

# Harm Reduction durch Hepatitis-Elimination



Mondsee, 11. Mai 2025  
Michael Gschwantler, Wien

# Ursachen für Mortalität bei PWIDs

- **Methoden:** Retrospektive Kohorten-Studie aus Estland
- **Patients:**
  - 1399 PWIDs
  - Einschluss 2013-2018; follow-up bis 2019 (= 4684 Personenjahre)
  - 773/1399 (55,3) HIV positiv
- **Endpunkt:**
  - Mortalität
- **Resultate:**

Causes of death	Among PWID injecting <15 years		Among PWID injecting ≥15 years		P-value <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
HIV-related deaths	3	7.3	19	19.6	0.081
Drug use-related deaths	28	68.3	40	41.2	0.005
Liver diseases	1	2.4	7	7.2	0.436
Accidents	3	7.3	8	8.2	1.0
Suicide	4	9.8	2	2.1	0.064
Other	2	4.9	21	21.7	0.022

a: Fisher's exact test.

# **Management von Patienten mit Leberzirrhose**

**1. Was ist die Ursache der Leberzirrhose und ist eine kausale Therapie möglich?**

**2. Liegen Komplikationen der Leberzirrhose vor?**

- Aszites, Ödeme
- Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)
- Hepatorenales Syndrom (HRS)
- Varizenblutung
- Hepatische Enzephalopathie (HE)
- Hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Störungen im Elektrolyt und Säure-Basen Haushalt
- Pulmonale Störungen
- Pruritus

**3. Wie ist die Prognose?**

**4. Sollte der Patient für eine LTX gelistet werden?**

**5. Welche prophylaktischen Maßnahmen sind angezeigt?**

- Nutrition
- Osteoporose
- Impfungen

# **Management von Patienten mit Leberzirrhose**



**1. Was ist die Ursache der Leberzirrhose und ist eine kausale Therapie möglich?**



**2. Liegen Komplikationen der Leberzirrhose vor?**

- Aszites, Ödeme
- Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)
- Hepatorenales Syndrom (HRS)
- Varizenblutung
- Hepatische Enzephalopathie (HE)
- Hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Störungen im Elektrolyt und Säure-Basen Haushalt
- Pulmonale Störungen
- Pruritus

**3. Wie ist die Prognose?**

**4. Sollte der Patient für eine LTX gelistet werden?**

**5. Welche prophylaktischen Maßnahmen sind angezeigt?**

- Nutrition
- Osteoporose
- Impfungen

# Fibroseprogression bei chronischen Lebererkrankungen

Normale Leber



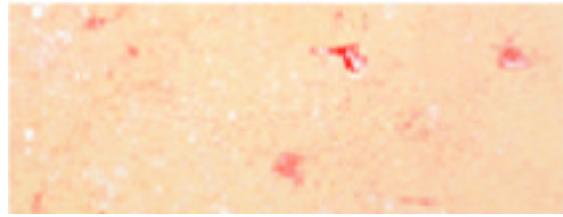
Leberzirrhose



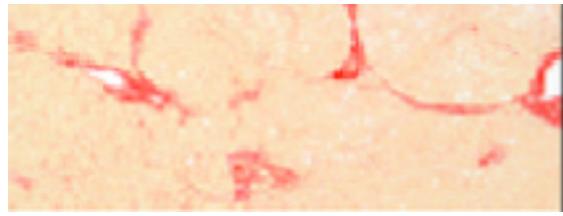
# Einteilung des Fibrosestadiums (nach Ludwig; bzw. Metavir-Score)



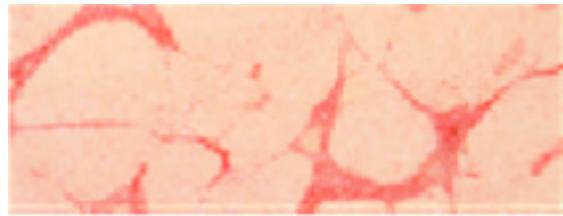
**F0:** keine Fibrose



**F1:** portale Fibrose  
ohne Septen



**F2:** portale Fibrose  
mit wenigen Septen

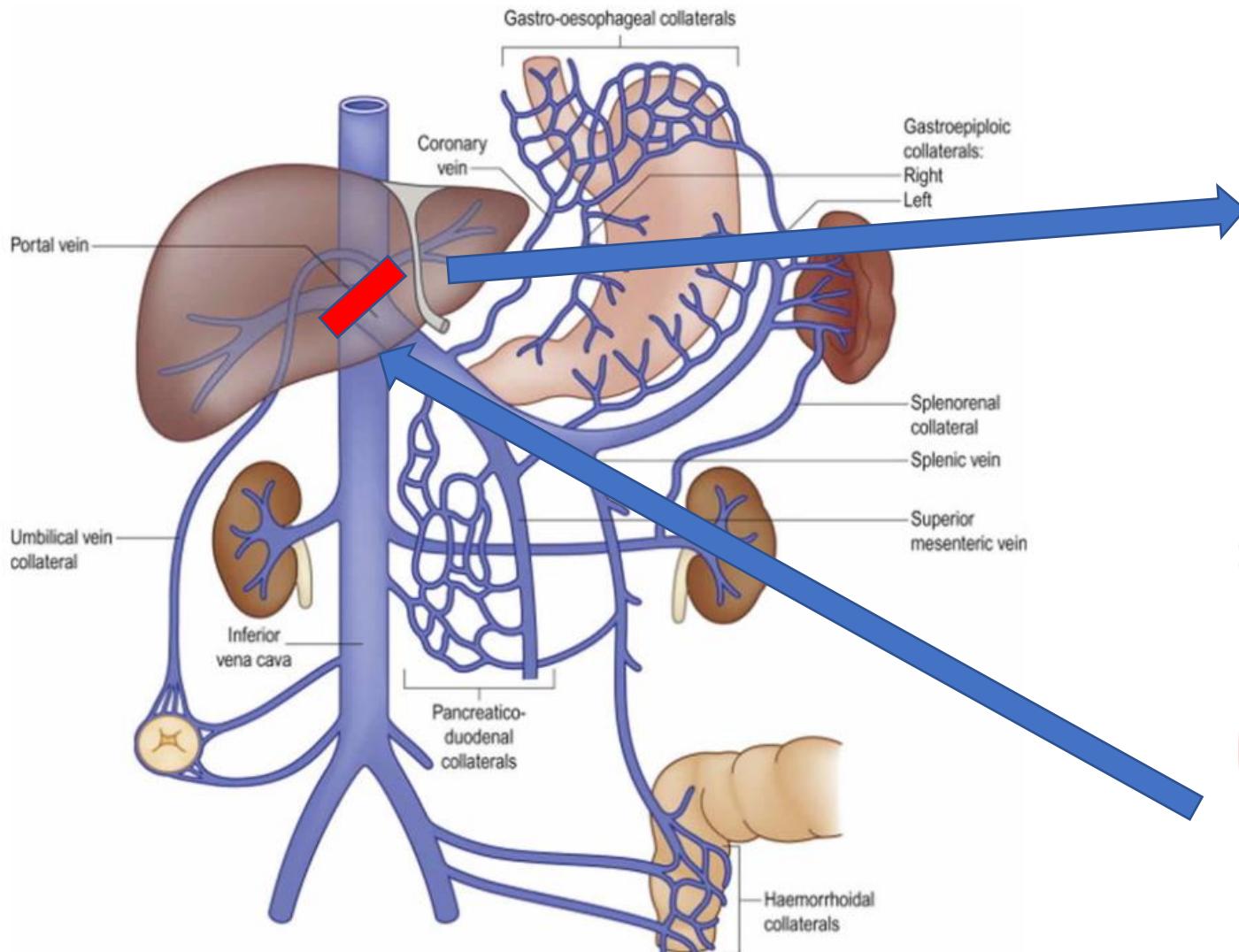


**F3:** zahlreiche Septen  
keine Zirrhose



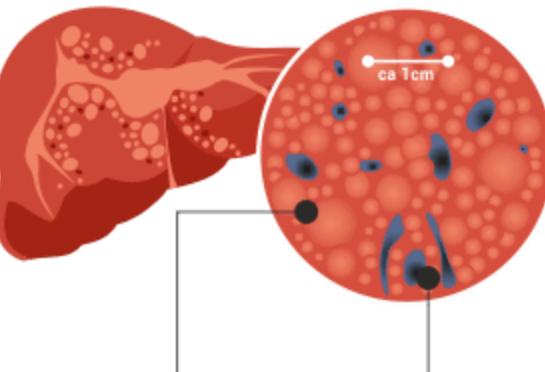
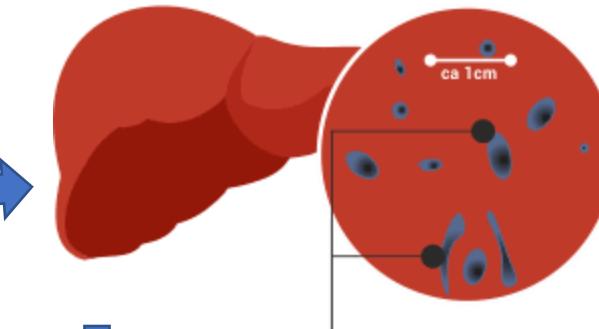
**F4:** Zirrhose

## Gesundes Lebergewebe



Virushepatitis  
NASH  
ALD

Zirrhotistisches Lebergewebe  
(höckrig, hart)



Regeneratknoten Blutgefäße

# Portale Hypertension

## Goldstandard zur Diagnose:

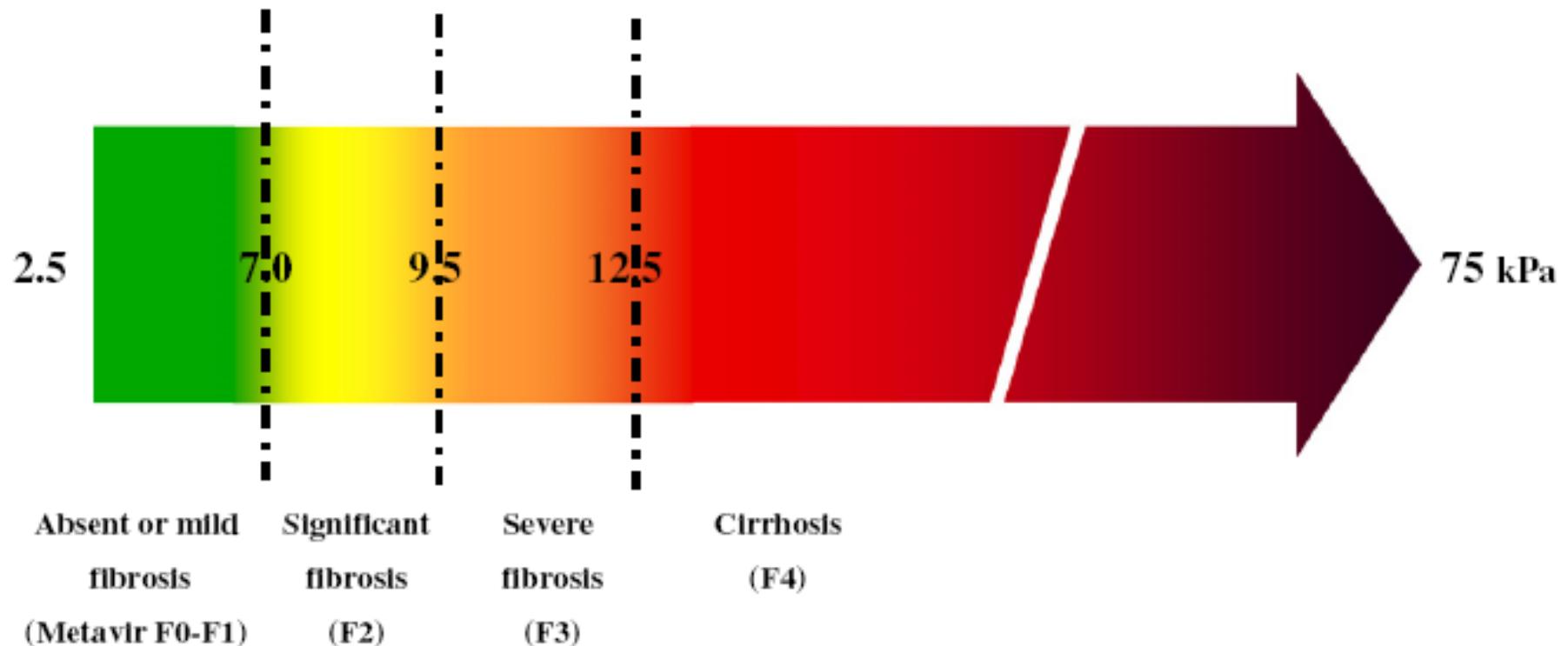
- Messung des **HVPG** (hepatic venous pressure gradient) mittels Lebervenenkatheter
- Normalwert:  $\leq 5 \text{ mm Hg}$
- Portale Hypertension:  $> 5 \text{ mm Hg}$
- CSPH (clinical significant portal hypertension):  
 $\geq 10 \text{ mm Hg}$
- per definitionem entwickeln Patienten ohne CSPH keine gastroösophagealen Varizen

# Fibroscan



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

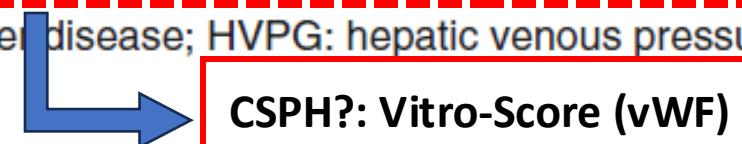
# Fibroscan: Cut-offs bei chronischer Hepatitis C



# Nicht invasive Screening Methoden für CSPH

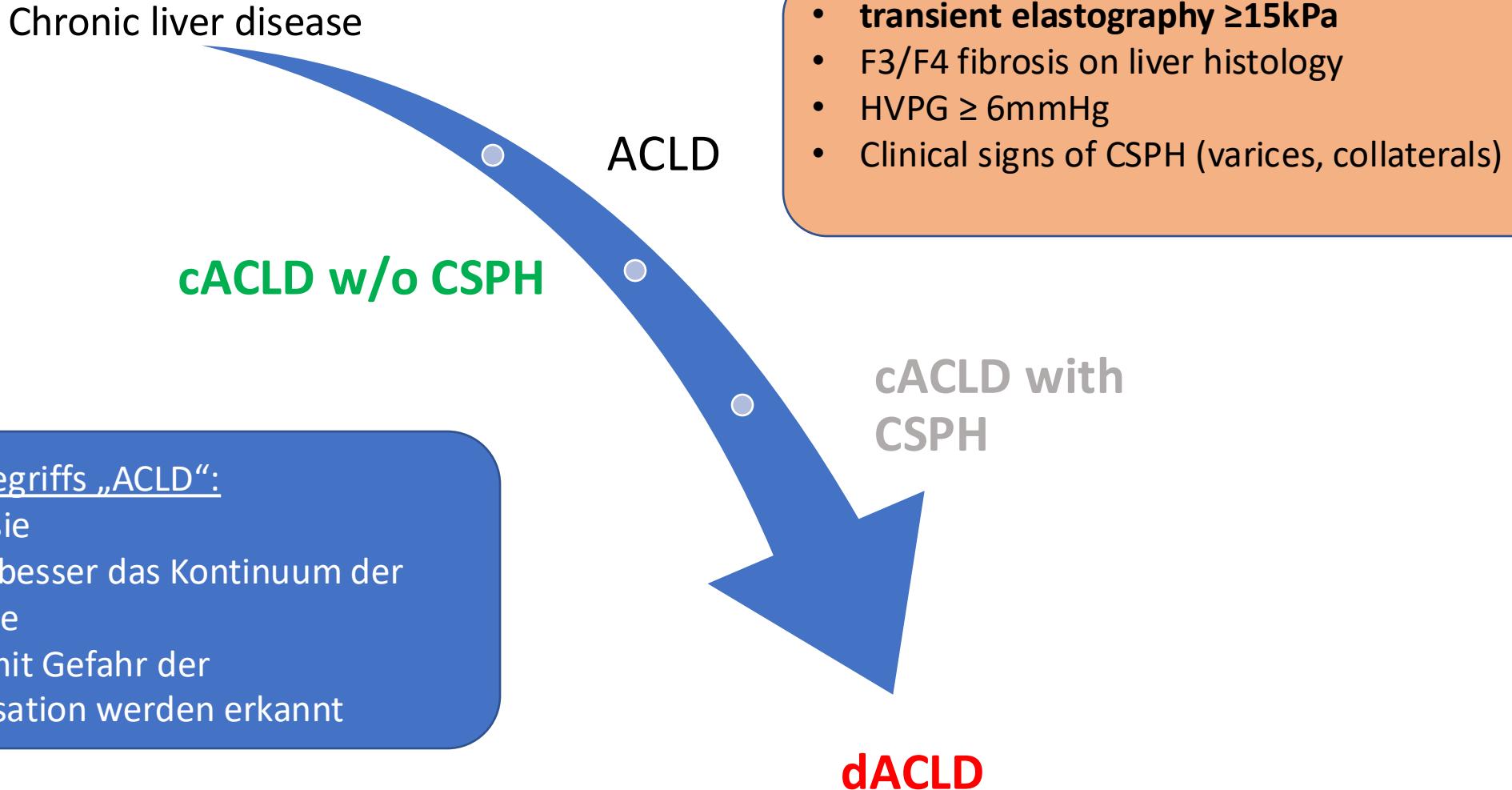
	STAGES OF CHRONIC LIVER DISEASE				
	No cirrhosis	Early compensated cirrhosis	Late compensated cirrhosis	Decompensated cirrhosis	
	CLD	Early cACLD	Late cACLD	dACLD	
Liver fibrosis	F1-F2	F3	F4	F4	F4
HVPG (mm Hg)	<5	5 - < 10	≥10	≥10	≥10
Portal hypertension	No	Mild	CSPH	CSPH	CSPH
Liver stiffness (kPa)	<10	10 - < 25	15 - < 20	20 - < 25	≥25
Platelet count (K/mm <sup>3</sup> )	Any	Normal	< 110	< 150	Any
Preventing decompensation	No	No	Yes		No

cACLD: compensated advanced chronic liver disease; HVPG: hepatic venous pressure gradient



