Milo Huber[1]
Patrick Schmid[2]
Pietro Vernazza[2]
Daniel Meili[1]

Gründe für die ausbleibende Hepatitis-C-Behandlung bei Drogenabhängigen in Opiatsubstitution

Reasons for the Lack of Treatment of Hepatitis C Infection in Drug Dependent Patients in Opiate Substitution

Zusammenfassung

Ziel: Drogenabhängige sind häufig mit Hepatitis-C-Viren (HCV) infiziert und die Infektion wird bei ihnen selten behandelt. In verschiedenen Guidelines wird die Behandlung der HCV-Infektion bei Drogenabhängigen nicht empfohlen. Im Vorfeld einer multizentrischen Behandlungsstudie der HCV-Infektion mit Interferon und Ribavirin im Rahmen von Opiatsubstitutionsprogrammen wurden Art und Verteilung der Gründe erfasst, die dazu führen, dass Hepatitis-C-Positive keine Behandlung im Rahmen der Studie aufnehmen. **Methode:** Allen Teilnehmern von vier Substitutionsprogrammen wurden HCV-Tests und eine mögliche Behandlung angeboten. In halb strukturierten Interviews wurden die Gründe für die Nichtbehandlung aus Sicht der Patienten und/oder wegen Vorliegens von medizinischen Ausschlussgründen/Nichtvorliegen von Einschlussgründen (Protokollgründe) erfasst. **Ergebnis:** Bei knapp der Hälfte (420) lagen positive HCV-Serologien vor. Nur bei 6% dieser Gruppe konnte die Entscheidung für eine Behandlung gestellt werden. Ablehnungsgründe waren zur Hälfte normale Leberwerte (153), HIV-Koinfektion (67) und fehlender HCV-Nachweis (57); bei 157 waren es psychiatrische Diagnosen, Alkoholkonsum oder Instabilität. In nur ca. 20% aller Fälle lagen Ablehnungsgründe von Seiten der Patienten vor. Die präliminäre Auswertung der durchgeführten Behandlungen zeigt vergleichbare Erfolge wie die Therapien von nicht drogenabhängigen HCV-Erkrankten.

Schlüsselwörter

Hepatitis C · Opiatsubstitution · Interferon · Ribavirin · Guideline

Abstract

Background: Drug addicts are frequently infected with the Hepatitis C virus, yet they are seldom treated for this infection. According to various guidelines the treatment is not recommended for drug addicts. In the framework of a multi-center Hepatitis C treatment study, type and distribution of reasons for non-participation of Hepatitis C seropositive candidates were assessed. **Methode:** Assessment of frequency and distribution of reasons for the lack of HCV treatment for patient or protocol reasons (lack of inclusion criteria, existence of exclusion criteria) using a semi-structured questionnaire. **Results:** In less than half of all candidates a decision for or against treatment actually was made. The rest had either a negative Hepatitis C serology, or other reasons were given. Only 6% of all cases were accepted for treatment, 94% were refused. 80% of the reasons for non-participation in the treatment study were reasons of protocol. The three most frequent reasons were normal liver values, co-infection with the HI virus, and negative PC reaction for the HC virus. These together accounted for nearly half of all refusals due to reasons of protocol.

Key words

Hepatitis C · Opiate Substitution · Interferon · Ribavirin · Guideline

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Institutsangaben
[1] ARUD Zürich, Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen
[2] KSSG, Kantonsspital St. Gallen, Abteilung für Infektionskrankheiten

Korrespondenzadresse
Dr. med. Daniel Meili · ARUD Zürich · Konradstrasse 1 · 8005 Zürich · Schweiz

Bibliografie
Suchttherapie Supplement 2002; 3: S27–S30 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1439-9903

Einleitung

Intravenös konsumierende Drogenabhängige sind häufig mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert. In Abhängigkeit von Risikoverhalten und Konsumdauer wird die Durchseuchungsrate auf 60% bis gegen 100% geschätzt [1–3]. Die Infektion führt in etwa 85% zu einer chronischen Hepatitis, dabei entwickelt sich in bis zu 20% der Fälle eine Leberzirrhose [4]. Behandlung der Hepatitis C mit Interferon alfa-2a in Standard- oder pegylierter Form in Kombination mit Ribavirin in unterschiedlichen Dosen führt je nach Virustyp bei einem nennenswerten Anteil der Behandelten [5,6] zu einer bleibenden Viruselimination.

