

Was Suchtmedizinerinnen und Suchtmediziner über das A,B,C,D,E der Virushepatitis wissen sollten



Mondsee, 7. Mai 2023
Michael Gschwantler, Klinik Ottakring

Acknowledgment:

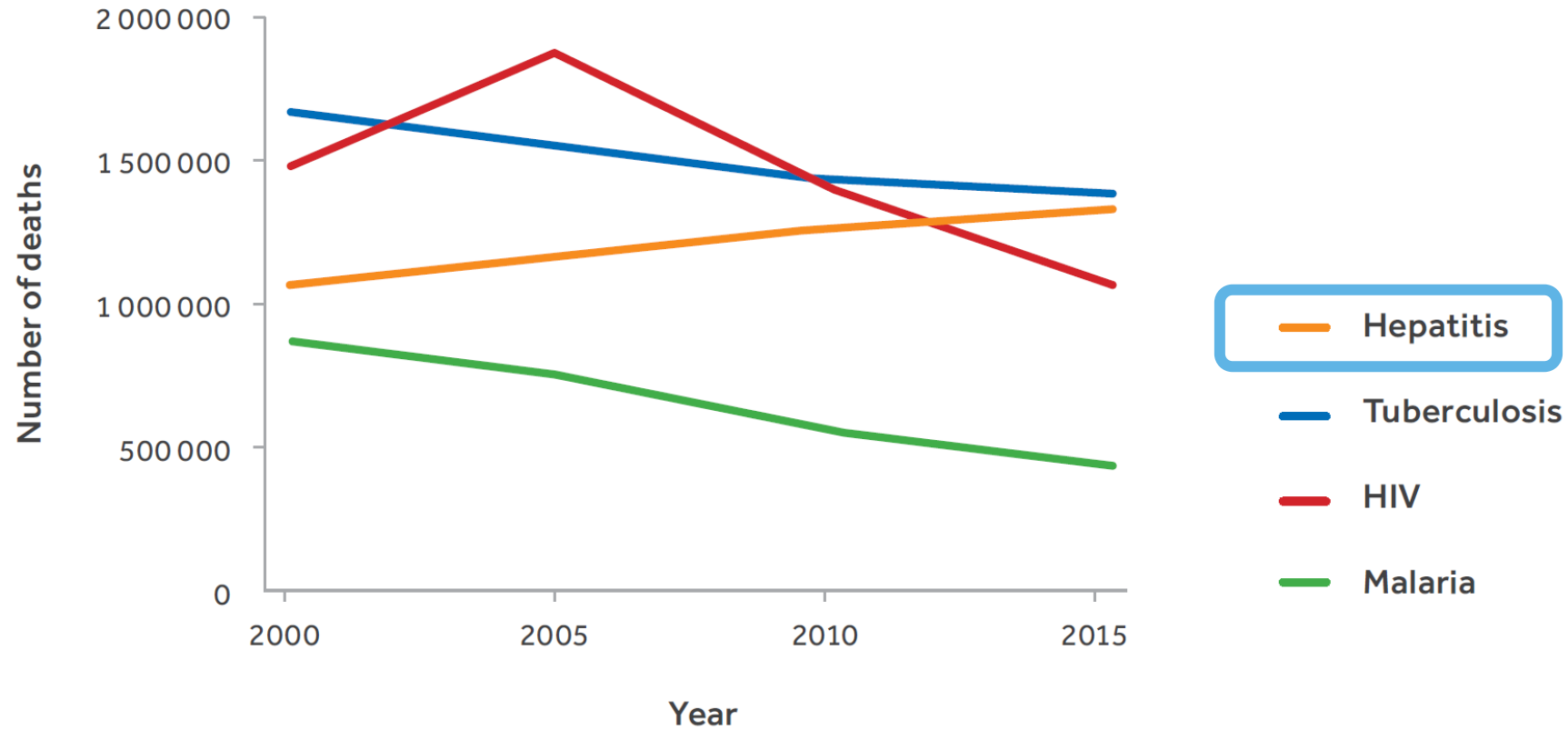
Vielen Dank für die Überlassung von Slides an:

- Dr. Caroline Schwarz
- Dr. David Bauer

Virushepatitiden - Erreger

- **„Klassische“ Hepatitisviren:**
 - Hepatitis A Virus (HAV)
 - Hepatitis B Virus (HBV)
 - Hepatitis C Virus (HCV)
 - Hepatitis D Virus (HDV)
 - Hepatitis E Virus (HEV)
 - (Hepatitis G Virus)
- **Erreger systemischer Virusinfektionen, die auch die Leber betreffen können:**
 - Zytomegalievirus
 - EBV
 - Herpes simplex
 - SARS CoV-2
 - (Coxsackie A und B, Echoviren, Adenoviren, Rötelnvirus, Masernvirus)
- **„Exotische“ Hepatitisviren:**
 - Gelbfiebervirus, Lassavirus, Arenaviren, Marburgvirus, Ebolavirus,
 - Rift-Valley Virus und andere Bunyaviren

Das Problem



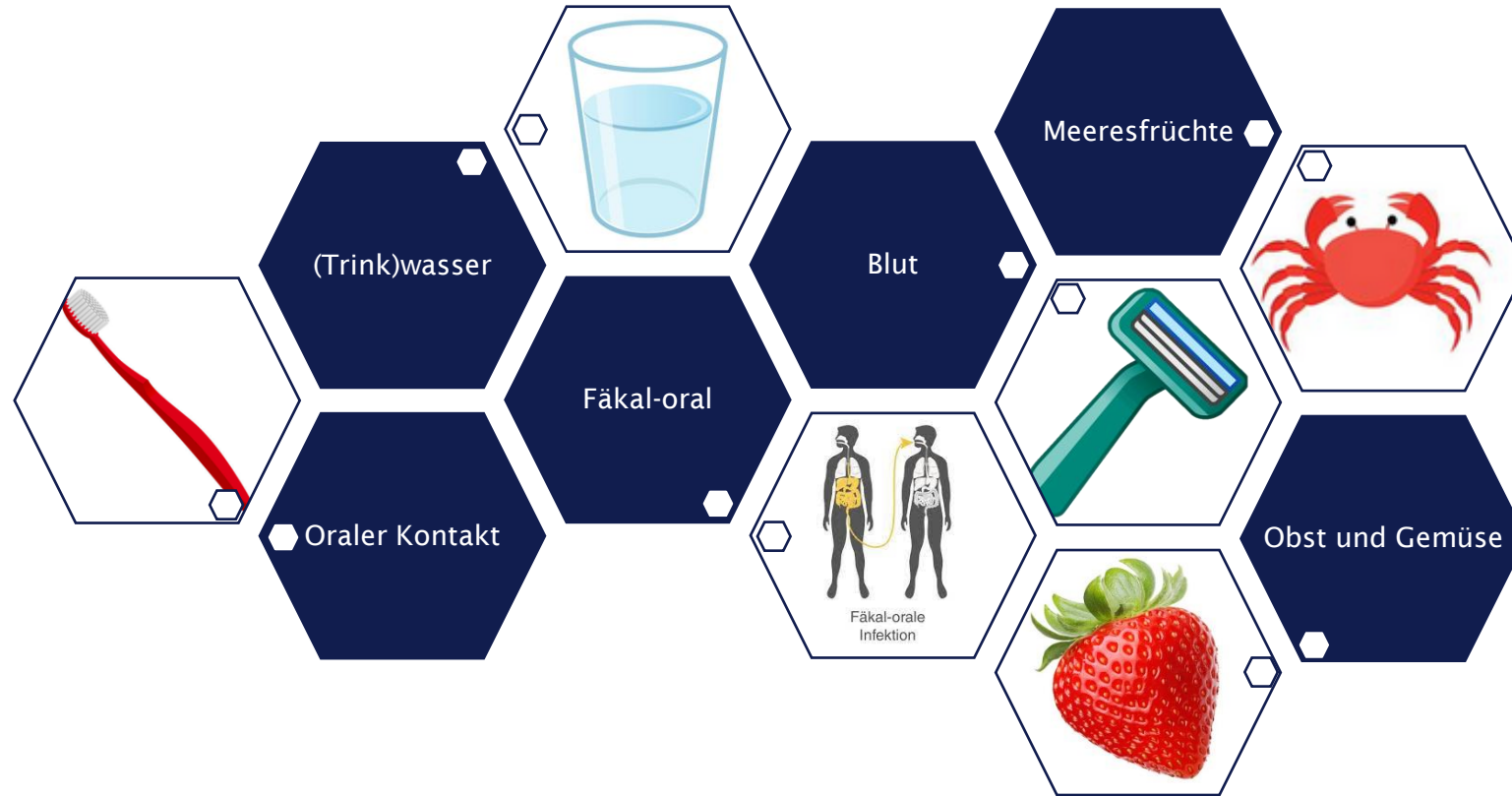
Mortalität durch virale Hepatitis steigt weiter an!

Hepatitis A

Hepatitis A

- Übertragung

Hoch ansteckend



Selten: IVDA, Transfusionen, Sexuell

Risiko: Reisen in low-income, tropisch Länder

Hepatitis A

- Klinik



Kinder:
Meist asymptomatisch

Erwachsene:
70% Hepatomegalie & Ikterus



Inkubationszeit:
15 - 49 Tage (Ø 30 Tage)

Diagnostik:
HAV IgM

Hepatitis A - Klinik

Selbstlimitierend

Ausnahme: Immunsupprimierte und/oder präexistente Leberschädigung

10% Biphasischer oder relapsierender Verlauf,
Fulminante HAV sehr selten

Letalität

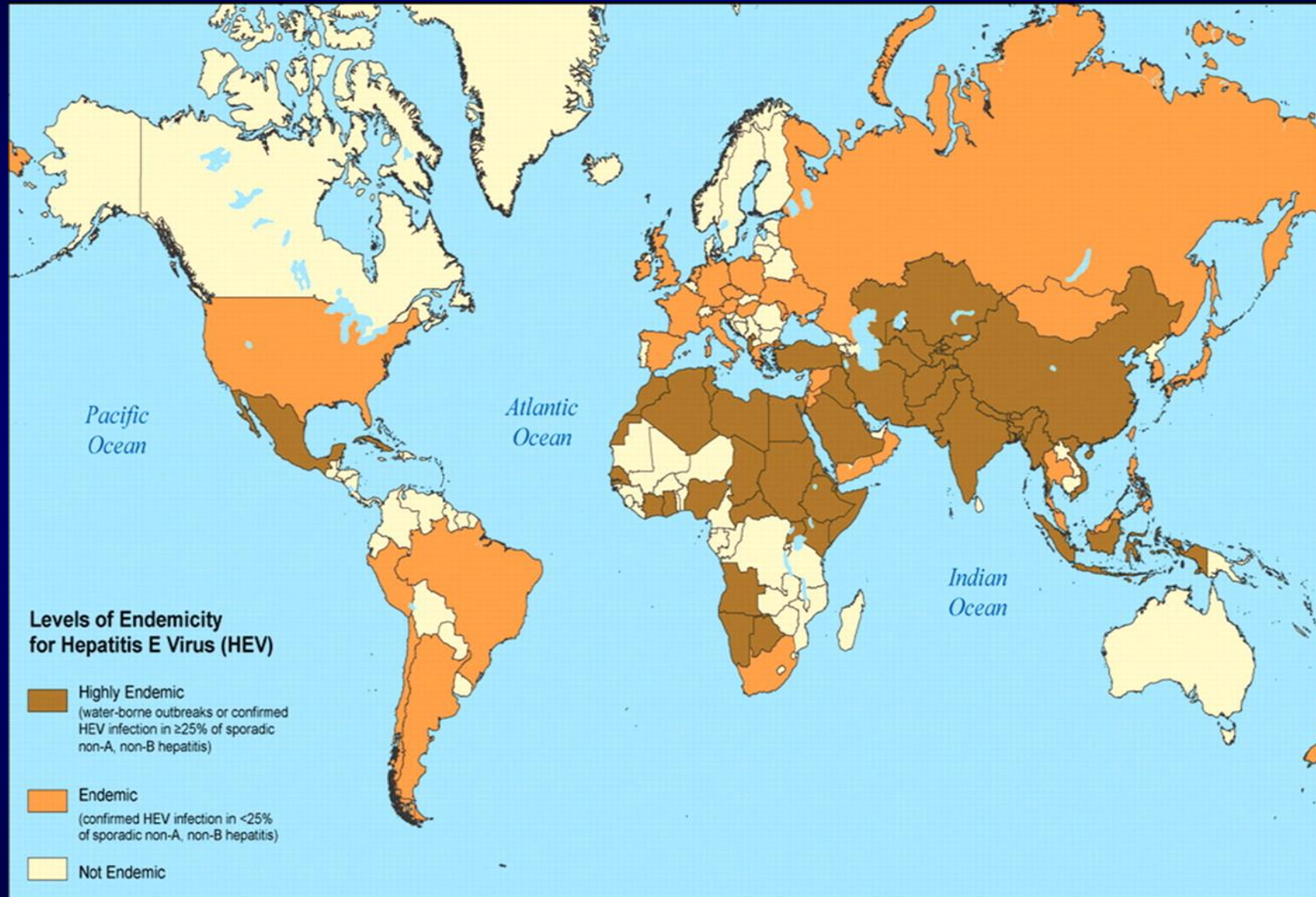
Kinder	15-39 Jahre	≥ 40 Jahre
0.1%	0.4%;	1.1%

Impfen, Impfen, Impfen!

Impfen, Impfen, Impfen!

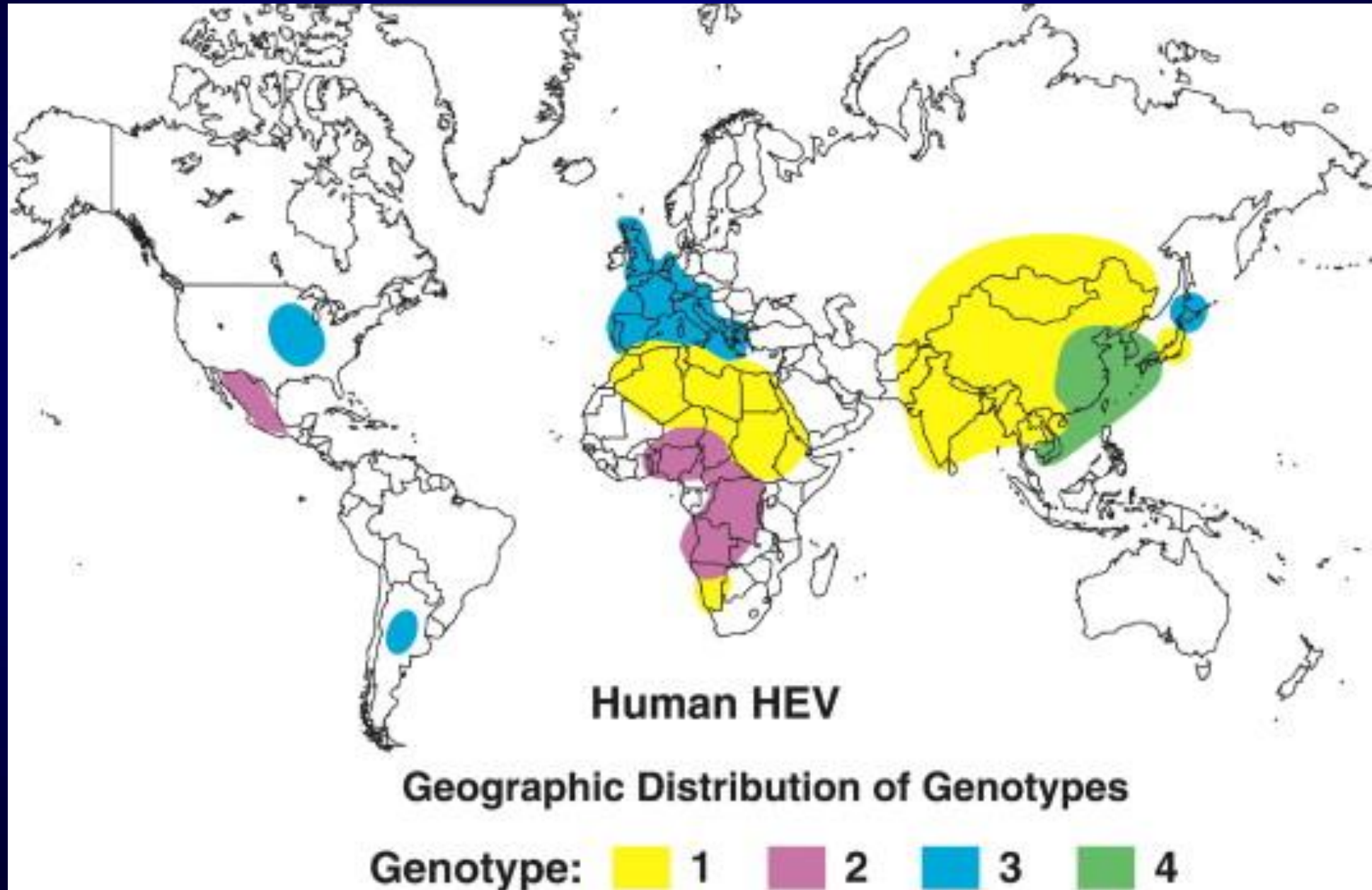
Hepatitis E

Worldwide distribution of hepatitis E virus in 2008.



