



Hepatitis C

Suchtmedizin State of the Art 2019

Patrick Schmid – Infektiologie / Spitalhygiene



Kantonsspital
St.Gallen

Fall



- **24-jährig, 4-jährig aus Somalia in CH immigriert**
- **in Haft (Diebstahl)**
- **Kreislaufkollaps i.R. Gastroenteritis → Spital**
- **HCV-Serologie positiv (07/17)**
- **AST 30, ALT 22 (2x, 07/17)**
- **HCV-RNA 16'000 IU/ml (07/17)**
- **Drogenkonsum (Heroin 2x i.v., Kokain nasal)**

Befunde Infektiologie KSSG

- HCV-Genotyp 4
- Transaminasen-Anstieg (08/17)
- Fibroscan 4.5 kPa (normal)
- Sono: o.B.

41012A

7.7.2017
7066.401-2017-70707129
07.07.2017 14:32
8.7.2017
5630.401-2017-70708029
08.07.2017 07:33
6518 KSSG577557
25.08.2017 11:00
6492 KSSG577545
25.08.2017 10:53



BLUT-CHEMIE

verantwortliches Labor	Grabs	Grabs	ZLM SG	ZLM SG
Probeneingang				
Datum			25.Aug	25.Aug
Zeit			11:44	11:51
Probenmaterial/Präanalytik:				
Nativ-Blut (Im IKCH abgenommen)			x	
Heparin-Plasma				
Serum				x
Natrium [136-144 mmol/l]	135	141		134
Kalium [3.5-5.1 mmol/l]	3.7	4.4		4.5
Chlorid [95-113 mmol/l]				100
Calcium [2.0-2.6 mmol/l]				2.5
Phosphat [0.8-1.5 mmol/l]				1.5
Harnstoff [2-8 mmol/l]				2.1
Creatinin [<115 µmol/l]	65	59		58
GFR(CKD-EPI) [>60 ml/min/1.73 m²]				>90.0
Harnsäure [210-430 µmol/l]				259
Bilirubin gesamt [<20 µmol/l]	20	8		5
AST [<40 U/l]				
AST [<40 U/l]	38	30		143
ALT [<55 U/l]	24	22		314
AP [40-129 U/l]				
ALP [40-130 U/l]	95	76		162
GGT [<65 U/l]				
GGT [<65 U/l]	15	12		93

Wie weiter?

- **Kostengutsprache gesuch für Therapie**
- **Therapie (im Gefängnis)**
 - Adhärenz, Motivation, NW-Management
- **Kontrolle Therapieerfolg (SVR 12, ev. SVR 24-48)**
- **Beratung Reinfektionsrisiko, Alkohol**
- **FUP –Kontrollen**, abhängig von
 - Fibrosegrad
 - Reinfektionsrisiko
 - andere RF (Alkohol)

Verlauf (1)

- **HCV-Therapie trotz vorzeitiger Entlassung aus Haft**
 - Start HBV-Impfung
- **HCV-Th Wo 2**
 - Termin verpasst
 - HCV-Th Wo3: HCV-RNA nicht nachweisbar
- **HCV-Th Wo 8**
 - gute Adhärenz
 - 2-3x Heroin + Kokain i.v.
- **HCV-Th Wo 12 (EOT)**
 - Adhärenz 2-3x vergessen
 - weiterhin i.v. Drogenkonsum, Ritalin via HA bei ADHS

Verlauf (2)

- **SVR 12**
 - no show (Gefängnis)
 - anamnestisch stets safer use
 - HCV-RNA nicht nachweisbar
- **SVR 48**
 - viel Konsum von Heroin und Kokain i.v. nach Gefängnis
 - keine Opiat-Substitution
 - HCV-RNA nicht nachweisbar

Vorstellung 1 Jahr nach abgeschlossener Hepatitis C Therapie. Der Patient konsumiert seit einem Gefängnisaufenthalt vor einigen Monaten, wo seine Substitution mit Ritalin und Methadon ausgeschlichen wurde, wieder Heroin und Kokain intravenös.

Die HCV-RNA zeigt sich weiterhin nicht nachweisbar, womit wir von einer Ausheilung der Hepatitis C ausgehen. Zur Vermeidung einer Reinfektion haben wir den Patienten erneut über den korrekten Umgang mit sauberem Injektionsbesteck instruiert. Bei deutlichem Reinfektionsrisiko werden wir den Patienten weiterhin jährlich nachkontrollieren.

Zur erneuten Substitutionsbehandlung mit Ritalin und Methadon wurde der Patient erneut dem Hausarzt zugewiesen.

Verlauf (3)

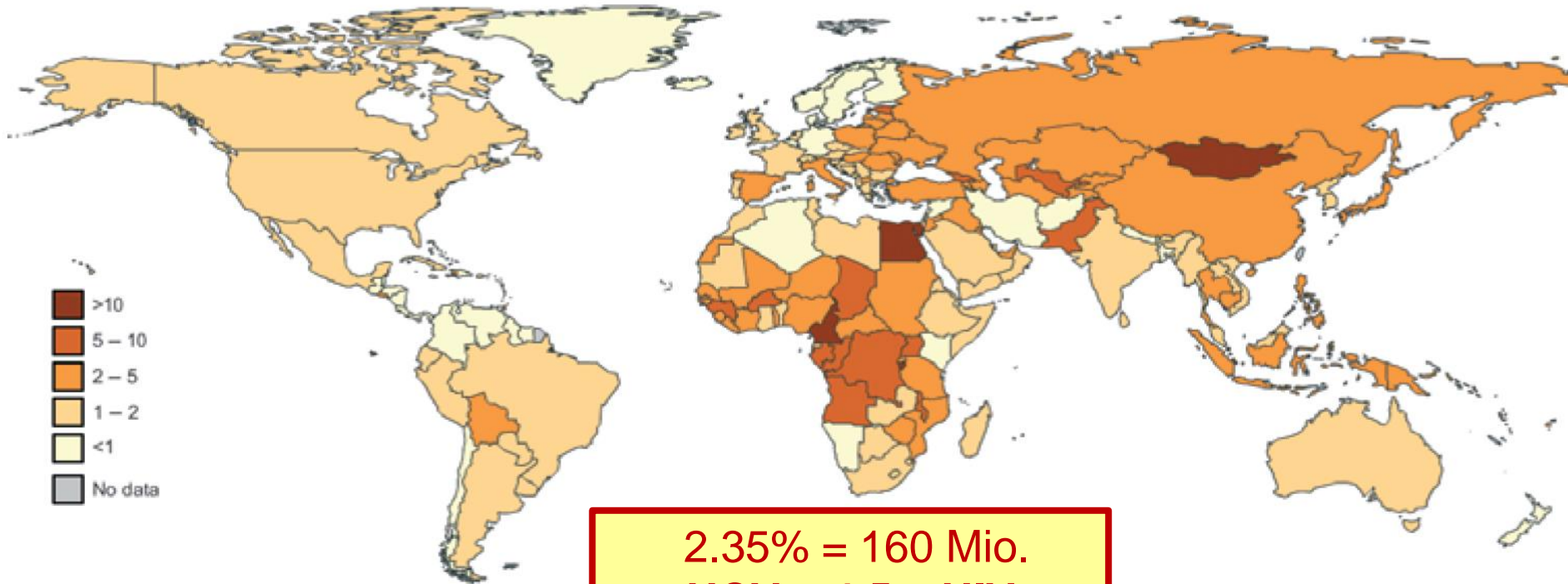
- **07/19 Hospitalisation**
 - **ALT + AST 50**
 - **HCV-RNA 3'000 IU/ml**
 - **HCV-Genotyp 1a**
- Reinfektion Hepatitis C**

Agenda



- 1. Epidemiologie**
- 2. Erkrankungsverlauf (Natural History)**
- 3. Behandlung 2019**
- 4. Wer hat ein Risiko / Wen screenen?**
- 5. Wie Patienten mit HCV-Infektion abklären**

HCV Prävalenz weltweit



**2.35% = 160 Mio.
HCV = 4,5 x HIV**

FIG. 1. Hepatitis C global prevalence 2010 (%).

