

Die Elimination der HCV

Fachtag Substitution

Katja Römer

05. September 2018

HCV - Epidemiologie in Deutschland

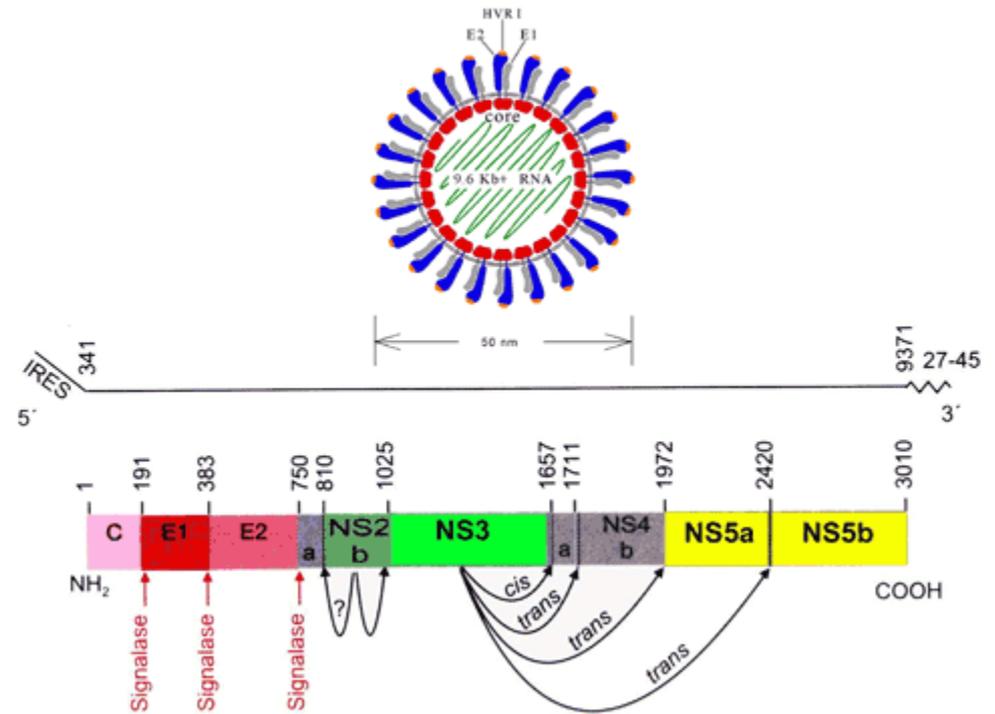
- Prävalenz replikativer Infektionen in 2013: 152 000– 383 000 (0,2-0,47%)¹
- Bis Ende 2016 neu erfasste replikative Infektionen: ~4368²
- Dunkelziffer: ca 40% nicht diagnostiziert (115.000 von 275000)³

1: Razavi H. et al: The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, (Suppl. 1), 34–59

2: RKI, 30.Juli 2017, Epidemiologisches Bulletin Nr. 30

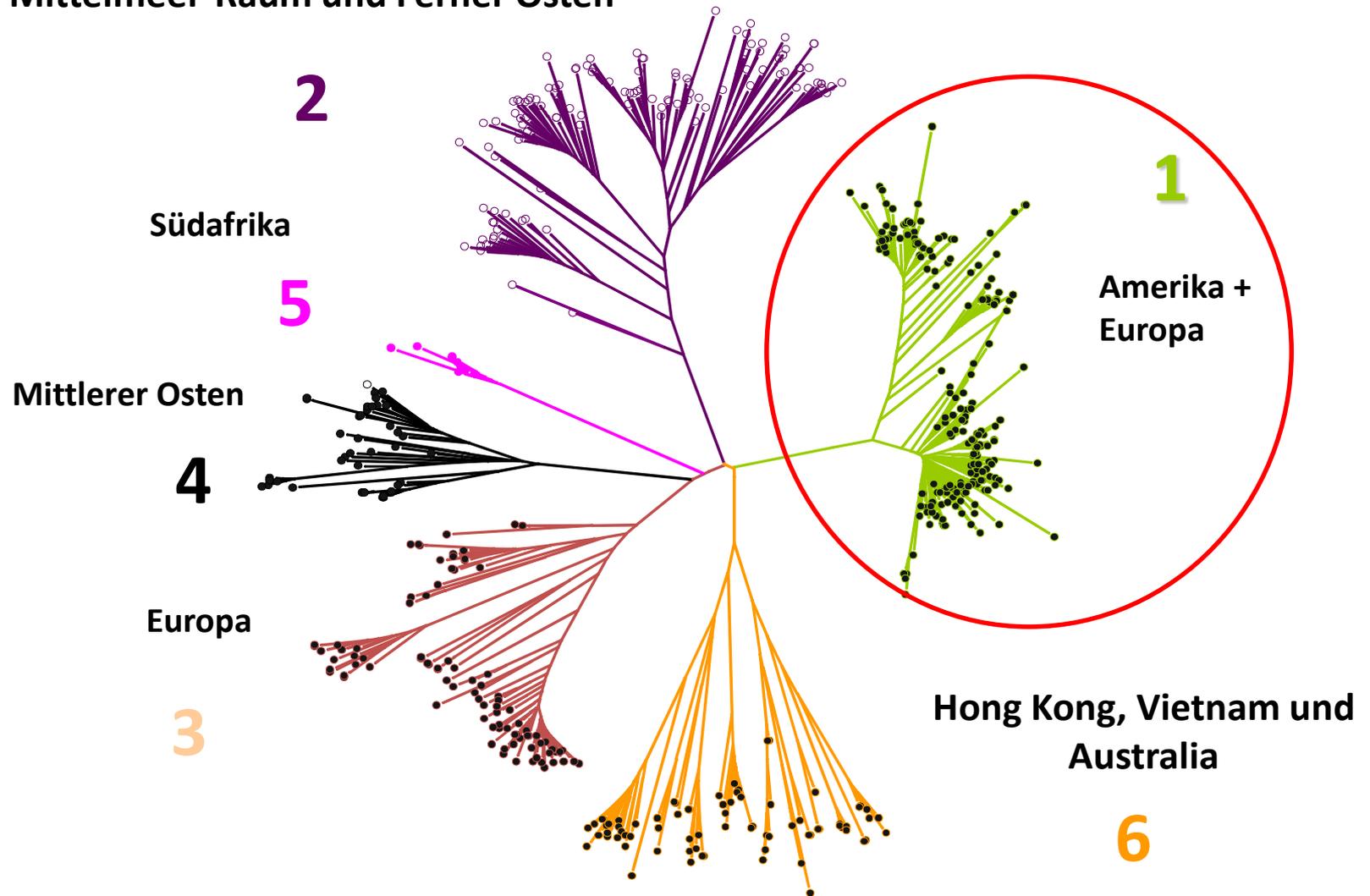
3: Bruggmann et al.; Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries;; Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, (Suppl. 1), 5–33

Hepatitis C Virus – ein Flavivirus



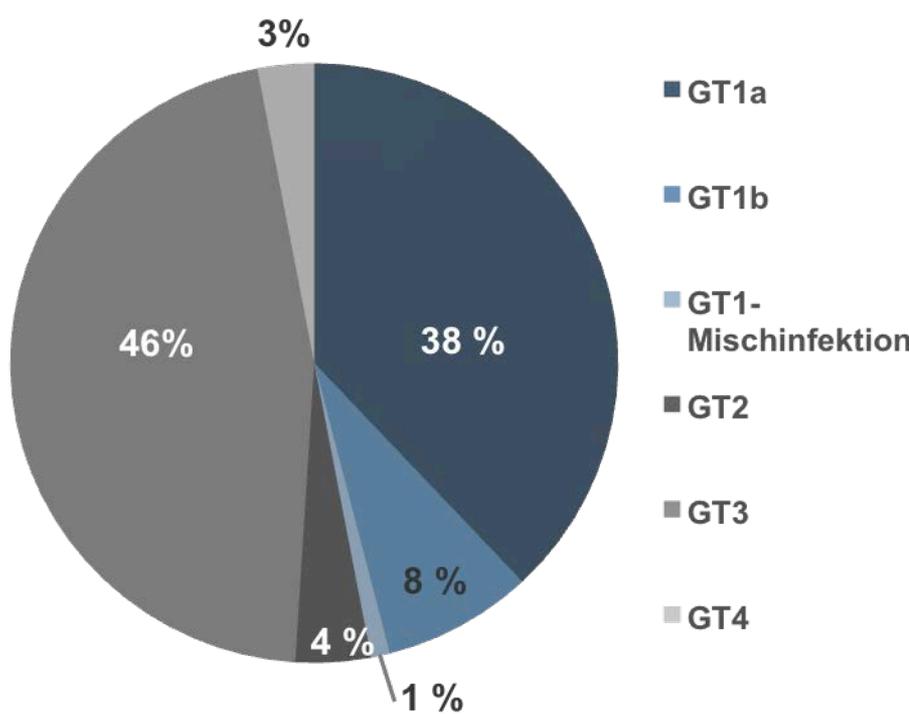
HCV Genotypen und Subtypen

Mittelmeer-Raum und Ferner Osten

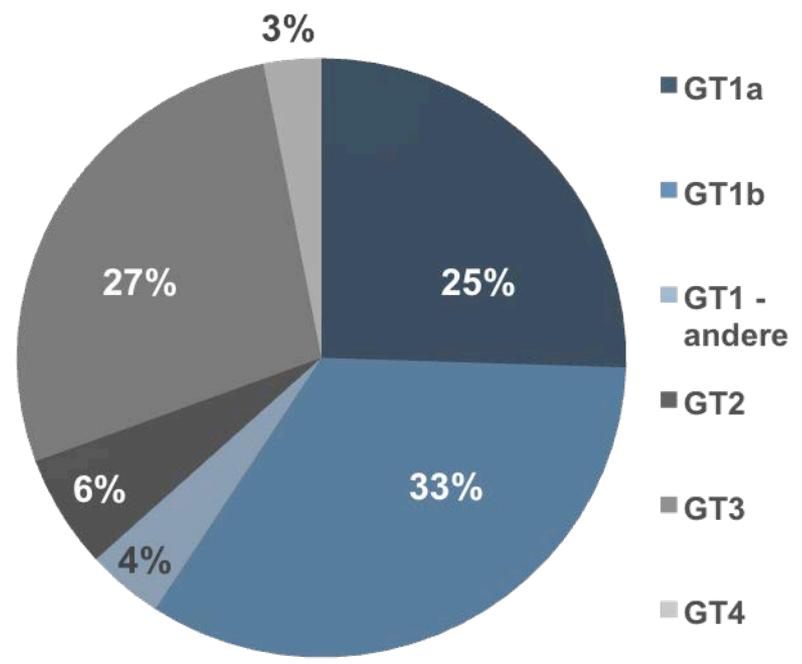


Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland

IVD*,1

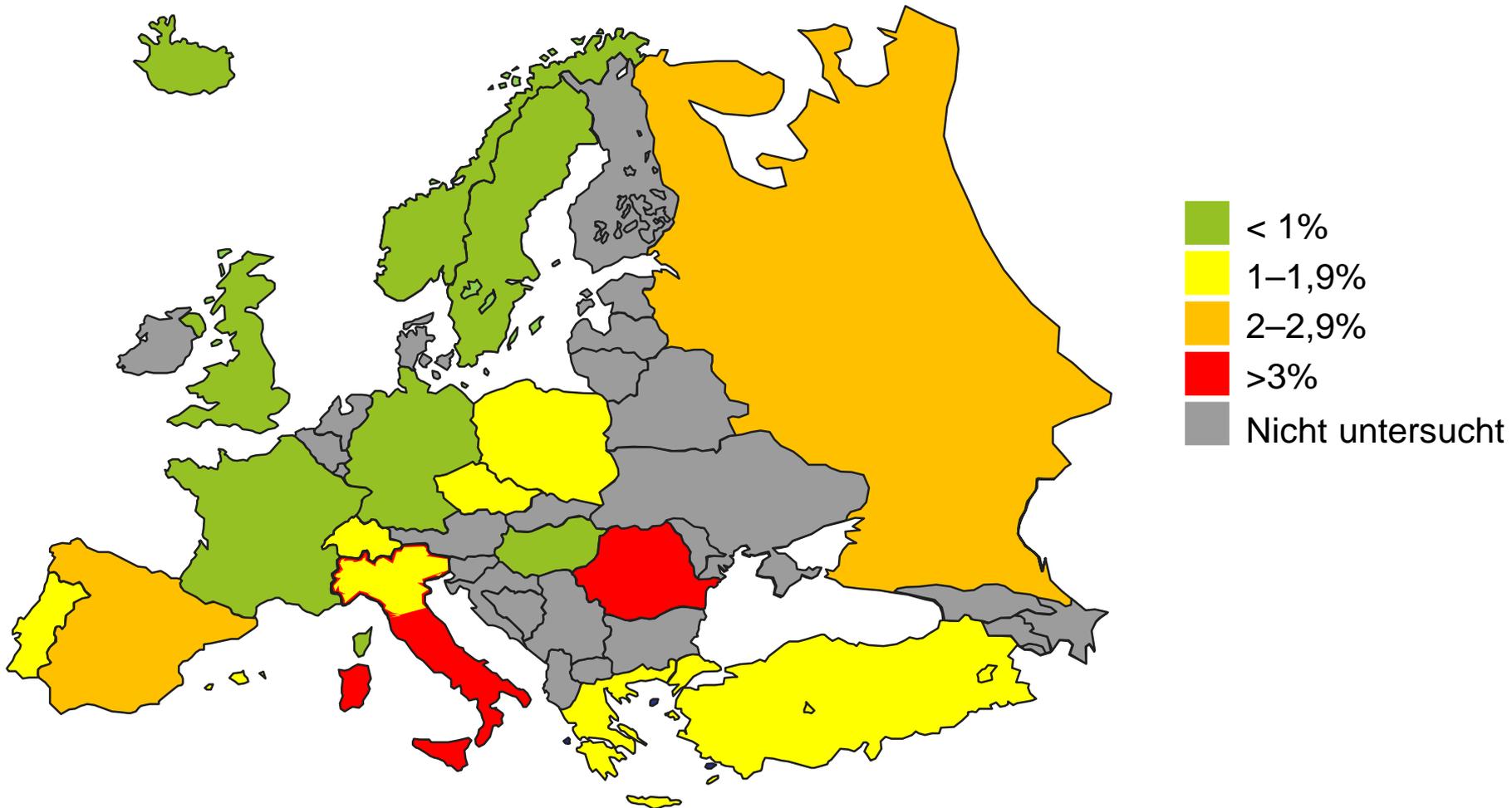


Allgemeinbevölkerung²

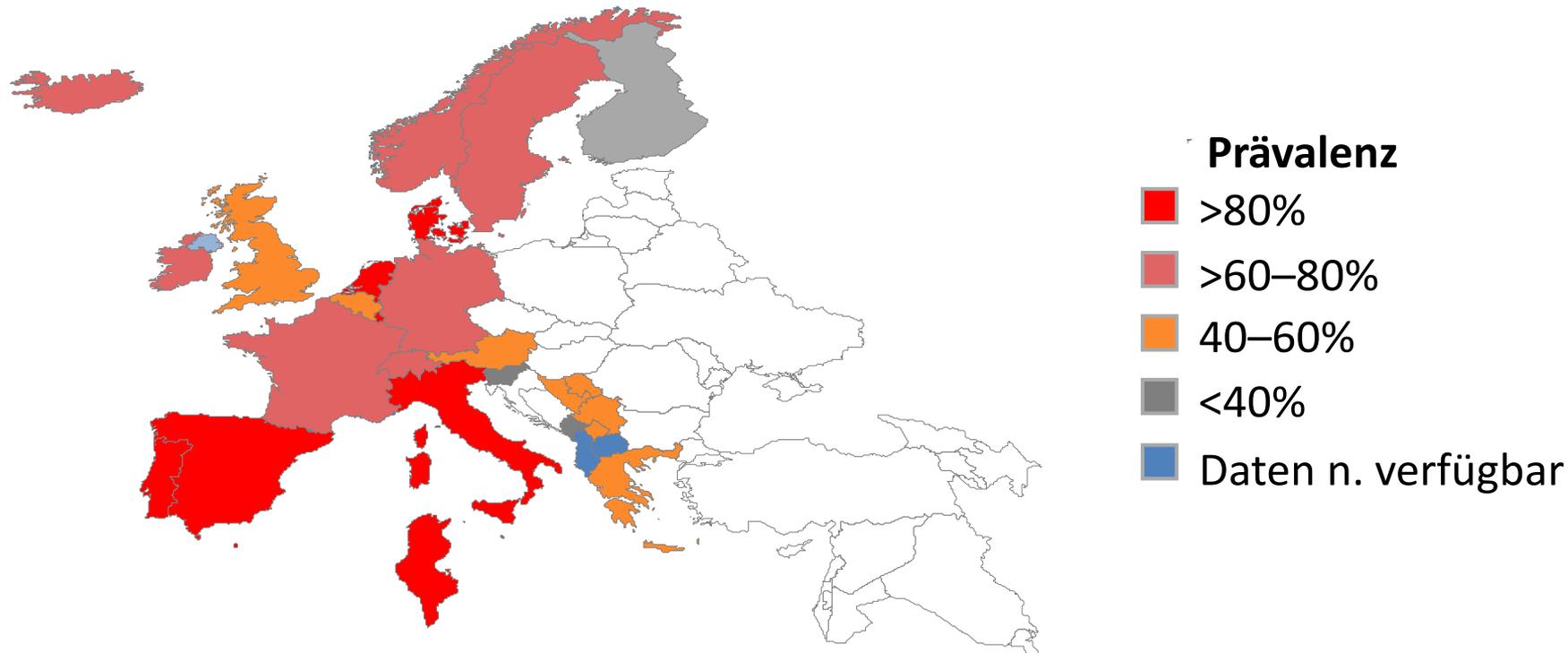


• 1 Modifiziert nach Robert Koch Institut. Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland - DRUCK-Studie, 2016; 2 Modifiziert nach Bruggmann P et al. JVH, 2014; 21 (Suppl. 1): 5-33.

HCV-Prävalenz in Europa



Prävalenz von HCV bei PWID in West-Europa bis 2011*



- 13 Westeuropäische Länder geben ein positives anti-HCV in >60% der PWID an

*Data identified in a systemic literature search (up until May 2011) with wider input from relevant organisations.