In verschiedenen nationalen und internationalen Guidelines und Konsensusempfehlungen wird die Hepatitis-C-Behandlung von Drogenabhängigen abgelehnt [7,8]. Es gibt allerdings kaum publizierte Daten, welche diese Empfehlungen begründen [9]. Im Allgemeinen werden drei Gründe angegeben, weswegen Drogenabhängige nicht wie andere Patientengruppen gegen Hepatitis-C-Virus-Infektionen behandelt werden sollten:

1. Die Zuverlässigkeit der Durchführung der Therapie von Drogenabhängigen wird als ungenügend betrachtet.
2. Die Nebenwirkungen vor allem psychiatrischer Art werden für Drogenabhängige als zu stark erachtet.
3. Das Reinfektionsrisiko wird als hoch angenommen.

Deshalb wird vorgeschlagen, die Hepatitis-C-Infektion erst nach erfolgreicher Suchtbehandlung (Erreichen von Abstinenz) zu therapieren [10].

Diese Argumente werden zum Teil kontrovers diskutiert und andernorts ausführlich besprochen [9,10]. Es bleibt festzustellen, dass weitgehend unbekannt ist, wie viele der HCV-infizierten Drogenabhängigen sich für eine Behandlung gemäß den üblichen Guidelines qualifizieren würden, wenn Drogenabhängigkeit als Ausschlusskriterium wegfällt.

Ausgehend von eigenen positiven Erfahrungen mit der antiretroviralen Therapie von HIV-Infizierten im Rahmen von Opiatsubstitutions-Programmen [11] initiierten wir eine multizentrische Behandlungsstudie mit Interferon alfa-2a und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C im Rahmen von substitutionsgestützten Drogentherapien. Bei der Rekrutierung zu dieser Behandlungsstudie erfassten wir die Gründe, welche zur Ablehnung einer Studienteilnahme sowohl aus Protokollgründen (Fehlen von Einschlusskriterien, Vorhandensein von Ausschlusskriterien) als auch wegen individueller Entscheidungen von Patienten führten. Die Behandlungsstudie selbst hatte als Hauptfragestellungen einerseits die Verträglichkeit und Machbarkeit der Kombinationsbehandlung mit Interferon alfa-2a und Ribavirin, andererseits den Vergleich von hoher und niedriger Ribavirindosis betreffend Verbleib in der Behandlung, Frequenz von Nebenwirkungen sowie Effektivität. Die Resultate der Behandlungsstudie selbst liegen erst in präliminärer Form vor, weil noch nicht alle Folgeuntersuchungen abgeschlossen sind. Sie wurden mündlich mitgeteilt [12] und werden andernorts vorgestellt werden. Die Vorfelderhebung ist abgeschlossen und wird in der Folge präsentiert. Sie soll einen Beitrag leisten, die rationalen Grundlagen für die Formulierung von Guidelines für die Behandlung von Hepatitis C bei Drogenabhängigen zu erweitern.

Methodik

Fünf Institutionen beteiligten sich an der Studie „Therapy of Chronic Hepatitis C in Patients Participating in Official Opiate Substitution Programs: Daily Induction with Roferon-A combined with high or low dose Ribavirin“. Vier davon nahmen auch an der Vorfeldstudie (Polikliniken der ARUD Zürich Zokl1 und Zokl2, Drop in Zürich, Methadonabgabe des Kantonsspitals St. Gallen) teil. An den Institutionen werden zum einen Methadon-Substitutionsbehandlungen mit niedriger Eintrittsschwelle, zum anderen heroingestützte Behandlungen mit hohen Auflagen an die Teilnehmenden angeboten. Insgesamt führen diese Institutionen etwa 800 methadongestützte und 100 heroingestützte Behandlungen durch. Die Hepatitis-C-Behandlung selbst bestand aus Interferon alfa-2a, 28 Tage lang, täglich sechs Mio. Einheiten subkutan, gefolgt von fünf (Virustyp 2 und 3) oder elf Monaten (Virustyp 1 und 4) Interferon alfa-2a 3-mal wöchentlich in Kombination mit Low-Dose- (600 mg) oder High-Dose-Ribavirin (1000/1200 mg, nach Körpergewicht) täglich für die gesamte Studiendauer. Die Zuteilung zur Gruppe High- oder Low-Dose-Ribavirin erfolgte randomisiert. Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie entsprachen den gängigen publizierten Guidelines, mit Ausnahme der Drogenabhängigkeit als Ausschlusskriterium. Diesbezüglich war lediglich die regelmäßige Teilnahme an einem Substitutionsprogramm gefordert. Die Frequenz und Art der durchgeführten Kontrollen der Behandlungen entsprachen den publizierten Guidelines.