Infektionen bei Asylsuchenden (Deutschland)



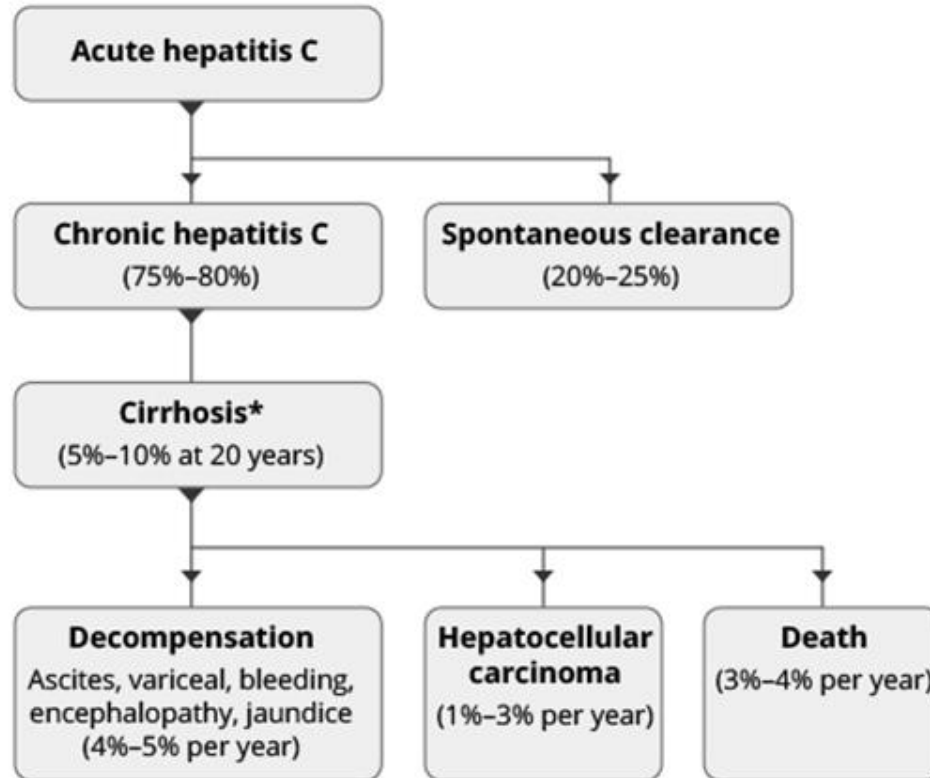
Tab. 1: Anzahl der übermittelten Fälle von meldepflichtigen Infektionskrankheiten nach Übermittlungskategorie (1. bis 52. Kalenderwoche 2017)

Übermittlungskategorie	Anzahl Fälle Gesamtbevölkerung**		Davon Anzahl Fälle bei Asylsuchenden			
	1.-52.KW	1.-52.KW	49.KW	50.KW	51.KW	52.KW
Tuberkulose ⁺	4.957	1.286	30	25	26	11
Hepatitis B [*]	3.609	754	19	16	7	7
Windpocken	21.778	294	4	15	12	5
Hepatitis C [*]	4.733	166	4	5	3	0
Rotavirus-Gastroenteritis	37.278	119	0	0	0	1
Influenza	93.470	117	1	1	0	0
Norovirus-Gastroenteritis	71.963	80	2	4	6	0
Giardiasis [*]	3.265	71	1	2	1	0
<i>Campylobacter</i> -Enteritis	68.551	46	0	0	0	0
Salmonellose [*]	14.074	31	0	0	0	0
Hepatitis A	1.217	20	2	0	1	0
EHEC-Erkrankung	1.987	19	0	0	0	0
Keuchhusten	16.367	10	0	0	0	0
Masern	926	9	0	0	0	0
Mumps	648	9	0	0	1	0
Hepatitis D	31	6	0	0	0	0
Hepatitis E	2.902	6	0	0	0	0

Epidemiologie Schweiz – Diagnosis and Care Cascade

- 1. Neuinfektionen rückläufig**
- 2. Prävalenz**
- 3. Zunehmend Patienten erfolgreich behandelt**
- 4. Zunahme der HCV-bedingten Erkrankungen**
 - Leberzirrhose
 - HCC

Natural history HCV



Krankheitsverlauf akut - chronisch



Wikipedia.org

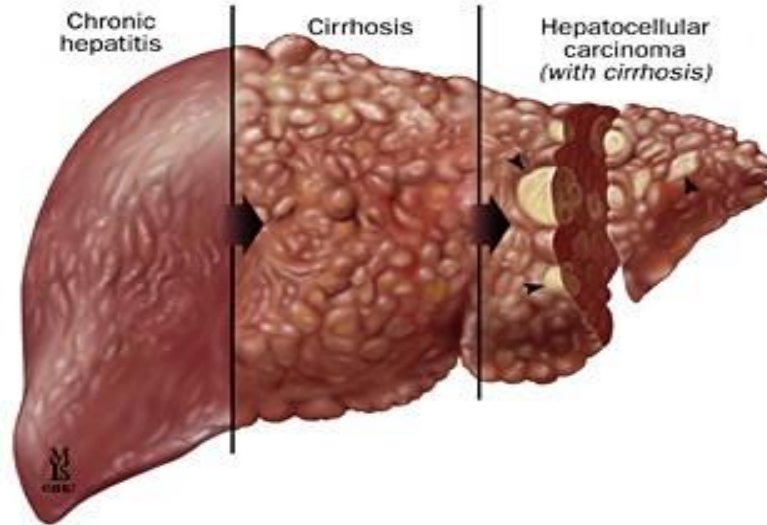
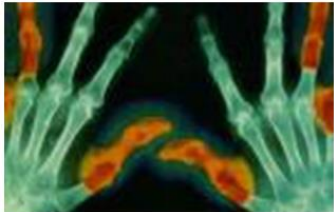


Wikipedia.org

- Schmerz rechter Oberbauch
- Übelkeit / Erbrechen
- Appetitverlust
- Gelbsucht
- Abgeschlagenheit
- Juckreiz

- Oft keine Symptome
- Leberhautzeichen
- Müdigkeit
- Juckreiz
- Aszites, Beinödeme
- Bluterbrechen, Blut im Stuhl

