

Zusammenfassung

Einleitung: Die chronische Hepatitis C ist die häufigste Krankheit intravenös Drogenabhängiger. Die Nebenwirkungen der Interferontherapie ähneln sehr dem Opioidentzugssyndrom. In der vorliegenden prospektiven Studie wurde untersucht, ob eine Interferontherapie die Entzugsbehandlung stört. **Patienten und Methode:** Die Patienten mussten die ICD-10-Kriterien für Opioidabhängigkeit erfüllen und HCV-RNA-positiv sein. Insgesamt wurden konsekutiv 50 Patienten in die Studie aufgenommen. Während der Entzugsbehandlung wurde mit einer Interferonbehandlung (vor Oktober 1998) oder eine Kombinationsbehandlung aus Interferon und Ribavirin (ab November 1998) begonnen. **Ergebnis:** 64% beendeten trotz Interferonbehandlung die Entzugsbehandlung regulär. Sechs Monate nach HCV-Therapieende hatten mehr Patienten, die die Entzugsbehandlung regulär beendeten, das HCV verloren als die, die die Entzugsbehandlung vorzeitig abgebrochen hatten. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht signifikant. **Schlussfolgerung:** HCV-infizierte Drogenabhängige können erfolgreich mit Interferon und Ribavirin behandelt werden. Die Interferonbehandlung führt nicht zu vermehrten Abbrüchen der Entzugsbehandlung.

Schlüsselwörter

Intravenös Drogenabhängige · Opioidabhängigkeit · Entzugsbehandlung · Hepatitis C

Abstract

Background: Chronic hepatitis C Virus (HCV) infection is the most common disease among intravenous drug users (IDU). Side effects of interferon alfa are similar to withdrawal symptoms. The aim of this prospective study was to investigate whether opiate-dependent IDUs with chronic hepatitis C virus can complete the detoxification treatment successfully, although they were treated with interferon alfa. **Patients and method:** In order to be eligible for the study IDUs meeting ICD-10 diagnosis of opioid dependency had to be HCV RNA positive by polymerase chain reaction. Subsequently 50 in-patients were enrolled, and during detoxification treatment HCV treatment with interferon alfa-2a (till 1998) or a combined regimen consisting of interferon alfa-2a and ribavirin (begun in 1998) was started. **Results:** 64% of the IDUs treated with interferon alfa completed detoxification treatment. Sustained response rates (loss of HCV-RNA six months after end of interferon therapy) were not significantly different for patients who had left or completed detoxification treatment. **Conclusions:** HCV infected drug addicts can be treated successfully with interferon alfa-2a and ribavirin if they are closely supervised by physicians specialized in both hepatology and addiction medicine. HCV therapy does not disturb detoxification treatment.

Key words

Intravenous Drug User · Opioid Dependency · Detoxification Treatment · Hepatitis C

Institutsangaben

Medizinische Klinik 3, Schwerpunkt Suchtmedizin, Krankenhaus München Schwabing

Korrespondenzadresse

Markus Backmund · Krankenhaus München Schwabing, Med. Klinik 3, Schwerpunkt Suchtmedizin · Kölner Platz 1 · 80804 München

Bibliografie

Suchttherapie Supplement 2002; 3: S67–S71 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1439-9903

Nachdem Ende der 80er Jahre das Hepatitis-C-Virus (HCV), der hauptsächliche Erreger der so genannten Non-A-Non-B-Hepatitis oder Posttransfusionshepatitis, gefunden worden war [1], wurden intravenös Drogenabhängige (IVDA) bald als größte Risikogruppe für Neuinfektionen erkannt. Je nach Land und Gegend wurden Prävalenzen von Antikörpern gegen HCV unter IVDA von 36% bis zu 95% gefunden [2–9]. Sowohl in den USA, in denen 4 Millionen Menschen mit HCV chronisch infiziert sind [10], als auch in Deutschland stellen die intravenös Drogenabhängigen (IVDA) die größte Gruppe dar [11].