PWID: people who inject drugs

i.v. Drogengebrauch – Übertragungsweg Nr. 1

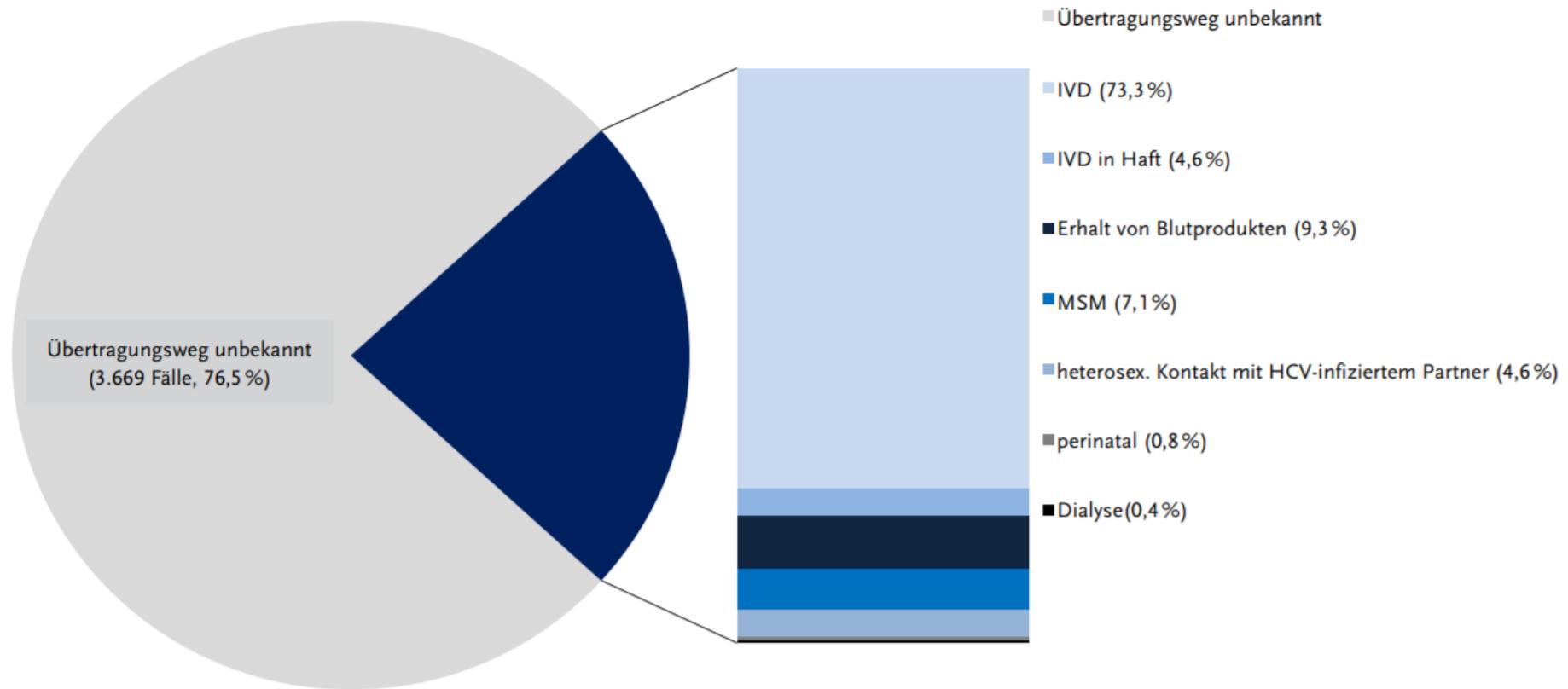


Abb. 4: Wahrscheinliche Übertragungswege der übermittelten Hepatitis-C-Erstdiagnosen 2017 nach Referenzdefinition (Datenstand 1. März 2018)

Infektionsrisiken bei Drogengebrauch

- Das mittlere HCV Übertragungsrisiko durch eine Nadelstichverletzung beträgt ca. 0-10 %
- i.v. Drogengebrauch: Erst eine Einwirkzeit von ungefähr 95s ab 65°-70° C 65-70 reduziert signifikant die Infektiosität von HCV auf einem Löffel

Anti-HCV Prävalenz bei Drogengebrauchern

Literaturrecherche mit Daten aus 77 Ländern

- in 12 Ländern: > 80%
- in 26 Ländern: 60-80%
- in Deutschland: 75%

Weitere Suchtfolgeerkrankungen: HIV und Hepatitis B

Hohe Prävalenz von HCV bei Drogengebrauchern

Druck-Studie des RKI

Risiko ↑↑

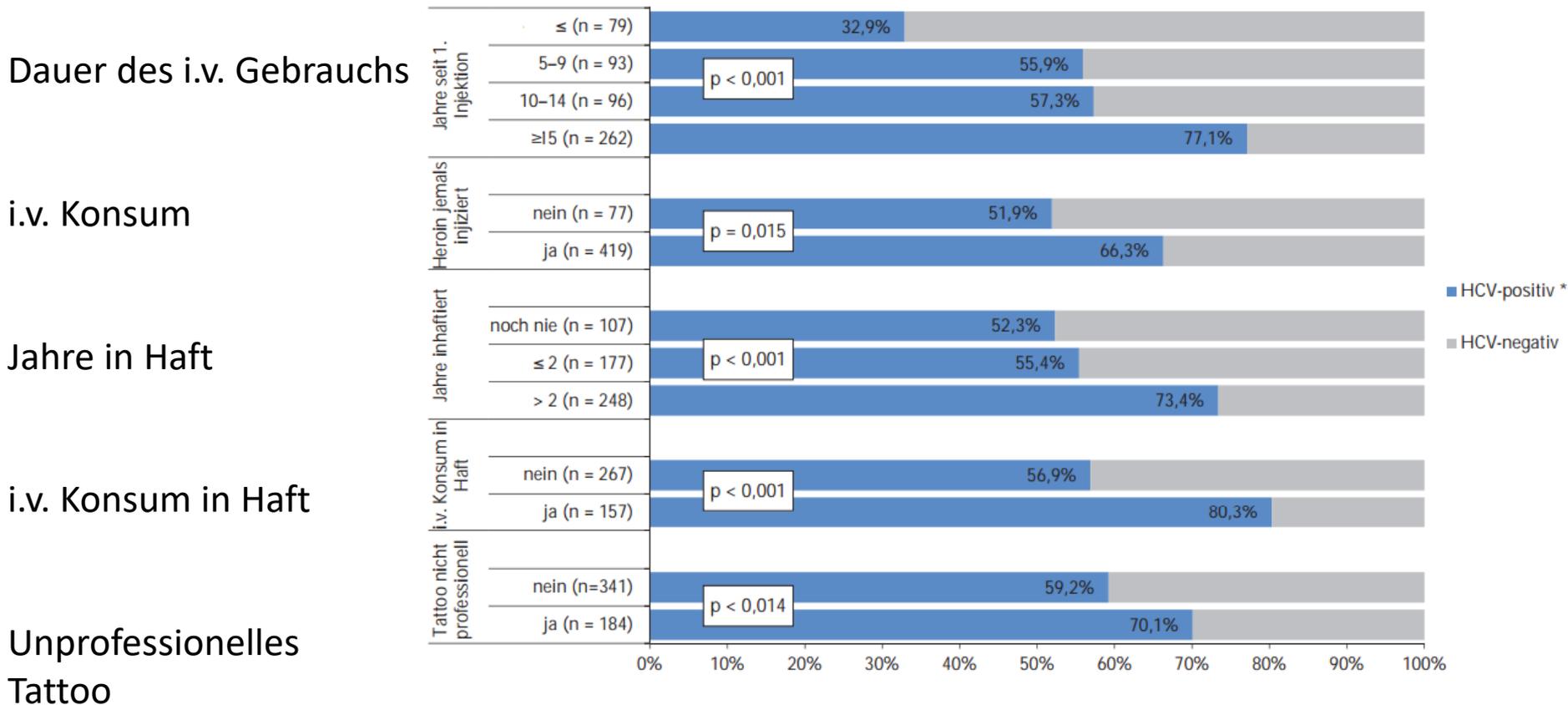


Abb. 5: Risikoprofile HCV-positiver IVD (Berlin und Essen, n = 534), DRUCK-Studie des RKI (Pilotstudie 2011)

* HCV-positiv = anti-HCV-positiv und/oder HCV-RNA nachweisbar

HCV-Antikörper bei Wohnungslosen

- N=387 Wohnungslose in USA, davon 110 Drogengebraucher
- 31% hatten HCV-Antikörper
 - Drogengebraucher: 70%
 - Nicht-Drogengebraucher: 15,5%
- Prävalenz USA: 1,6%
- Risikofaktoren: Drogengebrauch, Tattoos, Gefängnisaufenthalt

Erhöhte Prävalenz von Hepatitis C bei psychiatrischen Erkrankungen

Population	Prävalenz
Gesamtprävalenz Bevölkerung	Bis zu 1.8%
Psychiatrische Patienten	6.7% bis 8.5%

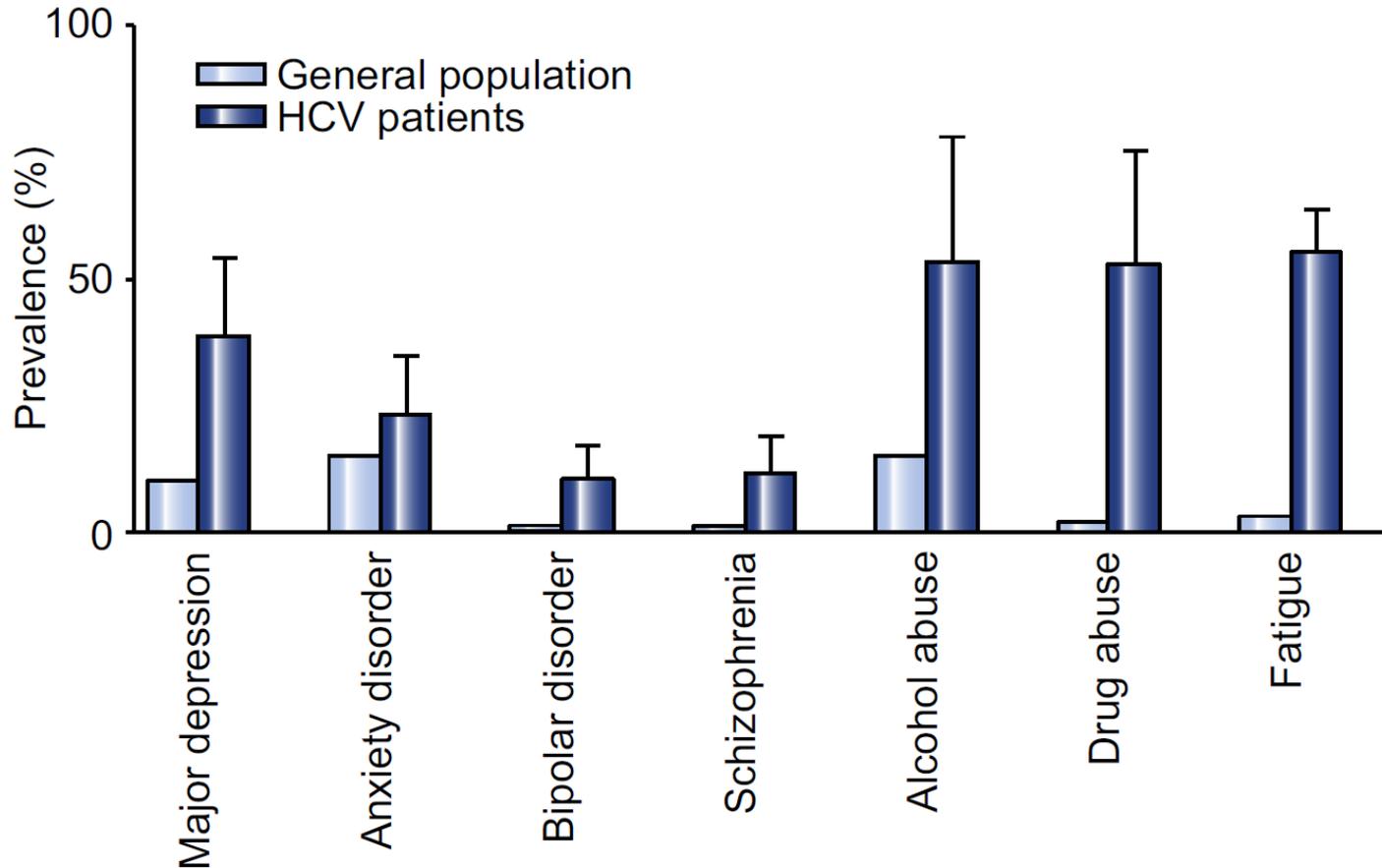
- Patienten mit Substanzmißbrauch und/oder psychischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für eine HCV-Infektion.
- Patienten mit psychischen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für risikoreichen Drogenkonsum (e.g. Depression, Bipolare Störungen, Schizophrenie)

Erhöhte Prävalenz von Hepatitis C bei psychiatrischen Erkrankungen

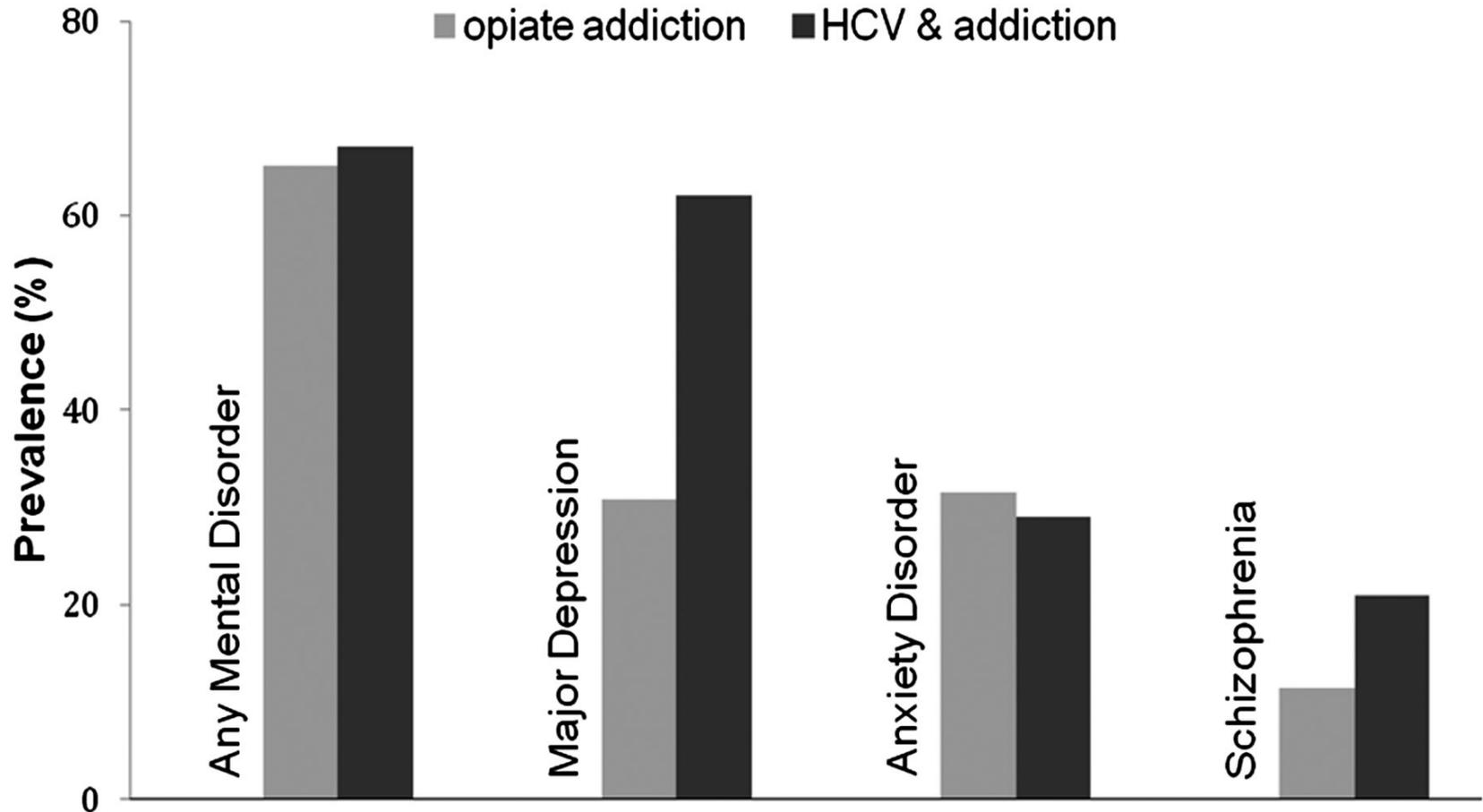
- Definition: Diagnose Hepatitis C aus Schwedischen Nationalregistern
- Risikofaktoren: männliches Geschlecht, Alter und Drogengebrauch

	Single infection		
	HIV	HBV	HCV
General population (N=6 815 931)	5909 (0·09%)	14 783 (0·22%)	41 600 (0·61%)
Any severe mental illness (n=97 797)	230 (0·24%)	518 (0·53%)	4476 (4·58%)
Schizophrenia (n=21 232)	44 (0·21%)	112 (0·53%)	1194 (5·62%)
Schizoaffektive disorder (n=6180)	12 (0·19%)	35 (0·57%)	199 (3·22%)
Bipolar disorder (n=34 576)	45 (0·13%)	91 (0·26%)	958 (2·77%)
Other psychosis (n=35 809)	129 (0·36%)	280 (0·78%)	2125 (5·93%)

HCV und psychiatrische Komorbidität

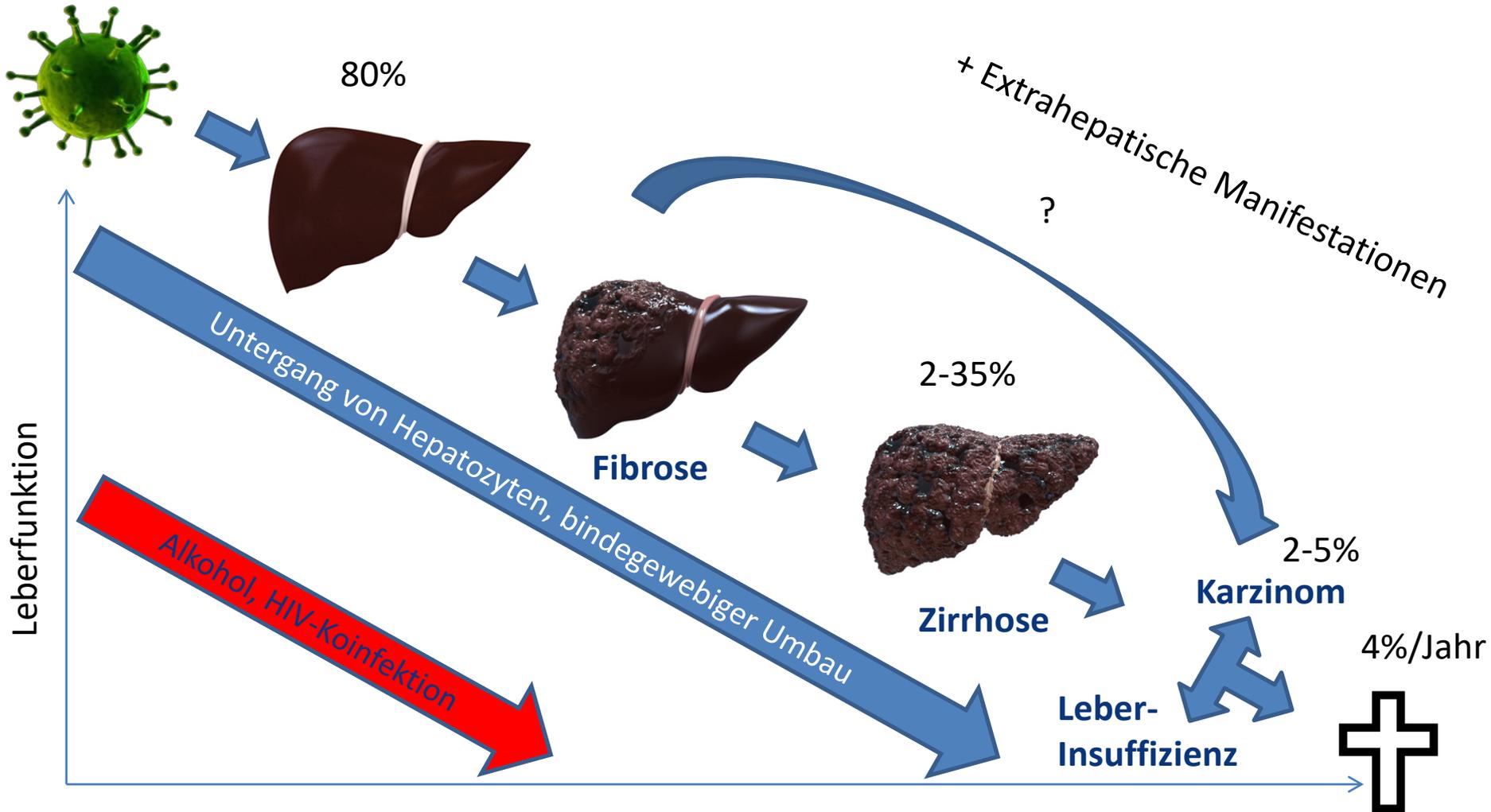


Prävalenz psychiatrischer Komorbidität bei Drogengebrauchern mit und ohne chronische HCV-Infektion



Schaefer M et al. Clin Infect Dis. 2013;57:S111-S117

Hepatitis C - Von der akuten zur chronischen Infektion



Bilder mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Leberhilfe e.V. 2011; mod nach Di Bisceglie A, *Hepatology* 2000;31(4) ;1014-8. AJR Am J Roentgenol. 2013 Jun;200(6):W610-6. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C in the absence of advanced fibrosis or cirrhosis. Lewis S et al.

