

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS e.V.):

Therapie der chronischen Hepatitis C bei intravenös Drogengebrauchern

Markus Backmund, Holger Hinrichsen, Siegbert Rossol, Christian Schütz, Michael Soyka, Heiner Wedemeyer, Jens Reimer

Einleitung

Von den *National Institutes of Health* in den USA (NIH 1997) und zwei Jahre später von der *European Association for the Study of the Liver* (EASL 1999) wurde in den auf den Konsensuskonferenzen erarbeiteten Empfehlungen Drogenabhängigkeit als Kontraindikation für eine Hepatitis-C-Behandlung aufgeführt. Damit war eine Hauptrisikogruppe von der Behandlung ausgeschlossen. Diese Empfehlungen sahen eine 6- bis 12-monatige Drogenfreiheit vor einer Behandlung der Hepatitis C vor mit der Begründung, dass Drogenabhängige nicht zuverlässig (*non compliant*) seien und die Gefahr der Reinfektion bei Heroinrückfällen sehr hoch sei. Außerdem hätten Heroinabhängige häufig psychiatrische Begleiterkrankungen, die wiederum eine Kontraindikation für eine Interferontherapie darstellten.

Diese Empfehlungen waren ohne Mitarbeit von suchtmmedizinisch erfahrenen Ärztinnen und Ärzten erarbeitet worden. Für die Vermutungen, dass Heroinabhängige hinsichtlich einer notwendigen somatischen medikamentösen Behandlung unzuverlässig seien, gab es zu diesem Zeitpunkt keine Daten und Studien. Auch die Aussage, dass Heroinabhängige eine hohe Reinfektionsrate haben würden, war spekulativ und nicht

durch Studienergebnisse gesichert. Bekannt ist, dass intravenös Drogenabhängige durchaus eine sehr hohe Zuverlässigkeit erreichen können. So wurde in der Behandlung der Tuberkulose eine 53 bis 86%ige Adhärenz (Pilote 1996), in der HIV-Prophylaxe und HIV-Therapie eine 60 bis 83%ige (Samet et al. 1992, Broers et al. 1994) und bei Impfung gegen HBV eine 85%ige Adhärenz erreicht (Mezzelani et al. 1991). In einer Studie über die Wirksamkeit eines HIV-Impfstoffes erschienen sogar 97% der Probanden zuverlässig zu den Injektionen und Kontrolluntersuchungen (Harrison et al. 1995).

Deshalb wurden in München 1997 (Backmund et al. 2001, 2004) und 1999 (Schäfer et al. 2003) Studien gestartet, die klären sollten, ob Drogenabhängige mit Hepatitis C erfolgreich behandelt werden können, welches Setting günstig ist, wie hoch die Reinfektionsrate ist und ob auch Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen behandelt werden können. Die Veröffentlichung der ersten Ergebnisse traf mit der ethischen Diskussion in den USA zusammen (Edlin et al. 2001) und bewirkte ein Umdenken in den USA. So wurden die Empfehlungen 2002 in den USA umformuliert. Seitdem sollen Drogenabhängige während einer Substitutionsbehandlung auch wegen ihrer Hepatitis C behandelt werden, Heroinabhängige können nach Einzelfallentscheidung eine Kom-