# Advanced chronic liver disease (ACLD)

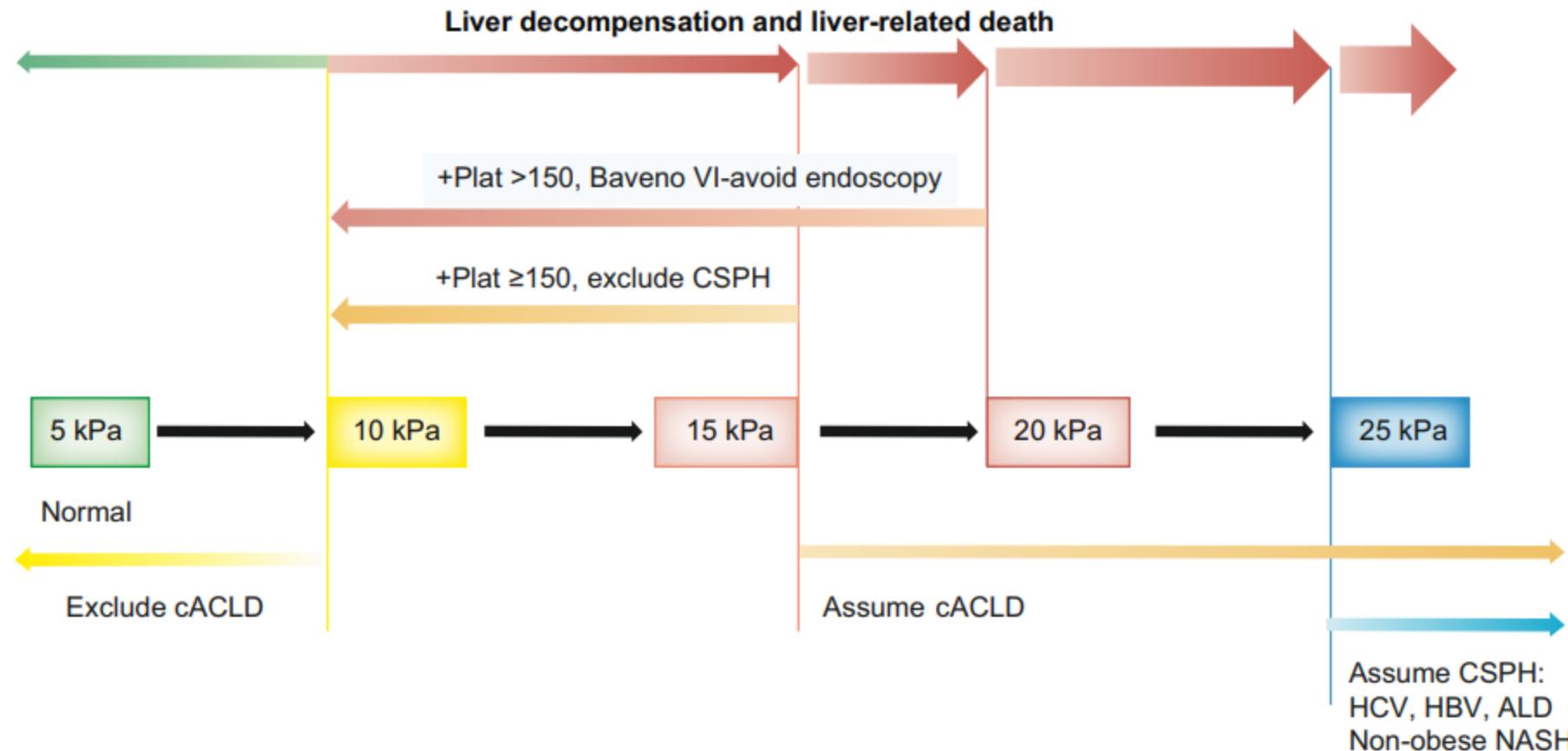
## - Zirrhose war gestern



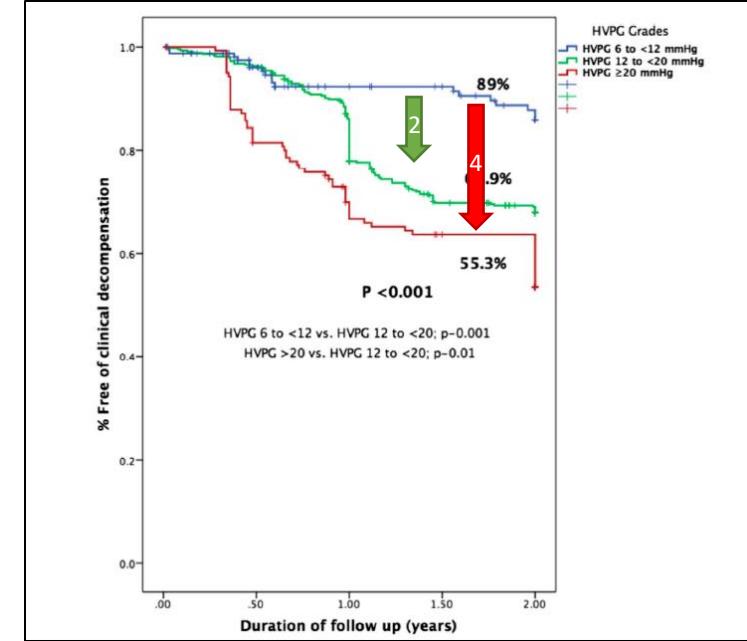
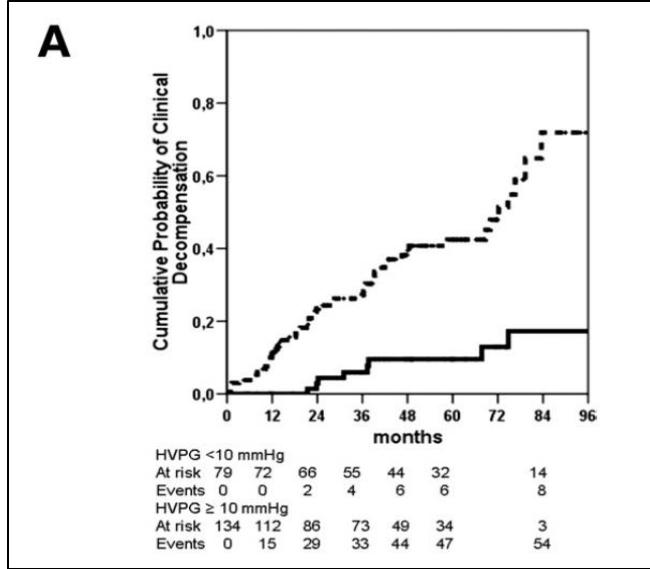
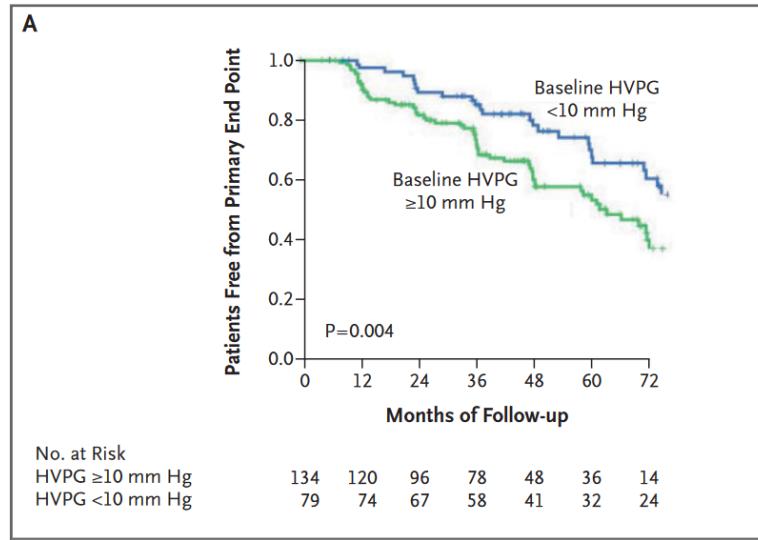
# Baveno VII – consensus in portal hypertension

cACLD = compensated advanced chronic liver disease (entspricht histologisch etwa Fibrisestadium 3-4)

CSPH = clinically significant portal hypertension



# Clinically Significant Portal Hypertension - CSPH



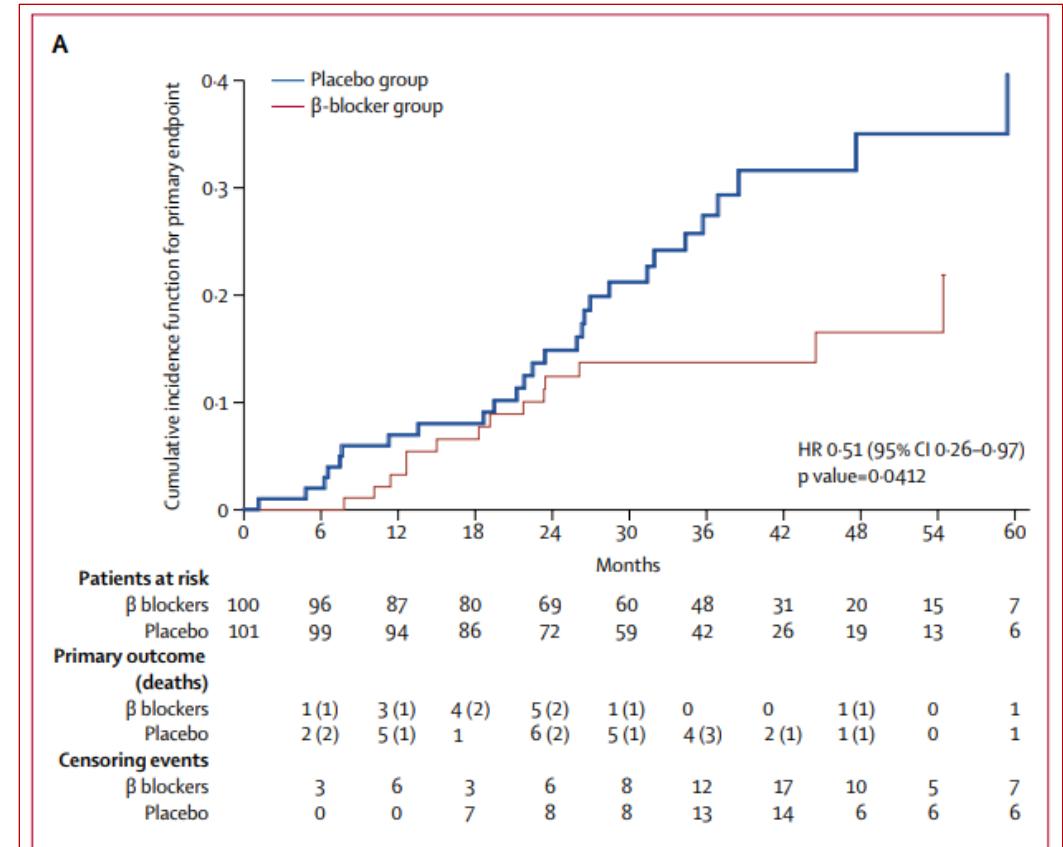
Groszmann, R. J. et al. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 353, 2254–2261 (2005).

Ripoll, C. et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology* 133, 481–488 (2007).

Jindal, A., Bhardwaj, A., Kumar, G. & Sarin, S. K. Clinical Decompensation and Outcomes in Patients With Compensated Cirrhosis and a Hepatic Venous Pressure Gradient  $\geq 20$  mm Hg. *Am J Gastroenterol* 115, 1624–1633 (2020).

# Therapie der CSPH

- Ausschalten des primär ätiologischen Faktors
- Nicht-selektive Betablocker Therapie Primärprophylaxe
  - Pharmakologische Substanzen
    - Carvedilol (+  $\alpha_1$ -Blockade)
      - Start: 6,25mg 1-0-0
      - Ziel: 12,5mg 1-0-0
    - Propranolol
      - Start: 20–40mg 1-0-1
      - Ziel: 80mg 1-0-1
  - cACLD Patient\*Innen mit NSBB-Prophylaxe brauchen keine Screening-Endoskopie



Villanueva, C. et al.  $\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* **393**, 1597–1608 (2019).

# **Management von Patienten mit Leberzirrhose**



**1. Was ist die Ursache der Leberzirrhose und ist eine kausale Therapie möglich?**



**2. Liegen Komplikationen der Leberzirrhose vor?**

- Aszites, Ödeme
- Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)
- Hepatorenales Syndrom (HRS)
- Varizenblutung
- Hepatische Enzephalopathie (HE)
- Hepatozelluläres Karzinom (HCC)
- Störungen im Elektrolyt und Säure-Basen Haushalt
- Pulmonale Störungen
- Pruritus

**3. Wie ist die Prognose?**

**4. Sollte der Patient für eine LTX gelistet werden?**

**5. Welche prophylaktischen Maßnahmen sind angezeigt?**

- Nutrition
- Osteoporose
- Impfungen

# Towards the Elimination of Hepatitis B and C by 2030

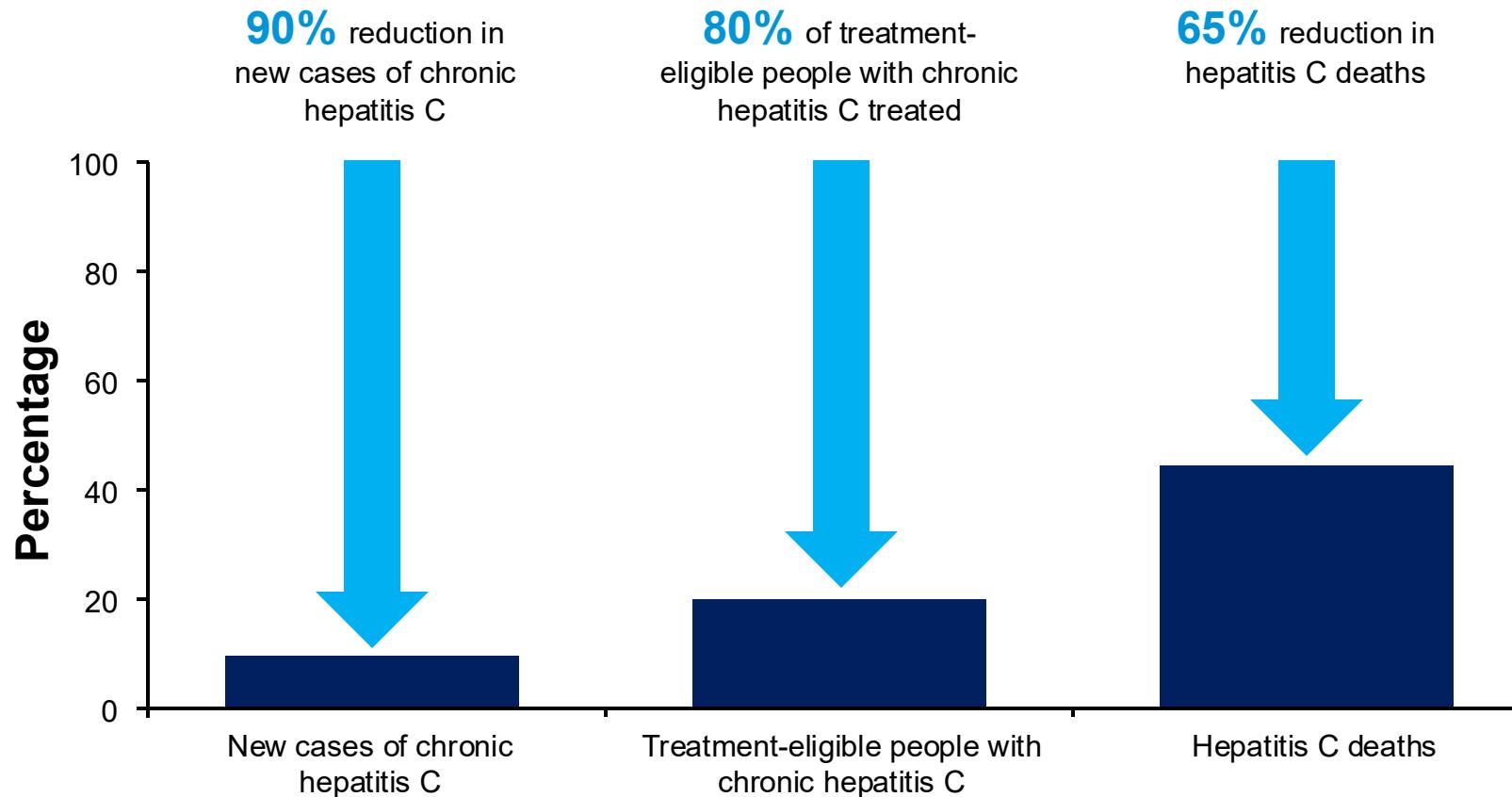
The draft WHO Global Hepatitis Strategy, 2016-2021  
and global elimination targets



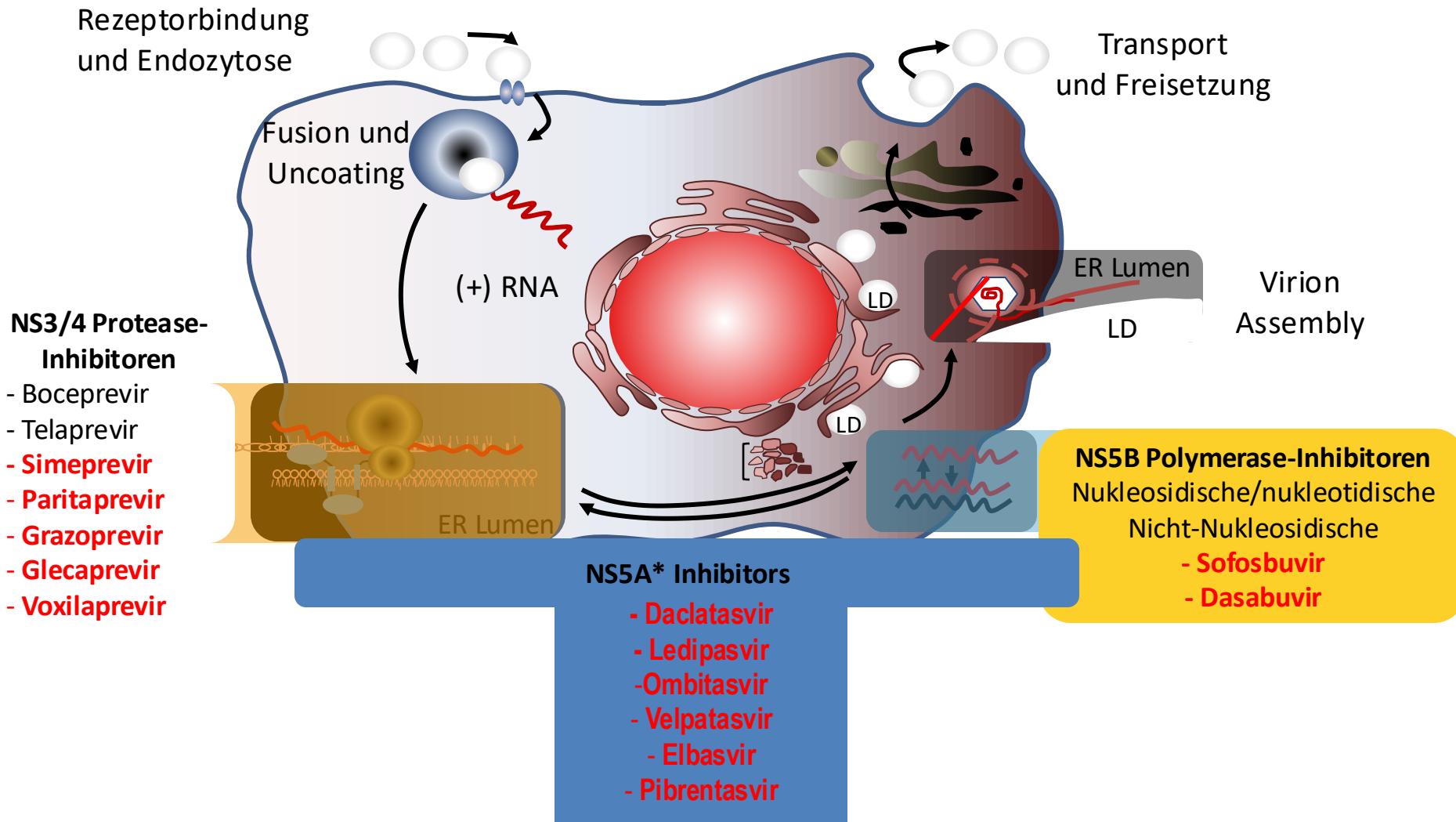
## Elimination

- **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

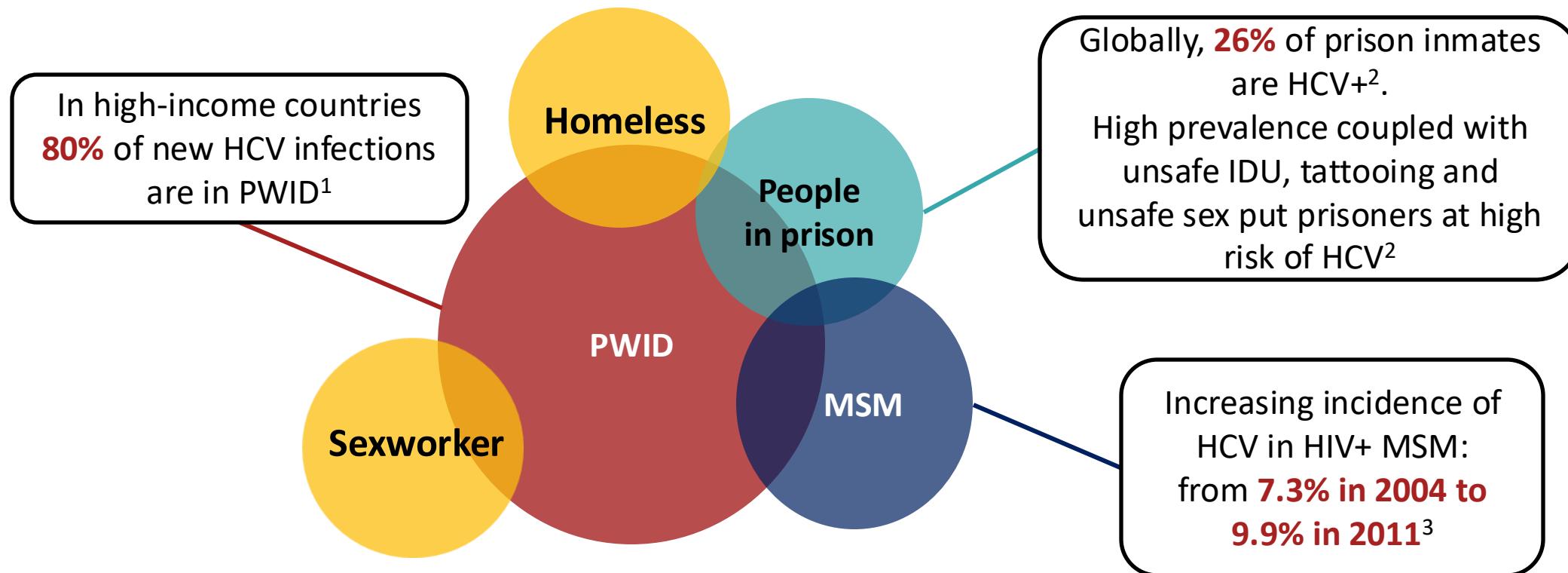
# Ambitious global targets have been set by the WHO in order to control viral hepatitis by 2030



# HCV Lebenszyklus und mögliche Angriffspunkte neuer Virostatika



## 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



Sozial. Mutig. Nachhaltig. Menschlich. Modern.

