

Korttids hepatitt C-behandling av heroinavhengige pasienter

Sammendrag

Bakgrunn. 24 ukers kombinasjonsbehandling med ribavirin og peginterferon gjør 80 % av hepatitt C-smittede pasienter med genotypene 2 og 3 varig virusfrie. Heroinavhengige pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) har i liten grad fått adgang til behandling pga. antatt manglende samarbeidsevne. Korttidsbehandling over 14 uker har for andre pasientgrupper vist lovende resultat. Hensikten med studien var å undersøke gjennomførbarhet, effekt og bivirkninger av korttidsbehandling hos en gruppe LAR-pasienter med hepatitt C genotype 3.

Materiale og metode. Åtte LAR-pasienter med hepatitt C genotype 3 ble behandlet med ukentlige injeksjoner av peginterferon 180 µg og ribavirin tabletter 800 mg daglig i 14 uker. Injeksjonene ble gitt av sykepleier og oppfølgingen var tett, med ukentlig oppmøte, telefon og SMS.

Resultater. Samtlige var virusfrie etter to til fire uker. Sju fullførte behandlingen og alle var virusfrie etter 14 uker (88 %). Seks var varig virusfrie ved oppfølging seks måneder etter avsluttet behandling (75 %), den sjuende ønsket ikke å få tatt prøve. Bivirkningene var moderate og lot seg håndtere med dosejustering og støttesamtaler uten tilleggsmedikasjon. Rusmestringen var god, uten tilbakefall til injeksjonsbruk.

Fortolkning. LAR-behandling kan kombineres med hepatitt C-behandling. Forutsatt tett og tverrfaglig oppfølging kan 14 ukers behandling være tilstrekkelig for denne pasientgruppen (ClinicalTrials.gov NCT00147784).

> Se også side 1623

Øistein Kristensen

oistein.kristensen@sshf.no
Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling

Anders Sundøy

Infeksjonsmedisinsk seksjon

Karin Skeie

John-Kåre Vederhus

Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling

Ingebjørg Øye

Anne Opsal

Infeksjonsmedisinsk seksjon

Ole Rysstad

Medisinsk avdeling

Frode Gallefoss

Lungeseksjonen

Sørlandet sykehus

4604 Kristiansand

I tidligere studier og klinisk praksis er pasienter med pågående misbruk eller substitusjonsbehandling med sterke analgetika blitt ekskludert fra hepatitt C-behandling, selv om de utgjør den største gruppen med lidelsen. Vurderingen har vært at disse pasientene pga. bivirkninger, komorbiditet, ustabilitet og antatte samarbeidsproblemer ikke ville klare å gjennomføre behandlingen. Alkohol- og stoffmisbruk har vært ansett som en absolutt kontraindikasjon (1, 2). Kronisk viral hepatitt C (HCV) er i dag en viktig årsak til morbiditet, mortalitet og til levertransplantasjoner (3). Prevalensen i Norge er usikker, men ca 0,7 % er angitt i Oslo. Estimert for Norge er at rundt 25 000–30 000 kan være smittet, flere uten å være klar over det (4). I en prevalensstudie fra 1999–2001 blant sprøytenarkomane pasienter i Vest-Agder, fant man ved screening at 96 % hadde HCV-antistoff (48 av 50) og i 2004 90 % (162 av 180) (5). Prevalensen blant tilsvarende gruppe i Oslo viste 81 % HCV-antistoff (6).

Anslagsvis 20 % av HCV-smittede spon-tanhelbredes innen ett år. De resterende får kronisk infeksjon, hvorav opptil 25 % forblir asymptomatiske. Det er anslått at nærmere 30 % av pasienter med kronisk hepatitt C utvikler cirrhose innen 20 år. Årlig utvikler 1–4 % av pasienter med cirrhose hepatocellulær cancer (7). En ubehandlet kronisk HCV-infeksjon ender med andre ord ikke sjelden i en alvorlig leversvikt med dødelig utgang.

Det er utviklet en lovende behandling med peginterferon og ribavirin som kan gjøre pasientene virusfrie. Prognosen er spesielt god dersom virusgenotypen er type 2 eller 3.