Begleitsymptome der Hepatitis C

- Müdigkeit / Abgeschlagenheit in 20-80 % ^{1,4-6}
- Schlafstörungen in 60 % ^{1,4-6}
- Sexuelle Probleme in 47-50 % ³
- Depressionen und Angststörungen in 20-40 % ⁶⁻⁸
- Kognitive Beeinträchtigungen in 20-40 % ⁴⁻⁶
- Reduktion der Lebensqualität ^{1-3, 5-6}

Faktoren, die den Krankheitsverlauf der Hepatitis C beschleunigen

Nicht beeinflussbar

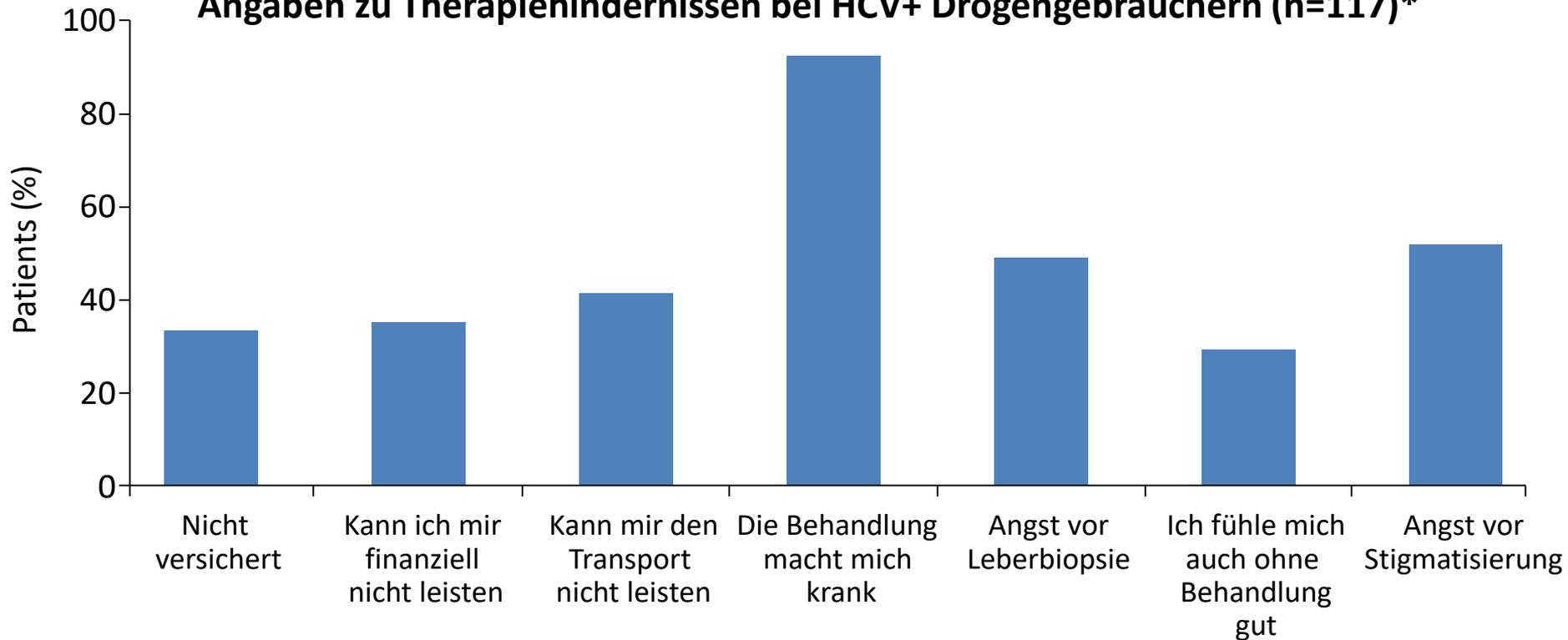
- Alter
- Männliches Geschlecht
- Genotyp HCV-3
- Koinfektion mit HIV
- Koinfektion mit HBV

Beeinflussbar

- Alkohol
- Metabol. Syndrom
 - Diabetes, NASH
- Rauchen
- Eisenüberladung

Therapiehindernisse HCV-positiver Patienten in Substitution und Nadelaustauschprogrammen

Angaben zu Therapiehindernissen bei HCV+ Drogengebrauchern (n=117)*



*188 PWID in OST clinics and needle exchange programmes completed a questionnaire about utilisation and attitudes to healthcare services: March–May 2013, USA.

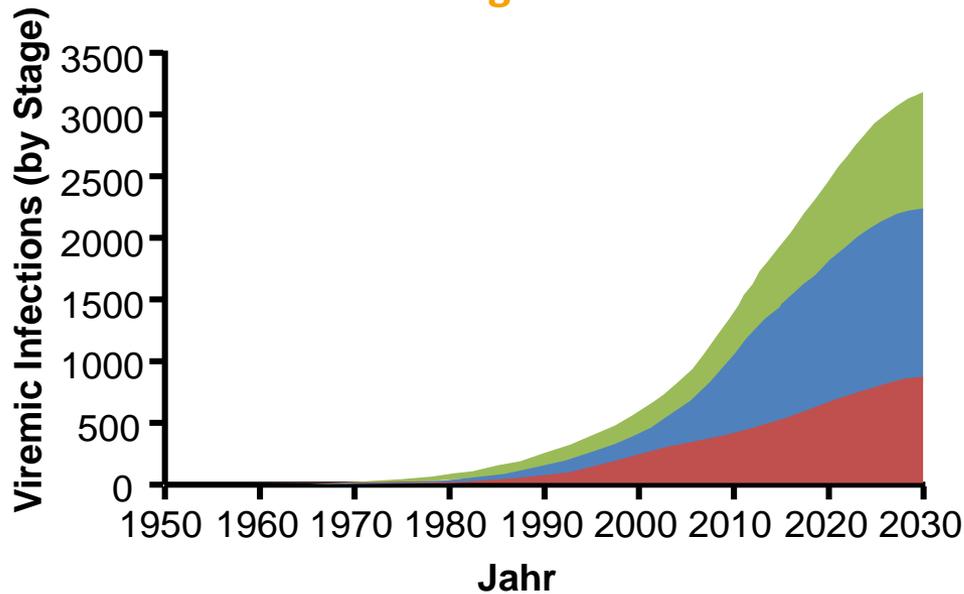
OST: opioid substitution therapy; PWID: people who inject drugs

HCV: Was passiert, wenn wir nichts tun?

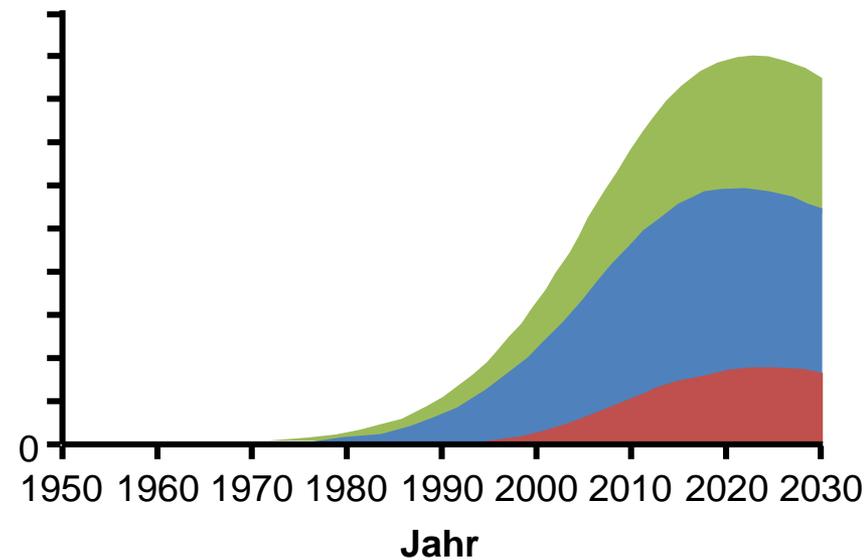
- Zunahme der HCV-bedingten Lebertransplantationen, dekompensierten Leberzirrhose und HCCs

■ HCC ■ Dekompensierte Zirrhose ■ Lebertransplantationen

England



Schweden



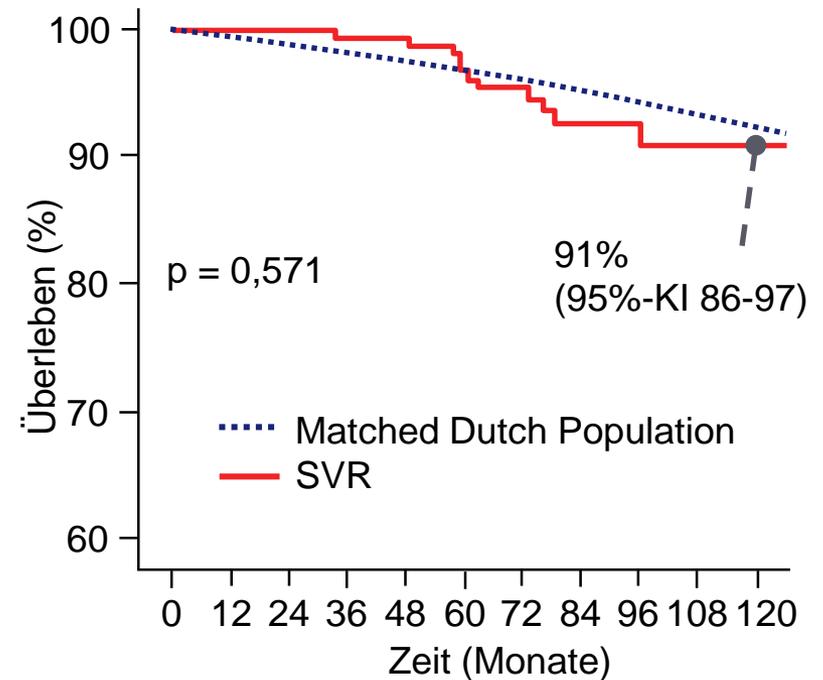
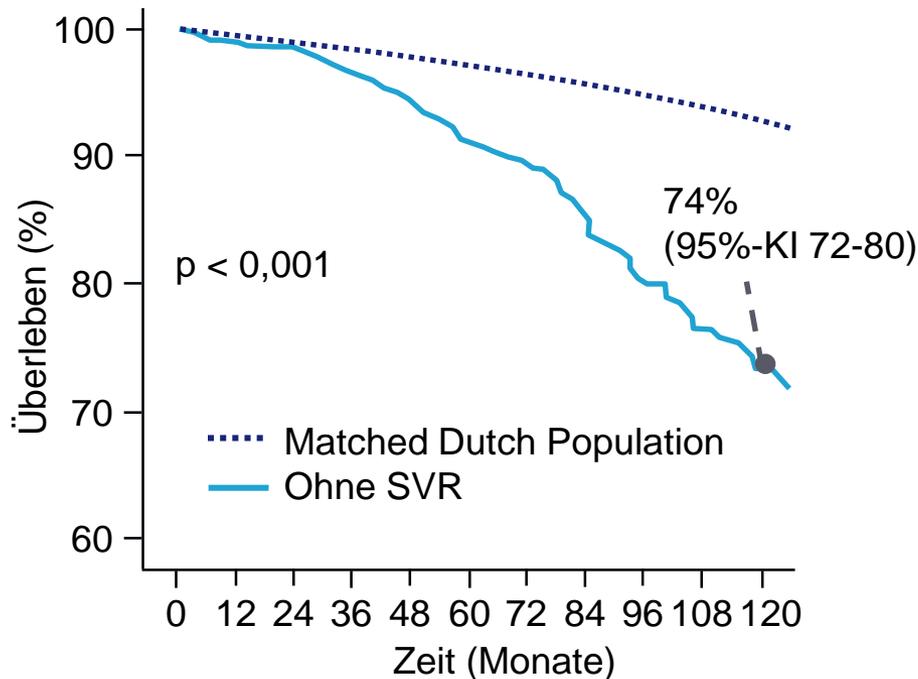
Ein Therapieerfolg senkt das Risiko für HCC und Dekompensation bei Zirrhosepatienten

- Risiko für HCC:
 - 0,3-2,4%/Jahr nach SVR
 - 1,1-5%/Jahr ohne SVR
- Risiko für Dekompensation:
 - 0% nach SVR
 - 7%/Jahr ohne SVR

HCC: hepatozelluläres Karzinom SVR: sustained virological response

D'Ambrosio, R. et al: Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Sustained Response to Anti-Hepatitis C Therapy. Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 19698-19712

Das Überleben der SVR-Patienten ist vergleichbar mit der Normalbevölkerung



Veterans Affairs Hepatitis C Kohorte: Besseres Überleben nach Therapieerfolg

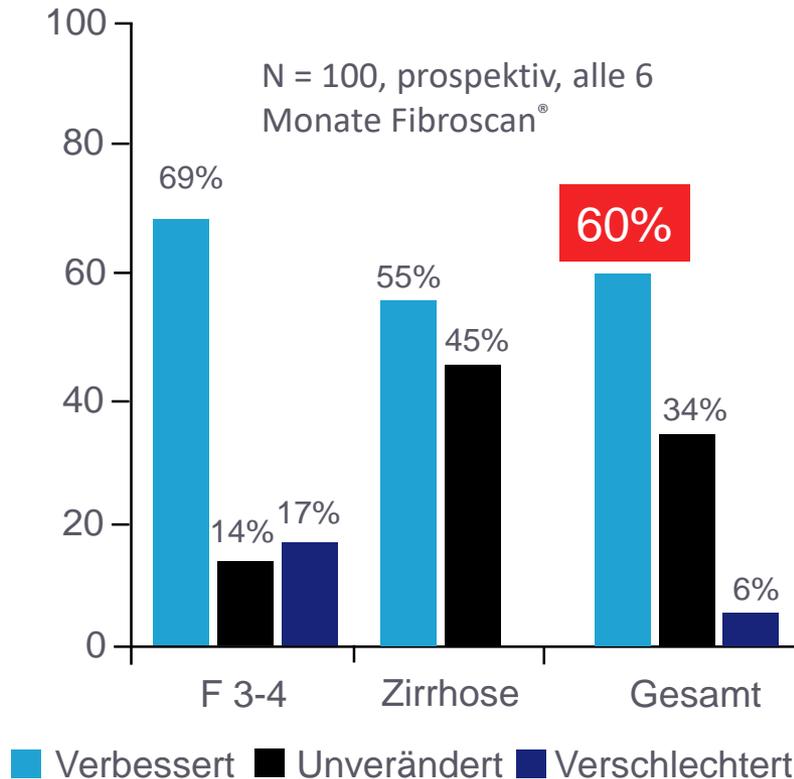
- Resultat über alle Genotypen gleich

Lebererkrankung	Mortalität /100 PYFU		p
	ohne SVR	mit SVR	
Nicht fortgeschritten	2,87	1,18	<.001
fortgeschritten	12,3	2,6	<.001
HCC	11,5	1,9	<.001

- Nicht fortgeschritten: N= 39.918 mit SVR, 1309 ohne SVR
- Fortgeschritten: N=13.992 mit SVR, 1067 ohne SVR

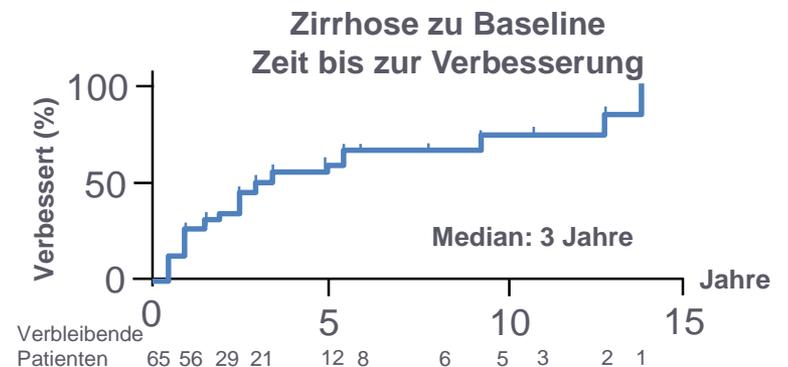
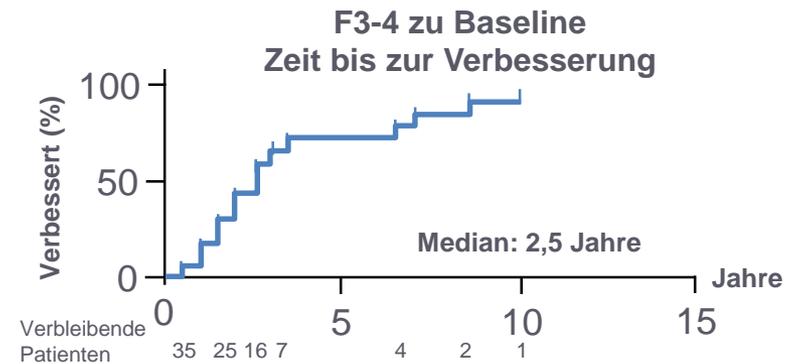
Verbesserung der Fibrose durch erfolgreiche DAA Therapie

