

Schweizer OAT-Programme auf ihrem Weg zur HCV-Elimination – Die SAMMSU-Kohorte

Andrea Bregenzer¹, Philip Bruggmann², Erika Castro³, Alberto Moriggia^{4,5}, Madeleine Rothen⁶, Maria-Christine Thurnheer⁷, Pietro Vernazza⁸, Claude Scheidegger⁶

¹ Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital Aarau, Schweiz

² Arud Zentrum für Suchtmedizin, Zürich, Schweiz

³ private Praxis & Policlinique d'Addictologie, CHUV, Lausanne, Schweiz

⁴ Epatocentro Ticino SA, Lugano, Schweiz

⁵ Ingrado Servizi per Le Dipendenze, Lugano, Schweiz

⁶ private Praxis, Basel, Schweiz

⁷ Infektiologie/Spitalhygiene, Universitätsspital Bern, Schweiz

⁸ Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

Zusammenfassung

Hintergrund: In der Schweiz können seit 5/2017 i.v.-Drogenkonsumierende und seit 10/2017 alle Patienten mit chronischer Hepatitis C unabhängig vom Leberfibrosegrad mit den direct-acting antivirals (DAA) behandelt werden. Seit 2018 evaluiert eine Studie innerhalb der Swiss Association for the Medical Management in Substance Users (SAMMSU)-Kohorte den Nutzen einer HCV-Therapie bei Opioid-Agonisten-Therapie-(OAT)-Patienten.

Methode: Seit 2014 rekrutiert die SAMMSU-Kohorte OAT-Patienten in 8 Zentren schweizweit. Das routinemäßige jährliche Follow-up wird durch Querschnittsstudien auf Patienten- und Zentrumssebene zu den Zeitpunkten 1.5.2017, 1.5.2018 und 1.5.2019 ergänzt.

Ergebnisse: Bis zum 1.5.2018 wurden 755 Patienten eingeschlossen: 82 % mit jemals i.v.-Drogenkonsum, 14 % HIV-positiv, 67 % HCV-Antikörper-positiv. Bis 2012 wurde HCV ausschließlich IFN-basiert (maximal 18 Patienten/Jahr) und ab 2016 ausschließlich IFN-frei behandelt (84 Patienten in 2017). Die Erfolgsrate stieg von 56 % (94/169) (IFN-basiert) auf 97 % (177/183) (IFN-frei), die Therapiedauer ging zurück und die Verträglichkeit wurde besser (vorzeitiger Abbruch: 0 % statt 18 %, Adhärenzprobleme: 2 % statt 9 %). Vom 1.5.2017 zum 1.5.2018 stieg der Anteil Patienten mit chronischer Hepatitis C, der jemals behandelt wurde, von 55 % auf 65 %. Die HCV-RNA-Prävalenz sank von 41 % auf 27 %.

Schlussfolgerungen: Bei nahezu 100 % Therapieerfolg hängt das Ausmaß der HCV-RNA-Prävalenz-Senkung im Wesentlichen von der Behandlungsrate ab.

Schlagnote: direct-acting antivirals, Interferon, Opioid-Agonisten-Therapie, Behandlungsrate, Behandlungserfolg, HCV-RNA-Prävalenz

Swiss OAT-programmes on their way to HCV-elimination – The SAMMSU-Cohort

Abstract

Background: In Switzerland, since 5/2017, intravenous drug users and since 10/2017, all patients with chronic hepatitis C can be treated with direct-acting antivirals (DAA) irrespective of liver fibrosis grade. Since 2018, a study within the Swiss Association for the Medical Management in Substance Users (SAMMSU)-cohort evaluates the benefit of HCV-treatment in opioid agonist therapy (OAT)-patients.

Method: Since 2014, the SAMMSU-cohort recruits OAT-patients from eight different centres throughout Switzerland. In addition to yearly follow-ups, cross-sectional data were collected at the time-points 1/5/2017, 1/5/2018 and 1/5/2019.

Results: Up to the 1/5/2018, 755 patients have been enrolled: 82 % with ever intravenous drug use, 14 % HIV-positive, 67 % HCV-antibody-positive. Until 2012, HCV was treated exclusively IFN-based (maximum 18 patients/year) and since 2016

Korrespondenzadresse:

Dr. Andrea Bregenzer
Oberärztin Infektiologie/Spitalhygiene
Kantonsspital Aarau AG
Tellstrasse 25
CH-5001 Aarau
E-Mail: andrea.bregenzer@ksa.ch

exclusively IFN-free (84 patients in 2017). The success rate increased from 56 % (94/169) (IFN-based) to 97 % (177/183) (IFN-free). Simultaneously, treatments became shorter and better tolerable (preterm stop: 0 % versus 18 %, adherence problems: 2 % versus 9 %). Between 1/5/2017 and 1/5/2018, the proportion of patients with chronic hepatitis C, that was ever treated, increased from 55 % to 65 %. The HCV-RNA-prevalence decreased from 41 % to 27 %.

Conclusions: With nearly 100 % treatment success, the extent of HCV-RNA-prevalence reduction mainly depends on the treatment-uptake.

Keywords: direct-acting antivirals, Interferon, OAT, HCV-treatment-uptake, HCV-RNA-prevalence

1 Einleitung

Die Hepatitis C ist eine durch Blut übertragene Virusinfektion, welche bei Individuen mit gegenwärtigem oder früherem intravenösen (i.v.)-Drogenkonsum durch den gemeinsamen Gebrauch von Injektionsmaterial (Nadel, Spritze, Filter, Löffel, Wasser) sehr verbreitet ist. Weltweit sind 67,5 % der i.v.-Drogenkonsumierenden mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert (Nelson et al. 2011). Bei einer spontanen Eliminations-/Clearance-Rate von ~ 25 % (Grebely et al. 2014) entwickeln weltweit ~ 50 % der i.v.-Drogenkonsumierenden eine chronische Hepatitis C.

Die HCV-Seroprävalenz in der Schweiz ist 0,7 % in der Allgemeinbevölkerung (Zahnd et al. 2017), 26–48 % in oralen Opioid-Agonisten-Therapie (OAT)-Programmen und 60–80 % in Heroinsubstitutionsprogrammen (Cominetti et al. 2015). Sie nimmt mit der Dauer des Heroinkonsums zu (Steffen et al. 2001).

Von den 22 000–27 000 Opioidabhängigen in der Schweiz (Bundesamt für Gesundheit (BAG) 2013) sind 18 000 in einem Methadon/Buprenorphin-Programm und 1 600 in einem Heroinsubstitutionsprogramm (BAG 2018). In etwa 60 % erfolgt die Substitutionstherapie über den Hausarzt (BAG 2018).

Im Gegensatz zum Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) ist HCV mit einer zeitlich begrenzten Therapie heilbar. Mit den neuen Interferon (IFN)-freien, pangenotypisch wirksamen direct-acting antiviral (DAA)-Therapien Sofosbuvir/Velpatasvir (Lee et al. 2017) bzw. Glecaprevir/Pibrentasvir (Puoti et al. 2018) ist die HCV-Therapie einfacher (1x täglich 1–3 Tabletten statt 1x/Woche Pegyliertes (Peg)-IFN-Injektion plus 2x täglich Ribavirin-Tabletten), deutlich besser verträglich, kürzer (8–12 statt 24–48 Wochen) und erfolgreicher geworden (sustained virological response (SVR) bei > 95 % statt 40–80 %) (Zeuzem 2018). Die frühe Diagnose und erfolgreiche Therapie der chronischen Hepatitis C hat nicht nur einen individuellen Nutzen, indem HCV-bedingte Komplikationen wie Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom sowie extrahepatische Manifestationen vermieden werden, sondern auch einen gesellschaftlichen Nutzen, indem weitere Ansteckungen verhindert werden („Treatment as Prevention (TasP)“) (Hickman et al. 2015).

Sowohl die World Health Organization (WHO) als auch die Schweizer Hepatitis-Strategie haben sich zum Ziel ge-

setzt, HCV bis zum Jahr 2030 zu eliminieren. Voraussetzung dafür ist eine 90 %ige Diagnose- und eine 80 %ige Behandlungsrate (WHO 2016, Swiss Hepatitis Strategy 2016).

Noch im April 2017 stand jedoch in vielen europäischen Ländern die aufgrund hoher Medikamentenpreise eingeschränkte DAA-Vergütung einer für die Elimination nötigen Steigerung der Behandlungsrate im Wege (Marshall et al. 2018).

Jeweils nach Preisreduktion können in der Schweiz seit 5/2017 i.v.-Drogenkonsumierende und seit 10/2017 alle Patienten mit chronischer Hepatitis C unabhängig vom Leberfibrosegrad mit den DAA-Therapien behandelt werden. Davor hatten Patienten ohne oder mit nur milder Fibrose (Metavir F0/F1-Stadium), d. h. etwa zwei Drittel aller Patienten mit chronischer Hepatitis C, aufgrund der bestehenden Limitation keinen Zugang zur DAA-Therapie (Bregenzler et al. 2017), was dem Ziel der Elimination entgegenstand. Die immer noch verhältnismässig teuren Medikamente (~30 000 Schweizer Franken (CHF)/Therapie) dürfen jedoch weiterhin nur von Fachärzten für Gastroenterologie oder Infektiologie bzw. ausgewählten Ärzten mit Erfahrung in Suchtmedizin und in der Behandlung von chronischer Hepatitis C verschrieben werden (www.spezialitätenliste.ch).

Seit 2018 evaluiert eine Studie innerhalb der seit 2014 bestehenden Swiss Association for the Medical Management in Substance Users (SAMMSU)-Kohorte den Nutzen einer HCV-Therapie bei OAT-Patienten in der Schweiz. Es werden Therapie-Adhärenz, Behandlungserfolg, Wiedersteckungsrisiko nach erfolgreicher Therapie, Einfluss des Behandlungszeitpunkts und die Wirksamkeit des „Treatment as Prevention (TasP)“-Ansatzes analysiert.

2 Methoden

2.1 Datenquellen

2.1.1 SAMMSU-Kohorten-Datenbank

An der seit 2014 bestehenden SAMMSU-Kohorte können Patienten teilnehmen, welche > 18 Jahre alt sind, mindestens einen Tag in einem Opioidsubstitutionsprogramm registriert waren und ihr schriftliches Einverständnis gegeben haben (<http://www.sammsu.ch/cohort-database.html>).

Die SAMMSU-Kohorte ist eine offene Kohorte, die Individuen mit gegenwärtigem oder ehemaligem Drogenkonsum in allen Teilen der Schweiz einschließt (Tessin, französisch- und deutschsprachige Schweiz). Sowohl zentrale als auch dezentrale Versorgungssettings sind vertreten, d. h. spezialisierte Opioidsubstitutionszentren mit integrierter somatischer Betreuung ebenso wie Patienten mit Opioidsubstitution durch den Hausarzt.

Im Gegensatz zur Schweizerischen Hepatitis-C-Kohorte (SCCS) (Prasad et al. 2007), die nur HCV-positive Patienten, und zur Schweizerischen HIV-Kohorte (SHCS) (Schoeni-Affolter et al. 2010), die nur HIV-positive Patienten rekrutiert, werden in die SAMMSU-Kohorte auch HCV- und HIV-negative Individuen eingeschlossen, so dass Aussagen zu HCV- und HIV-Prävalenz und -Inzidenz möglich sind.

Die longitudinale Datenerhebung erfolgt einmal jährlich und beinhaltet alle relevanten Informationen, welche während der regulären Betreuung in der Beobachtungsperiode gesammelt wurden. Zu Beginn und anschließend in jährlichen Intervallen werden soziodemographische und medizinische Daten in einen elektronischen Fragebogen eingegeben, inklusive Angaben zu Drogenkonsum/Risikoverhalten, Komorbiditäten, Medikation, HCV-Therapien, Diagnostik (z. B. Leberbiopsie, Fibroscan®, Abdomensonographie), Impfungen und Laborwerte.