Prof. Dr. S. Rossol



Prof. Dr. R. Zachoval



Priv.-Doz. Dr. M. Backmund

binationsbehandlung erhalten (NIH 2002). Im September 2003 nahmen mehrere Mitglieder der Arbeitsgruppe an dem nationalen Expertentreffen in Berlin teil, zu dem das Robert Koch-Institut und das Bundesgesundheitsministerium eingeladen hatten. Die Ergebnisse wurden publiziert (Backmund et al. 2003) und auch von der Drogenbeauftragten der Bundesregierung als Schrift herausgegeben (April 2004). Im Oktober 2003 veranstaltete die Arbeitsgruppe zusammen mit dem Zentrum für interdisziplinäre Suchtforschung (ZIS) der Psychiatrischen Universität in Hamburg ein internationales Expertentreffen, das die neuesten Ergebnisse in der Wissenschaft diskutierte (Abstracts in Suchtmed 2003; 5: 249-258). Anschließend begann die Arbeitsgruppe mit der umfangreichen Literaturrecherche. Es wurde in "PubMed" von 1990 bis 2005 und den drei deutschsprachigen Suchtzeitschriften "Sucht", "Suchttherapie" und "Suchtmedizin in Forschung und Praxis" gesucht. Als Keywords-Verknüpfungen wurden eingegeben:

- hepatitis C and addiction
- hepatitis C and dependence
- hepatitis C and methadone
- hepatitis C and heroin
- hepatitis C and injection drug user (IDU)
- hepatitis C and adherence
- hepatitis C and compliance
- methadone and adherence
- methadone and compliance

Insgesamt wurden 2100 Arbeiten gefunden. Bei dem Keyword-Paar "hepatitis C and drug abuse" wurden 3163 Referenzen und bei "substance abuse" 81 681 gefunden. Letztere wurde als zu weit gefasst verworfen. Von den verbleibenden Arbeiten wurden 147 Originalarbeiten als wichtig und relevant eingestuft, die in voller Textlänge allen Experten verschickt wurden. Aufgrund dieser Arbeiten wurden die Aussagen bewertet und im Dezember 2005 der erste Ent-



Dr. J. Reimer

wurf der Leitlinien formuliert und diskutiert. Nach Einarbeitung der Kritiken und Korrekturen wurde im Februar 2006 der zweite Entwurf der Leitlinien verfasst, diskutiert und erneut verbessert. Letzte Abstimmungen und Korrekturen wurden nach einer Telephonkonferenz im März 2006 vorgenommen. Dieser Entwurf wurde auf dem 7. Interdisziplinären Kongress für Suchtmedizin am 14. Juli 2006 auf der Konsensuskonferenz diskutiert und Satz für Satz abgestimmt.

Literatur

- Backmund M, Meyer K, von Zielonka M, Eichenlaub D (2001): Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 34, 188-193
- Backmund M, Gözl J, Kaiser S, Reimer J, Sarrazin C, Wedemeyer H, Marcus U, Schaade L (2003): Empfehlungen zur HCV-Therapie bei i.v. Drogengebrauchern. Erarbeitet auf dem von BMGS und RKI organisierten Expertentreffen am 5.9.2003 in Berlin. *Suchtmed* 5, 245-247
- Backmund M, Meyer K, Edlin B (2004): Infrequent Reinfection after Successful Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Injection Drug Users. *Clin Infect Dis* 39, 1540-1543
- Broers B, Morabia A, Hirschel B (1994): A cohort study of drug users' compliance with zidovudine treatment. *Arch Intern Med* 154, 1121-1127
- EASL (1999): EASL Consensus Statement – International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 30, 956-961
- Harrison K, Vlahov D, Jones K, Charron K, Clements ML (1995): Medical eligibility, comprehension of the consent process, and retention of injection drug users recruited for an HIV vaccine trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 10, 386-390
- Mezzelani P, Venturini L, Turrina G, Lugoboni F, DesJarlais DC (1991): High compliance with a hepatitis B virus vaccination program among intravenous drug users. *J Infect Dis* 163, 923
- National Institutes of Health (1997): Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 26 Suppl., 71S-77S

National Institutes of Health (2002): Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. Hepatology 36 Suppl., 3S-20S

Pilote L, Tulsy JP, Zolopa AR, Hanh JA, Schechter GF, Moss AR (1996): Tuberculosis prophylaxis in the homeless. A trial to improve adherence to referral. Arch Intern Med 156, 161-165

