



Swiss Association for the Medical
Management in Substance Users

Hepatitis C bei Drogenkonsumierenden im Rahmen der SAMMSU-Kohorte

Abschlussbericht 2019

Dr. med. A. Bregenzer MSc, Dr. med. C. Scheidegger MPH

Im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit (BAG)

09.11.2019

Impressum

Vertragsnummer: 17.010967 / 204.0001-1620/1
Laufzeit des Projekts: Dezember 2017 – November 2019
Datenerhebungsperiode: Mai 2018 – Juli 2019
Projektleitung im BAG: Christian Schätti Zundel, Abteilung Übertragbare Krankheiten, Sektion Impfempfehlungen und Bekämpfungsmassnahmen
Korrespondenzadresse: Dr. med. C. Scheidegger
Birsigstrasse 10, 4054 Basel
Tel 061 281 36 56
Fax 061 283 94 40

Inhaltsverzeichnis

Impressum	2
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
1 Zusammenfassung	8
2 Résumé	9
3 Einleitung	10
4 Methoden	10
4.1 Datenquellen	10
4.1.1 SAMMSU-Kohorten-Datenbank.....	10
4.1.2 Querschnittserhebungen auf Patientenebene im Mai 2018 und Mai 2019	11
4.1.3 Querschnittserhebungen auf Zentrumsebene im Mai 2018 und Mai 2019	11
4.2 Definitionen	11
4.3 Time-to-event-Analysen	12
4.4 Statistik	12
4.5 Ethik	12
5 Resultate	12
5.1 Baseline-Charakteristika	12
5.1.1 Baseline-Charakteristika gesamte SAMMSU-Kohorte	12
5.1.2 Baseline-Charakteristika stratifiziert nach Zentrum.....	13
5.2 Wirksamkeit des „Treatment as Prevention“-Ansatzes	15
5.2.1 Wirksamkeit des „Treatment as Prevention“-Ansatzes betreffend HIV-Infektion	15
5.2.2 Wirksamkeit des „Treatment as Prevention“-Ansatzes betreffend HCV-Infektion ...	17
5.2.2.1 Verzögerung von Diagnose und Therapie	17
5.2.2.2 Einfluss des Behandlungszeitpunkts auf die Dauer der Infektiosität	19
5.2.2.3 HCV-Treatment-Uptake im Zeitalter der IFN-freien DAA-HCV-Therapien	19
5.2.2.4 HCV-Treatment-Uptake und HCV-RNA-Prävalenz.....	21
5.3 Behandlungserfolg einer HCV-Therapie	24
5.3.1 Anzahl HCV-Therapien mit SVR pro Jahr.....	24
5.3.2 Behandlungserfolg nach IFN-basierter versus IFN-freier HCV-Therapie	26
5.4 HCV-Neuansteckung und Reinfektion nach erfolgreicher HCV-Therapie	27
5.4.1 HCV-Erstdiagnoserate	27
5.4.2 HCV-Reinfektionsdiagnoserate nach erfolgreicher Therapie	28
5.4.3 Charakterisierung der Reinfektionen	29
5.4.4 Testhäufigkeit.....	30
5.4.4.1 HCV-Antikörper-Test-Häufigkeit bei HCV-Antikörper-Negativen.....	30
5.4.4.2 HCV-RNA-Test-Häufigkeit bei St.n. spontaner Clearance	31
5.4.4.3 HCV-RNA-Test-Häufigkeit nach erfolgreicher Therapie	31
5.5 Risikoverhalten von HCV-Antikörper-positiven und –negativen Personen	32
5.6 Adhärenz	33
5.7 Zeitpunkt der Behandlung, Behandlungserfolg und Krankheitsverlauf	34
6 Repräsentativität	35
7 Charakterisierung der Versorgungssettings	42
8 Diskussion und Empfehlungen	45
8.1 Unterschiede zwischen HCV-positiven und HCV-negativen Personen	45

8.2	Behandlungserfolg.....	45
8.3	Behandlungstreue (Adhärenz)	46
8.4	Behandlungszeitpunkt und Therapieerfolg	46
8.5	Wiederaansteckungsrisiko	47
8.6	Treatment as Prevention.....	48
8.7	Testhäufigkeit	48
8.8	Repräsentativität	49
8.9	Versorgungssettings	49
8.10	Limitationen.....	50
8.11	Ausblick	50
9	Anhang.....	52
9.1	Referenzen.....	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika gesamte SAMMSU-Kohorte	13
Tabelle 2: Baseline-Charakteristika stratifiziert nach Zentrum	14
Tabelle 3: HCV-Kaskade am 1.5.2017, 1.5.2018 und 1.5.2019 (Kohortendaten)	21
Tabelle 4: HCV-Treatment-Uptake und HCV-RNA-Prävalenz in 7 von 8 SAMMSU-Zentren (Querschnittserhebung)	22
Tabelle 5: HCV-Erstdiagnoserate in 7 von 8 SAMMSU-Zentren (Querschnittserhebung)	27
Tabelle 6: HCV-Reinfektionsdiagnoserate in 7 von 8 SAMMSU-Zentren (Querschnittserhebung)	28
Tabelle 7: HCV-Reinfektionsdiagnoserate nach erfolgreicher IFN-basierter bzw. IFN-freier Therapie	29
Tabelle 8: Patientencharakteristika bei HCV-Antikörper-positiven bzw. -negativen Patienten	32
Tabelle 9: Adhärenz und Outcome bei HCV-Ersttherapien ab 2016 (Querschnittserhebung)	33
Tabelle 10: SVR in Abhängigkeit vom Fibrosestadium	34
Tabelle 11: Reguläre Versorgungssituation in den Subzentren	43
Tabelle 12: Versorgungssituation in den Subzentren an HCV-Aktionstagen	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl HIV- und HCV-Erstdiagnosen pro Kalenderjahr.....	16
Abbildung 2: Anzahl Patienten mit erstmals IDU, HCV-Erstdiagnose, erstmals HCV-RNA-positiv und erstmals HCV-Therapie pro Kalenderjahr.....	18
Abbildung 3: Infektiositätsdauer in Abhängigkeit vom Fibrosestadium bei HCV-Ersttherapie	19
Abbildung 4: Anzahl IFN-basierte und IFN-freie HCV-Therapien pro Kalenderjahr.....	20
Abbildung 5: HCV-Treatment-Uptake und HCV-RNA-Prävalenz in 7 von 8 SAMMSU-Zentren (Querschnittserhebung)	23
Abbildung 6: Anzahl SVR nach Erst-, Zweit-, Dritt-, Viert- und Fünfttherapie pro Kalenderjahr	25
Abbildung 7: SVR nach IFN-basierter versus IFN-freier Therapie sowie in Abhängigkeit von der Anzahl Vortherapien.....	26
Abbildung 8: Zeit bis zur HCV-Erstdiagnose nach erstmaligem i.v.-Drogenkonsum	28
Abbildung 9: Zeit bis zur HCV-Reinfektionsdiagnose nach erfolgreicher IFN-basierter bzw. IFN-freier Therapie	29
Abbildung 10: Reinfektionen nach Spontaner Clearance bzw. erfolgreicher Therapie	30
Abbildung 11: Anteil der IFN-basierten und IFN-freien HCV-Therapien mit vorzeitigem Therapieabbruch bzw. Adhärenzproblemen	33
Abbildung 12: Fibrosegrad-Verteilung der HCV-Ersttherapien im jeweiligen Kalenderjahr ..	34
Abbildung 13: Anteil in SAMMSU eingeschlossene Patienten in den jeweiligen Zentren und Subzentren	36
Abbildung 14: Anteil Patienten mit bekanntem HCV-Serostatus in den jeweiligen Zentren und Subzentren.....	37
Abbildung 15: Anteil HCV-Antikörper-positive Patienten in den jeweiligen Zentren und Subzentren	38
Abbildung 16: HCV-Kaskaden der Subzentren im 2017, 2018 und 2019	39

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
BAG	Bundesamt für Gesundheit
CI	Confidence interval
DAA	Direct-acting antivirals
DOT	Directly observed therapy
ED	Erstdiagnose
F0-1	Metavir Fibrose-Score 0-1 (Keine bzw. milde Fibrose)
F2	Metavir Fibrose-Score 2 (Signifikante Fibrose)
F3	Metavir Fibrose-Score 3 (Schwere Fibrose)
F4	Metavir Fibrose-Score 4 (Zirrhose)
FUP	Follow-up
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HCV	Hepatitis C Virus
IDU	Intravenous drug use (intravenöser Drogenkonsum)
IQR	Interquartile range
i.v.	intravenös
IFN	Interferon
NSP	Nadel- und Spritzen-Austausch-Programm
OST	Opioidsubstitutionstherapie
PY	Patient years (Patientenjahre)
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SAMMSU	Swiss Association for the Medical Management in Substance Users
SC	Spontane Clearance (Spontane Elimination ohne HCV-Therapie)
St.n.	Status/Zustand nach
SVR	Sustained Virological Response (anhaltendes HCV-Therapieansprechen)

1 Zusammenfassung

Die Verringerung von vorzeitigen Todesfällen im Zusammenhang mit Sucht ist ein strategisches Ziel der Nationalen Strategie Sucht 2017 – 2024. Dazu gehört auch die Prävention und Bekämpfung von Infektionskrankheiten wie Hepatitis C. Seit Mai 2017 können intravenös Drogenkonsumierende und seit Oktober 2017 alle Patienten mit chronischer Hepatitis C unabhängig vom Leberfibrosegrad mit den Direct-acting antivirals (DAA) behandelt werden. Im März 2019 hat das BAG Richtlinien zur Prävention, Testung und Behandlung der Hepatitis C bei Drogenkonsumierenden publiziert.

Die in der seit 2014 bestehenden SAMMSU-Kohorte durchgeführte zweijährige Studie zuhanden des BAG soll den Nutzen einer medikamentösen Hepatitis C-Therapie bei Opioidsubstitutionspatienten in der Schweiz evaluieren. Dies beinhaltet Aspekte wie Therapie-Adhärenz, Behandlungserfolg, Wiederansteckungsrisiko nach erfolgreicher Therapie, Einfluss des Behandlungszeitpunkts und die Wirksamkeit des „Treatment as Prevention“-Ansatzes. In Ergänzung der einmal jährlichen routinemässigen Datenerhebung im Rahmen der SAMMSU Kohorte wurden für die vorliegende Studie Querschnitterhebungen auf Patienten- und Zentrumsebene zu den Zeitpunkten 1.5.2017, 1.5.2018 und 1.5.2019 durchgeführt (Teilnahme von sieben der acht SAMMSU-Zentren).

Vom 1.5.2017 bis 1.5.2019 ist die in SAMMSU eingeschlossene Patientenzahl von 623 auf 900 gestiegen, ohne dass sich die Baseline-Charakteristika bei Registrierung signifikant verändert haben: 80% männlich, medianes Alter 45 Jahre, 80% jemals i.v.-Drogenkonsum, 13% HIV-positiv, zwei Drittel HCV-Antikörper-positiv. Knapp 90% der HCV-Antikörper-Positiven hatten jemals eine chronische Hepatitis C und mehr als die Hälfte ist bereits einmal behandelt worden. Verglichen mit der Ursprungspopulation (in den Subzentren, aus denen die SAMMSU-Patienten rekrutiert wurden), sind v.a. HCV-Positive mit jemals chronischer Hepatitis C und bereits Behandelte in der SAMMSU-Kohorte überrepräsentiert. Zudem ist bei ca. 10-15% der Ursprungspopulation der HCV-Serostatus noch unbekannt.

96% der HIV-positiven SAMMSU-Patienten stehen unter antiretroviraler Therapie. Seit 2010 werden nur noch sehr vereinzelt HIV-Erstdiagnosen gestellt (drei in den letzten zehn Jahren). Demgegenüber sind in der SAMMSU-Kohorte bis ins Jahr 2015 jährlich über 20 HCV-Erstdiagnosen dokumentiert. Im 2017 und 2018 waren es erstmals unter 10 pro Jahr.

Nimmt man den ersten i.v.-Drogenkonsum als Surrogat für den Ansteckungszeitpunkt, wurde die HCV-Erstdiagnose erst mit einer medianen Verzögerung von 9 (IQR: 4-18) Jahren gestellt. Bis zur ersten HCV-Therapie vergingen im Median sogar 22 (IQR: 13-29) Jahre – Zeit, in der die Patienten ansteckend waren und eine Zirrhose entwickeln konnten.

Bis und mit 2012 wurde ausschliesslich IFN-basiert und ab 2016 ausschliesslich IFN-frei behandelt. Im Zeitalter der IFN-basierten Therapien wurden maximal 21 Patienten pro Jahr behandelt. Im 2017 konnte die Anzahl behandelter Patienten auf das Fünffache (102 Patienten) gesteigert werden. Der Anteil Patienten, welche bei Ersttherapie lediglich ein F0- oder F1-Stadium (keine bzw. milde Fibrose) aufweist, hat sich zwischen 2015 und 2018 von 0% auf 61% erhöht. Eine Therapie in früheren Fibrosestadien geht mit einer Verkürzung der Dauer der Infektiosität einher.

Der Anteil Patienten mit chronischer Hepatitis C, der jemals behandelt wurde, stieg vom 1.5.2017 bis zum 1.5.2019 von 62% auf 80% an. Parallel dazu ging die HCV-RNA-Prävalenz bei den HCV-Antikörper-Positiven von 36% auf 19% zurück. Die SVR-Rate ist mit der Einführung der IFN-freien Therapie auf das 1.7-fache gestiegen, d.h. von 57% (112/198) auf 97% (261/268). Auch bei vorgängigem Nichtansprechen auf eine IFN-basierte Therapie oder bereits etablierter Leberzirrhose wurde mit den IFN-freien DAA-Therapien eine Erfolgsquote von $\geq 97\%$ beobachtet.

Im Vergleich zum Zeitalter der 24-48-wöchigen IFN-basierten HCV-Therapie sank der Anteil HCV-Therapien mit vorzeitigem Abbruch (hauptsächlich Toxizitätsbedingt) im Zeitalter der 8-12-wöchigen IFN-freien DAA-Therapien von 17% auf 1% und der Anteil mit Adhärenzproblemen von 9% auf 2%.

Die HCV-Erstdiagnoserate betrug 5.9 pro 100 Patientenjahre (Beobachtungszeitraum: 1970-2019) und die HCV-Reinfektionsdiagnoserate nach erfolgreicher Therapie 2.7 pro 100 Patientenjahre (Beobachtungszeitraum: 1988-2019), wobei letztere bei einer medianen Beobachtungszeit von nur 1.1 Jahren und insgesamt nur 20 HCV-Reinfektionsdiagnosen als preliminäres Resultat einzustufen ist.

2 Résumé

La réduction des décès liés à la consommation de drogues est un objectif de la Stratégie Nationale Addictions 2017-2024. Cela inclut la prévention et la lutte contre les maladies infectieuses transmissibles telles que l'hépatite C. Depuis mai 2017, tous les usagers de drogue par voie intraveineuse atteints d'hépatite C chronique et depuis octobre 2017 tous les patients ayant cette infection peuvent être traités avec les antiviraux d'action directe, indépendamment du degré de la fibrose hépatique. En mars 2019, l'OFSP a publié des directives pour la prévention, le dépistage et le traitement de l'hépatite C chez les usagers de drogue.

Cette étude utilise les données sur deux années consécutives de la cohorte SAMMSU (existant depuis 2014). Elle a comme objectif l'évaluation du bénéfice d'un traitement médicamenteux d'une hépatite C chronique parmi les patients substitués aux opiacés en Suisse. Cela inclut les aspects tels que l'adhérence au traitement, le succès thérapeutique, le risque de réinfection après traitement réussi, l'influence du moment du traitement (par rapport au stade de la fibrose), ainsi que l'efficacité d'une approche « treatment as prevention ». Pour cette étude, afin d'améliorer la qualité des données, la collection annuelle de données habituelles dans le cadre de la cohorte SAMMSU a été complétée par des recensements transversaux pour les patients ainsi que pour les centres les 1.5.2017, 1.5.2018 et 1.5.2019 (sept parmi les huit centres SAMMSU ont participé à cette récolte d'information supplémentaire).

Le nombre de patients inclus dans la cohorte SAMMSU a augmenté de 623 à 900 entre le 1.5.2017 et le 1.5.2019, sans que cela modifie d'une manière significative les caractéristiques de base des patients : 80% sont de genre masculin, l'âge médian est de 45 ans, 80% ont utilisé des drogues par voie intraveineuse, 13% sont VIH positifs, les deux tiers positifs aux anticorps VHC. Presque 90% des patients positifs aux anticorps VHC ont eu une hépatite C chronique à un certain moment et plus de la moitié a déjà été traitée. Comparés à la population d'origine (les individus suivis dans les centres d'où les patients SAMMSU sont recrutés), les VHC positifs avec une hépatite C chronique à un certain moment et ceux déjà traités sont surreprésentés dans la cohorte SAMMSU. De plus, le statut sérologique VHC n'est pas connu pour 10-15% de la population d'origine.

96% des patients SAMMSU VIH positifs sont sous traitement antiviral. Dès 2010, seulement quelques rares nouveaux diagnostics VIH ont été posés (trois au cours des dix dernières années). Par contre, plus de 20 nouveaux diagnostics VHC ont été documentés annuellement dans la cohorte SAMMSU jusqu'en 2015. En 2017 et 2018, ce chiffre a diminué en-dessous de 10 pour la première fois durant la durée d'observation.

En utilisant la première consommation de drogue comme date substitut du moment de l'infection, le premier diagnostic VHC n'a été posé qu'après un délai médian de 9 ans (intervalle interquartile IQR 4-18 ans). En outre, 22 ans (IQR: 13-29 ans) ont passé en médiane jusqu'au premier traitement – un temps durant lequel les patients sont restés infectieux et sujets au développement d'une cirrhose hépatique.

Jusqu'en 2012 inclus, les traitements VHC se sont faits sous régime contenant de l'interféron alors que dès 2016 tous les traitements furent sans interféron. A l'ère de l'interféron, un maximum de 21 patients fut traité par année. En revanche, en 2017, ce chiffre s'accroîtra d'un facteur cinq (pour atteindre 102 patients traités). La proportion des patients présentant une fibrose hépatique F0 ou F1 (fibrose absente ou minime), a augmenté de 0% à 61% entre 2015 et 2018. Un traitement du temps de fibrose peu avancée s'accompagnera d'une diminution de la durée d'infectiosité.

La proportion de patients atteints d'hépatite C chronique traités a augmenté de 62% à 80% du 1.5.2017 au 1.5.2019. En parallèle, la prévalence de l'ARN VHC parmi les patients aux anticorps VHC positifs décroîtra de 36% à 19%. Le taux de guérison (réponse soutenue du virus VHC) s'est amélioré d'un facteur 1.7 avec l'introduction de traitements sans interféron, à savoir de 57% (112/198) à 97% (261/268). Sous traitement avec les antiviraux d'action directe, sans interféron, un taux de guérison égale ou plus de 97% peut être observé même après échec d'un traitement à base d'interféron ou encore en cas de présence de cirrhose hépatique.

Comparée à l'ère des traitements à base d'interféron d'une durée de 24 à 48 semaines, la proportion des traitements interrompus précocement (notamment dû à une toxicité médicamenteuse) a diminué de 17% à 1% durant l'ère des traitements de 8 à 12 semaines, sans interféron. De même,

il y a eu une diminution des problèmes d'adhérence au traitement, de 9% à 2%.
Le taux de nouveaux diagnostics VHC s'élève à 5.9 années-patient (durant la période d'observation 1970 à 2019) alors que le taux de réinfections VHC après traitement réussi est d'ordre de 2.7 années-patient (durant la période d'observation 1988 à 2019), bien que ce dernier doit être classé comme résultat préliminaire, dû au temps d'observation médian limité à 1.1 année ainsi que seulement 20 diagnostics de réinfection au total.

3 Einleitung

Die Verringerung von vorzeitigen Todesfällen im Zusammenhang mit Sucht ist ein strategisches Ziel der Nationalen Strategie Sucht 2017 – 2024. Dazu gehört auch die Prävention und Bekämpfung von Infektionskrankheiten wie Hepatitis C.

Eine Mehrheit der chronischen Infektionen mit dem Hepatitis C Virus (HCV) betrifft Populationen mit besonderer Exposition, speziell Personen, welche ehemals Drogen konsumiert haben oder immer noch konsumieren. In dieser Bevölkerungsgruppe wurde oder wird das HCV v.a. über die gemeinsame Verwendung von Injektionsutensilien übertragen, aber auch z.B. über Inhalationsröhrchen.