Die zentrale Datenbank wird von der IT-Abteilung der Clinical Trial Unit (CTU) der Universität Basel unterhalten. Sie ist webbasiert und wurde mittels SecuTrial® erstellt.

Derzeit nehmen 8 Zentren an der SAMMSU-Kohorte teil: Aarau, Basel, Bern, Genf, Lausanne, Lugano, St. Gallen und Zürich.

2.1.2 Querschnittsstudien auf Patientenebene im Mai 2018 und Mai 2019

Der Zeitpunkt der beiden Querschnittsstudien wurde so gewählt, dass die Behandlungsaufnahme im 1. und 2. Jahr nach Aufhebung der DAA-Limitatio für i.v.-Drogenkonsumenten am 1. Mai 2017 beurteilt werden kann. Gleichzeitig können 3 Punktprävalenz-Messungen hinsichtlich HCV-Antikörper- und HCV-Ribonukleinsäure (RNA)-Positivität durchgeführt werden (1.5.2017, 1.5.2018 und 1.5.2019).

2.1.3 Querschnittsstudien auf Zentrumssebene im Mai 2018 und Mai 2019

Um die Repräsentativität der in die SAMMSU-Kohorte eingeschlossenen Patienten zu überprüfen und die Versorgungssettings am 1.5.2017, 1.5.2018 und 1.5.2019 zu charakterisieren, erhielten bzw. erhalten die SAMMSU-Zentren im Mai 2018 bzw. Mai 2019 einen Fragebogen.

2.2 Definitionen

HCV-Neuinfektion: erstmaliger Nachweis von HCV-Antikörpern (Erstdiagnose), unabhängig davon, wie viel Zeit seit der Übertragung (Ansteckung) verstrichen ist

HCV-Reinfektion: erstmaliger HCV-RNA-Nachweis nach spontaner Elimination oder erfolgreicher HCV-Therapie

spontane Clearance/Elimination: Negativierung der HCV-RNA ohne HCV-Therapie

chronische Hepatitis C: persistierender HCV-RNA-Nachweis 6 Monate nach Neuinfektion oder Reinfektion

HCV-Treatment-Uptake/Behandlungsrate: Anteil Patienten mit jemals chronischer Hepatitis C, der jemals behandelt wurde

Sustained Virological Response (SVR): dauerhaftes Ansprechen auf eine HCV-Therapie, d. h. 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende keine HCV-RNA mehr nachweisbar

Infektiositätsdauer: erster i.v.-Drogenkonsum als potenzieller Ansteckungszeitpunkt bis erste HCV-Therapie

2.3 Time-to-event-Analysen

Bezüglich HCV-Erstdiagnoserate erstreckte sich der Beobachtungszeitraum vom Zeitpunkt des ersten i.v.-Drogenkonsums bis zur HCV-Erstdiagnose (erster positiver HCV-Antikörper-Test) bzw. bis zum letzten negativen HCV-Antikörper-Test, wenn der Patient HCV-Antikörper-negativ blieb.

Bezüglich HCV-Reinfektions-Diagnoserate nach zuvor erfolgreicher HCV-Therapie erstreckte sich der Beobachtungszeitraum vom HCV-Therapieende bis zum Zeitpunkt, an dem der Patient erstmals wieder HCV-RNA-positiv war, bzw. bis zur letzten negativen HCV-RNA-Messung, wenn der Patient HCV-RNA-negativ blieb.

2.4 Fibrosegrad-Einteilung gemäß Fibroscan®

F0-1 (keine bzw. milde Fibrose): $\leq 7,0$ kPa

F2 (signifikante Fibrose): $> 7,0$ kPa und $\leq 9,5$ kPa

F3 (schwere Fibrose): $> 9,5$ kPa und $\leq 12,5$ kPa

F4 (Zirrhose): $> 12,5$ kPa

2.5 Statistik

Kategorische Variablen wurden mittels Chi-squared bzw. Fischer's exact test verglichen. Kontinuierliche Variablen

wurden mittels Wilcoxon rank sum test (ungepaarte Daten) analysiert. Ein zweiseitiger p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

Die statistischen Analysen wurden mit Stata Version 12.0 durchgeführt.

2.6 Ethik

Das SAMMSU-Kohortenstudien-Protokoll wurde von den Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren angenommen (Leitethikkommission: St. Gallen (EKSG 13/144)). Die Teilnahme erfordert ein schriftliches Einverständnis. Die Daten werden in anonymisierter Form gespeichert und analysiert.

3 Resultate

3.1 Baseline-Charakteristika

Vom 1.5.2017 bis 1.5.2018 ist die Anzahl der in SAMMSU eingeschlossenen Patienten um 132 (21,2 %) von 623 auf 755 angestiegen. Die Baseline-Charakteristika bei Registrierung haben sich im Verlauf nicht signifikant geändert.

Knapp 80 % der Patienten sind männlich. Das mediane Alter bei Registrierung liegt bei 45 Jahren. 82 % haben jemals i.v. und 90 % jemals intranasal Drogen konsumiert. Beim ersten i.v.-Drogenkonsum waren die Patienten im Median 20–21 Jahre alt. Vom ersten i.v.-Drogenkonsum bis zur Registrierung vergingen im Median 23 Jahre. 14 % sind HIV-positiv (davon 99 % jemals unter HIV-Therapie). Zwei Drittel sind HCV-Antikörper-positiv. Von diesen hatten, sofern mittels HCV-RNA-Testung weiter abgeklärt, 88 % jemals eine chronische Hepatitis C. Davon waren 58 % bei Registrierung bereits einmal bzgl. Hepatitis C behandelt worden (► Tab. 1).

3.2 Repräsentativität

77 % (583) der Patienten wurden in der Deutschschweiz (Aarau, Basel, Bern, St. Gallen, Zürich), 8 % (58) in der französischsprachigen Schweiz (Genf, Lausanne) und 15 % (114) in der italienischsprachigen Schweiz (Lugano) rekrutiert.

In Aarau ist ca. die Hälfte aller Drogensubstitutionspatienten, welche im Kanton Aargau substituiert werden, in die SAMMSU-Kohorte eingeschlossen (52 %). Auch etwa die Hälfte der Patienten der Heroinabgabe Aargau (HAG) in Brugg, nämlich 47 % (60/128), nimmt an der SAMMSU-Kohorte teil. Die HCV-Antikörper-Prävalenz in dieser Institution liegt bei 50 % (53/106).

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika bei Registrierung (Stand: 01.05.2018)

	Total (n=755)	Aarau (n=326)	Basel (n=75)	Bern (n=28)	Genf (n=20)	Lausanne (n=38)	Lugano (n=114)	St. Gallen (n=51)	Zürich (n=310)
männlich	78,5 % (593/755)	77,9 % (254/326)	77,3 % (58/75)	60,7 % (17/28)	80 % (16/20)	78,9 % (30/38)	79,8 % (91/114)	74,5 % (38/51)	86,4 % (89/103)
med. Alter (J) bei Reg. (IQR)	44,8 (36,9–50)	38,4 (31–45,2)	49,5 (43,9–54,2)	46,6 (42,0–49,8)	47 (39,3–51,1)	47,7 (41,5–50,2)	48,0 (43,6–51,8)	49,2 (44,6–53,5)	46,9 (43–51,1)
jemals i.v.-Drogenkonsum	82,2 % (602/732)	74,8 % (241/322)	96,9 % (63/65)	95,7 % (22/23)	80 % (16/20)	89,5 % (34/38)	87,7 % (100/114)	93,6 % (44/47)	79,6 % (82/103)
med. Alter (J) beim erstmaligen i.v.-Drogen- konsum (IQR)	20 (18–25) (n=583)	20 (17–25) (n=229)	21 (18–24) (n=56)	24 (20–34) (n=22)	21,5 (19,5–26,5) (n=16)	22 (18–28) (n=34)	20 (17–23,5) (n=100)	21 (18–30) (n=44)	20 (18–26) (n=82)
med. Zeit (J) zwischen erst- maligem i.v.-Drogenkonsum und Reg. (IQR)	23 (13–29) (n=583)	16 (7–25) (n=229)	27 (20–31,5) (n=56)	21 (12–28) (n=22)	25,5 (15–33) (n=16)	23,5 (15–26) (n=34)	27,5 (21–34) (n=100)	25 (19–30) (n=44)	25 (20–29) (n=82)
jemals intranasaler Drogenkonsum	89,5 % (649/725)	88,5 % (284/321)	96,6 % (57/59)	73,9 % (17/23)	85 % (17/20)	71,1 % (27/38)	94,7 % (108/114)	93,6 % (44/47)	92,2 % (95/103)
HIV-positiv	14,2 % (106/747)	6,2 % (20/322)	9,3 % (7/75)	16 % (4/25)	10 % (2/20)	36,8 % (14/38)	4,4 % (5/114)	76 % (38/50)	15,5 % (16/103)
jemals HIV-Therapie	99,0 % (104/105)	100 % (20/20)	100 % (7/7)	100 % (4/4)	100 % (2/2)	100 % (14/14)	75 % (3/4)	100 % (38/38)	100 % (16/16)
HCV-AK-positiv	66,7 % (498/747)	46,3 % (149/322)	85,3 % (64/75)	92 % (23/25)	60 % (12/20)	86,8 % (33/38)	83,3 % (95/114)	92 % (46/50)	73,8 % (76/103)
jemals chron. Hep. C (wenn getestet)	88,2 % (392/444)	81,4 % (92/113)	92,2 % (59/64)	86,4 % (19/22)	91,7 % (11/12)	100 % (33/33)	85,1 % (80/94)	84,1 % (37/44)	98,4 % (61/62)
jemals HCV-Therapie wegen chron. Hepatitis C	58,4 % (229/392)	46,7 % (43/92)	76,3 % (45/59)	31,6 % (6/19)	54,5 % (6/11)	45,5 % (15/33)	72,5 % (58/80)	43,2 % (16/37)	65,6 % (40/61)

med. = mediane(s), IQR = Interquartile range, i.v. = intravenös, Reg. = Registrierung, HIV = Human Immunodeficiency Virus, HCV = Hepatitis-C-Virus, AK = Antikörper

**STABIL
IST DAS
ZIEL**



Im Vergleich zu Methadon:

- 📍 signifikant weniger Heroin-Craving¹
- 📍 reduzierte Belastung durch psychische Beschwerden²
- 📍 keine Metabolisierung über CYP450³
- 📍 signifikant weniger Schwitzen⁴
- 📍 keine QT-Zeit-Verlängerung⁴

¹ Falcató L et al. J Clin Psychopharmacol 2015; 35(2): 150-157 ² Verthein U et al. Eur Addict Res 2015; 21(2): 97-104 ³ Trescot AM et al. Pain Physician 2008; 11(2 Suppl): S133-S153 ⁴ Hämig R et al. J Subst Abuse Treat 2014; 47(4): 275-281

Ärzte müssen bei der Einstellung auf und während der Behandlung mit SUBSTITOL® eine umfassende Risiko-/Nutzenabwägung durchführen, um u. a. das Risiko einer Fehldosierung zu minimieren. Ein ganzheitliches Therapiekonzept (u. a. evidenzbasierte Behandlung und psychosoziale Betreuung) ist erforderlich.

