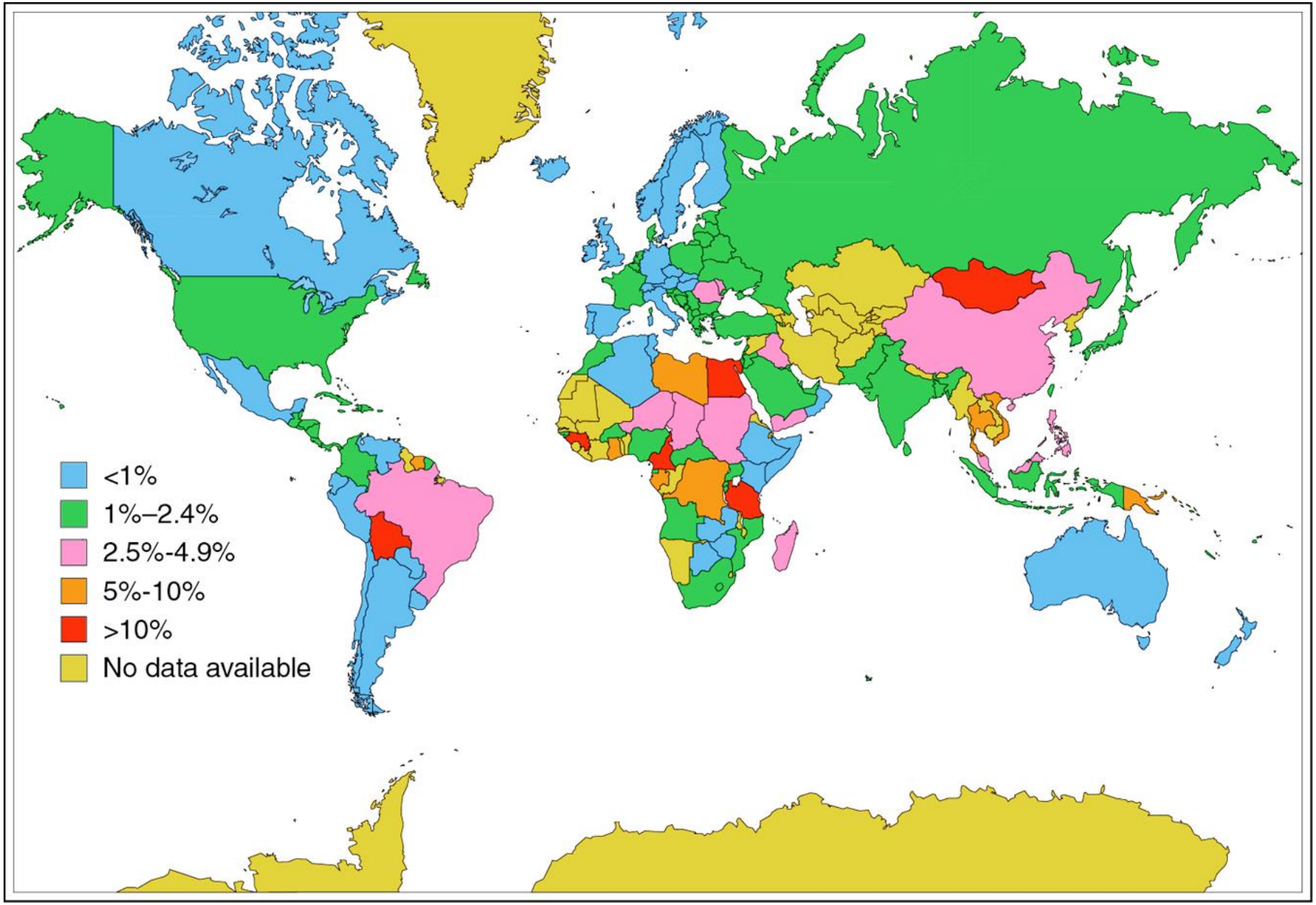
Hepatitis C Therapie 2017
und was die Suchtmedizin dazu beitragen kann

Hans Haltmayer und Michael Gschwantler

Hepatitis C – weltweite Prävalenz



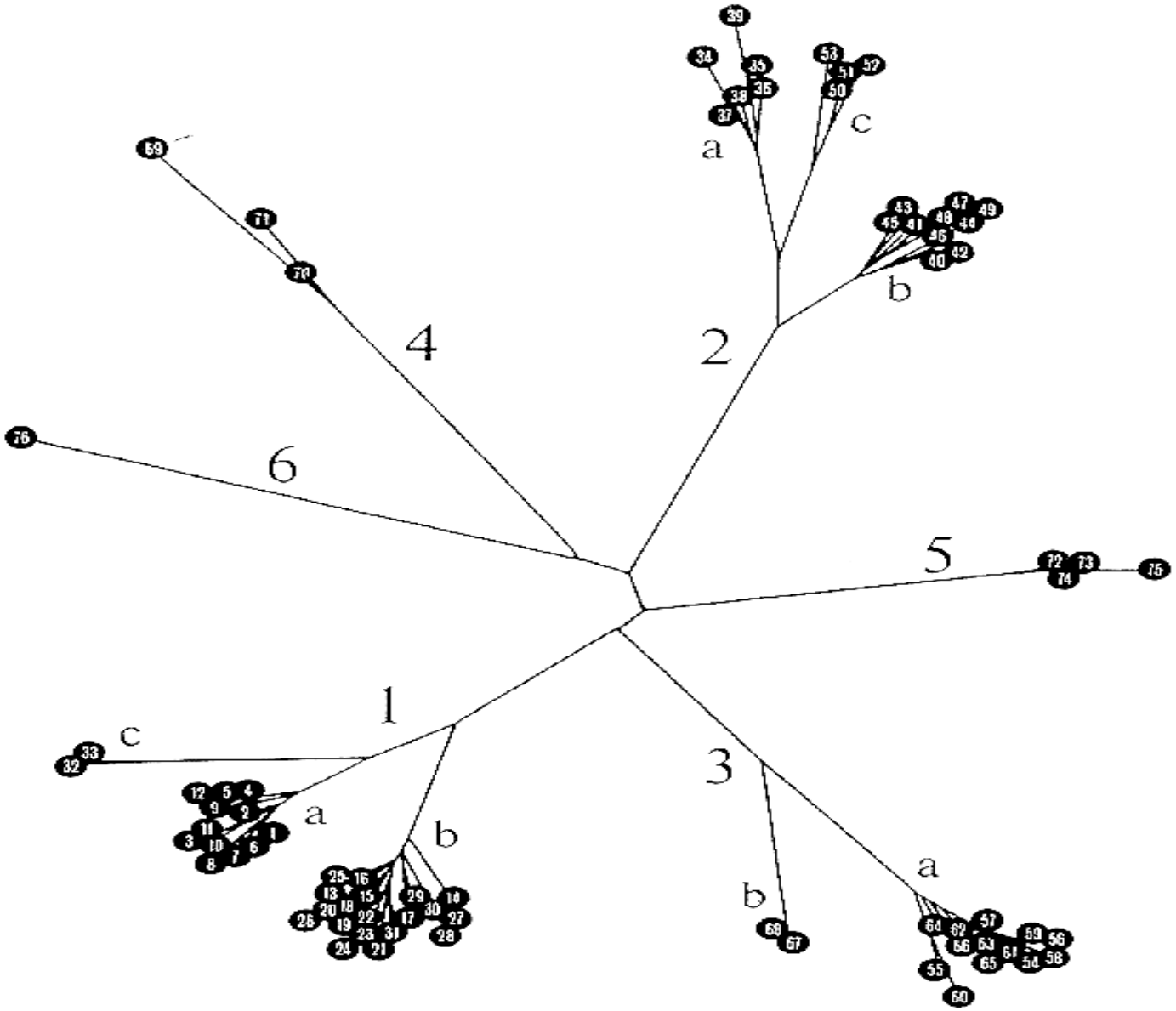
WHO. Wkly Epidemiol Rec 2000; 75:18-19

Hepatitis C - Epidemiologie

- **~ 70 Mio.** Infizierte weltweit

- **~ 30.000** Infizierte in Österreich
- bis 2014 meist häufigste Ursache für LTX in Österreich
- seit 2016 nur mehr vereinzelte LTX wegen HCV-assoziierter Leberzirrhose in Österreich

Genotypen des Hepatitis C Virus



Bei welchen Patienten sollte man an eine Hepatitis C denken?

- **Erhöhte Leberwerte** (aber: normale Transaminasen schließen eine HCV-Infektion nicht aus!)

