

# Therapie der chronischen Hepatitis C bei HIV/HCV-koinfizierten Drogenabhängigen

J. H. Gözl  
G. Klausen  
D. Schleeauf

## *Therapy of Chronic Hepatitis C in HIV/HCV-Coinfected Drug Addicts*

### Zusammenfassung

Insgesamt 70 HIV/HCV-infizierte Drogenabhängige wurden mit pegyliertem Interferon und Ribavirin im Setting einer suchtmittelmedizinisch-infektiologischen Schwerpunktpraxis behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 36 Jahren. 51% waren weiblich. 77% wurden substituiert. 39% hatten die HCV-Genotypen 2 und 3. 76% wurden während der HCV-Therapie antiretroviral behandelt. Bei 70 abgeschlossenen Therapiezyklen mit halbjähriger Nachbeobachtung zeigten 33% ein dauerhaftes Ansprechen. 16% brachen die Therapie vorzeitig ab. 51% waren Nonresponder. Hauptsächlich scheiterte die Therapie an mangelhafter Compliance. Der zweithäufigste Grund waren psychiatrische und suchtmittelmedizinische Komplikationen. Somit lassen sich in der realen Behandlungswirklichkeit im Wesentlichen die Ergebnisse reproduzieren, wie sie in drei Studien (ACTG-A5051, APRICOT, RIBAVIC) im Jahre 2004 bei Doppelinfizierten nachgewiesen wurden.

### Schlüsselwörter

IVDU · HCV-Infektion · HIV-Infektion · pegIFN- $\alpha$ -2b · pegIFN- $\alpha$ -2a · Ribavirin

### Abstract

In a private praxis setting, specialized on addiction medicine and infectious diseases 70 IVDU with HIV/HCV-coinfection were treated by pegIFN plus ribavirin. Average age was 36 years. 51% were female. 77% were in methadone-maintenance. In 39% we found HCV-genotypes 2 or 3. 76% of the patients were treated with antiretroviral therapy. 70 therapy-cycles were completed with 6 month follow up. 33% showed sustained response, 51% were nonresponders and 16% discontinued treatment. Main reason for discontinuation was bad compliance followed by severe psychiatric and addiction related disorders. So we found, that the treatment outcome of therapy studies (ACTG-A5051, APRICOT, RIBAVIC) can be realized under daily life conditions.

### Key words

IVDU · chronic hepatitis C · HIV-infection · pegIFN- $\alpha$ -2b · pegIFN- $\alpha$ -2a · Ribavirin

### Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland leben ca. 5000 HIV-infizierte Drogenkonsumenten [1]. Da 70 bis 80% aller Drogenkonsumenten eine chronische HCV-Infektion aufweisen, muss man in der BRD mit ungefähr 3500 bis 4000 HIV/HCV-koinfizierten Drogenabhängigen rechnen. Wegen der HIV-Infektion befinden sich die meisten in ärztlicher Behandlung.

Die HIV-Infektion – als vermeintlich gefährlichere Erkrankung – verdeckt oft den Blick auf die HCV-Infektion bei diesen Patienten. Die HCV-Infektion wird unterdiagnostiziert. Häufig erfahren die Patienten erst nach einer Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum die Diagnose. In der Breite des Versorgungssystems wird die besondere Gefahr der doppelten Infektion verkannt. Deshalb ist auch das Angebot einer speziellen Therapie so gering [2].

### Institutsangaben

Praxiszentrum Kaiserdamm, Berlin

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Jörg Gözl · Kaiserdamm 24 · 14057 Berlin · E-mail: goelz@snafu.de

### Bibliografie

Suchttherapie 2006; 7: 2 – 7 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2005-858811  
ISSN 1439-9903

Entsprechend den Ergebnissen großer Kohortenstudien [3–5] ist die Sterberate bei HIV/HCV-Koinfizierten gegenüber HIV-Monoinfizierten deutlich erhöht. Die schnellere Progression zur Leberzirrhose führt bei Doppelinfizierten zu einer erhöhten Sterberate an Leberversagen und hepatozellulären Karzinomen. Entgegen dem noch vorherrschenden Trend müssten sich also diese Patienten vordringlich einer Therapie ihrer chronischen HCV-Infektion unterziehen.