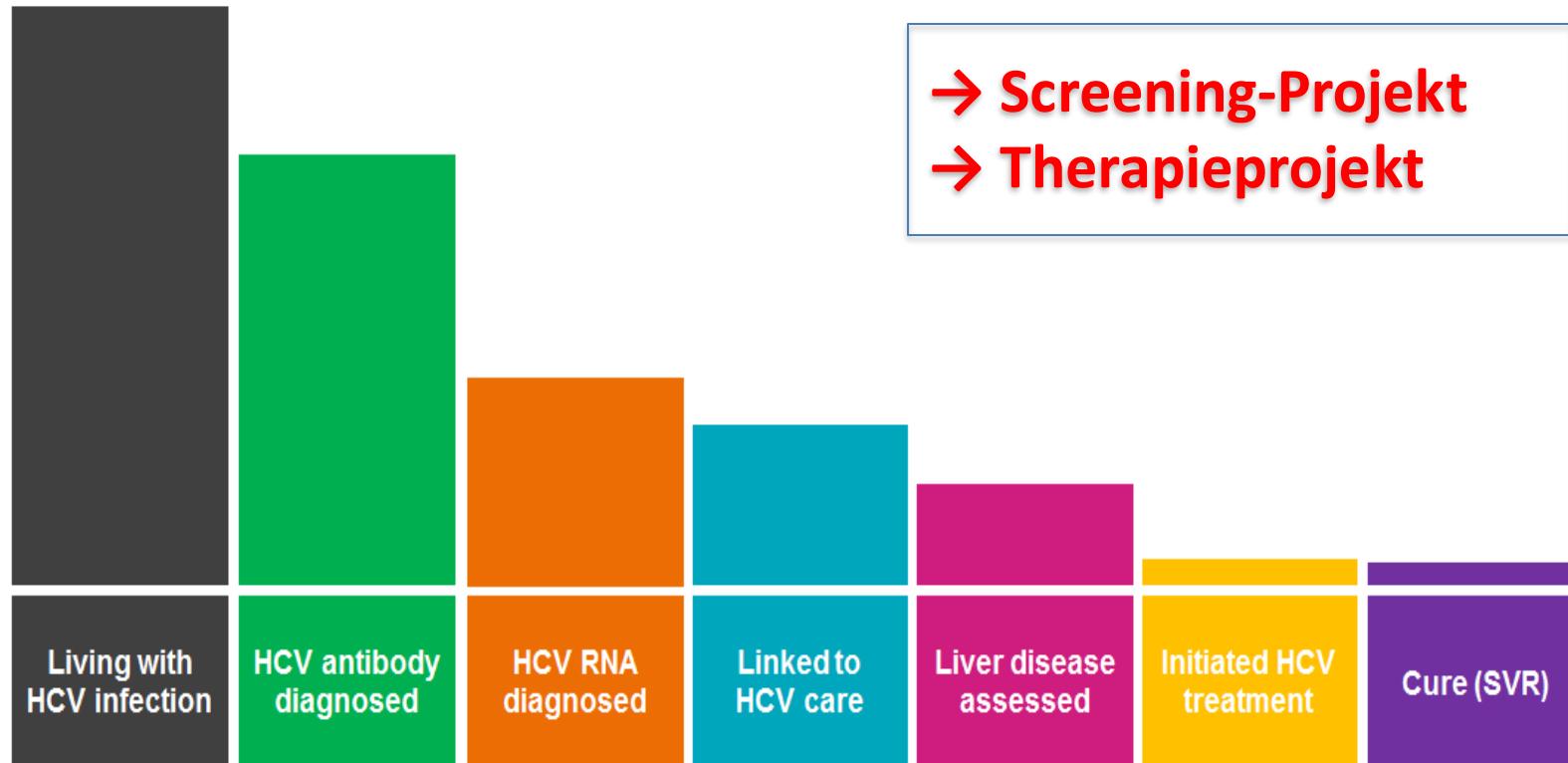
## PROJEKT „LET'S END HEPATITIS C IN VIENNA“

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

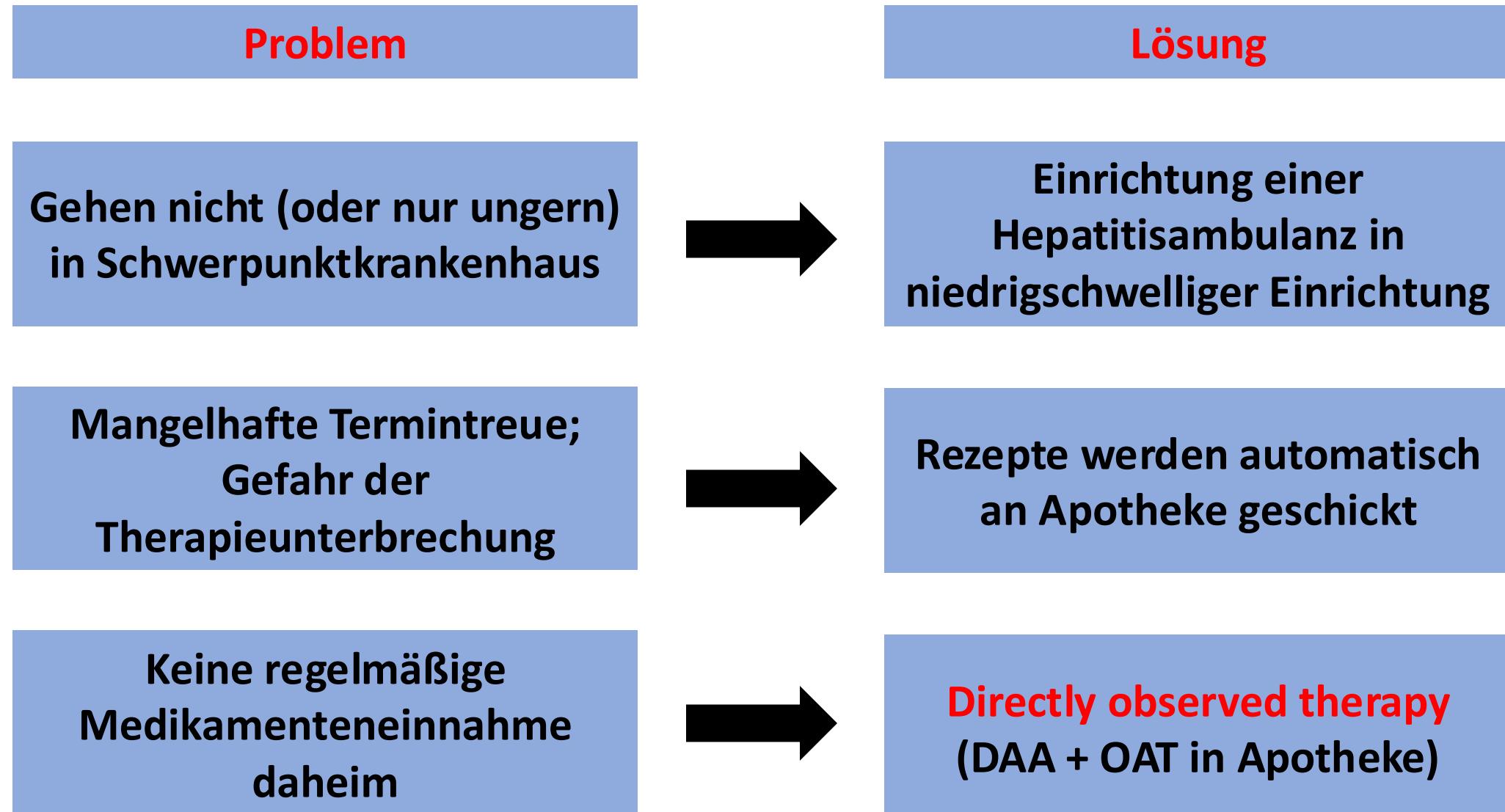
## How can simplification of HCV management make a difference?



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

# Probleme der HCV-Therapie bei PWIDs



## 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. Regina Walter-Philipp)



- Notschlafstelle
- Tageszentrum
- Ambulatorium
- Spritzentausch

# 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

**Klinik Ottakring (Wilhelminenspital)**  
4. Medizinische Abteilung

Enisa Gotic  
Michael Gschwantler  
Caroline Schwarz



**Suchthilfe Wien**

Ambulatorium SHW

Angelika Schütz

Maximilian Anibas

Regina Walter-Philipp



**Verein Dialog**

Theresa Hayr



**Apothekerkammer für Wien**

**Apotheken aus Wien und NÖ**

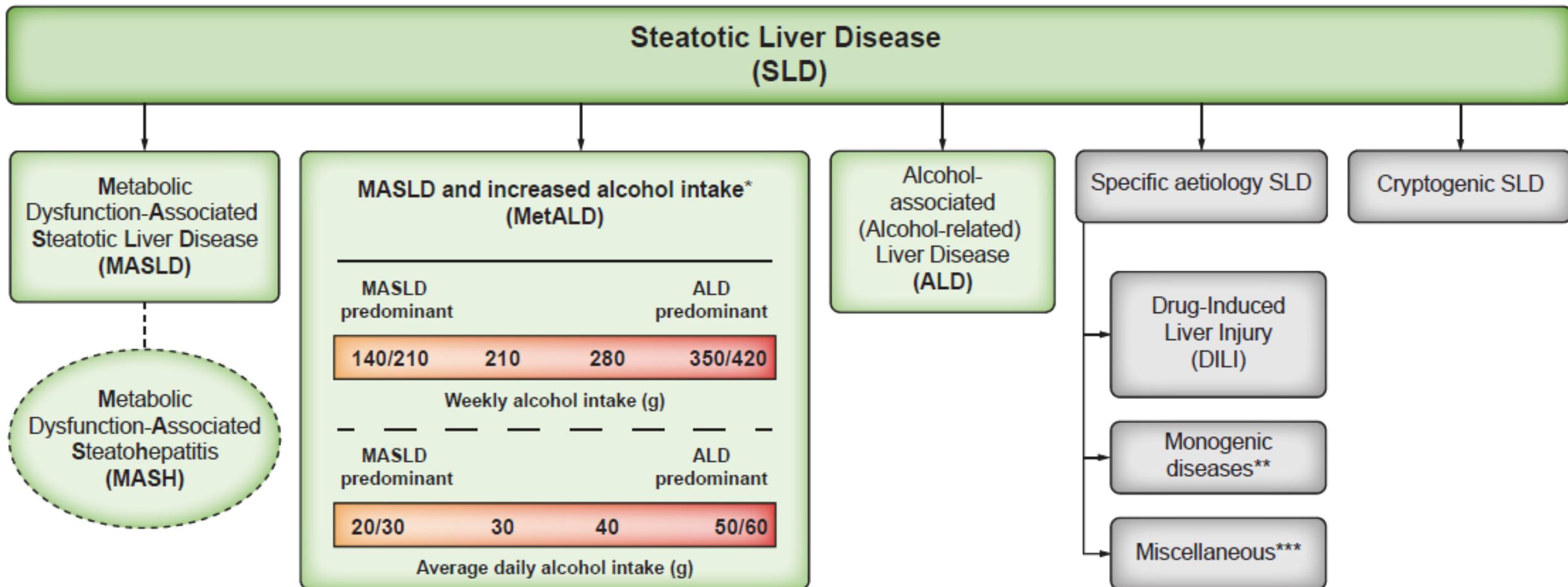
dzt. mehr als 100



## Hepatologische Morbidität bei PWIDs mit chronischer Hepatitis C

- n = 885 wurden nach dem Konzept der „directly observed therapy“ antiviral behandelt
- Fibrosestadium zur Baseline:
  - F0/F1: 40,7% (n = 360)
  - F2: 25,0% (n = 221)
  - F3: 13,3% (n = 118)
  - F4: 21,0% (n = 186)
- Kritischer Alkoholkonsum: 21,2%
- HIV-Coinfektion: 4,5% (n = 40)
- HBV-Coinfektion: 1,0% (n = 9)
- HDV-Coinfektion: 0,0% (n = 0)

# Steatotic liver disease (SLD) - subclassification



# MASLD cardiometabolic diagnostic criteria

<u>Adult criteria</u>	<u>Paediatric criteria</u>
<b>At least 1 out of 5:</b>	<b>At least 1 out of 5:</b>
<input type="checkbox"/> BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ [23 Asia] <b>OR</b> WC $> 94 \text{ cm}$ (M) 80 cm (F) <b>OR</b> ethnicity adjusted equivalent	<input type="checkbox"/> BMI $\geq 85^{\text{th}}$ percentile for age/sex [BMI z score $\geq +1$ ] <b>OR</b> WC $> 95^{\text{th}}$ percentile <b>OR</b> ethnicity adjusted equivalent
<input type="checkbox"/> Fasting serum glucose $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ [ $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ] <b>OR</b> 2-hour post-load glucose levels $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ [ $\geq 140 \text{ mg/dL}$ ] <b>OR</b> HbA1c $\geq 5.7\%$ [ $\geq 39 \text{ mmol/L}$ ] <b>OR</b> type 2 diabetes <b>OR</b> treatment for type 2 diabetes	<input type="checkbox"/> Fasting serum glucose $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ [ $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ] <b>OR</b> serum glucose $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ [ $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ] <b>OR</b> 2-hour post-load glucose levels $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ [ $\geq 140 \text{ mg/dL}$ ] <b>OR</b> HbA1c $\geq 5.7\%$ [ $\geq 39 \text{ mmol/L}$ ] <b>OR</b> already diagnosed/treated type 2 diabetes <b>OR</b> treatment for type 2 diabetes
<input type="checkbox"/> Blood pressure $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ <b>OR</b> specific antihypertensive drug treatment	<input type="checkbox"/> Blood pressure age $< 13 \text{ yr}$ , BP $\geq 95^{\text{th}}$ percentile <b>OR</b> $\geq 130/80 \text{ mmHg}$ (whichever is lower); age $\geq 13 \text{ yr}$ , 130/85 mmHg <b>OR</b> specific antihypertensive drug treatment
<input type="checkbox"/> Plasma triglycerides $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ [ $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ] <b>OR</b> lipid lowering treatment	<input type="checkbox"/> Plasma triglycerides age $< 10 \text{ yr}$ , $\geq 1.15 \text{ mmol/L}$ [ $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ]; age $\geq 10 \text{ yr}$ , $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ [ $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ] <b>OR</b> lipid lowering treatment
<input type="checkbox"/> Plasma HDL-cholesterol $\leq 1.0 \text{ mmol/L}$ [ $\leq 40 \text{ mg/dL}$ ] (M) and $\leq 1.3 \text{ mmol/L}$ [ $\leq 50 \text{ mg/dL}$ ] (F) <b>OR</b> lipid lowering treatment	<input type="checkbox"/> Plasma HDL-cholesterol $\leq 1.0 \text{ mmol/L}$ [ $\leq 40 \text{ mg/dL}$ ] <b>OR</b> lipid lowering treatment

# 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

# Aktuelle Ergebnisse „Directly Observed Therapy“

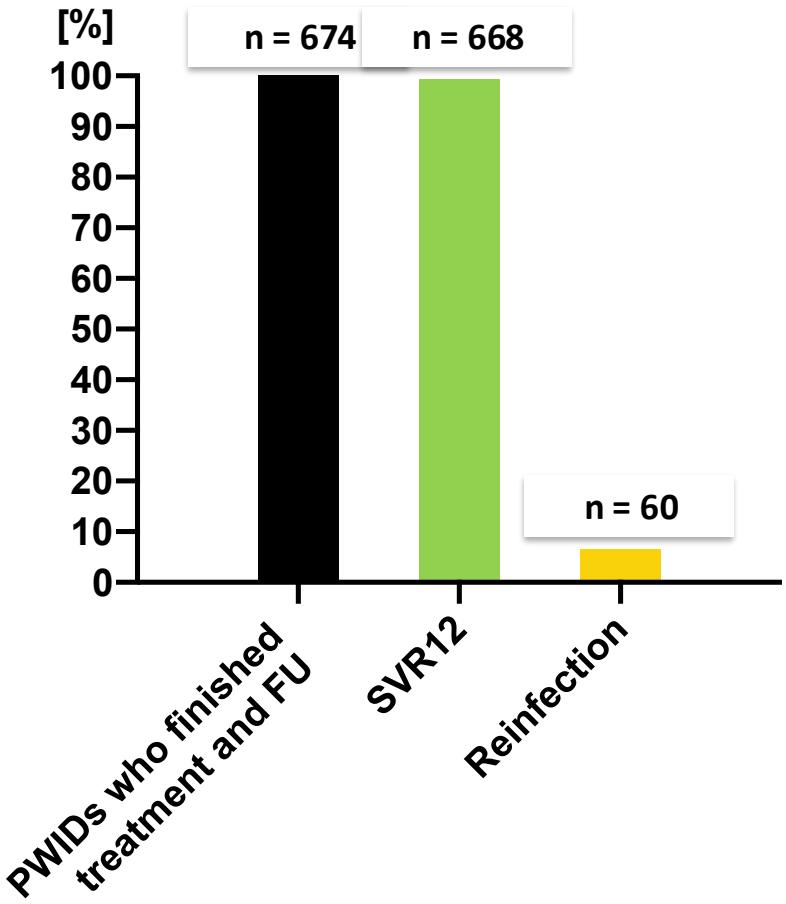
## Therapiebeginn in n=885 Patienten:

