

## **Hepatitis C Therapie bei Patienten unter Opioidsubstitution Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM)**

Philip Bruggmann<sup>1</sup>, Barbara Broers<sup>2,3</sup>, Daniel Meili<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ARUD Zürich (Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen),  
[www.arud-zh.ch](http://www.arud-zh.ch)

<sup>2</sup> Département de Médecine Communautaire, Hôpital universitaire Genève

<sup>3</sup> Vorstand SSAM, Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin

### Kontaktadresse

Dr. med. Philip Bruggmann  
Leiter Somatik ARUD Zürich  
Poliklinik für Drogenmedizin Zokl 1  
Sihlhallenstr. 30  
8026 Zürich  
[p.bruggmann@arud-zh.ch](mailto:p.bruggmann@arud-zh.ch)

## Zusammenfassung

Hepatitis C soll bei jedem Patienten mit einer Anamnese von Drogenkonsum gescreent werden.

Die Therapie von Hepatitis C ist sowohl aus individuellen, aus epidemiologischen Gründen als auch aus public-health Sicht bei jedem drogenabhängigen Hepatitis C Patienten zu evaluieren.

Die Substitutionstherapie bietet eine ideale Grundlage für eine Hepatitis C Therapie bei Drogenabhängigen. Unter Opioidsubstitution sind Hepatitis C Therapien gut durchführbar und vergleichbar erfolgreich wie bei Nicht-Drogenabhängigen, dies unabhängig von einem allfälligen Beikonsum.

Wichtige Voraussetzungen für eine Therapie ist ein psychisch und physisch kompensierter Zustand und die Bereitschaft und Fähigkeit für regelmässige Kontrollen.

## Einleitung

Die vorliegenden Empfehlungen zur Hepatitis C Therapie sind die Grundlage der kürzeren Version, die Bestandteil der „Medizinischen Empfehlungen für substituionsgestützte Behandlungen (SGB) bei Opioidabhängigkeit“

([www.ssam.ch](http://www.ssam.ch)) ist. Sie wurden von der Schweizer Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM) unter dem Blickwinkel der aktuellen medizinischen Evidenz verfasst. Es handelt sich nicht um rechtlich bindende Richtlinien. Die Empfehlungen sollen den Entscheidungsprozess unterstützen und nicht ersetzen und es kann sehr wohl Gründe geben, bei einer Behandlung von den Empfehlungen abzuweichen.

Die wissenschaftlichen Publikationen zu den SGB wurden entsprechend der Kriterien für schweizerische Guidelines in Evidenzgrade Ev I bis Ev V eingeteilt (Zentralvorstand FMH 1999). In Bereichen, zu denen nur klinische Erfahrungen ohne erhärtete wissenschaftliche Untersuchungen vorliegen, stützen sich die Autoren auf den in der Schweiz seit Jahren geführten klinischen Diskurs.

Empfehlungen werden folgendermassen unterteilt:

((A) Empfehlung empirisch gut fundiert: Daten von mehreren randomisierten Studien oder Metaanalysen

(B) Empfehlung allgemein begründet: Daten von randomisierten oder nicht randomisierten Studien

(C) Empfehlung im Einzelfall klinisch belegt: Daten von Fallstudien oder Expertenmeinungen

Empfehlungen auf der Basis von Studien der Evidenzgrade I und II wurden dem Empfehlungsgrad (A), solche aufgrund von Studien mit Evidenzgrad III der Stufe (B) und diejenigen aufgrund von Studien mit den Evidenzgraden IV und V sowie die von der Autorengruppe nach eingehender Diskussion als Konsensentscheid gefällten Empfehlungen dem Empfehlungsgrad (C) zugeordnet.

## Hintergrund

Die Zahl der Opioidabhängigen in der Schweiz wurde Ende der 1990er Jahre auf 25'000 – 35'000 Personen geschätzt. Ende 2005 standen gut 16'200 Patienten in einer Substitutionsgestützten Behandlung. Die überwiegende Mehrheit (88%) wurde mit Methadon substituiert, 8% mit Heroin, 3% mit Buprenorphin und knapp 1% mit anderen Opioiden (Morphin, Codein etc.).

