

Hepatitis-C-Therapie bei Patienten unter Opioidsubstitution

Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM)

Philip Bruggmann^a, Barbara Broers^{b,c}, Daniel Meili^{a,c}

^a ARUD Zürich (Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen), www.arud-zh.ch, ^b Département de Médecine Communautaire, Hôpital universitaire Genève, ^c Vorstand SSAM, Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin

Zusammenfassung

Hepatitis C soll bei jedem Patienten mit einer Anamnese von Drogenkonsum gescreent werden.

Die Therapie von Hepatitis C ist sowohl aus individuellen und epidemiologischen Gründen als auch aus Sicht der «public health» bei jedem drogenabhängigen Hepatitis-C-Patienten zu evaluieren.

Die Substitutionstherapie bietet eine ideale Grundlage für eine Hepatitis-C-Therapie bei Drogenabhängigen. Unter Opioidsubstitution sind Hepatitis-C-Therapien gut durchführbar und vergleichbar erfolgreich wie bei Nicht-Drogenabhängigen, dies unabhängig von einem allfälligen Beikonsum.

Wichtige Voraussetzung für eine Therapie ist ein psychisch und physisch kompensierter Zustand und die Bereitschaft und Fähigkeit für regelmässige Kontrollen.

Einleitung

Die vorliegenden Empfehlungen zur Hepatitis-C-Therapie sind die Grundlage der kürzeren Version, die Bestandteil der «Medizinischen Empfehlungen für substituionsgestützte Behandlungen (SGB) bei Opioidabhängigkeit» (www.ssam.ch) ist. Sie wurden von der Schweizer Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM) unter dem Blickwinkel der aktuellen medizinischen Evidenz verfasst. Es handelt sich nicht um rechtlich bindende Richtlinien. Die Empfehlungen sollen den Entscheidungsprozess unterstützen und nicht ersetzen, und es kann sehr wohl Gründe geben, bei einer Behandlung von den Empfehlungen abzuweichen.

Die wissenschaftlichen Publikationen zu den SGB wurden entsprechend den Kriterien für schweizerische Guidelines in Evidenzgrade Ev I bis Ev V eingeteilt (Zentralvorstand FMH 1999). In Bereichen, zu denen nur klinische Erfahrungen ohne erhärtete wissenschaftliche Untersuchungen vorliegen, stützen sich die Autoren auf den in der Schweiz seit Jahren geführten klinischen Diskurs. Empfehlungen werden folgendermassen unterteilt:

- A Empfehlung empirisch gut fundiert: Daten von mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen
- B Empfehlung allgemein begründet: Daten von randomisierten oder nicht randomisierten Studien
- C Empfehlung im Einzelfall klinisch belegt: Daten von Fallstudien oder Expertenmeinungen

Empfehlungen auf der Basis von Studien der Evidenzgrade I und II wurden dem Empfehlungsgrad [A], solche aufgrund von Studien mit Evidenzgrad III der Stufe [B] und diejenigen aufgrund von Studien mit den Evidenzgraden IV und V sowie die von der Autorengruppe nach eingehender Diskussion als Konsensentscheid gefällten Empfehlungen dem Empfehlungsgrad [C] zugeordnet.

Die referenzierte Literatur kann auf der Webseite der SSAM (www.ssam.ch) eingesehen werden.

Hintergrund

Die Zahl der Opioidabhängigen in der Schweiz wurde Ende der 1990er Jahre auf 25000 bis 35000 Personen geschätzt. Ende 2005 standen gut 16200 Patienten in einer substituionsgestützten Behandlung. Die überwiegende Mehrheit (88%) wurde mit Methadon substituiert, 8% mit Heroin, 3% mit Buprenorphin und knapp 1% mit anderen Opioiden (Morphin, Codein usw.). Intravenöse Drogengebraucher (IVDU) sind die grösste Risikogruppe unter den Patienten mit chronischer Hepatitis C [1]. Die Prävalenz unter IVDU in Westeuropa beträgt zwischen 33% und 98% [2], unter Patienten in einer substituionsgestützten Behandlung in der Schweiz 57% [3]. Aufgrund der langsamen Progression über Jahrzehnte wird der Peak von Hepatitis-C(HCV)-induzierten Leberversagen bis ungefähr im Jahr 2015 zunehmen, trotz sinkender Inzidenzzahlen [4]. IVDU werden in Zukunft die grösste Gruppe von Leberzirrhosepatienten und somit von Transplantationskandidaten ausmachen [5]. Dies wird beachtenswerte gesundheitsökonomische Kosten verursachen.

