

Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012

Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis C Virus (HCV) Infection: The German Guidelines on the Management of HCV Infection

Authors

C. Sarrazin^{1*}, T. Berg^{2*}, R. S. Ross³, P. Schirmacher⁴, H. Wedemeyer⁵, U. Neumann⁶, H. H. J. Schmidt⁷, U. Spengler⁸, S. Wirth⁹, H. H. Kessler¹⁰, M. Peck-Radosavljevic¹¹, P. Ferenci¹¹, W. Vogel¹², D. Moradpour¹³, M. Heim¹⁴, M. Cornberg⁵, U. Protzer¹⁵, M. P. Manns⁵, W. E. Fleig¹⁶, M. M. Dollinger^{17*}, S. Zeuzem^{1*}

Affiliations

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1110008>

Published online 29.1.2010
Z Gastroenterol 2010; 48:
289–351 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0044-2771

Correspondence

Dr. Matthias Dollinger Ph. D.

Klinik für Innere Medizin I,
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle/Saale
Tel.: ++49/3 45/5 57 26 65
Fax: ++49/3 45/5 57 22 53
matthias.dollinger@medizin.
uni-halle.de

Koordination: C. Sarrazin, M. Dollinger, U. Protzer, M. Cornberg

Struktur der Leitlinie

Vorwort

Die Überarbeitung der 2004 publizierten S3-Leitlinie über „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ wurde vereinbart als Kooperation der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS), der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP), der Gesellschaft für Virologie (GfV), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (DPGE) sowie des Kompetenznetzes Hepatitis (Hep-Net). Durch die zusätzliche Teilnahme der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie (ÖGGH) und der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) konnte eine internationale Leitlinie mit Gültigkeit im gesamten deutschen Sprachraum geschaffen werden. Hierzu wurden 7 Leitlinien-Arbeitsgruppen sowie ein Advisory Board gegründet, welche sich aus Vertretern der Fachgesellschaften sowie des Hep-Nets zusammensetzten (● Tab. 1). Fachlich repräsentierten die Mitglieder die Disziplinen Gastroenterologie und Hepatologie, Infektiologie, Virologie, Pathologie, Pädiatrie, Transplantationschirurgie und Epidemiologie. Den Versorgungsstrukturen wurde durch die Beteiligung klinisch tätiger sowie niedergelassener Kollegen Rechnung getragen, die Sicht der Patienten repräsentierte die Patientenorganisation Deutsche Leberhilfe e.V.

* Diese Autoren haben gleichberechtigt zu dieser Leitlinie beigetragen.

Interessenskonflikte

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte beeinflussen oder gar systematisch verzerren könnten. Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Alle Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben eine Erklärung über mögliche Interessenskonflikte unterschrieben. Das unterschriebene Formblatt liegt in der Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS) vor (● Tab. 3).

Ziele der Leitlinie

Ziel dieser S3-Leitlinie ist die Etablierung von Standards in Prophylaxe, Diagnostik und Therapie von Hepatitis-C-Virusinfektionen zur Reduktion von Neuinfektionen, zum rationalen Einsatz der Diagnostik, zur Vermeidung der Komplikationen einer chronischen Hepatitis sowie zum evidenzbasierten Einsatz einer antiviralen Therapie.

Dies beinhaltet eine kritische Würdigung der klinischen, histologischen und virologischen Diagnostik, eine transparente Stadieneinteilung und Risikostratifizierung und die Empfehlung einer risikoadaptierten antiviralen Therapie mit dem Ziel, einen bestmöglichen Behandlungserfolg in Verbindung mit einem auf Wirtschaftlichkeit ausgerichteten Management der Patienten zu ermöglichen.

Die Erstellung erfolgte nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. (AWMF) für die Entwicklung einer S3-Leitlinie, um eine an „Evi-

Tab. 1 Mitglieder der Leitlinienerstellung.

AG 1: Diagnose	AG 2: Prävention	AG 3: Therapieindikation	AG 4: Therapie
Aberle, J., Wien Bahr, M., Hannover Friedrich-Rust, M., Frankfurt Heintges, T., Neuss Kasper, H.U., Münster Kessler, H.H., Graz Niederau, C., Oberhausen Petersen, J., Hamburg Protzer, U., München Ross, R.S., Essen Schaefer, S., Rostock Schirmacher, P., Heidelberg Schlaak, J., Essen Treichel, U., Düsseldorf Zeichhardt, H., Berlin	Diepolder, H., München Gchwandter, M., Wien Jilg, W., Regensburg Kronenberger, B., Frankfurt Munda, P., Wien Nattermann, J., Bonn Radun, D., RKI-Berlin Reimer, J., Hamburg Thimme, R., Freiburg Wedemeyer, H., Hannover von Weizsäcker, F., Berlin Wiegand, J., Leipzig Wiese, M., Leipzig	Berg, T., Leipzig Datz, C., Salzburg Dries, V., Mannheim Eberle, J., München Herold, C., Erlangen Hinrichsen, H., Kiel Höhler, T., Recklinghausen Kaiser, S., Tübingen Kautz, A., Köln Kraus, M., Würzburg Schäfer, M., Essen Stoehr, A., Hamburg Tannapfel, A., Bochum Teuber, G., Frankfurt Trauner, M., Graz Zachoval, R., München Zehnter, E., Dortmund	Backmund, M., München Cornberg, M., Hannover Buggisch, P., Hamburg Encke, J., Neuss Ferenc, P., Wien Gerlach, T., St. Gallen Löhr, H., Wiesbaden Reiser, M., Marl Sarrazin C., Frankfurt Schuchmann, M., Mainz Schulte-Frohlinde, E., München Stauber, R., Graz van Thiel, I., Köln Vogel, W., Innsbruck Wasmuth, H.E., Aachen
AG 5: Transplantation	AG 6: Ko-Infektionen	AG 7: Kinder	Advisory Board
Beckebaum, S., Essen Bröring, D., Kiel Burdelski, M., Kiel Graziadei, I., Innsbruck Hofmann, W., Frankfurt Kahl, A., Berlin Kern, M., Heidelberg Kirchner, G., Regensburg Kornberg, A., Jena Neumann, U., Berlin Schmidt, H.H., Münster Schmidt, J., Heidelberg Sterneck, M., Hamburg Strassburg, C., Hannover	Böhm, S., Heidelberg Erhardt, A., Düsseldorf Fischer, H.P., Bonn Gözl, J., Berlin Klinker, H., Würzburg Mauss, S., Düsseldorf Peck, M., Wien Rockstroh, J., Bonn Somasondaram, R., Berlin Spengler, U., Bonn Tillmann, H.L., Leipzig Trein, A., Stuttgart	Bufler, P., München Gelbmann, C., Regensburg Gerner, P., Essen Huber, W., Wien Lang, T., Starnberg Melter, M., Regensburg Pfister, E., Hannover Polywka, S., Hamburg Schmidt-Choudhury, A., Bochum Wirth, S., Wuppertal	Blum, H.E., Freiburg Denk, H., Graz Dienes, H.P., Köln Fleig, W.E., Leipzig Galle, P.R., Mainz Gangl, A., Wien Gerken, G., Essen Gerlich, W.H., Gießen Goesser, T., Köln Häussinger, D., Düsseldorf Heim, M., Basel Holzmann, H., Wien Hüppe, D., Herne Kessler, H.H., Graz Krejs, G.J., Graz Lohse, A., Hamburg Manns, M.P., Hannover Moradpour, D., Lausanne Neuhaus, P., Berlin Nützenadel, W., Mannheim Ramadori, G., Göttingen Roeb, E., Gießen Roggendorf, M., Essen Sauerbruch, T., Bonn Schlitt, H.J., Regensburg Schmidt, W.E., Bochum Schmiegel, W., Bochum Stark, K., Berlin Trautwein, C., Aachen Wittekind, C., Leipzig Zeuzem, S., Frankfurt

Tab. 2 Zusätzliche Teilnehmer der Konsensuskonferenz.

Bartenschlager, R., Heidelberg	Deterding, K., Hannover	Gschwantler, M., Wien	Lammert, F., Homburg
Bauditz, J., Berlin	Dreier, M., Münster	Heldwein, T., Neuss	Siegmund, S., Mannheim
Böker, K., Hannover	Gerbes, AL, München	Huster, D., Magdeburg	

denz“-basierten Kriterien orientierte, hochwertige medizinische Versorgung und gutes ärztliches Handeln im Management von Hepatitis-C-Virusinfektionen zu ermöglichen sowie um medizinische Entscheidungen in diesem Kontext auf eine rationale Basis zu stellen.

Die Leitlinie soll dem behandelnden Arzt rationale und evidenzbasierte Handlungsmöglichkeiten aufzeigen, um eine ausreichende, angemessene und wirtschaftliche Therapie dieser Erkrankung sicherzustellen. Die Leitlinie fokussiert nicht nur auf „Standard“-Patienten, sondern auch auf Patienten vor und nach Organtransplantation, Patienten mit Ko-Infektionen sowie

Tab. 3 Finanzielle oder sonstige Verbindungen bzw. Interessenskonflikte der Autoren mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten.

Autoren	potenzielle Interessenskonflikte
C. Sarrazin	Drittmittelförderung/Berater- bzw. Gutachtertätigkeit/Vortragstätigkeit: Roche, Essex
T. Berg	Drittmittelförderung/Berater- bzw. Gutachtertätigkeit/Vortragstätigkeit: Roche, Essex, BMS, Gilead, Novartis Tibotec, Vertex; Drittmittelförderung: Boehringer Ingelheim
R. S. Ross	Drittmittelförderung/Vortragstätigkeit: Abbott, Siemens; Vortragstätigkeit: Roche
P. Schirmacher	keine
H. Wedemeyer	Drittmittelförderung/Berater- bzw. Gutachtertätigkeit/Vortragstätigkeit: Roche, Novartis, Essex, Intercell
U. Neumann	Drittmittelförderung: Roche, Astellas, Novartis
H. H. Schmidt	keine
U. Spengler	Vortragstätigkeit: Roche, Essex, BMS, Gilead
S. Wirth	keine
H. H. Kessler	keine
M. Peck-Radosavljevic	Drittmittelförderung/Berater- bzw. Gutachtertätigkeit/Vortragstätigkeit: Roche, Schering-Plough
P. Ferenci	Drittmittelförderung/Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Roche; Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Novartis, HGS, Vertex, Tibotec, Rottapharm-Madaus
W. Vogel	Vortragstätigkeit für Roche, Novartis, Schering Plough
D. Moradpour	Drittmittelförderung/Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Roche, Essex
M. Heim	keine
M. Cornberg	Drittmittelförderung/Berater- bzw. Gutachtertätigkeit/Vortragstätigkeit: Roche, Essex, Novartis, BMS, Gilead
U. Protzer	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Roche, Gilead; Drittmittelförderung: Roche
M. P. Manns	Drittmittelförderung/Berater- bzw. Gutachtertätigkeit/Vortragstätigkeit: Roche, Essex, Gilead, Novartis, Boehringer Ingelheim; Berater- bzw. Gutachtertätigkeit/Vortragstätigkeit: BMS, Valeant, Idenix
W. E. Fleig	keine
M. M. Dollinger	Drittmittelförderung/Berater- bzw. Gutachtertätigkeit/Vortragstätigkeit: Novartis; Drittmittelförderung/Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: Roche
S. Zeuzem	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit/Vortragstätigkeit: Roche, Essex; Drittmittelförderung/Berater- bzw. Gutachtertätigkeit: BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, Novartis und Vertex.

Tab. 4 3-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF.

1. Stufe (S 1): Expertengruppe	Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erarbeitet im formellen Konsens eine Leitlinie, die vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet wird.
2. Stufe (S 2): formale Konsensusfindung	Vorhandene Leitlinien der Stufe 1 werden in einem der bewährten formalen Konsensusverfahren beraten und als Leitlinien der Stufe 2 verabschiedet. Formale Konsensusfindungsmethoden sind nominaler Gruppenprozess, Delphimethode und Konsensuskonferenz. Sie enthalten eine Diskussion der „Evidenz“ für die verabschiedeten Statements. Für die Durchführung ist die Mitarbeit von Methodikern hilfreich.
3. Stufe (S 3): Leitlinie mit allen Elementen systematischer Erstellung	Der formale Konsensusprozess wird durch folgende systematische Elemente erweitert: Logische Analyse (klinischer Algorithmus) evidenzbasierte Medizin Entscheidungsanalyse Outcomeanalyse.

Kindern und Jugendlichen, und bietet daher die Grundlage, medizinische Fragen und Probleme bezüglich einer HCV-Infektion fachgerecht auch in multimodalen Behandlungskonzepten zu lösen.

Sie wendet sich an alle niedergelassenen und am Krankenhaus tätigen Ärzte, an Krankenpflegekräfte sowie an Mitarbeiter von Organisationen, die im Bereich des Gesundheitswesens tätig sind bzw. in direkter oder indirekter Weise in die Behandlung und Betreuung von Patienten mit Hepatitis-C-Virusinfektionen eingebunden sind. Eine patientenorientierte Leitlinie wird auf Basis dieser Leitlinie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Leberhilfe e.V. erstellt.

Wir möchten aber darauf hinweisen, dass das Management und die Therapie der chronischen HCV-Infektion spezielle Kenntnisse erfordert und in der Hand eines in dieser Thematik erfahrenen Arztes erfolgen sollte.

Erstellung der Leitlinie

Die Entwicklung der Leitlinie wurde in mehreren Stufen durchgeführt. Das Resultat des Entwicklungsprozesses ist eine Leitlinie der Stufe 3 im Kontext des 3-Stufen-Konzepts der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. (● **Tab. 4**). Kernpunkt ist ein kombinierter, formaler Prozess zur Konsensusfindung aus nominalem Gruppen- und Konsensusprozess, der multidisziplinär ausgerichtet war.

Literaturrecherche

Nach Auswahl und Definition des Leitlinienthemas und Gliederung des Arbeitsprogramms wurden den Autoren Aufgabenbereiche mit Koreferenten zugeordnet. Die Literaturrecherche wurde mittels Datenbanken, z.B. Cochrane Library, DIMDI-Literaturdatenbanken-Superbases, Medline, NHS-Database PubMed sowie mit der eigenen Handbibliothek, Internetsuchmaschinen und individueller Suche bei infrage

Tab. 5 Folgende Schlüsselwörter wurden für die Literaturrecherche verwendet.¹

AG 1: Diagnose	#1: Hepatitis C #2: Definition* or (clinical* diagnostic*) or (laboratory* diagnostic*) or histopathol* #3: #1 AND #2	343 Publikationen
AG 2: Akute Infektion und Prophylaxe	#1: Hepatitis C #2: [(therapy) or (treatment) or (interferon)] or [(prophylaxis) or (transmission) or (prevention) or (regulations)] #3: #1 AND #2	1 498 Publikationen
AG 3: Indikation	#1: Hepatitis C #2: (natural course*) or [(prognosis* or prognostic*) and (factor* or value*)] or [(therapeutic* and (aim* or goals*)) or (indication*) or (contraindication*)] #3: #1 AND #2	1 358 Publikationen
AG 4: Therapie	#1: Hepatitis C #2: [(standard therapy) or (standard treatment) or interferon or pegylated or ribavirin or (combination therapy)] and [dosis* or dosage* or contraindication or (side effects) or monitoring] #3: #1 AND #2 #4: [problem* or alcoholic or (drug* abus*) or (interferon and (non-responder or non-response) or (interferon and (relapser or relapse) or (liver cirrhosis) or (immunosuppression) or hemodialysis or (extrahepatic manifestation*))] #5: #1 AND #4 #6: #3 AND #5	440 Publikationen
AG 5: Transplantation	#1: Hepatitis C #2: transplantation or re-infection #3: #1 AND #2	1 355 Publikationen
AG 6: Ko-Infektionen	#1: Hepatitis C #2: co-infection and [hcv or hiv or hdv] #3: #1 AND #2	310 Publikationen
AG 7: Kinder und Jugendliche	#1: Hepatitis C #2: children* or adolescent* #3: #1 AND #2	685 Publikationen

¹ Die jeweiligen Abstracts wurden den AG-Leitern zur Verfügung gestellt. Weitere Abstracts, die zum Teil während des Leitlinienprozesses erschienen sind, wurden von den AG-Leitern zusätzlich ausgewählt.

Tab. 6 Klassifizierung der „Evidenz“: „Evidenz“level (1 – 5) und Empfehlungsgrade (A–D) nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine.

Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Beschreibung
A	Ia	„Evidenz“ durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
	Ib	„Evidenz“ durch eine geeignet geplante RCT
	Ic	Alle-oder-Keiner-Prinzip
B	IIa	„Evidenz“ durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
	IIb	„Evidenz“ durch eine gut geplante Kohortenstudie/RCT mäßiger Qualität (z. B. <80 % Follow-up)
	IIc	„Evidenz“ durch Outcome-Research-Studien
	IIIa	„Evidenz“ durch systematisches Review gut geplanter Fallkontrollstudien
	IIIb	„Evidenz“ durch eine Fallkontrollstudie
C	IV	„Evidenz“ durch Fallserien/Kohorten- und Fallkontrollstudien mäßiger Qualität
D	V	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“

kommenden Einrichtungen und Organisationen (Universitätskliniken, Forschungseinrichtungen, pharmazeutische Industrie) durchgeführt. Die infrage kommende Literatur wurde systematisch gesammelt, gesichtet und nach einem einheitlichen Klassifikationsschema bewertet (► **Tab. 5**).

Insgesamt wurden 774 Publikationen bewertet und im Text zitiert. Die Klassifizierung der „Evidenz“ und des Empfehlungsgrads erfolgte nach dem Oxford Centre of Evidence Based Medicine (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp) (► **Tab. 6**). Die Literatur wurde von jedem Arbeitsgruppenleiter bewertet und mit den Koreferenten abgeglichen. Bei Diskrepanzen wurde ein Konsens innerhalb der Arbeitsgruppe erzielt und in der abschließenden Konsensuskonferenz autorisiert.

Formulierung der Empfehlungen

Nach Erstellung der Manuskripte und Korrektur durch die Koreferenten wurden diese durch die einzelnen Leitlinien-Arbeitsgruppen überarbeitet und nach Mehrheitsentscheidung akzeptiert. Die vorgeschlagenen Empfehlungen wurden im Mai 2008 im Rahmen einer Delphi-Runde, an der alle Mitglieder der Arbeitsgruppen und des Advisory-Boards teilnahmen, überarbeitet. Das Gesamt-Manuskript (vorläufige Leitlinie) wurde vor der Konsensuskonferenz, die in Hannover am 7.6.2008 abgehalten wurde, allen Teilnehmern (Arbeitsgruppenmitglieder, Advisory Board und weitere Teilnehmer) zur Verfügung gestellt. An der Konsensuskonferenz haben zusätzlich zu den bereits im Leitlinienprozess involvierten Personen die in ► **Tab. 2** aufgeführten Personen teilgenommen. Mitglieder der Konsensuskonferenz waren Experten auf den Gebieten der Gastroenterologie und Hepatologie, Infektiologie, Virologie,

Tab. 7 Entwicklung der Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“.

Stufe I	Literatursuche nach Schlüsselworten durch Hep-Net- und DGVS-Büros Sichtung bereits existierender Leitlinien (DGVS, ÖGGH, SGG, DGP, GFV, GPGE, AWMF, AASLD, EASL, ECC, EVHEI, APASL)
Stufe II	Erstellung der Empfehlungen mittels eines informellen Konsenses innerhalb der Arbeitsgruppen (Sitzungen: GASL Tagung Januar 2008, GfV Tagung März 2008, Hep-Net Tagung Juni 2008; zusätzlich 3-maliges Zirkulieren der aktualisierten elektronischen Version) Formulierung der Leitlinien durch die Arbeitsgruppenleiter (Telefonkonferenzen 2007/8) und Delphi-Konferenz (Arbeitsgruppen, Advisory Board) Mai und September 2008 Erweiterte Konsensuskonferenz 7.6.2008 sowie schriftliche Abstimmung AG 5 Oktober 2008 mit Festlegung der Leitlinie Autorisierung der Leitlinie durch Fachgesellschaften

Pathologie, Pädiatrie, Transplantationschirurgie und Epidemiologie. Eine Einbindung der pharmazeutischen Industrie in den Prozess der Leitlinienentwicklung wurde von der Leitlinien-Arbeitsgruppe und der Konsensuskonferenz nicht befürwortet. Jede Empfehlung der Leitlinie wurde nach Änderungen und Ergänzungen durch die Konferenz per TED-System autorisiert. Zusätzlich wurden die Empfehlungen der Arbeitsgruppe 5 einer nochmaligen Delphi-Runde und schriftlichen Abstimmung unterworfen. Eine Zustimmung von 80% wurde als Konsens bewertet.

Nach Überprüfung und Begutachtung der Leitlinie durch die federführenden Fachgesellschaften wurde die Leitlinie von den Vorständen der 6 Fachgesellschaften als offizielle Verlautbarung autorisiert. Die Leitlinien-Erstellung wurde am 12.11.2007 begonnen und am 7.9.2009 formal abgeschlossen (◉ **Tab. 7**).

Finanzierung

Die Finanzierung der Leitlinien-Erstellung erfolgte über die beteiligten Fachgesellschaften und das Kompetenznetz Hepatitis. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich, eine Vergütung erfolgte nicht. Reisekosten und anderweitige Auslagen wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien abgerechnet. Themen und Inhalte der Leitlinie wurden in keiner Weise beeinflusst. Um eine größtmögliche Unabhängigkeit zu erreichen, wurde ausdrücklich auf eine finanzielle Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie verzichtet.

Publikation/Implementierungsmaßnahmen

Die Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ wird in der Fachzeitschrift der Fachgesellschaft DGVS, „Zeitschrift für Gastroenterologie“, der Fachöffentlichkeit zur Kenntnis gebracht. Zusätzlich wird die Leitlinie auf der Homepage der DGVS (www.dgvs.de) und des Kompetenznetzes Hepatitis (www.kompetenznetz-hepatitis.de) zum kostenfreien Download bereitgestellt sowie an alle assoziierten Mitglieder (ca. 1300) des Kompetenznetzes Hepatitis versendet. Eine Präsentation der Leitlinie auf Kongressen und Seminaren ist über die beteiligten Fachgesellschaften geplant. Auch eine englische Version und Publikation ist in Planung, um den wissenschaftlichen Dialog mit internationalen Fachgesellschaften zu gewährleisten. Die Leitlinie wird außerdem auf den Internetseiten der AWMF (<http://leitlinien.net>) einsehbar sein. Kurzversionen der Leitlinie werden in verschiedenen Zeitschriften (z.B. Hep-Net News, DMW, etc.) veröffentlicht.

Planmäßige Überarbeitung

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 2012. Bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zu Aussagen

der Leitlinie stehen, sind umgehende Berichtigungen in den Fachzeitschriften vorgesehen.

Evaluation der Leitlinie

Die Implementierung von Leitlinien soll letztendlich die Prognose der Patienten verbessern. Da eine Leitlinie formal als These aufzufassen ist, ist eine Evaluation der Leitlinie in einem angemessenen Zeitraum geplant. Als wissenschaftlicher und organisatorischer Rahmen erscheinen zum Beispiel das Kompetenznetz Hepatitis und die Deutsche Leberstiftung oder die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung mit der externen vergleichenden Qualitätssicherung nach §137 SGB V hierzu geeignet. Mögliche Qualitätsindikatoren sind z.B. Anzahl der identifizierten Hepatitis-C-Patienten, Mortalität in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung oder Änderung im Verordnungsverhalten antiviraler Substanzen. Das Patientenregister des Kompetenznetzes Hepatitis erscheint für die Überwachung dieser Faktoren geeignet. Ein konkretes Evaluationskonzept wird von einer eigens hierfür gegründeten Arbeitsgruppe erarbeitet.

AG 1: Definition der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion und Empfehlungen zu deren Diagnostik



AG Leiter: Ross, RS, Essen, Schirmacher, P, Heidelberg

AG Mitglieder:

1. Aberle, J, Wien
2. Bahr, M, Hannover
3. Friedrich-Rust, M, Frankfurt
4. Heintges, T, Neuss
5. Kasper, HU, Münster
6. Kessler HH, Graz
7. Niederau, C, Oberhausen
8. Petersen, J, Hamburg
9. Protzer, U, München
10. Schaefer, S, Rostock
11. Schlaak, J, Essen
12. Treichel, U, Hamburg
13. Zeichhardt, H, Berlin

Definitionen

Akute Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion

Definition: Vor weniger als 6 Monaten erworbene Infektion mit dem HCV. Sie kann mit einer Erhöhung der Aminotransferase-Aktivität („Transaminasen“) einhergehen und zu einer Leberfunktionseinschränkung führen (akute Hepatitis C).

Die akute HCV-Infektion verläuft überwiegend symptomarm und bleibt daher meist inapparent. Studien zeigen, dass es – abhängig von der Symptomatik der akuten Infektion – bei 50–85% der Infizierten in den ersten 6 Monaten nicht zu einer Elimination des Virus und damit definitionsgemäß zum Übergang in ein chronisches Stadium der Infektion kommt [1–4].

Chronische HCV-Infektion

Definition: Länger als 6 Monate fortbestehende Infektion mit dem HCV (HCV-RNA positiv). Diese kann zu einer klinisch-chemisch und/oder histologisch nachweisbaren Leberschädigung unterschiedlichen Ausmaßes und extrahepatischen Manifestationen führen (chronische Hepatitis C).

Auch die chronische HCV-Infektion verläuft zunächst häufig klinisch inapparent oder wird von nur unspezifischen Symptomen begleitet. Bei bis zu 40% der Patienten liegen normale „Transaminasen“ vor. Über den Langzeitverlauf chronischer HCV-Infektionen existieren sehr widersprüchliche Angaben, was sich unter anderem aus dem nur schwer vergleichbaren Design der entsprechenden Studien und den jeweils sehr unterschiedlichen Patienten-Kollektiven erklärt [1, 2] (vgl. AG 3).

Indikationen zur Durchführung einer HCV-Diagnostik Fragestellung

Bei welchen Personen sollte eine HCV-Diagnostik erfolgen?

Empfehlung:

Eine HCV-Diagnostik sollte erfolgen bei (A):

1. Personen mit erhöhten „Transaminasen“ und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis bzw. chronischen Lebererkrankung unklarer Genese,
2. Empfängern von Blut und Blutprodukten (vor 1992),
3. Transplantatempfängern,
4. Hämodialyse-Patienten,
5. aktiven und ehemaligen i. v. Drogenkonsumierenden,
6. Insassen von Justizvollzugsanstalten,
7. HIV- und/oder HBV-Infizierten,
8. Haushaltsangehörigen bzw. Sexualpartnern HCV-Infizierter,
9. Kindern HCV-positiver Mütter,
10. Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate,
11. medizinischem Personal sowie
12. Blut-, Organ- und Gewebespendern.

Darüber hinaus sollte eine HCV-Diagnostik einschließlich adäquater Beratung jedem gewährt werden, der eine entsprechende Untersuchung explizit wünscht (C).

Konsens: 97%

Erläuterung:

- ▶ Personen, bei denen erhöhte „Transaminasen“ und/oder klinische Zeichen einer Hepatitis bzw. einer chronischen Lebererkrankung festgestellt werden, sollten auf HCV getestet werden [1, 2, 5, 6] (Ic).
- ▶ Nach der Einführung einer obligaten anti-HCV-Testung im Blutspendewesen nahm die Wahrscheinlichkeit einer HCV-induzierten Posttransfusionshepatitis von vorher etwa 1:200 sukzessive ab und beläuft sich Schätzungen zufolge durch den kombinierten Einsatz eines anti-HCV-Immunoassays und einer Nukleinsäureamplifikations-Technik zum Nach-

weis von HCV RNA im Serum oder Plasma auf jetzt nur noch 1 : > 4000000 [7]. Daher gehören Personen, die vor 1992 Blut oder Blutprodukte erhielten oder Organe empfangen, zu einer Risiko-Population [5, 6] (Ic).

- ▶ Hämodialyse-Patienten waren vor der Einführung des rekombinanten Erythropoietins als Polytransfundierte ebenfalls einem erhöhten Risiko der HCV-Transmission ausgesetzt. Zudem treten vereinzelt Patient-Patient-Übertragungen von HCV in Dialyse-Einrichtungen auf [5, 6, 8–10] (Ic).
- ▶ Das Risiko für i. v. oder nasal Drogenkonsumierende, sich mit HCV zu infizieren, ist auch nach der Implementierung einschlägiger Präventionsprogramme noch als sehr hoch anzusehen. Da heute in den westlichen Industrienationen rund 2/3 aller De-novo-Infektionen mit HCV dem Faktor „Drogengebrauch“ zuzuschreiben sind, kommt einer adäquaten HCV-Diagnostik in diesem Risikokollektiv auch entscheidende Bedeutung im Rahmen der Sekundärprävention zu [5, 6, 11–13] (Ic) (vgl. auch AG 2).
- ▶ Insassen von Justizvollzugsanstalten sind häufig mit HCV infiziert. In 30 Studien beispielsweise, die eine einschlägige Metaanalyse einbezog, belief sich die anti-HCV-Prävalenz unter den Inhaftierten insgesamt auf 2–58%. Die Gruppe der i. v. Drogenkonsumierenden erwies sich in 31–93% als HCV-positiv, während unter denjenigen, die nicht i. v. Drogen gebrauchten, nur 2–29% infiziert waren. Die HCV-Inzidenz variierte zwischen 0,4 und 18,3/100 Personenjahre. Auch Insassen von Justizvollzugsanstalten stellen also ein „HCV-Risiko-Kollektiv“ dar und sollten folglich einer entsprechenden Diagnostik zugeführt werden [14] (Ic).
- ▶ Rund 25–30% der HIV- und bis zu 10% der HBV-Infizierten sind auch HCV-positiv, sodass ein „Screening“ auf eine eventuelle HCV-Ko-Infektion angebracht ist [15, 16] (Ic).
- ▶ Das Risiko, eine HCV-Infektion durch Haushaltskontakte bzw. auf sexuellem Weg zu akquirieren, beläuft sich auf schätzungsweise 1–5% [5, 11, 12, 17], sodass man eine Empfehlung für ein HCV-Screening bei Personen aus dem häuslichen und sozialen Umfeld HCV-Infizierter aussprechen kann (Ic) (vgl. auch AG 2).
- ▶ Die Wahrscheinlichkeit einer perinatalen HCV-Infektion beträgt 1–6%. Daher sollte bei Kindern HCV-positiver Mütter nach der Geburt die HCV RNA in Serum oder Plasma bestimmt werden, um eine HCV-Transmission zu diagnostizieren. Diaplazentar übertragene Antikörper der Mutter können im kindlichen Blut bis zu 18 Monate persistieren, sodass sie in diesem Fall zur Diagnostik nicht geeignet sind [5, 6, 18, 19] (vgl. auch AG 2 und AG 7) (Ic).
- ▶ Die der Weltgesundheitsorganisation übermittelten offiziellen Daten zeigen, dass geografisch erhebliche Unterschiede bezüglich der anti-HCV-Prävalenz bestehen und hohe Werte vor allem aus einigen afrikanischen Staaten sowie aus dem nahen bzw. mittleren Osten berichtet wurden [11, 20–22] (Ic). In Deutschland haben etwa 35% der HCV-Infizierten Personen einen Migrationshintergrund, und ein Anteil von ca. 20% stammt aus den Staaten der ehemaligen Sowjetunion [23] (IIb). Daher erscheint ein anti-HCV-„Screening“ bei Personen sinnvoll, die aus Regionen mit hohen HCV-Infektionsraten kommen.
- ▶ Mit Blick auf das anti-HCV-„Screening“ bei medizinischem Personal sowie bei Blut-, Organ- und Gewebespendern sind die jeweiligen nationalen gesetzlichen Vorgaben zu beachten (vgl. auch AG 2).

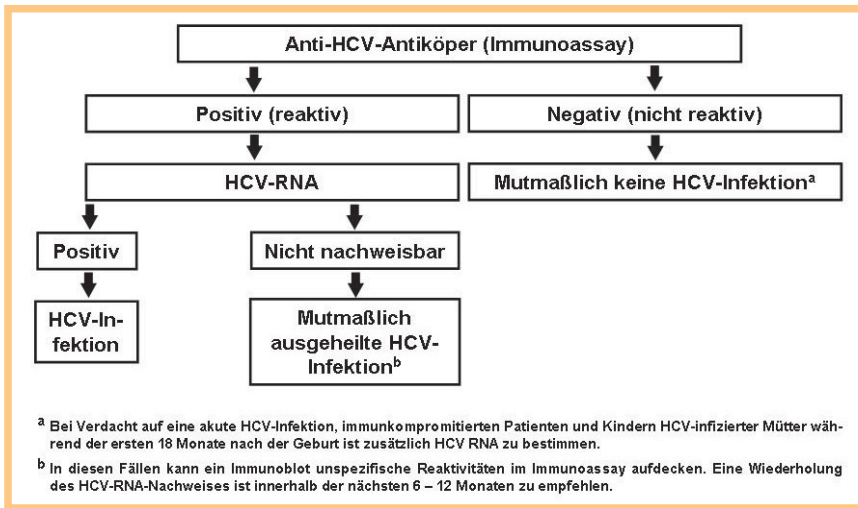


Abb. 1 Testbezogener Algorithmus der virologisch-serologischen HCV-Diagnostik.

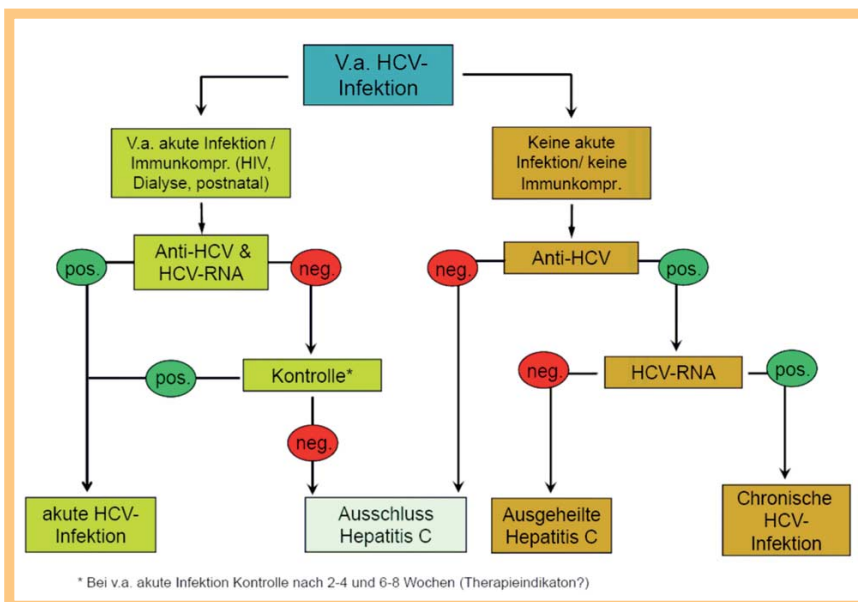


Abb. 2 Algorithmus der virologisch-serologischen Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine HCV-Infektion.

- ▶ Da die anti-HCV-Prävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung bei 0,4 – 0,5% liegt [24] (Ic), sollte jeder, der meint, sich mit HCV infiziert zu haben, eine qualifizierte Diagnostik und Beratung erhalten.

- ▶ Bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion erfolgt der Nachweis direkt durch die Bestimmung der HCV-RNA (A).
 - ▶ Bestimmungen des HCV-Genotyps und der HCV-RNA-Konzentration dienen der Planung und Überwachung einer antiviralen Kombinationstherapie (A).
- Konsens: 98 %

Virologisch-serologische Diagnostik der HCV-Infektion

Fragestellungen

Wie wird eine Infektion mit dem HCV diagnostiziert? Welche Parameter sollten initial, welche im Verlauf bestimmt werden?

Empfehlung:

- ▶ Das HCV-„Screening“ basiert auf der Bestimmung von Antikörpern gegen HCV (anti-HCV) mit einem Immunoassay. Positive (reaktive) Befunde sind zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren (A).
- ▶ Bei Immunkompromitierten, HIV-Infizierten und Dialyse-Patienten können anti-HCV-Antikörper fehlen, sodass zusätzlich eine HCV-RNA-Bestimmung erfolgen sollte (A).

Erläuterung

- ▶ Wegen der sehr geringen HCV-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung weisen negative (nicht reaktive) Resultate im anti-HCV-Immunoassay zwar negativ-prädiktive Werte von mehr als 95% auf, positive (reaktive) Ergebnisse entsprechen jedoch lediglich positiv-prädiktiven Werten von weniger als 20% [6, 25 – 29]. Daher sind positive anti-HCV-Befunde zu bestätigen. Die Verifikation der Diagnose einer HCV-Infektion sollte mittels einer HCV-RNA-Amplifikation (Nachweisgrenze mindestens 50 IU HCV RNA/ml) im Serum oder Plasma erfolgen [6, 28, 30] (Ic). Erbringt diese das Ergebnis „nicht nachweisbar“, kann man zunächst von einer ausgeheilten Infektion ausgehen. Ein zusätzlich durchgeführter anti-HCV-Immunoblot ermöglicht in diesem Zusammenhang die Erkennung unspezifischer

scher Reaktivitäten im Immunoassay [6, 26, 29, 31]. Wegen einer möglicherweise nur „intermittierenden“ Virämie ist in Fällen mit initial nicht nachweisbarer HCVRNA eine Wiederholung der Untersuchung innerhalb der nächsten 6–12 Monate anzuraten [6, 28, 30] (Ic) (☉ **Abb. 1**).

- ▶ Bei immunkompromittierten Patienten können Antikörper gegen das HCV erheblich verzögert gebildet werden oder gänzlich fehlen, sodass eine zusätzliche Bestimmung der HCV-RNA erfolgen sollte [6, 8, 28, 29] (Ic) (☉ **Abb. 2**).
- ▶ Das „serodiagnostische Fenster“, in dem gegenwärtig eingesetzte anti-HCV-Immunoassays nach akuter Infektion durchschnittlich negative Resultate liefern, beträgt 7–8 Wochen [25, 26, 28, 29, 32, 33] (IIa). Daher ist der Nachweis der HCVRNA, die bereits 1–2 Wochen nach der Infektion detektierbar ist [34], die Methode der Wahl zur Diagnostik einer akuten HCV-Infektion [3, 28–30] im „antikörper-negativen Intervall“ (Ic) (☉ **Abb. 2**). Immunoassays der vierten Generation, die – ähnlich wie in der HIV-Diagnostik – den Antigen- und Antikörper-Nachweis kombinieren, reduzieren zwar das „serodiagnostische Fenster“ erheblich, sind aber der Nukleinsäureamplifikation noch immer unterlegen [35, 36] (IIa).
- ▶ Die Bestimmung des HCV-Genotyps und der HCV-RNA-Konzentration sind für die Planung und Durchführung einer antiviralen Kombinationstherapie von entscheidender Bedeutung [6, 37, 38] (vgl. auch AG 4) (Ia). Kommerziell verfügbare Typisierungsmethoden ermöglichen in mehr als 90% der Fälle eine korrekte Zuordnung des HCV-Genotyps und somit die therapeutisch bedeutsame Unterscheidung zwischen HCV-Isolaten des(r) Genotyp(en) 1 (4, 5 und 6) einerseits und Varianten der Genotypen 2 und 3 andererseits [37–39] (IIIa).
- ▶ Die Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration mittels kommerzieller Tests bleibt auch nach der Etablierung zweier WHO-HCV-RNA-Standards [40, 41] problematisch, da die allgemein erwartete generelle Vergleichbarkeit der mit unterschiedlichen Methoden ermittelten Ergebnisse nicht erreicht wurde (IIIa). Somit ist für das „Therapie-Monitoring“ eines Patienten die Anwendung stets desselben molekularen Tests anzustreben [30, 42–44] (vgl. auch AG 4) (IIa).
- ▶ Neben dem anti-HCV-Immunoassay und dem Nachweis der HCVRNA wurde in den letzten Jahren auch die Ermittlung des HCV-Core-Antigens bzw. die Bestimmung der Konzentration dieses Virus-Bestandteils im Serum oder Plasma zur Diagnostik der HCV-Infektion vorgeschlagen [45] (IIa). Derzeit bleibt jedoch abzuwarten, ob und inwieweit dieser Parameter nach der eventuellen Einführung eines hochsensitiven Tests [46] zukünftig seinen Platz in der „Stufenleiter“ der HCV-Diagnostik finden wird.