- **Risikogruppen:**

  - PWID

  - Migrationshintergrund

Diagnostik der chronischen Hepatitis C

- Anamnese
- Klinische Untersuchung
- Leberwerte (Transaminasen)

- Hepatitis C Ak
- HCV RNA
- HCV-Genotyp

- Bestimmung des Fibrosestadiums

Chronische Hepatitis C

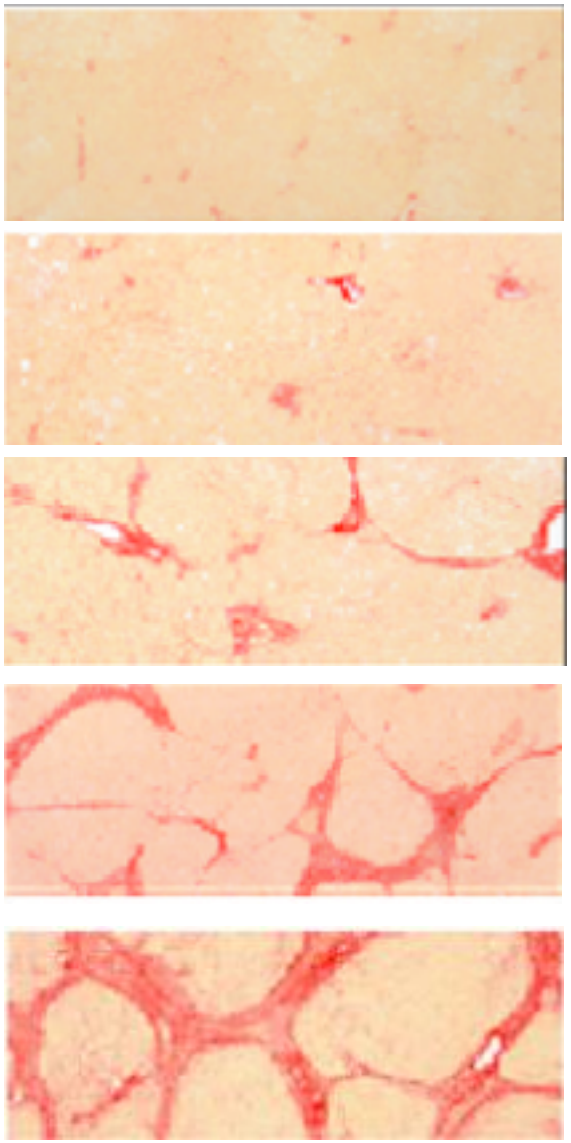
↓

Leberzirrhose

↓

Leberkarzinom

METAVIR Stadien der chronischen Hepatitis C



F0: keine Fibrose

F1: portale Fibrose ohne Septen

F2: portale Fibrose mit wenigen Septen

F3: zahlreiche Septen keine Zirrhose

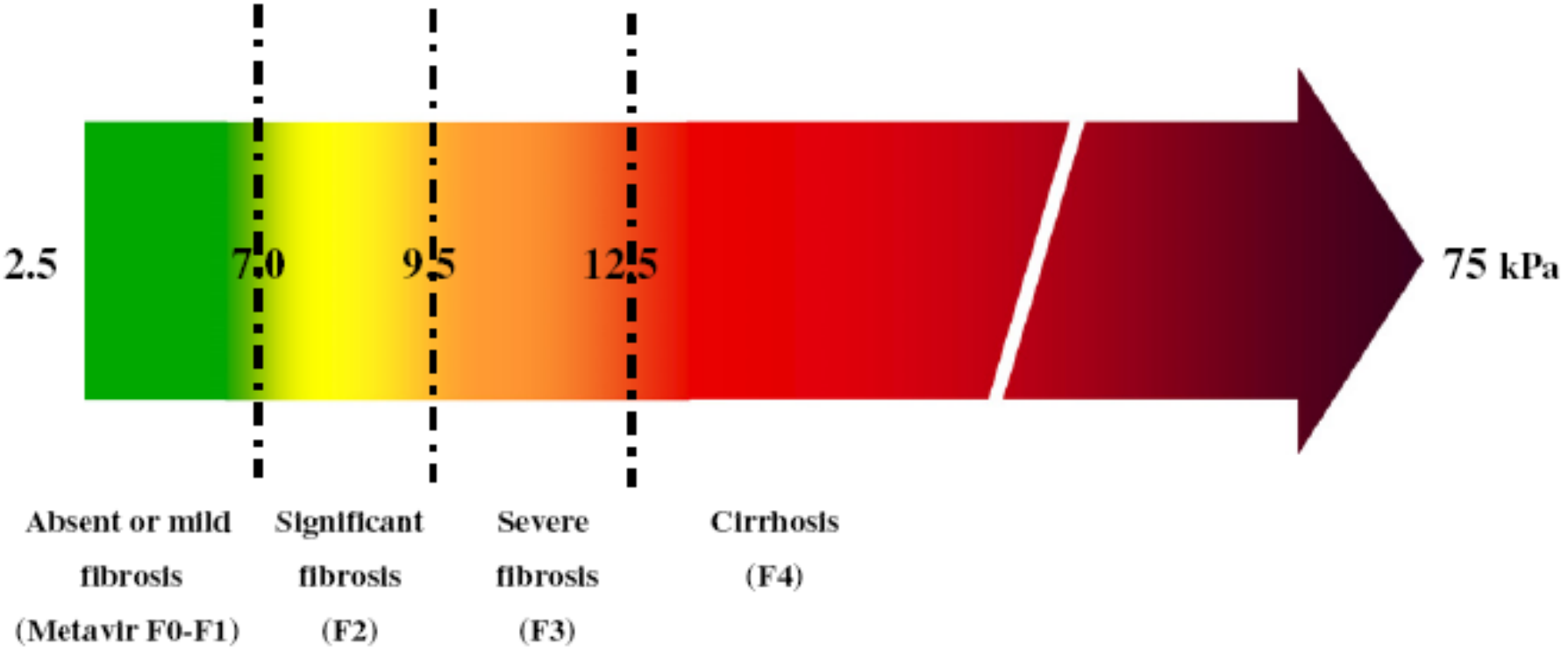
F4: Zirrhose

Fibroscan

FibroScan touch 502
POWERED BY VCTE™

Vermessen wird ein Gewebezylinder, der etwa 40mm lang ist und einen Durchmesser von 10mm hat und 26-65mm unter der Hautoberfläche liegt

Fibroscan:
Cut-offs bei chronischer Hepatitis C



Therapie der chronischen Hepatitis C

- Die Vergangenheit

- Die Gegenwart

- Ungelöste Probleme

Therapie der chronischen Hepatitis C

- Die Vergangenheit

- Die Gegenwart

- Ungelöste Probleme

„Alte“ Standardtherapie

Therapie: Peginterferon + Ribavirin

Therapiedauer: abhängig von Genotyp und viralem Ansprechen: 24-72 Wochen

Erfolgsaussichten:

- Therapienaiv GT 1 und 4: **40-50%**
- Therapienaiv GT 2 und 3: **80-90%**

Weitere Probleme:

- Lange Therapiedauer, häufig Nebenwirkungen
- Viele Patienten haben Kontraindikationen: z.B. fortgeschrittene Leberzirrhose

Nebenwirkungen von Interferon plus Ribavirin

- Fieber, Gelenks- und Muskelschmerzen
- Müdigkeit, Schlafstörungen, Depressionen, Verschlechterung vorbestehender psychiatrischer Erkrankungen
- Gastrointestinale Unverträglichkeit, Übelkeit, Diarrhoe
- Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust
- Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie
- Anstieg von Blutfetten und Harnsäure
- Juckreiz, Hautausschläge, Haarausfall
- Austrocknen von Schleimhäuten, chronischer Reizhusten
- Schilddrüsenfunktionsstörungen, Induktion von Autoimmunerkrankungen
- Teratogenität