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=8
Abschiebung	n=2

## Outcome and FU after DOT with DAA



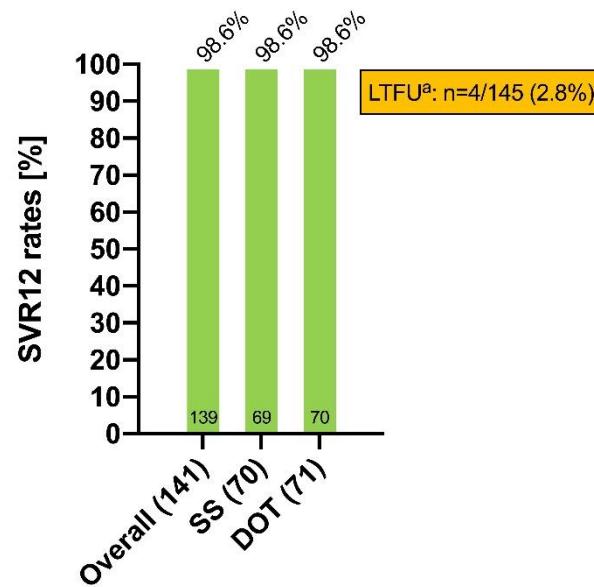
# DOT with G/P in PWIDs

**N=145 Patienten mit HCV RNA+ inkludiert**

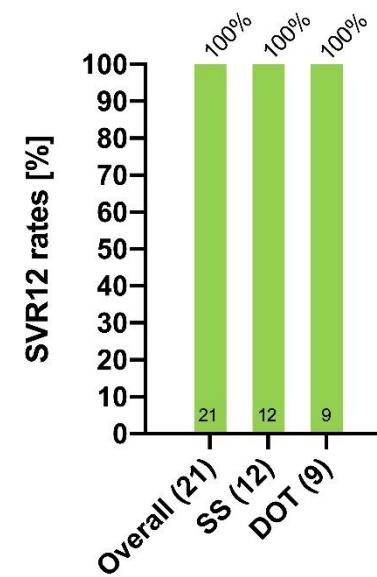
**N=71 (49%) ad Standard-Setting  
("gute Compliance")**

**N=74 (51%) PWIDs ad DOT  
("schlechte Compliance")**

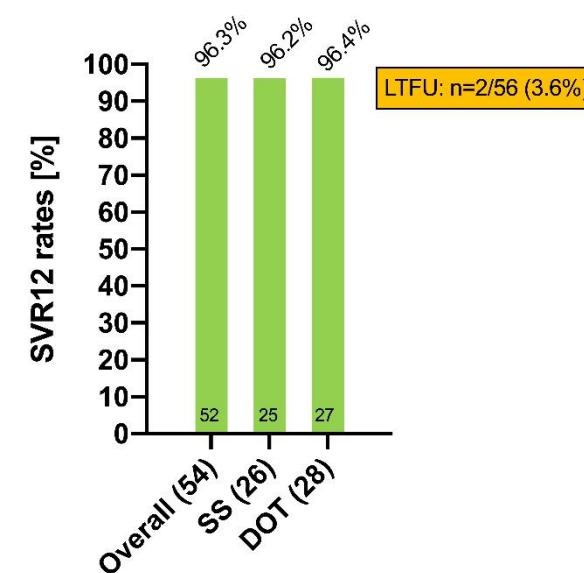
A - All patients (n=141/145)



B - Patients with advanced fibrosis (n=21/21)



C - Patients with HCV GT3 infection (n=54/56)



# 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“

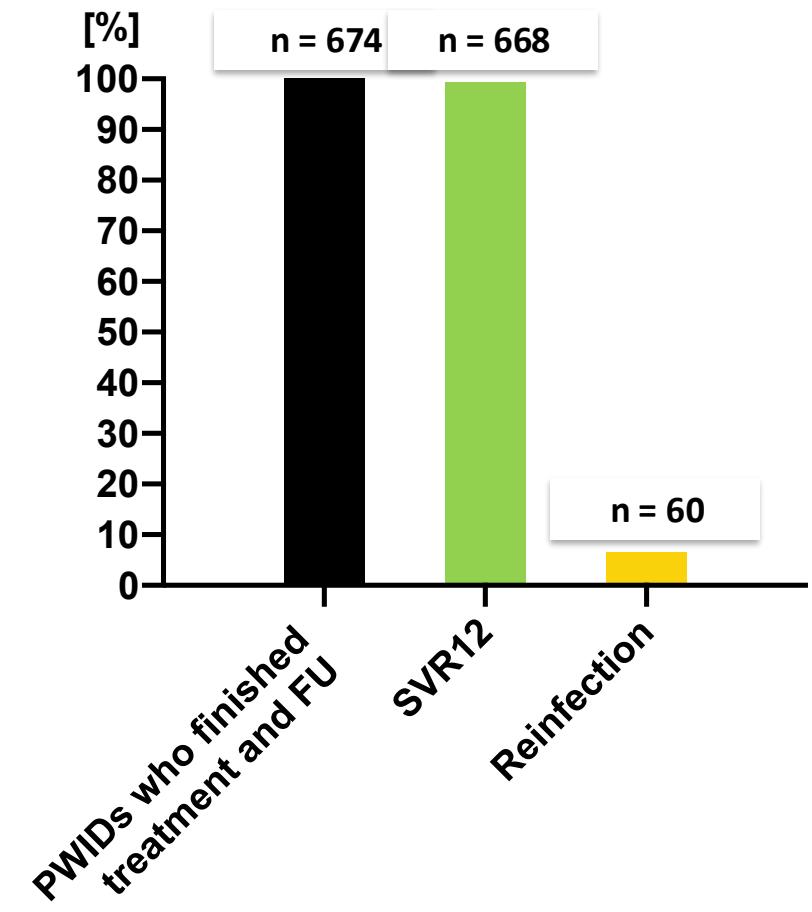
## Therapiebeginn in n=885 Patienten:

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=8
Abschiebung	n=2

## Outcome and FU after DOT with DAA



→ Reinfektionsrate 9,0%

# 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%
<b>SVR12 (= Heilung)</b>	<b>99,3%</b>	<b>99,4%</b>
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%

# 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)

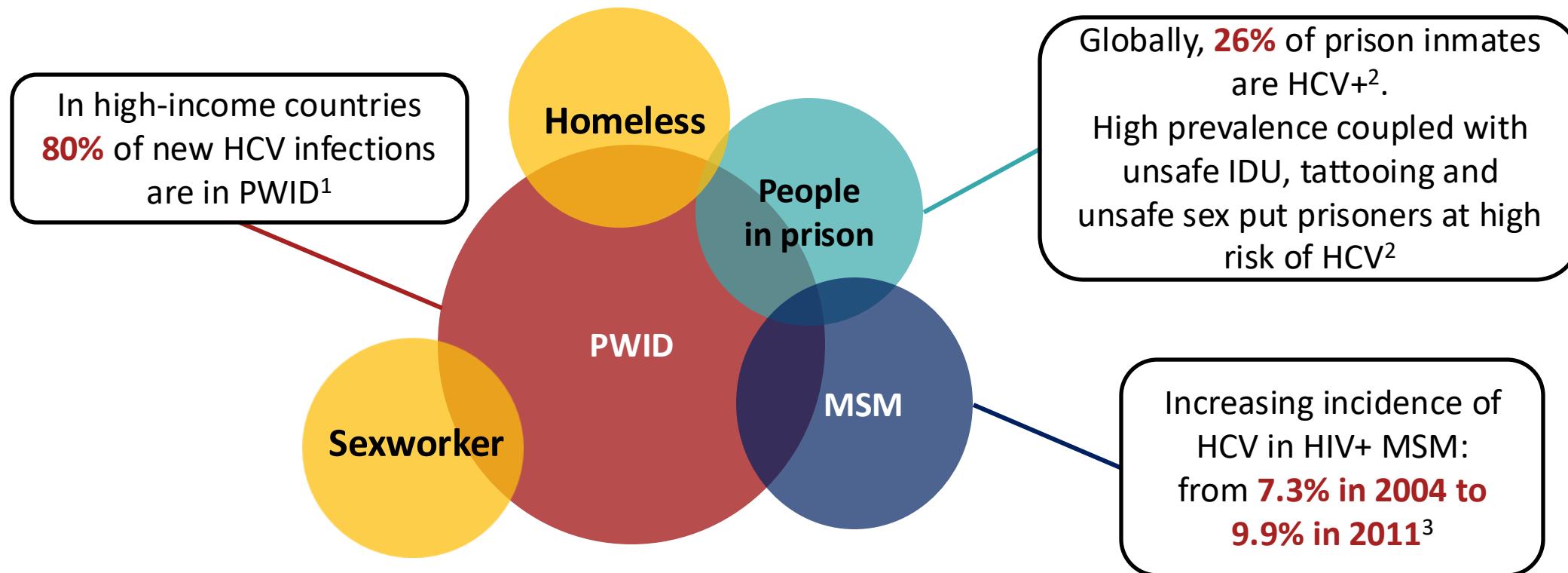
# Warum funktioniert DOT so gut?

- **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;

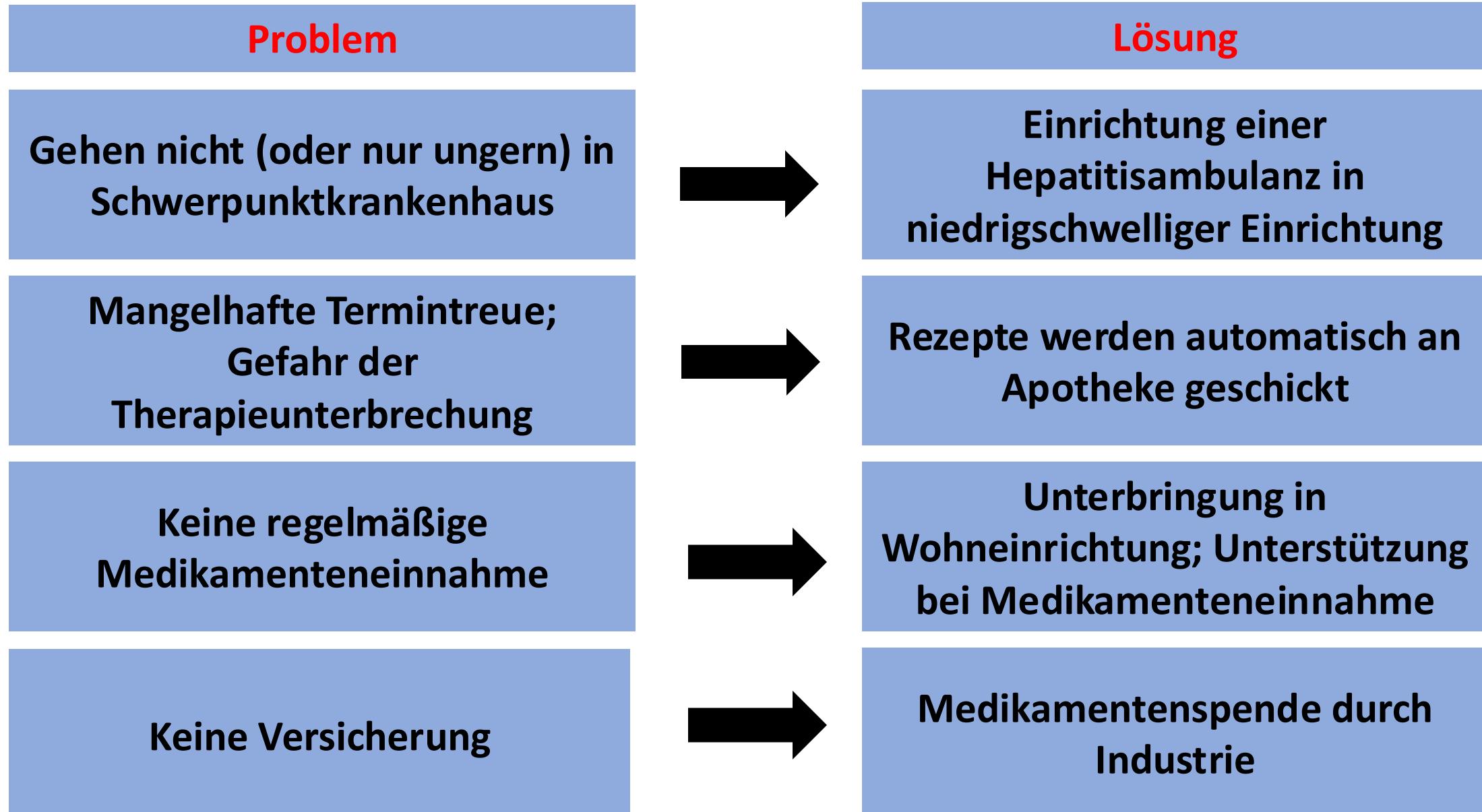
3. Martin N, et al. Clin Infect Dis 2016;62:1072–80

IDU: injecting drug use;

MSM: men with have sex with men;

PWID: people who inject drugs

# Probleme der HCV-Therapie bei Wohnungslosen



# Homeless people - Neunerhaus

n  
e  
u  
n  
e  
r  
h  
a  
u  
s

- **Hintergrund:**

- Unterstandslosigkeit = Risikofaktor für HCV
- kaum epidemiologische Daten
- Probleme in der Therapie: fehlende Stabilität, Versicherungsstatus, Adherence

- **Neunerhaus:**

- 24 Wohnhäuser, 3 Tageszentren, 1 Gesundheitszentrum
- mobiles Ärzteteam
- mobile Hepatitisambulanz vor Ort (KOR)
- Betreuung von ca. 6.000 Menschen (50% versichert)



# Projektablauf

**1. Screening HIV, HBV, HCV (AK + Reflex-PCR)  
im Neunerhaus**

**2. bei HCV-Virämie: DAA via Hepatitisambulanz**

- Schaffung der Rahmenbedingungen für eine erfolgreiche HCV-Therapie (Wohnungssituation, Versicherungsstatus/Therapiesponsoring, Adherence)
- Therapiestart mit G/P bzw. SOF/VEL vor Ort



# SCREENING – DOKUMENTATIONSBLETT

Name:

Geschlecht:  m  w

Geburtsdatum:

Unterbringung:  Obdachlos/Notquartier  
 WWH-Einrichtung  
 Privat

Versichert:  ja  nein

Hafterfahrung:  ja  nein

i.v.-Drogen-Konsum in Anamnese:  ja  nein

i.v.-Drogen-Konsum in letzten 3 Monaten:  ja  nein

HIV-Coinfektion:  ja  nein

Problematischer Alkoholkonsum:  ja  nein

Substitutionstherapie:  ja  nein

Comedikation:

Art der Verabreichung:  selbstständig  
 Wochen-Dispenser  
 tägliche Abgabe

HCV-Ak:	<input type="checkbox"/> positiv	<input type="checkbox"/> negativ
HCV-RNA:	<input type="checkbox"/> positiv	<input type="checkbox"/> negativ
HIV:	<input type="checkbox"/> positiv	<input type="checkbox"/> negativ
HBsAg:	<input type="checkbox"/> positiv	<input type="checkbox"/> negativ
HBsAk:	<input type="checkbox"/> positiv	<input type="checkbox"/> negativ
HBcAk:	<input type="checkbox"/> positiv	<input type="checkbox"/> negativ

## Einverständniserklärung

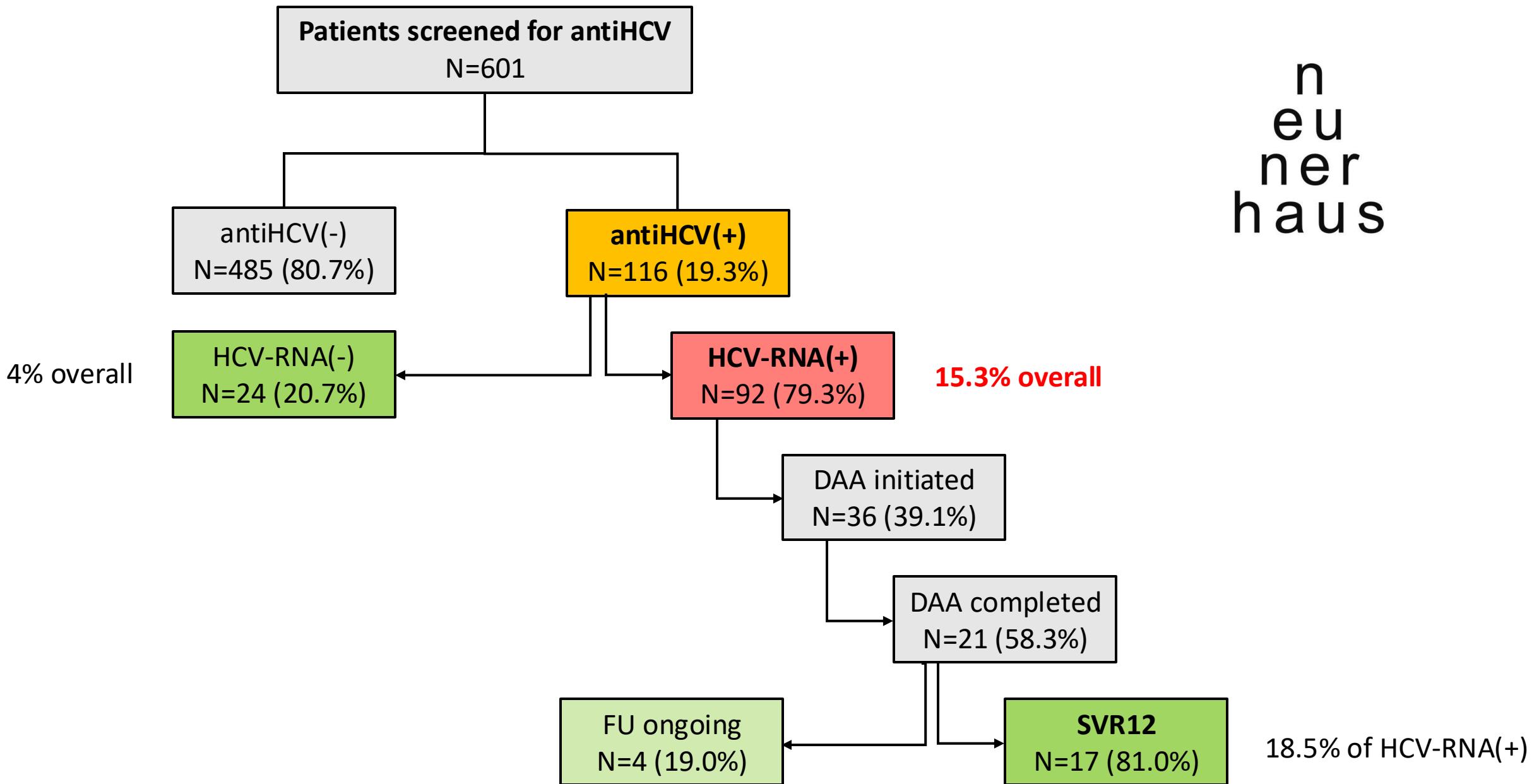
Ich bin damit einverstanden, am Projekt „Let's End Hepatitis-C in Vienna“ teilzunehmen und meinen Hepatitis-C Virus, Hepatitis-B Virus und HIV-Status bestimmen zu lassen. Dies erfolgt durch eine routinemäßig durchgeführte Blutuntersuchung.