Intravenöse Drogengebraucher (IVDU) sind die grösste Risikogruppe unter den Patienten mit chronischer Hepatitis C (1;2). Die Prävalenz unter IVDU in Westeuropa beträgt zwischen 33 und 98% (3), unter Patienten in einer Substitutionsgestützten Behandlung in der Schweiz 57% (4). Aufgrund der langsamen Progression über Jahrzehnte wird der Peak von Hepatitis C (HCV) induzierten Leberversagen bis circa im Jahr 2015 zunehmen, trotz sinkender Inzidenzzahlen (5).

IVDU werden in Zukunft die grösste Gruppe von Leberzirrhosepatienten und somit von Transplantationskandidaten ausmachen (6). Dies wird beachtenswerte gesundheitsökonomische Kosten verursachen.

Aktuelle Guidelines geben kontroverse Empfehlungen ab bezüglich HCV Therapie bei IVDU (7). Verschiedene Studien zeigen vergleichbar gute Therapieergebnisse bei IVDU unter Opioidsubstitution wie bei nicht Drogenabhängigen (8-11). Dennoch besteht eine nicht auf Evidenz begründete Zurückhaltung bezüglich einer Hepatitis C Therapie bei dieser Patientengruppe (12). In der Schweizerischen Hepatitis C Kohortenstudie zählten wir 77 HCV Therapien bei 882 Patienten unter Opioidsubstitution (8.7%). Dahingegen wurden 485 von insgesamt 1092 Patienten mit anderem Infektionsweg als iv Drogengebrauch behandelt (44%) (13).

Aus der oben erwähnten Sachlage lässt sich eine dringende Intensivierung der Hepatitis C Therapie bei Drogenpatienten folgern. Dabei sind die Therapie und die damit verbundene Reduktion der Infektionsquellen auch als Bestandteil der zu forcierenden Präventionsarbeit zu sehen.

Diese Empfehlungen sollen behandelnde ÄrztInnen und betreuende Personen von Opioidsubstituierten auf die Besonderheiten vor, während und nach der Therapie hinweisen, um eine adäquate Diagnostik und Therapie der Hepatitis C in dieser Patientengruppe zu gewährleisten

## Übertragungsweg

Die Übertragung der Hepatitis C Viren erfolgt nicht nur über Spritzenaustausch, sondern auch über gemeinsames Gebrauchen von Drogenzubereitungs- Utensilien (Filter, Löffel, Wasser etc) als auch bei inhalativem Konsum über gemeinsam gebrauchte Inhalationsröhrchen, die Läsionen an der Nasenschleimhaut verursachen können (14; 15) (Ev III).

## Screening

Aufgrund der hohen Prävalenz sollen bei jedem Patienten mit intravenöser oder perinasaler Drogenanamnese (auch einmaliger Gebrauch) die Hepatitis C Antikörper einmal jährlich bestimmt werden, dies unabhängig von erhöhten

Leberparametern (16). Im positiven Fall folgt die Bestimmung der Viruslast (HCV RNA). Bei nachweisbarer RNA erfolgt die Bestimmung des Genotyps (17) (A).

Die Indikationsstellung, Therapiedurchführung und Kontrolle soll durch eine in Hepatitis C erfahrene Ärztin/Arzt erfolgen (C).

### **Hepatitisimpfungen**

Bei drogenabhängigen Hepatitis C Patienten besteht eine erhöhte Morbidität und Mortalität bezüglich Hepatitis A und B. Daher soll bei allen Patienten mit Drogenanamnese eine Hepatitis A und B Titerbestimmung erfolgen. Bei negativem Titer wird eine Hepatitis A und B Impfung empfohlen (17) (A).

### **Indikationen und Kontraindikationen**

#### Adhärenz

Voraussetzung für eine Therapie ist eine stabile psychische und somatische Situation, die auch medikamentös eingestellt sein kann. Des Weiteren ist die Motivation von Seiten des Patienten, das Verständnis und die Fähigkeit für regelmässige Kontrollen und die Durchführbarkeit einer Kontrazeption (bei Mann und Frau) wichtig (18). Die häufigen Kontakte, die sich durch die Opioidsubstitution ergeben, haben einen positiven Einfluss auf die Termin- und Therapieadhärenz (7). Unter Therapie zeigen Opioidsubstituierte eine vergleichbare Adhärenz wie HCV Patienten, die sich nicht über Drogenkonsum infiziert haben (19) (Ev II).