Fragestellung

Welche weitere Diagnostik ist bei der Erstdiagnose einer HCV-Infektion erforderlich?

Empfehlung:

Bei Erstdiagnose einer HCV-Infektion sind neben der virologisch-serologischen Diagnostik erforderlich (A):

- ▶ Anamnese (inkl. Risikofaktoren, Familien-, Partneranamnese) und klinische Untersuchung
- ▶ Virologisch-serologische HAV-, HBV- und HIV-Diagnostik (Ko-Infektionen, Hepatitis A/B Impfung)
- ▶ Klinisch-chemische Basistests

- ▶ Oberbauchsonografie
 - ▶ AFP bei erhöhtem HCC-Risiko und/oder verdächtigem Leberherd
- Konsens: 88%

Erläuterung

- ▶ Um die Erkrankung und insbesondere die entzündliche Aktivität und Leberfunktion einzuschätzen, sind verschiedene klinisch-chemische Basistests (Transaminasen, γ -GT, AP, K, Na, Kreatinin, Gesamteiweiß, Eiweiß-Elektrophorese, Bilirubin, TSH, Gerinnungsstatus) sowie ein Blutbild erforderlich. Bei V.a. eine fortgeschrittene Lebererkrankung sind zur Bestimmung der Leberfunktion zusätzliche Tests (z.B. Albumin, CHE, Quick/INR) sinnvoll [47–50] (IIb).
- ▶ Die AFP-Bestimmung zusätzlich zur Oberbauchsonografie ist aufgrund der begrenzten Sensitivität und Spezifität der alleinigen Sonografie gerechtfertigt, wenn zumindest der Verdacht auf eine Zirrhose besteht [51–54] (IIa).
- ▶ Partnern HCV-Infizierter bzw. mit diesen in Lebensgemeinschaft lebenden Personen sollte eine HCV-Diagnostik angeboten werden (IIa).

Fragestellung

Wann und bei welchen Patienten ist eine Leberbiopsie indiziert?

Empfehlung:

- ▶ Die Leberbiopsie soll bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion angestrebt werden, wenn sich daraus Konsequenzen für Diagnose, Verlaufsbeurteilung und/oder Therapie ableiten lassen (B).
 - ▶ Nicht invasive Verfahren können für die ausschließliche Beurteilung der Leberfibrose zum Einsatz kommen (B).
- Konsens: 88%

Erläuterung

- ▶ Die gesicherte akute HCV-Infektion stellt aufgrund fehlender klinischer Konsequenzen keine Biopsieindikation dar (Ib).
- ▶ Maßgebend für die Biopsieentscheidung ist die Frage, ob das diagnostische Ergebnis für das therapeutische Vorgehen bedeutsam ist. Die biopsische Diagnostik dient der Klärung folgender Fragen [55–58]:
 1. Diagnose einer Hepatitis und deren Chronizität (Absicherung bzw. Bestätigung)
 2. Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading)
 3. Bestimmung des Fibroseausmaßes und einer mögl. Architekturstörung (Staging)
 4. Aussagen zur Ätiologie (insbes. Komorbidität)
- ▶ Da alle o.g. Parameter Einfluss auf die Prognose und Therapie (Entscheidung) bei einer HCV-Infektion haben können, ist zu jedem Punkt pathologisch-diagnostisch explizit Stellung zu beziehen (für eine detaillierte Darstellung s. Leitlinie zur biopsischen Diagnostik der chronischen Hepatitis [55]).
- ▶ Bei einer chronischen Hepatitis ist die Leberbiopsie in der Beurteilung der Bewertung der entzündlichen Aktivität und der Fibrose bzw. der Störung der Leberarchitektur derzeit der ‚Goldstandard‘ [59] (Ic). Die Beurteilung der Ätiologie ist bei unklaren serologischen Konstellationen und in der Ermittlung von Komorbiditäten (inklusive Steatose) von Bedeutung. In unklaren Fällen kann die Leberbiopsie zusätzlich die Frage der Chronizität klären (IIc).

- ▶ In der Ermittlung der Fibrose und entzündlichen Aktivität ist die Leberbiopsie serologischen Parametern und hierauf basierenden Algorithmen überlegen. Aussagekraft und klinischer Nutzen von vorwiegend Ultraschall-basierenden Messungen der Lebersteifigkeit (Elastografie) in der Fibrosediagnostik in Relation zur Biopsie werden im Augenblick aktiv erforscht [60]. Derzeit können sie die bioptische Fibrosebestimmung nicht gleichwertig ersetzen. Nach bisherigen Erkenntnissen bestehen ihre Vorteile in einer guten Reproduzierbarkeit, einfachen Wiederholbarkeit und fehlenden Risiken, ihre Nachteile in reduzierter Aussagekraft bei entzündlichem Schub, Stauung, Cholestase, Leberverfettung, Adipositas und Aszites. Andere Parameter der Leberbiopsie, wie entzündliche Aktivität, Architekturstörung und Komorbiditäten sind mit der Bestimmung der Lebersteifigkeit nicht beurteilbar. Bisherige Untersuchungen sprechen dafür, dass der Wert der Elastografie zukünftig insbesondere in der Verlaufsbewertung zu sehen ist. Bei Berücksichtigung der o.g. Einschränkungen kann die Elastografie zuverlässig unterscheiden, ob eine Zirrhose vorliegt oder nicht. Die Differenzierung geringerer Fibrosestadien bis hin zur mäßigen Fibrose ist hingegen unzuverlässig [60] (IIa).
- ▶ Die Leberpunktion ist besonders dann wichtig, wenn die Indikation zur antiviralen Therapie unklar ist und die Therapie mit geringeren Erfolgschancen und langer Dauer verbunden ist. Dies betrifft derzeit vorwiegend Genotyp-1-Patienten mit hoher Viruslast (IIc).
- ▶ Bei fortgeschrittener Leberzirrhose ist die perkutane Leberbiopsie riskant, es muss eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Ist eine Zirrhose mit den oben genannten klinisch-diagnostischen Maßnahmen hinreichend gesichert, kann bezüglich der Fibroseabklärung auf die Biopsie verzichtet werden (V).

Fragestellung

Welches Follow-up ist bei nicht behandelter HCV-Infektion, Therapieversagen und/oder Leberzirrhose indiziert?

Empfehlung:

- ▶ Die Diagnose einer chronischen HCV-Infektion erfordert regelmäßige Verlaufsuntersuchungen, auch wenn keine antivirale Therapie indiziert ist. Die notwendigen Untersuchungen richten sich nach dem klinischen Verlauf und möglichen therapeutischen Konsequenzen (A).
- ▶ Bei Verdacht auf Zirrhose sollte zumindest alle 6 Monate eine Oberbauchsonografie zur Früherkennung eines HCC durchgeführt werden (B). Die AFP-Bestimmung zusätzlich zur Sonografie kann die Sensitivität erhöhen (C).

Konsens: 91 %

Erläuterung

- ▶ Die Kontrollintervalle bei einer nicht unter Therapie stehenden, chronischen HCV-Infektion hängen vom klinischen Verlauf ab. Der wichtigste Faktor zur Festlegung der Kontrollintervalle ist das Krankheitsstadium. Je fortgeschrittener die Fibrose der Leber ist, desto engmaschiger sollten Kontrollen durchgeführt werden. Insbesondere bedürfen Patienten mit Leberzirrhose einer kurzfristigeren Überwachung zur rechtzeitigen Detektion von Komplikationen. Weitere Faktoren, die zu einer engmaschigeren Überwachung Anlass geben können,

sind eine hohe Krankheitsaktivität oder besondere Begleitumstände (z. B. Immunsuppression) [61–63] (III).

- ▶ In der Regel ist bei Patienten ohne Verdacht auf bzw. Nachweis einer Leberzirrhose eine Überwachung in 6- bis 12-monatigen Abständen ausreichend. Es sollte eine klinisch-chemische Analyse der Aminotransferasenaktivität, der Lebersynthesfunktion (z. B. CHE, Albumin, Quick-Wert/INR), des Bilirubins sowie ein Blutbild durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Krankheitsprogress ist eine Sonografie zur Detektion von Zirrhosezeichen indiziert. Verlaufsbiopsien in 3- bis 5-jährigen Abständen können insbesondere bei therapeutischen Fragestellungen gerechtfertigt sein [61, 62] (III).
- ▶ Bei Patienten mit Verdacht auf bzw. Nachweis einer Leberzirrhose sollten die laborchemischen Kontrollen in 3- bis maximal 6-monatigen Abständen durchgeführt werden.
- ▶ Das Risiko der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms beträgt bei Hepatitis-C-induzierter Leberzirrhose ca. 5%/Jahr. Da kleine HCCs einer operativen oder lokal ablativen Therapie besser zugänglich sind, sollte eine frühzeitige Diagnosestellung angestrebt werden [64–66] (IIa).
- ▶ Die Sonografie weist eine Sensitivität zwischen 35 und 84% in der Detektion hepatozellulärer Karzinome bei Leberzirrhose auf. Der knotige Umbau der zirrhotischen Leber erschwert die HCC-Diagnose. Bei unklaren Situationen sollten weitere bildgebende Verfahren (CT und NMR) eingesetzt werden. Zusätzlich zur Sonografie kann insbesondere die Bestimmung der AFP-Konzentration die Sensitivität erhöhen. Hohe AFP-Konzentrationen (> 800 ng/ml) haben einen hohen Vorhersagewert für ein HCC, bei niedrigen Konzentrationen ist aber auch eine unspezifische Fluktuation möglich [67] (IIb).

AG 2: Prävention der HCV-Übertragung und Prophylaxe der Chronifizierung



AG Leiter: Wedemeyer, H, Hannover

AG Mitglieder:

1. Diepolder, H, München
2. Gchwandler, M, Wien
3. Jilg, W, Regensburg
4. Kronenberger, B, Frankfurt
5. Munda, P, Wien
6. Nattermann, J, Bonn
7. Radun, D, RKI-Berlin
8. Reimer, J, Hamburg
9. Thimme, R, Freiburg
10. von Weizsäcker, F, Berlin
11. Wiegand, J, Leipzig
12. Wiese, M, Leipzig

Hepatitis C und Nadelstich

Fragestellung

Welches Vorgehen ist nach Verletzung mit einer möglicherweise HCV-kontaminierten Nadel oder nach Exposition mit HCV-kontaminierter Flüssigkeit zu empfehlen?

Empfehlung:

- ▶ Unmittelbar nach der Verletzung/Kontamination sollten beim Exponierten anti-HCV und ALT bestimmt werden (A). Beim Indexpatienten ist eine HCV-RNA-Quantifizierung anzustreben (C).

- ▶ Eine Postexpositionsprophylaxe mit Typ-I-Interferonen oder Ribavirin ist nicht indiziert (B).
- ▶ Im Verlauf sollte nach 2–4 Wochen eine Bestimmung der HCV RNA erfolgen. Falls negativ, kann diese Untersuchung 6–8 Wochen nach Exposition wiederholt werden (B).
- ▶ Nach 12 und 24 Wochen wird eine Bestimmung von anti-HCV und ALT empfohlen, wobei sich bei pathologischen Werten eine HCV-RNA-Untersuchung anschließen sollte (B).

Konsens: 95%

Erläuterung

Das Risiko, eine HCV-Infektion nach Stichverletzung mit HCV-kontaminierten Nadeln zu entwickeln, ist im Durchschnitt kleiner als 1% und beträgt bei europäischen Patienten ca. 0,4% [68] (IIa). Das Ausmaß des Risikos für eine HCV-Infektion hängt u. a. von der Viruslast des Indexpatienten, der Schwere der Verletzung und der Menge der übertragenen infektiösen Flüssigkeit ab [69, 70] (IIa/IIc). Die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion kann mit einem Risiko-Score abgeschätzt werden [68, 71] (IV). HCV RNA kann häufig schon 3–7 Tage nach der Infektion im Blut des Betroffenen nachgewiesen werden [72, 73] (IIb). In einigen Fällen kommt es aber auch zu subklinischen Infektionen mit der Ausbildung einer HCV-spezifischen zellulären Immunantwort gegen HCV-Antigene, ohne dass sich eine messbare HCV-Virämie einstellt und dass sich anti-HCV-Antikörper entwickeln [71, 74, 75] (IIb). Da in Einzelfällen fluktuierende HCV-RNA-Verläufe im Verlauf einer akuten Hepatitis C beschrieben worden sind [76, 77] (IIb), kann bei initial negativer HCV-RNA-Testung eine zweite Testung auf HCV RNA nach 6–8 Wochen erfolgen. Ein engmaschigeres Monitoring von HCV RNA und ALT kann in Einzelfällen durchaus sinnvoll sein. Der Zeitpunkt der Serokonversion zu anti-HCV ist sehr variabel und tritt meist nach 4–24 Wochen auf [72] (IIb).

Im Gegensatz zu Nadelstichverletzungen mit dem Hepatitis-B- und/oder HI-Virus, bei denen sofort bzw. bei der HBV-Infektion nur bei niedrigem oder nicht vorhandenem Impfschutz eine Postexpositionsprophylaxe verabreicht wird [78] (Ia), hat eine Postexpositionsprophylaxe bei Verletzungen mit HCV-kontaminierten Nadeln mit Interferon alpha keinen Nutzen [79, 80] (IIb). Für den postexpositionellen Einsatz von Hyperimmunglobulinen gibt es ebenfalls keine Evidenz.

Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer HCV-Infektionen

Fragestellung

Welche präventiven Maßnahmen müssen bei medizinischen Eingriffen bei HCV-positiven Patienten ergriffen werden?

Empfehlung:

- ▶ Die üblichen Hygienemaßnahmen sind für die Prävention der Hepatitis-C-Infektion ausreichend (A).
- ▶ Eine effektive Desinfektion ist ein weiterer wesentlicher Bestandteil der Prävention einer HCV-Infektion (C).

Konsens: 95%

Erläuterung

Im Gesundheitsdienst Beschäftigte sind einem aufgabenspezifischen HCV-Risiko ausgesetzt. Wesentlich ist eine regelmäßige Unterweisung des Personals bez. konsequenter Durchführung

der erforderlichen Hygiene- und Vorsichtsmaßnahmen (Vermeidung von Kanülenstichverletzungen, so etwa durch Unterlassen eines Wiederaufsetzens der Kunststoffhülle auf die Kanüle nach Blutentnahme, Tragen doppelter Handschuhe bei operativen/invasiven Eingriffen, das Unterlassen der Verwendung von Spikes zur Mehrfachentnahme aus Infusions- oder Medikationslösungen, Verwendung von Instrumenten, bei denen das Risiko einer Verletzung minimiert wird, Gebrauch von Schutzkleidung, ggf. Schutzbrille oder Visier bzw. Mund-Nasenschutz oder Visier). Durch geschultes Training und verbesserte Sicherheitsmaßnahmen kann das Risiko einer Nadelstichverletzung deutlich reduziert werden [81, 82] (IIb). Die Neufassung der Technischen Regel für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 250 von Mai 2006 empfiehlt zudem die Verwendung von sicheren Arbeitsgeräten zur Verhütung von Stich- und Schnittverletzungen (Instrumente mit integrierten Sicherheitsvorrichtungen zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen) (www.nadelstichverletzung.de).

Eine medizinische Behandlung ist auch in Deutschland ein Risikofaktor für eine HCV-Infektion. In der Hep-Net-Datenbank zur akuten Hepatitis C war bei 16% der Patienten als einziger Risikofaktor eine medizinische Behandlung zu identifizieren [83] (IIc). Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind bei Tätigkeiten mit erhöhter Übertragungsgefahr (siehe Abschnitt „Vorsichtsmaßnahmen bei HCV-RNA-positiven Mitarbeitern“) sowie bei zahnärztlichen/kieferchirurgischen Eingriffen [84] (IIc) erforderlich. Als potenzielle Risikofaktoren für eine nosokomiale HCV-Infektion wurden beispielsweise beschrieben: das unsachgemäße Verwenden von „multidose vials“ [85] (IIc), der stationäre Aufenthalt in hepatologischen Zentren, insbesondere bei Patienten mit Liegedauern >10 Tage [86] (IIc), Sklerotherapie [87] (IIc), Hämodialyse [88, 89] (IIc), endoskopische Eingriffe bei unsachgemäßer Desinfektion [90] (IIc) und kontrastmittelunterstützte bildgebende Verfahren [91] (IIc).

Bei Einhaltung der gebotenen Hygiene- und Desinfektionsmaßnahmen ist bez. der Reihenfolge der Untersuchung/Behandlung von HCV-positiven Patienten bei invasiven endoskopischen Eingriffen bzw. im OP eine spezifische Regelung nicht zwingend. Soweit möglich, erscheint die Verwendung von Einwegmaterialien sinnvoll.

Eine effektive Desinfektion ist wesentlicher Bestandteil der Prävention. Die sicherste Methode zur Inaktivierung von HCV ist Erhitzen (Einwirken feuchter Wärme) auf 90 °C für mind. 5 min. Daher sind zur Desinfektion von Instrumenten möglichst thermische Verfahren anzuwenden. Für die Desinfektion von Oberflächen sind Mittel mit nachgewiesener „begrenzt viruzider“ Wirksamkeit, z.B. auf der Basis von Aktivchlor, Perverbindungen bzw. Aldehyde einzusetzen. Zur Händedesinfektion sollten als Arzneimittel zugelassene Mittel mit nachgewiesener „begrenzt viruzider“ Wirksamkeit, z.B. auf der Basis von Alkohol bzw. Aktivchlor, verwendet werden. Auf eine genügend lange Einwirkzeit ist zu achten. Eine Liste zugelassener Desinfektionsmittel findet sich auf der Internetseite des RKI (www.rki.de).

Vorsichtsmaßnahmen bei HCV-RNA-positiven Mitarbeitern in medizinischen Berufen

Fragestellung

Welche Vorsichtsmaßnahmen sind bei Mitarbeitern in medizinischen Berufen indiziert?

Empfehlung:

- ▶ Alle Personen, die in Deutschland mit Patienten oder Patientenmaterial Kontakt haben, sollen vor Antritt ihrer Tätigkeit auf ihren HCV-Serostatus untersucht werden. Diese Untersuchung ist in regelmäßigen Abständen sowie am Ende der Beschäftigung zu wiederholen (A).
- ▶ Ist eine Person anti-HCV-positiv, muss sie auf HCV-RNA im Serum untersucht werden. Ein negatives Ergebnis für HCV-RNA ist mindestens einmal zu bestätigen (C).
- ▶ Eine Einschränkung der Tätigkeit für anti-HCV-Positive ohne Nachweis von HCV-RNA ist nicht notwendig (A).
- ▶ HCV-RNA-positive Personen dürfen nicht verletzungsträchtige Tätigkeiten durchführen (C).
- ▶ Für HCV-RNA-Positive ist ein völliges Verbot verletzungsträchtiger Tätigkeiten nach dem gegenwärtigen Wissenstand nicht gerechtfertigt. Derartige Tätigkeiten sollten aber auf das notwendige Minimum beschränkt werden und unter strikter Beachtung erhöhter Sicherheitsauflagen durchgeführt werden (C). Ein Expertengremium sollte eine Empfehlung zum Einsatzgebiet des Mitarbeiters geben (D).

Konsens: 83%

Erläuterung

Gemäß §15 Biostoffverordnung sowie der Technischen Regel für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA 250) [92] müssen Arbeitnehmer, die Tätigkeiten durchführen, bei denen es regelmäßig und in größerem Umfang zu Kontakt mit Körperflüssigkeiten, -ausscheidungen oder -gewebe kommen kann, auf das Vorliegen einer HCV-Infektion untersucht werden. Diese Untersuchungen sind in regelmäßigen Abständen zu wiederholen, wobei die Abstände zwischen den einzelnen Untersuchungen abhängig von Art, Ausmaß und Dauer des Infektionsrisikos zwischen 1 und 3 Jahren betragen sollten. In diese Untersuchungen müssen auch Studierende der Medizin und Zahnmedizin und selbstständig Tätige wie niedergelassene Ärzte und Hebammen einbezogen werden [92, 93].

Zur HCV-RNA-Bestimmung sollte ein Test mit einer Nachweisgrenze von mindestens 50 IU/l eingesetzt werden [94]. HCV-RNA-Positive müssen über ihre Infektion und deren Bedeutung für die Betroffenen selbst und für den Umgang mit Patienten aufgeklärt werden. Ebenso müssen sie gegebenenfalls auf die Möglichkeit einer Therapie hingewiesen werden [95].

Bisher wurden 14 im medizinischen Bereich tätige HCV-infizierte Personen bekannt, die ihre Infektion auf insgesamt 55 Patienten übertrugen. Die Zahl der dabei im Rahmen von Rückverfolgungsuntersuchungen getesteten Patienten betrug 13180; damit lag die mittlere Übertragungsrate bei 0,4%. Bei 6 Überträgern, bei denen die Viruslast bestimmt wurde, wurden Werte zwischen $2,7 \times 10^5$ IU/ml und 2×10^7 IU/ml gemessen [96–110]. Bei nachweisbarer Virämie soll ein Gremium entscheiden, ob der/die Betroffene verletzungsträchtige Tätigkeiten durchführen darf. Zur Zusammensetzung und Aufgabe dieses Gremiums: siehe Empfehlungen der DVV [95].

Als Tätigkeiten mit erhöhter Übertragungsgefahr („verletzungsträchtige Tätigkeiten“) gelten z. B. [111]:

- ▶ Operationen in beengtem Operationsfeld,
- ▶ Operieren mit unterbrochener Sichtkontrolle,
- ▶ Operationen mit langer Dauer,
- ▶ Operationen, bei denen mit den Fingern/Händen in der Nähe scharfer/spitzer Instrumente gearbeitet wird,
- ▶ Operationen mit manueller Führung bzw. Tasten der Nadel,
- ▶ Verschluss der Sternotomie.

Spezielle Vorsichtsmaßnahmen, die von anti-HCV- und HCV-RNA-positiven Personen bei verletzungsträchtigen Tätigkeiten eingehalten werden sollten, sind

- ▶ das Tragen doppelter Handschuhe mit Stichindikator,
- ▶ die Verwendung „sicherer“ Instrumente (z.B. Verwendung von blunt needles [stumpfen Kanülen] u.Ä.), bei denen, wenn immer möglich, das Risiko einer Verletzung durch die Berücksichtigung der Sicherheitstechnik in der Konstruktion minimiert wird [94].

Zusatzvermerk für Österreich

In Österreich gibt es keinerlei Verordnung, die zu einer Testung von im Gesundheitswesen Tätigen verpflichtet. Es ist somit dem Einzelnen überlassen, sich am Anfang und/oder im Laufe seiner Berufslaufbahn testen zu lassen. Die einzige Ausnahme stellen Mitarbeiter der Blutspendezentrale dar, da sie unter das Arzneimittelgesetz §71 fallen, das alle mit der Produktion von Arzneimitteln (= Blutkonserven etc.) befassten Personen zur regelmäßigen Testung verpflichtet.

In Österreich ist weiterhin die Testung auf HCV-RNA bei anti-HCV-Positiven wie bei jedem anderen Patienten auch zu empfehlen, aber nicht verpflichtend.

In Österreich gilt derzeit keine Einschränkung der medizinischen Tätigkeiten für HCV-RNA-positive Personen. Dies basiert auf einem 2003 von einer Expertengruppe an den obersten Sanitätsrat gemachten Vorschlag, der wiederum auf den unten zitierten Leitlinien [96] beruht und zu 100% übernommen wurde [96].

Vorsichtsmaßnahmen bei intrafamiliärem oder sexuellem Kontakt mit HCV-Positiven

Fragestellung

Welche Verhaltensmaßnahmen sind für Personen im Umfeld von HCV-Infizierten zu beachten?

Empfehlung:

- ▶ Gegenstände, die mit Blut kontaminiert sein können (z.B. Zahnbürsten, Rasierer, Rasierapparate, Nagelscheren, Spritzen), sollten nicht gemeinsam verwendet und für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden (C).
- ▶ Gemeinsames Benutzen von Geschirr, Besteck, Wäsche, Bad und Toilette muss nicht vermieden werden, da eine HCV-Übertragung extrem unwahrscheinlich ist (C).
- ▶ Kinder mit chronischer Hepatitis C können Gemeinschaftseinrichtungen besuchen (C).

Konsens: 97%

Erläuterung

Die Übertragung des Hepatitis-C-Virus erfolgt v.a. parenteral über Blut [112]. Entsprechend kann ein Übertragungsrisiko von potenziell kontaminierten Gegenständen ausgehen. So ist auf Zahnbürsten, die von HCV-Infizierten benutzt wurden, HCV-RNA nachweisbar gewesen [113] (IIc). Ebenso kann eine Gefahr von Kanülen (z.B. Insulin-, Heparin- und Interferon-spritzen) ausgehen, die in entsprechenden Behältern gesamt-

melt und ordnungsgemäß entsorgt werden müssen (Rückgabe bei Arzt, Krankenhaus, Apotheke). Es ist darauf hinzuweisen, dass Kanülen nicht im Hausmüll entsorgt werden dürfen. Hepatitis-C-Virus-RNA ist auch in Tränenflüssigkeit, Speichel und Stuhl nachgewiesen worden [114, 115] (IIc). Dennoch ist der bloße Nachweis von HCV-RNA in den entsprechenden Sekreten nicht notwendigerweise mit Infektiösität gleichzusetzen. Dementsprechend sind intrafamiliäre nicht sexuelle Übertragungen von HCV sehr selten. Für eine Infektion ist in jedem Falle eine Verletzung notwendig, die einen Eintritt der HCV-kontaminierten Flüssigkeit ermöglicht. Daher sollten individuelle Entscheidungen über spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei Kindern mit ungewöhnlich aggressivem Verhalten getroffen werden. Kratzen und Beißen können im Einzelfall Infektionsrisiken darstellen [112] (IIa).

Fragestellung

Wie hoch ist das sexuelle Risiko einer HCV-Übertragung und wie sollte man sich schützen?

Empfehlung:

- ▶ Eine Transmission des Hepatitis-C-Virus durch Geschlechtsverkehr ist sehr selten möglich und kann durch den Gebrauch von Kondomen reduziert werden (B).
- ▶ Ein Kondomgebrauch ist in einer stabilen Partnerschaft nicht generell notwendig (C).
- ▶ Kondome sollten während der Menstruationsblutung der Frau und bei verletzungsintensiven Sexual-Praktiken und Promiskuität verwendet werden (A).
- ▶ Homosexuelle Männer sollten Kondome beim Geschlechtsverkehr benutzen (A).
- ▶ Partner von anti-HCV-positiven Personen sollten mindestens einmal auf Hepatitis C untersucht werden (C).

Konsens: 100%

Erläuterung

Hepatitis-C-Virus-RNA kann in Sperma und Vaginalsekret nachgewiesen werden [116, 117] (IIb). Entsprechend ist Geschlechtsverkehr mit HCV-Positiven in zahlreichen Studien als Risikofaktor für eine HCV Infektion identifiziert worden [118, 119] (IIa). Umgekehrt ist das Ansteckungsrisiko in stabilen Partnerschaften jedoch extrem gering. Zahlreiche Studien haben eine Übertragungsrate in festen Partnerschaften mit <1% pro Jahr angegeben [17, 118, 120–122] (IIa). Eine Verlaufsbeobachtungsstudie aus Italien mit 895 monogamen Partnern konnte keine HCV-Infektion nach 10 Jahren finden [123] (IIb). Das sexuelle Übertragungsrisiko steigt jedoch mit der Anzahl der Geschlechtspartner und bei verletzungsintensiven Sexual-Praktiken [17] (IIc).

Das höchste sexuelle Übertragungsrisiko besteht für homosexuelle Männer, insbesondere, wenn sie HIV-infiziert sind. In den letzten Jahren sind mehrere Ausbrüche von akuten HCV-Hepatitis in Europa bei HIV-Positiven beschrieben worden [124–126] (IIb) (zusätzliche LIT: [127, 128]).

Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen bei Drogenkonsumierenden

Fragestellung

Welche Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen sind bei Drogenkonsumierenden indiziert?

Empfehlung:

- ▶ Sowohl intravenös Drogenkonsumierende als auch Personen mit nicht intravenösem Konsum von Rauschmitteln sollten möglichst frühzeitig über potenzielle Übertragungswege des Hepatitis-C-Virus informiert werden (A).
- ▶ Intravenös Drogenkonsumierenden sollte der Zugang zu sterilem Injektionsmaterial, zur Drogenberatung und zur Drogenbehandlung ermöglicht werden (B).
- ▶ Nach spontaner oder therapieinduzierter Ausheilung einer Hepatitis C sollten Betroffene beraten und ggf. suchtmedizinisch betreut werden, um erneute Risiken für eine Infektion mit Hepatitis C zu vermeiden (B).
- ▶ Bei Drogenkonsumierenden sollte, sofern keine Hepatitis-C-Infektion bekannt ist, in mindestens jährlichen Intervallen ein HCV-Antikörpertest durchgeführt werden. Bei ausgeheilter HCV-Infektion (anti-HCV-positiv/HCV-RNA-negativ) sollte eine HCV-RNA-Testung durchgeführt werden (C).
- ▶ HCV-RNA-positive Drogenkonsumierende sollten zu Präventionsmaßnahmen gegen HCV-Übertragungen an Dritte beraten werden. Die Hepatitis-C-Behandlungsindikation ist zu überprüfen (C).
- ▶ Drogenkonsumierende sollten gegen Hepatitis A und B geimpft werden, falls keine Immunität besteht (C).

Konsens: 100%

Erläuterung

Intravenös Drogenkonsumierende haben ein hohes Risiko, eine Hepatitis-C-Virus-Infektion zu erwerben. Die anti-HCV-Prävalenz bei Drogenabhängigen beträgt zwischen 30% und 90% [129–132] (IIb). Umgekehrt liegt der Anteil der Neuinfektionen mit HCV, der auf intravenösen Drogengebrauch zurückzuführen ist, bei mindestens 35%. Bei mit Hepatitis C neu diagnostizierten jungen Männern (20–29 Jahre) ist bei mehr als 70% ein intravenöser Drogengebrauch die wahrscheinliche Infektionsursache (Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2007, Berlin 2008: www.rki.de > Infektionsschutz > Infektionsepid. Jahrbuch) (IIb). Ein erhöhtes Risiko für HCV-Infektionen besteht aber auch bei Personen mit anderem riskantem Konsum von Rauschmitteln (z.B. Heroininhalation [„chasing the dragon“], Rauchen von Crackpfeifen, intranasale Applikation von Heroin oder Kokain) [133] (IIc).

Personen mit riskantem Drogenkonsum sollten möglichst frühzeitig über potenzielle Übertragungswege des Hepatitis-C-Virus informiert werden, um sich und andere Personen vor einer Infektion mit Hepatitis C zu schützen [134] (IIc). Eine Maßnahme ist, Drogenkonsumierenden möglichst niedrigschwellig den Zugang zu sterilem Injektionsmaterial, zur Drogenberatung und zur Drogenbehandlung zu ermöglichen. Dies gilt insbesondere auch für Haftanstalten. Weitere Maßnahmen beinhalten Schulungen in „safer use“-Praktiken, die Vermittlung von „safer sex“-Praktiken sowie Aufklärung über die Übertragungsrisiken beim Tätowieren oder Piercen [135] (IIc). In prospektiven randomisierten Studien konnte mit Aufklärungsmaßnahmen die Häufigkeit von unsicheren Injektionspraktiken reduziert werden [136, 137] (Ib). Bei positi-

vem HCV-Ak-Testergebnis sollte eine spezielle Beratung stattfinden, wie HCV-Infektionen Dritter zu vermeiden sind. Weiterhin ist in diesen Fällen die Indikation für eine antivirale Therapie der Hepatitis C zu überprüfen. Schließlich sollten die Patienten bezüglich der Vermeidung von Ko-Risikofaktoren für eine Lebererkrankung explizit beraten und geschult werden, insbesondere in Bezug auf die Vermeidung von Alkoholkonsum.

Nach spontaner oder therapieinduzierter Heilung einer Hepatitis-C-Infektion oder nach erfolgreicher Hepatitis-C-Therapie ist eine weitere (ggf. suchtmmedizinische) Betreuung sinnvoll, um Risiken für eine erneute Infektion mit dem HCV zu vermeiden. Hepatitis-C-Virus-Re-Infektionen nach Ausheilung sind grundsätzlich aufgrund fehlender komplett sterilisierender Immunität gegen HCV möglich und bereits mehrfach beschrieben [138–140] (IIa). Eine aktuelle Arbeit aus Australien beschreibt sogar eine höhere Inzidenz von HCV-Infektion bei zuvor HCV-angewiesenen Drogenabhängigen im Vergleich zu anti-HCV-negativen Drogenabhängigen [141] (IIb).

Mit einem regelmäßigen Screening auf anti-HCV können bei Drogenkonsumierenden HCV-Infektionen frühzeitig erkannt werden, wobei das Intervall für eine Testung in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Betroffenen individuell gesetzt werden sollte. So ist eine Testung sicher auch nach einem außergewöhnlichen Risikoereignis (z.B. Drogenrückfall bei ansonsten Abstinente) indiziert. Hier ist dann ggf. auch eine HCV-RNA-Testung unabhängig vom anti-HCV-Befund zu erwägen. Mit einem halbjährlichen Screeningprogramm können HCV-Infektionen im Stadium der akuten Hepatitis C erkannt werden, was Vorteile für eventuelle antivirale Therapien ergibt (siehe Abschnitt „Akute Hepatitis C“). Umgekehrt kann bei stabiler Drogen-Abstinenz und fehlendem Risikoverhalten das Screening-Intervall verlängert werden.

Akute Hepatitis C

Fragestellungen

Kann die Ausheilungsrate einer akuten HCV-Infektion durch eine antivirale Therapie erhöht werden? Wann sollte bei akuter Hepatitis C eine antivirale Therapie begonnen werden?

Empfehlung:

- ▶ Aufgrund der niedrigen Spontanheilungsrate der akuten Hepatitis C und dem guten Ansprechen auf eine antivirale Therapie in der Frühphase der Infektion ist eine Indikation für die Einleitung einer antiviralen Therapie bei persistierend virämischen Patienten innerhalb der ersten 3–4 Monate nach Erkrankungsbeginn gegeben (B).
- ▶ Die Entscheidung, zu welchem Zeitpunkt nach Diagnosestellung mit einer Therapie begonnen wird, sollte von den Chancen einer spontanen Ausheilung, relativen Kontraindikationen gegen eine Interferontherapie und von der Wahrscheinlichkeit einer optimalen Compliance abhängig gemacht werden (C).
- ▶ Kommt es unter Beobachtung des Spontanverlaufs zum Verlust der HCV-RNA im Serum, muss dies durch weitere negative HCV-RNA-Befunde bestätigt werden (B).

Konsens: 97%

Erläuterung

Die akute Hepatitis C geht in 50–85% der Fälle in eine chronische Infektion über [72, 142, 143] (IIb). Die akute Infektion verläuft meistens asymptomatisch und anikterisch und wird

daher häufig nicht diagnostiziert. Die seltenere klinisch manifeste akute Hepatitis C mit Ikterus und deutlich erhöhten Aminotransferasen ist in einigen, aber nicht allen Studien mit einer höheren Rate einer Spontanelimination assoziiert gewesen [76, 143, 144] (IIb). Wiederholte Bestimmungen mit fehlendem Nachweis der HCV-RNA können die Spontanelimination anzeigen [145] (IIc). Eine akute Hepatitis C geht nur in sehr wenigen Fällen mit Einschränkungen der Lebersyntheseleistung einher und verläuft praktisch nie fulminant [146, 147] (III). Verschiedene Studien der akuten Hepatitis C zeigten trotz unterschiedlicher Patientencharakteristika und Therapieschemata (u.a. verzögerter Beginn der Therapie) ein hohes dauerhaftes virologisches Ansprechen bei 85–98% der behandelten Patienten [76, 119, 148–152] (IIb). Die therapieinduzierten Ansprechraten liegen somit deutlich über den erwarteten spontanen Ausheilungsraten und unterstützen das Konzept einer frühen antiviralen Therapie. Eine weitere Rationale für eine frühzeitige Therapie liegt in der Tatsache, dass bei der akuten Hepatitis-C-Infektion viele Voraussetzungen vorliegen, die im Fall einer chronischen Hepatitis C als positive prädiktive Faktoren für einen Therapieerfolg einer Interferontherapie identifiziert werden konnten.

Patienten, die später als 4–6 Monate nach Beginn der akuten Hepatitis C behandelt werden, zeigen ein signifikant schlechteres Ansprechen [149, 151] (IIb). Unkontrollierte Studien legen nahe, dass eine Verschiebung des Therapiebeginns um 3–4 Monate und Behandlung nur der anhaltend virämischen Patienten zu einer ähnlich hohen Gesamtausheilung führt wie die sofortige Therapie aller Patienten [76, 150] (IIb). Eine prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich der Soforttherapie gegenüber einem verzögerten Therapiebeginn wird in Deutschland derzeit durchgeführt; erste Ergebnisse zeigen eine vergleichbare Effektivität, jedoch nur bei ausreichender Compliance der Patienten mit der Therapie [153].

Zum jetzigen Zeitpunkt sollten in die Entscheidung über sofortigen oder verzögerten Therapiebeginn die Chancen für eine spontane Ausheilung sowie relative Kontraindikationen für eine antivirale Therapie einfließen. Faktoren, die in der Mehrzahl der Studien mit einer erhöhten Spontanausheilung assoziiert waren, sind weibliches Geschlecht und jüngeres Alter (IIb). In den Studien zur Therapie der akuten Hepatitis C hat sich auch gezeigt, dass die Patienten-Compliance einen zentralen Faktor für den Behandlungserfolg darstellt (IIb). Es ist daher anzunehmen, dass das Vorgehen, welches beim individuellen Patienten die größte Compliance erwarten lässt, zum besten Therapieerfolg führt.

Während der akuten Hepatitis C findet sich oft eine niedrige Viruslast und auch bei einem Teil der Patienten, bei denen sich eine chronische Hepatitis C entwickelt, kann die Hepatitis C-Virämie intermittierend unterhalb der Nachweisgrenze liegen [76, 77] (IIb). Daher sollten auch Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA im Serum innerhalb des ersten Jahres weiter nachbeobachtet werden und die Transaminasenaktivitäten und der HCV-RNA-Nachweis mehrfach bestimmt bzw. wiederholt werden. Bei einem erneuten HCV-RNA-Nachweis später als 3–4 Monate nach Beginn der akuten Hepatitis C ist eine spontane Ausheilung sehr unwahrscheinlich und es sollte eine antivirale Therapie empfohlen werden [146] (IIc).

