„Direct observed therapy“ der chronischen Hepatitis C mit modernen interferon-freien Therapieregimen bei Substitutionspatienten mit „Borderline-compliance“

Hans Haltmayer, Michael Gschwantler

10.April 2016, Mondsee

Disclosures:

•Ein Teil des präsentierten Projektes wurde von Gilead unterstützt.

•Michael Gschwantler ist als Advisor und Vortragender für AbbVie, BMS, Gilead, Janssen und MSD tätig.

HCV-Prävalenz unter PWID ...*global*

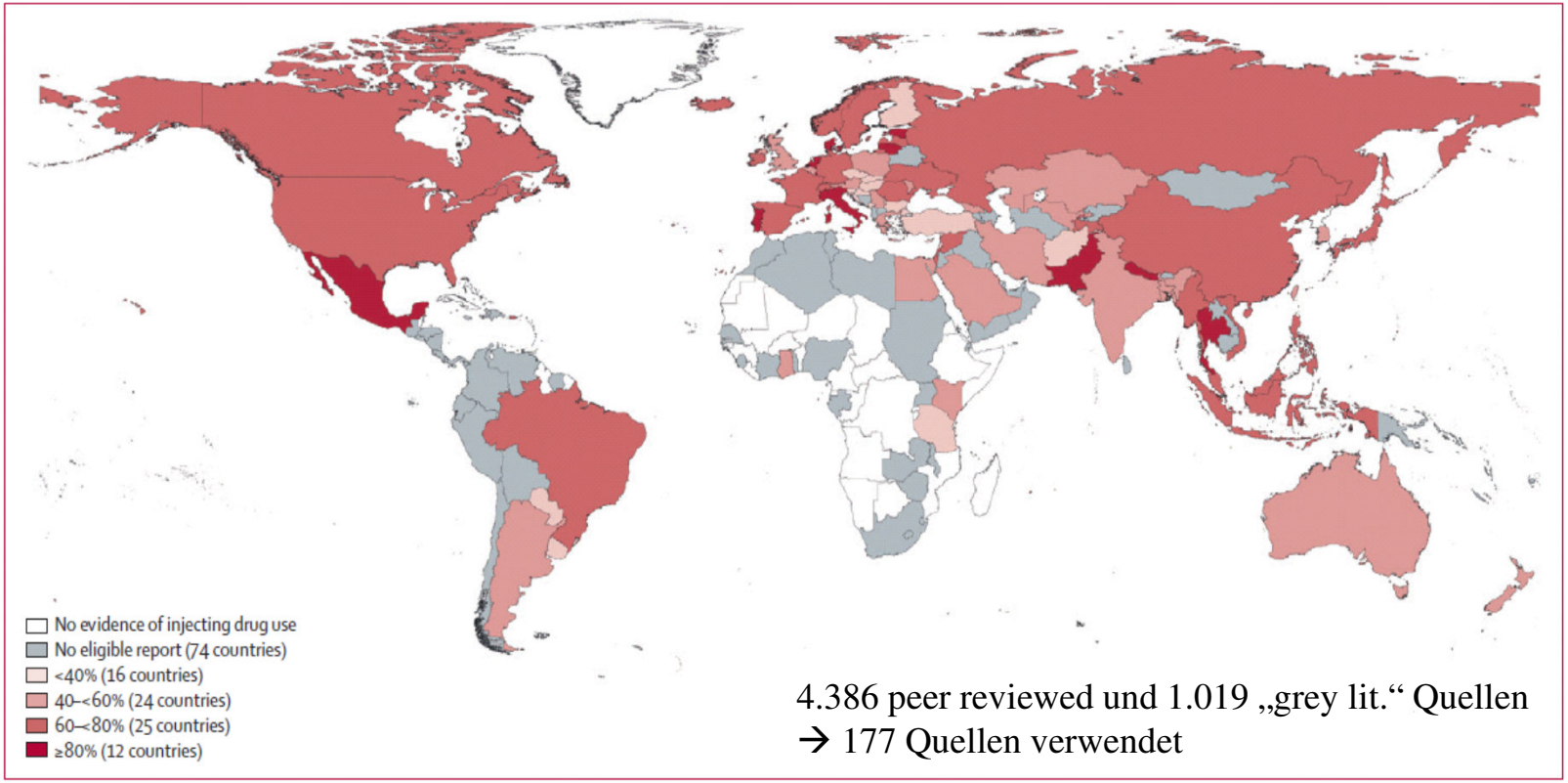


Figure 2: Prevalence of hepatitis C antibodies in injecting drug users

Global: 10 Mio. PWIDs sind HCV+ (range 6,0 - 15,2)

Globale Prävalenz: 67%

China: 67% Russland: 72,5% USA: 73,4%

Nelson PK et al. Lancet 2011; 378(9791):571-83

HCV-Prävalenz unter PWID ...*Österreich*

Gesundheit Österreich GmbH

Prävalenz bei problematisch Drogenkonsumierenden

HCV-ab:

67% (Ergebnisse aus einzelnen Einrichtungen der Drogenhilfe 2000–2014)

51% (DOKLI 2006–2014)

41% (Suchtgiftbezogene Todesfälle mit Befund)

53% (Durchschnitt insg.)

HCV-RNA:

44% bzw. 63% der HCV-ab positiven

(Ergebnisse aus einzelnen Einrichtungen der Drogenhilfe 2011–2014)

HCV-Serologie im Ambulatorium Suchthilfe Wien (2015)

	Personen	%
	232	
AK negativ	65	28
AK positiv	167	72
PCR neg	55	
PCR pos	112	
Gesamt neg	120	52
Gesamt pos	112	48

Genotyp	Personen	%
GT1a	37	38
GT1b	12	12
GT2	2	2
GT1a/4	1	1
GT1b/2	1	1
GT3	38	39
GT4	7	7
Gesamt	98	100

Gruppen von PWID unter Opioid-Substitution

Patienten mit sehr guter Compliance:

- Gute „soziale Integration“
- Keine relevante psychiatrische Comorbidität
- Keine oder nur gelegentliche „kontrollierte“ Rückfälle, kein (relevanter) Beikonsum