#### Setting

Die Abgabe oder Verabreichung der Medikation soll nach Möglichkeit an die Opioidabgabe gekoppelt werden, wodurch allfällige überwachte Medikamenteneinnahmen und häufige Patientenkontakte gewährleistet werden können (B). Bei einer Methadonabgabe durch die Apotheke ist eine enge Zusammenarbeit und Absprache mit der Apotheke wichtig, um rasche Dosisanpassungen garantieren zu können.

#### Alkohol

Ein hoher Alkoholkonsum vermindert die Wirksamkeit einer Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Diese Wirkung ist zwar linear mit der Alkoholmenge (20;21) (Ev I), es wird aber angenommen, dass der negative Einfluss von Alkoholkonsum auf die HCV Therapie durch die hohe Abbruchrate wegen Nonadhärenz und nicht durch eine direkte pharmakologische Wechselwirkung zu erklären ist (21) (Ev III). Durch eine intensive Betreuung, wie zum Beispiel in einer Opioidsubstitution, kann diesem negativen Einfluss bis zu einem gewissen Grad begegnet werden.

Bei nicht therapierten Hepatitis C Patienten ist Alkohol der bedeutsamste Faktor für eine Progression der Fibrosierung der Leber und somit für die Entwicklung einer Leberzirrhose mit allen medizinischen und sozioökonomischen Fol-

gen. Es besteht auch hier eine lineare Wirkungsbeziehung mit der täglichen Alkoholdosis (23-25) (Ev I).

Eine sinnvolle Nutzen-Risikoabwägung bei der Indikationsstellung zur HCV Therapie bei alkoholabhängigen Opioidsubstituierten ist aufgrund oben beschriebener Zusammenhänge angezeigt. Alkoholkonsum darf nicht als absolute Kontraindikation betrachtet werden (C).

### Intravenöser Drogenkonsum

Iv Drogenkonsum hat nicht generell einen negativen Einfluss auf den Outcome einer Hepatitis C Therapie (10; 13; 19; 26; 28) (Ev III). Nur bei Patienten mit einem unkontrollierten, riskanten iv Drogenkonsum ist generell von einer antiviralen Therapie abzusehen (Ev IV). Wie jedoch bei allen Patienten, ist auch hier eine individuelle Risiko-Benefit Abschätzung vorzunehmen (27) (B).

Alle Patienten müssen vor Therapie über die Reinfektionsgefahr aufgeklärt werden (6). Die Reinfektionsrate nach erfolgreicher Therapie ist gemäss der vorhandenen Literatur um die Hälfte kleiner als das Risiko einer Neuinfektion (27-30) (Ev II).

### Leberbiopsie

Zur Indikationsstellung einer Hepatitis C Therapie gehört eine Ultraschalluntersuchung der Leber und ein Fibroestaging, bei dem der Fibrosierungsgrad ermittelt wird. Alternativ zur invasiven Biopsie kann das Fibroestaging mittels Laborparameter (APRI Score, FIB4 Score) oder Fibroscan durchgeführt werden.

Eine Leberbiopsie zur Indikationsstellung ist nicht obligat. Sie ist umso angezeigt, je schlechter die Prognose für eine erfolgreiche Therapie ist; dies gilt bei Genotyp 1 und 4, hohem Viralload, hohem Alkoholbeikonsum und HCV-HIV Koinfektion. In diesen Fällen empfiehlt es sich, auch bei normalen Transaminasen, den Therapieentscheid auf eine Leberbiopsie abzustützen. Bei Genotyp 2 und 3 mit erhöhten Transaminasen kann jedoch auf eine Leberbiopsie verzichtet werden. Es empfiehlt sich im Zweifelsfall, die Indikation zur Leberbiopsie mit einem hepatologischen Zentrum abzusprechen (9) (B).

Die nichtinvasive Fibroscan Untersuchung wird noch validiert und ist noch nicht kassenpflichtig. Sie misst die Steifigkeit der Leber und erlaubt verschiedene Fibrosegrade vor allem im fortgeschrittenen Ausmass zu unterscheiden und eignet sich auch für Verlaufskontrollen(31).

### Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der Hepatitis C Behandlung treten in Art und Frequenz bei Drogenabhängigen gleich häufig auf wie im übrigen Kollektiv (9)(Ev II).