Bei Betrachtung der Todesursachen der HIV/HCV-Koinfizierten in den beiden historischen Zeiträumen vor und nach 1996 fällt vor allem auf, dass als Folge der verlängerten Überlebenszeit durch die antiretrovirale Therapie seit 1996 die chronische HCV-Infektion inzwischen in unserem Zentrum die häufigste Todesursache bei Drogenkonsumenten geworden ist. In der EuroSIDA-Kohorte (4034 HIV-Infizierte, 33,5% HCV-koinfiziert) zeigte sich für die Koinfizierten eine um 50% gesteigerte Sterberate gegenüber den HIV-Monoinfizierten innerhalb von 2,5 Jahren Beobachtungszeit [6] (s. Tab. 1).

Tab. 1 Todesursachen bei HIV/HCV-Koinfizierten (n = 240) im Praxiszentrum Kaiserdamm

	1990–1994 (n = 41)	1995–1999 (n = 44)	2000–2004 (n = 30)
AIDS	86% (n = 35)	32% (n = 14)	10% (n = 3)
Komplikation der Hepatitis C	5% (n = 2)	34% (n = 15)	70% (n = 21)
Injektionskomplikation	2% (n = 1)	9% (n = 4)	7% (n = 2)
Intoxikation	5% (n = 2)	11% (n = 5)	3% (n = 1)
Suizid/Mord	2% (n = 1)	9% (n = 4)	0%
andere Ursachen	0% (n = 0)	5% (n = 2)	10% (n = 3)

Bei den Todesursachen von Drogenabhängigen im Praxiszentrum Kaiserdamm über drei konsekutive Fünfjahreszeiträume fällt auf, dass die Anzahl der an AIDS Verstorbenen von 86 auf 10% absinkt. Im gleichen Zeitraum nimmt die Zahl der an Komplikationen der Hepatitis C Gestorbenen kontinuierlich von 5 auf 70% zu.

## Methodik

### Behandlungssetting

Das Praxiszentrum Kaiserdamm ist eine Gemeinschaftspraxis mit mehreren niedergelassenen Ärzten und Ärzten in Facharzt-ausbildung (Innere und Allgemeinmedizin). Medizinisch konzentriert sich die Arbeit auf drei Schwerpunkte:

- Behandlung der HIV-Infektion;
- Behandlung von Virushepatitiden;
- Suchtmedizin mit Schwerpunkt Heroinabhängigkeit.

Für die psychosoziale Betreuung der Drogenabhängigen sind drei Drogenberater zuständig, die in den Räumen des Praxiszentrums Sprechstunden anbieten. Die psychiatrische Diagnostik und Therapie werden durch einen Psychiater aus der psychiatrischen Poliklinik der Charité mit Sprechstunde im Praxiszentrum durchgeführt.

Eine wöchentliche Besprechung zwischen den Ärzten, dem suchtmedizinischen Praxispersonal und den Drogenberaterinnen über aktuelle Behandlungsprobleme sichert die Kontinuität eines suchtmedizinischen Milieus und verhindert das Agieren und Ausweichen der Patienten. Damit wird die Koordination von psychosozialen und medizinischen Anforderungen gesichert. Probleme der Gegenübertragung werden in Balint-Gruppen kontrolliert. Die Durchführung der Therapie und das Monitoring des Verlaufs werden überwacht.

### Diagnostik

Die Basisdiagnostik der Drogenabhängigen wird standardisiert und gestuft durchgeführt (vgl. Tab. 2 und 3). Nach einem Screening auf drogentypische Erkrankungen erfolgt eine Therapieplanung unter Einbeziehung der sozialen, somatischen und psychiatrischen Syndrome.

Da allen Doppelinfizierten eine Therapie ihrer HCV-Infektion angeraten wurde, führten wir hier die Leberpunktion nur dann

Tab. 2 Basisdiagnostik Laborparameter

Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Differenzialblutbild, GOT, GPT, GGT, Kreatinin
Anti-HIV, wenn positiv: HIV-RNA, Lymphozytensubpopulation
Anti-HCV, wenn positiv: HCV-RNA quantitativ, HCV-Genotyp
HbsAG, wenn positiv: HBV-DNS quantitativ, HbeAg, Anti-HDV
Anti-HAV
TPHA, VDRL, wenn positiv: FTA-IgM