Ich bin damit einverstanden, dass meine personenbezogenen Daten (insbesondere Gesundheitsdaten nach DSGVO Art 4 Z 15) im Rahmen des Projekts „Let's End Hepatitis C in Vienna“ vom neunerhaus Gesundheitszentrum und dem Wilhelminenspital, 4.Medizinische Abteilung, verarbeitet werden. Falls die Ergebnisse publiziert werden erfolgt dies in anonymisierter Form. Alle datenschutzrechtlichen Bestimmungen werden dabei berücksichtigt.

Der Widerruf der Zustimmung ist, auch in Teilbereichen, jederzeit und ohne Angabe von Gründen schriftlich möglich - per Mail an: [michael.gschwantler@wienkav.at](mailto:michael.gschwantler@wienkav.at)

Wien, am:

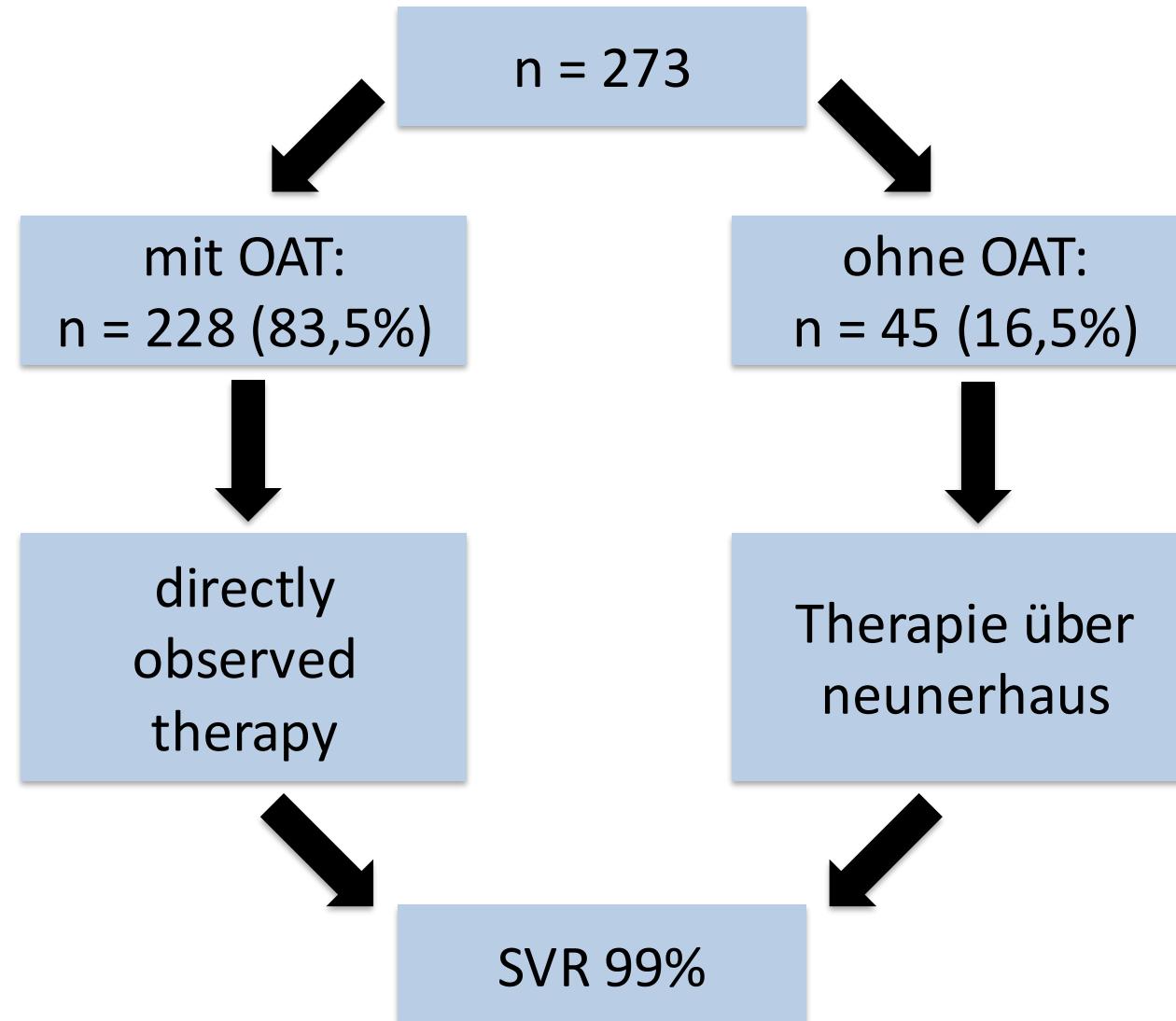
Unterschrift:



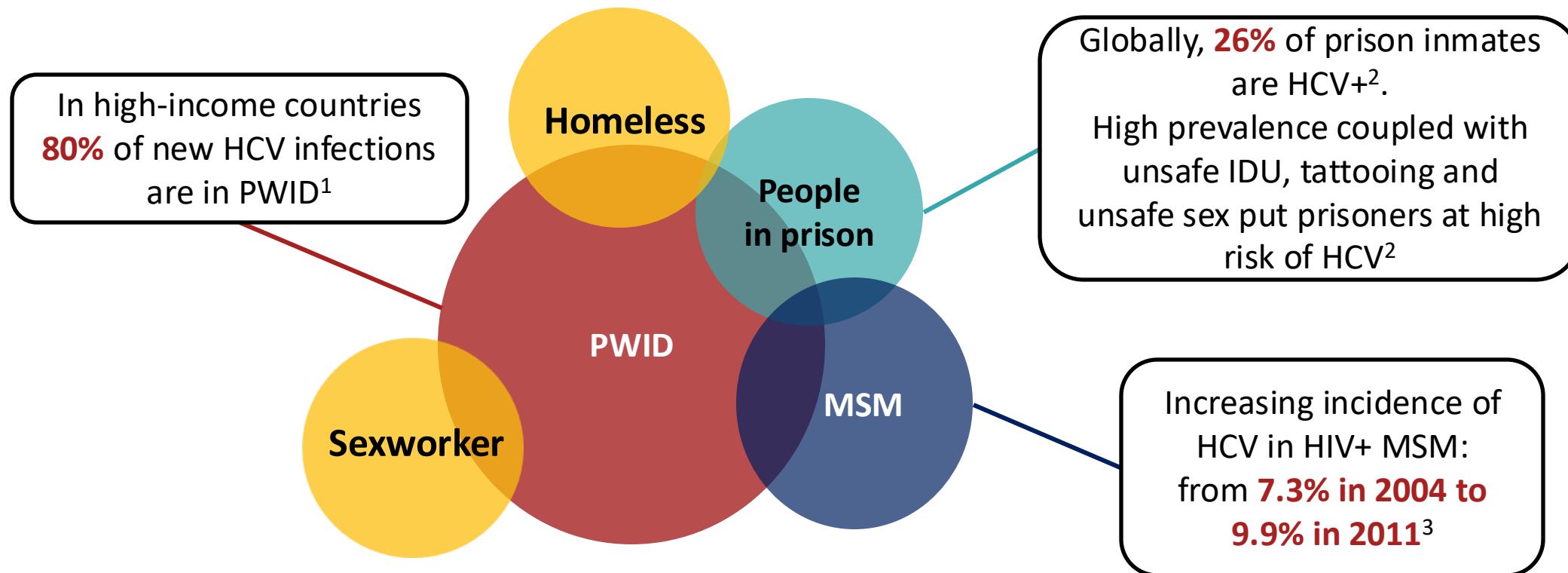
**Table 3.** HIV and HBV status of the screened population (N = 601)

	Overall	HCV positive cohort	HCV negative cohort	p-value
<b>N=</b>	601	92	509	
<b>HIV</b>	<i>positive</i>	8 (8.3%)	2 (0.4%)	P < 0,001 ‡
	<i>negative</i>	564 (91,7%)	498 (99.6%)	
	<i>not performed</i>	29	21	8
<b>Anti-HBc</b>	<i>positive</i>	129 (30.9%)	102 (20.7%)	P = 0,088
	<i>negative</i>	438 (69.1%)	391 (79.3%)	
	<i>not performed</i>	34	26	8
<b>HBs-Ag</b>	<i>positive</i>	13 (0.0%)	13 (2.6%)	P = 0,387
	<i>negative</i>	549 (100.0%)	479 (97.4%)	
	<i>not performed</i>	39	24	15

# HCV-Therapie bei wohnungslosen Menschen im Großraum Wien



## 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

# Sex Worker – “SHIELD”

- **Hintergrund:**

- bis zu 3.500 registrierte Sex Worker pro Jahr in Wien
- regelmäßig STI-/TBC-Testung, aber KEIN HBV-/HCV-Screening
- hoher Migrationsanteil
- persistierendes Expositionsrisiko
- Frauen in gebärfähigem Alter
- kostenfreie HBV-Impfung (AUVA)

- **Projektziel:**

- Prävalenzerhebung HBV/HCV/HDV
- HBV-Prävention durch Impfung
- Therapieanbindung HBV/HCV/HDV
- Früherkennung von Lebererkrankungen

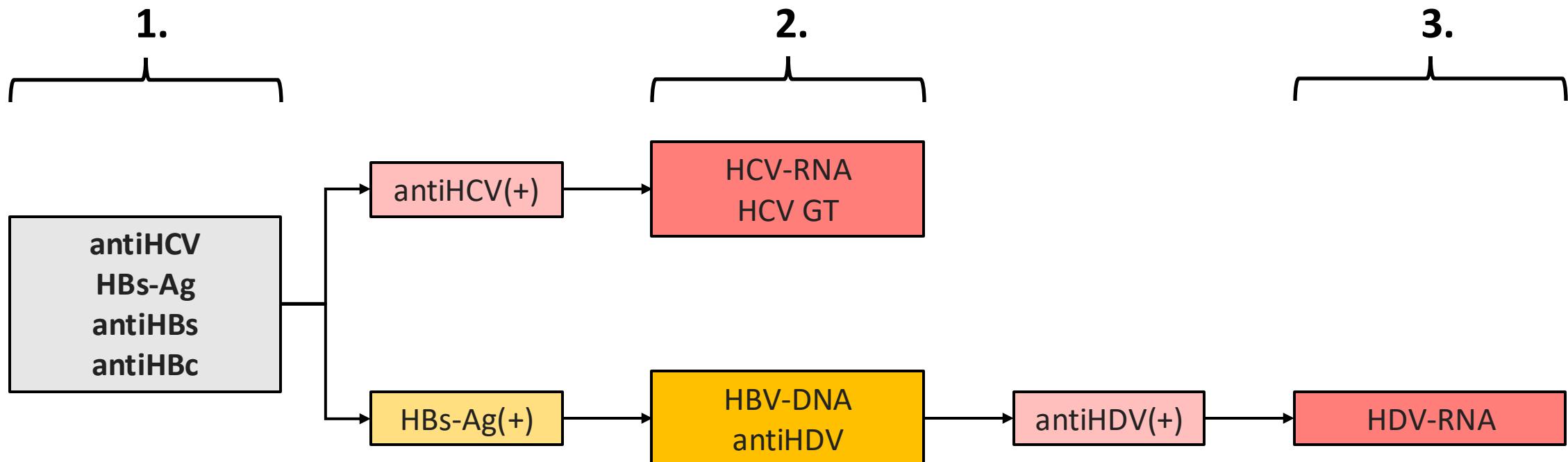


# Sex Worker – “SHIELD”



- **Projektablauf:**

- i.R. STI/TBC-Routinetestung einmaliges Hepatitisscreening (Reflextestung):

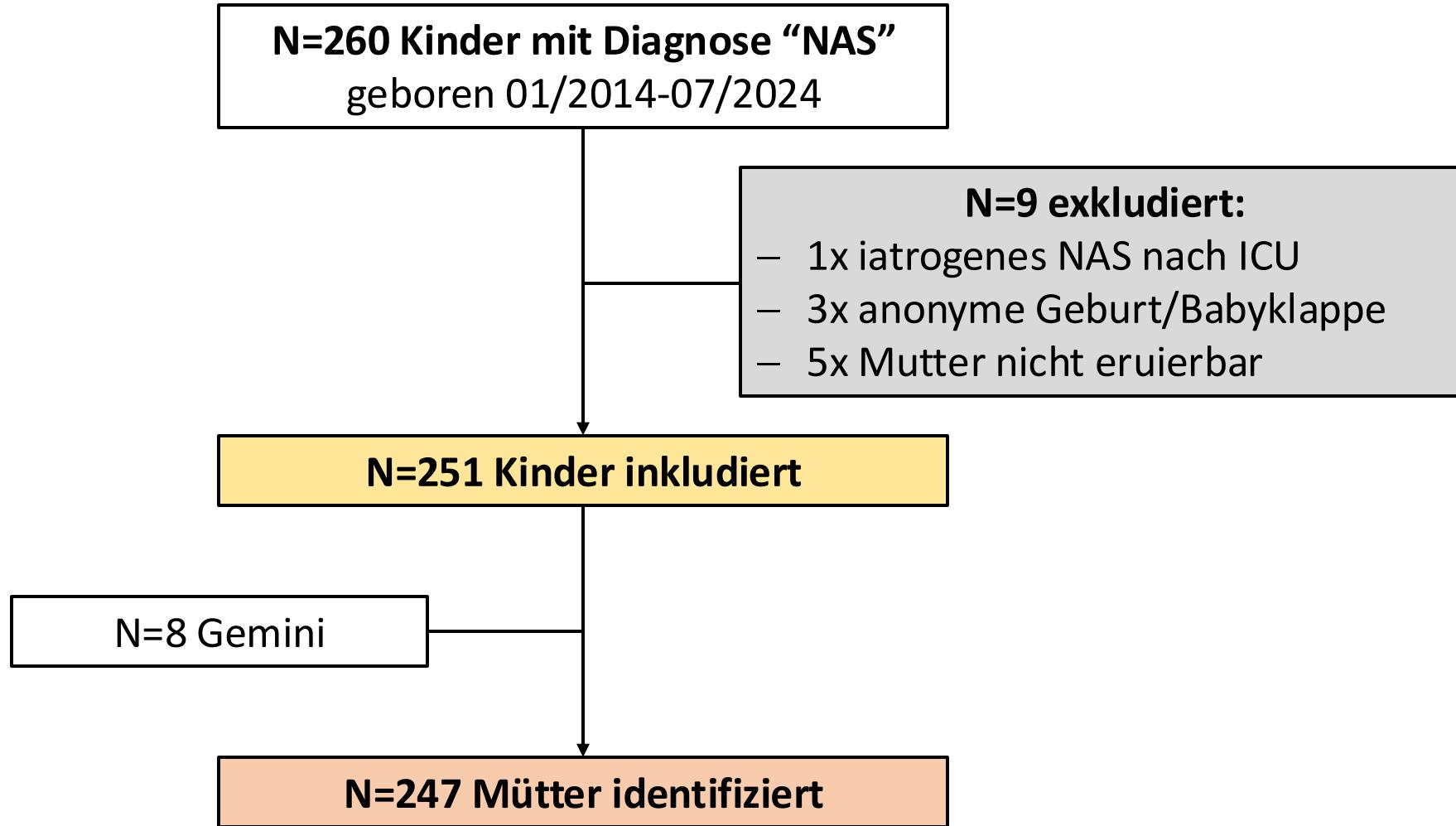


# HCV among children with neonatal abstinence syndrome (NAS)

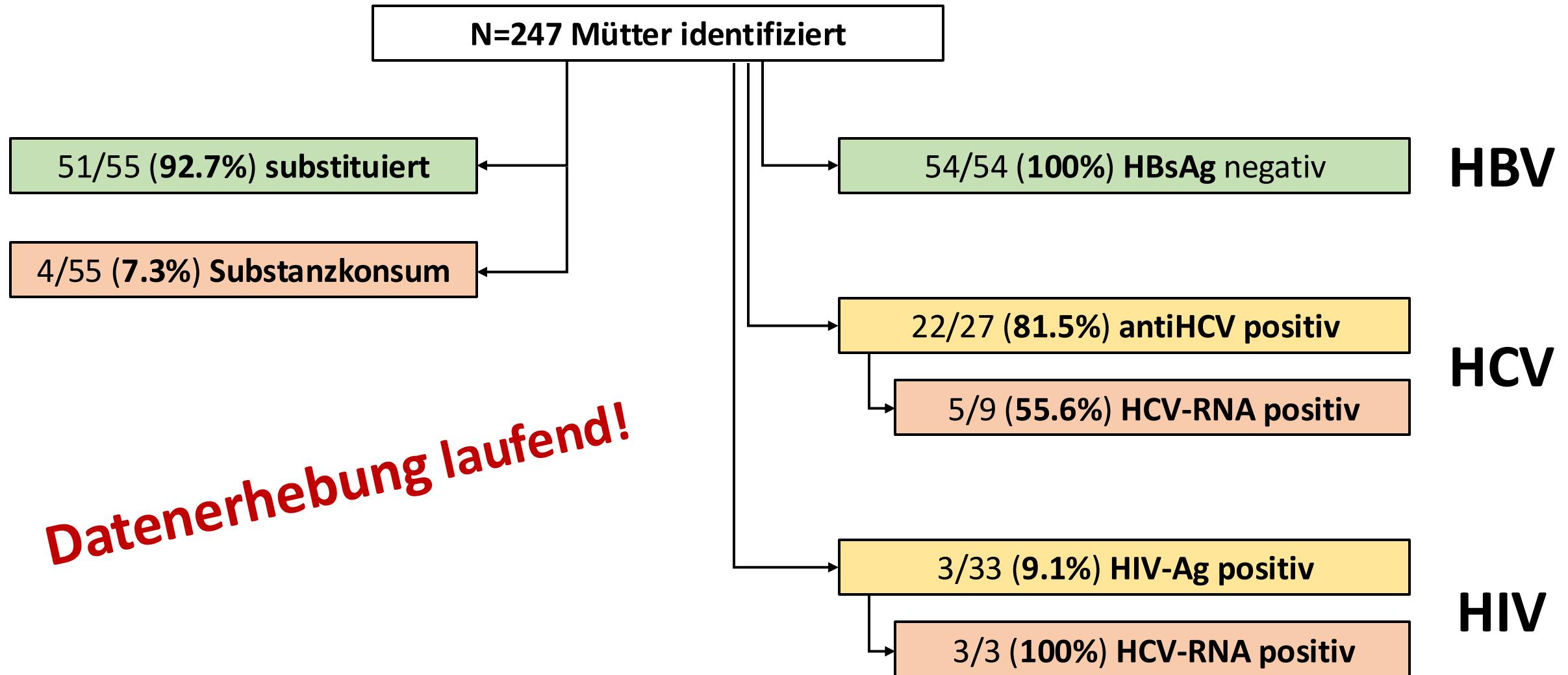
- **Hintergrund:**

- HCV-Prävalenz unter PWID hoch
- (ungewollte) Schwangerschaft bei PWID oft spät bemerkt und
- Schwangerschaftsbetreuung insuffizient/fehlend
- Versorgung der Kinder durch Jugendamt/Pflegefamilie/Adoption
- Mutter-Kind-Pass enthält HIV/HBV-Screening, aber NICHT HCV
- **keine gesetzliche HCV-Testung für Kinder von Müttern mit IDU, obwohl DAA-Therapie ab 3a zugelassen**

