

Aus der Medizinischen Klinik I der Charité  
- Campus Benjamin Franklin –  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Modifizierte Therapiestrategien in der Kombinationstherapie mit  
pegyliertem Interferon alpha-2a (PEG-IFN alpha-2a) und einer einmal  
täglichen Fixdosis von Ribavirin bei HCV-infizierten  
Drogenabhängigen unter Substitutionsbehandlung

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michael Waizmann

aus Leipzig

Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. R. Somasundaram  
                          2. Prof. Dr. med. F. Stickel  
                          3. Priv.-Doz. Dr. med. E. Schott

Datum der Promotion: 19. November 2010

## **Inhaltsverzeichnis**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Einleitung</b>   | <b>3</b>  |
| 1.1 Das Hepatitis C Virus (HCV)  | 3         |
| 1.2 Genomorganisation des Hepatitis C Virus  | 4         |
| 1.3 HCV Genotypen und deren klinische Relevanz   | 5         |
| 1.4 Transmission und Prävalenz der HCV – Infektion   | 6         |
| 1.5 Epidemiologie der HCV – Infektion  | 7         |
| 1.6 Epidemiologie der HCV – Infektion bei Drogenabhängigen   | 7         |
| 1.7 Langzeitprognose der HCV – Infektion ohne Therapie   | 7         |
| 1.8 Langzeitprognose der HCV – Infektion mit Therapie  | 8         |
| 1.9 Therapie der HCV – Infektion bei Drogenabhängigen  | 8         |
| 1.10 Die Bedeutung der Adhärenz für eine erfolgreiche Therapie bei<br>Drogenabhängigen   | 8         |
| 1.11 Interferon-alpha-Therapie bei chronischer Hepatitis C   | 9         |
| 1.12 Ribavirin bei der Therapie der chronischen Hepatitis C  | 10        |
| 1.13 Citalopram / Escitalopram bei der Therapie der chronischen Hepatitis C  | 11        |
| 1.14 Kombinationstherapie (Interferon-alpha + Ribavirin) bei chronischer<br>Hepatitis C  | 11        |
| 1.15 Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegylierten Interferonen   | 12        |
| 1.16 Definition der Response   | 13        |
| 1.17 Ursachen der Nonresponse auf Interferon alpha bei chronischer<br>Hepatitis C und prognostische Faktoren für das Therapieansprechen<br>bei chronischer Hepatitis C | 14        |
| <b>2. Fragestellung</b>  | <b>16</b> |
| <b>3. Patienten, Material und Methoden</b>   | <b>17</b> |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 3.1        | Patienten                              | 17        |
| 3.2        | Einschlusskriterien                    | 17        |
| 3.3        | Ausschlusskriterien                    | 17        |
| 3.4        | Behandlung                             | 17        |
| 3.5        | Materialien                            | 18        |
| 3.6        | Zielparameter                          | 19        |
| 3.6.1      | Primärer Zielparameter                 | 19        |
| 3.6.2      | Sekundäre Zielparameter                | 19        |
| 3.7        | Statistik                              | 19        |
| <b>4.</b>  | <b>Ergebnisse</b>                      | <b>20</b> |
| 4.1        | Virologisches Ansprechen               | 21        |
| 4.2        | Biochemisches Ansprechen               | 23        |
| 4.3        | Sicherheit und Verträglichkeit         | 23        |
| <b>5.</b>  | <b>Diskussion</b>                      | <b>26</b> |
| <b>6.</b>  | <b>Zusammenfassung</b>                 | <b>31</b> |
| <b>7.</b>  | <b>Literaturverzeichnis</b>            | <b>33</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Abkürzungsverzeichnis</b>           | <b>48</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Curriculum vitae</b>                | <b>49</b> |
| <b>10.</b> | <b>Erklärung zur Selbstständigkeit</b> | <b>50</b> |
| <b>11.</b> | <b>Danksagung</b>                      | <b>51</b> |

# 1. Einleitung

## 1.1 Das Hepatitis C – Virus

1989 gelang es erstmals Choo und weiteren Wissenschaftlern der Chiron Corporation (USA) [1] durch moderne molekularbiologische Verfahren, die Identifizierung des gesuchten Non-A-Non-B Virus aus einem hochtitrig infektiösen Plasma [2] eines Primaten mit chronischer Non-A-Non-B-Hepatitis. Durch Sequenzierung sich überlappender cDNA Klone konnte die gesamte Nukleotid-Sequenz dieses Non-A-non-B Virus-Genoms dargestellt werden, welches dann als Hepatitis C Virus bezeichnet wurde [3]. Es konnte gezeigt werden, dass bis zu 90 % der akuten und chronischen Non-A-Non-B Hepatitiden auf eine Infektion mit dem HCV zurückzuführen sind [4-8]. HCV wurde als separater Genus innerhalb der Familie der Flaviviridae klassifiziert [9,10].

Tabelle 1: Einteilung der Flaviviridae

| Familie      | Genus        | Spezies                          | Genotypen   |
|--------------|--------------|----------------------------------|-------------|
| Flaviviridae | Flaviviren   | Gelbfieber Virus                 |             |
|              |              | West Nile Virus                  |             |
|              |              | FSME Virus                       |             |
|              |              | Japanisches B Enzephalitis Virus |             |
|              |              | Dengue                           | Dengue 1-4  |
|              | Hepaciviren  | Hepatitis C Virus                | HCV Typ 1-6 |
|              |              | GB Virus B                       |             |
|              | neuer Genus? | GB Virus C/ HGV                  | (Typ 1-3)   |
|              |              | GB Virus A                       |             |
|              | Pestiviren   | BVDV                             |             |
|              |              | HCHV                             |             |

## 1.2 Genomorganisation des Hepatitis C Virus

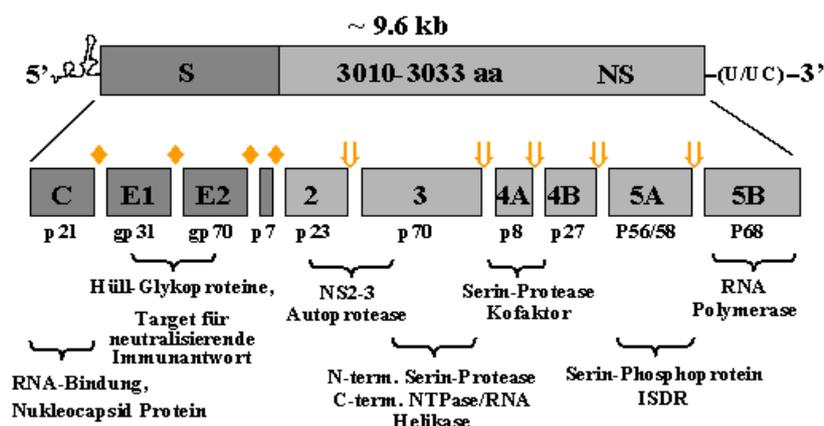
HCV enthält eine positiv ausgerichtete, einzelsträngige RNA (kurz ss [single strand] (+)RNA-Virus) von ca. 9.600 Nukleotiden. Das Genom ist durch ein Nukleokapsid verpackt.

Das Genom beginnt mit einer für alle Isolate hochkonservierten nicht-codierenden Region von 341 Nukleotiden [9], die eine interne Ribosomenbindungsstelle enthält und die Expression des HCV-Polyproteins steuert. Dem nicht kodierenden 5'-Ende folgt ein langer offener Leserahmen von ~ 9033 Nukleotiden Länge, der für ein, je nach Virustyp, 3010-3033 Aminosäuren großes Vorläufer-Polyprotein kodiert. Von diesem Polyprotein werden an bestimmten Schnittstellen einzelne Proteine co- oder posttranslational von Wirts-kodierten Signalasen und Virus-kodierten Proteasen abgespalten [11-15]. Das nicht-kodierende 3'-Ende ist je nach Isolat 27-55 Nukleotide lang [9,16-88] und wird von einem poly(U)-Strang [17-19] gefolgt von einer hochkonservierten Region von 98 Nukleotiden beendet.

Das Polyprotein enthält drei Strukturproteine, das Kapsid ("core",C) und zwei Hüllproteine (E1 und E2) sowie die nicht-Strukturproteine p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A und NS5B [15]. Die Größe und Funktionen der einzelnen Proteine sind in Abb. 1 dargestellt.

Abb. 1: Genomorganisation des Hepatitis C Virus (HCV) [modifiziert nach 14].

Dargestellt ist das ca. 9,6 kb umfassende HCV-Genom, die verschiedenen strukturellen



h(C, E1, E2/p7) und nichtstrukturellen (NS2, 3, 4A, 5A und 5B) HCV-Gene im Kontext des offenen Leserahmens sowie die daraus resultierenden HCV-Proteine mit ihrem Molekulargewicht und den bekannten Funktionen. (ISDR = Interferon-Sensitivitäts-determinierende Region, nach Enomoto [20]).

Das 70 kDa große NS3-Protein vermittelt drei enzymatische Aktivitäten: eine Serin-Protease (im N-terminalen Drittel lokalisiert) und „downstream“ in den carboxyterminalen zwei Dritteln eine NTPase/Helikase-Kombination. Die entschlüsselte kristallographische Struktur der Helikase erlaubt neue Einsichten in ihre Funktionsweise und macht das Enzym zu einer interessanten Zielsubstanz für neue anti-HCV-Medikamente. NS5A wird posttranslational phosphoryliert und liegt in einer 56 kDa und 58 kDa Form vor. Neben einer möglichen transaktivierenden Funktion wurden auch Interaktionen des NS5A Proteins mit den Interferon-induzierten Effektorproteinen wie z. B. der PKR nachgewiesen. Das NS5A-Protein hat eine Bedeutung für die Interferon-Antwort. Das NS5B-Protein besitzt eine RNA-Polymerase-Aktivität und stellt somit ein weiteres mögliches Zielprotein für neue antivirale Substanzen dar [21].

### **1.3 HCV Genotypen und deren klinische Relevanz**

Eine große Zahl verschiedener HCV-Isolate sind kloniert und sequenziert worden [16-18, 22-25]. Es konnte festgestellt werden, dass das HCV eine ausgeprägte genetische Heterogenität aufweist, wie man es auch von anderen RNA Viren kennt, die keine replikativen Reparaturmechanismen besitzen und zu Fehlern neigende Replikasen enthalten. Aufgrund der Ungenauigkeit der HCV-RNA-Polymerase kann es bei der Replikation zu ca.  $2 \times 10^{-3}$  Mutationen pro Nukleotidposition pro Jahr kommen. Phylogenetische Analysen der Nukleotid- bzw. Aminosäure-Sequenz von HCV-Isolaten aus unterschiedlichen geographischen Regionen haben die Existenz von 6 verschiedenen HCV-Genotypen ergeben. Die HCV-Genotypen zeigen eine Homologie auf der Nukleotid- bzw. Aminosäureebene ca. 65-72 % bzw. 75-86 % [26-28]. Diese 6 HCV-Typen können weiter in enger miteinander verwandte Subtypen unterteilt werden. Während die HCV-Genotypen 1-3 weltweit verbreitet sind, finden sich die Genotypen 4-6 besonders in Nord- und Zentral-Afrika (Typ 4), Süd-Afrika (Typ 5) bzw. Hong-Kong, Vietnam (Typ 6).

## 1.4 Transmission und Prävalenz der HCV – Infektion

Der Mensch ist für das Hepatitis C – Virus der einzige natürliche Wirt. HCV wird parenteral durch Blut und Blutprodukte übertragen. Das Hepatitis C – Genom kann zusätzlich mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auch in anderen Körperflüssigkeiten (Speichel, Sperma) nachgewiesen werden [29]. Die Übertragung von Hepatitis C – Virus durch Bluttransfusionen und nicht inaktivierbare zelluläre Blutprodukte ist seit der Einführung des anti-HCV-Screenings in Blutspendeeinrichtungen deutlich zurückgegangen und spielt demzufolge nur noch eine untergeordnete Rolle. Für Vollblut-Transfusionen wird noch ein Restrisiko der HCV-Übertragung von etwa 1:100.000-200.000 angegeben. Durch die Einführung des HCV-Genomnachweises (PCR-Testung) in den Blutspende-Einrichtungen wird dieses Restrisiko ebenfalls weiter gesenkt [30]. Für tiefgefrorenes Frischplasma liegt das Hepatitis C – Virus – Übertragungsrisiko weit unterhalb dieser Angaben.