Fragestellung

Womit und wie lange sollte eine antivirale Therapie bei akuter Hepatitis C durchgeführt werden?

Empfehlung:

- ▶ Die antivirale Therapie einer akuten Hepatitis-C-Infektion sollte mit Interferon alpha oder pegyliertem Interferon alpha über 24 Wochen durchgeführt werden (B).
Konsens: 98%

Erläuterung

Vor Beginn einer antiviralen Therapie einer akuten HCV-Infektion müssen Interferon-spezifische Kontraindikationen und potenzielle Nebenwirkungen in jedem Einzelfall fundiert beurteilt werden [119] (siehe AGs Indikation zur Therapie und Therapie der chronischen Hepatitis C). Bei Patienten mit akuter Hepatitis C und Drogenkonsum kann der Therapieerfolg durch eine eingeschränkte Compliance negativ beeinflusst werden und oft kann nicht sofort mit der antiviralen Therapie begonnen werden [154]. Unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns wurden nach einer Monotherapie mit nicht pegyliertem oder mit pegyliertem Interferon alpha dauerhafte virologische Ansprechraten von 71 – 98% beschrieben [76, 119, 148 – 152]. Aufgrund dieser hohen Ansprechraten erscheint eine Kombinationstherapie mit Ribavirin derzeit nicht notwendig (IIb), zudem liegen keine Studien vor, die einen Nutzen von Ribavirin bei der akuten Hepatitis C belegen. Beim Einsatz von pegyliertem Interferon alpha 2b korrelieren die dauerhaften virologischen Ansprechraten mit der initialen Interferondosis [152] (IIa). Der größte Therapieerfolg wurde nach einer Induktionstherapie mit Interferon alpha 2b 5MU/d s.c. über 4 Wochen mit anschließender Dosisreduktion (5MU3×/Woche s.c.) erzielt [148] (IIb). Bei pegyliertem Interferon alpha 2b wird als Dosierung 1,5 µg/kg 1×/Woche s.c. empfohlen [119, 150, 152] (IIb). Pegyliertes Interferon alpha 2a wird in der Dosierung 180 µg 1×/Woche s.c. appliziert [144] (IIb). Direkte Vergleichsstudien zwischen nicht pegylierten und pegylierten Interferonen existieren nicht. Aus Praktikabilitätsgründen und besserer Patientencompliance erscheint eine Therapie mit pegylierten Interferonen erstrebenswert. Da bisher keine einheitliche Standardtherapie der akuten Hepatitis-C-Infektion existiert, ist eine Behandlung im Rahmen kontrollierter klinischer Studien (siehe www.hep-net.de) sinnvoll. Hierbei müssen der optimale Therapiezeitpunkt, die optimale Therapiedauer und die optimale Interferondosis weiter festgelegt werden.

AG 3: Natürlicher Verlauf und Therapieindikation bei chronischer Hepatitis-C-Virus-Infektion



AG Leiter: Berg T, Leipzig

AG Mitglieder:

1. Datz, C, Salzburg
2. Dries, V, Mannheim
3. Eberle, J, München
4. Herold, C, Erlangen
5. Hinrichsen, H, Kiel
6. Höhler, T, Recklinghausen
7. Kaiser, S, Tübingen
8. Kautz, A, Köln
9. Kraus, M, Würzburg

10. Schäfer, M, Essen
11. Stoehr, A, Hamburg
12. Tannapfel, A, Bochum
13. Teuber, G, Frankfurt
14. Trauner, M, Graz
15. Zchoval, R, München
16. Zehnter, E, Dortmund

Natürlicher Verlauf der chronischen HCV-Infektion

Definition

1. Die chronische HCV-Infektion führt in der Mehrzahl aller Fälle zu einer langsam progredienten chronischen Hepatitis, reduziert die Lebensqualität und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (A).
2. Eine individuelle Prognoseabschätzung ist aufgrund der variablen Krankheitsprogression in Frühstadien nicht möglich (A).
3. Bei fortgeschrittener Fibrose/kompensierter Zirrhose (Stadium F3/F4 nach Scheuer) liegt das 5-Jahres-Überleben bei ca. 80 – 90% (A). Das HCC stellt in diesen Stadien die häufigste Komplikation dar (A).

Erläuterungen

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Personen mit chronischer Hepatitis-C-Virus-Infektionen ein signifikant erhöhtes leberbezogenes Mortalitätsrisiko mit einer standardisierten Mortalitätsratio von 16,8 (95% CI 15,4 – 18,3) [155 – 157] (Ia). Innerhalb der nächsten 10 – 20 Jahre wird eine signifikante Zunahme der HCV-induzierten leberbezogenen Komplikationen (hepatische Dekompensationen und Leberzellkarzinom [HCC]) sowie der HCV-induzierten Mortalität erwartet [158 – 161]. Dies ist auch mit einer signifikanten Steigerung der Kosten im Gesundheitssystem verbunden [159, 161] (Ia).

Weltweit sind 27 und 25% der Zirrhose- und HCC-Entwicklungen auf die HCV-Infektion zurückzuführen [162]. Die Zunahme der HCC-Inzidenz in den westlichen Industrieländern kann wesentlich auf die HCV-Prävalenz zurückgeführt werden [160, 163, 164] (Ia).

Der Verlauf der chronischen HCV Infektion bzw. die Aktivität der Fibroseentwicklung weist eine große Variabilität auf. Bei 2 – 35% der Patienten erreicht der Krankheitsprozess nach 20 – 25 Jahren das Stadium der Leberzirrhose [165, 166].

Liegt eine Leberzirrhose im Stadium Child A vor, so beträgt die jährliche Mortalitätsrate ca. 4%. In diesem Erkrankungsstadium stellt das HCC mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 4% (2 – 5%) die Hauptkomplikation und auch Haupttodesursache dar [167, 168] (Ia).

Prognoseparameter für den natürlichen Verlauf

Virusparameter wie der HCV-Genotyp und die Höhe der Hepatitis-C-Virämie scheinen keinen wesentlichen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C zu besitzen [166]. Folgende Wirtsfaktoren sind mit einem ungünstigen natürlichen Verlauf, d.h. rascher Fibroseprogression/Zirrhose-Entwicklung assoziiert (keine gewichtete Reihung) [166, 169 – 175] (Ia):

- ▶ Alter des Patienten (auch zum Zeitpunkt der Infektion)
- ▶ männliches Geschlecht
- ▶ chronischer Alkoholkonsum
- ▶ Ko-Infektion mit HIV
- ▶ Ko-Infektion mit HBV

- ▶ deutlich erhöhte Transaminasen (> 3 – 5 × oberer Normwert)
- ▶ Vorliegen einer Steatose
- ▶ chronische Hämodialyse

Die Prognoseabschätzung im Einzelfall bleibt jedoch problematisch, da die Fibroseprogression nicht linear verläuft, wie aktuelle Untersuchungen belegen [175] (Ia). In vielen Fällen kann auch bei langjährig gering progredientem Verlauf ein rascher Übergang in ein Zirrhosestadium eintreten [176]. Ein histologischer Befund ohne Nachweis einer signifikanten Fibrose (Stadium 0–1) in der initialen Leberbiopsie schließt zudem eine rasche Progression der Fibrose im weiteren Verlauf der Erkrankung nicht aus. Das Alter des Patienten sowohl zum Zeitpunkt der Infektion als auch im Verlauf der Infektion hat offenbar eine signifikante Bedeutung für die Fibrose-Progressionsgeschwindigkeit [171, 172] (Ic). Mehrere Studien belegen zudem, dass der Prozentsatz der Patienten, die im Verlauf (Median ca. 4 Jahre) eine signifikante Progression der Fibrose entwickeln, bei Patienten mit initial geringem (Stadium 0–1) oder fortgeschrittenem Fibrosestadium (Stadium 2–4) vergleichbar ist (24 vs. 16% Fibroseprogression um >2 Punkte im Ishak Score) [177, 178] (Ic). Ebenfalls schließen normale Transaminasen eine Fibroseprogression oder das Vorliegen einer fortgeschrittenen Erkrankung nicht aus [173, 176, 179] (Ia).

Die chronische HCV-Infektion ist mit einer statistisch signifikanten Minderung der Lebensqualität assoziiert. Bis zu 35–68% der Patienten leiden unter Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Einschränkung der Leistungsfähigkeit, subklinischen kognitiven Störungen sowie psychomotorischer Verlangsamung. Bei 2–30% können depressive Symptome (nicht therapiassoziiert) dokumentiert werden [180–185] (Ib). Psychometrische und funktionelle Magnet-Resonanz-Spektroskopie-Untersuchungen sprechen dafür, dass bestimmte zentralnervöse Funktionen sowie die Neurotransmission durch die HCV-Infektion beeinflusst werden [184, 186, 187] (Ib).

Zusätzlich können im Rahmen der HCV-Infektion eine Vielzahl weiterer extrahepatischer Symptome und Erkrankungen auftreten (▶ **Tab. 1**, [188–190]). 40–76% der Patienten mit chronischer Hepatitis-C(CHC)-Infektion entwickeln im zeitlichen Verlauf mindestens eine extrahepatische Manifestation [188] (Ib). Die Assoziation von HCV-Infektion und Entwicklung maligner lymphoproliferativer Erkrankungen (insbesondere folliculäre Non-Hodgkin-Lymphome [NHL] und Marginalzonen Lymphome, MALT) kann inzwischen als gesichert gelten [191–196] (Ia). Die chronische HCV-Infektion erhöht das Risiko für die Entstehung eines NHL um das ca. 2-Fache [192–194] (▶ **Tab. 8**).

betroffenes Organ-system/Formenkreis	Manifestation
<i>endokriner Formenkreis</i>	autoimmune Schilddrüsenerkrankungen (insbesondere Hashimoto-Thyreoiditis) Insulinresistenz/Diabetes mellitus ¹ Wachstumshormon(GH)-Insuffizienz
<i>rheumatischer Formenkreis</i>	gemischte Kryoglobulinämie ¹ kryoglobulinämische Vaskulitis ¹ periphere Neuropathie ¹ membrano-proliferative Glomerulonephritis (GN) ¹ membranöse GN ¹ rheumatoide Gelenkbeschwerden/Oligo-Polyarthritis Rheumafaktor Positivität ¹ Sicca-Syndrom
<i>hämatologischer Formenkreis</i>	lymphoproliferative Erkrankungen/Non-Hodgkin-Lymphome ¹ idiopathische Thrombozytopenie monoklonale Gammopathie ¹ autoimmun-hämolytische Anämie
<i>dermatologischer Formenkreis</i>	palpable Purpura Porphyria cutanea tarda Lichen planus Pruritus
<i>sonstiges</i>	Einschränkung der Leistungsfähigkeit (Müdigkeit, Abgeschlagenheit) ¹ , subklinische kognitive Störungen, psychomotorische Verlangsamung, depressive Symptome ¹ Myopathie Kardiomyopathie/Myokarditis idiopathische Pulmonalfibrose Schilddrüsen-Karzinom Prostata-Karzinom

Tab. 8 Im Zusammenhang mit der HCV-Infektion beschriebene extrahepatische Manifestationen bzw. Erkrankungen.

¹ Manifestation, bei denen der kausale Zusammenhang mit der HCV-Infektion als gesichert angesehen werden kann.

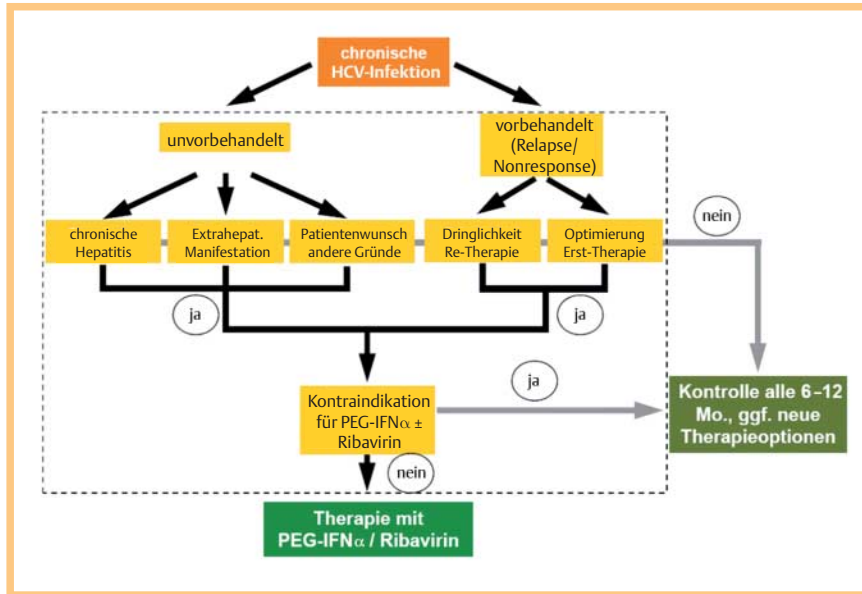


Abb. 3 Indikationsstellung zur Therapie bei chronischer HCV-Infektion.

Fragestellung

Wann ist eine antivirale Therapie bei nicht vorbehandelten Patienten indiziert?

Empfehlung:

- ▶ Eine chronische Hepatitis C stellt unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Indikation zur antiviralen Therapie dar (A).
- ▶ Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn im Verlauf der chronischen Infektion erhöht die Chancen auf ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) und wird unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen und Effektivität der heute verfügbaren antiviralen Therapie empfohlen (A).
- ▶ Erhöhte Transaminasen und/oder Nachweis einer Fibrose sind keine in jedem Fall notwendigen Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur Therapie (A).
- ▶ Extrahepatische Manifestationen, berufliche Gründe, eine Elimination des Transmissionsrisikos sowie ein Therapiewunsch des Patienten können ebenfalls unabhängig von der Erkrankungsaktivität eine Therapieindikation darstellen (A).

Konsens: 85%

Erläuterungen

Die chronische Hepatitis C stellt aufgrund der mit ihr assoziierten erhöhten Morbidität und Mortalität grundsätzlich eine behandlungsbedürftige Erkrankung dar. Daher sollte in jedem Fall unter Berücksichtigung von Nutzen, Risiken und Kontraindikationen eine Evaluation für eine antivirale Therapie erfolgen.

Die Begrenzung der Therapie auf Patienten mit fortgeschrittener Fibrose erscheint aufgrund des variablen Verlaufs der Erkrankung nicht gerechtfertigt. Neuere Studien belegen zudem, dass unabhängig vom Fibrosestadium durch die antivirale Therapie eine Senkung der HCV-induzierten Mortalität erzielt werden kann [197] (Ib). Die Chancen auf eine anhaltende virologische Response sinken zudem mit zunehmendem Alter und Fortschreiten der Fibrose [198] (Ib). Auch hinsichtlich der Kosteneffektivität erscheint ein früher Behandlungsbeginn im Verlauf der Erkrankung sinnvoll [199–201] (Ia) (● Abb. 3).

Fragestellung

Wann ist eine Retherapie indiziert?

a) Bei Patienten mit einem virologischen Rückfall auf eine Vortherapie (= Relapse).

Empfehlung:

- ▶ Bei Patienten mit Relapse besteht prinzipiell eine Indikation zur Re-Therapie. Die Dringlichkeit zu einer Re-Therapie wird anhand individueller Faktoren gestellt (A).
- ▶ Bei asymptomatischen Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und geringer Krankheitsaktivität ist zunächst auch ein abwartendes Verhalten im Hinblick auf zukünftige Therapieoptionen gerechtfertigt (B).

Konsens: 85%

b) Bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Vortherapie (= Non-Response).

Empfehlung:

- ▶ Bei Patienten mit Non-Response, die bislang keine adäquate Standardtherapie erhalten haben, wird eine Re-Therapie empfohlen. Die Dringlichkeit wird anhand individueller Faktoren gestellt (A).
- ▶ Bei Patienten, die auf eine adäquat dosierte und lege artis durchgeführte Standardtherapie (mit Peg-IFN plus Ribavirin) nicht virologisch angesprochen haben (Definition siehe AG 4) sollte nur in Ausnahmefällen eine Re-Therapie erfolgen (A).

Konsens: 95%

Erläuterungen

Bei Patienten mit fehlendem dauerhaftem Ansprechen auf eine antivirale Vortherapie leitet sich die prinzipielle Indikation zur Re-Therapie aus der bereits erfolgten Vorbehandlung ab. Da jedoch in Abhängigkeit von der Art und Intensität der virologischen Response in der Vortherapie (Null-Response, partielle Response, Relapse) die Wahrscheinlichkeit, durch die Re-The-

rapie eine anhaltende virologische Response zu induzieren, sehr unterschiedlich ist, sollte eine individuelle Entscheidung hinsichtlich des Zeitpunkts zur Re-Therapie getroffen werden (siehe auch Kommentare AG4). Diese Empfehlung basiert auf der Erwartung, dass mit dem Einsatz direkt antiviraler Substanzen (z.B. HCV-Protease- und/oder Polymeraseinhibitoren) in Zukunft eine effektivere Therapieoption für diese Patientengruppe zur Verfügung stehen wird. Einschränkend muss jedoch berücksichtigt werden, dass Patienten mit Nicht-HCV-Typ-1-Infektion wahrscheinlich nicht in absehbarer Zeit von den potenziellen neuen Therapieformen profitieren werden, da die Mehrzahl der direkt antiviralen Substanzen spezifisch für HCV-Genotyp 1 ist, und auch noch nicht mit letzter Sicherheit von einer Zulassung der Substanzen im Jahr 2011/2012 ausgegangen werden kann. Eine individuelle Entscheidung zur antiviralen Re-Therapie sollte daher insbesondere bei Patienten mit Nicht-HCV-Typ-1-Infektion sowie bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose und/oder extrahepatischen Manifestationen getroffen werden, da diese Patienten aufgrund ihres Erkrankungsstadiums im Einzelfall nicht die Zeit haben, auf neue Therapieformen zu warten.

Prognostisch günstige Faktoren, die für eine Re-Therapie mit PEG-IFN α plus Ribavirin sprechen sind:

- ▶ Vortherapie mit Standardinterferon entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin
- ▶ nicht optimale Dosierungen von Ribavirin und PEG-IFN α in der Vortherapie
- ▶ nicht optimale Therapiedauer in der Vortherapie
- ▶ signifikante Reduktion der HCV-RNA in der Vortherapie
- ▶ Infektion mit HCV-Genotyp 2 oder 3

Fragestellung

Wann ist eine Therapie bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose indiziert?

Empfehlung:

- ▶ Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. kompensierter Zirrhose besteht eine dringende Therapie-Indikation (A). Die mit einer Zirrhose assoziierten Komplikationen können jedoch eine Einschränkung der Therapiemöglichkeiten darstellen.
- ▶ Die dekompensierte Zirrhose stellt aufgrund der potenziellen hohen Komplikationsraten eine Ausnahmesituation für eine Interferon-basierte Therapie dar. Die Therapie sollte daher nur in Zusammenarbeit mit einem Transplantationszentrum erfolgen (A).

Konsens: 92%

Erläuterungen

Die Indikation zur antiviralen Therapie unterscheidet sich nicht grundsätzlich zwischen Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose und solchen mit kompensierter Zirrhose im Stadium Child A. Aufgrund des hohen Risikos für das Auftreten von Zirrhose-assoziierten Komplikationen im Verlauf der nächsten Jahre (klinische Dekompensation, HCC-Entwicklung) besteht jedoch eine besonders dringende Indikation zur Therapie. Die in vielen Fällen mit der Zirrhose assoziierten klinischen Komplikationen und Zytopenien (insbesondere eine ausgeprägte Thrombozytopenie) stellen in diesem Stadium eine Einschränkung der Therapiemöglichkeit dar. In Zukunft

könnte mit der Verfügbarkeit von Thrombopoetin-Rezeptoragonisten (Thrombozyten-Wachstumsfaktoren) eine Steigerung der Thrombozytenzahlen vor und unter Therapie erreicht werden [202] (Ib).

Die dekompensierte Zirrhose stellt prinzipiell eine Kontraindikation für eine IFN- α -basierte antivirale Therapie dar, da die Behandlung mit einem signifikant erhöhten Risiko von schweren Komplikationen behaftet ist (insbesondere Infektionen/Sepsis) [203] (Ib). Diese Patienten sollten hinsichtlich der Option der Lebertransplantation evaluiert werden. In Einzelfällen kann jedoch vor geplanter Lebertransplantation ein Therapieversuch gerechtfertigt sein, mit dem Ziel eine HCV-RNA-Negativität vor der Lebertransplantation zu induzieren und damit das Risiko der HCV-Re-Infektion/-Re-Infektionshepatitis zu minimieren. Die Therapie sollte in dieser Situation an einem Transplantationszentrum erfolgen.

Fragestellung

Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit extrahepatischen Manifestationen indiziert?

Empfehlung:

- ▶ Bei extrahepatischen Manifestation wird primär die antivirale Therapie als kausaler Therapieansatz empfohlen (A).
- ▶ Eine Ausnahme stellen extrahepatische Manifestationen dar, bei denen ein signifikantes Risiko der Aggravation der Erkrankung unter einer Interferon-basierter Therapie besteht (C).
- ▶ Niedrig-maligne Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) in stabiler Krankheitsphase sollten bevorzugt primär antiviral behandelt werden (B).

Konsens: 97%

Erläuterungen

Extrahepatische Manifestationen sollten hinsichtlich der Indikationsstellung für eine antivirale Therapie berücksichtigt werden. Je eindeutiger der kausale Zusammenhang zwischen HCV-Infektion und extrahepatischer Manifestation, desto wahrscheinlicher kann durch die antivirale Therapie die Erkrankung bzw. Symptomatik günstig beeinflusst werden (● **Abb. 2**). Insbesondere die mit der HCV-induzierten gemischten Kryoglobulinämie assoziierten extrahepatischen Erkrankungen wie Vaskulitis und Glomerulonephritis stellen eine Indikation zur antiviralen Therapie dar. Bei immunvermittelten Zytopenien (ITP, autoimmun hämolytischer Anämie), Myopathien oder Neuropathien besteht ein signifikantes Risiko der Aggravation der Symptomatik unter einer Interferon-basierter Therapie. Die Indikation ist daher streng zu prüfen. Die Therapie sollte in einem erfahrenen Zentrum unter engmaschiger Überwachung erfolgen (siehe auch AG4).

Die chronische HCV-Infektion stellt einen Trigger für die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen dar. Bei Patienten mit niedrig-malignem NHL kann durch eine alleinige antivirale Therapie, in Analogie zur *Helicobacter-pylori*-Eradikation bei MALT-Lymphom, eine komplette Remission der Lymphomkrankung induziert werden. Daraus ergibt sich primär die Indikation zur antiviralen Therapie [191] (IIa). Das therapeutische Vorgehen erfolgt dabei interdisziplinär in Zusammenarbeit mit einem Hämato-Onkologen. HCV-infizierte Patienten mit hoch-malignem NHL sollten primär mittels Chemotherapie behandelt werden. Die chronische HCV-Infektion stellt in dieser Situation keine Kontraindikation für die Durchführung ei-

ner Chemotherapie dar. Nach Beendigung der zytostatischen Therapie sollte eine antivirale Behandlung erwogen werden, da erste Daten vermuten lassen, dass die Eradikation der chronischen HCV-Infektion die Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Remission der Lymphomkrankung signifikant erhöht [204].

Fragestellung

Wann ist eine Therapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz bzw. Dialyse indiziert?

Empfehlung:

- ▶ Die Behandlungsindikation unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (B).
- ▶ Vor geplanter Nierentransplantation ist ein Behandlungsversuch in jedem Fall indiziert, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (A).

Konsens: 95 %

Erläuterungen

Bei der Mehrzahl der chronisch HCV-infizierten Patienten unter Langzeitdialyse ist die HCV-Infektion asymptomatisch. Trotz normaler Transaminasen haben jedoch 80–90% der Patienten eine histologisch nachweisbare chronische Hepatitis. Die Häufigkeit einer fortgeschrittenen Fibrose/Zirrhose liegt je nach Studie bei 0–28% [205–209] (Ib). Die chronische Hämodialyse stellt offenbar einen Risikofaktor für eine raschere Fibroseprogression dar. HCV-infizierte Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz haben nach den Daten einer aktuellen Metaanalyse das höchste Risiko der Zirrhoseentwicklung mit einer Rate von ca. 40% nach 20 Jahren und 60% nach 30 Jahren [175] (Ia).

Die anti-HCV-Positivität (chronische Hepatitis C) stellt bei Dialysepatienten einen unabhängigen Risikofaktor für die Gesamtmortalität dar mit einer Steigerung der Mortalitätsrate um den Faktor 1,57 [210–212], Übersicht bei [213] (Ia). Eine erhöhte Rate an Zirrhose- und HCC-Entwicklungen war dabei wesentlich für die Steigerung der Mortalitätsrate verantwortlich [210].

Nach Nierentransplantation hat die HCV-Infektion einen signifikant ungünstigen Effekt auf das Transplantat- und Patienten-Überleben [214], Übersicht bei [213] (Ia). Daher sollte vor geplanter Nierentransplantation eine Eradikation der HCV-Infektion angestrebt werden (siehe auch Kommentare AG Transplantation).

Fragestellung

Welche Kontraindikationen (1) bzw. Einschränkungen (2) für die Interferon-basierte Therapie existieren?

Empfehlung:

1. In den folgenden Situationen ist eine IFN α -basierte Therapie kontraindiziert (A):

- ▶ schwere Zytopenien
- ▶ Malignom mit ungünstiger Prognose
- ▶ schwerwiegende/symptomatische kardiopulmonale Erkrankungen
- ▶ schwere aktive Autoimmunerkrankungen
- ▶ Schwangerschaft, Stillen
- ▶ Kinder < 3 Jahre
- ▶ aktueller Alkoholabusus

- ▶ unkontrollierter Drogenabusus
 - ▶ unbehandelte schwere psychiatrische Erkrankung
 - ▶ akute Suizidalität
 - ▶ schwere akute und chronische neurologische Erkrankungen
2. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung sollte insbesondere bei folgenden Erkrankungen erfolgen (A):
- ▶ dekompensierte Zirrhose vor geplanter Lebertransplantation
 - ▶ Autoimmunerkrankungen
 - ▶ Hämoglobinopathien
 - ▶ asymptomatische koronare Herzerkrankungen/unbehandelter Hypertonus/vaskuläre Erkrankungen
 - ▶ unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen
 - ▶ Epilepsie
 - ▶ Polyneuropathie
 - ▶ frühere schwere Depression
 - ▶ Suizidversuche in der Vorgeschichte
 - ▶ aktuell bestehende psychische Erkrankungen
 - ▶ unzureichend eingestellter Diabetes mellitus
 - ▶ Neurodermitis, Psoriasis, Sarkoidose
 - ▶ Retinopathien
 - ▶ Organtransplantation (nicht Lebertransplantation)
 - ▶ floride Infektionen
- Konsens: 98 %

Erläuterungen

Kontraindikationen bzw. Einschränkungen der Therapiefähigkeit für eine Therapie mit PEG-Interferon plus Ribavirin ergeben sich aus den möglichen Nebenwirkungen der eingesetzten Substanzen wie z.B. der Induktion einer Leuko- oder Thrombozytopenie. Deshalb sollte vor Therapie keine ausgeprägte Thrombozytopenie (ca. <50000/ μ l) und Leukozytopenie (ca. <1500/ μ l) bestehen. Die Therapie sollte nur von einem mit den Substanzen und potenziellen Nebenwirkungen bzw. Risiken der Therapie vertrauten Arzt durchgeführt werden.

Häufig wird man mit Situationen konfrontiert, in denen z.B. aufgrund von Begleiterkrankungen eine Einschränkung der Therapiefähigkeit besteht. In solchen Situationen bedarf es einer individuellen Abwägung der Vor- und Nachteile einer antiviralen Therapie, die nach einem ausführlichen Gespräch mit dem Patienten getroffen werden sollte. Man wird evtl. hinsichtlich der Dosierung des PEG-IFN α und Ribavirin und der Verlaufskontrollen unter Therapie vom Standardschema abweichen müssen. Begleiterkrankungen müssen vor Therapiebeginn adäquat behandelt werden. Eine Zusammenarbeit mit entsprechenden anderen Fachdisziplinen kann ratsam sein.

Vor Therapiebeginn sollte der Patient im Hinblick auf soziale Faktoren (Compliance, Arbeitsplatz, soziale Integration Alkoholkonsum), Vorliegen relevanter internistischer Begleiterkrankungen (z.B. koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, Niereninsuffizienz, hämatologische Systemerkrankungen, Hämoglobinopathien), extrahepatischer Manifestationen der Hepatitis sowie neurologischer, psychiatrischer, dermatologischer und ophthalmologischer Erkrankungen abgeklärt werden. Eine Aufklärung über potenzielle Nebenwirkungen der Therapie sowie die Notwendigkeit der Kontrazeption ist obligat.

Depressionen können durch eine Interferon-basierte Therapie verstärkt oder induziert werden. Patienten mit anamnestisch bekannter oder manifester Depression müssen deshalb engmaschig geführt und gut eingestellt sein, bevor eine antivirale

Therapie begonnen werden kann (siehe Kommentar Fragestellung 9).

Bei Autoimmunerkrankungen besteht das Risiko der Aktivierung unter Interferon-basierter Therapie. Diese Erkrankungen müssen in einem kompensierten, kontrollierten Stadium sein, bevor eine Therapie mit PEG-IFN α und Ribavirin erwogen werden kann. Bei Vorliegen einer Sarkoidose sollte eine Interferon-basierte Therapie nur nach Absprache mit einem Spezialisten erfolgen, da ein signifikantes Risiko der Aggravation der Sarkoidose besteht.

Eine Überlappung von chronischer Hepatitis C und autoimmuner Hepatitis ist sehr selten. An eine solche Konstellation ist zu denken, wenn bei gesicherter HCV-Infektion hohe Autoantikörper-Titer (ANA, SMA, LKM, SLA/LP-Ak) und deutlich erhöhte IgG-Konzentrationen nachweisbar sind sowie ggf. der Nachweis von HLA-B8, DR3 oder DR4, entsprechend der genetischen Disposition für die autoimmune Hepatitis. In solchen Fällen sollte von einer PEG-IFN α -Therapie Abstand genommen werden und zunächst primär immunsuppressiv behandelt werden. Der Ausschluss einer autoimmunen Hepatitis ist jedoch nicht immer einfach, da auch bei Patienten mit chronischer Hepatitis C oft Autoantikörper nachgewiesen werden können. Das Vorliegen von meist niedrig-titrigen Autoantikörpern (z.B. ANA, SMA) bei chronischer Hepatitis C ist jedoch in aller Regel als unspezifisch zu werten und hat keinen Einfluss auf den Therapieerfolg [215] (IIb).

Die dekompensierte Zirrhose stellt prinzipiell eine Kontraindikation für eine IFN α -basierte antivirale Therapie dar, da die Behandlung mit einem signifikant erhöhten Risiko von schweren Komplikationen behaftet ist (insbesondere Infektionen/Sepsis) [203]. In Einzelfällen kann jedoch vor geplanter Lebertransplantation ein Therapieversuch gerechtfertigt sein mit dem Ziel, eine HCV-RNA-Negativität vor der Lebertransplantation zu induzieren und damit das Risiko der HCV-Re-Infektion/-Re-Infektionshepatitis zu minimieren. Die Therapie sollte in dieser Situation an (oder in Absprachen mit) einem Transplantationszentrum erfolgen.

Besteht ein Zustand nach Nicht-Leber-Organtransplantation (z.B. Niere, Herz, Lunge), besteht ein signifikantes Risiko durch die Interferon-basierte Therapie, eine Abstoßungsreaktion zu induzieren. Die Indikation zur antiviralen Therapie muss hier im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung am Transplantationszentrum gestellt werden.

Schwere akute und chronische neurologische Erkrankungen, wie nicht kontrollierte Epilepsie, Apoplex, demenzielle bzw. neurodegenerative Erkrankungen, stellen ebenfalls eine Kontraindikation für die PEG-IFN α -Therapie dar.

Fragestellung

Was sind Besonderheiten bei der Therapieindikationsstellung von Patienten mit Suchterkrankungen?

Empfehlung:

- ▶ Eine Drogenabhängigkeit stellt per se keine Kontraindikation für eine Interferon-basierte Therapie dar (A).
- ▶ Die Indikationsstellung erfolgt unter Berücksichtigung der aktuellen Drogensituation sowie psychiatrischer und somatischer Begleiterkrankungen (B).
- ▶ Eine Substitutionstherapie stellt aufgrund der engen Patientenbindung eine günstige Voraussetzung für die Durchführung einer Hepatitis-C-Therapie dar (A).

- ▶ Patienten mit aktuellem intravenösen Drogenkonsum sollten nur in Einzelfällen bei individueller Nutzen-Risiko-Abwägung mit Interferon alpha behandelt werden (A).

Konsens: 95 %

Erläuterungen

Hinsichtlich der Indikation zur Therapie bei Patienten mit einer Suchterkrankung wird auch auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS) verwiesen [216]. Für die erfolgreiche Durchführung einer Interferontherapie sind eine regelmäßige Medikamenteneinnahme und eine gute Compliance des Patienten entscheidend. Diese ist im Regelfall bei einem unkontrollierten Drogenkonsum bzw. Substanzmissbrauch, also insbesondere bei Patienten außerhalb eines Substitutionsprogramms sowie nicht abstinenten Alkoholikern nicht oder nur eingeschränkt gegeben [217]. Patienten mit aktuellem intravenösen Drogenkonsum oder Alkoholmissbrauch sollten demnach nur in Einzelfällen bei individueller Nutzen-Risiko-Abwägung antiviral behandelt werden. Eine Substitutionstherapie stellt jedoch für HCV-infizierte Patienten mit Drogenabhängigkeit eine günstige Rahmenbedingung für die erfolgreiche Durchführung einer antiviralen Therapie dar und sollte daher nicht als Kontraindikation angesehen werden [135, 217, 218] (Ib). Die Abbruch- und Ansprechraten sind bei substituierten Patienten vergleichbar mit denen nicht drogenabhängiger Patienten, sofern die Therapie in erfahrener Hand im Rahmen eines interdisziplinären Programms erfolgt [218–221] (Ib).

Fragestellung

Was ist bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen hinsichtlich der Therapieindikation zu beachten?

Empfehlung:

- ▶ Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, die als stabil oder nicht als akut krank eingestuft werden, können mit einer Interferon-basierten antiviralen Therapie behandelt werden (A). Insbesondere stellen frühere Depressionen keine Kontraindikation für eine Therapie mit Interferon dar (B).
- ▶ Eine Vorbehandlungs- bzw. Vorbeobachtungsphase vor Beginn der antiviralen Therapie zur Optimierung psychiatrischer Medikationen, Information und Schulung des Patienten sowie Förderung der Compliance wird empfohlen (B).
- ▶ Eine interdisziplinäre Betreuung des Patienten sollte sichergestellt werden (B).

Konsens: 100 %

Erläuterungen

Psychiatrische Erkrankungen stellen per se keine Kontraindikation für eine Interferon-basierte Therapie dar, wenn sich die Patienten in einer stabilen Krankheitsphase befinden und eine interdisziplinäre Betreuung gewährleistet werden kann [222–225] (Ib). Vor Therapiebeginn ist die Indikation zur psychiatrischen und psychopharmakologischen Vorbehandlung abzuklären.

Im Rahmen einer interdisziplinären Betreuung gleichen sowohl die Therapie-Haltequoten als auch die Ansprechraten denen psychisch gesunder Kontrollgruppen [224, 225]. Patienten mit Depressionen in der Anamnese (z.B. während einer Interferon-basierten Therapie) oder anderen psychischen Erkran-

Tab. 9 Medikamente, die für die Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen sind (Stand 7.4.2009).

Substanz	zugelassene Dosierung
Alpha Interferone ¹	
pegyliertes Interferon alpha 2a (Pegasys®)	180 µg 1 × pro Woche
pegyliertes Interferon alpha 2b (PEG-Intron®)	1,5 µg/kg Körpergewicht 1 × pro Woche
Interferon alpha 2a (Roferon®) ²	3 bis 4,5 Mio I. E. 3 × pro Woche
Interferon alpha 2b (Intron A®) ²	3 Mio I. E. 3 × pro Woche
Ribavirin	
Ribavirin (Copegus®)	800 bis 1 200 mg aufgeteilt auf 2 Tagesdosen in Kombination mit PEG-Interferon oder Standardinterferon alpha
Ribavirin (Rebetol®)	600 bis 1 400 mg aufgeteilt auf 2 Tagesdosen in Kombination mit PEG-Interferon oder Standardinterferon alpha

¹ Mit der Zulassung des lang wirksamen an Albumin gekoppelten Albinterferon in Kombination mit Ribavirin wird im Jahr 2010 gerechnet.

² In der Standardtherapie durch PEG-Interferon alpha ersetzt.

Tab. 10 Substanzen mit nicht gesicherter antiviraler Aktivität und fehlender Zulassung für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (Stand 7.4.2009).

Substanz	Dosierung	Bemerkung
Amantadin	200 – 400 mg p. o. pro Tag	in randomisiert, kontrollierten Studien keine antivirale Wirkung in der Monotherapie, kein zusätzlicher Nutzen in der Kombination mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin [231 – 234] (Ib)
Silymarin	140 – 150 mg 3 × /p. o. pro Tag	unterschiedliche Formulierungen per os; randomisiert, kontrollierte Studien mit Abfall der ALT bei einem Teil der Patienten, keine Wirkung auf HCV-Viruslast per os [235, 236] (Ia) antivirale Wirkung bei i. v. Applikation in hohen Dosen, die gegenwärtig weiter evaluiert wird (Ferenci et al. Gastroenterology 2008; 135: 1561 – 1567)
Glycyrrhizin	200 – 600 mg pro Tag	unterschiedliche Formulierungen per os/i. v.; randomisiert, kontrollierte Studien mit Abfall der ALT bei einem Teil der Patienten, keine Wirkung auf HCV-Viruslast, keine Wirkung auf Leberhistologie [236 – 238] (Ia)
Mistelpräparate	in der Regel s. c.	unterschiedliche Dosierungen und Intervalle; keine randomisiert kontrollierten Studien; fraglicher Abfall der ALT, kein Abfall der HCV-Viruslast in einer kontrollierten Fallserie [236, 239, 240] (IIIb)
Vitamin C und E	Hochdosistherapie p. o. in Kombination mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin	kontrollierte Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen zur Besserung der Ribavirin-induzierten Anämie [236, 241, 242] (Ib)
essenzielle Phospholipide, Ozontherapie, Sho-saiko-to	keine Angabe	keine verwertbaren wissenschaftlichen Publikationen zu Fallberichten, Fallserien oder kontrollierten Studien

kungen sollten engmaschig nervenärztlich mitbetreut werden [226, 227]. Der Nutzen einer prophylaktischen antidepressiven Vorbehandlung zur Prävention depressiver Episoden konnte für diese Patienten belegt werden [228 – 230] (IIc). Bei aktuell psychisch kranken Patienten sollte eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung getroffen werden.