# Präliminäre Ergebnisse



# Präliminäre Ergebnisse - Mütter



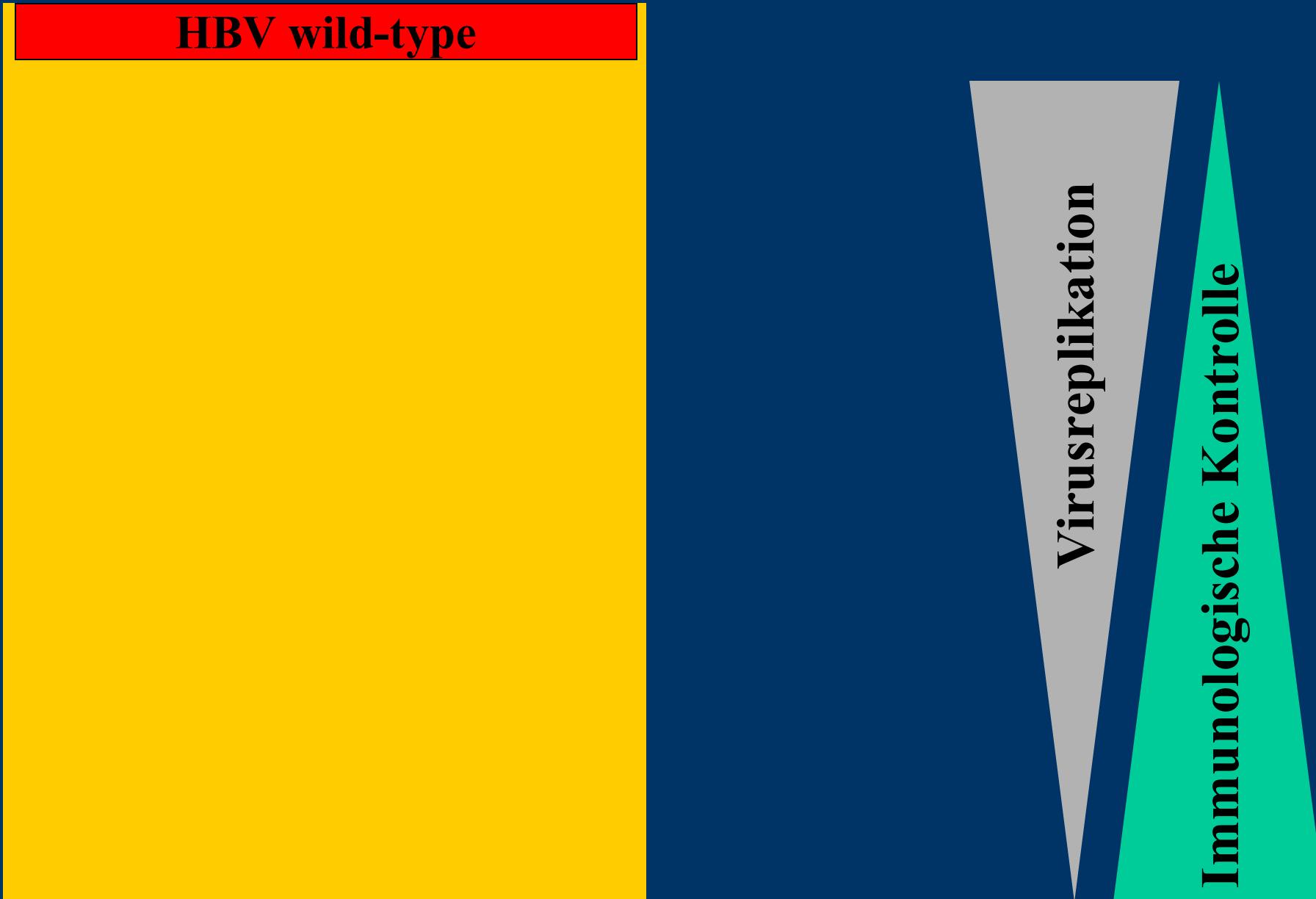
# Hepatitis B und D

# Hepatitis B – Epidemiologische Fakten

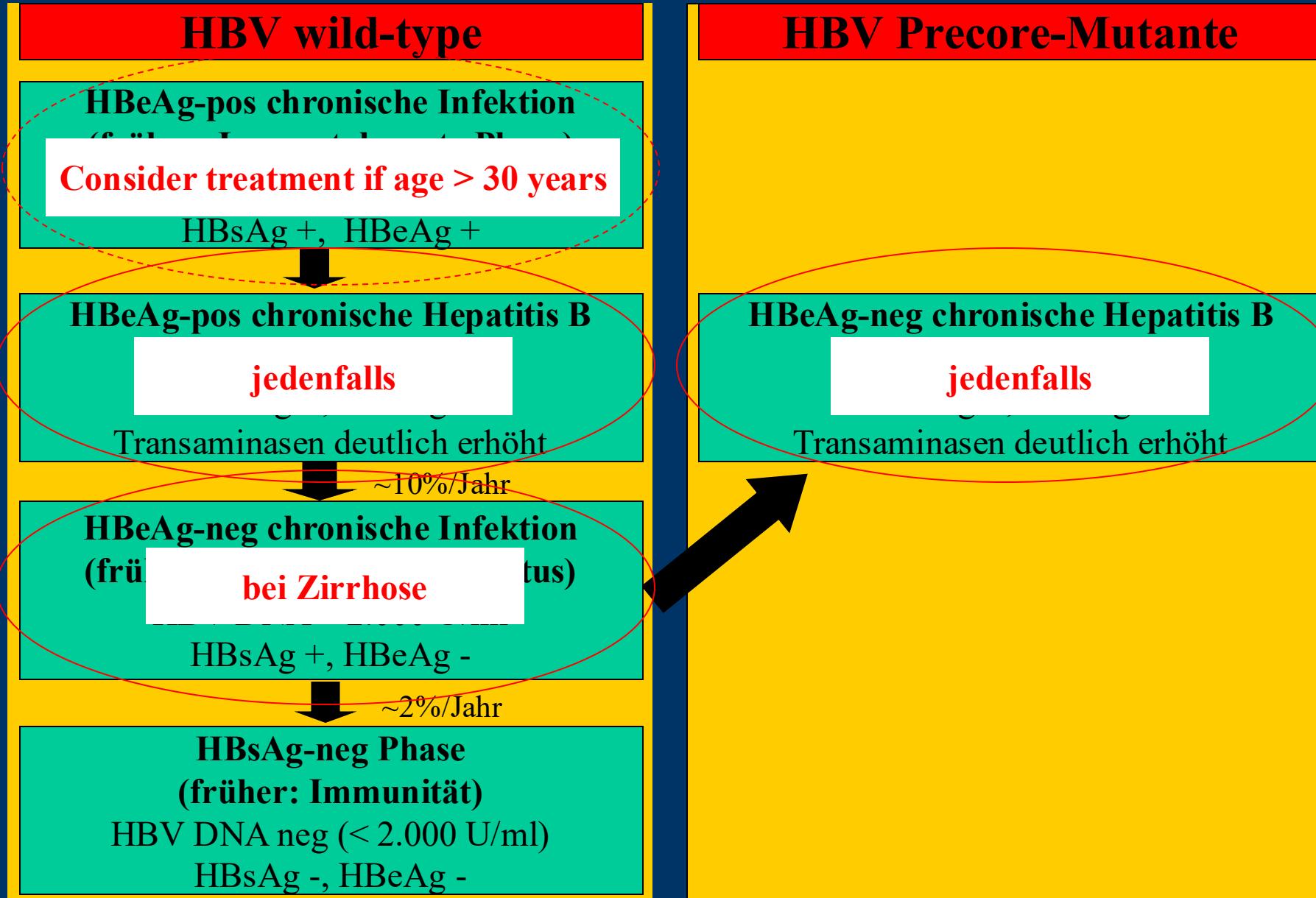
## Globale Situation

- 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

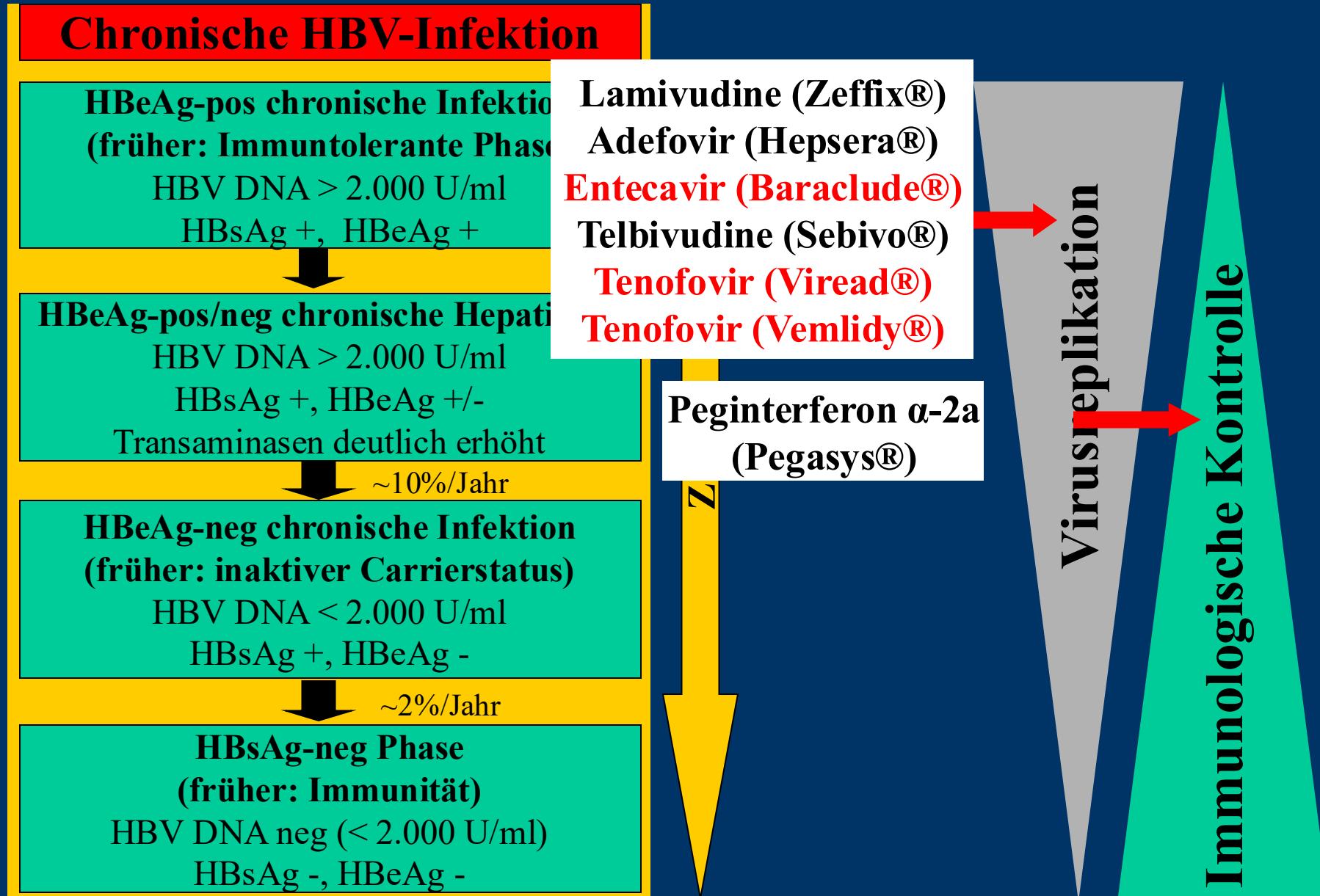
# Spontanverlauf der chronischen HBV-Infektion



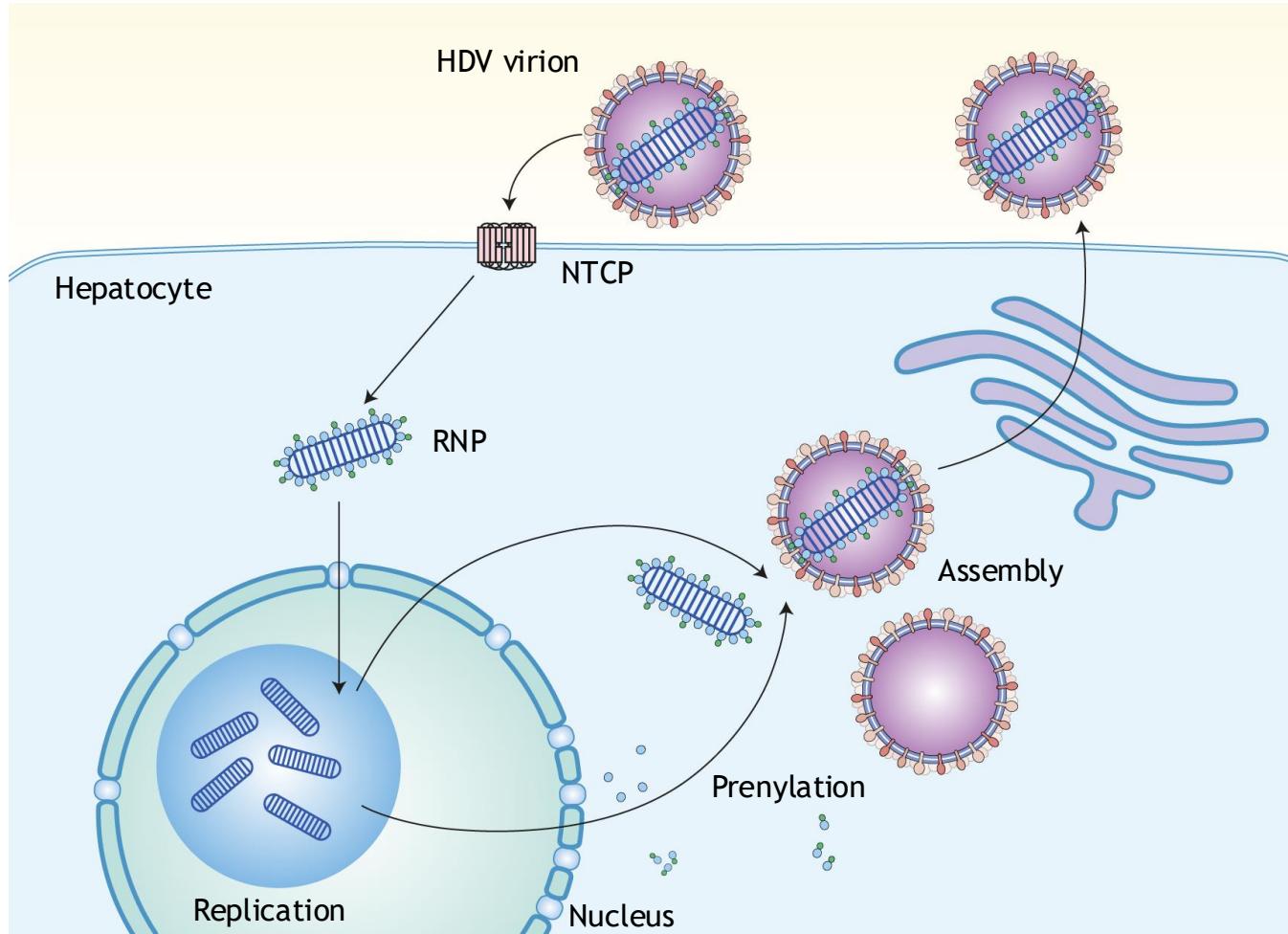
# Therapieindikation bei chronischer HBV-Infektion



# Therapieoptionen bei chronischer Hepatitis B



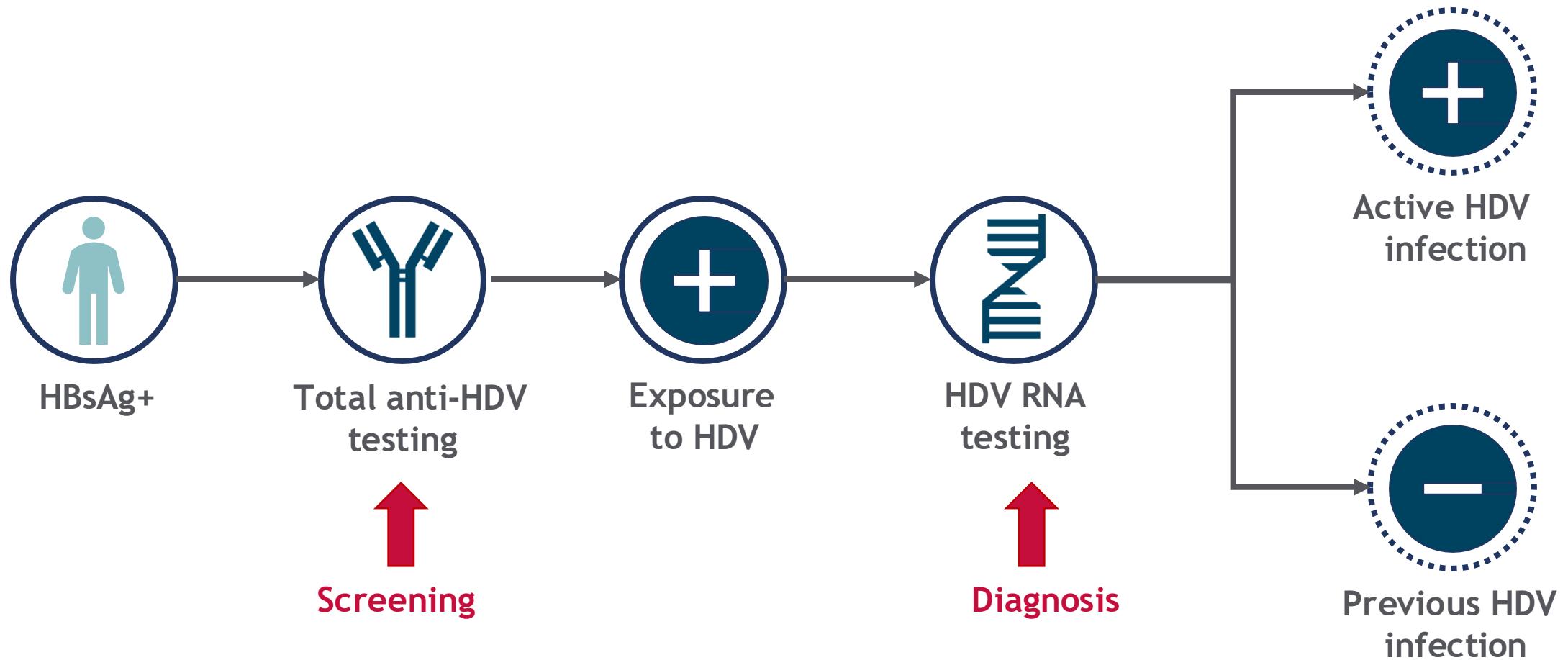
# HDV replication cycle



Adapted from Gilman C, et al. World J Gastroenterol 2019;25:4580-97.