Das HCV kann sich unter anderem deswegen so gut weiterverbreiten, weil der Infizierte die Infektion häufig gar nicht bemerkt: Nach einer Inkubationszeit von 2 bis 26 Wochen treten – anders als meist bei einer akuten Hepatitis A – nur selten die typischen Symptome Ikterus, dunkler Urin, heller Stuhlgang etc. auf. Zweitens verläuft die Hepatitis C bis zu 80% chronisch [12, 13]. Bei 15% bis 30% treten nach 20 bis 30 Jahren eine Leberzirrhose [13–15] und in der Folge eine Dekompensation der Leber, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) und Todesfälle auf [16, 17]. Gezeigt werden konnte, dass eine Interferontherapie einen unabhängigen Prädiktor für ein längeres Überleben und das Nicht-Auftreten einer Leberdekomensation und eines HCC darstellt [17, 18].

Trotz der geschilderten Tatsachen, dass IVDA die größte Risikogruppe bilden, die chronische Hepatitis C zu schweren Krankheitsbildern führen kann und eine Interferontherapie manchmal heilen, zumindest aber die Schwere des Verlaufs lindern kann, wurde sowohl in den USA als auch in Europa empfohlen, Drogenabhängige, die eine chronische Hepatitis C haben, nicht zu behandeln bzw. erst dann, wenn sie nachweislich sechs Monate drogenfrei gelebt haben [19–21]. Diese Empfehlungen wurden von Hepatologen und Gastroenterologen ohne Suchtmediziner formuliert. Als Gründe für den Ausschluss der IVDA von der HCV-Therapie wurden angegeben, dass IVDA unzuverlässig und inkompliant seien, häufig depressiv seien und daher das Risiko der bekannten Interferon-Nebenwirkung „Depression“ hoch einzuschätzen und gefährlich sei und eine Reinfektion wahrscheinlich sei.

Diese Vermutungen sind allerdings nicht vorher geprüft worden. Würde die Suchtmedizin die Empfehlungen akzeptieren, würde einer großen Anzahl von Menschen aufgrund bloßer Vermutungen eine effektive medizinische Behandlung vorenthalten werden.

Wir haben uns daher entschlossen, IVDA, die freiwillig zur stationären qualifizierten Entzugsbehandlung kommen, hinsichtlich einer möglichen Hepatitis zu untersuchen und ihnen gegebenenfalls eine Therapie bereits während der Entzugsbehandlung anzubieten.

In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, ob durch die Interferontherapie die Patienten häufiger vorzeitig die qualifizierte Entzugsbehandlung abbrechen. Inwieweit eine HCV-Therapie bei Drogenabhängigen erfolgreich verläuft, wurde an anderer Stelle bereits publiziert [22].

Behandlung und Setting der Drogenentzugsstation

Seit 1991 werden routinemäßig alle IVDA, die zur Entzugsbehandlung aufgenommen werden, auf das Vorliegen einer Hepatitis A, B oder C untersucht. Dem ersten Screening-Test für Hepatitis C [23] folgten sehr sensitive und spezifische HCV-Antikörper-Tests (HCV-AK-Tests) der zweiten und dritten Generation. Heute lässt sich durch eine Polymerasenkettenreaktion (PCR) die Erbsubstanz des HCV (HCV-RNA) direkt nachweisen und quantifizieren. Auch können nach Simmonds verschiedene Genotypen unterschieden werden [24]. Bei Anti-HCV-Positivität wird automatisch HCV-RNA qualitativ und quantitativ bestimmt. Zusätzlich wird nach Autoimmunantikörpern gesucht. Das laborchemische Prozedere zeigt Tab. 1. Da viele Patienten vor Blutentnahmen Angst haben oder aber auch Blutentnahmen aufgrund der Venenverhältnisse schwierig sind, füllen wir in Absprache mit den Patienten entsprechend den Bedürfnissen des Labors 2–3 Blutröhrchen mehr, um diese für die konsekutiven Untersuchungen bei Positivität z. B. von Anti-HCV bereit zu haben. Ein Überblick über die Diagnostik bei Hepatitis-C-Verdacht findet sich bei Sarrazin und Zeusel [25]. Das Labor verwirft das Blut, falls keine weiteren Untersuchungen notwendig sind, bzw. leitet bei positiver Hepatitis-C-Serologie sofort HCV-RNA, Autoimmundiagnostik etc. (Tab. 1) ein. Analog wird die Diagnostik erweitert, wenn sich aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und Routinelabor (Tab. 1) Hinweise für eine zusätzliche somatische Erkrankung bzw. Folgeerkrankung der Sucht ergeben. Entsprechend dem Konzept der qualifizierten Entzugsbehandlung wird das Entzugssyndrom medikamentös gelindert. Dabei wird vorzugsweise Methadon oder Levomethadon eingesetzt, bei Benzodiazepinabhängigkeit und Krampfanfallgefahr zusätzlich Diazepam und Carbamazepin, bei Alkoholabhängigkeit zusätzlich Clomethiazol [26, 27]. Durch die Medikamente wird es ermöglicht, dass alle Patientinnen und Patienten bereits am ersten Tag in die bestehende Therapiegruppe integriert werden und sie am fest strukturierten Tagesablauf teilnehmen können [27, 28]. Dieser beinhaltet 2 Gruppensitzungen und eine Einzelsitzung pro Tag. Einmal wöchentlich werden in einer Informationsgruppe, die vom Arzt gehalten wird, die folgenden Themen behandelt: Wie vermeide ich eine Überdosis?, Wie leiste ich Erste Hilfe?, Wie schütze ich mich vor den Infektionskrankheiten HIV und Hepatitis? Speziell werden die Patienten darauf hingewiesen, dass nicht nur das Tauschen von Spritzen und Nadeln, sondern auch das gemeinsame Benutzen von Filtern und „Spülflüssigkeit“ zur Infektion führen kann.