Intravenöser Drogenabusus ist in den entwickelten Ländern der wichtigste HCV-Transmissionsweg. Bis zu 80 % der i.v. Drogenabhängigen sind Hepatitis C – Virus positiv. Demgegenüber wird HCV in den Entwicklungsländern v.a. durch unhygienische Injektionspraktiken übertragen. Dialysepatienten sind in 10-30 % mit HCV infiziert [31].

Das Risiko einer vertikalen HCV-Transmission (von der Mutter auf das Kind) ist mit ca. 5 % relativ gering und abhängig von der HCV-Konzentration im mütterlichen Blut [32,33]. Bei gleichzeitiger HIV-Infektion steigt das Übertragungsrisiko an (bis ca. 20 %) [34]. Ein HCV-Übertragung durch Muttermilch konnte bisher nicht dokumentiert werden. HCV-infizierten Müttern ist daher nicht unbedingt vom Stillen abzuraten.

Die sexuelle Übertragung von HCV ist möglich, das Ausmaß der sexuellen Transmission ist derzeit aber noch unklar [35]. Bei heterosexuellen Partnern von Patienten mit chronischer Hepatitis C finden sich mit ca. 0-4 % niedrige anti-HCV Prävalenzen. Demgegenüber zeigen sexuell aktivere Personen mit 2-12 % deutlich höhere anti-HCV-Prävalenzen als die Normalbevölkerung. Beim medizinischen Personal ist die anti-HCV-Prävalenz gegenüber der Normalbevölkerung nicht erhöht. Bei ca. 30 % der Patienten mit Hepatitis C – Infektion lässt sich kein bekannter Risikofaktor nachweisen.

## **1.5 Epidemiologie der HCV – Infektion**

Die Zahl der Hepatitis C – Infektionen steigt stetig an. Allein in Europa gibt es ca. 9 Millionen Betroffene, wobei es große geographische Unterschiede gibt. Im Norden Europas wird die Prävalenz mit 0.5 % beziffert, im Mittelmeerraum schätzt man bis zu 2 % [36,37]. In Deutschland wird die Zahl der chronisch Infizierten auf mehr als 300.000 – 400.000 Personen geschätzt, wobei es auch hier regionale Unterschiede zu geben scheint. So zeigen z. B. Untersuchungen aus Berlin Prävalenzen von über 2 % (Schlosser et al. EASL 2009) [38]. Jährlich werden etwa 5.000 – 10.000 Neuinfektionen registriert [39].

## **1.6 Epidemiologie der HCV – Infektion bei Drogenabhängigen**

In Nordamerika, Europa und Australien hat die Mehrzahl der Hepatitis C-infizierten Patienten die HCV – Infektion durch intravenösen Drogengebrauch erworben. Mittlerweile sind Menschen, die Drogen injizieren, in Westeuropa die größte Risikogruppe bei der Verbreitung der Hepatitis C. Geschätzte 600.000 Opiatabhängige in Europa sind HCV infiziert [40]. Mindestens 50 % der intravenös Drogengebraucher (IVDAs) sind mit dem Hepatitis C – Virus infiziert – Schätzungen reichen von 8 – 90 % in Nordamerika und 2 – 93 % in Westeuropa abhängig von der jeweils untersuchten Population [36,37].

## **1.7 Langzeitprognose der HCV – Infektion ohne Therapie**

Mit längerer Dauer des intravenösen Drogengebrauchs besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko [37], besonders hoch ist das Infektionsrisiko jedoch in den frühen Stadien des Drogengebrauchs [39]. Ohne Behandlung führt die chronische Hepatitis C-Infektion (CHC) nach ca. 20 Jahren bei ungefähr 10 % der infizierten Patienten zur Zirrhose, nach 40 Jahren bei ca. 20 %. Dies ist insbesondere für die IVDA-Population relevant, weil sich die Mehrzahl der Patienten bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt (im Alter < 40 Jahren) mit HCV infiziert [41].

## **1.8 Langzeitprognose der HCV – Infektion mit Therapie**

Verlaufsbeobachtungen von bis zu sieben Jahre nach Therapieende einer durchgeführten antiretroviralen Hepatitis C – Behandlung zeigen, dass eine Heilung der chronischen Hepatitis C möglich ist und Rückfälle im Langzeitverlauf nach erfolgreicher Therapie nur äußerst selten auftreten [42].

## **1.9 Therapie der HCV – Infektion bei Drogenabhängigen**

Trotz der Tatsache, dass ca. 60 % der HCV-Neuinfektionen die Population der IVDA's betreffen, besteht die Tendenz diese Patienten von einer HCV-Therapie auszuschließen. Gründe hierfür sind Bedenken hinsichtlich der Adhärenz, einer möglichen erneuten Infektion sowie potentieller Nebenwirkungen der HCV-Therapie. Hierzu zählen insbesondere neuropsychiatrische Nebenwirkungen der Interferonhaltigen Therapie.

Aktuellen Behandlungsleitlinien zufolge sollte der intravenöse Drogengebrauch per se jedoch kein Ausschlusskriterium für eine HCV-Therapie darstellen [43,44]. Stattdessen sollte die HCV-Therapie bei diesen Patienten auf individuellen Merkmalen basieren, was auch die Akzeptanz von Suchttherapie-Programmen beinhaltet [44].

Mehrere Studien zeigten, dass die CHC bei IVDA's, die an Substitutionsprogrammen teilnehmen, erfolgreich behandelt werden kann – oftmals auch in Anwesenheit von verschiedenen Begleiterkrankungen und bei fortgesetztem Substanzmissbrauch [40,45-48].

Trotz dieser ermutigenden Beobachtungen stellt das IVDA-Klientel im Praxisalltag eine ganz besondere Herausforderung dar – insbesondere im Hinblick auf die Zuverlässigkeit (Compliance) und Therapietreue (Adhärenz) der Patienten.

## **1.10 Die Bedeutung der Adhärenz für eine erfolgreiche Therapie bei Drogenabhängigen**

Die Adhärenz der Patienten ist für eine erfolgreiche Therapie von großer Bedeutung [49]. Mit Einhaltung der sogenannten „80/80/80-Regel“ (d. h. > 80 % der geplanten PEG-IFN-Dosis plus > 80 % der geplanten Ribavirin-Dosis plus > 80 % der geplanten Behandlungsdauer), steigt die Wahrscheinlichkeit ein dauerhaftes virologisches

Ansprechen (SVR) zu erreichen [50]. Wird die HCV-Therapie bei IVDAs unter Aufsicht (directly observed therapy, DOT) in Verbindung mit einer Substitutionsbehandlung und unterstützenden Begleitmaßnahmen verabreicht, können dadurch die Compliance und das Therapieergebnis verbessert werden [51–53]. Das resultiert aus der Kombination der Arzneimitteltherapie mit medizinischen und unterstützenden Serviceangeboten, die Substitutionspatienten im Zusammenhang mit der DOT wahrnehmen können [54].

### **1.11 Interferon-alpha-Therapie bei chronischer Hepatitis C**

1986 konnten Patienten mit chronischer Non-A-Non-B-Hepatitis erstmals mit Interferon alpha (IFN alpha) behandelt werden. Bei diesen Patienten kam es unter der Therapie mit Interferon alpha (IFN alpha) zum Rückgang bzw. zur Normalisierung der Transaminasen [55]. Mit der Entdeckung des Hepatitis C – Virus und der Einführung diagnostischer Tests ließen sich die Patienten mit chronischer Hepatitis Non-A, Non-B bis auf eine kleine Restmenge der chronischen Hepatitis C zuordnen. Nach diesen Ergebnissen wurden viele kontrollierte Studien zur Behandlung der chronischen Hepatitis C mit IFN alpha durchgeführt, die nachfolgend alle die Effektivität der IFN alpha-Therapie bei chronischer Hepatitis C bewiesen [56 – 62]. Die veröffentlichten Studien zur IFN alpha-Therapie der chronischen Hepatitis C hatten in den aufgeführten Punkten weitestgehend zu ähnlichen Ergebnissen geführt:

- Die Dosierung des IFN alpha mit 3 x 5 bzw. 6 Mio. IE. pro Woche ist einer initialen Dosis von 3 x 3 Mio IE. überlegen und wies initiale Responder-Raten bis ca. 50 % und anhaltende Remissionen von < 20 % auf.
- Eine Gesamtdauer der IFN alpha-Therapie von 12 Monaten ist einer kürzeren Therapiedauer, mit z. B. 6 Monaten, überlegen.
- Patienten mit anhaltendem Therapieansprechen zeigen innerhalb der ersten drei Monate nach Therapiebeginn eine nicht mehr nachweisbare HCV-RNA und eine Normalisierung der Transaminasen.

## 1.12 Ribavirin bei der Therapie der chronischen Hepatitis C

Ribavirin (1-β-D-Ribofuranosyl-1,2,4-triazol-3-carboxamid; Handelsnamen Virazol™, Virazid™, Rebetol®, Copegus®) ist ein Virostatikum. 1972 wurde es von Mitarbeitern der amerikanischen Firma ICN auf der Suche nach Ribonukleosiden entdeckt, die gegen möglichst viele Viren gleichzeitig wirken sollten.

Ribavirin ist ein Guanosinanalogen, das die Replikation vieler DNA- und RNA-Viren, sowohl in Zellkulturen als auch in Versuchstieren hemmt, jedoch in der klinischen Anwendung eher nur mäßig aktiv ist.

Als Wirkmechanismus des Ribavirins werden eine Depletion des intrazellulären Guanosin-Nukleotidpools durch Hemmung der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase und eine Hemmung der viralen RNA-abhängigen Polymerase diskutiert [63,64]. Der Wirkungsmechanismus von Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Virus (HCV)-Infektion ist noch unbekannt. Mehrere Studien, in denen Ribavirin als Monosubstanz in einer Dosierung von 1000-1200 mg per os täglich zur Therapie der chronischen Hepatitis C eingesetzt worden ist, konnten zwar zeigen, dass unter dieser Therapie sich bei ca. 30 % der behandelten Patienten die Transaminasen normalisierten, die Hepatitis C Virämie jedoch weiter unbeeinflusst geblieben war [65 – 69].

Bei systemischer Gabe von Ribavirin kommt es meist zu geringen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Geschmacksirritationen, Gemüts- und Schlafstörungen. Bei Dosierungen von mehr als 600 mg pro Tag kann es zu einer reversiblen hämolytischen Anämie kommen, welche dosisabhängig ist und als Haupt-Nebenwirkung des Ribavirins anzusehen ist. Die verursachte Anämie beruht auf einer Reduktion der Lebensdauer der Erythrozyten auf Grund einer Ribavirin-induzierten Hämolyse und auf einer Hemmung der Freisetzung von Erythrozyten aus dem Knochenmark. Ribavirin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, besitzt eine Bioverfügbarkeit von ca. 40 % und ein T<sub>max</sub> (Zeit von der Aufnahme bis zum maximalen Plasmaspiegel) von ca. 2 Stunden. Nach Aufnahme in die Zelle durch Nukleosidtransporter wird Ribavirin schnell zum Mono-, Di- und Triphosphat phosphoryliert. In kernhaltigen Zellen kommt es zu einer schnellen Hydrolyse von Ribavirinmonophosphat durch eine 5' Nukleotidase oder die alkalische Phosphatase, weshalb das Monophosphat nur eine Halbwertszeit von ein bis zwei Stunden hat. Die kernlosen Erythrozyten besitzen diese Enzyme nicht, weshalb

sich Ribavirin mit einer geschätzten Halbwertszeit von ca. 40 Tagen in diesen Zellen anreichert. Diese Akkumulation ist vermutlich auch der Grund für die Toxizität von Ribavirin für Erythrozyten.

### **1.13 Citalopram / Escitalopram bei der Therapie der chronischer Hepatitis C**

Escitalopram, aus der Gruppe der selektiven SSRI, ist das S-Enantiomer der chiralen Substanz Citalopram. Präklinische Studien bestätigen, dass Escitalopram derzeit den selektivsten SSRI darstellt. Die Substanz besitzt eine hohe Spezifität für den Serotonin-Transporter und weist keine klinisch relevanten Interaktionen mit postsynaptischen Neurotransmitter-Rezeptoren auf. R-Citalopram ist nicht nur die inaktive Form von Citalopram, sondern scheint das S-Enantiomer zu inhibieren, so dass sich Escitalopram klinisch potenter als Citalopram erweist. Die Pharmakokinetik von Escitalopram ist in therapeutischen Dosen linear; die Halbwertszeit von rund 30 Stunden beim Menschen lässt eine tägliche Einmaldosierung zu. Aus in vitro-Befunden ist nur ein geringes Risiko für Arzneimittelinteraktionen zu erwarten.

