017b. Fact Sheet Hepatitis C, update 02. October 2017. Geneva. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Zugegriffen: 30. Mai 2018.
- World Health Organization (WHO). 2017c. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. [PDF]. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1>. Zugegriffen: 30. Mai 2018.

- Wolffram I, Petroff D, Batz O, Jedrysiak K, Kramer J, Tenckhoff H, et al. 2015. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *J Hepatol.* 62(6):1256–1264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.011.
- Wong WWL, Erman A, Feld JJ & Krahn M. 2017. Model-based projection of health and economic effects of screening for hepatitis C in Canada. *CMAJ Open.* 5(3):e662–e672. doi: 10.9778/cmajo.20170048.
- Zimmermann R, Kollan C, Ingiliz P, Mauss S, Schmidt D & Bremer V. 2017a. Real-world treatment for chronic hepatitis C infection in Germany: Analyses from drug prescription data, 2010–2015. *J Hepatol.* 67:15–22. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.024.
- Zimmermann R, Kollan C, Ingiliz P, Mauss S, Schmidt D, Bremer V. 2017b. Reply to: "Negotiating better discounts for DAA therapy is critical to achieve HCV elimination by 2030". *J Hepatol.* 67(2):420–422. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.033.

9. Danksagung

10. Tabellarischer Lebenslauf

