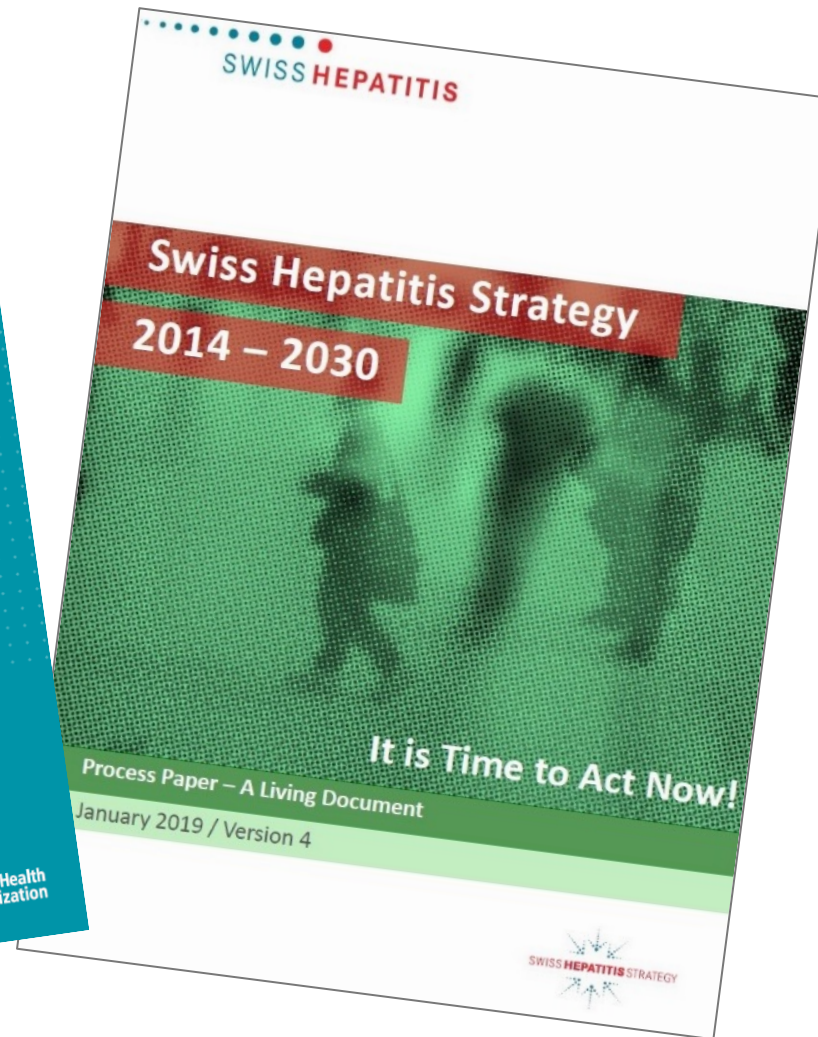


Essentielles und Neues zu Hepatitis B, C & D

Philip Bruggmann

Co-Chefarzt Innere Medizin, Arud Zentrum für Suchtmedizin, Zürich
Research Associate Institut für Hausarztmedizin, Universität Zürich
Präsident Hepatitis Schweiz