AG 4: Therapie der chronischen Hepatitis C



AG Leiter: Sarrazin C, Frankfurt

AG-Mitglieder:

1. Backmund, M, München
2. Cornberg, M, Hannover
3. Buggisch, P, Hamburg
4. Encke, J, Neuss
5. Ferenci, P, Wien
6. Gerlach, T, St. Gallen
7. Löhr, H, Wiesbaden
8. Reiser, M, Marl
9. Schuchmann, M, Mainz

10. Schulte-Frohlinde, E, München

11. Stauber, R, Graz

12. van Thiel, I, Köln

13. Vogel, W, Innsbruck

14. Wasmuth, HE, Aachen

Fragestellung

Ziel der Therapie

Das Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis C ist die Elimination des Hepatitis-C-Virus und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Als Surrogatmarker der HCV-Eradikation dient die dauerhaft fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay.

Durch die Elimination des Hepatitis-C-Virus kann die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden (► Tab. 9 und ► Tab. 10).

Parameter des Therapieansprechens

Primäres Therapieansprechen

Virologisch:

- ▶ Fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mindestens 24 Wochen nach Therapieende bei Untersuchung mit einem hochsensitiven Assay (<50 IU/ml). Wird dieses Ziel erreicht ist, die Wahrscheinlichkeit eines späteren Rückfalls mit 1–2% sehr gering („dauerhaftes Therapieansprechen“).

Biochemisch:

- ▶ dauerhafte ALT-Normalisierung.

Histologisch:

- ▶ Abnahme des Fibrorestadiums in der Histologie bzw. fehlende Progression.
- ▶ Abnahme der entzündlichen Aktivität in der Histologie (die Wiederholung der Leberbiopsie nach Therapieende bei dauerhaftem Ansprechen ist außerhalb von klinischen Studien in der Regel nicht erforderlich).

Definitionen des virologischen Therapieverlaufs

Virologisches Ansprechen unter Therapie

1. Rasches virologisches Ansprechen (rapid virologic response, RVR): rascher Abfall der HCV-RNA mit fehlender Nachweisbarkeit mit einem sensitiven Assay (<50 IU/ml) zu Woche 4 der Therapie (Rapid-Responder).
2. Frühes virologisches Ansprechen (early virologic response, EVR): Abfall der HCV-RNA zu Woche 12 der Therapie um mindestens 2 log₁₀-Stufen im Vergleich zur Ausgangsviruslast vor Therapiebeginn oder unter einen absoluten Wert von 30000 IU/ml.
3. Komplettes frühes virologisches Ansprechen (complete early virologic response, cEVR): Abfall der HCV-RNA mit fehlender Nachweisbarkeit mit einem sensitiven Assay (<50 IU/ml) zu Woche 12 der Therapie (Standard-Responder).
4. Langsames virologisches Ansprechen (slow response): Abfall der HCV-RNA zu Woche 12 um mindestens 2 log₁₀-Stufen im Vergleich zur Ausgangsviruslast oder unter 30000 IU/ml, aber noch nachweisbare HCV-RNA und Negativierung mit einem sensitiven Assay (<50 IU/ml) bis zu Woche 24 der Therapie (Slow-Responder).
5. Durchbruch (break-through, BT): Anstieg der HCV-RNA Konzentration um ≥ 1 log₁₀ unter der Therapie oder fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut während der Therapie, gefolgt von einem positiven HCV-RNA-Befund noch unter der Behandlung.
6. Fehlendes Therapieansprechen (Non-Response, NR): Abfall der HCV-RNA-Konzentration um weniger als 2 log₁₀-Stufen bis zu Woche 12 der Therapie oder persistierende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut zu Woche 24 der Therapie (Non-Responder).

Virologisches Ansprechen nach Therapie

1. Dauerhaftes virologisches Therapieansprechen (sustained virologic response, SVR): Fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem sensitiven Assay mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie.
2. Rückfall (Relapse): Fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem sensitiven Assay zum Therapieende gefolgt von einem positiven HCV-RNA-Befund nach Therapieende.

Ergebnisinterpretation und Vergleichbarkeit kommerziell erhältlicher HCV-RNA-Assays

HCV-RNA Assays

Cobas AmpliCor HCV Qualitativ, Version 2.0

- ▶ nicht nachweisbar/negativ (entsprechend der Nachweisgrenze <50 IU/ml)
- ▶ nachweisbar/positiv (≥ 50 IU/ml)

Cobas AmpliCor Monitor HCV Quantitativ, Version 2.0

- ▶ nicht nachweisbar/negativ (entsprechend der Nachweisgrenze <500 IU/ml)
- ▶ quantitatives Ergebnis (≥ 500 IU/ml)

Cobas TaqMan (Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan oder Cobas HPS Vs 2/Cobas TaqMan)

- ▶ nicht nachweisbar/negativ (entsprechend der Nachweisgrenze ca. <10 IU/ml)
- ▶ <15 IU/ml (nachweisbar aber <15 IU/ml)
- ▶ quantitatives Ergebnis (≥ 15 IU/ml)

RealTime-HCV

- ▶ nicht nachweisbar/negativ (entsprechend der Nachweisgrenze ca. <10 IU/ml)
- ▶ <12 IU/ml (nachweisbar aber <12 IU/ml)
- ▶ quantitatives Ergebnis (≥ 12 IU/ml)

Versant HCV Qualitativ (TMA)

- ▶ nicht nachweisbar/negativ (entsprechend der Nachweisgrenze <5–10 IU/ml)
- ▶ nachweisbar/positiv ($\geq 5–10$ IU/ml)

Versant HCV Quantitativ (bDNA)

- ▶ nicht nachweisbar/negativ (entsprechend der Nachweisgrenze <615 IU/ml)
- ▶ quantitatives Ergebnis (≥ 615 IU/ml)

Vergleichbarkeit

- ▶ Alle Assays geben die Ergebnisse in IU/ml wieder. Dennoch finden sich signifikante Unterschiede zwischen den Assays, die vermutlich auf einer unterschiedlichen Kalibration der WHO-HCV-RNA-Standards beruhen und beim Genotyp 1 einen Unterschied von im Mittel 0,5–0,7 log₁₀-Stufen ausmachen und dazu führen, dass der Cobas AmpliCor bzw. die Cobas TaqMan Assays beim Genotyp 1 ca. um den Faktor 4–5 höhere Konzentrationen messen als der Versant Quantitativ und der RealTime-HCV-Assay [243–246].
- ▶ Für die Zulassung der Therapieverkürzung auf 16 (Genotyp 2/3) bzw. 24 (Genotyp 1) Wochen auf der Grundlage eines RVR wurden in den zugrunde liegenden Studien HCV-RNA-Assays mit einer Nachweisgrenze von 30–50 IU/ml eingesetzt, da die Real-time-PCR-basierten Verfahren noch nicht verfügbar waren. Bei Verwendung eines hochsensitiven Real-time-PCR-basierten Assays ist nach einer retrospektiven Analyse zur Definition eines RVR sowohl ein Ergebnis nicht nachweisbar als auch <12 bzw. <15 IU/ml (s.o.) ausreichend, um eine Therapieverkürzung durchzuführen [247]. Bei einem Ergebnis <12 bzw. <15 IU/ml sollte durch einen erneuten Test zu Woche 8 der Therapie eine vollständige Negativierung dokumentiert werden. Eine Überprüfung der Definitionen des RVR, aber auch des cEVR und des Ansprechens zu Woche 24 auf der Grundlage hochsensitiver (Real-time-PCR-basierter) Assays ist in prospektiven Studien notwendig.

Erläuterung

Für Patienten mit einem dauerhaften virologischen Therapieansprechen auf eine PEG-Interferon-alpha-basierte Therapie wurde ein günstiger Effekt auf der Grundlage biochemischer und histo-

logischer Parameter für die Progression der Lebererkrankung [248–250] (Ib), evtl. extrahepatischer Manifestationen [195, 251, 252] (IIa), eine Reduktion des HCC-Risikos, eine Verhinderung eines Leberversagens und auch ein verlängertes Überleben im Vergleich zu Non-Respondern nachgewiesen [253–257] (IIa). Ob diese Ziele auch für Patienten mit einem fehlenden oder partiellen Ansprechen auf eine Interferon-alpha-basierte Therapie erreicht werden können, ist unsicher.

Die Aufhebung der Infektiösität durch ein dauerhaftes Therapieansprechen stellt (z.B. operativ tätiger Arzt) ein hohes Therapieziel dar, um entsprechende Einschränkungen der Erwerbstätigkeit aufzuheben.

Die Diagnose „chronische Hepatitis C“ kann mit einer Verminderung der Lebensqualität einhergehen [258, 259] (IIa). Bei Patienten mit einem dauerhaften virologischen Therapieansprechen konnte in verschiedenen Studien eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden [260, 261] (Ib). Bei fehlendem Therapieerfolg wurde teilweise eine Verschlechterung der Lebensqualität beobachtet [258, 262] (IIb), wobei nicht bekannt ist, ob dies durch die voranschreitende Erkrankung, evtl. Nachwirkungen der Therapie oder psychologische Faktoren bedingt wurde.

Fragestellung

Wie sollen unvorbehandelte Patienten behandelt werden?

Empfehlung:

- ▶ Die Standardtherapie erfolgt mit einem pegylierten Interferon alpha in Kombination mit Ribavirin (A).
- ▶ Bei Kontraindikationen für Ribavirin wird eine Monotherapie mit einem pegylierten Interferon alpha durchgeführt (A).
- ▶ Ribavirin sollte körperlsgewichtsadaptiert dosiert werden (A).
- ▶ Die Therapiedauer richtet sich im Wesentlichen nach dem HCV-Genotyp, der HCV-RNA-Konzentration vor Therapie und dem virologischen Verlauf unter der Behandlung (A).
- ▶ Die Therapie sollte bei fehlendem virologischen Ansprechen (Non-Response) vorzeitig beendet werden (A).

Konsens: 98 %

Erläuterung

Durch die Kombination des Interferon alpha mit Ribavirin in der Therapie der chronischen Hepatitis C konnten die Ansprechraten im Vergleich zur Interferonmonotherapie verbessert und die Rückfallraten verringert werden [263, 264] (Ib). Eine Ribavirin-Monotherapie führt nicht zu einem virologischen Ansprechen [265, 266] (Ib). Durch die Einführung des pegylierten Interferon alpha 2a (40 kDa PEG-Molekül) bzw. 2b (12 kDa PEG-Molekül) wurde die Halbwertszeit des Standardinterferons von 8 h auf 60–80 h (PEG-Interferon alpha 2a) bzw. 30–40 h (PEG-Interferon alpha 2b) verlängert, woraus eine jeweils einmal wöchentliche Applikation resultierte [267, 268]. Die Therapie aus PEG-Interferon alpha 2a bzw. 2b in Kombination mit Ribavirin führte in 2 großen zulassungsrelevanten Studien zu einer weiteren Steigerung der dauerhaften Ansprechraten im Vergleich zur Kombination mit dem Standardinterferon [269, 270] (Ib).

Die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit PEG-Interferon alpha in Kombination mit Ribavirin wurde damit als Standardtherapie etabliert. Patienten mit einer Genotyp-1-(4–6)-Infektion werden dabei 48 Wochen und Patienten mit einer Genotyp-2- oder -3-Infektion werden 24 Wochen behandelt [179, 271] (Ib). In den meisten Studien wurden ausschließlich

Patienten mit erhöhten Transaminasen eingeschlossen. Bei Patienten mit normalen Transaminasen liegt die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten Leberfibrose ($\geq F2$) bei 21% und erhöhter Werte im Verlauf bei 52%. Unter einer Therapie mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin konnten zudem vergleichbare dauerhafte Ansprechraten wie bei Patienten mit erhöhten Transaminasen erreicht werden [179]. In den letzten Jahren erfolgte auf der Grundlage der verschiedenen HCV-Genotypen eine Optimierung dieses Standards hinsichtlich der Dosierung, einer Individualisierung der Therapiedauer und des Managements von Nebenwirkungen.

Dosierung PEG-Interferon

Aufgrund unterschiedlicher pharmakokinetischer Eigenschaften wird PEG-Interferon alpha 2a fest mit 180 µg und PEG-Interferon alpha 2b mit 1,5 µg pro kg Körpergewicht jeweils einmal wöchentlich dosiert. Bei Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion, hoher Ausgangsviruslast und einem Körpergewicht von mehr als 85 kg fand sich in einer kleinen Studie unter der Gabe von 270 µg PEG-Interferon alpha 2a in Kombination mit der Standarddosis Ribavirin ein Trend zu höheren Ansprechraten [272] (IIb). Daten für eine generell niedrigere oder höhere Dosierung des PEG-Interferon alpha 2a bei der Ersttherapie der chronischen Hepatitis C liegen jedoch nicht vor. Im Rahmen der IDEAL-Studie (n=3070) wurde eine Dosierung von 1,0 versus 1,5 µg pro kg Körpergewicht für das PEG-Interferon alpha 2b in der Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 untersucht. Hier fanden sich mit 38% und 40% vergleichbare dauerhafte Ansprechraten zwischen den beiden Gruppen mit 1,0 und 1,5 µg/kg PEG-Interferon alpha 2b [273] (Ib). In einer Schweizer Studie (n=227) wurde bei Patienten mit verschiedenen Genotypen ebenfalls 1 mit 1,5 µg/kg PEG-Interferon alpha 2b verglichen. Die dauerhaften Ansprechraten waren bei geringeren Dosisreduktionen für die 1 µg/kg Gruppe weder für Patienten mit einer Genotyp-1/4-Infektion (38 vs. 39%) noch bei der Genotyp-2/3-Infektion (71 vs. 81%) signifikant verschieden [274] (Ib). Auf der Grundlage der bisher vorliegenden Studienergebnisse und fehlender Auswertung von Subgruppen mit unterschiedlichen Ansprechwahrscheinlichkeiten kann bisher noch keine generelle Empfehlung für eine Dosierung des PEG-Interferon alpha 2b mit 1 µg/kg gegeben werden. Die niedrigere Dosis kann jedoch im Einzelfall und insbes. bei Nebenwirkungen eingesetzt werden (Stand Oktober 2009).

Dosierung Ribavirin

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion fand sich sowohl für die Kombination mit PEG-Interferon alpha 2a [275] (Ib) als auch mit PEG-Interferon alpha 2b [276] (Ib) eine Überlegenheit einer körperlsgewichtsadaptierten Gabe des Ribavirins im Vergleich zu einer festen Dosierung mit 800 mg pro Tag. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion erscheint eine einheitliche Dosierung des Ribavirins mit 800 mg bei gleichbleibenden dauerhaften Ansprechraten möglich zu sein [275, 276] (Ib). Allerdings nehmen unter der Therapie mit PEG-Interferon alpha 2b und Ribavirin die dauerhaften Ansprechraten mit zunehmendem Gewicht bei einer einheitlichen Dosierung mit 800 mg pro Tag ab, während dies bei einer körperlsgewichtsadaptierten Dosierung nicht der Fall war [276] (Ib). Ein ähnlicher Zusammenhang wurde auch in einer Studie mit PEG-Interferon alpha 2a nachgewiesen [277] (Ib). Grundsätzlich ist daher auch für HCV-Genotyp-2/3-Patienten eine

Tab. 11 Therapieverlängerung auf 72 Wochen bei HCV-Genotyp 1 Slow-Respondern.

Studie	n	PEG-IFN-Dosis (µg pro Wo.)	Ribavirin-Dosis (mg/die)	Definition des Slow-Response (HCV-RNA-Konz.)	SVR (Relapse) bei Slow-Respondern		Ther.-Abbruch	
					48 Wo.	72 Wo.	48 Wo.	72 Wo.
Sanchez-Tabiaz et al. 2006	291	180	800	> 50 IU/ml Wo. 4 ≥ 2 log Wo. 12	28% (53%) 16%	44% (17%) 44%	18%	36%
Berg et al. 2006	455	180	800	> 50 IU/ml Wo. 12 > 50 IU/ml Wo. 4 & < 50 IU/ml Wo. 24 ≥ 2 log Wo. 12	17% (n. v.) n. v. (64%) 33%	29% (n. v.) n. v. (40%) 46%	24%	41%
Pearlman et al. 2007	361	1,5/kg KG	800 – 1400	≥ 2 log Wo. 12 & < 10 IU/ml Wo. 24	18% (59%)	38% (20%)	14%	15%
Ferenci et al. AASLD 2008	289	180	1000 – 1200	≥ 2 log Wo. 12	31% (56%)	37% (35%)	9%	8%
Mangia et al. 2008	696	180 oder 1,5/kg KG	1000 – 1200	< 50 IU/ml Wo. 12 ≥ 2 log Wo. 12	38% (43%) 0% (100%)	64% (15%) 8% (60%)	10%	13%
Buti et al. EASL 2009	1419	1,5/kg KG	800 – 1400	≥ 2 log Wo. 12	43% (47%)	48% (33%)	9%	23%

n. v., nicht verfügbar.

körpergewichtsadaptierte Dosierung des Ribavirins zu empfehlen, wobei vermutlich eine geringere Dosis ausreicht. Die geringere Dosis von Ribavirin führte in einer Studie zu vergleichbaren Ansprechraten, wird aber nicht generell empfohlen. Bei Patienten mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko kann eine geringere Ribavirin-Dosis gegeben werden [278] (Ib).

Die empfohlene Dosierung des Ribavirins in Kombination mit PEG-Interferon alpha 2a bzw. 2b bei einer HCV-Genotyp-1-Infektion liegt bei Patienten mit einem Körpergewicht von 64–106 kg zwischen 11,3 und 15,6 mg bzw. 11,4 und 15,4 mg pro kg Körpergewicht. Eine kumulative Ribavirindosierung von >60 bzw. >80% der angestrebten Dosis korreliert signifikant mit einem dauerhaften virologischen Therapieansprechen [279, 280] (Ib). Eine zunehmende Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften virologischen Therapieansprechens bei zunehmender Ribavirindosierung bis zu einer Konzentration von 15 mg/kg Körpergewicht zeigte sich auch in einer Auswertung von 1732 Patienten aus 2 Phase-3-Studien. Hier war eine deutliche Zunahme einer signifikanten Anämie oberhalb einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht auffällig [281] (IIa). Aufgrund der wesentlichen Bedeutung des Ribavirins für das Therapieansprechen sollten Dosisreduktionen nur soweit wie notwendig und in kleinen Schritten (200 mg) vorgenommen werden [281] (Ib). Eine entsprechende Anpassung der Fachinformation zum Ribavirin ist erfolgt.

Bei einem raschen virologischen Therapieansprechen zu Woche 4 war eine kumulative Ribavirindosierung von >60% nicht mehr signifikant mit dem dauerhaften Therapieansprechen assoziiert [279] (Ib). Dieses Ziel wird von Patienten mit einer Genotyp-2/3-Infektion in ca. 70% der Fälle erreicht, wodurch vermutlich die geringere Bedeutung der Ribavirindosierung bei diesen Genotypen erklärt wird.

Die Messung von Ribavirin-Konzentrationen im Blut wird in Studien durchgeführt, ist jedoch zwischen verschiedenen Laboren nicht standardisiert und es stehen keine allgemein gültigen Zielwirkspiegel zur Verfügung. In einer aktuellen Analyse der IDEAL-Studie findet sich eine signifikante Assoziation des dauerhaften virologischen Ansprechens mit dem Ausmaß der Anämie. Für Hepatitis-C-Patienten mit den HCV-Genotypen 4, 5 oder 6 liegen keine eigenen Daten zur Ribavirin-Dosierung vor und es

wird ein analoges Vorgehen wie bei der Genotyp-1-Infektion empfohlen.

Zusammenfassend wäre generell eine Dosierung des Ribavirins von 15 mg/kg Körpergewicht beim Genotyp 1 (4–6) und von 12–15 mg/kg Körpergewicht beim Genotyp 2, 3 zu empfehlen, wobei eine höhere Ribavirindosis mit zunehmender Wahrscheinlichkeit eines fehlenden raschen virologischen Ansprechens wichtiger wird.

Erläuterung

Individualisierung der Therapiedauer beim Genotyp 1 (4–6).

Stoppregeln

Wenn die HCV-RNA zu Woche 12 um weniger als 2 log₁₀-Stufen im Vergleich zur Konzentration vor Therapiebeginn abfällt, ist die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Therapieansprechens mit 0–3% minimal und ein Therapieabbruch wird empfohlen [270, 282, 283] (Ib–IIa). Bei einer möglichen Therapieverlängerung auf 72 Wochen sinkt der negative prädiktive Wert der 2-log-Abfallregel, sodass hier eine Re-Evaluation notwendig ist [284, 285] (Ib). Alternativ zur 2-log-Abfallregel wurde eine absolute HCV-RNA-Konzentration über 30000 IU/ml zu Woche 12 der Therapie als Abbruchregel vorgeschlagen, die auch bei einer Therapieverlängerung Gültigkeit hat [284, 286] (IIb) (● Abb. 4).

Bei einem Nachweis von HCV-RNA mit einem sensitiven Assay (Nachweisgrenze in den publizierten Studien <30–50 IU/ml) zu Woche 24 der Therapie ist die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Therapieansprechens mit 1–6% sehr gering, sodass hier ebenfalls ein Therapieabbruch empfohlen wird [269, 282, 285] (Ib). Auch hier ist eine Re-Evaluation auf der Grundlage neuer hochsensitiver HCV-RNA-Assays (Nachweisgrenze um 10 IU/ml) und einer Therapieverlängerung auf 72 Wochen notwendig (● Abb. 4).

Eine Fortsetzung als niedrig dosierte Monotherapie mit PEG-Interferon alpha bei fehlendem virologischen Ansprechen kann gegenwärtig nicht empfohlen werden, da bei 3 Studien keine eindeutige Verbesserung des histologischen bzw. klinischen Verlaufs nachweisbar war. Ob bestimmte Subgruppen (z. B. portale Hypertension) von einer niedrig dosierten Mono-

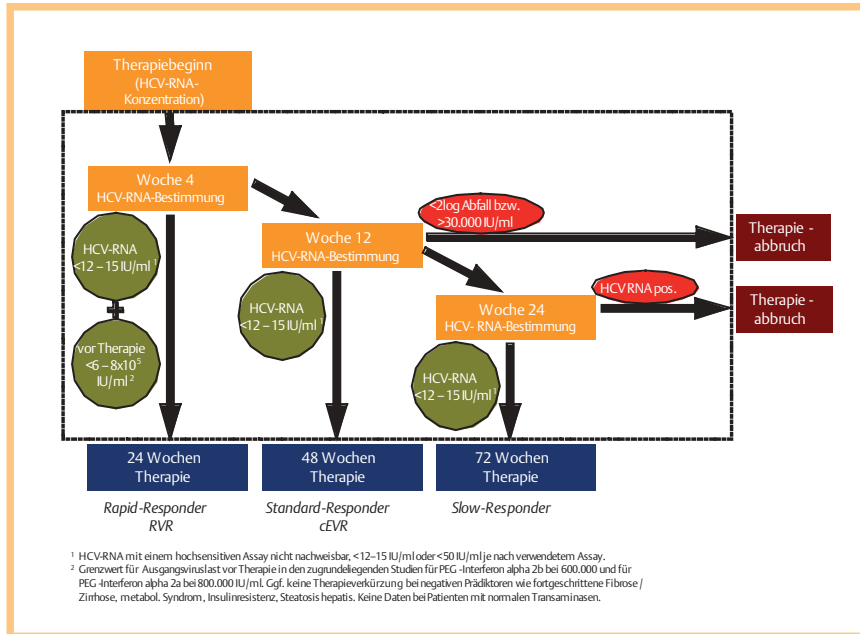


Abb. 4 Vorschlag eines Behandlungsalgorithmus zur Ersttherapie der chronischen Hepatitis-C-Genotyp-1-Infektion (A) (Konsens 98%).

therapie mit PEG-Interferon alpha profitieren, muss weiter untersucht werden [287–289] (Ib).

Therapiedauer

Bei Patienten mit einem raschen virologischen Therapieansprechen (RVR, Rapid-Responder) definiert mit einer nicht nachweisbaren HCV-RNA (<math><50\text{ IU/ml}</math>) zu Woche 4 der Therapie (möglichst exakt 4 Wochen nach der ersten PEG-Interferon-Injektion) und einer niedrigen HCV-RNA-Konzentration vor Therapiebeginn (<math><600.000-800.000\text{ IU/ml}</math>) sollte die Therapie auf 24 Wochen reduziert werden. Hier waren die Ansprechraten nach einer 24-wöchigen Therapiedauer mit 89% nicht schlechter als nach einer 48-wöchigen Therapie mit 85–91% und es besteht eine entsprechende Zulassung für die Therapieverkürzung für beide pegylierte Interferone [290–292] (Ib) (• **Abb. 4**). Die Bedeutung von negativen Prädiktoren (z.B. fortgeschrittene Fibrose, Leberzirrhose, Steatosis hepatis, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz) auf die Therapieverkürzung muss in prospektiven Studien untersucht werden, bevor eine Empfehlung gegeben werden kann [275, 293, 294] (Ib–IIb).

Verschiedene Studien auf der Grundlage unterschiedlicher Definitionen eines langsamen Therapieansprechens wurden mit einem Vergleich einer 48-wöchigen Therapie gegen eine Verlängerung auf 72 Wochen durchgeführt [284, 285, 295–298] (Ib) (• **Tab. 11**). Bei Patienten mit einem Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 log₁₀-Stufen nach 12 Wochen Therapie, aber noch nachweisbarer HCV-RNA und Negativierung mit einem sensitiven Assay (Nachweisgrenze 50 IU/ml) dann bis zu Woche 24 (Slow-Responder), sollte die Therapie auf 72 Wochen verlängert werden. Hier konnte in einer Analyse von 3 europäischen Studien eine signifikante Reduktion der Relapse-raten nachgewiesen werden [285] (IIa) (• **Abb. 4**). In einer aktuellen prospektiven Studie mit PEG-Interferon alpha 2b fand sich ebenfalls ein Trend zu höheren Ansprechraten sowie niedrigeren Rückfallraten bei der Therapieverlängerung auf 72 Wochen bei Patienten mit langsamem virologischem Ansprechen im Vergleich zur Behandlung über 48 Wochen. Auch wenn in dieser prospektiven Studie der Nachweis eines signifikanten

Zusammenhangs nicht erbracht wurde, zeigen doch alle durchgeführten Studien einen einheitlichen Trend für höhere Ansprechraten bei der Therapieverlängerung bei langsamem virologischem Ansprechen.

Bei Patienten mit einem Abfall der HCV-RNA-Konzentration unter die Nachweisgrenze (<math><50\text{ IU/ml}</math>) bis zu Woche 12 (cEVR, Standard-Responder) sollte weiterhin eine Standardtherapie über 48 Wochen durchgeführt werden [284, 285, 296, 297] (Ib). Vermutlich ist die Höhe der Ausgangsviruslast auch bei der Negativierung zu Woche 12 für die Bestimmung der optimalen Therapiedauer von Bedeutung. Bei Patienten mit einer hohen Ausgangsviruslast und erstmaliger HCV-RNA-Negativierung zu Woche 12 ist vermutlich eine Therapieverlängerung ebenfalls mit einer Steigerung der dauerhaften Ansprechraten verbunden [296] (• **Abb. 4**).

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion liegen inzwischen eigenständige Studien zu durchschnittlichen Ansprechraten, Abbruchregeln und Individualisierung der Therapiedauer vor. Demnach gelten dieselben Abbruchregeln wie bei der Genotyp-1-Infektion und die dauerhaften Ansprechraten nach einer 36- bis 48-wöchigen Therapie liegen bei 65–72% [299–301] (Ia). Erste Arbeiten zeigten, dass eine Therapieverkürzung auf 24 Wochen bei einem Rapid-Response (RVR, HCV-RNA <math><50\text{ IU/ml}</math> zu Woche 4) [292, 302] (Ib) möglich ist.

Hepatitis-C-Patienten mit den HCV-Genotypen 5 und 6 wurden in relativ geringem Anteil in den Studien zur Etablierung der PEG-Interferon alpha/Ribavirin-Standardtherapie eingeschlossen [269, 270] (Ib). Für eigenständige Empfehlungen liegen keine ausreichenden Daten vor. Insgesamt wird ein analoges Vorgehen zur Individualisierung der Therapiedauer wie bei Genotyp 1 Patienten empfohlen.

Erläuterung

Individualisierung der Therapiedauer beim Genotyp 2/3.

Stoppregeln

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2/3-Infektion kommt es in $\geq 89\%$ der Fälle zu einem Abfall um mehr als 2 log₁₀-

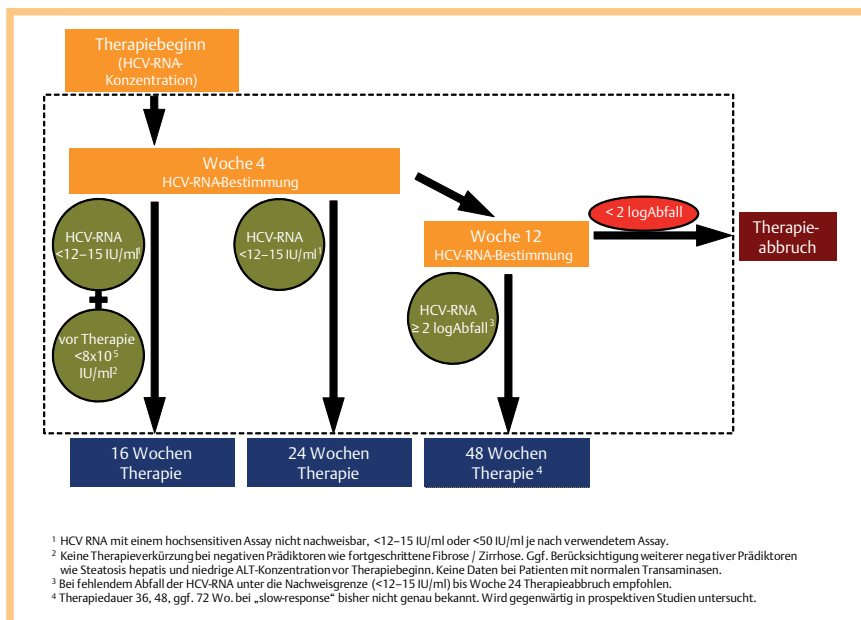


Abb. 5 Vorschlag eines Behandlungsalgorithmus zur Ersttherapie der chronischen Hepatitis C-Genotyp-2/3-Infektion (A bzw. C für 48 Wochen Therapie) (Konsens 100%).

Stufen bzw. einer Negativierung der HCV-RNA (<50 IU/ml) nach 12 Therapiewochen [303, 304] (Ib). Bei einem fehlenden Abfall der HCV-RNA-Konzentration um mind. 2 log₁₀-Stufen nach 12 Therapiewochen ist die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Ansprechens mit 0–3% minimal und ein Therapieabbruch wird empfohlen [270, 282] (Ib) (► **Abb. 5**). Ebenso wird bei nachweisbarer HCV-RNA mit einem sensitiven Assay (Nachweisgrenze mind. 50 IU/ml) nach 24 Therapiewochen ein Therapieabbruch aufgrund von minimalen Ansprechwahrscheinlichkeiten (0–4%) empfohlen [282] (Ib) (► **Abb. 5**). Eine prospektive Evaluation dieser Abbruchregeln auf der Grundlage hochsensitiver HCV-RNA-Assays mit Nachweisgrenzen von ca. 10 IU/ml und variablen Therapiedauern ist notwendig.

Therapiedauer

In mehreren Studien wurde die Möglichkeit einer Verkürzung der Therapie von 24 auf 12–16 Wochen auf der Grundlage eines raschen Ansprechens (RVR) mit negativer HCV-RNA (<50–600 IU/ml) zu Woche 4 der Therapie untersucht [304–309] (► **Tab. 12**). Hierbei zeigten sich vergleichbare Ansprechraten, wobei allerdings bei einer großen Fallzahl der Unterschied zwischen 79% für 16 und 85% für 24 Wochen eine hochsignifikante Überlegenheit der 24 Wochen Therapie zeigte [304]. In dieser Studie wurde jedoch Ribavirin fest mit 800 mg pro Tag dosiert. Allerdings waren trotz körperegewichtsadaptierter Dosierung des Ribavirins in den kleineren Studien auch hier generell höhere Relapseraten bei der verkürzten Therapiedauer von 12, 14 oder 16 Wochen nachweisbar [305–309] (Ib) (► **Tab. 12**). Damit kann bei Rapid-Respondern und der Wahl einer kürzeren Therapiedauer mit hohen dauerhaften Ansprechraten gerechnet werden, jedoch ist die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls mit der dann folgenden Notwendigkeit einer Re-Therapie leicht erhöht. Bei einer niedrigen Ausgangsviruslast von <400 000–800 000 IU/ml allein oder in Verbindung mit einem RVR fanden sich in einigen Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den dauerhaften Ansprechraten bei einer 16- oder 24-wöchigen Therapie

[304, 306] (Ib), sodass hier eine kürzere Therapie ohne erhöhte Relapseraten möglich erscheint. In allen Studien fand sich unabhängig vom RVR ein Trend zu höheren Ansprechraten bei HCV-Genotyp-2-Patienten im Vergleich zu solchen mit einer Genotyp-3-Infektion. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose oder auch Patienten mit geringen ALT-Werten vor Therapiebeginn zeigten sich sowohl niedrigere RVR-Raten als auch niedrigere dauerhaften Ansprechraten, welche unabhängig vom RVR und der Therapiedauer waren, sodass hier eine Therapieverkürzung nicht empfohlen werden kann [304, 307, 310] (Ib). Insgesamt sollte daher bei einer Genotyp-2- oder -3-Infektion in Fällen mit einem RVR bei niedriger Viruslast (<800 000 IU/ml) vor Therapie und fehlenden negativen Prädiktoren eine Verkürzung der Therapie auf 16 Wochen erwogen werden (► **Abb. 5**). Alle anderen Patienten mit einem RVR sollten für 24 Wochen behandelt werden (► **Abb. 5**). Eine entsprechende Zulassung der Verkürzung der PEG-Interferon alpha/Ribavirin Kombinationstherapie liegt für PEG-Interferon alpha 2a vor und wird für PEG Interferon alpha 2b angestrebt. Wird ein RVR bei einer HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion nicht erreicht, sind die dauerhaften virologischen Ansprechraten auch nach einer 24-wöchigen Therapie mit 45–55% relativ niedrig [304, 309, 311] (Ib). Die Frage nach einer Therapieverlängerung auf z.B. 36 oder 48 Wochen bei solchen Patienten kann gegenwärtig noch nicht abschließend beantwortet werden. Entsprechende prospektive Studien werden durchgeführt. Daten aus der Vergleichsstudie einer 24- versus 48-wöchigen Therapie unabhängig von einem RVR zeigen jedoch sowohl bei Patienten mit einer hohen Ausgangsviruslast (>800 000 IU/ml) als auch bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose/Zirrhose deutlich niedrigere Relapseraten bei der Therapie über 48 im Vergleich zu 24 Wochen (3–5 vs. 13% und 0–5% vs. 18–20%) [275] (Ib), sodass eine Therapieverlängerung in Betracht gezogen werden kann (► **Abb. 5**).

Tab. 12 Therapieverkürzung auf 12 – 16 Wochen bei HCV-Genotyp 2/3 Rapid-Respondern.¹

Studie	n	PEG-IFN Dosis (µg pro Wo.)	Ribavirin Dosis (mg/die)	Therapiedauer bei RVR (<50 – 600 IU/ml zu Wo. 4)	SVR (Relapse) bei Rapid-Respondern		SVR (Relapse) bei Rapid- Respondern & niedr. Virämie (<4 – 8 × 10 ⁵ IU/ml)	
					12 – 16 Wo.	24 Wo.	12 – 16 Wo.	24 Wo.
Dalgard et al. 2004	122	1,5/kg KG	800 – 1400	14	90% (10%)	n. v.	96% (4%)	n. v.
Mangia et al. 2005	283	1,0/kg KG	1000 – 1200	12	85% (10%)	91% (2%)	n. v. (7%)	n. v.
von Wagner et al. 2005	153	180	800 – 1200	16	82% (16%)	80% (3%)	94% (n. v.)	87% (n. v.)
Yu et al. 2007	150	180	1000 – 1200	16	100% (0%)	98% (2%)	n. v.	n. v.
Shiffman et al. 2007	1469	180	800	16	79% (n. v.)	85% (n. v.)	n. v.	n. v.
Dalgard et al. 2008	428	1,5/kg KG	800 – 1400	14	81% (11%)	91% (5%)	83% (17%)	100% (0%)

¹ n. v., nicht verfügbar.

Fragestellung

Wie sollen Patienten mit einem Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) behandelt werden?

Empfehlung:

- ▶ Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon-alpha-Monotherapie sollten mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin behandelt werden (A).
- ▶ Bei Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alpha/Ribavirin-Kombinationstherapie sollte die Vortherapie überprüft werden (Dosierung PEG-Interferon alpha und Ribavirin, Dosisreduktionen, Therapiepausen, Therapiedauer, HCV-RNA Kinetik, Management von Nebenwirkungen, Compliance u. a.) (C). Diese Faktoren sollten bei einer Re-Therapie optimiert werden (C).
- ▶ Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon alpha/Ribavirin-Kombinationstherapie sollten unabhängig vom Genotyp 48 (A) bzw. bei langsamem virologischen Ansprechen 72 Wochen (C) behandelt werden.
- ▶ Bei fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV-RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 (A) bzw. 24 (C) bei langsamem Ansprechen in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden.

Konsens: 95 %

Erläuterung

Bei einem Rückfall auf eine PEG-Interferon-alpha-Monotherapie kommt es unter der Gabe einer Kombinationstherapie mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin zu dauerhaften Ansprechraten von 49 – 72%. Eine Infektion mit dem Genotyp 1 und eine hohe Viruslast vor Therapie sind ungünstige prädiktive Faktoren für ein dauerhaftes Ansprechen. Eine Re-Therapie über 48 Wochen scheint insbesondere bei einer HCV-Genotyp-1-Infektion der kürzeren Behandlung über 24 Wochen überlegen zu sein [312–317] (Ib–IIb). Entsprechend sollten Patienten mit einem Rückfall auf eine PEG-Interferon-alpha-Monotherapie bei einer Genotyp-2/3-Infektion 24 Wochen und solche mit einer Genotyp-1-Infektion über 48 Wochen behandelt werden. Eine Zulassung liegt für beide pegylierte Interferone vor.

Patienten mit einem Rückfall auf eine vorangegangene Kombinationstherapie mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin erreichen nach einer erneuten Therapie mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin über 48 Wochen dauerhafte Ansprechraten von 32 – 55%. Eine Infektion mit dem Genotyp 1 (SVR GT1 10 – 42% vs. SVR GT2/3 36 – 76%) und ein höherer Fibrosegrad sind negative Prädiktoren für das Therapieansprechen [284, 318–320] (Ib–IIb). In einer Studie wurde eine kürzere Therapiedauer von

24 Wochen für die Re-Therapie von Patienten mit einer Genotyp-2/3-Infektion mit vergleichbaren Ansprechraten gewählt [319] (IIb). Hier sind weitere Studien notwendig. Kommt es unter der Re-Therapie nach 12 Wochen nicht zu einer Negativierung der HCV-RNA mit einem sensitiven Assay (<50 IU/ml, cEVR), liegt die Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes Ansprechen bei 5%, weshalb in diesem Fall ein Therapieabbruch empfohlen wird [318] (Ib). Eine Zulassung der Re-Therapie nach einem Relapse auf eine PEG-Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie liegt für beide pegylierte Interferone vor.