Aktuelle Guidelines geben kontroverse Empfehlungen bezüglich HCV-Therapie bei IVDU ab [6]. Verschiedene Studien zeigen vergleichbar gute

Therapieresultate bei IVDU unter Opioidsubstitution wie bei Nicht-Drogenabhängigen [7-10]. Dennoch besteht eine nicht auf Evidenz begründete Zurückhaltung bezüglich einer Hepatitis-C-Therapie bei dieser Patientengruppe [11]. In der schweizerischen Hepatitis-C-Kohortenstudie zählten wir 77 HCV-Therapien bei 882 Patienten unter Opioidsubstitution (8.7%). Dahingegen wurden 485 von insgesamt 1092 Patienten mit anderem Infektionsweg als i.v. Drogengebrauch behandelt (44%) [12].

Aus der oben erwähnten Sachlage lässt sich eine dringende Intensivierung der Hepatitis-C-Therapie bei Drogenpatienten folgern. Dabei sind die Therapie und die damit verbundene Reduktion der Infektionsquellen auch als Bestandteil der zu forzierenden Präventionsarbeit zu sehen.

Diese Empfehlungen sollen behandelnde ÄrztInnen und betreuende Personen von Opioidsubstituierten auf die Besonderheiten vor, während und nach der Therapie hinweisen, um eine adäquate Diagnostik und Therapie der Hepatitis C in dieser Patientengruppe zu gewährleisten.

Übertragungsweg

Die Übertragung der Hepatitis-C-Viren erfolgt nicht nur über Spritzenaustausch, sondern auch über gemeinsames Gebrauchen von Drogenzubereitungs-Utensilien (Filter, Löffel, Wasser usw.) sowie bei inhalativem Konsum über gemeinsam gebrauchte Inhalationsröhrchen, die Läsionen an der Nasenschleimhaut verursachen können (Ev III).

Screening

Aufgrund der hohen Prävalenz sollen bei jedem Patienten mit intravenöser oder pernasaler Drogenanamnese (auch einmaliger Gebrauch) die Hepatitis-C-Antikörper einmal jährlich bestimmt werden, dies unabhängig von erhöhten Leberparametern. Im positiven Fall folgt die Bestimmung der Viruslast (HCV RNA). Bei nachweisbarer RNA erfolgt die Bestimmung des Genotyps [A].

Die Indikationsstellung, Therapiedurchführung und Kontrolle sollen durch Hepatitis-C-erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen [C].

Hepatitisimpfungen

Bei drogenabhängigen Hepatitis-C-Patienten besteht eine erhöhte Morbidität und Mortalität bezüglich Hepatitis A und B. Daher soll bei allen Patienten mit Drogenanamnese eine Hepatitis-A- und -B-Titerbestimmung erfolgen. Bei negativem Titer wird eine Hepatitis-A- und -B-Impfung empfohlen [A].

Indikationen und Kontraindikationen

Adhärenz

Voraussetzung für eine Therapie ist eine stabile psychische und somatische Situation, die auch medikamentös eingestellt sein kann. Des Weiteren sind die Motivation von Seiten des Patienten, das Verständnis und die Fähigkeit für regelmäßige Kontrollen und die Durchführbarkeit einer Kontrazeption (bei Mann und Frau) wichtig. Die häufigen Kontakte, die sich durch die Opioidsubstitution ergeben, haben einen positiven Einfluss auf die Termin- und Therapieadhärenz. Unter Therapie zeigen Opioidsubstituierte eine vergleichbare Adhärenz wie HCV-Patienten, die sich nicht über Drogenkonsum infiziert haben (Ev II).