Patienten

Ab November 1997 wurden alle Patienten auf Anti-HCV und HCV-RNA getestet. Zusätzlich wurden Viruslast und Genotyp bestimmt. Die Leber wurde nicht histologisch untersucht. Nur HCV-RNA-positive Patienten, die freiwillig zur stationären qualifizierten Entzugsbehandlung gekommen sind, einer 12- bzw. 24-monatigen Behandlung zustimmten und bei denen eine Abhängigkeit von Opioiden (ICD-10: F11.2) oder eine Abhängigkeit von Opioiden mit zusätzlicher Abhängigkeit von Alkohol (ICD-10: F10.2), Benzodiazepinen (F13.2) oder Kokain (F14.2) diagnostiziert worden ist, wurden in die Studie aufgenommen. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, unsichere Kontrazeption, schwere Depression und Seropositivität für HI-Virus. Insgesamt wurden 50 Patienten in die Studie aufgenommen.

Tab. 1 Blutentnahme am 1. Tag mit folgendem Labor

Großes Blutbild
Kreatinin
Kreatinkinase
GOT
GPT
Gamma-GT
GLDH
AP
Bilirubin
Eisen
Ferritin
p-Amylase
Natrium
Chlorid
Kalium
Albumin
Quick
PTT
TSH
Hepatitis-Serologie
- Anti-HAV-IGA
- Anti-HBs
- HBs-Antigen
- Anti-HBc
- HBe
- Anti-HBe
- Anti-HCV
falls Anti-HAV positiv
- Anti-HAV IgM
falls V.a. Hepatitis B und D
- HBV-DNA und
- HDV-
falls Anti-HCV positiv
- HCV RNA qualitativ
- HCV-RNA quantitativ
- Genotypisierung
alpha-Fetoprotein
Autoimmundiagnostik:
- ANA
- AMA
- SMA
- LKM
- MAK
- TRAK
- TPO

HCV-Therapie

Zwei Wochen vor Entlassung wurde mit der ersten Interferoninjektion begonnen. Insgesamt wurden stationär bei regulärer Entlassung 6 Interferonspritzen (3 x pro Woche) verabreicht, wobei die letzten zwei von den Patienten unter Supervision selbst injiziert wurden. Die Therapie wurde jeweils dem neuesten Standard angepasst. Patienten, die vor Oktober 1998 in die Studie aufgenommen worden sind, erhielten 3 x 6 Millionen Einheiten Interferon alfa-2a für drei Monate, dann 3 x 3 Millionen Einheiten, ab November 1998 wurde zusätzlich Ribavirin 1000 bis 1200 mg gegeben. Die Patienten wurden über den gesamten Studienzeitraum von den drei gleichen in Suchtmedizin und Hepatologie erfahrenen Ärzt(inn)en betreut.