Tab. 3 Sonstige Untersuchungen vor der Interferontherapie

Ausschluss Hämochromatose	Serumeisen, Eisensättigung
Leberfunktion	Albumin, Quick, CHE, AFP
PegIFN/RBV-Parameter	Diff. BB, Bilirubin (direkt/indirekt), HS
Autoimmunerkrankungen	TAK, ANA, AMA, ASMA, LKM
Schilddrüsenfunktion	TSH, T3, T4
kardiale Risiken	EKG
Orientierung Oberbauchorgane	Oberbauchsonographie
histologisches Staging	Leberblindpunktion (in ausgesuchten Fällen)

durch, wenn die vordringliche Therapie der HCV-Infektion wegen anderer Gründe verschoben werden sollte. Lag schon ein Fibrosegrad F2 oder F3 nach METAVIR vor, wurde auf den raschen Therapiebeginn gedrängt.

Die Punktionen wurden ambulant im Praxiszentrum durchgeführt. Dadurch wurde die Punktion deutlich häufiger akzeptiert als zu Zeiten, wo sie mit einer Krankenhauseinweisung verbunden war. Alle Punktionszylinder wurden von einem Pathologen beurteilt. Die Klassifikation geschah in allen Fällen nach der METAVIR-Einteilung.

## Kontraindikationen

Sofern im Einzelfall besondere Risiken durch die Therapie entstanden wären oder eine Unterbrechung der Therapie gedroht hätte, wurde der Therapiebeginn zunächst zurückgestellt (s. Tab. 4).

Aufgrund des gesteigerten Risikopotenzials der Doppelinfection haben wir die Indikation zur HCV-Therapie sehr viel weiter gestellt als sonst nach den Richtlinien üblich. So wurden z. B. depressive Patienten und Patienten mit psychotischen Episoden in der Anamnese ebenfalls behandelt, nachdem vor Therapiebeginn im psychiatrischen Konsil eine antidepressive oder antipsychotische Behandlung initiiert wurde und eine ausreichende Compliance für diese Therapie gesichert war.

## Untersuchungsergebnisse

### Geschlecht, Alter, Komorbidität, Komedikation

51% der Patienten waren weiblich. Der weit überwiegende Teil der Patienten gehörte den Geburtsjahrgängen 1950 bis 1970 an. Das Durchschnittsalter bei Therapiebeginn lag bei 36 Jahren.

Nur 17% der Patienten waren frei von zusätzlichen psychiatrischen Erkrankungen. 43% der Patienten wiesen Störungen mit höherem Strukturniveau (Phobien, Depression) auf. 40% der Patienten hatten Störungen von niedrigem Strukturniveau (Borderline, narzisstische oder kombinierte Persönlichkeitsstörung) (vgl. Tab. 5 und 6). In dieser letzten Gruppe traten alle schweren psychiatrischen Komplikationen während der Interferontherapie auf.

81% der Patienten hatten bei Beginn der HCV-Behandlung eine Begleitmedikation mit einer bis zu sechs zusätzlichen Substanzen (Tab. 7). Vor allem die Potenzierung der myelosuppressiven Effekte der NRTI durch das Interferon und die Interaktion von Ribavirin mit den NRTI bedurften besonderer Aufmerksamkeit.

### Virologische und immunologische Parameter

Die untersuchte Gruppe war zu 61% mit den Genotypen 1 und 4 infiziert, bei 39% fanden sich die Genotypen 2 und 3 (Tab. 8).

Entsprechend den Auswahlkriterien zur Interferontherapie bei den Doppelinfizierten lagen die virologischen und immunologischen Parameter in einem günstigen Bereich. 78% der Doppelinfizierten hatten eine HI-Viruslast unter 10 000 Kopien/ml, bei 81% lag die Anzahl der CD4-Lymphozyten über 300, d. h., sie besaßen ein gut funktionierendes Immunsystem (vgl. Tab. 9).

Insgesamt 53 (76%) Patienten hatten bei Beginn der Interferontherapie eine antiretrovirale Behandlung. Bei 16 Patienten musste die HAART zeitweilig oder ganz abgesetzt werden, um die Interferontherapie fortzusetzen (Tab. 10). Meist waren multiple Nebenwirkungen oder hämatologische Komplikationen dafür verantwortlich.

