

Zusammenfassung

Die Therapie somatischer Krankheiten, insbesondere auch die der Infektionskrankheiten, unterscheidet sich bei Suchtkranken im Prinzip nicht von schulmedizinischen Therapieempfehlungen beziehungsweise Leitlinien der spezifischen Fachgesellschaften. Mehrere Studien belegen, dass Drogenabhängige insbesondere während der Substitutionsbehandlung ebenso erfolgreich behandelt werden können wie Nichtabhängige. Hepatisscreenings und eine frühe Behandlung der akuten Hepatitis C könnten eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung der HCV-Epidemie spielen. Eine akute Hepatitis C kann über 90% erfolgreich behandelt werden. Die Reinfektionsrate ist bei Drogenabhängigen nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die HCV-Behandlung sollte entweder ein Suchtmediziner anbieten, der in der Hepatitis-C-Therapie erfahren ist oder es sollten Hepatologen und Suchtmediziner eng zusammen arbeiten.

Schlüsselwörter

Drogenabhängigkeit · HCV-Therapie · Substitution

Abstract

On principle there is no difference in treatment of somatic diseases between injection drug users (IDUs) and non-addicts. Some recent studies showed that treatment for hepatitis C virus (HCV) infection in IDUs during substitution is as successful as is treatment of patients who are not IDUs. Screening and early treatment of IDUs could play an important role in controlling HCV infection. The rate of reinfection may not as high as supposed. Physicians should be specialized in both hepatology and addiction medicine or there should be a collaboration between hepatologists and specialists in addiction medicine.

Key words

Injection drug use (IDU) · HCV-therapy · substitution treatment

Einleitung

Die Therapie somatischer Krankheiten, insbesondere auch die der Infektionskrankheiten, unterscheidet sich bei Suchtkranken im Prinzip nicht von schulmedizinischen Therapieempfehlungen beziehungsweise Leitlinien der spezifischen Fachgesellschaften. Leitlinien und/oder Empfehlungen speziell für suchtkranke Menschen müssen immer dann gefordert und erstellt werden, wenn

die Leitlinien, die von den Fachgesellschaften zur Behandlung für eine spezifische Erkrankung verabschiedet werden, die besondere Problematik Suchtkranker nicht oder nur unzureichend realisieren beziehungsweise Suchtkranke a priori von der Behandlung ausgeschlossen werden. Dies war durch die Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C der National Institutes of Health in den USA [1] und durch die European Association for the Study of the Liver [2] geschehen. Als Begründungen waren

Institutsangaben

Krankenhaus München-Schwabing

Korrespondenzadresse

Markus Backmund · Kölner Platz 1 · 80804 München · E-mail: markus.backmund@kms.mhn.de

Bibliografie

Suchttherapie 2005; 6: 137 – 141 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-858529
ISSN 1439-9903

die Non-Compliance der Suchtkranken und die hohe Reinfektionsrate aufgrund der häufigen Rückfälle aufgeführt worden. Damit waren suchtkranke Menschen, die größte Gruppe HCV-Infizierter, von der Behandlung der chronischen Hepatitis C ausgeschlossen worden [3]. Mittlerweile haben die NIH in den neuen Empfehlungen im Jahr 2002 [4] die Kontraindikation für Drogenabhängige aufgehoben und eine HCV-Therapie bei Drogenabhängigen befürwortet. Wenn auch die EASL diese Erkenntnisse noch nicht berücksichtigt, wird in den Leitlinien einiger europäischer Länder, z.B. in Frankreich, die HCV-Therapie Drogenabhängiger empfohlen [5]. In Deutschland befindet sich der Leitlinienprozess für die HCV-Therapie bei Drogenabhängigen im letzten Stadium. Dabei werden die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) hinsichtlich der HCV-Therapie übernommen. Hinsichtlich der Behandlung Drogenabhängiger wurden die Ergebnisse bereits veröffentlicht [6, 7].

