

## Zusammenfassung des Studienprotokolls

- Die Zusammenfassung soll so abgefasst sein, dass sie auch für die interdisziplinär zusammengesetzte Forschungsethikkommission (auch med. Laien) verständlich ist.
- Die einzelnen Punkte mögen nicht auf jeden Studientyp zutreffen.
- Die Vorlage ist deshalb gesuchsspezifisch zu verwenden.

<b>Titel des Gesuchs:</b>	Management von Hepatitis C in Drogensubstitutionsprogrammen – Kanton Aargau
<b>Protokoll-No.:</b>	
<b>Gesuchsteller:</b>	Andrea Bregenzer
<b>Weitere Mitarbeiter/Innen:</b>	J. Knuchel, A. Friedl, M. Naef and C. Seifert, P. Ackle, M. Roth, C. A. Fux
<b>Gesuchversion/Datum:</b>	1 / 22.11.2012 (Überarbeitete Version 2 / 03.08.2023)

### Hintergrund der Studie:

In der Schweiz ist intravenöser Drogenkonsum für 80% der Neuansteckungen mit Hepatitis C verantwortlich<sup>1</sup>; bis zu 60-80% der Patienten in Drogensubstitutionsprogrammen sind mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infiziert<sup>2,3</sup>. Die Hepatitis C kann mit einer zeitlich begrenzten Therapie geheilt werden, was die Infektiosität beendet und die Morbidität/Mortalität infolge Leberversagen und Leberkrebs reduziert<sup>4</sup>. Therapietreue, Nebenwirkungen und Therapieansprechen unterscheiden sich nicht zwischen Patienten mit und ohne intravenösem Drogenkonsum<sup>5-7</sup>. Drogensubstitutionsprogramme sind zudem ideal geeignet für eine DOT (directly observed therapy = Medikamenteneinnahme unter Aufsicht)<sup>8</sup>. Nichtsdestotrotz haben verschiedene Studien gezeigt, dass Patienten in Drogensubstitutionsprogrammen bezüglich Hepatitis C zu wenig diagnostiziert<sup>9,10</sup> und behandelt werden<sup>2,3,11,12</sup>. Die Situation im Kanton Aargau ist von besonderem Interesse, da die Substitutionstherapie – im Gegensatz zu anderen Kantonen – nicht zentral von wenigen Einzelinstitutionen, sondern grösstenteils dezentral von >150 Hausärzten/Psychiatern<sup>13</sup> und >110 Apotheken angeboten wird. Gemäss Nationaler Substitutionsstatistik 2021 war im Kanton Aargau der Opioid-Agonisten-Therapie (OAT)-Abgabeort in >80% die Apotheke, in 1.5% die Praxis des behandelnden Arztes und in 18% eine Einrichtung<sup>14</sup>.

Potentielle Diagnose- und Therapie-Hemmnisse wie schwierige Venenverhältnisse nach langjährigem Drogenkonsum und die Angst vor einer Leberbiopsie können neuerdings durch Verwendung von Kapillarblut vom Finger für einen HCV-Antikörper-Schnelltest<sup>13,15</sup> bzw. die HCV-RNA-Bestimmung<sup>16,17</sup> sowie durch die nicht-invasive (unblutige), Ultraschall-basierte Bestimmung des Vernarbungsgrades der Leber<sup>13,18,19</sup> mittels Fibroscan® überwunden werden<sup>20</sup>. Die bei allen HCV-Genotypen gleichermaßen wirksamen, gut verträglichen DAA (Direct-acting antiviral)-Therapien führen durch die Einnahme von 1x täglich 1-3 Tabletten innerhalb von 8-12 Wochen in >95% zur Heilung der chronischen Therapie<sup>21</sup>. Die HCV-Therapie ist mittlerweile so einfach geworden, dass sie seit 2022 in der Schweiz von jedem Arzt verschrieben werden darf und eine Zuweisung zum Spezialisten nicht mehr zwingend nötig ist<sup>22</sup>. Somit kann die Therapie auch vor Ort im OAT-Programm (beim Hausarzt/Psychiater oder in der Apotheke) durchgeführt werden, wobei bei Bedarf weiterhin mit einem Infektiologen/Gastroenterologen Rücksprache genommen werden kann<sup>22</sup>. Ebenfalls seit 2022 wird die HCV-Therapie auch während eines stationären Entzugs oder Spitalaufenthaltes von der Krankenkasse bezahlt<sup>23</sup>.