### Therapieregimes und Management der hämatologischen Nebenwirkungen

Die Patienten wurden etwa zu gleichen Teilen mit pegyliertem Interferon- $\alpha$ -2a (180 mcg 1  $\times$  wöchentlich s. c.) oder pegyliertem Interferon- $\alpha$ -2b (gewichtsadaptiert 1,5 mcg/kg KG 1  $\times$  wöchent-

Tab. 4 Zurückstellung der Therapie

compliancestörende Begleitbedingungen
Störung einer schon begonnenen beruflichen Rehabilitation
weniger als 12 Monate Abstinenz
erheblicher Nebenkonsum von Alkohol
offene Strafverfahren, drohender Bewährungswiderruf, Haftbefehle
Suizidalität, akute Psychosen, aggressive dissoziale Persönlichkeitsstörungen

Tab. 5 Körperliche Begleiterkrankungen (n = 70, Mehrfachnennungen)

Leberzirrhose (F4n. METAVIR)	7
eingeschränkte Nierenfunktion	6
chron.-rez. Osteomyelitis	3
alkoholtoxische Kardiomyopathie	2
Herzklappenersatz/Bypass-OP	2

Tab. 6 Psychiatrische Begleiterkrankungen (n = 70, Mehrfachnennungen)

keine psychiatrische Komorbidität	12
Angststörung	13
neurotische Depression/depressive Persönlichkeit	17
narzisstische Persönlichkeitsstörung	12
Borderline-Struktur	9
kombinierte Persönlichkeitsstörung	7

Tab. 7 Begleitmedikation bei Beginn der Therapie (n = 70, Mehrfachnennungen)

Methadon/LAAM/Buprenorphin	54
antiretrovirale Therapie (HAART)	53
Neuroleptika	21
Antidepressiva	26

Tab. 8 Verteilung der HCV-Genotypen (n = 70)

Genotyp	Anzahl/Prozent
Genotyp 1, 4	43 (61%)
Genotyp 2, 3	27 (39%)

Tab. 9 HIV-Viruslast, CD4-Lymphozyten (n = 70)

HIV-PCR cop/ml	Anzahl	CD4-Zellzahl pro $\mu$ l	Anzahl
< 50	35	180 – 300	13
bis 1 000	9	301 – 500	29
bis 10 000	15	501 – 700	13
> 10 000	11	> 700	15

Tab. 10 HAART bei Beginn der Interferontherapie (n = 53)

Regimetyyp	Anzahl
3 NRTI	11
2 NRTI + 1 NNRTI	23
2 NRTI + 1 – 2 PI	15
2 PI	4

lich s. c.) behandelt. Die Ribavirindosis war gewichtsadaptiert mit 10,6 mg/kg KG täglich oral. Patienten mit Genotyp 2 und 3 wurden insgesamt 24 Wochen lang behandelt, Patienten mit Genotyp 1 und 4 wurden 48 Wochen lang behandelt.

Um die Anzahl der Therapieabbrüche aus hämatologischen Gründen gering zu halten, haben wir die hämatologischen Komplikationen behandelt, wenn die Dosisreduktion der beiden Medikamente nicht ausreichte, um die Komplikationen zu beheben: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Gabe von Erythropoetin bei zu starkem Hb-Abfall, Kortison-Stoß-Therapie bei Thrombozytopenien unter 10 000 und die Gabe von granulozytenstimulierenden Faktoren (r-G-CSF) bei Neutropenie unter 500 Granulozyten (Tab. 11).

Tab. 11 Begleittherapie und Therapiemodifikationen bei hämatologischen Komplikationen

Thrombozytopenie	Reduzierung der Interferondosis (bei HIV/HCV-Koinfizierten evtl. Kortison, falls reduziertes IFN unwirksam)
Neutropenie	Reduzierung der IFN-Dosis, G-CSF
Erythropenie	Reduzierung der IFN-Dosis, Erythropoetin
Hb unter 10	Therapie ohne Ribavirin, evtl. Erythrozytenkonzentrat

### Ansprechen auf die Therapie

Bei insgesamt 70 abgeschlossenen Therapiezyklen lag eine sechsmonatige Nachbeobachtungszeit vor. Es ergab sich eine dauerhafte Ansprechrate von 33%, 16% haben die Therapie abgebrochen und 51% zeigten kein dauerhaftes Ansprechen (Tab. 12).