Diagnostik

Schwierigkeiten kann die Diagnostik bereiten, da die Wirkung der psychotropen Substanzen Leitsymptome somatischer Erkrankungen unterdrücken. So unterdrücken z.B. Opioide das Gefühl der Atemnot; auch sind Opioide die besten Schmerzmittel, sie senken Fieber, die Pulsfrequenz und den Blutdruck. Daher ist es legitim, öfter einmal Suchtkranke körperlich zu untersuchen, Fieber zu messen, Laborwerte zu bestimmen. Aufgrund der hohen Prävalenz sollte bei Drogenabhängigen routinemäßig nach Hepatitis-Infektionen (Hepatitis A, B und C) gescreent werden. Bei Patientinnen und Patienten mit sehr schlechten Venenverhältnissen kann es hilfreich sein, dass genügend Blut abgenommen wird, um bei einer Anti-HCV-Positivität die notwendigen Untersuchungen automatisch anschließen zu lassen. Das Vorgehen kann mit den Labors abgesprochen werden.

Für die Entscheidung, was in einem ersten Schritt untersucht werden soll, sollten sich Arzt und Patient darüber klar sein, ob eine akute Hepatitis C vorliegen kann oder nicht. Falls der Verdacht einer akuten Hepatitis C besteht, werden sowohl anti-HCV und unabhängig davon auch HCV-RNA bestimmt. Sind beide negativ, wird HCV-RNA nach vier Wochen kontrolliert. Bleibt HCV-RNA auch dann negativ, so kann eine akute oder chronische Hepatitis C ausgeschlossen werden. Besteht kein Verdacht auf eine akute Hepatitis C, wird anti-HCV bestimmt und bei Positivität HCV-RNA. Ist HCV-RNA positiv, liegt eine chronische Hepatitis C vor (Abb. 1). Bei Negativität sollte nach vier Wochen HCV-RNA kontrolliert werden. Wird erneut HCV-RNA negativ bestimmt, kann eine chronische Hepatitis C ausgeschlossen werden.

Therapie

Nach dem Hepatisscreening sollten Patienten, die keine Immunität gegenüber Hepatitis A und B haben, geimpft werden. Der Hepatitis-B-Impfstoff muss von der Kasse bezahlt werden.

Wenn eine akute oder chronische Hepatitis C diagnostiziert worden ist, müssen Genotyp und Viruslast bestimmt werden. Das weitere Vorgehen hängt sowohl bei der akuten als auch bei der

chronischen Hepatitis C vom Genotyp ab. Bei Genotyp 1 und 4 muss vor Therapiebeginn auch die Viruslast bestimmt werden.

Zwei Medikamentenkombinationen sind der Monotherapie und der Kombinationsbehandlung mit Interferon-alfa plus Ribavirin nach heutigem Wissenstand überlegen [8, 9] und werden als erste Wahl der HCV-Therapie empfohlen:

- pegyliertes Interferon alfa-2a (Pegasys®) plus Ribavirin (Copegus®)
- pegyliertes Interferon alfa-2b (PegIntron®) plus Ribavirin (Rebetol®)

Tab. 1 und 2 zeigen die Kontraindikationen für pegylierte Interferone und Ribavirin.

Ein intravenöser Drogenabusus wird noch als absolute Kontraindikation aufgeführt, auch wenn gezeigt werden konnte, dass auch intravenös heroinabhängige Menschen erfolgreich behandelt werden können [10–12]. Allerdings besteht seit dem Expertengespräch im Herbst 2003 Konsens, dass während einer Substitutionsbehandlung eine HCV-Therapie empfohlen werden kann [7] (siehe unten).

Besonders muss bei Ribaviringabe auf eine sichere Kontrazeption hingewiesen werden. Während und bis zu vier Monate

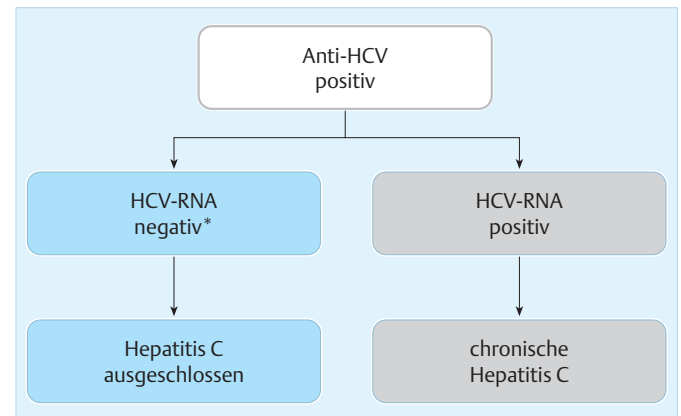


Abb. 1 Diagnose einer chronischen Hepatitis C. (* nach 4 Wochen Kontrolle.) Bei negativer anti-HCV-Serologie und positiver HCV-RNA liegt auch bei fehlenden Symptomen eine akute Hepatitis C vor (Abb. 2).