HCV-genotype 2 og 3 behandles vanligvis over 24 uker, mens behandlingen av genotype 1 og 4–6 er betydelig vanskeligere og langvarig, samtidig som prognosen ikke er like god.

Behandlingen kan være beheftet med bivirkninger, som reduserer etterlevelse. Flere prosjekter har forsøkt kortere behandlingstid for genotype 2 og 3; kun 10–16 uker. Resultatene så langt ser lovende ut mht. virusrespons (8–12). Med kortere behandlingstid blir det større sannsynlighet for at LAR-pasienter, skal kunne nyttiggjøre seg og gjennomføre HCV-behandlingsopplegget. Dessuten vil kortere behandlingstid være samfunnsbesparende. Standardbehandling over 24 uker koster ca. 100 000 kr (13).

Hensikten med studien var å vurdere gjennomførbarhet, effekt og bivirkninger av korttidsbehandling hos en liten gruppe LAR-pasienter.

Materiale og metode

Studiedesignen var en prospektiv intervensjonsstudie uten kontrollgruppe. Gjennomførbarhet av behandlingen ble målt ved etterlevelse og retensjon i behandling. Etterlevelse ble definert som behandling med minst 80 % av de ukentlige injeksjons- og tablettedoser. Retensjon angir hvor stor andel som fullførte hele behandlingstiden. Sekundærmålet var effekt målt som andel pasienter med ikke påvisbart HCV-RNA 24 uker etter avsluttet medikamentell behandling (varig virusrespons). Andre endepunkter var registrering av somatiske og psykologiske bivirkninger, samt rusmestring målt med selvevaluering og blod- og urinprøver.

Hovedbudskap

- Hepatitt C-virusinfeksjon er en hyppig forekommende og alvorlig komplikasjon til intravenøst stoffmisbruk
- Flere HCV-RNA-positive LAR-pasienter bør tilbys utredning og hepatitt C-behandling med peginterferon og ribavirin
- Tverrfaglig team bør inneha infeksjonsmedisinsk, psykiatrisk og rusfaglig kompetanse
- Korttidsbehandling kan være tilstrekkelig for HCV-RNA-positive pasienter med genotype 3

Tabell 1 Bakgrunnskaraktistikk for åtte opiatavhengige pasienter i LAR-behandling behandlet for hepatitt C genotype 3. Gjennomsnitt dersom ikke annet er angitt

Karakteristika	Spredning	
Kjønn, mann, antall	6	-
Alder, år	36	32-40
Bruk av opiater, år	18	8-22
Intravenøs bruk, år	18	8-22
<i>I LAR-behandling</i>		
Tid i LAR, måneder	24	6-48
Metadon, antall personer	2	
Dose metadon, mg	120	60-180
Buprenorfin, antall personer	6	
Dose buprenorfin, mg	20	16-24

Utvalg

Utvalget besto av heroinavhengige LAR-pasienter med individuell plan og ansvarsgruppe som kom til poliklinisk behandling ved Sørlandet Sykehus. Inklusjons- og behandlingsperioden var november 2005-juli 2007. Inklusjonskriteriene var: HCV-RNA-positiv

med genotype 2 eller 3 (bestemt ved Folkehelseinstituttet), normale eller forhøyde transaminaseverdier, 25-50 års alder og stabilisert i forhold til rusbruk siste halvår (negative urinprøver med henblikk på opiater, ikke brukt sprøyter). Eksklusjonskriteriene var ukompensert cirrhose, graviditet, symptomatisk hjertesykdom, ukontrollert diabetes mellitus (HbA_{1C} > 10%), alvorlig lungelidelse (FEV₁ < 40%), malign sykdom, annen leversykdom, autoimmun sykdom, tyreoidesykdom, epilepsi, samtidig infeksjon med hepatitt A, B eller hiv, Hgb < 12 g/100 ml for menn, < 11 g/100 ml for kvinner, leukocytter < 3,0 (10⁹), nøtroytfile granulocytter < 1,5 (10⁹), trombocytter < 80 (10⁹), alvorlig psykisk lidelse, MADRS depresjonsskår > 20.