Tab. 12 Ansprechraten (n = 70)

n	dauerhaftes Ansprechen	Abbruch der Therapie	Nonresponder
70	23 (33%)	11 (16%)	36 (51%)

Betrachtet man die abgeschlossene Therapie mit halbjähriger Nachbeobachtung, so ergibt sich für die Genotypen 1 und 4 eine Rate dauerhaften Ansprechens von 30% (13 von 43). Für die Genotypen 2 und 3 ist die Ansprechrate mit 37% (10 von 27) etwas höher (Tab. 13).

Tab. 13 Ansprechrate und Genotyp (n = 70)

Genotyp	n	dauerhaftes Ansprechen	Abbruch der Therapie	Nonresponder
1, 4	43	13 (30%)	5 (12%)	25 (58%)
2, 3	27	10 (37%)	6 (22%)	11 (41%)

### Abbruchgründe und besondere Komplikationen

Bei insgesamt 11 (16%) Patienten wurde die Therapie abgebrochen. 11% der Behandelten brachen aus Compliancegründen die Therapie ab. Zwei Patienten starben während der Therapie. Ursächlich war in einem Fall ein Status epilepticus oder eine Laktatazidose unter drei NRTI in Kombination mit RBV, im anderen Fall war es eine Intoxikation mit Heroin. Bei einem Patienten musste die Therapie wegen intolerablem Heroinkonsum abgebrochen werden. In zwei weiteren Fällen zwangen psychiatrische Nebenwirkungen (Delir, Suizidversuch) zum Therapieabbruch (Tab. 14).

Tab. 14 Abbruchgründe

Abbruchgrund	Häufigkeit (%)
fehlende Toleranz gegenüber Nebenwirkungen	6 (11%)
Tod während der Therapie	2 (2,8%)
Heroinrückfall	1 (1,4%)
Delir	1 (1,4%)
Suizidalität	1 (1,4%)

Es trat eine Reihe besonderer Komplikationen auf, die in anderen Patientenkollektiven nicht oder nicht in dieser Häufigkeit zu beobachten sind (Tab. 15). Um gegen die Abgeschlagenheit während der Therapie anzukämpfen, begannen immerhin 33% der Patienten mit einem Beigebrauch von Kokain und/oder Heroin. Während dies bei Substituierten weniger folgenreich ist, bedeutet der Rückfall von Abstinentern meist auch den Abbruch der Therapie. 27% der Patienten entwickelten während der Therapie neue psychiatrische Störungen. Bei einem Patienten mit einer anorektischen Episode vor der Heroinabhängigkeit entwickelte sich während der Therapie ein so starker Gewichtsverlust (von 52 kg auf 38 kg), dass wir die Therapie nur durch gleichzeitige parenterale Ernährung über Port fortführen konnten.

Tab. 15 Besondere Komplikationen (Mehrfachnennungen)

Komplikation	Häufigkeit
erhöhter Nebenkonsum von Kokain/Heroin	23
behandlungsbedürftige Depression	7
paranoid-halluzinatorische/delirante Episoden	5
behandlungsbedürftiges Angstsyndrom	4
dissoziative Syndrome	3
Portimplantation zur parenteralen Ernährung	1

## Diskussion

Bei der 11. Retrovirus-Konferenz in San Francisco wurden 2004 drei Studien vorgestellt, die das therapeutische Ansprechen der HCV-Therapie bei HIV/HCV-Koinfizierten zeigten: ACTG-A5071, die RIBAVIC-Studie und die APRICOT-Studie [11–13]: Alle drei Studien zeichnen sich durch einen überdurchschnittlich hohen Anteil von Drogenkonsumenten aus, sodass sie auch einen Hinweis auf das Verhalten von Drogenkonsumenten in der HCV-Therapie geben. Unsere eigenen Behandlungsdaten zeigen, dass die in den Studien erhobenen Daten sich auch in der alltäglichen Regelversorgung wiederholen lassen (Tab. 16).