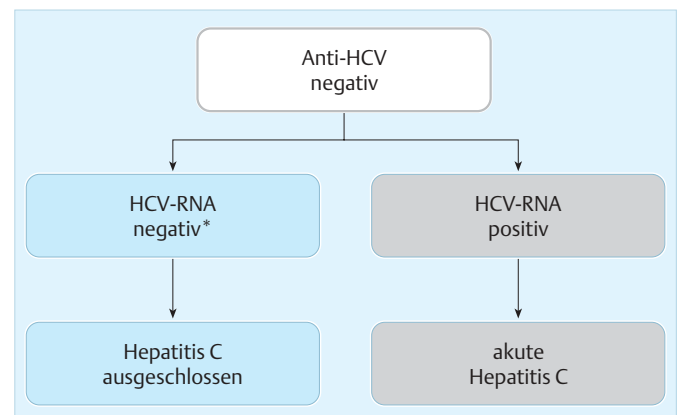


Abb. 2 Diagnose einer akuten Hepatitis C (* Nach 4 Wochen Kontrolle).

Tab. 1 Kontraindikationen für pegyliertes Interferon alfa

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
Leberzirrhose Child C	Leberzirrhose Child B
aktueller intravenöser Drogenabusus ¹	höheres Alter (> 65 Jahre)
Alkoholabusus	Hyper-/Hypothyreose ²
Schwangerschaft	reduzierter Allgemeinzustand
Depression/Psychosen ³	Depressionen in der Vorgeschichte ³
zerebrales Anfallsleiden	
schwere Allgemeinerkrankungen	zusätzliche Erkrankungen
Autoimmunerkrankungen	
funktionierendes Nierentransplantat	chronische Niereninsuffizienz
Leukopenie < 1,5 × 10 ⁹ /l	Leukozyten 1,5 bis 2,0 × 10 ⁹ /l
Thrombopenie < 50 × 10 ⁹ /l	Thrombozyten 50 bis 90 × 10 ⁹ /l

¹ siehe unten

² Therapie der Funktionsstörung, wenn TSH normal, Therapie möglich unter engmaschigen Kontrollen

³ Therapie möglich: Schäfer et al. 2003 [20]

Tab. 2 Kontraindikationen für Ribavirin

schwere Niereninsuffizienz
schwere Herzerkrankung
schwere Anämie
Hämoglobinopathie
Schwangerschaft
Stillzeit
unzuverlässige Kontrazeption

(Frauen) bzw. sieben Monate nach (Männer) Therapie muss sicher verhütet werden.

Therapie der akuten Hepatitis C

Eine akute Hepatitis C kann in über 90% durch sofortige Interferonbehandlung ausgeheilt werden [13, 14]. Dabei waren sowohl eine Monotherapie mit Interferon [13] als auch eine Kombinationsbehandlung [14] erfolgreich. Anzunehmen ist, dass mit pegylierten Interferonen in Kombination mit Ribavirin mindestens ebenso gute Ergebnisse erzielt werden können. Da ungefähr 50% der akuten Infektionen spontan innerhalb von drei Monaten ausheilen, insbesondere bei Genotyp 2 und 3 und symptomatischem Verlauf, kann bei Patienten mit akuter Hepatitis C und diesen Eigenschaften drei Monate abgewartet werden, um nicht unnötig zu behandeln [14, 15]. Bei Patienten mit asymptomatischem Verlauf und/oder Genotyp 1 und 4 sollte individuell entschieden werden, ob eine sofortige Therapie eingeleitet wird. Die Behandlung dauert 24 Wochen.