- Problemlose Anbindung an ein hepatologisches Zentrum

Patienten mit „Borderline-Compliance“:

- Grenzwertige Compliance
- Meist arbeitslos, keine eigene Wohnung, keine stabile Beziehung, Hafterfahrung
- Gelegentliche Rückfälle bzw. Beikonsum
- Meist psychiatrische Comorbidität, Kontraindikationen gegen Interferon
- → Chronische Hepatitis C bisher nicht behandelbar
- Keine stabile Anbindung an ein hepatologisches Zentrum möglich
- Aber: Exzellente Compliance, was die tägliche Einnahme der Substitutionstherapie in Apotheke oder low-threshold facility betrifft

Patienten mit extrem schlechter Compliance:

- Keine ausreichende Motivation zur Therapie
- Keine stabile Anbindung an hepatologisches Zentrum oder low-threshold facility

Individualisierte Therapie der chronischen Hepatitis C bei PWID

Patienten mit sehr guter Compliance:

- Gute „soziale Integration“
- Keine relevante psychiatrische Comorbidität
- Keine oder nur gelegentliche „kontrollierte“ Rückfälle, kein (relevanter) Beikonsum
- Problemlose Anbindung an ein hepa

Therapie an einem hepatologischen Zentrum

Patienten mit „Borderline-Compliance“:

- Grenzwertige Compliance
- Meist arbeitslos, keine eigene Wohnung, keine stabile Beziehung, Hafterfahrung
- Gelegentliche Rückfälle bzw. Beikonsum
- Meist psychiatrische Comorbidität, Kontraindikationen gegen Interferon
- → Chronische Hepatitis C bisher nicht behandelbar
- Keine stabile Anbindung an ein hepatologisches Zentrum möglich
- Aber: Exzellente Compliance, was die tägliche Einnahme der Substitutionstherapie in Apotheke oder low-threshold facility betrifft