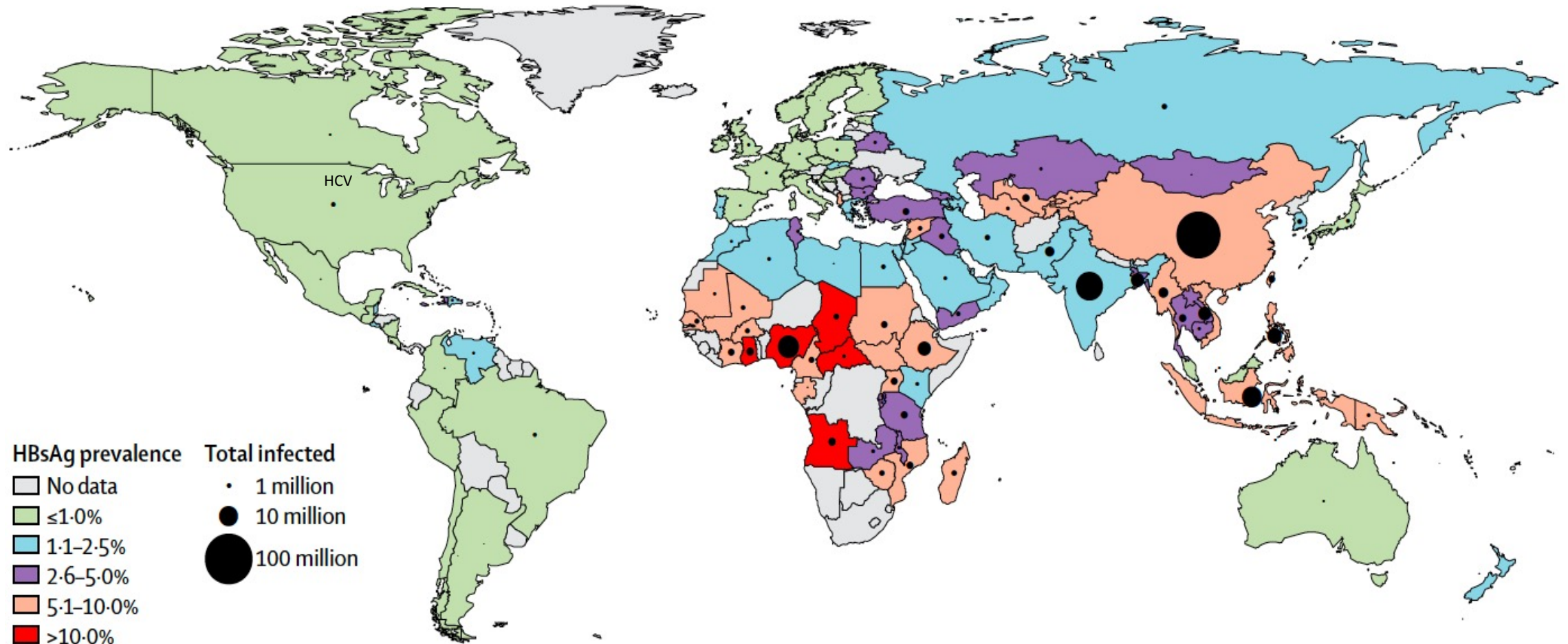
Elimination von Hepatitis C



Hepatitis B



Epidemiologie Hepatitis B

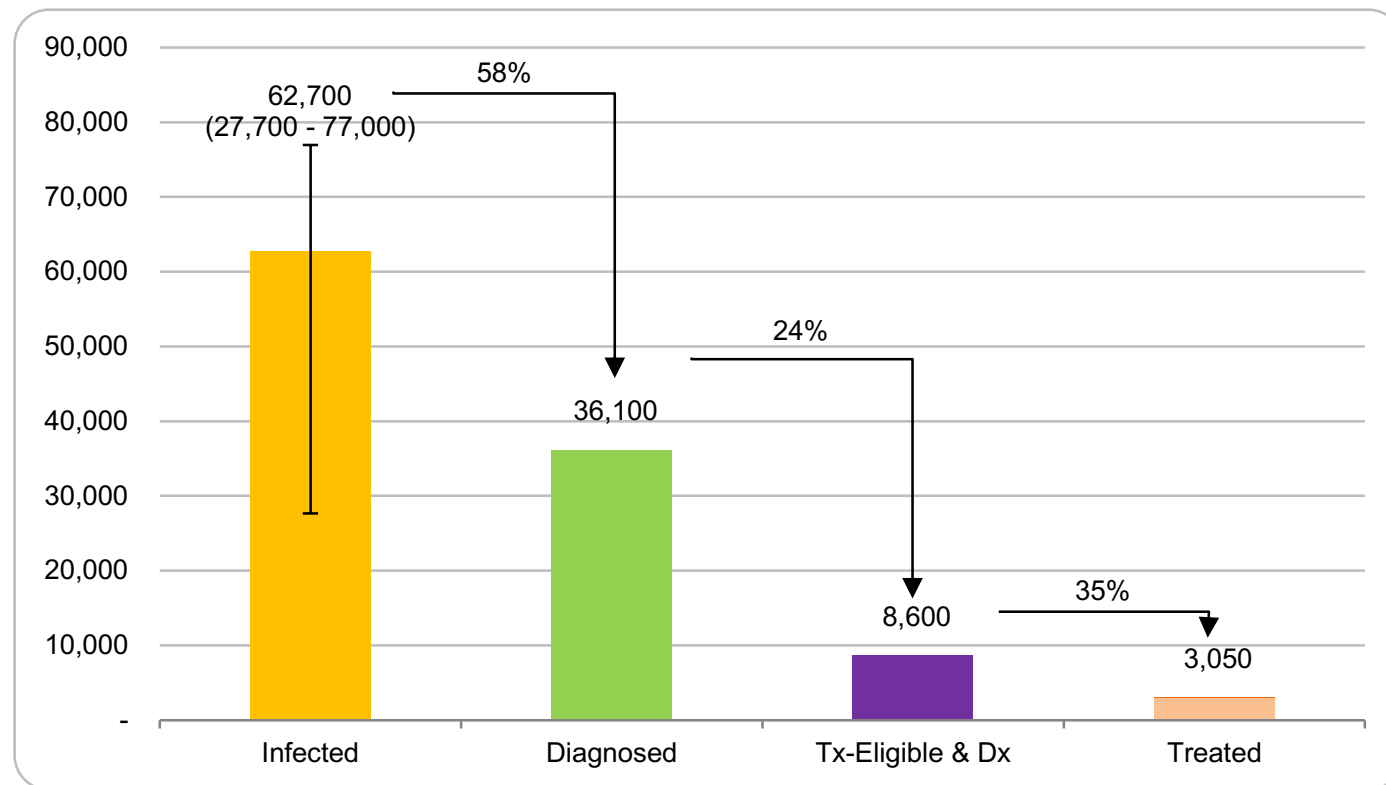


Versorgungskaskade Hepatitis B

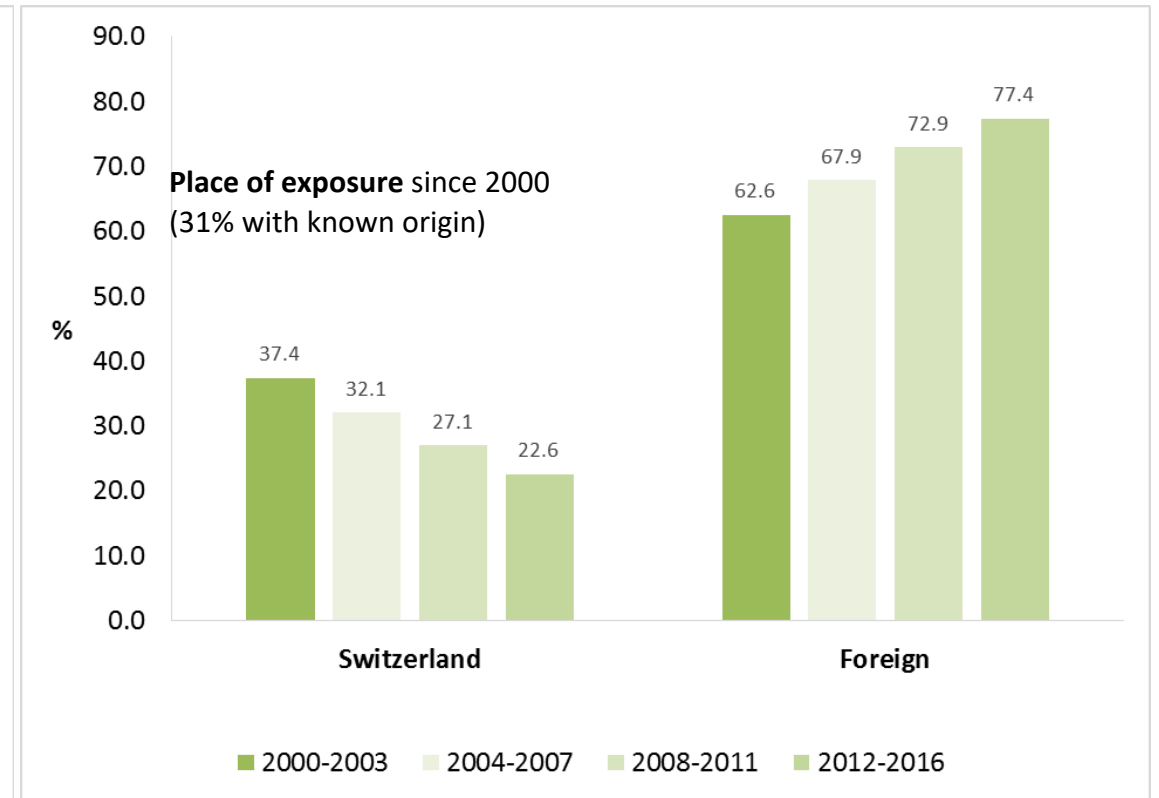
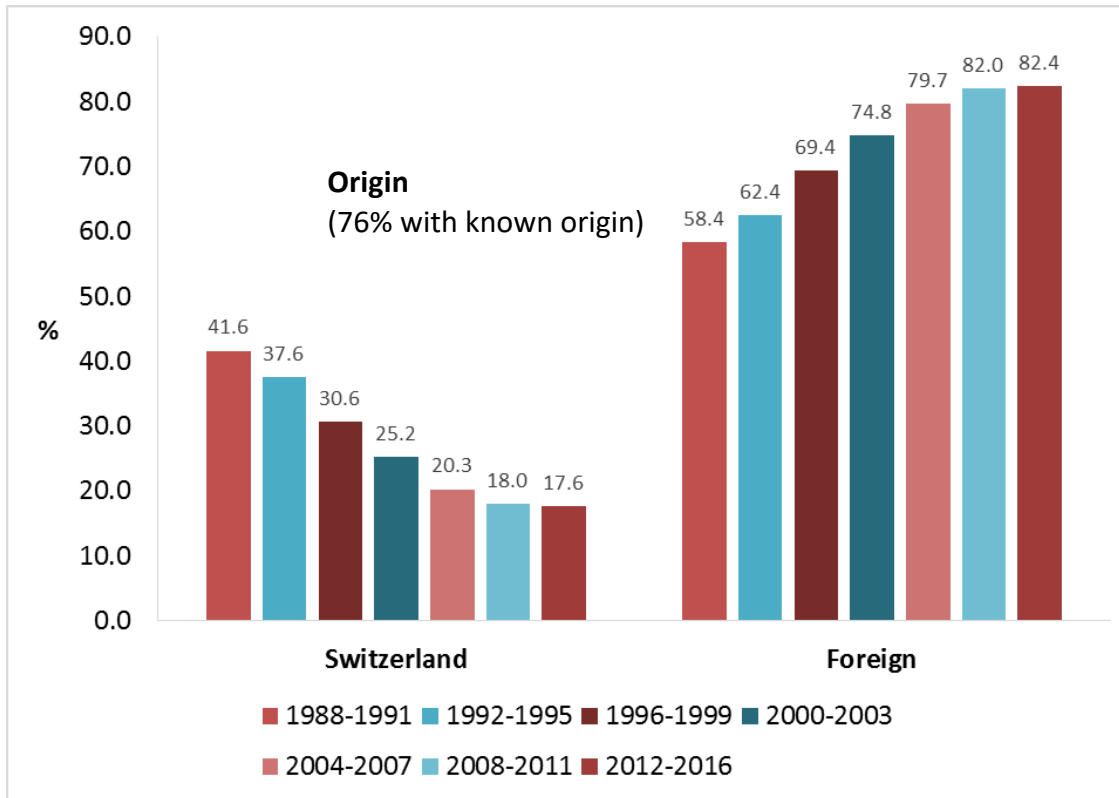
Schätzungsweise

62'000 chronisch Infizierte

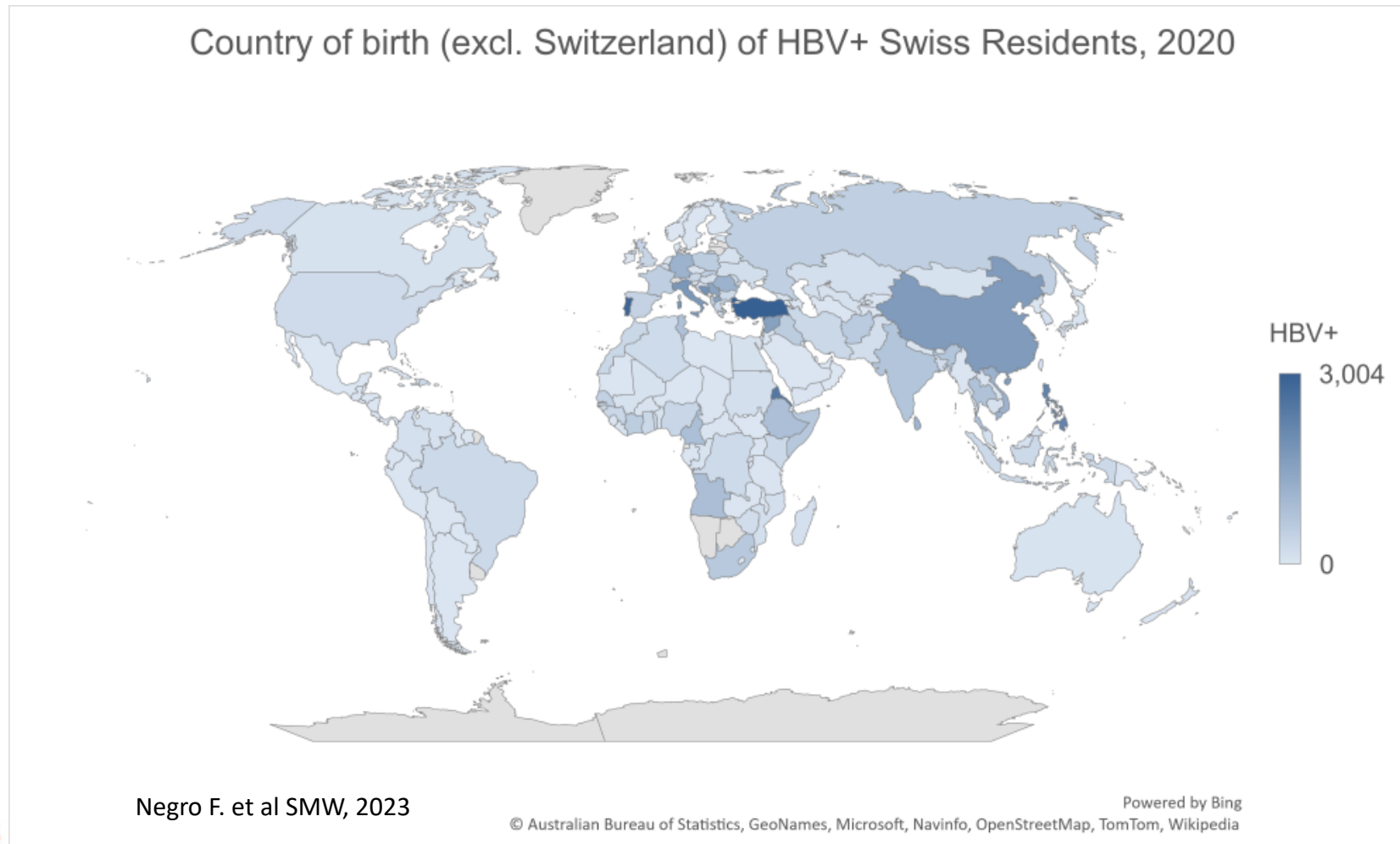
- 36'000 diagnostiziert
- 8'000 Behandlung indiziert
- 3'000 behandelt



Hepatitis B – Rolle der Migration



2020 waren 50,140 HBsAg+ Menschen ausserhalb der Schweiz geboren



Herkunftsländer der Hepatitis-B-Betroffenen

Country of birth	Population	HBV+ (#)	HBV+ (%)
Turkey	83,600	3,000	3.59%
Portugal	215,000	2,900	1.33%
Eritrea	28,000	2,500	8.83%
Philippines (the)	15,300	2,200	14.59%
Bosnia and Herzegovina	58,000	1,900	3.26%
Kosovo	100,000	1,900	1.85%
Italy	275,000	1,800	0.65%
China	27,000	1,700	6.22%
Syrian Arab Republic (the)	22,500	1,600	6.89%
North Macedonia	75,300	1,500	1.95%
Serbia	67,600	1,500	2.17%
Romania	32,800	1,200	3.56%
Viet Nam	12,600	1,200	9.27%
Germany	368,000	1,200	0.31%

Negro F. et al SMW, 2023

** 580 (total) HBV+ cases from neighboring countries without models were estimated using countries with models. These cases are included in the country estimates above.



Ansteckungswege

etwa 100x ansteckender als HIV (30% bei Nadelstich!)