Gemäss Bundesamt für Gesundheit (BAG)-Richtlinie «Hepatitis C bei Drogenkonsumierenden» sollen alle Drogenkonsumierende bezüglich HIV und HCV sowie Hepatitis A (HAV) und Hepatitis B (HBV) getestet und jährlich bezüglich HIV und HCV gescreent werden. Bei fehlendem Schutz gegen HAV bzw. HBV wird eine entsprechende Impfung empfohlen<sup>24</sup>.

### Hypothese:

- 1) Auch im Kanton Aargau werden Patienten in Drogensubstitutionsprogrammen bezüglich Hepatitis C zu wenig diagnostiziert und behandelt.
- 2) Durch den Aufbau eines interdisziplinären Behandlungsnetzwerkes unter Einbezug von Hausärzten, Apotheken, Infektiologen, Gastroenterologen, Psychiatern, Suchtspezialisten, Neurologen, Dermatologen und Sozialarbeitern, die Einführung der Fibroscan®-Untersuchung

sowie die Verwendung von Kapillarblut vom Finger für einen HCV-Antikörper-Schnelltest bzw. die HCV-RNA-Bestimmung kann das Management der Hepatitis C in den Drogensubstitutionsprogrammen des Kantons Aargau verbessert werden.

---

### Ziel dieser Studie:

- 1) Standortbestimmung des HCV-Managements in den Drogensubstitutionsprogrammen des Kantons Aargau (Fragebogen, HCV- und HIV-Schnelltest (ggf. auch HAV- und HBV-Schnelltest), Fibroscan®)
- 2) Verbesserung des HCV-Managements in den Drogensubstitutionsprogrammen des Kantons Aargau, inklusive Prävention, Steigerung von Screening und Therapieaufnahme entsprechend den [Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin](#) bzw. der [BAG-Richtlinie](#) (individualisierte Diagnose- und Therapieempfehlungen des Studienteams, Aufbau eines interdisziplinären Behandlungsnetzwerkes)
- 3) Longitudinales Follow-up zur prospektiven Erfassung von a) HCV Neu- und Re-Infektionen (keine anhaltende Immunität nach spontaner Clearance oder erfolgreicher Therapie), b) Prädiktoren für HCV-Therapieansprechen sowie c) Auftreten und Prädiktoren für HCV-bedingte Komplikationen (z.B. Leberzirrhose, Leberkrebs), d) Dynamik der Leberfibrose durch 2-jährliche Fibroscan®-Untersuchungen unabhängig vom HCV-Status

---

### Fragestellung der Standortbestimmung:

- HCV- und HIV-Screeningrate (vor Schnelltest) und –Prävalenz
- Anteil mit spontaner HCV-Clearance, HCV-Therapie und HCV-Therapieerfolg bei HCV-mono- und HCV-HIV-koinfizierten Patienten
- Verzögerung von HCV-Diagnose und –Therapie
- Therapiehemmnisse
- HCV-Genotyp-Verteilung bei den noch HCV-Therapiebedürftigen
- Prävalenz von Leberfibrose und –zirrhose
- Immunisierung gegen Hepatitis A und B

---

### Fragestellung der Langzeitstudie:

- HCV Neu- und Re-Infektionen
- Prädiktoren für HCV-Therapieansprechen
- Auftreten von und Prädiktoren für HCV-bedingte Komplikationen (z.B. Leberzirrhose, Leberkrebs)
- Verlauf der Lebersteifigkeit
- Evaluation der Umsetzung der [Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin](#)<sup>25</sup> bzw. der [BAG-Richtlinie](#)<sup>24</sup> (jährliches HCV- und HIV-Screening bei HCV- bzw. HIV-Negativen; Bestimmung der HCV-RNA bei positivem HCV-Antikörpertest; bei positiver HCV-RNA Bestimmung des HCV-Genotyps und Therapieevaluation; Impfung gegen Hepatitis A und B bei fehlender Immunität; bei Vorliegen einer Leberzirrhose 6-monatliches Screening bzgl. Leberkrebs (Ultraschall +  $\alpha$ -Fetoprotein im Blut) und regelmässiges Screening bzgl. Krampfadern in der Speiseröhre (Magenspiegelung); rasche Beurteilung durch einen Spezialisten im Falle einer akuten Hepatitis C; HIV-Therapie unabhängig von der CD4-Zellzahl)
- Monitoring des HCV-Therapieverlaufs

### Studiendesign:

Beobachtungsstudie:

Teil 1: Prävalenzstudie („Standortbestimmung“, cross-sectional)

Teil 2: Kohortenstudie („Longitudinale Studie“)

---

### Ein- und Ausschlusskriterien Versuchspersonen:

Einschluss sämtlicher Patienten, die im Kanton Aargau eine Opioid-Substitutionstherapie (Methadon/Heroin) erhalten (ca. 800 ([BAG](#)), gemäss Liste des Kantonsarztes). Keine Ausschlusskriterien.