Setting

Die Abgabe oder Verabreichung der Medikation soll nach Möglichkeit an die Opioidabgabe gekoppelt werden, wodurch allfällige überwachte Medikamenteneinnahmen und häufige Patientenkontakte gewährleistet werden können [B]. Bei einer Methadonabgabe durch die Apotheke ist eine enge Zusammenarbeit und Absprache mit der Apotheke wichtig, um rasche Dosisanpassungen garantieren zu können.

Alkohol

Ein hoher Alkoholkonsum vermindert die Wirksamkeit einer Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Diese Wirkung ist zwar linear mit der Alkoholmenge (Ev I), es wird aber angenommen, dass der negative Einfluss von Alkoholkonsum auf die HCV-Therapie durch die hohe Abbruchrate wegen Nonadhärenz und nicht durch eine direkte pharmakologische Wechselwirkung zu erklären ist (Ev III). Durch eine intensive Betreuung, wie zum Beispiel in einer Opioidsubstitution, kann diesem negativen Einfluss bis zu einem gewissen Grad begegnet werden.

Bei nicht therapierten Hepatitis-C-Patienten ist Alkohol der bedeutsamste Faktor für eine Progression der Fibrosierung der Leber und somit für die Entwicklung einer Leberzirrhose mit allen medizinischen und sozioökonomischen Folgen. Es besteht auch hier eine lineare Wirkungsbeziehung mit der täglichen Alkoholdosis (Ev I). Eine sinnvolle Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Indikationsstellung zur HCV-Therapie bei alkoholabhängigen Opioidsubstituierten ist aufgrund oben beschriebener Zusammenhänge angezeigt. Alkoholkonsum darf nicht als absolute Kontraindikation betrachtet werden [C].

Intravenöser Drogenkonsum

Intravenöser Drogenkonsum hat nicht generell einen negativen Einfluss auf den Outcome einer Hepatitis-C-Therapie (Ev III). Nur bei Patienten mit einem unkontrollierten, riskanten i.v. Drogenkonsum ist generell von einer antiviralen The-

rapie abzusehen (Ev IV). Wie jedoch bei allen Patienten ist auch hier eine individuelle Risiko-Benefit-Abschätzung vorzunehmen [B]. Alle Patienten müssen vor Therapie über die Reinfektionsgefahr aufgeklärt werden. Die Reinfektionsrate nach erfolgreicher Therapie ist gemäss der vorhandenen Literatur um die Hälfte kleiner als das Risiko einer Neuinfektion (Ev II).

Leberbiopsie

Zur Indikationsstellung einer Hepatitis-C-Therapie gehört eine Ultraschalluntersuchung der Leber und ein Fibrosestaging, bei dem der Fibrosierungsgrad ermittelt wird. Alternativ zur invasiven Biopsie kann das Fibrosestaging mittels Laborparameter (APRI Score, FIB4 Score) oder Fibroscan durchgeführt werden.

Eine Leberbiopsie zur Indikationsstellung ist nicht obligat. Sie ist umso angezeigt, je schlechter die Prognose für eine erfolgreiche Therapie ist; dies gilt bei Genotyp 1 und 4, hohem Viralload, hohem Alkoholbeikonsum und HCV-HIV-Koinfektion. In diesen Fällen empfiehlt es sich, auch bei normalen Transaminasen den Therapieentscheid auf eine Leberbiopsie abzustützen. Bei Genotyp 2 und 3 mit erhöhten Transaminasen kann jedoch auf eine Leberbiopsie verzichtet werden. Es empfiehlt sich im Zweifelsfall, die Indikation zur Leberbiopsie mit einem hepatologischen Zentrum abzusprechen [B].