Patienten mit extrem schlechter Compliance:

- Keine ausreichende Motivation zur Therapie
- Keine stabile Anbindung an hepatologisches Zentrum oder low-threshold facility

Individualisierte Therapie der chronischen Hepatitis C bei PWID

Patienten mit sehr guter Compliance:

- Gute „soziale Integration“
- Keine relevante psychiatrische Comorbidität
- Keine oder nur gelegentliche „kontrollierte“ Rückfälle, kein (relevanter) Beikonsum
- Problemlose Anbindung an ein hepa

Therapie an einem hepatologischen Zentrum

Patienten mit „Borderline-Compliance“:

- Grenzwertige Compliance
- Meist arbeitslos, keine eigene Wohnung, keine stabile Beziehung, Hafterfahrung
- Gelegentliche Rückfälle bzw. Beikonsum
- Meist psychiatrische Comorbidität, Kontraindikationen gegen Interferon
- → Chronische Hepatitis C bisher nicht behandelbar
- Keine stabile Anbindung an ein hepatologisches Zentrum möglich
- Aber: Exzellente Compliance, was die tägliche Einnahme der Substitutionstherapie in Apotheke oder low-threshold facility betrifft

Patienten mit extrem schlechter Compliance:

- Keine ausreichende Motivation zur Therapie
- Keine stabile Anbindung an hepatol

Derzeit (leider) keine Therapie möglich

Individualisierte Therapie der chronischen Hepatitis C bei PWID

Patienten mit sehr guter Compliance:

- Gute „soziale Integration“
- Keine relevante psychiatrische Comorbidität
- Keine oder nur gelegentliche „kontrollierte“ Rückfälle, kein (relevanter) Beikonsum
- Problemlose Anbindung an ein hepa

Therapie an einem hepatologischen Zentrum

Patienten mit „Borderline-Compliance“:

- Grenzwertige Compliance
- Meist arbeitslos, keine eigene Wohnung, keine stabile Beziehung, Hafterfahrung
- Gelegentliche Rückfälle bzw. Beikonsum
- Meist psychiatrische Comorbidität, K
- → Chronische Hepatitis C bisher ni
- Keine stabile Anbindung an ein hep
- Aber: Exzellente Compliance, was die tägliche Einnahme der Substitutionstherapie in Apotheke oder low-threshold facility betrifft

„Direct observed therapy“ gemeinsam mit OST an einer „low-threshold drug treatment facility“

Patienten mit extrem schlechter Compliance:

- Keine ausreichende Motivation zur Therapie
- Keine stabile Anbindung an hepatol

Derzeit (leider) keine Therapie möglich

Individualisierte Therapie der chronischen Hepatitis C bei PWID

Patienten mit „Borderline-Compliance“ – soziale Situation (n=22):

- 32% in Übergangswohnheim bzw. Notschlafstelle
  14% in Betreutem Wohnen
  9% bei den Eltern
  46% in eigener Wohnung
- nur 32% der Pat. leben in einer Beziehung
- 82% sind ohne Beschäftigung,
  9% sind geringfügig beschäftig
  nur 2 Pat. (9%) sind vollzeitbeschäftigt
- 55% beziehen AMS-Geld/BMS/Notstandshilfe
  9% in Grundversorgung
  18% haben gar kein Einkommen
- über ein Viertel (27%) hat einen unsicheren Aufenthaltsstatus
- 68% haben Hafterfahrung

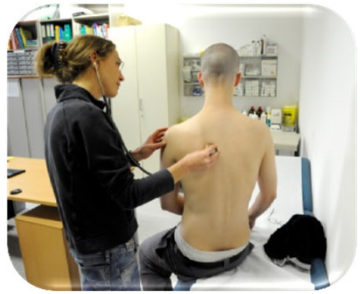
Das „Wiener Modell“ – Kooperation mehrerer Zentren:

• **Wilhelminenspital**	Stephan Moser Enisa Gutic Michael Gschwantler
• **Suchthilfe Wien**	Angelika Schütz Katharina Marchart Sabrina Ambrosch Hans Haltmayer
• **Dialog**	Doris Kalchbrenner Gerhard Rechberger

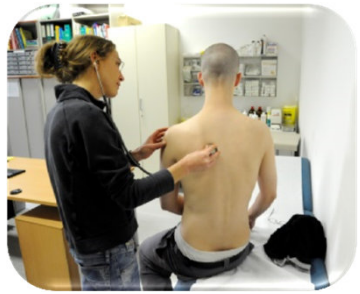
Ambulatorium Suchthilfe Wien:

Angebote und Leistungen

- Allgemeinmedizinische Behandlung
- Suchtmedizinische Behandlung
- Substitutionsbehandlung (per Rezept & direkte Abgabe)
- Hepatitis B/C – Testung, HIV-Testung/Immunstatus
- Impfung (Hepatitis A/B, Grippe, Tetanus, Pneumokokken)
- Psychiatrische Behandlung
- Internistische Behandlung: HIV/AIDS, Pulmologie, Kardiologie
- Hepatitis-Ambulanz in Kooperation mit der 4.Medizinischen Abteilung, Wilhelminenspital, unter Prim. Univ.Prof. Dr. Michael Gschwantler
- Gynäkologische Untersuchung/Behandlung
- Suchtmedizinische Hilfe bei Problemen am Wochenende und an Feiertagen
- Tageszentrum, Sozialräume
- Notschlafstelle (26 Betten)
- Spritzen- und Nadeltausch (24 Stunden)



„Alles unter einem Dach“ – niedrigschwelliger Zugang zu:



- AllgemeinmedizinerInnen
- FA für Pulmologie (HIV/AIDS)
- FÄ für Innere Medizin (Kardiologie)
- FÄ für Psychiatrie
- FÄ für Gynäkologie
- Dipl. SozialarbeiterInnen
- Dipl. Krankenpflegerinnnen
- FA für Gastroenterologie/Hepatologie

- Ärztliche Akutversorgung am Sa/So/F

Therapie mit modernen DAAs im Zentrum Suchthilfe Wien

Kriterien für eine „optimale“ Therapie bei PWID mit „Borderline-Compliance“

- SVR12 von 100%
- Keine Nebenwirkungen
- Einmal tägliche Einnahme
- Keine Drug-drug interactions

„Direct observed therapy“
Nachteile der einzelnen Regime

- Sofosbuvir + Ribavirin (GT2/3)
- Sofosbuvir + Simeprevir (± Ribavirin)(GT1/4)
- Sofosbuvir + Daclatasvir (± Ribavirin)(GT1/2/3/4)
- Sofosbuvir + Ledipasvir (± Ribavirin)(GT1/(3)/4)
- Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir (± Ribavirin)(GT1)
- Paritaprevir + Ombitasvir + Ribavirin (GT4)

„Direct observed therapy“
Nachteile der einzelnen Regime

- Sofosbuvir + Ribavirin (GT2/3)

  Nebenwirkungen von Ribavirin, 2 x tgl. Einnahme
- Sofosbuvir + Simeprevir (± Ribavirin)(GT1/4)
- Sofosbuvir + Daclatasvir (± Ribavirin)(GT1/2/3/4)
- Sofosbuvir + Ledipasvir (± Ribavirin)(GT1/(3)/4)
- Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir (± Ribavirin)(GT1)
- Paritaprevir + Ombitasvir + Ribavirin (GT4)

