

# Informationsschreiben für Ärzte, welche Opiat-Substitutionstherapien im Kanton Aargau durchführen

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege

Wir schreiben Ihnen im Namen einer interdisziplinären Studiengruppe, welche das Management von Hepatitis C in Drogensubstitutionsprogrammen untersuchen und unterstützen will. Verschiedene Publikationen haben darauf hingewiesen, dass HCV bei Drogensubstitutionspatienten aufgrund zahlreicher erschwerender Faktoren (Beikonsum, Nadelphobie, psychiatrische Grunderkrankung etc.) zu selten diagnostiziert und behandelt wird. Die Situation stellt im Aargau aufgrund der dezentralen Methadonabgabe eine zusätzlich Herausforderung dar. Die HCV-Behandlung ist aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen und Interaktionen sowie der Verschreibungs-Limitatio für die neuen Proteasehemmer so kompliziert geworden, dass sie interdisziplinär erfolgen sollte. Hier möchten wir Ihnen ein kantonales Netzwerk anbieten.

Als Arzt, welcher Opiat-Substitutionstherapien im Kanton Aargau durchführt, erhalten Sie vom Kantonsarzt für alle Ihre Substitutionspatienten eine Patienteninformation, eine Patienteneinverständniserklärung, einen Fragebogen sowie einen HCV- und HIV-Schnelltest. Wir bitten Sie, Ihre Substitutionspatienten anhand der Patienteninformation über die Studie „Management von Hepatitis C in Drogensubstitutionsprogrammen – Kanton Aargau“ zu informieren, das Patienteneinverständnis zu erbitten und den Fragebogen auszufüllen (Entschädigung pro Patient 50 CHF). Aus Datenschutzgründen liegt uns keine Liste der Drogensubstitutionspatienten vor. Wir werden nur jene Patienten namentlich erfassen, deren Einverständniserklärung Sie uns senden.

Ausserdem bitten wir Sie – unabhängig von allfälligen Vorbefunden –um die parallele Durchführung eines HCV- und HIV-Schnelltest mit Kapillarblut vom Finger bei jedem Ihrer Substitutionspatienten.

Der HCV-Antikörper-Schnelltest [OraQuick®](#) (Sensitivität 99,7%, Spezifität 99,9%)<sup>1</sup> kann nach ca. 30 Minuten und der HIV-Antigen/Antikörper-Schnelltest [Determine®](#) (Sensitivität 100%, Spezifität 99,8%) nach ca. 20 Minuten abgelesen werden. Bitte tragen Sie die Testresultate in die dafür vorgesehenen Felder des Fragebogens ein. Schliesslich werden wir unsererseits eine Fibroscan®-Untersuchung durchführen. Dies ist eine Ultraschall-basierte Methode zur nicht-invasiven Bestimmung des Fibrosegrades der Leber<sup>2,3</sup> (im Gegensatz zur Leberbiopsie unblutig und schmerzlos, Untersuchungsdauer: 5 Minuten, quantitatives Resultat in kPa). Mit dem mobilen Gerät [Fibroscan® 402](#) kann die Untersuchung entweder im Kantonsspital Aarau, dem Kantonsspital Baden oder nach Vereinbarung vor Ort in Ihrer Praxis/Institution durchgeführt werden. Basierend auf Fragebogen-Informationen, HCV-/HIV-Schnelltest-Resultaten sowie Fibroscan®-Befund erhalten Sie vom Studienteam für jeden Ihrer Substitutionspatienten eine individuelle Empfehlung bzgl. weiterer Diagnostik, Therapie und Impfungen.

Durch unsere Bemühungen wollen wir Ihren Substitutionspatienten den Zugang zur Hepatitis C-Therapie erleichtern, die bei erfolgreichem Verlauf die Infektiosität beendet (Prävention weiterer Ansteckungen) und die Morbidität/Mortalität infolge dekompensierter Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom reduziert<sup>4</sup>. Die Erfolgchancen mit der bisherigen Standardtherapie (Peg-Interferon/Ribavirin für (16-)24-48(-72) Wochen) sind 80% für Genotyp 2 und 3, 60-70% für den selteneren Genotyp 4 und 40-50% für den in der Schweiz häufigsten Genotyp 1<sup>4</sup>. Durch zusätzliche Gabe von Telaprevir bzw. Boceprevir, die aktuell nur von Infektiologen und Gastroenterologen verschrieben werden dürfen, erhöht sich die Erfolgsquote für Therapie-naïve HCV-Genotyp 1-Patienten auf >70%, und in 50% kann die Therapiedauer verkürzt werden<sup>5</sup>. Im Falle einer vorausgehenden erfolglosen Standardtherapie hat eine Re-Therapie unter Einbezug von Telaprevir oder Boceprevir Erfolgsquoten von >80% für frühere Relapser (Wiederauftreten von HCV-RNA nachdem nicht mehr nachweisbar), ~50% für frühere Partial Responder ( $\geq 2$  log HCV-RNA-Abfall bei Therapiewoche 12, aber nachweisbare HCV-RNA Woche 12 und 24) und ~30% für frühere Null Responder (<2 log HCV-RNA-Abfall bei Therapiewoche 12)<sup>5</sup>, verglichen mit nur 5-14% bei Re-Therapie mit Peg-Interferon/Ribavirin allein<sup>4</sup>. Zudem besteht Hoffnung, dass in den nächsten 2 Jahren