Die nichtinvasive Fibroscan-Untersuchung wird noch validiert und ist noch nicht kassenpflichtig. Sie misst die Steifigkeit der Leber und erlaubt verschiedene Fibrosegrade vor allem im fortgeschrittenen Ausmass zu unterscheiden und eignet sich auch für Verlaufskontrollen.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der Hepatitis-C-Behandlung treten in Art und Frequenz bei Drogenabhängigen gleich häufig auf wie im übrigen Kollektiv (Ev II). Aufgrund der häufigen psychischen Komorbiditäten bei Drogenpatienten ist eine Abklärung auf depressive Symptome und allenfalls Beginn einer antidepressiven Therapie vor Beginn mit Interferon und im Verlauf zu erwägen. Bei vorbestehenden depressiven Symptomen oder bei Risiko eines Wiederauftretens einer Depression in der Anamnese ist eine präventive antidepressive Therapie indiziert [B]. Das höchste Risiko für eine Depression besteht in den ersten zwölf Wochen der Therapie (Ev I). In dieser Zeit ist es entscheidend, auf allfällige Anzeichen hin konsequent zu intervenieren. Eine antidepressive Therapie aufgrund von psychischen Nebenwirkungen soll mindestens drei Monate über die antivirale Therapie hinaus gegeben werden [B]. Ansprechraten und Compliance sind bei vorbestehenden psychischen Störungen ähnlich wie bei den Vergleichsgruppen (Ev III).

Häufig ist in der initialen Phase der HCV-Therapie eine Dosiserhöhung der Substitutionssubstanz notwendig, die zugrundeliegenden Mechanismen sind unbekannt [C]. Bei Gewichtsabnahme während der Therapie kann auch eine Dosisreduktion des Substituts (und je nach Verwendung der Präparate auch des pegylierten Interferons und des Ribavirins) notwendig werden. In der vulnerablen Phase der Opioidtoleranzentwicklung respektive des Verlusts der Toleranz zu Beginn und am Ende einer Opioidsubstitution ist mit einer Hepatitis-C-Therapie besondere Vorsicht geboten. Nach einem allfälligen Opioidentzug soll wenn möglich mit dem Beginn einer Hepatitis-C-Therapie sechs Monate zugewartet werden [C].

Durchführung

Die Therapiedauer, die Dosis und die Kontrollfrequenz sind gleich wie bei Nicht-Drogenabhängigen (www.sevhep.ch). Die Prognose für einen anhaltenden Therapieerfolg (kein Virusnachweis sechs Monate nach Therapieende) liegt je nach Genotyp zwischen 40 und 90%. Je nach psychischer und somatischer Komorbidität ist eine intensive, hochfrequente Betreuung während der Therapie sinnvoll zur Verbesserung der Adhärenz [C].

Interaktionen

Es sind keine Interaktionen zwischen pegyliertem Interferon oder Ribavirin mit Methadon oder Buprenorphin bekannt (Ev III). Bei gleichzeitiger Substitution mit Buprenorphin sind regelmässige Leberparameterbestimmungen angezeigt [B]. Trotz der hepatischen Metabolisation von Methadon muss die Dosis bei stabiler chronischer Lebererkrankung, auch bei Leberzirrhose, nicht fix angepasst werden (siehe unten) [C].

Dosierung des Substitutionsmittels

Bei akuten Lebererkrankungen oder akuter Leberdekompensation ist auf Intoxikationszeichen zu achten und allenfalls die Dosis zu reduzieren [B]. Zu Beginn der HCV-Therapie kann erfahrungsgemäss der Bedarf an Opioiden etwas steigen, so dass eine vorübergehende Dosissteigerung des Substitutionsmittels sinnvoll ist [C].

Spezielsituationen

HIV/HCV-Koinfizierte

85% aller HIV-positiven-Opioidkonsumierenden in der Schweiz sind mit Hepatitis C koinfiziert. Die Koinfizierten machen 8% des Gesamtkollektivs der Opioidsubstituierten aus. Die Mortalität durch Leberversagen ist bei HIV-Patienten zur zweithäufigsten Todesursache nach AIDS geworden. Immer häufiger ist die Leber das limitierende Organ bei einer HIV-Therapie (Ev I). Die Fibrose der Leber ist im Fall einer Koinfek-

tion mit HIV deutlich höher als bei einer HCV-Monoinfektion. Die HCV-Therapie ist bei Koinfizierten möglich und soll auch angestrebt werden [B]. Falls keine Therapie begonnen wird, muss alle zwei Jahre ein Fibrorestaging wiederholt werden [C]. Bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose muss unter Therapie eine enge Überwachung bezüglich Leberdekomensation durchgeführt werden [B].