Veränderung Stadium



* 82% DAA, 45% SOF-basierte Therapie

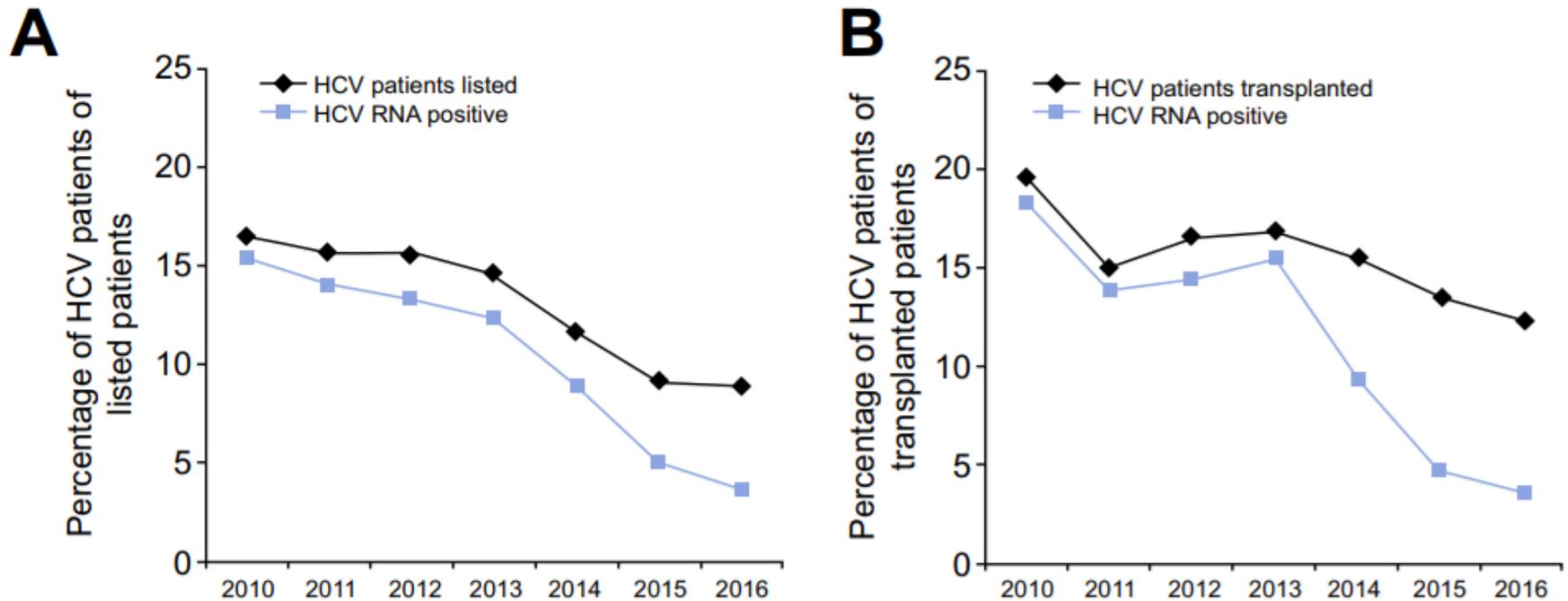
Zeit bis zur Regression



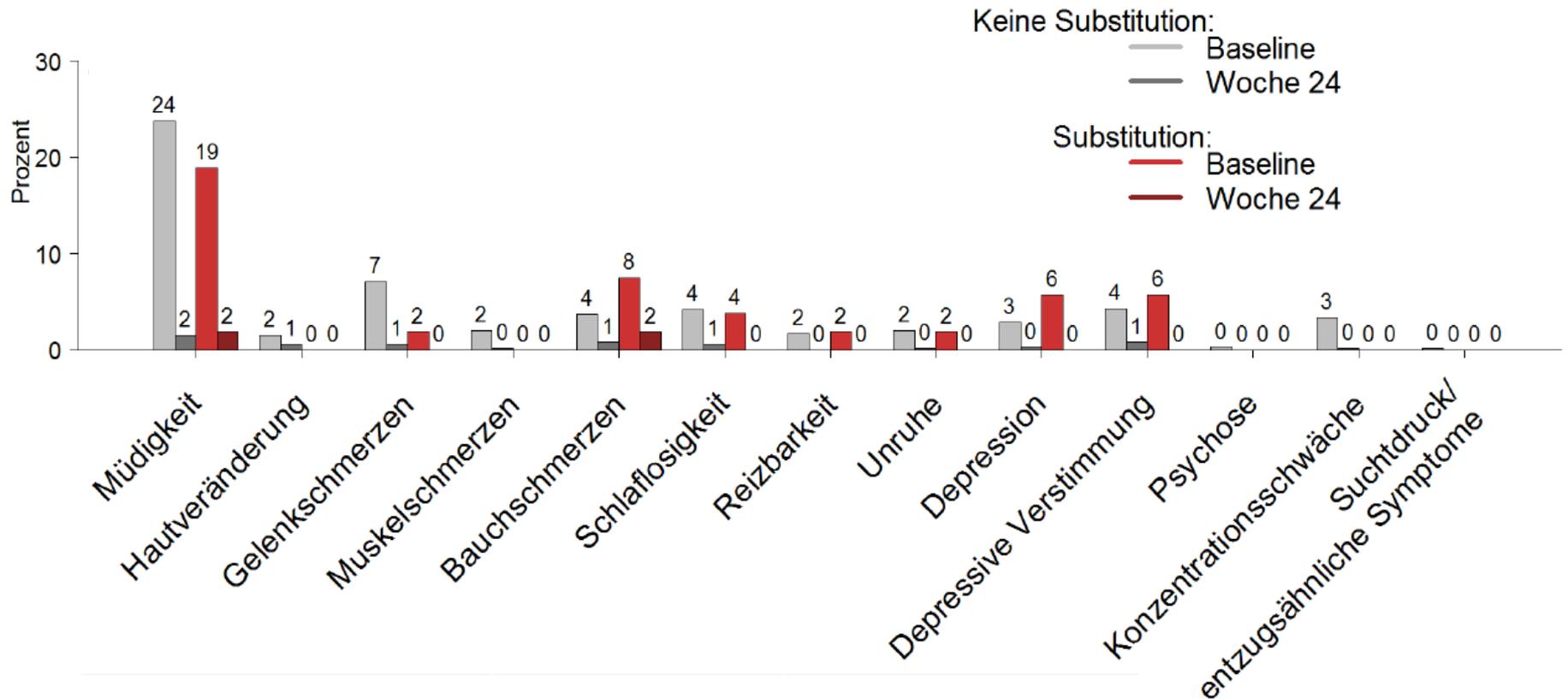
AM Crissien, WB Minter, JJ Pan, et al. Regression of Advanced Fibrosis or Cirrhosis Measured by Elastography in Patients with Chronic Hepatitis C who Achieve Sustained Virologic Response after Treatment for HCV. AASLD Liver Meeting 2015. San Francisco, November 13-17, 2015. Abstract 108.

Neue Hepatitis-C-Therapien senken Bedarf an Lebertransplantationen

- Deutsches Hepatitis C Register 2014-2017:
- Zahl der Patienten auf der Warteliste mit Hepatitis C um 50% gesunken

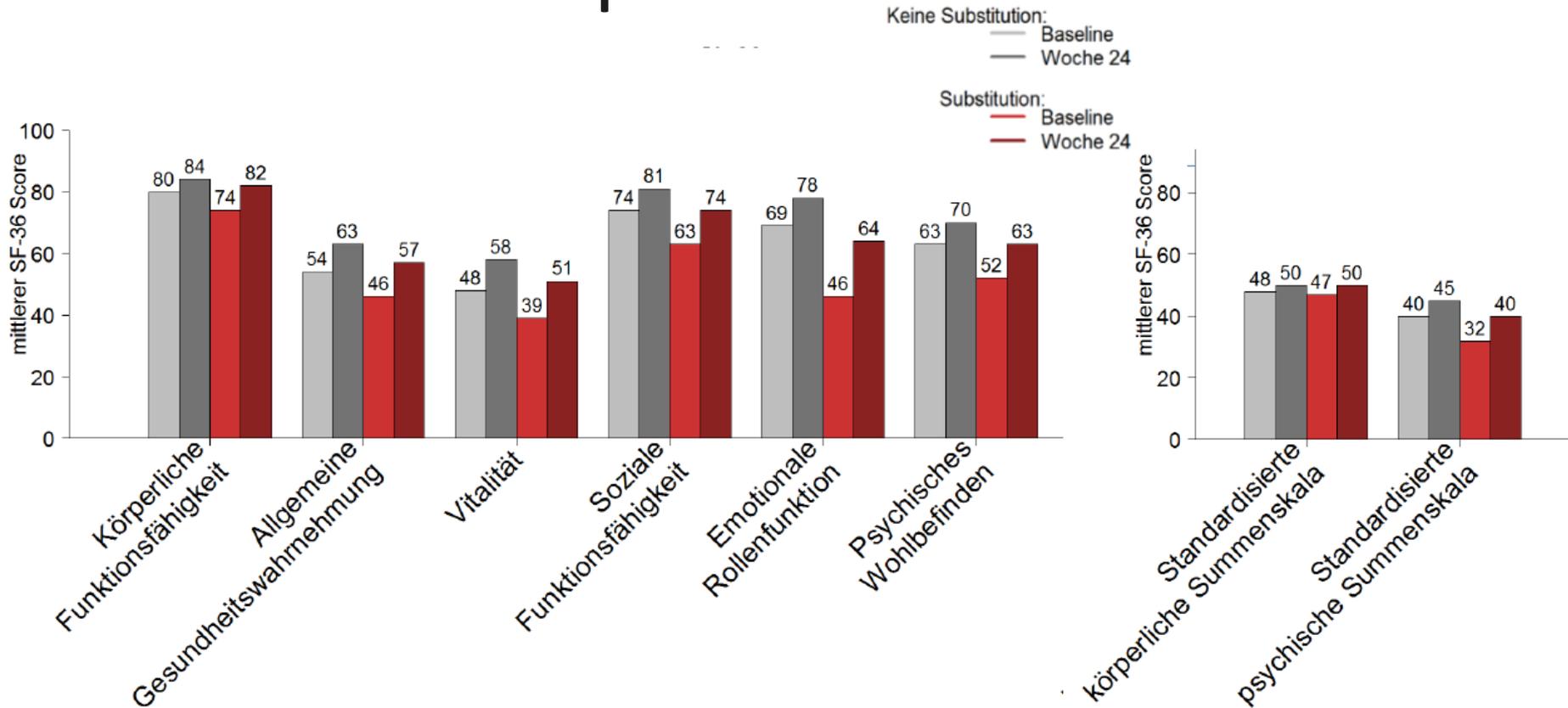


Verbesserung Klinischer Symptome



- Im Vergleich zu Baseline nehmen viele klinische Symptome zu Woche 24 der Follow-Up-Phase ab. (Real-Life-Daten von OST-Patienten aus dem DHC-R)

OST Patienten profitieren ganzheitlich von HCV-Therapie



OST-Patienten zeigen deutlichen Nutzen im Bereichen wie: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität & Emotionale Rollenfunktion (Real-Life-Daten von OST-Patienten aus dem DHC-R: SF-36 Auswertung.)

Jeder sollte behandelt werden

„Bei Nachweis einer chronischen Hepatitis C ist prinzipiell eine Indikation zur antiviralen Therapie gegeben. Auch extrahepatische Manifestationen und der Patientenwunsch werden in die Indikationsstellung mit einbezogen.“

Handeln!

„Eine Substitutionstherapie bei Drogengebrauchern ist kein Grund, eine Therapie zu verweigern. Die Studienlage zeigt auch für diese Patientengruppe sehr gute Therapieergebnisse mit bisher akzeptablen Reinfektionsraten, selbst bei dem Nachweis von Beikonsum“



Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen

BIS 2030 – Bedarfsorientiert · Integriert · Sektorübergreifend

Strategiepapier der Bundesregierung

Besondere Forderungen für Drogengebraucher

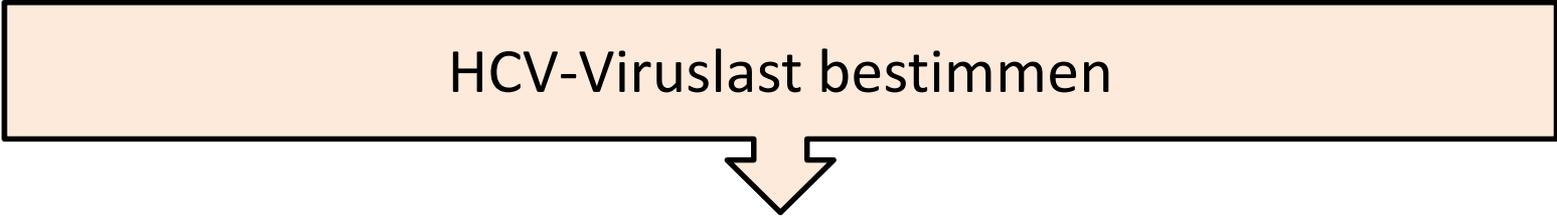
- Wissen über Infektionskrankheiten verbessern
- Infektionsrisiken durch riskanten Substanzkonsum verringern
- Erhöhung der Behandlungsraten von Hepatitis B, C und HIV
- Integration von Hepatitis-C-Testungen in die Betreuungsangebote der Suchtmediziner/innen
- niedrigschwellige Präventions-, Test- und Versorgungsangebote
- In Justizvollzugsanstalten bestehen besondere Herausforderungen hinsichtlich der Prävention und Versorgung

HCV – Nicht nur ein stiller Begleiter

- Komplexes Bild – Höhere Prävalenz an HCV, Verknüpfung mit psychiatrischer Komorbidität und Substanzgebrauch
- Verbesserung der physischen und psychischen Situation des Einzelnen durch HCV Behandlung
- Präventionsstrategien und Behandlung zielen auf die Elimination

Von der Diagnose zur Heilung - Strukturiertes Vorgehen

HCV-Viruslast bestimmen



Spezielle HCV Diagnostik

HCV-Antikörper (Anti-HCV)

- bis zu 8 Wochen nach der Infektion erst positiv
- Bleibt lebenslang positiv und schützt nicht vor einer erneuten Infektion

HCV-Virusbestimmung (HCV-PCR oder HCV-RNA)

- Nachweis der Viruslast (= Bestätigung der Infektion)
- Dieser Test ist bereits innerhalb von 1-2 Wochen nach der Exposition positiv.

HCV Genotyp Bestimmung

- Möglich bei positiver Viruslast

Akute versus chronische Infektion

Deutsche Leitlinie

- „Definition: Eine chronische Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion ist definiert als eine länger als sechs Monate fortbestehende Infektion mit dem HCV (HCV RNA positiv).“

Von der Diagnose zur Heilung - Strukturiertes Vorgehen

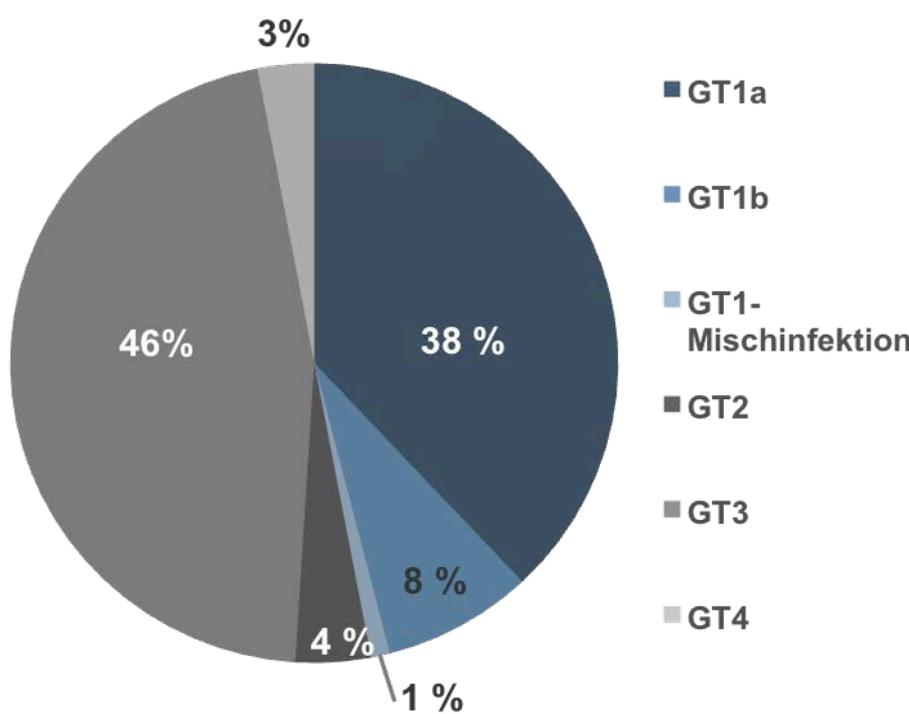
HCV-Viruslast bestimmen

```
graph TD; A[HCV-Viruslast bestimmen] --> B[HCV-Genotyp bestimmen];
```