In klinischen Studien an depressiven Patienten hat sich Escitalopram sowohl in der Akuttherapie als auch in der Rückfallprophylaxe gegenüber Placebo als überlegen erwiesen. Placebo-kontrollierte Studien mit Citalopram als aktive Kontrolle bestätigen die Vorzüge von Escitalopram gegenüber dem Razemat im Hinblick auf Wirksamkeit und Tolerabilität.

In der Hepatitis C – Behandlung konnte die Wirksamkeit von Escitalopram zur Prävention Interferon-assoziiierter Depressionen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C nachgewiesen werden [70,71].

### **1.14 Kombinationstherapie(Interferon alpha + Ribavirin) bei chronischer Hepatitis C**

1994 zeigte sich in einer ersten Studie um Brillanti ein günstiger Effekt der Kombination IFN alpha plus Ribavirin (72). Nachdem konnten zahlreiche kontrollierte Studien die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der IFN alpha-Monotherapie [20,69,73-76] belegen. Die Kombination von IFN alpha plus Ribavirin wurde 1999 in

Deutschland zugelassen und ist somit derzeit die Standard-Therapie der chronischen Hepatitis C.

Nach 1-jähriger Kombinationstherapie mit 3 x 3 Millionen Einheiten Interferon alpha pro Woche und 1000-1200 mg Ribavirin per os täglich konnten anhaltende Remissionen in bis zu 41 % erreicht werden. [74,76]. Es konnte mit der Kombinations-Therapie nachgewiesen werden, dass entgegen den bisherigen Erfahrungen mit der Monotherapie, auch nach Monat 3 der Therapie, noch eine HCV-RNA Negativierung eintreten kann. Allerdings bis zu 10 % der kombiniert behandelten Patienten mit anhaltender Remission wurden erst jenseits der 3-monatigen Kombinations-Therapie HCV-RNA negativ. Die Entscheidung zum Therapieabbruch wegen virologischer Nonresponse (HCV-RNA im Serum weiterhin positiv) wird somit derzeit erst nach individueller Beurteilung des Verlaufs der HCV-Negativierung gefällt und ist von rascher oder mäßiger Viruseliminationsdauer abhängig (rapid virological response (RVR), early virological response (EVR) [77].

### **1.15 Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegylierten Interferonen (PEG-IFN alpha)**

Die bisherigen Veröffentlichungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C mit PEG-IFN alpha zeigen eindeutig die verbesserte Wirksamkeit der PEG-IFN alpha gegenüber der Standard-Interferon alpha – Therapie, welche zu einer Verdopplung der anhaltenden Responseraten führte [78-81]. Die deutlich gebesserte antivirale Wirkung der PEG-IFN alpha ist primär Folge der konstanten IFN alpha-Wirkspiegel, welche im Gegensatz zu den Standardinterferonen, zu einer kontinuierlichen Suppression der Hepatitis C Viruslast führen. Somit ist Standard bei der Hepatitis C derzeit die Kombination aus pegylierten Interferon und Ribavirin. Damit wird bei etwa jeder dritten Infektion mit dem Genotyp 1, der häufigsten aber auch am schwierigsten zu behandelnden Variante des Hepatitis C-Virus, eine andauernde Viruselimination (Sustained viral response, SVR) erzielt. Eine Individualisierung der Therapiedauer in Abhängigkeit von Genotyp und Therapieansprechen (Viruslasteliminationsdauer) ist neuerdings möglich.

Die Standardtherapiedauer für Patienten mit chronischer Hepatitis C beträgt 48 (HCV-1) bzw. 24 Wochen (HCV-2/3). Unter zusätzlicher Berücksichtigung der

Ausgangsviruslast, des initialen virologischen Ansprechens und des Fibrorestadiums erscheint eine weitere Individualisierung möglich. Nichtzirrhotische Patienten mit einer HCV-1-Infektion, einer Viruslast vor Therapiebeginn von unter 600.000 U/ml und einem raschen virologischen Ansprechen (HCV-RNA < 50 U/ml zu Woche 4) erreichen mit einer 24-wöchigen Therapie dauerhafte virologische Ansprechraten von fast 90 %. HCV-2- und HCV-3-infizierte Patienten mit niedriger Viruslast zu Therapiebeginn und nicht nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 4 können für weniger als 24 Wochen behandelt werden, ohne die dauerhaften virologischen Ansprechraten zu verringern. Eine Verlängerung der Therapiedauer auf 72 Wochen scheint hingegen für HCV-1-infizierte Patienten von Vorteil zu sein, die nach 12 Wochen Therapie noch eine Viruslast von 50–6000 IU/ml im Serum nachweisbar haben [82].

### **1.16 Definition der Response**

Das Response-Verhalten auf eine antivirale Therapie mit Interferon alpha mit oder ohne Ribavirin orientiert sich an der HCV-RNA im Serum (virologische Response) im zeitlichen Ablauf. Ziel der antiviralen Therapie ist, eine anhaltende virologische Response zu induzieren (Rapid viral response (RVR) - definiert als HCV-RNA-Negativität 4 Wochen nach Therapiebeginn, complete early viral response (cEVR) - definiert als HCV-RNA-Negativität 12 Wochen nach Therapiebeginn). Zum Therapieende wird die ETR (End-of-Treatment Response) bestimmt bzw. beurteilt und entspricht dem Therapieansprechen bis zum Ende der Therapie. Um von einer anhaltenden Response sprechen zu können, ist eine Nachbeobachtung von mindestens 6 Monaten notwendig. Sofern die Transaminasen durchgehend im Normbereich geblieben sind und die PCR zum Nachweis von HCV-RNA stets negativ war, darf von einer anhaltenden Response (SVR - Sustained Viral Response (SVR); definiert als HCV-RNA-Negativität 24 Wochen nach Therapieende) ausgegangen werden. Non-Responder (NR - Nonresponse - kein dauerhaftes Therapieansprechen) sind als Patienten definiert, die unter einer mindestens 3-monatigen IFN alpha-Monotherapie bzw. 6-monatigen Kombinationstherapie nicht HCV-RNA negativ geworden sind.

## 1.17 Ursachen der Nonresponse auf Interferon alpha bei chronischer Hepatitis C und prognostische Faktoren für das Therapieansprechen bei chronischer Hepatitis C

Das unterschiedliche Responseverhalten von Patienten mit chronischer Hepatitis C auf die Interferon-Therapie ist bis heute nicht geklärt. Unter den Faktoren, die eine prognostische Relevanz hinsichtlich des Ansprechens auf eine antivirale Therapie haben, muss zwischen Wirtsfaktoren und viralen Faktoren unterschieden werden (Abb. 2). Ebenso die Höhe der eingenommenen Interferon- und Ribavirindosis und die Therapiedauer haben eine entsprechende prognostische Bedeutung [83-89].

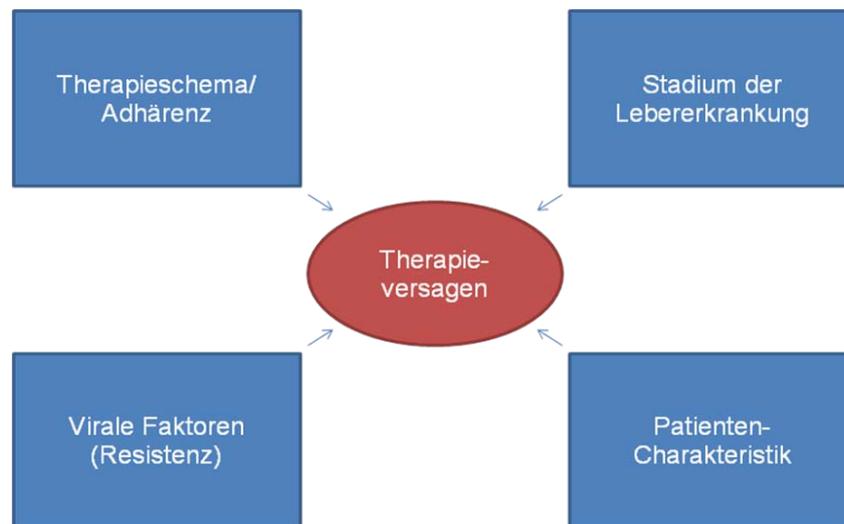


Abb. 2: Faktoren, die das Therapieansprechen beeinflussen

Therapeutisch bedeutende prognostische Faktoren für die IFN alpha-Therapie bei chronischer Hepatitis C konnten im Rahmen der internationalen Studien zur Kombinationstherapie definiert werden [74,76].

Prognostisch günstig sind:

- HCV-Genotyp 2 und 3-Infektion
- HCV-RNA < 2 Mio Kopien/ml bzw. < 800.000 IU/ml
- Alter < 40 Jahre
- Weibliches Geschlecht
- Geringer Fibrosegrad in der Leberhistologie

Prognostisch ungünstig sind:

- Diabeteserkrankung
- Adipositas
- Steatosis hepatis
- Patienten mit einem fortgeschrittenen Leberschaden (Fibrose oder Zirrhose)
- HIV-Koinfektion
- Immunsuppression
- Patienten, die schon einmal erfolglos therapiert wurden (Nonresponder – NR).

Obwohl die genannten prognostischen Parameter eine Abschätzung der wahrscheinlichen Therapieresponse möglich machen, ist keiner der aufgeführten prognostischen Parameter als Indikator in der Lage, die verlässliche Vorhersage für ein Response oder Nonresponse – Verhalten zu gewährleisten. Die wissenschaftliche Aufarbeitung der Interferon-Response bzw. der Interferon-Resistenz ist daher eines der wichtigsten Forschungsziele zur Behandlung der chronischen Hepatitis C.

## 2. Fragestellung

Mit dieser retrospektiven Analyse sollte untersucht werden, ob

1. unter optimalen Substitutionsbedingungen, die die Einhaltung einer 100/100/100-Regel gewährleisten können, auch in der schwierig zu führenden IVDA-Population bei DOT mit pegyliertem Interferon alpha-2a plus Ribavirin, hohe SVR-Raten erzielt werden konnten und
2. die einmal tägliche Anwendung einer fixen Ribavirin-Dosis unter Aufsicht (DOT) ohne Kompromittierung der Therapiesicherheit zu einer verbesserten Adhärenz und dem Therapieerfolg beiträgt (der Zulassung entsprechend muss Ribavirin als zweimal tägliche Dosis (morgens und abends) verabreicht werden [90], was jedoch bedeuten würde, dass der Patient zweimal täglich in die Praxis kommen muss).

### **3. Patienten, Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden Patienten mit chronischer Hepatitis C aus dem Klientel der Ambulanz für Substitutionspatienten im MEDCENTER Leipzig analysiert, die im Zeitraum von September 2005 bis Mai 2008 behandelt wurden.

#### **3.2 Einschlusskriterien für eine Therapie mit PEG-IFN alpha-2a und Ribavirin (Einmaldosis)**

Die Einschlusskriterien waren wie folgt:

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- chronische Hepatitis-C Infektion (CHC)
- keine Vorbehandlung der CHC (therapie-naiv)
- ehemalige intravenös Drogengebraucher und aktuell Teilnehmer eines Substitutionsprogramms und unter L-Polamidon- oder Buprenorphin-Behandlung stabil.

#### **3.3 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren:

- HIV/HCV-Koinfektion
- Non-Compliance mit der Substitutionsbehandlung mit Beigebrauch von Substanzen und / oder Alkohol
- Suizidgefährdung. Patienten, die während der Behandlung mit PEG-IFN2a/Ribavirin eine Suizidgefährdung aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

#### **3.4 Behandlung**

Alle Patienten wurden vor Beginn der CHC-Therapie zwei Wochen mit Citalopram (20 mg/Tag) behandelt. Zur Verabreichung der direkt beobachteten Therapie (DOT) mit PEG-IFN alpha-2a (180 µg/Woche) und der Einzeldosis Ribavirin kamen die Patienten

einmal täglich in die Ambulanz. Patienten, die mit den HCV-Genotypen-2/3 infiziert waren, erhielten eine Einzeldosis von 800 mg Ribavirin pro Tag. Patienten, die mit den HCV-Genotypen-1/4 infiziert waren, erhielten eine Einzeldosis von 1.200 mg Ribavirin pro Tag. Die HCV-Therapie wurde gleichzeitig mit L-Polamidon (10 –50 mg/Tag) oder Buprenorphin- (0,6 – 7,4 mg pro Tag; Dosis nach Bedarf) und Citalopram unter Aufsicht (DOT) verabreicht.