Bei einem langsamen Therapieansprechen mit HCV-RNA-Negativierung nach Woche 12 der Ersttherapie und anschließendem Rückfall, erscheint eine Therapieverlängerung in der Re-Therapie auf 72 Wochen äquivalent zu den Empfehlungen zur Erstbehandlung sinnvoll, auch wenn hierzu bisher keine Studien vorliegen. Entsprechend sollte in diesen Fällen das Abbruchkriterium eine fehlende HCV-RNA-Negativierung zu Woche 24 darstellen.

Fragestellung

Wie sollen Patienten mit einem fehlenden Ansprechen auf eine Vortherapie (Non-Response) behandelt werden?

Empfehlung:

- ▶ Therapieversager unter einer PEG-Interferon-alpha-Monotherapie sollten wie unvorbehandelte Patienten mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin behandelt werden (B).
- ▶ Bei Therapieversagern auf eine PEG-Interferon-alpha/Ribavirin-Kombinationstherapie sollte die Vortherapie überprüft werden (Dosierung PEG-Interferon alpha und Ribavirin, Dosisreduktionen, Therapiepausen, Therapiedauer, HCV-RNA Kinetik, Management von Nebenwirkungen, Compliance u. a.) (C).
- ▶ Eine erneute Therapie mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin kann bei einer suboptimalen Vortherapie und Verbesserungsmöglichkeiten in der Re-Therapie versucht werden (B).
- ▶ Bei fehlender HCV-RNA-Negativierung (HCV-RNA nachweisbar mit einem hochsensitiven Assay) zu Woche 12 (A) bzw. 24 (C) bei langsamem Virusabfall in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden.
- ▶ Bei einem virologischen Ansprechen sollte die Therapie möglichst über insgesamt 72 Wochen fortgeführt werden (A).
- ▶ Eine niedrig dosierte Langzeitmonotherapie mit PEG-Interferon alpha zur Verhinderung der Fibroseprogression bzw. klinischen Komplikationen der Lebererkrankung kann gegenwärtig nicht generell empfohlen werden (A).

Konsens: 98 %

Erläuterung

Bei einem fehlenden Ansprechen (Non-Response) auf eine PEG-Interferon-alpha-Monotherapie wird eine Re-Therapie mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin über mindestens 48 Wochen empfohlen. Die dauerhaften Ansprechraten liegen bei 17–32% [313, 314, 321, 322] (Ib–IIb). Als negative prädiktive Faktoren für ein dauerhaftes Ansprechen wurden eine HCV-Genotyp-1-Infektion, eine höhere Ausgangsviruslast, eine afro-amerikanische Herkunft, ein höheres Alter, eine fortgeschrittene Fibrose sowie eine Reduktion der PEG-Interferondosis und ein vorzeitiger Abbruch der Ribaviringabe identifiziert [321, 323, 324] (Ib). Bei einem fehlenden Abfall der HCV-RNA-Konzentration um 2 log₁₀-Stufen zur Woche 12 der Re-Therapie sollte die Behandlung aufgrund einer minimalen dauerhaften Ansprechrate (1%) abgebrochen werden [321] (Ib). Eine entsprechende zugelassene Therapie liegt für beide PEG-Interferone vor.

Die dauerhaften Ansprechraten nach einem fehlenden Ansprechen (Non-Response) auf eine PEG-Interferon-alpha/Ribavirin-Kombinationstherapie sind insgesamt mit 4–38% sehr niedrig [313, 318, 321, 325–327] (Ib–IIIb). Als negative prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen fanden sich eine HCV-Genotyp-1-Infektion, eine höhere Ausgangsviruslast, eine afro-amerikanische Herkunft, ein höheres Alter, ein höheres Körpergewicht, eine fortgeschrittene Fibrose, eine Reduktion der PEG-Interferondosis, ein vorzeitiger Abbruch der Ribaviringabe sowie die Art der Vortherapie (Standard-IFN vs. PEG-IFN) und das virologische Ansprechen in der Vortherapie [318, 321, 325, 328] (Ib). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, die mit 80–91% die weitaus größte Subgruppe bei den Non-Respondern darstellen, liegen die dauerhaften Ansprechraten insgesamt bei lediglich 12–17% (Erst-Therapie mit Standard-IFN/Ribavirin) bzw. 4–6% (Erst-Therapie mit PEG-Interferon alpha/Ribavirin) [318, 321, 325] (Ib). Ähnlich wie bei Patienten mit einem Relapse fand sich auch bei Non-Respondern eine hohe negative Prädiktion auf der Grundlage des kompletten virologischen Ansprechens zu Woche 12 (<50 IU/ml, cEVR). Bei Patienten mit cEVR lagen die SVR-Raten bei 34–53%, während bei fehlendem cEVR lediglich in 2–6% der Fälle ein dauerhaftes Ansprechen erreicht wurde. Ein Therapieabbruch zu Woche 12 wird daher bei fehlendem cEVR empfohlen [318, 325] (Ib). Bei sehr niedriger HCV-RNA-Konzentration zu Woche 12 (HCV-RNA <12–15 IU/ml mit einem Real-time-PCR-basierten Assay aber noch positiv) bzw. langsamen Virusabfall in der Erst-Therapie kann eine Fortführung gerechtfertigt sein. Bei persistierend nachweisbarer HCV-RNA bis Woche 24 sollte die Therapie abgebrochen werden.

Durch eine Hochdosis-Induktionstherapie, die in einer Pilotstudie einen positiven Trend zeigte, konnte in einer größeren Folgestudie kein erhöhtes Therapieansprechen erreicht werden [325, 327] (Ib). Dagegen fanden sich nach einer Therapieverlängerung auf 72 Wochen in einer Studie mit PEG-Interferon alpha 2a und Ribavirin mit 14–16% signifikant höhere Ansprechraten als nach einer 48-wöchigen Therapie (7–9%). Zur Re-Therapie von PEG-Interferon-alpha/Ribavirin-Non-Respondern wird daher in Abhängigkeit des Erreichens eines kompletten virologischen Ansprechens zu Woche 12 (<50 IU/ml, cEVR) eine Therapieverlängerung auf 72 Wochen mit dann möglichen dauerhaften Ansprechraten von 53–68% empfohlen [325] (Ib). Bei der Therapieverlängerung auf 72 Wochen fand sich keine signifikante Zunahme von schweren Nebenwirkun-

gen. Allerdings muss bei ca. 43% der Patienten mit einem Therapieabbruch gerechnet werden, während die Abbruchrate bei einer 48-wöchigen Therapie bei 27% lag [325] (Ib).

Eine Zulassung für die Re-Therapie mit PEG-Interferon alpha 2a/2b in Kombination mit Ribavirin nach einem fehlenden Ansprechen auf eine PEG-Interferon-alpha/Ribavirin-Kombinationstherapie liegt vor.

Non-Responder, die mit dem Ziel der Verhinderung von klinischen Endpunkten (Tod, hepatozelluläres Karzinom, Fibroseprogression, Ösophagusvarizenblutung, klinische Dekompensation einer Leberzirrhose, Lebertransplantation) mit einer niedrig dosierten PEG-Interferon-alpha-2a/2b-Monotherapie behandelt wurden, haben in dieser Hinsicht keinen Vorteil gegenüber einer Kontrollgruppe gezeigt [287, 288] (EASL 2009 EPIC3) (Ib). Ob bestimmte Subgruppen (z.B. Patienten mit portaler Hypertension) von der niedrig dosierten PEG-Interferon-alpha-Erhaltungstherapie profitieren, muss abgewartet werden [287, 288] (Ib).

Fragestellung

Wie soll die Therapie überwacht werden?

Empfehlung:

- ▶ Eine Kontrolle unter Therapie sollte zu Woche 2, 4, 8, 12 und danach alle 4–6 Wochen bis zum Therapieende erfolgen. Dabei sollten das Blutbild (Woche 2), die Transaminasen und entsprechend dem Stadium der Lebererkrankung und evtl. Begleiterkrankungen weitere Parameter wie z.B. der Leber- und Nierenfunktion untersucht werden (A). Bei Komplikationen bzw. Risikopatienten können engmaschigere Kontrollen sinnvoll sein (C).
- ▶ Die Bestimmung der HCV-RNA erfolgt entsprechend den Stoppregeln und den Regeln zur Festlegung der Therapiedauer vor Therapiebeginn, zu Woche 4, 12, 24, zum Therapieende sowie 12 und 24 Wochen danach. Bei unklaren Befunden oder bei einem Anstieg der Transaminasen kann eine Wiederholung notwendig sein (A).
- ▶ Eine Kontrolle der Schilddrüsenfunktion sollte in 12-wöchigen Abständen und jederzeit bei entsprechendem klinischen Verdacht einer Dysfunktion erfolgen (C).

Konsens: 85%

Erläuterung

In der Regel ist eine ambulante Therapieeinleitung mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin problemlos möglich. Bei entsprechenden Begleitumständen wie z.B. einer bekannten oder fraglichen Autoimmunerkrankung, einer fortgeschrittenen Leberfibrose/Zirrhose oder psychiatrischen/neurologischen Erkrankungen kann eine stationäre Therapieeinleitung zur besseren Überwachung sinnvoll sein.

Aufgrund der vielfältigen möglichen Nebenwirkungen und der wesentlichen Bedeutung der effektiven Behandlung der Nebenwirkungen für den Therapieerfolg sind eine genaue Anamnese der Patienten bei jeder Visite und ggf. apparative und laborchemische Untersuchungen notwendig. Die Intervalle und notwendigen klinischen und laborchemischen Parameter der Kontrolle unter der Therapie richten sich nach den Vor- und Begleiterkrankungen sowie dem individuellen Verlauf eines Patienten. In der Praxis haben sich anfangs engmaschigere Kontrollen alle 2–4 Wochen und bei komplikationslosem weiterem Verlauf 4- bis 6-wöchige Abstände bewährt [269, 270,

275, 303, 329, 330] (Ib–IIb). Die Bestimmung der HCV-RNA ist entsprechend dem HCV-Genotyp vor, unter und nach Therapie auf der Grundlage der oben beschriebenen Stoppregeln und Regeln zur Festlegung der Therapiedauer notwendig. Es wird eine Verwendung eines hochsensitiven Real-time-PCR-basierenden HCV-RNA-Assays mit entsprechender Validierung empfohlen, wobei ein Wechsel des Assays für die Beurteilung des Therapieverlaufs vermieden werden sollte, da trotz Standardisierung der Ergebnisse auf internationale Einheiten erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen kommerziell erhältlichen Assays vorhanden sind [243–246] (IIb). Zur Definition der HCV-RNA-Negativität (RVR, cEVR) ist bei Verwendung eines Real-time-PCR-basierenden Assays ein Ergebnis nicht nachweisbar oder <15IU/ml (nachweisbar, aber HCV-RNA-Konzentration kleiner 15 IU/ml) dem Ergebnis <50 IU/ml bei Verwendung eines Standard-PCR-basierenden Assays gleichwertig (siehe auch Interpretation der Ergebnisse der HCV-RNA-Assays) [247] (Ib). Durch die Individualisierung der Therapiedauer auf der Grundlage der HCV-RNA-Kinetik wird das Therapieansprechen optimiert sowie unnötige Nebenwirkungen und Kosten vermieden [331–334] (IIb).

Das Erkennen und die erfolgreiche Behandlung von Nebenwirkungen unter Vermeidung unnötiger Dosisreduktion, Therapiepausen oder Abbrüchen sind für den Therapieerfolg entscheidend [269, 270, 280] (Ib).

Fragestellung

Wie sollen Patienten mit extrahepatischen Manifestationen behandelt werden?

Empfehlung:

- ▶ Das gemischte Kryoglobulinämiesyndrom wird möglichst antiviral mit PEG-Interferon und Ribavirin behandelt (B). Bei schweren Manifestationen und/oder bei Versagen der antiviralen Therapie stehen zur Behandlung Rituximab, Kortikosteroide, Cyclophosphamid und die Plasmapherese zur Verfügung (C).
- ▶ Bei niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen sollte primär eine antivirale Therapie allein oder in Kombination mit Rituximab erfolgen, während bei hoch malignen Formen die Chemotherapie im Vordergrund steht (B).
- ▶ Die Durchführung der Therapie richtet sich nach der Standardtherapie unter Berücksichtigung der üblichen Kontraindikationen und Dosisanpassungen (C).

Konsens: 96%

Erläuterung

Die Therapie extrahepatischer Manifestationen richtet sich nach der Art und Schwere der extrahepatischen Manifestation (☉ Tab. 8).

Für die gemischte Kryoglobulinämie und den assoziierten Syndromen gibt es die größte Zahl an Studien einer Interferon-alpha-basierten Therapie, die allerdings ein sehr heterogenes Studiendesign aufweisen und aufgrund geringer Fallzahlen sowie häufig fehlender Kontrollgruppen einen überwiegend niedrigen Evidenzgrad besitzen [251, 335–337] (IIb–IV). Die antivirale Behandlung extrahepatischer Manifestationen kann zu einer Verbesserung, in Einzelfällen aber auch zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik führen, weshalb eine engmaschige Kontrolle notwendig ist. Grundsätzlich findet sich jedoch in der überwiegenden Zahl der Studien eine

gute Effektivität und ein virologisches Ansprechen ist streng mit einer klinischen Verbesserung der Symptome assoziiert. Daher wird eine PEG-Interferon/Ribavirin als First-line-Therapie empfohlen. Eine Ausnahme stellen neben Kontraindikationen gegenüber PEG-Interferon und/oder Ribavirin schwerste klinische Manifestationen der gemischten Kryoglobulinämie dar. Hier und bei Patienten mit einem fehlenden Ansprechen auf die antivirale Therapie und Persistenz des Kryoglobulinämiesyndroms wird unter Beachtung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen primär eine Kurzzeittherapie mit Rituximab ggf. in Kombination mit einer antiviralen Therapie empfohlen. Alternative bzw. zusätzliche Therapiemöglichkeiten umfassen Kortikosteroide, Cyclophosphamid sowie eine Plasmapherese [195, 338, 339] (IV).

Bei Patienten mit HCV-assozierten lymphoproliferativen Syndromen/Non-Hodgkin-Lymphomen kann eine Interferon-basierte antivirale Therapie in Assoziation zum virologischen Ansprechen auch zu einem hämatologischen Ansprechen führen [191, 340, 341] (IIb–IV). Dies trifft jedoch vermutlich nur auf niedrig maligne Lymphome zu, bei denen gegenwärtig auch eine (Kombinations-)Therapie mit Rituximab untersucht wird. Bei höhergradigen Lymphomen steht die Chemotherapie ggf. gefolgt von einer antiviralen Behandlung im Vordergrund. Größere Fallzahlen oder randomisierte Studien fehlen hierzu.

Auch unabhängig von einer Kryoglobulinämie kann eine membranproliferative Glomerulonephritis bei chronischer Hepatitis C auftreten. Eine antivirale, auf Interferon-alpha-basierende Therapie kann hierbei zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führen [342–344] (IV).

Bei Vorliegen eines Lichen ruber planus kann eine Interferon-basierte Therapie eine Verschlechterung bewirken [345–347] (IV) oder die Erkrankung unter Therapie erst ausgelöst werden [348–350] (IV). Daher stellt das Vorliegen eines Lichen ruber planus alleine keine Indikation für eine auf Interferon-alpha-basierte Therapie dar.

Bei der Porphyria cutanea tarda (PCT) werden Verbesserungen unter Interferon alpha [351] (IV), aber auch in Einzelfällen Exazerbationen bzw. das erstmalige Auftreten unter der kombinierten Gabe von Interferon alpha und Ribavirin beschrieben [352, 353] (IV). Die dauerhaften Ansprechraten sind bei Patienten mit PCT und chronischer Hepatitis C reduziert [354] (IIIb). Im Falle einer geplanten antiviralen Kombinationstherapie kann eine vorausgehende Aderlass-Therapie versucht werden.

Fragestellung

Wie sollen Patienten mit Niereninsuffizienz/Dialyse behandelt werden?

Empfehlung:

- ▶ Die Therapie kann mit Standard- bzw. PEG-Interferon alpha alleine oder in Kombination mit niedrig dosiertem Ribavirin unter entsprechenden Kontrollen erfolgen (B).

Konsens: 98%

Erläuterung

Anhand einer aktuellen systematischen Übersicht resultiert die antivirale Therapie mit Standardinterferon (20 Studien) bzw. PEG-Interferon alpha (3 Studien) bei Dialysepatienten in einer durchschnittlichen dauerhaften Ansprechrate von 41% [355] (IIa). Standardinterferon (Interferon alpha 3–6 MU 3 × pro Wo-

che für 6–12 Monate) erzielte in einer Metaanalyse von 14 überwiegend nicht kontrollierten Studien bei Dialysepatienten mit 37% durchschnittlich höhere dauerhafte Ansprechraten als in vergleichbaren Studien bei Nierengesunden [356] (IIa). Allerdings war bei Dialysepatienten auch die Nebenwirkungsrate erhöht, was häufiger zum Therapieabbruch führte. Die Monotherapie mit pegyliertem Interferon alpha erzielte in kleinen Pilotstudien bzw. retrospektiven Analysen ebenso relativ hohe dauerhafte Ansprechraten von 14–75% [357–361] (IIIb–IV). In einer randomisierten Studie mit 50 Patienten war ein Trend einer Überlegenheit von PEG-Interferon alpha 2a gegenüber dem Standardinterferon nachweisbar (dauerhafte Ansprechraten 48 vs. 20%, $p=0,07$) [362] (IIb). In einer größeren randomisierten Studie mit 85 Patienten fand sich bei dauerhaften Ansprechraten von 35–39% kein signifikanter Unterschied zwischen einer Gabe von 90 und 135 µg PEG-Interferon alpha 2a pro Woche für 48 Wochen [363] (IIb).

Die Therapie kann mit PEG-Interferon alpha 2a oder PEG-Interferon alpha 2b erfolgen. Aufgrund der verminderten Clearance von PEG-Interferon alpha bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird eine reduzierte Anfangsdosis empfohlen (PEG-Interferon alpha 2a 90–135 µg/Woche bzw. PEG-Interferon alpha 2b 0,5–1,0 µg/kg Körpergewicht pro Woche) [364] (IIIb).

Ribavirin akkumuliert bei eingeschränkter Nierenfunktion und wird durch die Hämodialyse nicht entfernt. Darüber hinaus wird die Verträglichkeit durch eine vorbestehende renale Anämie weiter eingeschränkt. Aus diesen Gründen galt Ribavirin bisher bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz bzw. Dialysepatienten als kontraindiziert. Neuere Daten zum Einsatz von niedrig dosiertem Ribavirin (Anfangsdosis 200 mg jeden zweiten Tag bis 200–400 mg pro Tag, im Verlauf nach Plasmaspiegel, Zielbereich 10–15 µmol/l) in nicht kontrollierten Studien in Kombination mit PEG-Interferon alpha sind aber vielversprechend. Bei einer Therapiedauer von 24 Wochen für Patienten mit Genotyp 2 oder 3 bzw. 48 Wochen bei einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion wurden dauerhafte Ansprechraten von 50–97% erzielt [365–367] (IIIb–IV). Engmaschige Blutbildkontrollen und laufende Anpassungen der Erythropoetin- und Ribavirin-Dosis sind Voraussetzungen für einen erfolgreichen Einsatz von Ribavirin beim Dialysepatienten bzw. bei der Niereninsuffizienz. Bei fehlendem virologischem Therapieansprechen kann nach den gleichen Kriterien wie für Nierengesunde die Therapie abgebrochen werden. Daten zur Therapieverkürzung bzw. -verlängerung bei Patienten mit komp. Niereninsuffizienz bzw. Dialyse liegen nicht vor.

Fragestellung

Wie sollen Patienten mit sonstigen Begleitumständen bzw. -erkrankungen behandelt werden?

Empfehlung:

- ▶ Schwangerschaft und Stillzeit stellen absolute Kontraindikationen für eine Therapie mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin dar. Aufgrund der Teratogenität des Ribavirins ist eine verlässliche Kontrazeption während und bis 6 Monate nach der Behandlung zwingend notwendig (A).
- ▶ Bei Eintritt einer Schwangerschaft muss eine Therapie der Hepatitis C sofort beendet werden (A).
- ▶ Sollte innerhalb von 6 Monaten vor Eintritt einer Schwangerschaft die Patientin oder der Partner Ribavirin eingenommen haben, sollte eine Beratung über die Fortsetzung der Schwangerschaft erfolgen (C).

- ▶ Bei relativen Kontraindikationen bzw. Begleiterkrankungen ist eine Therapie mit PEG-Interferon alpha und Ribavirin, die sich an den Standardtherapievorgaben ausrichtet, im Einzelfall bei Betreuung in einem erfahrenen Zentrum möglich (C).
Konsens: 95%

Erläuterung

Schwangerschaft und Stillzeit

Interferon alpha führt im Tierversuch bei Rhesusaffen zu einer erhöhten Abortrate. Bei Nagetieren fanden sich keine teratogene Effekte [368] (IV). Für eine Monotherapie mit Interferon alpha liegen einige Berichte von normal verlaufenden Schwangerschaften und keine Berichte von kindlichen Fehlbildungen vor [368, 369] (IV). Interferon passiert aufgrund seiner Größe (19 KD) nicht die Plazenta. Wegen der insgesamt begrenzten Erfahrung ist jedoch eine sichere Kontrazeption für Patientinnen auch unter einer Interferon-alpha-Monotherapie notwendig. Bei Eintritt einer Schwangerschaft unter einer Monotherapie mit Interferon alpha sollte die Therapie beendet werden. Ein Schwangerschaftsabbruch ist nach bisherigen Erkenntnissen nicht indiziert.

Ribavirin zeigte im Tierversuch bei Nagetieren bereits in niedriger Dosierung eine teratogene und embryotoxische Wirkung. Bei höheren Säugetieren wie Pavianen war dies nicht der Fall [368, 370–372] (IIa–IIb). Berichte von kindlichen Fehlbildungen unter einer Ribavirin-Therapie liegen bisher nicht vor. In mehreren Fallserien wird bei Eintritt einer Schwangerschaft unter oder kurz nach einer Therapie mit Ribavirin bei der Schwangeren oder dem Partner vom Verlauf berichtet. Dabei kam es zu elektiven Schwangerschaftsabbrüchen, spontanen Aborten, der Geburt gesunder Kinder und unbekanntem Verlauf [373–376] (IV). Bei Eintritt einer Schwangerschaft unter der Behandlung der Schwangeren oder des Partners sollte daher ein Schwangerschaftsabbruch erwogen werden, wobei insbesondere bei einer Ribavirin-Therapie des Partners ein Fortführung der Schwangerschaft unter engmaschigen Kontrollen ebenso möglich ist [377, 378] (IV).

Zur Therapie mit Interferon alpha und/oder Ribavirin während der Stillzeit liegen keine Berichte vor und es ist nicht bekannt, inwieweit die beiden Substanzen oder deren Metabolite in die Muttermilch übergehen. Aufgrund der fehlenden Erfahrungen und dem nicht kalkulierbaren Risiko sind Interferon alpha und Ribavirin während der Stillzeit kontraindiziert.

Drogen-, Alkoholabusus, Substitutionstherapie

Drogenabhängige, bei denen während oder kurz nach der Entzugsbehandlung mit der HCV-Therapie begonnen wurde, konnten in besonders spezialisierten Einrichtungen ebenso erfolgreich behandelt werden wie die Allgemeinbevölkerung [219, 379] (Ib). Eine antivirale Therapie bei Drogengebrauchern sollte nach Möglichkeit jedoch während einer Substitutionstherapie angeboten werden, da die Beschwerden unter der Behandlung mit Interferon alpha Entzugserscheinungen ähneln können und eine gleichzeitige suchtmittelmedizinische Behandlung die Gefahr eines Drogenrückfalls minimieren kann. Während der Substitutionsbehandlung sieht der Arzt den Patienten meistens täglich, mindestens jedoch einmal pro Woche. Die Hepatitis-C-Therapieergebnisse während der Substitutionsbehandlung sind vergleichbar gut wie in der Allgemeinbevölkerung [218, 219] (Ib). Bei aktivem Drogengebrauch ist eine antivirale Therapie der Hepatitis C in der Regel nicht zu emp-

fehlen. Die Re-Infektionsrate nach der erfolgreichen Therapie von Drogengebrauchern wurde mit 0–4,1 Fälle auf 100 Patientenjahre als relativ niedrig eingestuft [219] (IIIb). Bei der Behandlung von Drogenkonsumierenden sind vielfältige Besonderheiten zu beachten: Eine Therapie setzt ein stabiles Betreuungsverhältnis voraus und sollte in enger Kooperation der beteiligten Fachkollegen (Suchtmedizin, Psychiatrie, Hepatologie, Infektiologie) erfolgen. Im Weiteren wird auf die entsprechenden Empfehlungen von Expertengremien verwiesen [380, 381] (IV).

Ein bestehender aktiver Alkoholabusus stellt aufgrund der Hepatotoxizität und einer verminderten Interferonwirksamkeit bzw. Compliance eine absolute Kontraindikation für eine Interferon-alpha/Ribavirin-Therapie dar [382, 383] (IIIb).

Autoimmunerkrankungen, Psoriasis vulgaris, Sarkoidose

Eine HCV-Infektion ist mit vielfältigen Autoimmunphänomenen assoziiert (Nachweis von Autoantikörpern, Rheumafaktor, Kryoglobulinen), die in den meisten Fällen keine eigenständige Autoimmunerkrankung und damit keine Kontraindikation für eine Interferon-basierte antivirale Therapie darstellen. Eine exakte Abgrenzung zu einer koexistenten echten Autoimmunerkrankung kann im Einzelfall aber schwierig sein. Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED/Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) haben möglicherweise eine höhere Prävalenz für HCV-Antikörper als die Normalbevölkerung [384] (IIb). Eine Interferon-alpha-basierte Therapie in Kombination mit Ribavirin mit Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens ist bei Patienten mit CED möglich, wie aus kleineren Fallserien hervorgeht [384–386] (IIIb–IV). Als Voraussetzung für eine antivirale Therapie gilt die klinische Remission der CED sowie eine engmaschige Kontrolle, da auch Exazerbationen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung unter der Interferon/Ribavirin-Kombinationstherapie beschrieben wurden [384–389] (IIIb–IV).

Für sonstige Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus, einer Neurodermitis, der Psoriasis vulgaris oder der Sarkoidose liegen keine systematischen Untersuchungen zu einer koexistierenden HCV-Infektion und deren antiviraler Therapie vor. Häufig steht die Behandlung der Grunderkrankung in solchen Fällen im Vordergrund. Eine Interferon-basierte Therapie kann die oben genannten Erkrankungen induzieren oder exazerbieren und ist daher als relativ kontraindiziert anzusehen [390–393] (IV).

Schilddrüsenfunktionsstörungen

Eine HCV-Infektion ist gehäuft mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und einer Hypothyreose assoziiert. Eine Schilddrüsenfunktionsstörung stellt keine Kontraindikation für eine Therapie mit Interferon alpha und Ribavirin dar. Vor einer antiviralen Therapie wird eine normale Schilddrüsenfunktion mit Ausschluss einer manifesten Hypo- oder Hyperthyreose gefordert. Unter der Interferon-alpha-basierten Therapie kann es sowohl zu Hypo- als auch Hyperthyreosen kommen (siehe Behandlung von Nebenwirkungen). Ein Therapieabbruch ist selten notwendig [394–396] (IIIa–IIIb).

Diabetes mellitus

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und fortgeschrittener Leberfibrose/Zirrhose findet sich gehäuft eine Insulinresistenz bzw. ein Diabetes mellitus [397] (IIb). In den letzten Jahren wird nun zunehmend evident, dass eine HCV-Infektion ver-

mutlich einen eigenen, unabhängigen Faktor für die Entstehung einer Insulinresistenz darstellt [398–402] (IIb). Dabei scheint insbesondere eine Assoziation mit den HCV-Genotypen 1 und 4 vorzuliegen. Hier kommt es über eine Insulinresistenz zur Entwicklung einer Steatosis hepatis, während der Genotyp 3 unabhängig mit einer Steatosis assoziiert ist [403, 404] (IIb). Die molekularen Mechanismen der Interaktion von HCV-Proteinen mit dem Insulinstoffwechsel sind bisher nicht eindeutig geklärt. Vor einer Interferon-basierten antiviralen Therapie sollte ein ausgeglichener Glukosestoffwechsel vorliegen. Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus ist eine Kontrolle des Augenhintergrunds vor Therapiebeginn notwendig. Bei Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus sollten Nutzen und Risiko einer Therapie streng abgewogen werden. Patienten mit einer HCV-Infektion und einer Insulinresistenz bzw. einem Diabetes mellitus zeigen in mehreren Studien signifikant schlechtere dauerhafte Ansprechraten [405–408] (IIb–IIIb). Im Falle eines SVR kommt es typischerweise zu einer Verbesserung der Insulinresistenz bzw. des Diabetes mellitus [408–410] (IIb).

Arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C und arterieller Hypertonie bzw. koronarer Herzkrankheit liegen keine publizierten Studien vor. Ein gut eingestellter arterieller Hypertonus stellt keine Kontraindikation für eine antivirale Therapie der Hepatitis C dar. Eine Therapie mit Interferon alpha ist mit Veränderungen des Augenhintergrunds assoziiert und vor Beginn der Behandlung sollte eine Fundoskopie erfolgen [411] (IIb). Bei einer koronaren Herzerkrankung sollte auf der Grundlage der Schwere der KHK und insbesondere im Hinblick auf die Ribavirin-induzierte Anämie Nutzen und Risiken einer Therapie individuell abgewogen werden. Im Falle einer Behandlung ist eine engmaschige Kontrolle notwendig.

Hämoglobinopathien

Die Ribavirin-induzierte Hämolyse kann eine Anämie bei Hämoglobinopathien induzieren bzw. verstärken. Es liegen Erfahrungen aus kleineren Fallserien mit erfolgreicher Interferon-basierter Therapie von Patienten mit Thalassämia minor und major sowie einer Sichelzellanämie vor. Die Notwendigkeit für Bluttransfusionen ist unter einer Kombinationstherapie mit Ribavirin hoch (34–44%). Das Auftreten von hämolytischen Krisen wurde nicht berichtet [412–415] (IIIa–IV). Eine engmaschige Kontrolle unter Therapie ist notwendig.

Depression, Psychosen, Epilepsie

In verschiedenen Untersuchungen wird ein möglicher direkter Effekt der HCV-Infektion auf die Funktion des Gehirns z.B. über die Beeinflussung der monoaminergen Neurotransmission vermutet [187, 416–418] (IIb). Klinisch werden bei Patienten mit chronischer Hepatitis C depressive Symptome gehäuft beschrieben [183] (IIb). Grundsätzlich stellt eine gleichzeitig vorhandene psychiatrische Begleiterkrankung (schizophrene Psychose, Persönlichkeitsstörungen, affektive Störungen) keine Kontraindikation für eine Therapie der chronischen Hepatitis C dar. Eine Interferon-alpha-basierte Therapie von Patienten mit verschiedenen psychiatrischen Begleiterkrankungen war bei stabiler Einstellung und engmaschigen Kontrollen in Kooperation mit einem erfahrenen Psychiater mit vergleichbarem Erfolg wie in den Zulassungsstudien möglich [225] (Ib). Unter einer Therapie mit Interferon alpha und Ribavirin können neu-

ropsychoische Nebenwirkungen bis hin zu suizidalen Handlungen induziert werden [419, 420] (IIa). Die effektive Behandlung von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen unter einer Interferon-alpha-basierten Therapie ist von wesentlicher Bedeutung für den Therapieerfolg und sollte zusammen mit einem erfahrenen Psychiater geschehen. Beim Auftreten von Depressionen kann durch eine umgehende Behandlung mit SSRI eine Komplettierung der antiviralen Therapie sichergestellt werden [421] (Ib). Der Benefit einer prophylaktischen SSRI-Therapie ist noch nicht genau definiert [229, 422] (Ib). Die Auslösung von epileptischen Anfällen durch eine Interferon-alpha-basierte Therapie wurde beschrieben. Bei Patienten mit einer bekannten Epilepsie ist daher die stabile Einstellung Voraussetzung für einer antiviralen Therapie, deren potenzieller Nutzen zudem gegen die Risiken abgewogen werden muss, darstellt [423, 424] (IV).

Ko-Infektionen

Siehe Therapie der Hepatitis C bei Ko-Infektionen.

Fortgeschrittene Leberzirrhose/Lebertransplantation

Siehe Therapie der Hepatitis C bei Lebertransplantation.

Fragestellung

Wie sollen Nebenwirkungen unter Therapie behandelt werden?

Empfehlung:

- ▶ Bei Auftreten von Nebenwirkungen sollten vor Modifikation der antiviralen Therapie bzw. einem Therapieabbruch andere Möglichkeiten der Behandlung der Nebenwirkungen unter Beteiligung eines erfahrenen Hepatologen bzw. der Nebenwirkung entsprechend erfahrenen Fachkollegen geprüft werden (C).
- ▶ Eine unter einer Interferon-alpha-Therapie auftretende Depression sollte bevorzugt mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) behandelt werden (A). Bei Suizidgefahr sollte die antivirale Therapie abgebrochen werden und der Patient hospitalisiert (Psychiatrie) werden (A).
- ▶ Treten unter der Therapie klinisch relevante Blutbildveränderungen auf, sollte eine schrittweise Dosisreduktion von Interferon alpha und/oder Ribavirin erfolgen (B). Eine Therapie der Ribavirin-induzierten Anämie mit Erythropoetin oder Analoga kann im Einzelfall erfolgen (B).
- ▶ Bei ausgeprägten grippalen Symptomen unter der Interferon-alpha-Therapie kann Paracetamol vor der Injektion und bei Bedarf eingenommen werden (C).
- ▶ Interferon-alpha-induzierte Schilddrüsenerkrankungen werden in Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion behandelt und stellen in der Regel keinen Grund für einen Therapieabbruch dar (C).

Konsens: 90%

Erläuterung

Die meisten Patienten entwickeln unter einer Interferon-alpha-basierten Therapie Nebenwirkungen. Standardinterferone und pegylierte Interferone weisen hierbei ein vergleichbares Nebenwirkungsspektrum auf. Die Kombination eines Interferons mit Ribavirin erweitert das Nebenwirkungsspektrum [425]. Bei grippaler Symptomatik unter der Interferon-alpha-Therapie wird die Einnahme von Paracetamol (500–1000 mg bis zu 3 × pro Tag) empfohlen. Bei vorhandener Leberzirrhose sind ggf. niedrigere Dosen notwendig.

Eine Therapie mit Interferon alpha führt bei 20–50% der Patienten zu neuropsychiatrischen Symptomen. Diese können zu verminderter Compliance führen und stellen einen der häufigsten Gründe für eine Dosisreduktion bzw. frühzeitige Beendigung der Therapie dar [269, 270, 425] (Ib).

Kommt es unter der Therapie mit Interferon alpha zum Auftreten einer leichten bis mittelgradigen Depression, sollte bevorzugt eine Therapie mit einem Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) begonnen werden [421] (Ib). Bei Suizidgefahr muss die Therapie unterbrochen und ein Psychiater hinzugezogen werden.

Eine prophylaktische Therapie mit einem SSRI vor einer Therapie mit Interferon alpha bei Patienten ohne Depression führt zu einer signifikanten Verminderung depressiver Verstimmungen unter der Behandlung. Eine Verbesserung der virologischen Ansprechraten konnte durch dieses Vorgehen bisher nicht nachgewiesen werden [229, 426, 427] (Ib). Bei Patienten, die bei einer vorhergehenden Therapie mit Interferon alpha eine Depression entwickelt haben, oder die zu Beginn der Therapie bereits eine Depression bzw. eine entsprechende Neigung haben, sollte eine Therapie mit einem SSRI bereits zu Beginn der Interferon-alpha-Therapie in Erwägung gezogen werden [228–230] (IIb).

Unter der Therapie mit Interferon alpha und Ribavirin treten bei 30–40% der Patienten Blutbildveränderungen auf, die zu einer Dosisreduktion der Medikamente Anlass geben. Bei den Grenzwerten für Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten für eine Dosisreduktion sind auch die Begleiterkrankungen der Patienten zu berücksichtigen. Typischerweise wird bei fehlenden Begleiterkrankungen und einem Abfall des Hämoglobins unter 10 g/dl eine Reduktion der Ribavirindosis (möglichst schrittweise um 200 mg) empfohlen. Die Gabe von Erythropoetin im Rahmen der Ribavirin-induzierten hämolytischen Anämie führte in mehreren kontrollierten Studien zu einem Anstieg des Hämoglobins und zur Verbesserung der Lebensqualität [428–431] (Ib). Eine Steigerung des dauerhaften virologischen Ansprechens durch die Gabe von Erythropoetin konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden [428] (Ib). In einzelnen Fällen (z.B. sehr rascher Abfall der Hämoglobinkonzentration, Zirrhose, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Re-Therapie) kann dennoch die Gabe von Erythropoetin zur Erhaltung höherer Ribavirin-Spiegel und Verbesserung der Lebensqualität empfohlen werden [428] (IIb).

Thrombopenie-assoziierte Blutungen treten auch bei Patienten mit Leberzirrhose und Therapie mit PEG-Interferon alpha/Ribavirin sehr selten auf, sodass offensichtlich Werte um 20000–30000 Thrombozyten/μl unter Therapie toleriert werden können [203, 432] (IIb). Durch die Gabe eines für diese Indikation bislang nicht zugelassenen Thrombopoetinagonisten kann die Thrombozytenzahl bei Patienten mit HCV-induzierter Zirrhose gesteigert werden [202] (Ib). Ob hierdurch höhere dauerhafte Ansprechraten erzielt werden können, ist Gegenstand aktueller klinischer Studien.

In einer Studie mit 119 Patienten, bei der keine Dosisreduktion bei einer Interferon-alpha-induzierten Leukopenie vorgenommen wurde, fand sich keine Assoziation von bakteriellen Infekten mit einer Leukopenie [433] (Ib), sodass vermutlich ähnlich wie in der Onkologie Leukozyten bis 1000/μl bzw. Neutrophile bis 500/μl toleriert werden können. Für die Gabe von Granulozyten-Wachstumsfaktoren (G-CSF) im Rahmen der PEG-Interferon alpha/Ribavirin-Therapie gibt es keine klinische Evidenz.

Dermatologische Nebenwirkungen (Rötung an Einstichstellen, juckende Hautausschläge, Ekzeme, Xerostomie, Lichen ruber, Psoriasis) treten häufig auf, sind teilweise nur unbefriedigend zu behandeln, führen aber bei entsprechender Behandlung sehr selten zu einem Therapieabbruch [434] (IV). Bei schwerer Ausprägung sollte immer ein Dermatologe konsultiert werden. Allergische Reaktionen sind selten, müssen aber differenzialdiagnostisch beachtet werden.