Infektiös: Blut, Sperma, Vaginalsekret

- ungeschützter Sex
- unter der Geburt (vertikal)
- Injektionsnadeln und Besteck
- Tattoo/Piercing, Nagelscheren, Rasierer, Zahnbürsten usw.
- Blutprodukte

Klinik akute Hepatitis B

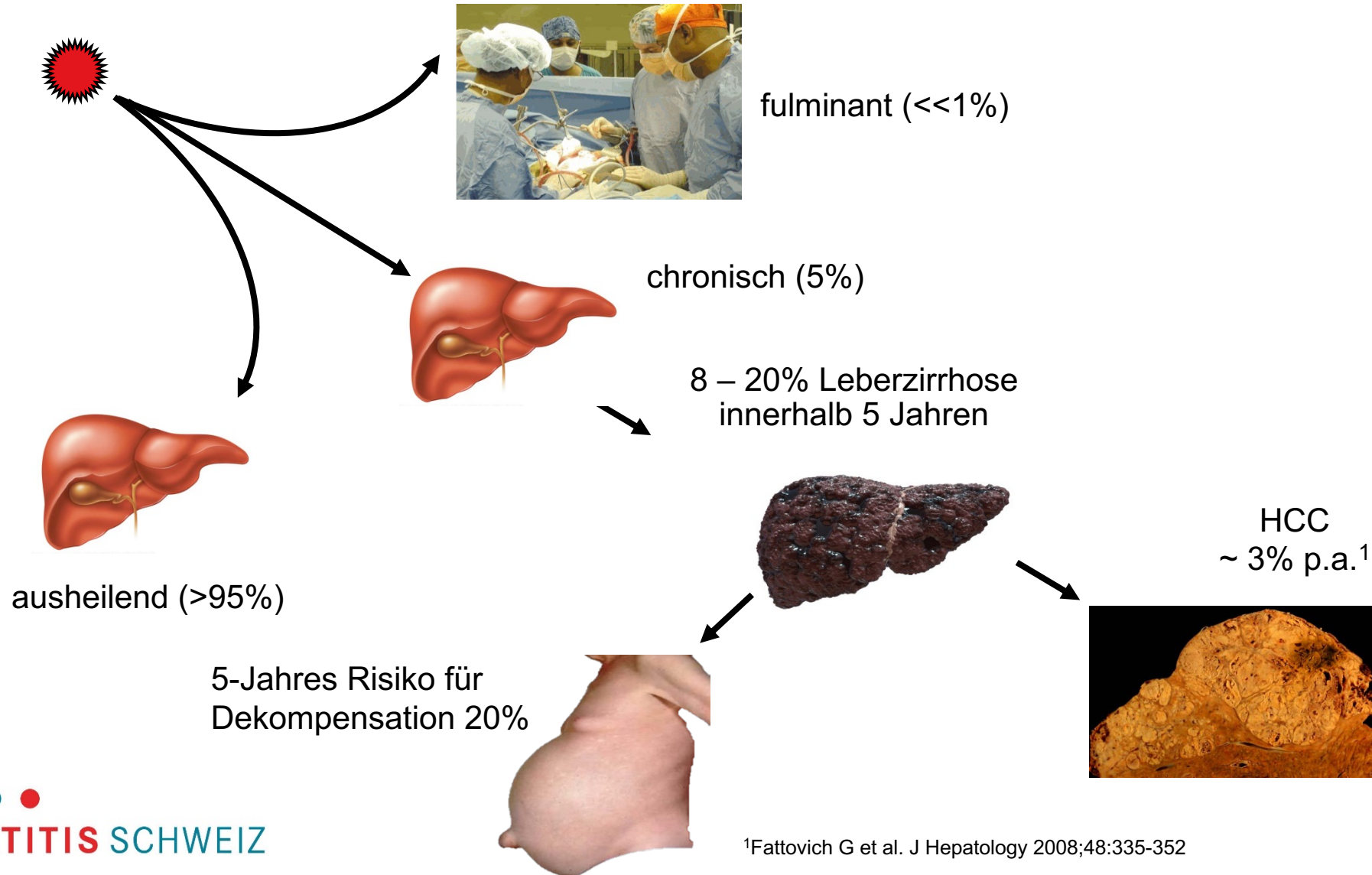
- **2/3:** asymptomatisch
- **1/3:** Ikterus, dunklen Urin, Gliederschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall

Verlauf

HBV-Prävalenz	Region	Alter bei Infektion	Übertragungsweg	Chronifizierung
Erhöht bis hoch ($\geq 2\%$)	Asien Afrika Südost-Europa	Geburt	Perinatal	sehr häufig (90 %)
		frühes Kindesalter	Perkutan	häufig (30-50%)
niedrig ($< 2\%$)	Nord-Amerika West-Europa Skandinavien	Erwachsenenalter	Sexuell, perkutan	selten ($< 5\%$)



Verlauf bei Ansteckung im Erwachsenenalter



¹Fattovich G et al. J Hepatology 2008;48:335-352

Serologische Befundkonstellationen

	HBs-Ag	anti-HBc-IgM	anti-HBc-IgG/M	anti-HBs
Akute Hepatitis B	pos	pos	neg	neg
Chronische Hepatitis B	pos	neg	pos	neg
Durchgemachte Hepatitis B	neg	neg	pos	pos
Anti-HBc alleine	neg	neg	pos	neg
Impfung	neg	neg	neg	pos

Chronische Infektion/Chronische Hepatitis

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml ^{oo}	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. ^{oo}HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.



Therapieindikation

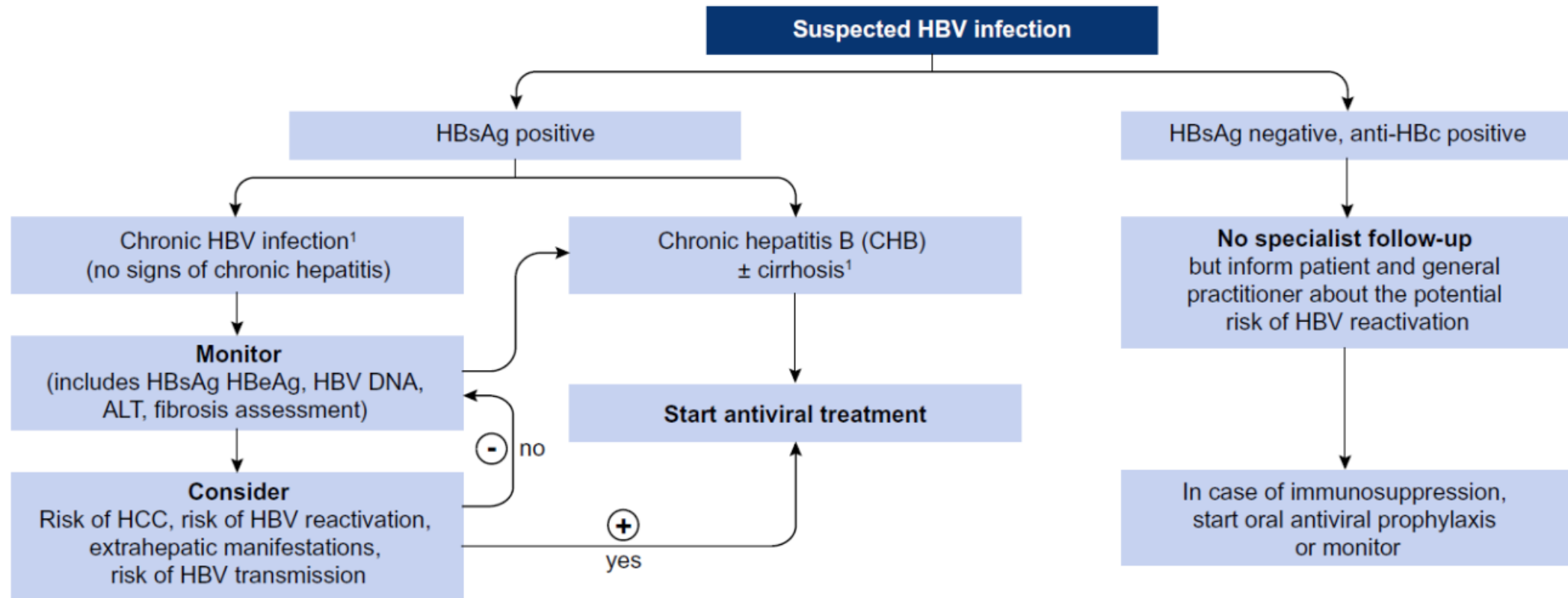
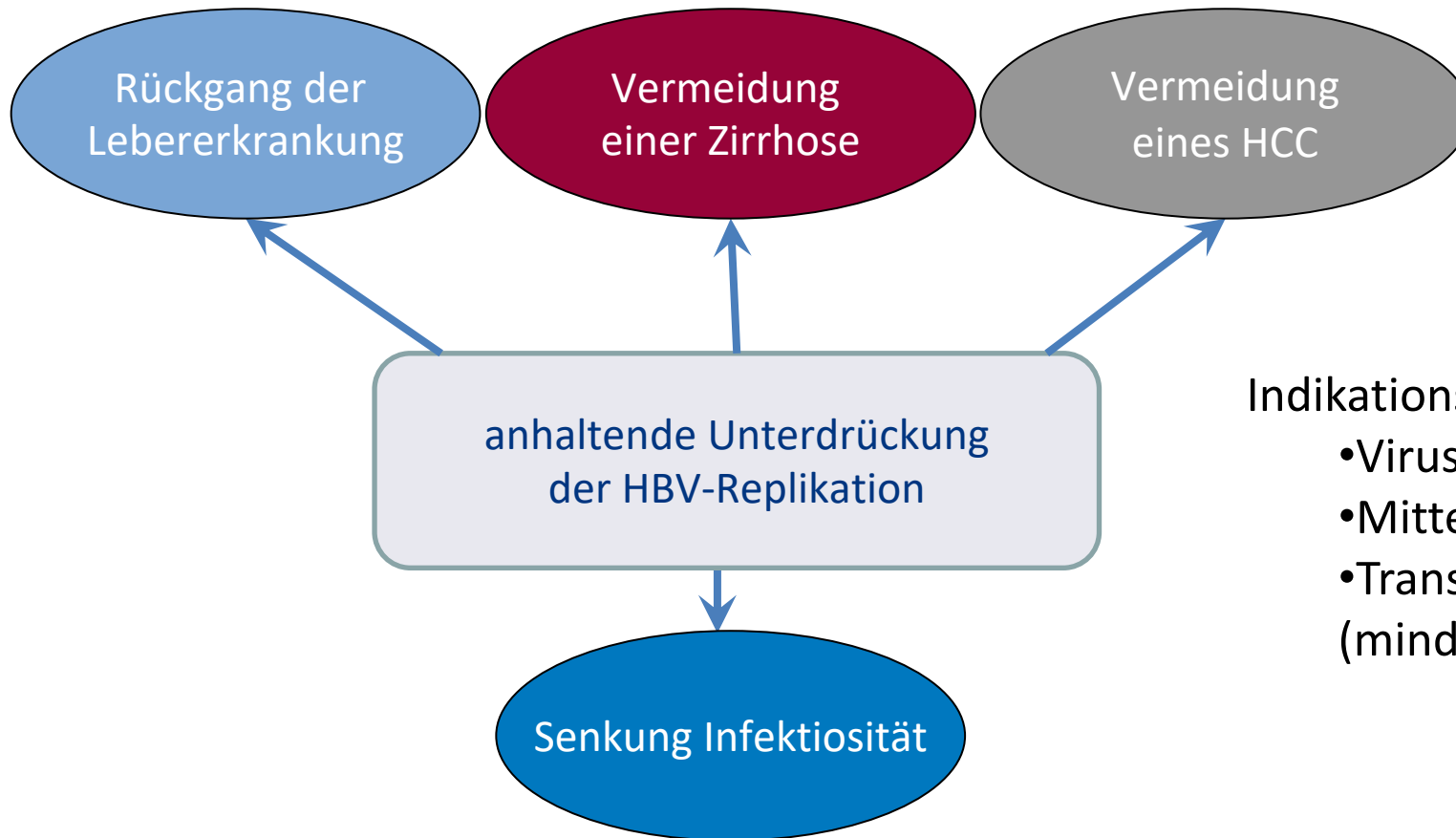


Fig. 2. Algorithm for the management of HBV infection. ¹see definitions in text and Fig. 1.