## Management von Hepatitis C in Drogensubstitutionsprogrammen

### **Multizentrische interdisziplinäre Studie für den Kanton Aargau**

Interferon-freie Regimes mit kürzerer Therapiedauer und besserer Effizienz verfügbar werden, die eine unkomplizierte Therapie in der Hausarztpraxis erlauben.

Eine allfällige HCV-Therapie soll nach Möglichkeit im Rahmen der Drogensubstitution erfolgen, idealerweise als DOT (directly observed therapy) anlässlich der Opiat-Abgabe<sup>6</sup>. Mit den aktuellen Behandlungsregimes empfehlen wir folgende Kontrollen im Zentrum (Kantonsspital Baden oder Aarau) durchzuführen: Woche 0 (Start), Woche 4 (RVR = rapid virological response?, Ribavirin-Spiegel), Woche 12 (EVR = early virological response?, stopping rules) und 6 Monate nach Therapieabschluss (SVR = sustained virological response?). Zwischenzeitlich erhalten Sie unsererseits bei Bedarf telefonischen Support bezüglich des Managements der HCV-Therapie. Dabei können wir auf ein interdisziplinäres HCV-Behandlungsnetzwerk zurückgreifen bestehend aus Infektiologen, Gastroenterologen, Psychiatern, Suchtspezialisten, Neurologen, Dermatologen, Sozialarbeitern etc.). Durch ein solches Vorgehen können gleich gute Therapieerfolgsquoten erzielt werden wie, wenn die HCV-Therapie ausschliesslich am spezialisierten Zentrum durchgeführt wird<sup>7,8</sup>.

Ausblick: Wir planen ein longitudinales Follow-up bzgl. Inzidenz von HCV Neu- und Re-Infektionen, Prädiktoren für das HCV-Therapieansprechen sowie Inzidenz von und Prädiktoren für HCV-bedingte Komplikationen (z.B. Leberzirrhose, hepatozelluläres Karzinom).

Gleichzeitig bitten wir die Patienten um die Erlaubnis, ihre anonymisierten Daten in die neue Schweizerische Kohorte in Drogensubstitutionsprogrammen zu integrieren.

Patienten mit fehlender lebenslanger Immunität gegen Hepatitis B wollen wir im Verlauf die Teilnahme an einer randomisierten Impfstudie anbieten (3x 20ug intrakutan. versus 3x 20ug intramuskulär (Standard) versus 3x 40ug intramuskulär.<sup>9,10,11</sup> Monate 0, 1 und 6). Das entsprechende Studienprotokoll und die Ethik-Eingabe sind in Vorbereitung

**Wir hoffen, Sie mit unseren Argumenten für eine Teilnahme gewonnen zu haben und danken Ihnen für die Aufklärung und Begleitung der Patienten durch die Studie. Für Rückfragen stehen wir jederzeit gerne zur Verfügung.**

**Detailliertere Informationen erhalten Sie an unserem Minisymposium am Donnerstag, 25. April 2013 im Naturama Aarau oder unter <http://www.ksa.ch/1443/2399/2400.asp>**

Für das Studienteam mit besten Grüßen



Dr. med. A. Bregenzler  
Oberärztin Infektiologie & Spitalhygiene  
Kantonsspital Aarau



PD. Dr. med. C. Fux  
Chefarzt Infektiologie & Spitalhygiene  
Kantonsspital Aarau



Dr. med. J. Knuchel  
Leitender Arzt Gastroenterologie  
Kantonsspital Aarau

## Management von Hepatitis C in Drogensubstitutionsprogrammen

### **Multizentrische interdisziplinäre Studie für den Kanton Aargau**

#### **Literatur:**

- 1 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
- 2 Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53(1):325-335
- 3 Stauber R. Nichtinvasive Diagnose der Leberfibrose bei chronischen Hepatopathien. *J GastroenterolHepatolErkr* 2009;7(4):12-17, Available from: [www.kup.at/kup/pdf/8531.pdf](http://www.kup.at/kup/pdf/8531.pdf)
- 4 Witteck A, Schmid P. Hepatitis C – Update 2010. *Schweiz Med Forum* 2010;10(42):729-736
- 5 Swiss Association for the Study of the Liver. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. *Swiss MedWkly* 2012;142:w13516
- 6 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 GastroenterolHepatol* 2007;22(9):1519-1525
- 7 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
- 8 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
- 9 Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel ML, Piroth L, Rey D et al., Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1. *JAMA* 2001;305(14):1432-1440
- 10 Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005;23(22):2902-2908
- 11 Fabrizi F, Dixit V, Magnini M, Elli A, Martin P. Meta-analysis: intradermal vs. Intramuscular vaccination against hepatitis B virus in patients with chronic kidney disease. *Aliment PharmacolTher* 2006;24:497-506