Aufgrund der häufigen psychischen Komorbiditäten bei DrogenpatientInnen ist eine Abklärung auf depressive Symptome und allenfalls Beginn einer anti-

depressiven Therapie vor Beginn mit Interferon und im Verlauf zu erwägen. Bei vorbestehenden depressiven Symptomen oder bei Risiko eines Wiederauftretens einer Depression in der Anamnese ist eine präventive antidepressive Therapie indiziert (9; 32) (B). Das höchste Risiko für eine Depression besteht in den ersten 12 Wochen der Therapie (33; 34) (Ev I). In dieser Zeit ist es entscheidend, auf allfällige Anzeichen konsequent zu intervenieren. Eine antidepressive Therapie aufgrund von psychischen Nebenwirkungen soll mindestens 3 Monate über die antivirale Therapie hinaus gegeben werden (35) (B). Ansprechraten und Compliance sind bei vorbestehenden psychischen Störungen ähnlich wie bei den Vergleichsgruppen (36-38) (Ev III).

Häufig ist in der initialen Phase der HCV Therapie eine Dosiserhöhung der Substitutionssubstanz notwendig, die zugrunde liegenden Mechanismen sind unbekannt (9; 39) (C). Bei Gewichtsabnahme während der Therapie kann auch eine Dosiserniedrigung des Substitutes (und je nach Verwendung der Präparate auch des pegylierten Interferons und des Ribavirin) notwendig werden. In der vulnerablen Phase der Opioidtoleranzentwicklung respektive des Verlustes der Toleranz zu Beginn und am Ende einer Opioidsubstitution ist mit einer Hepatitis C Therapie besondere Vorsicht geboten. Nach einem allfälligen Opioidentzug soll wenn möglich 6 Monate zugewartet werden mit dem Beginn einer Hepatitis C Therapie.

### **Durchführung**

Die Therapiedauer, die Dosis und die Kontrollfrequenz sind gleich wie bei Nicht-Drogenabhängigen ([www.sevhep.ch](http://www.sevhep.ch)). Die Prognose für einen anhaltenden Therapieerfolg (kein Virusnachweis 6 Monate nach Therapieende) liegt je nach Genotyp zwischen 40 und 90%.

Je nach psychischer und somatischer Komorbidität ist eine intensive, hochfrequente Betreuung während der Therapie sinnvoll zur Verbesserung der Adhärenz (C).

### **Interaktionen**

Es sind keine Interaktionen zwischen pegyliertem Interferon oder Ribavirin mit Methadon oder Buprenorphin bekannt (39) (Ev III). Bei gleichzeitiger Substitution mit Buprenorphin sind regelmässige Leberparameterbestimmungen angezeigt (39) (B). Trotz der hepatischen Metabolisation von Methadon muss die Dosis bei stabiler chronischer Lebererkrankung, auch bei Leberzirrhose, nicht fix angepasst werden (s. auch „Dosierung des Substitutionsmittels“) (C).

### **Dosierung des Substitutionsmittels**

Bei akuten Lebererkrankungen oder akuter Leberdekomensation ist auf Intoxikationszeichen zu achten und allenfalls die Dosis zu reduzieren (39) (B).

Zu Beginn der HCV Therapie kann erfahrungsgemäss der Bedarf an Opioiden etwas steigen, sodass eine vorübergehende Dosissteigerung des Substitutionsmittels sinnvoll ist (C).

## **Spezialsituationen:**

### **HIV/HCV Koinfizierte**

85% aller HIV positiven Opioidkonsumierenden in der Schweiz sind mit Hepatitis C koinfiziert. Die Koinfizierten machen 8% des Gesamtkollektivs der Opioidsubstituierten aus (4).

Die Mortalität durch Leberversagen ist bei HIV Patienten zur zweithäufigsten Todesursache nach AIDS geworden. Immer häufiger ist die Leber das limitierende Organ bei einer HIV Therapie((40; 41) (Ev I). Die Fibroserate der Leber ist im Falle einer Koinfektion mit HIV deutlich höher als bei HCV Monoinfektion. Die HCV Therapie ist bei Koinfizierten möglich und soll angestrebt werden (B). Falls keine Therapie begonnen wird, soll ein Fibrorestaging alle 2 Jahre wiederholt werden(C). Bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose muss unter Therapie eine enge Überwachung bezüglich Leberdekomensation durchgeführt werden (42) (B).