Therapie



Indikationsstellung (EACS Richtlinie):

- Virusreplikation > 2000 IU/ml
- Mittelschwere Fibrose in der Biopsie/Zirrhose
- Transaminasen wiederholt erhöht im Serum (mind. alle 3-6 Monaten)

Therapie



Lebenslang suppressive
Therapie

Substanz	Zugelassene Dosierung
Alpha-Interferone	
Pegyliertes Interferon alpha-2a (Pegasys®)	180 µg 1 × /Woche für 48 Wochen
Interferon alpha-2a (Roferon®) ¹	2,5 – 5 Mio. IU pro m ² Körperoberfläche 3 × /Woche f. 4 – 6 Monate
Interferon alpha-2b (Intron A®) ¹	5 – 10 Mio. IU 3 × /Woche (jeden 2. Tag) s. c. 4 – 6 Monate
Nukleosid-Analoga	
Lamivudin (Zeffix®)	100 mg einmal täglich
Entecavir (Baraclude®)	0,5 mg einmal täglich 1,0 mg bei Patienten mit Lamivudin-Resistenz
Telbivudin (Sebivo®)	600 mg einmal täglich
Nukleotid-Analoga	
Adefovir dipivoxil (Hepsera®) ¹	10 mg einmal täglich
Tenofovir dipivoxil (Viread®)	245 mg einmal täglich

Mind. 48
Wo,
Erfolgsrate
ca. 4%



aufgrund des Nebenwirkungsprofils von (PEG)-Interferon werden als Primärtherapie NUC empfohlen

Therapieziele

HBV-DNA

HBs Antigen-Verlust

HBs Antigen-Verlust

HBe Antigen-Verlust

Lok et al Hepatology 2017;doi 10.1002/hep.29323
Durantel et al J Hepatol 2016;64:S117-131

Verlaufskontrolle

- Labor: alle 3-6 Monaten (Transaminase Verlauf), HBV- DNA alle 6-12 Monaten
- HCC Screening: alle 6 Monaten \pm AFP (auch OHNE Zirrhose)
- Fibroscan: ca. alle 2 Jahre

Zukunft der Therapie

Grosse Pipeline neuer Medikamentenklassen



Komplette Ausheilung wie bei Hepatitis C

Target/Mechanism		Drug candidate	Company	Stage of development
ENTRY INHIBITORS		Mycludex B	Myr Pharmaceuticals	Phase II
CAPSID ASSEMBLY MODULATORS(CAMs)		Morphotidin (GLS4)	HEC Pharma	Phase II
		JNJ-56136379	Janssen	Phase II
		ABI-H0731	Assembly Biosciences	Phase II
		AB-423	Arbutus	Phase I
		AB-506	Arbutus	Phase I
		ABI-H2158	Assembly Biosciences	Phase I
		RG-7907	Roche	Phase I
		QL-007	Qilu Pharma	Phase I
		GLP-26	Emory	Preclinical
		EP-027367	Enanta	Preclinical
		QL-0A6a	Qilu Pharma	Preclinical
		CB-HBV-001	ZhiMeng Biopharma	Preclinical
		ARB-1467	Arbutus	Phase II
		RG6004	Roche	Phase III
JNJ-3989 (ARO-HBV)	Janssen (Arrowhead)	Phase III		
AB-729	Arbutus	Phase I		
Vir-2218	Alnylam	Phase III		
DCR-HBVs	Dicerna	Phase I		
BB-103	Benitec	Preclinical		
Lunar HBV	Arcturus	Preclinical		
ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES		GSK3228836 (IONIS-HBVRx)	GSK (IONIS)	Phase II
		GSK33389404 (IONIS-HBVLRx)	GSK (IONIS)	Phase II
INNATE IMMUNITY INDUCERS	TLR-7 AGONISTS	RG7795	Roche	Phase II
		RG7854	Roche	Phase I
	TLR-8 AGONISTS	G9688	Gilead	Phase I
	RIG-I and NOD2 AGONISTS	Inarigivir (SB9200)	Springbank	Phase II
THERAPEUTIC VACCINES		AIC649	Aicuris	Phase I
		INO-1800	Inovio	Phase I
		HB-110	Icorms	Phase I
		TG1050	Transgene	Phase I
		Hep Tcell	Altimmune	Phase I
		HBV Tomegavax	Tomegavax	Preclinical
		HBV	Geovax	Preclinical
		VR-CHB01	Vical	Preclinical
		VBI-2601	VBI Vaccines	Preclinical
		Chimigen HBV	Akshaya Bio	Preclinical
APOPTOSIS INDUCERS		APG-1387	Ascentage	Phase I
CRISPR/Cas 9 GENE EDITING		EBT106	Excision Biotherapeutics	Preclinical
		HBV	Intellia	Preclinical
		HBV	Precision Biopharma	Preclinical
OTHERS	CYCLOPHILIN INHIBITORS	CRV 431 (CPI 431-32)	Contravir	Preclinical
	HBsAg MONOCLONAL Ab	GC1102	Green Cross South Korea	Phase II
	FXR AGONIST	EYP001	Enyo Pharma	Phase I
	T CELL IMMUNOTHERAPY	LTCR-H2-1	Lion TCR	Preclinical
	T CELL MODULATORS	IMMTav	Immunocore	Preclinical
	MICRO RNAs	HBV	Regulus	Preclinical

Impfung – wer?

Säuglinge

ausserdem:

Beschäftigte im Gesundheitswesen

Immunkompromittierte, Hämodialyse, Hämophile

Geistig behinderte Personen

Sozialarbeiter, Polizei und Gefängnispersonal, die mit Drogenkonsumenten zu tun haben

Drogenkonsumenten

Reisende in Endemiegebiete

Personen mit wechselnden

Geschlechtspartnern oder STDs

(> 1 Partner / 6 Monate)

Sexworker

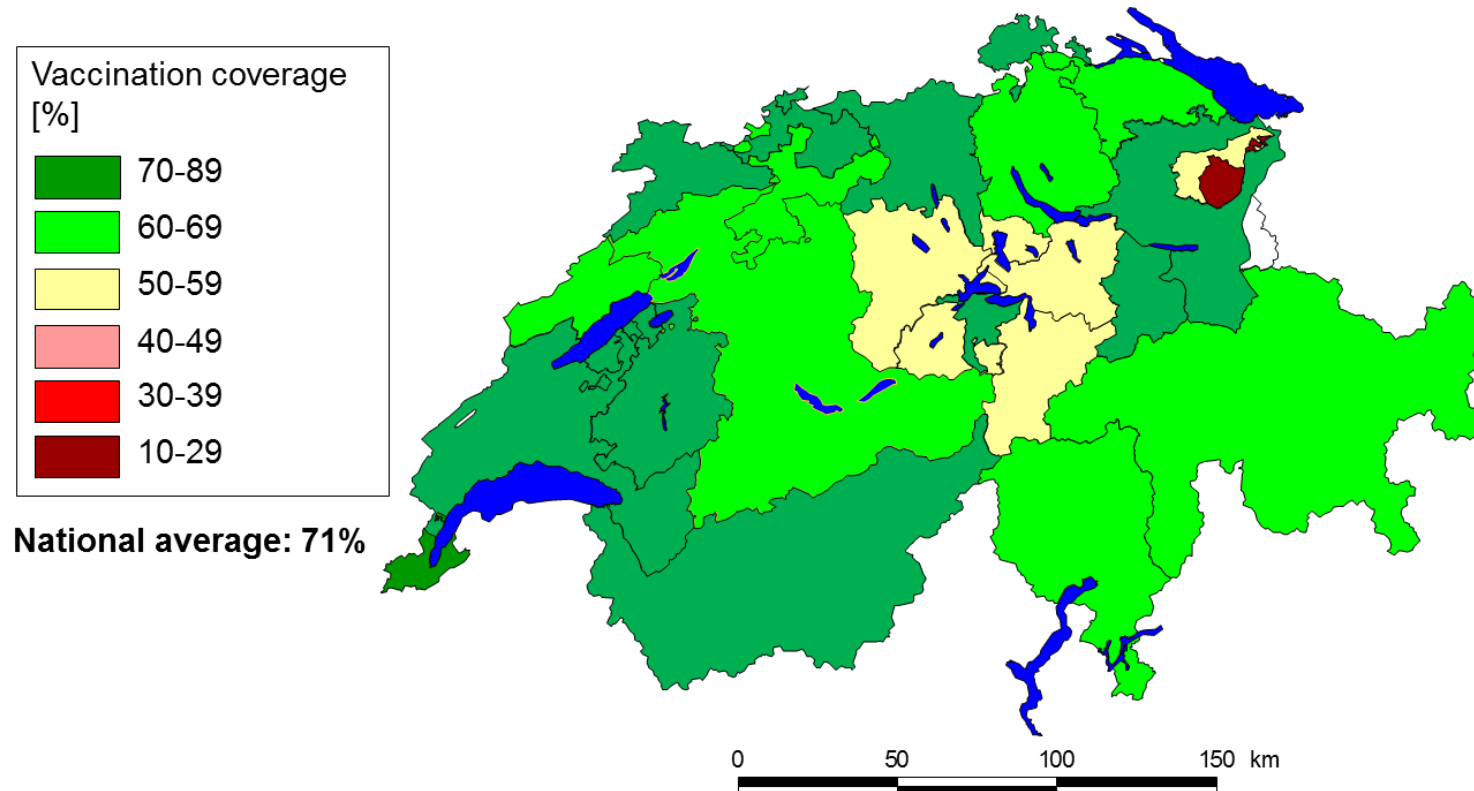
Personen aus Endemiegebieten



Prävention

Hocheffiziente Impfung, ungenügende Durchimpfung

Durchimpfung nach Kantonen 2014-2016, 16 Jährige, 2 Dosen



Impfung Indikationen

bei allen PatientInnen, die HBs Ag, HBc Ak und HBs Ak negativ sind:

- Engerix[®] zum Zeitpunkt 0, 1 und 6-12 Monate. 1-3 Monate nach letzter Impfung HBs Ak bestimmen
- Impfschutz: falls HBs Ak >100 IE/l: lebensläng; falls <100 IE/l: Impfung wiederholen
- Krankenkassenpflichtig: ja

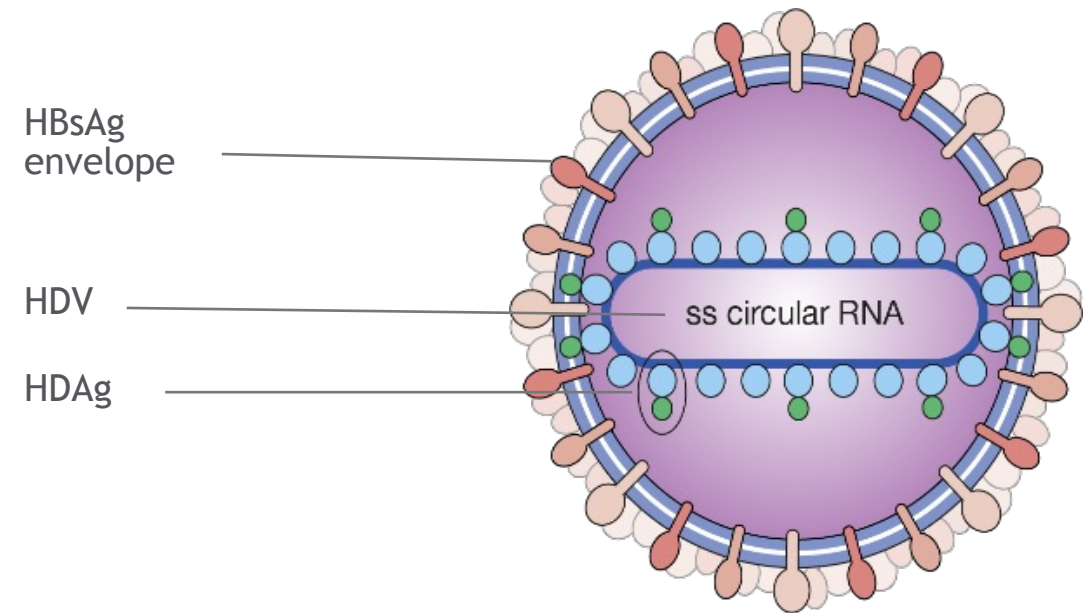
Hepatitis D



Das Hepatitis Delta Virus (HDV) nur Menschen infizieren, die auch Hepatitis B Viren in sich haben

Um in die Leberzellen eindringen zu können, um sich dort zu vermehren, müssen HDV von einer Virushülle umgeben sein

Das geschieht, indem HDV mit dem Hepatitis B Virus interagiert



Ansteckung von Hepatitis D



Injektionen



Tätowieren



sexuell



Teilen von Utensilien zum
Gebrauch/Zubereitung von
Drogen



Blutkontakt

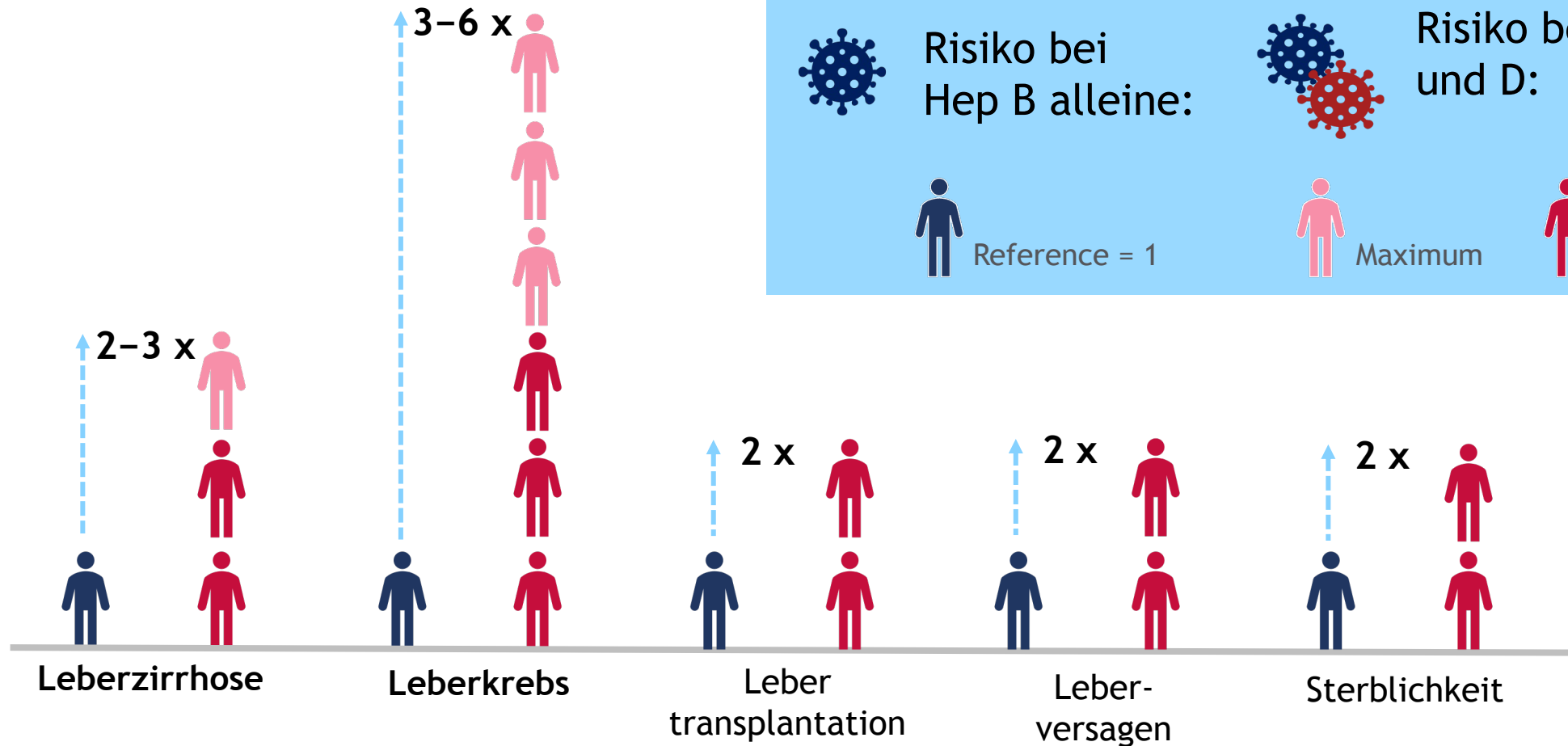


Co- vs Superinfektion

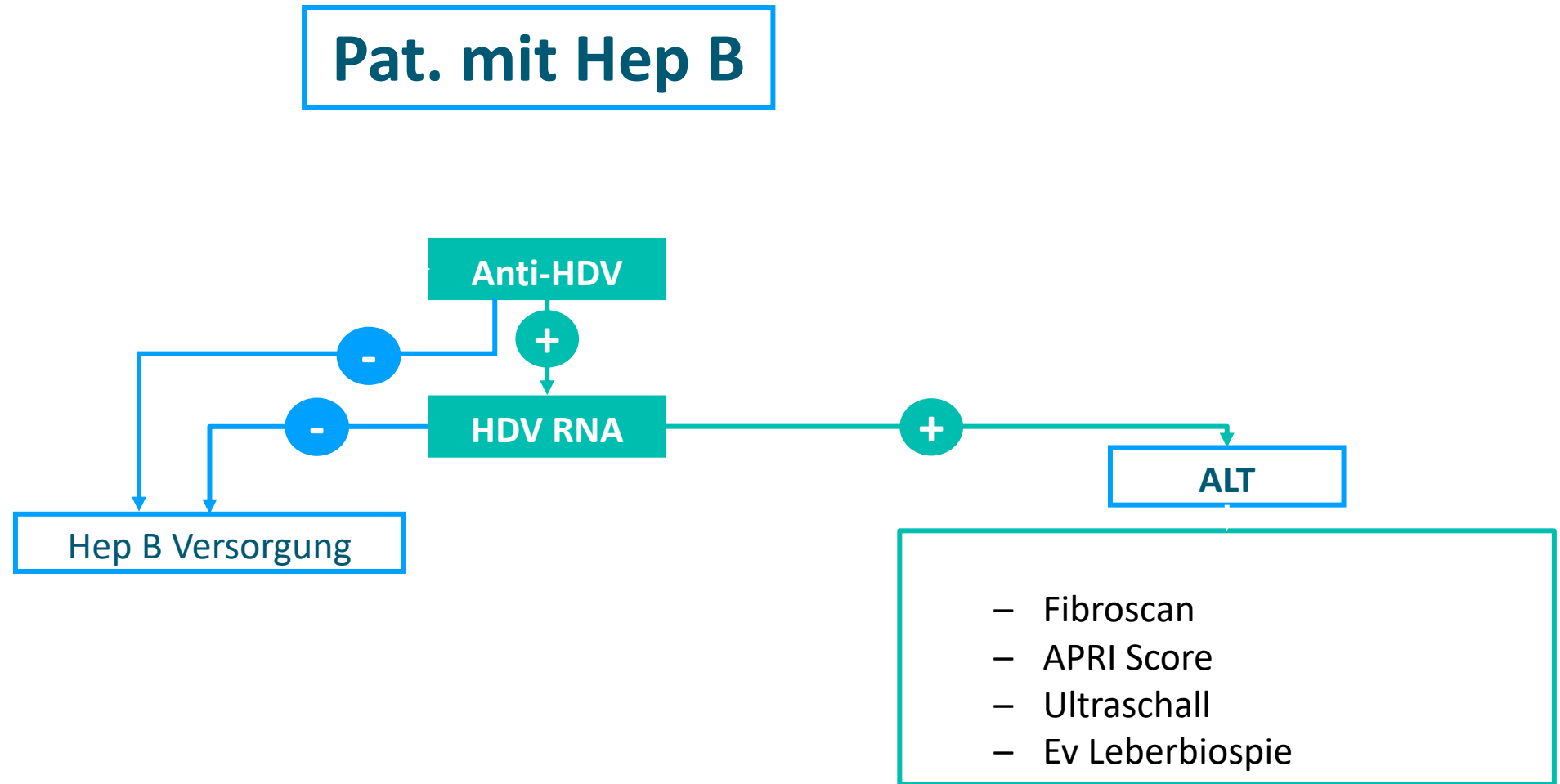
	Co-Infektion	Superinfektion
Ansteckung	HBV und HDV gleichzeitig	HDV Infektion auf vorbestehende chronische Hepatitis B
Risiko chronischer Verlauf	5%	70-90%