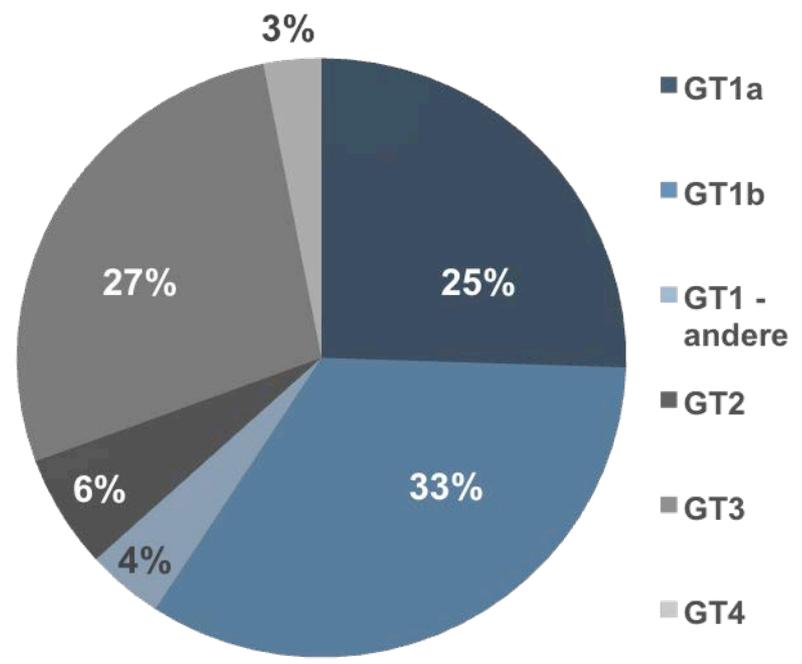
HCV-Genotyp bestimmen

Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland

IVD*,1

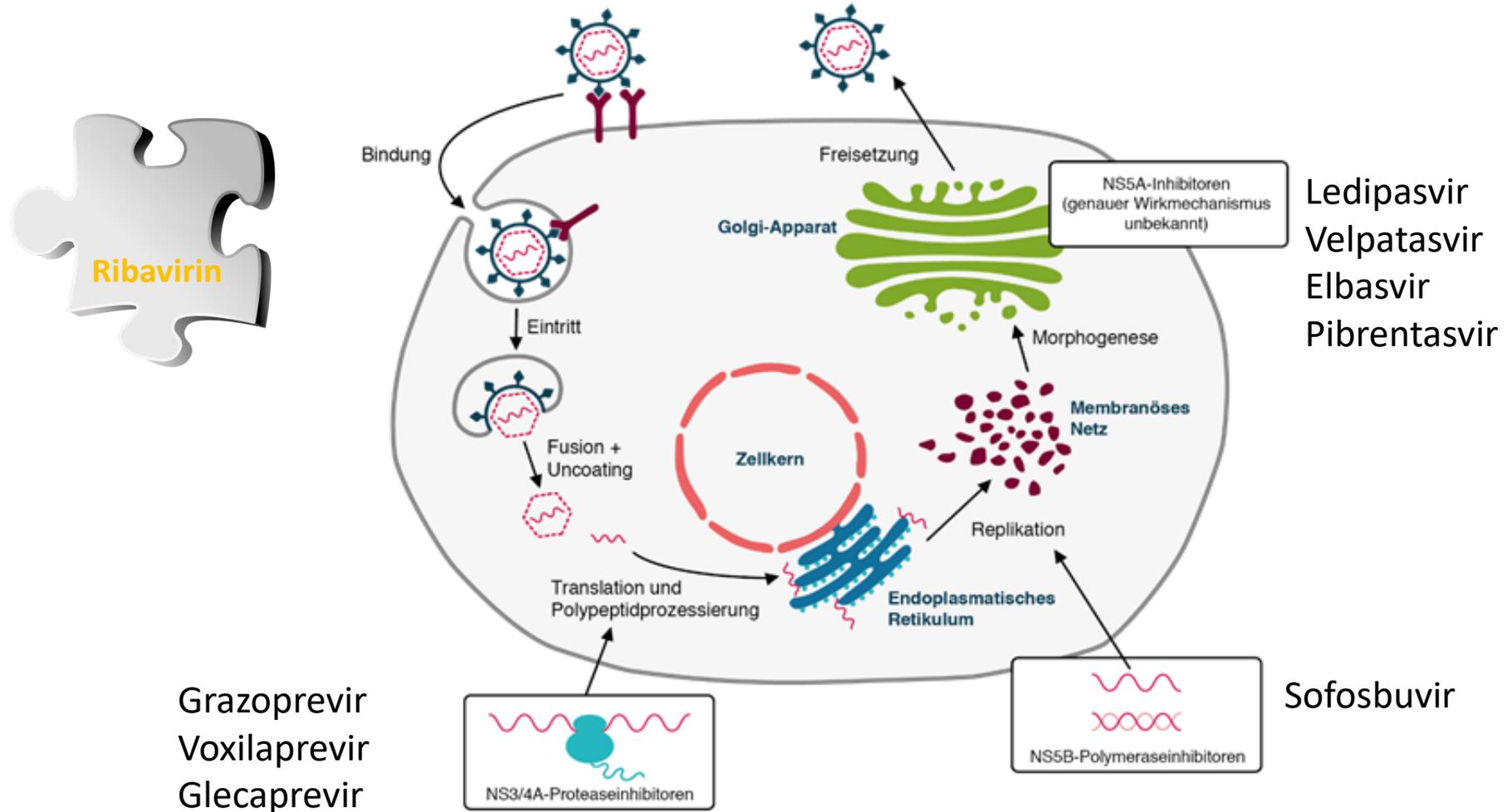


Allgemeinbevölkerung²

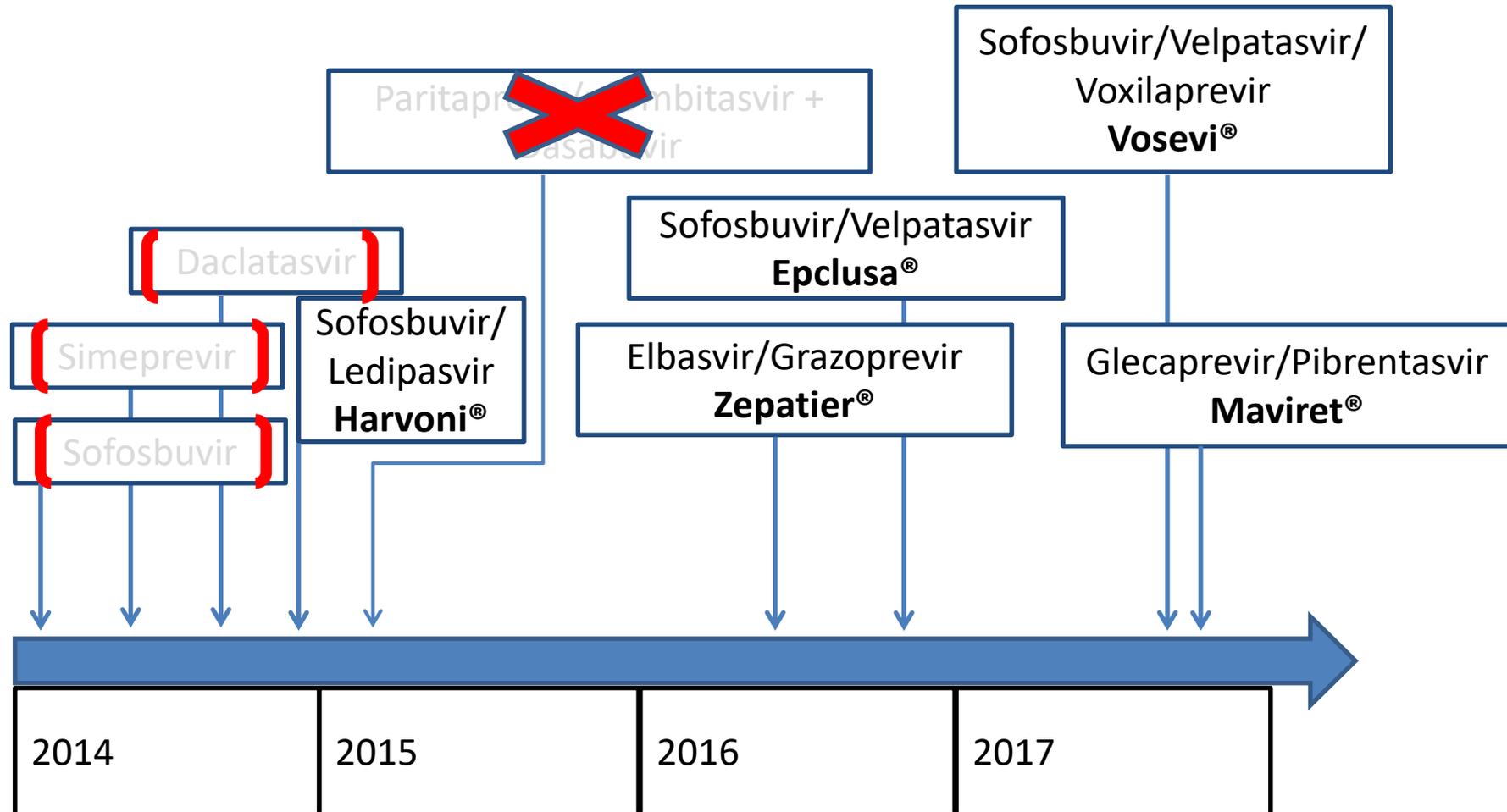


• 1 Modifiziert nach Robert Koch Institut. Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland - DRUCK-Studie, 2016; 2 Modifiziert nach Bruggmann P et al. JVH, 2014; 21 (Suppl. 1): 5-33.

Therapie der Hepatitis C – Substanzklassen und Wirkweise



Substanzen zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion



Therapieregime Hepatitis C

		Regime	GT 1	GT 2	GT 3	GT 4	GT 5	GT 6
Pangenotypisch	}	Epclusa®	X	X	X	X	X	X
		Maviret®	X	X	X	X	X	X
		Vosevi®	X	X	X	X	X	X
Genotypspezifisch	}	Harvoni®	X			X	X	X
		Zepatier®	X			X		

Genotyp-Bestimmung – wirklich notwendig?

EASL Leitlinien 2018

“Treatment with new pangenotypic regimens can be initiated without knowledge of the genotype and subtype in areas where genotype determination is not available and/or not affordable, or to simplify treatment access (B1).”

Pro:

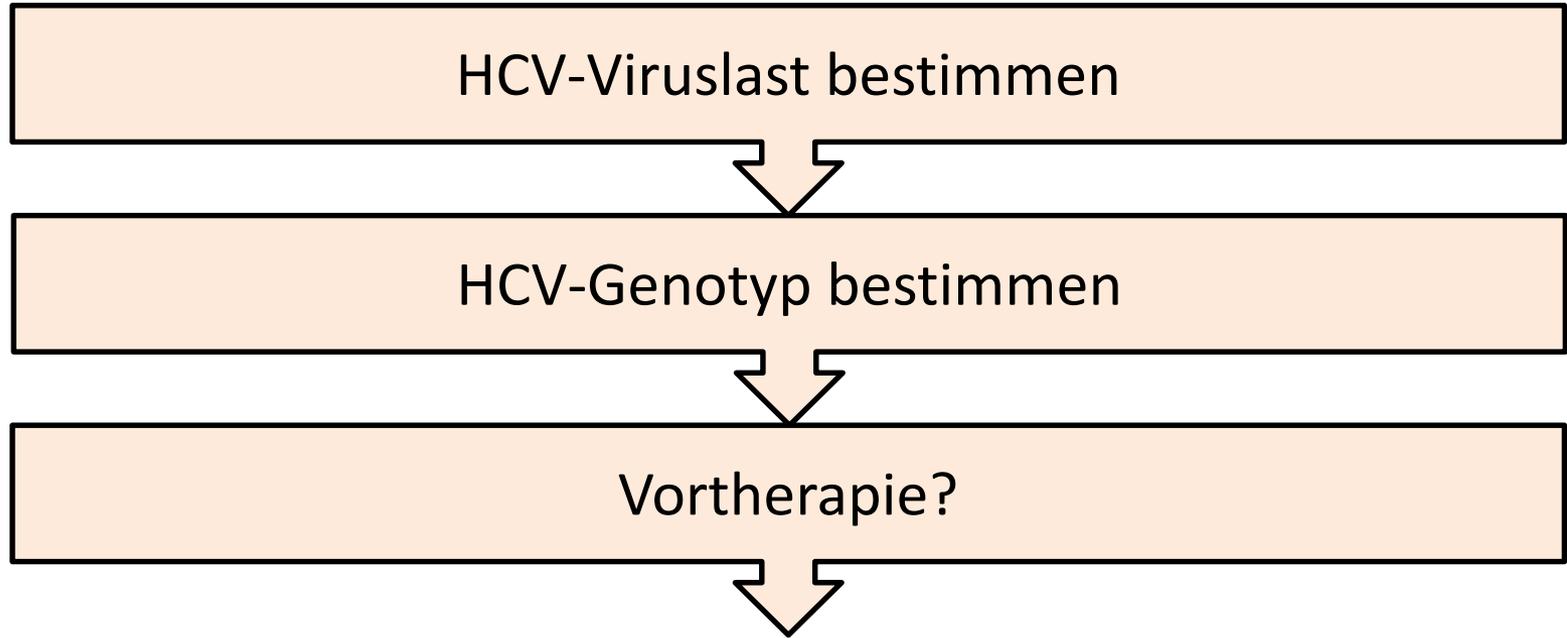
Auswahl zur Behandlung von Genotyp 1a/1b

Erkennen und Unterscheiden von Re-Infektionen/Relapse

Contra:

Verfügbarkeit einfacher pangenotypischer Therapien

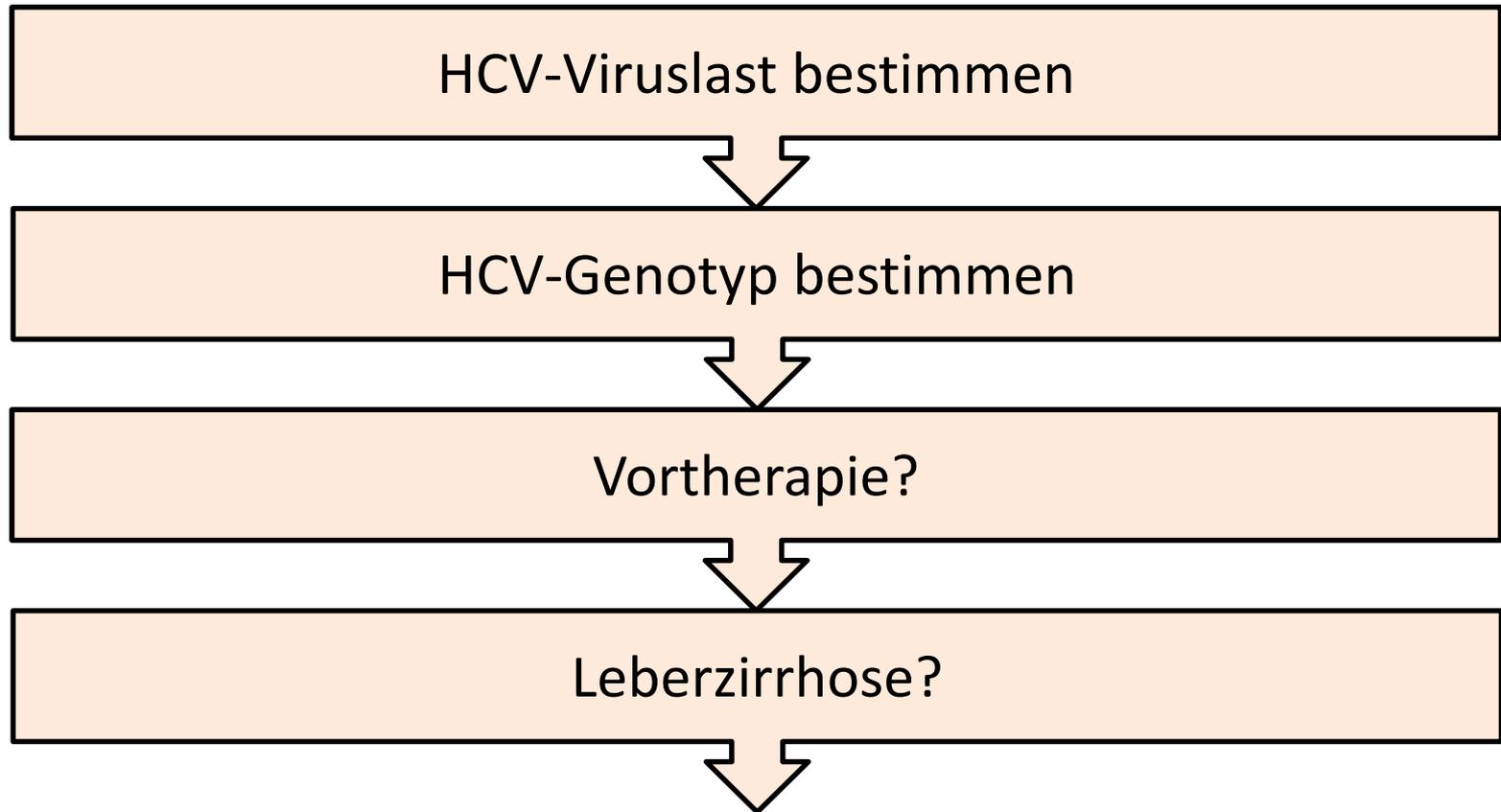
Von der Diagnose zur Heilung - Strukturiertes Vorgehen



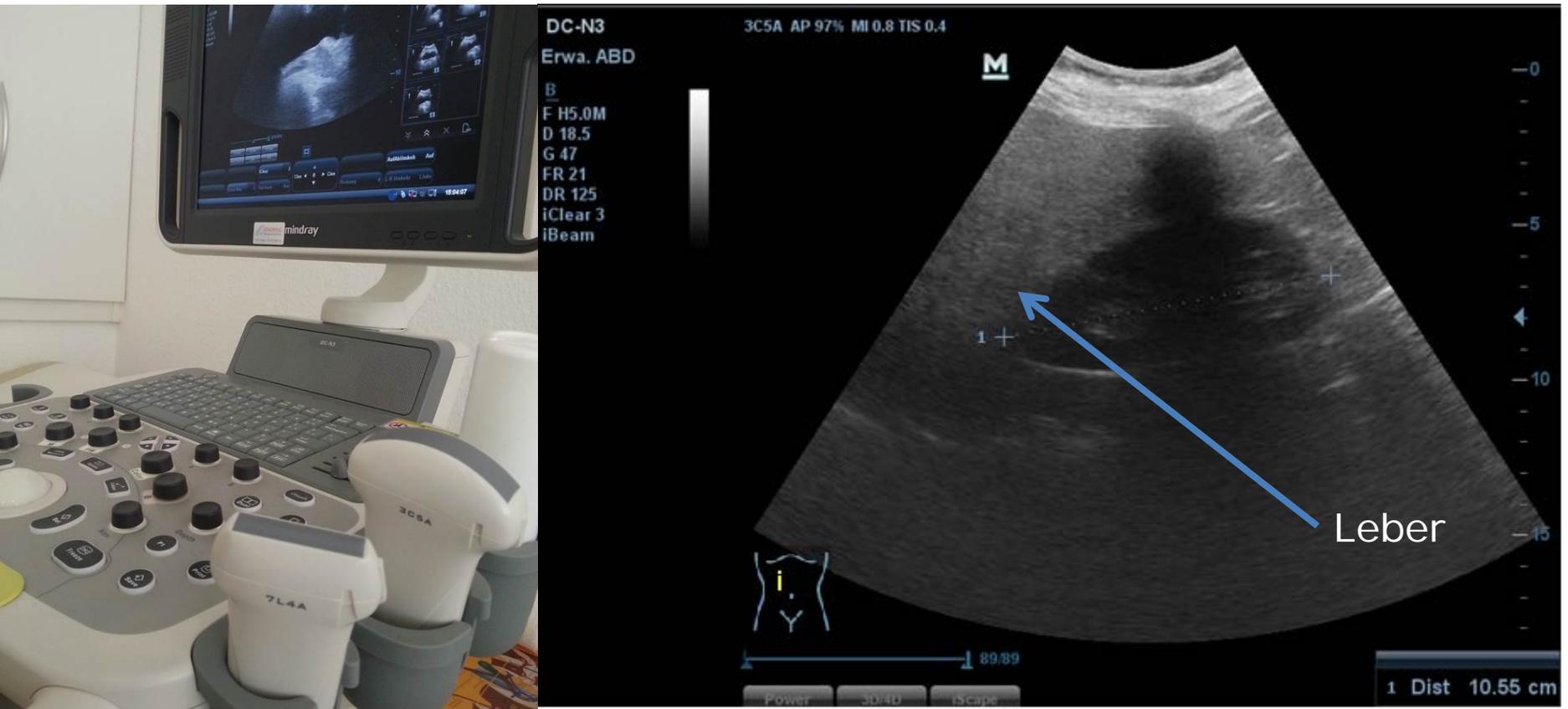
Vorthherapie

- Mit PegInterferon/Ribavirin? -> egal!
- Mit anderen DAA?
 - > Resistenztest erwägen
 - > Vosevi[®]

Von der Diagnose zur Heilung - Strukturiertes Vorgehen



Ultraschall der Leber



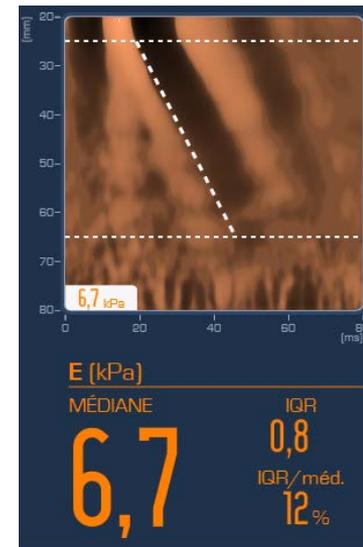
Nicht invasive Fibrosediagnostik

Ultraschall-basierte Messung der Lebersteifigkeit

Transiente Elastographie



Mit freundlicher Genehmigung von Echosens



Ergebnis in kPa

	F \geq 2	F \geq 3	F=4	Referenz
Transiente Elastographie [kPa]				
HCV	8,8 7,1	9,6 9,5	14,6 12,5	Ziol M et al. Hepatology 2005 Castera L et al. Gastroenterology 2005