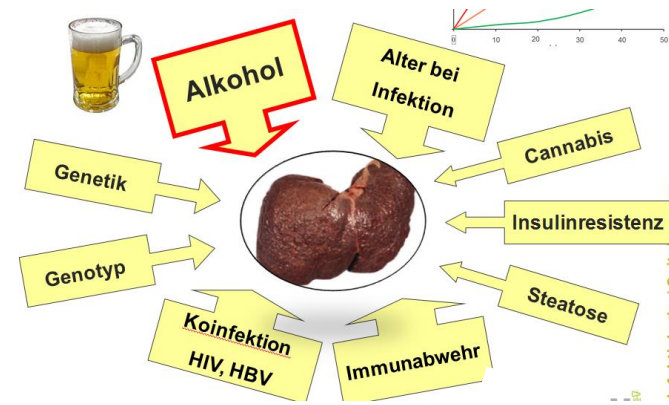
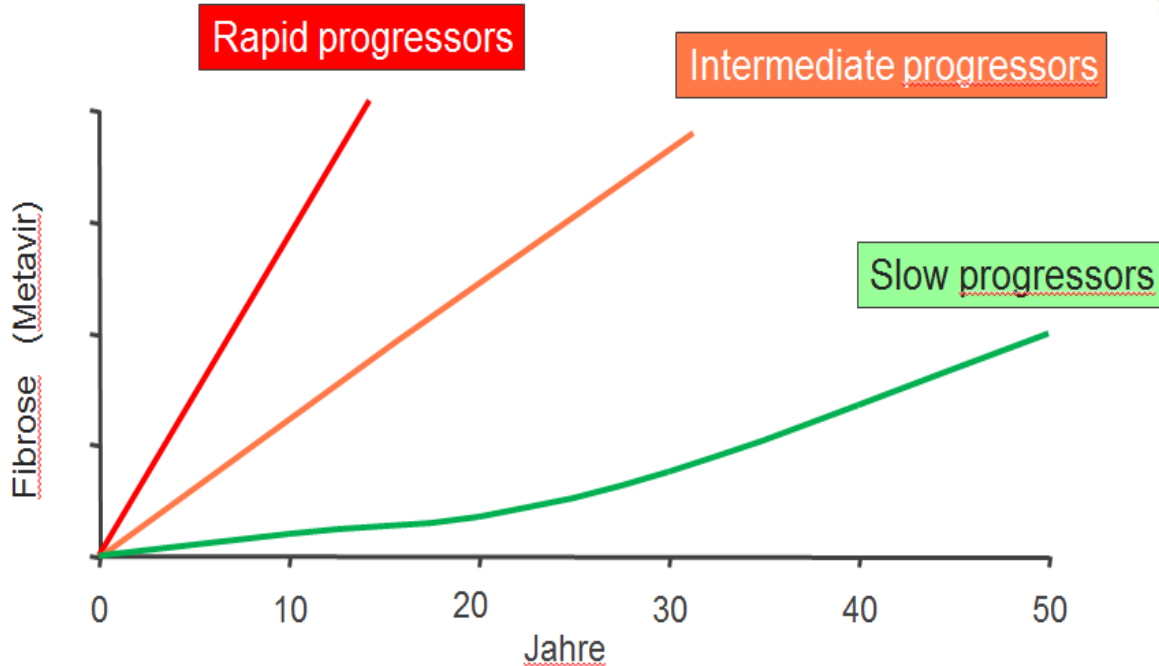
Silent Disease



Zirrhose: 5%-10% in 20 J.

Fibrose-Progression

n = 2235



Second hits:

- Steatose / NASH
- Alkohol
- Eisenüberladung
- Koinfektionen
- Immunsuppression

Risiko für hepatische und extrahepatische Komplikationen

Leber-assoz. Tod >3x

Gesamtmortalität >1.5x

Leberzirrhose >10x

HCC >5x

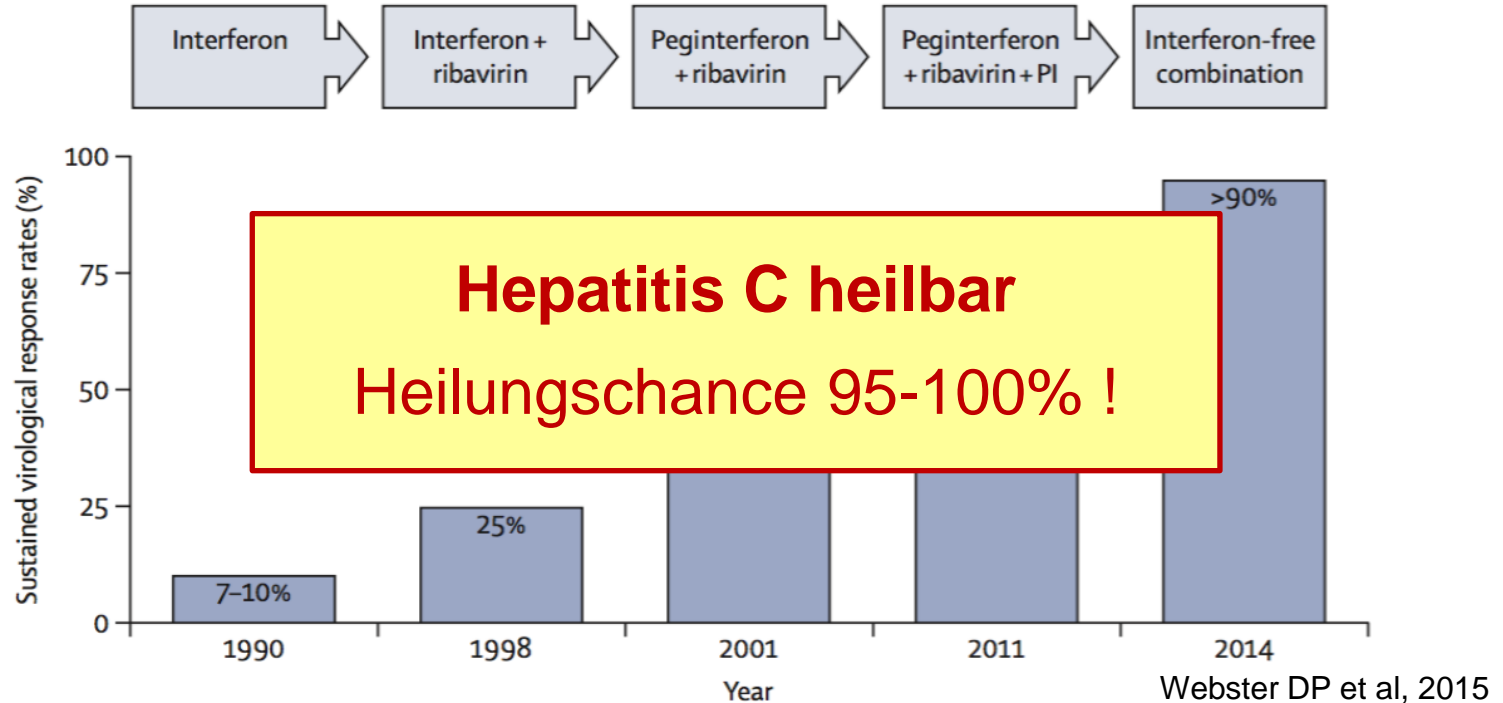
Diabetes mellitus >2x

Renale Events >3x

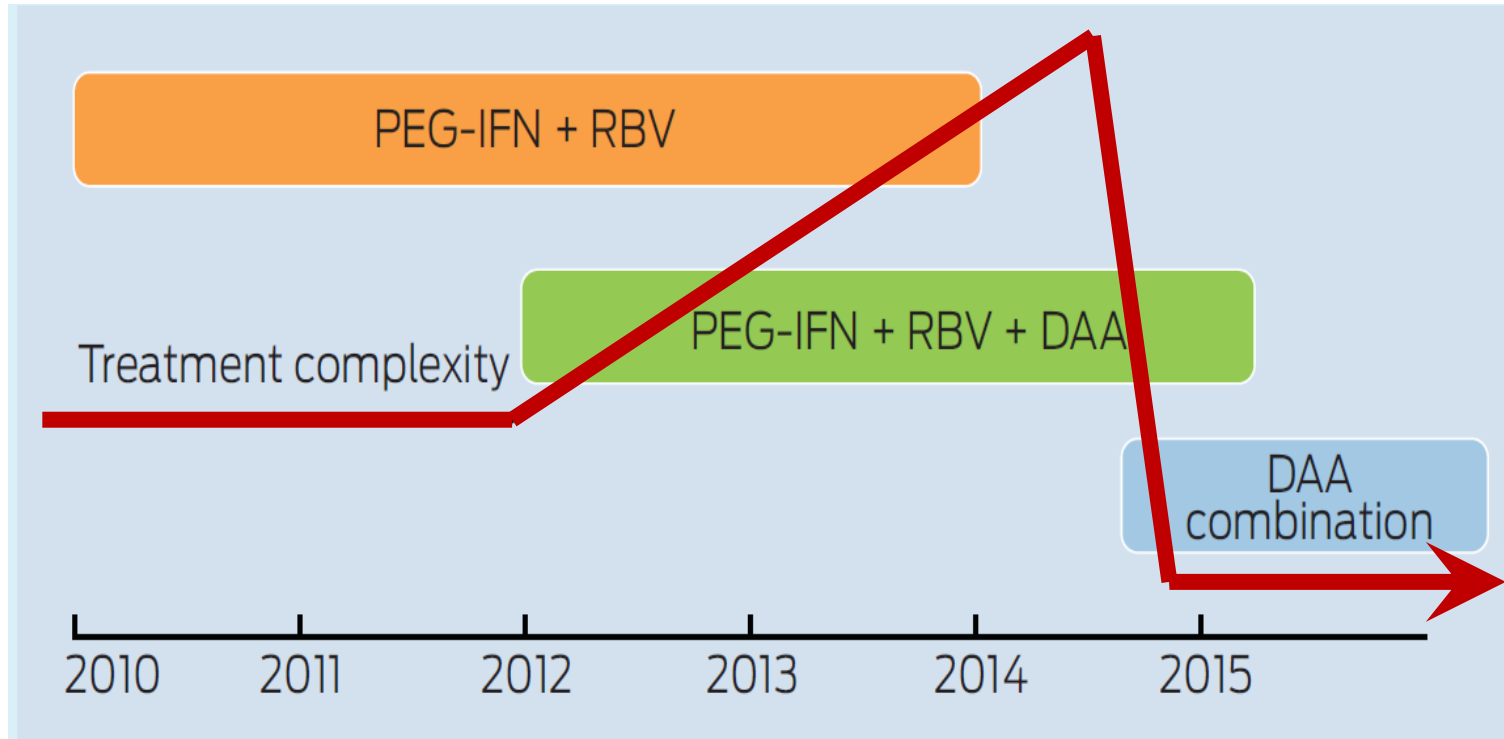
NHL >1.5x

A. Rauch, EACS 2017

Therapiefortschritt



Komplexität der Behandlung

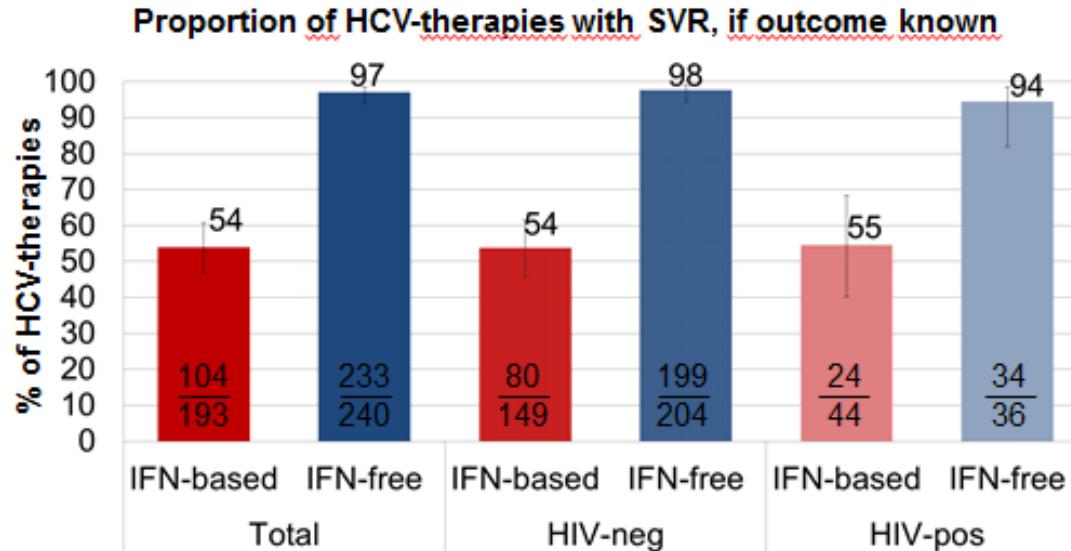


Therapieerfolg bei Drogenkonsumenten unter OST



SAMMSU

Association for the Medical Treatment of Substance Users



Bregenzer A. et al, EACS 2019



HCV-Therapie 2019

A. Treatment-naïve patients

Genotype	Non-cirrhotic	Cirrhotic (Child-Pugh A)
1a	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 12 wks
1b	GZR/EBR for 12 wks ¹ VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	GZR/EBR for 12 wks VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 12 wks
2	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 12 wks
3	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	VEL/SOF ± RBV for 12(-24) wks ² GLE/PIB for 12 wks VOX/VEL/SOF for 12 wks
4	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 12 wks
5 and 6	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 8 wks	VEL/SOF for 12 wks GLE/PIB for 12 wks

DAA 2019

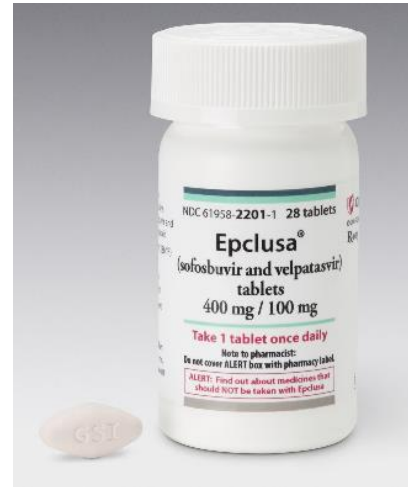


Maviret® (Glecaprevir/Pipretasvir)	Gt 1 – 6	8 Wo
Epclusa® (Sofosbuvir/Velpatasvir)	Gt 1 – 6	12 Wo