Samet JH, Libman H, Steger KA, et al. (1992): Compliance with zidovudine therapy in patients infected with human immunodeficiency virus, type 1: a cross-sectional study in a municipal hospital clinic. Am J Med 92, 495-484

Schäfer M, Schmidt F, Folwaczny C et al. (2003): Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. Hepatology 37, 443-451

Folgender Text wurde verabschiedet:

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS e.V.): Therapie der chronischen Hepatitis C bei intravenös Drogengebrauchern

Verabschiedet auf der Konsensuskonferenz am 14. Juli 2006 auf dem 7. Interdisziplinären Kongress für Suchtmedizin

Die Arbeitsgruppe bestehend aus vier Suchtmedizinern (PD Dr. Markus Backmund, Dr. Jens Reimer, Dr. Christian Schütz, Prof. Dr. Michael Soyka) und drei Hepatologen (PD Dr. Holger Hinrichsen, Prof. Dr. Siegbert Rossol, PD Dr. Heiner Wedemeyer) haben die Literatur durchgearbeitet. Zu den nachstehenden fünf Fragen sollten Aussagen möglich gemacht werden:

1. Ist die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei opioidabhängigen Patienten von medizinischer Relevanz (z.B. aufgrund der Prävalenz, gesundheitlicher Folgen etc.)?
2. Sollen opioidabhängige Patienten mit einer chronischen Hepatitis C antiviral behandelt werden?
3. Werden Anforderungen an das aktuelle Drogenkonsummuster bzw. an das Behandlungssetting gestellt (Abstinenz, Substitutionsbehandlung, fortgesetzter Drogenkonsum)?
4. Werden begleitende Maßnahmen während der Behandlung vorgeschlagen (z.B. Vermittlung von safer-use-Kriterien, Psychoedukation)?
5. Wie soll bei psychiatrischer Komorbidität vorgegangen werden?

Anhand des folgenden Schemas wurden die Aussagen bewertet:

		I Auf der Basis mind. einer randomisierter Studie mit klinischen Endpunkten	II Auf der Basis mind. von Surrogat- marker- Studien	III Nach Experten- meinung
A	Eindeutige Empfehlung	A I	A II	A III
B	Im Allgemeinen ratsam	B I	B II	B III
C	Vertretbar	C I	C II	C III
D	Im Allgemeinen abzulehnen	D I	D II	D III
E	Eindeutige Ablehnung	E I	E II	E III

Graduierung von Therapieleitlinien:

Der folgende Konsensustext wurde im Dezember 2005 formuliert und am 24. Februar 2006 nach Zirkulation, am 16. März 2006 nach erneuter Überarbeitung in einem weiteren Expertengremium diskutiert und abgestimmt und am 14. Juli 2006 auf der Konsensuskonferenz nach Diskussion und letzten Korrekturen abgestimmt und verabschiedet.

Konsensustext

Dem Text liegen nachstehende Definitionen und Begriffe zugrunde:

- "intravenös Drogenabhängige" ("IVDA") meint alle Patienten, die früher intravenös Drogen konsumiert haben oder aktuell konsumieren.
- Definition von integriertem Setting: intaktes Netzwerk von psychiatrisch und hepatologisch erfahrenen Ärzten und Suchtmedizinern möglichst an einem Ort.
- Entzugsbehandlung: körperlicher Entzug, mit meist schrittweiser Reduktion.
- Entwöhnung: ambulante oder stationäre Therapie mit dem Ziel der dauerhaften Abstinenz. Kostenträger sind in der Regel die Rentenversicherungsträger.
- Beikonsum: Einnahme psychotroper Substanzen jenseits ärztlicher Verordnungen.
- SVR: Virus-RNA unter Nachweisgrenze im qualitativen Test 6 Monate nach Ende der Therapie.

Einleitung

Hinsichtlich der Therapie der Hepatitis C werden die jeweils bestehenden Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauung und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) zu Grunde

gelegt. Diese behandeln nicht spezifisch die Situation intravenös Drogengebrauchender bzw. führen i.v. Drogenabhängigkeit (IVDA) als Kontraindikation an.