Therapie der chronischen Hepatitis C, Genotyp 2, 3

24 Wochen Therapie mit 180 µg pegyliertem Interferon alfa-2a 1 ×/Woche subkutan plus 800 mg Ribavirin oral oder 1,5 µg/kg

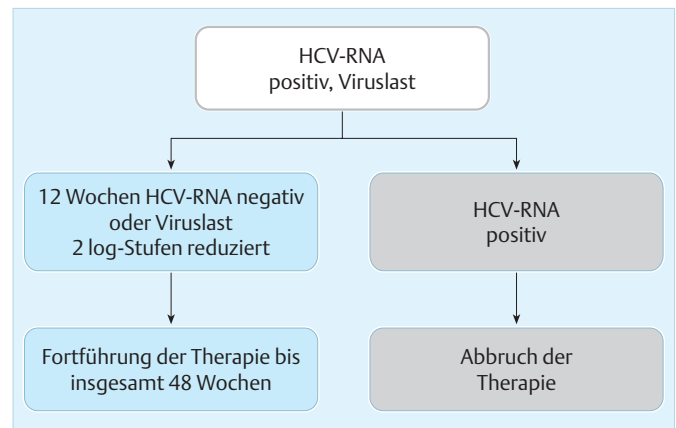


Abb. 3 Therapie der chronischen Hepatitis C bei Genotyp 1 und 4.

KG pegyliertem Interferon alfa-2b 1 ×/Woche subkutan plus 800 mg Ribavirin oral. Es konnte gezeigt werden, dass bei Genotyp 2 und 3 eine 24-wöchige Therapie einer 48-wöchigen nicht unterlegen ist. Auch die niedrigere Ribavirindosis führt zu keinem nachteiligen Ergebnis bei geringeren Nebenwirkungen. Eine chronische Hepatitis C mit Genotyp 2, 3 hat eine bis zu 84%ige Erfolgschance [9, 16].

Therapie der chronischen Hepatitis C, Genotyp 1, 4

Die Viruslast muss bestimmt werden, da in Woche 12 diese zur weiteren Therapieentscheidung herangezogen werden muss.

Die Therapie wird mit pegyliertem Interferon (180 µg pegyliertes Interferon alfa-2a 1 ×/Woche subkutan plus 1000 [bis 75 kg Körpergewicht] oder 1200 mg [ab 75 kg Körpergewicht] Ribavirin oral oder 1,5 µg/kg KG pegyliertes Interferon alfa-2b 1 ×/Woche subkutan plus 1000 [bis 75 kg Körpergewicht] oder 1200 mg [ab 75 kg Körpergewicht] Ribavirin oral) begonnen. Nach 12 Wochen wird die Viruslast bestimmt. Bei HCV-RNA-Negativität oder Verringerung der Viruslast um mindestens 2 log-Stufen wird die Therapie für insgesamt 48 Wochen weitergeführt (Abb. 3) [9, 16].

Nebenwirkungen

Sowohl pegyliertes Interferon als auch Ribavirin können starke bis sehr starke Nebenwirkungen verursachen (Tab. 3).

Eine exakte Aufklärung über möglicherweise auftretende Nebenwirkungen ist sehr wichtig, insbesondere auch, da die Nebenwirkungen der Entzugssymptomatik sehr ähnlich sein können. Die Patienten können nach einer derartigen Aufklärung die Symptomatik gut unterscheiden, so dass eine Interferonbehandlung auch während einer Entzugsbehandlung nicht zu häufigeren Entzugs- oder Interferonabbrüchen geführt hat [17]. Durch ein effektives Management der Nebenwirkungen kann die Compliance aufrechterhalten werden: neuroleptische Medikation, sobald dissoziative oder psychotische Symptome auftreten, antidepressive Medikation, sobald über depressive Symptome geklagt wird.

Tab. 3 Nebenwirkungen der HCV-Therapie

„grippeähnliche Symptome“ sind dem Entzugssyndrom sehr ähnlich	Kopfschmerzen Muskelschmerzen Gliederschmerzen Fieber Übelkeit Erbrechen Diarrhö Bauchschmerzen Appetitlosigkeit Gewichtsverlust
Blutbildveränderungen	Leukopenie v. a. Neutropenie Anämie Thrombozytopenie
dermatologische Nebenwirkungen	trockene Exantheme Juckreiz Alopezie
seltene Nebenwirkungen	Kurzatmigkeit Husten
neurologische Nebenwirkungen	Müdigkeit Schlaflosigkeit Konzentrationsstörungen
psychiatrische Nebenwirkungen	Reizbarkeit depressive Episoden Suizidalität