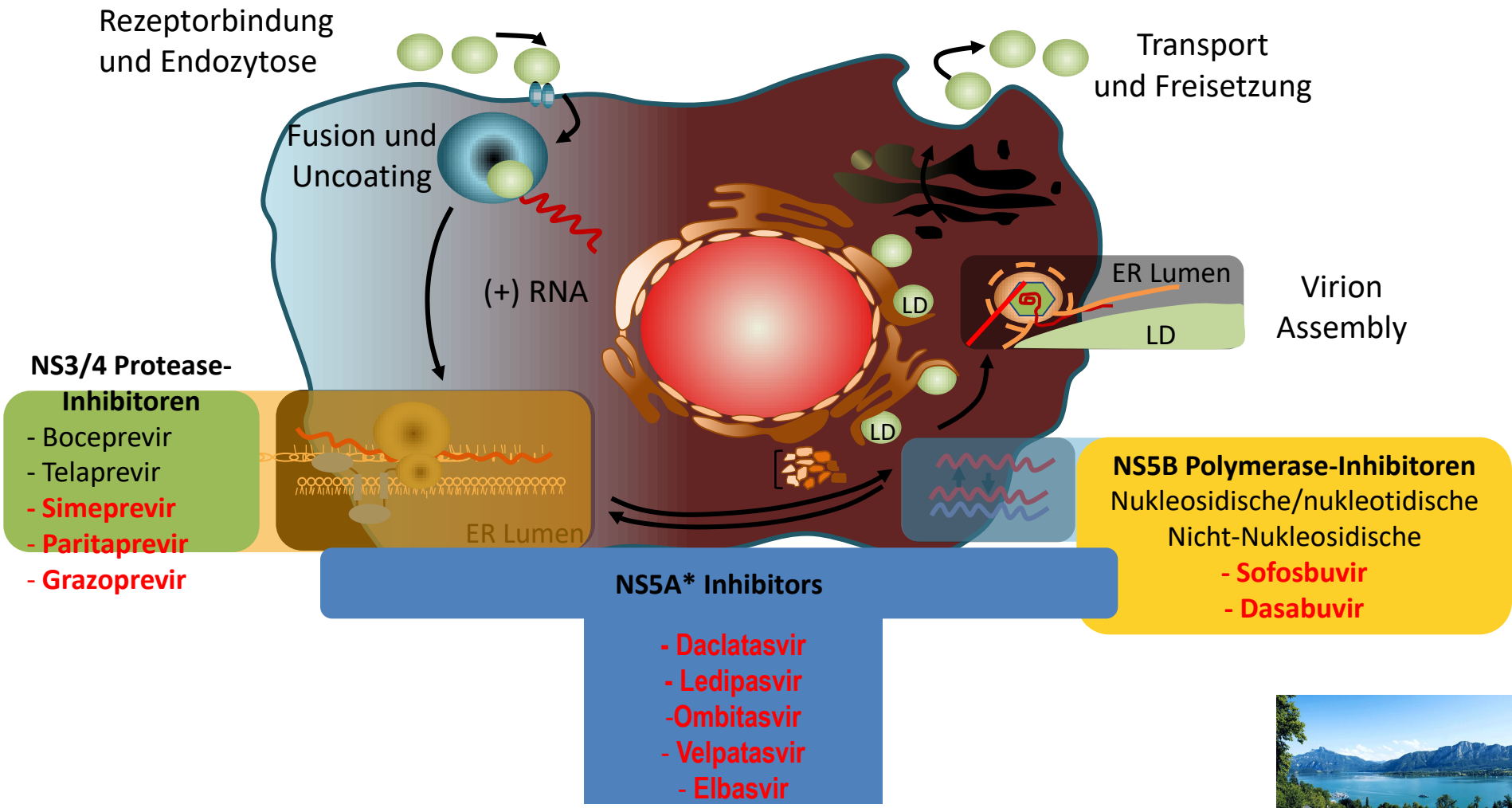
Therapie der chronischen Hepatitis C

- Die Vergangenheit

- Die Gegenwart

- Ungelöste Probleme

HCV Lebenszyklus und mögliche Angriffspunkte neuer Virostatika



Interferonfreie Therapieregime

Genotyp 1/4*
•Sofosbuvir + Simeprevir
•Sofosbuvir + Daclatasvir
•Sofosbuvir/Ledipasvir
•Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir* (± Ribavirin)
•Sofosbuvir + Velpatasvir
•Grazoprevir + Elbasvir (± Ribavirin)

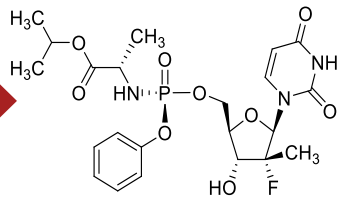
Genotyp 2
•Sofosbuvir + Ribavirin
•Sofosbuvir + Daclatasvir
•Sofosbuvir + Velpatasvir

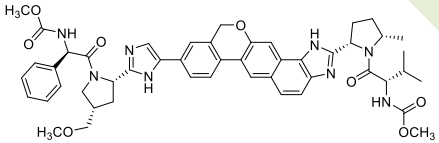
Genotyp 3
•[Sofosbuvir + Ribavirin]
•Sofosbuvir + Daclatasvir (± Ribavirin)
•[Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin]
•Sofosbuvir + Velpatasvir (± Ribavirin)

*kein Dasabuvir bei Genotyp 4

Sofosbuvir/Velpatasvir: A Single Tablet Regimen (STR)

SOF
Nucleotide NS5B polymerase inhibitor





VEL
NS5A inhibitor

SOF

VEL

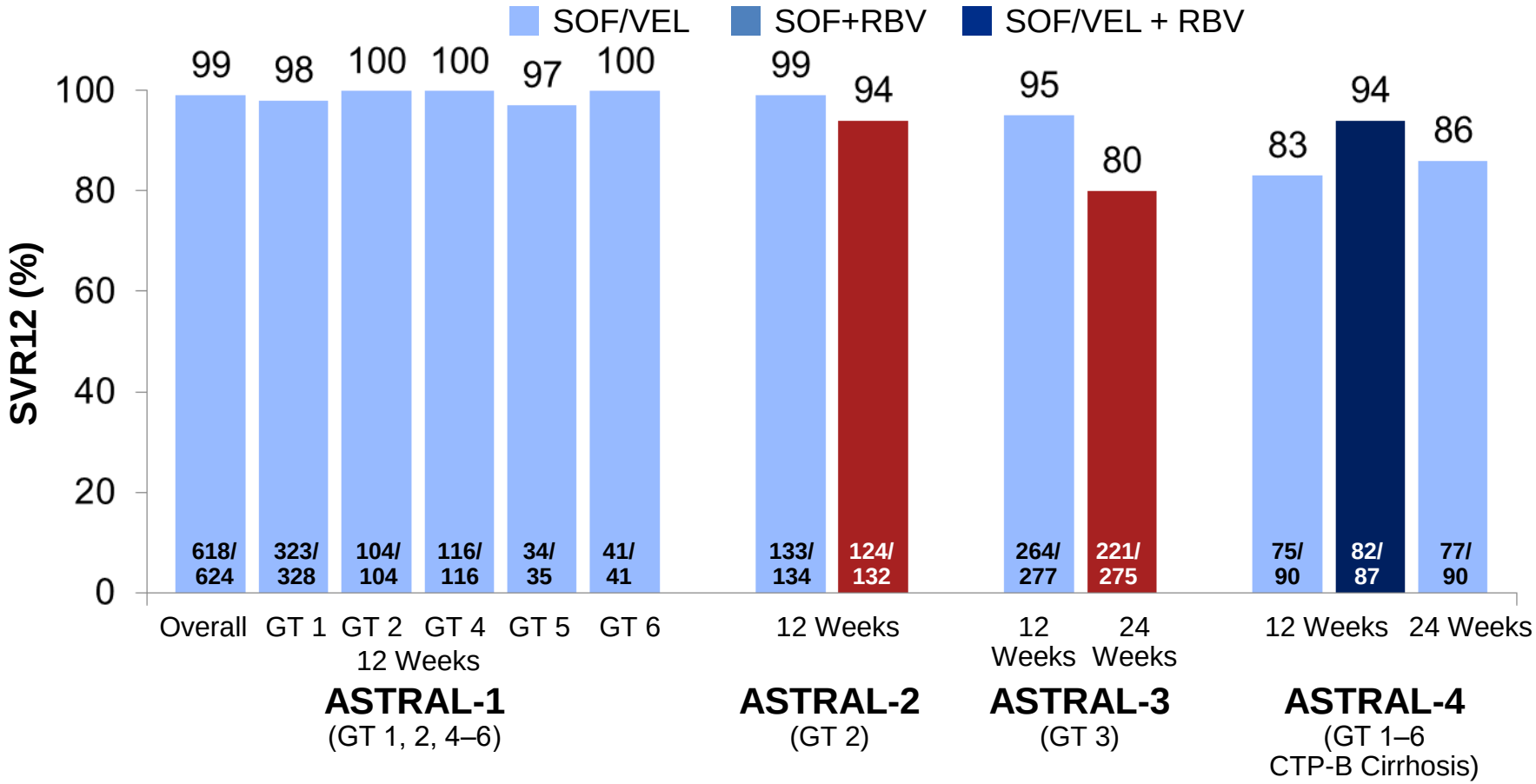
- **Sofosbuvir (SOF)[1,2]**
  - Potent antiviral activity against HCV GT 1–6
  - Once-daily, oral, 400-mg tablet
- **Velpatasvir (VEL; GS-5816)[3-5]**
  - Picomolar EC_{50} against GT 1–6
  - 2nd-generation NS5A inhibitor with improved resistance profile
  - Long half-life of ~13-23 h supports once-daily dosing
  - No food effect
- **SOF/VEL Single Tablet Regimen (STR)**
  - Once daily, oral, STR (400/100 mg)

U.S. NDA and European MAA Submitted

1. Jacobson IM, et al. N Engl J Med 2013;368:1867-77; 2. Lawitz E, et al. N Engl J Med 2013;368:1878-87; 3. Cheng G, et al. EASL 2013, poster 1191; 4. German P, et al. EASL 2013, poster 1195; 5. Lawitz E, et al. EASL 2013, poster 1082.

ASTRAL Phase 3 Program (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3, ASTRAL-4)

Efficacy Summary (ITT Analysis)



- In ASTRAL 1-3, 98% (1015/1035) overall SVR rate among patients who received SOF/VEL for 12 weeks
- 2% (20/1035) did not achieve SVR
  - 1.3% (13) relapsed
  - <1% (7) were either lost to follow up or withdrew consent

Feld, AASLD, 2015, LB-2. Feld JJ, et al. *N Engl J Med*. 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1512610; Sulkowski, AASLD, 2015, 205. Foster GR, et al. *New Engl J Med*. 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1512612; Mangia, AASLD, 2015, 249. Foster GR, et al. *New Engl J Med*. 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1512612; Charlton, AASLD, 2015, LB-13. Curry MP, et al. *New Engl J Med.*2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1512614