Substitol® 30/60/100/200 mg Hartkapseln, retardiert. Wirkstoff: Morphinsulfat. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Substitol® 30/60/100/200 mg Hartkapseln, retardiert: Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Hartkapsel, retardiert enthält 30/60/100/200 mg Morphinsulfat (Ph.Eur.) entsprechend 22,8/45,1/75,2/150,4 mg Morphin. **Sonstige Bestandteile:** hydriertes Pflanzenöl, Macrogol 6000, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.], Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Schellack, Propylenglykol, Titandioxid (E 171), Eisenoxid (II, III)-oxid (E 172), zusätzlich: -30 mg: Indigocarmin (E 132), -60 mg: Indigocarmin (E 132), Eisenoxidhydrat (E 172), Eisenoxid (III)-oxid (E 172), -100 mg: Erythrosin (E 127), Eisenoxid (III)-oxid (E 172), -200 mg: Eisenoxid (II)-oxid (E 172), Eisenoxid (III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Zur oralen Substitutionsbehandlung von Erwachsenen mit Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer und umfassender psychosozialer Maßnahmen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Morphin oder einen der sonstigen Bestandteile, Ileus, akutes Abdomen. **Nebenwirkungen:** Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH); Leitsymptom: Hyponatriämie, Appetitabnahme bis zum Appetitverlust, Morphin zeigt vielfältige psychische Nebenwirkungen, die hinsichtlich Stärke und Art individuell unterschiedlich (je nach Persönlichkeit und Behandlungsdauer) in Erscheinung treten, Stimmungsänderungen, meist Euphorie aber auch Dysphorie, Veränderungen der Aktiviertheit (meist verminderte Aktivität, aber auch Hyperaktivität oder Agitiertheit), Schlaflosigkeit, Denkstörungen, Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen), Verwirrheitszustände, verminderte Libido, Abhängigkeit, Angst, Reizbarkeit, „Drogenhunger“, Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen, Konvulsionen, Tremor, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Benommenheit, Sedierung (dosisabhängig), Synkope, Parästhesien, Hyperalgesie oder Allodynie, Restless Legs Syndrom, Miosis, verschwommenes Sehen, Doppelsehen, Nystagmus, Mydriasis, Vertigo, Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen, Herzversagen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg, Hitzegefühl, Bronchospasmen, Dyspnoe, Husten vermindert, Atemdepression (dosisabhängig), nicht-kardiogen bedingte Lungenödeme nach rascher Dosissteigerung, Obstipation (bei Dauerbehandlung), Erbrechen (besonders zu Beginn der Behandlung), Dyspepsie, Erhöhung der Pankreasenzyme bzw. Pankreatitis, Darmverschluss, Abdominalschmerz, Zahnerkrankungen, wobei jedoch ein ursächlicher Zusammenhang zur Morphin-Behandlung nicht hergestellt werden kann, Übelkeit, Mundtrockenheit (beides dosisabhängig), Diarrhö, Bauchkolik, Gallenkoliken, Erhöhung leberspezifischer Enzyme, Hyperhidrosis, Urticaria, Pruritus, andere Hautausschläge (z. B. Exantheme), Muskelspasmen, Muskelrigidität, Harnretention, Nierenkoliken, Erektionsstörungen, Amenorrhoe, Unwohlsein, Asthenie, Ermüdung, Schüttelfrost, periphere Ödeme, körperliche Abhängigkeit mit Arzneimittelentzugssyndrom, Toleranzentwicklung, Körperschmerzen, grippeähnliche Symptome, Arzneimittelentzugssyndrom bei Neugeborenen. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Mundipharma GmbH, 60549 Frankfurt am Main.**

10-18

In Basel sind 89 % (16/18) der Drogensubstitutionspatienten einer Praxis, 5 % (10/196) eines Methadon-Programms und 18 % (28/154) eines Heroin-Programms in die SAMMSU-Kohorte eingeschlossen. Die HCV-Antikörper-Prävalenz an den drei Standorten beträgt 100 % (18/18), geschätzt 67 % (100/150) und geschätzt 69 % (90/130).

In Bern sind 14 % (28/195) der KODA-Patienten (Heroin-Programm) in die SAMMSU-Kohorte eingeschlossen. 84 % (163/195) sind HCV-Antikörper-positiv.

In Lausanne nehmen 6 % (24/415) der POLADD (Policlinique d'Addictologie, Département de Psychiatrie du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV))-Patienten an der SAMMSU-Kohorte teil.

In St. Gallen sind 80 % (20/25) der Patienten des hausinternen Methadon-Programms des Infektiologischen Ambulatoriums des Kantonsspitals St. Gallen (H22), 13 % (9/69) der MSH1 (Medizinisch-soziale Hilfsstelle 1, Heroin-Programm) und 3 % (3/101) der MSH2 (Medizinisch-soziale Hilfsstelle 2, Methadon-Programm) in die SAMMSU-Kohorte eingeschlossen. Die HCV-Antikörper-Prävalenz an den beiden erstgenannten Standorten ist 95 % (21/22) bzw. 55 % (38/69).

In Zürich nehmen 11 % (103/917) der Arud (Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen)-Patienten (Heroinprogramm) an der SAMMSU-Kohorte teil. Die HCV-Antikörper-Prävalenz an den beiden Standorten Zürich (n=828) und Horgen (n= 89) war 57 % (340/600) bzw. 51 % (36/70).

Vergleicht man mit den Baseline-Charakteristika der SAMMSU-Patienten aus den einzelnen Zentren (► Tab. 1), fällt auf, dass HCV-Antikörper-Positive in der SAMMSU-Kohorte überrepräsentiert sind. Zudem ist für ca. 20–25 % der Patienten der Ursprungspopulation der HCV-Serostatus noch unbekannt.

3.3 Charakterisierung der Versorgungssettings

Institutionen mit heroingestützter Behandlung bieten eine bis 2x tägliche Abgabe an. In den Subzentren ohne Heroinsubstitution findet die Abgabe in der Regel nur von Montag bis Freitag statt. Die Anzahl betreuter Substitutionspatienten reicht von 25 bis 828 und die jährliche Fluktuation von 5 % bis 33 %.

HCV- und HIV-Antikörper-Schnelltests werden nicht in allen Subzentren routinemäßig eingesetzt. Die kapilläre HCV-RNA-Bestimmung mittels Dried Blood Spot (DBS) war am 1.5.2018 lediglich in einem Zentrum (POLADD, Lausanne) etabliert. Nur wenige Subzentren verfügen über ein Sonographie-Gerät. Demgegenüber sind Fibroscan-Geräte verbreiteter. Zum Teil werden mobile Fibroscan-Geräte an 2–4-mal pro Jahr stattfindenden Aktionstagen, die übli-

cherweise von einem Infektiologen und einer Pflegenden bestritten werden, mitgebracht. In einem Subzentrum (HAG) wird im Rahmen solcher Aktionstage auch die kapilläre HCV-RNA-Messung mit dem GeneXpert® angeboten.

Weniger als die Hälfte der Subzentren hatte am 1.5.2018 die Möglichkeit zur HCV-Therapie-Verschreibung vor Ort. Die Mehrheit der Subzentren war somit auf eine Überweisung der Patienten zu einem HCV-Therapie-Verschreiber angewiesen, was mit einem nicht unerheblichen Risiko des „Nichterscheines“ einhergeht.

3.4 „Treatment as Prevention“ bei HIV

Eine einmal begonnene HIV-Therapie wird in der Regel lebenslang weitergeführt. Entsprechend standen zum Zeitpunkt der Registrierung 95,4 % (104/109) der HIV-Patienten unter HIV-Therapie (Datenbankversion: 1.10.2018). Die HIV-RNA-Prävalenz (definiert als HIV-RNA \geq 50 cop/ml) betrug unter den HIV-Positiven am 1.5.2017 6,9 % (7/101) und am 1.5.2018 6,4 % (7/109). Bezogen auf alle am jeweiligen Stichtag Registrierten (d. h. alle HIV-Positiven und alle HIV-Negativen) lag die HIV-RNA-Prävalenz am 1.5.2017 bei 1,1 % (7/623; 95 % Konfidenzintervall (CI): 0,5 %–2,3 %) und am 1.5.2018 bei 0,9 % (7/755; 95 % CI: 0,4 %–1,9 %).

Noch bis ins Jahr 2002/2003 wurden jährlich bis zu 8 Patienten neu mit HIV diagnostiziert. Seit 2010 werden nur noch sehr vereinzelt HIV-Erstdiagnosen gestellt (2 innerhalb der letzten 8 Jahre).

Demgegenüber sind in der SAMMSU-Kohorte bis ins Jahr 2015 jährlich über 20 HCV-Erstdiagnosen dokumentiert. Seit 2016 ist auch die Anzahl HCV-Erstdiagnosen/Jahr rückläufig (► Abb. 1).

3.5 Verzögerung von HCV-Diagnose und -Therapie

Zwischen dem ersten i.v.-Drogenkonsum (Surrogat für Zeitpunkt der HCV-Infektion) und der HCV-Erstdiagnose (HCV-Antikörper-Positivität) vergingen im Median 10 (interquartile range (IQR): 4–18) Jahre (n=461). Zwischen der HCV-Erstdiagnose und der ersten dokumentierten positiven HCV-RNA dauerte es weitere 5,5 (IQR: 0,4–13,3) Jahre (n=371) sowie zwischen der ersten positiven HCV-RNA und der ersten HCV-Therapie nochmals 1,4 (IQR: 0,2–4,6) Jahre (n=270).

Das Intervall zwischen dem ersten i.v.-Drogenkonsum und der ersten HCV-Therapie betrug im Median 23 (IQR: 13–29) Jahre (n=297). Dies entspricht der Zeit, in der die Patienten ansteckend sind und eine Zirrhose oder extrahepatische Manifestationen entwickeln können.

Seit 2017 können alle Patienten unabhängig vom Leberfibrosegrad behandelt werden, was den deutlichen Anstieg erstmals HCV-Therapierter 2017 erklärt (► Abb. 2).

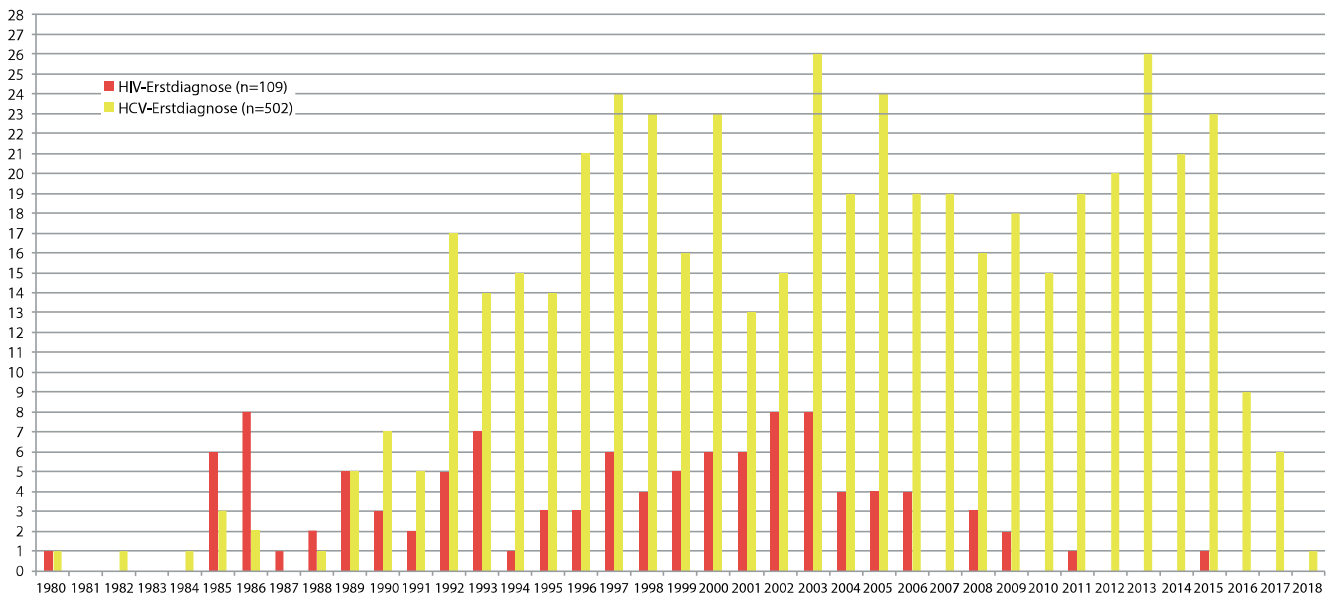


Abbildung 1: Anzahl HIV- und HCV-Erstdiagnosen pro Kalenderjahr (Angaben bei Registrierung, Stand: 1.10.2018, n=797)
 HIV = Human Immunodeficiency Virus, HCV = Hepatitis-C-Virus

3.6 Einfluss des Behandlungszeitpunkts auf die Dauer der Infektiosität

Wird erst bei etablierter Zirrhose (F4) behandelt, sind die Patienten im Median 29 (IQR: 22–33) Jahre ansteckend. Wird bereits früher, d. h. im F0-3-Stadium behandelt, beträgt die Zeit, in der die Patienten ansteckend sind, im Median 26 (IQR: 18–31) Jahre ($p=0,037$) (► Abb. 3).