Der CD-4-Zellstatus ist ein wichtiger Marker bei der Therapieentscheidung, da unter HCV-Therapie die CD4-Zellen absinken. Allenfalls muss vorgängig eine antiretrovirale Therapie begonnen werden und mit der HCV-Behandlung bis zur Stabilisierung der CD4-Zellen und bis zum Verschwinden der HI-Viren zugewartet werden [A]. Bei opportunistischen Infekten ist eine HCV-Therapie kontraindiziert [B]. Die Therapiedauer beläuft sich unabhängig vom Genotyp auf 48 Wochen [A].

Die komplexe Therapie von HIV/HCV-koinfizierten Drogenpatienten soll von diesbezüglich erfahrenen Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden [C].

Akute Hepatitis C

Es empfiehlt sich, Patienten mit einer akuten Hepatitis C zusammen mit einem hepatologischen Zentrum zu evaluieren und allenfalls zu behandeln [C]. Nach Möglichkeit sind diese Patienten in laufende Studien einzuschliessen. Eine Monotherapie mit pegyliertem Interferon über sechs Monate, ungefähr drei Monate nach Infektion, ist mit einer hohen Ansprechrate verbunden, Studien zeigen jedoch, dass in diesen Situationen die Therapieadhärenz bei Substanzabhängigen häufig eingeschränkt ist [B].

Dekompensierte Leberzirrhose

Drogenabhängige mit Leberdekomensation aufgrund der chronischen Hepatitis C sollen zusätzlich auf die Möglichkeit einer Lebertransplantation evaluiert werden. Nur unkontrollierter Drogenkonsum gilt als absolute Kontraindikation für diese Massnahme, nicht aber eine Opioidsubstitution [B].

Literatur

- 1 Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(Suppl1): 93–8.
- 2 Mathei C, Buntinx F, Van Damme P. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. *J. Viral Hepat*. 2002;9:157–73.
- 3 Bruggmann P, Seidenberg A, Meili D, Kesseli B, Huber M. Hepatitis C and HIV prevalence and antiretroviral therapy in a low threshold opiate maintenance program. *Suchttherapie*. 2005;6:78–82.
- 4 Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2000 Mar;31(3):777–82.
- 5 Edlin BR. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology*. 2002;36(Suppl1):210–19.
- 6 Reimer J, Schulte B, Castells X, Schäfer I, Polywka S, et al. Guidelines for the treatment of hepatitis C virus infection in injection drug users: status quo in the European countries. *CID*. 2005; 40(Suppl5):373–8.
- 7 Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology*. 2004;40:120–4.
- 8 Robaey G, Buntinx F. Treatment of hepatitis C viral infections in substance abusers. *Acta Gastroenterol. Belg*. 2005; 68:55–67.
- 9 Backmund M, Meyer K. Hepatitis C therapy during substitution treatment. *Suchtmed*. 2006;8:115–8.
- 10 Bruggmann P, Dober S, Isler M, Meili D. Successful treatment of hepatitis C resulting from injecting drug use: results of the Swiss hepatitis C cohort study. *J Hepatol*. 2007; 46(Suppl1):S219.
- 11 Dore, G. Enhancing Hepatitis C Treatment Uptake and Outcomes for Injection Drug Users. *Hepatology*. 2007;45:1–5.
- 12 Bruggmann P; Falcato LM. Kontrollierter iv Drogenkonsum ist keine Kontraindikation der Hepatitis-C-Therapie. *Suchtmed*. 2007;9:94–5.

Korrespondenz:

Dr. med. Philip Bruggmann
Leiter Somatik ARUD Zürich
Poliklinik für Drogenmedizin
Zok11
Sihlhallenstr. 30
CH-8026 Zürich
p.bruggmann@arud-zh.ch