Prosedyre

Poliklinikkene ved Infeksjonsmedisinsk avdeling og Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling, Sørlandet sykehus deltok i studien med sykepleiere, infeksjonsmedisiner og psykiater.

Intervensjonen besto av peginterferon (Pegasys) 180 µg administrert av sykepleier subkutant en gang ukentlig og ribavirin

(Copegus) 800 mg per os daglig og utlevert i ukedose. Medikamentforbruk ble bekreftet med resttablettelling.

Behandlingsperioden ble satt til 14 uker for pasienter med rask virusrespons (rapid virus response), definert som ikke påvisbar HCV-RNA (COBAS AmpliScreen HCV Test, versjon 2.0, deteksjonsgrense 33,3 IU/ml) i uke 4. Pasienter uten rask respons skulle få 24 ukers behandling. Varig virusrespons, definert som ikke påvisbar HCV-RNA 24 uker etter avsluttet behandling, ble vurdert ved oppfølging.

Metadon/buprenorfin skulle gis i uforandret dose gjennom studien. Tilleggsmedikasjon, som ble akseptert uten at personen måtte gå ut av studien, innbefattet: alimemazin eller trimipramin for søvnproblemer; citalopram eller sertralin ev. venlafaksin depotkapsler ved depresjon; og ved smertetilstander paracetamol, ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler eller ved sterke smerter metadon- eller buprenorfin tabletter.

Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ble brukt for skåring av depresjon (14) og Symptom Check List (SCL-90-R) for selvrappotering av psykiske symptomer og problemer siste sju dager (15). Visuelt analog skala (VAS) med skala fra 0-10 ble brukt for selvrappotert rusmiddelbruk. Urinprøver ble analysert ukentlig (væskrokromatografi/massespektrometri) for opiater, benzodiazepiner, amfetamin og cannabis. Bivirkninger ble registrert hver uke og rangert i tre kategorier: alvorlig (død, sykehusinnleggelse), moderat (redusert daglig aktivitet) og mild (registrert uten påvirkning av daglig aktivitet)

Statistikk og analyse

Deskriptiv statistikk ble gjort i SPSS versjon 15.0. Signifikanstester ble ikke gjort siden antallet var lavt. Undersøkelsen var godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk i Sør-Norge (S-05234), Statens legemiddelverk (EUDRACT nr. 2005-07-25), Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (nr. 200501198) og registrert i ClinicalTrials.gov. (NCT00147784). Utgiftene til undersøkelsen ble dekket av Sørlandet Sykehus.

Resultater

177 LAR-pasienter ble screenet for HCV-antistoff, og 160 (90%) var HCV-positiv. Kun 40 hadde vært stabilt rusfrie siste halvår. Disse ble kontaktet og tilbudt utredning og behandling. 25 pasienter undertegnet samtykkeerklæringsskjema. Av disse viste det seg at 18 hadde påvisbart HCV-RNA og av disse igjen hadde ni riktig genotype: genotype 3. Tre ble ekskludert (akutt mani, alvorlig lungelidelse og en trakk seg). Dermed ble seks pasienter inkludert. Ytterligere to pasienter med riktig genotype ble overført fra nabofylket, slik at i alt åtte pasienter ble inkludert (tab 1).

Sju av åtte pasienter fullførte behandling

Tabell 2 Laboratorie- og behandlingskaraktistikk (n/median) under behandling med peginterferon og ribaverin av åtte opiatavhengige pasienter i LAR-behandling med hepatitt C genotype 3