Bei HCV-Ersttherapie in 2018 war die mediane Zeit, in der die Patienten ansteckend waren, kürzer als bei HCV-Ersttherapie in 2017 (24,5 (IQR: 13–29) Jahre ($n=30$) versus 28 (IQR: 20–32) Jahre ($n=63$), $p=0,089$).

In den letzten Jahren hat der Anteil Patienten, welcher bei Ersttherapie bereits eine Zirrhose (F4) aufweist, abgenommen und der Anteil Patienten, welcher bei Ersttherapie noch keine oder nur eine milde Leberfibrose (F0-1) hat, zugenommen (► Abb. 4).

3.7 HCV-Treatment-Uptake im Zeitalter der IFN-freien DAA-Therapien

Bis und mit 2012 wurde ausschließlich IFN-basiert und ab 2016 ausschließlich IFN-frei behandelt. In den Jahren 2013–2015 gab es sowohl IFN-basierte als auch IFN-freie

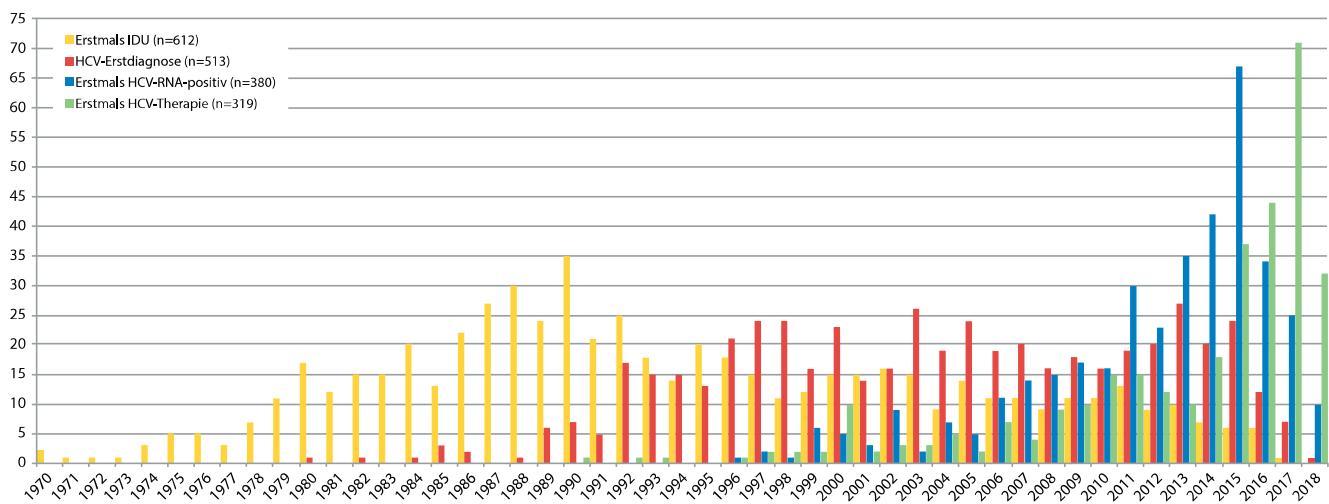


Abbildung 2: Anzahl Patienten mit erstmals IDU, HCV-Erstdiagnose, erstmals HCV-RNA-positiv und erstmals HCV-Therapie pro Kalenderjahr
 IDU = intravenous drug use, HCV = Hepatitis-C-Virus, RNA = Ribonucleic acid

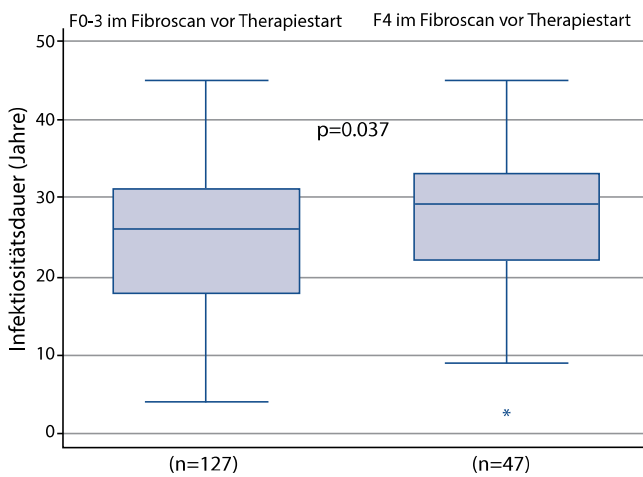


Abbildung 3: Infektiositätsdauer in Abhängigkeit vom Fibrosestadium bei HCV-Ersttherapie (Fibroscan-Messung vor Ersttherapie und Jahr des ersten i.v.-Drogenkonsums bekannt (n=174, Startjahr HCV-Therapie: 2010–2018))
 HCV = Hepatitis-C-Virus; F0-1 (keine bzw. milde Fibrose): ≤ 7,0 kPa; F2 (signifikante Fibrose): > 7,0 kPa und ≤ 9,5 kPa; F3 (schwere Fibrose): > 9,5 kPa und ≤ 12,5 kPa; F4 (Zirrhose): > 12,5 kPa

HCV-Therapien. Im Zeitalter der IFN-basierten Therapien wurden maximal 18 Patienten pro Jahr behandelt. Bereits im 2015 und 2016 wurden 48 bzw. 54 Patienten pro Jahr behandelt (entsprechend einer Verdreifachung). Im Jahr 2017 wurde eine 4- bis 5-fache Patientenzahl, nämlich 84 Patienten, behandelt (► Abb. 5).

3.8 Vorzeitiger Abbruch und Adhärenz

Im Vergleich zum Zeitalter der 24- bis 48-wöchigen IFN-basierten HCV-Therapien sank der Anteil HCV-Therapien

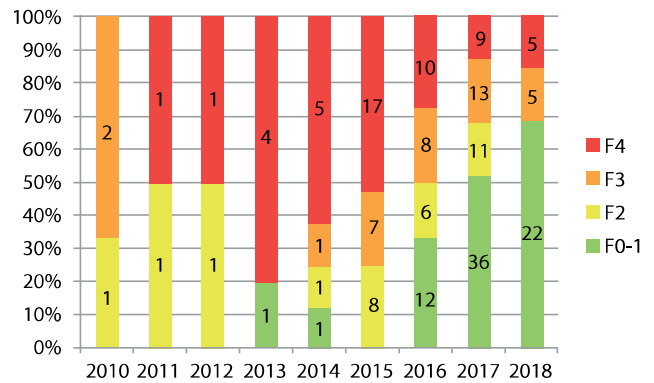


Abbildung 4: Fibrosegrad-Verteilung der HCV-Ersttherapien im jeweiligen Kalenderjahr (Fibroscan-Messung vor Ersttherapie (n=189, Startjahr HCV-Therapie: 2010–2018))
 HCV = Hepatitis-C-Virus; F0-1 (keine bzw. milde Fibrose): ≤ 7,0 kPa; F2 (signifikante Fibrose): > 7,0 kPa und ≤ 9,5 kPa; F3 (schwere Fibrose): > 9,5 kPa und ≤ 12,5 kPa; F4 (Zirrhose): > 12,5 kPa

mit vorzeitigem Abbruch (hauptsächlich toxisitätsbedingt) im Zeitalter der 8-bis 12-wöchigen IFN-freien DAA-Therapien von 18,2 % (31/170; 95 % CI: 13,2 %–24,7 %) auf 0 % (0/227; 95 % CI: 0 %–1,7 %) (p<0,001) und der Anteil mit Adhärenzproblemen von 8,8 % (15/170; 95 % CI: 5,4 %–14,1 %) auf 2,2 % (5/227; 95 % CI: 0,9 %–5,1 %) (p=0,003) (► Abb. 6).

3.9 Behandlungserfolg

Die SVR-Rate ist mit der Einführung der IFN-freien DAA-Therapien auf das 1,7-Fache gestiegen (95 % CI: 1,5–2,0), d. h. von 55,6 % (94/169; 95 % CI: 48,1 %–62,9 %) IFN-basiert auf 96,7 % (177/183; 95 % CI: 93,0 %–98,5 %) IFN-frei (p<0,001). Insbesondere bei Nichtansprechen auf

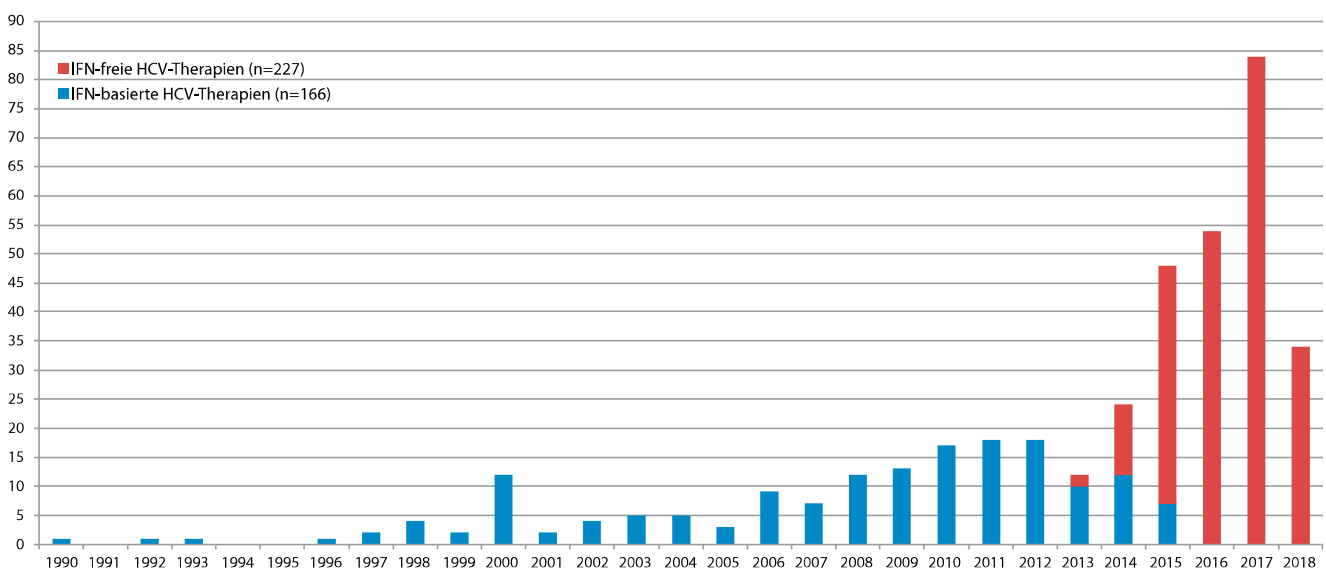


Abbildung 5: Anzahl IFN-basierte und IFN-freie HCV-Therapien pro Kalenderjahr
 IFN = Interferon, HCV = Hepatitis-C-Virus

PANGENOTYPISCH BEI HEPATITIS C

DON'T
LOOK
BACK

EINFACH
8 WOCHEN

FÜR THERAPIENAIVE PATIENTEN OHNE ZIRRHOSE¹

STARK

SCHNELL

BREIT

Bis zu
100 % Heilungsraten^{1,2}

8 Wochen^a,
1x täglich¹

Pangenotypisch:
GT1–6¹

GT=Genotyp

a 8-Wochen-Therapiedauer für therapienaive Patienten ohne Zirrhose, GT1–6.