Tab. 16 Vergleich mit Therapiestudien bei Doppelinfizierten

	ACTG-A5071	RIBAVIC	APRICOT	Kaiserdamm
Anzahl	66	205	289	70
IVDU	80%	81%	62%	100%
Genotyp 1, 4	71%	59%	67%	61%
Therapiedauer	48 Wo.	48 Wo.	48 Wo.	24–48 Wo.
PegIFN	2a	2b	2a	2a, 2b
RBV-Dosis (mg/Tag)	800	800	800	800–1 200
dauerhaftes Ansprechen	27%	27%	40%	33%
Abbruch	12%	38%	12%	16%

Die Ansprechraten liegen bei Doppelinfizierten deutlich niedriger als bei HCV-Monoinfizierten. Die Abbruchraten liegen erstaunlich niedrig. Die außerordentliche hohe Zahl der Abbrecher in der RIBAVIC-Studie hat zwei Gründe: In Frankreich wurde deutlich häufiger mit DDI antiretroviral behandelt, was vermehrte Abbrüche durch Interaktionen mit Ribavirin zur Folge hatte. Außerdem waren in der RIBAVIC-Studie deutlich mehr Patienten mit fortgeschrittener Leberschädigung, was ebenfalls zu einer erhöhten Abbruchrate beitrug.

### Setting

Die dargestellte Gruppe wurde in einer suchtherapeutisch orientierten Praxis mit infektiologischem Schwerpunkt behandelt. Die Patienten wurden ausführlich über die besonderen Gefahren der unbehandelten HCV-Infektion aufgeklärt. Dieser Prozess zog sich in Einzelfällen über mehrere Jahre hin. Prinzipiell wurde jedem Doppelinfizierten die Therapie angeraten.

Nicht einbezogen wurden Patienten mit Suizidalität, akuten Psychosen und schweren dissozialen Persönlichkeitsstörungen, ebenso Patienten ohne ausreichende Terminusdisziplin, Patienten bei denen aus unterschiedlichen Gründen eine Unterbrechung der Therapie zu befürchten war, und Patienten, deren berufliche Rehabilitation durch die Therapie gefährdet worden wäre. Vor Beginn der Interferon-Therapie bestand bei der überwiegenden Zahl der Patienten eine lang dauernde stabile Therapiebeziehung zwischen Patient und Arzt. Dies bedeutet eine positive Auswahl bezüglich der Wahrscheinlichkeit, dass eine ausreichende Compliance vorhanden war.

### Besondere Begleitbedingungen der Therapie

In Bezug auf somatische und psychiatrische Komorbidität als auch in Bezug auf die Begleitmedikation musste bei der behandelten Gruppe von einer höheren Komplikationsrate ausgegangen werden als bei einem normalen Kollektiv. Nur 17% der Patienten waren abgesehen von ihrer Drogenabhängigkeit frei von psychiatrischen Erkrankungen. 40% hatten psychiatrische Begleiterkrankungen mit ausgeprägten Ich-Struktur-Defekten. 81% hatten bei Beginn der HCV-Therapie eine Begleitmedikation mit einer bis zu sechs Substanzen, die zum Teil komplexe Interaktionen mit Interferonen und Ribavirin aufwiesen oder aber die hämatologischen Nebenwirkungen der HCV-Therapie verstärkten. Um die Therapie nicht abzubrechen, mussten deshalb häufig zusätzlich Medikamente verabreicht werden, die ebenfalls eine Fülle von Nebenwirkungen und Interaktionen mit der bestehenden Medikation entwickelten. Bei 14 Patienten trat während der Therapie ein so starker Hb-Abfall auf, dass über die Reduktion des Ribavirins hinaus vorübergehend Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden mussten, um die Therapie fortsetzen zu können.

### Compliance

Alle 70 Patienten haben mit der PegIFN/RBV-Therapie begonnen. Insgesamt 16% der Patienten haben die Therapie abgebrochen. Damit ist die Abbruchrate vergleichbar mit der Abbruchrate in der ACTG-Studie und der APRICOT-Studie. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Abbruchraten bei Kollektiven mit hohem Anteil an Drogenkonsumenten nicht höher liegen als die der Zulassungsstudien mit Patienten aus der Normalbevölkerung.

### Nebenwirkungen

Psychiatrische Begleiterkrankungen finden sich bei mehrfach infizierten Drogenabhängigen deutlich häufiger [14] als bei einer Zufallsauswahl von Drogenkonsumenten [15]. Je schwerer die psychiatrische Komorbidität, desto chaotischer sind die Konsumgewohnheiten und damit das Risiko für Infektionskrankheiten. Entsprechend dieser Regel dominierten in unserem Kollektiv Patienten mit ausgeprägten Ich-Struktur-Defekten.