Karakteristikk	Før	Behandling				Oppfølging
		Uke 2	Uke 4	Uke 8	Uke 14	
HCV-RNA-positiv	8	7	0	0	0	0
Tyrosin (T4), pmol/l	15,7	-	-	-	17,7	13,3
TSH, mU/l	1,3	-	-	-	0,9	2,3
ASAT, UI/l	81	35	38	36	35	30
ALAT, UI/l	106	34	33	30	21	20
GT, UI/l	87	40	40		38	22
Trombocytter, 10 ⁹ /l	254	133	77	55	131	214
Leukocytter, 10 ⁹ /l	7,1	4,0	2,7	2,7	2,7	6,7
Hemoglobin g/100 ml	14,4	14,3	12,2	11,9	11,2	15,2
Metadondose, gjennomsnitt, mg	120	120	120	120	120	120
Buprenorfindose, gjennomsnitt, mg	20	20	20	20	20	20
Uteglemt dose						
Peginterferon	-	0	0	0	0	-
Ribaverin	-	0	0	0	0	-
Redusert dose						
Peginterferon	-	0	0	2	0	-
Ribavirin	-	0	0	1	0	-
Bivirkninger						
Ingen	-	3	1	1	1	-
Psykisk sykdom	-	0	0	1	0	1
Unormale laboratedata	-	0	2	3	2	0
Alvorlighet av bivirkninger						
Milde	-	5	6	4	4	-
Moderate	-	0	0	2	2	-
Alvorlige	-	0	0	0	0	-

over 14 uker og oppfølging etter seks måneder. Spesielt den første måneden var det viktig å følge pasientene tett. To prosjektsykepleiere (20 % stilling) sørget for at pasientene kom til kontroller. Flere pasienter hadde ustrukturert atferd, glemte tidspunkter og avtaler, så mobiltelefon og SMS ble flittig benyttet. Pasientene ble oppsøkt og hentet med bil dersom de ikke møtte. Oppmøtet kom inn i en god rutine etter den første måneden. Ukentlig oppfølging viste 100 % etterlevelse mht. oppmøte og injeksjon og mer enn 95 % når det gjaldt inntak av perorale medikamenter.

Samtlige sju pasienter som gjennomførte 14 ukers behandling, var virusfrie allerede etter fire uker, én alt etter to uker, og var deretter virusfrie. En av pasientene ønsket ikke å avgi kontrollblodprøve ved studieslutt. Forutsetter vi at vedkommende har hatt tilbakefall, får vi en varig virusrespons på 86 %. Bruker vi intensjonsanalyse og tar hensyn til at en av åtte avbrøt behandlingen etter tre uker og at data mangler på en ved oppfølging, blir varig virusrespons 75 %.

Bivirkninger

De fleste pasienter hadde milde gastrointestinale bivirkninger (kvalme, dårlig matlyst, smaksforstyrrelser) pga. ribavirin. To fikk feber dagen etter peginterferoninjeksjonen de første to ukene og en fikk håravfall siste del av behandlingsforløpet. Dosereduksjon ble nødvendig for tre pasienter. Ribavirindosen ble halvert i uke 13 hos en pasient pga. kvalme/oppkast. Peginterferondosen ble pga. trombocytopeni ($< 50 \cdot 10^9$) og redusert mengde nøytrofile granulocytter ($< 0,75 \cdot 10^9$) halvert til $90 \mu\text{g}$ i uke 5–8 hos to pasienter og ytterligere redusert til 45 mg (trombocytter $< 40 \cdot 10^9$) i henholdsvis uke 9 og 11. Deretter fulgte $90 \mu\text{g}$ i påfølgende uke og normal dose

på $180 \mu\text{g}$ fra uke 11 og 13. Seks måneder etter fullført behandling var blodverdiene normalisert (tab 2).

Rusmestring bestemt med selvevaluering og urinprøver viste ingen tilbakefall til opiater, VAS-skår opiatbruk var null og alle urinprøver var opiatnegative. Når det gjaldt andre rusmidler fant man to tilfeller av cannabisbruk og to av benzodiazepinbruk (tab 3).

Seks av pasientene hadde ingen psykiske bivirkninger, bedømt med MADRS og SCL-90-R, som sikkert kunne tilskrives medikamentene. Pasienten som trakk seg fra studien etter tre uker, fikk en situasjonsbestemt depressiv reaksjon. To pasienter hadde en liten økning i MADRS-skår og delskåren for depresjon på SCL-90-R i løpet av observasjonstiden, mens en pasient ble depressiv tre uker etter fullført behandling. Bare en av disse hadde MADRS-skår over 20, som kvalifiserte til en klinisk depresjonsdiagnose. Ingen trengte antidepressiver eller spesifikk psykoterapi, og depresjonsskåren normaliserte seg senere i forløpet. Angst og irritabilitet er kjente bivirkninger, men ingen pasienter fikk økning i skårene (tab 3).