Hughes J M et al. Clin Infect Dis. 2010;51:328-334
2010 by the Infectious Diseases Society of America

HEV Genotypen: geographische Verteilung: unterschiedliche Verteilung der einzelnen Genotypen des HEV



Übertragung

1. fäkal-oral (v.a. kontaminiertes Wasser-Flutkatastrophen, Kriege, Flüchtlingslager) (Genotyp 1)
2. „Food-borne transmission“ (Schwein, Wild, Krustentiere ...) bzw. enger Kontakt mit bestimmten Tiergruppen (Zoonose)

GT 3

3. Parenteral (Endemiegebieten z.B Saudiarabien, Einzelfälle in Frankreich, England),

prospektive Studie (Indien): 3/22 (13,6%) post Transfusion HEV Infektion. Khuroo et al. Hepatitis E infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. J Gastroenterol Hepatol (2004) 19, 778-784

hohe Prävalenz von anti-HEV AK in Posttransfusions-Patienten, Pat. unter HD, chronische HCV (in endemischen Regionen)

4. Vertikal (materno-fetal transmission) GT 1

Verlauf einer Hepatitis E Infektion (breites klinisches Spektrum)

- Großteil der Infektionen verläuft asymptomatisch (v.a. Kinder)
- bei Symptomen: meist akut mit selbstlimitierendem Verlauf
- 1-4% fulminante Verläufe mit Leberversagen (v.a. bei vorbestehender Lebererkrankung)
- 20% akutes Leberversagen bei Schwangerschaft (Genotyp 1)
Ursache, Pathogenese unklar; erhöhte Rate an Totgeburten, Frühgeburten, erhöhte neonatale Sterberate. Geographische Unterschiede!!
- Chronische Verläufe (ersten Berichte 2008) bei immunsupprimierten Patienten (v.a. nach Organtransplantation)

Hepatitis E - Therapie

Therapie nur bei fulminantem
oder chronischem Verlauf

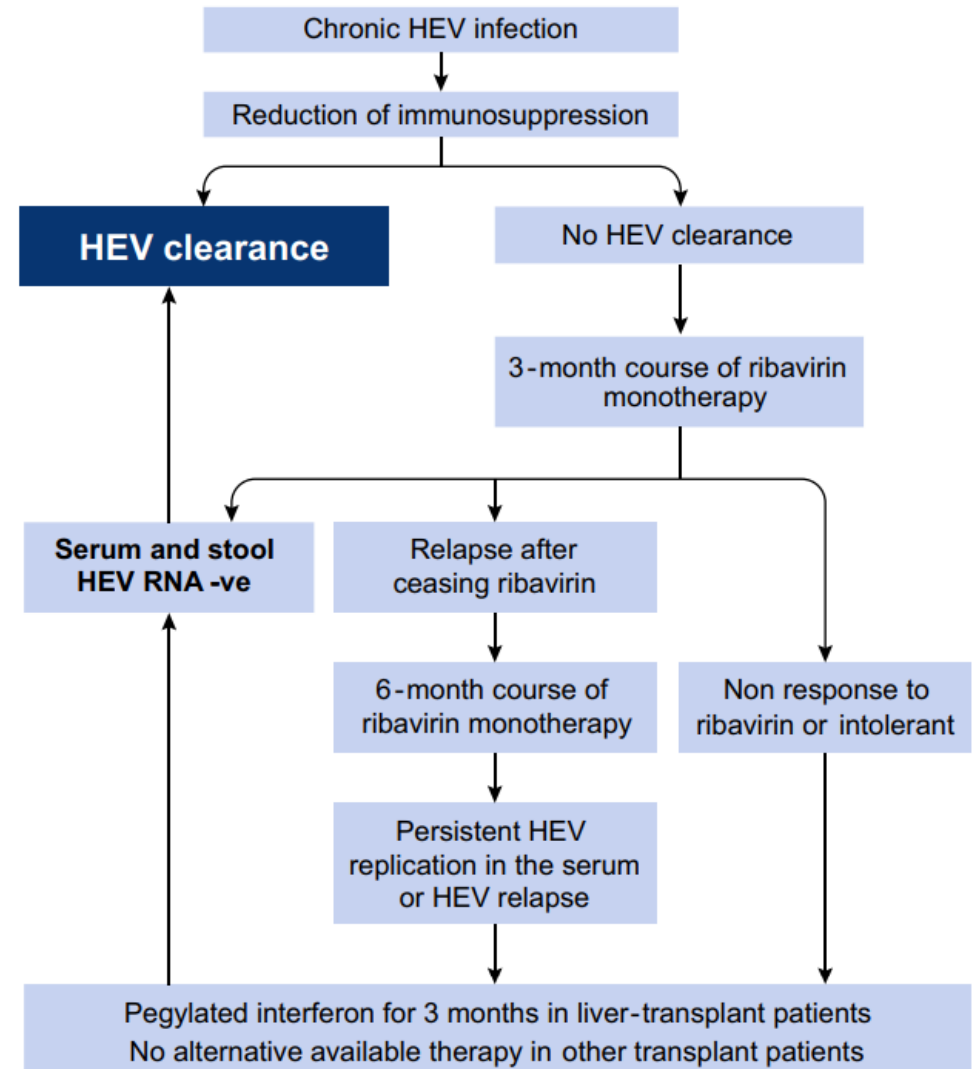
Ribavirin

1) Schwere/ Fulminante HEV

2) HEV-assoziiertes akut auf chronisches
Leberversagen

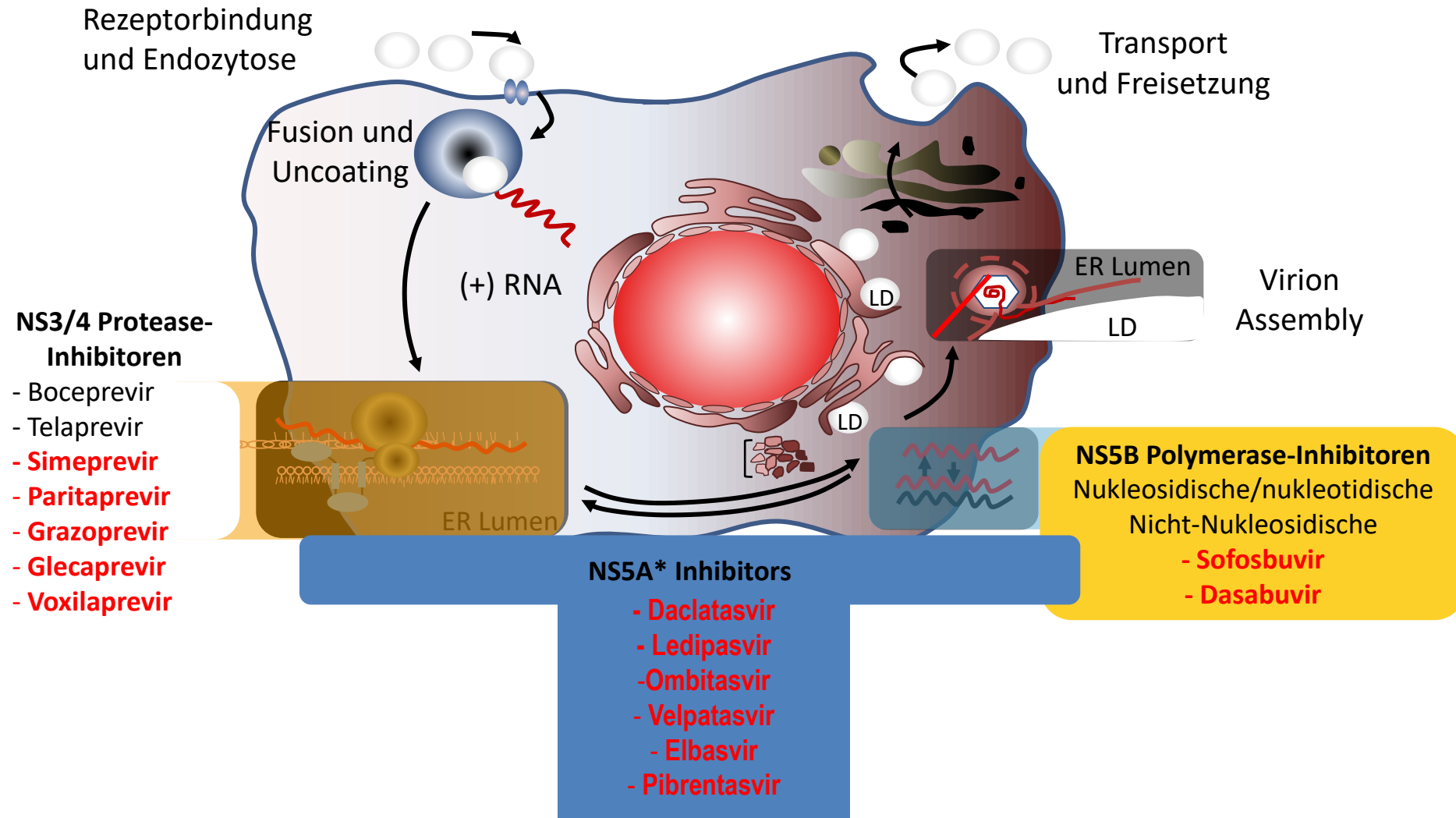
PEG-INF

Mögliche therapeutische Eskalation



Hepatitis C

HCV Lebenszyklus und mögliche Angriffspunkte neuer Virostatika



Towards the Elimination of Hepatitis B and C by 2030

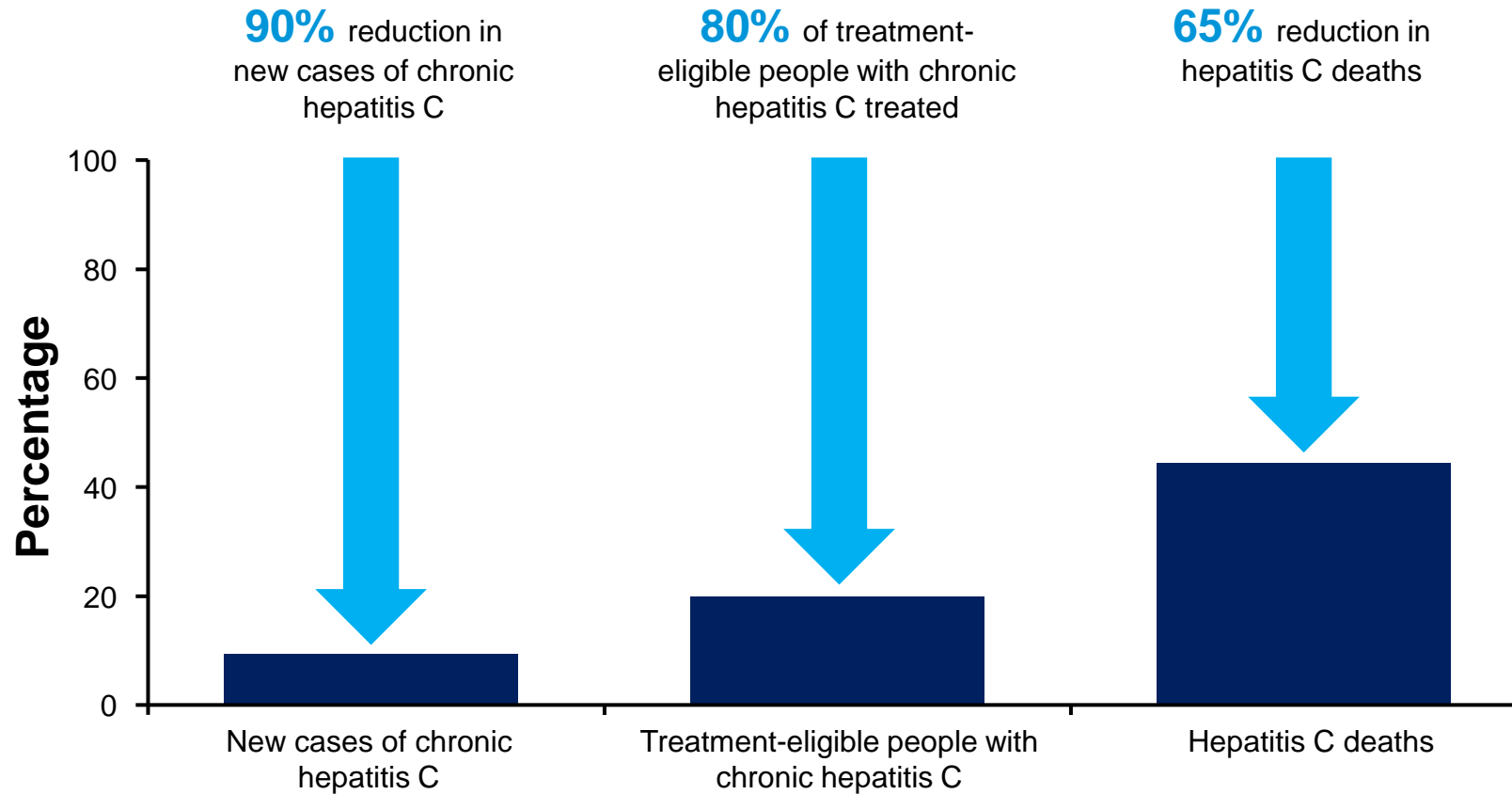
The draft WHO Global Hepatitis Strategy, 2016-2021
and global elimination targets



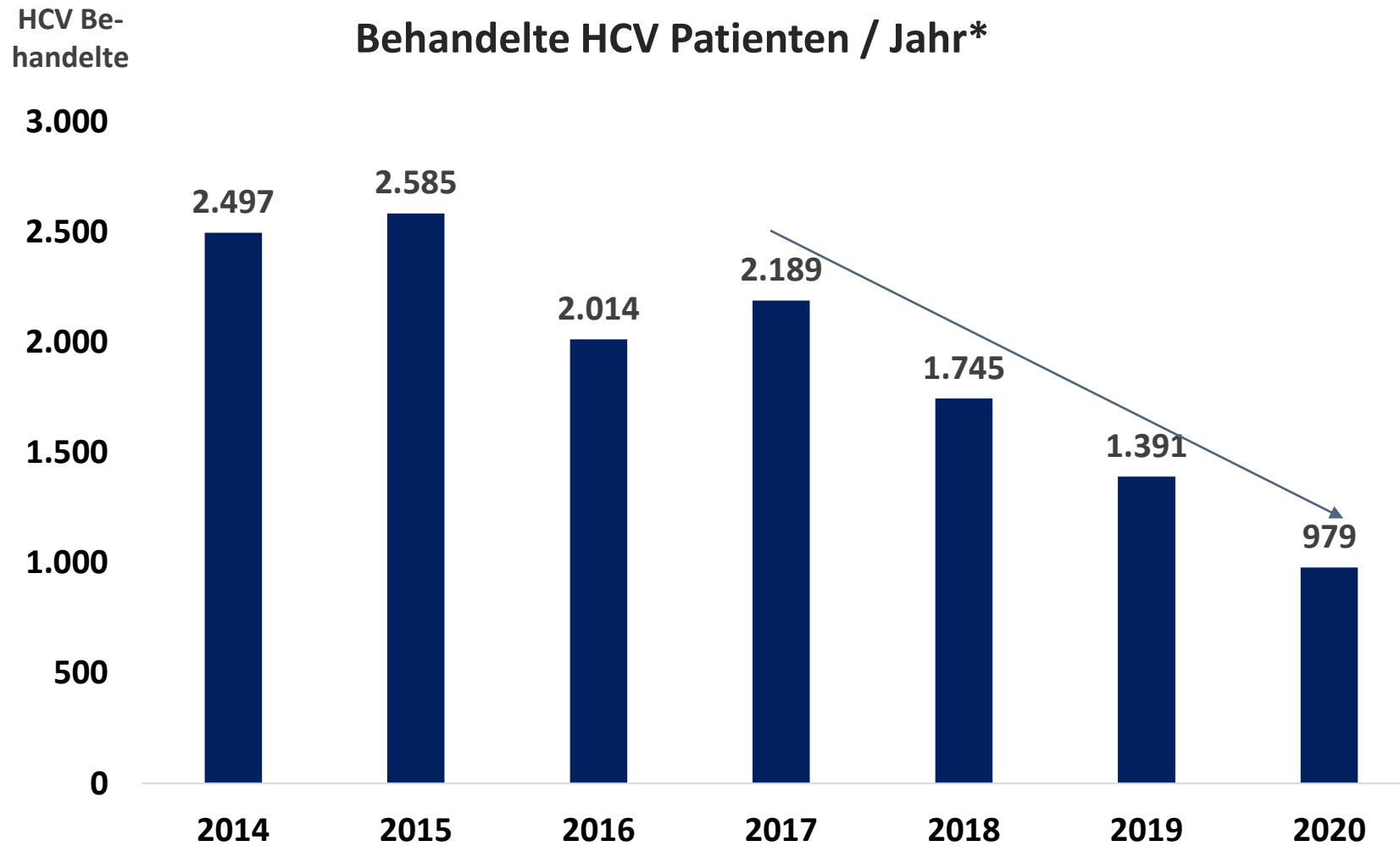
Elimination

- **Vision** *“A world where viral hepatitis transmission is stopped and everyone has access to safe, affordable and effective treatment and care”*
- Elimination as a **public health issue of concern** - remove sustained transmission, remove hepatitis as a leading cause of mortality:
 - Elimination and not eradication: **long wave of prevalence** will remain for decades

Ambitious global targets have been set by the WHO in order to control viral hepatitis by 2030



Starker Rückgang der HCV behandelten Patienten



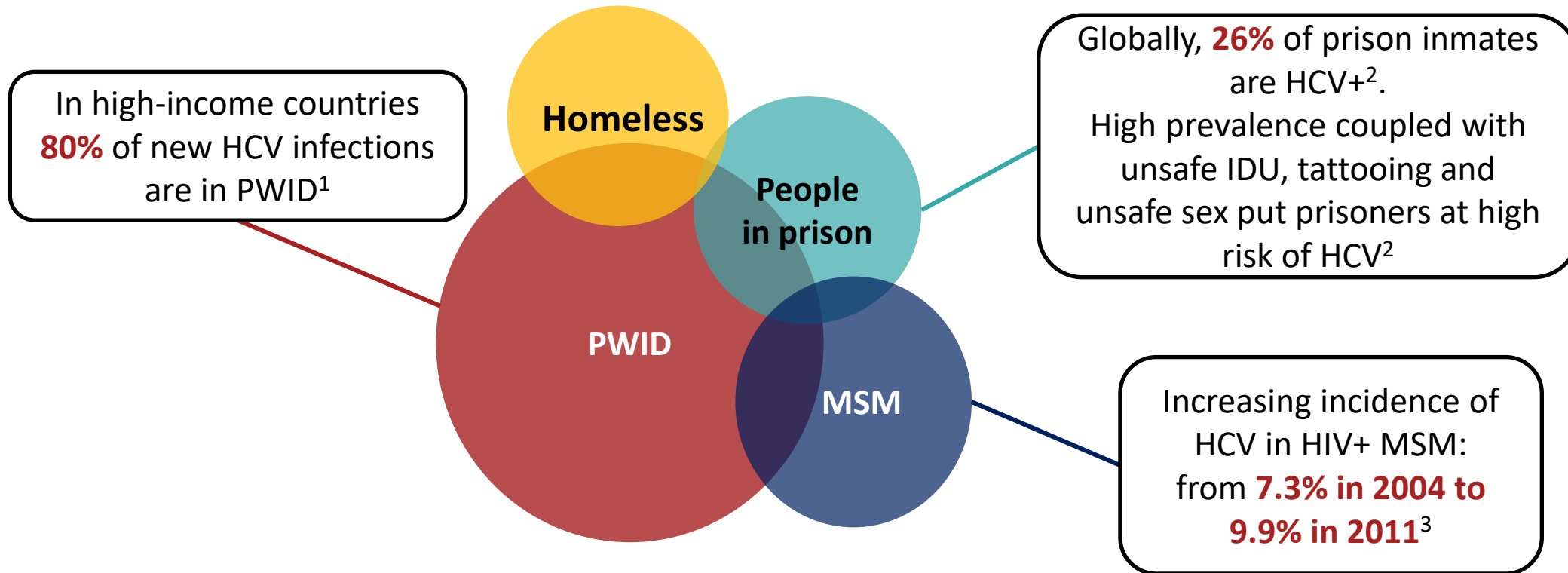
Quelle: *) Behandelte Patienten basierend auf der Umrechnung von österreichischen Marktdaten

Risiko für HCV? – Die 6 Fragen

- Bestehen erhöhte Leberwerte?
- Drogenkonsum derzeit oder in der Vergangenheit?
- Piercing oder Tattoos?
- Blutkonserven vor 1991?
- Hat jemand, der im selben Haushalt lebt, Hepatitis C?
- Gibt es einen Migrationshintergrund?