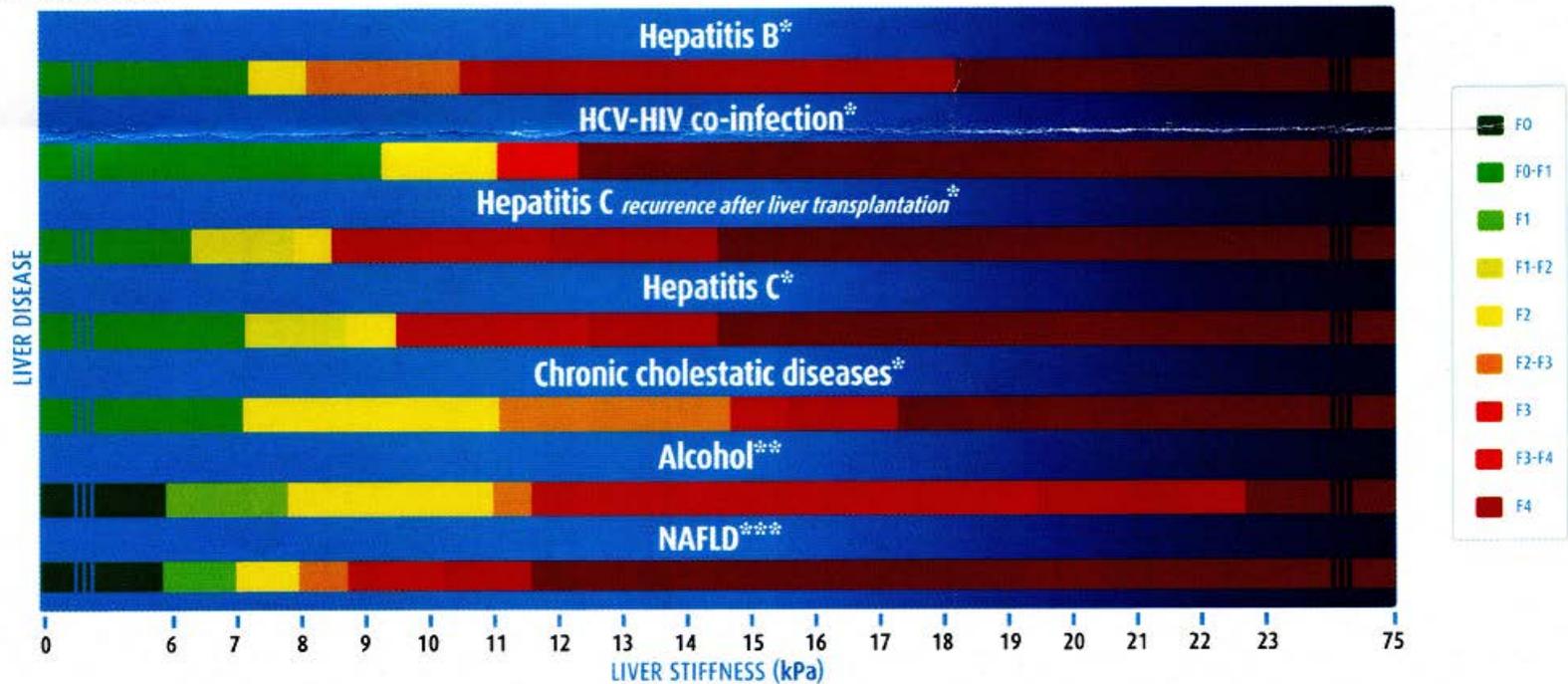
Transiente Elastographie der Leber

Indikation: keine Überweisung vorliegend
Lebersteifigkeit (Median): 69,1 kPa

Sonde: M	valide Messungen: 16	Erfolgsquote: 100 %	Interquartilrange: 21	IQR/med: 30
----------	----------------------	---------------------	-----------------------	-------------

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

I. Hoffmann



*According to Metavir score: Transient elastography (FibroScan): V. de Ledinghen, J. Vergniol, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67

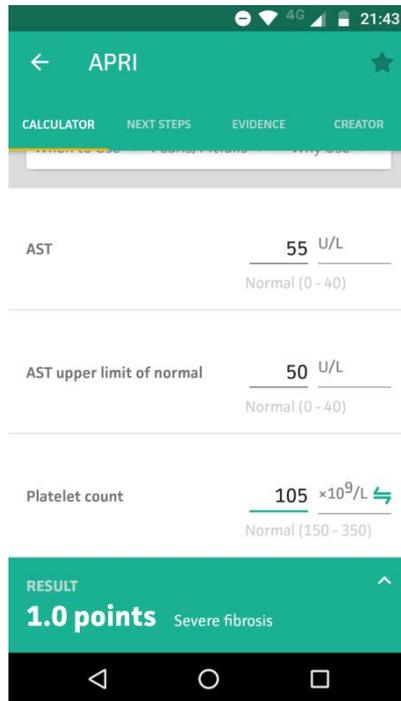
**According to Brunt score: Nahon et al. J Hepatol (2009) 49, 1062-68, Nguyen-Khac et al., Aliment Pharmacol Ther (2008), 28, 1188-98

***According to Brunt score: Wong et al. Hepatology (2010) 51, 454-62 Transient elastography (FibroScan®): V. de Ledinghen, J. Vergniol, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67

Nicht invasive Fibrosediagnostik

APRI-Score

<https://www.mdcalc.com>



Smartphone-App

- Score von **< 0,5** keine signifikante Fibrose
- Score von **< 1,0** schließt Zirrhose aus
- Score von **> 1,5** signifikante Fibrose (Metavir Score Stadium 3),
- Score von **> 2,0** Leberzirrhose (Metavir Score Stadium 4)

APRI: Aspartate Aminotransferase to platelet ratio index

$$\left(\frac{\text{AST}}{\text{ULN AST}} \right) \times 100 \Big/ \text{Thrombozyten}(10^9/\text{L})$$

Beispiel: Therapieregime für alle ohne Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)
VEL + SOF (Epclusa®)	12
GLE + PIB (Maviret®)	8
GZR + EBR (1b) (Zepatier®)	12

Therapieregime für Zirrhose

Genotyp 1/2/4 mit kompensierter Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)
VEL + SOF (Epclusa®)	12
GZR + EBR (nur 1b) ¹ (Zepatier®)	12
GLE + PIB (Maviret®)	12

¹ Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer Ausgangs-Viruslast > 800.000 IU/ml und/oder viralen Resistenzen im Bereich des NS5A Gens (M/L28T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D, Y93C/H) sollte diese Therapie wegen Alternativen nicht mehr erfolgen

Therapieregime für Zirrhose

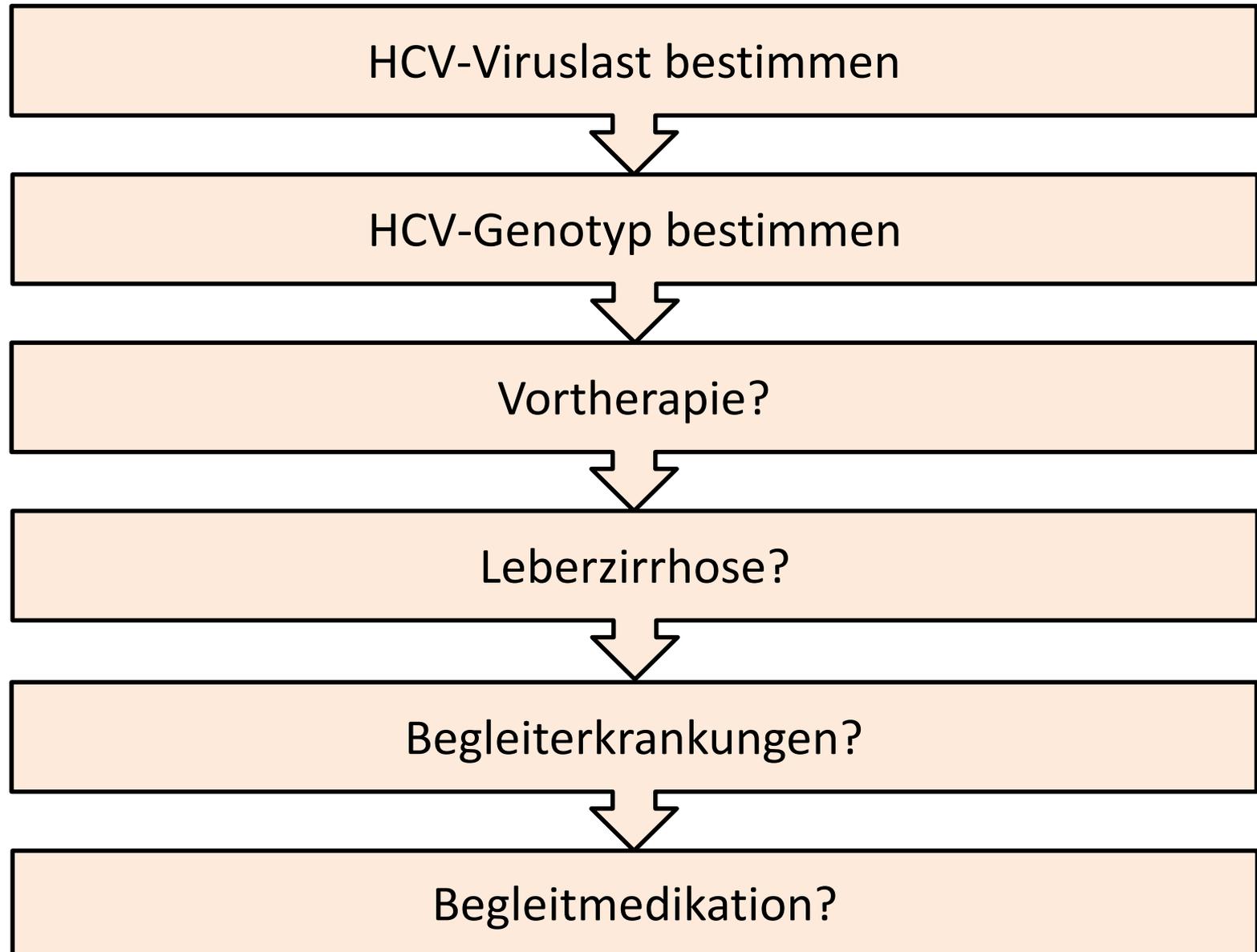
Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose

Therapieregime	Dauer (Wo.)
VEL + SOF ¹ (Epclusa®)	12
GLE + PIB (therapie-naiv) (Maviret®)	12
GLE + PIB (therapie-erfahren) (Maviret®)	16

TE, (therapie-erfahren = i.d.R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon +/- RBV);

¹ Bei Vorliegen von präexistenten NS5A Resistenzen (im Wesentlichen Y93H) sind reduzierte SVR-Raten zu erwarten (VEL/SOF 84%). Die SVR-Raten waren ebenfalls bei therapie-erfahrenen Patienten und bei Patienten mit Zirrhose leicht erniedrigt. In diesen Fällen kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

Von der Diagnose zur Heilung - Strukturiertes Vorgehen



Leber- und Niereninsuffizienz

Regime	Leberinsuffizienz Child B und C	Niereninsuffizienz GFR < 30ml/min
Epclusa®	✓	
Harvoni®	✓	
Maviret®		✓
Zepatier®		✓

Wechselwirkungen – ein relevantes Problem

- Vor dem Einsatz jeglicher direkt antiviraler Substanzen sollen mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten, Heilpflanzen oder Drogen geprüft werden
- Ggf. ist eine Anpassung der Dosierung, zeitlicher Einnahmeabstände oder eine Pausierung der Ko-Medikation notwendig.

Beispiele für Wechselwirkungen bei Suchtpatienten

	Gabe von	Auswirkung auf				
		LDV+SOF	SOF+VEL	SOF+VEL+VOX	G/P	GZR+EBR
Antagonisten	Naloxon	*	*	*		*
	Naltrexon	*	*	*	*	*
Opioide und Ersatzstoffe	Diamorphin	*	*	*	*	*
	Buprenorphin/ Naloxon	* 1	*	*1		
	Methadon	*	*	*		
	Morphin	*	*	*	*	*
Sonstige	Disulfiram	*	*	*	*	*
* Nicht untersucht, Angaben beruhen auf theoretischen Überlegungen						

1 Angabe für Buprenorphin ohne Naloxon

Table 4D. Drug-drug interactions between HCV DAAs and central nervous system drugs.

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	GZR/ EBR	SOF/ VEL/ VOX	GLE/ PIB
Anti-depressants	Amitriptyline	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Citalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Duloxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Escitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Fluoxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Paroxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Sertraline	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Trazodone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Venlafaxine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Anti-psychotics	Amisulpiride	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Aripiprazole	◆	◆	◆	■	◆	■
	Chlorpromazine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Clozapine	◆	◆	◆	◆	◆	■
	Flupentixol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Haloperidol	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Olanzapine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Paliperidone	◆	■	◆	◆	■	■
	Quetiapine	◆	◆	◆	■	◆	■
	Risperidone	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Zuclopentixol	◆	◆	◆	◆	◆	◆

Colour Legend

◆ No clinically significant interaction expected.

■ Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.

● These drugs should not be coadministered.

Table 4B. Drug-drug interactions between HCV DAAs and illicit/recreational substances. e.

	SOF	SOF/IFP	SOF/IFP/V	SOF/V
Amphetamine	◆	◆	◆	◆
Cannabis	◆	◆	◆	◆
Cocaine	◆	◆	◆	◆
Heroin	◆	◆	◆	◆
Marijuana	◆	◆	◆	◆
Mephedrone	◆	◆	◆	◆
Morphine	◆	◆	◆	◆
Propofol	◆	◆	◆	◆
Stimulants	◆	◆	◆	◆
Tobacco	◆	◆	◆	◆
Valproic acid	◆	◆	◆	◆
Zinc	◆	◆	◆	◆

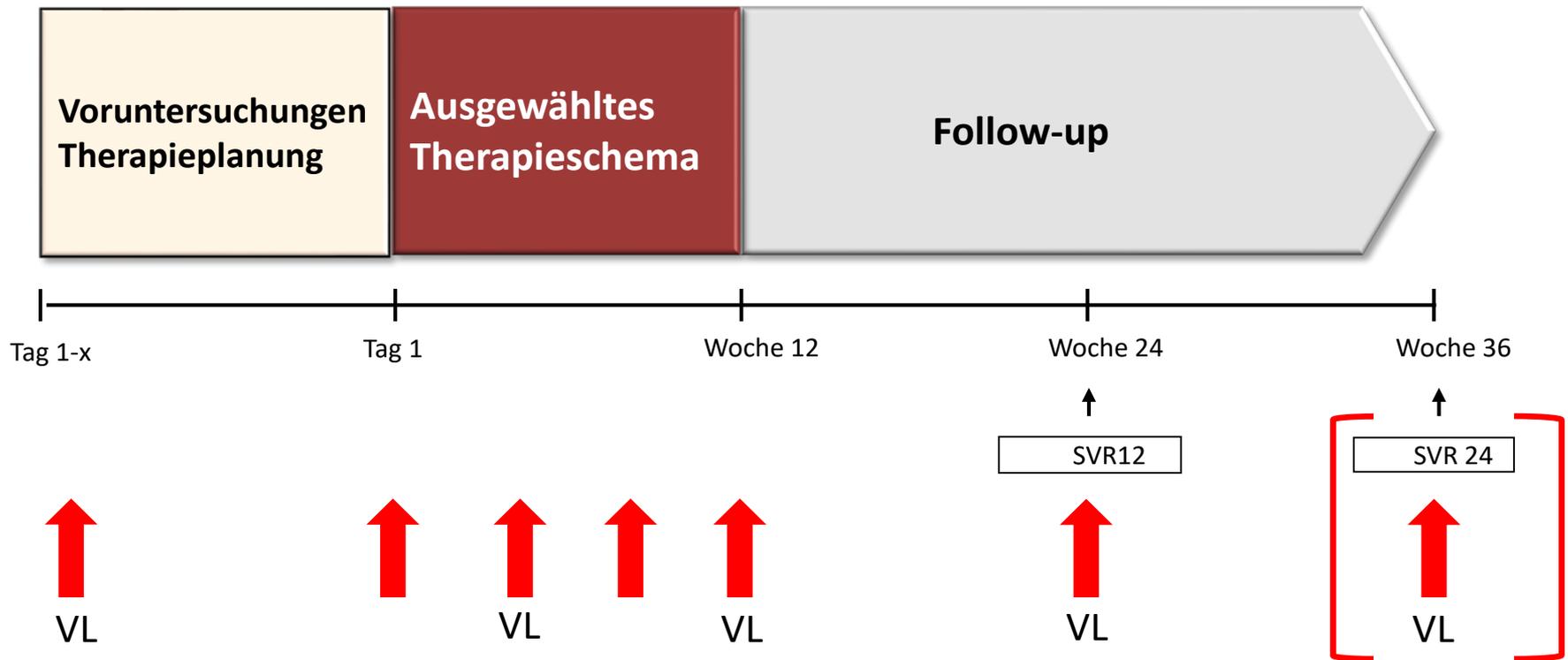
Hilfreiche Informationen und Tools für Wechselwirkungen:

www.hep-druginteractions.org

www.fachinfo.de

Colour Legend
 ◆ No interaction expected.
 ■ Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
 ● These substances should not be coadministered.

Ablauf einer Hepatitis C - Therapie



↑ = Blutabnahmen/Kontrollen (Beispiel), VL= Viruslast

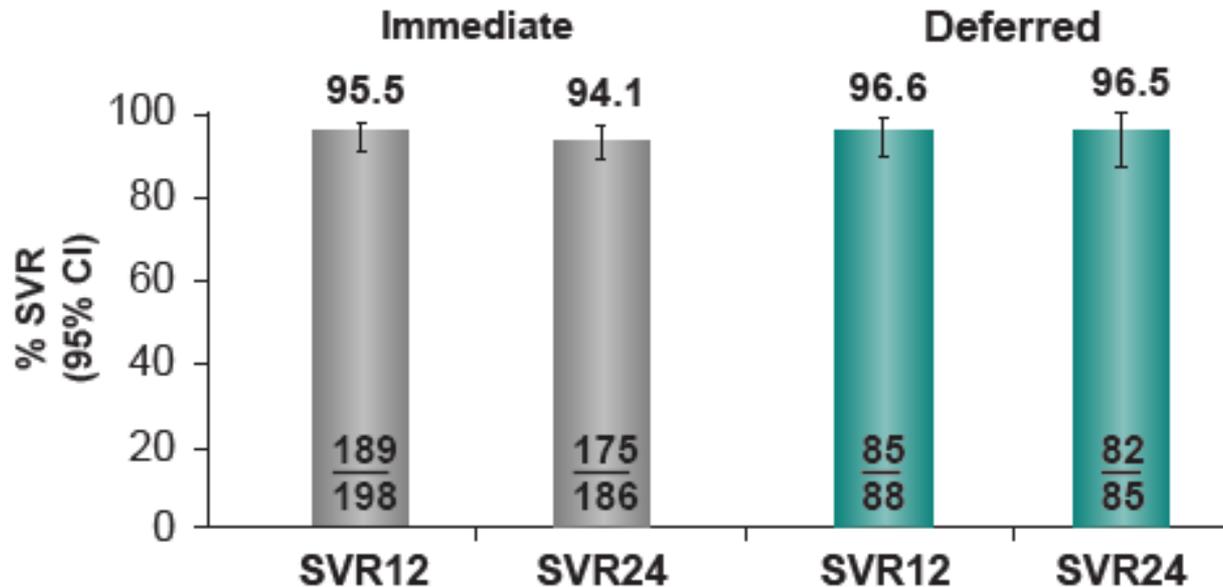
In einigen Fällen kann die Therapie 8 oder 16 Wochen dauern

Beigebrauch – Ein Hinderungsgrund für eine HCV-Therapie?