Zur Reduktion von HCV-Neu- und Wiederaansteckungen hat das Bundesamt für Gesundheit (BAG) daher bereits im Oktober 2016 entschieden, dass möglichst bei allen Personen mit chronischer Hepatitis C und Drogenkonsum eine Hepatitis C Behandlung erfolgen soll, auch im Sinne eines „Treatment as Prevention“-Ansatzes. Nach jeweiliger Reduktion der Medikamentenpreise, können seit Mai 2017 intravenös Drogenkonsumierende und seit Oktober 2017 alle Patienten mit chronischer Hepatitis C unabhängig vom Leberfibrosegrad mit den Direct-acting antivirals (DAA) behandelt werden. Zudem hat das BAG im März 2019 in Zusammenarbeit mit Infodrog und Fachleuten praxisorientierte Richtlinien zur Prävention, Testung und Behandlung der Hepatitis C bei Drogenkonsumierenden publiziert.

In dieser Studie sollten nun zentrale Fragen im Zusammenhang mit der Umsetzung dieser Massnahmen untersucht werden. Insbesondere sollte evaluiert werden, wie wirksam der „Treatment as Prevention“-Ansatz ist und wie hoch die Behandlungstreue sowie das Wiederaansteckungsrisiko nach erfolgreicher Therapie in der Population der Drogenkonsumierenden sind, inklusive Faktoren, welche diese Outcomes beeinflussen.

4 Methoden

4.1 Datenquellen

4.1.1 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 bei Registrierung in die Kohorte sowie anschliessend ca. einmal jährlich und beinhaltet alle relevanten Informationen, welche während der regulären Betreuung in der Beobachtungsperiode gesammelt wurden. Es 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 web-basiert und wurde mittels SecuTrial® erstellt.

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

4.1.2 Querschnittserhebungen auf Patientenebene im Mai 2018 und Mai 2019

Der Zeitpunkt der beiden Querschnittserhebungen wurde so gewählt, dass die Behandlungsaufnahme im 1. und 2. Jahr nach Aufhebung der DAA-Limitatio für i.v.-Drogenkonsumenten am 01. Mai 2017 beurteilt werden kann. Gleichzeitig konnten drei Punktprävalenz-Messungen hinsichtlich HCV-Antikörper- und HCV-Ribonukleinsäure (RNA)-Positivität durchgeführt werden (1.5.2017, 1.5.2018 und 1.5.2019).

4.1.3 Querschnittserhebungen auf Zentrumsebene 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 die SAMMSU-Zentren im Mai 2018 bzw. Mai 2019 einen zusätzlichen Zentrumsfragebogen.

4.2 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 potentieller Ansteckungszeitpunkt bis erste HCV-Therapie

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

4.3 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.

4.4 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 und www.openepi.com durchgeführt.

4.5 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.

5 Resultate

5.1 Baseline-Charakteristika

5.1.1 Baseline-Charakteristika gesamte SAMMSU-Kohorte

Am 1.5.2017, 1.5.2018 bzw. 1.5.2019 waren in SAMMSU 623, 757 bzw. 900 Patienten eingeschlossen. Dies entspricht einem jährlichen Zuwachs von 21.5% (134 Patienten) bzw. 18.9% (143 Patienten). Die Baseline-Charakteristika bei Registrierung in die SAMMSU-Kohorte haben sich im Verlauf nicht signifikant verändert.

Knapp 80% der Patienten sind männlich. Das mediane Alter bei Registrierung liegt bei 45 Jahren. Ca. 80% haben jemals i.v. und ca. 90% jemals intranasal Drogen konsumiert. Beim ersten i.v.-Drogenkonsum waren die Patienten im Median 20 Jahre alt. Vom ersten i.v.-Drogenkonsum bis zur Registrierung vergingen im Median 23-24 Jahre. 13% sind HIV-positiv (davon 99% jemals unter HIV-Therapie). Zwei Drittel sind HCV-Antikörper-positiv. Sofern getestet, hatten davon 87% jemals eine chronische Hepatitis C. Der Anteil Patienten, welcher bei Registrierung bereits einmal bzgl. Hepatitis C behandelt worden war, hat zwischen dem 1.5.2017 und dem 1.5.2019 von 54% auf 59% leicht zugenommen ($p=0.222$) (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika gesamte SAMMSU-Kohorte

	Reg. bis 1.5.2017 (n=623)	Reg. bis 1.5.2018 (n=757)	Reg. bis 1.5.2019 (n=900)
Männlich	78.3% (488/623)	78.2% (592/757)	77.8% (700/900)
Med. Alter (J) bei Reg. (IQR)	44.4 (36.3-49.7)	44.8 (36.8-49.9)	45.0 (37.1-50.3)
Jemals i.v.-Drogenkonsum	81.3% (494/608)	81.8% (606/741)	80.9% (715/884)
Med. Alter (J) beim erstmaligen i.v.-Drogenkonsum (IQR)	21 (18-25) (n=475)	20 (18-25) (n=587)	20 (18-25) (n=696)
Med. Zeit (J) zwischen erstmaligem i.v.-Drogenkonsum und Reg. (IQR)	23 (13-29) (n=475)	23 (13-29) (n=587)	23.5 (13-30) (n=696)
Jemals intranasaler Drogenkonsum	89.0% (534/600)	89.2% (654/733)	89.5% (784/876)
HIV-positiv	14.8% (92/621)	14.1% (106/754)	12.8% (115/897)
Jemals HIV-Therapie	98.9% (90/91)	99.0% (104/105)	99.1% (113/114)
HCV-AK-positiv	64.1% (398/621)	66.6% (502/754)	66.1% (593/897)
Jemals chron. Hep. C (wenn getestet)	88.2% (307/348)	88.1% (393/446)	87.2% (457/524)
Jemals HCV-Therapie wegen chron. Hep. C	54.4% (167/307)	58.3% (229/393)	58.9% (269/457)

5.1.2 Baseline-Charakteristika stratifiziert nach Zentrum

80.6% (725) der 900 SAMMSU-Patienten wurden in der Deutschschweiz, 6.4% (58) in der französischsprachigen Schweiz und 13.0% (117) in der italienischsprachigen Schweiz rekrutiert. Mit 40.8% hat Aarau den grössten Patientenanteil, gefolgt von Zürich (18.4%), Lugano (13%), Basel (11.9%), St. Gallen (6.2%), Lausanne (4.2%), Bern (3.2%) und Genf (2.2%). Von den insgesamt 277 Patienten, welche zwischen dem 1.5.2017 und dem 1.5.2019 neu eingeschlossen wurden, kamen jeweils 27.4% (76) aus Aarau und Basel, 24.2% (67) aus Zürich, 9.7% (27) aus Lugano, 8.3% (23) aus St. Gallen, 2.2% (6) aus Bern und 0.7% (2) aus Lausanne.

Vergleicht man die Baseline-Charakteristika der 8 verschiedenen Zentren, fällt in Bern ein grösserer Frauenanteil auf (ca. 40% versus 20-25% in den anderen Zentren). Gleichzeitig ist dort das mediane Alter beim ersten i.v.-Drogenkonsum mit 24 statt sonst 20-21 Jahren etwas höher.

Das mediane Alter bei Registrierung liegt in Aarau mit 39 Jahren etwa 10 Jahre unter dem in den übrigen Zentren. Entsprechend ist die Zeit vom ersten i.v.-Drogenkonsum bis zur Registrierung in die SAMMSU-Kohorte mit 17 Jahren auch am kürzesten, verglichen mit 19-28 Jahren in den anderen Zentren.

Der Anteil mit jemals i.v.-Drogenkonsum variiert zwischen ca. 75% (Aarau, Zürich) und ca. 95% (Basel, St. Gallen).

Die HIV-Prävalenz ist in den einzelnen Zentren sehr unterschiedlich: ≤10% in Aarau, Basel, Genf und Lugano, 12% in Zürich, 18% in Bern, 37% in Lausanne und 69% in St. Gallen. Die HCV-Antikörper-Prävalenz ist in Aarau (48%), Genf (60%) und Zürich (65%) am tiefsten. In allen anderen Zentren liegt sie zwischen 84% und 89%.

Der Anteil Patienten mit chronischer Hepatitis C, welcher zum Zeitpunkt der Registrierung bereits einmal eine Hepatitis C-Therapie hatte, reicht von 33% in Bern bis hin zu >70% in Basel, Lugano und Zürich (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Baseline-Charakteristika stratifiziert nach Zentrum

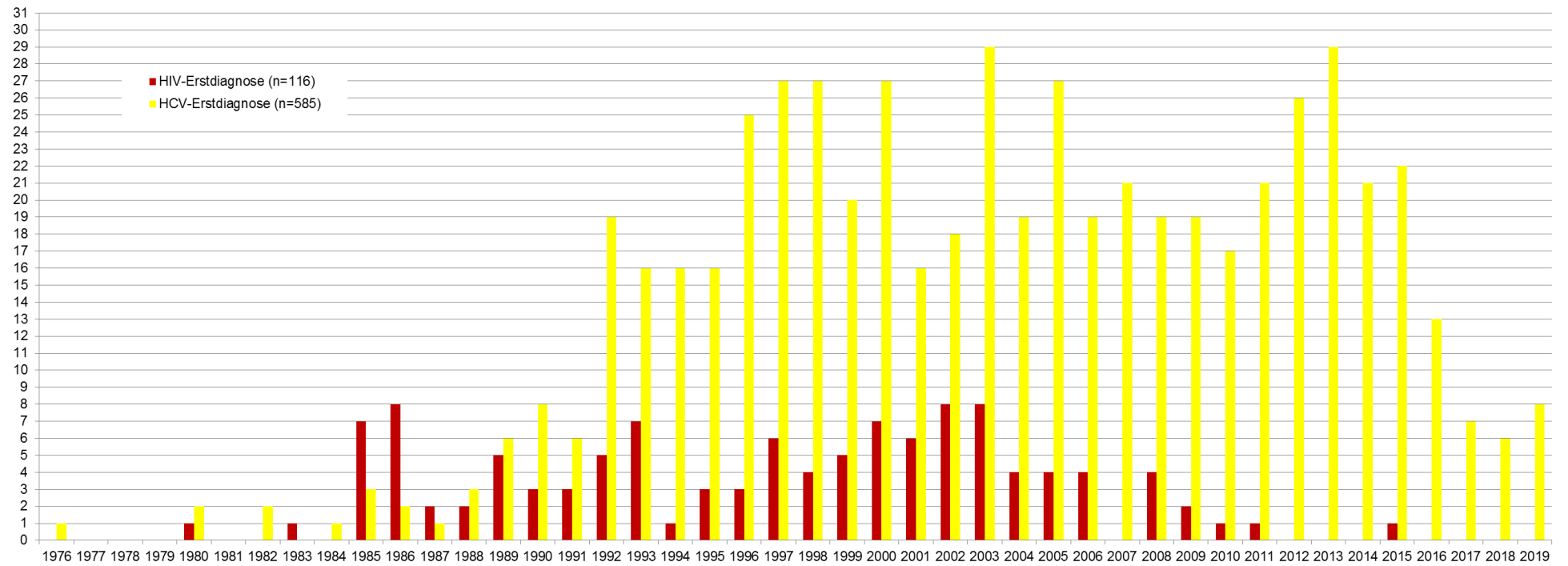
	Aarau (n=367)	Basel (n=107)	Bern (n=29)	Genf (n=20)	Lausanne (n=38)	Lugano (n=117)	St. Gallen (n=56)	Zürich (n=166)
Männlich	77.4% (284/367)	72.9% (78/107)	62.1% (18/29)	80% (10/20)	78.9% (30/38)	79.5% (93/117)	76.8% (43/56)	83.1% (138/166)
Med. Alter (J) bei Reg. (IQR)	38.7 (31.4-45.8)	49.5 (43.6-54.2)	46.3 (41.4-49.7)	47 (39.3-51.1)	47.7 (41.5-50.2)	48 (43.7-51.8)	49 (44.6-53.5)	46.7 (41.5-51.7)
Jemals i.v.-Drogenkonsum	75.4% (276/366)	96.9% (94/97)	85.7% (24/28)	80% (16/20)	89.5% (34/38)	87.2% (102/117)	92.3% (48/52)	72.9% (121/166)
Med. Alter (J) beim erstmaligen i.v.-Drogenkonsum (IQR)	20 (17-25) (n=264)	21 (18-25) (n=87)	24 (20-31) (n=24)	21.5 (19.5-26.5) (n=16)	22 (18-28) (n=34)	20 (17-23) (n=102)	21 (18-30) (n=48)	20 (18-26) (n=121)
Med. Zeit (J) zwischen erstmaligem i.v.-Drogenkonsum und Reg. (IQR)	17 (8-26) (n=264)	28 (20-33) (n=87)	19 (12-27.5) (n=24)	25.5 (15-33) (n=16)	23.5 (15-26) (n=34)	28 (21-34) (n=102)	24.5 (19-30) (n=48)	25 (19-29) (n=121)
Jemals intranasaler Drogenkonsum	89.0% (325/365)	97.8% (89/91)	66.7% (18/27)	85% (17/20)	71.1% (27/38)	94.9% (111/117)	94.2% (49/52)	89.2% (148/166)
HIV-positiv	5.5% (20/366)	10.3% (11/107)	17.9% (5/28)	10% (2/20)	36.8% (14/38)	4.3% (5/117)	69.1% (38/55)	12.0% (20/166)
Jemals HIV-Therapie	100% (20/20)	100% (11/11)	100% (5/5)	100% (2/2)	100% (14/14)	75% (3/4)	100% (38/38)	100% (20/20)
HCV-AK-positiv	48.4% (177/366)	86.9% (93/107)	89.3% (25/28)	60% (12/20)	86.8% (33/38)	83.8% (98/117)	87.3% (48/55)	64.5% (107/166)
Jemals chron. Hep. C (wenn getestet)	78.5% (106/135)	89.2% (83/93)	87.5% (21/24)	91.7% (11/12)	100% (33/33)	85.6% (83/97)	84.4% (38/45)	96.5% (82/85)
Jemals HCV-Therapie wegen chron. Hep. C	44.3% (47/106)	71.1% (59/83)	33.3% (7/21)	54.5% (6/11)	45.5% (15/33)	72.3% (60/83)	44.7% (17/38)	70.7% (58/82)

5.2 Wirksamkeit des „Treatment as Prevention“-Ansatzes

5.2.1 Wirksamkeit des „Treatment as Prevention“-Ansatzes betreffend HIV-Infektion

Eine einmal begonnene HIV-Therapie wird in der Regel lebenslang weitergeführt. Entsprechend standen zum Zeitpunkt der Registrierung in die SAMMSU-Kohorte 95.7% (112/117) der HIV-Patienten unter HIV-Therapie, wobei bei 94.0% (109/116) keine HIV-RNA ≥ 50 cop/ml nachweisbar war (Stand: 02.09.2019). Die HIV-RNA-Prävalenz (definiert als HIV-RNA ≥ 50 cop/ml) betrug unter den HIV-Positiven am 1.5.17 6.7% (6/90), am 1.5.18 5.7% (6/105) und am 1.5.19 6.1% (7/114). Bezogen auf alle am jeweiligen Stichtag Registrierten (d.h. alle HIV-Positiven und HIV-Negativen) lag die HIV-RNA-Prävalenz am 1.5.2017 bei 1.0% (6/623) (95% CI: 0.4%-2.1%), am 1.5.2018 bei 0.8% (6/757) (95% CI: 0.4%-1.7%) und am 1.5.2019 bei 0.8% (7/900) (95% CI: 0.4%-1.6%). Noch bis ins Jahr 2002/2003 wurden jährlich bis zu acht Patienten neu mit HIV diagnostiziert. In den acht Jahren nach 2011 wurde nur noch eine einzige HIV-Erstdiagnose gestellt, im 2015. Demgegenüber sind in der SAMMSU-Kohorte bis ins Jahr 2015 jährlich über 20 HCV-Erstdiagnosen erfasst worden. Im 2017 und 2018 ist die Anzahl HCV-Erstdiagnosen pro Jahr auf unter 10 gesunken (**Abbildung 1**).

Abbildung 1: Anzahl HIV- und HCV-Erstdiagnosen pro Kalenderjahr



Angaben bei Registrierung, Stand: 2.9.2019, n=942

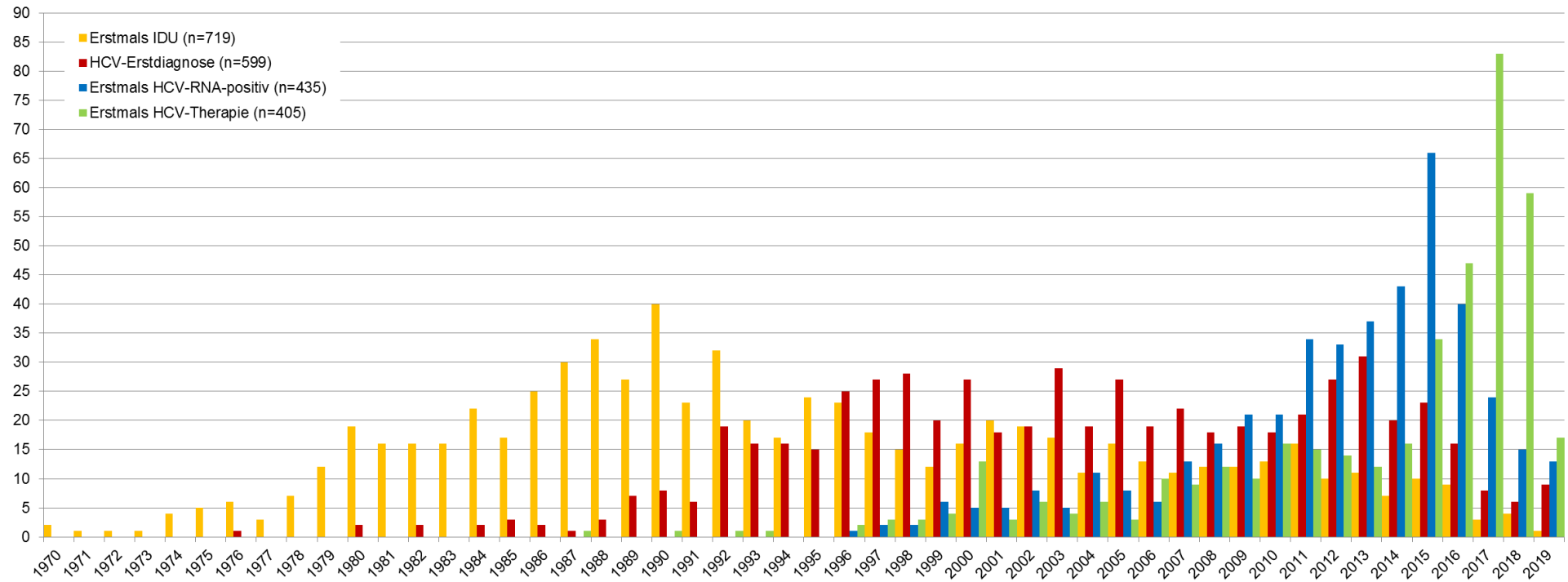
5.2.2 Wirksamkeit des „Treatment as Prevention“-Ansatzes betreffend HCV-Infektion

5.2.2.1 Verzögerung von Diagnose und Therapie

Zwischen dem ersten intravenösen Drogenkonsum (Surrogat für Zeitpunkt der HCV-Infektion) und der HCV-Erstdiagnose vergingen im Median 9 (IQR: 4-18) Jahre (n=539). Zwischen der HCV-Erstdiagnose und der ersten positiven HCV-RNA dauerte es weitere 5.5 (IQR: 0.3-13.8) Jahre (n=424) sowie zwischen der ersten positiven HCV-RNA und der ersten HCV-Therapie nochmals 1.3 (IQR: 0.1-4.8) Jahre (n=342).

Das Intervall zwischen dem ersten intravenösen Drogenkonsum und der ersten HCV-Therapie betrug im Median 22 (IQR: 13-29) Jahre (n=378). Dies entspricht der Zeit, in der die Patienten ansteckend sind und eine Zirrhose entwickeln können (**Abbildung 2**).