1x 3Tbl
mit Essen

2 Monate



1x 1Tbl

3 Monate

Virushepatitis

1. Leading killer worldwide
2. Silent disease

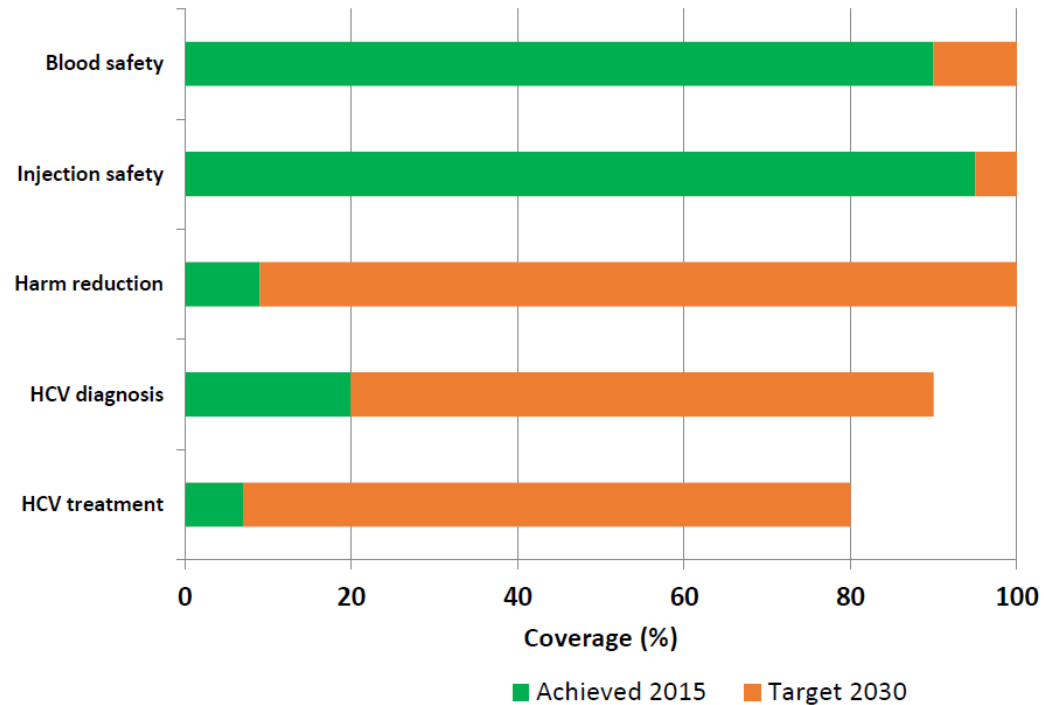
Viral hepatitis: a hidden killer gains visibility

As the epidemics of HIV, malaria, and tuberculosis receded, viral hepatitis became more visible as a leading killer worldwide. Many hard-won lessons from the HIV experience provided a head start for a targeted approach to a disease situation that mirrors the early years of HIV. For example, while it took nearly a decade to get the price of antiretroviral therapy down, prices for the new hepatitis C cures plummeted within two years.

In May 2016, the World Health Assembly endorsed the *Global Health Sector Strategy (GHSS) on viral hepatitis 2016–2021*. The GHSS calls for the elimination of viral hepatitis as a public health threat by 2030 (reducing new infections by 90% and mortality by 65%).

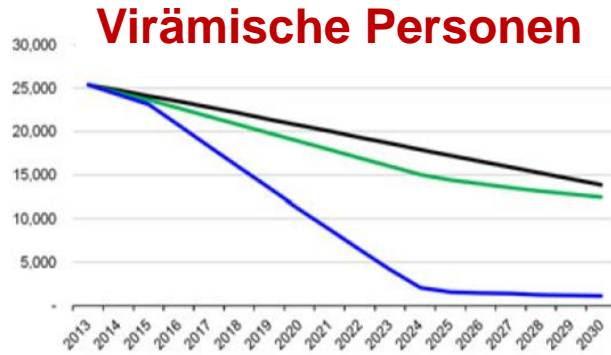


Neues Ziel = Elimination 2030

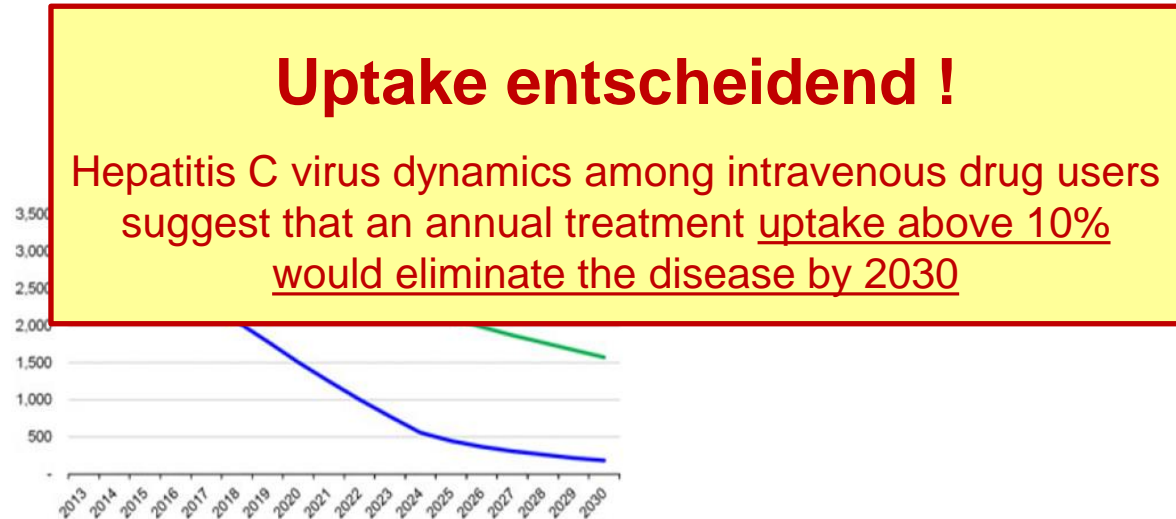
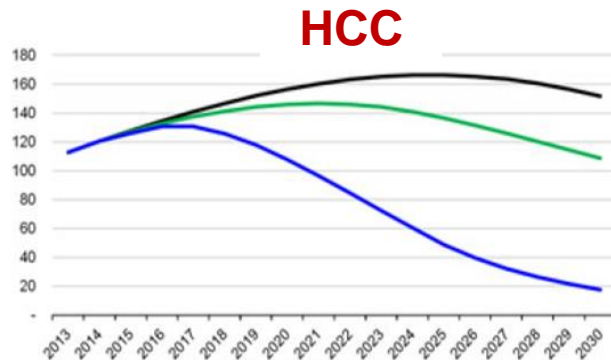