Laboride	Bezeichnung	Einheit	Normalwert	Hinweise
AMPH.K	Amphetamine im Blut (LCMS)		negativ	
BENZO.K	Benzodiazepine im Blut (LCMS)		negativ	Clonazepam 17.9 ng/mL Aminoclonazepam 41.7 ng/mL
ETHYLG.K	Ethylglucuronid i. Blut (LCMS)		negativ	
GABA.K	Gabapentin im Blut (LCMS)		negativ	
KOKAIN.K	Kokain im Blut (LCMS)		negativ	Kokain nicht nachweisbar Benzoylcegonin 2.3 ng/mL
METH.K	Methadon im Blut (LCM)	ng/ml	negativ	
OPIAT.K	Opiate im Blut (LCMS)		negativ	Morphin 9.8 ng/mL Codein 1.5 ng/mL 6-Acetylmorphin nicht
Pregab.K	Pregabalin im Blut (LCMS)		negativ	

Die Wirksamkeit bei Drogengebrauchern ist gut

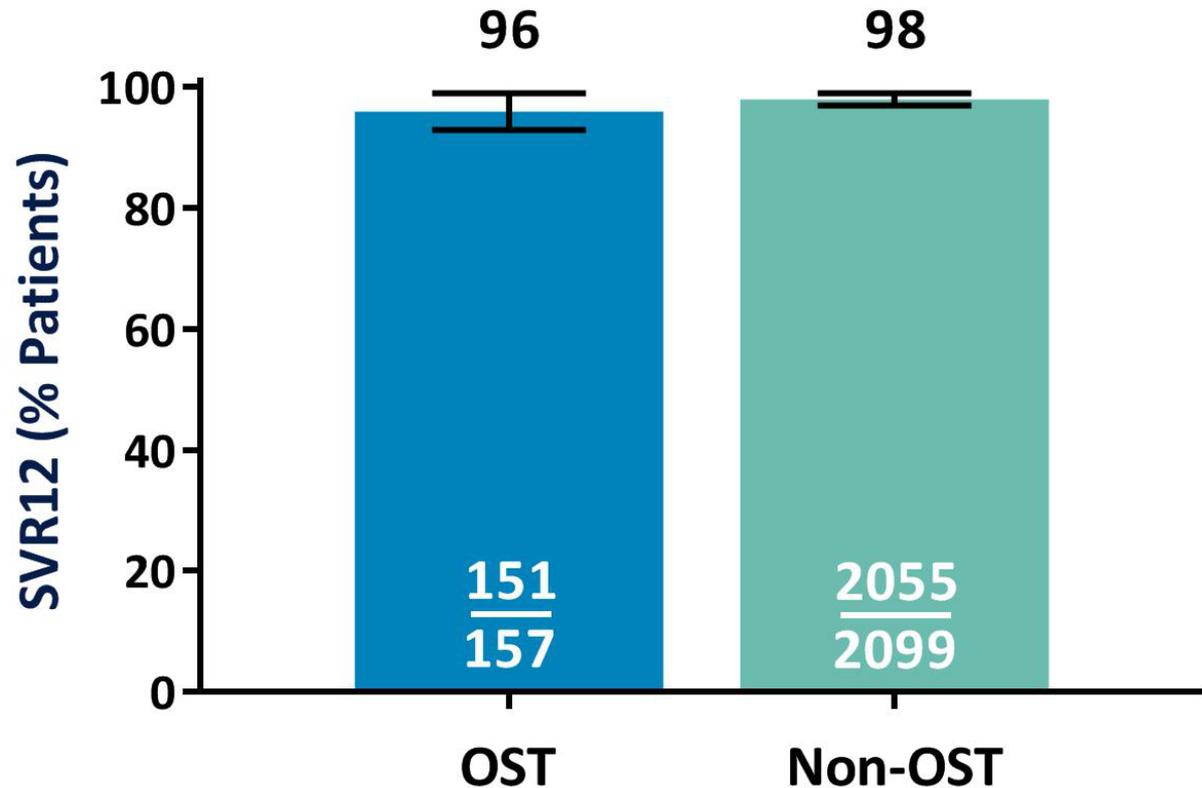
C-EDGE Co-Star SVR 12 und SVR 24 EBR/GZR 12 Wochen GT 1,4,6, Opioidsubstitution



	Immediate SVR12	Immediate SVR24	Deferred SVR12	Deferred SVR24
Reinfection-counted as success	5	5	0	1
Failures				
Relapse	7	9	1	1
Breakthrough	0	0	2	2
Discontinuation	2	2	0	0

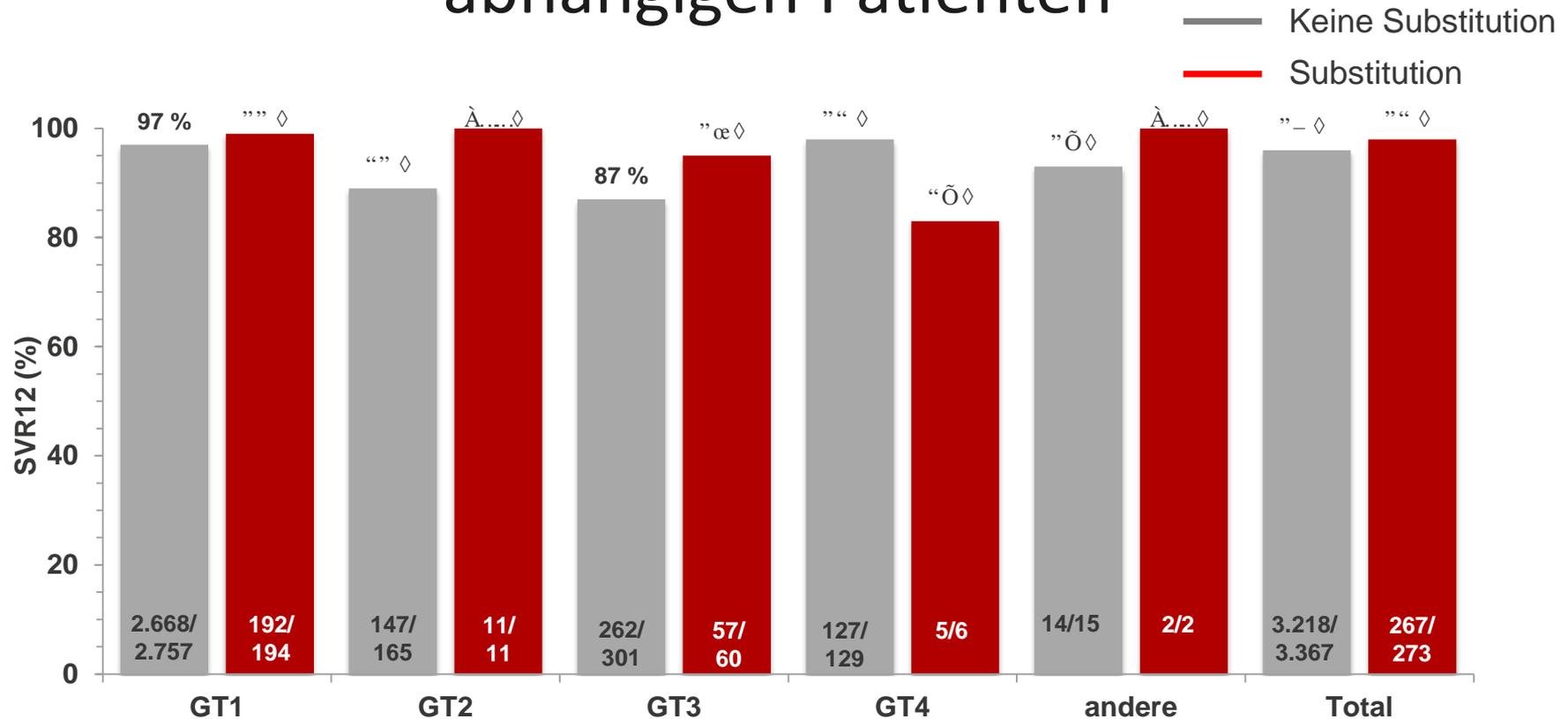
CI, confidence interval.

Die Therapie ist wirksam bei Patienten in Substitution



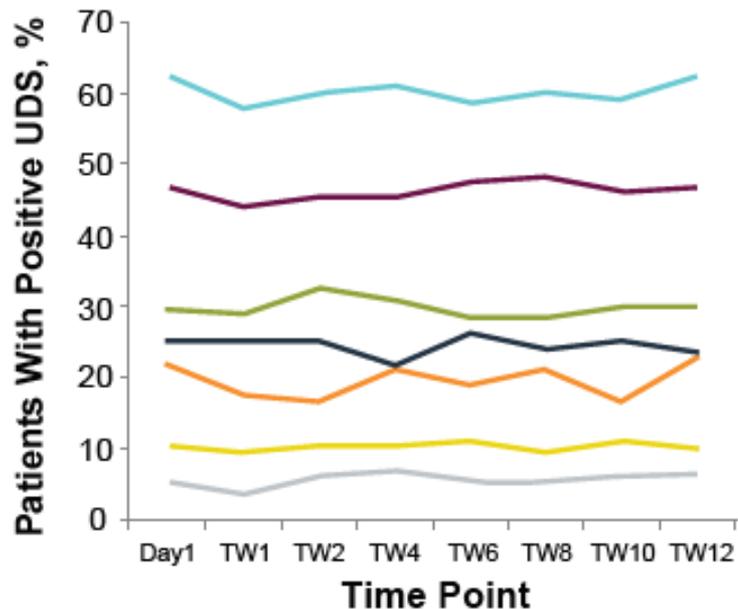
	OST	Non-OST
Virologic failure	1 (1%)	22 (1%)
Premature d/c	1 (1%)	11 (1%)
Lost to follow-up	4 (3%)	11 (1%)
HCV Reinfection	0	0

Hohe SVR-Raten unabhängig vom Genotyp bei Opiat-abhängigen Patienten



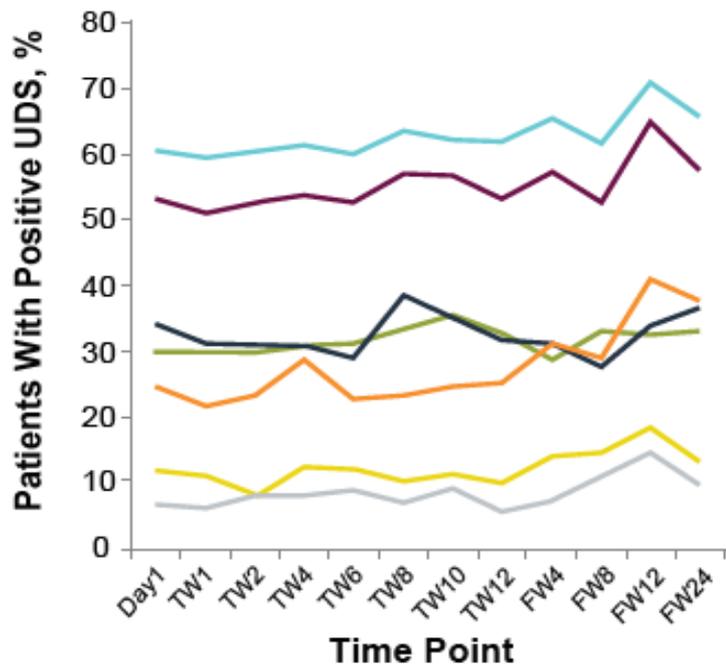
Real-Life-Daten von OST-Patienten aus dem DHC-Register: Basis: 4.061 Patienten (3.719 NICHT-OST- und 342 OST-Patienten), die zwischen dem 01. Februar 2014 und dem 30. Juni 2016 mit Interferon-freien Sofosbuvir-basierten Regimen therapiert wurden.

A: ITG (EBR/GZR treatment phase)



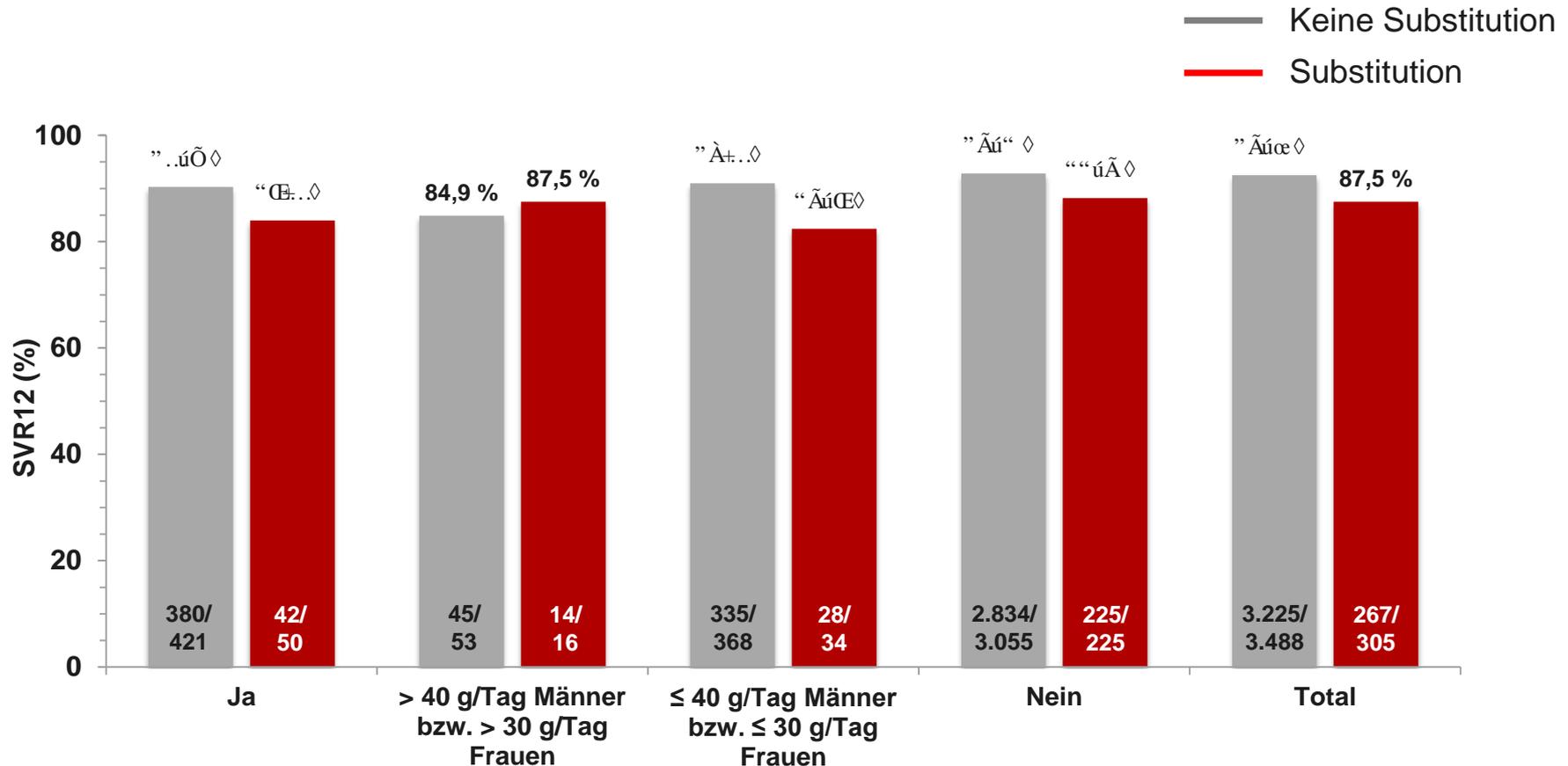
C-EDGE Co-Star:
Gute Wirksamkeit trotz
Beigebrauch
während
der Therapiephase

C: DTG (EBR/GZR treatment phase)



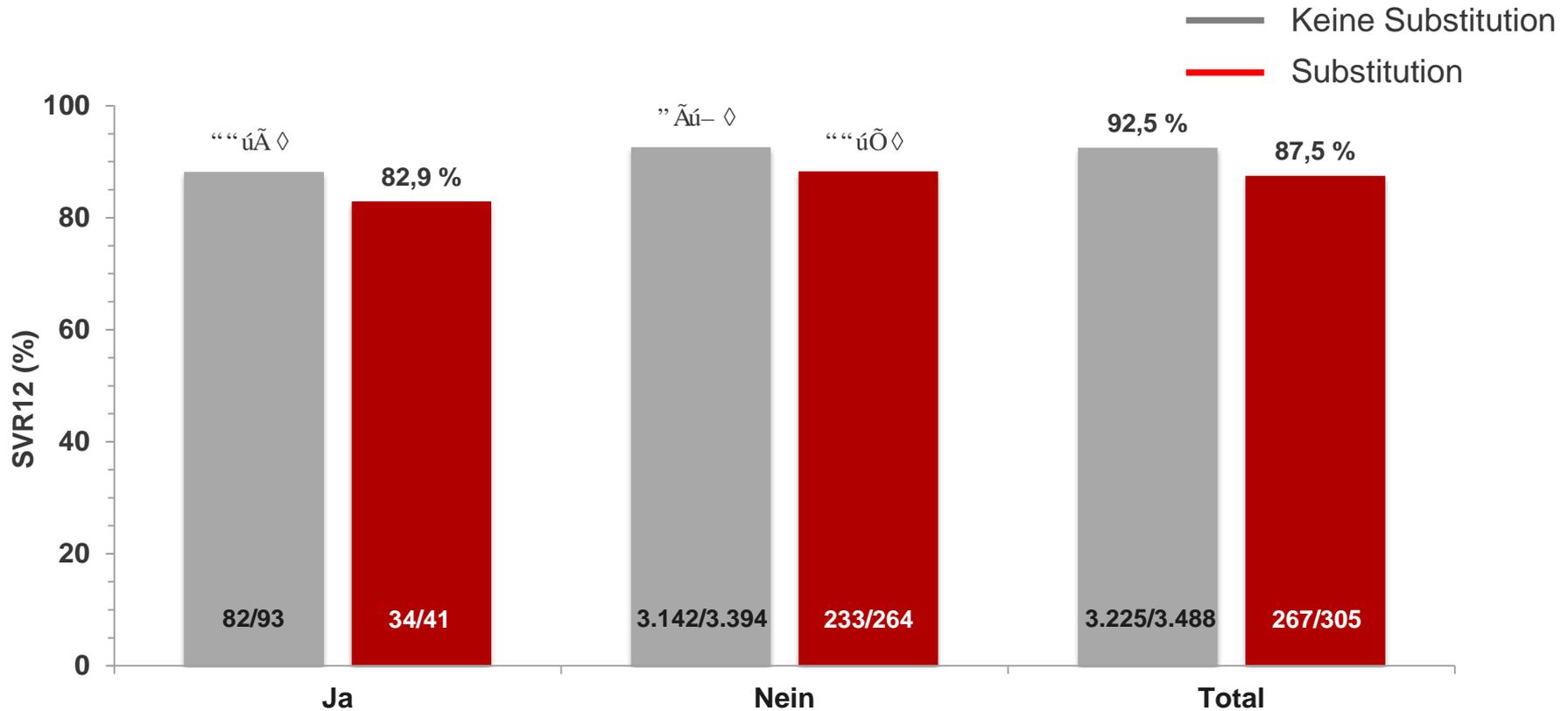
- Any drug use of 8 classes†
- Any drug use (excl. cannabinoids)
- Cannabinoids
- Benzodiazepines
- Opiates
- Cocaine
- Amphetamines

Hohe SVR-Raten auch nach Alkoholkonsum



Real-Life-Daten von OST-Patienten aus dem DHC-Register: Basis: 4.061 Patienten (3.719 NICHT-OST- und 342 OST-Patienten), die zwischen dem 01. Februar 2014 und dem 30. Juni 2016 mit Interferon-freien Sofosbuvir-basierten Regimen therapiert wurden.