Abbildung 2: Anzahl Patienten mit erstmals IDU, HCV-Erstdiagnose, erstmals HCV-RNA-positiv und erstmals HCV-Therapie pro Kalenderjahr

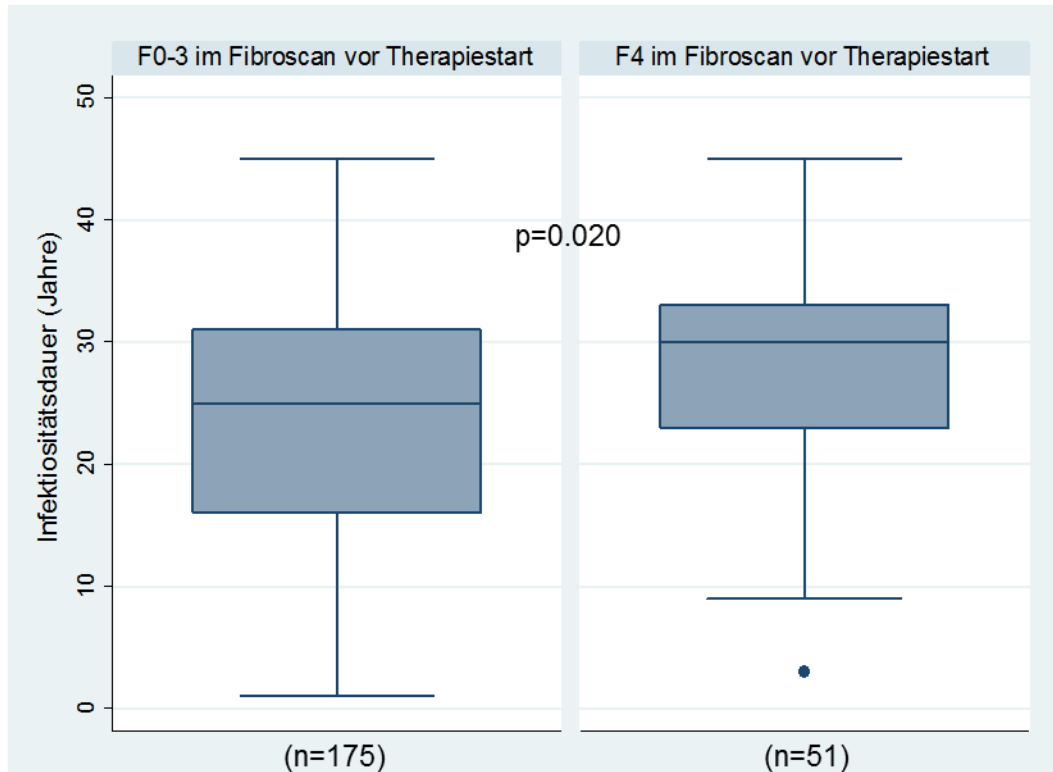


Angaben bei Registrierung und Follow-up, Stand: 2.9.2019, n=942

5.2.2.2 Einfluss des Behandlungszeitpunkts auf die Dauer der Infektiosität

Wird erst bei schon etablierter Zirrhose (F4) behandelt, sind die Patienten im Median 30 (IQR: 23-33) Jahre ansteckend. Wird bereits früher, d.h. im F0-3-Stadium behandelt, beträgt die Zeit, in der die Patienten ansteckend sind, im Median 25 (IQR: 16-31) Jahre ($p=0.020$) (**Abbildung 3**).

Abbildung 3: Infektiositätsdauer in Abhängigkeit vom Fibrosestadium bei HCV-Ersttherapie

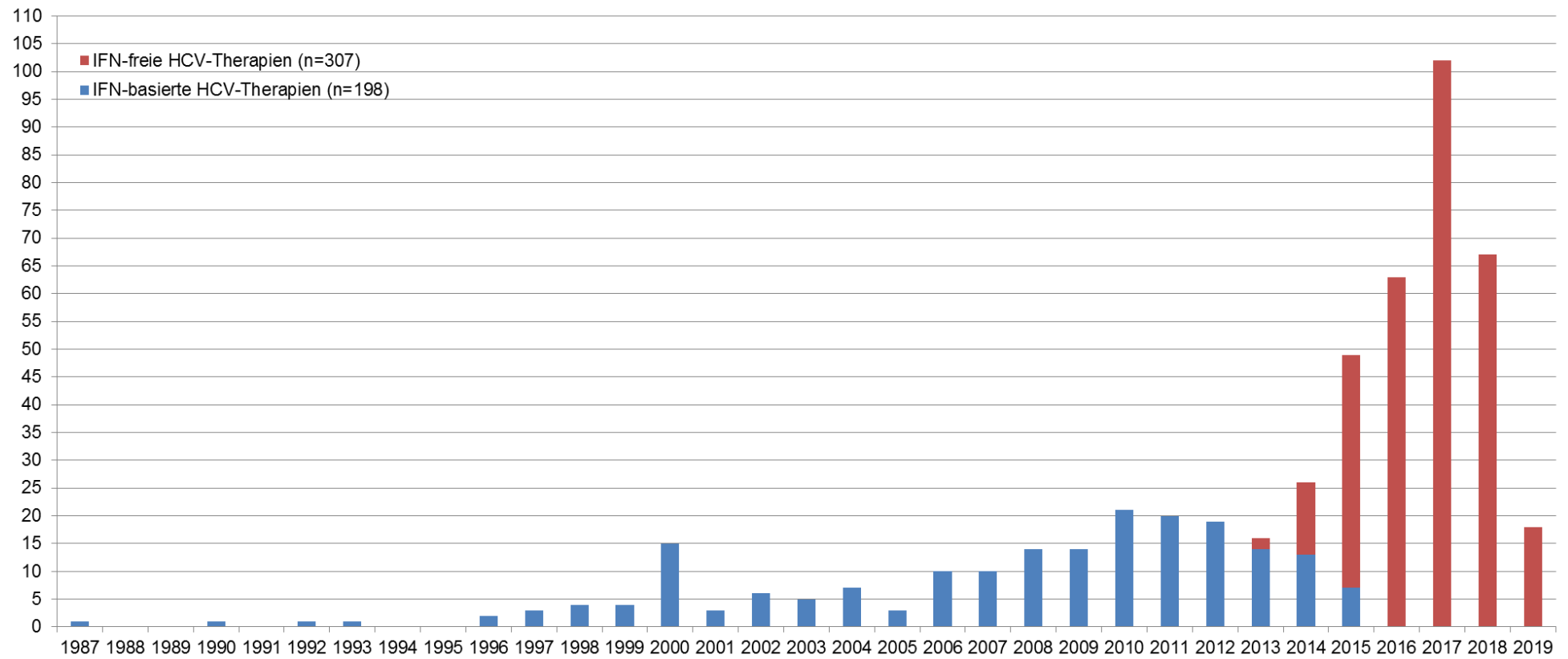


Fibroscan-Messung vor Ersttherapie und Jahr des ersten i.v.-Drogenkonsums bekannt (n=226, Startjahr HCV-Therapie: 2007-2019); Stand: 2.9.2019, n=942

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

Bis zum 2.9.2019 wurden in der SAMMSU-Kohorte 505 HCV-Therapien dokumentiert, wovon 39% (198) IFN-basiert und 61% (307) IFN-frei waren. 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 HCV-Therapien. Im Zeitalter der IFN-basierten Therapien wurden maximal 21 Patienten pro Jahr behandelt. Bereits im 2015 und 2016 wurden 49 bzw. 63 Patienten pro Jahr behandelt (entsprechend einer Verdreifachung). 2017, im Jahr des Falls der Limitatio, stieg die Behandlungszahl mit 102 Patienten auf das Fünffache. 2018 ging die Anzahl HCV-Therapien wieder auf 67 zurück (**Abbildung 4**).

Abbildung 4: Anzahl IFN-basierte und IFN-freie HCV-Therapien pro Kalenderjahr



Stand: 2.9.2019, n=942

5.2.2.4 HCV-Treatment-Uptake und HCV-RNA-Prävalenz

In der SAMMSU-Kohorte ist der HCV-Serostatus in >99% und der HCV-RNA-Status bei den HCV-Antikörper-Positiven in 96% bekannt. Während der Anteil HCV-Antikörper-Positiver mit 69% und der Anteil HCV-Antikörper-Positiver mit jemals chronischer Hepatitis C mit 80% zwischen dem 1.5.2017 und dem 1.5.2019 stabil blieb, kam es zu einem deutlichen Anstieg des HCV-Treatment-Uptakes von 61.7% (95% CI: 56.3%-66.8%) auf 79.8% (95% CI: 76.0%-83.1%) ($p<0.001$). Gleichzeitig ging die HCV-RNA-Prävalenz bei den HCV-Antikörper-Positiven von 36.1% (95% CI: 31.5%-41.0%) auf 19.1% (95% CI: 16.1%-22.4%) zurück ($p<0.001$). Bezogen auf alle am jeweiligen Stichtag Registrierten lag die HCV-RNA-Prävalenz am 1.5.2017 bei 22.3% (139/623; 95% CI: 19.2%-25.7%) und am 1.5.2019 bei 12.6% (113/900; 95% CI: 10.6%-14.9%) ($p<0.001$) (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: HCV-Kaskade am 1.5.2017, 1.5.2018 und 1.5.2019 (Kohortendaten)

	01.05.2017 (n=623)	01.05.2018 (n=757)	01.05.2019 (n=900)
HCV-AK-Status bekannt	99.7% (621/623)	99.6% (754/757)	99.7% (897/900)
HCV-AK-positiv	66.5% (413/621)	69.1% (521/754)	68.6% (615/897)
HCV-RNA bekannt, wenn HCV-AK-pos.	93.2% (385/413)	95.6% (498/521)	96.4% (593/615)
Aktuell HCV-RNA-pos., wenn HCV-AK-pos. und HCV-RNA bekannt	36.1% (139/385)	24.3% (121/498)	19.1% (113/593)
Jemals chronische Hepatitis C	77.7% (321/413)	80.4% (419/521)	79.7% (490/615)
Jemals HCV-Therapie, wenn jemals chron. HCV	61.7% (198/321)	74.5% (312/419)	79.8% (391/490)
Jemals SVR, wenn jemals HCV-Therapie	91.9% (182/198)	92.6% (289/312)	89.8% (351/391)
Jemals SVR oder letzte HCV-RNA neg., wenn jemals HCV-Therapie*	93.9% (186/198)	95.8% (299/312)	95.7% (374/391)

*Für einige Patienten mit HCV-Therapie ist keine SVR-Kontrolle erfolgt (Lost-to-follow-up zwischen Therapieende und SVR-Kontrolle) und für viele der erst kürzlich behandelten Patienten ist der Zeitpunkt der SVR-Kontrolle noch gar nicht erreicht. In diesen Fällen dient die letzte HCV-RNA-Messung als Surrogat für einen Therapieerfolg, auch wenn es sich um die 1. HCV-RNA unter Therapie oder die EOT-Kontrolle handelt.

Diese Entwicklung lässt sich auch gut in der Querschnitterhebung der einzelnen SAMMSU-Zentren sehen. Dabei geht eine stärkere Steigerung des Treatment-Uptakes mit einer stärkeren Reduktion der HCV-RNA-Prävalenz bei den HCV-AK-Positiven einher (**Tabelle 4, Abbildung 5**). Einige Zentren erreichen am 1.5.2019 bereits eine Behandlungsrate von >90%, was mit einem Absinken der HCV-RNA-Prävalenz unter den HCV-Antikörper-Positiven auf <10% einhergeht.

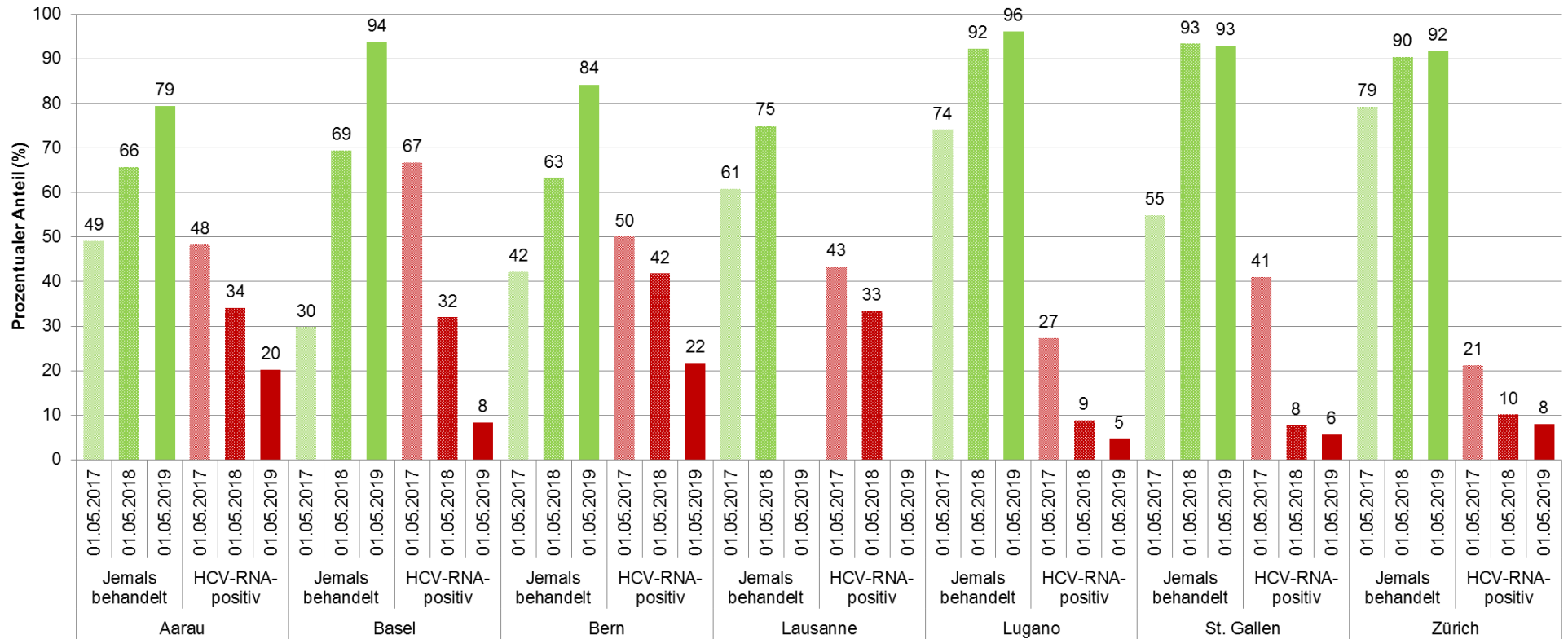
Nimmt man alle Zentren, welche an der Querschnitterhebung am 1.5.2017 bzw. 1.5.2019 teilgenommen haben (7 bzw. 6) zusammen, hat sich die Behandlungsrate von 55.9%(95% CI: 51.0%-60.8%) auf 88.5% (95% CI: 84.9%-91.3%) erhöht, mit einem parallelen Rückgang der HCV-RNA-Prävalenz unter den HCV-Antikörper-Positiven von 42.2% (95% CI: 37.8%-46.6%) auf 12.2% (95% CI: 9.6%-15.4%). In Aarau, mit hohem Anteil im dezentralen Setting betreuter Patienten, war die Behandlungsrate am 1.5.2019 mit 79.4% (95% CI: 71.7%-85.4%) deutlich tiefer als in den übrigen Zentren mit 93.1% (95% CI: 89.3%-95.6%) ($p<0.001$).

Tabelle 4: HCV-Treatment-Uptake und HCV-RNA-Prävalenz in 7 von 8 SAMMSU-Zentren (Querschnittserhebung)

	01.05.2017	01.05.2018	01.05.2019
Aarau (n=367)			
Treatment-Uptake*	49.1% (57/116)	65.6% (80/121)	79.4% (104/131)
HCV-RNA-Prävalenz#	48.3% (73/151)	34.0% (54/159)	20.2% (35/173)
Basel (n=82)			
Treatment-Uptake*	29.7% (19/64)	69.4% (43/62)	93.7% (59/63)
HCV-RNA-Prävalenz#	66.7% (48/72)	31.9% (23/72)	8.3% (6/72)
Bern (n=27)			
Treatment-Uptake*	42.1% (8/19)	63.2% (12/19)	84.2% (16/19)
HCV-RNA-Prävalenz#	50% (12/24)	41.7% (10/24)	21.7% (5/23)
Lausanne (n=33)			
Treatment-Uptake*	60.7% (17/28)	75% (21/28)	
HCV-RNA-Prävalenz#	43.3% (13/30)	33.3% (10/30)	
Lugano (n=111)			
Treatment-Uptake*	74.0% (57/77)	92.2% (71/77)	96.1% (73/76)
HCV-RNA-Prävalenz#	27.2% (25/92)	8.8% (8/91)	4.6% (4/87)
St. Gallen (n=46)			
Treatment-Uptake*	54.8% (17/31)	93.3% (28/30)	92.9% (26/28)
HCV-RNA-Prävalenz#	41.0% (16/39)	7.7% (3/39)	5.6% (2/36)
Zürich (n=159)			
Treatment-Uptake*	79.2% (42/53)	90.4% (66/73)	91.8% (67/73)
HCV-RNA-Prävalenz#	21.1% (15/71)	10.1% (10/99)	8.0% (8/100)
Total (n=825)			
Treatment-Uptake*	55.9% (217/388)	78.3% (321/410)	88.5% (345/390)
HCV-RNA-Prävalenz#	42.2% (202/479)	23.0% (118/514)	12.2% (60/491)
Total ohne Aarau (n=458)			
Treatment-Uptake*	58.8% (160/272)	83.4% (241/289)	93.1% (241/259)
HCV-RNA-Prävalenz#	39.3% (129/328)	18.0% (64/355)	7.9% (25/318)

*bei chronischer Hepatitis C (aktuell HCV-RNA-positiv oder aktuell HCV-RNA-negativ und jemals behandelt); #bei den HCV-Antikörper-Positiven

Abbildung 5: HCV-Treatment-Uptake und HCV-RNA-Prävalenz in 7 von 8 SAMMSU-Zentren (Querschnittserhebung)

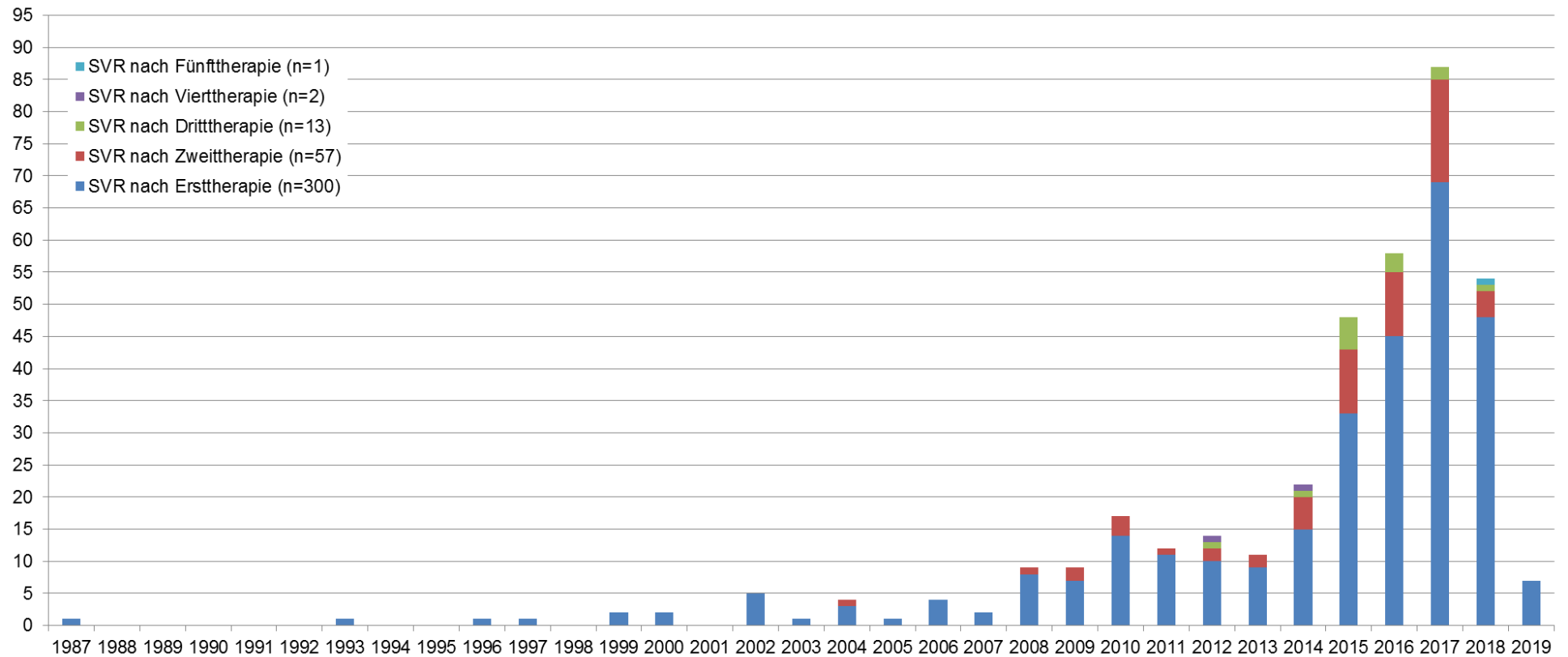


5.3 Behandlungserfolg einer HCV-Therapie

5.3.1 Anzahl HCV-Therapien mit SVR pro Jahr

Abbildung 6 zeigt, dass die Steigerung des Treatment-Uptakes im Zeitalter der IFN-freien DAA-Therapien (ab 2013, vgl. **Abbildung 4**) auch mit einer Steigerung der pro Jahr geheilten Patienten einhergeht. Der Anteil mit „SVR nach Ersttherapie“ an allen SVR pro Jahr hat im Verlauf zugenommen, von 68.8% (33/48) im 2015 auf 88.9% (48/54) im 2018 ($p=0.012$).