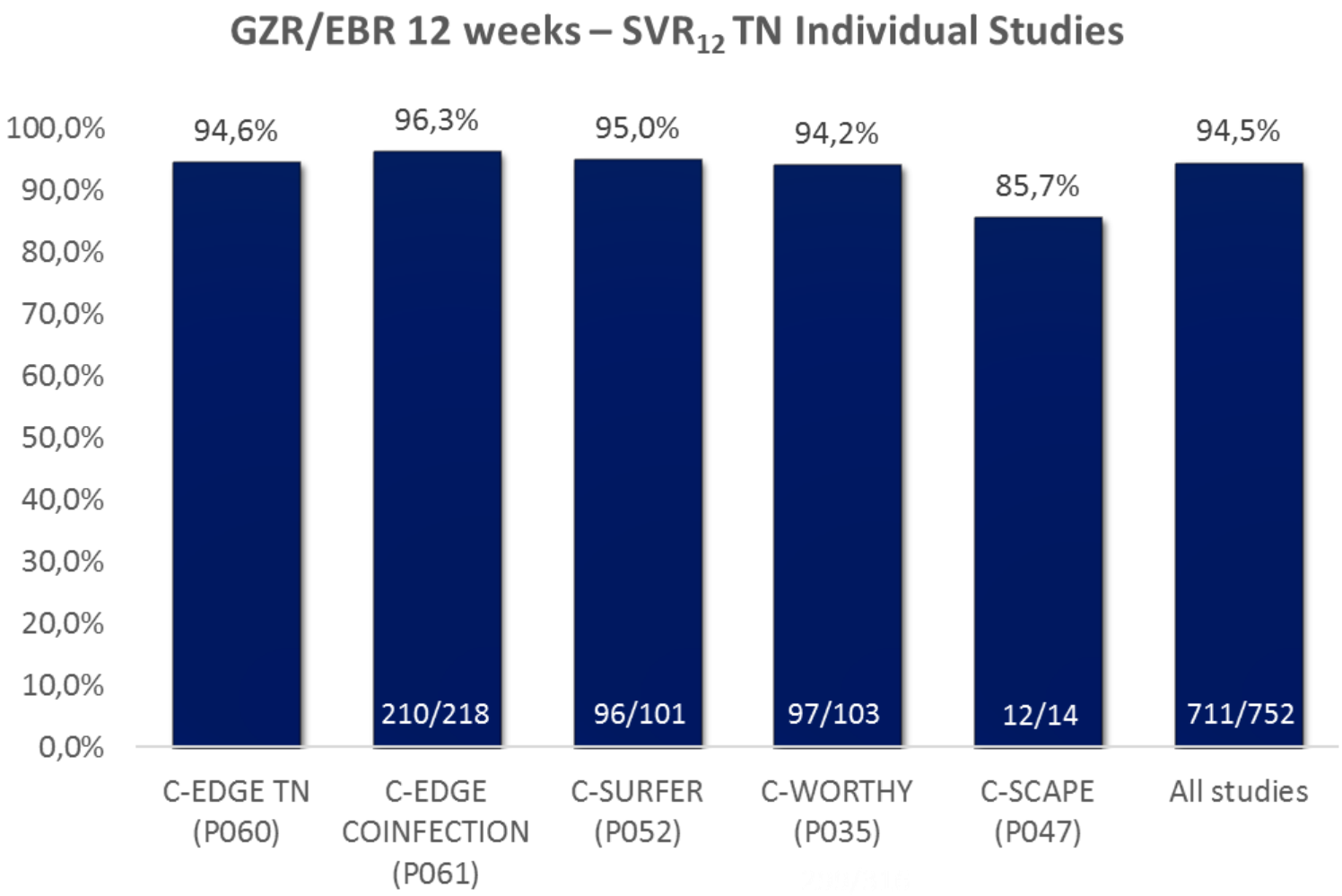
Grazoprevir / Elbasvir

HCV NS5A inhibitor, 50 mg

HCV NS3/4A inhibitor, 100 mg

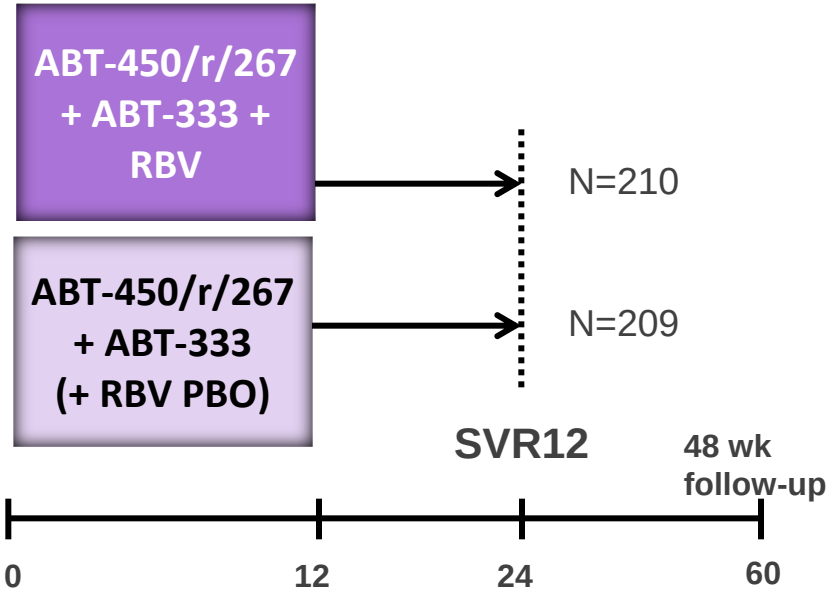
- Einmal täglich eine Tablette
- Breite Aktivität gegen die meisten HCV Genotypen *in vitro*
- Wirksam bei
  - therapie-naiven und
  - therapie-erfahrenen Patienten
  - mit oder ohne Zirrhose,
  - bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, und
  - bei Patienten mit einer HCV/HIV Co-Infektion

Grazoprevir / Elbasvir für 12 Wochen in TN Patienten

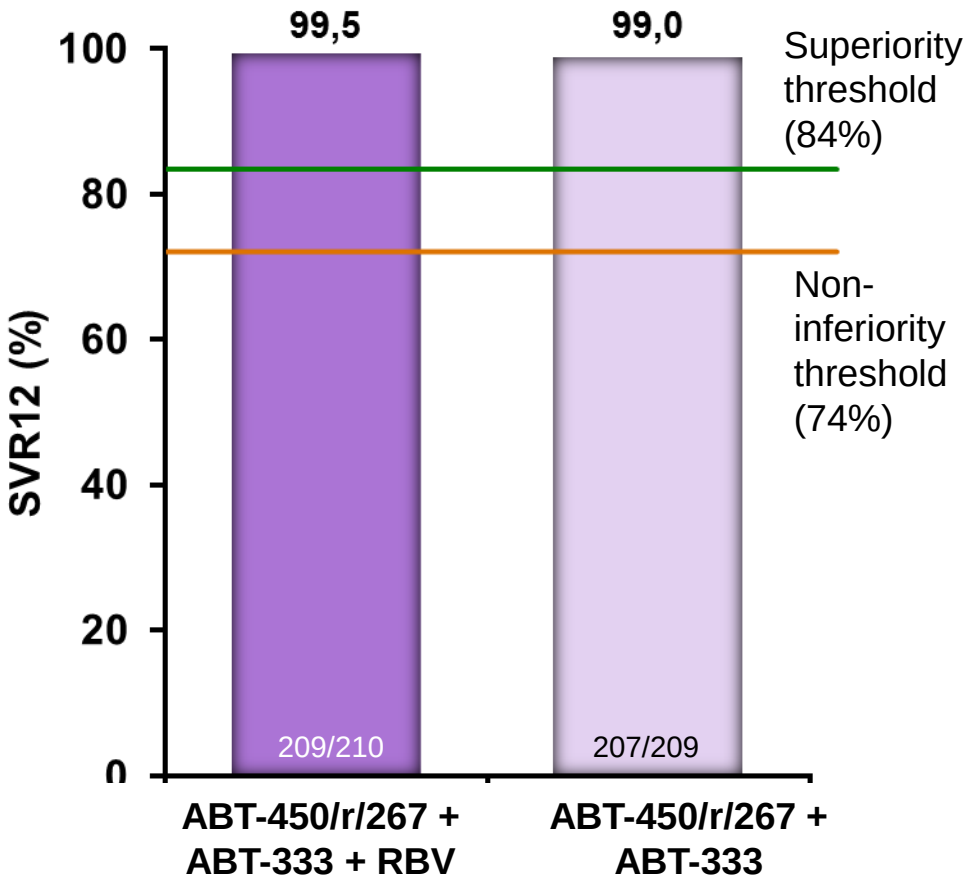


PEARL-III – effect of addition of RBV on SVR12

Treatment-naïve HCV genotype 1b patients (non-F4)



Fibrosis stage	ABT-450/r/267 + ABT-333 + RBV (N=210)	ABT-450/r/267 + ABT-333 (N=209)
F0-F1	150 (71.4)	141 (67.8)
F2	38 (18.1)	47 (22.6)
F3	22 (10.5)	20 (9.6)



ITT population

Ferenci P, et al. N Engl J Med 2014 [Epub ahead of print]

Die ideale Therapie der chronischen Hepatitis C

- SVR-Raten von (fast) 100%
- Auch für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose, prä-LTX, post-LTX, Coinfizierte geeignet
- Keine Nebenwirkungen
- Kurze Therapiedauer
- Einfacher Einnahmemodus

Therapie der chronischen Hepatitis C

- Die Vergangenheit

- Die Gegenwart

- Ungelöste Probleme

Ungelöste Probleme

- Hohe Therapiekosten
- Seit 13. März 2017: Refundierung der Therapie für alle Fibrosegrade bei den Genotypen 1 und 4
- Refundierung nur ab Fibrosegrad 2 bei den Genotypen 2 und 3

- Erfassung aller Infizierten (keine systematischen Screeningprogramme in Österreich)

- Virologische Heilung bedeutet nicht klinische Heilung

- Compliance wichtig („Die neuen DAAs wirken nur, wenn man sie auch wirklich täglich einnimmt“)

HCV bei Patienten mit OST

- Die Prävalenz des risikoreichen Opiatkonsums in Österreich beträgt zwischen 29.000 - 33.000 Personen.
- Etwa 1/3 davon konsumiert Substanzen intravenös.
- Die Opioid-Substitutionstherapie (OST) ist die Therapie der Wahl bei “Abhängigkeit von Opioiden” (F 11.2).
- Im Jahr 2015 befanden sich in Österreich 17.599 Pers. in OST, 8.259 davon in Wien.
- Die Prävalenz der chronischen Hepatitis C bei “People Who Inject Drugs” (PWID) ist hoch.