„Direct observed therapy“
Nachteile der einzelnen Regime

- Sofosbuvir + Ribavirin (GT2/3)
  Nebenwirkungen von Ribavirin, 2 x tgl. Einnahme
- Sofosbuvir + Simeprevir (± Ribavirin)(GT1/4)
  nicht refundiert
- Sofosbuvir + Daclatasvir (± Ribavirin)(GT1/2/3/4)
- Sofosbuvir + Ledipasvir (± Ribavirin)(GT1/(3)/4)
- Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir (± Ribavirin)(GT1)
- Paritaprevir + Ombitasvir + Ribavirin (GT4)

„Direct observed therapy“
Nachteile der einzelnen Regime

- Sofosbuvir + Ribavirin (GT2/3)

  Nebenwirkungen von Ribavirin, 2 x tgl. Einnahme
- Sofosbuvir + Simeprevir (± Ribavirin)(GT1/4)

  nicht refundiert
- Sofosbuvir + Daclatasvir (± Ribavirin)(GT1/2/3/4)

  nicht refundiert
- Sofosbuvir + Ledipasvir (± Ribavirin)(GT1/(3)/4)

- Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir (± Ribavirin)(GT1)

- Paritaprevir + Ombitasvir + Ribavirin (GT4)

„Direct observed therapy“
Nachteile der einzelnen Regime

- Sofosbuvir + Ribavirin (GT2/3)

  Nebenwirkungen von Ribavirin, 2 x tgl. Einnahme
- Sofosbuvir + Simeprevir (± Ribavirin)(GT1/4)

  nicht refundiert
- Sofosbuvir + Daclatasvir (± Ribavirin)(GT1/2/3/4)

  nicht refundiert
- Sofosbuvir + Ledipasvir (± Ribavirin)(GT1/(3)/4)

- Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir (± Ribavirin)(GT1)

  2 x tgl. Einnahme, Drug-drug interactions
- Paritaprevir + Ombitasvir + Ribavirin (GT4)

„Direct observed therapy“
Nachteile der einzelnen Regime

- Sofosbuvir + Ribavirin (GT2/3)
  Nebenwirkungen von Ribavirin, 2 x tgl. Einnahme
- Sofosbuvir + Simeprevir (± Ribavirin)(GT1/4)
  nicht refundiert
- Sofosbuvir + Daclatasvir (± Ribavirin)(GT1/2/3/4)
  nicht refundiert
- Sofosbuvir + Ledipasvir (± Ribavirin)(GT1/(3)/4)

- Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir (± Ribavirin)(GT1)
  2 x tgl. Einnahme, Drug-drug interactions
- Paritaprevir + Ombitasvir + Ribavirin (GT4)
  Nebenwirkungen von Ribavirin, 2 x tgl. Einnahme

„Direct observed therapy“
Nachteile der einzelnen Regime

- Sofosbuvir + Ribavirin (GT2/3)
  Nebenwirkungen von Ribavirin, 2 x tgl. Einnahme
- Sofosbuvir + Simeprevir (± Ribavirin)(GT1/4)
  nicht refundiert
- Sofosbuvir + Daclatasvir (± Ribavirin)(GT1/2/3/4)
  nicht refundiert
- Sofosbuvir + Ledipasvir (± Ribavirin)(GT1/(3)/4)
  ideal
- Paritaprevir + Ombitasvir + Dasabuvir (± Ribavirin)(GT1)
  2 x tgl. Einnahme, Drug-drug interactions
- Paritaprevir + Ombitasvir + Ribavirin (GT4)
  Nebenwirkungen von Ribavirin, 2 x tgl. Einnahme

Therapie mit modernen DAAs im Zentrum Suchthilfe Wien

Therapiert werden 2 Kohorten von Patienten:

Kohorte 1 – nicht interventionelle Studie (unterstützt von Gilead)