Abbildung 6: Anzahl SVR nach Erst-, Zweit-, Dritt-, Viert- und Fünftherapie pro Kalenderjahr



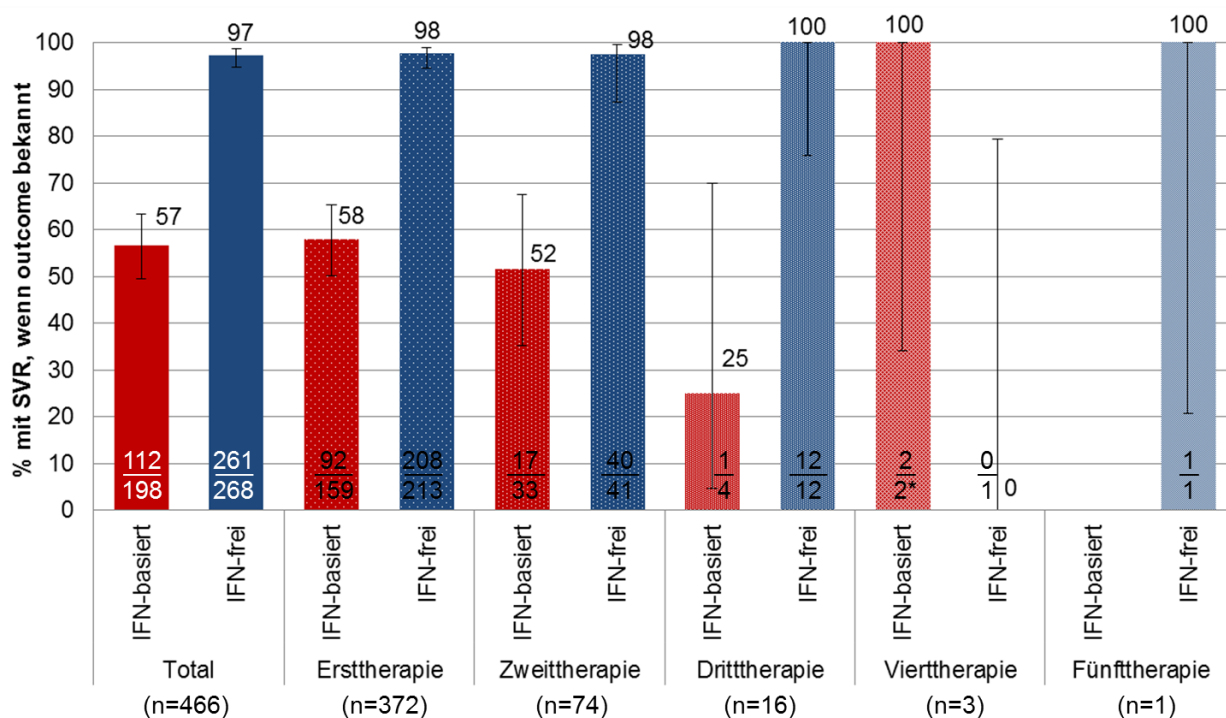
373 Therapien mit dokumentiertem SVR bei 362 Patienten; Stand: 2.9.2019, n=942

5.3.2 Behandlungserfolg nach IFN-basierter versus IFN-freier HCV-Therapie

61% (246/405) der Ersttherapien, 58% (45/78) der Zweittherapien, 76% (13/17) der Dritttherapien, 50% (2/4) der Vierttherapien, 100% (1/1) der Fünfttherapien (resp. 61% (307/505) aller Therapien) waren IFN-frei.

Die SVR-Rate ist mit der Einführung der IFN-freien Therapie auf das 1.7 (95% CI: 1.5-2.0)-fache gestiegen, d.h. von 56.6% (95% CI: 49.6%-63.3%) auf 97.4% (95% CI: 94.7%-98.7%) ($p < 0.001$). Im Vergleich zu einer IFN-basierter Therapie war die Erfolgsrate mit den IFN-freien DAA-Therapien sowohl in der Ersttherapie als auch in der Zweit- bzw. Dritttherapie (nach Nichtansprechen auf eine IFN-basierte Erst- oder Zweittherapie) sehr deutlich höher (**Abbildung 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

5.4 HCV-Neuansteckung und Reinfektion nach erfolgreicher HCV-Therapie

5.4.1 HCV-Erstdiagnoserate

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 bleibt. Es standen 663 Patienten mit einer totalen Beobachtungszeit von 8801.8 Jahren für die Analyse zur Verfügung. Die mediane Beobachtungszeit war 11.8 (IQR: 5.5-20.1) Jahre, Range: 0.4-45.9 Jahre.

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 1970-2019 518 HCV-Erstdiagnosen gestellt, was einer HCV-Erstdiagnoserate von 5.89 (95% CI: 5.40-6.41) pro 100 Patientenjahre und einer kumulativen HCV-Infektionsrate von 78.1% (95% CI: 74.8%-81.1%) entspricht. In den beiden Zentren mit höherer HIV-Prävalenz (Lausanne und St. Gallen mit 37% bzw. 69%) (**Tabelle 2**) wurde eine etwas höhere HCV-Erstdiagnoserate beobachtet (**Tabelle 5**).

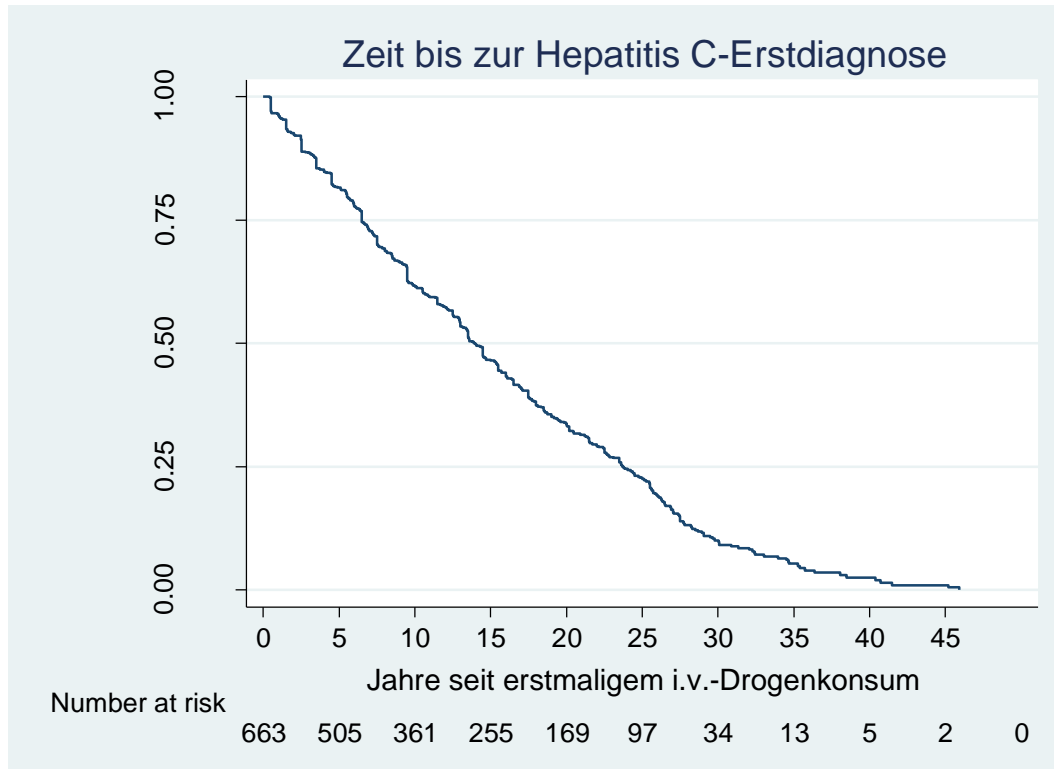
Tabelle 5: HCV-Erstdiagnoserate in 7 von 8 SAMMSU-Zentren (Querschnitterhebung)

	n	HCV-ED	FUP-Zeit (J)	HCV-ED-Rate (pro 100 PY) (95% CI)
Aarau	255	163	2912.2	5.60 (4.80-6.53)
Basel	72	66	1103.1	5.98 (4.70-7.62)
Bern	21	19	339.8	5.59 (3.57-8.77)
Lausanne	24	22	327.4	6.72 (4.42-10.20)
Lugano	90	84	1664.7	5.05 (4.07-6.25)
St. Gallen	31	31	327.9	9.45 (6.65-13.44)
Zürich	109	86	1889.0	4.55 (3.69-5.62)
Total	602	471	8564.1	5.50 (5.02-6.01)

Bei der Kaplan-Meier-Kurve (**Abbildung 8**) ist zu beachten, dass der Zeitpunkt der HCV-Diagnose nicht mit dem Zeitpunkt der HCV-Infektion gleichzusetzen ist. Bei fehlender regelmässiger Testung wird die Diagnose zum Teil erst mehrere Jahre nach der effektiven Ansteckung gestellt.

Die HCV-Erstdiagnoserate ab dem 1.5.2017 ist aufgrund der geringen Anzahl HCV-Erstdiagnosen in diesem Zeitraum und des geringen Beobachtungszeitraums noch als preliminäres Resultat einzuordnen.

Abbildung 8: Zeit bis zur HCV-Erstdiagnose nach erstmaligem i.v.-Drogenkonsum



5.4.2 HCV-Reinfektionsdiagnosesrate nach erfolgreicher Therapie

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

Es standen 280 Patienten mit einer totalen Beobachtungszeit von 739.4 Jahren für die Analyse zur Verfügung. Die mediane Beobachtungszeit war 1.1 (IQR: 0.4-3.2) Jahre, Range: 0.003-29.1 Jahre. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 1988-2019 20 HCV-Reinfektionsdiagnosen gestellt, was einer HCV-Reinfektionsdiagnoserate von 2.70 (95% CI: 1.75-4.19) pro 100 Patientenjahre und einer kumulativen Reinfektionsrate von 7.1 (95% CI: 4.7-10.8) pro 100 Therapierte entspricht.

In den drei an der Querschnittserhebung teilnehmenden SAMMSU-Zentren mit einer Beobachtungszeit von >100 Patientenjahren lag die HCV-Reinfektionsdiagnoserate nach erfolgreicher Therapie bei unter 3 pro 100 Patientenjahre (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: HCV-Reinfektionsdiagnoserate in 7 von 8 SAMMSU-Zentren (Querschnittserhebung)

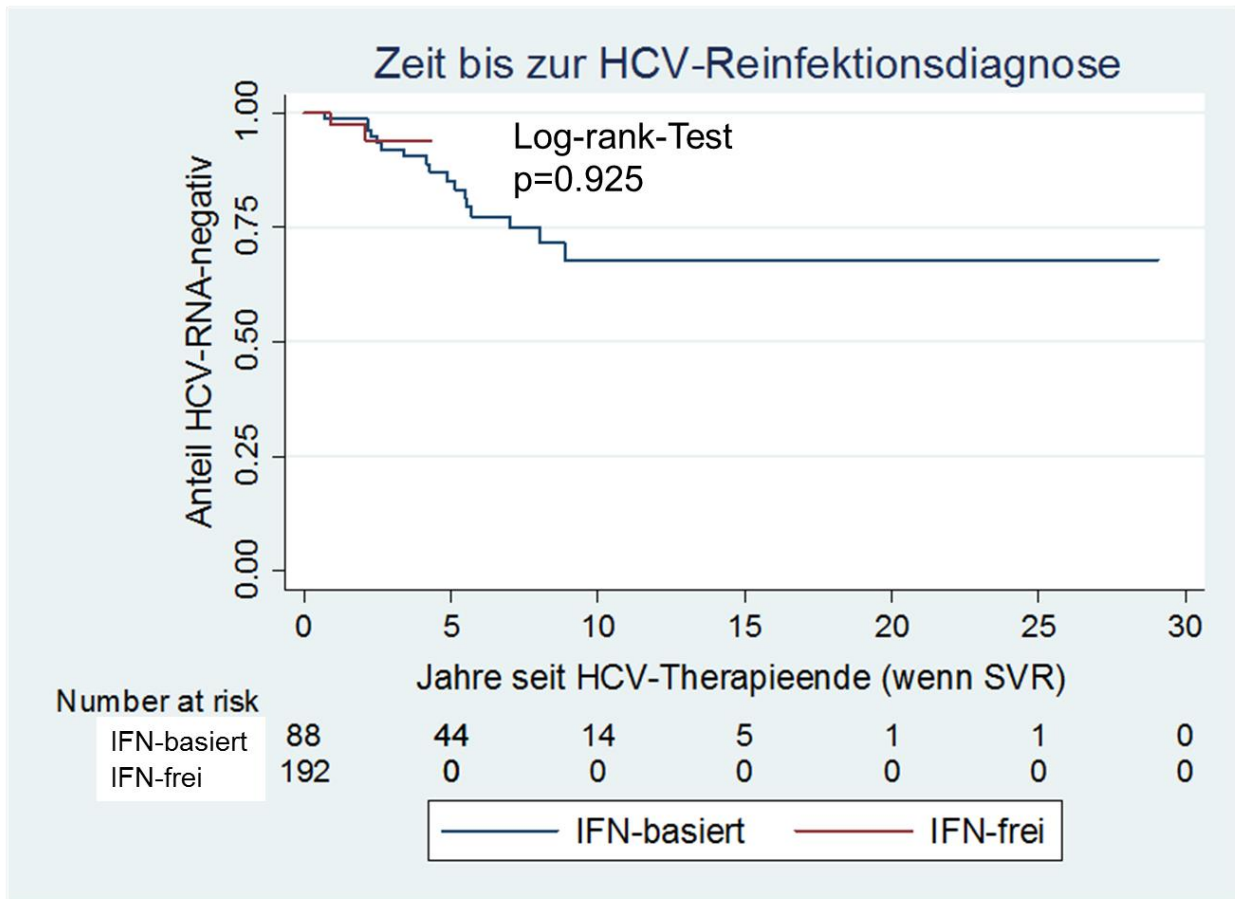
	n	HCV-Reinfektionen nach SVR	FUP-Zeit (J)	HCV-Reinfektionsdiagnoserate nach SVR (pro 100 PY) (95% CI)
Aarau	76	3	217.6	1.38 (0.44-4.27)
Basel	49	2	67.8	2.95 (0.74-11.79)
Bern	11	2	19.9	10.05 (2.51-40.20)
Lausanne	14	3	31.1	9.66 (3.11-29.94)
Lugano	69	3	165.1	1.82 (0.59-5.63)
St. Gallen	13	0	24.1	0
Zürich	63	6	243.8	2.46 (1.11-5.48)
Total	295	19	769.4	2.47 (1.53-3.79)

Die HCV-Reinfektionsdiagnoserate nach erfolgreicher IFN-basierter bzw. IFN-freier Therapie war vergleichbar ($p=0.253$) (**Tabelle 7**). Die mediane Beobachtungszeit nach IFN-freier Therapie ist aber mit 0.57 (IQR: 0.26-1.56; Range: 0.003-4.33) Jahren noch deutlich kürzer als die nach IFN-basierter Therapie mit 5.06 (IQR: 2.63-8.07; Range: 0.025-29.07) Jahren (**Abbildung 9**). Die kumulative Reinfektionsrate nach IFN-basierter Therapie ist entsprechend höher: 19.3 (95% CI: 12.4-28.8) pro 100 Therapierte versus 1.6 (95% CI: 0.5-4.5) pro 100 Therapierte.

Tabelle 7: HCV-Reinfektionsdiagnoserate nach erfolgreicher IFN-basierter bzw. IFN-freier Therapie

	n	HCV-Reinfektionen nach SVR	FUP-Zeit (J)	HCV-Reinfektionsdiagnoserate nach SVR (pro 100 PY) (95% CI)
IFN-basiert	88	17	545.3	3.12 (1.94-5.01)
IFN-frei	192	3	194.2	1.55 (0.50-4.79)
Total	280	20	739.4	2.70 (1.75-4.19)

Abbildung 9: Zeit bis zur HCV-Reinfektionsdiagnose nach erfolgreicher IFN-basierter bzw. IFN-freier Therapie

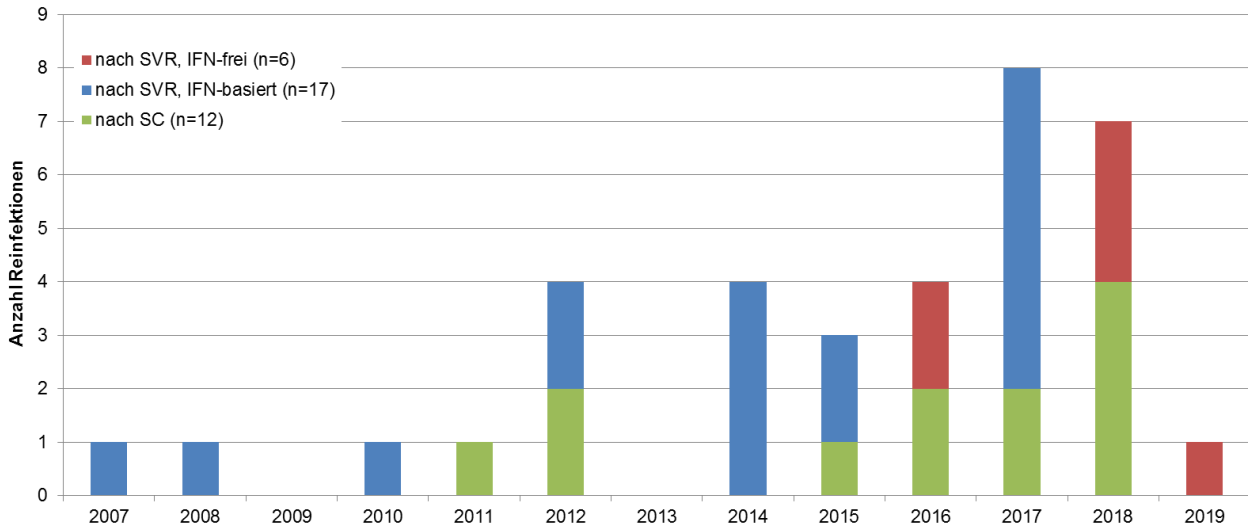


5.4.3 Charakterisierung der Reinfektionen

Gemäss **Abbildung 10** werden in den letzten Jahren vermehrt Reinfektionen diagnostiziert. In der Querschnitterhebung war für 35 Reinfektionen bei 33 Patienten das Diagnosedatum bekannt. In etwa einem Drittel traten die Reinfektionen nach spontaner Clearance und in zwei Dritteln nach erfolgreicher Therapie auf. Bei 17 der 23 Reinfektionen nach erfolgreicher Therapie ging eine IFN-basierte und bei 6 eine IFN-freie Therapie voraus.

In den Jahren 2017 und 2018 wurden etwas mehr Reinfektionen erfasst.

Abbildung 10: Reinfektionen nach Spontaner Clearance bzw. erfolgreicher Therapie



35 Reinfektionen bei 33 Patienten, SC = Spontane Clearance, SVR = Sustained Virological Response

Bei 16 Patienten (45.7%) war die Reinfektionsursache unklar. Bei den 19 Patienten mit bekannter Reinfektionsursache war mit 95% (18) der häufigste Grund unsauberer i.v.-Drogenkonsum und in einem Fall ein HCV-positiver Partner.

Bei den 11 Patienten mit erstmaliger Reinfektion nach Spontaner Clearance lag die HCV-Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Reinfektionsdiagnose im Median 11.3 (IQR: 3.3-13.9) Jahre zurück. Bei 4 Patienten (36.3%) kam es zu einer erneuten spontanen Clearance, während 7 Patienten eine chronische Hepatitis C entwickelten, wovon 4 bereits erfolgreich therapiert wurden.

Bei den 22 Patienten mit erstmaliger Reinfektion nach erfolgreicher HCV-Therapie lag das Therapieende zum Zeitpunkt der Reinfektionsdiagnose im Median 3.3 (IQR: 1.1-5.1) Jahre zurück. Bei IFN-basierter Therapie waren es im Median 4.2 (2.3-5.3) Jahre (n=17) und bei IFN-freier Therapie 0.9 (0.9-1.1) Jahre (n=5). Bei 2 Patienten war das outcome unbekannt. 95% (19/20) der Patienten mit bekanntem outcome entwickelten eine chronische Hepatitis C, wovon 15 bereits erfolgreich behandelt wurden.

Bei zwei Patienten kam es wiederholt zur Reinfektion. Bei beiden Patienten wurde unsauberer i.v.-Drogenkonsum dafür verantwortlich gemacht.

Patient 1: Nach HCV-Erstdiagnose im 2007 wurde 2010/2011 erfolgreich IFN-basiert behandelt. 2014 kam es zur Reinfektion mit Spontaner Clearance. 2018 kam es zur 2. Reinfektion, wobei der Patient diesmal eine chronische Hepatitis C entwickelte, welche noch im gleichen Jahr erfolgreich mit einer IFN-freien Therapie behandelt wurde.