Wird eine der 6 Fragen mit „ja“ beantwortet, so ist das Risiko für das Vorliegen einer HCV-Infektion hoch

People who inject drugs, men who have sex with men, prisoners and homeless have the highest risk of infection



1. Grebely J, Dore GJ. Antiviral Res 2014;104:62–72;
2. Larney S, et al. Hepatology 2013;58:1215–24;
3. Martin N, et al. Clin Infect Dis 2016;62:1072–80

IDU: injecting drug use;
MSM: men with have sex with men;
PWID: people who inject drugs

DIE
FORTSCHRITTS
KOALITION *für*
Wien 

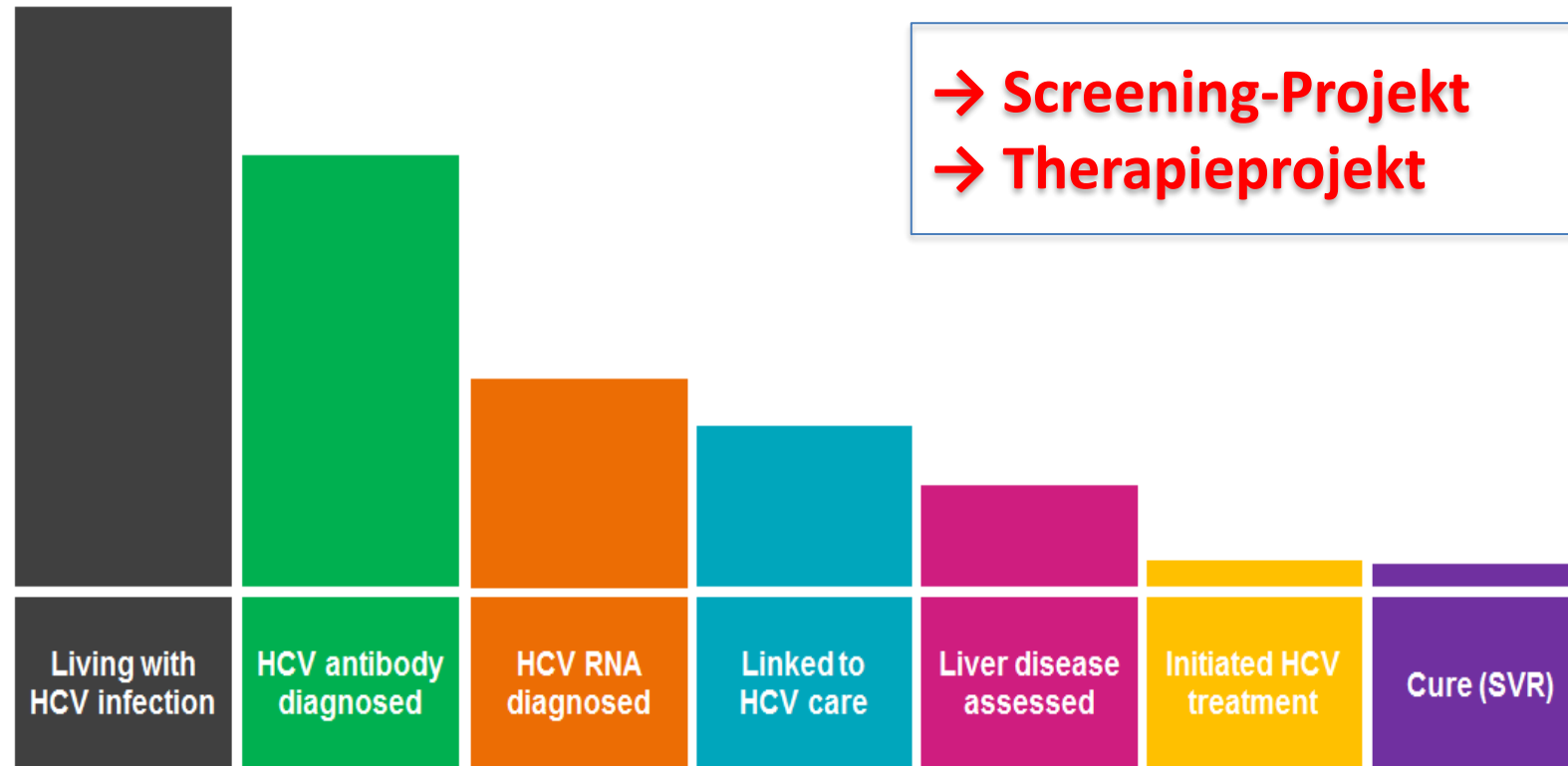
Sozial. Mutig. Nachhaltig. Menschlich. Modern.

PROJEKT „LET’S END HEPATITIS C IN VIENNA“

Wien unterstützt die von der WHO im Jahr 2016 verabschiedete Strategie zur Eliminierung viraler Hepatitiden und Reduktion der Neuinfektionen mit Hepatitis C um 90 %, um die Mortalität um 65 % zu verringern. Auch wenn es gegen das Hepatitis C Virus noch keinen Impfstoff gibt, ermöglicht der Einsatz moderner Medikamente bei über 90 % der Patient_innen eine Heilbehandlung.

- Mit dem Projekt „Let’s end Hepatitis C in Vienna“ leistet die Wiener Fortschrittskoalition einen Beitrag zur Erreichung dieser Ziele.

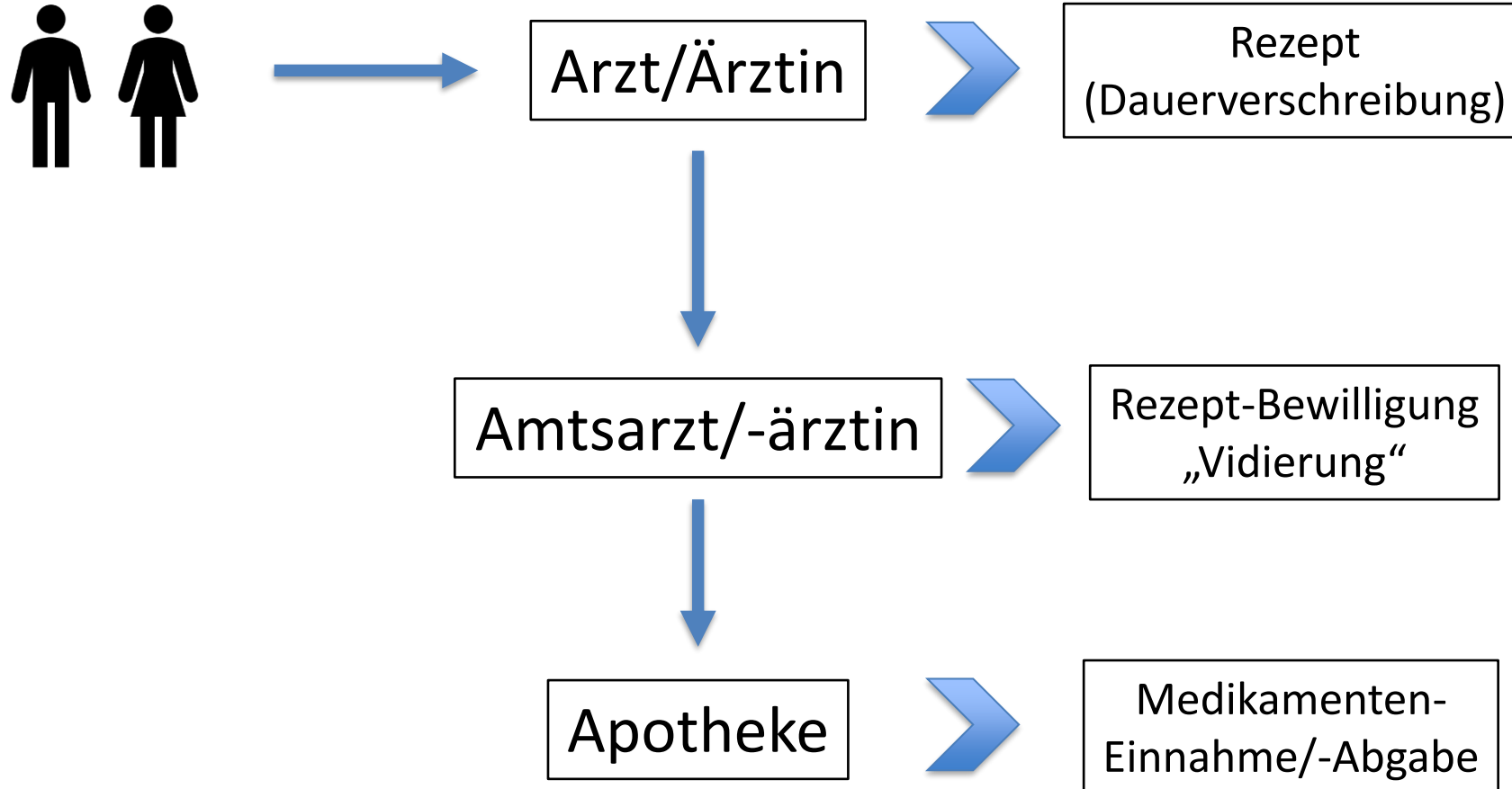
Patients are lost at all key stages of the HCV continuum of care How can simplification of HCV management make a difference?



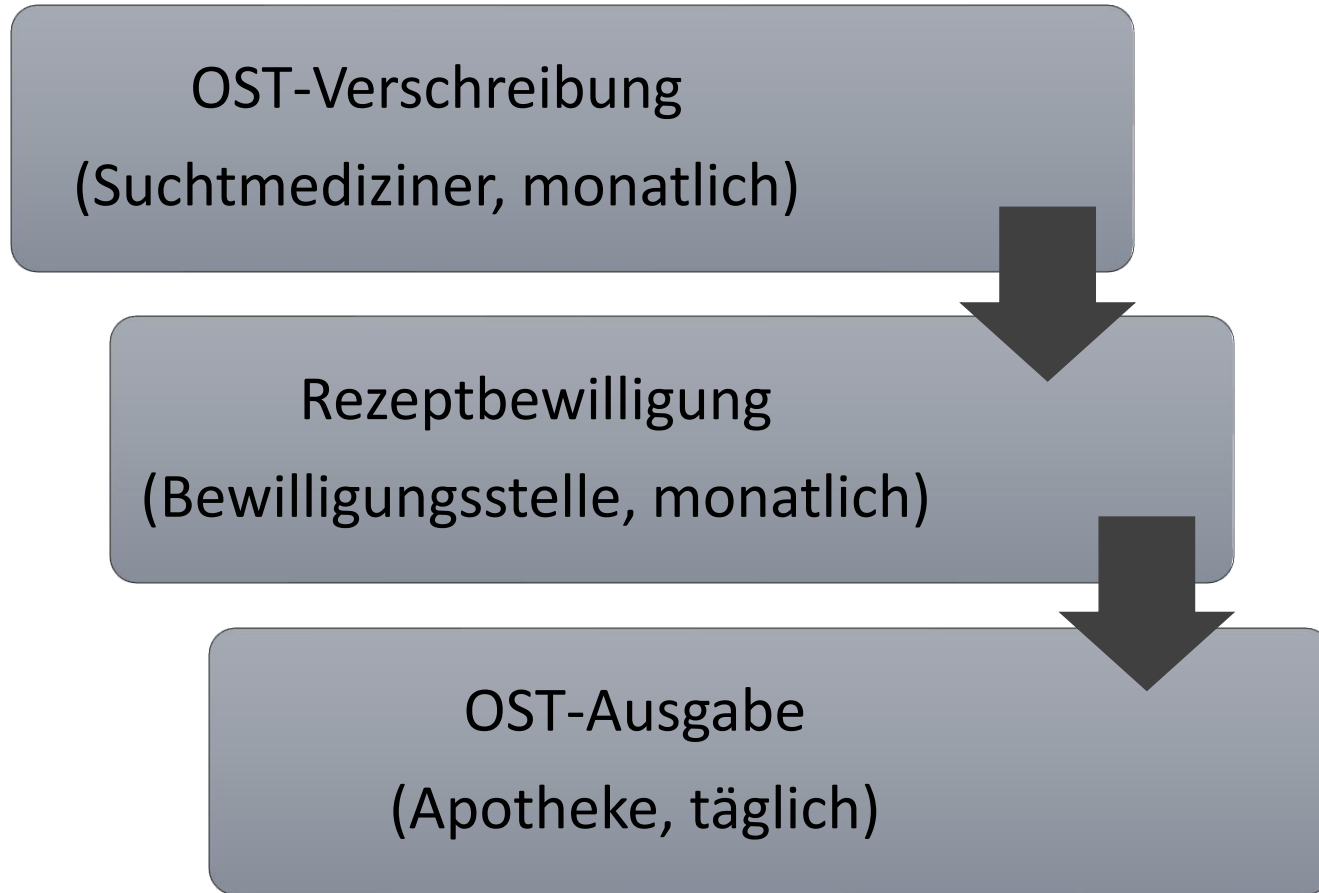
Adapted from Grebely J, et al. Int J Drug Policy 2015;26:893–8 and The European Union HCV Collaborators. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:325–36

This is a conceptual HCV care cascade. Care cascades vary according to region, setting and population.
SVR: sustained virological response

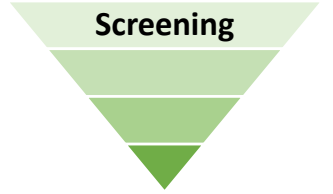
Ablauf der OST (regulär)