Dosiserhöhungen von Citalopram waren erlaubt, um während der Therapie auftretende Depressionssymptome zu behandeln. Paracetamol wurde verabreicht, um andere therapieassoziierte Nebenwirkungen zu behandeln.

Die Behandlungsdauer mit Peginterferon alpha-2a und Ribavirin betrug bei Patienten, die mit den HCV-Genotypen-1/4 infiziert waren, 48 Wochen; Patienten, die mit den HCV-Genotypen-2/3 infiziert waren, wurden über 24 Wochen behandelt.

Patienten mit HCV-Genotyp-1/4, die zu Woche 12 eine HCV-RNA Viruslast über der Nachweisgrenze oder  $< 2 \log$  Abfall der Viruslast hatten, wurden als Non-Responder eingestuft, und die Behandlung mit PegInterferon alpha 2a und Ribavirin wurde abgebrochen [43,44].

Patienten, die zur täglichen Verabreichung der DOT in die Ambulanz kamen, konnten am Zentrum ständig die Unterstützung durch spezialisierte Ärzte und Pflegekräfte wahrnehmen sowie Hilfe in einer Beratungseinrichtung suchen. Darüber hinaus stand eine 24-Stunden-Telefon Helpline zur Verfügung, die alle Patienten bei Bedarf kontaktieren konnten.

### **3.5 HCV-Assays**

Die Quantifizierung der Hepatitis C-spezifischen RNA (HCV-RNA) zur Baseline und während der Therapie erfolgte in externen Laboren unter Verwendung des Bayer VERSANT<sup>®</sup> HCV-RNA 3.0 Assays (bDNA), Nachweisgrenze 615 IU/ml. Der Abbott RealTime HCV Assay (RT-PCR), Sensitivität  $<50$  IU/ml, wurde zur Quantifizierung der HCV-RNA bei Ende der Behandlung und für Messungen während der Nachbeobachtungsperiode eingesetzt.

## **3.6 Untersuchte Zielparameter**

### **3.6.1 Primärer Zielparameter**

Der primäre Zielparameter war der Anteil der Patienten mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen (sustained virological response, SVR); definiert als fehlender HCV-RNA-Nachweis im Serum mittels eines sensitiven molekularen Nachweisverfahrens (< 50 IU/ml) 24 Wochen nach Therapieende.

### **3.6.2 Sekundäre Zielparameter**

Sekundäre Zielparameter beinhalteten

- den Anteil der Patienten mit einem schnellen virologischen Ansprechen (rapid virological response, RVR); definiert als fehlender HCV-RNA-Nachweis im Serum zu Woche 4 der Therapie
- den Anteil der Patienten mit einem frühen virologischen Ansprechen (early virological response EVR); definiert als fehlender HCV-RNA-Nachweis im Serum zu Woche 12 der Therapie
- die Therapieabbruchrate
- die Non-Response-Rate
- sowie Sicherheitsparameter einschließlich Leberfunktionstests, Thrombozyten-, Leukozyten-, und Hämoglobin-Bestimmungen

Leberbiopsien wurden nicht durchgeführt.

## **3.7 Statistik**

Die statistische Analyse erfolgte deskriptiv, um die klinische Routine in dem Zentrum zu reflektieren. Zusammenfassende statistische Beschreibungen (Durchschnitt, Median, Standardabweichungen 25 % Perzentile, 75 % Perzentile, Minimum/Maximum, Zahl der Werte) oder Häufigkeiten und Proportionen (prozentuale Anteile) wurden für alle erhobenen Parameter beurteilt. Die Analysen wurden mit SPSS für Windows Release 12.02. Testimate Version 6.4.27 berechnet.

#### 4. Ergebnisse

50 Patienten wurden initial in die Untersuchung eingeschlossen. Von diesen 50 Patienten wurde ein Patient auf Grund extensiven Drogenmissbrauchs vor Beginn der HCV-Therapie von der retrospektiven Analyse ausgeschlossen.

49 Patienten, die unter Substitutionstherapie mit Buprenorphin oder L-Polamidon stabil waren, begannen die Behandlung, indem zunächst über einen Zeitraum von zwei Wochen Citalopram eingenommen wurde. Danach erfolgte unter Beibehaltung von Citalopram die HCV-Kombinationstherapie mit PEG-IFN alpha-2a (40KD) und Ribavirin.

Die Baseline-Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Mehrzahl der Patienten war mit HCV-Genotyp 3 oder Genotyp 1 infiziert.

Tabelle 2: Baselinedaten des untersuchten Patientenkollektivs

| <b>Baseline Charakteristika</b>                        | <b>(n = 49)</b>          |
|--|--------------------------|
| Anteil Männer, n (%)                                   | 33 (67,4)                |
| Alter (Jahre), Mittel (Bereich)                        | 30,1 (21-46)             |
| - Männer   | 31,2 (24-46)             |
| - Frauen   | 27,8 (21-43)             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Mittel (Bereich)             | 23,7 (17,2-38,5)         |
| HCV-Genotyp, n (%)                                     |                          |
| 1  | 20 (40,8)                |
| 2  | 2 (4,1)                  |
| 3  | 26 (53,1)                |
| 4  | 1 (2,0)                  |
| HCV-RNA (IU/ml), Median (Bereich)                      | 121.775 (618–22.146.587) |
| Dauer der HCV-Infektion (Jahre), Mittel                | 3,4                      |
| Dauer des intravenösen Drogengebrauchs (Jahre), Mittel | 6,4                      |

Die Genotypverteilung ist in Abbildung 3 dargestellt.

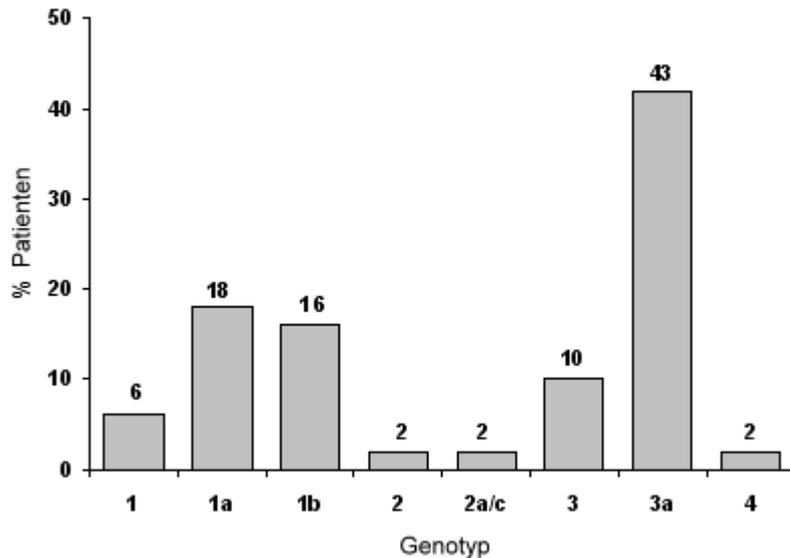


Abb.3: Genotypverteilung des untersuchten Patientenkollektivs

48 Patienten durchliefen den gesamten Therapiezeitraum: Ein männlicher, mit HCV-Genotyp-1-infizierter Patient und einer HCV-RNA Viruslast von 240.000 IU/ml vor Therapiebeginn, wies zu Woche 4 und 12 der Therapie einen Anstieg der Viruslast auf. Dieser Patient wurde als Non-Responder eingestuft und die Behandlung gemäß der „12-Wochen-Stopp-Regel“ nach Woche 12 beendet.

#### 4.1 Virologisches Ansprechen

Die SVR-Raten insgesamt der mit HCV-Genotyp 1/4- bzw. HCV-Genotyp 2/3-infizierten Patienten sind in Abbildung 4 dargestellt.

Alle 16 Patientinnen und 32 der 33 männlichen Patienten erreichten eine SVR (SVR-Raten 100 % bzw. 97 %). Die RVR-Raten zu Woche 4 und die EVR-Raten zu Woche 12 sind in Abbildung 5 dargestellt.

Von den vier Patienten, die keine RVR erreichten, war ein Patient mit HCV-Genotyp 3 infiziert und drei Patienten mit HCV-Genotyp 1. Der Patient, der keine EVR erreichte, war mit HCV-Genotyp 1 infiziert.

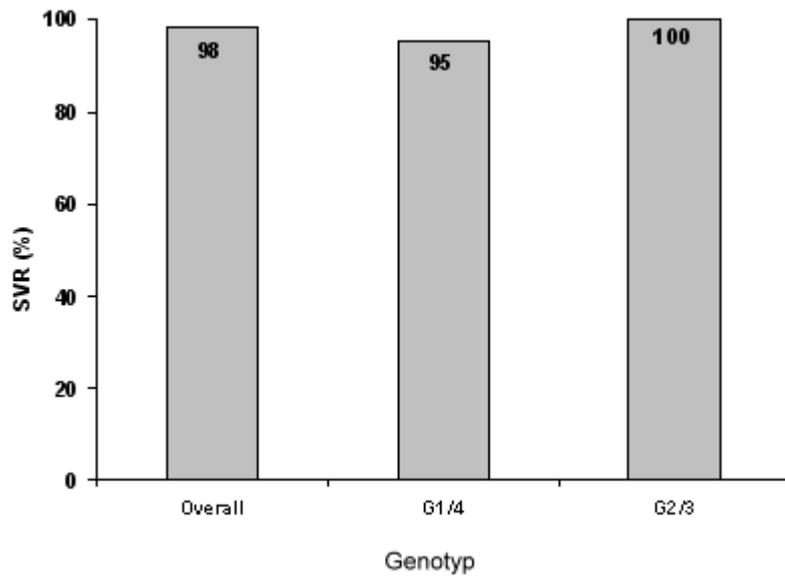


Abb. 4: Genotyp-Verteilung der SVR – Raten

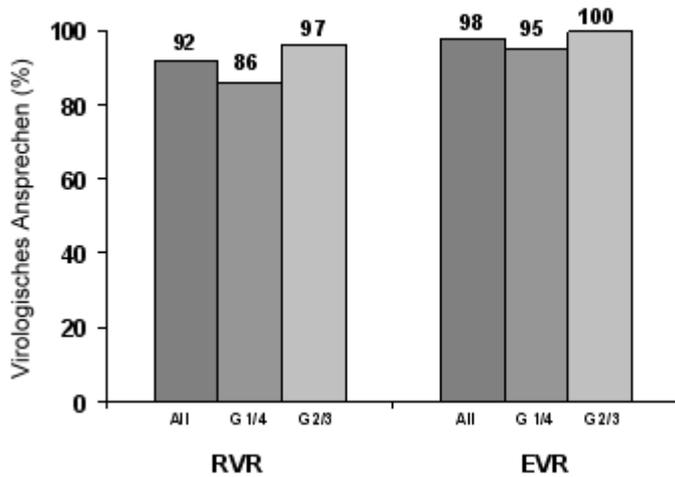


Abb.5 Genotyp-Verteilung der RVR – Raten und EVR – Raten

## 4.2 Biochemisches Ansprechen

Die Veränderungen der ALT, AST und  $\gamma$ GT während der Behandlung und im Follow-up sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt. Der Abfall der medianen ALT- und AST-Werte von Baseline bis Ende der Behandlung war bei HCV-Genotyp-1/4- und -2/3-infizierten Patienten signifikant ( $p < 0,01$ ). Dieser signifikante Abfall blieb bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums (Woche 72) bei den mit HCV-Genotyp-2/3-infizierten Patienten bestehen ( $p < 0,001$ ).

Im Vergleich zu Baseline waren die medianen ALT- und AST-Werte bei HCV-Genotyp-1/4-infizierten Patienten bei Ende des Nachbeobachtungszeitraums (Woche 72) niedriger ( $p = \text{n.s.}$ ); wegen der kleinen Patientenzahl ( $n = 6$ ) wurde keine Signifikanz erreicht.

Die mit HCV-Genotyp-2/3-infizierten Patienten wiesen während der Behandlung, zu Ende der Behandlung und des Nachbeobachtungszeitraums einen signifikanten Abfall der  $\gamma$ GT-Werte auf ( $p \leq 0,01$ ). Obwohl die  $\gamma$ GT-Werte zu Ende der Behandlung und des Nachbeobachtungszeitraums bei HCV-Genotyp-1/4-infizierten Patienten abfielen, erreichte dies keine statistische Signifikanz.