An allen Institutionen wird generell die Durchführung der Hepatitis-C-Serologie angeboten. Bei Vorliegen einer positiven Serologie (Screening und Konfirmation) erfolgte die Information des Patienten über die Therapiestudie und es wurden weitere notwendige Abklärungen offeriert. Bei der Entscheidung, nicht an der Therapiestudie teilzunehmen, wurde ein Fragebogen von der Bezugsperson und/oder vom Arzt ausgefüllt. Dieser beinhaltete in anonymer Form Angaben zu Alter, Geschlecht, Patienteninitialen, behandelndem Zentrum sowie Gründe für die Nichtteilnahme an der Behandlung im Rahmen der Studie. Die Gründe waren in Protokollgründe (Vorliegen von Ausschlussgründen, Nichtvorliegen von Einschlussgründen) und Patientengründe (Ablehnen des Behandlungsangebotes im Rahmen der Studie von Seiten des Patienten) unterteilt. Im Fragebogen bestand eine Vorwahlmöglichkeit von Gründen, welche als häufig erwartet wurden. Weitere Gründe konnten angegeben werden. Pro Fragebogen konnte mehr als ein Grund angegeben werden. Die Auswertung erfolgte durch Auszählen der Fragebogen. Die Erhebung begann am 1.1.2000. Sie wurde nach 18 Monaten vorzeitig beendet, weil die Rekrutierung für die Behandlungsstudie wegen verbesserter Therapieoptionen (pegylierte Interferone) abgeschlossen wurde.

95%-Vertrauensintervalle (VI) von Anteilen wurden als Anteil plus/minus 2-mal Standardfehler berechnet.

Ergebnisse

Bei 395 (94%/VI 91,6 bis 96,4%) von 420 Hepatitis-C-seropositiven Patienten wurde eine Entscheidung gefällt, an der Behandlungsstudie nicht teilzunehmen. 25 (6%/VI 3,6% bis 8,4%) entschieden sich zu einer Behandlung. Insgesamt wurden 571

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Gründe für die Nichtteilnahme angegeben (1,46 Gründe pro Fragebogen). 459-mal (80%) lag ein Protokollgrund vor, 112-mal (20%) ein Grund, der auf Patientenseite lag (Abb. **1**).

Die Verteilung der 459 Protokollgründe sind in Abb. **2** dargestellt, die der 112 Patientengründe in Abb. **3**.

Die Resultate der Behandlungsstudie selbst liegen erst in präliminärer Form vor. Vorläufig kann mitgeteilt werden, dass in knapp der Hälfte der Fälle (bei zwölf von 25 Behandelten; 48%/VI 26–66%) in der ITT-Analyse (Behandlungsabbruch gleich Versagen) eine dauerhafte Viruselimination erreicht wurde. 13-mal erfolgte ein Therapieabbruch und/oder ein Relapse. Die vermuteten Unterschiede bei den Nebenwirkungen zwischen hoher und niedriger Ribaviringruppe wurden nicht gefunden.