Diskusjon

Studien omfatter åtte pasienter, alle med genotype 3. Det begrensede utvalget må delvis tilskrives strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier. Dessuten virket fastlegens manglende anbefaling inn på pasientenes motivasjon. Dette gikk frem av utsagn fra de pasientene som ikke ønsket å delta. Lavt antall og seleksjon betyr at funnene må tolkes med varsomhet. Likevel viser resultatene fra denne pilotstudien samsvar med andre studier (16, 17) og indikerer at det ikke lenger er grunn til å ekskludere LAR-pasienter fra tilbud om livsviktig kombinert HCV-behandling. I tillegg viste studien at korttidsbe-

handling over 14 uker for LAR-pasienter med hepatitt C genotype 3 kan gi et tilnærmet like bra resultat i forhold til etterlevelse, retensjon i behandling og varig virusrespons som tradisjonell behandling over 24 uker. Krook og medarbeidere hadde en etterlevelse på 100 % og en varig virusresponsrate på 94 % blant sine LAR-pasienter med et tilsvarende opplegg (17). I studien til Mauss og medarbeidere droppet 22 % ut tidlig i forløpet, og man observerte en varig virusrespons på 48 % i metadongruppen (16). Begge benyttet 24 ukers behandling. Vår studie viste en etterlevelse på 100 % for oppmøte og injeksjoner, en retensjonsrate på 88 % og en varig virusrespons ved behandlingsintensjonsanalyse på 75 %.

Korttidsbehandling byr på åpenbare fordeler f.eks. i forhold til å beholde motivasjonen gjennom forløpet. Behandlingen er i utgangspunktet relativt kostbar og besparelsen i medikamentutgifter per pasient ved ti ukers kortere behandling utgjør ca. 24 000 kr.

Vi antar at suksessen i vår studie bunner i tett oppfølging under behandlingen, der vi mener at spesielt de fire første ukene er viktige. I denne perioden utgjorde kompetent personale og gode samarbeidsrutiner mellom de involverte avdelinger en forutsetning for at prosjektet var gjennomførbart. Influensaliknende bivirkninger mistolkes ofte av misbrukere som opiatabstinens som selvmediseres med det opiat vedkommende har for hånden. Vi mente at disse bivirkningene ikke skulle behandles med doseøkning av LAR-medikasjonen, men med informasjon og støtte. Ingen pasienter i vår studie trengte å justere metadon- eller buprenorfin-dosen, i motsetning til i Krook og medarbeideres studie (17). De trengte heller ikke antidepressiver.

I utgangspunktet burde alle HCV-RNA-

Tabell 3 Psykiske symptomer og rusing under behandling med peginterferon og ribavirin av åtte opiatavhengige pasienter i LAR-behandling med hepatitt C genotype 3. Selvrapporing er gitt som medianskår, spredning i parentes. Urintesting er vist som antall pasienter

Karakteristikk	Før oppstart	Behandling				Oppfølging 24 uker etter avsluttet behandling
		Uke 2	Uke 4	Uke 8	Uke 14	
<i>Selv-rapportert</i>						
Depresjonsskår (MADRS) ¹	7 [0–10]	9 [0–17]	11 [1–17]	10 [1–22]	11 [0–14]	6 [0–14]
Depresjonsskår (SCL-90-R) ²	0,54 [0–0,85]	0,31 [0–0,77]	0,38 [0–1,31]	0,15 [0–1,85]	0,23 [0–1,15]	0,38 [0–1,00]
Aggresjonsskår (SCL-90-R) ²	0,17 [0–0,67]	0,17 [0–0,33]	0,17 [0–0,67]	0,17 [0–0,17]	0,17 [0–0,17]	0,17 [0–0,67]
Global skår (SCL-90-R) ²	0,50 [0–1,33]	0,27 [0–0,57]	0,31 [0,07–0,78]	0,18 [0,08–1,03]	0,20 [0,14–1,00]	0,24 [0,06–0,91]
Rusbruk VAS-skår ³ [0–10]	0 [0–9]	0 [0–3]	0 [0–9]	1 [0–4]	0 [0–4]	0 [0–1]
<i>Urintesting</i>						
Ingen rusmidler påvist	7	6	6	5	5	6
Opiater	0	0	0	0	0	0
Benzodiazepiner	0	1	1	2	2	1
Cannabis	1	1	2	2	2	1
Amfetamin	0	0	0	0	0	0