Erhöhtes Risiko für Langzeitfolgen



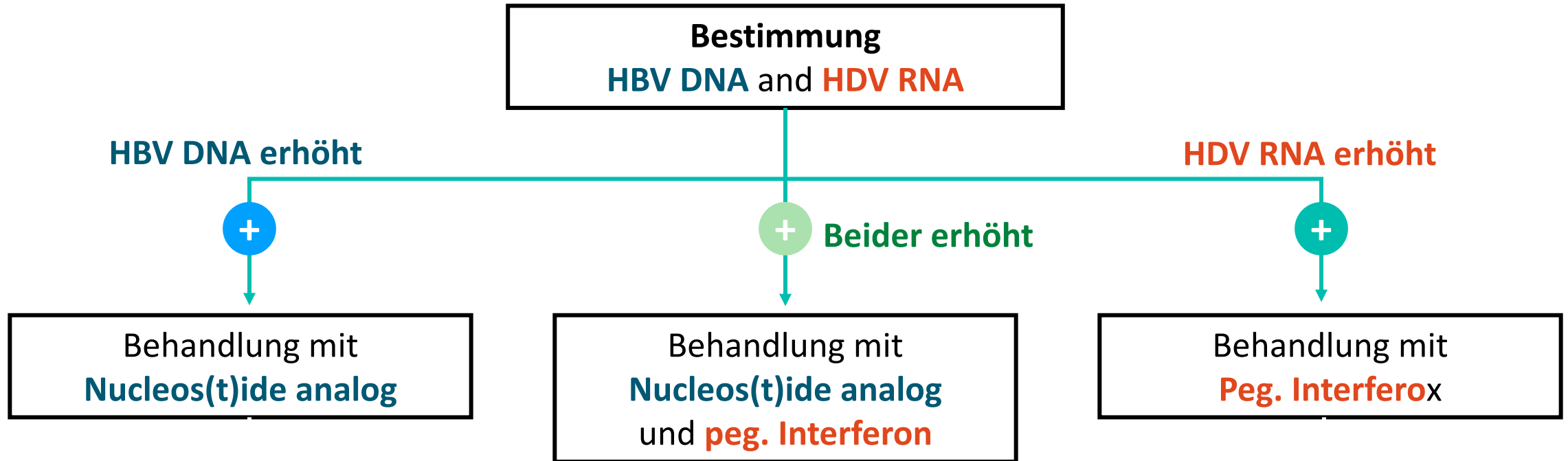
Testen



Testempfehlungen

- Alle HBV-Infizierten sollten mindestens 1x, idealerweise bei Diagnosestellung, auf HDV getestet werden
- Alle Patient:innen mit chronischer Hepatitis B und fortbestehende Ansteckungsrisiken sollten jährlich auf eine HDV Superinfektion getestet werden

Behandlung Hepatitis D



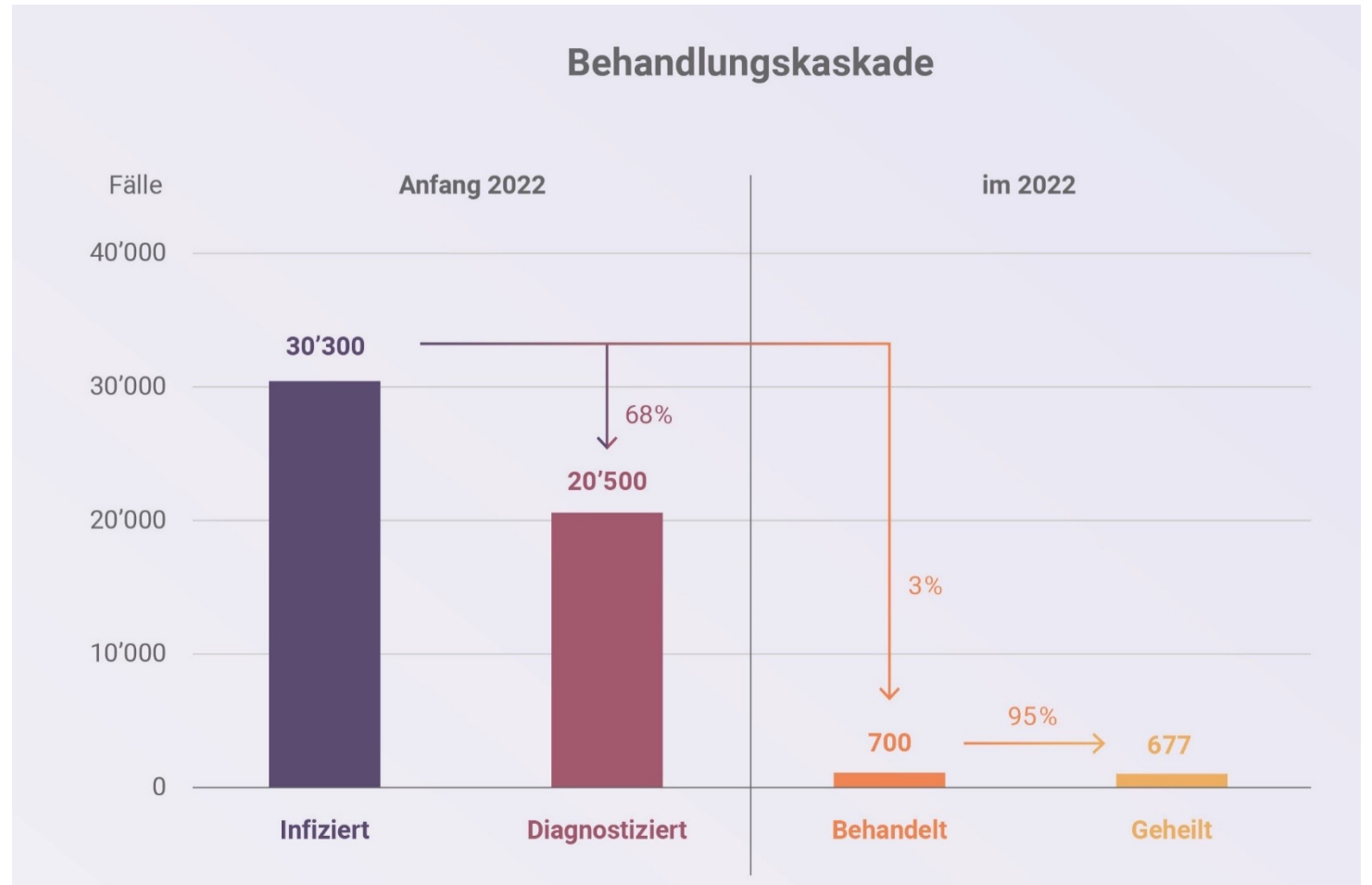
Hepatitis C



Hepatitis C: Versorgungssituation 2022

Anfang 2022:
30'300 Personen mit
einer chronischen
Hepatitis C

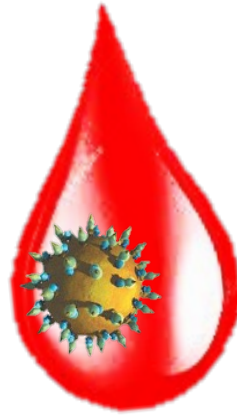
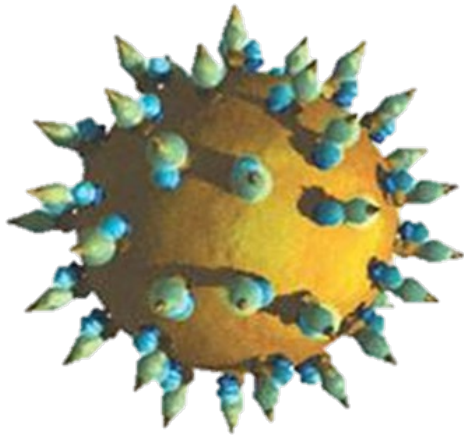
Zwei Drittel sind
diagnostiziert



Ansteckung mit Hepatitis C

Hepatitis-C-Virus:

Grösse 50nm
(1nm=1millionstel mm)

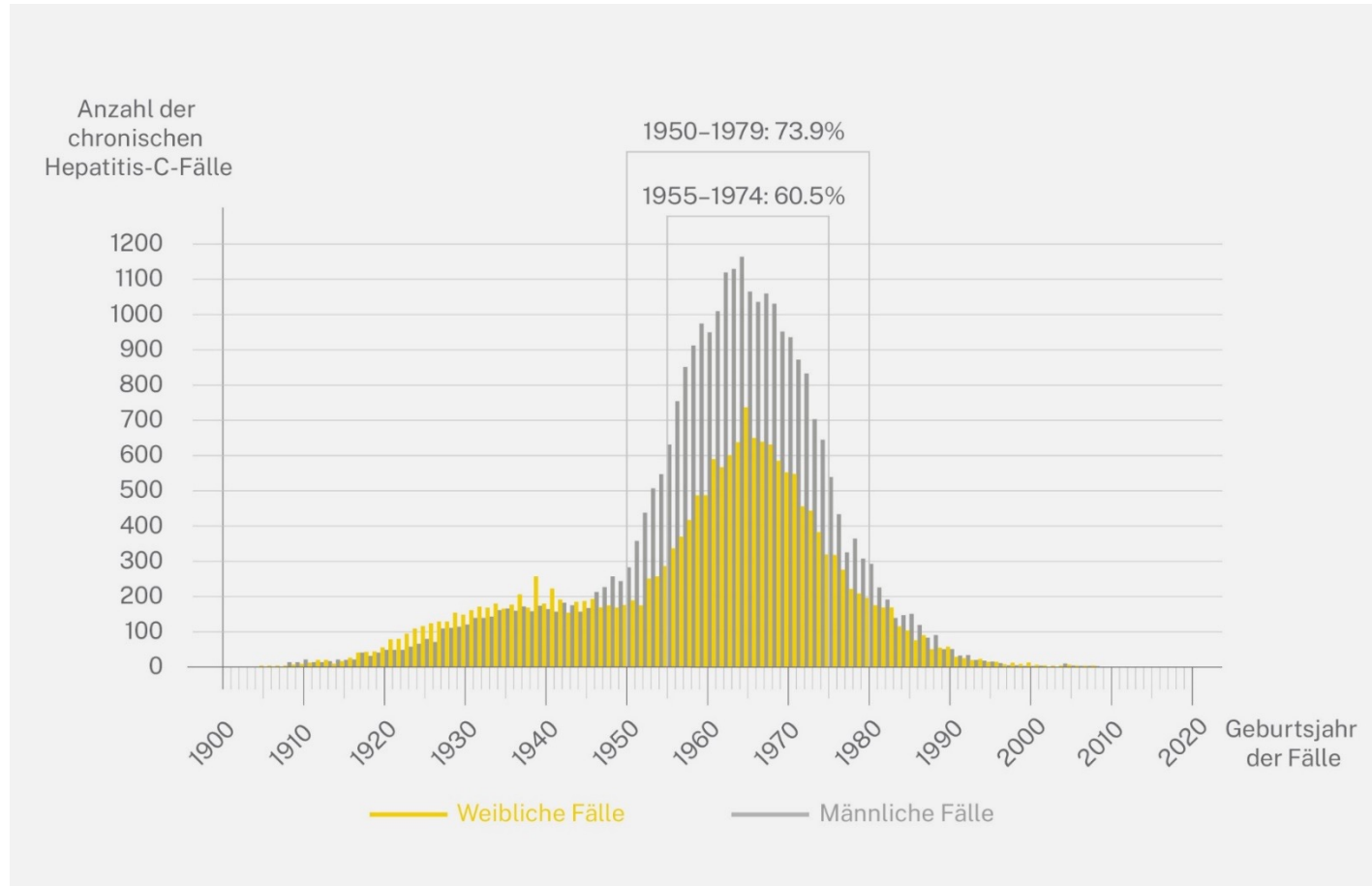


Ansteckungswege:

- Drogenkonsum
- Bluttransfusionen vor 1990
- (Zahn-)Medizinische Eingriffe/Untersuchungen
- Tattoos/Piercing/Pedicure/Manicure
- Barbier
- Sexuell



Es betrifft die erwerbsfähige Bevölkerung

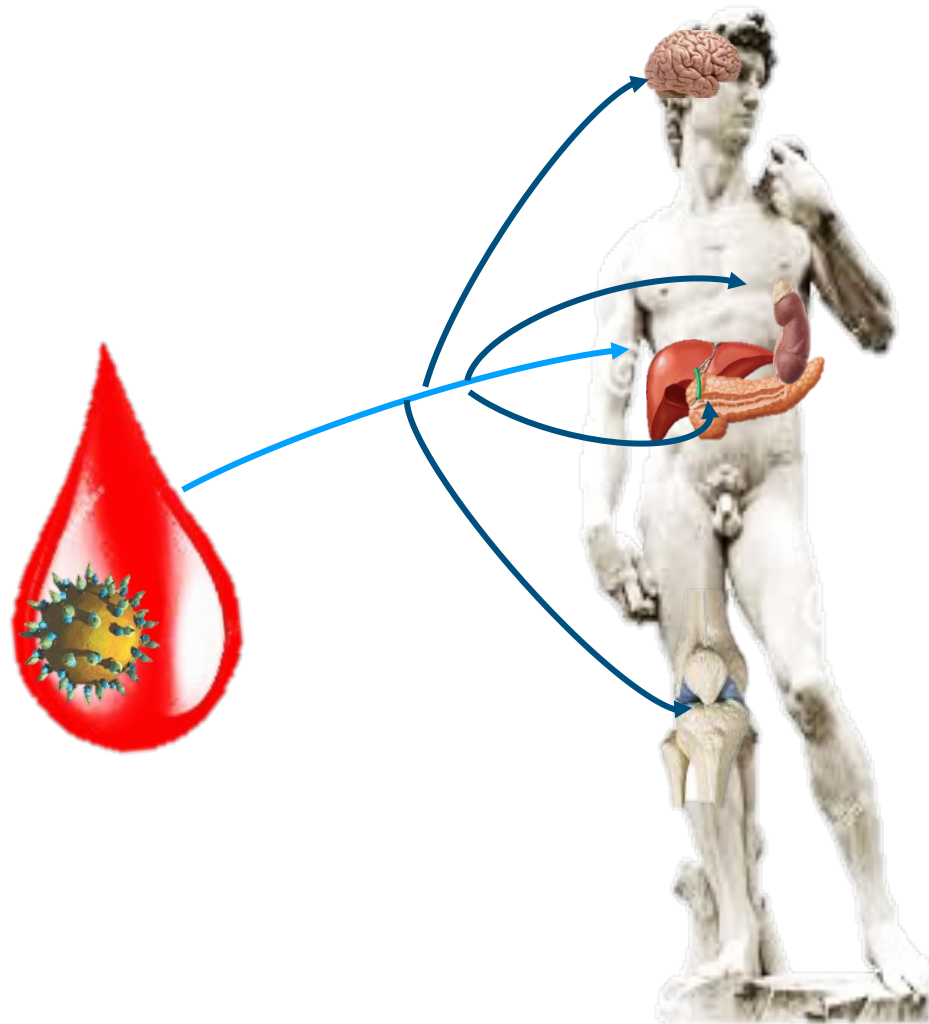


Richard J-L. et al., 2018. The epidemiology of hepatitis C in Switzerland: trends in notifications, 1988-2015

Re-Infektion

- Hepatitis C hinterlässt keine Immunität
- Re-Infektion nach spontaner oder medikamentöser Ausheilung möglich
- Keine Impfung

Folgen von Hepatitis C



- Leberzirrhose
- Leberkrebs

- Fatigue
- Leistungseinschränkung
- Arbeitsausfall
- Depression
- Diabetes mellitus II
- Arthritis
- Hauterkrankungen
- Glomerulonephritis
- Lymphdrüsen-Krebs

- Stigmatisierung



Hepatitis-C-Screening

Einmalige Blutentnahme

Nachbestellen

Hepatitis-C-Antikörper



falls +



HCV RNA



Personen mit Drogenkonsum u./o in Opioid Substitutions-Therapie:

1x jährlich testen



Wen soll ich testen?

- Personen mit Ansteckungsrisiko
- Personen mit folgenden Symptomen:
 - Unklare Fatigue
 - Unklare Glieder- /Gelenkschmerzen
 - Unklare rechtseitige Abdominalschmerzen
 - Unklare neurokognitive Symptome

→ insbesondere falls Jahrgang 1950-1985
(Check-Up, Kolonoskopie)

→ Menschen aus Ländern mit hoher Prävalenz: Italien, Portugal, Balkanländer, Ukraine, Pakistan, Brasilien etc



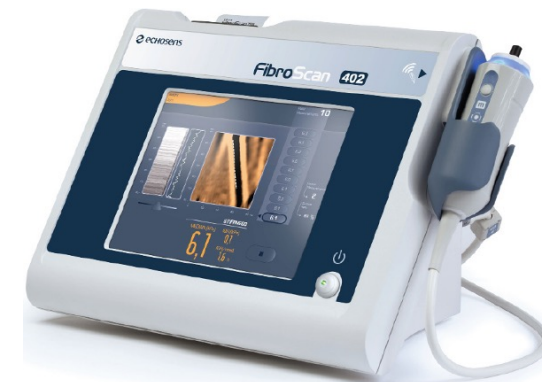
Abklärung nach der Diagnose

Ausschluss Leberzirrhose:

APRI Score:

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{ASAT/GOT}}{\text{ASAT ob. Normwert}}}{\text{Thrombos (x1000/\mu l)}} \times 100 =$$

Bei einem APRI Score von >0.5, bei übermässigem Alkoholkonsum oder bei bereits bestehendem Leberschaden sollte eine Elastographie (ARFI oder SWE) durchgeführt werden, um eine allfällige Leberzirrhose zu erkennen.



Hepatitis-C-Therapien

- 8 - 12 Wochen
- einmal täglich
- gut verträglich
- keine bedrohlichen Nebenwirkungen
- 95% Heilung



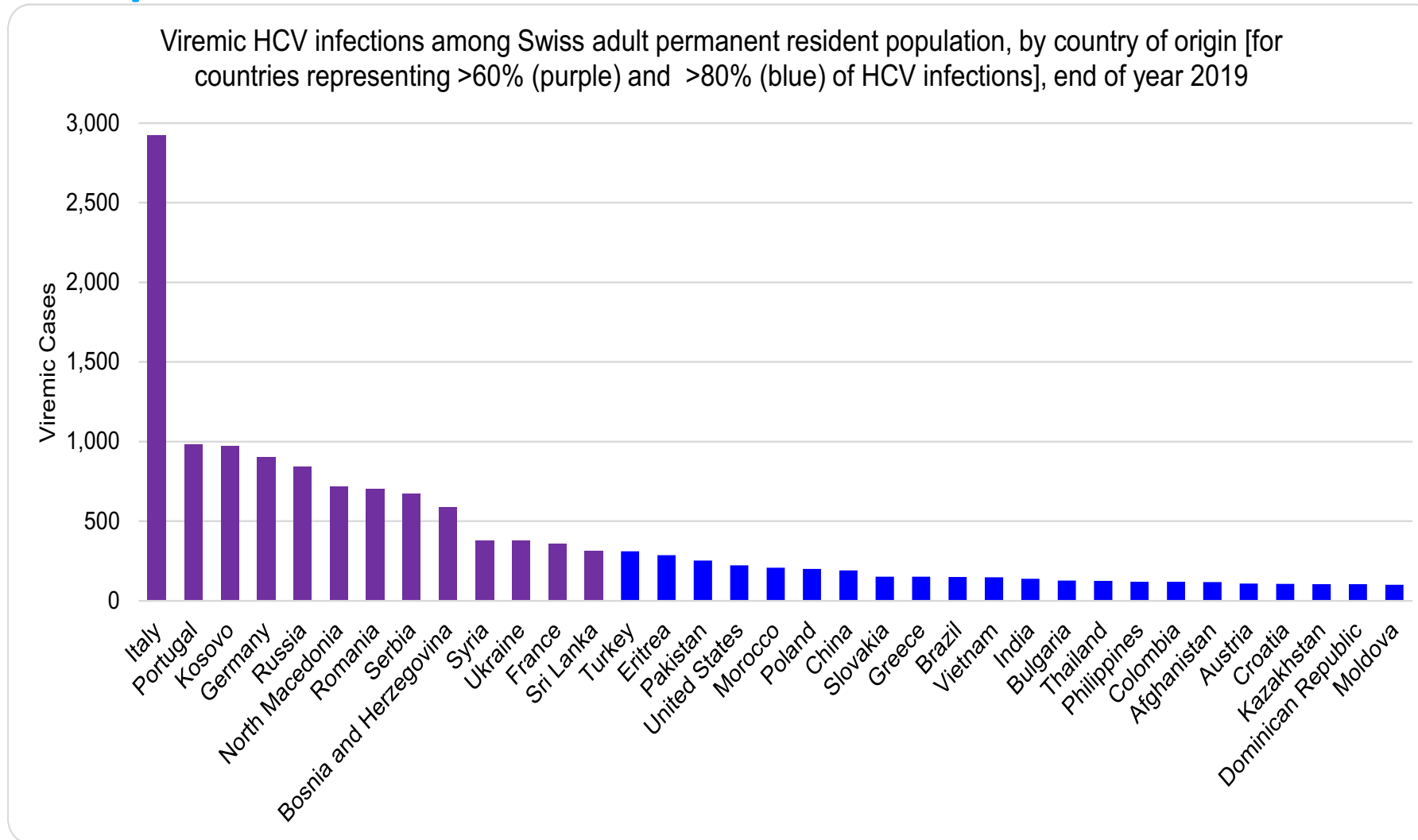
Das BelPaese-Projekt



HEPATITIS SCHWEIZ

arud

Hepatitis C nach Herkunftsland



Bel Paese



Warum wir an die Italiener denken sollten

Bettina Maeschli^a, Erminia Gagliotta^a, Philip Bruggmann^{a,b}

^a Hepatitis Schweiz, Zürich; ^b Arud Zentrum für Suchtmedizin, Zürich

Italienerinnen und Italiener in der Schweiz, die über 60 Jahre alt sind, sind besonders häufig von Hepatitis C betroffen. Angesteckt haben sie sich meist in den 50er und 60er Jahren im paramedizinischen Setting in ihrem Heimatland. Da eine chronische Hepatitis C heute unkompliziert heilbar ist, lohnt sich der Test bei dieser Bevölkerungsgruppe.