- Genotyp 1
- Therapienaiv
- Keine Zirrhose
- Keine HIV- oder HBV-Coinfektion

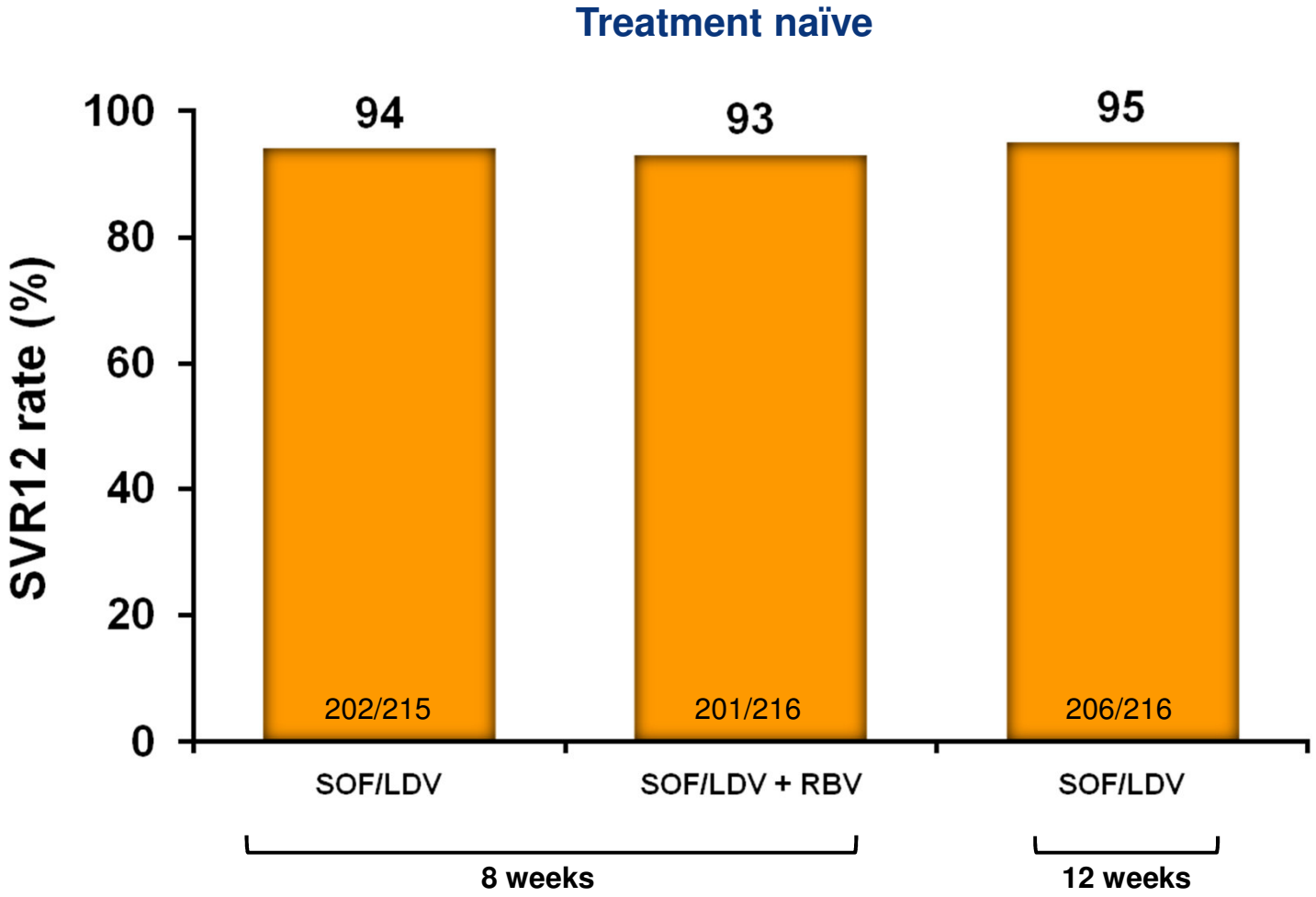
SOF/LDV ± RBV: ION-3 – baseline demographics and disease characteristics