Unter der Therapie mit Interferon alpha kann es sowohl zur Ausbildung einer Unterfunktion als auch einer Überfunktion der Schilddrüse kommen. Die Veränderungen der Schilddrüsenfunktion können unter der Therapie, aber in einzelnen Fällen auch noch Monate nach der Therapie mit Interferon alpha erstmals auftreten. Bei manifester Hypothyreose erfolgt die Gabe von Schilddrüsenhormonen. Bei einer Erniedrigung des TSH ist zunächst eine Differenzierung der häufigen destruktiven Hyperthyreose, die primär mit β -Blockern behandelt werden kann, von einer immunogenen Hyperthyreose (Basedow-Typ), die in jedem Fall auch einer thyreostatischen Therapie bedarf, notwendig. Nach Beendigung der Interferon-alpha-Therapie sollte regelmäßig auf das Wiedereintreten einer Euthyreose untersucht werden. Ein Abbruch der Interferontherapie ist aufgrund von Schilddrüsenfunktionsstörungen nur selten notwendig [395, 425] (IV).

Eine Therapie mit Interferon alpha (Standardinterferon alpha, PEG-Interferon alpha, Alb-Interferon) kann in seltenen Fällen eine interstitielle Pneumonitis auslösen. Schwere und auch tödliche Verläufe wurden berichtet [435–438]. Entsprechende klinische und radiologische Verlaufskontrollen und im Verdachtsfall eine sofortige Beendigung der Therapie werden empfohlen.

AG 5: Infektionen mit Hepatitis-C-Viren im Zusammenhang mit einer Transplantation (Management prä- und post-Tx)



AG Leiter: Neumann, U, Berlin; Schmidt, HH, Münster

AG Mitglieder:

1. Beckebaum, S, Essen
2. Bröring, D, Kiel
3. Burdelski, M, Kiel
4. Graziadei, I, Innsbruck
5. Hofmann, W, Frankfurt
6. Kahl, A, Berlin
7. Kern, M, Heidelberg
8. Kirchner, G, Regensburg
9. Kornberg, A, Jena
10. Schmidt, J, Heidelberg
11. Sterneck, M, Hamburg
12. Strassburg, C, Hannover

Indikation zur Lebertransplantation bei HCV-Infektion

Fragestellung

Bei welchen Patienten mit HCV-Infektion ist eine Lebertransplantation indiziert?

Empfehlung:

Eine Lebertransplantation bei einer HCV-Infektion sollte entsprechend den allgemeinen Empfehlungen zur Indikation einer Lebertransplantation durchgeführt werden (A).

Konsens: 100%

Erläuterung

Patienten mit dekompensierter HCV-Zirrhose weisen ein Risiko von mindestens 50% auf, innerhalb von 5 Jahren an ihrer Erkrankung zu versterben [439–441], während mit einer Lebertransplantation ein 5-Jahres-Überleben von 70–80% erreicht wird [442–444] (IV).

Aktuell erfolgt in der Eurotransplant (ET)-Region sowie in der Schweiz (Swisstransplant) die Organallokation anhand des MELD (Modell of end stage liver disease)-Scores, der sich aus den Laborwerten Bilirubin, INR und Kreatinin berechnet (www.mdcalc.com/meld). Retrospektive Analysen von Patienten mit Leberzirrhose in den USA zeigen bei einem MELD-Score von 18–20 ein Risiko von ca. 10–29%, innerhalb der nächsten 3 Monate an der Lebererkrankung zu versterben [445, 446], sodass die Überlebensprognose nach Transplantation günstiger und damit eine Transplantation indiziert ist (IV). Als minimales Listungskriterium wurde von Freeman et al. ein MELD-Score von 15 vorgeschlagen [447].

Entsprechend den derzeitigen Allokationskriterien sollte eine Lebertransplantation auch bei Vorliegen eines bioptisch oder durch zwei bildgebende Verfahren gesicherten, nicht resektablem hepatozellulären Karzinoms mit einer Größe innerhalb der sog. Mailand-Kriterien (1 Raumforderung ≤ 5 cm oder max. 3 Raumforderungen je ≤ 3 cm) ohne Anhalt für extrahepatische Metastasierung oder Gefäßinvasion angestrebt werden [448, 449] (IIa). Diese Patientengruppe erhält unter definierten Kriterien von ET „Sonder-MELD-Punkte“, um die Dringlichkeit ausreichend abzubilden (IV).

Für Patienten mit nicht resektablem, hepatozellulärem Karzinom mit einer Größenausdehnung außerhalb der Mailand-Kriterien, aber innerhalb der sog. San-Francisco-Kriterien (1 Raumforderung $< 6,5$ cm oder maximal 3 Raumforderungen, dabei keine $> 4,5$ cm und Gesamtdurchmesser < 8 cm) stellt die Lebertransplantation ebenfalls mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 60–70% einen Überlebensvorteil gegenüber einer konservativen Therapie des HCCs dar [450–453] (IV). Bei diesen Patienten ist die Transplantation ebenfalls die einzige kurative Therapieoption (IIa).

Fragestellung

Wann ist eine Re-Transplantation bei Hepatitis C indiziert?

Empfehlung:

Bei Patienten mit Transplantatversagen infolge einer HCV-Re-Infektion sollte eine Re-Transplantation erwogen werden (B).
Konsens: 100%

Erläuterung

Bei 10–40% der lebertransplantierten Patienten führt die HCV-Re-Infektion innerhalb von 5–10 Jahren zu einer Transplantatzirrhose [442, 454, 455] (IV).

Eine Dekompensation mit konsekutivem Leberversagen auf dem Boden einer HCV-Re-Infektionshepatitis kann sich nach Transplantation im Einzelfall rasch entwickeln [454, 456, 457]. In einer monozentrischen Untersuchung fand sich ein kumulatives Risiko für eine Transplantatdekompensation von 43% innerhalb von 12 Monaten [457] und eine Mortalitätsrate von 60 bzw. 90% nach 1 bzw. 3 Jahren (IV).

Die Indikation zur Re-Transplantation bei Patienten mit HCV-induzierter Transplantatzirrhose ist insbesondere in Anbetracht der knappen Organressourcen und der widersprüchli-

chen Datenlage bezüglich der Langzeitprognose dieser Patienten umstritten.

Mehrere retrospektive monozentrische Untersuchungen [458, 459] sowie unterschiedliche Analysen der amerikanischen UNOS-Transplantationsdatenbank [460–465] zeigen ein deutlich schlechteres Transplantat- und Patientenüberleben nach Re-Transplantation HCV-positiver im Vergleich zu HCV-negativen Patienten. In der größten amerikanischen Datenbankanalyse von initial 1718 retransplantierten Patienten war das 5-Jahres-Überleben HCV-positiver Patienten mit 45% gegenüber HCV-negativen Patienten mit 56% signifikant niedriger ($p < 0,001$) [463] (IV).

Im Widerspruch dazu wurde in aktuelleren retrospektiven monozentrischen Untersuchungen und einer multizentrischen amerikanischen Untersuchung eine vergleichbare Transplantat- und Patientenüberlebensrate für HCV-positive und -negative Patienten gefunden [464, 466–470]. Das 3-Jahres-Transplantat-Überleben lag zwischen 56% und 70% bzw. das 3-Jahres-Patientenüberleben zwischen 49% und 63% [464, 466–468] (IV). Die kontroversen Daten beruhen vermutlich auf einer unterschiedlichen Selektion HCV-infizierter Patienten zur Re-Transplantation.

Verschiedene negative prognostische Faktoren für den Verlauf nach Re-Transplantation bei HCV-induziertem Transplantatversagen wurden beschrieben: die Entwicklung einer HCV-Re-Infektionshepatitis innerhalb von 6 Monaten nach Re-Transplantation, Entwicklung einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis, hohes Alter des Empfängers, hohes Spenderalter sowie ein MELD-Score über 25–30 zum Zeitpunkt der Re-Transplantation [454, 458–460, 463–465, 467, 471–476] (IV).

Im aktuellen auf dem MELD basierenden Allokationssystem im Eurotransplantbereich erhalten Patienten derzeit allerdings nur selten unter einem MELD von 30 ein Organangebot. In dem ebenfalls auf MELD basierenden amerikanischen Allokationssystem verstarben fast 80% der zur Re-Transplantation gelisteten HCV-Patienten während der Wartezeit [477].

Transplantations-Warteliste

Fragestellung

Wie ist das Management der Patienten mit HCV-Infektion auf der Warteliste zur Lebertransplantation?

Empfehlung:

- ▶ Bei unvorbehandelten Patienten mit einer kompensierten HCV-induzierten Leberzirrhose sollte eine antivirale Standardtherapie mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin angestrebt werden (B).
- ▶ Die dekompenzierte Zirrhose stellt aufgrund der potenziellen hohen Komplikationsraten eine Ausnahmesituation für eine Interferon-basierte Therapie dar. Die Therapie wird der individuellen Situation angepasst und sollte daher nur in Zusammenarbeit mit einem Transplantationszentrum erfolgen (A).
- ▶ Eine HCC-Surveillance sollte in 3- bis 6-monatigen Abständen durchgeführt werden (A).

Konsens: 100%

Erläuterung

Die Rationale der antiviralen Therapie von Patienten auf der Warteliste ist die niedrigere Re-Infektionsrate und verbesserte postoperative Prognose bei negativer HCV-RNA zum Zeitpunkt der Transplantation [478, 479].

Die Therapie unterscheidet sich prinzipiell nicht von den Empfehlungen für Patienten mit Zirrhose, die nicht auf einer Warteliste sind. Bei Patienten mit einer dekompenzierten HCV-induzierten Leberzirrhose und einem MELD-Score ≤ 18 Punkten kann in Einzelfällen eine antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin unter engmaschiger Überwachung an einem Transplantationszentrum und möglichst im Rahmen eines kontrollierten Therapieprotokolls durchgeführt werden [480]. Eine Therapie vorbehandelter Relapser und insbesondere Non-Responder auf der Warteliste erscheint eher wenig Erfolg versprechend. Durch die Einführung der MELD-basierten Organallokation im Dezember 2006 [481] ist der mittlere MELD bei der Lebertransplantation angestiegen [482]. Alloziert wird bei der Indikation HCV-Zirrhose in der Regel bei MELD-Werten deutlich > 18 . Eine Listung von Patienten mit niedrigem MELD, kompensierter HCV Zirrhose und niedriger Transplantationspriorität wird dadurch unwahrscheinlicher. Die Frage nach einer Behandlung von Patienten auf der Warteliste mit kompensierter HCV-Zirrhose und niedrigem MELD-Wert betrifft daher nur wenige Patienten und ist durch die gültigen Allokationsrichtlinien bedingt für das klinische Management von untergeordneter Relevanz. Die Behandlung vorbehandelter HCV-Patienten mit einer Rekurrenz orientiert sich an den Empfehlungen für Relapser und Non-Responder (siehe dort).

Patienten mit fortgeschrittener, dekompenzierter HCV-Zirrhose sind teils vorbehandelt und stellen – auch bedingt durch die priorisierte Organallokation durch das MELD-System – eine problematische Gruppe dar. Die antivirale Therapie dieser Patienten auf der Warteliste ist mit einer deutlichen Zunahme lebensbedrohlicher unerwünschter Ereignisse verbunden. Hierbei stehen hämatologische Nebenwirkungen (insbesondere Neutropenien und Thrombozytopenien) des Interferon alpha, Episoden hepatischer Dekompensationen und infektiologische Komplikationen im Vordergrund [483]. Ein dosisesskalierendes Therapieregime kann vermutlich die Verträglichkeit verbessern [432].

Aufgrund der myelosuppressiven Eigenschaften von Interferon und der Ribavirin-induzierten Hämolyse sollte eine ergänzende Therapie mit hämatologischen Wachstumsfaktoren (Erythropoetin und ggf. G-CSF) erwogen werden, um die Notwendigkeit einer Dosisreduktion zu minimieren. Der Nutzen des neuen Thrombopoetin-Rezeptoragonisten Eltrombopag bei Patienten mit präexistierender Thrombopenie wird derzeit in klinischen Studien überprüft [202].

In einer neueren kontrollierten Studie wurden Langzeitdaten von 129 Patienten mit dekompenzierter HCV-Zirrhose ausgewertet [203]. Es wurden 66 Patienten (Child-Score $8 \pm 1,2$; MELD-Score $14,2 \pm 2,7$) mit pegyliertem Interferon und Ribavirin behandelt, die übrigen Patienten dienten als Kontrollgruppe. Behandelte Patienten, die ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreichten (HCV-Genotyp 1/4 = 7% und HCV Genotyp 2/3 = 43%), hatten einen günstigeren Langzeitverlauf im Hinblick auf Episoden hepatischer Dekompensationen und auch auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu Non-Respondern und der nicht behandelten Kontrollgruppe.

Die Datenlage für die Behandlung von Relapsen und Non-Respondern einer vorausgegangenen antiviralen Therapie ist spärlich und lässt eine Therapieempfehlung für diese Gruppe dekompenzierter HCV-Zirrhosen nicht zu. Dies ist weiter im Rahmen von Studien zu klären.

Das kumulative 5-Jahres-Risiko der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Patienten mit HCV-assoziiierter Leberzirrhose in Europa beträgt 17% [484]. Da Patienten auf der Warteliste in der Regel eine Zirrhose entwickelt haben, handelt es sich um eine Patientengruppe mit hohem HCC-Risiko. Die frühzeitige Diagnose eines HCC ist bei Wartelistenpatienten für deren Prognose von großer therapeutischer Bedeutung. Die Organallokationsrichtlinien von Eurotransplant gestatten bei etabliertem HCC eine sog. standard exception, die zur Gewährung eines „match MELD“ und damit zu einer höheren Priorisierung des Kandidaten führen. Zur Surveillance werden die Bestimmung des α -Fetoproteins im Serum und die Abdomensonografie in 3- bis 6-monatigen Abständen empfohlen [485, 486].

Verlauf und Behandlung nach Lebertransplantation Was versteht man unter einer HCV-bedingten Transplantat-hepatitis?

Definition

Die HCV-bedingte Transplantathepatitis liegt bei positiver Serum-HCV-RNA in Kombination mit einer histologisch nachweisbaren Hepatitis im Transplantat vor (C).

Erläuterung

Die Erhöhung von Leberwerten in Kombination eines Nachweises von HCV-RNA nach der Lebertransplantation erfordert die differenzialdiagnostische Klärung einer Rezidivhepatitis im Transplantat, die nur histologisch nachgewiesen werden kann. Aus dem klinischen Verlauf können im Einzelfall Hinweise für das Vorliegen einer HCV-Re-Infektion vorliegen. Drei Phasen der HCV-Re-Infektion können histologisch unterschieden werden [487–489]:

- ▶ Während der initialen Phase (ca. 0–2 Monate nach Transplantation) ist die Unterscheidung von HCV-abhängigen Veränderungen von häufigen anderen Gründen der Transplantatschädigung (wie z.B. Residuen eines Reperfusionsschadens oder einer akuten Abstoßung) schwierig. Histologische Zeichen einer HCV-Re-Infektion können in diesem Stadium eine Ballonierung der Hepatozyten, azidophile Körperchen oder eine erhöhte mitotische Aktivität sein. Auch eine Parenchymverfettung kann in diesem Stadium auftreten [488, 490, 491].
- ▶ Die zweite Phase der Transplantat-Re-Infektion (ca. 2–6 Monate nach Transplantation) ist durch typische Veränderungen der akuten Hepatitis charakterisiert. Die Entzündungsaktivität ist meist mild und vornehmlich im Läppchen. Es finden sich geringe Veränderungen der Läppchenarchitektur, hepatozelluläres Ballooning, azidophile Körperchen und prominente Kupfer-Zellen. Eine sinusoidale und geringe portale Lymphozytose lässt sich manchmal nachweisen.
- ▶ Die dritte Phase (ca. > 6 Monate) ist durch eine Progression des Leberparenchymschadens charakterisiert. Die Veränderungen gleichen denen einer chronischen HCV-Infektion einer nicht transplantierten Leber. Prädominant finden sich portale mononukleäre Entzündungszellinfiltrate mit Lymphfokellbildung und fokale Infiltrate in den Gallengängen. Das Ausmaß der Grenzzonen Aktivität (interface hepatitis) ist unterschiedlich. Zusätzlich finden sich in dieser Phase eine makrovesikuläre Verfettung in unterschiedlicher Ausprägung und fokale acidophile Körperchen.

Von der Re-Infektion zu unterscheiden ist die de novo HCV-Infektion. Hierbei ist der Patient zum Zeitpunkt der Transplantation ohne Nachweis einer HCV-Infektion. Als de novo HCV-Infektion infiziert sich der Patient zum Zeitpunkt oder nach der Transplantation mit HCV. Der Verlauf einer de novo HCV-Infektion nach Leber- bzw. Organtransplantation, d.h. das Neuaufreten von HCV-RNA im Serum, kann sehr unterschiedlich sein. Verlässliche Daten hierzu liegen nicht vor. Die Transplantation eines anti-HCV-positiven Organs bzw. ein anti-HCV-positiver, HCV-RNA-negativer Empfänger stellen Risikofaktoren für die de novo HCV-Infektion dar.

Was versteht man unter einer fibrosierenden-cholestatischen Hepatitis nach Lebertransplantation?

Definition

Die fibrosierend cholestatische Hepatitis (FCH) ist charakterisiert durch ein hohes Serum-Bilirubin ($> 100 \mu\text{mol/l}$ bzw. $> 6 \text{ mg/dl}$), meist sehr hohe HCV-RNA-Konzentrationen im Serum und histologisch durch eine hepatozelluläre Ballonierung, geringe Entzündung, Bilirubinostase und dukuläre Proliferation und erfordert den Ausschluss eines Galleabflusshindernisses.

Erläuterung

Die schwere progrediente fibrosierend cholestatische Hepatitis kann sehr früh (innerhalb von 0,5–3 Monaten) nach der Lebertransplantation auftreten und betrifft weniger als 10% der Patienten [480, 492].

Die fibrosierende cholestatische Hepatitis führt zu einem schnellen Transplantatversagen [493]. Nach einer Re-Transplantation entwickeln mehr als zwei Drittel der Patienten innerhalb von 2 Jahren abermals eine rasch progredient verlaufende Hepatitis-Re-Infektion mit hoher Mortalität [456]. Charakteristische Veränderungen wie Ballonierung der Hepatozyten, geringe Entzündung und dukuläre Proliferation ohne Gallengangsverlust weisen histologisch auf die fibrosierende-cholestatische HCV-Hepatitis hin [494, 495].

Fragestellung

Welche Besonderheiten sind in der Überwachung der transplantierten HCV-Patienten zu beachten?

Empfehlung:

- ▶ Die HCV-RNA-Konzentration ist von prognostischer Bedeutung und relevant für Therapieentscheidungen und sollte vor und nach Lebertransplantation überwacht werden (C).
- ▶ Leberbiopsien werden zur besseren Verlaufskontrolle und Therapieentscheidung empfohlen (C).

Konsens: 89%

Erläuterung

Bei allen Patienten mit replikativer chronischer HCV-Infektion kommt es nach Lebertransplantation unmittelbar zu einer Infektion des Transplantats [496–498]. Während der anhepatischen Phase fallen die HCV-RNA-Serum-Konzentrationen und steigen dann innerhalb von Stunden bis Tagen nach der Lebertransplantation wieder an und erreichen ihr Maximum innerhalb von Wochen bis Monaten nach Lebertransplantation [499]. Spontane HCV-Eliminationen nach der Lebertransplantation sind sehr unwahrscheinlich [500].

Das Fortschreiten der HCV-Infektion kann rasch progredient verlaufen [455, 501]. Bei etwa 10 – 40% der HCV-Patienten kommt es innerhalb von 5 Jahren nach Lebertransplantation zum Auftreten einer Transplantatzirrhose (IV).

Als Vorhersageparameter für den Verlauf der Hepatitis C beim Transplantatempfänger wurden u.a. das Empfängeralter und Empfängergeschlecht, die nicht kaukasische Abstammung, chirurgische Faktoren (Kalt- und Warmischämiezeit), eine Hochdosiskortikosteroid- oder OKT3-Therapie, Abstoßungsreaktionen, eine CMV-Infektion, die Höhe der Viruslast vor Lebertransplantation und im frühen postoperativen Verlauf, der HCV-Genotyp sowie die Art der Immunsuppression beschrieben (IIIa) [454, 502–504].

Vonseiten des Spenders stellen das Alter und eine signifikante Verfettung des Transplantats ungünstige Faktoren dar (IIIa) [505, 506]. Für die Risikofaktoren Hochdosiskortikosteroid- oder OKT3-Therapie, das Spenderalter und Nachweis einer manifesten Steatosis hepatis der Spenderleber konnte insgesamt die höchste Assoziation mit dem Risiko der Entwicklung einer schweren Transplantathepatitis mit Zirrhoseentwicklung nachgewiesen werden.

Im Falle einer unklaren Transaminasenerhöhung nach Lebertransplantation sollten die HCV-RNA bestimmt und eine Leberbiopsie durchgeführt werden (IIa). Die Biopsie dient u.a. der Klärung i) der Diagnose einer HCV-Re-Infektion und deren Chronizität, ii) der Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading) und des Fibroseausmaßes (Staging), iii) der Aussage zur Ätiologie bzw. Differenzialdiagnosen unklarer Transaminasenanstiege, iv) der differenzialdiagnostischen Abgrenzung der fibrosierenden cholestatischen Hepatitis C. Dabei korrelieren die HCV-RNA-Konzentrationen nicht mit der Schwere des histologischen Entzündungsgrads [507]. Die Durchführung von regelmäßigen Biopsien ist sinnvoll, da bis zu 40% der Patienten auch mit normalen Leberwerten eine fortschreitende rezidivierende Hepatitis zeigen und eine Fibrose/Zirrhose entwickeln (IV). Im Falle einer Therapie ist es sinnvoll, die HCV-RNA quantitativ zumindest nach 4 Wochen, 12 Wochen, 24 Wochen bzw. 48 Wochen und 6 Monate nach Therapieende zu bestimmen (IV).

Fragestellung

Wie erfolgt die immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation bei chronischer Hepatitis C?

Empfehlung:

- ▶ Aufgrund der aktuellen Datenlage gibt es keine sicheren Empfehlungen zum immunsuppressiven Management. Die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A können gleichwertig eingesetzt werden (A).
- ▶ Eine intensivierte Immunsuppression sollte wenn möglich vermieden werden (B). Eine rasche Dosisänderung sowie ein rasches Ausschleichen der Steroide sollte vermieden werden (A).

Konsens: 97%

Erläuterung

Empfehlungen zu einer speziellen immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit Hepatitis C können aufgrund der aktuellen Datenlage nicht gegeben werden. Bezüglich der Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin A konnten keine signifikanten Unterschiede bez. der Viruslast sowie des Patienten und Transplantatüberlebens belegt werden (Ia) [508–511].

Die in In-vitro-Versuchen für Cyclosporin A, jedoch nicht für Tacrolimus, beobachtete Hemmung der HCV-Replikation konnte bei Patienten nach Lebertransplantation nicht nachgewiesen werden [512–514]. Bezüglich des Einflusses von Mycophenolatmofetil auf die Viruslast und den Verlauf der Hepatitis C nach Lebertransplantation ist die Datenlage spärlich [515–517]. Zum Verlauf der Hepatitis C unter Immunsuppression mit Sirolimus oder Everolimus gibt es bisher keine publizierten Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien, sondern lediglich Einzelfallberichte [518, 519]. Nur wenige Daten sind verfügbar bezüglich der Wirkung klonaler Anti-IL-2-Rezeptorantikörper auf den Verlauf der HCV-Re-Infektion [520, 521]. In einer randomisiert kontrollierten, multizentrischen Studie konnte dagegen unter einer Anti-IL-2-Induktionstherapie eine signifikant geringere Mortalität und Rate an Transplantatverlusten bei HCV-Patienten 6 und 12 Monate nach Lebertransplantation beobachtet werden [522]. Eine Hochdosiskortikosteroid- oder OKT3-Gabe bei Abstoßung sind mit einem reduzierten Patienten- und Transplantatüberleben assoziiert (IIc) [523–526].

Eine niedrig dosierte Kortikosteroidtherapie hat keinen negativen, sondern möglicherweise einen eher positiven Effekt auf den Transplantatverlauf (IV). Hierzu ist die Datenlage allerdings weiterhin kontrovers [504, 527, 528]. Bezüglich der Reduktion der Kortikosteroide nach Lebertransplantation empfiehlt sich grundsätzlich eine eher langsame, schrittweise Reduktion (1b) [529–531].

Fragestellung

Welche transplantierten HCV Patienten sollten mit einer antiviralen Therapie behandelt werden?

Empfehlung:

- ▶ Bei histologischen Zeichen der Rekurrenz einer Hepatitis C sollte eine antivirale Therapie erwogen werden (C).
- ▶ Eine prophylaktische Therapie der Re-Infektionshepatitis kann derzeit nicht generell empfohlen werden (B).

Konsens: 100%

Erläuterung

Bei histologischen Zeichen einer HCV-Re-Infektion besteht bei Fehlen von Kontraindikationen eine Indikation zur antiviralen Therapie. Studien zum Einsatz einer antiviralen Therapie [532–536] in den ersten Wochen nach Lebertransplantation (präemptive Therapie) haben unter Berücksichtigung der dauerhaften virologischen Response im Vergleich zu Studien zur Behandlung der manifesten HCV-Re-Infektion keinen Vorteil ergeben (Ia) [536–545]. Die präemptive Therapie kann ausnahmsweise bei Patienten mit postoperativ rascher Progredienz der HCV-Infektion nach Lebertransplantation erwogen werden (V).

Eine Non-Response vor Lebertransplantation ist kein Prädiktor für das Ansprechen der Therapie nach Transplantation und sollte daher die Therapieentscheidung nicht beeinflussen (IIIa) [546, 547].

Fragestellung

Wie wird die antivirale Therapie nach Lebertransplantation durchgeführt?

Empfehlung:

- ▶ Die Therapie sollte mit pegyliertem Interferon in Kombination mit Ribavirin erfolgen (B).
- ▶ Die Gabe von Erythropoetin kann bei transplantierten Patienten mit einer symptomatischen Anämie bei einer kombinierten Interferon-alpha/Ribavirin-Therapie sinnvoll sein, um eine reguläre Ribavirin-Dosis verabreichen zu können (C).
- ▶ Eine Therapie mit Interferon bei einem transplantierten Patienten sollte engmaschig bez. einer Abstoßung oder anderer Komplikationen überwacht werden.

Konsens: 97%

Erläuterung

Die antivirale Therapie sollte aus der Behandlung mit Interferon alpha mit Ribavirin bestehen (Ia) und möglichst im Rahmen von Studien erfolgen. Die Behandlung mit pegyliertem Interferon alpha ist wahrscheinlich der Standard-Interferon-alpha-Therapie überlegen, allerdings sind die bisher publizierten Ergebnisse hierzu weder konsistent noch ausreichend [532, 537, 542, 546]. Das dauerhafte virologische Ansprechen unter kombinierter Interferon-alpha/Ribavirin-Therapie liegt bei 20–30% (Ib).

Der optimale Beginn, die optimale Dosis und Dauer der antiviralen Therapie sind nicht bekannt.

Als positive prädiktive Faktoren für ein dauerhaftes virologisches Ansprechen wurden die Behandlung mit pegyliertem Interferon (versus Standardinterferon), der Genotyp, der Einsatz von Erythropoetin, die Patienten-Compliance und ein frühes virologisches Ansprechen beschrieben [546]. Ein großer Anteil der publizierten Studien zur antiviralen Therapie bei transplantierten HCV-Patienten ist nicht kontrolliert, monozentrisch und/oder umfasst nur ein kleines Patientenkollektiv [532, 533, 548–550]. Es gibt keine „Head to Head“-Studien, welche die Sicherheit und Effizienz einer antiviralen Therapie im frühen postoperativen Verlauf (in der Regel in den ersten 8 Wochen im Sinne einer präemptiven Therapie) mit der Therapie einer manifesten HCV-Re-Infektion vergleichen.

Die Effizienz und Tolerabilität der antiviralen Therapie ist geringer als im Nicht-Transplantbereich (Ia). Das histologische Ansprechen scheint weniger häufig mit einer virologischen Response zu korrelieren als bei nicht transplantierten Patienten (V) [547].

Nebenwirkungen der antiviralen Therapie bei lebertransplantierten Patienten sind häufig (>43%).

Eine Dosisreduktion sollte unter Ausnutzung aller Strategien (einschließlich Wachstumsfaktoren) möglichst vermieden werden (V). Das Beibehalten einer Ribavirin-Dosis von >80% der angestrebten Dosis – besonders innerhalb der ersten 12 Therapiewochen – hat bei nicht transplantierten Patienten einen positiven Einfluss auf die SVR [321]. Eine Ribavirin-Dosisreduktion aufgrund einer Anämie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion reduziert die Chance auf eine SVR [496]. Bei symptomatischen Patienten können auch Erythrozytenkonzentrate gegeben werden (IV).

Die Interferon-induzierte Neutropenie kann durch eine gleichzeitig bestehende Cytomegalie-Virusinfektion oder aufgrund myelotoxischer Effekte gleichzeitig gegebener Medikamente aggraviert werden.

Zu einer Langzeitmonotherapie mit Interferon alpha im Sinne einer Fibroseprogressionshemmung liegen keine publizierten Daten vor.

Die Häufigkeit einer Abstoßung unter antiviraler Therapie variiert in verschiedenen Studien erheblich [548, 549, 551]. Insgesamt ist das Risiko einer schweren Abstoßung unter Voraussetzung eines engmaschigen Monitorings als eher gering einzuschätzen. Im Falle einer histologisch nachgewiesenen Abstoßung muss die antivirale Therapie abgesetzt werden (IV).

Organspende

Fragestellung

Bei welchen Empfängern kann infolge der Organknappheit im Einzelfall ein Organ eines HCV-positiven Spenders akzeptabel sein?

Empfehlung:

- ▶ Organe HCV-positiver Spender sollten – wenn möglich – nur HCV-RNA-positiven Empfängern transplantiert werden (A).
- ▶ Im Falle der Verwendung eines Organs von einem HCV-positiven Spender sollte der Empfänger über diesen Sachverhalt aufgeklärt werden und sein Einverständnis sollte schriftlich dokumentiert sein (C).

Konsens: 97%

Erläuterung

Organe HCV-positiver Spender bergen die Gefahr der Übertragung einer HCV-Infektion im Rahmen einer Transplantation, selbst im Falle einer negativen HCV-RNA bei der Untersuchung des Spenders (IIa) [552–554]. Im Falle einer vorliegenden HCV-Infektion des Spenders (z.B. gesichert durch den Nachweis einer positiven HCV-RNA) ist eine Übertragung sehr wahrscheinlich, insbesondere im Rahmen einer Transplantation einer HCV-infizierten Leber (IIa) [552–554].

Infolge der Organknappheit und der hohen Mortalität auf den Wartelisten zur Transplantation bei inakzeptablen Wartezeiten kann man in Ausnahmefällen rechtfertigen, HCV-positive Organe Patienten zu transplantieren. Bei vitaler Dringlichkeit kann in Ausnahmefällen der Empfänger auch HCV-negativ sein. Infolge der Verfügbarkeit sollte jedoch zumindest bei der Leber- und Nierentransplantation ein Empfänger ausgewählt werden, der bereits HCV infiziert ist.

Im Falle einer anti-HCV positiven Spenderleber ist eine histologische Untersuchung zum Ausschluss einer signifikanten Organschädigung (fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose) obligat [555]. Empfänger eines Organs eines potenziell HCV-infizierten Spenders sollten, wenn möglich, aufgeklärt sein und ihr schriftliches Einverständnis sollte dokumentiert sein.

Der Verlauf über 3 Monate nach Transplantation einer HCV-positiven Leber im Vergleich zu einer HCV-negativen Leber in einen HCV-positiven Empfänger scheint vergleichbar zu sein [555–560]. Der nach der Transplantation überwiegende HCV-Stamm scheint die Prognose der HCV-Infektion zu beeinflussen. Überwiegt der HCV-Stamm des Spenderorgans, scheint der Verlauf günstiger zu sein [556, 557] (IV). Inwieweit z.B. ein erhöhtes Risiko für ein HCC besteht, bleibt abzuwarten [561]. Ob weitere Faktoren, wie Alter des Spenders, den Verlauf nach Transplantation einer HCV-positiven Leber beeinflussen, bedarf ebenfalls einer weiteren Klärung [560].

Der Einfluss auf den Verlauf nach Transplantation einer HCV-positiven Niere bei einem HCV-Patienten wird kontrovers diskutiert [562–566] (IV).

Die Verwendung eines HCV-positiven Herzens scheint bei der Herztransplantation den Verlauf nach Transplantation nachteilig zu beeinflussen [553, 566, 567] (IV).

Transplantation HCV-positiver Patienten (ausgenommen Lebertransplantation)

Fragestellung

Wie erfolgt die Therapie HCV-positiver Patienten im Falle einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation (KMT/SZT) oder im Falle der Transplantation solider Organe (ausgenommen Leber)?

Empfehlung:

- ▶ Vor einer geplanten Organ- und Knochenmarktransplantation sollten alle Patienten auf das Vorliegen einer HCV-Infektion untersucht werden (C).
- ▶ Die HCV-Infektion stellt keine Kontraindikation für eine Transplantation dar (B). Das Vorliegen einer HCV-induzierten Leberzirrhose stellt einen besonderen Risikofaktor für die leberbezogene Letalität nach der Transplantation dar (B). Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollte eine kombinierte Organtransplantation erwogen werden (C).
- ▶ Eine Interferon-basierte antivirale Therapie der HCV-Infektion unterliegt nach einer Organtransplantation solider Organe (Ausnahme Leber) oder nach einer Knochenmarktransplantation wegen der Abstoßungsgefahr und der Toxizität einer strengen Indikationsstellung (C).
- ▶ Die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation und nach Knochenmarktransplantation (D) wird in der Regel organspezifisch unabhängig von der HCV-Infektion durchgeführt.

Konsens: 99%

Erläuterung

Eine virale Hepatitis stellt mit 7–15% eine häufige Komplikation bei Patienten nach KMT/SZT dar [568, 569]. Da die HCV-Infektion meist nicht im Vordergrund für die Prognose des Patienten steht, stellt die Diagnose einer HCV-Infektion keine Kontraindikation für eine Transplantation dar [561, 570–574]. Eine Immunsuppression, z.B. als Folge einer Organtransplantation, kann im Verlauf einer Hepatitis C (wenn auch selten) einen akuten Schub bedingen. Zur Beurteilung der Prognose und der Infektiosität sollten deshalb vor einer geplanten Organ- und Knochenmarktransplantation alle Patienten auf das Vorliegen einer HCV-Infektion (anti-HCV, falls positiv, HCV-RNA-Bestimmung) hin untersucht werden [552, 572]. Prinzipiell soll – wenn möglich – eine antivirale Therapie bei HCV-infizierten Patienten vor Transplantation angestrebt werden.

Die Indikation zur Leberbiopsie ist großzügig zu stellen. Bei Vorliegen einer Zirrhose ist die Indikation einer zusätzlichen Lebertransplantation zu prüfen (IV).

Aufgrund des signifikant erhöhten Abstoßungsrisikos sowie möglicher toxischer Nebenwirkungen ist eine Therapie mit Interferon nach Transplantation (Ausnahme: Lebertransplantation) in der Regel nicht zu empfehlen [575]. Bezüglich der antiviralen Therapie bei Patienten nach allogener KMT liegt nur eine kleine Studie mit einer dauerhaften Ansprechrate von 20% vor. Abstoßungsreaktionen traten nicht auf [576].

Zur Therapie mit Interferon und Ribavirin bei kombiniert Leber- und Nierentransplantierten liegen nur wenige Berichte vor [577]. Daher bedarf es in dieser Fragestellung weiterer Studien. Bei Patienten nach Nierentransplantation kann in ausgewählten Fällen, insbesondere im Rahmen einer HCV-assoziierten Glomerulonephritis oder einer ausgeprägten Progression der chronischen Hepatitis C in der Leber, eine antivirale Therapie in Erwägung gezogen werden [578]. Die besten Ansprech- und geringsten Abstoßungsraten konnten bei Patienten mit stabiler Graffunktion und mindestens ein Jahr nach Nierentransplantation beobachtet werden [579–581]. Ein engmaschiges Monitoring der Patienten ist während der Therapie unerlässlich. Mit Ausnahme einer Pilotstudie gibt es keine publizierten Daten zur antiviralen Therapie nach Herz- oder Lungentransplantation [582].

AG 6: Ko-Infektion bei Hepatitis-C-Virus-Infektion



AG Leiter: Spengler, U, Bonn

AG Mitglieder:

1. Böhm, S, Heidelberg
2. Erhardt, A, Düsseldorf
3. Fischer, HP, Bonn
4. Götz, J, Berlin
5. Klinker, H, Würzburg
6. Mauss, S, Düsseldorf
7. Peck, M, Wien
8. Rockstroh, J, Bonn
9. Somasondaram, R, Berlin
10. Tillmann, HL, Leipzig
11. Trein, A, Stuttgart

HCV und HBV

Fragestellung

Welche Besonderheiten ergeben sich bei Patienten mit HBV/HCV-Ko-Infektionen?

Empfehlung:

- ▶ Eine gleichzeitige, persistierende Infektion mit HBV und HCV bedingt eine signifikant schlechtere Prognose der resultierenden Lebererkrankung. Bei der Behandlung bzw. Überwachung dieser Patienten müssen daher beide Infektionen berücksichtigt werden (B).
- ▶ Die HBV-HCV-Ko-Infektion führt zudem zu einem höheren Risiko, im weiteren Verlauf ein Leberzellkarzinom zu entwickeln, als die Infektion mit einem der beiden Hepatitisviren allein. Daher sollte frühzeitig eine regelmäßige Tumorsurveillance mittels Ultraschalluntersuchung der Leber eingeleitet werden (C).

Konsens: 96%

Erläuterung

Sowohl die akute HCV-Superinfektion bei bestehender chronischer Hepatitis B als auch umgekehrt die akute HBV-Superinfektion bei bestehender chronischer Hepatitis C ist häufig durch schwere Verläufe bis hin zum fulminanten Leberversagen charakterisiert [583, 584] (Ib). Diese Komplikation lässt sich durch eine rechtzeitige HBV-Impfung vermeiden.

In Querschnittsstudien zur chronischen Hepatitis zeigt sich eine 2- bis 4-fach höhere Zirrhoseprävalenz bei Patienten mit

HBV/HCV-Ko-Infektion im Vergleich zu Patienten mit HCV-Monoinfektion [585, 586] (IIIb). Zusätzlich ist bei Patienten mit HBV/HCV-Ko-Infektion eine höhere Rate an Komplikationen der Leberzirrhose beschrieben [587, 588] (IIIb), insbesondere eine etwa verdoppelte HCC-Inzidenz im Vergleich zur HBV- oder HCV-Monoinfektion [589] (IIb). Es wird international deshalb eine HCC-Surveillance mittels Ultraschall in 6-monatigen Intervallen (Richtlinien von AASLD und EASL), bei Vorliegen von knotigen Veränderungen in der Leber in 3-monatigen Intervallen empfohlen [590].