OST-Programm AUT



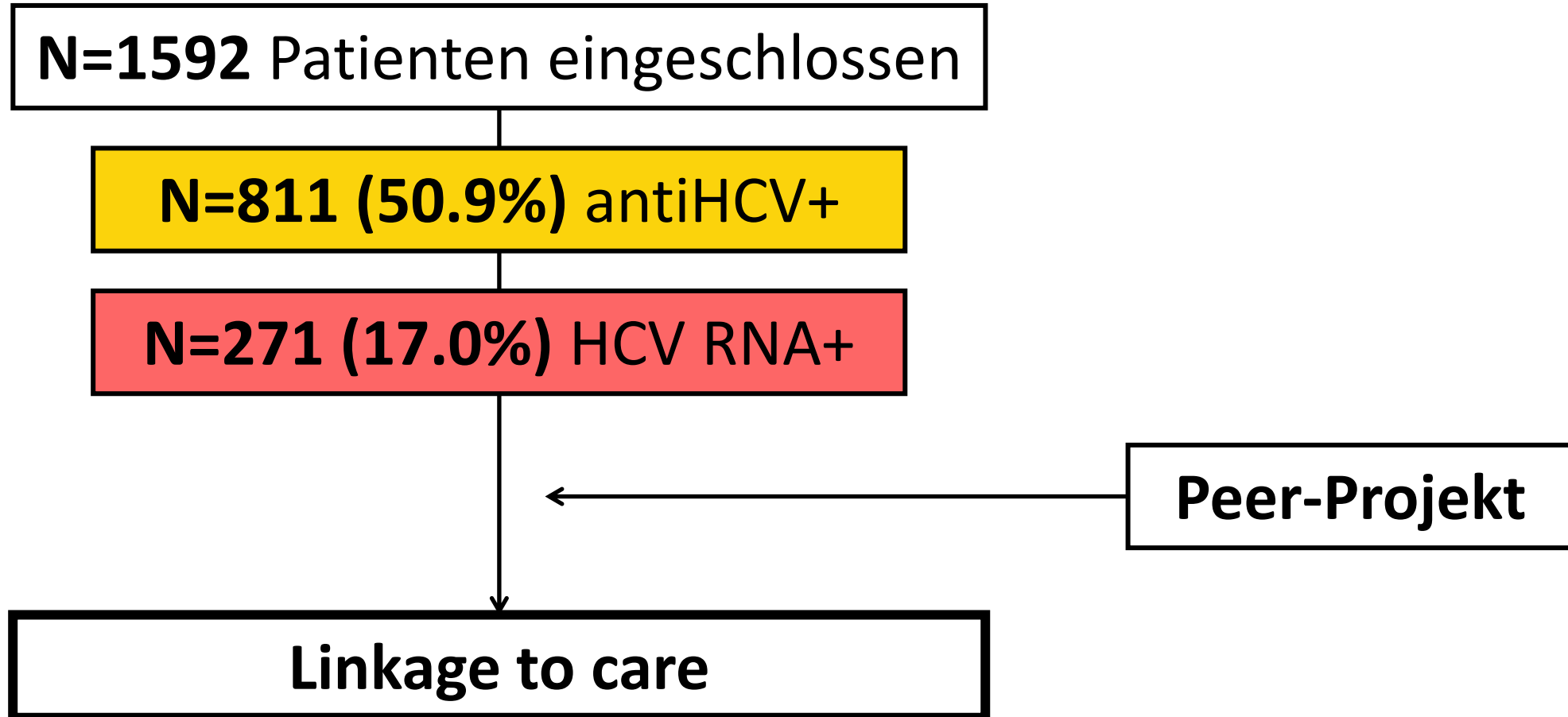
Projekttablauf



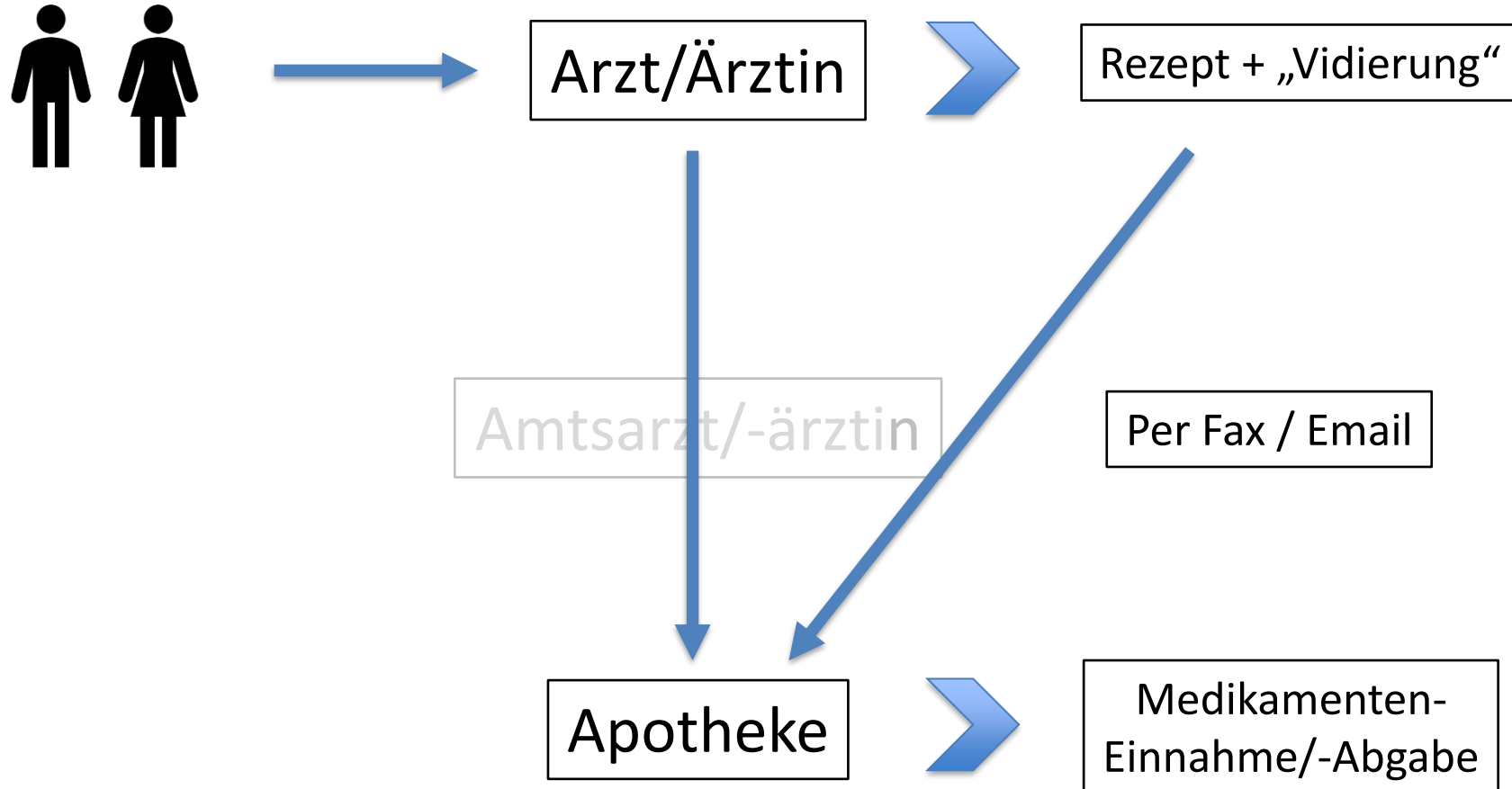
- HCV-Screening vor Ort an Bewilligungsstelle (OraQuick®)
- Bei antiHCV(+) → HCV-PCR (GeneXpert®)
- Bei Virämie → Therapieeinleitung (Suchthilfe/Klinik Ottakring)



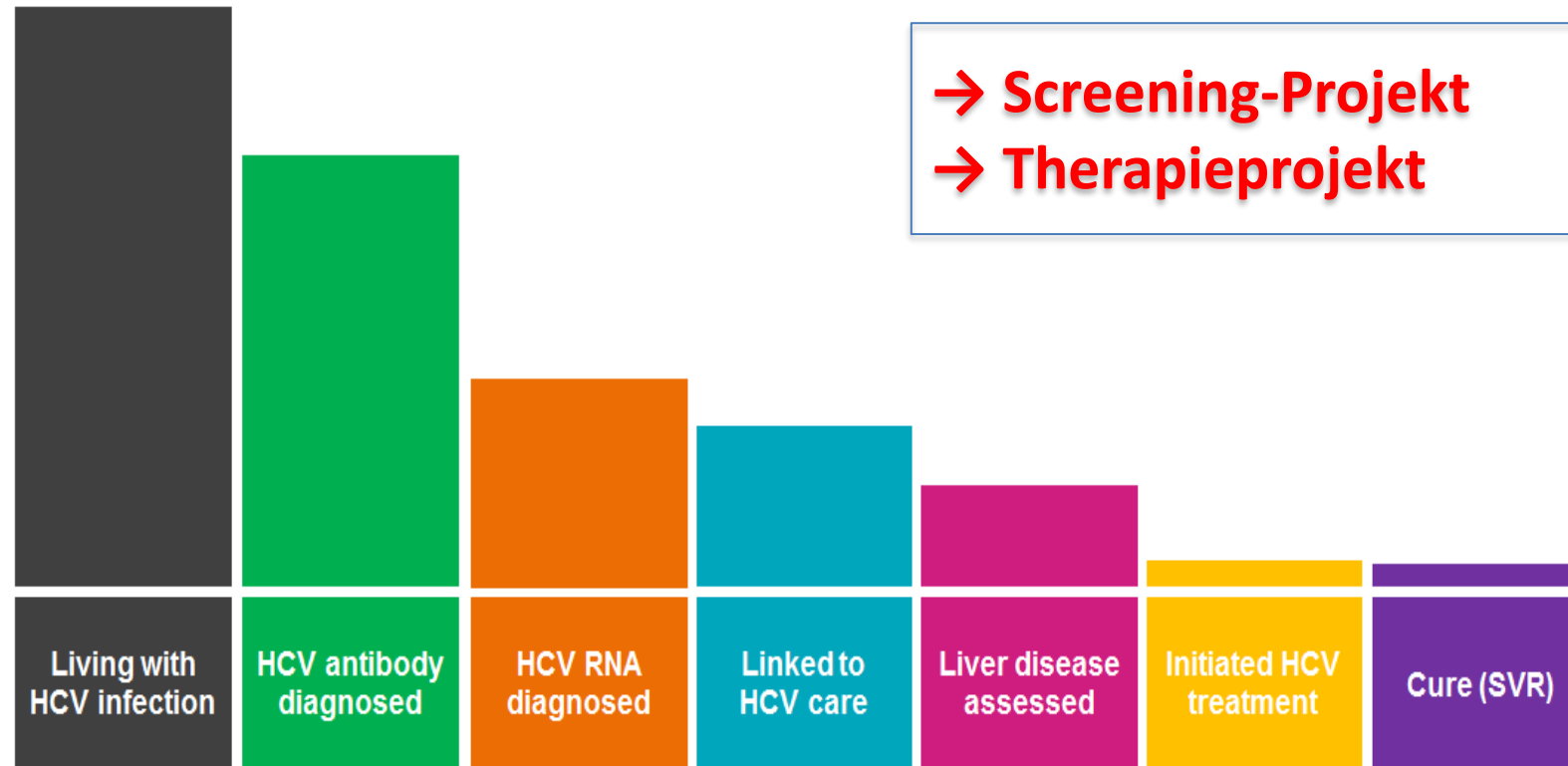
Ergebnisse „CHIME“



Ablauf der OST (Pandemie)



Patients are lost at all key stages of the HCV continuum of care How can simplification of HCV management make a difference?

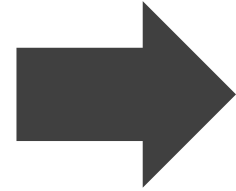


Adapted from Grebely J, et al. Int J Drug Policy 2015;26:893–8 and The European Union HCV Collaborators. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:325–36

This is a conceptual HCV care cascade. Care cascades vary according to region, setting and population.
SVR: sustained virological response

PWIDs mit guter Compliance

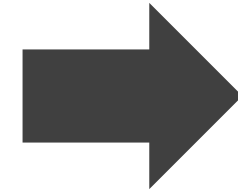
- Gute „soziale Integration“
- Keine relevanten psychiatrischen Comorbiditäten
- Kaum Rückfälle, kein (relevanter) Beikonsum



Zentrum

PWIDs mit „Borderline-Compliance“

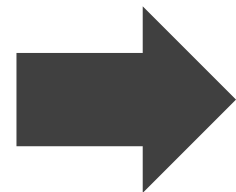
- Meist arbeitslos, keine eigene Wohnung, keine stabile Beziehung, Hafterfahrung
- Gelegentliche Rückfälle bzw. Beikonsum
- Meist psychiatrische Comorbiditäten, Kontraindikationen gegen Interferon
- Exzellente Compliance bzgl. OST



?

PWIDs mit schlechter Compliance („Severe SUD“)

- Unzureichende therapeut. Konstanz



Keine Anbindung möglich

Niedrigschwelliger Zugang zu:

- 5 AllgemeinmedizinerInnen
- 1 FA für Hepatologie & Gastroenterologie
- 1 FA für Innere Medizin (Pulmologie, HIV/AIDS)
- 1 FÄin für Psychiatrie
- 1 FÄin für Gynäkologie
- 8 Dipl. KrankenpflegerInnen
- 1 Dipl. SozialarbeiterIn
- 6 Ordinationshilfen
- Ärztlicher Akutversorgung am Sa/So/Feiertag

Suchthilfe Wien (Dr. Haltmayer)

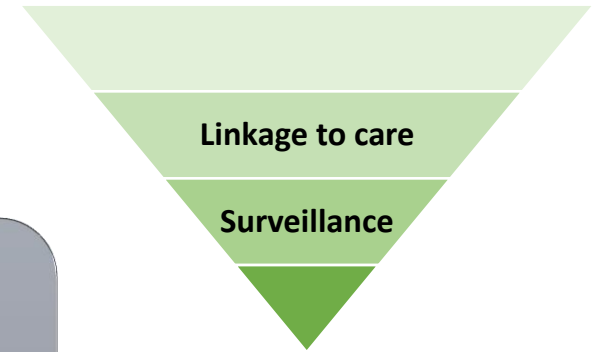


- Notschlafstelle
- Ambulatorium
- Tageszentrum
- Spritzentausch

Probleme bei der Betreuung von Hepatitis C Patienten mit Drogenkonsum

- Oft bestehen viele Probleme gleichzeitig:
 - chronische Hepatitis C
 - Drogenkonsum
 - Psychiatrische Probleme (z.B. Depressionen)
 - Arbeitslosigkeit
 - Beziehungsprobleme
 - Obdachlosigkeit
- Der erste Schritt besteht in der Erstellung einer Problemhierarchie
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Hepatologen, Drogentherapeuten, Psychiatern, Sozialarbeitern etc. entscheidend
- Die Möglichkeit zu einer solchen interdisziplinären Zusammenarbeit ist in (niedrigschwelligen) Zentren am besten gegeben

Ablauf „Directly Observed Therapy“



Vollständige Abklärung in Suchthilfe Wien (Hepatitisambulanz):

- Labor
- anti-HCV, HCV-RNA PCR, HCV-Genotyp
- Fibroscan
- Ultraschall

„Directly Observed Therapy“ mit DAA

Suchthilfe Wien

Apotheke

Wiener HCV-Behandlungsnetzwerk

Wilhelminenspital (Klinik Ottakring)

4. Medizinische Abteilung

Enisa Gutic
Michael Gschwantler
Caroline Schwarz
David Bauer



Suchthilfe Wien

Ambulatorium SHW

Angelika Schütz
Cornelia Schwanke
Sophie Liebich
Hans Haltmayer



Verein Dialog

Theresa Hayr
Gerhard Rechberger



Apothekerkammer für Wien

Philipp Saiko
Susanne Ergott-Badawi



Apotheken aus Wien und NÖ

dzt. mehr als 100



Präliminäre Ergebnisse „Directly Observed Therapy“

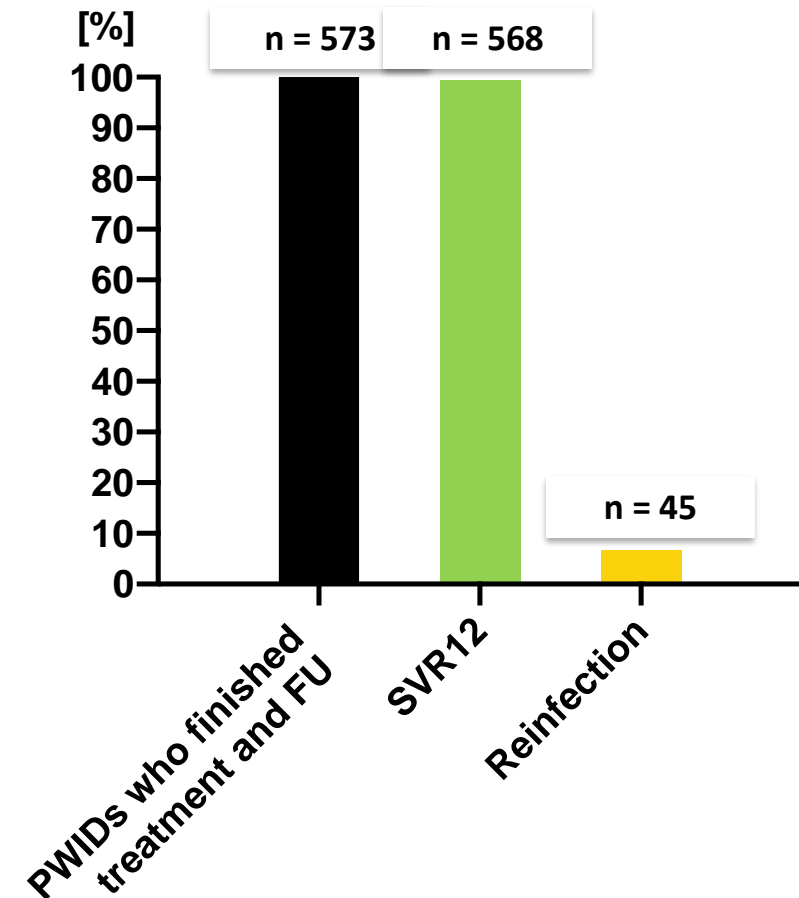
Therapiebeginn in n=720 Patienten:

Arbeitslos	87%
Hafterfahrung	65%
Keine eigene Wohnung	45%
Keine stabile Beziehung	62%
Fortgesetzter i.v. Drogenkonsum	62%

Probleme während Therapie:

Versäumte Visiten	0.3%
Hospitalisierung	n=24
Haft	n=7
Abschiebung	n=2

Outcome and FU after DOT with DAA



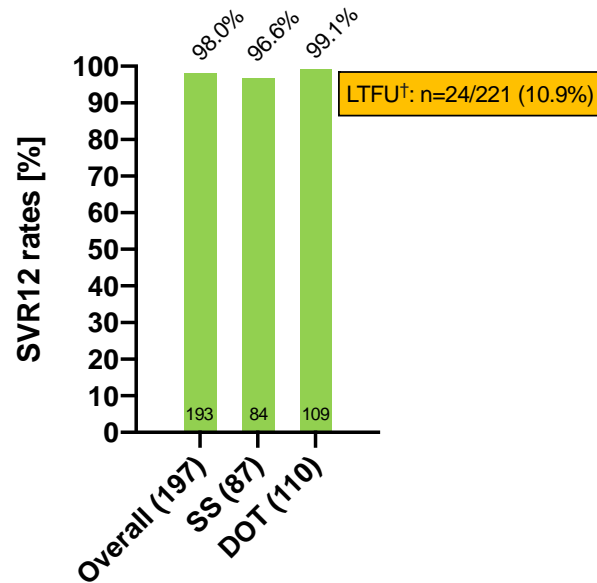
DOT with SOF/VEL in PWIDs

N=221 Patienten mit HCV RNA+ inkludiert

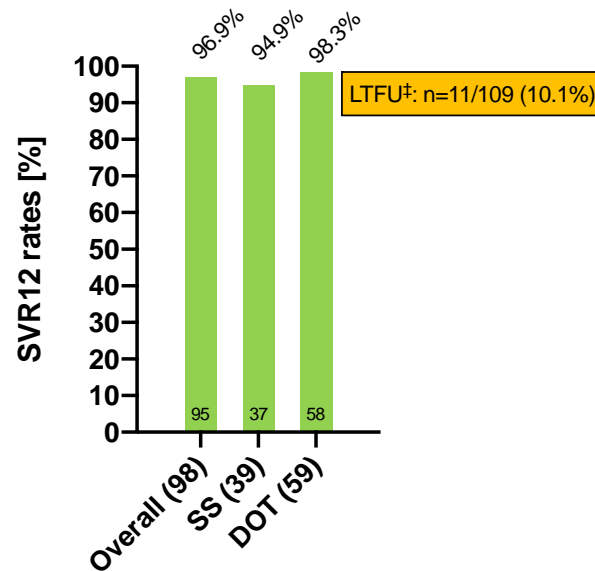
N= 99 (44.8%) ad Standard-Setting
(„gute Compliance“)