Statistische Auswertung

Aufgrund der geringen Fallzahl von 50 wurden lediglich die Häufigkeiten beschrieben und Kreuztabellen eingesetzt. Zielkriterium war die „erfolgreiche“ Beendigung der Entzugsbehandlung und ob bei den Patienten, die erfolgreich die Entzugsbehandlung beendeten, auch die HCV-Therapie erfolgreicher war (HCV-RNA-negativ 24 Wochen nach Beendigung der HCV-Therapie) gegenüber denen, die die Entzugsbehandlung abgebrochen haben.

Ergebnisse

Zwischen August 1997 und Dezember 1998 wurden 266 Drogenabhängige zur qualifizierten Entzugsbehandlung aufgenommen, die die ICD-10 Kriterien einer Opioidabhängigkeit (F11.2) erfüllten. 20 lehnten eine Blutentnahme ab. Bei 161 (65%) wurden Antikörper gegen HCV entdeckt. Bei 106 Patienten wurde das HCV nachgewiesen, 6 waren zusätzlich HIV-positiv. Entsprechend den Einschlusskriterien [22] wurde 100 Patienten die HCV-Therapie angeboten, die Hälfte von ihnen willigte ein (Abb. 1). Durchschnittlich waren die Patienten 32,5 Jahre alt (19–48 Jahre). 17 Frauen und 33 Männer nahmen an der Studie teil. 34 Patienten waren schon einmal stationär zur Entzugsbehandlung aufgenommen worden. Der Durchschnittswert der Alanin-Aminotransferase betrug 68,4 U/l. Bei 23 Patienten wurde der Genotyp 3a oder 2, bei 27 der Genotyp 1a oder 1b festgestellt. 34 Patienten waren vor Oktober 1998 aufgenommen worden und erhielten die Monotherapie, 16 erhielten die Kombinationsbehandlung. Die Entzugsbehandlung dauerte durchschnittlich 28 Tage, wobei 11 Patienten kürzer als 14 Tage stationär behandelt worden sind und 9 Patienten länger als 40 Tage. 32 Patienten (64%) beendeten die qualifizierte Entzugsbehandlung regulär. Unabhängig davon, ob die Patienten die Entzugsbehandlung regulär beendeten, konnte bei 18 Patienten (36%) sechs Monate nach HCV-Therapieende kein Virus mehr nachgewiesen werden (HCV-RNA-negativ = sustained response). Acht der Patienten mit erfolgreicher HCV-Therapie hatten die Entzugsbehandlung vorzeitig abgebrochen, zehn beendeten sie regulär (Tab. 2). Es wurden also durchaus auch Patienten, die die Entzugsbehandlung vorzeitig abgebrochen haben, erfolgreich hinsichtlich der Hepatitis C behandelt. Dass Drogenabhängige eine lang dauernde Hepatitis-C-Behandlung zuverlässig durchhalten und ebenso erfolgreich wie Nicht-Drogenabhängige behandelt werden können, wurde bereits an anderer Stelle beschrieben [22].

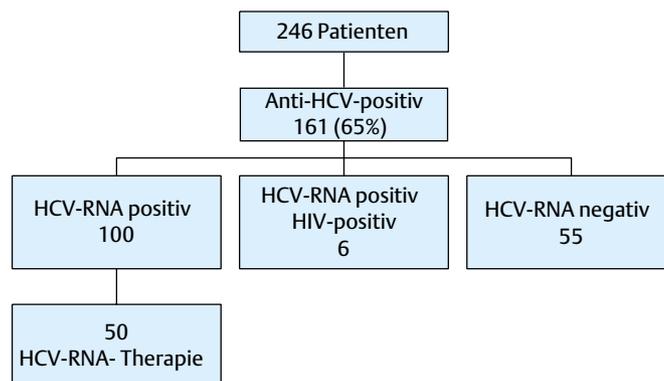


Abb. 1 Studieneinschlussverfahren: Von 266 zur qualifizierten Entzugsbehandlung aufgenommenen Patienten lehnten 20 eine Blutentnahme ab.