Die Angaben zur Häufigkeit einer sogenannten „okkulten Hepatitis B“ (HBsAg negativ, HBV-DNA im Serum nachweisbar) bei Hepatitis-C-Virus-Infizierten sind widersprüchlich [591, 592]. Auch ist unklar, inwieweit diese Form der Hepatitis-Ko-Infektion den natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C beeinflusst. Während einige Fall-Kontrollstudien eine signifikant höhere Zirrhoseprävalenz und HCC-Inzidenz für die okkulte HBV-Ko-Infektion aufzeigten, konnten andere Untersuchungen eine erhöhte Fibroseprogressionsrate nicht bestätigen [593–597] (IIc). Ebenso ist umstritten, ob eine okkulte Hepatitis B die Effektivität der Hepatitis-C-Therapie verändert [598, 599] (IIc).

HCV und HIV

Fragestellung

Welche Besonderheiten ergeben sich bei Patienten mit HIV/HCV-Ko-Infektionen?

Empfehlung:

- ▶ Bei HIV-positiven Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C kommt es zu einer beschleunigten Progression der Lebererkrankung. Diese Progression ist bei fortgeschrittenem Immundefekt besonders rasch. Daher sollte eine Behandlungssindikation großzügig gestellt werden (B).
- ▶ HIV-positive Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C tragen ein erhöhtes Risiko, unter einer antiretroviralen Therapie (HAART) Lebertoxizität zu entwickeln. Bei der Auswahl der antiretroviralen Medikamente sind daher Substanzen mit geringem lebertoxischem Potenzial zu bevorzugen (B).
- ▶ Eine gleichzeitige Hepatitis C ist keine Kontraindikation für eine antiretrovirale Therapie (A).

Konsens: 100%

Erläuterung

In der amerikanischen Multicenter Hemophilia Cohort wurde erstmals beobachtet, dass 9% der HIV/HCV-koinfizierten Patienten ein Leberversagen entwickelten, bevor opportunistische Erkrankungen auftraten, während in einer Vergleichsgruppe von Hämophilie-Patienten mit alleiniger HCV-Infektion kein Leberversagen beobachtet wurde [600] (IIb). Nachfolgende Studien bestätigten den ungünstigen Verlauf der Hepatitis C vor allem bei HIV-Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt und CD4-Zellzahlen <100 µl [601] (IIb). Zudem war der Zeitraum von der HCV-Infektion bis zur Entwicklung einer Zirrhose verkürzt [602–605] (IIb). Nach diesen Ergebnissen wird im natürlichen Verlauf bereits 10 Jahre nach der HCV-Infektion bei 20% der HIV-positiven Patienten eine Leberzirrhose erwartet gegenüber 2–6% in einer HIV-negativen Vergleichsgruppe. Zusätzlich wurden bei HCV-HIV-koinfizierten Patienten hepatozelluläre Karzinome bereits in jüngerem Lebensalter und

nach kürzerer Dauer der HCV-Infektion beobachtet als bei Patienten mit alleiniger Hepatitis C [604, 606] (IIb).

Die initiale Beobachtung in der Schweizer Kohorte, dass eine gleichzeitige Hepatitis C zu einer rascheren Progression der HIV-Infektion zu Aids und Tod führt [607] (IId), hat sich nicht bestätigt, wenn andere Einflussfaktoren wie HAART, Viruslast, CD4-Zellzahl oder Alter adäquat berücksichtigt wurden [608, 609] (IIb). Insbesondere war bei der Analyse der EuroSIDA-Kohorte und bei einer erneuten Auswertung der Schweizer HIV-Kohorte kein Unterschied mehr in der Änderung der CD4-Zellzahl zu beobachten, wenn der Einfluss einer antiretroviralen Therapie berücksichtigt wurde [608, 610] (IIb). Allerdings war bei der erneuten Auswertung der Schweizer Kohorte der Effekt der Hepatitis C auf die leberbezogene Mortalität nur gering, vermutlich weil nur 13 Todesfälle als möglicherweise und 8 Fälle definitiv als leberbedingt gewertet wurden (IIIc).

Eine antiretrovirale Therapie führt kurzfristig zu keiner Änderung der HCV-Viruslast [611], bei längerer Therapie und einsetzender Immunrekonstitution wurde von einzelnen, aber nicht allen Untersuchern eine Abnahme der HCV-Viruslast von etwa 1 log-Stufe beobachtet [612, 613] (IIc). In Einzelfällen wurde unter Immunrekonstitution sogar eine Elimination des HCV berichtet [614] (IIc). Zusätzlich gibt es Hinweise, dass eine antiretrovirale Therapie den ungünstigen Verlauf der Hepatitis C bei HIV/HCV-Ko-Infektion verbessern kann. So zeigten HIV-HCV-positive Patienten mit HAART eine deutlich geringere Fibroseprogression, die nicht auf andere Ko-Faktoren zurückgeführt werden konnte [615, 616] (IIb). Diese Daten werden durch eine weitere Kohortenanalyse HIV/HCV-positiver Patienten unterstützt, bei der sich unter HAART im Langzeitverlauf eine geringere leberbezogene Sterblichkeit zeigte als bei Patienten mit insuffizienter oder ohne jegliche antiretrovirale Therapie [617] (IIb). Diese Vorteile einer HAART gleichen die Risiken durch eine erhöhte Lebertoxizität mehr als aus. Daher gibt es keinen ausreichenden Grund, bei chronischer Hepatitis-C- und HIV-Infektion keine HAART durchzuführen (IIa). Eine europäische Querschnittsuntersuchung an 914 Patienten mit gleichzeitiger HIV- und HCV-Infektion bestätigte die hohe Fibroserate bei diesen Patienten, konnte aber keinen ungünstigen Effekt einer antiretroviralen Therapie auf die Fibroserate nachweisen [618] (IIb).

Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass bei gleichzeitiger Hepatitis C und Therapie der HIV-Infektion durch HAART gehäuft eine Lebertoxizität auftritt [619–621] (IIb). Die heute nicht mehr übliche Volldosis Ritonavir (d.h. 2×600 mg) und die Gabe von Nevirapin führen besonders häufig bei HIV/HCV-Patienten zu erhöhten Leberwerten [622, 623] (IIb). Die Lebertoxizität beruht dabei teilweise auf erhöhten Plasmaspiegeln und lässt sich durch ein therapeutisches Drug-Monitoring weitgehend vermeiden (IIIb). Das Risiko nimmt im weiteren Verlauf nicht ab. Zusätzlich führt der Gebrauch der sogenannten D-Drugs (Didanosin [DDI], Zalcitabin [DDC] oder Stavudin [D4T]) – besonders in Kombination – häufig zu einer mikrovesikulären Steatohepatitis und sollte bei HIV-HCV-koinfizierten Patienten – besonders unter Einnahme von Ribavirin – vermieden werden [624, 625] (IIa).

Fragestellung

Wie ist das Vorgehen, wenn es bei einem Patienten mit bekannter HIV- bzw. HBV-Infektion zu einer akuten Hepatitis C kommt?

Empfehlung:*Hepatitis B*

Bei HBV-positiven Patienten mit akuter HCV-Infektion ist eine engmaschige Überwachung erforderlich, da das Risiko besteht, ein fulminantes Leberversagen zu entwickeln (B).

HIV-Infektion

Bei HIV-positiven Patienten mit akuter Hepatitis C kann zunächst 3 Monate eine Spontanheilung abgewartet werden. Wenn bei zweimaliger Kontrolle auch noch 12 Wochen nach Infektionsbeginn eine HCV-Virämie nachweisbar ist, sollte die Therapie mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin über 24 Wochen durchgeführt werden (C).

Konsens: 96%

Erläuterung

Ausbrüche von akuter Hepatitis C unter homosexuellen Männern in mehreren Europäischen Zentren deuten auf eine effektive sexuelle Transmission von HCV unter bestimmten Bedingungen wie hohe Promiskuität, gleichzeitige HIV-Infektion, gleichzeitiges Vorliegen von Geschlechtskrankheiten oder traumatischen Sexualpraktiken hin [124, 626–628] (IIb). Bei akuter Hepatitis-C-Monoinfektion entwickeln 30–50% der Patienten eine Spontanheilung, und eine Therapie in diesem Stadium erreicht deutlich höhere Ansprechraten als bei chronischer Hepatitis C [148, 629] (IIb). Im Vergleich dazu geht bei HIV-positiven Patienten die akute HCV-Infektion häufiger in eine chronische Hepatitis C über [630, 631] (IIb). Dennoch sollte auch bei HIV-positiven Patienten nach akuter HCV-Infektion zunächst 12 Wochen zugewartet werden, um eine Spontanheilung zu ermöglichen (IIIb). Darüber hinausgehendes Abwarten ist nicht gerechtfertigt, da dann die Ansprechraten abnehmen [632] (IIc). Bei HIV-positiven Patienten sind sowohl eine Interferon-Monotherapie als auch die Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie bei der Behandlung der akuten Hepatitis C sicher und wirksam, erreichen aber niedrigere Ansprechraten als bei alleiniger akuter HCV-Infektion [628, 631, 633–635] (IIb). Obwohl Daten aus kontrollierten Studien bisher nicht vorliegen, wird allgemein eine Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin befürwortet. Infektionen mit HCV-Genotyp 2 oder 3 sprechen besser an als Genotyp 1 oder 4 [635]. Hohe Transaminasen und ein rasches Abfallen der HCV-Viruslast unter der Therapie sind günstige prognostische Faktoren für eine dauerhafte Viruselimination, während Alter, CD4-Zellzahl, HIV- oder HCV-Viruslast oder symptomatische versus asymptomatische Infektion den Therapieerfolg anscheinend nicht beeinflussen [636] (IIb). Da bisher nur Daten aus unkontrollierten Studien zur Therapie der akuten Hepatitis C vorliegen, ist es derzeit noch nicht belegt, dass die zusätzliche Gabe von Ribavirin zu einem pegylierten Interferon alpha bei HIV-positiven Patienten mit akuter Hepatitis C einen Vorteil besitzt [636] (IIc). Die Mehrheit der Experten empfiehlt jedoch bei HIV-infizierten Patienten aufgrund des im Vergleich zur akuten HCV-Monoinfektion geringeren Erfolgs einer Frühtherapie, – insbesondere bei den schwierig zu behandelnden Genotypen 1 und 4 – eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin (IIIb). In Analogie zur Situation bei alleiniger HCV-Infektion wird unabhängig vom

HCV-Genotyp eine Therapiedauer von 24 Wochen angeraten (IIIb). Allerdings weisen Daten aus unkontrollierten Studien darauf hin, dass bei HIV-infizierten Patienten auch in der akuten Infektion eine um 6 Monate verlängerte Therapie zu höheren HCV-Eliminationsraten führen könnte [637] (IIb).

Fragestellung

Wie erfolgt die Therapie der chronischen Hepatitis C beim HBV/HCV-ko-infizierten Patienten?

Empfehlung:

- ▶ Eine antivirale Therapie der HBV/HCV-Ko-Infektion sollte aufgrund der erhöhten Morbidität angestrebt werden (B).
- ▶ Bei HBV-/HCV-Ko-Infektion sollte eine Interferon-basierte Therapie analog zur HCV-Monoinfektion erwogen werden. Unter Therapie sollten HBV- und HCV-Viruslast in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
- ▶ Bei Persistenz oder Wiederanstieg der HBV-Replikation ($> 10^4$ Kopien/ml bzw. $> 2 \times 10^3$ IU/ml) am Ende der Interferonbehandlung sollte mit (Hepatitis B-spezifischen) Nucleos(t)id-Analoga weiter behandelt werden (C).
- ▶ Bei erfolgreicher Therapie nur eines der beiden Viren kann es zu einem Anstieg der Viruslast des weiter persistierenden Virus kommen. Deshalb ist die weitere regelmäßige Kontrolle der HCV-RNA bzw. HBV-DNA empfehlenswert (C).

Konsens: 98%

Erläuterung

Die Studien zur Therapie der HBV/HCV-Ko-Infektion sind hinsichtlich Therapiedauer, Interferondosis, HBeAg-Status und Höhe der HBV-Replikation uneinheitlich und hinsichtlich des HCV-Genotyps und der HCV-Viruslast nicht kontrolliert [638–641] (IIIb). Die Interferon-alpha-/Ribavirin-Kombinationstherapie [638] (IIIb), hohe Interferondosen [642] (IIb) und eine Therapiedauer von 12 Monaten scheinen einer Interferon-alpha-Monotherapie, niedrigen Interferon-alpha-Dosen und einer kurzen Therapiedauer überlegen zu sein [638–641] (IIIb). Für die Kombinationstherapie aus Standardinterferon-alpha-/Ribavirin lag die anhaltende Hepatitis-C-Virus-Suppression bei 58% und 69% und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen HBV/HCV-ko-infizierten und HCV-monoinfizierten Patienten [638, 643] (IIIb). In dieser Studie wurden 19 Patienten (10 HCV-Genotyp 1 und 9 HCV-Genotyp 2/3) 48 Wochen mit PEG-IFN alpha 2b und Ribavirin behandelt. Die dauerhaften virologischen Ansprechraten für HCV lagen bei 93% in der Per-Protocol-Analyse. Es gab in dieser Pilotstudie keine Unterschiede zwischen Patienten mit HCV-Genotyp 1 und non-1 (IIb). Bei 4 der 19 Patienten, bei denen initial keine HBV-DNA im Serum nachweisbar war, kam es nach erfolgreichen HCV-Therapie zu einem Anstieg der HBV-DNA.

Fragestellung

Wie erfolgt die Therapie beim HBV/HCV/HDV ko-infizierten Patienten?

Empfehlung:

- ▶ Aufgrund der erhöhten Morbidität der HBV/HDV/HCV-Ko-Infektion sollte bei allen Patienten mit entzündlicher Aktivität und/oder Fibrose eine antivirale Therapie erwogen werden (B).
- ▶ Es kann keine durch Studien abgesicherte Empfehlung zur Therapie der HBV/HDV/HCV-Ko-Infektion gegeben werden. Initial

wird eine Interferon-basierte Therapie analog zu HCV-Monoinfektionen empfohlen, wenn keine Kontraindikationen bestehen (C).

- ▶ Bei Persistenz der HBV-Replikation $> 10^4$ Kopien/ml (2×10^3 IU/ml) nach Interferon-alpha-/Ribavirin-Therapie kann eine Therapie der Hepatitis B mit Nukleos(t)id-Analoga erwogen werden (C). Dies hat jedoch wahrscheinlich keinen Einfluss auf die HDV-Infektion (C).

Konsens: 93%

Erläuterung

Bei einer HBV/HDV/HCV-Ko-Infektion dominiert im Verlauf die HCV-Infektion [644–648] (IIIb). In Querschnittsuntersuchungen fand sich eine höhere entzündliche Aktivität und höhere Zirrhoserate bei Vorliegen einer chronischen HBV/HDV/HCV-Ko-Infektion als bei einer HBV/HCV-Ko-Infektion bzw. HBV- oder HCV-Monoinfektion [646, 648] (IIIb). Eine akute HDV-Superinfektion auf eine bestehende HBV/HCV-Ko-Infektion scheint hinsichtlich Leberdekompensation und Mortalität günstiger zu verlaufen als eine akute HCV-Superinfektion auf eine bestehende HBV/HDV-Infektion [645] (IIIc). Aussagefähige Daten zu Verlauf und Therapie der HBV/HDV/HCV-Ko-Infektion liegen bisher nicht vor.

Fragestellung

Wie erfolgt die Therapie der chronischen Hepatitis C beim HIV/HCV-ko-infizierten Patienten?

Empfehlung:

- ▶ Eine Therapie der Hepatitis C sollte bei jedem Patienten mit HCV/HIV-Ko-Infektion erwogen werden, solange noch eine ausreichende Immunfunktion erhalten ist (B).
- ▶ Die Kombination aus pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin stellt die Standardtherapie bei der HIV/HCV-Ko-Infektion dar (A).
- ▶ Bei Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt (CD4-Zahl $< 300/\mu\text{l}$) sollte zunächst versucht werden, durch eine hochwirksame antiretrovirale Therapie die CD4-Zellzahl zu verbessern (C).
- ▶ HIV-ko-infizierte Patienten, bei denen bereits nach 4 Wochen Therapie die HCV-RNA unter die Nachweisgrenze gefallen ist, können bei einer Ausgangsviruslast $< 400\,000$ IU/ml und Fehlen einer fortgeschrittenen Fibrose über eine Standard-Therapiedauer von 24 Wochen (Genotyp 2 oder 3) bzw. 48 Wochen (alle anderen Genotypen) behandelt werden. Ansonsten sollte die antivirale Therapie auf 48 bzw. 72 Wochen verlängert werden (B).
- ▶ Bei Patienten, bei denen der Abfall der HCV-RNA zu Woche 12 weniger als 2 log-Stufen beträgt, sollte die Therapie vorzeitig beendet werden (A).

Konsens: 100%

Erläuterung

Initiale Studien zur Therapie der Hepatitis C bei HIV-Infektion mit konventionellem Interferon alpha allein oder in Kombination mit Ribavirin führten zu enttäuschenden Ergebnissen mit hohen Abbruchraten [649–652] (IIb). Mit der Verfügbarkeit pegylierter Interferone zeigte sich die Überlegenheit dieser Interferonform auch bei HIV-HCV-koinfizierten Patienten. Dies wurde in mehreren kontrollierten Studien mit dauerhaften vi-

rologischen Ansprechraten zwischen 26 und 40% bestätigt [653–659] (Ia). Die besten Ergebnisse zeigten sich in der APRI-COT-Studie, in der 880 Patienten mit noch gut erhaltenem Immunstatus (> 500 CD4-Zellen) über 48 Wochen mit einer Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon alpha 2a und Ribavirin eingeschlossen wurden [655]. Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion erreichten ein virologisches Ansprechen von 38% zu Therapieende und eine dauerhafte Viruselimination von 29%. Der Therapieerfolg war bei Infektion mit HCV-Genotyp 2 oder 3 deutlich besser. Bei diesen Genotypen wurde eine Virusfreiheit bei 64% der Patienten zu Therapieende und 62% dauerhaft erreicht (Ib). Die Rückfallquote war bei einer Genotyp-2- und -3-Infektion deutlich besser als die Rückfallquote, die zuvor bei einer Therapiedauer von nur 24 Wochen beobachtet wurde (IIb). Eine retrospektive Auswertung der Therapie-Studien bei HIV/HCV-Ko-Infizierten bestätigte, dass die bei alleiniger HCV-Infektion etablierten prognostischen Zwischenkriterien hinsichtlich des Abfalls der HCV-Viruslast zu Woche 4, 12 und 24 bei der HIV-HCV-Ko-Infektion analoge prognostische Wertigkeit besitzen (IIb). In der ACTG-A5071-Studie wurde eine dauerhafte Viruselimination nur bei 27% der Patienten erreicht. Dies wird auf die niedrige Ribavirin-Initialdosis von nur 600 mg/die in dieser Studie zurückgeführt [657] (IIIb). Neue Daten aus der PRESCO-Studie sprechen ebenfalls für eine Überlegenheit höherer Ribavirin-Dosen (1000–1200 mg/d) im Vergleich zu der Gabe von 800 mg/die, die in der APRICOT- und RIBAVIC-Studie eingesetzt wurde [655, 656, 660] (IIb).

Die bei HIV-Patienten empfohlene Interferondosis beträgt entweder 180 µg pegyliertes Interferon alpha 2a oder 1,5 µg/kg Körpergewicht pegyliertes Interferon alpha 2b jeweils einmal pro Woche. Unabhängig vom Genotyp und der Wahl des Interferons sollte die Therapie mit einer gewichtsadaptierten Ribavirindosis von 1000 mg (Körpergewicht < 75 kg) bzw. 1200 mg (Körpergewicht > 75 kg) begonnen werden. Primäres Therapieziel bei der HIV/HCV-Ko-Infektion ist der Verlust der HCV-RNA im Serum bei Untersuchung mit einem hochsensitiven HCV-RNA-Assay 24 Wochen nach Therapieende (IIb).

Die Erfahrungen bei der Therapie der HCV-Monoinfektion und aus der PRESCO-Studie legen nahe, dass eine Verlängerung der Therapiedauer auf 72 Wochen auch bei HIV/HCV-Patienten mit verzögertem Ansprechen vorteilhaft ist [660] (IIb). Neuere Daten belegen außerdem, dass HIV-positive Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3, die eine initiale Viruslast $< 400\,000$ IU/ml und keine Fibrose haben, nur 24 Wochen behandelt werden müssen, wenn bereits nach 4 Wochen Therapie keine HCV-RNA mit einem hochsensitiven Assay mehr nachweisbar ist [661] (IIc). Der Therapieerfolg hängt auch von der Immunkompetenz des Patienten ab: Er ist wahrscheinlicher, wenn der Patient über mehr als 25% CD4+-Zellen verfügt [662] (IIc). HIV/HCV-koinfizierte Patienten, die bereits einmal mit einer suboptimalen Therapie erfolglos vorbehandelt wurden (Non-Response oder Relapse), müssen individuell hinsichtlich einer Re-Therapie mit optimierter Dosis und Therapiedauer sowie verbesserten supportiven Maßnahmen re-evaluiert werden (IIIc).

Fragestellung

Was muss bei der HAART berücksichtigt werden, wenn eine Hepatitis C therapiert werden soll?

Empfehlung:

- ▶ Bei der kombinierten Behandlung der Hepatitis C mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin ist die gleichzeitige Einnahme von Didanosin (DDI) bei Patienten mit Zirrhose kontraindiziert. Stavudin (D4T) und Azidothymidin (AZT) sollten wegen erhöhter Toxizität ebenfalls nicht eingesetzt werden (A).
- ▶ Ob Abacavir (ABC) durch Interaktionen mit Ribavirin den Therapieerfolg negativ beeinflusst, ist derzeit noch unklar (C).
- ▶ Transaminasenanstiege nach Einleitung einer HAART können neben Lebertoxizität auch auf einer Exazerbation der Hepatitis C im Rahmen der Immunrekonstitution beruhen. Die Differenzialdiagnose kann durch eine Leberbiopsie geklärt werden (C).

Konsens: 100%

Erläuterung

Bei chronischer Hepatitis C kommt es oft zu einer signifikanten Leberverfettung [663–665] (IIb). Eine Störung der mitochondrialen Integrität mit Abnahme der mitochondrialen DNA, Hemmung der oxidativen Phosphorylierung und Freisetzen reaktiver Sauerstoffradikale durch die HCV-Infektion wird dafür verantwortlich gemacht. Damit führt eine HCV-Infektion zu ähnlichen Veränderungen wie die Mechanismen mitochondrialer Toxizität, die bei einigen Nucleosidanaloga im Vordergrund steht. In Übereinstimmung mit diesem Konzept findet man nach längerer antiretroviraler Therapie bei etwa 40% der HCV/HIV-koinfizierten Patienten eine signifikante Leberverfettung, die dann auch häufiger mit einer Lebertoxizität assoziiert ist [666] (IIb). Eine erfolgreiche Therapie der Hepatitis C reduziert das Risiko der Lebertoxizität für eine nachfolgende antiretrovirale Therapie [667] (IIc).

Vor allem bestimmte antiretrovirale Medikamente werden mit erhöhter Lebertoxizität in Verbindung gebracht. Das Risiko ist besonders hoch bei Stavudin (D4T) sowie Didanosin (DDI) in hoher Dosierung (250–375 mg b.i.d.) oder in Kombination mit D4T [668–671] (IIa). Ribavirin führt zu erhöhter intrazellulärer Phosphorylierung von DDI und erhöht damit das Risiko einer Pankreatitis und mitochondrialer Toxizität, wenn beide Substanzen in Kombination eingenommen werden [672, 673] (IIa). Die hohe Rate an vorzeitigen Abbrüchen in der RIBAVIC-Studie beruht auf erhöhter Toxizität D4T- und DDI-haltiger antiretroviraler Therapieregime [655] (IIIc). Daher ist die Einnahme von DDI bei gleichzeitiger Therapie mit pegyliertem Interferon alpha und Ribavirin kontraindiziert [674] (IIa). Die Kombination von Azidothymidin (AZT) mit Ribavirin führt gehäuft zu Anämien und kann bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten einen starken Hb-Abfall verursachen [675] (IIa). Neue Daten weisen aber darauf hin, dass bei HIV-positiven Patienten schwere Anämien unter der Hepatitis-C-Therapie durch Erythropoetin kompensiert und die Behandlung erfolgreich über die geplante Therapiedauer fortgesetzt werden kann [676] (IIc). Abacavir interferiert möglicherweise mit der intrazellulären Phosphorylierung von Ribavirin und führt dadurch eventuell zu niedrigeren Ansprechraten [677] (IIc).

In Einzelfällen sind bei HIV-positiven Patienten mit Hepatitis C transiente Transaminasenschübe nach Einleitung einer antiretroviralen Therapie beobachtet worden [612, 678, 679], ohne dass eine Leberbiopsie charakteristische Veränderungen für

eine Lebertoxizität, sondern vielmehr ausgeprägte entzündliche Veränderungen zeigte [680] (IIb). Ursächlich werden ein reziprokes Verhalten von HIV- und HCV-Replikation mit einem Anstieg der HCV-Viruslast unter effektiver antiretroviraler Therapie oder eine Infektion mit HCV-Varianten diskutiert [613, 680, 81] (IIIc). Bemerkenswerterweise treten derartige Entzündungsschübe vor allem bei Patienten mit ungewöhnlich starker Erholung der CD4-Zellzahl unter antiretroviraler Therapie auf und können zur dauerhaften Elimination des HCV führen [614] (IIc). Die naheliegende Hypothese einer überschießenden Immunrekonstitution konnte allerdings bisher nicht direkt bewiesen werden [682, 683].

Fragestellung

Welche Besonderheiten ergeben sich hinsichtlich einer Lebertransplantation bei HCV/HIV-ko-infizierten Patienten?

Empfehlung:

- ▶ Bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten mit fulminantem Leberversagen oder Patienten im Endstadium ihrer chronischen Hepatitis C mit terminaler Zirrhose oder hepatozellulärem Karzinom kann die Indikation zur Lebertransplantation nach den gleichen Kriterien gestellt werden wie bei Patienten ohne HIV-Infektion (B).
- ▶ Vor Lebertransplantation sollte eine minimale immunologische Reserve (> 100 CD4-Zellen/ μ l, keine vorbestehenden opportunistischen Erkrankungen) bestehen und eine zuverlässig wirksame antiretrovirale Therapie verfügbar sein (C).
- ▶ Nach Lebertransplantation kommt es regelhaft zu einer Re-Infektion des Transplantats. Die Transplantat-Hepatitis verläuft klinisch zwar variabel, zeigt aber meist eine raschere Fibroseprogression als bei HIV-negativen Patienten. Eine Elimination des HCV durch eine Kombinationstherapie mit pegylierten Interferon alpha und Ribavirin ist daher unbedingt anzustreben (B).
- ▶ Medikamententoxizität und Wechselwirkungen zwischen antiretroviralen Medikamenten und Immunsuppressiva sind prognostisch bedeutsam und müssen sorgfältig beachtet werden. Deshalb sollte die Lebertransplantation Zentren vorbehalten bleiben, an denen besondere Expertise sowohl hinsichtlich der Hepatitis C als auch der HIV-Infektion vorhanden ist (C).

Konsens: 100%

Erläuterung

Unter hochaktiver antiretroviraler Therapie haben HIV-positive Patienten mit Hepatitis C einen deutlichen Überlebensvorteil. Durch diese verbesserten Überlebenschancen erleben jetzt zunehmend mehr der HIV/HCV doppelt-infizierten Patienten ein hepatozelluläres Karzinom oder das Endstadium ihrer Leberzirrhose, sodass die Lebertransplantation die einzig verfügbare Therapieoption darstellt (IIc). In der HAART-Ära haben bisher weltweit etwa 200 HIV-positive Patienten mit Virushepatitis ein Lebertransplantat erhalten, sodass bisher die Erfahrungen mit der Lebertransplantation noch relativ begrenzt sind [684–694] (IIc). Die Sterblichkeit transplantierte HIV-positiver Patienten mit Hepatitis C war hoch in den Serien aus dem King's College London (5/7 Patienten) und aus Essen (3/5 Patienten) [689, 690]. In der Pariser Serie spielten mitochondriale Toxizität und rekurrende Hepatitis C eine wichtige prognostische Rolle [687, 688]. In den übrigen Gruppen, die sowohl HCV-infizierte als auch HIV-Patienten mit anderen Leberschä-

den umfassten, war das kurz- und mittelfristige Überleben von HCV-positiven und HCV-negativen Patienten in etwa gleich gut [685, 691–693, 695] (IIc). In der größten bisher veröffentlichten Serie mit 35 Patienten betrug das Überleben HCV-positiver Patienten mit HIV-Infektion nach 2 Jahren 73% und nach 5 Jahren 51% und war damit im Vergleich zu HCV-monoinfizierten Patienten (91% nach 2 Jahre, 81% nach 5 Jahren) signifikant schlechter ($p=0,004$) [696] (IIb). Trotz einer etwas reduzierten Prognose nach Transplantation erreichen aber damit auch HIV/HCV-ko-infizierte Patienten durch die Lebertransplantation einen relevanten Überlebensgewinn (IIIb). Aus den verfügbaren Daten ergibt sich weiterhin, dass HIV-positive Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose eine höhere Mortalität auf der Warteliste haben als vergleichbare Patienten ohne HIV-Infektion [697, 698]. Sie werden deshalb durch den MELD-Score nicht korrekt hinsichtlich ihrer Gefährdung beurteilt [699] (IIc).

Mitochondriale Toxizität, vor allem durch DDI und D4T, war ein wesentlicher Faktor, der in den initialen Studien zur schlechten Prognose nach Lebertransplantation beigetragen hat [688, 700]. Das strikte Vermeiden von „D-Drugs“ und anderen antiretroviralen Medikamenten mit hohem toxischem Potenzial reduziert das Auftreten dieser Komplikation und verbessert zusammen mit einer frühen Listung zur Transplantation die Prognose HCV-HIV-koinfizierter Patienten [696] (IIIb). HIV-Protease-Inhibitoren und nichtnukleosidische Hemmer der reversen HIV-Transkriptase interagieren ebenso wie die Immunsuppressiva Ciclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus stark mit identischen Cytochrom-P450-Isoenzymen und verändern dadurch ihre gegenseitigen Wirkspiegel. Durch sorgfältige Überwachung und Dosisanpassung lässt sich die Immunsuppression bei HIV/HCV-koinfizierten Patienten besser steuern, um eine unnötige Toxizität und ein erhöhtes Abstoßungsrisiko zu vermeiden [696] (IIIb). Bei HIV-infizierten Patienten findet sich eine deutliche Korrelation zwischen dem Ausmaß der Immunsuppression und dem Verlauf der rekurrenden Hepatitis C, da die Kontrolle der HCV-Infektion nach Transplantation schlechter ist und eine stärkere medikamentöse Immunsuppression zu einer schwerer verlaufenden Hepatitis C im Transplantat führt [684–687, 701] (IIb). Cyclosporin A hemmt *in vitro* die Replikation von HCV [702, 703]. Dieser Effekt ist aber klinisch nicht relevant [704] (IIIc).

Im Einzelfall verläuft die Hepatitis C nach einer Transplantation auch bei HIV-koinfizierten Patienten sehr variabel. Das Spektrum reicht von Spontanheilung [705] bis zur rasch fibrosierenden cholestatischen Hepatitis C [494]. Im Mittel ist aber nach Lebertransplantation die Prognose von HIV-positiven Patienten mit Hepatitis C schlechter als die von HIV-positiven Patienten mit anderen Indikationen [695, 696] (IIb). Deshalb sollte unter allen Umständen eine antivirale Therapie mit Eliminierung von HCV angestrebt werden (IIIa). Die Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin kann bei sorgfältiger Überwachung mit vertretbarem Risiko durchgeführt werden und ist auch nach Lebertransplantation bei HIV-positiven Patienten in einem nennenswerten Prozentsatz erfolgreich (IIb). Hohe Ansprechraten mit dauerhafter Viruselimination sind bei Genotyp-2- oder -3-Infektion möglich [706], aber selbst bei dem ungünstigen Genotyp 1 sind Erfolgsraten von bis zu 40% für HIV-positive Patienten nach Lebertransplantation berichtet worden [694, 695] (IIb). Eine antivirale Therapie der HCV-Infektion früh nach Lebertransplantation wird von einigen Gruppen favorisiert [706, 707] (IIIc). Dennoch sind Zeitpunkt, Do-

sierung und Therapiedauer für einen optimalen Therapieerfolg bisher für HIV/HCV-positive Patienten im Rahmen der Lebertransplantation nicht definiert.

Fragestellung

Welche Maßnahmen der Prophylaxe sind bei HIV/HCV- bzw. HBV/HCV-ko-infizierten Patienten sinnvoll?

Empfehlung:

- ▶ Bei allen Patienten ohne HAV bzw. HBV Antikörper sollte unabhängig von der CD4-Zellzahl eine Impfung gegen das Hepatitisvirus durchgeführt werden, gegen das kein Immunschutz besteht (A).
- ▶ Der Erfolg einer Impfung bei HIV-infizierten Patienten hängt von der CD4-Zellzahl und der Viruslast ab. Bei Patienten mit niedrigen CD4-Zahlen ($<200/\mu\text{l}$) und fortbestehender HIV-Virämie empfiehlt sich die Einleitung einer hochaktiven antiretroviralen Therapie, bevor eine Impfung gegen HAV oder HBV durchgeführt wird (B).
- ▶ Im Falle der ungenügenden Impfantwort bei einer HBV-Impfung (anti-HBs $<10\text{ U/l}$) sollte eine Auffrisch-Impfung mit der doppelten Impfdosis ($40\mu\text{g}$) durchgeführt werden (B).
- ▶ Hepatitis B-Impfversager sollten durch jährliche Kontrollen serologischer HBV-Marker überwacht werden, insbesondere, wenn das Risiko einer HBV-Exposition weiter besteht (B).

Konsens: 97%

Erläuterung

Die jüngste Epidemie von Ausbrüchen akuter Hepatitis C bei homosexuellen Männern verdeutlicht das besonders hohe Risiko für eine Virushepatitis bei HIV-positiven Patienten [124]. Diese Patienten mit besonders hohem Risiko sollten daher nach den aktuellen Empfehlungen der STIKO gegen Hepatitis A und B geimpft werden, wenn keine Immunität vorliegt [708] (IIa). Es gibt Einzelimpfstoffe und die HAV/HBV-Impfung als Kombinationsvakzine. Da die Immunantwort gegen HBV stark von der Funktionalität der CD4-Zellen abhängt, ist die Impfung gegen HBV weniger erfolgreich als die HAV-Impfung [709] (IIc). Die Erfolgsraten liegen bei HIV-positiven Patienten je nach Immunstatus zwischen 17% und 56% [710–715] (IIc). HIV-positive Patienten erreichen zudem weniger häufig hohe und protektive Impftiter und es kann trotz Impfung zur HBV-Infektion kommen, wenn der anti-HBs-Titer unter 10 IU/ml abfällt [716] (IIc). Doppelte Impfdosen als auch die Applikation zusätzlicher Dosen sind bei HIV-positiven Versagern auf die HBV-Impfung erfolgreich evaluiert worden [717] (IIb). Ohne gleichzeitige effektive antiretrovirale Therapie bringt eine zusätzliche Impfdosis keinen Nutzen [711] (IIc), während die Applikation doppelter Dosen die Ansprechraten je nach CD4-Zellzahl in einigen [712, 714], aber nicht allen Untersuchungen [715] verbessern konnte (IIb). Bedingt durch virale Interferenz können HCV-positive Patienten – auch ohne HIV-Infektion – isoliert nur anti-HBc positiv sein. Die betroffenen Patienten sind häufig niedrig virämisch mit HBV infiziert (IIb). In diesen Fällen sollte deshalb eine HBV-DNA-Bestimmung erfolgen.

AG 7: Hepatitis-C-Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen



AG-Leiter: Wirth, S, Wuppertal

AG-Teilnehmer:

1. Schmidt-Choudhury, A, Bochum
2. Bufler, P, München
3. Gelbmann, C, Regensburg
4. Gerner, P, Essen
5. Huber, W, Wien
6. Lang, T, Starnberg
7. Melter, M, Regensburg
8. Pfister, E, Hannover
9. Polywka, S, Hamburg

Akute Hepatitis C

Eine akute Hepatitis C unterscheidet sich klinisch nicht wesentlich von einer akuten Hepatitis A oder B. Sie wird im Kindes- und Jugendalter nur in Ausnahmefällen diagnostiziert. Zur Vorgehensweise sollte man sich am Behandlungsplan für Erwachsene orientieren; für Kinder liegen keine Daten vor.

Chronische Hepatitis C

Epidemiologie

Es ist nicht genau bekannt, wie viele Kinder und Jugendliche in Deutschland an einer chronischen Hepatitis C leiden. Die Prävalenz liegt aber sicherlich unter 0,1% [718, 719]. Bei Erwachsenen sind ca. 0,4% der Einwohner in Deutschland anti-HCV-positiv. Der wesentliche Übertragungsweg bei Kindern ist die vertikale Transmission, da die parenterale Infektion nahezu keine Rolle mehr spielt [720]. Bei Jugendlichen können auch der intravenöse Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen. Eine vertikale Übertragung kommt bei durchschnittlich 5% der Kinder HCV-RNA-positiver Mütter vor. Eine hochgradige Virämie zur Zeit der Entbindung und eine HIV-Infektion sind disponierende Faktoren [721–723] [IIc].

Klinische Befunde und Verlauf

Die Diagnose wird bei den Patienten entweder in der Beobachtungsphase bei einer bekannten HCV-infizierten Mutter oder zufällig gestellt. Der klinische Verlauf ist in der Regel unauffällig und ohne ausgeprägte klinische Symptomatik. Klinisch können Abgeschlagenheit, rasche Ermüdbarkeit, Inappetenz, Völlegefühl und gelegentlich Oberbauchbeschwerden bestehen. Extrahepatische Manifestationen wie Glomerulonephritis, Kryoglobulinämie, Arthritis wurden beschrieben. Die histologisch nachweisbare entzündliche Aktivität und die histopathologischen Leberbefunde sind bei Kindern weniger stark ausgeprägt als bei Erwachsenen. Die Leberzirrhose bis zum Erreichen des Erwachsenenalters dürfte 10% kaum überschreiten [724–727]. Es gibt aber Patienten mit progredienten Verläufen, bei denen in Einzelfällen bei konsekutiver Leberzirrhose eine Lebertransplantation indiziert ist [728–730]. Die Serumtransaminasen sind häufig im Normbereich, können aber auch deutlich erhöht sein oder einen undulierenden Verlauf zeigen. Da die vertikale Infektion bei den Kindern noch in der Phase eines unreiferen Immunsystems erfolgt, ist die Spontanelimination des Virus nur in geringem Maße zu erwarten. Trotzdem sind Spontaneliminationen des Virus möglich und werden zwischen 6 und 15% geschätzt [725, 731, 732] (IIIb).

Fragestellung

Wie wird die Diagnose im Kindesalter gestellt?

Empfehlung:

Die Diagnostik der Hepatitis C im Kindesalter sollte sich an der Diagnostik im Erwachsenenalter orientieren und mindestens die Bestimmung der Transaminasen, von anti-HCV, (quantitativer) HCV-RNA und Genotypisierung beinhalten (A).
Konsens: 91%

Erläuterungen

Die Vorgehensweise zur Diagnose einer Hepatitis C unterscheidet sich im Kindes- und Jugendalter nicht wesentlich von der bei Erwachsenen. Der für die Praxis wichtigste Marker der aktiven Virusreplikation und damit der Infektiosität ist der Nachweis der HCV-RNA. Der Nachweis von anti-HCV lässt keine Schlüsse auf eine aktive Virusreplikation zu. Der Infektionsweg wird aufgrund der Anamnese beurteilt. Am häufigsten ist die vertikale Infektion durch die Mutter [733].