Patient 2: Nach HCV-Erstdiagnose im 2010 wurde im gleichen Jahr erfolgreich IFN-basiert behandelt. 2012 kam es zur Reinfektion mit Entwicklung einer chronischen Hepatitis C. 2012/2013 erfolgte eine erneute erfolgreiche IFN-basierte Behandlung. Im 2018 kam es erneut zur Reinfektion mit Entwicklung einer chronischen Hepatitis C. 2018/2019 konnte diese erfolgreich IFN-frei behandelt werden.

5.4.4 Testhäufigkeit

5.4.4.1 HCV-Antikörper-Test-Häufigkeit bei HCV-Antikörper-Negativen

89 Patienten waren bei Registrierung HCV-Antikörper-negativ, hatten mindestens ein Follow-up

und mindestens eine HCV-Antikörper-Bestimmung in der Zeit von 1 Jahr vor Registrierung bis zum letzten Follow-up. Die mediane Follow-up-Zeit (1 Jahr vor Registrierung bis letztes Follow-up) betrug 3.4 (IQR: 2.9-4.3) Jahre. Die mediane HCV-Antikörper-Test-Häufigkeit war 0.53 (IQR: 0.34-0.69) pro Jahr bzw. es wurde im Median alle 1.9 (IQR: 1.4-2.9) Jahre getestet.

5.4.4.2 HCV-RNA-Test-Häufigkeit bei St.n. spontaner Clearance

30 HCV-positive Patienten hatten bei Registrierung einen St.n. spontaner Clearance, hatten mindestens ein Follow-up und mindestens eine HCV-RNA-Bestimmung in der Zeit von 1 Jahr vor Registrierung bis zum letzten Follow-up. Die mediane Follow-up-Zeit (1 Jahr vor Registrierung bis letztes Follow-up) betrug 3.2 (IQR: 2.3-4.3) Jahre. Die mediane HCV-RNA-Test-Häufigkeit war 0.56 (IQR: 0.30-0.88) pro Jahr bzw. es wurde im Median alle 1.8 (IQR: 1.1-3.3) Jahre getestet.

5.4.4.3 HCV-RNA-Test-Häufigkeit nach erfolgreicher Therapie

73 Patienten mit jemals chronischer Hepatitis C waren bei Registrierung bereits erfolgreich behandelt worden, hatten mindestens ein Follow-up und mindestens eine HCV-RNA-Bestimmung in der Zeit von 1 Jahr vor Registrierung bis zum letzten Follow-up, wobei Patienten mit positiver HCV-RNA zum Registrierungszeitpunkt und im Jahr davor ausgeschlossen wurden, um eine Verfälschung durch vermehrte Testung unter Therapie zu vermeiden. Die mediane Follow-up-Zeit (1 Jahr vor Registrierung bis letztes Follow-up) betrug 3.4 (IQR: 2.3-4) Jahre. Die mediane HCV-RNA-Test-Häufigkeit war mit 0.74 (IQR: 0.46-1.20) pro Jahr etwas höher als bei St.n. spontaner Clearance ($p=0.062$). Im Median wurde alle 1.4 (IQR: 0.8-2.2) Jahre getestet.

5.5 Risikoverhalten von HCV-Antikörper-positiven und – negativen Personen

Patienten, welche bei der Registrierung HCV-Antikörper-positiv waren, sind im Median ca. 8 Jahre älter und haben fast doppelt so häufig jemals i.v. Drogen konsumiert. Der Beginn des i.v.-Drogenkonsums lag bei der Registrierung schon länger zurück und ein höherer Anteil hatte einen fortgesetzten i.v.-Drogenkonsum. HCV-Antikörper-Positive waren häufiger HIV-positiv, hatten häufiger jemals Kokain und Benzodiazepine konsumiert und häufiger jemals einen Spritzenabszess (Tabelle 8).

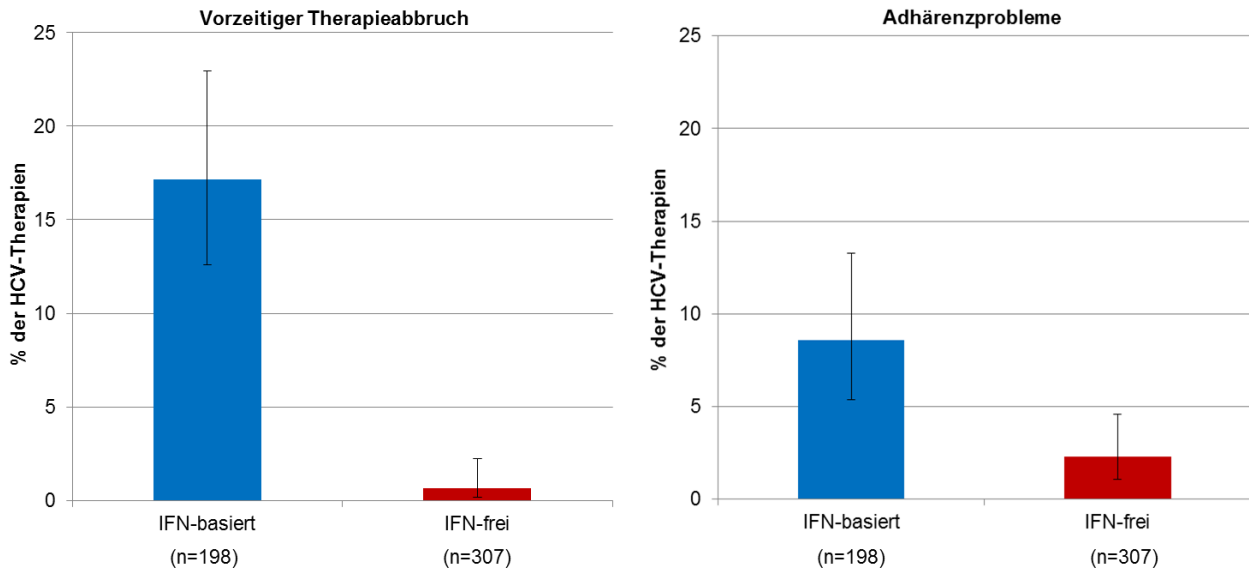
Tabelle 8: Patientencharakteristika bei HCV-Antikörper-positiven bzw. -negativen Patienten

	Bei Reg. HCV-AK-positiv (n=613)	Bei Reg. HCV-AK-negativ (n=326)	p	OR (95% CI)
Männlich	77.2% (473/613)	79.4% (259/326)	0.421	0.87 (0.63-1.21)
Medianes Alter (J) bei Registrierung (IQR)	46.9 (41.4-51.5)	38.5 (31-47.2)	<0.001	
Jemals i.v.-Drogenkonsum	95.7% (575/601)	51.9% (167/322)	<0.001	20.53 (13.09-32.18)
Fortgesetzter i.v.-Drogenkonsum, wenn jemals i.v.-Drogenkonsum	27.5% (158/575)	16.8% (28/167)	0.005	1.88 (1.21-2.94)
Medianes Alter (J) beim erstmaligen i.v.-Drogenkonsum (IQR)	20 (17-25) (n=559)	22 (19-27) (n=160)	<0.001	
Mediane Zeit (J) zwischen erstmaligem i.v.-Drogenkonsum und Registrierung (IQR)	25 (17-30) (n=559)	13 (4.5-23) (n=160)	<0.001	
Jemals intranasaler Drogenkonsum	91.2% (541/593)	87.0% (280/322)	0.042	1.56 (1.01-2.40)
Fortgesetzter intranasaler Drogenkonsum, wenn jemals intranasaler Drogenkonsum	29.9% (162/541)	28.2% (79/280)	0.606	1.09 (0.79-1.50)
HIV-positiv	18.1% (111/613)	1.8% (6/326)	<0.001	11.79 (5.13-27.13)
Jemals Heroin	99.0% (596/602)	96.3% (312/324)	0.004	3.82 (1.42-10.28)
Jemals Kokain	95.0% (569/599)	89.1% (287/322)	0.001	2.31 (1.39-3.84)
Jemals Benzodiazepin	72.5% (430/593)	61.7% (195/316)	0.001	1.64 (1.23-2.19)
Jemals Cannabis	92.8% (555/598)	89.4% (286/320)	0.074	1.52 (0.96-2.46)
Jemals Spritzenabszess	18.6% (95/510)	3.4% (7/204)	<0.001	6.44 (2.94-14.1)
Jahr des ersten i.v.-Drogenkonsums	(n=559)	(n=160)		
1970-1979	7.3% (41)	0.6% (1)	0.129	4.28 (0.55-33.17)
1980-1989	36.0% (201)	13.1% (21)		1.0 (Ref)
1990-1999	32.6% (182)	26.3% (42)	0.005	0.45 (0.26-0.80)
2000-2009	18.1% (101)	28.8% (46)	<0.001	0.23 (0.13-0.42)
2010-2019	6.1% (34)	31.3% (50)	<0.001	0.07 (0.03-0.15)

5.6 Adhärenz

Im Vergleich zum Zeitalter der 24-48-wöchigen IFN-basierten HCV-Therapien sank der Anteil HCV-Therapien mit vorzeitigem Abbruch (hauptsächlich Toxizitäts-bedingt) im Zeitalter der 8-12-wöchigen IFN-freien DAA-Therapien von 17.2% (34/198) (95% CI: 12.6%-23.0%) auf 0.7% (2/307) (95% CI: 0.2%-2.3%) ($p < 0.001$) und der Anteil mit Adhärenzproblemen von 8.6% (17/198) (95% CI: 5.4%-13.3%) auf 2.3% (7/307) (95% CI: 1.1%-4.6%) ($p = 0.001$) (**Abbildung 11**).

Abbildung 11: Anteil der IFN-basierten und IFN-freien HCV-Therapien mit vorzeitigem Therapieabbruch bzw. Adhärenzproblemen



Betrachtet man die seit 2016 (Zeitalter der ausschliesslich IFN-freien Therapien) durchgeführten 201 Ersttherapien in den 7 SAMMSU-Zentren der Querschnittserhebung, zeigt sich in 97.9% (183/187) der Fälle eine ausgezeichnete Adhärenz (**Tabelle 9**). Die SVR-Rate lag insgesamt bei 97.7% (171/175). Aber auch die drei Patienten mit nur moderater Adhärenz erreichten eine SVR. Bei weniger als der Hälfte der Therapien wurde zur Adhärenz-Förderung eine DOT (Directly-observed therapy) $\geq 5x$ pro Woche eingesetzt. Ein Zentrum kam sogar praktisch ohne Adhärenzfördernde Massnahmen aus, ohne dass dies negative Auswirkung auf Adhärenz und Therapieerfolg hatte.

Tabelle 9: Adhärenz und Outcome bei HCV-Ersttherapien ab 2016 (Querschnittserhebung)

	Aarau	Basel	Bern	Lausanne	Lugano	St. Gallen	Zürich	Total
Therapien (n)	56	46	11	8	37	17	29	201
SVR, wenn outcome bek.	97.7% (46/47)	100% (37/37)	100% (9/9)	100% (8/8)	97.1% (34/35)	100% (10/10)	93.1% (27*/29)	97.7% (171/175)
Adhärenz	(n=47)	(n=43)	(n=10)	(n=8)	(n=35)	(n=15)	(n=29)	(n=187)
Ausgezeichnet	47	43	10	8	35	15	27	183
Moderat	0	0	0	2	0	0	1	3
Schlecht	0	0	0	0	0	0	1	1
DOT $\geq 5x$/Woche	67.6% (25/37)	35.7% (15/42)	100% (10/10)	100% (8/8)	2.7% (1/37)	28.6% (4/14)	60% (15/25)	45.1% (78/173)
Wöchentliches Medikamentendosett	17.1% (6/35)	51.2% (22/43)	25% (1/4)	100% (8/8)	2.7% (1/37)	26.7% (4/45)	76% (19/25)	36.5% (61/167)

*2 Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch (1x bei Therapiestart keine HCV-RNA mehr nachweisbar, 1x Hospitalisation und Lost-to-Follow-up)

5.7 Zeitpunkt der Behandlung, Behandlungserfolg und Krankheitsverlauf

Für 59.8% (242/405) der HCV-Ersttherapien lag ein Fibroscan-Befund vor Therapie vor. 20 (8.3%) waren IFN-basiert und 222 (91.7%) IFN-frei. Die mediane Zeit zwischen Fibroscan und Start der HCV-Ersttherapie betrug 90 (IQR: 42-231) Tage.

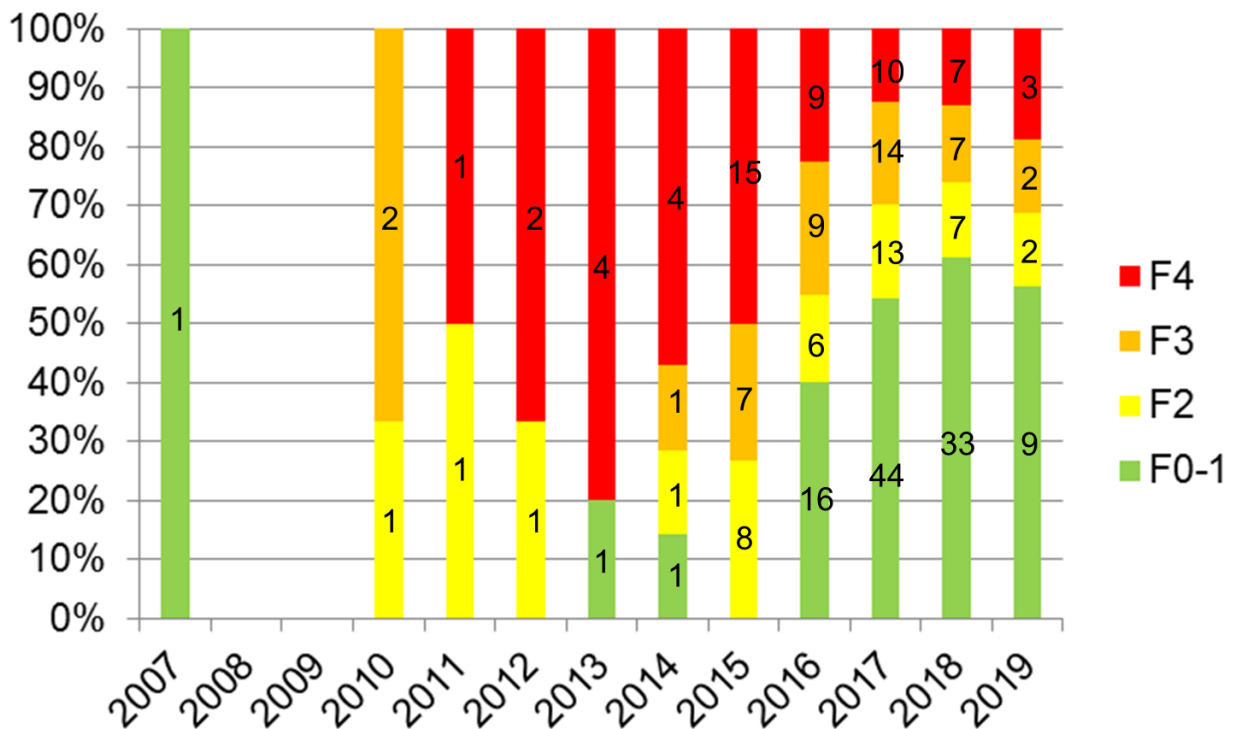
Mit den IFN-freien Therapien lag die SVR-Rate unabhängig vom Fibrorestadium bei $\geq 97\%$ (Tabelle 10).

Tabelle 10: SVR in Abhängigkeit vom Fibrorestadium

Metavir	Häufigkeit	Anteil mit SVR, wenn outcome bekannt		
		Total	IFN-frei	IFN-basiert
F0-1	43.4% (105/242)	96.5% (82/85)	97.6% (81/83)	50% (1/2)
F2	16.5% (40/242)	100% (37/37)	100% (33/33)	100% (4/4)
F3	17.4% (42/242)	94.9% (37/39)	97.1% (33/34)	80% (4/5)
F4	22.7% (55/242)	91.8% (45/49)	97.5% (39/40)	66.7% (6/9)

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 Fibrose hat (F0-1), zugenommen. Im 2015 hatten 50% (15/30) eine Zirrhose, im 2018 nur noch 13.0% (7/54) ($p < 0.001$). Demgegenüber nahm der Anteil mit F0-1 von 0% (0/30) auf 61.1% (33/54) zu ($p < 0.001$). (Abbildung 12).

Abbildung 12: Fibrosegrad-Verteilung der HCV-Ersttherapien im jeweiligen Kalenderjahr



242 HCV-Ersttherapien mit Fibroscan-Befund vor Therapie (Therapiestartjahr: 2007-2019)

6 Repräsentativität

In **Aarau** sind 58% (367/631) aller Drogensubstitutionspatienten, welche im Kanton Aargau substituiert werden, in SAMMSU eingeschlossen. Auch 59% (75/128) der Patienten der Heroinabgabe Aargau (HAG) in Brugg nehmen an der SAMMSU-Kohorte teil. Die HCV-Antikörper-Prävalenz in dieser Institution liegt bei 48% (57/120).

In **Basel** sind 66% (41/62) der Drogensubstitutionspatienten der Praxis, 10% (19/199) der Institution ADS (Ambulanter Dienst Sucht) und 15% (22/150) der Institution Janus (Heroinabgabe) in der SAMMSU-Kohorte eingeschlossen. Die HCV-Antikörper-Prävalenz an den drei Standorten beträgt 95% (58/61), 67% (100/150) und 72% (108/149).

In **Bern** sind 12% (22/190) der KODA-Patienten in der SAMMSU-Kohorte eingeschlossen. 89% (170/190) sind HCV-Antikörper-positiv.

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

In **Lugano** sind 13% (117/871) der Opioidsubstitutionspatienten des Kantons Tessin (keine Heroinsubstitution) in der SAMMSU-Kohorte eingeschlossen.

In **St. Gallen** sind 48% (12/25) der Patienten des hausinternen Methadon-Programms des Infektologischen Ambulatoriums des Kantonsspitals St. Gallen (H22), 32% (23/72) der MSH1 (Medizinisch-soziale Hilfsstelle 1, Heroin-Programm) und 4% (3/102) der MSH2 (Medizinisch-soziale Hilfsstelle 2, Methadon-Programm) in der SAMMSU-Kohorte eingeschlossen. Die HCV-Antikörper-Prävalenz an den beiden erstgenannten Standorten ist 96% (24/25) bzw. 83% (60/72).

In **Zürich** nehmen 18% (159/881) der ARUD-Patienten in Zürich an der SAMMSU-Kohorte teil, jedoch keiner der 98 Patienten am Standort Horgen. Die HCV-Antikörper-Prävalenz an diesen zwei Standorten betrug 70% (523/748) bzw. 67% (56/84) (**Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 15**).

In den meisten der Zentren/Subzentren sind 5-20% der Patienten eingeschlossen. Vergleicht man mit den Baseline-Charakteristika der SAMMSU-Patienten aus den einzelnen Zentren (**Tabelle 2**), fällt auf, dass HCV-Antikörper-Positive in der SAMMSU-Kohorte zum Teil überrepräsentiert sind. Der Anteil Patienten mit unbekanntem HCV-Serostatus hat abgenommen. Waren es am 1.5.2018 noch ca. 20-25%, so sind es jetzt nur noch ca. 10-15%, wobei in einem Teil der Zentren/Subzentren bereits alle Patienten gescreent wurden.

Abbildung 16 zeigt die HCV-Kaskaden für die einzelnen Subzentren. Zum Teil sind nur sehr lückenhaft Daten vorhanden. In den meisten Subzentren liegt der Anteil HCV-positiver Patienten mit unbekannter HCV-RNA bei $\leq 10\%$. In den Zentren ist der Anteil Patienten mit chronischer Hepatitis C an den HCV-positiven Patienten mit bekannter HCV-RNA mit 60-80% eindeutig tiefer als in der SAMMSU-Kohorte. Zwischen 2017 und 2019 ist in vielen Subzentren eine deutliche Zunahme der bezüglich chronischer Hepatitis C diagnostizierten und behandelten Patienten zu verzeichnen. Eine Behandlungsrate von 80% oder gar 90% wird aber noch nicht überall erreicht. Für 80-90% der jemals behandelten Patienten ist eine SVR dokumentiert.