---

### Studienablauf (Untersuchungen studienspezifisch/-unspezifisch)

Drogensubstitutions-Patienten werden durch den das Methadon bzw. Heroin verschreibenden Arzt oder den Apotheker, welcher ihnen die Substitutionstherapie abgibt, im Namen des Kantonsarztes über die Studie informiert und zur Teilnahme eingeladen. Nach Erhalt des schriftlichen Einverständnisses füllt der für die Substitutionstherapie zuständige Arzt bzw. Apotheker für den Patient einen Fragebogen aus (siehe Beilage) und führt sowohl einen [HCV-](#) als auch einen [HIV-Schnelltest](#) mit Kapillarblut vom Finger durch (unabhängig von allfälligen Vorbefunden) (ggf. auch einen HAV- und HBV-Schnelltest). Das dafür notwendige Material wird ihm vom Studienteam zugeschickt. Zusätzlich misst ein Mitglied des Studienteams bei jedem Patienten

die Lebersteifigkeit mittels [Fibroscan®](#) (beim die Substitutionstherapie anbietenden Arzt/Apotheker oder am Kantonsspital Aarau oder Baden).

Basierend auf diesen Resultaten erarbeitet das Studienteam – basierend auf nationalen und internationalen Richtlinien - individuelle Empfehlungen bzgl. weiterer Diagnostik, Therapie und Impfungen. Eine allfällige HCV-Therapie wird als DOT (directly observed therapy = Medikamenteneinnahme unter Aufsicht) zusammen mit der Substitutionstherapie durchgeführt. Zu den folgenden Zeitpunkten sollte eine HCV-RNA-Kontrolle durchgeführt werden, wofür auch Kapillarblut vom Finger verwendet werden kann (z.B. Filterpapier-Methode): Woche 0 (Start), Woche 4 (Therapieansprechen?), Woche 8 bzw. 12 (Therapieende) und 12 Wochen nach Therapieabschluss (anhaltendes Therapieansprechen = Heilung?). Ergänzend wird der die Substitutionstherapie durchführende Arzt/Apotheker telefonisch unterstützt, womit gleich hohe Therapieerfolgsraten erreichbar sind wie wenn die HCV-Therapie ausschliesslich am spezialisierten Zentrum durchgeführt wird<sup>26-29</sup>. Ein kantonales interdisziplinäres Behandlungsnetzwerk (Hausärzte, Apotheker, Infektiologen, Gastroenterologen, Psychiater, Suchtspezialisten, Neurologen, Dermatologen, Sozialarbeiter etc.) soll eine umfassende Betreuung sicherstellen. Patienten ohne Immunität gegen Hepatitis A bzw. B wird eine entsprechende Impfung angeboten. Das longitudinale Follow-up (Kohortenstudie) erfasst das Auftreten von HCV-Neu- und –Re-Infektionen, den Therapieverlauf von HCV, Prädiktoren für das HCV-Therapieansprechen sowie das Auftreten und Prädiktoren für HCV-bedingte Komplikationen (z.B. Leberfibrose, Leberkrebs). Zum Monitoring der HCV-Therapie sind zumindest 4 HCV-RNA-Kontrollen vorgesehen, wofür auch Kapillarblut vom Finger verwendet werden kann (z.B. Filterpapier-Methode): Woche 0 (Start), Woche 4 (Therapieansprechen?), Woche 8 bzw. 12 (Therapieende) und 12 Wochen nach Therapieabschluss (anhaltendes Therapieansprechen = Heilung?). Unabhängig vom HCV-Status wird ein 2-jährlicher [Fibroscan®](#)-Follow-up angeboten, um die Dynamik der infektiös als auch nicht-infektiös bedingten Leberfibrose zu erfassen. Zudem besteht die Möglichkeit einer gleichzeitigen Teilnahme an der Schweizer Kohorte in Drogensubstitutionsprogrammen.

---

**Studienmedikamente/Medical Device:**

Keine Studienintervention.

---

**Statistisches Auswertungskonzept:**

Berechnung von Prävalenzen, Inzidenzen, Median- (mit interquartile range) und Mittelwerten (mit Standardabweichung) sowie Odds Ratios für Prädiktoren. Vergleich von kategorischen Daten in der Vierfeldertafel mittels Chi-Square-Test bzw. Fisher's Exact-Test (bei kleiner Fallzahl). Vergleich von kontinuierlichen, numerischen Daten mittels Mann-Whitney U-Test. 95%-Konfidenzintervalle, die 1 nicht enthalten, bzw. p-Werte <0,05 (im zweiseitigen Test) werden als signifikant beurteilt.