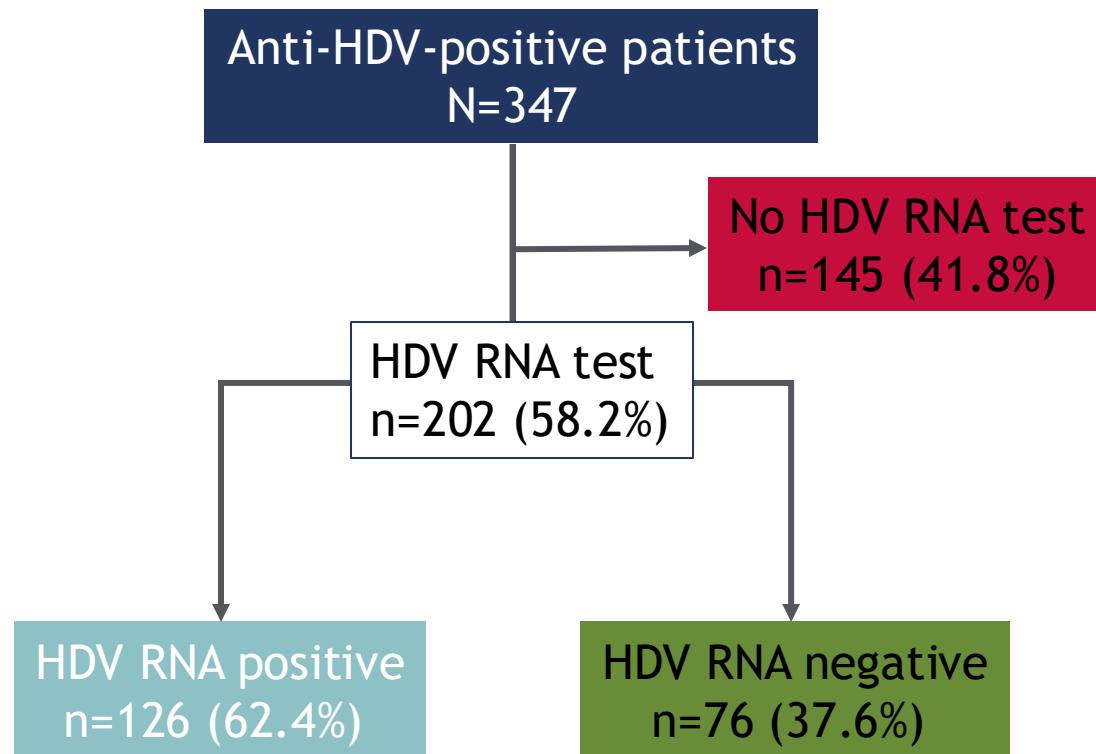
NTCP: human sodium taurocholate cotransporting polypeptide; RNA: ribonucleic acid; RNP: ribonucleoprotein.

# Current screening/testing approach for chronic hepatitis delta

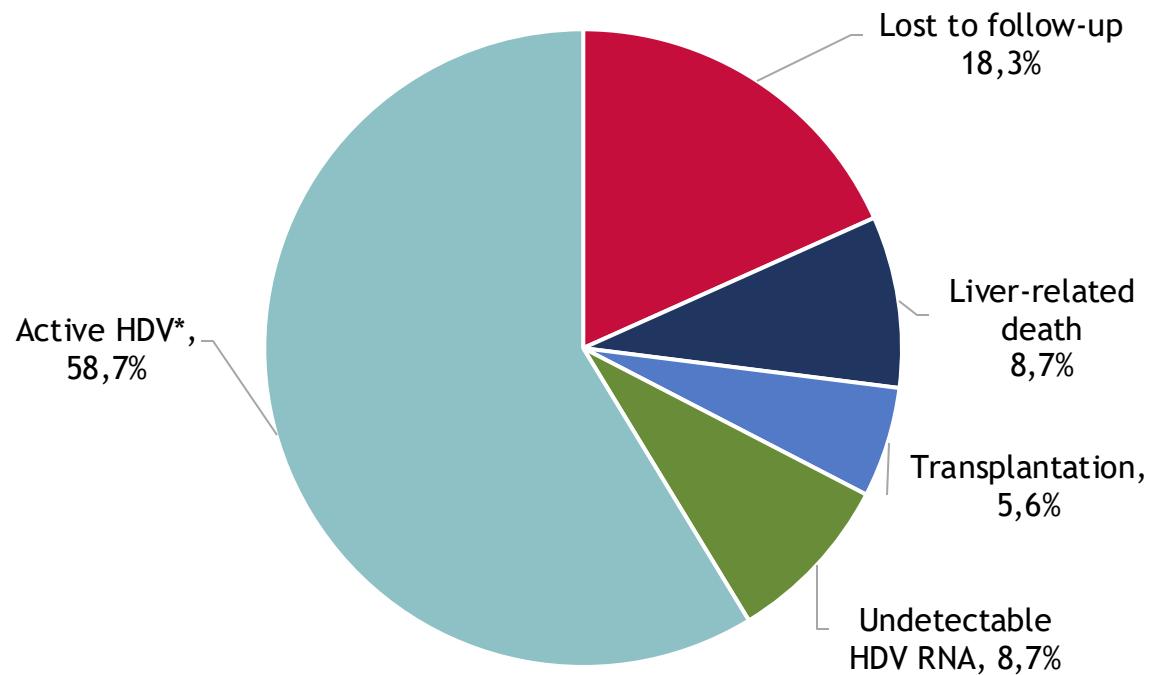


# Over 60% of anti-HDV positive individuals in Austrian hepatitis clinics tested for HDV RNA have chronic hepatitis delta, but high proportions are not tested

Retrospective epidemiological study in 10 Austrian hepatitis treatment centres (2010-2020)



## Outcomes of HDV RNA positive patients



# Identifying patients with chronic hepatitis delta is key due to risk of poor outcomes: Austrian hepatitis clinic cohort

## Characteristics of active\* HDV cohort (n=74)

- Median age: **45.5 years**
- 52.7%** male

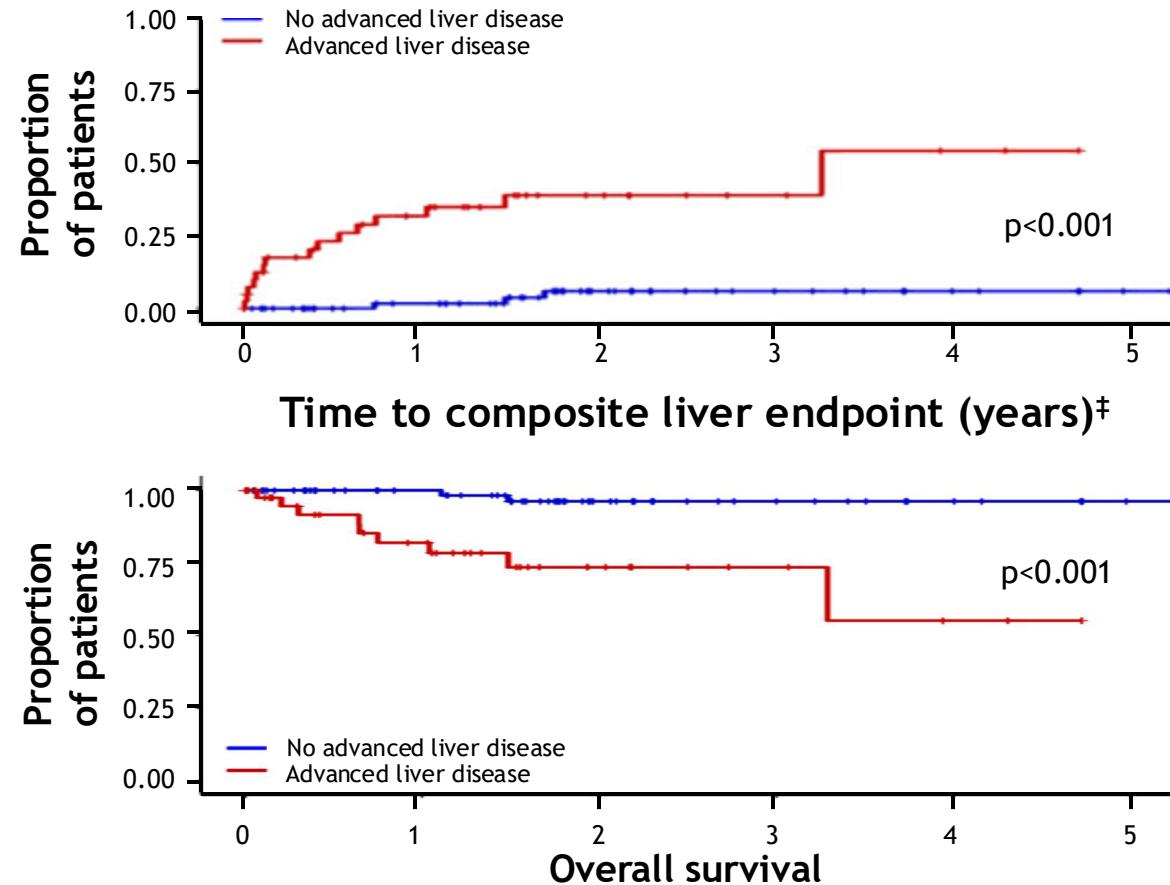
## Region of origin

- Eastern Europe: **43.2%**
- Central Asia: **20.3%**
- Mediterranean countries: **16.2%**
- Austria: **9.5%**
- African: **5.4%**
- Middle East: **4.1%**
- Americas: **1.4%**

## Liver disease

- 51.4%** with evidence of advanced liver disease<sup>†</sup>
- 5.3%** of patients with advanced liver disease had decompensated disease

Kaplan-Meier curves in active\* HDV cohort



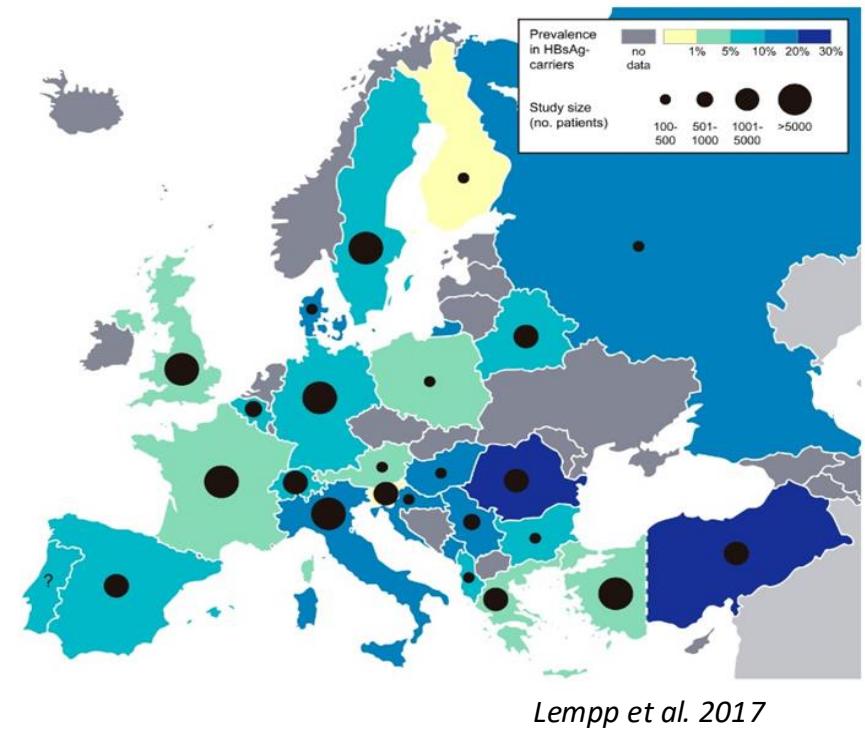
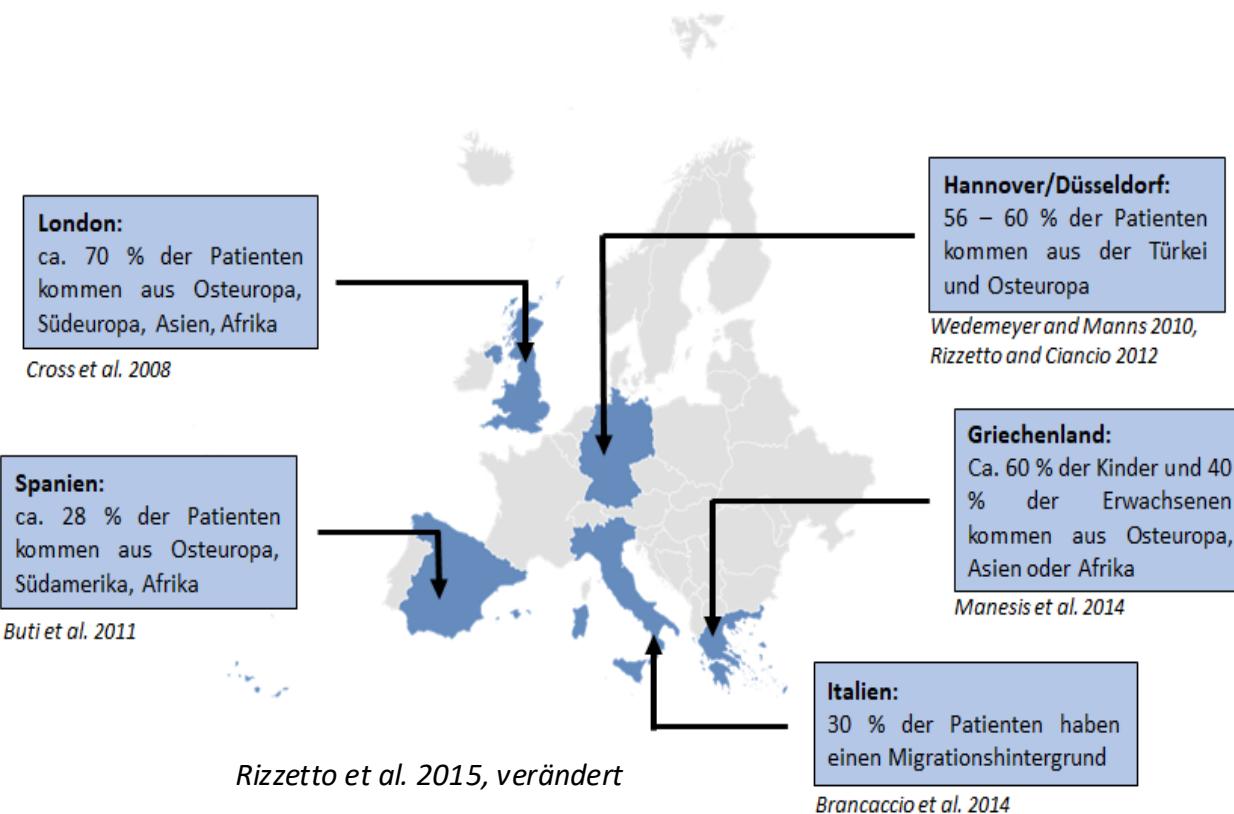
\*HDV RNA positive with at least one clinical visit in or after Q1 2019;

<sup>†</sup>Liver stiffness  $\geq 10$  kPa, F3/F4 fibrosis, presence of portal hypertension or hepatic decompensation or signs of cirrhosis in cross-sectional imaging or sonography;

<sup>‡</sup>Composite liver endpoint included liver-related death, transplantation and hepatocellular carcinoma.

# Epidemiologie – Hochprävalenz-Gebiete

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



# National guidelines on who to test for hepatitis delta, and how to test, reflect EASL hepatitis delta guidelines

	Who to test?	How to test and diagnose?
EASL <sup>1</sup> (Hepatitis delta; 2023)	<ul style="list-style-type: none"><li>All HBsAg+ individuals at least once</li></ul>	Anti-HDV followed by HDV RNA in anti-HDV-positive patients
EACS <sup>2</sup> (2023)	<ul style="list-style-type: none"><li>All people living with HIV who are HBsAg+</li></ul>	Anti-HDV followed by HDV RNA in anti-HDV-positive patients
AASLD <sup>3</sup> (2018)	<ul style="list-style-type: none"><li>HBsAg+ patients with HDV risk factors</li><li>Low/undetectable HBV DNA and high ALT</li></ul>	Anti-HDV followed by HDV RNA in anti-HDV-positive patients
EASL <sup>4</sup> (Hepatitis B; 2017)	<ul style="list-style-type: none"><li>Screen all CHB patients for HDV during initial assessment</li></ul>	Not defined
APASL <sup>5</sup> (2016)	<ul style="list-style-type: none"><li>Patients with CHB and chronic liver disease</li></ul>	HDAg and IgM anti-HDV then HDV RNA in anti-HDV-positive patients
DGVS CHD addendum <sup>6</sup> (2023)	<ul style="list-style-type: none"><li>All HBsAg+ individuals at least once</li></ul>	Anti-HDV followed by HDV RNA in anti-HDV-positive patients

1. EASL. J Hepatol 2023;79:433-60; 2. EACS guidelines 2023 v12.0. Available at: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>;

3. Terrault N, et al. Hepatology 2018;67:1560-99; 4. EASL. J Hepatol 2017; 67:370-98; 5. Sarin SK, et al. Hepatol Int 2016;10:1-98;3;

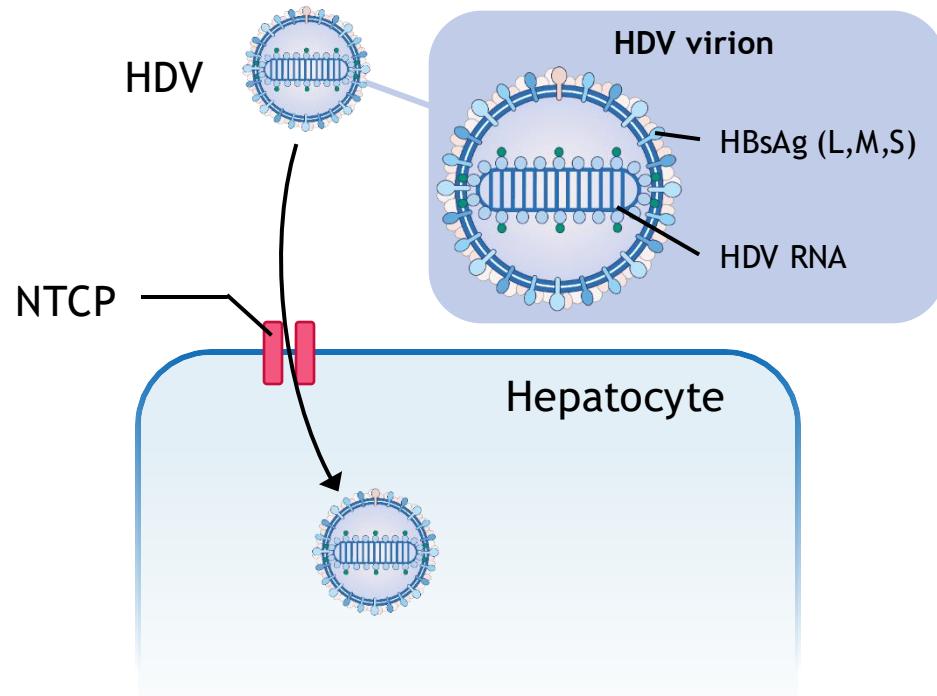
6. DGVS. CHD addendum. Available at: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011L\\_S3\\_KF-Addendum-Hepatitis-D-Virusinfektion\\_2023-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011L_S3_KF-Addendum-Hepatitis-D-Virusinfektion_2023-05.pdf) (all accessed February 2024).

\*Other non-HBV-related liver diseases.

DGVS: Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.