1. Fachinformation MAVIRET, Stand November 2018.
2. Puoti M, et al. J Hepatol. 2018; 69(2): 293-300.

MAVIRET 
Glecaprevir/Pibrentasvir

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Maviret 100 mg/40 mg Filmtabletten, Bezeichnung des Arzneimittels: Maviret 100 mg/40 mg Filmtabletten. **Wirkstoffe:** Glecaprevir, Pibrentasvir. **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 100 mg Glecaprevir und 40 mg Pibrentasvir. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Copovidon (K-Wert 28), Tocofersolan, hochdisperses Siliciumdioxid, Propylenglycolmonocaprylat (Typ II), Croscarmellose-Natrium, Natriumstearylfumarat; Überzug: Hypromellose 2910 (E464), Lactose-Monohydrat, Titandioxid, Macrogol 3350, Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Maviret w. bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion angewendet. Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen s. Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. d. Wirkstoff o. sonst. Bestandteilen, Pat. m. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C). Gleichz. Anw. m. Atazanavir-enth. Arzneimitteln, Atorvastatin, Simvastatin, Dabigatranetexilat, Ethinylestradiol-halt. Arzneimitteln, starken P-gp- und CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Phenobarbital, Phenytoin und Primidon). **Nebenwirkungen:** sehr häufig: Kopfschmerzen, Fatigue; häufig: Durchfall, Übelkeit, Asthenie. **Warnhinweis:** Enthält Lactose-Monohydrat. Hinweise der Fachinformation beachten. **Verschreibungspflichtig.** Stand: November 2018. **Pharmazeut. Untern.:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland.

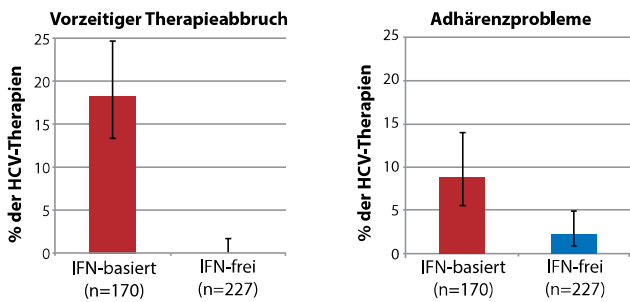


Abbildung 6: Anteil der IFN-basierten und IFN-freien HCV-Therapien mit vorzeitigem Therapieabbruch bzw. Adhärenzproblemen
IFN = Interferon, HCV = Hepatitis-C-Virus

eine IFN-basierte Erst- oder Zweittherapie war die Erfolgsrate mit den IFN-freien DAA-Therapien in der Zweit- bzw. Dritttherapie deutlich höher (96,8 % (30/31; 95 % CI: 83,8 %–99,4 %) IFN-frei versus 28,9 % (11/38; 95 % CI: 17,0 %–44,8 %) IFN-basiert ($p < 0,001$)) (► Abb. 7).

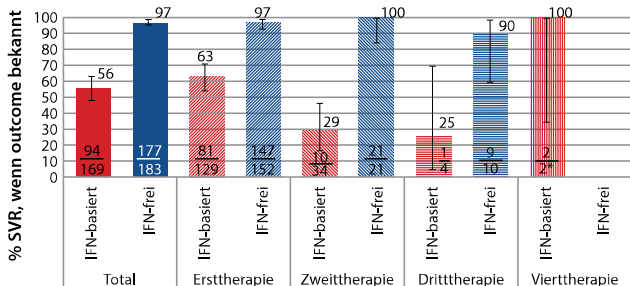


Abbildung 7: SVR nach IFN-basierter versus IFN-freier Therapie sowie in Abhängigkeit von der Anzahl Vortherapien
*einmal in Kombination mit Telaprevir und einmal in Kombination mit Sofosbuvir
SVR = Sustained Virological Response, IFN = Interferon, HCV = Hepatitis-C-Virus

Wenn gemäß Fibroscan-Untersuchung bei der Ersttherapie mit IFN-freien DAAs bereits eine Zirrhose (F4) vorlag, war die SVR-Rate mit 94,6 % (35/37; 95 % CI: 82,3 %–98,5 %) nicht signifikant schlechter als in den niedrigeren Fibrosestadien (F0-3) mit 97,9 % (93/95; 95 % CI: 92,7 %–99,4 %) ($p = 0,321$).

3.10 HCV-Treatment-Uptake und HCV-RNA-Prävalenz

Der Anteil HCV-Antikörper-Positiver sowie der Anteil HCV-Antikörper-Positiver mit jemals chronischer Hepatitis C blieb zwischen dem 1.5.2017 und dem 1.5.2018 stabil (64,9 % (387/596) bzw. 67,4 % (489/726) und 87,1 % (298/342) bzw. 86,9 % (384/442)) (Zeitpunkt: jeweils letzte Visite vor dem Stichtag). Hingegen kam es zu einem deutlichen Anstieg der Behandlungsrate bei Individuen mit jemals chronischer Hepatitis C von 55,0 % (164/298; 95 % CI: 49,4 %–60,6 %) auf 64,6 % (248/384; 95 % CI: 59,7 %–69,2 %) ($p = 0,011$).

Parallel dazu ging die HCV-RNA-Prävalenz in der letzten verfügbaren HCV-RNA-Testung pro Patient von 40,5 % (197/486; 95 % CI: 36,2 %–44,9 %) auf 27,0 % (141/523; 95 % CI: 23,2–30,8 %) zurück ($p < 0,001$). Bezogen auf alle am jeweiligen Stichtag Registrierten lag die HCV-RNA-Prävalenz am 1.5.2017 bei 31,6 % (197/623; 95 % CI: 28,1 %–35,4 %) und am 1.5.2018 bei 18,7 % (141/755; 95 % CI: 16,1 %–21,6 %) ($p < 0,001$).

Diese Entwicklung lässt sich auch gut in der Cross sectional study der einzelnen SAMMSU-Zentren sehen. Dabei geht eine stärkere Steigerung der HCV-Behandlungsrate mit einer stärkeren Reduktion der HCV-RNA-Prävalenz bei den HCV-Antikörper-Positiven einher (► Abb. 8). Drei der sechs Zentren erreichen am 1.5.2018 bereits eine HCV-Behandlungsrate von > 80 %, was mit einer Senkung der HCV-RNA-Prävalenz bei den HCV-Antikörper-Positiven auf < 20 % einhergeht. Insgesamt ist in den sechs Zentren eine Steigerung der HCV-Behandlungsrate von 55,4 % (150/271) auf 78,1 % (214/274) zu beobachten, mit einer gleichzeitigen Reduktion der HCV-RNA-Prävalenz bei den HCV-Antikörper-Positiven von 41,7 % (143/343) auf 23,7 % (83/350).

3.11 HCV-Erstdiagnoserate und -Reinfektions-Diagnoserate nach erfolgreicher Therapie

Bezüglich HCV-Erstdiagnoserate standen 553 Patienten mit einer totalen Beobachtungszeit von 7 328 Jahren für die Analyse zur Verfügung. Die mediane Beobachtungszeit war 11,7 (IQR: 5,5–20,0) Jahre, Range: 0,5–45,9 Jahre. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 1970–2018 433 HCV-Erstdiagnosen gestellt, was einer HCV-Erstdiagnoserate von 5,91 (95 % CI: 5,38–6,49) pro 100 Patientenjahre entspricht.

Bezüglich HCV-Reinfektions-Diagnoserate standen 183 Patienten mit einer totalen Beobachtungszeit von 441,0 Jahren für die Analyse zur Verfügung. Die mediane Beobachtungszeit war 1,1 (IQR: 0,4–3,1) Jahre, Range: 0,003–18,9 Jahre. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 1997–2018 16 HCV-Reinfektionsdiagnosen gestellt, was einer HCV-Reinfektionsdiagnoserate von 3,63 (95 % CI: 2,22–5,92) pro 100 Patientenjahre entspricht.

Gemäß ► Abbildung 9 werden in den letzten Jahren vermehrt Reinfektionen diagnostiziert, sowohl nach spontaner Clearance als auch nach erfolgreicher HCV-Therapie (SVR). Die Analyse der in der Cross sectional study dokumentierten acht Reinfektionen nach spontaner Clearance und 16 Reinfektionen nach SVR ergab:

1. Auch nach Reinfektion wurden Fälle von spontaner Clearance beobachtet, z. T. sogar mehrfach beim gleichen Individuum.
2. Alle bisher durchgeführten Reinfektionsbehandlungen waren erfolgreich.
3. Hauptursächlich für Reinfektionen ist unsteriler i.v.-Drogenkonsum (Daten nicht gezeigt).

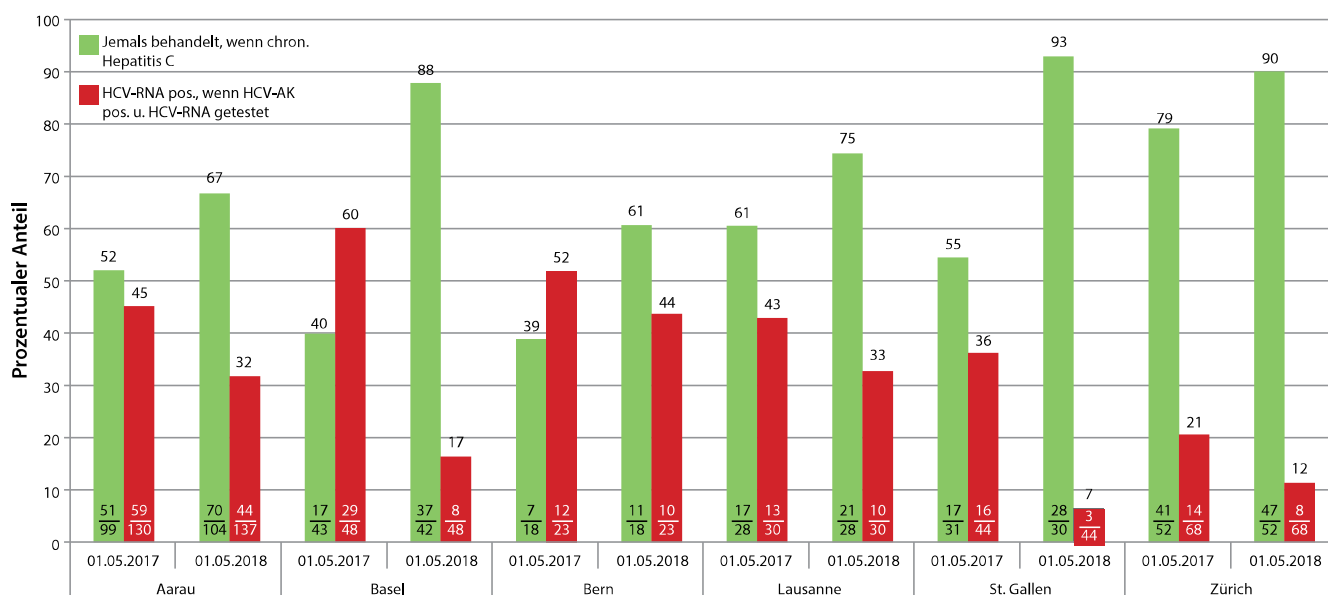


Abbildung 8: HCV-Treatment-Uptake und HCV-RNA-Prävalenz in 6 verschiedenen SAMMSU-Zentren (Cross sectional study) chronische Hepatitis C = aktuell HCV-RNA-positiv oder aktuell HCV-RNA-negativ und jemals behandelt; HCV = Hepatitis-C-Virus, RNA = ribonucleic acid, SAMMSU = Swiss Association for the Medical Management in Substance Users, AK = Antikörper