---

**Begründung der Patientenzahl:**

Sämtliche Patienten, die im Kanton Aargau eine Opioid-Substitutionstherapie erhalten (ca. 800 ([BAG](#))) werden eingeschlossen.

---

**Risiken/ Belastungen/Unannehmlichkeiten:**

Das Ausfüllen des Fragebogens erfolgt durch den Hausarzt, Apotheker oder das Studienteam und wird mit jeweils 50 CHF entschädigt.

Mit Kapillarblut vom Finger hat der HCV-Antikörper-Schnelltest ([OraQuick®](#)) eine Sensitivität von 99,7% und eine Spezifität von 99,9% (Testresultat innert 5-20 Minuten)<sup>30</sup> und der HIV-Antigen/Antikörper combo-Schnelltest ([Determine®](#)) eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 99,8% (Testresultat innert 20 Minuten). Beide Tests sowie ein allfälliger HAV- bzw. HBV-Schnelltest können parallel mit Blut aus der gleichen kapillären Blutentnahme vom Finger durchgeführt werden. Schwierige Venenverhältnisse nach langjährigem Drogenkonsum sind somit kein Hindernis; die Akzeptanz einer kapillären Blutentnahme ist in der Regel besser als die einer venösen. Die nicht-invasive (unblutige), Ultraschall-basierte Bestimmung des Fibrosegrades der Leber mittels [Fibroscan®](#) dauert 5 Minuten und ist schmerzfrei. Mit dem mobilen [Fibroscan® 402](#) kann die Untersuchung nicht nur im Spital, sondern auch in der Institution des die Substitutionstherapie anbietenden Arztes bzw. in der Apotheke durchgeführt werden.

Das Risiko für den Patienten geht somit nicht über das einer ärztlichen Routine-Untersuchung hinaus.

---

**Referenzen:**

- 1 Broers B, Helbling B, François A, Schmid P, Chuard Ch, Hadengue A, Negro F, for the Swiss Association for the Study of the Liver (SASL 18). Barriers to interferon- $\alpha$  therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. Journal of Hepatology 2005;42:323-328