## 4.3 Sicherheit und Verträglichkeit

Die Behandlung war gut verträglich. Es wurden außer den bereits für PEG-IFN alpha-2a (40KD) und Ribavirin bekannten und in der Fachinformation beschriebenen Nebenwirkungen keine neuen unerwünschten Ereignisse beobachtet; 47 % der Patienten ( $n = 23/49$ ) benötigten Paracetamol zur Behandlung von bekannten Nebenwirkungen, wie z. B. Fieber und Schüttelfrosterscheinungen. Depressionen, die während der Therapie auftraten, machten bei drei Patienten eine Dosisanpassung von Citalopram erforderlich, indem die initiale Citalopram-Dosis von 20 auf 40 mg pro Tag erhöht wurde (die Citalopram-Dosierungen wurden zu Woche 14, 17 und Woche 10 erhöht). Zwei von diesen drei Patienten waren mit HCV-Genotyp 1 infiziert und einer mit HCV-Genotyp 3. Nach Dosiserhöhung von Citalopram besserten sich die Depressionsepisoden, so dass die HCV-Therapie planmäßig fortgeführt werden konnte. Bei beiden Patientengruppen wurden ein signifikanter Abfall der medianen Leukozyten- und Plättchenzahlen beobachtet ( $p \leq 0,01$ ). Bei HCV-Genotyp-2/3-infizierten Patienten fielen die Hämoglobin-Werte während der Behandlung signifikant ab ( $p \leq 0,01$ ). Der

mediane Hämoglobin-Abfall betrug 0,9 (Bereich -2,0 – 2,5) mmol/l zu Woche 4 ( $p < 0,01$ ), 1,3 (Bereich -0,6 - 2,8) mmol/l zu Woche 12 ( $p < 0,001$ ), 1,2 (Bereich -0,4 – 2,8) mmol/l bei Therapieende ( $p < 0,001$ ) und 0,7 (Bereich -1,0 bis 3,1) mmol/l zu Ende des Nachbeobachtungszeitraums ( $p < 0,01$ ). Mit Ausnahme von Woche 12 (medianer Abfall 1,0 mmol/l;  $p < 0,05$ ) fielen die medianen Hämoglobin-Werte im Vergleich zu Baseline bei HCV-Genotyp-1/4-Patienten nicht signifikant ab. Bei Therapieende betrug der mediane Hämoglobinabfall bei HCV-Genotyp-1-Infizierten 0,1 (Bereich -3,1 bis 5,4) mmol/l ( $p = \text{n.s.}$ ). Transiente Anämie (Hämoglobin  $< 6.3$  mmol/l [ca. 10 g/dl] zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung) wurde bei drei HCV-Genotyp-1/4- und drei HCV-Genotyp-2/3-infizierten Patienten beobachtet. Die Anämie besserte sich ohne Intervention. Bei keinem Patienten war zu irgendeinem Zeitpunkt während der Therapie eine Dosisanpassung für PEG-IFN alpha-2a oder Ribavirin erforderlich.

Tabelle 3: Laborwerte: Genotyp-1/4, Median (Bereich)

|                            | Baseline<br>(n=21) | Während der Therapie        |                              |                               |                             | Follow-Up†        |
|----------------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------|
|                            |                    | Woche 4<br>(n=21)           | Woche 12<br>(n=21)           | Woche 24<br>(n=20)            | Woche 48<br>(n=20)          | Woche 72<br>(n=6) |
| <b>ALT (U/l)</b>           | 90 (17–430)        | 56 (20–276) <sup>†</sup>    | 52 (18–165) <sup>†</sup>     | 36 (22–78) <sup>‡</sup>       | 36 (23–225) <sup>†</sup>    | 24 (14–65)        |
| <b>AST (U/l)</b>           | 60 (38–238)        | 48 (25–200)                 | 48 (33–154) <sup>†</sup>     | 38 (23–90) <sup>†</sup>       | 41 (22–155) <sup>†</sup>    | 39 (27–50)        |
| <b>yGT (U/l)</b>           | 40 (19–361)        | 44 (12–260)                 | 44 (11–303)                  | 32 (6–212)*                   | 29 (7–410)                  | 21 (10–296)       |
| <b>Leukozyten (GPT/l)</b>  | 7,1 (4,6–19,0)     | 4,3 (2,1–10,6) <sup>‡</sup> | 4,2 (2,2–6,8) <sup>‡‡</sup>  | 5,0 (2,4–12,8) <sup>‡ §</sup> | 4,2 (2,7–10,8) <sup>†</sup> | –                 |
| <b>Plättchen (GPT/l)</b>   | 224 (154–504)      | 165 (53–252) <sup>‡</sup>   | 140 (65–325) <sup>†</sup>    | 163 (67–287) <sup>†</sup>     | 217 (73–405)                | –                 |
| <b>Hämoglobin (mmol/l)</b> | 8,7 (6,9–17,3)     | 7,8 (6,1–16,4)              | 7,6 (5,3–13,0)* <sup>‡</sup> | 8,2 (6,1–13,5) <sup>§</sup>   | 8,6 (6,3–13,3)              | –                 |

Signifikant im Vergleich mit Baseline: \*:  $p < 0,05$ ; †:  $p < 0,01$ ; ‡:  $p < 0,001$  ‡ n=20; § n=19

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; yGT: Gammaglutamyltranspeptidase

Tabelle 4: Laborwerte: Genotyp-2/3 Median (Bereich)

|                            | Während der Therapie |                            |                            |                             | Follow-up                   |
|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                            | Baseline             | Woche 4                    | Woche 12                   | Woche 24                    | Woche 48                    |
|                            | (n=28)               | (n=28)                     | (n=28)                     | (n=28)                      | (n=28)                      |
| <b>ALT (U/l)</b>           | 69 (27–1000)         | 35 (11–114) <sup>‡</sup>   | 37 (8–248) <sup>†</sup>    | 34 (12–408) <sup>†</sup>    | 32 (15–65) <sup>‡</sup>     |
| <b>AST (U/l)</b>           | 52 (25–850)          | 36 (18–88) <sup>†</sup>    | 39 (18–161) <sup>*</sup>   | 33 (14–285) <sup>†</sup>    | 34 (19–53) <sup>‡</sup>     |
| <b>yGT (U/l)</b>           | 69 (12–543)          | 41 (13–471) <sup>†</sup>   | 38 (13–329) <sup>†</sup>   | 33 (13–288) <sup>†</sup>    | 28 (14–72) <sup>‡</sup>     |
| <b>Leukozyten (GPT/l)</b>  | 6,7 (2,8–12,5)       | 4,3 (1,6–9,8) <sup>‡</sup> | 3,9 (1,3–9,4) <sup>‡</sup> | 3,9 (1,5–12,4) <sup>‡</sup> | 5,7 (2,1–15,0) <sup>*</sup> |
| <b>Plättchen (GPT/l)</b>   | 219 (136–400)        | 155 (71–310) <sup>‡</sup>  | 152 (58–305) <sup>‡</sup>  | 159 (52–289) <sup>‡</sup>   | 203 (72–314) <sup>†</sup>   |
| <b>Hämoglobin (mmol/l)</b> | 8,9 (7,4–10,3)       | 8,0 (5,9–9,7) <sup>†</sup> | 7,4 (5,9–9,6) <sup>‡</sup> | 7,5 (5,5–9,3) <sup>‡</sup>  | 8,3 (5,9–9,8) <sup>†</sup>  |

Signifikant im Vergleich mit Baseline: \*: p<0,05; †: p<0,01; ‡: p<0,001

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; yGT: Gammaglutamyltranspeptidase

## 5. Diskussion

Die Daten dieser retrospektiven Analyse zeigen, dass HCV-infizierte IVDA's unter stabiler L-Polamidon- oder Buprenorphin-Maintenancetherapie (Erhaltungstherapie), in einer optimalen Substitutionsumgebung sicher und erfolgreich mit PEG-IFN alpha-2a (40 KD) und Ribavirin behandelt werden können. Die direkt unter täglicher Aufsicht (DOT) verabreichte Therapie mit PEG-IFN alpha-2a und Ribavirin führte bei 95 % der mit HCV-Genotyp-1/4-infizierten Patienten zu einem dauerhaften virologischen Ansprechen und bei 100 % der mit HCV-Genotyp-2/3-infizierten Patienten. Sowohl HCV-Genotyp-1/4- als auch HCV-Genotyp-2/3-infizierte Patienten wiesen ein dauerhaftes biochemisches Ansprechen mit signifikanten Reduktionen der ALT- und AST-Werte auf. Darüber hinaus wurde die einmal tägliche Verabreichung von Ribavirin gut vertragen, wobei ein ähnliches Sicherheitsprofil wie das für die zweimal tägliche Verabreichung bekannte, beobachtet wurde.

Die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei IVDA's wird in der medizinischen Fachliteratur kontrovers diskutiert: Bedenken betreffen die Adhärenz, Wirksamkeit und die Möglichkeit einer Re-Infektion, was für die Population von Suchtpatienten mit einem chaotischen Lebensstil häufig typisch ist. Die Ergebnisse von Studien, in denen die Compliance von IVDA's bei einer HCV-Therapie untersucht wurde, variieren. Während einige schlechte Ergebnisse zeigen, entsprechen die Ergebnisse anderer Studien denen von nicht drogenabhängigen Patientengruppen [92]. Es ist bekannt, dass die reduzierte Adhärenz zu einer PEG-IFN alpha-2a/Ribavirin-Therapie die SVR beeinträchtigen kann, insbesondere bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten [50]. Silvestre und Kollegen beobachteten, dass die Wahrscheinlichkeit eine SVR zu erreichen bei IVDA's, die nicht therapietreu waren, signifikant niedriger war als bei therapietreuen Patienten (4 % versus 42 %) [47]. Auch eine französische prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zeigte, dass IVDA's, die nicht therapietreu waren (definiert als Einnahme von < 80 % der geplanten Studienmedikation über < 80 % der geplanten Behandlungsdauer) mit signifikant niedrigerer Wahrscheinlichkeit eine SVR erreichten als die therapietreuen Patienten (43,5 % versus 23,9 %,  $p = 0,019$ ) [93].

Mehrere Faktoren wirken sich negativ auf die Adhärenz aus, dazu gehören kürzere Abstinenzzeiten vor Beginn der HCV-Therapie, der Rückfall zu regelmäßigem Substanzmissbrauch und das Fehlen von psychosozialer Begleitung [47,53]. Daher ist es nicht überraschend, dass bei IVDA's SVR-Raten in einem breiten Bereich zwischen

20 – 70 % beobachtet wurden [40,46,94-97]. Gleichwohl zeigen immer mehr Studien, dass sowohl aktive IVDAs als auch IVDAs, die an einer Substitutionstherapie teilnehmen, ähnliche Adhärenz- und SVR-Raten erreichen wie nicht drogenabhängige Patienten; obwohl im Allgemeinen aktive Substanzgebraucher eine Behandlung eher ablehnen, die Therapie abbrechen oder als „lost to follow-up“ eingestuft werden [92,94,96]

Bei HIV-Patienten, die eine Methadon-Maintenance-Therapie (MMT) erhielten, führte die täglich unter Aufsicht verabreichte antivirale Therapie zu einer Verbesserung der Compliance und des Therapieergebnisses [98-102]. Die DOT hat auch bei einer HCV-Therapie von IVDAs das Potential, zu einer Verbesserung der Compliance und SVR-Raten beizutragen. In einer vor kurzem publizierte Studie mit Patienten unter MMT, die PEG-IFN alpha-2a und Ribavirin erhielten, führte die täglich unter Aufsicht verabreichte Therapie zu einer besseren Compliance als die Selbstinjektion: > 60 % versus 50 % der Patienten waren > 80 % compliant mit der geplanten kumulativen Dosis von PEG-IFN alpha-2a und Ribavirin bzw. Ribavirin. Insgesamt erreichten 54 % der Patienten in der DOT-Gruppe und 33 % der Patienten, die die Injektion selbst vornahmen, ein dauerhaftes virologisches Ansprechen. Die DOT erwies sich in einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse als ein signifikanter Prädiktor der SVR [48]. Darüber hinaus zeigte eine kleine norwegische Studie mit 17 HCV-Genotyp-3-infizierten MMT-Patienten, die PEG-IFN alpha-2a + Ribavirin erhielten, eine Compliance-Rate von 100 % und eine SVR-Rate von 94 %. In dieser Studie fand die Verabreichung von PEG-IFN alpha-2a unter Beobachtung statt, und die Patienten erhielten während der Behandlung psychosoziale Unterstützung [53].