- GT1 treatment-naïve patients without cirrhosis

Treatment duration	8 Weeks		12 Weeks
	SOF/LDV N=215	SOF/LDV + RBV N=216	SOF/LDV N=216
Mean age, years (range)	53 (22–75)	51 (27–71)	53 (20–71)
Male, n (%)	130 (61)	117 (54)	128 (59)
Black, n (%)	45 (21)	36 (17)	42 (19)
Hispanic, n (%)	13 (6)	12 (6)	14 (7)
Mean BMI, kg/m^2 (range)	28 (18–43)	28 (18–56)	28 (19–45)
IL28B CC, n (%)	56 (26)	60 (28)	56 (26)
Genotype 1a, n (%)	171 (80)	172 (80)	172 (80)
Mean HCV RNA, $\log_{10}$ IU/mL (range)	6.5 (1.4–7.8)	6.4 (3.9–7.7)	6.4 (2.3–7.8)
HCV RNA ≥800,000 IU/mL	181 (84)	171 (79)	172 (80)
Fibrosis score, n(%)	156 (73)	116 (63)	156 (72)
F0-F2	127 (59)	108 (50)	127 (59)
F3	28 (13)	28 (13)	29 (13)

Kowdley KV, et al. N Engl J Med. 2014 [epub ahead of print]

SOF/LDV ± RBV: ION-3 SVR12 rates treatment naïve non-cirrhotic patients



Cirrhosis defined as one of:
(1) Liver biopsy showing cirrhosis (e.g., Metavir score = 4 or Ishak score ≥ 5)
(2) FibroTest® score of > 0.75 AND an APRI >2 during screening
In the absence of a definitive diagnosis by the above, a liver biopsy is required

Kowdley KV, et al. N Engl J Med. 2014 [epub ahead of print]

Therapie mit modernen DAAs im Zentrum Suchthilfe Wien

Therapiert werden 2 Kohorten von Patienten:

Kohorte 1 – nicht interventionelle Studie (unterstützt von Gilead)

- Genotyp 1
- Therapienaiv
- Keine Zirrhose
- Keine HIV- oder HBV-Coinfektion

Kohorte 2 – Therapie über Krankenkassa

- Alle Genotypen
- Mindestens Fibrose 2, auch Zirrhose erlaubt
- Therapie abhängig von Genotyp, Fibrosestadium, HIV-Status, Vortherapie und Erstattungsrichtlinien der Krankenkassen

Interferon-freie HCV-Therapie
Suchthilfe Wien - Ablauf

- Hepatitisambulanz Suchthilfe Wien (wöchentlich)
- Fibroscan (Labor und OB-Sonographie) über Wilhelminenspital
- Besprechung der Therapieoptionen in Hepatitisambulanz Suchthilfe Wien
- Verlegung der täglichen Abgabe der Substitutionstherapie in Suchthilfe Wien für Dauer der HCV-Therapie
- Interferonfreie HCV-Therapie als „Direct observed therapy“ (gemeinsam mit Substitutionstherapie) in Suchthilfe Wien
- Laborkontrollen während HCV-Therapie in Suchthilfe Wien

Therapie mit modernen DAAs im Zentrum Suchthilfe Wien

Therapiert werden 2 Kohorten v

Kohorte 1 – nicht interventior

- Genotyp 1
- Therapienaiv
- Keine Zirrhose

Kohorte 2 – Therapie über Kr

- Alle Genotypen
- Mindestens Fibrose 2, auch Z

Therapiebeginn:

48 Patienten
- 30 Patienten in Kohorte 1
- 18 Patienten in Kohorte 2

Mittleres Alter ± SD: 39,2 ± 9,8 Jahre

Geschlecht:
- m/w: 37/11

Genotyp (GT):
- GT1: n = 37
- GT3: n = 10
- GT4: n = 1

Leberzirrhose:
- n = 12

HIV-Koinfektion:
- n = 4

Therapie mit modernen DAAs im Zentrum Suchthilfe Wien Compliance

- Von bisher 3.085 geplanten Visiten zur Einnahme der antiviralen Therapie gemeinsam mit der Opioid-Substitutionstherapie wurden 3.084 Visiten von den Patienten wahrgenommen (3.084/3.085 = 99.968%).
- Bisher wurde nur eine Visite von den 48 Patienten versäumt (1/3.085 = 0,032%).