Tab. 4 Monitoring

Woche 0	BB, Thrombos, GPT	
Woche 2	BB, Thrombos, GPT	
Woche 4	BB, Thrombos, GPT	Glukose
Woche 6	BB, Thrombos, GPT	
Woche 8	BB, Thrombos, GPT	Glukose
Woche 12	BB, Thrombos, GPT	TSH, Glukose, HCV-RNA ¹
Woche 16	BB, Thrombos, GPT	
Woche 20	BB, Thrombos, GPT	
Woche 24	BB, Thrombos, GPT	TSH, Glukose, AFP, HCV-RNA ²
Woche 28	BB, Thrombos, GPT	
Woche 32	BB, Thrombos, GPT	
Woche 36	BB, Thrombos, GPT	TSH, Glukose
Woche 40	BB, Thrombos, GPT	
Woche 44	BB, Thrombos, GPT	
Woche 48	BB, Thrombos, GPT	TSH, Glukose, HCV-RNA ³
Woche 52	BB, Thrombos, GPT	AFP
Woche 60	BB, Thrombos, GPT	Glukose
Woche 72	BB, Thrombos, GPT	TSH, HCV-RNA ⁴

¹ Therapieentscheidung bei Genotyp 1, 4² Ende Therapie Genotyp 2, 3³ Ende Nachbeobachtung Genotyp 2, 3 – Ende Therapie Genotyp 1, 4⁴ Ende Nachbeobachtung Genotyp 1, 4

Monitoring

Die Basisdiagnostik sollte Alfafetoprotein, Cholinesterase, Quick, Ferritin, HbA_{1c}, Mendel-Mantoux-Test, p-Amylase, GPT, GOT, gamma-GT, GLDH, Kreatinin, Na, K, Albumin, die Serumelektrophore-

se, das Blutbild und Differenzialblutbild, Thrombozyten, ANA, SMA, LKM, SLA, Glukose und HCV-RNA quantitativ beinhalten.

Compliance und Reinfektionsrate

Die Berücksichtigung und Einhaltung des gesamten Therapiekontextes im Allgemeinen und die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme im Speziellen können den Erfolg jeder Therapie entscheidend beeinflussen. Dies betrifft Nicht-Sucht- und Suchtkranke ebenso wie Suchtkranke. Bei Drogenabhängigen kann die Zuverlässigkeit durch klare Strukturen und die Koppelung der Therapie der somatischen Erkrankung an die suchtmmedizinische Behandlung, insbesondere die Substitutionsbehandlung sehr stark gesteigert werden. Im suchtmmedizinischen Setting werden zum Beispiel im Rahmen der Hepatitis-C-Behandlung regelmäßig Informationsgruppen veranstaltet, die die Patienten darüber aufklären, wie sie bei einem Rückfall eine Überdosis vermeiden und wie sie verhindern können, sich mit Hepatitisviren erneut zu infizieren. Weiter lernen die Patienten, dass durch Alkoholkonsum die Hepatitis-C-Medikamente nicht mehr wirken. Mehrere Studien haben mittlerweile zeigen können, dass (1) die HCV-Therapie bei Drogenabhängigen ebenso erfolgreich sein kann wie bei Nicht-Abhängigen, (2) auch Heroinabhängige erfolgreich behandelt werden können und (3) die HCV-Therapie im Zusammenhang mit einer Substitutionsbehandlung am erfolgreichsten ist [10, 11, 18–23]. Auch konnte gezeigt werden, dass die Reinfektionsrate bei Drogenabhängigen nicht oder nur unwesentlich höher liegt als bei Nicht-Abhängigen [11, 22]. Es konnten also beide Begründungspunkte der NIH [1] (1997) und EASL [2] (1999) widerlegt werden.

Empfehlungen der HCV-Therapie bei Drogenabhängigen

Eine antivirale Therapie der HCV-Infektion bei Drogengebrauchern sollte nach Möglichkeit während einer Substitutionsbehandlung angeboten werden. In besonders spezialisierten Einrichtungen ist eine HCV-Therapie auch während bzw. im Anschluss an eine Entzugsbehandlung möglich. Bei der Behandlung von abstinenter Drogenabhängigen sollte eine suchtmmedizinische Anbindung bestehen, da die Beschwerden unter der Behandlung mit Interferon-alfa Entzugserscheinungen ähneln können und einen Rückfall auslösen können. So zeigte sich, dass frühere Drogenabhängige mit einer Abstinenz von mehr als 12 Monaten hochsignifikant schlechtere HCV-Therapieerfolge aufwiesen als in Substitution befindliche Drogenabhängige [20]. Zwischen zwei Behandlungssettings kann gewählt werden: (1) Der Suchtmediziner ist auch erfahren in der Behandlung der Hepatitis C und behandelt gleichzeitig beide Erkrankungen, oder (2) Suchtmediziner und Hepatologen arbeiten eng zusammen. Immer sollte das Suchthilfesystem einbezogen werden.