Diskussion

Drogenabhängige sind häufig Hepatitis-C-seropositiv, die meisten Guidelines schließen sie von einer Hepatitis-C-Behandlung aus. Es ist weitgehend unbekannt, wie viele davon sich bei Wegfallen der Drogenabhängigkeit als Ausschlusskriterium für eine Behandlung qualifizieren würden. In der vorliegenden Erhebung wurden die Gründe für die Nichtteilnahme an einer Behandlungsstudie (Therapy of Chronic Hepatitis C in Patients Participating in Official Opiate Substitution Programs: Roferon-A combined with high or low dose Ribavirin) an vier Substitutionspolikliniken erfasst. In der Erhebungsperiode wurden in jedem Zeitpunkt etwa 900 Abhängige mit Methadon oder Heroin substituiert (800 Methadon, 100 Heroin). Insgesamt wurde während der Erhebungszeit bei 420 Patienten eine positive Serologie erhoben und es wurden Folgeabklärungen durchgeführt, welche einen Einschluss in die Behandlungsstudie oder eine definitive Ablehnung der Behandlung aus Protokoll- und/oder Patientengründen ermöglichten. Bei den restlichen Substituierten lagen entweder negative Hepatitis-C-Serologien oder andere Gründe zur Nichtteilnahme an der Studie vor, welche in diesem Rahmen nicht systematisch erfasst wurden. Aus klinischer Erfahrung heraus können hierzu nur Vermutungen formuliert werden: zu kurzer Verbleib im Programm; Hepatitis C nicht im Fokus des Problembewusstseins von Therapeuten und/oder Klienten und Unterlassung von Blutentnahmen; wirkungsvollere Therapieoptionen in naher Aussicht; niedrige Frequenz der Beratungen in einem niedrigschwelligen Substitutionssetting, welche sich auf andere basale Themen konzentriert etc.

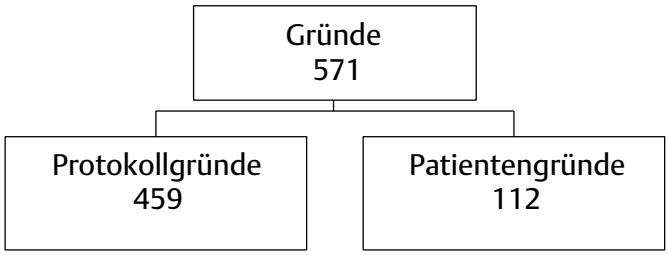

Abb. **1** Gründe für die Nicht-Teilnahme.

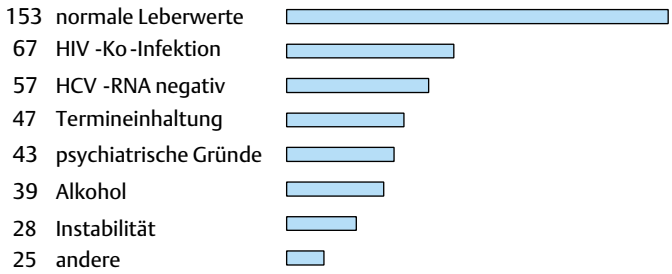

Abb. **2** Protokollgründe (n=459).

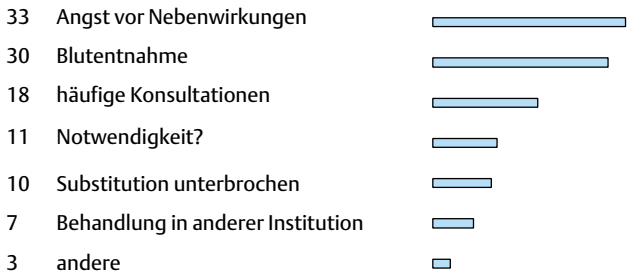

Abb. **3** Patientengründe (n=112).

Nur bei 25 Patienten (6%) erfolgte ein Einschluss in die Behandlungsstudie. Bei 395 Patienten (94%) wurde die Teilnahme aus Protokoll- oder Klientengründen abgelehnt. Bei Vorliegen eines Ausschlussgrundes, zum Beispiel fehlende Erhöhung der Leberwerte, war es nicht üblich, aktiv weitere Ausschlussgründe abzuklären (z.B. HC-Virusnachweis). Die im Folgenden diskutierte Verteilung der Nichtbehandlungsgründe kann deshalb wegen systematischer Verzerrungen verfälscht sein. Pro Fragebogen konnte mehr als ein Grund für die Nichtteilnahme angegeben werden. Im Mittel waren dies 1,46 Gründe pro Klient. Insgesamt wurden 571 Gründe genannt, davon 459 Protokollgründe und 112 Patientengründe.

Die drei häufigsten angegeben Gründe waren normale Leberwerte (ALT, 153 Nennungen), HIV-Koinfektion (67 Nennungen) sowie fehlender HCV-Nachweis in der PC-Reaktion (57 Nennungen). Sie machten zusammen fast die Hälfte aller Nennungen aus (277 von 571).