Abbildung 13: Anteil in SAMMSU eingeschlossene Patienten in den jeweiligen Zentren und Subzentren

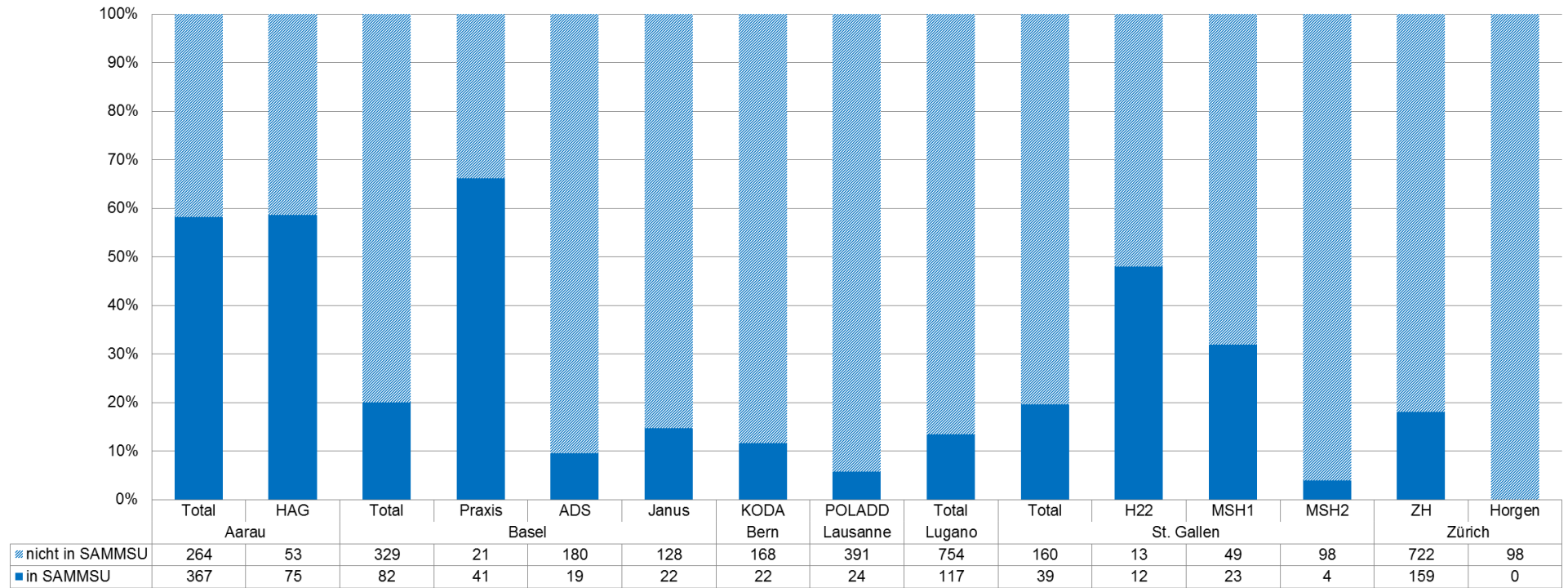


Abbildung 14: Anteil Patienten mit bekanntem HCV-Serostatus in den jeweiligen Zentren und Subzentren

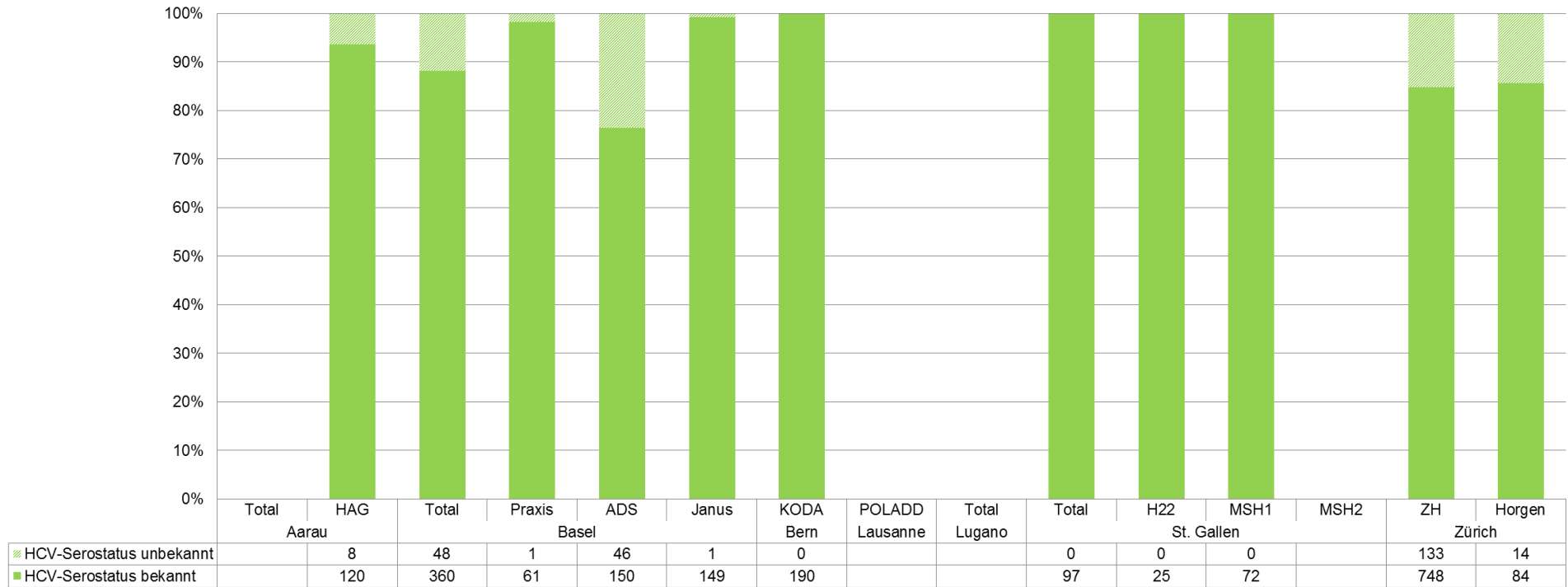


Abbildung 15: Anteil HCV-Antikörper-positive Patienten in den jeweiligen Zentren und Subzentren

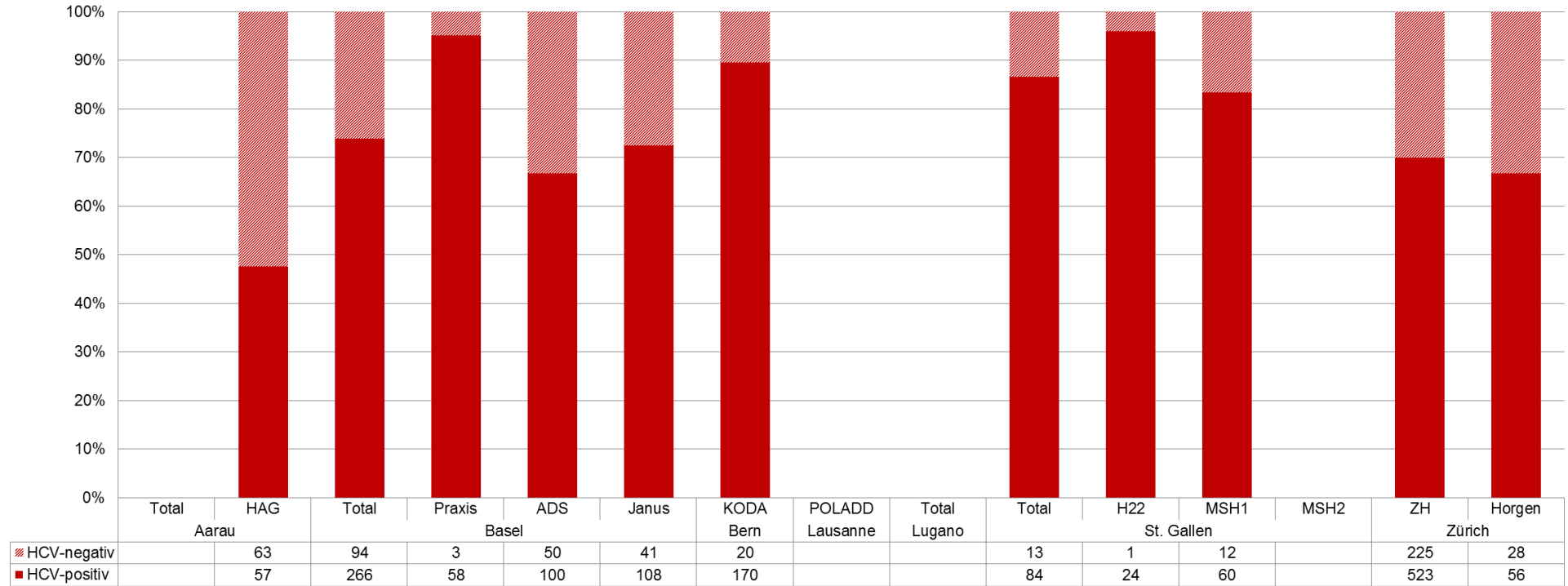
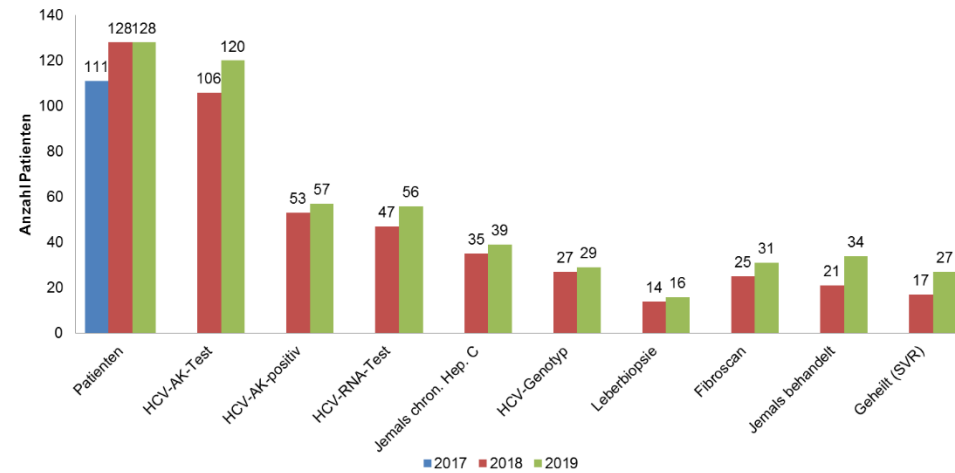


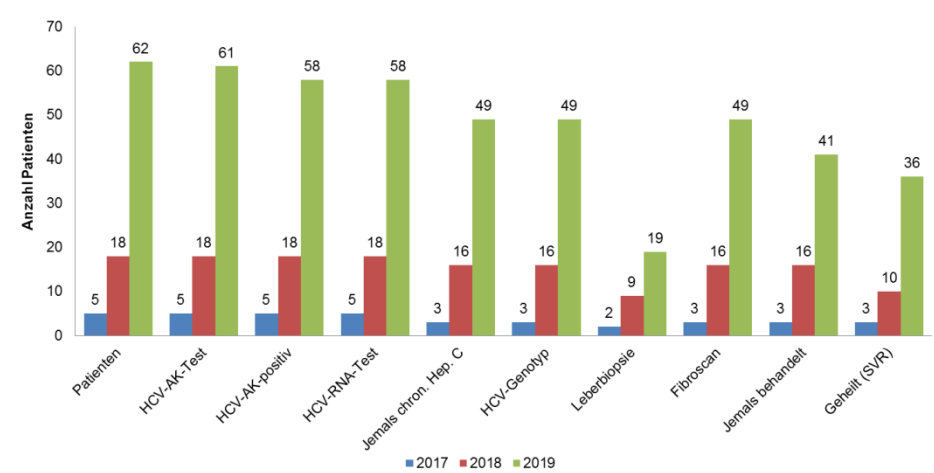
Abbildung 16: HCV-Kaskaden der Subzentren im 2017, 2018 und 2019

HCV-Kaskade Aarau: HAG



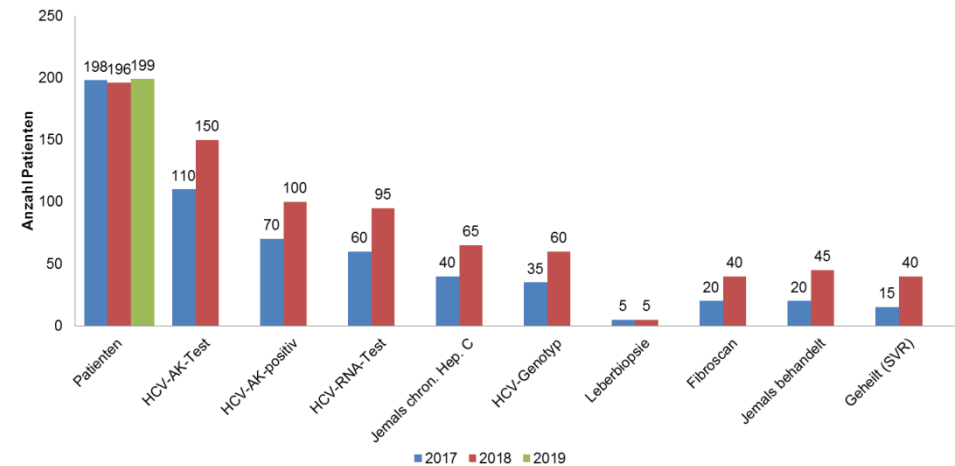
Treatment-Uptake: 60% (21/35) → 87.2% (34/39)

HCV-Kaskade Basel: Praxis



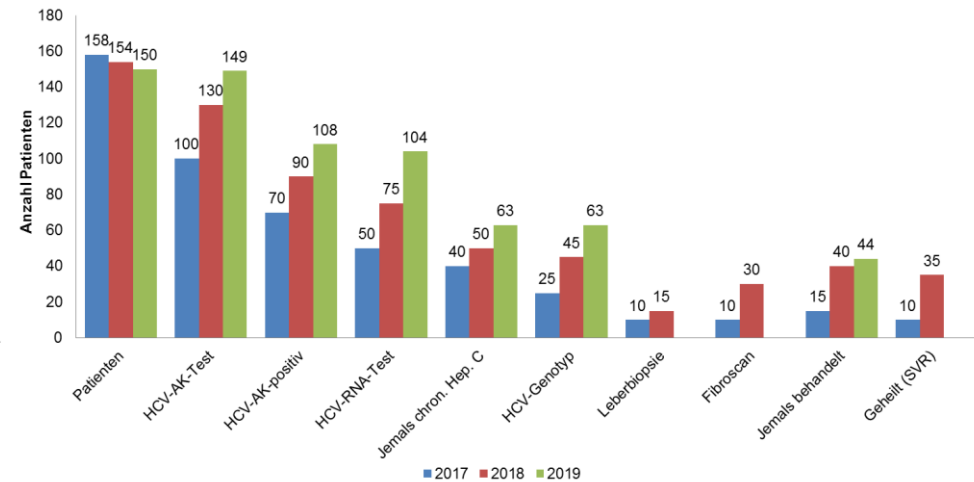
Treatment-Uptake: 100% (3/3) → 100% (16/16) → 83.7% (41/49)

HCV-Kaskade Basel: ADS



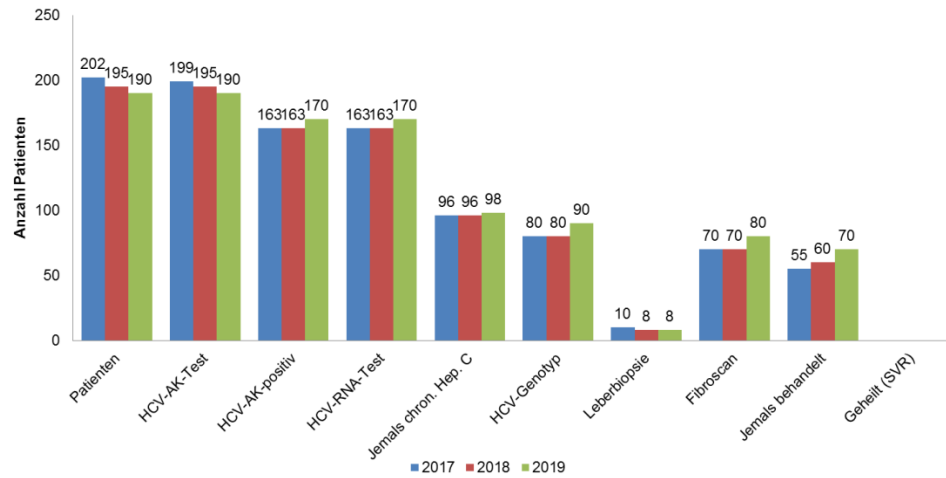
Treatment-Uptake: 50% (20/40) → 69.2% (45/65)

HCV-Kaskade Basel: Janus



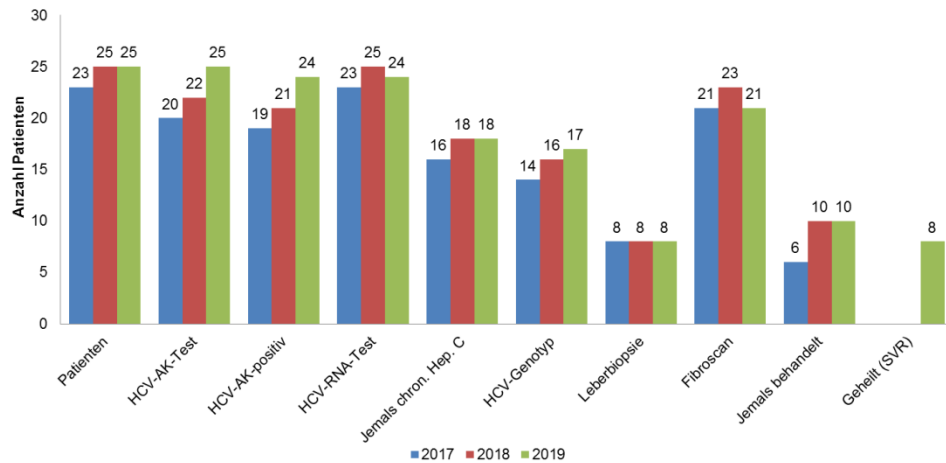
Treatment-Uptake: 37.5% (15/40) → 80% (40/50) → 69.8% (44/63)

HCV-Kaskade Bern: KODA



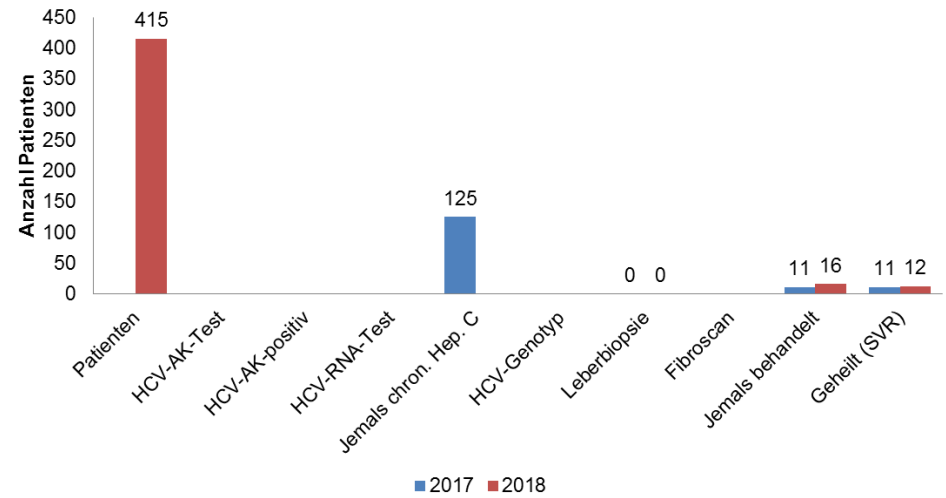
Treatment-Uptake: 57.3% (55/96) → 62.5% (60/96) → 71.4% (70/98)

HCV-Kaskade St. Gallen: H22



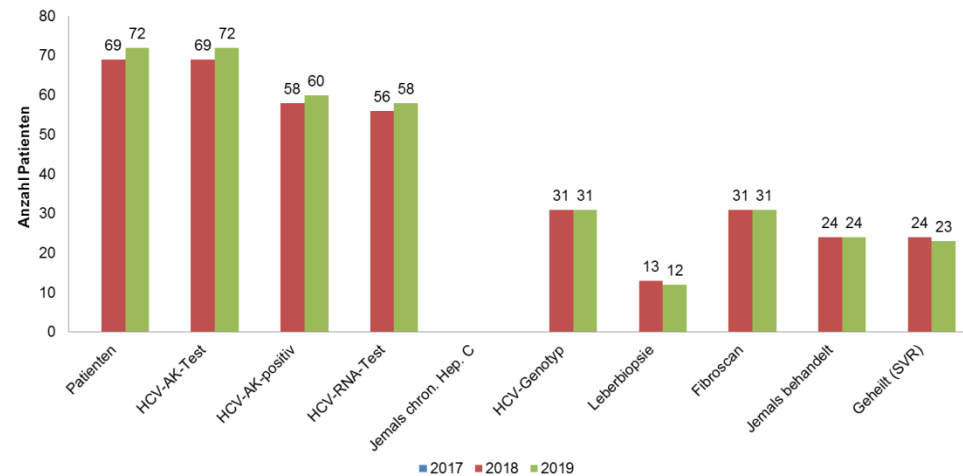
Treatment-Uptake: 37.5% (6/16) → 55.6% (10/18) → 55.6% (10/18)