Ukraine

Hepatitis C:

- Prävalenz chronische Hepatitis C: 2.7%
- Frauen 15-49: 2%

Hepatitis B:

- Prävalenz chronische Hepatitis B: 1.3% (500,000)
- Durchimpfung: 69%

HIV:

- Prävalenz 1%

Informationen für Menschen aus der Ukraine

Wo bekommen Geflüchtete aus der Ukraine, die mit HIV und/oder Hepatitis leben, Infos und Versorgung? Wohin können sich Menschen in Opioid-Substitutionstherapie (OST) wenden?

[Українська \(Ukrainisch\)](#) | [Русский \(Russisch\)](#) |



<https://aids.ch/de/haeufigste-fragen/schutz-und-risiko/ukrayina/>

Das HepCare-Projekt

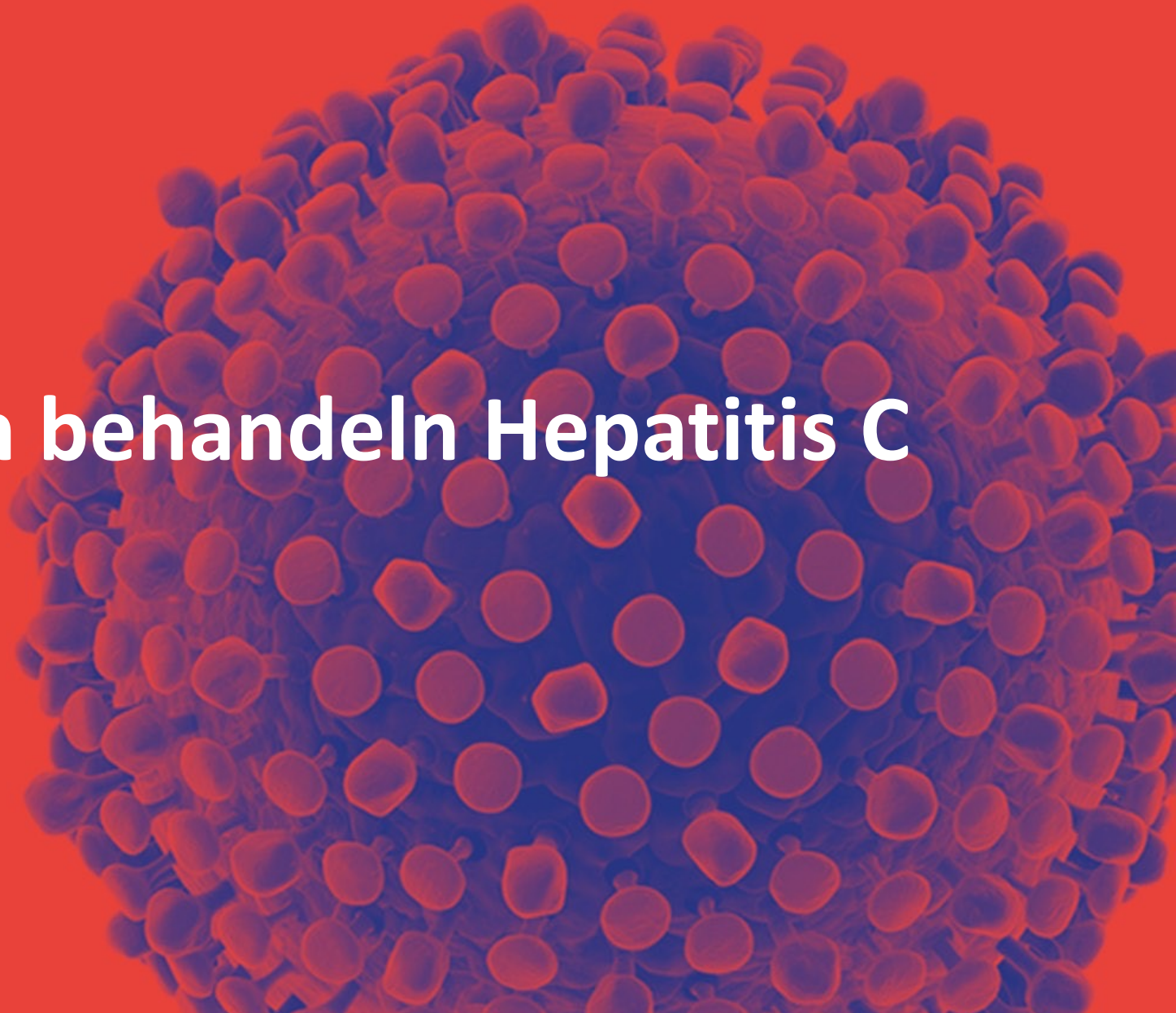


HEPATITIS SCHWEIZ

arud

HepCare

Hausärzt:innen behandeln Hepatitis C



Projektansatz und -idee

Hausärzt:innen vermehrt in die Hepatitis-C-Versorgung einbeziehen

Mehr Patientinnen und Patienten den Zugang zur Behandlung ermöglichen

Erhöhung der Patientenzufriedenheit



Was leistet HepCare?

Leber Leitfaden für Ärztinnen und Ärzte in der Grundversorgung

HepCare

HEPATITIS SCHWEIZ

Die Hepatitis-C-Therapie in der Hausarztpraxis
Eine chronische Hepatitis-C-Infektion ist heute unkompliziert heilbar. Eine Therapie mit antiviralen Medikamenten dauert 8–12 Wochen, führt in über 96 Prozent der Fälle zur Heilung und wird von der Grundversicherung übernommen. Mit der Begleitung durch eine Spezialistin oder einen Spezialisten kann die Therapie heute auch in der Hausarztpraxis durchgeführt werden. Einzig die Verschreibung muss über einen Spezialisten erfolgen.

40 000 Personen – ein Drittel nicht getestet
Von den 40 000 Personen in der Schweiz mit einer Hepatitis C weiss etwa ein Drittel nichts von der eigenen Infektion. Zahlreiche positiv getestete Betroffene sind noch nicht behandelt.

Warum therapieren?

Unbehandelt kann eine chronische Hepatitis-C-Infektion zu Leberzirrhose und Leberkrebs aber auch – unabhängig vom Leberschaden – zu Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und weiteren extrahepatischen Manifestationen führen. Deshalb sollte eine Hepatitis-C-Infektion in jedem Fall und möglichst früh therapiert werden. Mit der einfachen Therapie kann einem leidenden Patienten wirksam geholfen und schwerwiegende Folgen vermieden werden.

HepCare
Therapie der chronischen Hepatitis C
Checkliste für Hausärztinnen und -ärzte und weitere Grundversorger

1. Personalien
Vorname/Name des Patienten: _____
Adresse: _____
Tel.: _____
Geb. Datum: _____
Geschlecht: männlich weiblich E-Mail: _____
Grösse: _____ Gewicht: _____
Krankenkasse und Vers.Nr.: _____

2. Anamnese
andere Lebererkrankung: _____
früherer oder aktueller übermässiger Alkoholkonsum (ab drei Standarddrinks/Tag – Richtwert: 1 Stange Bier/1 Glas Wein)
Hepatitis-C-Vortherapie: Ja Nein (Falls der Patient vortherapiert ist, wird die Spezialistin eine Überweisung empfehlen.)

3. Labor (können auch als Befundkopien übermittelt werden)
Datum Labor: _____
Viruslast (HCV RNA): _____
Blutbild: Hb: _____ IU/ml, bestimmt am _____
Leberwerte: ASAT/GOT: _____ g/dl Lc: _____ x1000/ μ l Thrombos: _____ x1000/ μ l
ALAT/GPT: _____ U/L ASAT oberer Normwert des Labors: _____ U/L
Albumin: _____ g/dl Bilirubin (gesamt): _____ μ mol/ml

APRI Score:
$$\text{APRI} = \frac{\text{ASAT/GOT}}{\text{ASAT ob. Normwert}} \times \frac{\text{Thrombos}}{\text{Thrombos}} \times 100 = \dots$$

Bei einem APRI Score von >0.5, bei übermässigen Alkoholkonsum oder bei bereits in weitestgehend Leberstadium sollte eine zusätzliche Leberenzymtestung durchgeführt werden.

Alk. Phosphatase: _____ U/L INR: _____ eGFR: _____ ml/min HbA1c: _____ %
HBs-Ak: _____ IU/L anti-HBc-Ak: _____ (pos/neg) HBs-Ag: _____ (pos/neg) HAV Ak: _____ (pos/neg) HIV: _____ (pos/neg)

4. Leberstatus (nur auszufüllen falls APRI Score > 0.5, siehe oben)
Zirrhose: Ja Nein
Erhoben mittels: Fibroscan: _____ Leberhistologie: _____ ARFI: _____
Datum der Erhebung: _____ zusätzlicher klinischer Befund: _____
Child-Pugh-Score: _____ A _____ B _____ C _____

5. Medikamente
Aktuelle Medikation (einschliesslich OCT und Phytotherapeutika): _____
Opioid-Substitutions-Therapie: Ja Nein
Patient ist informiert über den Ablauf der Behandlung und einverstanden mit dem Aktenkonsil.

Lehrvideo zu Hepatitis C

HEPATITIS SCHWEIZ

www.hepcare.ch

arud

Zusammenfassung

Hepatitis B, D und C sind potentiell folgenreiche Erkrankungen. Ein Nicht-Erkennen oder Nicht-Behandeln kann gravierende Folgen haben

Die Versorgungslücken von Hepatitis B, D und C sind erheblich, insbesondere auch beim Testen

Ein besonderes Augenmerk gilt vulnerablen Populationen wie Menschen mit Migrationshintergrund

Hepatitis B und D können mit konsequentem HBV-Impfen verhindert werden

Jeder von Hepatitis C betroffenen Person sollte eine Therapie angeboten werden



Register now:

inhsu.org/inhsu-2023

11th International Conference on Health and
Hepatitis in Substance Users

17 - 20 October 2023

The International Conference Centre Geneva,
Switzerland



HEPATITIS SCHWEIZ



Besten Dank für Ihre Aufmerksamkeit

p.bruggmann@arud.ch

www.hepatitis-schweiz.ch
www.hepcare.ch



HEPATITIS SCHWEIZ

arud