Es ist deutlich, dass diese drei „harten" Labor-Gründe insgesamt fast doppelt so häufig genannt wurden wie die üblicherweise mit Drogenkonsum in Verbindung gebrachten Gründe (Terminschwierigkeit und Instabilität im Substitutionsprogramm, psychiatrische Probleme und Alkoholkonsum von mehr als 50 g/Tag), welche insgesamt 157-mal genannt wurden. In nur ca. 20% aller Fälle entschieden sich Patienten gegen eine Behandlung, am häufigsten wurden genannt: Befürchtung von Nebenwirkungen, Schwierigkeiten bei Blutentnahmen, Ablehnen von häufigen Konsultationen, fehlende Überzeugung vom Sinn einer Hepatitis-C-Behandlung. Andere Gründe wurden selten angeführt.

Zur Studienlimitierung muss angefügt werden, dass die Analyse der Mehrfachnennungen von Protokollgründen und Patientengründen auf der individuellen Ebene nicht durchgeführt wurde.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

In Zukunft wird vielleicht zusätzlich ein Teil derjenigen, die durch diese drei protokollarischen Hauptgründe ausgeschlossen wurden, behandelt werden. Dies gilt insbesondere für gleichzeitig mit HIV Koinfizierte. Bei wiederholten Testungen von HCV, PCR und Leberwerten könnten bei einem Teil der Seropositiven eventuell Behandlungsindikationen gegeben sein, die bei einmaliger Testung nicht vorhanden sind (Erhöhung von Leberwerten).

Folgende Schlussfolgerungen drängen sich auf:

Die den Drogenabhängigen oft attestierte Instabilität und Unzuverlässigkeit in der Durchführung von somatischen Therapien scheint deutlich überschätzt zu werden. Auch wenn oft andere Gründe vorliegen, die eine Hepatitis-C-Behandlung unmöglich machen, sollte die Abklärung wie bei jedem nicht drogenabhängigen HCV-Infizierten erfolgen. Wenn mit einer Therapie begonnen werden kann, scheint die Chance, die Viren definitiv zu eliminieren, bei Drogenabhängigen etwa gleich groß zu sein wie bei Personen, die nicht drogenabhängig sind. Dies wird auch durch unsere präliminären Daten der Behandlungsstudie gestützt. Da die Behandlungsindikation bei Behandlungsbedürftigkeit oft nicht gestellt werden kann, ist es umso wichtiger, die Hepatitis-C-Prävention auszuweiten.

Literatur

[1] Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. New England Journal of Medicine 2001; 345: 41 – 52

[2] Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnott J, Wilson LE, Vlahov D. The Natural History of Hepatitis C Virus Infection: Host, Viral and Environmental Factors. JAMA 2000; 284: 450 – 456

[3] Steffen T, Gutzwiller F. Hepatitis B und C bei intravenös Drogenkonsumierenden in der Schweiz. Praxis 1999; 88: 1937 – 1944

[4] Freeman A. Estimating Progression to Cirrhosis in Chronic Hepatitis Virus Infection. Hepatology 2001; 809 – 816

[5] Zeuzem S, Feinman V, Rasenack J, Heathcote J, Lai M, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C. New England Journal of Medicine 2000; 343: 1666 – 1672

[6] Manns M, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 958 – 965

[7] EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris, 26–27 February 1999: consensus statement. J Hepatol 1999; Suppl 1: 3 – 8

[8] Management of hepatitis C. NIH consensus statement. Bethesda: Md: National Institutes of Health 1997; Vol. 15, no. 3

[9] Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, Kral AH, Ciccarone DH, Moor LD, Lo B. Is It Justifiable to Withhold Treatment for Hepatitis C from Illicit-Drug Users? New England Journal of Medicine 2001; 345: 211 – 214

[10] Davis GL, Rodrigue JR. Treatment of Chronic Hepatitis C in Active Drug Users. New England Journal of Medicine 2001; 345: 215 – 217

[11] Flepp M. Prometheus, Projekt zur Abschätzung von Bedürfnis, Machbarkeit und Compliance einer antiretroviralen HIV-Therapie bei DrogenbenützerInnen. In: AIDS-Forschung Schweizer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Hrsg). (Zusammenfassung unter www.arud.ch/fachbeitraege/prometheus.htm) Nov. 2000

[12] Huber M, Schmid P. Therapy of Chronic Hepatitis C in Patients Participating in Official Opiatsubstitution Programs. Vorläufige Resultate: www.arud.ch/fachbeiträge.htm

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.