In unserer retrospektiven Analyse waren die Adhärenz- und SVR-Raten ebenfalls besonders hoch, was auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden könnte. Wahrscheinlich trägt mehr zum Erfolg einer DOT bei, als nur die Anwendung der Medikation unter Aufsicht. Die intensive medizinische und psychosoziale Begleitung, die bei einer DOT angeboten wird, ist mit einem virologischen Therapieerfolg verbunden [54]. Es ist anzunehmen, dass solche Faktoren mindestens genau so bedeutsam sind, wie die Sicherstellung, dass die Medikation wie verschrieben angewendet wird. In unserer retrospektiven Untersuchung könnten auch die tägliche Unterstützung durch und der Kontakt mit spezialisierten Serviceeinrichtungen sowie die ständige Verfügbarkeit einer 24-Stunden-Helpline dazu beigetragen haben, dass die Patienten besonders motiviert waren, sowohl die antivirale HCV-Therapie als auch die

Substitutionstherapie durchzuführen. Ein weiterer Aspekt, der für IVDAs unter Substitutionstherapie zu bedenken ist, ist die Tatsache, dass PEG-IFN alpha-2a subkutan injiziert werden muss und die Assoziation dieser Anwendungsart mit dem früheren Drogenmissbrauch. In unserer Praxis konnten die Patienten je nach individueller Präferenz ihre wöchentliche Injektion unter Aufsicht selbst durchführen oder durch eine Pflegekraft durchführen lassen. Weil die Injektion in der Praxis verabreicht wurde, bestand keine Veranlassung, dass der Patient die Spritzen zu Hause lagerte. Obwohl der gelegentliche Beigebrauch nicht notwendigerweise die Compliance beeinträchtigt, sind Patienten, die während der Methadon-Maintenance-Therapie einen Rückfall erleiden, signifikant weniger therapietreu und haben daher eine niedrigere Wahrscheinlichkeit eine SVR zu erreichen [47]. Daher ist es offensichtlich von Vorteil, die Substitutionstherapie beizubehalten.

Das schnelle und effektive Management von Nebenwirkungen ist bei IVDAs mit MMT extrem wichtig, insbesondere im Hinblick auf das Potential für einen Substanzmissbrauch und Rückfall in den ehemals chaotischen Lebensstil. Die frühe Erkennung und das Management solcher Nebenwirkungen stellt insofern bei IVDAs eine Herausforderung dar, als die Wirkungen einer Interferon-haltigen Therapie oft dem eines Absetzens der Therapie ähnlich sind – diese Situationen erfordern eine sorgfältige Differenzierung und entsprechende Management-Strategien. Spezialisierte multidisziplinäre Arztpraxen mit Personal, das über Erfahrungen mit solchen Problemfällen verfügt, könnten dazu beitragen, das Management dieser Patienten und damit auch deren Compliance zu verbessern.

Ein weiterer Aspekt, der zu den hohen SVR-Raten in dieser retrospektiven Analyse beigetragen haben könnte, ist die Strategie, die für die Prävention und das Management von Depressionen angewendet wurde: Indem Patienten vor Beginn der HCV-Therapie routinemäßig eine antidepressive Therapie mit Citalopram erhielten und diese auch während der Behandlung mit PEG-IFN alpha-2a und Ribavirin fortsetzten. Mehr als ein Drittel der mit Interferon-alpha behandelten Patienten haben signifikante Depressionssymptome [103-106]. Gleichwohl liegen Hinweise vor, dass die Inzidenz bei Patienten, die mit pegyliertem Interferon behandelt werden, niedriger ist [107]. Als besonderer Risikofaktoren für Interferon-induzierte psychiatrische Nebenwirkungen einschließlich Depressionen und Suizidgefährdung [45] gelten der frühere oder aktuelle Substanzmissbrauch, obwohl die Datenlage hierzu heterogen ist [108]. Depressionen während einer HCV-Therapie sind signifikant mit einer niedrigeren Adhärenz assoziiert

[109]. Die frühe Diagnose und Behandlung von Depressionen trägt zu niedrigeren Abbruchraten infolge Interferon-induzierter Depressionen unter gleichzeitiger Verbesserung der Compliance bei [108-110]. Daher stellt sich die Frage, ob Patienten, die mit einer Interferon-haltigen Therapie behandelt werden, möglicherweise von einer antidepressiven Prophylaxe profitieren. Bis dato ist die Zahl der Studien, in denen die prophylaktische antidepressive Behandlung von Patienten unter HCV-Therapie untersucht wurde, limitiert [110-112]. Die Daten einer plazebo-kontrollierten Studie mit 61 Patienten zeigten, dass signifikant weniger Patienten, die eine antidepressive Prophylaxe erhielten, unter der laufenden IFN-Ribavirin-Therapie die Kriterien für eine leichte, mittelgradige oder schwere Depressionen erfüllten [112]. Der positive Effekt einer antidepressiven Therapie war bei denjenigen Patienten, die zu Baseline vermehrt depressive Symptome aufwiesen, am ausgeprägtesten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die prä-emptive Citalopram Behandlung von Patienten mit psychiatrischen Störungen die Inzidenz von Depressionen während der Behandlung reduzierte - verglichen mit Patienten mit psychiatrischen Risikofaktoren, die keine prophylaktische Therapie erhielten [110].

In unserer Analyse nahmen alle Patienten, die eine DOT erhielten, Citalopram vor und während der HCV-Therapie ein: Die Inzidenz von Depressionen während der Therapie war niedrig, nur bei drei Patienten (6 %) war eine Erhöhung der Citalopram-Dosis erforderlich. Obwohl die Datenlage zur prophylaktischen Anwendung von Antidepressiva limitiert ist, können gefährdete („at-risk“) Patienten einschließlich IVDAs von einem solchen Behandlungsansatz profitieren [70].

Möglicherweise könnte auch die Substitutionsmethode, die in unserer Praxis angewendet wird, die SVR-Raten positiv beeinflusst haben. In einer größeren französischen Beobachtungsstudie führte die Substitutionstherapie mit Buprenorphin zu signifikant höheren SVR-Raten als die MMT (48,1 % versus 31,8 %) [93]. Die Gründe für diesen offensichtlichen Vorteil müssen noch näher evaluiert werden. Gleichwohl liegen bereits Hinweise für eine bessere Compliance von Patienten unter Buprenorphin-Maintenance vor [95].

Schließlich legt das pharmakokinetische Profil von Ribavirin, das für die zweimal tägliche Anwendung zugelassen ist, nahe, dass die einmal tägliche Verabreichung der kompletten Dosis durchaus eine anwendbare Option darstellt. Die einmal tägliche Verabreichung hat das Potential, die Compliance und somit den Therapieerfolg zu verbessern und ermöglicht eine patientenfreundlichere Anwendung von Ribavirin unter

DOT. Die Bedeutung der systemischen Verfügbarkeit von Ribavirin für den Behandlungserfolg ist in klinischen Studien mit zweimal täglicher Dosierung von Ribavirin gezeigt worden. In diesen Studien führten höhere Ribavirin-Dosen zu höheren SVR-Raten [49]. In unserer Analyse ist somit als weiterer positiver ergebnisbeeinflussender Faktor, die einmal tägliche Verabreichung der kompletten Dosis und dem damit anzunehmenden höheren systemischen Ribavirinspiegel zu diskutieren. Zur besseren Beurteilung dieses Sachverhaltes sind zukünftig noch ergänzende prospektive, kontrollierte Studien sinnvoll. Gleichwohl ist die Behandlung mit Ribavirin in Kombination mit pegyliertem Interferon mit einer dosisabhängigen hämolytischen Anämie assoziiert. Diese stellt zugleich die wesentliche dosislimitierende Nebenwirkung dar und könnte somit auch die SVR beeinträchtigen. In unserer Untersuchung war der Hämoglobinabfall und der Anteil der Patienten mit Hämoglobinwerten unter 6,2 mmol/dl (ca. 10 g/dl) während der Therapie ähnlich wie in klinischen Studien mit PEG-IFN alpha-2a und Ribavirin [107,113]. Anämien traten sporadisch auf, erforderten aber weder eine Reduktion der Ribavirin-Dosis noch Dosisreduktionen anderer Medikamente oder einen Behandlungsabbruch. Unsere Daten zeigen daher, dass sich das Sicherheitsprofil einer einmal täglichen Anwendung von Ribavirin nicht von dem einer zweimal täglichen Anwendung unterscheidet.

Zusammengefasst stellt die direkt unter Aufsicht verabreichte HCV-Therapie eine viel versprechende Methode dar, um sowohl Therapietreue als auch einen antiviralen Therapieerfolg bei IVDAs unter Maintenance-Therapie zu erreichen. Die Ergebnisse unserer retrospektiven Analyse zeigen, dass bei HCV-infizierten IVDAs die mit PEG-IFN alpha-2a und Ribavirin therapiert werden, die direkt unter Aufsicht durchgeführte Behandlung, welche in einer spezialisierten suchtmedizinischen Praxis mit angeschlossenem gastroenterologischen Zentrum bei ständig verfügbarer klinischer und psychologischer Unterstützung erfolgte, zu sehr hohen Compliance- und SVR-Raten führen kann. Die antidepressive Prophylaxe und einmal tägliche Verabreichung einer fixen Ribavirin-Dosis haben möglicherweise zu diesem Behandlungserfolg beigetragen.

## 6. Zusammenfassung

Die Prävalenz der Hepatitis C unter Drogengebrauchern in Westeuropa beträgt zwischen 2 % und 98 % abhängig von der jeweilig untersuchten Population [36,37]. Aufgrund der langsamen Progression der Erkrankung über Jahrzehnte wird der Peak von Hepatitis-C (HCV)-induzierten Leberversagen bis zum Jahr 2015 zunehmen, trotz sinkender Inzidenzzahlen [91]. IVDA's werden in Zukunft die größte Gruppe von Leberzirrhosepatienten und somit von Transplantationskandidaten ausmachen. Dies wird beachtenswerte gesundheitsökonomische Kosten verursachen.

Frühere Guidelines gaben kontroverse Empfehlungen bezüglich HCV-Therapie bei IVDU ab. Es bestand eine nicht auf Evidenz begründete Zurückhaltung bezüglich einer Hepatitis C – Therapie bei dieser Patientengruppe. Aus der oben erwähnten Sachlage lässt sich eine dringende Intensivierung der Hepatitis-C-Therapie bei Drogenpatienten folgern.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer direkt beobachteten Therapie (DOT) mit Peginterferon alpha-2a (PEG-IFN alpha-2a) und einer singulären Tagesdosis Ribavirin (RBV) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei intravenös Drogengebrauchern (IVDAs), die an einem Substitutionsprogramm in einer suchtmmedizinischen Spezialambulanz teilnahmen.