N= 122 (55.2%) PWIDs ad DOT
(„schlechte Compliance“)

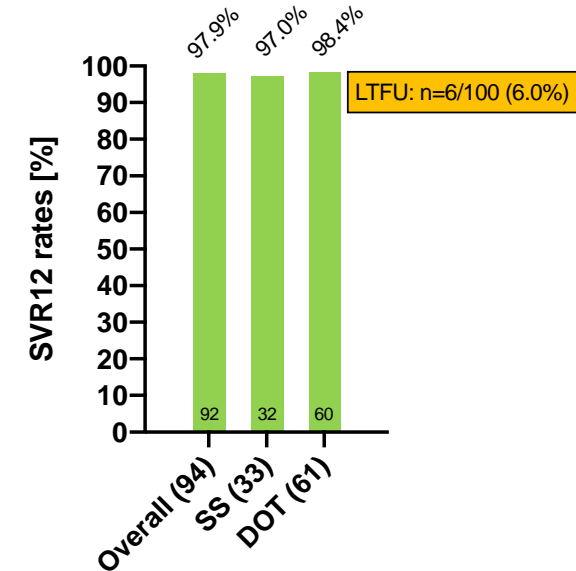
A - All patients (n=197/221)



B - Patients with advanced fibrosis (n=98/109)



C - Patients with HCV GT3 infection (n=94/100)



Rules for safer use

Do not share with others:

- Syringes
- Needles
- Water
- Filter
- Sterile bottle cap
- Alcohol swab
- Drug paraphernalia for snorting cocaine



Präliminäre Ergebnisse „Directly Observed Therapy“

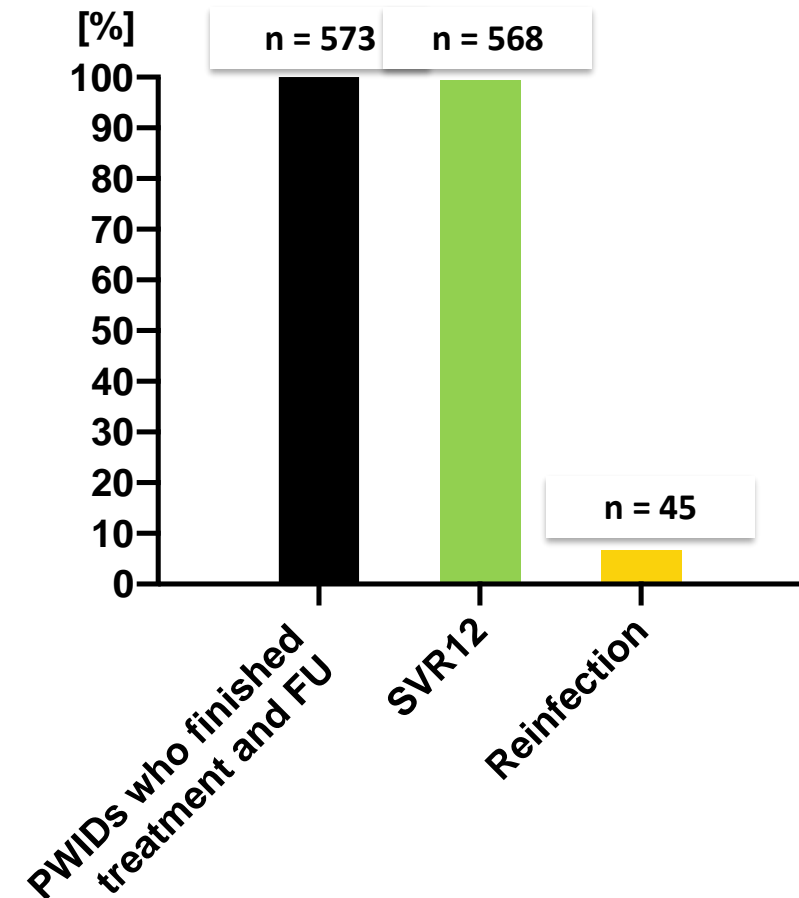
Therapiebeginn in n=720 Patienten:

Arbeitslos	87%
Hafterfahrung	65%
Keine eigene Wohnung	45%
Keine stabile Beziehung	62%
Fortgesetzter i.v. Drogenkonsum	62%

Probleme während Therapie:

Versäumte Visiten	0.3%
Hospitalisierung	n=24
Haft	n=7
Abschiebung	n=2

Outcome and FU after DOT with DAA



→ Reinfektionsrate 7.9%

Warum funktioniert DOT so gut?

- **Tägliche** Einnahme unter Sicht (= gesicherte tägliche Einnahme der antiviralen Therapie)
- Niedrigschwelliger Zugang zur Therapie über Hepatitisambulanz in niedrigschwelliger Einrichtung
- Theoretisch ist nur eine Visite für virologische Heilung nötig
- Bewilligung der Folgerezepte und Versendung an Apotheken erfolgt automatisch über betreuendes Team (d.h. keine Unterbrechungszeiten durch versäumte Visiten)

DOT-Ergebnisse vor versus während Covid-Pandemie

Therapiebeginn	26.9.2014 - 15.3.2020 („Prä-Covid-Periode“)	16.3.2020 – 29.10.2022 („Covid-Periode“)
Patienten (n)	441	239
Tägliche Abgabe	78,9%	31,4%
2-3x/Woche	4,3%	25,1%
1x/Woche	16,8%	43,5%
SVR12 (= Heilung)	99,3%	99,4%
Inhaftierungen	51,9%	67,8%
Arbeitslos	67,3%	83,7%
Wohnungslos	35,1%	38,5%
Keine Beziehung	50,8%	54,8%
Problematischer Alkoholkonsum	10,7%	29,3%
Fortgesetzter i.v.-Konsum	57,8%	64,0%

} p < 0,001

Warum funktioniert DOT so gut?

- **Tägliche** Einnahme unter Sicht (= gesicherte tägliche Einnahme der antiviralen Therapie)
- **Niedrigschwelliger Zugang zur Therapie über Hepatitisambulanz in niedrigschwelliger Einrichtung**
- **Theoretisch ist nur eine Visite für virologische Heilung nötig**
- **Bewilligung der Folgerezepte und Versendung an Apotheken erfolgt automatisch über betreuendes Team (d.h. keine Unterbrechungszeiten durch versäumte Visiten)**

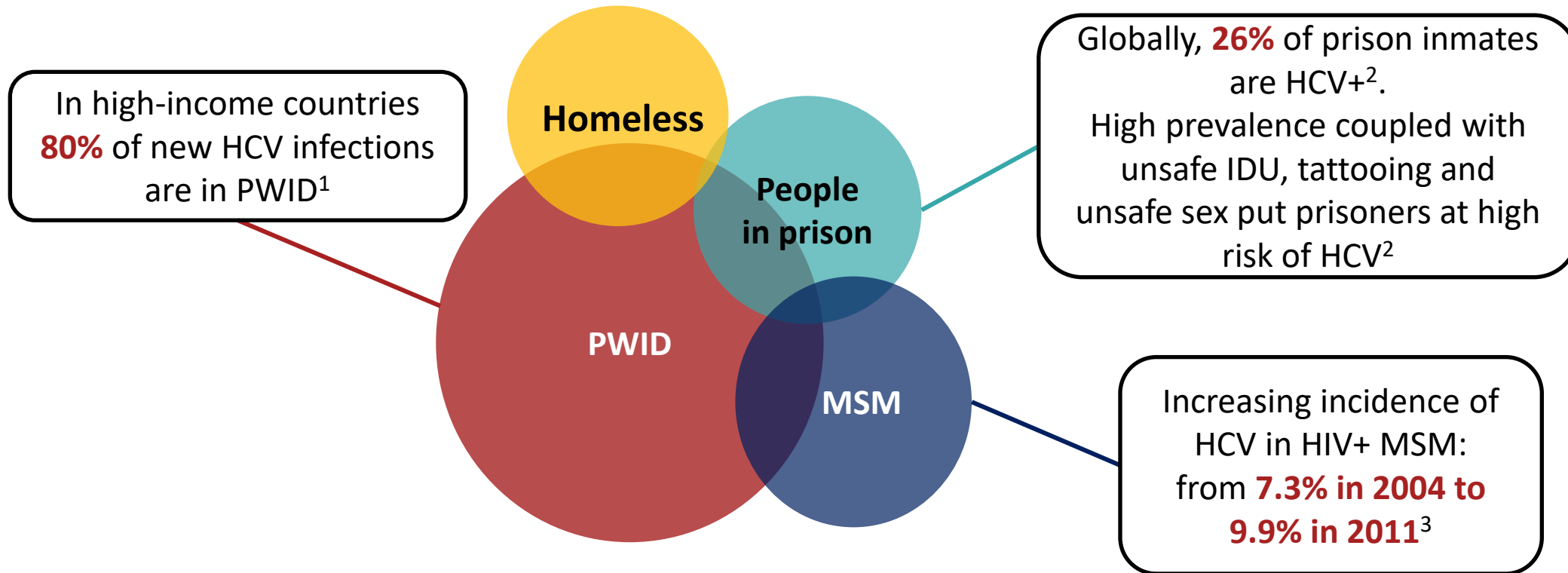
Warum funktioniert DOT so gut?

- **Tägliche** Einnahme unter Sicht (= gesicherte tägliche Einnahme der antiviralen Therapie)

→ Die meisten PWIDs haben sich – was den Modus der Medikamentenabgabe betrifft - einen Vertrauensvorschuss (und nicht wie früher einen „Misstrauensvorschuss“) verdient !!

(d.h. keine Unterbrechungszeiten durch versäumte Visiten)

People who inject drugs, men who have sex with men, prisoners and homeless have the highest risk of infection



1. Grebely J, Dore GJ. Antiviral Res 2014;104:62–72;
2. Larney S, et al. Hepatology 2013;58:1215–24;
3. Martin N, et al. Clin Infect Dis 2016;62:1072–80

IDU: injecting drug use;
MSM: men with have sex with men;
PWID: people who inject drugs

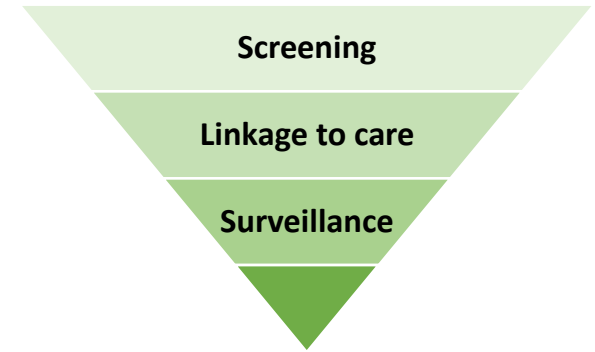
"Neunerhaus"

- Hintergrund:

Obdachlosigkeit als Risikofaktor für HCV, jedoch kaum epidemiologische Daten vorhanden

- Probleme:

- fehlende Stabilität
- Versicherungsstatus
- Adherence



Institutionen

Neunerhaus (Dr. Gremmel):

- 24 Wohnhäuser, 3 Tageszentren
- Gesundheitszentrum
- Mobiles Ärzteteam
- Betreuung von ca. 5.000 Menschen in Wien, etwa 50% davon versichert

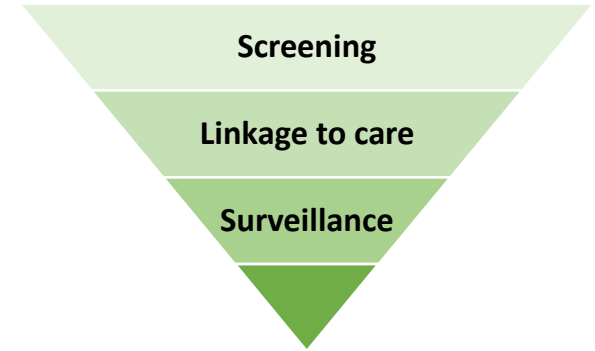
Klinik Ottakring:

- mobile Hepatitisambulanz im Neunerhaus

n
eu
ner
haus



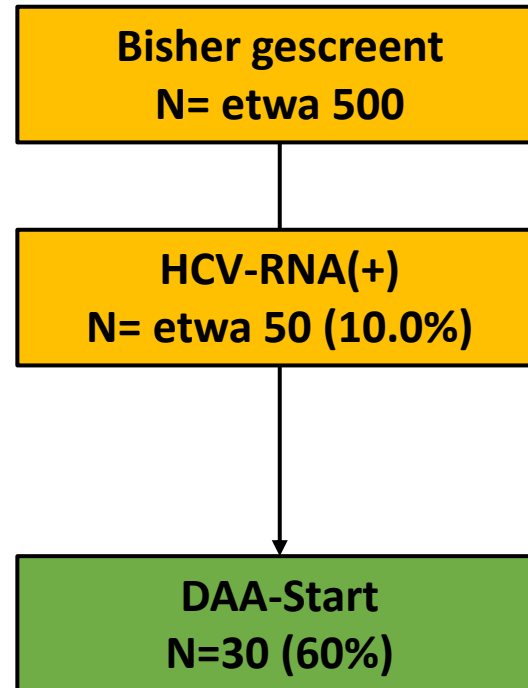
"Neunerhaus"



Projekttablauf:

- HCV-Screening vor Ort (Antikörper + Reflex-PCR)
- Bei Nachweis einer chronischen Hepatitis C:
 - Schaffung der Rahmenbedingungen für eine erfolgreiche HCV-Therapie
(Wohnungssituation, Versicherungsstatus/Therapiesponsoring, Adherence)
 - Therapiestart mit G/P bzw. SOF/VEL vor Ort (Hepatitisambulanz im Neunerhaus)