Quelle: GÖG/ÖBIG: Bericht zur Drogensituation 2016

Hepatitis C Therapie 2017 und was die Suchtmedizin dazu beitragen kann

Teil 2

Hans Haltmayer
Michael Gschwantler

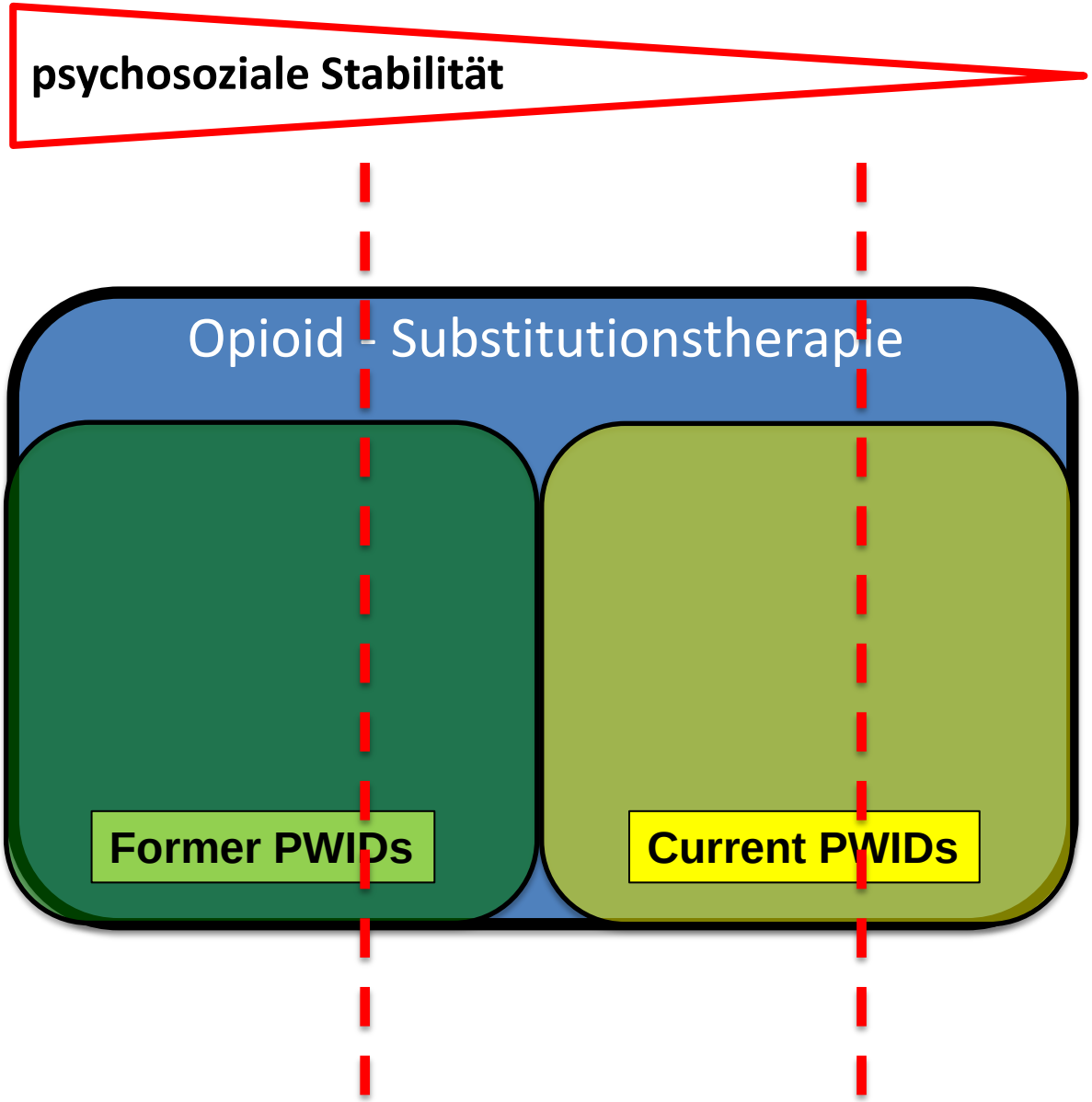
20. Substitutions-Forum
7. Mai 2017, Mondsee

HCV-Therapie bei PWIDs unter Opioid-Substitutionstherapie (OST)

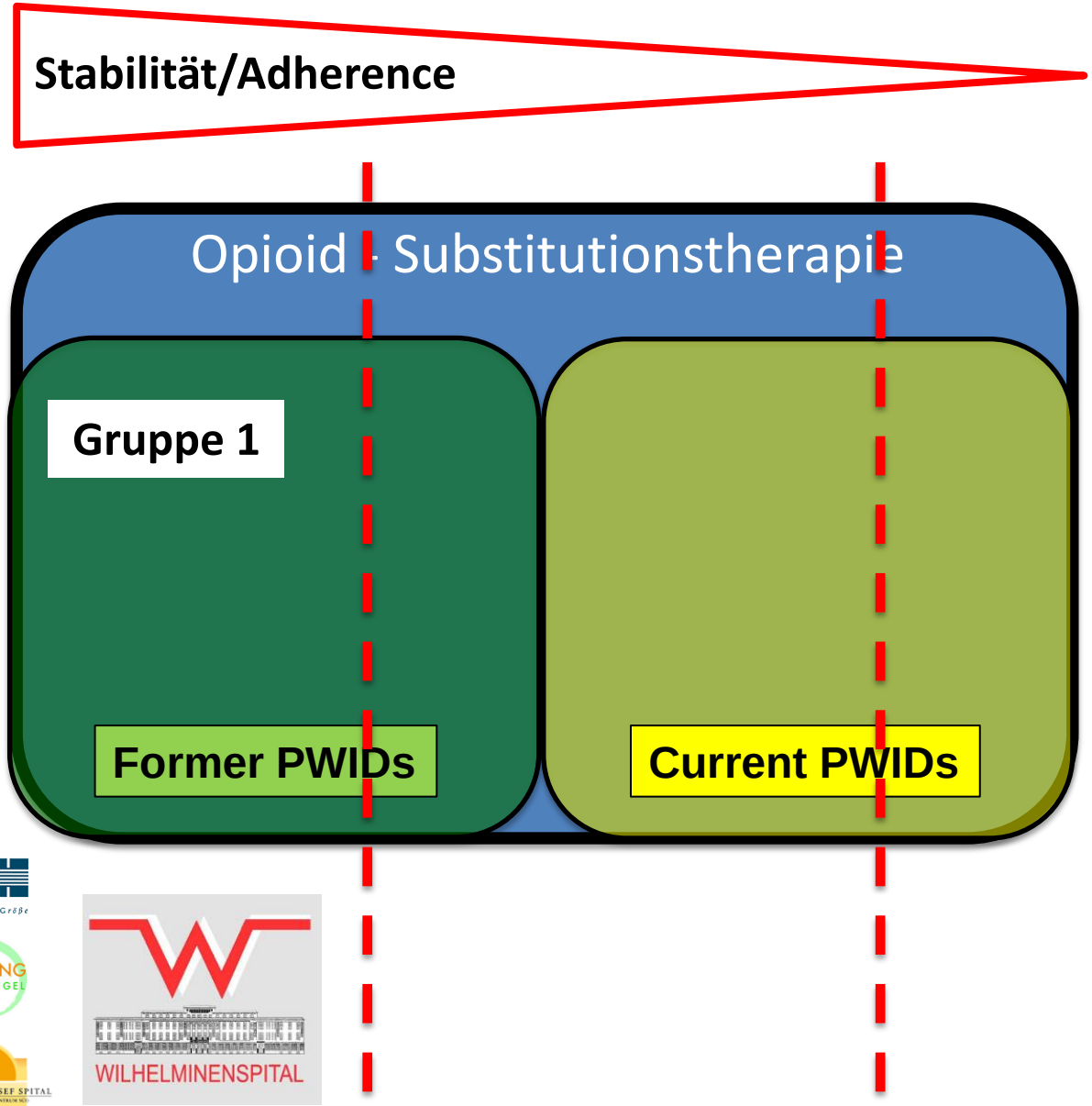
1. Welche Patienten sind wo am besten behandelbar?
2. Wie sind die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit sog. „Borderline-Compliance“?
3. Wie kann das Behandlungsangebot erweitert werden?
4. Wie können noch mehr Patienten auf HCV getestet werden?

Welche Patienten sind wo am besten behandelbar?