World Health Organization
GLOBAL HEPATITIS REPORT,
2017

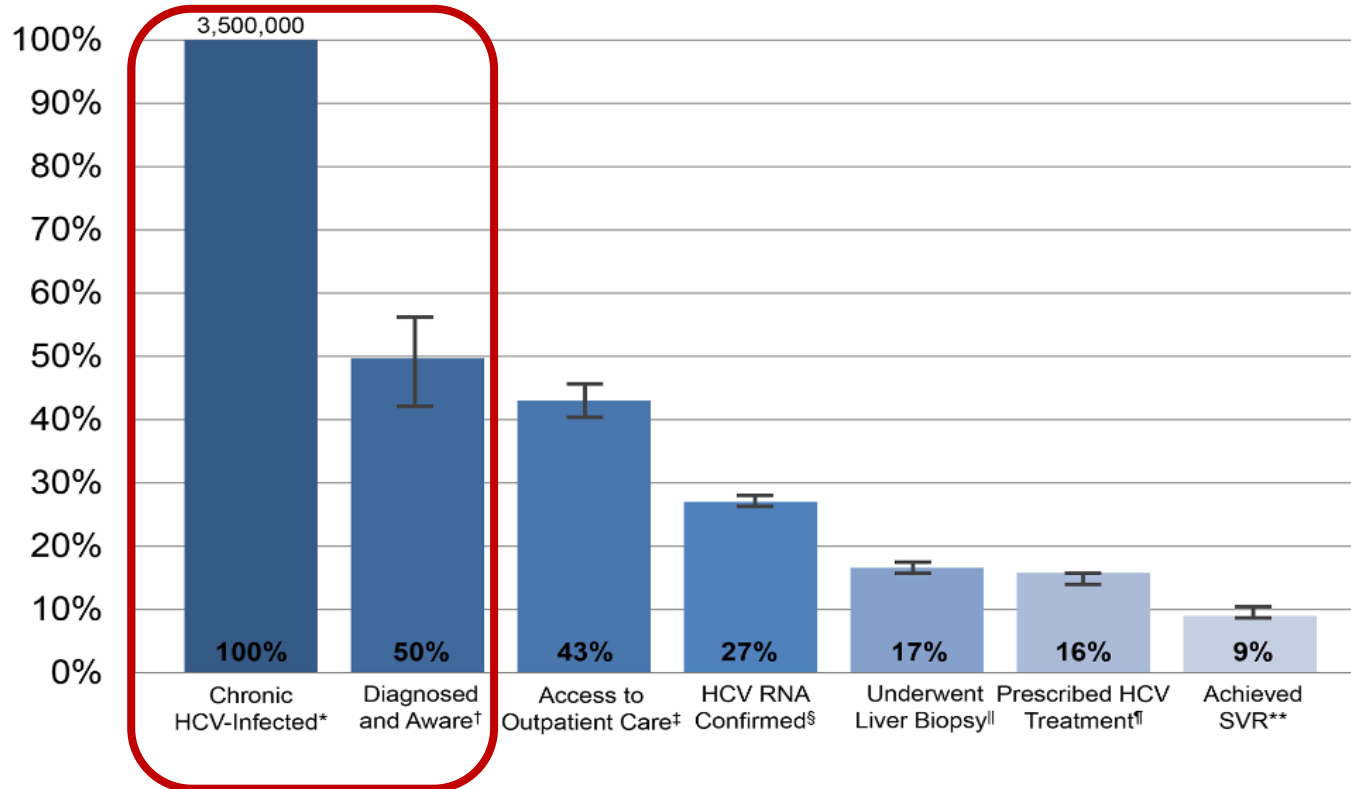
Burden of Disease



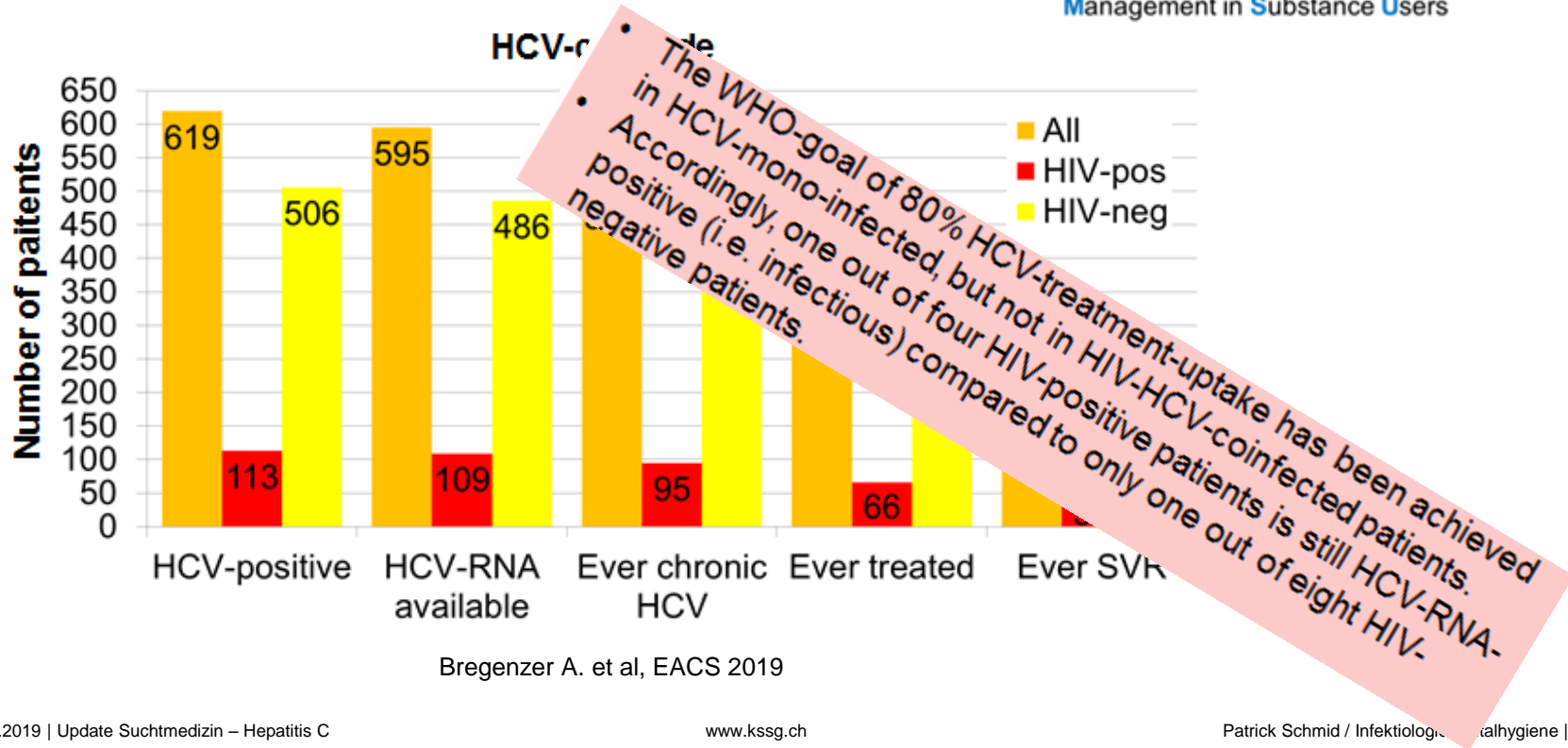
- bisherige Therapie
- verbesserte Wirksamkeit
- verbesserte Wirksamkeit + Uptake



Behandlungskaskade



Behandlungskaskade OST Schweiz



Nebenwirkungen

DDA ähnlich Placebo



- Übelkeit
- Kopfweg
- Müdigkeit

Kosten hoch, aber sinkend
≈30'000.- für eine Therapie
BAG Limitatio aufgehoben


Medi-Interaktionen

IA immer prüfen !