Da die Interferone als Nebenwirkung eine unspezifische Auflockerung der Ich-Funktionen verursachen können, beobachteten wir vor allem in der Gruppe der Patienten mit „Lower-Level“-Strukturniveau eine Häufung von psychiatrischen Symptomen. Es handelte sich dabei um Irritationen der Selbstwahrnehmung, des Identitätsgefühls und der Koordinationsfunktionen des Ichs gegenüber der Innen- und der Außenwelt. Klinisch imponierten diese Störungen als Derealisation, Depersonalisation, Amnesien, delirante Syndrome und paranoide Umdeutung alltäglicher Interaktionen. Allerdings waren die meisten Patienten aus der Zeit ihres meist politoxikomanen Drogenkonsums vertraut mit solchen Veränderungen des Erlebens und zeigten sich dadurch weit weniger beunruhigt als Menschen ohne solche Vorerfahrungen.

Die auftretenden Depressionen waren gut mit Substanzen aus der Gruppe der SSRI zu beherrschen. In einem Fall musste allerdings die Therapie wegen akuter Suizidalität abgebrochen werden.

## Zusammenfassung

In einer suchttherapeutisch orientierten Praxis mit infektiologischem Schwerpunkt wurden 70 pegIFN/RBV-Therapiezyklen bei HIV/HCV-koinfizierten Drogenabhängigen durchgeführt. Ausgeschlossen waren Patienten mit fehlender Compliance, Patienten, die in suchtmmedizinischer Hinsicht gefährdet worden wären, und Patienten mit sehr schlechten immunologischen Werten (CD4-Zellzahl unter 200).

Die behandelte Gruppe war gekennzeichnet durch eine überdurchschnittliche somatische und psychiatrische Komorbidität und eine überdurchschnittliche Komedikation bei Beginn der HCV-Therapie.

Insgesamt 70 abgeschlossene Therapiezyklen mit halbjähriger Nachbeobachtungszeit wurden ausgewertet. Das Durchschnittsalter lag bei 36 Jahren. 51% waren weiblich. 39% waren mit HC-Viren der Genotypen 2 und 3 infiziert. 33% zeigten ein dauerhaftes Ansprechen. Bei 16% wurde die Therapie vorzeitig abgebrochen. 51% waren primäre Nonresponder oder zeigten einen Rückfall nach Beendigung der Therapie. Das dauerhafte Ansprechen lag bei den HCV-Genotypen 2 und 3 etwas höher als bei den Genotypen 1 und 4 (37% vs. 30%).

Die Compliance war angesichts der somatischen und psychiatrischen Komorbidität und der hohen Belastung mit weiteren Medikamenten besser, als zu erwarten war. Nur 6 (11%) Patienten brachen die Therapie wegen mangelhafter Compliance vorzeitig ab. Die übrigen Therapieabbrüche erfolgten in Absprache mit dem behandelnden Arzt wegen nicht beherrschbarer Nebenwirkungen. Zwei Patienten starben während der Therapie durch Suizid und Intoxikation – ein Hinweis darauf, dass trotz strenger Auswahl in dieser hochrisikobehafteten Patientengruppe nicht alle Risiken vorhersehbar sind.

Als Begleiteffekte der Therapie traten häufig paranoid-halluzinatorische und dissoziative Syndrome auf. Oft war nicht klar, ob es sich allein um Nebenwirkungen des Interferons gehandelt hat oder ob nicht zusätzlich Drogen- und Medikamentenkonsum mitauslösend waren. Nur in zwei Fällen führte die psychiatrische Erkrankung zum Therapieabbruch durch den Arzt. Überdurchschnittlich häufig setzte ein zusätzlicher Kokain- und/oder Heroinkonsum ein. Eine besondere Gefahr stellt für abstinenten Patienten die Ähnlichkeit der Interferon Nebenwirkung mit dem Entzugssyndrom dar. Dieser Effekt kann zu einer erhöhten Gier (Craving) nach Heroin und zu gesteigertem Beikonsum oder zum Rückfall führen.

Die Ergebnisse zeigen, dass es im Setting einer suchtmmedizinisch orientierten Institution möglich ist, die HCV-Therapie mit pegylierten Interferonen und Ribavirin auch bei doppelinfizierten Drogenabhängigen erfolgreich durchzuführen. Der verbreitete therapeutische Nihilismus bei der Behandlung der HCV-Infektion in dieser Patientengruppe ist nicht gerechtfertigt.