PWIDs und OST *...psychosoziale Stabilität*



PWIDs und OST *...Zugang zur HCV-Therapie*



hanusch krankenhaus GESUNDHEITSVERBUND

AKH Die menschliche Größe

Rudolfstiftung

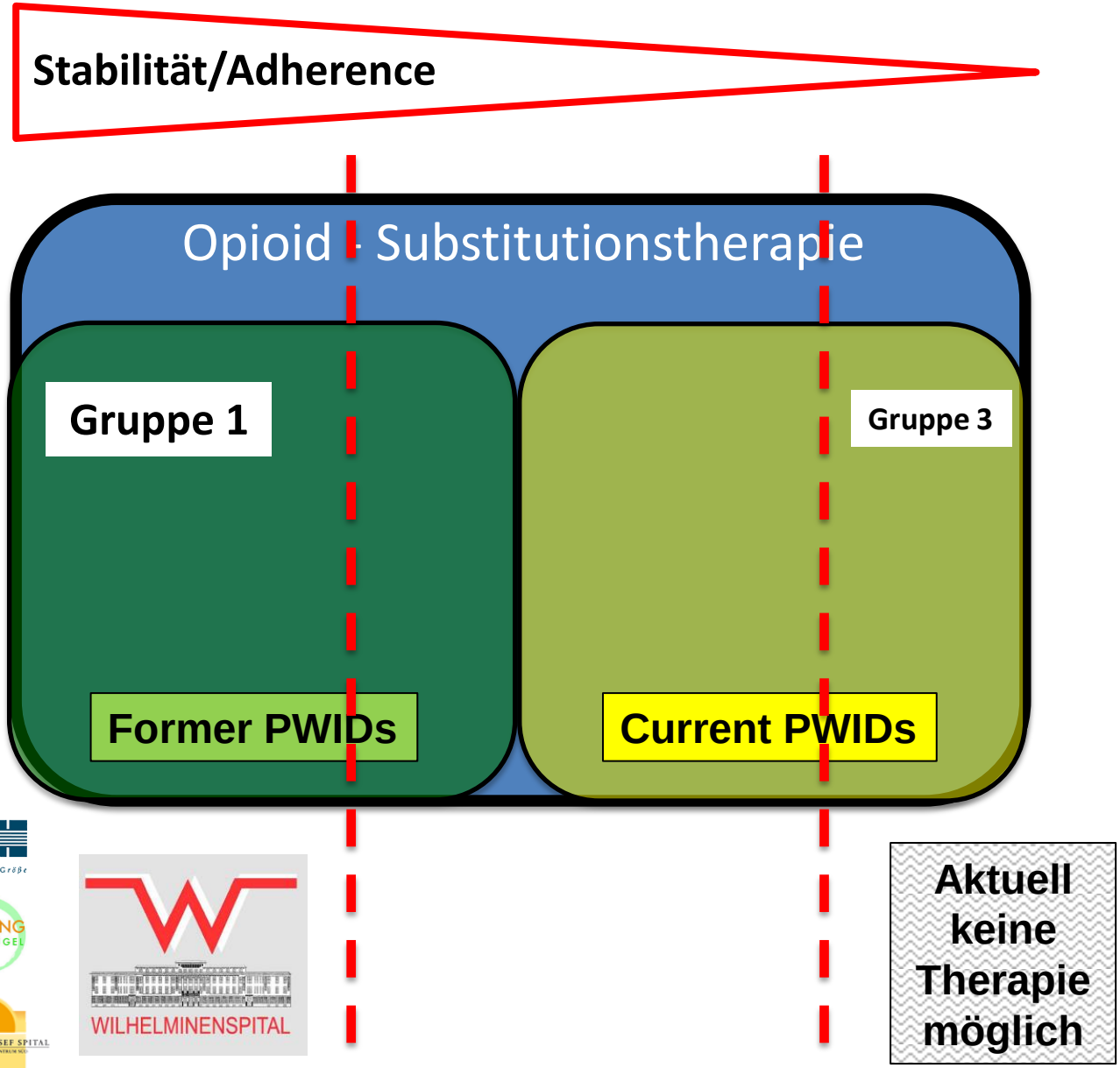
KH HIETZING NZ ROSENHÜGEL

DONAUSPITAL

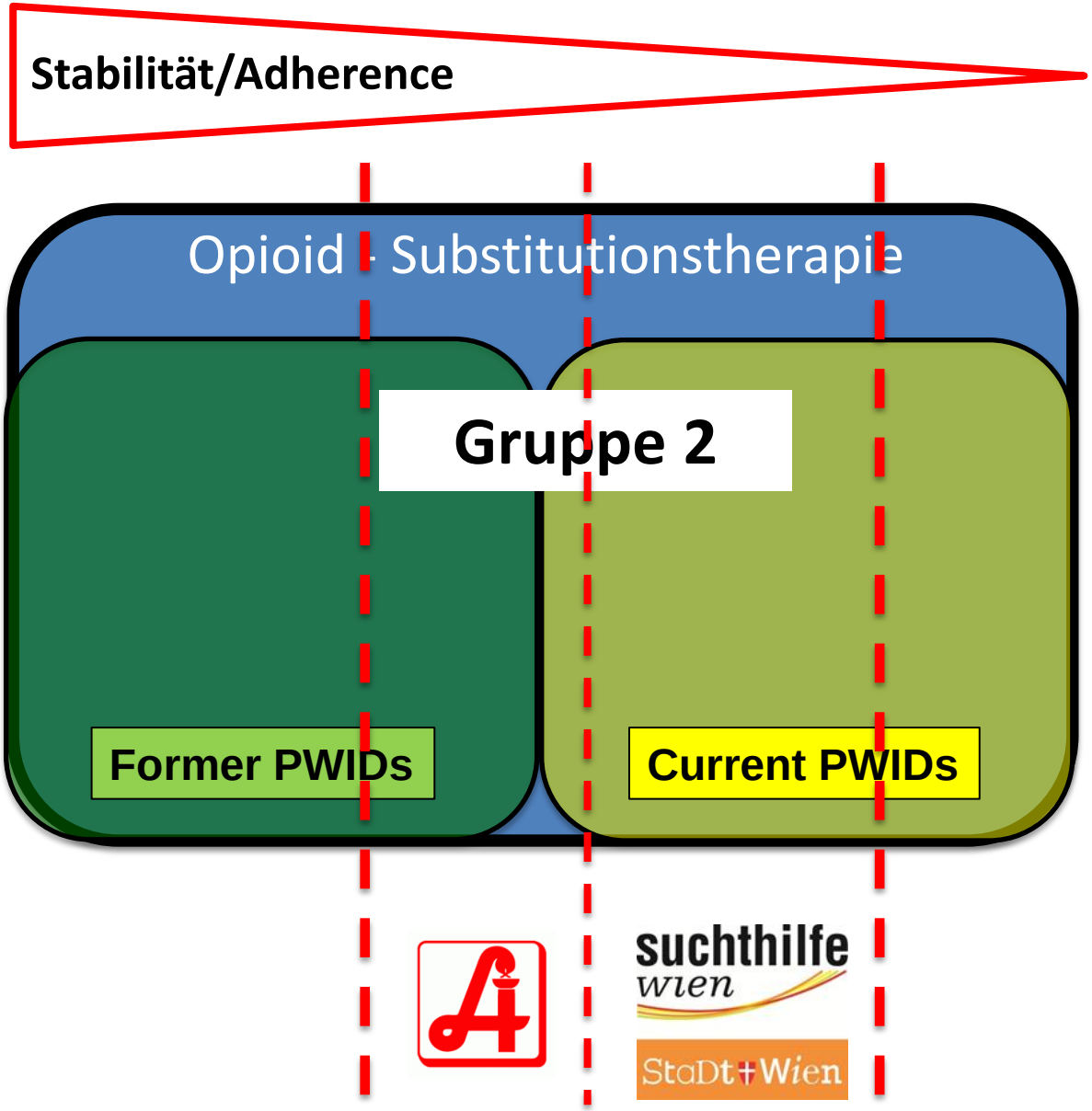
KAISER FRANZ JOSEF SPITAL

WILHELMINENSPITAL

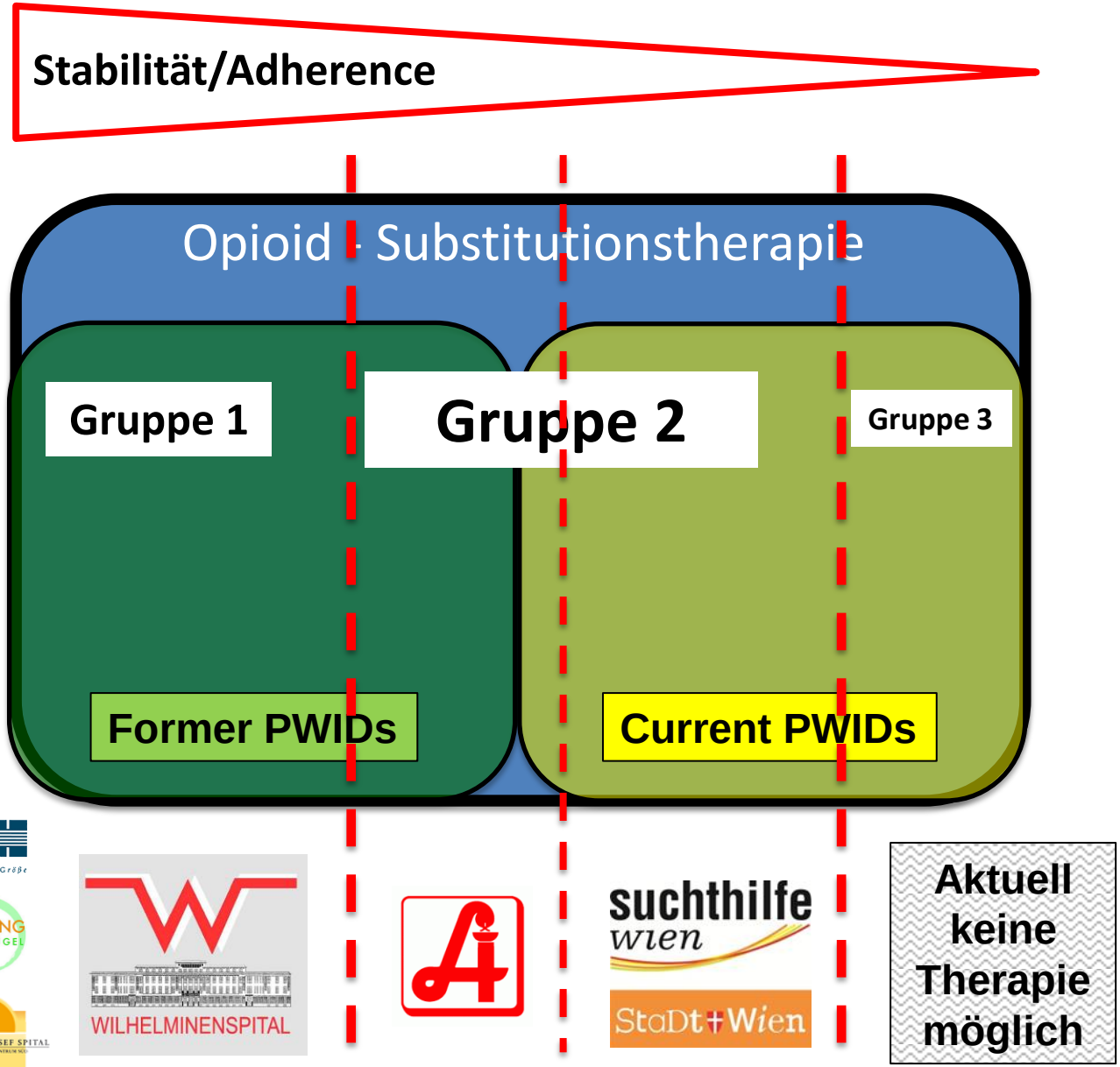
PWIDs und OST *...Zugang zur HCV-Therapie*