<http://www.hep-druginteractions.org/>

- **PPI Pause**
oder Omeprazol 20mg + DAA 4h vor PPI
- **Kein Amiodaron** mit SOF
- **Kontrazeptiva**
- P-Glycoprotein Induktoren:
Rifampicin, Johanniskraut,
Carbamazepin, Statine ...

	Dactaravir	Elsavir/Simeprevir	Ledipasvir/Sofosbuvir	ODV/PPI/Vir + DAA	Simeprevir	Sofosbuvir
Amiodarone	Do Not Coadminister	Potential Interaction	No Interaction Expected	No Clear Data	No Interaction Expected	No Interaction Expected
Antacids	No Interaction Expected	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected
Apixin	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected
Cannabis	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected
Carbamazepine	Do Not Coadminister	Do Not Coadminister	Do Not Coadminister	Do Not Coadminister	Do Not Coadminister	Do Not Coadminister



Potential Weak Interaction

Sofosbuvir/Velpatasvir

Buprenorphine

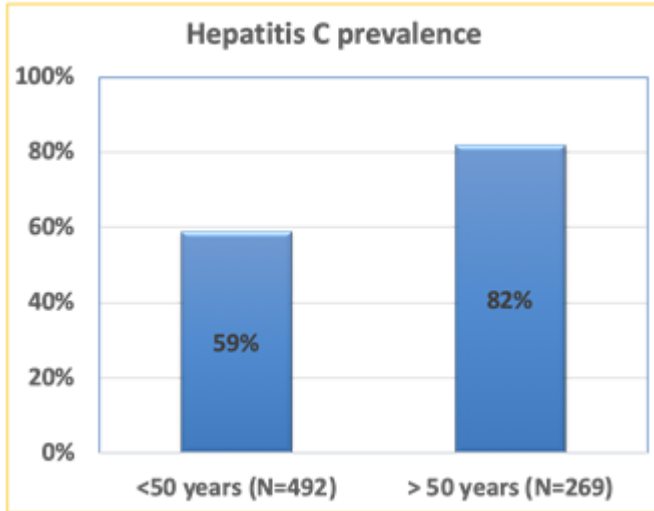
Summary:

Coadministration has not been studied. Buprenorphine is metabolised by CYP3A4 and is a substrate of P-gp. Concentrations of buprenorphine may increase due to mild inhibition of P-gp by velpatasvir, however, this is unlikely to be of clinical significance. No effect on sofosbuvir/velpatasvir concentrations is expected.

Wen testen?



Somatische Probleme bei Drogenkonsumenten in OST



Somatic comorbidities overall

	<50 years (N=492)		>50 years (N=269)	
	N	%	N	%
Hepatitis C+	289	60%	221	82%
Major surgeries+	83	17%	80	30%
Hypertension+	44	9%	73	28%
Musculoskeletal problems+	54	11%	45	17%
Osteoporosis+	16	3%	43	16%
COPD+	28	6%	41	15%
Surgery for abscesses+	44	9%	39	14%
Epilepsy	76	15%	38	14%
Trombosis	34	7%	25	10%
Cardiovascular problems+	15	3%	24	9%
Diabetes +	13	3%	19	7%
Hypogonadism	15	3%	19	7%
Sexually transmitted diseases+	10	2%	18	7%
Malignancies+	4	1%	17	6%
Asthma	26	5%	13	5%
Pancreatitis+	8	2%	13	5%
Thyroid disorders	16	3%	10	4%
Endocarditis	11	2%	7	2%
Peripheral arterial disease	3	1%	7	3%

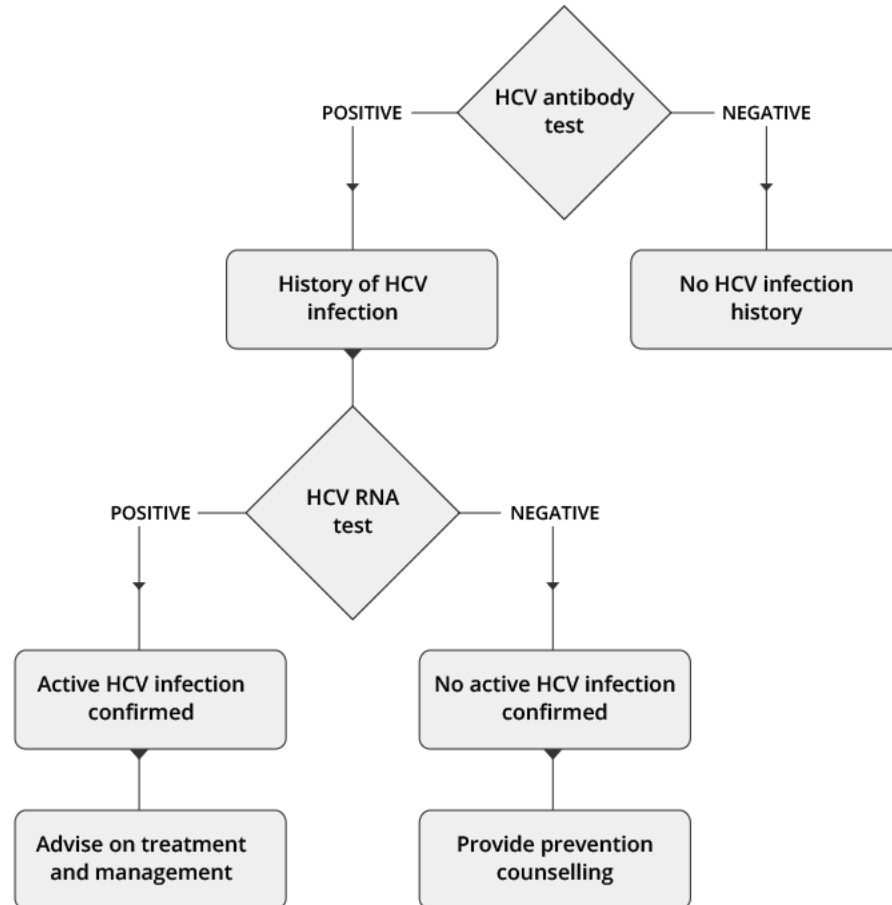
(+: difference is statistically significant)

Morigia et al., Poster INHSU 2019

Wen testen?

1. **Erhöhte Leberwerte – alle!**
2. **(St.n.) Drogenkonsum**
3. **Bluttransfusion vor 1992**
4. **Tattoo / Piercing ??**
5. **Geburt / aufgewachsen in Hochprävalenzland**
 - Aegypten, Pakistan, Mittelmeerraum, Osteuropa, Afrika, Asien
6. **Sexualpartner von Pat mit HCV**
 - minimales Risiko einer heterosexuellen Übertragung
 - Höheres Risiko bei MSM, traumatischen Sexualpraktiken

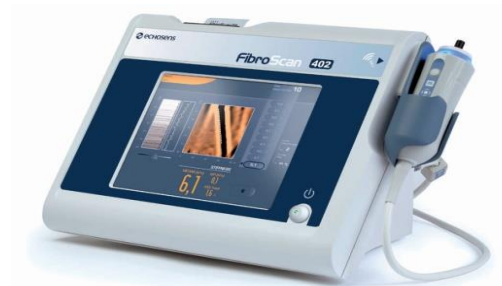
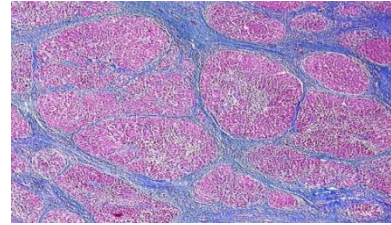
Wie screenen?