## Management von Hepatitis C in Drogensubstitutionsprogrammen

### Multizentrische interdisziplinäre Studie für den Kanton Aargau

Links/Bilder:

OraQuick®: <http://www.orasure.com/products-infectious/products-infectious-oraquick-hcv.asp>



#### Fingerstick

**Step 1 - Collect sample.**



**Step 1b - Mix sample in buffer.**



**Step 2 - Insert the device into the buffer.**



**Step 3 - Read between 20 and 40 minutes.**

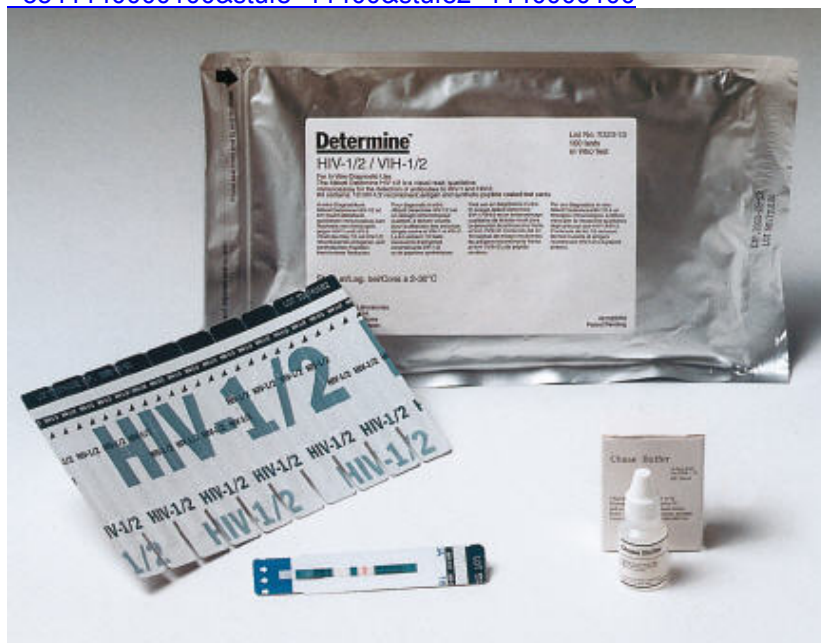


**Non-Reactive**  
Line in the C Zone



**Reactive**  
Line in the C and T Zones

Determine®: <http://www.aleregmbh.ch/index3.asp?lang=1&inhalt=354&m1=11400&m2=28511400&m3=3541140000100&stufe=11400&stufe2=1140000100>



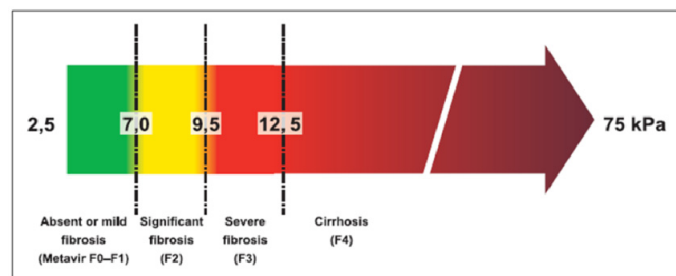
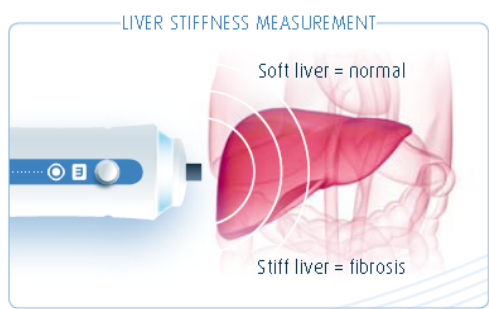
## Management von Hepatitis C in Drogensubstitutionsprogrammen

### Multizentrische interdisziplinäre Studie für den Kanton Aargau

Fibroscan® 402: [http://www.echosens.com/pdf/FS402\\_WEB.pdf](http://www.echosens.com/pdf/FS402_WEB.pdf)



### Grenzwerte der Leberelastizität im Fibroscan



Castera et al., *J Hepatol* 2008;48:835