HCV-Kaskade Lausanne: POLADD



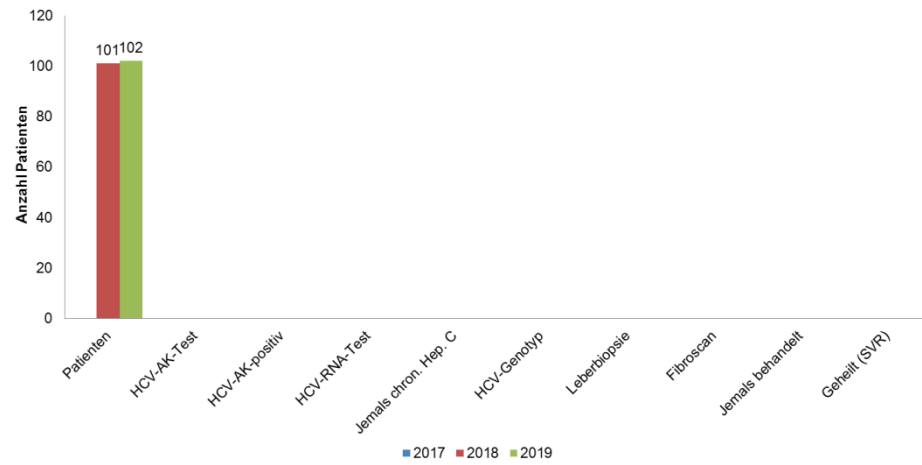
Treatment-Uptake: 8.8% (11/125) → 12.8% (16/125)

HCV-Kaskade St. Gallen: MSH1



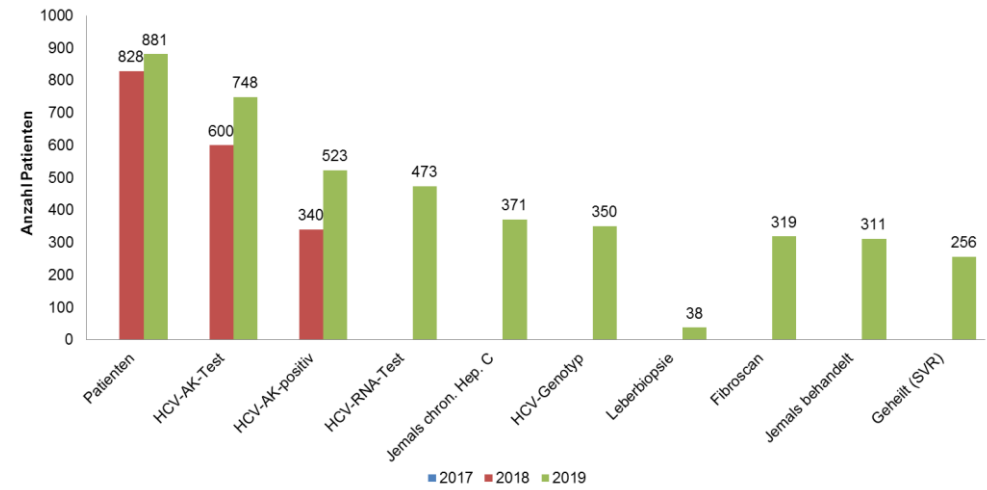
Treatment-Uptake: nicht berechenbar

HCV-Kaskade St. Gallen: MSH2



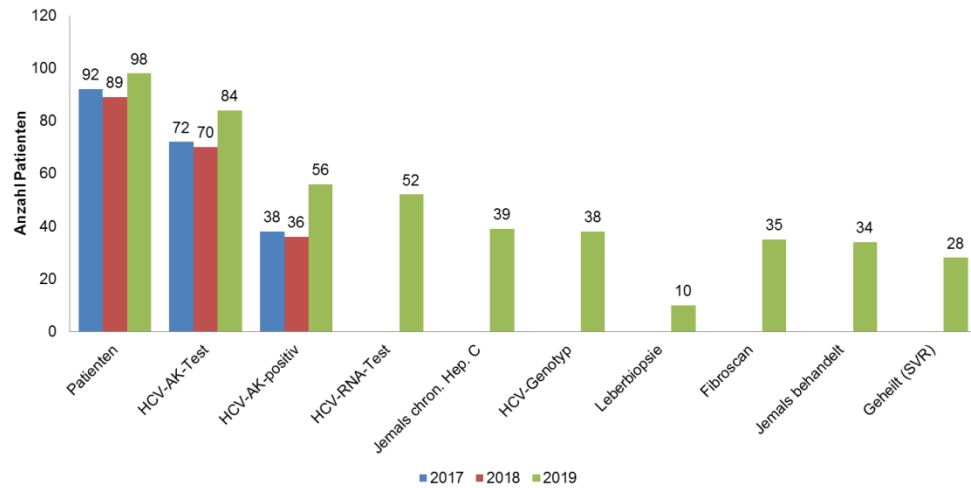
Treatment-Uptake: nicht berechenbar

HCV-Kaskade Zürich ARUD: ZH



Treatment-Uptake: 83.8% (311/371)

HCV-Kaskade Zürich ARUD: Horgen



Treatment-Uptake: 87.2% (34/39)

7 Charakterisierung der Versorgungssettings

Die reguläre Versorgungssituation in den Subzentren geht aus **Tabelle 11** hervor. Institutionen mit Heroin-gestützter Behandlung bieten eine mindestens zweimal 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 10 bis 881 und die jährliche Fluktuation von 12% bis 37%.

HCV- und HIV-Antikörper-Schnelltests werden nicht in allen Subzentren routinemässig eingesetzt. Die kapilläre HCV-RNA-Bestimmung mittels Dried Blood Spot (DBS) ist bisher 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 mehrmals pro Jahr stattfindenden Aktionstagen, die üblicherweise von einem Infektiologen und einer Pflegenden bestritten werden, mitgebracht (**Tabelle 12**). In einem Subzentrum (HAG) wird im Rahmen solcher Aktionstage auch die kapilläre HCV-RNA-Messung mit dem GeneXpert® angeboten.

Etwa die Hälfte der Subzentren hatte am 1.5.2019 die Möglichkeit zur HCV-Therapie-Verschreibung vor Ort.

Tabelle 11: Reguläre Versorgungssituation in den Subzentren

1.5.2019	Aarau	Basel			Bern	Lausanne [§]	St. Gallen			Zürich ARUD		Lugano	
	HAG	Praxis	ADS	Janus	KODA	POLADD	H22	MSH1	MSH2	ZH	Horgen	Epatocentro	Ingrado
Heroin	X	-	-	X	X	-	-	X	-	X	X	-	-
Methadon	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Buprenorphin	X	X	X	X	X	X	-	-	X	X	X	X	X
Sevre-Long	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Diazepam	X	X	X	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X
Tage/Wo	7	5	5	7	7	5	4	7	6	7	7	5	5
mal pro Tag	2	1	1	2	2	2	2	3	2	3	3	1	2
Patienten	128	62	199	150	190	415	25	72	102	881	98	10	156
Fluktuation/Jahr [#]	21/21	56/12	27/24	9/13	20/25	?/129	2/3	14/13	33/38	261/265 [§]	28/29 [§]	?	?
Apotheke	0	62	27	0	0	?	0	0	0	0	0	10	18
Kapilläre Hämat./Chemie	-	X	-	-	X	X	X	-	X	X	-	X	X
Venöse BE*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Zentrifuge	-	X	-	-	-	-	X	-	X	X	-	X	X
HCV-Schnelltest	X	-	-	-	-	X	-	-	-	X	-	-	X
HIV-Schnelltest	X	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-
Kap. HCV-RNA (DBS)	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-
Kap. HCV-RNA (Xpert®)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sonographie	-	-	-	-	-	-	X	-	-	X	X	X	-
Fibroscan	-	X	-	-	X	X	X	-	-	X	-	X	-
Leberbiopsie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
HCV-Therapie-Verschreibung*	-	X	-	-	X	-	X	-	-	X	X	X	X
Somat. Arzt*	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Infektiologe*	-	X	-	-	-	-	X	-	-	X	-	X	X
Psychiater*	X	X	X	X	X	X	-	-	-	X	X	X	X
Hepatologe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
HCV-Aktionstage	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	X

*vor Ort, #Neuzugänge/Abgänge, §Stand 1.5.2018, Hämat. = Hämatologie, BE = Blutentnahme, Kap. = Kapilläre, DBS = Dried Blood Spot, Somat. = Somatischer

Tabelle 12: Versorgungssituation in den Subzentren an HCV-Aktionstagen

1.5.2019	Aarau	Basel			Bern	Lausanne [§]	St. Gallen			Zürich ARUD		Lugano	
	HAG	Praxis	ADS	Janus	KODA	POLADD	H22	MSH1	MSH2	ZH	Horgen	Epatocentro	Ingrado
Pro Jahr	12									2		1	1
HCV-Schnelltest (Kapillarblut)	X									X		X	-
HCV-Schnelltest (Speichel)	-									X		-	X
HIV-Schnelltest	X									-		-	-
Kap. HCV-RNA (DBS)	-									-		-	-
Kap. HCV-RNA (Xpert®)	X									-		-	-
Venöse BE	-									X		X	X
HBV-Serologie	-									-		X	X
HAV-Serologie	-									-		X	X
HBV-Impfung	-									-		X	X
HAV-Impfung	-									-		X	X
Sonographie	-									-		X	-
Fibroscan	X									X		X	-
HCV-Therapie-Verschreibung* (Test & Treat)	X									-		-	X
Überweisung zum HCV-Therapie-Verschreiber	X									X			X
Pflegende	1									1		1	1
Ärzte	1									1		1	1
Suchtspezialisten (DAA-Verschreiber)	-									-		-	1
Infektiologen	1									-		1	-
Hepatologen	-									-		-	-

*vor Ort, Kap. = Kapilläre, BE = Blutentnahme, Kap. = Kapilläre, DBS = Dried Blood Spot

8 Diskussion und Empfehlungen

8.1 Unterschiede zwischen HCV-positiven und HCV-negativen Personen

HCV-Antikörper-positive Personen haben fast doppelt so häufig jemals i.v.-Drogen konsumiert und einen höheren Anteil mit fortgesetztem i.v.-Drogenkonsum. Aber auch jemals intranasaler Drogenkonsum konnte als Risikofaktor identifiziert werden. Patienten, welche bei SAMMSU-Registrierung HCV-Antikörper-positiv waren, waren älter und der erstmalige i.v.-Drogenkonsum lag entsprechend schon länger zurück. Sie waren somit länger einem HCV-Infektionsrisiko ausgesetzt und haben potentiell weniger von den Massnahmen zur Schadensminderung (OST (Opioidsubstitutionstherapie), NSP (Nadel-Spritzen-Austausch-Programm)) profitiert. HCV-Antikörper-positive waren häufiger HIV-positiv, hatten häufiger jemals Kokain bzw. Benzodiazepine konsumiert und häufiger jemals einen Spritzenabszess, was als Surrogatmarker für häufigere und riskantere Injektionen gewertet werden kann.

Empfehlung: Gemäss [BAG-Guidelines von März 2019](#) sollen alle Drogenkonsumierenden und Opioidsubstitutionspatienten mindestens einmal jährlich bezüglich Hepatitis C getestet werden. Bei Patienten mit Hinweisen auf riskanteren Konsum sind häufigere Testungen sinnvoll.

8.2 Behandlungserfolg

Verglichen mit den IFN-basierten Therapien ist der Behandlungserfolg einer chronischen Hepatitis C mit den IFN-freien DAA-Therapien auch in der SAMMSU-Kohorte markant (auf über 95%) angestiegen. Auch bei HIV-positiven Patienten, bereits etablierter Zirrhose oder vorgängiger IFN-basierter Therapie ist der Behandlungserfolg nicht schlechter. Im Gegensatz zu den ersten HCV-Proteasehemmern, welche noch in Kombination mit Interferon und Ribavirin zum Einsatz kamen, muss der höhere Therapieerfolg nicht mit mehr Nebenwirkungen erkauft werden. Im Gegenteil, die IFN-freien DAA-Therapien zeichnen sich durch eine sehr gute Verträglichkeit aus, was sich in der SAMMSU-Kohorte in einer fast vollständigen Elimination von vorzeitigen Therapieabbrüchen (unter IFN-basierter Therapie hauptsächlich wegen Toxizität) widerspiegelt. Hierfür dürfte auch die kürzere Therapiedauer (8-12 statt 24-48 Wochen) mitverantwortlich sein.

Aber nicht nur die einzelne Therapie ist erfolgreicher geworden. Pro Jahr konnten auch deutlich mehr Patienten erfolgreich behandelt werden. Im Zeitalter der IFN-basierten Therapien wurden bis und mit 2012 insgesamt 86 Patienten erfolgreich behandelt. Allein im 2017, dem Jahr, in dem die Limitatio für die IFN-freien DAA-Therapien gefallen ist, waren es etwa gleich viele.

Auch im Deutschen Hepatitis C-Register erreichten OST-Patienten mit den DAA-Therapien eine per protocol-SVR-Rate von 96% (Christensen et al. 2018). Die Intention-to-treat-SVR-Rate war mit 85% versus 91% ($p < 0.001$) allerdings geringer als bei Nicht-OST-Patienten, was durch einen höheren Anteil Lost-to-Follow-up zwischen Therapieende und SVR bei den OST-Patienten bedingt war (10% versus 4%, $p < 0.001$). Als möglich Gründe für das Nichterscheinen zur SVR-Kontrolle wurden andernorts diskutiert: Wechsel des Betreuungsumfelds, schwierige Venenverhältnisse, Annahme des Heilungserfolgs angesichts der hohen Erfolgsquote (Wade et al. 2019).

Empfehlung: Angesichts der Verfügbarkeit einer kosteneffizienten (Blach et al. 2019), in $\geq 97\%$ erfolgreichen, gut verträglichen und ≤ 12 Wochen dauernden Therapie sowie der Möglichkeit zur Elimination einer chronischen Infektionskrankheit mit erheblicher Morbidität und Mortalität, sollen alle Patienten mit chronischer Hepatitis C unabhängig vom Leberfibrosegrad behandelt werden.

8.3 Behandlungstreue (Adhärenz)

Vorurteile, dass i.v.-Drogenkonsumierende bzgl. einer HCV-Therapie weniger adhären sind, halten sich hartnäckig (Asher et al. 2016). Mit den nur einmal täglich einzunehmenden, besser verträglichen und deutlich kürzeren IFN-freien Therapien sind Adhärenzprobleme in der SAMMSU-Kohorte deutlich seltener geworden. Obgleich in der SAMMSU-Kohorte bei weniger als der Hälfte der seit 2016 durchgeführten IFN-freien Ersttherapien zur Adhärenz-Förderung eine DOT (McDermott et al. 2018) ≥ 5 pro Woche zum Einsatz kam, wurde die Adhärenz fast einheitlich als ausgezeichnet bewertet, wobei selbst die vereinzelt Patienten mit nur moderater Adhärenz eine SVR erreichten.

Ähnlich Beobachtungen wurden in Therapiestudien gemacht. In der «C-EDGE CO-STAR»-Studie wurden OST-Patienten mit und ohne fortgesetztem Drogenkonsum mit Elbasvir/Grazoprevir behandelt. 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 hatten keinen negativen Effekt auf die Adhärenz und den Therapieerfolg (Dore et al. 2016). In der SIMPLIFY-Studie wurden Patienten mit i.v.-Drogenkonsum in den letzten 6 Monaten 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 (definiert als Einnahme von $<90\%$ der Medikamentendosen, betraf 32% der Teilnehmer) mit kürzlich oder fortgesetzter Injektion von Stimulanzien (Kokain und/oder andere Amphetamine) assoziiert. Eine schlechte Adhärenz wirkte sich in dieser Studie jedoch nicht negativ auf die SVR-Rate aus (Cunningham et al. 2018). In ausgewählten Fällen kann auch eine verkürzte Therapiedauer sehr erfolgreich sein, was zusätzlich die Adhärenz fördern kann. In einer Studie konnte unter 8 statt der empfohlenen 12 Wochen Sofosbuvir/Velpatasvir bei nicht-zirrhatischen OST-Patienten mit HCV-Genotyp 3 (42% DOT) eine SVR-Rate von 100% (84/84) erreicht werden (modifizierte Intention-to-treat-Analyse) (Boyle A et al. 2018).

Empfehlung: Wenn Adhärenz-fördernde Massnahmen möglich sind, sollten diese genutzt werden (z.B. DOT ≥ 5 pro Woche bzw. kombinierte Abgabe von Opioidsubstitution und HCV-Therapie, wöchentliches Medikamentendosett). Zwingende Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie sind sie aber nicht, weil die Adhärenz bei einmal täglicher, gut verträglicher Therapie von nur 8-12 Wochen Dauer ohnehin gut ist und auch bei suboptimaler Adhärenz Therapieerfolge möglich sind.

8.4 Behandlungszeitpunkt und Therapieerfolg

Bei den IFN-basierten HCV-Therapien war das Therapieansprechen bei bereits etablierter Leberzirrhose deutlich reduziert. Dies ist im Zeitalter der IFN-freien DAA-Therapien nicht mehr der Fall. In der SAMMSU-Kohorte lag die SVR-Rate mit den IFN-freien Therapien unabhängig vom Leberfibrosegrad bei $\geq 97\%$. Wird erst behandelt, wenn bereits eine Zirrhose vorliegt, sind die Patienten jedoch länger infektiös. 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 auch beim Hausarzt erfolgen. Unterstützt durch den Fall der Limitatio im 2017 hat der Anteil Patienten, welcher bei Ersttherapie bereits eine Zirrhose (F4) aufweist, von 50% im 2015 auf 13% im 2018 massiv abgenommen. Demgegenüber nahm der Anteil mit F0-1 (Keine/milde Fibrose) von 0% auf 61% zu. 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 (Bregenzer et al. 2017). Die zur HCV-Elimination bis ins Jahr 2030 notwendige Behandlungsrate von 80% war so nicht erreichbar.

Empfehlung: Obwohl die IFN-freien DAA-Therapien selbst bei bereits etablierter Leberzirrhose noch hohe Erfolgsraten von $\geq 97\%$ haben, sollen alle Patienten mit chronischer Hepatitis C unabhängig vom Leberfibrosegrad schnellstmöglich behandelt werden, um der Entwicklung einer Leberzirrhose und ihren Folgeschäden (hepatische Dekompensation, hepatozelluläres Karzinom) vorzubeugen (individueller Nutzen), weitere Ansteckungen zu vermeiden (gesellschaftlicher Nut-

zen) und das Ziel HCV-Elimination bis ins Jahr 2030 zu erreichen.

8.5 Wiederansteckungsrisiko

Da nach spontan oder durch Therapie erfolgreich eliminiertes Hepatitis C grundsätzlich keine schützende Immunität bleibt, ist bei fortgesetztem Risikoverhalten eine Reinfektion möglich. In einer Metaanalyse bei i.v.-Drogenkonsumierenden lag die Reinfektionsrate nach IFN-basierter Therapie insgesamt bei 2.2 pro 100 Patientenjahre und im Falle eines fortgesetzten i.v.-Drogenkonsums bei 6.4 pro 100 Patientenjahre (Aspinall et al. 2013). 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).

Die in der SAMMSU-Kohorte im Zeitraum 1988-2019 beobachtete Reinfektionsrate nach erfolgreicher Therapie lag mit 2.7 pro 100 Patientenjahre im selben Bereich, wobei zwischen IFN-basierter und IFN-freier HCV-Therapie kein signifikanter Unterschied feststellbar war. Die kumulative Reinfektionsrate betrug insgesamt 7.1 pro 100 Therapierte und war nach IFN-basierter Therapie mit 19.3 pro 100 Therapierte deutlich höher als nach IFN-freier Therapie mit 1.6 pro 100 Therapierte. Diese beiden Perioden können allerdings aufgrund des vorerst sehr unterschiedlichen medianen Beobachtungszeitraums (5.1 versus 0.6 Jahre) nicht direkt verglichen werden.

In der SAMMSU-Kohorte wurden in den Jahren 2017 und 2018 etwas vermehrt Reinfektionen erfasst. 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 sind auch gemäss Modellstudien vorübergehend vermehrt Reinfektionen zu erwarten, wobei - infolge rascherer HCV-RNA-Prävalenzsenkung - die kumulative Reinfektionsrate umso tiefer ausfällt, je höher die jährliche Behandlungsrate ist: 25.8 Reinfizierte/100 Therapierte, wenn jährlich 1% der im 2015 ca. 4200 HCV-RNA-positiven aktiven i.v.-Drogenkonsumierenden der Schweiz behandelt werden, 14.4/100 Therapierte bei einer jährlichen Behandlungsrate von 5%, 8.9/100 bei 10% und 6.6/100 bei 15% (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% für eine spontane Clearance, ein geringerer Abfall schliesst eine solche mit einem negativen prädiktiven Wert von 85% weitgehend aus (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).