Patient Number	Age (years)	Sex	Genotype	HIV-coinfection	Fibrosis stage	Treatment	Treatment duration (weeks)	Outcome
1	41	female	3	no	F4	sofosbuvir/ daclatasvir	24	SVR12
2	46	male	3	yes	F4	sofosbuvir/ daclatasvir	24	SVR12
3	37	male	3	no	F4	sofosbuvir/daclatasvir	24	SVR12
4	48	male	1b	yes	F3	sofosbuvir/ledipasvir	12	SVR12
5	32	male	1a	no	F4	sofosbuvir/ledipasvir	12	SVR12
6	31	male	1a	yes	F4	sofosbuvir/ledipasvir	12	SVR12
7	40	male	3	no	F3	sofosbuvir/ daclatasvir	12	SVR12
8	30	male	4	no	F2	AbbVie 2D + Ribavirin	12	SVR12
9	45	male	1a	no	F4	sofosbuvir/ledipasvir	12	SVR12
10	46	male	1b	no	F0/F1	sofosbuvir/ledipasvir	8	SVR12
11	46	male	1b	no	F0/F1	sofosbuvir/ledipasvir	8	SVR12
12	43	male	1a	no	F3	sofosbuvir/ledipasvir	8	SVR12
13	39	male	1a	no	F2	sofosbuvir/ledipasvir	8	SVR12
14	44	male	1a	no	F2	sofosbuvir/ledipasvir	8	SVR12
15	34	female	1a	no	F0/F1	sofosbuvir/ledipasvir	8	SVR12
16	53	male	1a	no	F3	sofosbuvir/ledipasvir	8	SVR12
17	29	male	1a	no	F0/F1	sofosbuvir/ledipasvir	8	SVR12
18	52	male	1a	no	F2	sofosbuvir/ledipasvir	8	SVR12

Therapie von Substitutionspatienten im Wilhelminenspital

- Rund 300 Patienten wurden mit modernen interferon-freien DAA-Regimen behandelt.
- 60/300 Patienten standen unter Opioid-Substitutionstherapie.
- Inzwischen haben 19/60 Patienten die Therapie und 12 Wochen follow-up abgeschlossen:
  - SVR12: 15/19 (79%)
  - Relapse: 1/19 (5%)
  - Lost to follow-up: 3/19 (16%)

Argumente für eine Therapie der chronischen Hepatitis C bei PWID mit „Borderline-Compliance“

- Vermeidung von Komplikationen der chronischen Hepatitis C (Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom)
- Compliance kann durch „Direct observed therapy“ optimiert werden (vgl. Ergebnisse bei HIV-Therapie)
- Vermeidung von Transmission
- Minimierung von Reinfektionen durch (weitgehend) gleichzeitige Therapie aller Patienten
- Gefühl der Wertschätzung durch das Ermöglichen einer sehr teuren und hoch-wirksamen antiviralen Therapie
- Auslösen eines Motivationsschubes zur Verbesserung der eigenen sozialen Situation (Arbeitssuche, Besuch von Kursen etc.) und zur Vermeidung von Risikoverhalten
- Eine erfolgreiche Therapie der chronischen Hepatitis C ist nicht nur für die Betroffenen von großem Wert, sondern auch für die Allgemeinheit, da eine Transmission von HCV verhindert wird

Take-Home Messages

- Durch das Konzept der „Direct observed therapy“ - d.h. tägliche Einnahme der antiviralen Therapie gemeinsam mit der Opioid-Substitutionstherapie unter Aufsicht eines Arztes oder einer Pflegeperson - kann der Outcome der antiviralen Therapie bei PWID mit „Borderline Compliance“ optimiert werden.