PWIDs und OST ...Zugang zur HCV-Therapie



PWIDs und OST ...Zugang zur HCV-Therapie



„Jedmayer“ Suchthilfe Wien

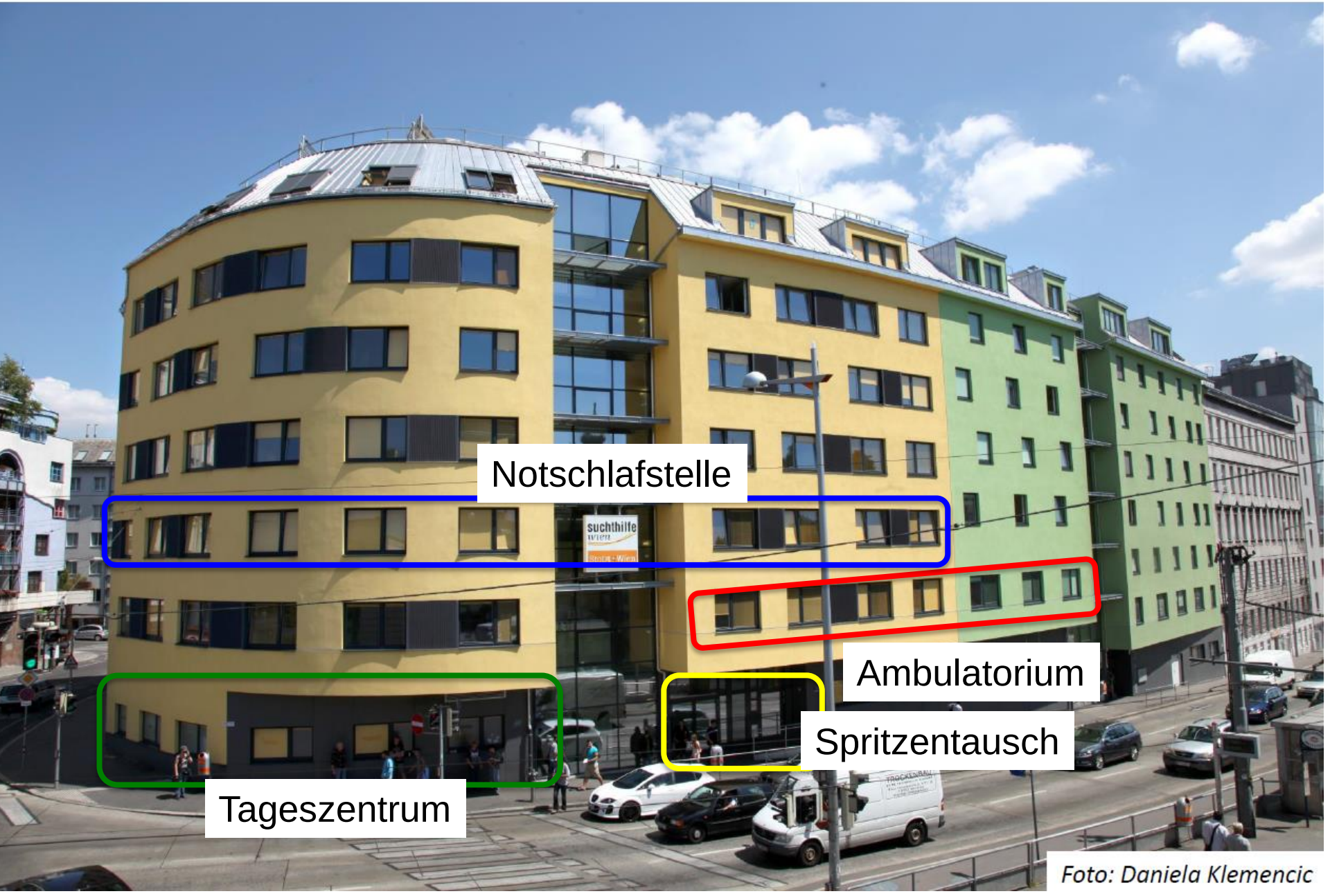


Foto: Daniela Klemencic

Wie sind die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit sog. „Borderline-Compliance“?

Baseline-Charakteristik der Patienten mit „Borderline Compliance“[1]

105 Patienten

- Mittleres Alter ± SD: 39.3 ± 8.5 Jahre
- Männlich/Weiblich: 80/25
- Genotypen (GT): GT1: n = 69
  GT2: n = 2*
  GT3: n = 31*
  GT4: n = 3*
- Lebercirrhose: n = 28*
- HIV-Koinfektion: n = 8*
- HBV-Koinfektion: n = 1*

** Ausschlusskriterium in der nicht-interventionellen Studie n=40*

[1] *Update: 5.5.2017*

Virologisches Outcome[1]

- 105 Patienten haben mit einer HCV-Therapie begonnen
- **73**/105 Patienten haben die Therapie + 12-Wochen follow-up absolviert:

männlich/weiblich:	55/17
mittleres Alter:	40.1 ± 8.9 Jahre
GT 1/2/3/4:	55/1/15/1
Lebercirrhose:	21

- **SVR12: 72/73 (98,6%)**
- Relapse: 1/73 (1,4%)
- Lost to follow-up: 0/73 (0%)

- EOT/Ongoing: 11/21
- SVR24: 60/62 (96,8%)
- **Reinfektion: 2/62 (3,2%)**

[1] *Update: 5.5.2017*

Einnahme der HCV-Medikamente unter DOT/OST

- Es gab es 10 dokumentierte Fehltage
- verteilt auf 5 Patienten (4/3/1/1/1)
- bei einer Gesamtzahl von ca. 6.000 möglichen Visiten!

[1] *Update: 5.5.2017*

Wie kann das Behandlungsangebot erweitert werden?

Ausweitung auf Abgabe in Apotheken

Bestehende Kooperation mit

- Millennium-Apotheke (1200 Wien)
- Ludwigs-Apotheke (1110 Wien)

und 3 weiteren Apotheken (1140; 1030; NÖ)