Vor Therapiebeginn

- sollte ein stabiles Betreuungsverhältnis bestehen,
- sollten mindestens 5 Termine eingehalten worden sein bzw. Termindisziplin für 2 Monate bestehen (Überprüfung der Termindisziplin) und
- sollte bei Negativität gegen Hepatitis A und/oder Hepatitis B geimpft werden.

Drogenabhängige können ebenso gut und erfolgreich behandelt werden wie Nicht-Abhängige. Die Reinfektionsrate ist auch nicht höher als bei Nicht-Abhängigen. Optimal wird die Hepatitis C Drogenabhängiger während einer Substitutionsbehandlung von einem Arzt behandelt, der sowohl suchtmmedizinisch als auch hepatologisch erfahren ist. Alternativ arbeiten der substituierende Arzt und der Hepatologe eng zusammen.

Literatur

- ¹ National Institutes of Health. Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl): 71S–77S
- ² EASL. EASL Consensus Statement – International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956–961
- ³ Backmund M, Meyer K, Wächter M et al. Hepatitis C virus infection in injection drug users in Bavaria: Risk factors for seropositivity. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 563–568
- ⁴ National Institutes of Health. Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (suppl): 3S–20S
- ⁵ Reimer J, Schulte B, Castells X et al. Guidelines for Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Injecting Drug Users: Status Quo in the European Union Countries. *Clin Infect Dis* (in press)
- ⁶ Backmund M, Götz J, Kaiser S et al. AG HCV-Therapie: Empfehlungen zur HCV-Therapie bei i.v. Drogengebrauchern. *Suchtmed* 2003; 5: 245–247
- ⁷ Expertengespräch am 5. September 2003 im Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Empfehlungen zur HCV-Therapie bei i.v. Drogengebrauchern. In: Bundesministerium für Gesundheit, Robert Koch Institut (Hrsg). *Hepatitis – Verbesserung der Hepatitis – Prävention und Behandlung Drogenabhängiger*. Berlin, 2004: 26–30
- ⁸ Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965
- ⁹ Fried MW, Shiffman ML, Reddy R et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–982
- ¹⁰ Backmund M, Meyer K, von Zielonka M et al. Treatment of Hepatitis C Infection in Injection Drug users. *Hepatology* 2001; 34: 188–193
- ¹¹ Backmund M, Meyer K, Edlin B. Infrequent Reinfection after Successful Treatment for Hepatitis C Virus Infection in Injection Drug Users. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1540–1543
- ¹² Schäfer M, Heinz A, Backmund M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? *Addiction* 2004; 99: 1167–1175
- ¹³ Jaekel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452–1457
- ¹⁴ Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R et al. Acute Hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80–88
- ¹⁵ Jauncey M, Micallef JM, Gilmour S et al. Clearance of hepatitis C virus after newly acquired infection in injection drug users. *J Infect Dis* 2004; 190: 1270–1274
- ¹⁶ Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan T et al. Peginterferon alfa-2a and Ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of the effect of treatment duration and Ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–355
- ¹⁷ Backmund M. Interferontherapie während der Entzugsbehandlung. *Suchttherapie* 2002; 3 (S1): S67–S71
- ¹⁸ Neri S, Bruno CM, Abate G et al. Controlled clinical trial to assess the response of recent heroin abusers with chronic hepatitis C virus infection to treatment with interferon alpha-2b. *Clin Therap* 2002; 24: 1627–1635
- ¹⁹ Sylvestre D. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67: 117–123
- ²⁰ Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37 (2): 443–451
- ²¹ Mauss S, Berger F, Goetz J et al. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004; 40: 120–124
- ²² Dalgard O, Bjoro K, Hellum K et al. Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years' follow-up. *Eur Addict Res* 2002; 8: 45–49
- ²³ Van Thiel DH, Anantharaju A, Creech S. Response to treatment of hepatitis C in individuals with a recent history of intravenous drug abuse. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2281–2288