Tab. 2 Ergebnisse HCV-Therapie während Entzugsbehandlung

Durchschnittsalter	32,5 Jahre
Geschlecht	
Frauen	17/50 (34%)
Männer	33/50 (66%)
Genotyp	
Genotyp 2, 3	23/50 (46%)
Genotyp 1a, 1b	27/50 (54%)
Viruslast	
< 300 000 Kopien/ml	24/50 (48%)
> 300 000 Kopien/ml	26/50 (52%)
Reguläre Beendigung der Entzugsbehandlung	32/50 (64%)
am HCV-Therapieende HCV-RNA negativ	10/22 (31%)
am HCV-Therapieende HCV-RNA positiv	22/32 (69%)
HCV-RNA negativ nach HCV-Therapieende	18/50 (36%)
vorzeitig Entzugsbehandlung beendet	08/18 (44%)
regulär Entzugsbehandlung beendet	10/18 (56%)
Beschäftigungssituation	
arbeitslos	41/50 (82%)
Arbeitsplatz	09/50 (18%)
Ausbildung	
maximal 9 Jahre	16/50 (32%)
qualifizierter Hauptschulabschluss	14/50 (28%)
mittlere Reife, Abitur	20/50 (40%)

Diskussion

Die größte Risikogruppe der chronischen Hepatitis C, die Drogenabhängigen, müssten entsprechend den Empfehlungen der EASL [19] von der immer effektiver werdenden Hepatitis-C-Behandlung ausgeschlossen werden, es sei denn, sie würden sechs bzw. zwölf Monate drogenfrei leben. Dass dies erst einmal nur eine kleinere Gruppe von weniger als 20% der Drogenpatienten nach einer Entzugsbehandlung schafft, wurde mehrfach beschrieben [22, 29, 30]. Als Hauptgrund für den Ausschluss der Drogenabhängigen von der HCV-Therapie wird von den Hepatologen die schlechte Compliance aufgeführt. Einige Studien scheinen auf eine schlechtere Compliance der IVDA im Vergleich zu Nichtdrogenabhängigen hinzuweisen [31, 32], andere allerdings wiederum nicht [33, 34]. Schließlich konnte gezeigt werden, dass Drogenabhängige hinsichtlich einer HCV-Therapie compliant sind und genauso erfolgreich behandelt werden können wie Nichtdrogenabhängige, wenn sie von Ärzten betreut werden, die sich sowohl mit Suchtmedizin als auch mit Hepatitis C auskennen [22]. Nach einer ausführlichen Diskussion darüber, warum Drogenabhängige eventuell nicht behandelt werden sollten, kommen verschiedene Autoren [35, 36] zu dem Schluss, dass die Behandlung den IVDA angeboten werden müsse. Da die Interferontherapie Nebenwirkungen hervorruft, die den Symptomen des Opioidentzugssyndroms sehr ähnlich sind, sollte in der vorliegenden Arbeit überprüft werden, ob die Interferontherapie zu vermehrten Entzugsbehandlungsabbrüchen führt. Es stellte sich heraus, dass mit 64% sogar mehr Patienten, die mit Interferon behandelt worden sind, auch die Entzugsbehandlung abgeschlossen haben im Vergleich zur durchschnittlichen Beendigung der qualifizierten Entzugsbehandlung von 44% [27]. Dies könnte durch den höheren Bildungsstand von allein 40% mit mittlerer Reife und Abitur gegenüber 31% [27] beeinflusst sein.

Möglicherweise sind aber auch die Patienten, die eine körperliche Krankheit behandeln lassen, besonders motiviert.

Schlussfolgerungen

Drogenabhängigen sollte eine HCV-Therapie ermöglicht werden. Die Behandlung kann z. B. während der Entzugsbehandlung stationär begonnen werden, ohne zu einer erhöhten Abbruchrate der Entzugsbehandlung zu führen. Die HCV-Therapie bei Drogenabhängigen kann ebenso erfolgreich verlaufen wie bei Nichtdrogenabhängigen.