Grundlage

IVDA sind diejenige Gruppe, die am häufigsten mit HCV infiziert sind. Die Prävalenz beträgt in Deutschland zwischen 37% und 98% (AII).

Hierunter befinden sich auch häufig HAV-, HBV- und/oder HIV-Koinfizierte mit deutlich höherer Mortalität (AII).

Der Anteil der Neuinfektionen, der auf intravenösen Drogengebrauch zurückzuführen ist, liegt in Deutschland bei über 50% (AII).

Alkohol ist der bedeutsamste Prädiktor für eine Progression der Hepatitis C (AI).

Es ist zu berücksichtigen, dass 30% der IVDA, die mit Methadon behandelt werden, einen schädlichen Alkoholkonsum haben (AII).

Konsensus

IVDA mit einer chronischen Hepatitis C können antiviral mit Interferonen und Ribavirin behandelt werden.

Es erscheint sinnvoll, anhand des aktuellen Drogenkonsummusters folgende Gruppen intravenös Drogengebrauchender zu unterscheiden:

1. Patienten mit aktuellem intravenösen Drogenkonsum,
2. Patienten in einem Substitutionsprogramm,
3. Patienten während der Entzugsbehandlung,
4. Patienten nach einer Entzugsbehandlung,
5. Patienten, die länger als 12 Monate keine Drogen mehr konsumiert haben.

Es wird empfohlen,

1. bei Patienten mit aktuellem intravenösen Drogenkonsum wie im Einzelfall zu entscheiden, in der Regel sie aber eher nicht zu behandeln (BIII).
2. Die Substitutionsbehandlung stellt in der Suchtmedizin das beste Setting für eine Hepatitis-C-Therapie dar (AII).

Erläuterung: In einem Substitutionsprogramm ist die Therapieerfolgsrate (SVR) nach antiviraler Therapie gleich häufig wie in der Allgemeinbevölkerung (AII).

Die Compliance bei integriertem Setting erweist sich als gut (AII), dagegen ist in einem nicht integrierten Setting mit einer evtl. erhöhten Abbruchquote in den ersten drei Monaten zu rechnen (AII).

Die Substitutionsbehandlung reduziert Neuinfektionen mit HIV, HBV (AII).

Ebenso nimmt der i.v.-Konsum während einer Substitutionsbehandlung ab (AII).

3. Patienten während der Entzugsbehandlung können im Einzelfall mit einer HCV-Therapie beginnen (CII). Eine enge Anbindung muss dabei angeboten werden (CII).
4. Patienten nach einer Entzugsbehandlung können im Einzelfall behandelt werden, sollten jedoch engmaschig auch hinsichtlich der Suchterkrankung betreut werden (CII).
5. Patienten, die länger als 12 Monate keine Drogen mehr konsumiert haben, können prinzipiell wie allgemein empfohlen behandelt werden (AII). Möglicherweise benötigen sie zusätzlich Therapie, da die Nebenwirkungen an frühere Entzugssymptome erinnern können (CII).

Die Reinfektionsrate ist bei IVDA nicht höher als bei nicht-drogenabhängigen Kollektiven (AII). In Follow-up-Studien muss dieses Thema weiter erforscht werden. Auch der Einfluss von Beikonsum und einer adäquaten Therapie der Nebenwirkungen auf die SVR sollte in größeren Gruppen erforscht werden.

Psychiatrische Komorbidität und Nebenwirkungen

Suchterkrankungen treten gehäuft mit weiteren psychischen Störungen auf. Daher sollte bei dieser Patientengruppe stets eine psychiatrische Diagnostik vor der Therapie erfolgen (BII).

Die antivirale Therapie bedarf insbesondere bei bestehender psychiatrischer Co-Morbidität einer interdisziplinären Expertise, welche suchtmmedizinische, hepatologische und psychiatrische Kompetenz umfasst (BII).