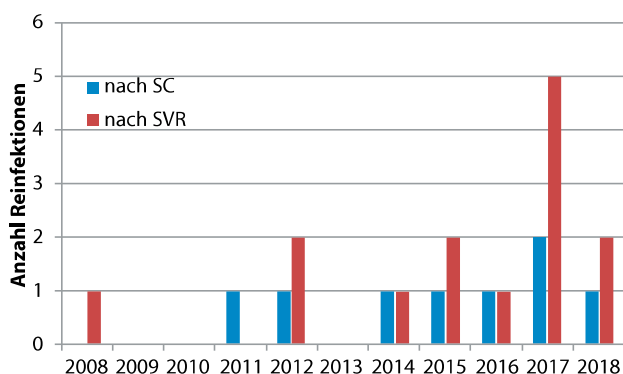


Abbildung 9: Reinfektionen nach spontaner Clearance bzw. erfolgreicher Therapie SC = spontane Clearance, SVR = Sustained Virological Response

4 Diskussion

Die vorliegende Studie in Schweizer OAT-Programmen zeigt den Nutzen einer IFN-freien HCV-Therapie mit DAA bei OAT-Patienten. Dank ihrer kürzeren Therapiedauer (8–12 versus 24–48 Wochen) und besseren Verträglichkeit kommen vorzeitige Therapieabbrüche praktisch nicht mehr vor (0 % versus 18 %), und Adhärenzprobleme sind deutlich seltener geworden (2 % versus 9 %). Die Anzahl pro Kalenderjahr behandelter Patienten konnte auf das 4- bis 5-fache gesteigert werden (maximal 18/Jahr bis und mit 2012 versus 84 in 2017). Im ersten Jahr, in dem die IFN-freien DAA-Therapien in der Schweiz unabhängig vom Leberfibrosegrad verschrieben werden durften (1.5.2017 bis 1.5.2018), stieg der Anteil Patienten mit chronischer Hepatitis C, der jemals behandelt wurde, von 55 % auf 65 %.

Bei einer Erfolgsrate von 97 % statt bisher 56 % mit den IFN-basierten Therapien resultierte daraus ein Rückgang der HCV-RNA-Prävalenz (unter den Getesteten) von 41 % auf 27 %. Zudem ist die Anzahl HCV-Erstdiagnosen pro Jahr seit 2016 rückläufig. Es werden zunehmend Patienten in früheren Fibrosestadien behandelt, was mit einer Verkürzung der Dauer der Infektiosität einhergeht.

4.1 HCV-Treatment-Uptake, Adhärenz und Therapieansprechen

Vorurteile, dass i.v.-Drogenkonsumierende bzgl. einer HCV-Therapie weniger adhärenz sind, mehr Nebenwirkungen und ein schlechteres Therapieansprechen haben, halten sich hartnäckig (Asher et al. 2016), obwohl diese bereits im Zeitalter der nebenwirkungsreicheren, länger dauernden IFN-basierten Therapien in diversen Studien widerlegt werden konnten (Backmund et al. 2001, Belfiori et al. 2009, Grebely et al. 2008, Bruggmann et al. 2008). Entsprechend wurden i.v.-Drogenkonsumierende in klinischen Studien lange Zeit ausgeschlossen und insgesamt seltener behandelt (Witteck et al. 2011), obgleich sie die Hauptquelle neuer HCV-Ansteckungen darstellen (Broers et al. 2005).

Mathematische Modelle haben gezeigt, dass neue HCV-Infektionen durch Nadel- und Spritzen-Austauschprogramme und OAT allein nicht verhindert werden können, sondern mehr i.v.-Drogenkonsumierende behandelt werden müssen (Martin et al. 2013). Inzwischen sind sie aufgrund ihres hohen Übertragungsrisikos in den European Association for the Study of the Liver (EASL)-Empfehlungen zur HCV-Therapie als prioritär zu behandelnde Gruppe aufgeführt (EASL 2018). In jüngster Zeit durften i.v.-Drogenkonsumierende

mierende auch an klinischen Studien teilnehmen, welche die Wirksamkeit einer DAA-Therapie evaluiert haben (Grebely et al. 2017). Der Nutzen einer directly-observed therapy (DOT) (Medikamenteneinnahme unter Sicht) im Rahmen der OAT-Abgabe wurde erkannt (McDermott et al. 2018).

Gemäß Daten der Schweizerischen Hepatitis-C-Kohorte (SCCS) war der Anteil chronisch HCV-Infizierter, der jemals behandelt wurde, bei den OAT-Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten signifikant niedriger als bei Patienten, die niemals i.v. Drogen konsumiert hatten (9 % versus 44 % im 2006/2007 (Prasad et al. 2007) und 37 % versus 65 % im 2010 (Witteck et al. 2011)). Erst am 1.5.2018, d. h. ein Jahr nach Fall der DAA-Limitatio, wurde bei den in SAMMSU eingeschlossenen OAT-Patienten mit 65 % die Behandlungsrate erreicht, die Nicht-i.v.-Drogenkonsumierende bereits 2010 in der Prä-DAA-Ära hatten. Allerdings konnte das WHO-Ziel einer 80 %igen Behandlungsrate nun schon in einzelnen SAMMSU-Zentren erreicht werden.

Die „C-EDGE CO-STAR“-Studie war die erste Phase-III-Studie, die eine DAA-Therapie (Elbasvir/Grazoprevir) bei OAT-Patienten mit und ohne fortgesetzten Drogenkonsum evaluiert hat. 96 % der Patienten führten die Therapie bis zum Ende durch und > 97 % der Teilnehmer hatten eine Adhärenz > 95 %. Drogenkonsum bei baseline und während der Therapie hatte keinen negativen Effekt auf die Adhärenz und den Therapieerfolg (91 % SVR in der intention-to-treat-Analyse) (Dore et al. 2016). Gemäß Daten des Deutschen Hepatitis C-Registers zur HCV-Therapie mit DAA war die Intention-to-treat-SVR bei OAT-Patienten geringer (85 % versus 91 %, $p < 0,001$). Grund dafür war jedoch ein höherer Anteil Lost-to-Follow-up zwischen Therapieende und SVR bei den OAT-Patienten (10 % versus 4 %, $p < 0,001$). Bezüglich Per-protocol-SVR gab es zwischen OAT- und Nicht-OAT-Patienten keinen Unterschied (96 % versus 95 %, $p = 0,464$) (Christensen et al. 2018). Bei den OAT-Patienten der SAMMSU-Kohorte konnten wir diese Beobachtungen bestätigen: mit IFN-freier DAA-Therapie keine vorzeitigen Therapieabbrüche, nur in 2 % Adhärenzprobleme und 97 % SVR, wenn das Outcome bekannt war.

In der SIMPLIFY-Studie wurden Patienten mit i.v.-Drogenkonsum in den letzten 6 Monaten während 12 Wochen mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelt. Die Intention-to-treat-SVR war 94 % (kein virologisches Versagen) (Grebely et al. 2018). In dieser Studie war schlechte Adhärenz, d. h. < 90 % (betrifft 32 % der Teilnehmer), mit kürzlicher oder fortgesetzter Injektion von Stimulanzien (Kokain und/oder andere Amphetamine) assoziiert. Eine schlechte Adhärenz wirkte sich jedoch nicht negativ auf die SVR-Rate aus (Cunningham et al. 2018).

4.2 Reinfektionen

Da eine spontan oder durch Therapie erfolgreich eliminierte Hepatitis C keine bleibende Immunität hinterlässt, ist bei

fortgesetztem Risikoverhalten eine Reinfektion möglich. Entsprechend sollten Risikopatienten nach einer spontan oder durch Therapie erfolgreich eliminierten Hepatitis C mindestens einmal jährlich mittels HCV-RNA gescreent werden (Bruggmann et al. 2007, Grebely et al. 2015). Der HCV-Antikörper-Test bleibt in der Regel lebenslang positiv. In einer Metaanalyse bei i.v.-Drogenkonsumierenden lag die Reinfektionsrate nach IFN-basierter Therapie insgesamt bei 2,2 (95 % CI: 0,9–6,1) pro 100 Patientenjahre und im Falle eines nach HCV-Therapie fortgesetzten i.v.-Drogenkonsums bei 6,4 (95 % CI: 2,5–16,7) pro 100 Patientenjahre (Aspinall et al. 2013). Die von uns in der SAMMSU-Kohorte im Zeitraum 1997–2018 beobachtete Reinfektionsrate nach erfolgreicher HCV-Therapie liegt mit 3,6 (95 % CI: 2,2–5,9) pro 100 Patientenjahre in diesem Bereich.

In der C-EDGE CO-STAR-Studie betrug die Reinfektionsrate nach DAA-Therapie (Elbasvir/Grazoprevir) 4,6 pro 100 Patientenjahre, wobei es bei 3 der 6 Patienten mit Reinfektion zur spontanen Clearance kam (Dore et al. 2016).

In der SAMMSU-Kohorte wurden in den letzten Jahren vermehrt Reinfektionen diagnostiziert. Zum einen dürfte das an einer in Hinblick auf die Verfügbarkeit einer gut verträglichen, wirksamen Therapie vermehrten HCV-RNA-Testung liegen. Zum anderen ist eine chronische Hepatitis C ein 100 %iger Schutz bezüglich Reinfektion, welcher nach Therapie wegfällt. Durch vermehrte Therapie nimmt der Pool der für die Infektion wieder empfänglichen Personen stark zu. Somit ist eine Zunahme von Reinfektionen das, was man in der Anfangsphase einer Steigerung der Anzahl HCV-Therapien auch gemäß Modellstudien erwarten darf. Im Verlauf, mit Rückgang der HCV-RNA-Prävalenz, werden auch die Reinfektionen wieder abnehmen, wobei eine rasche Steigerung der Anzahl HCV-Therapien entscheidend ist (Bruggmann et al. 2017).

Im Falle einer Reinfektion sollte ohne Stigma und Diskriminierung baldmöglichst erneut behandelt werden (Grebely et al. 2017), um weitere Ansteckungen zu vermeiden. Der HCV-RNA-Verlauf in den ersten 4–12 Wochen nach (Reinfektions-)Diagnose gibt einen Hinweis darauf, ob noch mit einer spontanen Clearance zu rechnen ist (Martinello et al. 2018, EACS 2018). Ein spontaner Abfall um > 2 log U/ml 4 Wochen nach Diagnose hat einen positiven prädiktiven Wert von 88 % und einen negativen prädiktiven Wert von 85 % für eine spontane Clearance (Vogel et al. 2010). Ob die Dauer der DAA-Therapie bei akuter HCV-Infektion verkürzt werden kann, wird gegenwärtig noch untersucht (Martinello et al. 2018).