Literatur

- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a c-DNA derived from a blood born non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–362
- Kelen GD, Green GB, Purcell RH, Chan DW, Qaqish BF, Siverstosn KT, Quinn TC. Hepatitis B and hepatitis C in emergency department patients. *N Engl J Med* 1992; 326: 1399–1404
- Patti AM, Santi AL, Pompa MG, Giustini C, Vescia N, Mastroeni I, Fara GM. Viral hepatitis and drugs: a continuing problem. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 135–139
- Crofts N, Hooper JL, Bowden DS, Breschkin AM, Milner R, Locarnini SA. Hepatitis C virus infection among a cohort of Victorian injecting drug users. *Med J Aust* 1993; 159: 237–241
- Coppola RC, Masia G, di Martino ML, Carboni G, Muggianu E, Piro R, Manconi PE. Sexual behaviour and multiple infections in drug abusers. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 429–435
- Diamantis I, Bassetti S, Erb P, Ladewig D, Gyr K, Battgay M. High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infections in intravenous drug addicts. *J Hepatol* 1997; 26: 794–797
- Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER, Thomas DL, Nelson KE, Vlahov D. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injecting drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: 115–195 (Suppl 1)
- Gombas W, Fischer G, Jagsch R, Eder H, Okamoto I, Schindler S, Müller C, Ference P. Prevalence and distribution of Hepatitis C subtypes in patients with opioid dependence. *Eur Add Res* 2000; 6: 198–204
- Backmund M, Meyer K, von Zielonka M. Prävalenzdaten zu Hepatitis B und C bei Drogenabhängigen in München. *Suchtmed* 2001; 3: 21–24
- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556–562
- Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med* 1999; 107: 2S–9S (6B)
- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899–1905
- DiBisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991; 14: 969–974
- Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463–1466
- Seef LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 21S–28S
- Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, Realdi G. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 273–281
- Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, Poupon R. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 1435–1440
- Nishigucchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357: 196–197
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956–961
- NIH-Management of hepatitis C. Vol. 15, no. 3 of NIH consensus statement. Bethesda, Md.: National Institutes of Health 1997

- ²¹ Morb Mortal Wkly Rep. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. 1998; 47: 1–39
- ²² Backmund M, Meyer K, von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of Hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 2001; 34: 188–193
- ²³ Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GT, Redeker AG, Purcelli RH, Miamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonno F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Schuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362–364
- ²⁴ Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21: 570–583
- ²⁵ Sarrazin U, Zeuzem S. Diagnostik der Hepatitis C. *Suchtmed* 2001; 3: 143–146
- ²⁶ Backmund M. Suchttherapie. Landsberg/Lech: ecomed-verlag 1999
- ²⁷ Backmund M, Meyer K, Eichenlaub D, Schütz CG. Predictors for completing an inpatient detoxification program among intravenous heroin users, methadone substituted and codeine substituted patients. *Drug Alcohol Depend* 2001; 64: 173–180
- ²⁸ Backmund M, Eichenlaub D, Soyka M. Das Bundesmodellprojekt „Qualifizierte Entzugsbehandlung Drogenabhängiger“ an einem Krankenhaus der Maximalversorgung: Konzept, Inanspruchnahme und klinische Ergebnisse. *Gesundheitswesen* 1998; 60: 552–557
- ²⁹ Broers B, Giner F, Dumont P, Mino A. Inpatient opiate detoxification in Geneva: follow-up at 1 and 6 months. *Drug Alcohol Depend* 2000; 58: 85–92
- ³⁰ Albanese AP, Gervitz C, Oppenheim B, Field JM, Abels I, Eustace JC. Outcome and six month follow up of patients after Ultra Rapid Opiate Detoxification (UROD). *J Addict Dis* 2000; 19: 11–28
- ³¹ Broers B, Morabia A, Hirschel B. A cohort study of drug users' compliance with zidovudine treatment. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1121–1127
- ³² Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. *AIDS* 2000; 14: 151–155
- ³³ Harrison K, Vlahov D, Jones K, Charron K, Clements ML. Medical eligibility, comprehension of the consent process, and retention of injection drug users recruited for an HIV vaccine trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 10: 386–390
- ³⁴ Gourevitch MN, Wassermann W, Panero MS, Selwyn PA. Successful adherence to observed prophylaxis and treatment of tuberculosis among drug users in a methadone program. *J Addict Dis* 1996; 15: 93–104
- ³⁵ Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, Kral AH, Ciccarone DH, Moore LD, Lo B. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 2001; 345: 211–214
- ³⁶ Davis GL, Rodrigue JR. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N Engl J Med* 2001; 345: 215–217