Präliminäre
Ergebnisse



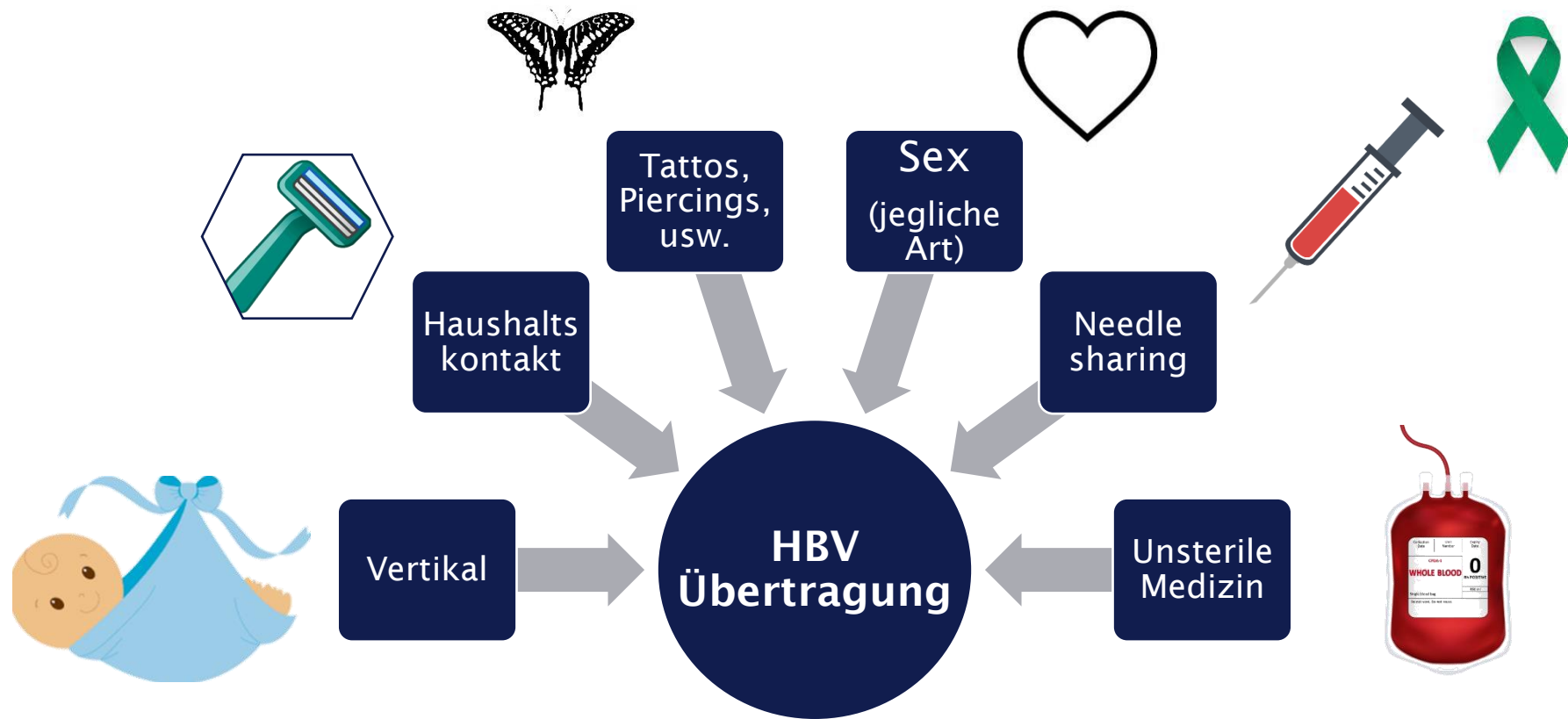
seit Projektstart
02/2020

Hepatitis B und D

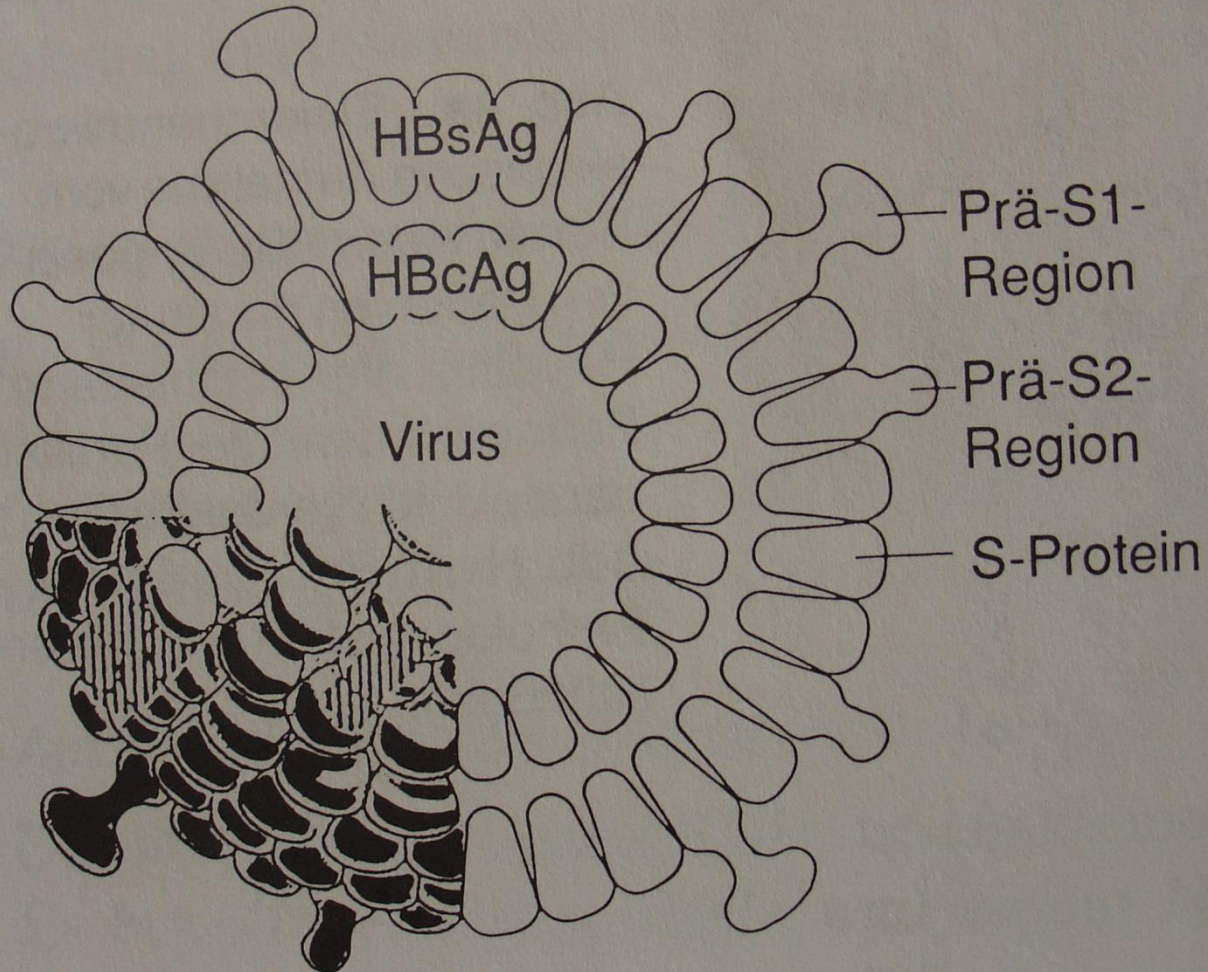
Hepatitis B – Epidemiologische Fakten

Globale Situation

- Weltweit mehr als 296 Mio. Menschen chronisch mit HBV infiziert
- Etwa 2 Milliarden haben HBV-Infektion durchgemacht
- 820.000 Todesfälle jährlich auf HBV zurückzuführen (zehnthäufigste Todesursache)
- 320.000 sterben jährlich an einem durch HBV verursachten HCC (Stelle 6 der Karzinome weltweit)
- HBV verursacht weltweit 60-80% aller Leberkarzinome



Hepatitis B Virus – Aufbau, Antigene und Antikörper



Antigene:

HBs-Ag

HBe-Ag

Antikörper:

HBs-Ak

HBe-Ak

HBc-Ak

(HBc-IgM-Ak)

(HBc-IgG-Ak)

HBV-DNA

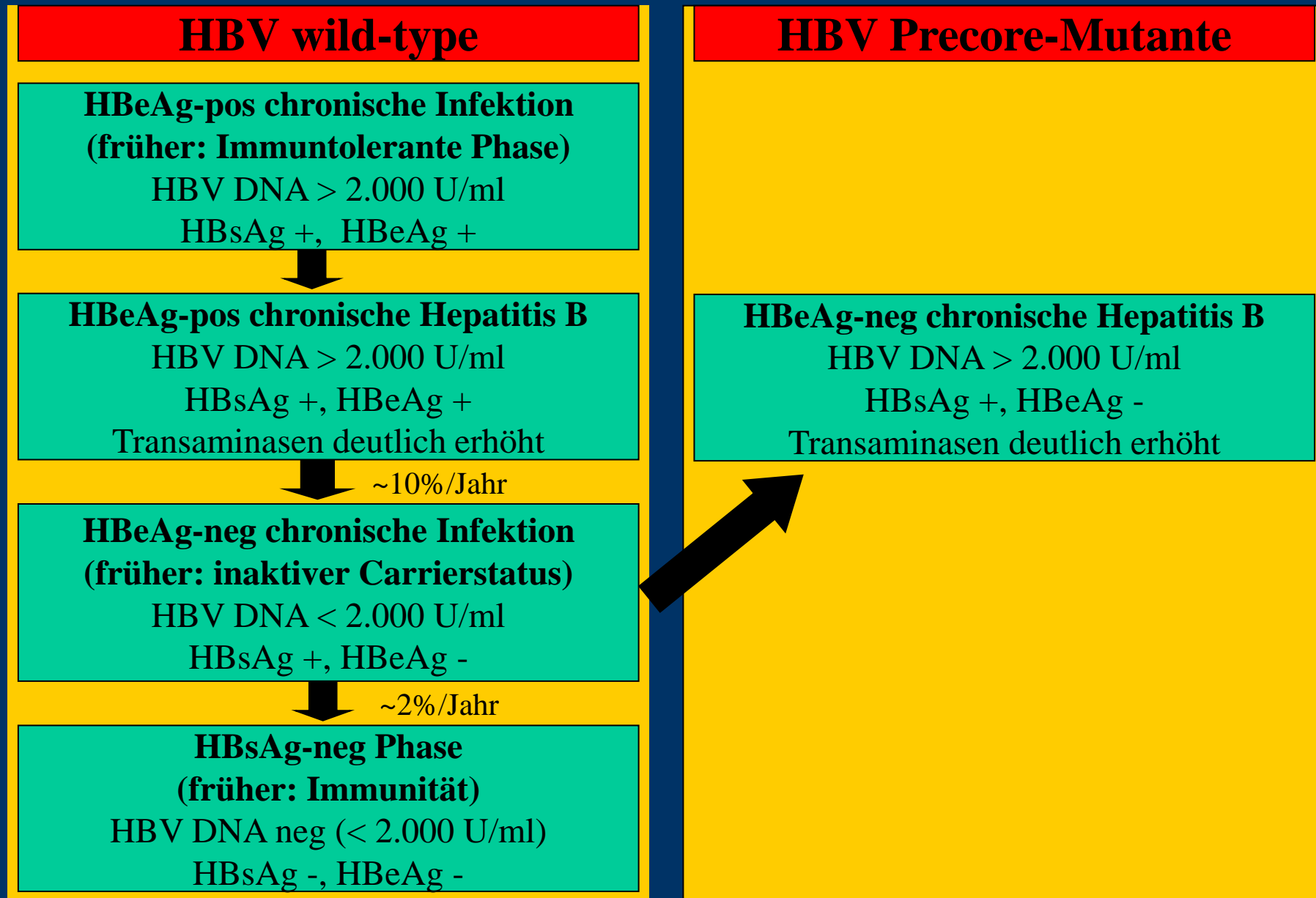
Spontanverlauf der chronischen HBV-Infektion

HBV wild-type

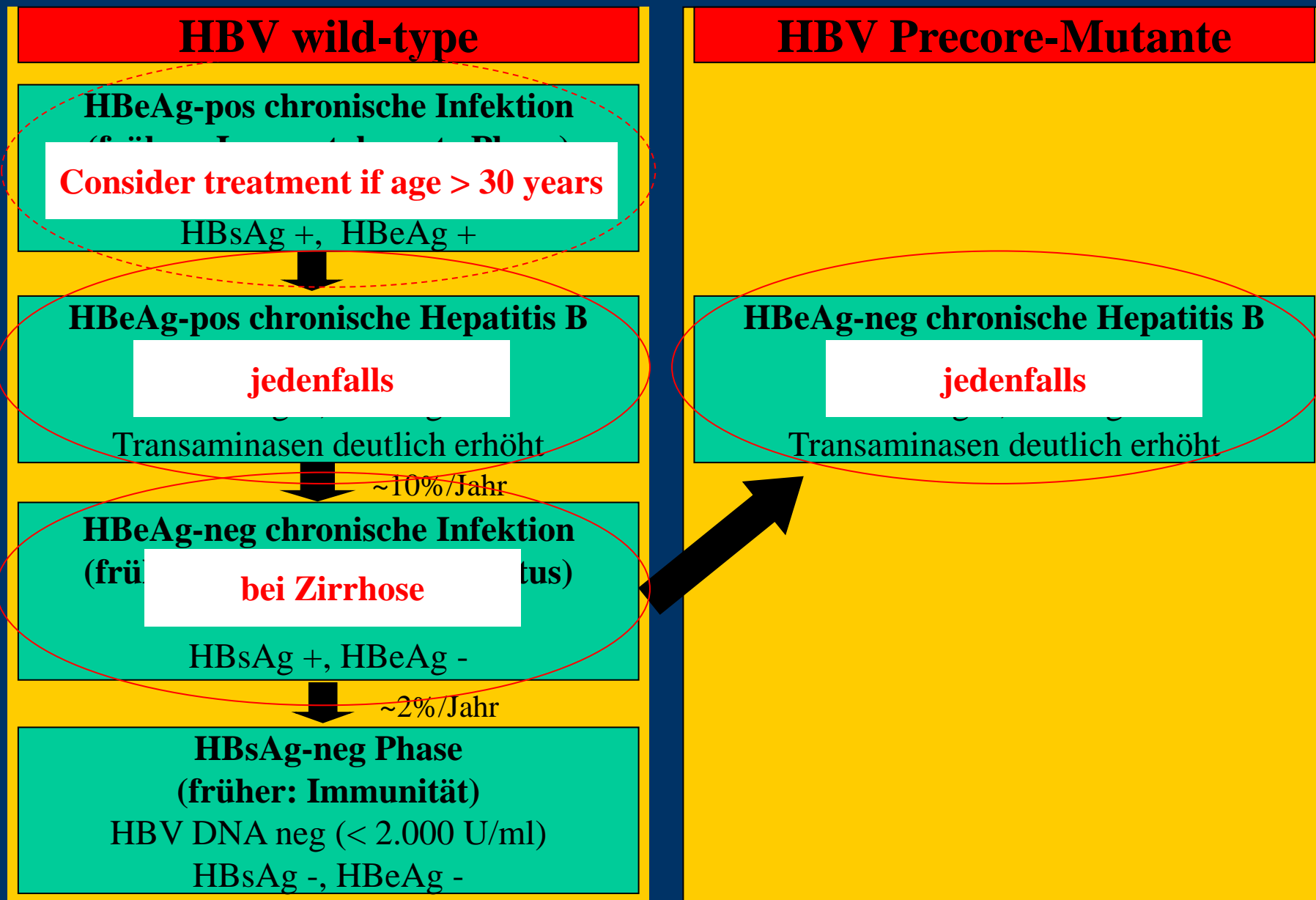
Virusreplikation

Immunologische Kontrolle

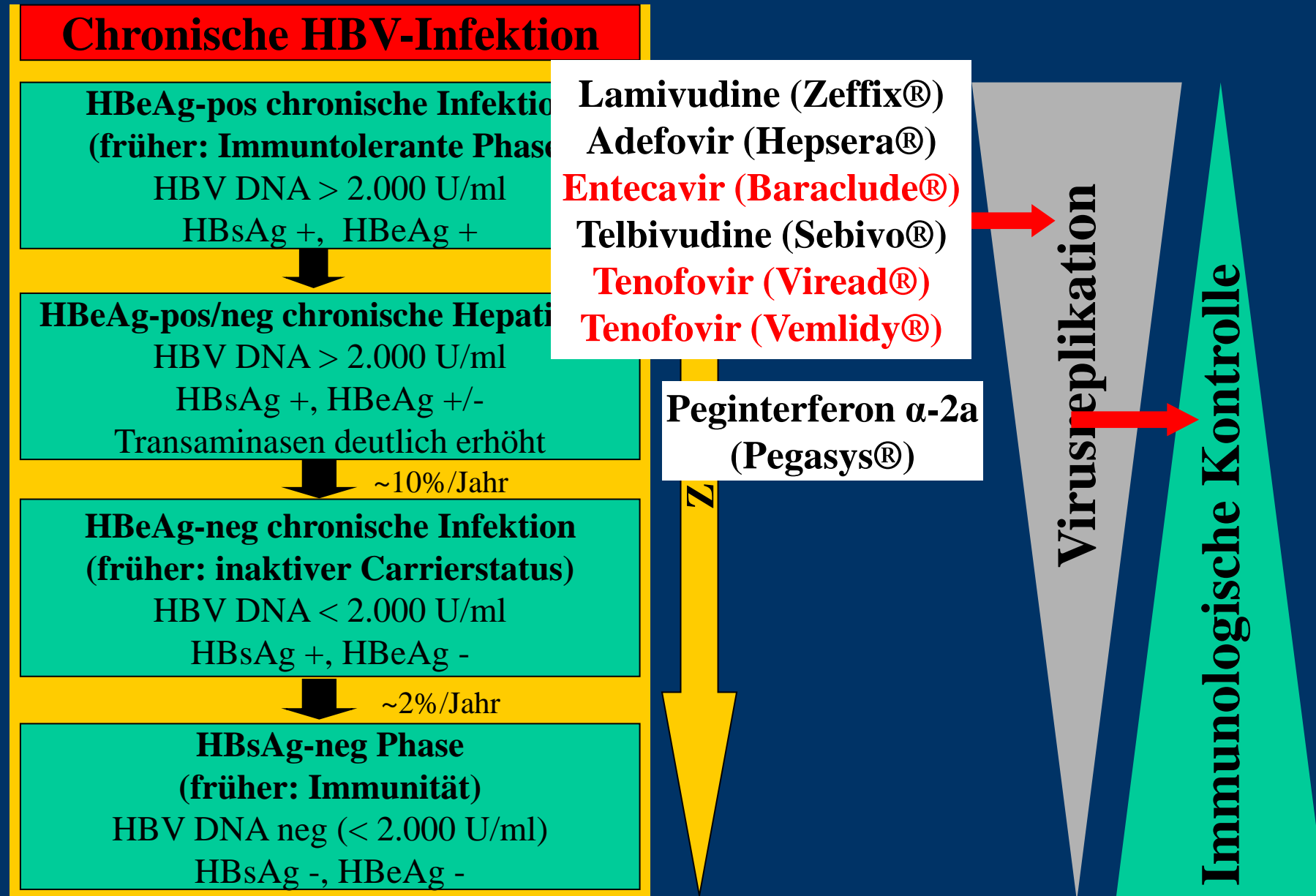
Spontanverlauf der chronischen HBV-Infektion