Ansprechraten und Compliance sind bei vorbestehenden psychiatrischen Störungen ähnlich derjenigen bei Vergleichsgruppen (AII).

Während der Therapie akut auftretende Depressionen sollten mit Antidepressiva behandelt werden, erste Wahl sind SSRIs (AII).

Durch die mögliche lange Nachwirkung von psychischen Veränderungen nach Absetzen von pegylierten Interferonen wird eine Fortführung der antidepressiven Therapie über drei bis sechs Monate, in Einzelfällen sogar länger empfohlen (BIII).

Bei bekannter Neigung zu depressiven Verstimmungen oder Ängsten bzw. bekannten Depressionen oder Angststörungen in der Vorgeschichte profitieren die Patienten von einer antidepressiven Vorbehandlung (BI).

Kognitive Störungen treten während der Interferon-Therapie ebenfalls häufiger auf und bedürfen einer sorgfältigen Abklärung bezüglich möglicher hirnorganischer Störungen (BII).

Bei Auftreten von psychotischen Symptomen ist die Einleitung einer antipsychotischen Therapie vorzugsweise mit atypischen Neuroleptika in Kooperation mit einem Psychiater notwendig (BIII).

Wie oft sollen IVDA hinsichtlich HCV getestet werden?

IVDA sollten einmal jährlich auf HCV getestet werden (AIII).

IVDA sollen darüber informiert werden, wie sie sich vor Infektionen, (insbesondere HBV-, HCV- und HIV-Infektionen) schützen können (AIII).

Hepatitisimpfung bei IVDA

Hepatitis-A-Virus- (HAV-) und Hepatitis-B-Virus- (HBV-) Antikörperbestimmung bei allen IVDA (AIII).

Bei IVDA mit chronischer Hepatitis C besteht eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei zusätzlicher HAV bzw. HBV Infektion (AII).

IVDA sollen gegen HAV und HBV geimpft werden (AII).

Vor einer Impfung sollten HAV und HBV Antikörper bestimmt werden (AIII).

Arbeitsgruppe der Leitlinien:

Dr. Christian G. Schütz
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn, Germany
E-Mail: christian.schuetz@ukb.uni-bonn.de

PD Dr. Heiner Wedemeyer
Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
306256 Hannover
E-Mail: wedemeyer.heiner@mh-hannover.de

Dr. Jens Reimer
Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung (ZIS)
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
E-Mail: reimer@uke-uni-hamburg.de

PD Dr. Martin Schäfer
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Suchtmedizin
Kliniken Essen-Mitte
45136 Essen
E-Mail: m.schaefer@kliniken-essen-mitte.de

Prof. Dr. Siegbert Rossol M.Sc.
1. Medizinische Abteilung für Gastroenterologie
und Hepatologie
Krankenhaus Nordwest
Steinbacher Hohl 2 – 26
60488 Frankfurt am Main
E-Mail: siebertrossol@web.de

PD Dr. Holger Hinrichsen
Abteilung für Gastroenterologie
Universitätsklinik Kiel
E-Mail: hhinrichsen@1med.uni-kiel.de

Prof. Dr. Michael Soyka
Privatklinik Meiringen
Postfach 612
3860 Meiringen
E-Mail: michael.soyka@pm-klinik.ch

PD Dr. Markus Backmund
3. Medizinische Abteilung, Bereich Suchtmedizin
Klinikum Schwabing
Kölner Platz 1
80804 München
E-Mail: Markus.Backmund@kms.mhn.de

Jeder einzelne Satz wurde diskutiert und abgestimmt. Die genauen Abstimmungsergebnisse und Korrekturen können bei Interesse angefragt werden bei: PD Dr. Markus Back-

mund, Klinikum Schwabing, Kölner Platz 1, 80804 München, E-Mail: Markus.Backmund@kms.mhn.de.