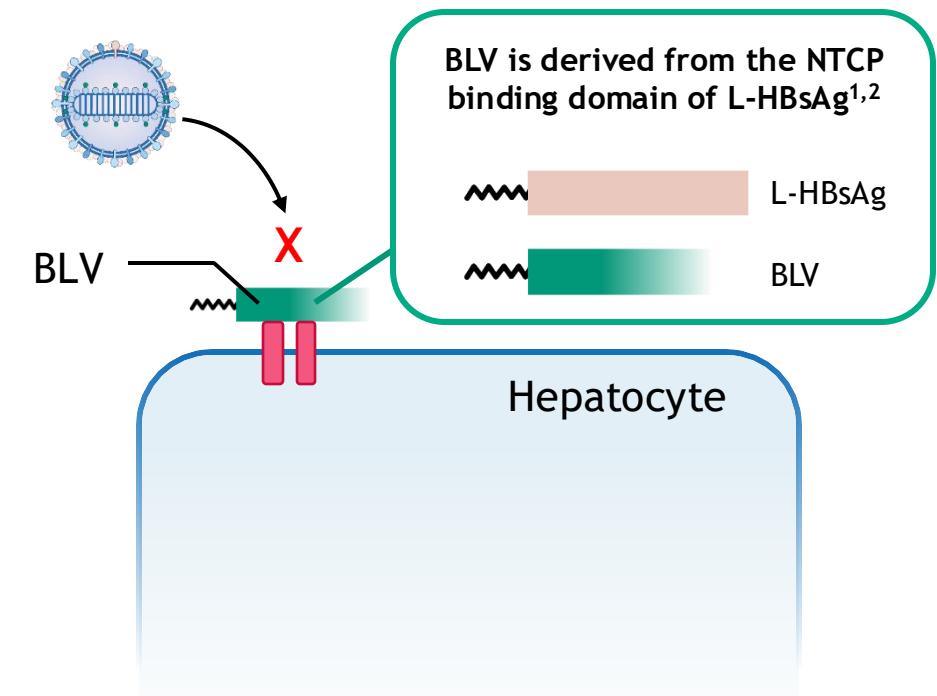
# Bulevirtide is an HDV entry inhibitor

HDV infects hepatocytes via the NTCP bile acid transporter<sup>1</sup>



Adapted from Zhang Z, Urban S. J Hepatol 2021;74:686-99

BLV binds to NTCP preventing entry of HDV into hepatocytes<sup>2,3</sup>



Adapted from Zhang Z, Urban S. J Hepatol 2021;74:686-99

**Bulevirtide is a specific inhibitor of the NTCP bile acid transporter, the entry receptor for hepatitis delta virus<sup>2</sup>**

1. Zhang Z, Urban S. J Hepatol 2021;74:686-99; 2. Kang C, Syed YY. Drugs 2020;80:1601-5;

3. Hepcludex®▼ Summary of Product Characteristics July 2023. Available at:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_en.pdf).  
(accessed February 2024).

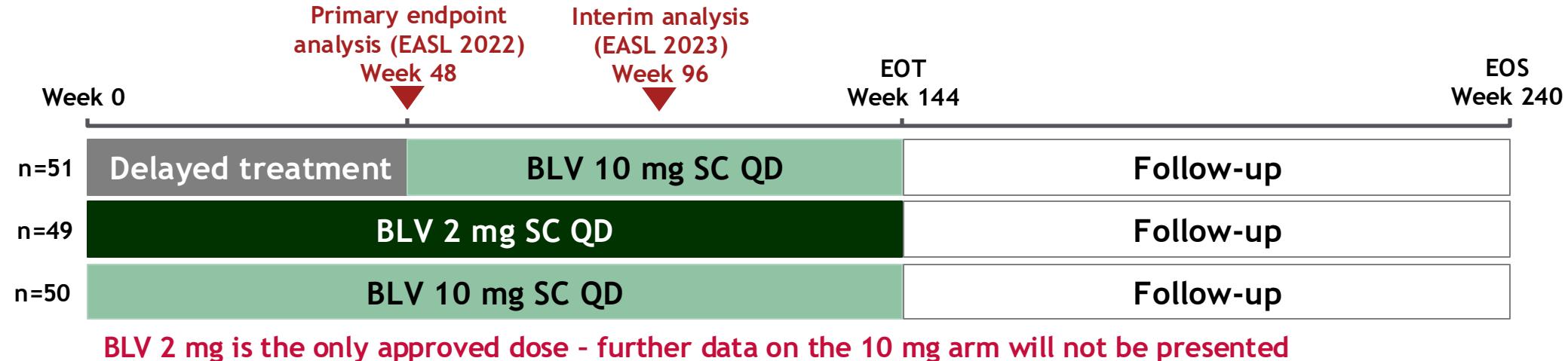
L: large; M: middle;

NTCP: human sodium taurocholate cotransporting polypeptide; S: small.

# MYR301: study design

## Multicentre, open-label, randomised, ongoing Phase 3 study

Key inclusion criteria	
• Adults with chronic hepatitis delta	
• Without or with cirrhosis and CTP $\leq 6$	
• ALT $>1 \times <10 \times$ ULN	
• Platelets $\geq 60,000$ cells/mm $^3$	
• 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 normalisation

### Selected secondary endpoints:

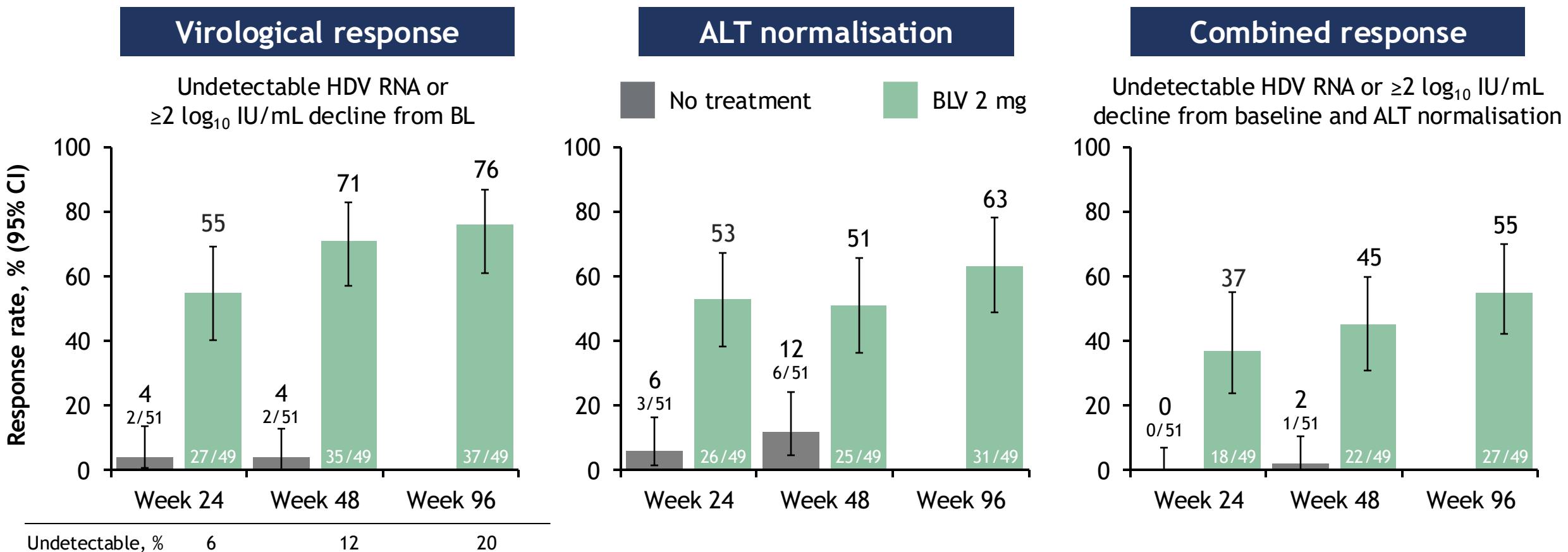
- HDV RNA undetectable or decrease by  $\geq 2 \log_{10}$  IU/mL at Week 48
- ALT normalisation at Week 48
- Change in liver stiffness (transient elastography) at Week 48

Bulevirtide 2 mg is the only approved dose; Bulevirtide 10 mg is off-label; Undetectable HDV RNA defined as <LLOQ, target not detected (lower limit of detection: 6 IU/mL); ALT normalisation defined as:  $\leq 31$  U/L for females and  $\leq 41$  U/L for males (Russian sites),  $\leq 34$  U/L for females and  $\leq 49$  U/L for males (all other sites). Full analysis set.

Adapted from Wedemeyer H, et al. N Engl J Med 2023;389:22-32;  
Wedemeyer H, et al. EASL 2023. Oral #OS-068;  
Wedemeyer H, et al. EASL 2022; Oral #GS-006.

Delayed treatment: no treatment for 48 weeks followed by subcutaneous treatment with BLV at 10 mg per day for 96 weeks.  
CTP: Child-Turcotte-Pugh; EOS: end of study; EOT: end of treatment; SC: subcutaneous;  
ULN: upper limit of normal; QD: every day.

# MYR301: efficacy over 96 weeks



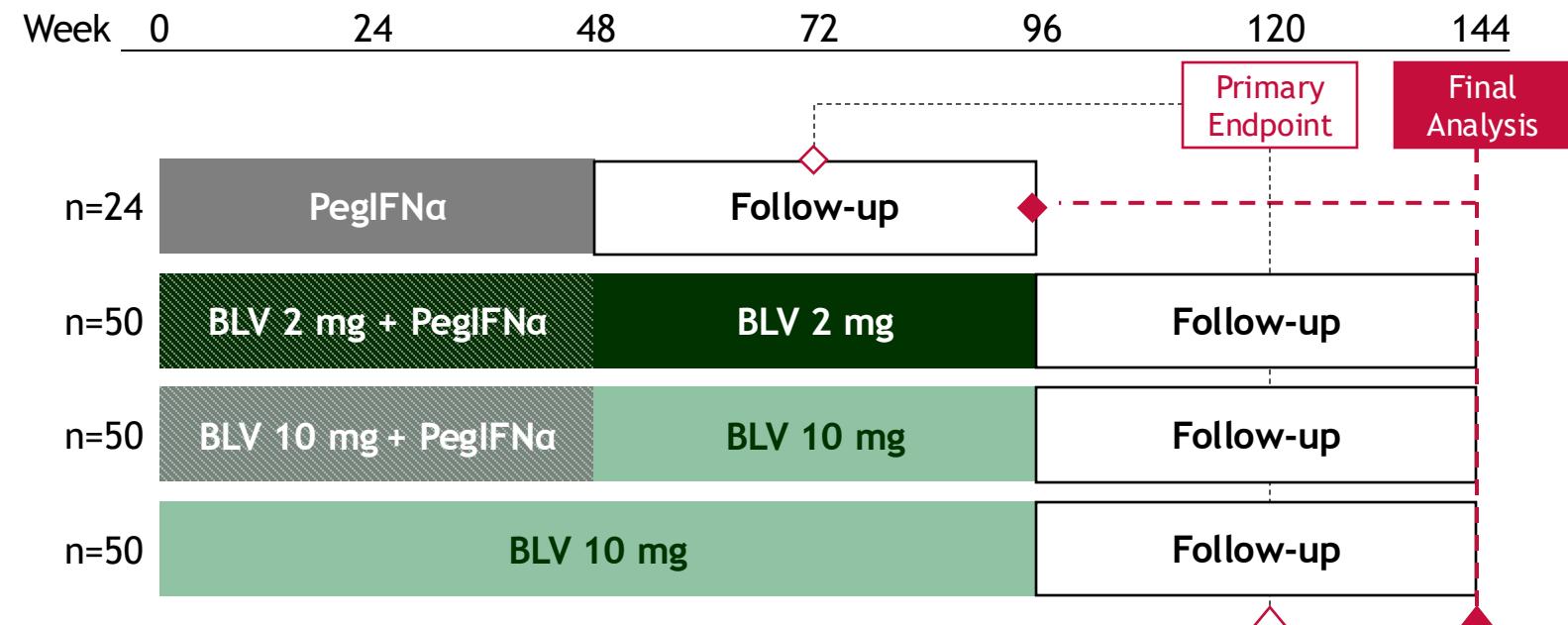
Bulevirtide 2 mg monotherapy led to continued virological and biochemical responses over 96 weeks

Wedemeyer H, et al. EASL ILC 2021. Poster #LBP-2730  
 Wedemeyer H, et al. N Engl J Med 2023;389:22-32;  
 Wedemeyer H, et al. EASL 2023. Oral #OS-068.

Not all study arms shown. Undetectable HDV RNA defined as below lower limit of quantification (LLOQ; 50 IU/mL) (target not detected).  
 ALT ULN:  $\leq 31$  U/L for females and  $\leq 41$  U/L for males (Russia sites);  $\leq 34$  U/L for females and  $\leq 49$  U/L for males (all other sites).  
 ALT normalisation defined as:  $\leq 31$  U/L for females and  $\leq 41$  U/L for males (Russian sites),  
 $\leq 34$  U/L for females and  $\leq 49$  U/L for males (all other sites). CI: confidence interval.

# MYR204 Study Design

## Multicenter, open-label, randomized, Phase 2b study<sup>1,2</sup>



### Key Inclusion Criteria

- Adults with chronic hepatitis delta
- With or without cirrhosis; Child-Turcotte-Pugh (CTP) ≤6
- ALT >1x to <10x ULN, and positive serum HDV RNA
- No IFN within 6 months before BL

### Primary endpoint:

- Undetectable HDV RNA\* at Week 24 off treatment

### Secondary endpoints at Week 48 off treatment:

- Undetectable HDV RNA\*
- ALT normalization\*\*
- Composite Response (Undetectable HDV RNA\* and ALT normalization\*\*)
- Change from BL in Liver Stiffness
- Safety

\*Undetectable HDV RNA defined as <LLOQ (50 IU/mL) and target not detected; \*\*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). ALT, alanine aminotransferase; BL, baseline; BLV, bulevirtide; CTP, Child-Turcotte-Pugh; EOT, end of treatment; IFN, interferon; LLOQ, lower limit of quantification; PegIFNα, pegylated interferon alpha; ULN, upper limit of normal.

1. Asselah T, et al. EASL 2024. Oral #GS-002; 2. Asselah T, et al. N Engl J Med. 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2314134

# Baseline Characteristics

## Demographic and Baseline Disease Characteristics<sup>1,2</sup>

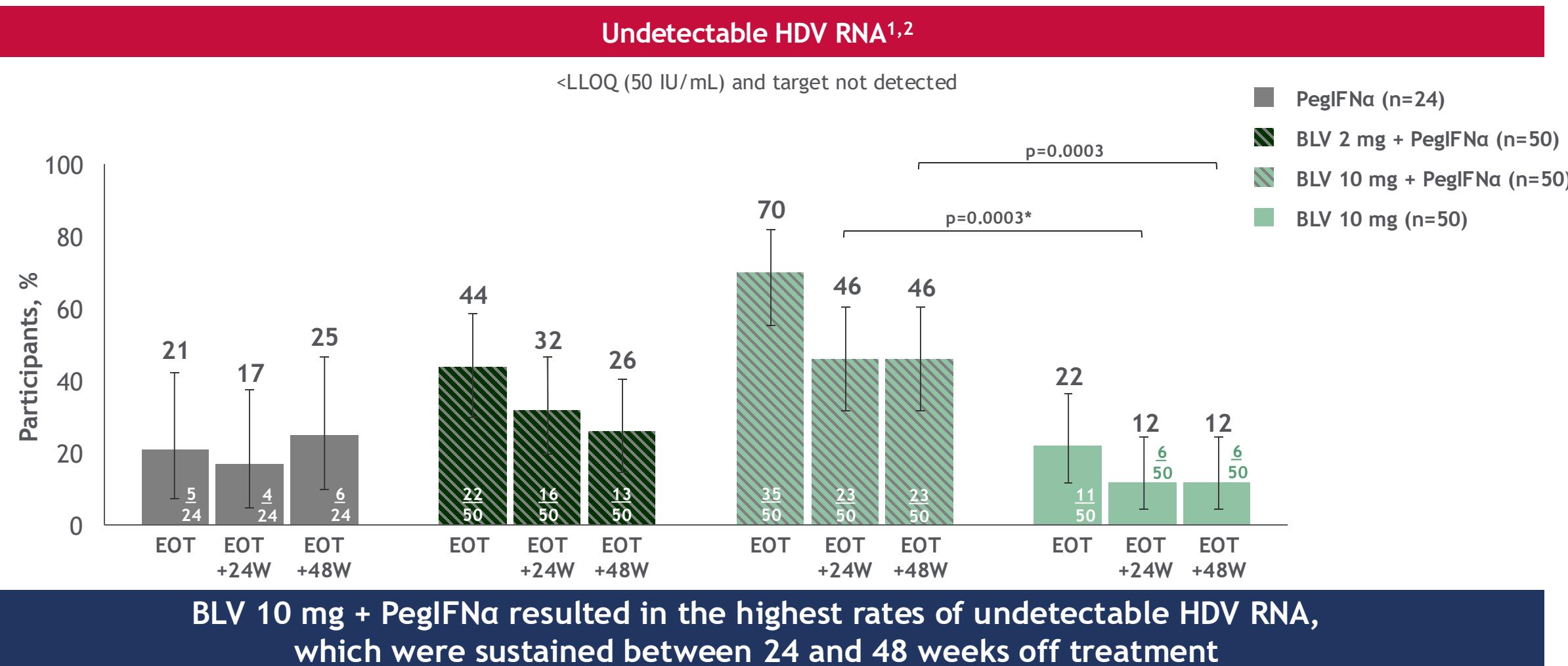
	PegIFNa n=24	BLV 2 mg + PegIFNa n=50	BLV 10 mg + PegIFNa n=50	BLV 10 mg n=50
Age, mean years (SD)	41 (8.4)	41 (9.3)	41 (8.6)	40 (8.5)
Male sex, n (%)	18 (75)	33 (66)	35 (70)	38 (76)
Race				
White	20 (83)	44 (88)	43 (86)	44 (88)
Asian	4(17)	3 (6)	4 (8)	4 (8)
Black	0	3 (6)	2 (4)	2 (4)
Cirrhosis, n (%)	8 (33)	17 (34)	17 (34)	17 (34)
Liver stiffness, median kPa (Q1, Q3)	12.2 (8.6, 18.9)	10.7 (7.8, 16.5)	10.5 (7.8, 14.3)	10.8 (8.5, 14.1)
ALT, median U/L (Q1, Q3)	91 (64, 152)	81 (56, 143)	82 (55, 117)	90 (63, 127)
HDV RNA, median log <sub>10</sub> IU/mL (IQR)	5.2 (4.6–5.8)	5.6 (4.3–6.3)	5.5 (4.4–6.1)	5.6 (4.6–6.3)
HDV Genotype 1/5/6, n (%)	24 (100)/0/0	48 (96)/1 (2)/1 (2)	47 (94)/2 (4)/0	49 (98)/1 (2)/ 0
HBsAg, mean log <sub>10</sub> IU/mL (SD)	3.6 (0.5)	3.7 (0.6)	3.7 (0.7)	3.7 (0.6)
Prior interferon use, n (%)	12 (50)	25 (50)	26 (52)	21 (42)
Concomitant NA for HBV, n (%)	11 (46)	24 (48)	25 (50)	23 (46)

Baseline demographic and disease characteristics were well balanced between groups

\*BLV 10 mg + PegIFNa: n=1 other race. ALT, alanine transaminase; BLV, bulevirtide; EOT, end of treatment; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; IQR, interquartile range; NA, nucleos(t)ide analogue; PegIFNa, pegylated interferon alpha; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation.

1. Asselah T, et al. EASL 2024. Oral #GS-002; 2. Asselah T, et al. N Engl J Med. 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2314134

# Off-Treatment HDV RNA Response



\*Primary endpoint. BLV, bulevirtide; EOT, end of treatment; LLOQ, lower limit of quantification; PegIFNa, pegylated interferon alpha; W, week.

1. Asselah T, et al. EASL 2024. Oral #GS-002; 2. Asselah T, et al. N Engl J Med. 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2314134

# Take Home Messages

- Wir sind – was die Elimination von Virushepatitiden im Großraum Wien betrifft – auf einem guten Weg.
- Die laufenden Projekte müssen mit unveränderter Intensität fortgeführt werden und neue Projekte (z.B. für Sexworker) gestartet werden.
- Alle Risikopatienten sollten auf HCV, HBV und HIV gescreent werden.
- PWIDs und wohnungslose Menschen mit chronischer Virushepatitis sollten in einer niedrigschwlligen 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 werden.