4.3 Treatment-as-Prevention und dafür nötiger Abbau von Diagnose- und Therapiehemmnissen

Seitdem HIV-Patienten unabhängig von der CD4-Zellzahl antiretroviral behandelt werden, hat sich der Anteil unter Therapie stehender Patienten kontinuierlich erhöht (SHCS



L-Polamidon[®]
Lösung zur Substitution

- Spezifische Wirkung in der Reinform Levomethadon
- Gute Verträglichkeit im Vergleich zu Methadon¹
- Strukturgebende Therapie für mehr Perspektiven jenseits von Suchtzwängen

Sanofi nimmt den Druck

ICH HAB MICH WIEDERGEFUNDEN

1. Soyka M, Zingg C. Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: Clinical results from an open study. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2009; 10(3): 217–224.

L-Polamidon® Lösung zur Substitution. **Wirkst.:** Levomethadonhydrochlorid. **Zusammens.:** Arzneil. wirks. Bestandt.: 5 mg/1 ml Levomethadonhydrochlorid. **Sonst. Bestandt.:** Methyl-4-hydroxybenzoat (Paraben), Betainhydrochlorid, Glycerol 85%, gereinigtes Wasser. **Anw.-geb.:** Im Rahmen e. integrierten Behndl.-konz. i. d. Subst.-therapie bei Opiat-/Opioidabhängigk. bei Erw., welches die medizin., soziale u. psycholog. Versorgung einbezieht. Überbrückungssubstit. wie i. d. BtMVV u. Leitlinien der BAK vorgesehen. **Gegenanz.:** Überempfindl. geg. Levomethadon, Methyl-4-hydroxybenzoat (Paraben) od. eine d. sonst. Bestandt. Behndl. m. MAO-Hemmern (auch innerh. 2 Wo. nach Absetzen). Narkotika-Antagonisten od. and. Agonisten/Antagonisten während der Subst.-behandl. (Ausnahme: Behndl. e. Überdos.). **Warnhinw. u. Vorsichtsm.:** Strenge Indikationsstell. u. bes. ärztl. Überwach. bei: Schwangersch., Stillz., Bewusstseinsstör., gleichz. Anw. anderer zentral dämpf. bzw. atemdepress. AM u. Substanzen, Krankheitszuständen, bei denen Dämpfung d. Atemzentr. vermieden werden muss, erhöht. Hirndruck, Hypotonie b. Hypovolämie, Prostatahypertrophie m. Restharnbildg., Pankreatitis, Gallenwegserkrank., obstrukt. u. entzündl. Darmerkrank., Phäochromozytom, Hypothyreoidismus, moderater bis schw. Beeinträcht. d. Atemzentr. u. Atemfkt., Bradykardie, Antiarrhythmika Klasse I u. III. **Vorsicht bei:** Asthma, COPD, Cor pulmonale, erhebl. eingeschr. Atemreserve, Beeinträcht. Atemfkt., Hypoxie od. Hyperkapnie. **Außerste Vorsicht b. Anw. b. bereits vorliegendem erhöht. Hirndruck.** Nur anwend., wenn unerlässlich. **Gleichzeit. Anwgd. m. Benzodiazepinen** kann zu Sedier., Atemdepress., Koma u. Tod führen. Nur anw., wenn keine geeign. altern. Behandlungen z. Verfüg. stehen. **Gleichz. Anwgd. m. Alkohol** kann z. Sedier., Atemdepress., Koma u. Tod führen. **Drogen-, Alkohol-, u. AM-Missbrauch** währ. d. Substitutionsbeh. können zu lebensbedrohl. Zwischenfällen führen. **Regelm. Urinkontr. durchführen (Drogenbeikonsuml.).** Behndl. m. äußerster Vorsicht bei: stark gefährdeten Pat. (Suizidversuche), akuten abdominalen Krankheitszust., Pat. mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QT-Intervalls od. Elektrolytungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie/Herzrhyth.-stör. **V. Therapiebeg. nach kardialen vorerkrank. u. ungekl. Synkopen fragen.** Vor Therapiebeg., nach 2 Wo., b. Dosiserhöh. u. mind. 1 mal jährl. EKG ableiten. Kann b. längerer/wiederholter Anwgd. Sucht erzeugen. **Entzugssymptome!** **Empfehl.:** in höherem Lebensalter, b. Pat. m. Nierenerkrank., schw. chron. Lebererkrank. od. in reduz. Allgem.-zustand Dos. verringern. **B. Niereninsuffiz. m. Vors. anwenden,** da Cortisolproduktion vermind. sein kann. **Doppelt so wirks. wie Methadon-Razemat.** Einnah. durch nicht opiat-tolerante Pers. ist lebensgefährl., Tod durch Atemstillstand mögl. **Ausschließlich z. oralen Einnah. bestimmt, andernf. schw. NW mögl. Nicht anw. b. Kdr. u. Jgdl. < 18 J.** Anw. kann b. Dop.-kontr. zu pos. Ergebnissen führen, Anw. als Dop.-mittel gefährdet d. Gesundh. **Methyl-4-hydroxybenzoat** kann Überempfl.reakt., auch Spätreakt., hervorrufen. **Fertilit., Schwangersch. u. Stillz.:** AM passiert die Plazentaschranke, Anw. nur b. strenger Indikationsstell. u. ärztl. Überwachung. **AM tritt in die Muttermilch über, bei Substitution m. Levomethadon ist i. A. v. Stillen abzuraten.** **Nebenw.:** Zu Beginn häufig Opiat-Entzugssympt. **Stoffwechsel-, Ernährungsstör.:** Gelegentl. bis häufig Appetitlosigk. **Psyche:** Gelegentl. bis häufig Euphorie u. Dysphorie. **Nervensyst.:** Gelegentl. bis häufig Benommenh., Sedation, Verwirrth., Desorientierth., Kopfschm., Schlaflosigk., Unruhe. **Augen:** Gelegentl. bis häufig Sehstör. **Herz:** Gelegentl. bis häufig Herzklopfen, Bradykardie. Sehr selten bis selten Herzrhythmusstör., Herzstillstand. **Atemwege, Brustraum, Mediastinum:** Gelegentl. bis häufig Atemdepress. Sehr selt. bis selt. Atemstillstand. **Gefäße:** Sehr selten bis selten orthostatische Hypotonie, Einschränkung d. Kreislauffkt., Schock, Hämorrhagie. **Atemw./Brustr./Mediat.:** Gelegentl. bis häufig Atemdepression. **Sehr selt. bis selt. Atemstillstand. GI:** Gelegentl. bis häufig Erbrechen., Nausea, Mundtrockenh., Verstopf. **Leber/Galle:** Gelegentl. bis häufig Gallenwegskrämpfe. **Haut, Unterhautzellgew.:** Gelegentl. bis häufig Nesselfieber u. and. Hautausschläge, Juckreiz. **Niere, Harnwege:** Gelegentl. bis häufig vermind. Harnmenge, Blasenentl.-stör. **Geschlechtsorg. u. Brustdrüse:** Gelegentl. bis häufig eingeschr. Libido u./od. Potenz. **Allgemein:** Gelegentl. bis häufig Schweißausbr., Mattigkeit, Schwächeanf., Ödeme. Sehr selten bis selten Flush. **Verschreibungspflichtig. BTM. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main. Stand:** August 2017 (SADE.POAN.17.10.3132)

SANOFI

2017). In unserem Setting betrug er 95 %, wobei bei mehr als 93 % keine HIV-RNA nachweisbar war, was mit „nicht ansteckend“ gleichzusetzen ist (Saag et al. 2018). Die damit einhergehende HIV-RNA-Prävalenz-Senkung hat dazu geführt, dass HIV-Übertragungen durch i.v.-Drogenkonsum sehr selten geworden sind.

Um eine HCV-RNA-Prävalenz-Senkung zu erreichen, ist eine deutliche Steigerung der Behandlungsrate nötig (Bruggmann et al. 2017, Béguelin et al. 2018). Gemäß WHO sollten, um die HCV-Elimination bis ins Jahr 2030 zu erreichen, 80 % der Patienten mit chronischer Hepatitis C behandelt werden (WHO 2016). Die in der Schweiz bis 2017 bestehende Beschränkung der Krankenkassenvergütung auf höhere Fibrosestadien (\geq F2) schloss etwa zwei Drittel der Betroffenen von der HCV-Therapie aus (Bregenzler et al. 2017), was dem Ziel der Elimination entgegenstand. Jedoch bestehen auch nach Wegfall dieser Limitation weiterhin Diagnose- und Therapiehemmnisse, die es zu beheben gilt.

Minimal-invasive Point-of-Care-Tests, welche mit wenigen Tropfen Kapillarblut vom Finger innert 20 bzw. 60 min den HCV-Antikörper- bzw. HCV-RNA-Status liefern, verbessern insbesondere bei Patienten mit schlechten Venenverhältnissen nach langjährigem i.v.-Drogenkonsum die Akzeptanz eines Screenings bzw. Therapie-Monitorings und die Linkage-to-Care (Bregenzler et al. 2017). Werden die Patienten zur HCV-Therapie einem Infektiologen oder Gastroenterologen zugewiesen, erscheinen sie häufig nicht. Entsprechend sollte die HCV-Therapie am Ort der Opioidsubstitution angeboten und die Verschreiber-Limitation hinterfragt werden. In Australien werden mittlerweile 40 % der DAA-Therapien durch Hausärzte verschrieben, wobei Sofosbuvir/Velpatasvir mit 64 % das dominierende Regime ist (Glecaprevir/Pibrentasvir bislang nicht verfügbar) (The Kirby Institute 2018). Werden Patienten in frühen Fibrosestadien behandelt, ist im Anschluss an die HCV-Therapie kein hepatozelluläres Karzinom (HCC)/Ösophagusvarizen-Screening in einem tertiären Versorgungszentrum nötig. Das jährliche HCV-RNA-Screening bzgl. Reinfektion kann problemlos beim Hausarzt erfolgen.

In 2019 wird das Bundesamt für Gesundheit (BAG) Richtlinien zur Prävention, Testung und Behandlung der Hepatitis C bei Drogenkonsumierenden publizieren, was opioidsubstituierende Ärzte für das Thema sensibilisieren sollte.

4.4 Limitationen

Für die Datenanalyse wurde ein Auszug aus der SAMMSU-Kohorten-Datenbank vom 1.10.2018 verwendet. Entsprechend sind die Zahlen für das Jahr 2018 noch unvollständig. Hinzu kommt, dass die Datenerfassung aufgrund des nur einmal jährlichen Follow-ups verzögert ist. Die Daten der Querschnittsstudie dürften die Situation am 1.5.2018 zuverlässiger widerspiegeln. Allerdings nahmen daran nur 6 der 8 SAMMSU-Zentren teil.

Während der HCV-Serostatus für 99 % der SAMMSU-Kohorten-Patienten bekannt ist, war er in der Ursprungspopulation (Opioidsubstitutionszentren, aus denen die SAMMSU-Patienten rekrutiert wurden) bei ca. 20–25 % der Patienten unbekannt. HCV-Antikörper-Positive sind in der SAMMSU-Kohorte ebenso überrepräsentiert wie HCV-RNA-Positive. Üblicherweise beträgt die spontane Clearance-Rate nach HCV-Neuinfektion ca. 25 % (Grebely et al. 2014). Mit 88 % liegt der Anteil HCV-Antikörper-Positiver mit jemals chronischer Hepatitis C in der SAMMSU-Kohorte deutlich über den zu erwartenden ca. 75 %.