Die vitale Bedeutung des Therapieangebots wird eindrücklich durch den Umstand belegt, dass in der Nachbeobachtungsphase (Median 3 Jahre) fünf der Nonresponder an dekompensierter Leberzirrhose gestorben sind und ein weiterer Nonresponder ein hepatozelluläres Karzinom entwickelt hat.

## Literatur

- <sup>1</sup> RKI. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Aktuelle epidemiologische Daten. Epidemiologisches Bulletin 2004
- <sup>2</sup> Stöver H. Hepatitis – Prävention und psychosoziale Versorgung in Deutschland. In: akzept e. V. (Hrsg.). Dokumentation. 1. Internationaler Fachtag Hepatitis C. Berlin: ISBN 3-00-014301-7, 2004
- <sup>3</sup> Pouti M, Spinetti A, Ghezzi A et al. Mortality for liver disease in patients with HIV-infection: a cohort study. *J Acquir Immune Def Syndr* 2000; 24: 211 – 217
- <sup>4</sup> Bica I, McGovern B, Dahr R et al. Increasing mortality due to instant liver disease in patients with HIV-infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 492 – 497
- <sup>5</sup> Darby SC, Ewart DA, Giangrande PCF et al. for the Hemophilia Center Directors Organisation: Mortality from liver cancer and liver disease in hemophiliac men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997; 350: 1425 – 1431
- <sup>6</sup> Soriano V, Kirk O, Antunes F et al. The influence of hepatitis C virus (HCV) on the prognosis of HIV-infected persons. The EuroSIDA Study. XIII th International AIDS Conference, Durban, July 9 – 14, 2000. Abstr. ThOrB655
- <sup>7</sup> Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M et al. Pegylated Interferon  $\alpha$  2b + ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 1023 – 1028
- <sup>8</sup> Voigt E, Schulz C, Mauss S. Factors related to outcome of treatment with pegylated interferon- $\alpha$  2a (PEG-IFN9 + ribavirin (RBV) in HCV/HIV-coinfected patients. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 13 – 16, 2003, Abstr. 976
- <sup>9</sup> Ballesteros A, Franco S, Fuster D et al. Early HCV dynamics on peg-interferon and ribavirin in HIV/HCV co-infection: indications for the investigation of new treatment approaches. *AIDS* 2004; 18: 59 – 66
- <sup>10</sup> Moreno L, Quereda C, Morena A et al. Pegylated interferon- $\alpha$  2b + ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 67 – 73
- <sup>11</sup> Chung R, Andersen J, Volberding P. A randomized controlled trial of peg-interferon- $\alpha$  2a + ribavirin versus interferon- $\alpha$  2a + ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-coinfected persons: follow up results of ACTG A5071. 11th CROI, San Francisco, Febr 8 – 11, 2004, Abstr. 110
- <sup>12</sup> Perrone C, Carrat F, Bani-Sadr F. Final results of ANRS HCO2-Ribavir: a randomized controlled trial of pegylated interferon- $\alpha$  2b + ribavirin versus interferon- $\alpha$  2b + ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. 11th CROI, San Francisco, Febr 8 – 11, 2004, Abstr. 117LB
- <sup>13</sup> Torriani F, Rockstroh J, Rodriguez-Torres M et al. Final results of APRI-COT: a randomized, partially blinded international trial evaluating peg-interferon- $\alpha$  2a + ribavirin versus interferon- $\alpha$  2a + ribavirin in the treatment of HCV in HIV/HCV-co-infection. 11 th CROI, San Francisco, Febr 8 – 11, 2004, Abstr. 112
- <sup>14</sup> Gözl J. Psychiatrische Komorbidität und Erfolg der antiretroviralen Therapie, insbesondere HAART. 1. Interdisziplinärer Kongress für Suchtmmedizin, München, 1.7 – 3.7.1999. Landsberg/Lech: verlag moderne industrie AG, 1999: 68 – 71
- <sup>15</sup> Krausz M, Verthein U, Degwitz P. Prävalenz psychischer Störungen bei Opiatabhängigen mit Kontakt zum Drogenhilfesystem. *Nervenarzt* 1998; 69: 557 – 567