- 2 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
- 3 Witteck A, Schmid P, Hensel-Koch K, Thurnheer MC, Bruggmann P, Vernazza P. Management of Hepatitis C virus (HCV) infection in drug substitution programs – comparison of HCV treatment uptake and success rate with Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS) and Swiss HIV Cohort Study (SHCS) data. *Swiss Medical Weekly* 2011;141:w13193
- 4 Witteck A, Schmid P. Hepatitis C – Update 2010. *Schweiz Med Forum* 2010;10(42):729-736
- 5 Belfiori B, Ciliegi P, Chiodera A, Bacosi D, Tosti A, Baldelli F, et al. Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in opiate addicts on methadone/buprenorphine maintenance therapy. *Dig Liver Dis* 2009;41(4):303-307
- 6 Grebely J, de Vlaming S, Duncan F, Vilioen M, Conway B. Current approaches to HCV infection in current and former injection drug users. *J Addict Dis* 2008;27(2):25-35
- 7 Bruggmann P, Falcato L, Dober S, Helbling B, Keiser O, Negro F, et al. Swiss Hepatitis C Cohort Study. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat* 2008;15(10):747-752
- 8 Grebely J, Raffa JD, Meagher C, Duncan F, Genoway KA, Khara M et al. Directly observed therapy for the treatment of hepatitis C virus infection in current and former injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(9):1519-1525
- 9 Bruggmann P, Kormann A, Meili D. Heroin substitution: an exception or an expanded feasibility for providing hepatitis treatment to drug users? *Hot Topics in Viral Hepatitis* 2009;13:27-33
- 10 Schulthess K, Valkova K, Hauri D, Bachmann L, Steurer J, Seidenberg A. Hepatitis C infections in opioid-dependent patients (HepCOP1): a representative survey on the state of care in the canton of Zurich. *Schweiz Med Forum* 2008;8(Suppl 41):21
- 11 Mehta SH, Genberg BL, Astemborski J, Kavasery R, Kirk GD, Vlahov D, et al. Limited uptake of hepatitis C treatment among injection drug users. *J Community Health* 2008;33(3):126-133
- 12 Volk MI, Tocco R, Saini S, Lok AS. Public health impact of antiviral therapy for hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2009;50:1750-1755
- 13 Bregenzer A, Conen A, Knuchel J, Friedl A, Eigenmann F, Näf M, Ackle P, Roth M, Fux CA. 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 Nov 20;147:w14544
- 14 Nationale Substitutionsstatistik. Jährliche Statistik - Aargau - 2021. Available from: [https://www.substitution.ch/de/jaehrliche\\_statistik.html&year=2021&canton=ag](https://www.substitution.ch/de/jaehrliche_statistik.html&year=2021&canton=ag) (Accessed: 11 July 2023)
- 15 Lee SR, Kardos KW, Schiff E, Berne CA, Mounzer K, Banks AT, et al. Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *Journal of Virological Methods* 2011;172:27-31
- 16 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 Oct 27;149:w20137
- 17 Bregenzer A, Ottiger C, Krismer C, Sager K, Fux CA. HCV RNA quantification in capillary dried blood spots with the Xpert® HCV Viral Load test for diagnosing chronic HCV infection, monitoring treatment and detecting reinfection. *Swiss Med Wkly.* 2021 Dec 23;151:w30089
- 18 Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53(1):325-335
- 19 Stauber R. Nichtinvasive Diagnose der Leberfibrose bei chronischen Hepatopathien. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2009;7(4):12-17, Available from: [www.kup.at/kup/pdf/8531.pdf](http://www.kup.at/kup/pdf/8531.pdf)
- 20 Bregenzer A, Krismer C, Wendel S, Roser P, Fux CA. HCV elimination in a Swiss opioid agonist therapy programme - a cohort study. *Swiss Med Wkly.* 2022 Dec 9;152:40009
- 21 Moradpour D, Fehr J, Semela D, Rauch A, Müllhaupt B. Treatment of Chronic Hepatitis C - January 2021 Update Expert Opinion Statement by SASL, SSG and SSI. Available from: [SASL-SSG-SSI EOS HepC Jan2021 \(sginf.ch\)](https://www.sasg-ssi.ch/SGS-SSI_EOS_HepC_Jan2021_(sginf.ch)) (Accessed: 3 August 2023)
- 22 Maeschli B, Bruggmann P. Von der Spezialsprechstunde in die Grundversorgung: Hausärztinnen und Hausärzte dürfen neu Hepatitis-C-Behandlungen selbst verschreiben. *Primary and Hospital care – Allgemeine Innere Medizin* 2022;22(12):372–376
- 23 Swiss DRG. Fallpauschalenkatalog SwissDRG 11.0 Abrechnungsversion (2022/2022). Anlage 2: Zusatzentgeltkatalog (Zeilen 2349ff (Sofosbuvir und Velpatasvir) und 2678ff (Glecaprevir und Pibrentasvir)). (Genehmigte Version vom 11. Juni 2022, Stand: 06. Dezember 2021) Available from: <https://www.swissdr.org/de/akutsomatik/swissdrg-system-1102022/fallpauschalenkatalog> (Accessed: 9 April 2022)
- 24 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Hepatitis C bei Drogenkonsumierenden: Richtlinien mit settingspezifischen Factsheets (Mar 2019). Available from:

<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/infektionskrankheiten/hepatitis-c/richtlinien-hepatitis-c-drogen.pdf> (Accessed: 11 July 2023)

- 25 Bruggmann P, Broers B, Meili D. Hepatitis C-Therapie bei Patienten unter Opioidsubstitution. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSMA). Schweiz Med Forum 2007;7:916-919
- 26 Arora S, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. N Engl J Med 2011;364(23):2199-2207
- 27 Arora S, Kalishman S, Thornton K, Dion D, Murata G, Deming P et al. Expanding access to hepatitis C virus treatment – Extension for Community Healthcare Outcomes (ECHO) project: disruptive innovation in specialty care. Hepatology 2010;52(3):1124-1133
- 28 Radley A, de Bruin M, Inglis SK, Donnan PT, Hapca A, Barclay ST, et al. Clinical effectiveness of pharmacist-led versus conventionally delivered antiviral treatment for hepatitis C virus in patients receiving opioid substitution therapy: a pragmatic, cluster-randomised trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep;5(9):809-818
- 29 Wade AJ. Can community pharmacists treat hepatitis C virus? Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep;5(9):790-791. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30184-9
- 30 Smookler D, Vanderhoff A, Biondi MJ, Valencia J, Ryan P, Karkada J, et al. Reducing Read Time of Point-of-Care Test Does Not Affect Detection of Hepatitis C Virus and Reduces Need for Reflex RNA. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul;19(7):1451-1458.e4