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden Patienten analysiert, die u. a. die Therapieeinschlusskriterien erfüllten: Ehemalige IVDAs, die unter Substitutionstherapie (L-Polamidon oder Buprenorphin) stabil waren; ein Alter  $\geq 18$  Jahre aufwiesen und bisher keine Hepatitis C – Therapie erhalten hatten, d.h. therapienaiv waren. Die Patienten erhielten eine direkt unter Aufsicht verabreichte Therapie mit PEG-IFN alpha-2a 180 mg/Woche plus RBV einmal täglich als Fixdosis (800 oder 1200 mg/Tag in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp) und Citalopram (20 mg/Tag). Der primäre Wirksamkeitsparameter der Analyse war die dauerhafte virologische Ansprechrate (SVR-Rate). Sekundäre Parameter beinhalteten das schnelle virologische Ansprechen (RVR) zu Woche 4 der Therapie, das frühe virologische Ansprechen (EVR) zu Woche 12 der Therapie sowie die Analyse von Leberenzymwerten und Sicherheitsparametern. 49 Patienten wurden therapiert. Insgesamt erreichten 48 von 49 Patienten (98 %) eine SVR, darunter 20 von 21 (95 %) der mit HCV-Genotyp-1/4-infizierten Patienten und alle

28 (100 %) mit HCV-Genotyp-2/3-infizierten Patienten. Die RVR-Rate betrug 92 % (n = 45/49), die EVR-Rate 98 % (n = 48/49). Die Behandlung war gut verträglich. Interferon-induzierte Depressionen, die während der Therapie auftraten, machten bei 3 Patienten eine Dosisanpassung von Citalopram erforderlich, woraufhin die depressive Symptomatik verschwand und die CHC-Therapie fortgesetzt wurde. Dosisanpassungen anderer Medikamente waren nicht erforderlich.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass HCV-infizierte IVDA's, die unter Substitutionstherapie mit L-Polamidon oder Buprenorphin stabil sind, in einem optimalem Substitutionssetting sicher und erfolgreich mit PEG-IFN alpha-2a und Ribavirin behandelt werden können. In unserer Untersuchung schien sich das Sicherheitsprofil einer einmal täglichen Anwendung von Ribavirin nicht von dem einer zweimal täglichen Anwendung zu unterscheiden, wobei die direkt unter Aufsicht erfolgte Einnahme von Ribavirin zu einer Verbesserung der Adhärenz und des Therapieergebnisses beigetragen haben könnte.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M . "Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome". Science 1989; 244: 359-362 .
2. Bradley DW, Maynard JE. "Etiology and natural history of post-transfusion and enterically transmitted non-A, non-B hepatitis". Sem Liver Dis 1986; 6 : 56-66 .
3. European patent application (Europäisches Patentamt München, Nr. 0-318-216-A1).
4. Alter MJ, Coleman PJ, Alexander WJ, Kramer E, Miller JK, Mandel E, Hadler SC, Margolis HS . "Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis". JAMA 1989; 262 : 1201-1205.
5. Alter MJ, Sampliner RE. "Hepatitis C and miles to go before we sleep". N Engl J Med 1989; 321 : 1538-1540.
6. Alter MJ, Hadler SC, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PJ, Miller JK, Moyer LA, Fields HA, Bradley DW, Margolis HS . "Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection." JAMA 1990; 264 : 2231-2235.
7. Alter MJ. "Inapparent transmission of hepatitis C: footprint in the sand." Hepatology 1991; 14 : 389-391.
8. Alter MJ, Margolis HD, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, Miller JK, Gerber MA, Sampliner RE, Meeks EL, Beach MJ . "The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States." N Engl J Med 1992; 327 : 1899-1905.
9. Han JH, Shyamala V, Richmann KH, Brauer MJ, Irvine B, Urdea MS, Tekamp-Olson P, Kuo G, Choo Q-L, Houghton M ". Characterisation of the terminal regions of

- hepatitis C viral RNA: Identification of conserved sequences in the 5' untranslated region and poly(A) tails at the 3' end." Proc. Natl Acad Sci 1991; 88 : 1711-1715.
10. Francki RIB, Fauquet CM, Knudson DL, Brown F. "Classification of nomenclature of viruses. Fifth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses". Arch Virol 1991 (Suppl 2); 223.
  11. Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo Q-L. "Molecular biology of the hepatitis C viruses: Implications for diagnosis, development and control of viral disease." Hepatology 1991; 14 : 381-388.
  12. Choo Q-L, Kuo G, Weiner A, Wang K-S, Overby L, Bradley D, Houghton M . "Identification of the major, parenteral non-A, non-B hepatitis agent (hepatitis C virus) using a recombinant cDNA approach" . Sem Liv Dis 1992; 12 : 279-288 .
  13. Reed KE, Rice CM. "Molecular characterization of hepatitis C virus. "In" " Reesnick HW (Editor)": Hepatitis C Virus, 2nd revised and enlarged edition. Current Studies in Hematology and Blood Transfusion." Basel, Karger 1998; 62 : 1-37.
  14. Bartenschlager R. "The NS3/4A proteinase of the hepatitis C virus: unravelling structure and function of an unusual enzyme and a prime target for antiviral therapy". J Viral Hepat 1999; 6 : 165-181 .
  15. Reed KE, Rice CM. "Overview of hepatitis C virus genome structure, polyprotein processing, and protein properties". Curr Top Microbiol Immunol 2000; 242 : 55-84.
  16. Choo Q-L, Richmann KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, Gallegos C, Coit D, Medina-Selby A, Barr PJ, Weiner AJ, Bradley DW, Kuo G, Houghton M. "Genetic organisation and diversity of the hepatitis C virus. " Proc Nat Acad Sci 1991; 88 : 2451-2455.
  17. Kato N, Hijikata M, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Ohkoshi S, Sugimura T, Shimotohno K. "Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from

- Japanese patients with non-A non-B hepatitis" . Proc Natl Acad Sci 1990; 87 : 9524-9528 .
18. Takamizawa A, Mori C, Fuke I, Murakami S, Fujita J, Onishi E, Andoh T, Yoshida I, Okayama H . "Structure and organisation of the hepatitis C virus genome isolated from human carriers". J Virol 1991 ; 65 : 1105-1113
  19. Okamoto H, Okada S, Sugiyama Y, Kurai K, Iizuka H, Machida A, Miyakawa Y, Mayumi M . "Nucleotide sequence of the genomic RNA of hepatitis C virus isolated from a human carrier: Comparison with reported isolates for conserved and divergent regions." J Gen Virol 1991; 72 : 2697- 2704 .
  20. Lai MY, Kao JH, Yang PM, Wang JT, Chen PJ, Chan KW, Chu JS, Chen DS. "Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C." Gastroenterology 1996; 111: 1307.
  21. Behrens SE, Tomei L, De Francesco R ". Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus." EMBO 1996; 15: 12-22.
  22. Chen PJ, Lim MH, Tai KF, Liu PC, Lin CJ, Chen DS. "The Taiwanese hepatitis C virus genome: sequence determination and mapping the 5' termini of viral genomic and antigenomic RNA." Virology 1992; 188 : 102-113.
  23. Ogata N, Alter HJ, Miller R, Purcell RH. "Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus." Proc Natl Acad Sci 1991; 88 : 3392-3396.
  24. Okamoto H, Okada S, Sugiyama Y, Kurai K, Iizuka H, Machida A, Miyakawa Y, Mayumi M. "Nucleotide sequence of the genomic RNA of hepatitis C virus isolated from a human carrier: Comparison with reported isolates for conserved and divergent regions." J Gen Virol 1991; 72 : 2697- 2704.
  25. Okamoto H, Kurai K, Okada S-I, Yamamoto K, Iizuka H, Tanaka T, Fukuda S, Tsuda F, Mishiro S. "Full-length sequence of a hepatitis C virus genome having poor

- homology to reported isolates: Comparative study of four distinct genotypes" .  
Virology 1992; 188 : 331-341.
26. Simmonds P, McOmish F, Yap PL, Chan SW, Lin CK, Dusheiko G, Saeed AA, Holmes EC. "Sequence variability in the 5' non-coding region of hepatitis C virus: Identification of a new virus type and restriction on sequence diversity". J Gen Virol 1993; 74: 661-668.
27. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, Beall E, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS . "Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region". J Gen Virol 1993; 74 : 2391-2399 .
28. Simmonds P, Rose KA, Graham S, Chan S-W, McOmish F, Dow BC, Follett EAC, Yap PL, Marsden H . "Mapping of serotype-specific, immunodominant epitopes in the NS-4 region of hepatitis C virus (HCV): Use of type-specific peptides to serologically differentiate infections with HCV types 1, 2, and 3". J Clin Microbiol 1993; 31: 1493-1503.
29. Couzigou P, Richard L, Dumas F, Schouler L, Fleury H. "Detection of HCV-RNA in saliva of patients with chronic hepatitis C" . Gut 1993; 34 (Suppl) : S59 -S60 .
30. Van der Poel CL. "Hepatitis C virus and blood transfusion: past and present risks." J Hepatol 1999; 31 (Suppl. 1) : 101-106 .
31. Alter MJ. "Epidemiology of hepatitis C" . Hepatology 1997; 26: 62S-65S .
32. Dienstag JL. "Sexual and perinatal transmission of hepatitis C." Hepatology 1997; 26: 665 -705 .
33. Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. "Mother-to-Infant transmission of hepatitis C virus". J Hepatol 1999; 31 (Suppl. 1): 96-100.

34. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershov R, Mofenson LM, Landesman SH, Hollinger FB, Davenny K, Riley L, Diaz C, Tang HB, Quinn TC. "Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and infants transmission study". *J Infect Dis* 1998; 177 : 1480-1488.
35. Wejstal R. "Sexual transmission of hepatitis C virus". *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl. 1) : 92-95.
36. Aceijas. C., Rhodes, T. Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users. *Int J Drug Policy* 2007; 18: 352–8.
37. Amon J. J., Garfein R. S., Ahdieh-Grant L., Armstrong G. L. Ouellet L. J., Latka M. H., et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States, 1994-2004. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1852-8.
38. Schlosser B: High Prevalence of chronic hepatitis C (HCV) infection in a German metropolitan area: A prospective screening analysing 7683 patient. *EASL 2009*: Abstract 415.
39. Hagan H., Des Jarlais D. C., Stern R., Lelutiu-Weinberger C., Scheinmann R., Strauss S., Flom P.L. HCV synthesis project: preliminary analyses of HCV prevalence in relation to age and duration of injection. *Int J Drug Policy* 2007; 18: 341–51.
40. Van Thiel D. H., Anantharaju A., Creech S. Response to treatment of hepatitis C in individuals with a recent history of intravenous drug abuse. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2281–8.
41. Dore G. J., Thomas D. L. Management and treatment of injection drug users with hepatitis C virus (HCV) infection and HCV/human immunodeficiency virus coinfection. *Semin Liver Dis* 2005; 25 : 18–32.

42. Berg T, Kaul T, Heuft HG, Naumann U, Lobeck H, Wiedenmann B, Hopf U. Analysis of long-term efficacy of interferon-alpha treatment in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28 : 511-512
43. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consensus State Sci Statements* 2002; 19:1–46.
44. Strader D. B., Wright T., Thomas D. L., Seeff L. B.; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147–71.
45. Schaefer M., Schmidt F., Folwaczny C., Lorenz R., Martin G., Schindlbeck N., et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alpha and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37 : 443–51.
46. 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.
47. Sylvestre D. L., Clements B. J. Adherence to hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 : 741–7.
48. Bonkovsky H. L., Tice A. D., Yapp R. G., Bodenheimer H. C. Jr., Monto A., Rossi S. J., Sulkowski M. S. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a/ribavirin in methadone maintenance patients: randomized comparison of direct observed therapy and self-administration. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2757–65.
49. Sulkowski M.S. Anemia in the treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37 Suppl 4: S315–22.

50. McHutchison J.G., Manns M., Patel K., Poynard T., Lindsay K. L., Trepo C., et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123 : 1061–9.
51. Litwin A. H., Soloway I., Gourevitch M. N. Integrating services for injection drug users infected with hepatitis C virus with methadone maintenance treatment: challenges and opportunities. *Clin Infect Dis* 2005; 40: S339–45.
52. Grebely J., Genoway K., Khara M., Duncan F., Viljoen M., Elliott D., et al. Treatment uptake and outcomes among current and former injection drug users receiving directly observed therapy within a multidisciplinary group model for the treatment of hepatitis C virus infection. *Int J Drug Policy* 2007; 18: 437–43.
53. Krook A.L., Stokka D., Heger B., Nygaard E. Hepatitis C treatment of opioid dependants receiving maintenance treatment: results of a Norwegian pilot study. *Eur Addict Res* 2007; 13: 216–21.
54. Smith-Rohrberg D., Mezger J., Walton M., Bruce R. D., Altice F.L. Impact of enhanced services on virologic outcomes in a directly administered antiretroviral therapy trial for HIV-infected drug users. *Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1: S48–53.
55. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie AM, Peters M, Waggoner JG. "Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: a preliminary report". *N Engl J Med* 1986; 315: 1575 .
56. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, Carey W, Jacobsen IM, Payne J, Dienstag JL, Van Thiel DH, Tamburro C, Lefkowitz J, Albrecht J, Meschivitz C, Ortego TJ, Gibas A. "Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha" . *N Engl J Med* 1989; 321: 1501.