Empfehlung: Um Wiederansteckungen, welche vorwiegend durch unsauberen i.v.-Drogenkonsum bedingt sind, zu vermeiden sind Patientenaufklärung und Massnahmen zur Schadensminderung (OST, NSP) nach erfolgter Therapie einer chronischen Hepatitis C essentiell. Zudem sollte die HCV-RNA-Prävalenz in der Population der Drogenkonsumierenden rasch gesenkt werden, da damit das HCV-Wiederansteckungsrisiko im Falle eines Tauschs von Injektionsmaterial oder Inhalationsröhrchen erheblich reduziert werden kann. Je schneller alle chronisch HCV-Infizierten behandelt werden, desto geringer ist die zu erwartende kumulative Reinfektionsrate.

Wiederholte Reinfektionen nach erfolgreicher Therapie sind möglich, aber selten (Einzelfälle). Auch bei einer Reinfektion kann es zur spontanen Clearance kommen. Kommt es nach Reinfektion zu einer chronischen Hepatitis C, kann erneut erfolgreich behandelt werden. Im Falle einer Reinfektion soll ohne Stigma und Diskriminierung baldmöglichst erneut behandelt werden.

8.6 Treatment as Prevention

Seitdem HIV-Patienten unabhängig von der CD4-Zellzahl antiretroviral behandelt werden, hat sich der Anteil unter Therapie stehender Patienten kontinuierlich erhöht (SHCS 2017). In der SAMMSU-Kohorte betrug er am 2.9.2019 96%, wobei bei 94% keine HIV-RNA nachweisbar war, was mit „nicht ansteckend“ gleichzusetzen ist (Saag et al. 2018). Die damit einhergehende HIV-RNA-Prävalenz-Senkung unter 1% in der Gesamtpopulation der SAMMSU-Kohorte hat dazu geführt, dass HIV-Übertragungen durch i.v.-Drogenkonsum kaum mehr auftreten.

Gemäss WHO sollten, um die HCV-Elimination bis ins Jahr 2030 zu erreichen, 80% der Patienten mit chronischer Hepatitis C behandelt werden (WHO 2016). In der gesamten SAMMSU-Kohorte konnte die Behandlungsrate zwischen dem 1.5.2017 und dem 1.5.2019 von 62% auf 80% gesteigert werden, was mit einer Senkung der HCV-RNA-Prävalenz unter den HCV-Antikörper-Positiven von 36% auf 19% einherging. In der Gesamtpopulation der SAMMSU-Kohorte hat dies zu einer HCV-RNA-Prävalenz-Senkung von 22% auf 13% geführt. In einzelnen Zentren konnte sogar eine Steigerung der Behandlungsrate auf >90% erreicht werden, was mit einer Senkung der HCV-RNA-Prävalenz bei den HCV-Antikörper-Positiven auf <10% vergesellschaftet war.

Bis ins Jahr 2015 wurden in der SAMMSU-Kohorte jährlich 20 HCV-Erstdiagnosen dokumentiert. Im 2017 und 2018 ist die Anzahl HCV-Erstdiagnosen pro Jahr auf unter 10 gesunken, was ein erster Hinweis auf den Nutzen der HCV-Therapie im Sinne eines „Treatment-as-prevention“-Ansatzes (Hickman et al. 2015) sein könnte.

Empfehlung: Bei einer Heilungsrate von nahezu 100% hängt das Ausmass der HCV-RNA-Prävalenz-Senkung im Wesentlichen von der Behandlungsrate ab. Im zentralen Setting sind Behandlungsraten von >90% möglich, welche mit einer Reduktion der HCV-RNA-Prävalenz bei den HCV-Antikörper-Positiven auf <10% einhergehen. Um den Effekt auf das Auftreten von Hepatitis C-Erstinfektionen und die Reinfektionsrate in der SAMMSU-Kohorte beurteilen zu können, muss eine längere Beobachtung erfolgen.

8.7 Testhäufigkeit

In der SAMMSU-Kohorte wurde bei HCV-Antikörper-Negativen ca. alle zwei Jahre ein HCV-Antikörper-Test und bei HCV-positiven Patienten mit St.n. spontaner Clearance ebenfalls ca. alle zwei Jahre ein HCV-RNA-Test durchgeführt. Nach erfolgreicher Therapie war die HCV-RNA-Testhäufigkeit mit ca. alle eineinhalb Jahre etwas höher. Es wurde somit seltener als – wie empfohlen - einmal jährlich getestet. Da anzunehmen ist, dass in SAMMSU eingeschlossene Patienten tendenziell besser betreut sind als Patienten, welche nicht an der Kohortenstudie teilnehmen, muss davon ausgegangen werden, dass die Testhäufigkeit in der Ursprungspopulation noch tiefer liegt und potentiell ansteckende neu- oder reinfizierte Patienten über längere Zeit unerkannt bleiben.

Empfehlung: Um Neu- und Reinfektion möglichst schnell diagnostizieren und behandeln zu können, ist eine mindestens jährliche HCV-Antikörper-Testung HCV-Antikörper-Negativer und HCV-RNA-Testung HCV-Antikörper-Positiver mit St.n. spontaner Clearance bzw. erfolgreicher Therapie unumgänglich. Eine frühzeitige Diagnose und Therapie verkürzt die Dauer der Infektiosität, wodurch weitere Ansteckungen vermieden werden. Bei positiver HCV-RNA und unbekanntem (Wieder-)Ansteckungszeitpunkt muss nicht 6 Monate bis zur definitiven Diagnose einer chronischen Hepatitis C gewartet werden. Aus epidemiologischer Sicht ist eine regelmässige Testung auch nötig, um die HCV-Elimination zu dokumentieren. Damit die regelmässige Testung im Alltag nicht untergeht, könnte sie im Substitutions-Setting an die jährliche Erneuerung der Bewilligung durch den Kantonsarzt gekoppelt werden. Eine Befunderfassung durch den Kantonsarzt im Rahmen des Epidemiengesetzes wäre zu diskutieren. Ausserdem sollte geprüft werden, ob wegen der besseren Akzeptanz (Bajis et al. 2018) vermehrt HCV-Antikörper- und HCV-RNA-Tests mit Kapillarblut vom Finger eingesetzt werden sollten (Wlassow et al. 2019; Lamoury et al. 2018; Cooper 2017; Bregenzer et al. 2017 und 2019). Für den Nachweis von HCV-Antikörpern können auch

Speicheltests eingesetzt werden.

8.8 Repräsentativität

In der SAMMSU-Kohorte sind die dezentral betreuten Patienten (Opioid-Substitution durch Hausarzt bzw. Psychiater und Apotheke) unterrepräsentiert, nicht zuletzt, weil in diesem Setting die Rekrutierung und das Follow-up deutlich schwieriger sind. Gemäss offiziellen Statistiken erfolgt die Substitutionstherapie in etwa 60% über den Hausarzt (BAG 2018).

Im 2017 war die Hauptsprache der Schweizer Wohnbevölkerung in 63% Deutsch, in 23% Französisch, in 8% Italienisch und in 0.5% Rätoromanisch (BfS 2019). Die rätoromanische Sprachregion ist in der SAMMSU-Kohorte bislang nicht vertreten, die französischsprachige Region war am 1.5.2019 mit 6% unter- und die deutsch- und italienischsprachigen Regionen waren mit 81% bzw. 13% überrepräsentiert.

In den meisten Zentren/Subzentren sind 5-20% der Patienten in SAMMSU eingeschlossen worden. In der SAMMSU-Kohorte sind HCV-Antikörper-positive Patienten, solche mit chronischer Hepatitis C und diejenigen, welche therapiert wurden, überrepräsentiert. Die Behandlungsrate dürfte somit mit den SAMMSU-Daten überschätzt werden. Aus den HCV-Kaskaden der Subzentren geht hervor, dass der Anteil HCV-Antikörper-positiver Patienten mit jemals chronischer Hepatitis C zwischen 60% und 80% liegt. In der SAMMSU-Kohorte beträgt dieser Anteil je nach Zentrum 80%-100%. Üblicherweise beträgt die spontane Clearance-Rate nach HCV-Neuinfektion ca. 25% (Grebely et al. 2014).

Empfehlung: Um die Repräsentativität der SAMMSU-Kohorte weiter zu verbessern, sollen vermehrt auch HCV-Antikörper-Negative sowie HCV-Positive mit St.n. spontaner Clearance (nie chronische Hepatitis C) eingeschlossen werden. Dies ist insbesondere in Hinblick auf eine Aussage zur Inzidenz von HCV-Neu- und –Reinfektionen von Bedeutung. Ausserdem ist eine vermehrte Rekrutierung sowohl in der französisch- als auch in der rätoromanischsprachigen Schweiz sowie im dezentralen Setting (Opioidsubstitution via Hausarzt bzw. Psychiater und Apotheke) anzustreben.

8.9 Versorgungssettings

In den zentralen Versorgungssettings wird vielfach schon eine Behandlungsrate von etwa 90% erreicht. Tiefer (<80%) ist sie noch im dezentralen Setting. Gemäss der Querschnittserhebung in dieser Studie war ein Grossteil der Subzentren auf eine Überweisung der Patienten zu einem HCV-Therapie-Verschreiber angewiesen, was mit einem nicht unerheblichen Risiko des „Nichter-scheiterns“ einhergeht. Das [HepCare-Projekt](#) von Hepatitis Schweiz versucht Abhilfe zu schaffen, indem via Aktenkonsil beim Spezialisten Patienten vor Ort in der Hausarztpraxis bzgl. ihrer chronischen Hepatitis C behandelt werden können. In Australien, wo Hausärzte von Anfang an die IFN-freien Therapien verschreiben durften, hat eine randomisierte, kontrollierte Studie bei i.v.-Drogenkonsumierenden gezeigt, dass mehr Patienten behandelt werden (Treatment-Uptake: 75% versus 35%) und das outcome nicht schlechter ist (per protocol-SVR-Rate: 100%), wenn die Therapie beim Hausarzt und nicht beim Spezialisten im Spital erfolgt (Wade et al. 2019).

Die hohe Fluktuation in den zentralen Versorgungssettings (in den untersuchten Zentren 12%-37%) stellt gleichzeitig eine Herausforderung (begrenzte Zeit für Diagnostik und Therapie der Hepatitis C) und eine Chance dar, weil im Verlauf der Zeit mehr Patienten die Institution durchlaufen als reguläre Plätze vorhanden sind und somit auch mehr Patienten getestet und behandelt werden können.

Empfehlung: Aufgrund der relativ grossen Fluktuation in den zentralen Versorgungssettings und um bereits Behandelte nicht unnötig einem Wiederaansteckungsrisiko auszusetzen, sollte bereits bei Eintritt bezüglich HCV getestet werden. So bleibt im weiteren Verlauf noch genügend Zeit für die weitere Diagnostik und Therapie. Da Zuweisungen mit Verzögerungen (Warten auf Termin,

Warten auf Resultate der venösen Blutentnahme, Warten auf Kostengutsprache) und mit einem nicht unerheblichen Risiko des Nichterscheinens einhergehen, ist die Möglichkeit einer HCV-Therapie vor Ort wünschenswert. Die derzeit geltende Verschreiber-Limitatio für die IFN-freien HCV-Therapien ist diesbezüglich ein Hindernis. Für einen „Test-and-treat-approach“ und eine verbesserte Linkage-to-care sind sogenannte Point-of-Care-Tests hilfreich, welche innert 20-60min ein Resultat liefern (z.B. Fibroscan® zur Leberfibrosegrad-Bestimmung, HCV-Antikörper-Schnelltest, kapilläre HCV-RNA-Messung mit dem GeneXpert®) (Bregenzer et al. 2017 und 2019). Bei vorzeitigem Austritt aus der Institution muss die unterbrechungsfeie Fortsetzung der HCV-Therapie und die Erfolgskontrolle organisiert werden.

8.10 Limitationen

Wegen Wechsel des lokalen „Primary Investigators“ konnte sich das Zentrum Genf nicht an den beiden Querschnitterhebungen beteiligen. Ebenfalls aus organisatorischen Gründen nahm das Zentrum Lausanne nur an der ersten Querschnitterhebung teil.

Aufgrund des Follow-ups in jährlichen Intervallen werden für die SAMMSU-Kohorte Daten erst mit einer Verzögerung erfasst bzw. aktualisiert. Dies führt dazu, dass die Daten für 2018 zum Zeitpunkt der vorliegenden Analyse noch unvollständig waren (für das Jahr 2019 gilt dies sowieso). Hinsichtlich Hepatitis C-relevanter Daten haben wir versucht, dieser Einschränkung durch die beiden Querschnitterhebungen am 1.5.2018 und 1.5.2019 (ein bzw. zwei Jahre nach Fall der Limitation für i.v.-Drogenkonsumierende) entgegenzuwirken.

Die Beobachtungszeit nach erfolgreicher IFN-freier HCV-Therapie ist mit im Median nur einem halben Jahr noch sehr kurz. Viele Patienten wurden erst in den letzten 3-4 Jahren therapiert und der Therapieerfolg kann erst 6 Monate nach Therapiestart (8-12 Wochen Therapie plus anschliessend 12 Wochen bis zur SVR-Kontrolle) dokumentiert werden. Entsprechend lässt sich zum jetzigen Zeitpunkt die aktuelle Reinfektionsrate noch nicht verlässlich abschätzen. Zudem ist der Effekt der HCV-Therapie-induzierten HCV-RNA-Prävalenz-Senkung auf das Auftreten von Neuinfektionen vorerst noch nicht beurteilbar.

Aufgrund der begrenzten Testhäufigkeit können vor allem Reinfektionen mit anschliessender spontaner Clearance unerkannt bleiben. Dadurch wird die Reinfektionsrate unterschätzt. Therapeutische Konsequenzen haben Reinfektionen mit spontaner Clearance aber nicht.

HCV-Therapieversagen, Adhärenzprobleme und Reinfektionen waren in den verwendeten Datenquellen sehr selten. Eine multivariate Analyse hinsichtlich Risikofaktoren für das Auftreten dieser Ereignisse war aus diesem Grund nicht möglich.

In den der SAMMSU Kohorte angeschlossenen Zentren und Subzentren wurden sehr gute bis teilweise hervorragende Bemühungen um Abklärung sowie Etablierung von Zugang und Durchführung einer Therapie einer chronischen Hepatitis C unternommen. Es ist davon auszugehen, dass dies nicht flächendeckend repräsentativ für alle opioidsubstituierenden Zentren in der Schweiz ist. Insbesondere in dezentralisierten oder kleineren Institutionen, wo Ressourcen oft fehlen, wird wohl immer noch ein grosser Handlungsbedarf vorhanden sein.

8.11 Ausblick

Mit weiter zunehmenden Einschlusszahlen dürfte die Repräsentativität der SAMMSU-Kohorte weiter zunehmen.

Nach erfolgter Reorganisationen können sich die Zentren Lausanne und Genf in absehbarer Zeit wieder aktiv an der SAMMSU-Kohorte beteiligen, so dass die französischsprachige Schweiz in Zukunft besser repräsentiert sein wird.

Ein weiteres SAMMSU-Zentrum im Kanton Graubünden ist in Planung. Damit wäre auch die rätoromanischsprachige Schweiz vertreten und der Anteil im dezentralen Setting betreuter Patienten nähme zu.

Im Falle einer Verlängerung der Studie um 2-5 Jahre, liesse sich die Reinfektionsrate nach IFN-freier Therapie und der Effekt der Therapie-induzierten HCV-RNA-Prävalenz-Senkung auf das Auftreten von Neuinfektionen verlässlicher abschätzen.

9 Anhang

9.1 Referenzen

Asher AK, Portillo CJ, Cooper BA, Dawson-Rose C, Vlahov D, Page KA. Clinicians' Views of Hepatitis C Virus Treatment Candidacy With Direct-Acting Antiviral Regimens for People Who Inject Drugs. *Subst Use Misuse* 2016;51(9):1218-23

Bajis S, Maher L, Treloar C, Hajarizadeh B, Lamoury FMJ, Mowat Y, et al.; LiveRLife Study Group. Acceptability and preferences of point-of-care finger-stick whole-blood and venepuncture hepatitis C virus testing among people who inject drugs in Australia. *Int J Drug Policy* 2018;61:23-30

Blach S, Schaetti C, Bruggmann P, Negro F, Razavi H. Cost-effectiveness analysis of strategies to manage the disease burden of hepatitis C virus in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20026

Boyle A, Marra F, Peters E, Heydtmann M, Cairns H, Datta S, Barclay ST. 8 weeks sofosbuvir/velpatasvir in genotype 3 patients with significant fibrosis: Highly effective amongst an OST cohort. The International Liver Congress™ EASL - European Association for the Study of the Liver Paris France, 11-15 April 2018, Abstract PS-034; *Journal of Hepatology* 2018;68:S20; http://www.natap.org/2018/EASL/EASL_14.htm (accessed: 09.10.2019)

Bregenzer A, Conen A, Knuchel J, et al. 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* 2017;147:w14544

Bregenzer A, Warmann N, Ottiger C, Fux CA. Rapid point-of-care HCV-RNA quantification in capillary whole-blood for diagnosing chronic HCV-infection, monitoring treatment and detecting reinfection. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20137

Bruggmann P, Blach S, Deltenre P, et al. 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* 2017;147:w14543

Bundesamt für Gesundheit (BAG). Substitutionsgestützte Behandlungen bei Opioidabhängigkeit: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/sucht-und-gesundheit/suchtberatung-therapie/substitutionsgestuetzte-behandlung.html> (letzte Änderung: 01.07.2019)

Bundesamt für Statistik. Hauptsprache der ständigen Wohnbevölkerung 2017; <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/sprachen-religionen/sprachen.html> (veröffentlicht: 29.01.2019)

Christensen S, Buggisch P, Mauss S, et al. Direct-acting antiviral treatment of chronic HCV-infected patients on opioid substitution therapy: Still a concern in clinical practice? *Addiction* 2018;113(5):868-882

Cooper C. Rapid HCV RNA testing: removing the final obstacle to elimination. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(7):468-9

Cunningham EB, Amin J, Feld JJ, et al.; SIMPLIFY study group. Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: The SIMPLIFY study. *Int J Drug Policy* 2018;62:14-23

Dore GJ, Altice F, Litwin AH, et al.; C-EDGE CO-STAR Study Group. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann*

Intern Med 2016;165(9):625-634

European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 9.1 2018
http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf

Grebely J, Dalgard O, Conway B, et al.; SIMPLIFY Study Group. 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* 2018;3(3):153-161

Grebely J, Hajarizadeh B, Dore GJ. Direct-acting antiviral agents for HCV infection affecting people who inject drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(11):641-651

Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, et al.; InC3 Study Group. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2014;59(1):109-20

Hickman M, De Angelis D, Vickerman P, Hutchinson S, Martin NK. Hepatitis C virus treatment as prevention in people who inject drugs: testing the evidence. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(6):576-82

Lamoury FMJ, Bajis S, Hajarizadeh B, Marshall AD, Martinello M, Ivanova E, et al. Evaluation of the Xpert® HCV Viral Load Fingerstick point-of-care assay. *J Infect Dis* 2018;217(12):1889-1896

Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15(7):412-424

McDermott CL, Lockhart CM, Devine B. Outpatient directly observed therapy for hepatitis C among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. *J Virus Erad* 2018;4(2):118-122

Prasad L, Spicher VM, Zwahlen M, Rickenbach M, Helbling B, Negro F and Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Cohort Profile: The Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS). *Int J Epidemiol* 2007;36:731-7

Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2018;320(4):379-396

Schoeni-Affolter F, Ledergerber B, Rickenbach M, et al.; Swiss HIV Cohort Study. Cohort profile: the Swiss HIV Cohort study. *Int J Epidemiol* 2010;39(5):1179-89

Swiss HIV Cohort Study 07/2017 → 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>

Vogel M, Page E, Matthews G, et al. 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)

Wade AJ, Doyle JS, Gane E, Stedman C, Draper B, Iser D, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C in primary care compared to hospital-based care: a randomised controlled trial in people who inject drugs. *Clin Infect Dis* 2019 Jun 22. pii: ciz546. doi: 10.1093/cid/ciz546. [Epub ahead of print]

WHO 05/2016, Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030 - Advocacy brief; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206453/1/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf

Wlassow M, Poiteau L, Roudot-Thoraval F, Rosa I, Soulier A, Hézode C, et al. The new Xpert HCV viral load real-time PCR assay accurately quantifies hepatitis C virus RNA in serum and whole-

blood specimens. *J Clin Virol* 2019;117:80-84