Der CD 4 Zellstatus ist ein wichtiger Marker bei der Therapieentscheidung, da unter HCV Therapie die CD4 Zellen absinken. Allenfalls muss vorgängig eine antiretrovirale Therapie begonnen werden und mit HCV Behandlung bis zur Stabilisierung der CD4 Zellen und bis zum Verschwinden der HI-Viren zugewartet werden (A). Bei opportunistischen Infekten ist eine HCV Therapie kontraindiziert (9) (B). Die Therapiedauer beläuft sich unabhängig vom Genotyp auf 48 Wochen (43-45) (B).

Die komplexe Therapie von HIV/HCV koinfizierten Drogenpatienten soll von diesbezüglich erfahrenen Ärzten durchgeführt werden (C).

### **Akute Hepatitis C**

Es empfiehlt sich Patienten mit einer akuten Hepatitis C zusammen mit einem hepatologischen Zentrum zu evaluieren und allenfalls zu behandeln(C). Nach Möglichkeit sind diese Patienten in laufende Studien einzuschliessen. (46-48). Eine Monotherapie mit pegyliertem Interferon über 6 Monate ungefähr 3 Monate nach Infektion ist mit einer hohen Ansprechrate verbunden, doch Studien zeigen, dass in diesen Situationen die Therapieadhärenz bei Substanzabhängigen häufig eingeschränkt ist (49) (B).

### **Dekompensierte Leberzirrhose**

Drogenabhängige mit Leberdekomensation aufgrund der chronischen Hepatitis C sollen zusätzlich auf die Möglichkeit einer Lebertransplantation evaluiert werden. Nur unkontrollierter Drogenkonsum gilt als absolute Kontraindikation für diese Massnahme, nicht aber eine Opioidsubstitution (19; 50; 51) (B).

## Literatur

- (1) Trepo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol* 1999; 31(Suppl1): 80-83
- (2) Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl1): 93-98
- (3) Mathei C, Buntinx F, Van Damme P. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. *J. Viral Hepat.*, 2002; 9: 157-173
- (4) 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
- (5) Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2000 Mar;31(3):777-82
- (6) Edlin BR. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology*, 2002; 36(Suppl1): 210-219
- (7) Reimer J, Schulte B, Castells X, Schäfer I, Polywka S, Hedrich D, Wiessing L, Hassen C, Backmund M, Krausz M. Guidelines for the treatment of hepatitis C virus infection in injection drug users: status quo in the European countries. *CID* 2005; 40(Suppl5): 373-8
- (8) Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004; 40: 120-4
- (9) Robaey G, Buntinx F. Treatment of hepatitis C viral infections in substance abusers. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 2005; 68: 55-67
- (10) Backmund M, Meyer K. Hepatitis C therapy during substitution treatment. *Suchtmed* 2006; 8: 115-118.
- (11) Bruggmann P, Dober S, Isler M, Meili D. Successful treatment of hepatitis C resulting from injecting drug use: results of the Swiss hepatitis C cohort study. *J Hepatol* 2007; 46 (Suppl1): S219
- (12) Dore, G. Enhancing Hepatitis C Treatment Uptake and Outcomes for Injection Drug Users. *Hepatology* 2007; 45: 1-5
- (13) Bruggmann P; Falcató LM. Kontrollierter iv Drogenkonsum ist keine Kontraindikation der Hepatitis C Therapie. *Suchtmed* 2007; 9: 94-5



(14) Meili D; Marcinko J; Bertisch-Möllenhoff B; Huber M; Davatz F; Wang J. Mögliche Wege der Übertragung viraler Erkrankungen beim gemeinsamen Zubereiten von Drogen zum i.v. Konsum - Konsequenzen für die Prävention. Suchttherapie 2002; 3, Sup. 1: S20-6

(15) Bertisch-Möllenhoff B; Meili D; Huber M. Nachweis von Hepatitis-C-Viruslast in gebrauchten Heroinspritzen. Suchttherapie 2002; 3, Sup. 1: S17-9

(16) Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sterling RK, Sanyal AJ. Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum alanine aminotransferase levels: comparison of hepatic histology and response to interferon therapy. J Infect Dis. 2000 Dec;182(6):1595-601

(17) Consensus Panel. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. J Hepatol. 1999;31 Suppl 1:3-8.