Ausweitung auf weitere interessierte Apotheken

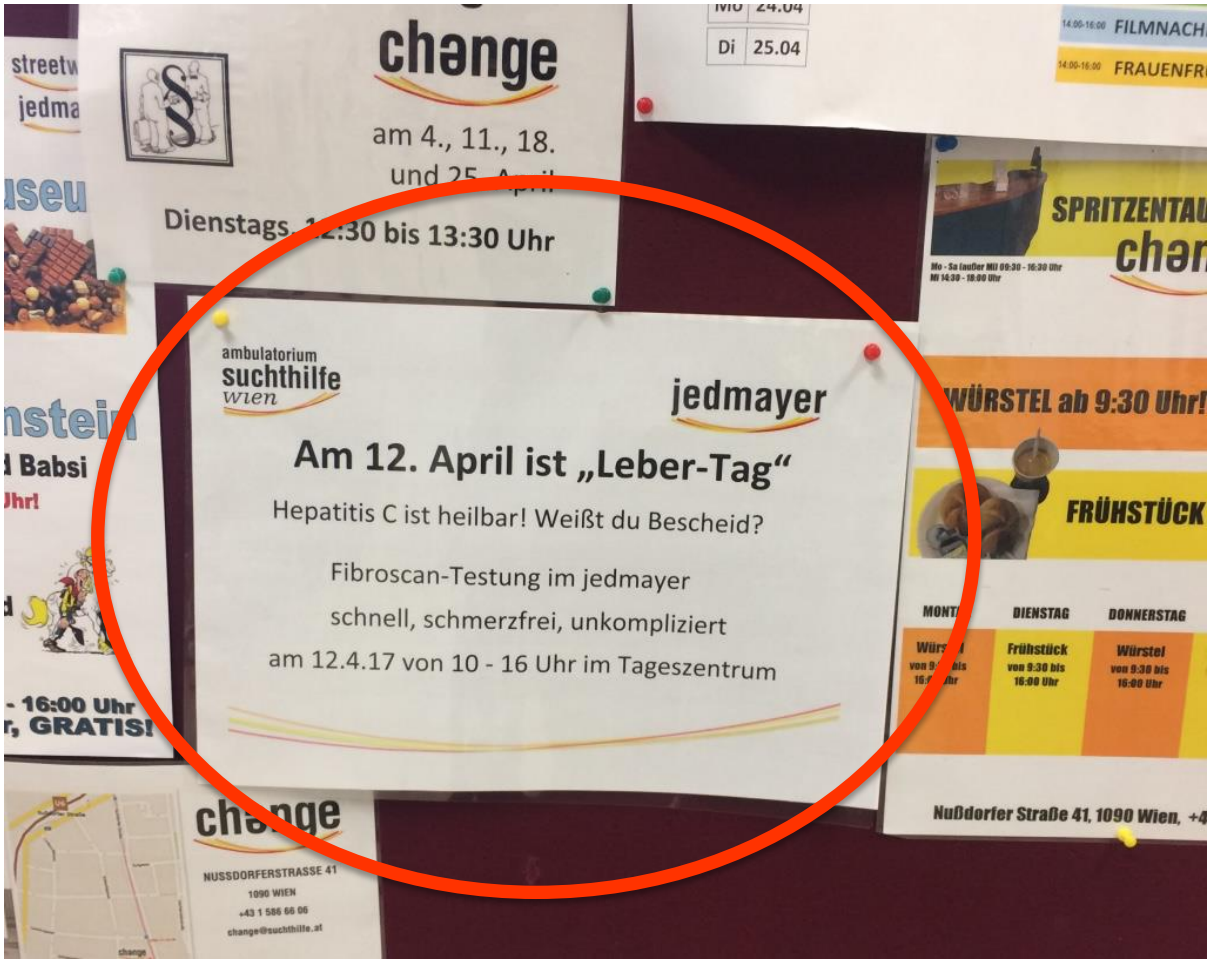
→ Info-Tag der Apothekerkammer am 12.Juni 2017

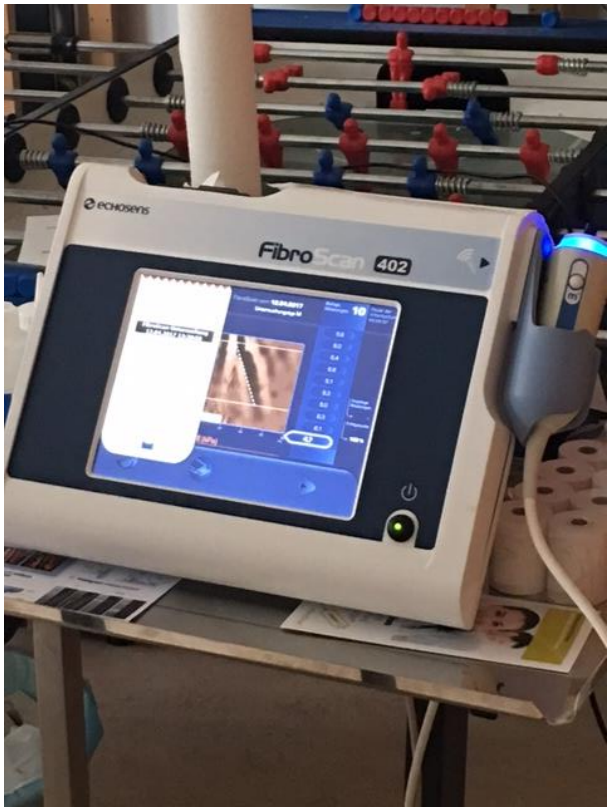
Wiener HCV Behandlungs-Netzwerk

Wilhelminenspital 4. Medizinische Abteilung	Stephan Moser Enisa Gutic Michael Gschwantler
Suchthilfe Wien Ambulatorium SHW	Angelika Schütz Raphael Schubert Cornelia Schwanke Hans Haltmayer
Verein Dialog	Doris Kalchbrenner Gerhard Rechberger
Apothekerkammer für Wien	Andrea Vlasek Viktor Hafner
Ludwigs- Apotheke	Dominik Kaiser
Millennium Apotheke	Doris Fiegl

Wie können noch mehr Patienten auf HCV getestet werden?

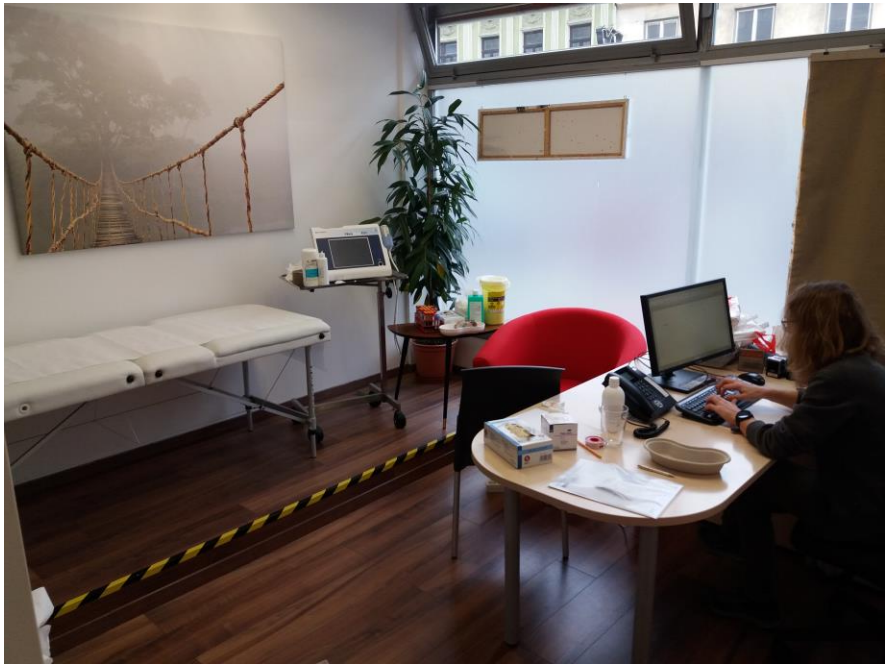
„Heute ist Leber-Tag“…

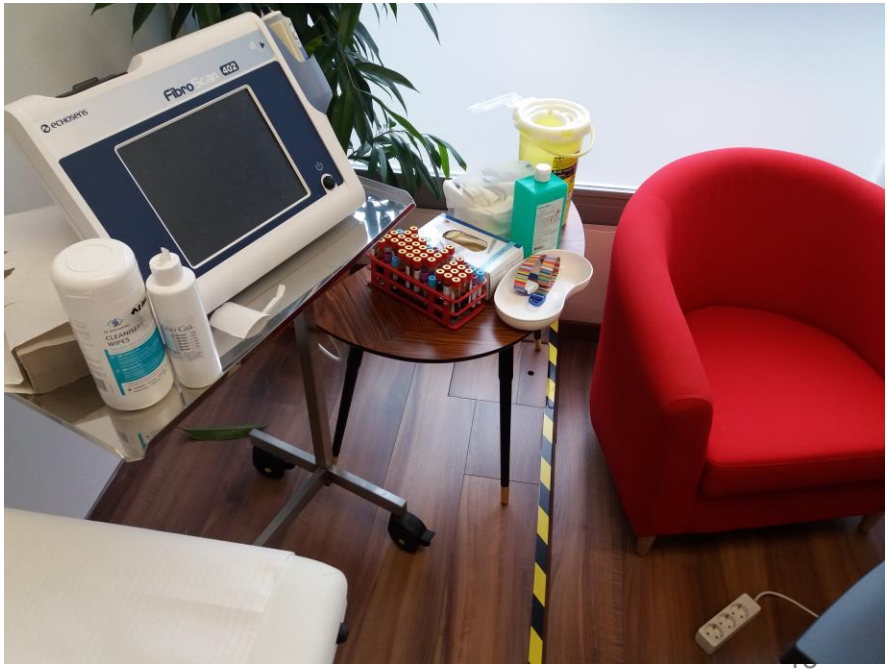




„Leber-Tag“ …Ziele

- Leberscreening mit tragbarem Fibroscan® 402 im Tageszentrum *Jedmayer* und *Change*
- Verbesserte Awareness für Hepatitis C
- Niedrigschwelliger Zugang zu Information, serologischer Testung und im Idealfall zur nachfolgenden Behandlung





„Leber-Tag“ ...Ergebnisse

Lebertag	Pers	FS*	OST ja	OST nein	versichert	Serologie	PCR+	HCV AK -	HCV AK + / PCR -	HCV bek.
12.4.2017	28	26	26	2	23	9	7 (77,8%)	1	1	16
27.4.2017	19	19	18	1	18	17	7 (41,2%)	3	7	7
Summe	**47**	45	44	3	41	**26**	**14 (53,8%)**	4	8	23

* Nicht nüchtern

- F0/F1: 32
- F2: 8
- F3: 3
- F4: 2

- GT 3a: 5
- GT 1a: 3
- GT 4: 2

  4x ausständig

→ Hepatitis-Ambulanz: 5 Pers.

Danke für die Aufmerksamkeit!