57. Causse X, Godinot H, Chevallier M, Chossegros P, Zoulim F, Ouzan D, Heyraud JP, Fontanges T, Albrecht J, Meschievitz C. "Comparison of 1 or 3 MU of interferon alpha 2b and placebo in patients with chronic non-A, non-B hepatitis" . Gastroenterology 1991; 101: 497.
58. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C, Lisker-Melan M, Murray L, Waggoner J, Goodman Z, Banks SM, Hoofnagle JH. "Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C." N Engl J Med 1989; 321: 1506.
59. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD. "Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C." Gastroenterology 1998; 95 : 1318 .
60. Hopf U, Möller B, König V, Küther S, Lobeck H, Huhn D. "Langzeitbehandlung der kryptogenen chronischen Hepatitis C mit rekombinantem Interferon alpha." Z Gastroenterol 1990; 28: 453 .
61. Hopf U, Küther S, König V, Heuft HG, Berg T, Bauditz J, Soltani K, Lobeck H, Huhn D. "Langzeitbeobachtung der chronischen Hepatitis C nach Behandlung mit rekombinantem Interferon alpha-2a." Z Gastroenterol 1994; 32: 425 .
62. Marcellin P, Boyer N, Giostra E, Degott C, Lournonce AM, Degos F, Coppere H, Cales P, Couzigou P, Benhamou JP. "Recombinant human alpha-interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: a multicenter randomized controlled trial from France." Hepatology 1991; 13: 393.
63. Ilyin GP, Langouet S, Rissel M, Delcros JG, Guillouzo A, Guguen GC. "Ribavirin inhibits protein synthesis and cell proliferation induced by mitogenic factors in primary human and rat hepatocytes." Hepatology 1998; 27 : 1687 .
64. Montero C, Duley JA, Fairbanks LD, McBride MB, Micheli V, Cant AC, Morgan G . "Demonstration of induction of erythrocyte inosine monophosphate dehydrogenase

activity in ribavirin-treated patients using a high performance liquid chromatography linked method." Clin Chem Acta 1995; 238: 169.

65. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, Sallie R, Park Y, Yurdaydin C, Swain MG, Kleiner DE, Maheaney K, Hoofnagle JH. "Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Ann Intern Med 1995; 123: 897.
66. Bodenheimer HC, Lindsay KL, Davis GL, Lewis IH, Thung SN, Seef KLB. "Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial." Hepatology 1997; 26: 473.
67. Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillon A, Rassam S, Fryden A, Reesink H, Bassendine M, Norkrans G, Cuyppers T, Lelie N, Telfer P, Watson J, Weegink C, Sillikens P, Weiland O. "Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo controlled study" . J Hepatol 1996; 25: 591.
68. Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, Weiland O. "Ribavirin treatment for chronic hepatitis C". Lancet 1991; 337 : 1058.
69. Reichard O, Yun Z-B, Sönnernborg A, Weiland O. "Hepatitis C viral RNA titers in serum prior to, during, and after oral treatment with ribavirin for chronic hepatitis C" . J Med Virol 1993; 41 : 99.
70. Sarkar R, Friebe A, Effenberger S, Heinze L, Thomas S, Reimer J, Berg T, Schäfer M. Effektivität und Sicherheit von Escitalopram zur Prävention PEG-IFN-alpha assoziierter Depressionen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CIPPAD-Studie). Nervenarzt 2008; Suppl 4: 581.
71. Kraus MR, Schäfer A, Al-Taie O, Scheurlen M. Prophylactic SSRI during interferon alpha re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. J Viral Hepat. 2005 Jan; 12(1):96-100.

72. Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, Miglioli M, Barbara L: A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alpha for interferon alpha-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 107 (3): 812–817.
73. Chemello L, Cavaletto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Alberti A. "The effect of interferon alpha and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C" . *J Hepatol* 1995; 23 (Suppl 2) : 8.
74. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodmann ZG, Ling MH, Albrecht JK for the Hepatitis Interventional Therapy Group (HIT) . "Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. " *N Engl J Med* 1998; 339 : 1485.
75. Reichard O, Norkrans G, Frydén A, Braconier JH, Sönnnerborg A, Weiland O, for the Swedish Study Group. "Randomised, double blind, placebo-controlled trial of interferon-a-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. 'Lancet' " 1998; 351 : 83.
76. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk G, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trépo C, Albrecht J, for the International Hepatitis Interventional Group (IHIT). "Randomized trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus." *Lancet* 1998; 352 : 1426.
77. Pagani P, Puoti M, Quinzan GP, et al. Rapid virologic response during combination anti HCV treatment in HIV co-infected patients with HCV genotype 3: predictors and clinical significance in comparison with HIV uninfected persons. 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Sydney, Australia, July 22-25, 2007; Abstract MOPEB047.
78. Trépo C, Lindsay K, Niederau C, Schiffman M, Gordon S, Hoefs J, Schiff ER, Marcellin P, Bacon B, Fang J, Garaud J, Albrecht J, for the Hepatitis Interventional

Therapy Group: "Pegylated interferon alpha-2B (Peg-Intron) monotherapy is superior to interferon-alpha-2B (Intron A) for the treatment of chronic hepatitis C [Abstract]." J Hepatol 2000; 32 (Suppl 2): 29.

79. Zeuzem S, Feinmann SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai M-Y, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffmann J, Brunda MJ. "Peg-Interferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C." N Engl J Med 2000; 343 : 1666-1672.
80. Heathcote EJ, Shiffmann ML, Cooksley GE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RT, Wright TL, Lin A, Hoffmann J, De Pamphilis J. "Peg-Interferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis." N Engl J Med 2000; 343 : 1673-1680.
81. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. "Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon a-2a compared with interferon a-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C." Hepatology 2001; 33 : 433-438.
82. Zeuzem S.; Individualised treatment of chronic hepatitis C, Der Internist 2006, 47 (Suppt 1) : 20-25.
83. Benhamou JP, U. Hopf, Rizzetto M, Sanchez-Tapias JM, Braconier JH, Buhler H, Spacey B. and Non-A, non-B (C) Study Group ": Long-term lymphoblastoid interferon enhances sustained responses and improves histological activity up to 12 months post-treatment." Hepatology 1995; 22 : 151A.
84. Chemello L, Bonetti P, Cavaletto L, Talato F, Donadon V, Casarin P, Belussi F, Frezza M, Noventa F, Pontisso P, Benvegna L, Casarin C, Alberti A, and the TriVeneto Viral Hepatitis Group. "Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C." Hepatology 1995; 22 : 700.
85. Davis J. "Prediction of response to interferon treatment of chronic hepatitis C." J Hepatol 1994; 21 : 1.

86. Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N, Oshita M, Hagiwara H, Katayama K, Kato M, Masuzawa M, Yoshihara H, Kishida Y. "Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C: a multicenter randomized controlled trial." *Hepatology* 1995; 21 : 291.
87. Lin R, Roach E, Zimmermann M, Strasser S, Farrell GC. "Interferon-alpha-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates. Results of the first multicenter Australian trial. Australia Hepatitis C Study Group." *J Hepatol* 1995; 23 : 487.
88. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trépo C, Couzigou P, Payen JL, Sajus M, Costa JM, Vidaud M, Chaput JC and the Multicenter Study Group. "A comparison of three interferon alpha-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis." *N Engl J Med* 1995; 332 : 1457.
89. Reichard O, Foberg U, Frydén A, Mattsson L, Norkrans G, Sönnernborg A, Wejstal R, Yun Z-B, Weiland O . "High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with interferon-a2b for 60 weeks." *Hepatology* 1994; 19 : 280.
90. COPEGUS® Summary of Product Characteristics.  
<http://emc.medicines.org.uk/document.aspx?documentId=11755> Accessed 27 March 2009.
91. 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.
92. Pellicelli A. M., Barbaro G., Barbarini G., Soccorsi F.; CLEO Group. Management of chronic hepatitis in drug addicts: a systematic review. *Clin Ter* 2008; 159: 41–9.

93. Chossegros P., Mélin P., Hézode C., Bourlière M., Pol S., Fhima A., et al. A French prospective observational study of the treatment of chronic hepatitis C in drug abusers. *Gastroenterol Clin Biol* 2008 Sep 19. [Epub ahead of print]
94. Robaey G., Van Vlierberghe H., Matheï C., Van Ranst M., Bruckers L., Buntinx F.; BASL Steering Committee; Benelux Study Group. Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection causes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 159–66.
95. Ciaccio A., Ferraro D., Alaimo G., Maggio A. A., Craxi A., Almasio P.L. Feasibility of combination therapy for chronic hepatitis C in IVDU in the framework of an heroin detoxification protocol. *Hepatology* 2007; 46 (Suppl. 1), 393A–394A.
96. Anagnostou O., Manolakopoulos S., Deutsch M., Tiniakou E., Giannaris M., Papatheodoridis G., et al. Drug users with chronic hepatitis C who are adherent to antiviral treatment will finally benefit from therapy. *Gastroenterology* 2008; 134; A–775.
97. 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: 303–7.
98. Conway B., Prasad J., Reynolds R., Farley J., Jones M., Jutha S., et al. Directly observed therapy for the management of HIV-infected patients in a methadone program. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 5: S. 402–8.
99. Lucas G. M., Weidle P. J., Hader S., Moore R. D. Directly administered antiretroviral therapy in an urban methadone maintenance clinic: a nonrandomized comparative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 5: S. 409–13.
100. Lucas G. M., Mullen B. A., Weidle P. J., Hader S., McCaul M. E., Moore R. D. Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with

- improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1628–35.
101. Altice F. L., Maru D. S., Bruce R. D., Springer S. A., Friedland G. H. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 770–8.
  102. Maru D. S., Bruce R. D., Walton M., Mezger J. A., Springer S. A., Shield D., Altice F. L. Initiation, adherence, and retention in a randomized controlled trial of directly administered antiretroviral therapy. *AIDS Behav* 2008; 12: 284–93.
  103. Hauser P., Khosla J., Aurora H., Laurin J., Kling M. A., Hill J., et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002;.7: 942–7.
  104. Dieperink E., Ho S. B., Thuras P., Willenbring M. L. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2003; 44: 104–12.
  105. Loftis J.M., Socherman R. E., Howell C. D., Whitehead A. J., Hill J. A., Dominitz J. A., Hauser P. Association of interferon-alpha-induced depression and improved treatment response in patients with hepatitis C. *Neurosci Lett* 2004; 365: 87–91.
  106. Schaefer M., Schmidt F., Horn M., Schmid-Wendtner M. H., Volkenandt M. Depression during treatment with interferon alpha. *Psychosomatics* 2004; 45:176.
  107. Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R., Smith C., Marinos G., Gonçalves F. L. Jr., et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.

108. 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; 68: 68–80.
109. Martín-Santos R., Díez-Quevedo C., Castellví P., Navinés R., Miquel M., Masnou H., et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 257–65.
110. Schaefer M., Schwaiger M., Garkisch A. S., Pich M., Hinzpeter A., Uebelhack R., et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 793–8.
111. Morasco B. J., Rifai M. A., Loftis J. M., Indest D. W., Moles J. K., Hauser P. A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *J Affect Disord* 2007; 103: 83–90.
112. Raison C. L., Woolwine B. J., Demetrashvili M. F., Borisov A. S., Weinreib R., Staab J., et al. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1163–74.
113. Hadziyannis S. J., Sette H. Jr, Morgan T. R., Balan V., Diago M., Marcellin P., et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–55.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

Abb. Abbildung

ALT Alaninaminotransferase

AST Aspartataminotransferase

CHC chronische Hepatitis – C Infektion

DOT direkt unter täglicher Aufsicht verabreichte Therapie mit PEG-IFN alpha-2a und Ribavirin

DNA Desoxyribonukleinsäure

γGT Gammaglutamyltranspeptidase

HCV Hepatitis C Virus

IVDA intravenöse Drogengebraucher

MMT Methadon-Maintenance-Therapie

PCR Polymerase-Kettenreaktion

RNA Ribonukleinsäure

RVR Rapid viral response

## **9. Curriculum vitae**

Michael Waizmann

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 10. Erklärung

„Ich, Michael Waizmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Modifizierte Therapiestrategien in der Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alpha-2a (PEG-IFN alpha-2a) (40 KD) und einer einmal täglichen Fixdosis von Ribavirin bei HCV-infizierten Drogenabhängigen unter Substitutionsbehandlung, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Leipzig, 01. März 2010

Michael Waizmann

## **11. Danksagung**

Mein besonderer Dank für die sehr gute Zusammenarbeit gilt dem Betreuer meiner Promotionsarbeit Herrn Professor Dr. med. R. Somasundaram. Er hat mir die Möglichkeit verschafft, diese Untersuchung zu bearbeiten und auszuwerten. Er gab mir bei der Bearbeitung des Themas wichtige gedankliche Anstöße. Ich danke Herrn Professor Somasundaram außerdem für die abschließende Durchsicht.

Desweiteren danke ich den Mitarbeitern des MEDCENTER Leipzig, insbesondere Frau Barbara Trantow und Frau Gabriele Kunath für die Unterstützung, dass ich diese Untersuchung auswerten und abschließen konnte.

Mein spezieller Dank gilt außerdem meiner Familie für die Hilfe und Geduld bei der Entstehung dieser Arbeit.