

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.

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

Hintergrund der Studie:

In der Schweiz ist intravenöser Drogenkonsum für 80% der Neuansteckungen mit Hepatitis C verantwortlich¹; 60-80% der Patienten in Drogensubstitutionsprogrammen sind aktiv mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infiziert^{2,3}. Die Hepatitis C kann mit einer zeitlich begrenzten Therapie geheilt werden, was die Infektiosität beendet und die Morbidität/Mortalität infolge Leberversagen und Leberkrebs reduziert⁴. Therapietreue, Nebenwirkungen und Therapieansprechen unterscheiden sich nicht zwischen Patienten mit und ohne intravenösem Drogenkonsum⁵⁻⁷. Drogensubstitutionsprogramme sind zudem ideal geeignet für eine DOT (directly observed therapy = Medikamenteneinnahme unter Aufsicht)⁸. Nichtsdestotrotz haben verschiedene Studien gezeigt, dass Patienten in Drogensubstitutionsprogrammen bezüglich Hepatitis C zu wenig diagnostiziert^{9,10} und behandelt werden^{2,3,11,12}. Die Situation im Kanton Aargau ist unbekannt, aber von besonderem Interesse, da die Substitutionstherapie – im Gegensatz zu anderen Kantonen – nicht zentral von wenigen Einzelinstitutionen, sondern dezentral von ca. 25-30 verschiedenen Hausärzten angeboten wird.

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-Schnelltest¹³ bzw. das Blutbild-Monitoring unter HCV-Therapie sowie durch die nicht-invasive (unblutige), Ultraschall-basierte Bestimmung des Vernarbungsgrades der Leber^{14,15} mittels Fibroscan[®] überwunden werden. Mit den beiden neuen HCV-Medikamenten Telaprevir und Boceprevir¹⁶ (voraussichtlich 2013 auch für HIV-HCV-Koinfizierte zugelassen¹⁷) kann der in der Schweiz häufigste¹⁸ und bislang am schwersten zu behandelnde HCV-Genotyp 1 nun ähnlich erfolgreich behandelt werden wie die HCV-Genotypen 2 und 3.

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, Infektiologen, Gastroenterologen, Psychiatern, Suchtspezialisten, Neurologen, Dermatologen und Sozialarbeitern, die Einführung der Fibroscan[®]-Untersuchung sowie die Verwendung von Kapillarblut vom Finger für HCV-Antikörper-Schnelltest bzw. Blutbild-Monitoring unter HCV-Therapie 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, 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](#) (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](#)¹⁹ (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 + α -Fetoprotein im Blut) und regelmässiges Screening bzgl. Krampfadern in der Speiseröhre (Magenspiegelung); rasche Beurteilung durch einen Spezialisten im Falle einer akuten Hepatitis C (unabhängig vom Genotyp besseres Therapieansprechen als bei chronischer Hepatitis C²⁰); HIV-Therapie unabhängig von der CD4-Zellzahl bei HCV-HIV-Koinfizierten mit chronischer Hepatitis C²¹)
- 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 im Namen des Kantonsarztes über die Studie informiert und zur Teilnahme eingeladen. Nach Erhalt des schriftlichen Einverständnisses füllt der für die Substitutionstherapie zuständige Arzt 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). Das dafür notwendige Material wird ihm vom Kantonsarzt zugeschickt. Zusätzlich misst ein Mitglied des Studienteams bei jedem Patienten die Lebersteifigkeit mittels [Fibroscan](#)® (beim die Substitutionstherapie anbietenden Arzt 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. Zumindest das Therapie-Monitoring in den Wochen 0 (Start), 4 und 12 sowie 6 Monate nach Therapieabschluss erfolgt im spezialisierten Zentrum (Kantonsspital Baden oder Aarau). Ergänzend wird der die Substitutionstherapie durchführende Arzt telefonisch unterstützt, womit gleich hohe Therapieerfolgsraten erreichbar sind wie wenn die HCV-Therapie ausschliesslich am spezialisierten Zentrum durchgeführt wird^{22,23}. Ein kantonales interdisziplinäres Behandlungsnetzwerk (Hausärzte, Infektiologen, Gastroenterologen, Psychiater, Suchtspezialisten, Neurologen, Dermatologen, Sozialarbeiter etc.) soll eine umfassende Betreuung sicherstellen. Patienten ohne lebenslange Immunität

gegen Hepatitis B wird die Teilnahme an einer randomisierten Hepatitis B-Impfstudie angeboten: 3x 20ug intrakutan versus 3x 20ug intramuskulär (Standard) versus 3x 40ug intramuskulär^{24,25,26} in den Monaten 0, 1 und 6 angeboten (Kombinationsimpfung bei gleichzeitig fehlender Immunität gegen Hepatitis A). Hierfür wird bei der Ethikkommission ein separates Studienprotokoll eingereicht.

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 Kontrollen am Zentrum (Kantonsspital Aarau oder Baden) vorgesehen: Woche 0 (Start), Woche 4 (virologisches Ansprechen, Ribavirin-Spiegel), Woche 12 (virologisches Ansprechen, Therapiestopp?), 6 Monate nach Therapieende (anhaltendes Therapieansprechen?). 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 Teilnahme an der neuen Schweizer Kohorte in Drogensubstitutionsprogrammen.

Die Finanzierung des Forschungsprojekts ist vorläufig auf drei Jahre ausgelegt (2013-2015). Wünschenswert ist, dass die Langzeitstudie darüber hinaus fortgesetzt werden kann.

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 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 30 Minuten) und der HIV-Antigen/Antikörper combo-Schnelltest ([Determine](#)[®]) eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 99,8% (Testresultat innert 20 Minuten). Beide Tests 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. Aus 10ul Kapillarblut vom Finger liefert das [ABX Micros ES 60 von Axon Lab](#) innert nur 5 Minuten (verglichen mit bis zu 1 Stunde Wartezeit bei kapillärer Blutentnahme im Zentrallabor) ein komplettes Blutbild, welches für das Monitoring unter HCV-Therapie unerlässlich ist. 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 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- α 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 Vlamming 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, Falcatò 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 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
- 14 Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forn X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53(1):325-335
- 15 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
- 16 Swiss Association for the Study of the Liver. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy comprising telaprevir or boceprevir. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13516
- 17 Thomas DL, Bartlett JG, Peters MG, Sherman KE, Sulkowski MS, Pham PA. Provisional guidance on the use of hepatitis C virus protease inhibitors for treatment of hepatitis C in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):979-83
- 18 Prasad L, Spicher VM, Zwahlen M, Rickenbach M, Helbling B, Negro F and Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Cohort Profile: The Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS). *Int J Epidemiol* 2007;36:731-737
- 19 Bruggmann P, Broers B, Meili D. Hepatitis C-Therapie bei Patienten unter Opioids substitution. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSMA). *Schweiz Med Forum* 2007;7:916-919
- 20 Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C. Impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006;130(3):632-638
- 21 Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, Gatell JM, Günthard HF, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Reiss P, Richman DD, Volberding PA, Yeni P, Schooley RT; International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010 Jul 21;304(3):321-33
- 22 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
- 23 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
- 24 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
- 25 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
- 26 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 Pharmacol Ther* 2006;24:497-506