(18) Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology. 2004 Apr;39(4):1147-71

(19) Robaey G et al. Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection route. Euro J Gastr Hep, 2006; 18: 159-166

(20) Mochida S, Ohnishi K, Matsuo S, Kakihara K, Fujiwara K. Effect of alcohol intake on the efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C as evaluated by multivariate logistic regression analysis. Alcohol Clin Exp Res. 1996 Dec;20(9 Suppl):371A-377A

(21) Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, Itahashi M, Kakihara K, Suzuki K, Ito S, Fujiwara K. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. Am J Gastroenterol. 1996 Jul;91(7):1374-9

(22) Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, Wright T; VA-HCV-001 Study Group. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. Gastroenterology. 2006 May;130(6):1607-16

(23) Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet 1997; 349: 825-832

(24) Thomas DL, Asemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnott J, Wilson LE,

Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-456

(25) Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, Wright TL. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 826-834

(26) Wilkinson M, Sims E, Tippett A, Hekker M, Dalton J, Turton J, Folly F, Crawford V, Marley R, Foster GR. Therapy for chronic hepatitis C in active injectors: A nurse led clinic allows effective therapy and leads to a reduction in illicit drug use. *J Hepatol* 2007; 46 (Suppl1): S204

(27) Cournot M, Glibert A, Castel F, Druart F, Imani K, Lauwers-Cances V, Morin T. Management of hepatitis C in active drugs users: experience of an addiction care hepatology unit. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004 Jun-Jul;28(6-7 Pt 1):533-9

(28) Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology.* 2001 Jul;34(1):188-93

(29) Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C infection among injection drug users. *Clin Inf Des,* 2005; 40: 336-338

(30) Mehta SH, Cox A, Hoover DR et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet* 2002; 359: 1478-1483

(31) Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005 Jan;41(1):48-54

(32) De Bie J, Robaey G, Buntinx F. Hepatitis C, interferon alpha and psychiatric co-morbidity in intravenous drug users (IVDU) : guidelines for clinical practice. *Acta Gastroenterol Belg.* 2005 Jan-Mar;68(1):68-80

(33) Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics.* 2003 Mar-Apr;44(2):104-12

(34) Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Praamstra AJ, Maes M. Early increase in vegetative symptoms predicts IFN-alpha-induced cognitive-depressive changes. *Psychol Med.* 2005 Mar;35(3):433-41

(35) Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Calès P, Garré JB. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry.* 2003 Jul;4(3):115-8

- (36) Dollarhide AW, Loh C, Leckband SG, Endow-Eyer R, Robinson S, Meyer JM. Psychiatric comorbidity does not predict interferon treatment completion rates in hepatitis C seropositive veterans. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Mar;41(3):322-8
- (37) Schaefer M, Heinz A, Backmund M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? *Addiction*. 2004 Sep;99(9):1167-75
- (38) 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: 443-451
- (39) Verrando R, Robaey G, Matheï C, Buntinx F. *Acta Gastroenterol Belg*. Methadone and buprenorphine maintenance therapies for patients with hepatitis C virus infected after intravenous drug use. 2005 Jan-Mar;68(1):81-5
- (40) Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):27-34.
- (41) Kadam JS, Talal AH. Changing treatment paradigms: hepatitis C virus in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2007 Mar;21(3):154-68
- (42) Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S, Solsky J, Torriani FJ, Dieterich D, Larrey D. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*. 2004 Sep 3;18(13):F21-5
- (43) Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Passe S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT; APRICOT Study Group. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*., 2004 Jul 29; 351(5): 438-50
- (44) Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1073-1089
- (45) Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Céron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-

infected patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Dec 15;292(23):2839-48.

(46) Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, Schirren CA, Waechtler M, Backmund M, Pape GR. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. Gastroenterology. 2003 Jul;125(1):80-8.

(47) Delwaide J, Bourgeois N, Gérard C, De Maeght S, Mokaddem F, Wain E, Bastens B, Fevery J, Géhénot M, Le Moine O, Martinet JP, Robaeys G, Servais B, Van Gossum M, Van Vlierberghe H; Belgian Association for the Study of the Liver (BASL). Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Jul 1;20(1):15-22.

(48) Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP; German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med. 2001 Nov 15;345(20):1452-7.

(49) Broers B, Helbling B, François A, Schmid P, Chuard C, Hadengue A, Negro F for the Swiss association for the study of the liver. Barriers to interferon-alpha are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. Journal of Hepatology. 2005; 42: 323-8

(50) Di Martini A, Weinrieb R. Liver transplantation for methadone-maintained opiate dependents: making the case for cautious optimism. Am J Transplant. 2003 Oct;3(10):1183-4

(51) Koch M, Banys P. Liver transplantation and opioid dependence. JAMA. 2001 Feb 28;285(8):1056-8.