Im 2016 war die Hauptsprache der Schweizer Wohnbevölkerung in 63 % deutsch, in 23 % französisch, in 8 % italienisch und in 0,5 % rätoromanisch (BfS 2018). Die rätoromanische Sprachregion ist in der SAMMSU-Kohorte bislang nicht vertreten, die französischsprachige Region ist mit 8 % unter- und die deutsch- und italienischsprachigen Regionen sind mit 77 % bzw. 15 % überrepräsentiert.

Die Behandlungsrate (Treatment-Uptake) widerspiegelt lediglich den Anteil Patienten mit chronischer Hepatitis C, der jemals behandelt wurde. Im Zeitalter der IFN-basierten HCV-Therapien mit einer Erfolgsquote von 40–80 % war Behandlungsaufnahme nicht gleichzusetzen mit Behandlungserfolg. Eine erneute Therapie nach Therapieversagen oder Reinfektion führt zu keiner Erhöhung der Behandlungsrate.

Ein Großteil der HCV-Therapien wurde erst in den letzten 2–3 Jahren begonnen. Der Therapieerfolg kann erst 6 Monate nach Therapiebeginn beurteilt werden. Entsprechend ist die Beobachtungszeit nach erfolgreicher HCV-Therapie insbesondere hinsichtlich Reinfektion noch sehr kurz.

Dass in den letzten Jahren vermehrt Reinfektionen diagnostiziert wurden, dürfte teilweise Ausdruck eines „detection bias“ sein, weil in Hinblick auf die Verfügbarkeit einer gut verträglichen, wirksamen Therapie vermehrt HCV-RNA-Bestimmungen erfolgen.

Denkbar ist auch, dass nach spontaner Clearance weniger häufig als nach SVR weitere HCV-RNA-Tests durchgeführt werden und somit wiederholte Reinfektionen mit jeweils erneuter spontaner Clearance undiagnostiziert bleiben.

4.5 Schlussfolgerung

Frühzeitige Diagnose und Therapie der chronischen Hepatitis C verkürzt die Dauer der Infektiosität – auch bei Reinfektionen. Dies erfordert ein regelmäßiges Screening, insbesondere bei fortgesetztem i.v.-Drogenkonsum, und einen niederschweligen, raschen Zugang zur HCV-Therapie.

Bei nahezu 100 % Therapieerfolg hängt das Ausmaß der HCV-RNA-Prävalenz-Senkung im Wesentlichen von der Behandlungsrate ab, welche durch Ausweitung der Verschrei-

bungsberechtigung (z. B. auf Hausärzte) und Maßnahmen zur Verbesserung der Linkage-to-care (z. B. Point-of-Care-Tests, HCV-Therapie am Ort der Opioidsubstitution) erhöht werden kann.

Acknowledgement

SAMMSU wurde finanziell unterstützt von Infodrog (im Namen des Bundesamtes für Gesundheit (BAG)), Pharmafirmen (BMS, AbbVie, Gilead, Merck, Roche), SSAM (Swiss Society for Addiction Medicine), SEVHep (Swiss Experts in Viral Hepatitis), Inselspital Bern, Kantonsspital St. Gallen, Kantonsspital Aarau, Arud Zentrum für Suchtmedizin, Zfs Zentrum für Suchtmedizin Basel, Universitätsspital Zürich.

Interessenkonflikte

Philip Bruggmann erhielt Projekt-, Studien- und Kongress-Grants sowie Referentenhonorare von AbbVie, Gilead, MDS und Mundipharma.

Erika Castro erhielt finanzielle Unterstützung von Gilead (Studien-Grant/Manuskript-Ko-Autorenschaft) und wurde bzgl. Kongressteilnahme von AbbVie, MSD und Gilead unterstützt.

Alle anderen Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Manuskript

eingereicht am 4.2.2019, akzeptiert am 4.3.2019

5 Literatur

- Asher AK, Portillo CJ, Cooper BA, Dawson-Rose C, Vlahov D, Page KA (2016). Clinicians' views of hepatitis C virus treatment candidacy with direct-acting antiviral regimens for people who inject drugs. *Subst Use Misuse* 51 (9): 1218–1223
- Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, et al. (2013). Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 57 (Suppl 2): S80–89
- Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, Eichenlaub D (2001). Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 34 (1): 188–193
- Béguelin C, Suter A, Bernasconi E, et al.; Swiss HIV Cohort Study (2018). Trends in HCV treatment uptake, efficacy and impact on liver fibrosis in the Swiss HIV Cohort Study. *Liver Int* 38 (3): 424–431
- Belfiori B, Ciliegi P, Chiopera A, et al. (2009). Peginterferon plus Ribavirin for chronic hepatitis C in opiate addicts on methadone/buprenorphine maintenance therapy. *Dig Liver Dis* 41 (4): 303–307
- Breggenzer A, Conen A, Knuchel J, et al. (2017). Management of hepatitis C in decentralised versus centralised drug substitution programmes and minimally invasive point-of-care tests to close gaps in the HCV cascade. *Swiss Med Wkly* 147: w14544
- Broers B, Helbling B, François A, et al. (2005). Swiss Association for the Study of the Liver (SASL 18). Barriers to interferon- α therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol* 42: 323–328
- Bruggmann P, Broers B, Meili D (2007). Hepatitis C-Therapie bei Patienten unter Opioidsubstitution. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSMA). *Schweiz Med Forum* 7: 916–919
- Bruggmann P, Falcato L, Dober S, et al. (2008). Swiss Hepatitis C Cohort Study. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat* 15 (10): 747–752
- Bruggmann P, Blach S, Deltenre P, et al. (2017). Hepatitis C virus dynamics among intravenous drug users suggest that an annual treatment uptake above 10% would eliminate the disease by 2030. *Swiss Med Wkly* 147: w14543
- Bundesamt für Gesundheit (BAG) (2013). Substitutionsgestützte Behandlungen bei Opioidabhängigkeit. Revision Juli 2013
- Bundesamt für Gesundheit (BAG) (2018). Substitutionsgestützte Behandlungen bei Opioidabhängigkeit. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/sucht-und-gesundheit/suchtberatung-therapie/substitutions-gestuetzte-behandlung.html> (letzte Änderung: 20.08.2018)
- Bundesamt für Statistik (2018). Hauptsprache der ständigen Wohnbevölkerung 2016. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/sprachen-religionen/sprachen.html> (veröffentlicht: 28.02.2018)
- Christensen S, Buggisch P, Mauss S, et al. (2018). Direct-acting antiviral treatment of chronic HCV-infected patients on opioid substitution therapy: Still a concern in clinical practice? *Addiction* 113 (5): 868–882
- Cominetti F, Simonson T, Dubois-Arber F, Gervasoni JP, Schaub M, Monnat M (2015). Analyse der Hepatitis-C-Situation bei den drogenkonsumierenden Personen in der Schweiz. Lausanne: Institut universitaire de médecine sociale et préventive (Raisons de santé 234b); https://www.iumsp.ch/Publications/pdf/irds234b_de.pdf
- Cunningham EB, Amin J, Feld JJ, et al.; SIMPLIFY study group (2018). Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: The SIMPLIFY study. *Int J Drug Policy* 62: 14–23
- Dore GJ, Altice F, Litwin AH, et al.; C-EDGE CO-STAR Study Group (2016). Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 165 (9): 625–634
- European AIDS Clinical Society (2018). EACS Guidelines 9.1 2018. http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf
- European Association for the Study of the Liver (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (in press). <http://www.easl.eu/medias/cpg/2018/EASL%20Recommendations%20on%20Treatment%20of%20Hepatitis%20C%202018/English-report.pdf>
- Grebely J, deVlaming S, Duncan F, Viljoen M, Conway B (2008). Current approaches to HCV infection in current and former injection drug users. *J Addict Dis* 27 (2): 25–35
- Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, et al.; InC3 Study Group (2014). The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 59 (1): 109–120
- Grebely J, Robaey G, Bruggmann P, et al.; International Network for Hepatitis in Substance Users (2015). Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Int J Drug Policy* 26 (10): 1028–1038
- Grebely J, Hajarizadeh B, Dore GJ (2017). Direct-acting antiviral agents for HCV infection affecting people who inject drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14 (11): 641–651
- Grebely J, Dalgard O, Conway B, et al.; SIMPLIFY Study Group (2018). Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3 (3): 153–161
- Hickman M, De Angelis D, Vickerman P, Hutchinson S, Martin NK (2015). Hepatitis C virus treatment as prevention in people who inject drugs: testing the evidence. *Curr Opin Infect Dis* 28 (6): 576–582
- Lee R, Kottitil S, Wilson E (2017). Sofosbuvir/velpatasvir: a pangenotypic drug to simplify HCV therapy. *Hepatol Int* 11 (2): 161–170
- Marshall AD, Cunningham EB, Nielsen S, et al.; International Network on Hepatitis in Substance Users (INHSU) (2018). Restrictions for reimbursement of interferon-free direct-acting antiviral drugs for HCV infection in Europe. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3 (2): 125–133
- Martin NK, Vickerman P, Grebely J, et al. (2013). Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 58 (5): 1598–1609
- Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV (2018). Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15 (7): 412–424

- McDermott CL, Lockhart CM, Devine B (2018). Outpatient directly observed therapy for hepatitis C among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. *J Virus Erad* 4 (2): 118–122
- Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 378 (9791): 571–583
- Prasad L, Spicher VM, Zwahlen M, Rickenbach M, Helbling B, Negro F; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group (2007). Cohort Profile: The Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS). *Int J Epidemiol* 36: 731–737
- Puoti M, Foster GR, Wang S, et al. (2018). High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1–6 patients without cirrhosis. *J Hepatol* 69 (2): 293–300
- Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. (2018). Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 320 (4): 379–396
- Schoeni-Affolter F, Ledergerber B, Rickenbach M, et al.; Swiss HIV Cohort Study (2010). Cohort profile: the Swiss HIV Cohort study. *Int J Epidemiol* 39 (5): 1179–1189
- Steffen T, Blättler R, Gutzwiller F, Zwahlen M (2001). HIV and hepatitis virus infections among injecting drug users in a medically controlled heroin prescription programme. *Eur J Public Health* 11 (4): 425–430
- Swiss Hepatitis Strategy 2014–2030, October 2016/Version 3. https://www.hepatitis-schweiz.ch/files/Dokumente/PDF/2016_10-Process_paper.pdf
- Swiss HIV Cohort Study 7/2017 → about SHCS → SHCS data (fig.) → current status → Figure 15: Trends in use of antiretroviral therapy in the SHCS 1992–2016. <http://www.shcs.ch/232-current-status>
- The Kirby Institute (2018). Monitoring hepatitis C treatment uptake in Australia (Issue 9). The Kirby Institute, UNSW Sydney, Sydney, NSW, Australia, July 2018 (available online at: <https://kirby.unsw.edu.au/report/monitoring-hepatitis-c-treatment-uptake-australia-issue-9-july-2018>)
- Vogel M, Page E, Matthews G, et al. (2010). The use of Week 4 HCV-RNA after Acute HCV Infection to Predict Chronic HCV (Poster). 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2010 (CROI)
- WHO (2016). Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030 – Advocacy brief 5/2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206453/1/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf
- Witteck A, Schmid P, Hensel-Koch K, Thurnheer MC, Bruggmann P, Vernazza P; Swiss Hepatitis C and HIV Cohort Studies (2011). Management of hepatitis C virus (HCV) infection in drug substitution programs. *Swiss Med Wkly* 141: w13193
- Zahnd C, Brezzi M, Bertisch B, Giudici F, Keiser O (2017). Situationsanalyse zu Hepatitis B und C in der Schweiz (23.03.2017). <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/das-bag/publikationen/forschungsberichte/forschungsberichte-uebertragbare-krankheiten/situationsanalyse-hepatitis.html>
- Zeuzem S (2018). Treatment of Hepatitis C: State of the Art 2018. *Dtsch Med Wochenschr* 143 (24): 1784–1788