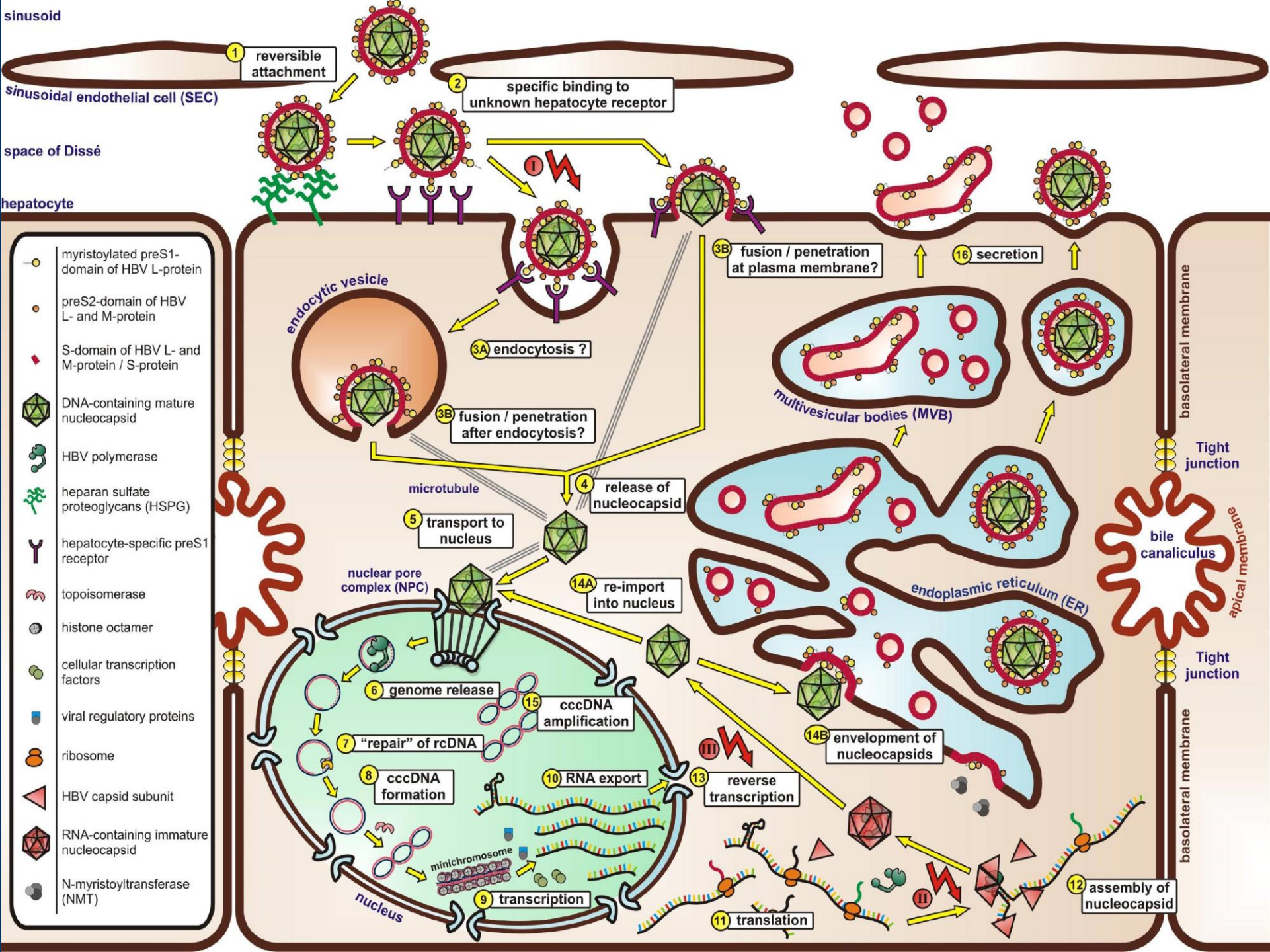


Therapieindikation bei chronischer HBV-Infektion



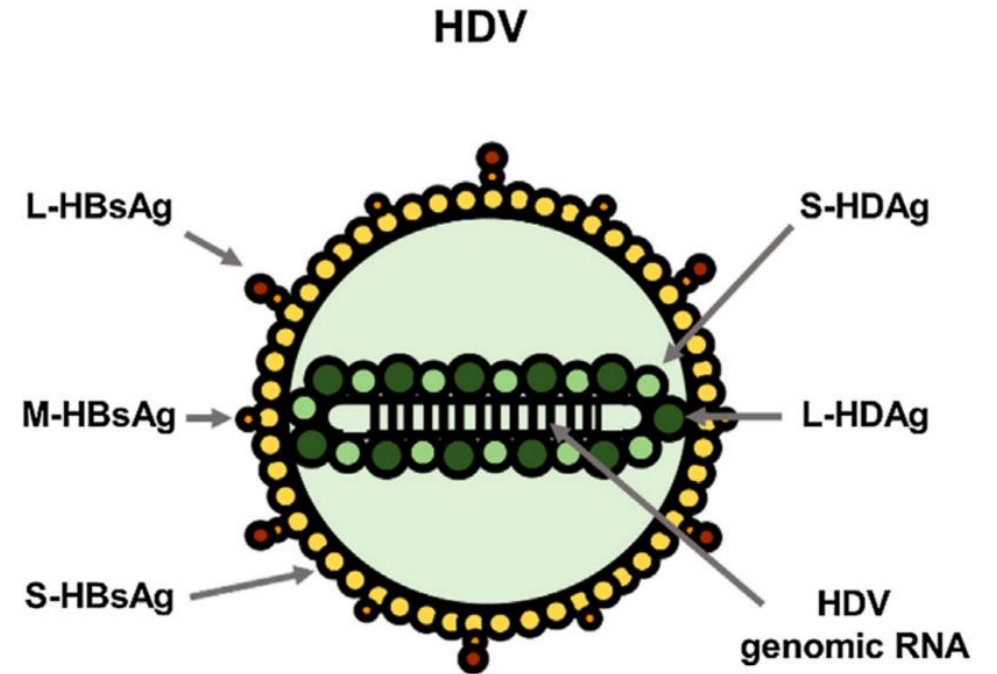
Therapieoptionen bei chronischer Hepatitis B





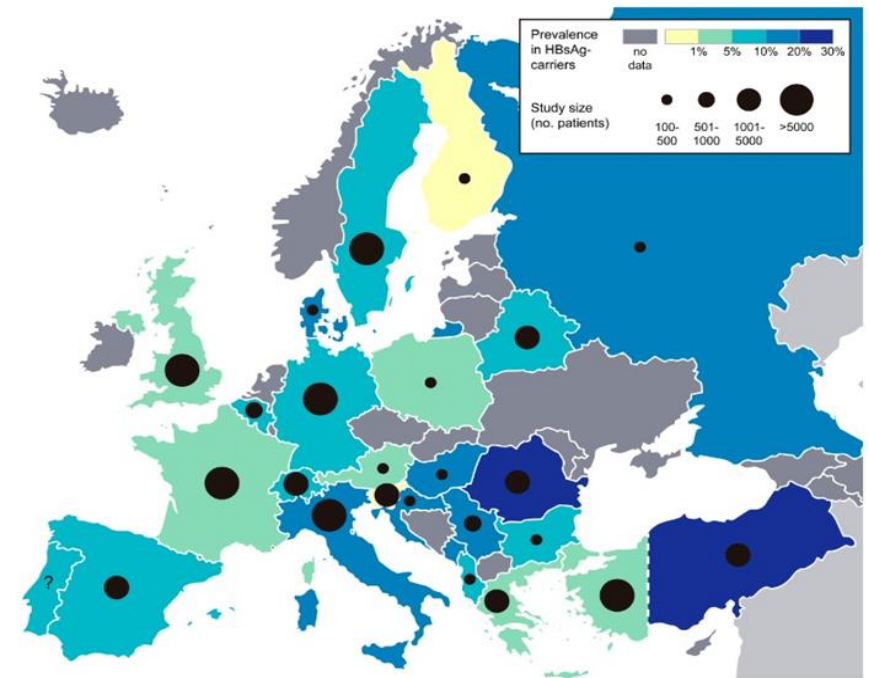
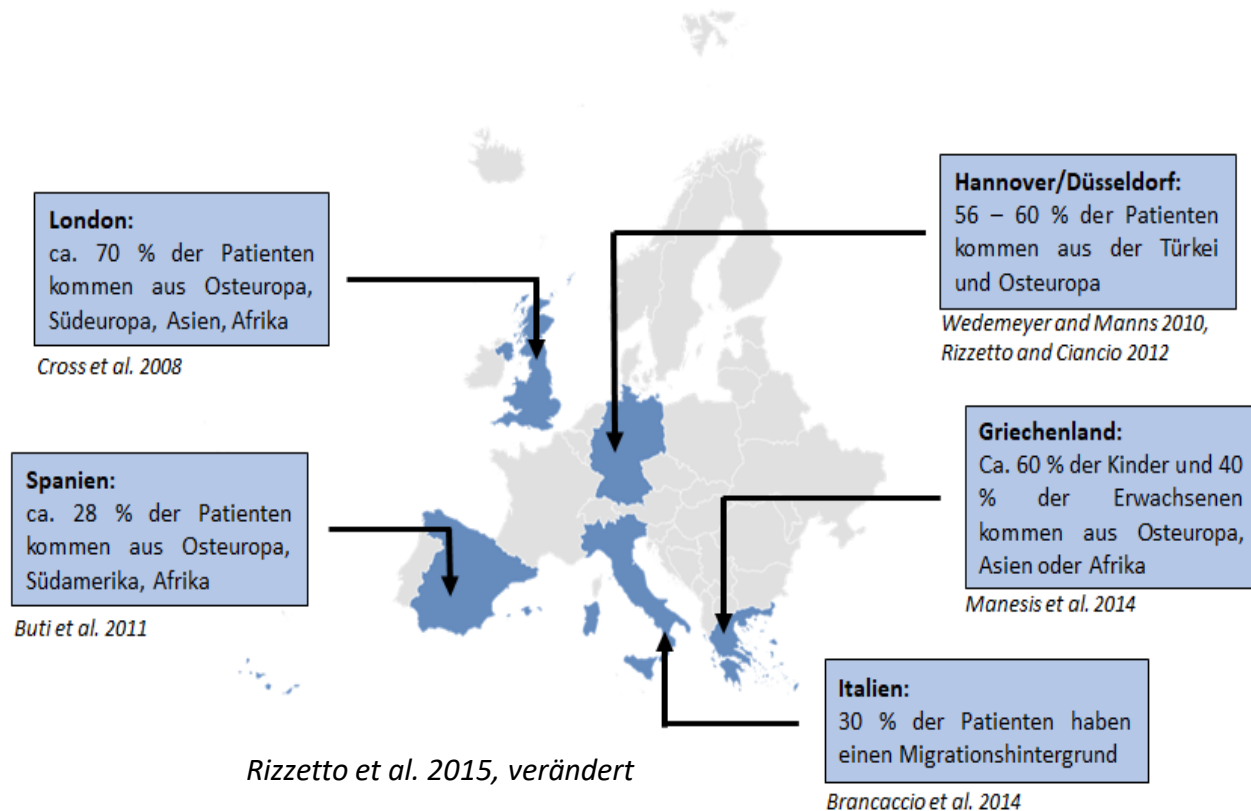
Einleitung - Basics

- 1977 entdeckt
- RNA-Virus, HBsAg-abhängig
- Infektionsmodus ähnlich wie bei HBV
- Chronifizierung meist bei Superinfektion (90% vs. 5% bei Simultaninfektion)
- 70% entwickeln Zirrhose binnen 5-10 Jahren
- 3-faches Risiko für Zirrhose und HCC (vs. HBV-Monoinfektion)
- Krankheitsprogression insbesondere bei aktiver Replikation (i.e. Virämie nachgewiesen via HDV-PCR)



Epidemiologie – Hochprävalenz-Gebiete

Im Rahmen weltweiter Migrationsbewegungen spielt die Diagnostik bei Patienten mit Migrationshintergrund aus hoch endemischen Regionen eine wichtige Rolle!

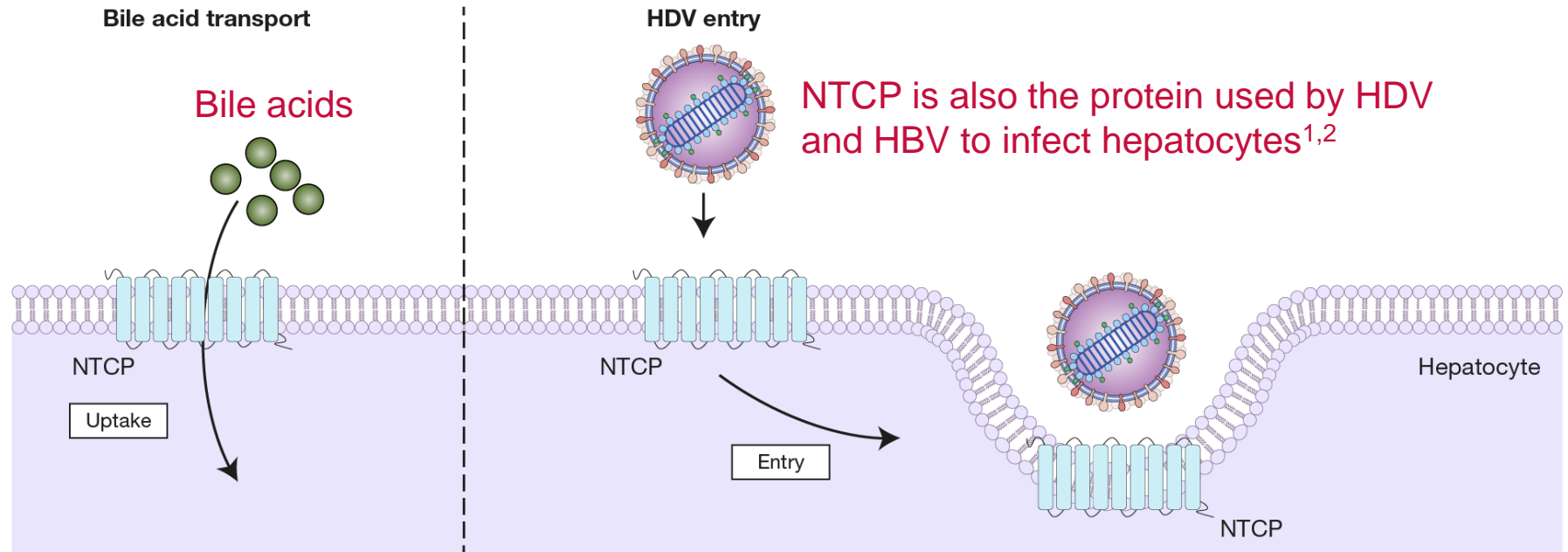


Lempp et al. 2017

The Role of NTCP in HDV

NTCP is a bile acid transporter expressed exclusively on the surface of hepatocytes

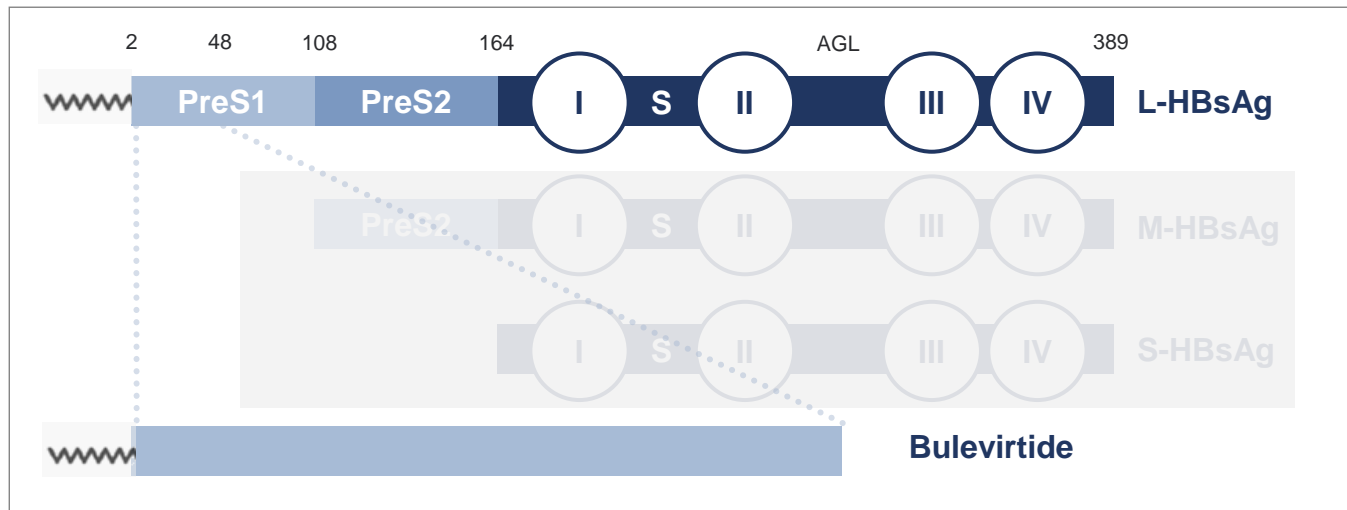
The main function of NTCP is to transport bile acids from the hepatic ducts into hepatocytes, maintaining bile acid homeostasis^{1,2}



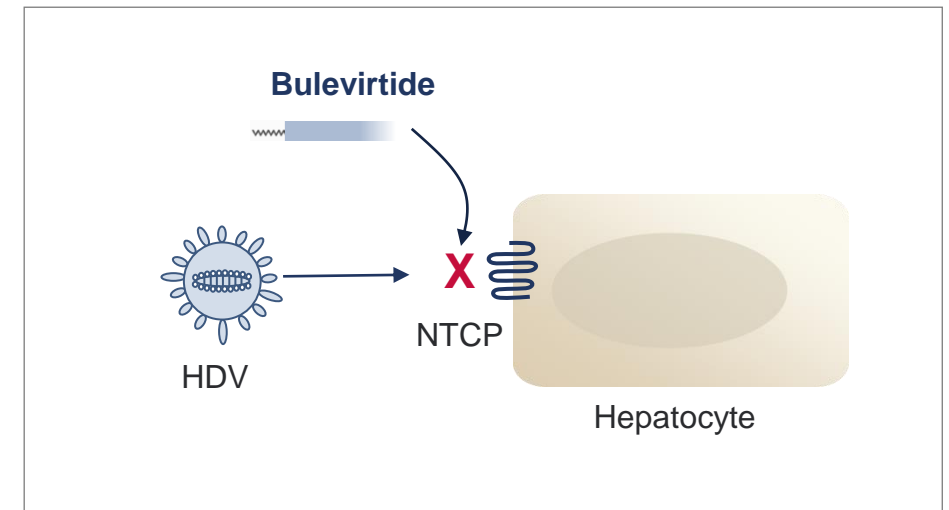
The role of NTCP in entry of hepatitis viruses has made it a target protein for viral entry inhibitors such as bulevirtide

Bulevirtide Mechanism of Action

Bulevirtide is derived from HBsAg, which is found in the viral envelope of HBV and HDV



Bulevirtide blocks HDV viral entry



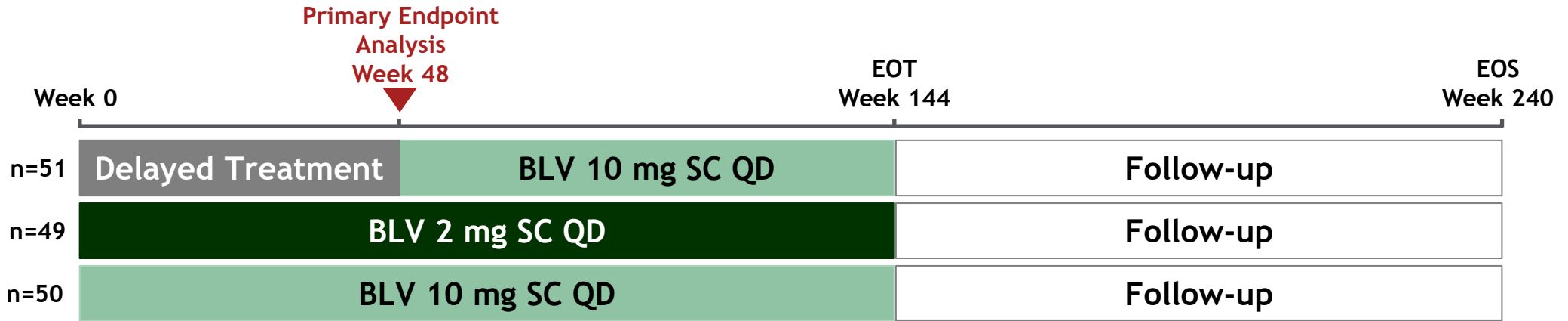
Bulevirtide is an entry inhibitor that binds to NTCP, an essential receptor that enables HBV and HDV entry into hepatocytes, blocking the ability of HDV to enter hepatocytes. Based on MOA, a high barrier to resistance is anticipated