Beurteilung Fibrose (Staging)

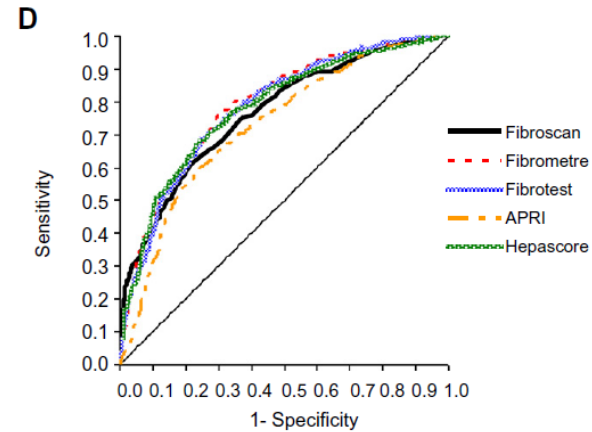
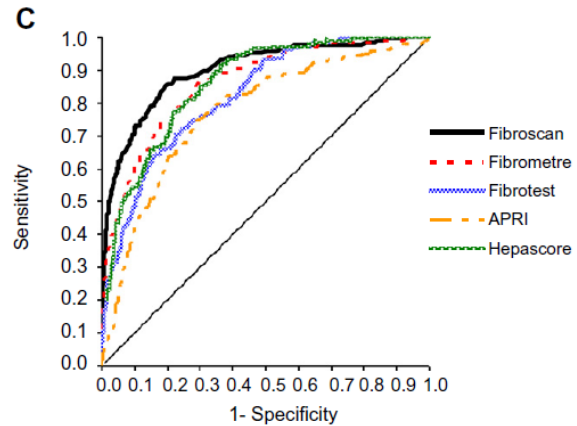
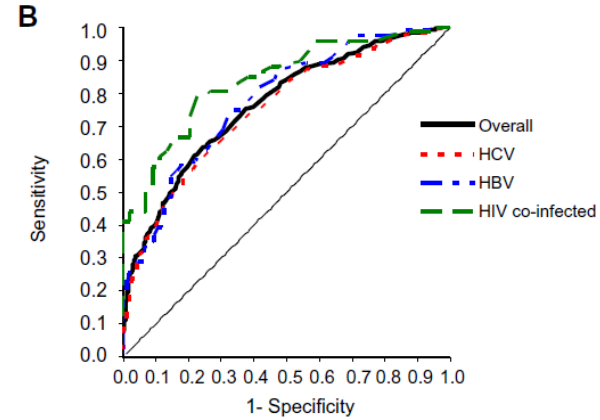
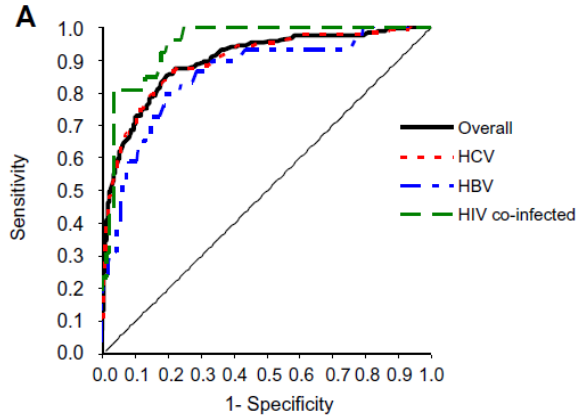


- (Leberbiopsie)
- Fibroscan®
- Sonografie



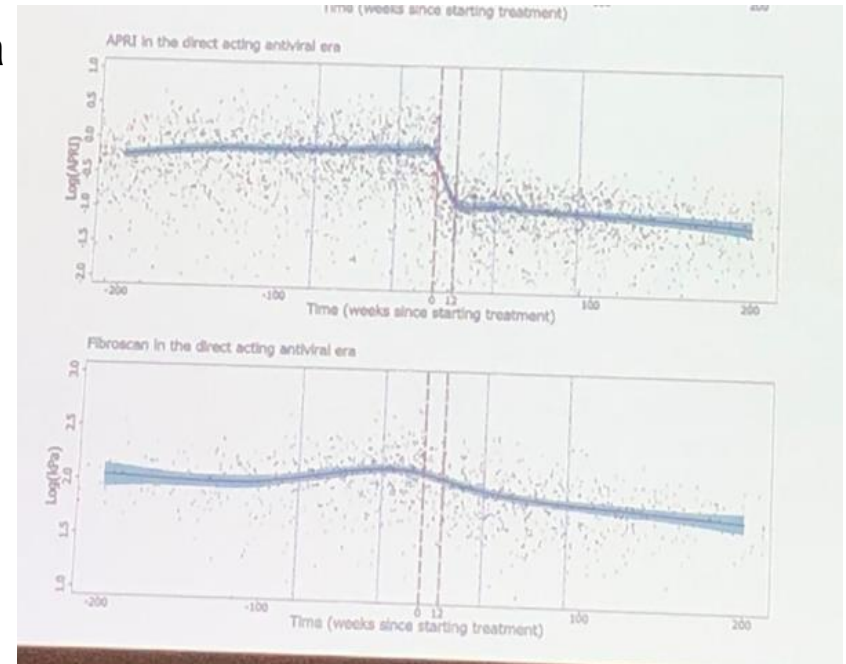
Kein Test ist perfekt !
Leberbiopsie auch nicht
Fibroscan = bester nicht-invasiver Test





Nachkontrollen nach erfolgreicher Therapie

- **Fibroscan bei Ausgangswert > 9 kPa**
- **Verhaltensinterventionen**
 - Alkohol, safer use
- **HCV-RNA bei Reinfektionsrisiko**
- **Halbjährliches HCC-Screening bei (F3), F4**



APRI vs Fibroscan nach HCV-Tx (EACS 2019)



Take to work – Hepatitis C



- **Silent Disease (cave: “inaktiv”)**
- **Therapie DAA** (Interferon frei)
 - Heilung >95%, sehr gute Verträglichkeit, 8-12 Wo
- **neues Ziel = Elimination bis 2030**
 - Fokus: (ehemaliger) Drogenkonsum + MSM
- **Rolle Hausarzt + Suchtberater**
 - HCV-Screening, bei andauerndem Substanzkonsum wiederholt
 - Nach Therapie HCV-RNA (PCR)
 - Alle HCV-RNA positiven Pat zum Spezialisten
 - Support bei Therapie (Adhärenz!, psychiatrische Komorbidität)
 - Nachkontrollen nach Therapie (Safer use, ev. HCC-Screening)