Hohe SVR-Raten mit und ohne Cannabiskonsum

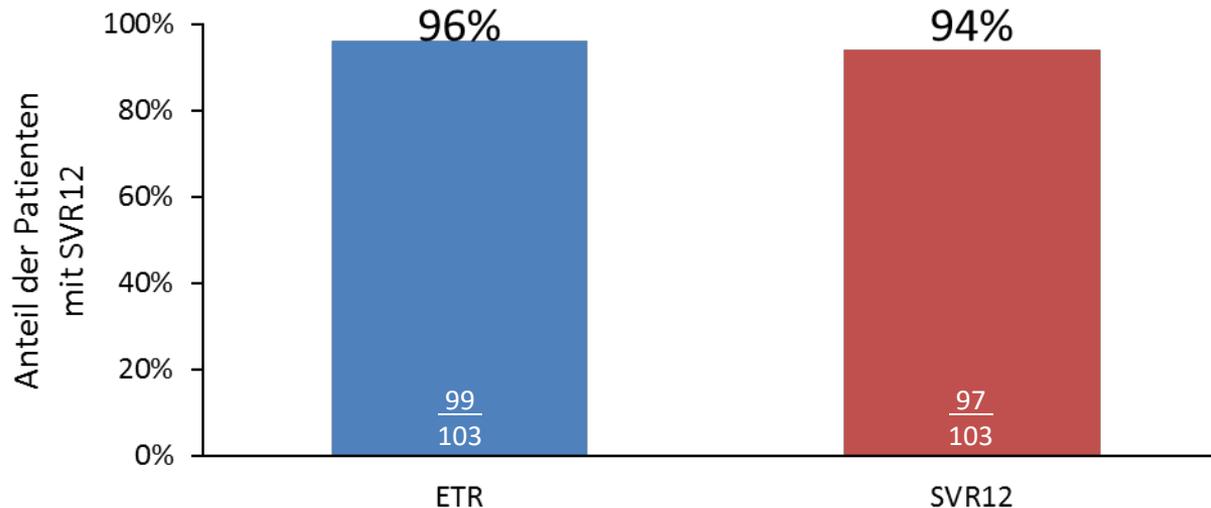


Real-Life-Daten von OST-Patienten aus dem DHC-Register: Basis: 4.061 Patienten (3.719 NICHT-OST- und 342 OST-Patienten), die zwischen dem 01. Februar 2014 und dem 30. Juni 2016 mit Interferon-freien Sofosbuvir-basierten Regimen therapiert wurden.

SOF/VEL-Therapie erfolgreich bei aktiven Drogengebrauchern

Studiendesign

- 103 DAA-naïve GT 1-6 HCV Patienten (SIMPLIFY Studie)
- Aktiver i.v. Drogengebrauch in den letzten 6 Monaten (74% in den letzten 30 Tagen)
- 58% GT 1, 9% Zirrhose
- SOF/VEL für 12 Wochen (elektronische Blister)



Ergebnis

- Nur 1 Reinfektion!

Patienten in Substitution sind adhären

- Daten aus 8 Phase II und III Studien, GT 1-6
- 8-16 Wochen Glecaprevir/Pibrentasvir
- 157 Patienten mit Substitution
 - 119 Methadon
 - 19 Buprenorphin
 - 5 Morphin
- 28 F4-Fibrose

	Substitution N = 157	Keine Substitution N = 2099
	n/N (%)	
Adhärenz	121/123 (98)	1884/1905 (99)
Vollständige Behandlung	154/157 (98)	2070/2099 (99)

Adhärenz wurde angenommen, wenn >90% Compliance vorlag, basierend auf der Anzahl der Tabletten

Patienten mit fehlenden Tablettenzahlen wurden nicht für Adhärenz ausgewertet, daher ist N kleiner als die Anzahl der Studienpatienten.

N = Komplette Anzahl der Patienten einer Subgruppe; n = Anzahl der Patienten mit Adhärenz oder vollständiger Behandlung

Patienten in Substitution: Nebenwirkungen

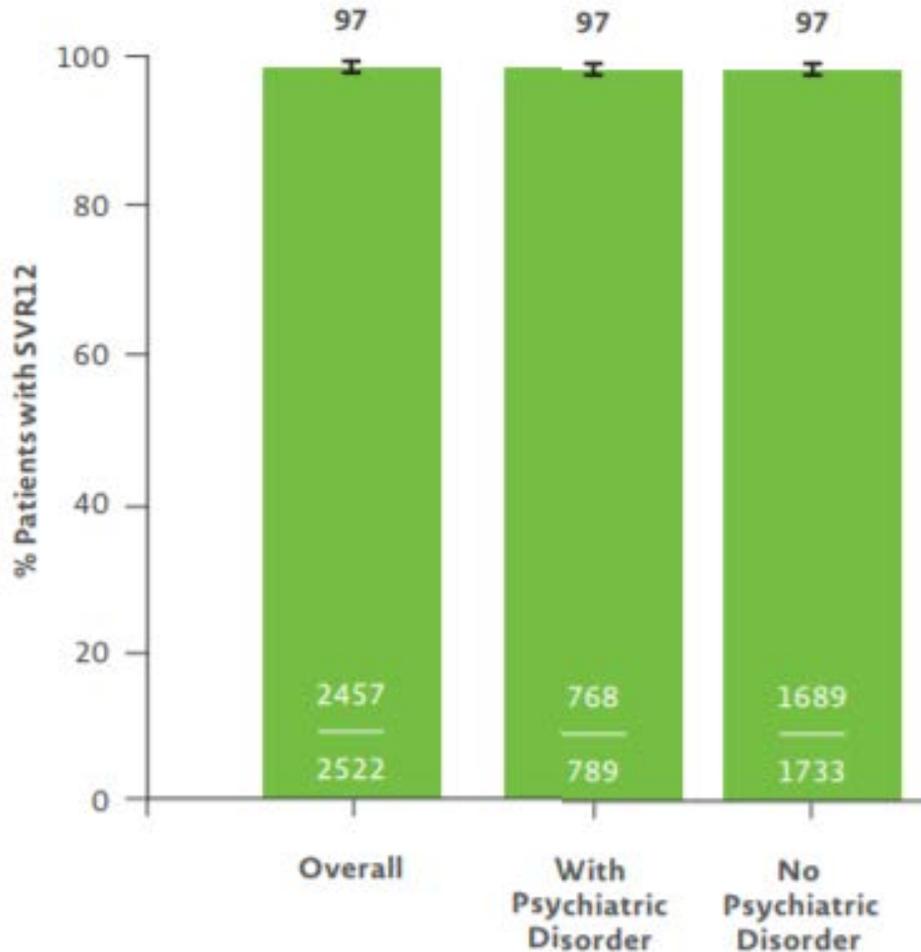
Wenig

- 8-16 Wochen Glecaprevir/Pibrentasvir

Nebenwirkung, n (%)	OST N = 157	Non-OST N = 2099
Jede	117 (75)	1403 (67)
Ernste Nebenwirkungen	8 (5)	62 (3)
Nebenwirkungen in $\geq 10\%$ der Patienten		
Kopfschmerz	32 (20)	362 (17)
Fatigue	28 (18)	305 (15)
Übelkeit	21 (13)	189 (9)
Tod‡	1 (1)	5 (<1)

‡ Alle Todesfälle befanden sich in der Nachbeobachtungsphase und standen nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Gute Wirksamkeit bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen



31% (n=789) mit psychiatrischen Erkrankungen

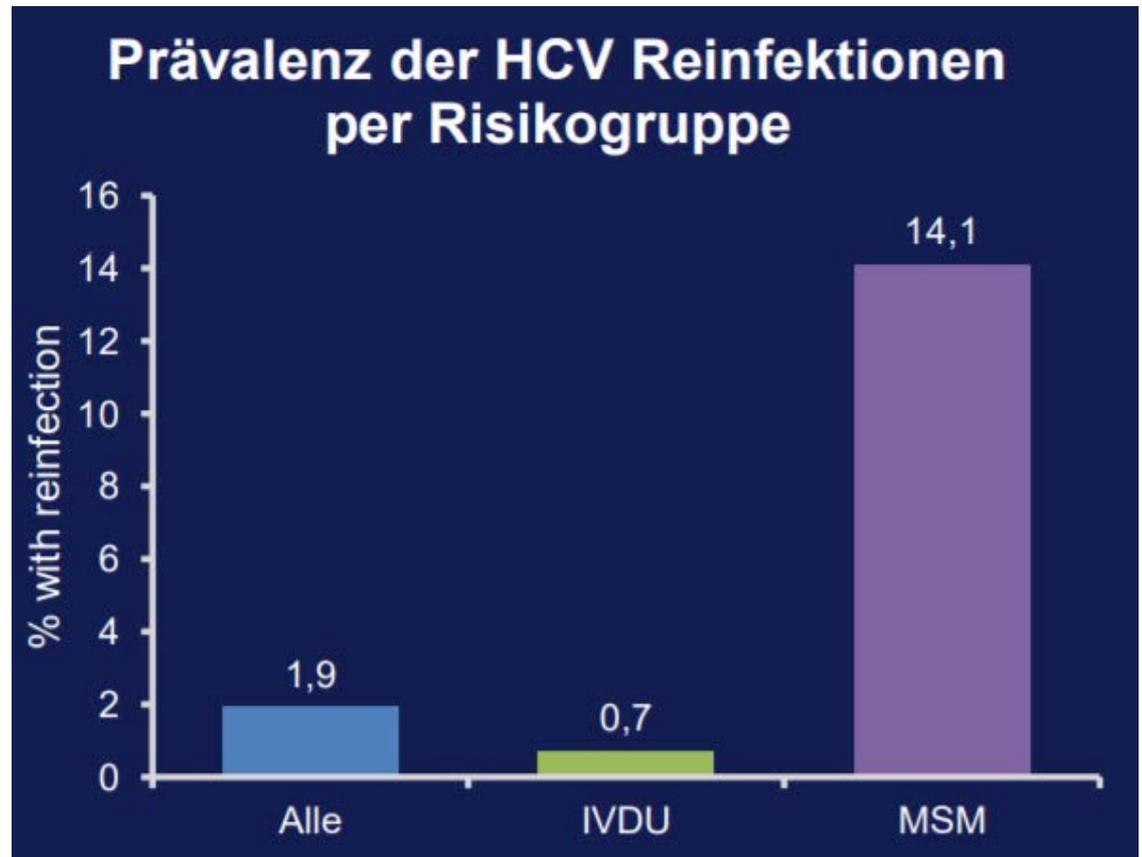
- 56 % (439/789) anamnestisch mit i.v. Drogenkonsum.
- 64% (506/789) mit depressiver Störung

Break-through	12 (<1%)	4 (<1%)	8 (<1%)
Relapse	22 (<1%)	4 (<1%)	18 (<1%)
Discontinuation	13 (<1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
Lost to follow-up	18 (<1%)	7 (<1%)	11 (<1%)

Drogengebraucher haben kein hohes Re-Infektionsrisiko

GECCO-Kohorte

- 2074 HCV-Patienten
- 37% IVDU, 12% MSM
- 23% HIV koinfiziert
- 41 Reinfektionen, davon 36 in MSM
- Median 63 Wochen bis zur Reinfektion



Baveno-Kriterien für den Umgang mit portaler Hypertension: Auch anwendbar für unsere Patienten

Screening auf Ösophagusvarizen:

- Transiente Elastographie <20 kPa und Thrombozyten $>150,000$: geringes Risiko, keine Endoskopie zum Screening notwendig
 - -> Jährliche Kontrolle mittels transienter Elastographie und Thrombozytenbestimmung
- Transiente Elastographie <10 kPa ohne weitere Zeichen einer Zirrhose benötigen keine weiteren Kontrollen, da das Risiko für das Vorliegen einer Leberzirrhose gering ist.

Nachbeobachtung ist wichtig!

- Feststellen des Therapieerfolgs nach 3 und 6 Monaten (SVR)

Trotz erfolgreicher Therapie:

- Screening auf HCC ab 9,5kPa (!) F3-Fibrose
 - Regelmäßige Nachbeobachtung der Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose
 - Alle 6 Monate Sonographie (ggf. Labor)
- Bei bleibendem Risiko: weiter testen (HCV-RNA)

HCV Therapie bei Suchtpatienten – einfach behandeln!

- Pangenotypische Substanzen machen die HCV-Therapie noch einfacher und erfolgreicher
- Substitution und Beigebrauch spielen keine Rolle
- Bestimmte Parameter müssen im Vorfeld erfasst werden, um eine Therapieentscheidung zu treffen
- Ein strukturiertes Vorgehen und gute Dokumentation sichern die Entscheidung ab und ermöglichen den Therapieerfolg

Die Rolle des Suchtmediziners

- Ggf. Zusammenarbeit mit einem Spezialisten (Infektiologe/Gastroenterologe)
- Therapieauswahl nach
 - Genotyp
 - Stadium der Lebererkrankung
 - Begleiterkrankung/Begleitmedikation
- Förderung der Adhärenz des Patienten
- Nachkontrollen nach Therapie

Wirtschaftlichkeit

Die neuen antiviralen Medikamente ermöglichen eine kosteffektive Therapie. Im Gegensatz zu den älteren antiviralen Mitteln der GAA gibt es in Deutschland keine Zulassung für die Anwendung der Therapie. Grundsätzlich kann jedes chronisch erkrankte Patient behandelt werden.

Nach §12 SGB V gibt eine Vertragspartnerin (Vergütung) dem Arzt wirtschaftlich, wenn sie sachgerecht und zweckmäßig ist und außerdem der Maß der Notwendigkeit nicht überschreitet.

Das bedeutet, dass Ärzte bei mehreren Therapiealternativen, die gleich wirksam sind, die günstigere Therapie wählen müssen (siehe Tabelle 1, Mind 27.11.16).

	Preis für 4 Wochen	Preis für 8 Wochen	Preis für 12 Wochen
SOMATIN*	18.300 €		50.434 €
DAKON*	9.960 €		28.080 €
DAKONIA*	8.064 €		25.892 €
MARVON*	28.800 €	48.000 €	60.000 €
VERVON*	16.140 €	32.280 €	48.420 €
EPYVON*	1.575 €	4.150 €	4.725 €
EPYVON*	42.910 €	57.210 €	60.000 €
EPYVON*	25.994 €	34.658 €	36.000 €
EPYVON*	708 €		2.124 €

Tabelle 1 (Mind 27.11.16) kurzfristige Arzneimitteländerungen in der Infektion

Eine gute Dokumentation der Indikationserfüllung ist notwendig und lebenswichtig.

Übersicht der zugelassenen Erweichungsgebiete (Kategorie von produktabhängigen Faktoren)



Bei Patienten mit einer...
 § 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100

Die GWQ+ Therapie der chronischen Hepatitis C (Virusinfektion) liegt gemäß Leitlinie der...
 Die GWQ+ Therapie der chronischen Hepatitis C (Virusinfektion) liegt gemäß Leitlinie der...
 Die GWQ+ Therapie der chronischen Hepatitis C (Virusinfektion) liegt gemäß Leitlinie der...

Wer sollte therapiert werden, und bis wann?

Wer sollte therapiert werden?

Behandlungskriterien in der Richtung der HCV-RNA, über die Vorliegen der Virusinfektion, der Schwere der Leberzirrhose oder Leberentzündung ist eine wirksame Behandlung mit Direct-acting Antiviralen (DAA) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, unabhängig vom Stadium der Lebererkrankung.

GILEAD
 Preisänderung zum 1. April 2017

GILEAD
 Übersicht Preisänderungen zum 1. April 2017

Produkt	Rezeptkategorie/Lebensform (z.B. GWQ)	Zusatzinformationen
...

BARMER
 April 2017

Produkt	APR 2017	APR 2017	APR 2017
...

BARMER
 April 2017

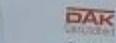
Produkt	APR 2017	APR 2017	APR 2017
...

Die GWQ+ Therapie der chronischen Hepatitis C (Virusinfektion) liegt gemäß Leitlinie der...
 Die GWQ+ Therapie der chronischen Hepatitis C (Virusinfektion) liegt gemäß Leitlinie der...
 Die GWQ+ Therapie der chronischen Hepatitis C (Virusinfektion) liegt gemäß Leitlinie der...



DAK Gesundheit, Abteilung 27.11.2017 (aktuell)

D. Prof. Kalle Hübner



Arzneimittel bei Genotyp 3

therapeutische Patienten

Arzneimittel	Subtypen	Behandlungsdauer	Behandlungskosten (Netto-Preise)
...

1 bei Genotyp 2

therapeutische Patienten

Arzneimittel	Subtypen	Behandlungsdauer	Behandlungskosten (Netto-Preise)
...

1 bei Genotyp 1

therapeutische Patienten

Arzneimittel	Subtypen	Behandlungsdauer	Behandlungskosten (Netto-Preise)
...

1 bei Genotyp 4

therapeutische Patienten

Arzneimittel	Subtypen	Behandlungsdauer	Behandlungskosten (Netto-Preise)
...

1 bei Genotyp 1

therapeutische Patienten

Arzneimittel	Subtypen	Behandlungsdauer	Behandlungskosten (Netto-Preise)
...

	Preis für 4 Wochen	Preis für 8 Wochen	Preis für 12 Wochen
SOVALDI®	16.808 €		50.424 €
OLYSIO®	9.360 €		28.080 €
DAKLINZA®	8.964 €		26.892 €
HARVONI®	20.026 € 17.666,23	40.052 € 35.332,46	60.078 € 52.958,69
VIEKIRAX®	16.148 €	32.296 €	48.445 €
EXVIERA®	1.575 €	3.150 €	4.725 €
EPCLUSA®	22.261 € 18.851,40		66.783 € 56.554,20
ZEPATIER®	11.797 € 11.124,39	33.373,77	35.390 € 47.187 € (16W)
Ribavirin	708 €		2.124 €

	Preis für 4 Wochen	Preis für 8 Wochen	Preis für 12 Wochen
SOVALDI®	16.808 €		50.424 €
DAKLINZA®	8.964 €		26.892 €
HARVONI®	14.995 €	29.990 €	44.985 €
EPCLUSA®	9.997 €		29.990 €
ZEPATIER®	8.667 €		26.000 €
VOSEVI®	20.036 €	40.072 €	60.108 €
MAVIRET®	14.995 €	29.990 €	44.985 €

Tabelle 1 (Stand 20.08.18 Lauertaxe / kurzfristige Aktualisierungen in der online-Version)