MYR301 Study Design

Multicenter, open-label, randomized, Phase 3 study

Key Inclusion Criteria

- Without or with compensated cirrhosis and CTP ≤ 7
- ALT $>1-10 \times$ ULN
- Platelets $\geq 60,000$ cells/mm³
- Controlled HIV coinfection allowed



Primary endpoint:

- Combined response at Week 48: HDV RNA undetectable or decrease by $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL from baseline and ALT normalization

Secondary endpoints:

- Combined response at Week 24 (key)
- Undetectable HDV RNA at Weeks 24 and 48 (key)
- ALT normalization at Weeks 24 and 48
- Change in liver stiffness (transient elastography) at Week 48
- HDV RNA undetectable after EOT

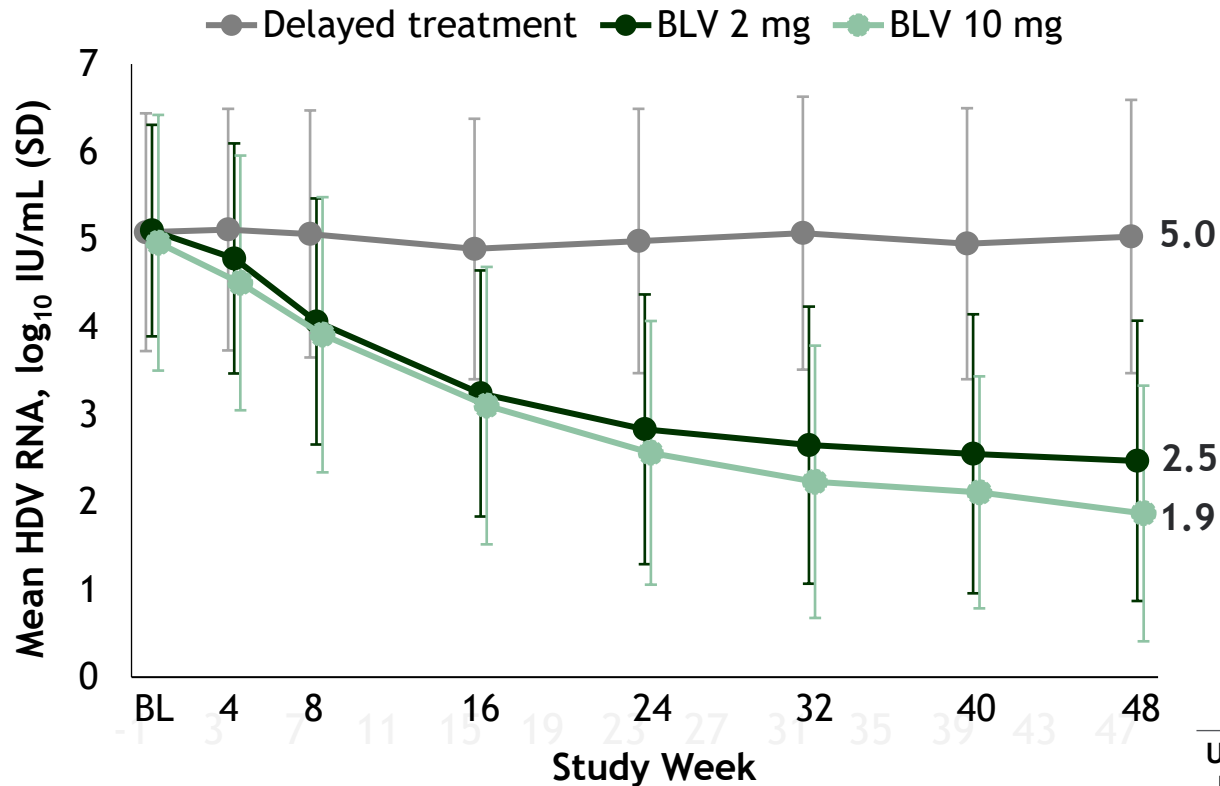
Delayed treatment group will receive BLV 10 mg after 48 weeks; ALT normalization defined as: ≤ 31 U/L for females and ≤ 41 U/L for males (Russian sites), ≤ 34 U/L for females and ≤ 49 U/L for males (all other sites). Full analysis set.

BLV, bulevirtide; CTP, Child-Turcotte-Pugh; EOS, end of study; EOT, end of treatment; ULN, upper limit of normal.

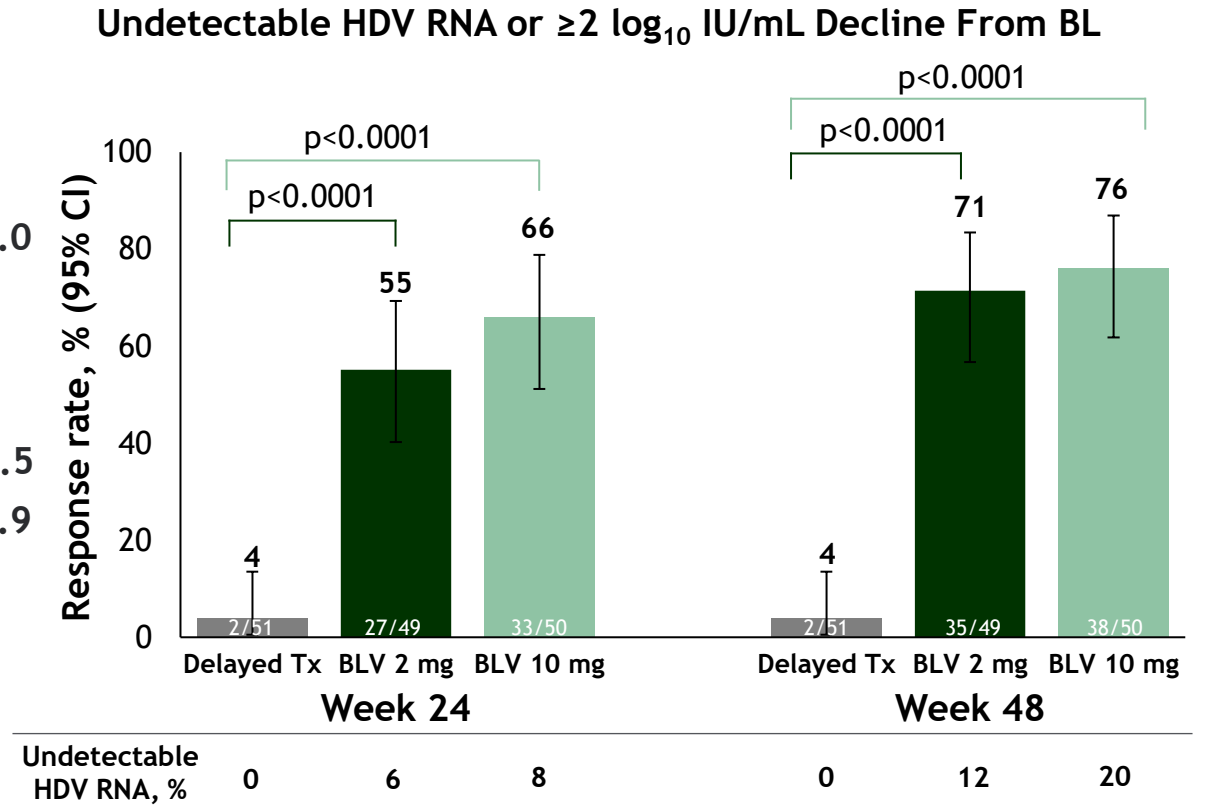
Wedemeyer H, et al. EASL 2022. Oral #GS006

Virologic Response Through 48 Weeks

HDV RNA Levels Over Time



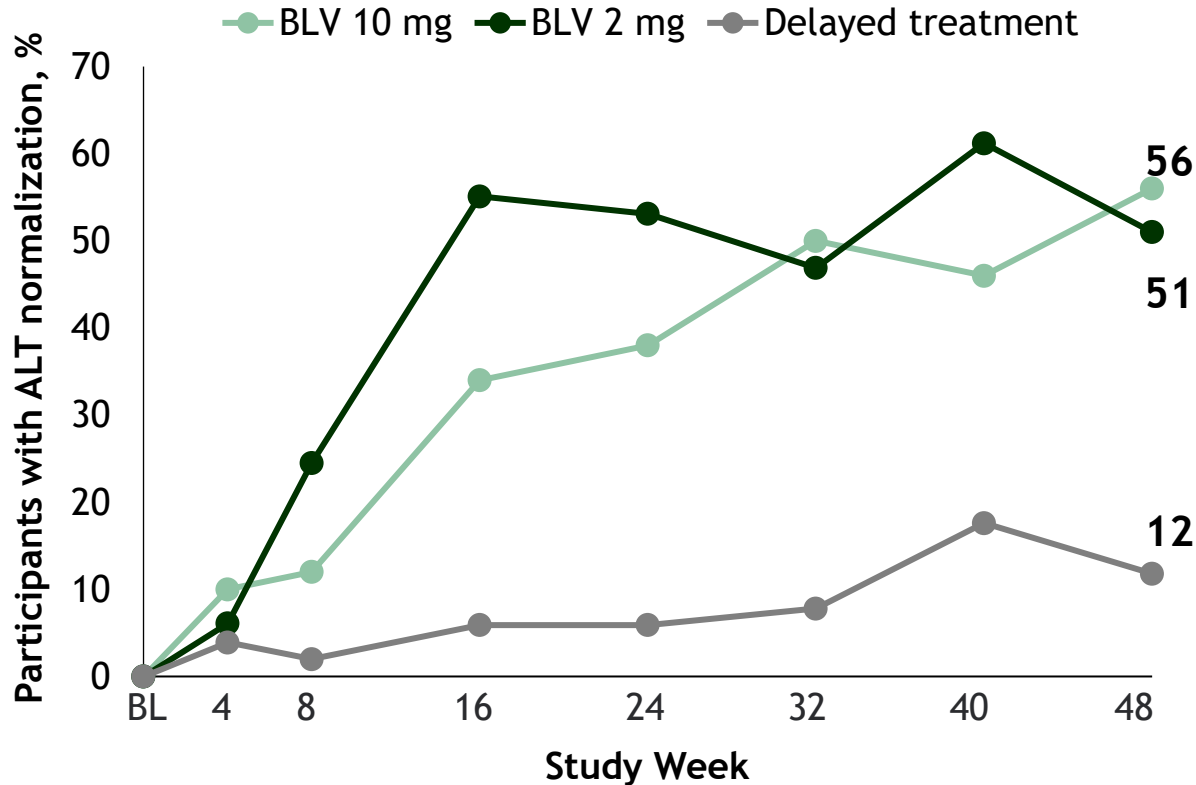
Virologic Response at Weeks 24 and 48



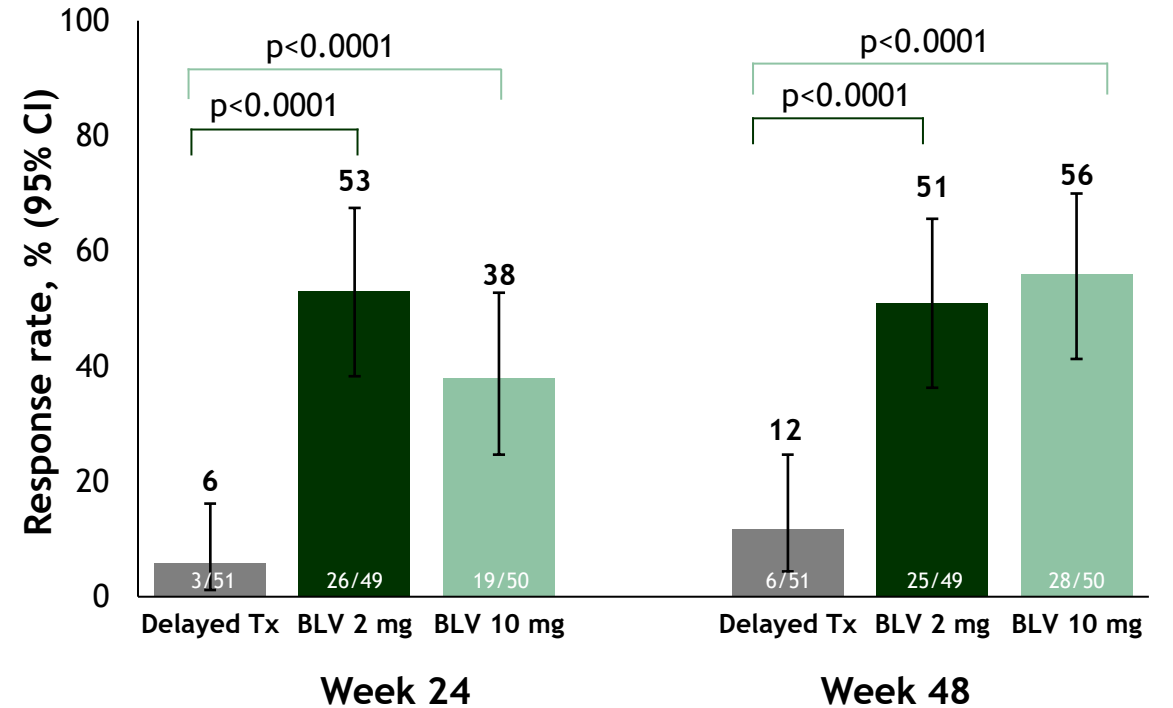
Similar rates of HDV RNA decline were seen with BLV 2 mg and BLV 10 mg

Biochemical Response Through 48 Weeks

ALT Normalization Over Time



ALT Normalization at Weeks 24 and 48

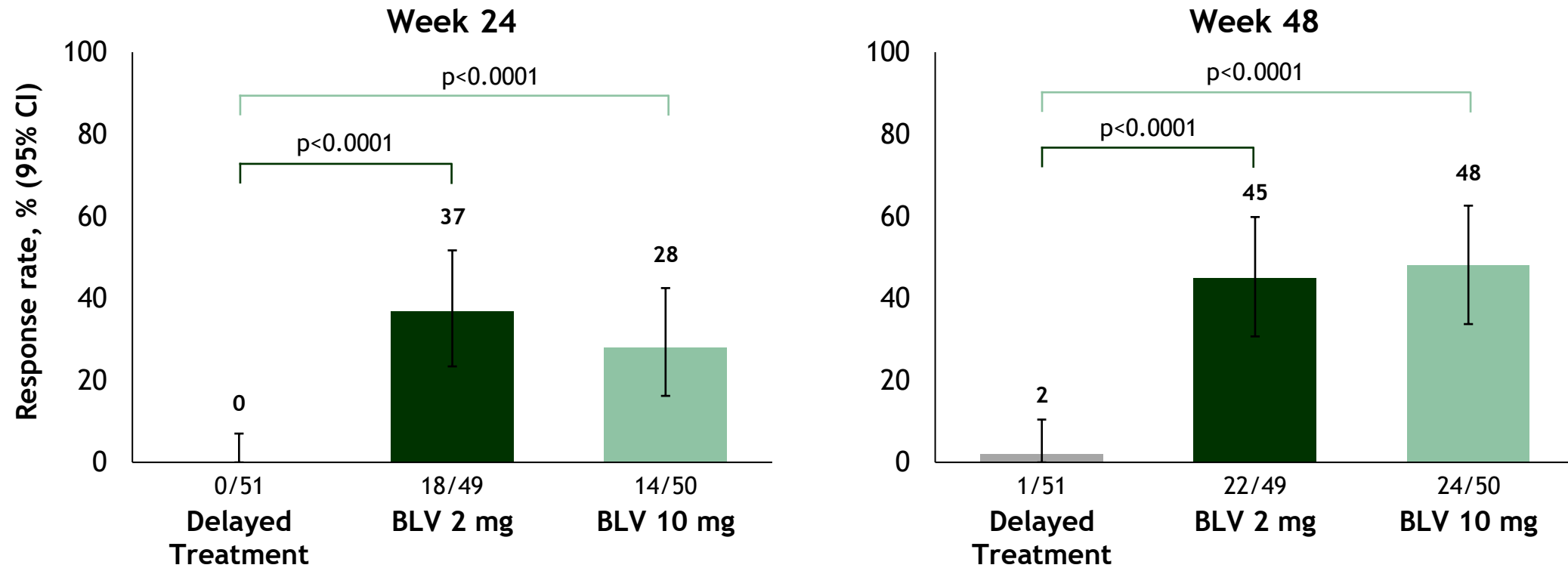


ALT normalization was observed in >50% of individuals in the BLV arms

Combined Response Through 48 Weeks

Primary Endpoint: Combined Response

Undetectable HDV RNA or $\geq 2 \log_{10}$ IU/mL decline from BL and ALT normalization



BLV was associated with significant combined HDV RNA declines and ALT normalization

ALT normalization: ≤ 31 U/L for females and ≤ 41 U/L for males (Russian sites); ≤ 34 U/L for females and ≤ 49 U/L for males (all other sites).

BLV, bulevirtide.

Wedemeyer H, et al. EASL 2022. Oral #GS006

Take Home Messages

- Virushepatitiden stellen weltweit nach wie vor ein großes Problem dar
- Alle Risikopatienten sollten auf HCV, HBV und HIV gescreent werden
- PWIDs und Wohnungslose Menschen mit chronischer Virushepatitis sollten in einer niedrighschwelligen Einrichtung - wenn möglich nach dem Prinzip der „directly observed therapy“ behandelt werden
- Jeder HBsAg-pos Patient sollte zumindest einmal auf eine HDV-Coinfektion untersucht werden
- Jeder Mensch (insbesondere jeder Risikopatient) sollte gegen HAV und HBV immunisiert sein