¹ Montgomery Asberg Depression Rating Scale

² Symptom Check List Revised

³ Visuelt analog skala

positive LAR-pasienter som er motivert for behandling, få tilbud om utredning og ev. behandling. Studien vår viser at for hepatitt C genotype 3 fungerer behandlingen godt, forutsatt tett oppfølging. I Norge i dag får om lag 4 500 opiatavhengige pasienter vedlikeholdsbehandling med metadon eller buprenorfin. Av disse vil kanskje så mange som 2 700 være HCV-RNA-positive. Disse pasientene er allerede i et behandlingsopplegg. Dersom vi i Norge kunne klare å behandle 1 000, ville vi kunne forebygge 200–300 nye tilfeller av cirrhose og 8–10 tilfeller av levercancer. I dag screener man rutinemessig bare for HCV-antistoff. Dette er ikke nok for å sikre en diagnose av kronisk viral hepatitt C, og flere bør screenes for HCV-RNA, ettersom mange av disse pasientene kan behandles.

Oppgitte interessekonflikter: Anders Sundøy og Ole Rysstad har mottatt reisestøtte til kongress fra Roche. De øvrige forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Bell H, Dalgard O, Bjørø K et al. Behandling ved kronisk hepatitt C. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 926–8.
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2005; 345: 41–52.
- Deuffic-Burban S, Wong JB, Valleron AJ et al. Comparing the public health burden of chronic hepatitis C and HIV infection in France. J Hepatol 2004; 40: 319–26.
- Dalgard O, Jeansson S, Skaug K et al. Hepatitis C in the general adult population of Oslo: prevalence and clinical spectrum. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 864–70.
- Kristensen O, Espegren O, Asland R et al. Buprenorfin og metadon til opiatavhengige – en randomisert studie. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 148–51.
- Dalgard O, Egeland A, Ervik R et al. Risikofaktorer for hepatitt C-smitte blant sprøytenarkomane. Tidsskr Nor Lægeforen 2009; 129: 101–4.
- NIH Consensus Development Program. Management of Hepatitis C. <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>, (30.3.2009).
- Dalgard O, Bjørø K, Hellum KB et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. Hepatology 2004; 40: 1260–5.
- Ide T, Kumashiro R, Hino T et al. Short term and two-step interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low HCV RNA levels. Hepatol Res 2002; 22: 145–51.
- Nomura H, Tsuchiya Y, Maruyama T et al. The effects of a high dose, short course of interferon on hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 85–9.
- Lagging M, Langeland N, Pedersen et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon α -2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. Hepatology 2008; 47: 1837–45.
- Shiffman ML, Suter F, Bacon BR et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2007; 357: 124–34.
- Vik ISS, Skaug K, Dalgard O et al. Hepatitt C – et helseproblem også i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128: 563–6.
- Svanborg P, Asberg M. A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). J Affect Disord 2001; 64: 203–16.
- Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale, preliminary report. Psychol Bull 1973; 9: 13–28.
- Maus S, Berger F, Goelz J et al. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. Hepatology 2004; 40: 120–4.
- Krook AL, Stokka D, Heger B et al. Hepatitis C treatment of opioid dependants receiving maintenance treatment: results of a Norwegian pilot study. Eur Addict Res 2007; 13: 216–21.

Manuskriptet ble mottatt 6.3. 2008 og godkjent 16.4. 2009. Medisinsk redaktør Erlend Hem.