Die chronische Hepatitis C ist durch den Nachweis von HCV-RNA über mehr als 6 Monate gekennzeichnet. Die Beurteilung der Transaminasen hat nur eine begrenzte diagnostische Bedeutung, weil die Werte der Transaminasen bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C wiederholt oder sogar monatelang normal sein können. Für die Beurteilung der therapeutischen Ansprechrate ist die Genotypisierung wesentlich. Von 107 in einer aktuellen multizentrischen Studie behandelten Kinder und Jugendliche hatten 67% Genotyp 1, 14% Genotyp 2, 14% Genotyp 3 und 5% Genotyp 4 [734].

Die Höhe der Transaminasen stellt kein Kriterium für die Beurteilung einer Therapieindikation dar [735]. Die histologische Untersuchung hilft ebenfalls nicht bei der Indikationsstellung, da im Kindes- und Jugendalter in den meisten Fällen eine milde entzündliche Aktivität mit geringer Fibrosierung dominieren [IIc]. Die Indikation für eine diagnostische Leberbiopsie wird nur bei dem Verdacht auf einen progredienten Verlauf gestellt [731]. Die Kriterien zur Beurteilung der Histologie unterscheiden sich nicht von denen Erwachsener und berücksichtigen neben der entzündlichen Infiltration und dem Ausmaß der Leberzellnekrose den Fibrosegrad.

Fragestellung

Welche Therapiemöglichkeiten und -ziele bestehen bei einer Hepatitis C im Kindesalter?

Empfehlung:

Eine akute Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter sollte wie bei Erwachsenen behandelt werden (C).
Das Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen ist die Viruselimination mit Negativierung der HCV-RNA im Serum und damit Ausheilung der Erkrankung (A).
Konsens: 96%

Erläuterungen

Für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis C liegen für die Altersgruppe keine Daten vor. Da von einer hohen Chronifizierungsrate ausgegangen werden muss, sollte wie bei Erwachsenen vorgegangen werden. Eine PEG-Interferon-alpha-Therapie 3 Monate nach Erkrankungsbeginn bei positiver

HCV-RNA über 24 Wochen ist empfehlenswert, um eine Chronifizierung zu vermeiden [IV].

Erläuterungen

Die Indikation zur Behandlung kann beim Nachweis einer positiven HCV-RNA unabhängig von der Höhe der Serumtransaminasen gestellt werden. Auch eine histologische Untersuchung ist bei somatischem Wohlbefinden und normalem sonografischem Befund nicht notwendig. Die Ansprechrate der Kinder mit normalen Transaminasen ist eher besser als mit pathologischen Werten, sodass normale Werte kein Argument gegen eine Behandlung darstellen [735]. Die Behandlung kann aufgrund der Zulassungsbestimmungen frühestens ab dem vollendeten dritten Lebensjahr begonnen werden. Dies steht einerseits im Zusammenhang mit dem Profil der unerwünschten Wirkungen und andererseits mit der Tatsache, dass bis zu diesem Alter eine gewisse Chance auf eine spontane Viruselimination besteht. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass die Rückfallrate bei erfolgreich behandelten Kindern mit einer persistierend negativen HCV-RNA über 6 Monate nach Abschluss der Behandlung extrem niedrig ist [729, 736] [Ib].

Fragestellung

Mit welchen Medikamenten bestehen im Kindes- und Jugendalter Therapieerfahrung?

Empfehlung:

- ▶ Primäre Empfehlung bei nachweisbarer HCV-RNA: pegyliertes Interferon in Kombination mit körperlsgewichtsadaptiertem Ribavirin (A).
- ▶ Zugelassene Therapie: PEG-Interferon alpha 2b in Kombination mit Ribavirin (tgl.) (A).
- ▶ Die Indikationsstellung zur Behandlung und deren Überwachung sollte von einem in diesem Gebiet erfahrenen Kinder-gastroenterologen erfolgen (C).

Konsens: 91 %

Erläuterungen

In Deutschland, Österreich und der Schweiz ist zurzeit (Stand Februar 2010) ein Standardinterferon (Interferon alpha 2b, Intron A) sowie PEG-Interferon-alpha-2b zur Therapie bei Kindern zugelassen. Die Dosisempfehlungen für Standardinterferon alpha 2b liegen bei 3 Mio. IU/qm Körperoberfläche 3 × pro Woche. Pegyliertes Interferon-alpha-2b ist in Europa und den Vereinigten Staaten in der Indikation zur Behandlung von Kindern zugelassen. Als Dosierung für das pegylierte Interferon alpha 2b im Kindes- und Jugendalter werden bis zu einem Körpergewicht von 40 kg 60 µg/m² Körperoberfläche pro Woche, ab 40 kg 1,5 µg/kg Körpergewicht pro Woche empfohlen [734]. Auch für das pegylierte Interferon alpha 2a wurden zulassungsrelevante Studien in Europa und den USA durchgeführt [737]. Die Daten für PEG-Interferon alpha 2a wurden den entsprechenden Behörden vorgelegt. Informationen, wann mit einer Zulassung zu rechnen ist, liegen bislang nicht vor. Die Dosisempfehlungen für PEG-Interferon alpha 2a in der größten, zulassungsrelevanten Studie (n=114 Kinder) lag bei 180 µg/1,73 qm Körperoberfläche.

In Abhängigkeit vom Genotyp wird die Behandlung wie bei Erwachsenen über 24 Wochen bei Genotyp 2 und 3 und über 48 Wochen bei Genotyp 1 und 4 frühestens ab dem vollendeten 3. Lebensjahr durchgeführt. Ribavirin steht als Saft zur Verfüg-

ung und ist damit leicht körperlsgewichtsadaptiert zu dosieren [738–742].

Die Erfolgsaussichten sind mit über 90% Heilungsrate sehr gut bei einer Infektion mit den Genotypen 2 oder 3. Die Ansprechrate liegt bei der Infektion mit Genotyp 1 bei 50% (II c) [735, 739, 743]. Patienten mit einer niedrigeren Viruslast (<600000 U/l) sprechen noch besser an. Eine Therapie gilt als wirksam, wenn 3–4 Monate nach Beginn der Interferontherapie keine HCV-RNA im Serum mehr nachweisbar ist und 6 Monate nach Therapieende eine anhaltende Viruseliminatio-n fortbesteht. Sofern nach Therapieende ein Rezidiv auftritt, ist damit innerhalb weniger Wochen oder Monate zu rechnen. Bei Kindern und Jugendlichen, die nach 3–4 Monaten Therapie keine negative HCV-RNA aufweisen, gelten als Non-Responder. Bei diesen Patienten ist es gerechtfertigt, die Behandlung zu beenden.

Die Behandlung wird in dieser Altersgruppe besser als bei Erwachsenen toleriert. Trotzdem zeigen fast alle Kinder Nebenwirkungen. Meistens sind es grippeähnliche Symptome. Schwere Nebenwirkungen wie Neutropenie, zerebrale Krampfanfälle und Epistaxis sind selten und klingen nach Absetzen von Interferon ab. Der Nachweis von Autoantikörpern ohne klinische Symptome einer Autoimmunkrankheit zwingt nicht zum Absetzen der Therapie. Auf die Schilddrüsenfunktion ist besonders zu achten; u.a. sollten TSH-Werte und Schilddrüsen-Autoantikörper wiederholt untersucht werden, da die Induktion einer Autoimmunthyreoiditis möglich ist. Unter der Behandlung kann es zu einer Reduktion der Wachstumsgeschwindigkeit kommen, die sich nach Absetzen der Medikation wieder normalisiert. Bei Adoleszenten werden selten psychiatrische Nebenwirkungen beschrieben, Stimmungsschwankungen kommen häufiger vor, depressive Verstimmungen selten [735, 739, 744, 745] [Ib]. Die Kombination mit Ribavirin kann zu einer Hämolyse und einem damit verbundenen in der Regel moderaten Abfall des Hämoglobins führen.

Ko-Infektionen

Ko-Infektionen sind selten. Studien im Kindes- und Jugendalter liegen nicht vor. Es empfiehlt sich, sich an den Leitlinien für die Behandlung Erwachsener zu orientieren (AG 6) (V).

Hepatitis B und Hepatitis C

Hier steht die Behandlung der chronischen Hepatitis C im Vordergrund. Es gelten die gleichen Therapierichtlinien, je nach Genotyp. Eine Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe bzw. von HBsAg zu anti-HBs ist neben der Eradikation der Hepatitis-C-Infektion das erwünschte Ziel [746] (IV).

Hepatitis C und HIV

Ko-Infektionen mit HIV sind in dieser Altersgruppe selten, kommen aber vor. Da keine Untersuchungen vorliegen, sollte man sich an den Empfehlungen für Erwachsene orientieren. Eine Behandlung der Hepatitis C ist nur sinnvoll, wenn das Immunsystem noch nicht eingeschränkt ist. Eine Modifikation der antiviralen Therapie hinsichtlich einer potenziellen Leberschädigung kann notwendig sein (IV).

Fragestellung

Welche prophylaktischen Maßnahmen sind im Kindesalter sinnvoll?

Empfehlung:

Bei einer HCV Infektion werden folgende prophylaktischen und Hygiene-Maßnahmen (Expositionsprophylaxe) empfohlen (A):

- ▶ Erziehung zur persönlichen Hygiene;
- ▶ die Zulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen ist nicht eingeschränkt.

Erläuterungen

Allgemeine Empfehlungen

Die Erziehung zur altersentsprechenden persönlichen Hygiene ist empfehlenswert. Eine Isolierung des Patienten ist nicht notwendig. HCV-RNA-positive Kinder können Kindereinrichtungen besuchen. Betreuer sollten bei kleinen Kindern mit aggressiven Verhaltensweisen über ein mögliches Infektionsrisiko gegebenenfalls informiert werden. Eine Meldepflicht bei der Einrichtung besteht für die chronische Hepatitis C nicht. Der Schulbesuch HCV-RNA-positiver Kinder ist uneingeschränkt möglich [719].

Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und fehlender Immunität gegen Hepatitis A und B sollten gegen Hepatitis A und B geimpft werden

Aktive und passive Immunprophylaxe

Eine passive oder aktive Immunprophylaxe der Hepatitis C steht nicht zur Verfügung.

Postnatales Management

Kinder von HCV-RNA-positiven Müttern sollten auf HCV-RNA untersucht werden. Die Rate positiver Kinder fällt von 13,3% mit 4 Monaten auf 3,3% mit 24 Monaten ab. Die Gründe hierfür sind unklar. Da positive Befunde bei jungen Säuglingen passager sein können, sollte die HCV-RNA auf jeden Fall im Alter von 6 Monaten bestimmt werden. Die Untersuchung von Nabelschnurblut ist nicht sinnvoll [723, 747]. Kinder von anti-HCV-positiven, HCV-RNA-negativen Müttern sollten mit 15 Monaten auf anti-HCV untersucht werden [748]. Bei einer vertikalen Infektion ist eine langjährige, sorgfältige Nachbeobachtung erforderlich. In den ersten Lebensjahren liegt die spontane Viruselimination bei Genotyp 1 unter 10%, bei den Genotypen 2 und 3 etwas höher [749].

Hepatitis C und Schwangerschaft

- ▶ Ein generelles Screening auf anti-HCV während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.
- ▶ Schwangere Frauen mit Risikofaktoren wie HIV-Infektion, früherer i.v. Drogenkonsum, Bluttransfusionen vor 1992 in der Vorgeschichte oder Promiskuität sollten auf anti-HCV getestet werden (siehe Empfehlung Diagnostik, wann sollte ein HCV-Test erfolgen).

Erläuterung

Aufgrund der relativ niedrigen Prävalenz von HCV-Infizierten von <1% in Deutschland, einer durchschnittlichen vertikalen Transmissionsrate von 5% und Fehlen von wirkungsvollen Maßnahmen zur Verhütung einer Übertragung ist ein generel-

les Screening auf das Vorliegen einer HCV-Infektion von Schwangeren nicht effektiv. Aufgrund der Teratogenität der Ribavirins und der potenziellen Nebenwirkungen von Interferon alpha [750] gibt es derzeit keine sichere Therapiemöglichkeit der Hepatitis C unmittelbar vor oder während einer Schwangerschaft.

Im Verlauf einer Schwangerschaft wird meist ein Abfall der Transaminasen beobachtet, wohingegen die HCV-Viruslast insbesondere im dritten Trimester ansteigt. Sowohl Transaminasen als auch die Viruslast kehren nach Beendigung der Schwangerschaft wieder auf die Ausgangswerte zurück [751, 752]. Insgesamt hat eine Schwangerschaft aber keinen Einfluss auf den längerfristigen klinischen Verlauf einer chronischen Hepatitis C.

- ▶ Das HCV-Übertragungsrisiko von der Mutter auf das Kind liegt bei 1–6%.
- ▶ Höhere Infektionsraten von bis zu 36% wurden v.a. bei HIV-Ko-Infektion der Mutter beobachtet.

Bei Zwillingsgraviditäten ist das zweitgeborene Kind häufiger betroffen als das Erstgeborene.

Erläuterung

In den meisten Studien liegt das Infektionsrisiko für das Kind bei ca. 1–6% [751, 753–755]. Generell ist das Risiko höher bei virämischen Müttern gegenüber denen, bei denen während der Schwangerschaft keine HCV-RNA nachgewiesen werden kann. Einige Studien beschreiben eine Assoziation der Übertragungsrates mit einer hohen HC-Virämie der Mutter [756–761]. Ein Schwellenwert, ab dem von einer höheren Infektionsgefahr ausgegangen werden kann, ist aber bislang nicht sicher etabliert worden. In mehreren Studien wurden höhere Übertragungsrates ab einer Virämie $\geq 10^6$ IU/ml angegeben [762, 763]. Es sind aber auch Fälle beschrieben, in denen das Kind einer nicht virämischen Mutter HCV-infiziert wurde, sodass auch bei negativer PCR der Mutter das Kind in jedem Fall untersucht werden muss [764].

Eine HIV-Ko-Infektion der Mutter erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Infektion des Kindes [753, 765, 766]. Eine HAART der Mutter kann dieses Infektionsrisiko oft senken [764]. Insbesondere sind die Kinder häufiger HCV-infiziert, bei denen es auch zur vertikalen Übertragung des HIV kam.

Welche Faktoren zu höheren Infektionsraten bei Mädchen im Vergleich zu Jungen führen, ist weitgehend unbekannt, aber mehrere Studien zeigen signifikante Unterschiede. Eine große Studie des European Paediatric Hepatitis C Virus Network (EPHN) basierend auf 1479 vertikal exponierten Kindern zeigte, dass die Infektionsraten bei Mädchen mit 8,2% nahezu doppelt so hoch waren wie bei Jungen (4,2%); das Geschlecht des Kindes erwies sich hier als der einzige signifikante Risikofaktor [764].

Diskordante Verläufe bei Zwillingen sind beschrieben; hierbei erfolgte in der Mehrzahl der Fälle eine Übertragung des Virus auf das zweitgeborene Kind und/oder das Kind mit einem höheren Geburtsgewicht, während das Erstgeborene bzw. leichtere Kind nicht infiziert wurde [767]. Es gibt aber noch keine Hinweise darauf, dass eine Sectio in diesen Fällen das Infektionsrisiko für das zweite Kind reduzieren könnte.

Fragestellung

Wann ist die Durchführung einer Sectio caesarea indiziert?

Empfehlung:

- ▶ Eine generelle Empfehlung zur Sectio bei HCV-infizierten Frauen kann nicht gegeben werden (B).
- ▶ Bei HIV-koinfizierten Frauen mit HIV-Virämie wird generell zur Verhinderung einer HIV-Infektion eine elektive Sectio empfohlen (B).

Konsens: 98%

In der Mehrzahl der vorliegenden Kohortenstudien, in denen die elektive Sectio mit der vaginalen Entbindung hinsichtlich der HCV Infektionsrate der geborenen Kinder verglichen wurde, fand sich kein signifikanter Unterschied [764, 768]. Randomisierte kontrollierte Studien liegen nicht vor. In den wenigen berichteten Fällen der Übertragung einer HCV-Infektion bei Zwillingsschwangerschaften war in der Regel das zweitgeborene Kind betroffen. Als Ursache werden Plazentaerisse oder partielle Plazentaablösungen diskutiert, die das Risiko einer HCV-Übertragung für das zweite Kind erhöhen [767, 769, 770]. Eine generelle Empfehlung zur elektiven Sectio kann aber aufgrund der mangelhaften Datenlage auch bei einer Zwillingsschwangerschaft nicht gegeben werden.

Fragestellung

Wann und wie kann die HCV-Infektion des Kindes nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden?

Empfehlung:

Belegend für die Infektion des Kindes ist eine Antikörperpersistenz über den 18. Lebensmonat hinaus bzw. der positive Nachweis von HCV-RNA in mindestens 2 zu verschiedenen Zeitpunkten gewonnenen Serumproben (A).

Konsens: 97%

Erläuterung

Antikörpertests sind zu Anfang nicht aussagekräftig, da beim Kind die mütterlichen Antikörper nachgewiesen werden können. Es dauert unterschiedlich lange, bis diese maternalen Antikörper vollständig abgebaut werden. Bei regelmäßigen Untersuchungen des Kindes ca. alle 3 Monate kann zwar eine rückläufige Tendenz der Reaktivität im Suchtest und im Immunoblot darauf hinweisen, dass es sich nicht um Antikörper handelt, die vom Kind gebildet wurden, sondern um passiv zugeführte. Wird die Diagnose nur auf der Basis eines Antikörpertests gestellt, so muss das Kind so lange nachuntersucht werden, bis dieser Test vollständig negativ geworden ist. Im Mittel ist dies mit einem Jahr der Fall [748]. Alle bisherigen Studien zeigten, dass eine Antikörperpersistenz über den 18. Lebensmonat hinaus eine Infektion des Kindes belegt.

In den meisten Fällen wird zusätzlich eine PCR durchgeführt. Im ersten Lebensmonat kann allerdings eine Virämie noch nicht nachweisbar sein; die Sensitivität liegt hier bei nur ca. 22% [747]. Die Untersuchung von Nabelschnurproben ist nicht empfehlenswert, da hier eine Kontamination mit HCV-RNA aus dem mütterlichen Blut zu falsch positiven Ergebnissen den Infektionsstatus des Kindes betreffend führen kann. Jenseits des ersten Lebensmonats hat die PCR beim Kind eine Sensitivität von 90–97% bei einer Spezifität von ebenfalls 97–98% [747,

753]. Der negative Vorhersagewert eines negativen PCR-Ergebnisses ist aufgrund der geringen Übertragungsraten zu allen Zeitpunkten mit 96–99% sehr hoch [747].

Fragestellung

Kann eine HCV-infizierte Frau ihr Kind stillen?

Empfehlung:

- ▶ Bei einer alleinigen HCV-Infektion muss nicht vom Stillen abgeraten werden, sofern keine Entzündungen oder Verletzungen der Mamille vorliegen (B).
- ▶ HIV/HCV-Ko-Infizierte sowie aktiv Drogenkonsumierende sollten nicht stillen (B).

Konsens: 97%

Erläuterung

Zahlreiche Studien haben die Möglichkeit einer HCV-Übertragung durch Stillen untersucht. Der größte Teil dieser Studien beschränkte sich auf den Vergleich der Infektionsraten bei gestillten und nicht gestillten Kindern, die sich nicht bzw. nicht signifikant voneinander unterschieden [771]. Es gibt keine überzeugenden Ergebnisse, die für die Möglichkeit der Virusübertragung durch das Stillen sprechen [751, 755, 764, 772–774]. Wenige Studien haben darüber hinaus auch die Muttermilch selbst auf HCV-RNA untersucht. Hierbei ist zu beachten, dass insbesondere die kommerziellen PCR-Tests für die Untersuchung solchen Materials nicht zugelassen sind. Eine Konsensuskonferenz der EASL rät nicht vom Stillen ab; auch die Nationale Stillkommission des RKI gibt die gleiche Empfehlung [775, 776].

Danksagung

Wir danken den Mitgliedern der Arbeitsgruppen und des Advisory Boards sowie allen Teilnehmern der Konsensuskonferenz. Für wertvolle Unterstützung bei der Erstellung der Leitlinie danken wir Susanne Behl und Bianka Wiebner.

Affiliations

- ¹ Medizinische Klinik I, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main
- ² Sektion Hepatologie, Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie & Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig
- ³ Institut für Virologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen
- ⁴ Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg
- ⁵ Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover
- ⁶ Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Campus Virchow Berlin
- ⁷ Transplantationshepatologie, Universitätsklinikum Münster
- ⁸ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Bonn
- ⁹ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke
- ¹⁰ Zentrum für angewandte Biomedizin, Medizinische Universität Graz
- ¹¹ Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien
- ¹² Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Innsbruck
- ¹³ Service de Gastroenterologie et Hépatologie, CHUV Lausanne
- ¹⁴ Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Basel
- ¹⁵ Institut für Virologie, Technische Universität München/Helmholtz Zentrum München
- ¹⁶ Universitätsklinikum Leipzig
- ¹⁷ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Literatur

- 1 Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S21–S29

- 2 Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S35–S46
- 3 Caruntu FA, Benea L. Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 249–256
- 4 Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008; 372: 321–332
- 5 (CDC) CfDCaP. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1–39
- 6 (NIH) NIOH. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements* 2002; 19: 1–46
- 7 Offergeld R, Faensen D, Ritter S et al. Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000–2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Euro Surveill* 2005; 10: 8–11
- 8 (CDC) CfDCaP. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50: 1–43
- 9 Li Vecchi M, La Spada E, Li Vecchi V et al. Hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 100–107
- 10 Sulowicz W, Radziszewski A, Chowaniec E. Hepatitis C virus infection in dialysis patients. *Hemodial Int* 2007; 11: 286–295
- 11 Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558–567
- 12 Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2436–2441
- 13 (RKI) RKI-I. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten 2006. Berlin: RKI, 2007: 98–103
- 14 Vescio MF, Longo B, Babudieri S et al. Correlates of hepatitis C virus seropositivity in prison inmates: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2008; 62: 305–313
- 15 Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S6–S9
- 16 Gaeta GB, Precone DF, Cozzi-Lepri A et al. Multiple viral infections. *J Hepatol* 2006; 44: S108–S113
- 17 Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepat* 2000; 7: 93–103
- 18 Jain S, Goharkhay N, Saade G et al. Hepatitis C in pregnancy. *Am J Perinatol* 2007; 24: 251–256
- 19 Narkewicz MR, Cabrera R, Gonzalez-Peralta RP. The „C“ of viral hepatitis in children. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 295–311
- 20 Lavanchy D, McMahon B. Worldwide prevalence and prevention of hepatitis C. In: Ljang JT, Hoofnagle J (Eds), *Hepatitis C*. San Diego: Academic Press, 2000: 185–201
- 21 *Global Burden of Hepatitis C Working Group*. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 20–29
- 22 Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006; 44: 521–526
- 23 Hüppe D, Zehnter E, Mauss S et al. Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany – an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 34–44
- 24 Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H et al. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 429–435
- 25 Gretsch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 43S–47S
- 26 Courouce AM. Development of screening and confirmation tests for antibodies to hepatitis C virus. *Curr Stud Hematol Blood Transfus* 1998; 62: 64–75
- 27 Kiely P, Wilson D. Results of HCV screening of volunteer blood donors with a chemiluminescent immunoassay and a second- or third-generation EIA: overlap of false-positive reactivity and its impact on donor management. *Transfusion* 2000; 40: 580–584
- 28 Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S65–S73
- 29 Ferreira-Gonzalez A, Shiffman ML. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (Suppl 2): 9–18
- 30 Scott JD, Gretsch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 724–732
- 31 Zaaijer HL, Vrieling H, van Exel-Oehlers PJ et al. Confirmation of hepatitis C infection: a comparison of five immunoblot assays. *Transfusion* 1994; 34: 603–607
- 32 Bonanni P, Icardi GC, Raffo AM et al. Analytical and laboratory evaluation of a new fully-automated third generation enzyme immunoassay for the detection of antibodies to the hepatitis C virus. *J Virol Methods* 1996; 62: 113–122
- 33 Uyttendaele S, Claeys H, Mertens W et al. Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for HCV antibodies. *Vox Sang* 1994; 66: 122–129
- 34 Farci P, Alter HJ, Govindarajan S et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992; 258: 135–140
- 35 Laperche S, Le Marrec N, Girault A et al. Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3877–3883
- 36 Lambert N. Value of HCV antigen-antibody combined HCV assay in hepatitis C diagnosis. *Dev Biol (Basel)* 2007; 127: 113–121
- 37 Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther* 2005; 10: 1–11
- 38 Weck K. Molecular methods of hepatitis C genotyping. *Expert Rev Mol Diagn* 2005; 5: 507–520
- 39 Simmonds P, Bukh J, Combet C et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962–973
- 40 Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang* 1999; 76: 149–158
- 41 Saldanha J, Heath A, Aberham C et al. World Health Organization collaborative study to establish a replacement WHO international standard for hepatitis C virus RNA nucleic acid amplification technology assays. *Vox Sang* 2005; 88: 202–204
- 42 Ross RS, Viazov S, Sarr S et al. Quantitation of hepatitis C virus RNA by third generation branched DNA-based signal amplification assay. *J Virol Methods* 2002; 101: 159–168
- 43 Desombere I, Van Vlierberghe H, Couvent S et al. Comparison of qualitative (COBAS AMPLICOR HCV 2.0 versus VERSANT HCV RNA) and quantitative (COBAS AMPLICOR HCV monitor 2.0 versus VERSANT HCV RNA 3.0) assays for hepatitis C virus (HCV) RNA detection and quantification: impact on diagnosis and treatment of HCV infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2590–2597
- 44 Sabato MF, Shiffman ML, Langley MR et al. Comparison of performance characteristics of three real-time reverse transcription-PCR test systems for detection and quantification of hepatitis C virus. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2529–2536
- 45 Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology* 2002; 36: 211–218
- 46 Leary TP, Gutierrez RA, Muerhoff AS et al. A chemiluminescent, magnetic particle-based immunoassay for the detection of hepatitis C virus core antigen in human serum or plasma. *J Med Virol* 2006; 78: 1436–1440
- 47 Dufour DR, Lott JA, Nolte FS et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000; 46: 2027–2049
- 48 Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367–1384
- 49 Anonym. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1364–1366
- 50 Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S57–S64
- 51 Gebo KA, Chander G, Jenckes MW et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002; 36: S84–S92
- 52 Stravitz RT, Heuman DM, Chand N et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. *Am J Med* 2008; 121: 119–126
- 53 Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1–206
- 54 Trevisani F, Santi V, Gramenzi A et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2448–2457, quiz 2458
- 55 Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP. Biopsy diagnosis of chronic hepatitis. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 175–185

- 56 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513–1520
- 57 Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696–699
- 58 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289–293
- 59 Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S152–S160
- 60 Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960–974
- 61 Poynard T, Ratziu V, Charlotte F et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 730–739
- 62 Fattovich G, Pantalena M, Zagni I et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2886–2895
- 63 Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology* 2008; 134: 1699–1714
- 64 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236
- 65 El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1752–1763
- 66 Greten TF, Papendorf F, Bleck JS et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer* 2005; 92: 1862–1868
- 67 Schacherer D, Schoelmerich J, Zuber-Jerger I. The diagnostic approach to hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1067–1074
- 68 Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL et al. Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really? *Internist (Berl)* 2007; 48: 1165–1172
- 69 Sulikowski MS, Ray SC, Thomas DL. Needlestick transmission of hepatitis C. *JAMA* 2002; 287: 2406–2413
- 70 Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguere B et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1423–1430
- 71 Kubitschke A, Bahr MJ, Aslan N et al. Induction of hepatitis C virus (HCV)-specific T cells by needle stick injury in the absence of HCV-viraemia. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 54–64
- 72 Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005; 42: 86–92
- 73 Thimme R, Oldach D, Chang KM et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001; 194: 1395–1406
- 74 Post JJ, Pan Y, Freeman AJ et al. Clearance of hepatitis C viremia associated with cellular immunity in the absence of seroconversion in the hepatitis C incidence and transmission in prisons study cohort. *J Infect Dis* 2004; 189: 1846–1855
- 75 Meyer MF, Lehmann M, Cornberg M et al. Clearance of low levels of HCV viremia in the absence of a strong adaptive immune response. *Virology* 2007; 4: 58
- 76 Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80–88
- 77 Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH et al. The course of hepatitis C viraemia in transfusion recipients prior to availability of antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2008; 15: 120–128
- 78 Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM et al. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis-B-Virus-(HBV)-Infection: upgrade of the guideline, AWMF-Register 021/011. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 525–574
- 79 Chung H, Kudo M, Kumada T et al. Risk of HCV transmission after needlestick injury, and the efficacy of short-duration interferon administration to prevent HCV transmission to medical personnel. *J Gastroenterol* 2003; 38: 877–879
- 80 Nukaya H, Ohno T, Sakakibara K et al. Accidental exposure to HCV antibody-positive blood in hospital and pre-emptive one-shot interferon alpha-2b treatment. *Hepatol Res* 2007; 37: 179–185
- 81 Mehta A, Rodrigues C, Ghag S et al. Needlestick injuries in a tertiary care centre in Mumbai, India. *J Hosp Infect* 2005; 60: 368–373
- 82 Oh HS, Yi SE, Choe KW. Epidemiological characteristics of occupational blood exposures of healthcare workers in a university hospital in South Korea for 10 years. *J Hosp Infect* 2005; 60: 269–275
- 83 Deterding K, Wiegand J, Gruner N et al. Medical procedures as a risk factor for HCV infection in developed countries: do we neglect a significant problem in medical care? *J Hepatol* 2008; 48: 1019–1020, author reply 1020–1011
- 84 Leao JC, Teo CG, Porter SR. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 295–300
- 85 Germain JM, Carbonne A, Thiers V et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through the use of multidose vials during general anesthesia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 789–792
- 86 Fornis X, Martinez-Bauer E, Feliu A et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology* 2005; 41: 115–122
- 87 de Ledinghen V, Trimoulet P, Mannant PR et al. Outbreak of hepatitis C virus infection during sclerotherapy of varicose veins: long-term follow-up of 196 patients (4535 patient-years). *J Hepatol* 2007; 46: 19–25
- 88 Kondili LA, Genovese D, Argentini C et al. Nosocomial transmission in simultaneous outbreaks of hepatitis C and B virus infections in a hemodialysis center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 527–531
- 89 Savey A, Simon F, Izopet J et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 752–760
- 90 Bronowicki JP, Venard V, Botte C et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337: 237–240
- 91 Quer J, Esteban JI, Sanchez JM et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus during contrast-enhanced computed tomography scanning. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 73–78
- 92 Biostoffverordnung. Bundesgesetzblatt Teil I 1999; 50: 1999, 2059; 2003, 2304; 2004, 3758; 2004, 3758; 2006; 2407 sowie TRBA 250 Neufassung von Mai 2006. (www.nadelstichverletzung.de)
- 93 Berufsgenossenschaftliche Grundsätze (Deutschland) für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen G42 (Tätigkeiten mit Infektionsgefährdung).
- 94 *Hepatitis C Infected Health Care Workers London: Department of Health* <http://www.doh.gov.uk/hepatitis>
- 95 Empfehlungen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zur Prävention der nosokomialen Übertragung von Hepatitis B Virus (HBV) und Hepatitis C Virus (HCV) durch im Gesundheitswesen Tätige. Lengerich: Pabst Science Publishers 2007, (Stand: Juli 2007): 139–147
- 96 Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003; 27: 213–230
- 97 Duckworth GJ, Heptonstall J, Aitken C. Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. The Incident Control Team. *Commun Dis Public Health* 1999; 2: 188–192
- 98 Esteban JI, Gomez J, Martell M et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334: 555–560
- 99 Mawdsley J, Teo CG, Kyi M et al. Anesthetist to patient transmission of hepatitis C virus associated with non exposure-prone procedures. *J Med Virol* 2005; 75: 399–401
- 100 Hepatitis C virus transmission from health care worker to patient. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 1995; 5: 121
- 101 Two hepatitis C lookback exercises – national and in London. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2000; 10: 125, 128
- 102 Hepatitis C lookback exercise. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 2000; 10: 203, 206
- 103 Hepatitis C lookback in two trusts in the south of England. *Comm Dis Rep Wkly* 2001; 21: 2
- 104 Surgeon-to-patient HCV infections raise questions. *Hospital Employee Health* 2002: 88–90
- 105 Ross RSFL, Liazov S, Roggendorf M. Lack of hepatitis C virus transmission from an infected orthopedic surgeon. *Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Abstractband* 2003: 179
- 106 Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Phylogenetic analysis indicates transmission of hepatitis C virus from an infected orthopedic surgeon to a patient. *J Med Virol* 2002; 66: 461–467
- 107 Ross RS, Viazov S, Thormahlen M et al. Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynecologist to patients: results of a 7-year retrospective investigation. *Arch Intern Med* 2002; 162: 805–810

- 108 Stark K, Hanel M, Berg T et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus from an anesthesiologist to three patients – epidemiologic and molecular evidence. *Arch Virol* 2006; 151: 1025–1030
- 109 Williams IT, Perz JF, Bell BP. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1592–1598
- 110 Williams I, Perz J, Bell B. Hepatitis C virus transmission from health-care workers to patients in the USA. *J Clin Virol* 2006; 36: 43–44
- 111 *HIV Infected Health Care Workers*. Guidance on Management and Patient Notification and contact. London: DH Publications, 2005
- 112 Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S93–S98
- 113 Lock G, Dirscherl M, Obermeier F et al. Hepatitis C – contamination of toothbrushes: myth or reality? *J Viral Hepat* 2006; 13: 571–573
- 114 Mastromatteo AM, Rapaccini GL, Pompili M et al. Hepatitis C virus infection: other biological fluids than blood may be responsible for intrafamilial spread. *Hepatology* 2001; 48: 193–196
- 115 Wang JT, Wang TH, Sheu JC et al. Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis and low efficiency of transmission among spouses. *J Med Virol* 1992; 36: 28–31
- 116 Bourlet T, Levy R, Maertens A et al. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoan fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3252–3255
- 117 Tang Z, Yang D, Hao L et al. Detection and significance of HCV RNA in saliva, seminal fluid and vaginal discharge in patients with hepatitis C. *J Tongji Med Univ* 1996; 16: 11–13, 24
- 118 Orlando R, Lirussi F. Hepatitis C virus infection: sexual or non-sexual transmission between spouses? A case report and review of the literature. *Infection* 2007; 35: 465–468
- 119 Wiegand J, Buggisch P, Boecher W et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 2006; 43: 250–256
- 120 Boonyarad V, Chutaputti A, Choeichareon S et al. Interspousal transmission of hepatitis C in Thailand. *J Gastroenterol* 2003; 38: 1053–1059
- 121 Kao JH, Liu CJ, Chen PJ et al. Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 391–395
- 122 Qureshi H, Arifa, Ahmed W et al. HCV exposure in spouses of the index cases. *J Pak Med Assoc* 2007; 57: 175–177
- 123 Vandelli C, Renzo F, Romano L et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 855–859
- 124 Danta M, Brown D, Bhagani S et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007; 21: 983–991
- 125 Gotz HM, van Doornum G, Niesters HG et al. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men – results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005; 19: 969–974
- 126 Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001–2004. *Euro Surveill* 2005; 10: 115–117
- 127 Low E, Vogel M, Rockstroh J et al. Acute hepatitis C in HIV-positive individuals. *AIDS Rev* 2008; 10: 245–253
- 128 van de Laar T, Pybus O, Bruisten S et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 2009; 136: 1609–1617
- 129 Fischer B, Kalousek K, Rehm J et al. Hepatitis C, illicit drug use and public health: does Canada really have a viable plan? *Can J Public Health* 2006; 97: 485–488
- 130 Martin RE, Gold F, Murphy W et al. Drug use and risk of bloodborne infections: a survey of female prisoners in British Columbia. *Can J Public Health* 2005; 96: 97–101
- 131 Verachai V, Phutiprawan T, Theamboonlers A et al. Prevalence and genotypes of hepatitis C virus infection among drug addicts and blood donors in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33: 849–851
- 132 Amon JJ, Garfein RS, Ahdieh-Grant L et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among injection drug users in the United States, 1994–2004. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1852–1858
- 133 Fischer B, Powis J, Firestone Cruz M et al. Hepatitis C virus transmission among oral crack users: viral detection on crack paraphernalia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 29–32
- 134 Page-Shafer K, Hahn JA, Lum PJ. Preventing hepatitis C virus infection in injection drug users: risk reduction is not enough. *AIDS* 2007; 21: 1967–1969
- 135 Backmund M, Reimer J, Meyer K et al. Hepatitis C virus infection and injection drug users: prevention, risk factors, and treatment. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl 5): S330–S335
- 136 Garfein RS, Golub ET, Greenberg AE et al. A peer-education intervention to reduce injection risk behaviors for HIV and hepatitis C virus infection in young injection drug users. *AIDS* 2007; 21: 1923–1932
- 137 Latka MH, Hagan H, Kapadia F et al. A randomized intervention trial to reduce the lending of used injection equipment among injection drug users infected with hepatitis C. *Am J Public Health* 2008; 98: 853–861
- 138 Dalgard O, Bjoro K, Hellum K et al. Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years' follow-up. *Eur Addict Res* 2002; 8: 45–49
- 139 Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1540–1543
- 140 Currie SL, Ryan JC, Tracy D et al. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008; 93: 148–154
- 141 Aitken CK, Lewis J, Tracy SL et al. High incidence of hepatitis C virus reinfection in a cohort of injecting drug users. *Hepatology* 2008; 48: 1746–1752
- 142 Wiese M, Grungriff K, Guthoff W et al. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany – a 25-year multicenter study. *J Hepatol* 2005; 43: 590–598
- 143 Santantonio T, Medda E, Ferrari C et al. Risk factors and outcome among a large patient cohort with community-acquired acute hepatitis C in Italy. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1154–1159
- 144 Corey KE, Ross AS, Wurcel A et al. Outcomes and treatment of acute hepatitis C virus infection in a United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1278–1282
- 145 Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003; 37: 60–64
- 146 Wedemeyer H, Jackel E, Wiegand J et al. Whom? When? How? Another piece of evidence for early treatment of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1201–1203
- 147 Deterding K, Wiegand J, Gruner N et al. The german hep-net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 531–540
- 148 Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452–1457
- 149 Nomura H, Sou S, Tanimoto H et al. Short-term interferon-alpha therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004; 39: 1213–1219
- 150 Santantonio T, Fasano M, Sinisi E et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 2005; 42: 329–333
- 151 Delwaide J, Bourgeois N, Gerard C et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 15–22
- 152 De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S et al. Dose-dependent and genotype-independent sustained virological response of a 12 week pegylated interferon alpha-2b treatment for acute hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 360–363
- 153 Deterding K, Gruner N, Wiegand J et al. Early versus delayed treatment of acute hepatitis C: The german HEP-NET acute HCV-III study – a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2009; 50: A1047
- 154 Broers B, Helbling B, Francois A et al. Barriers to interferon-alpha therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 323–328
- 155 Amin J, Law MG, Bartlett M et al. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006; 368: 938–945
- 156 Neal KR, Ramsay S, Thomson BJ et al. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut* 2007; 56: 1098–1104
- 157 Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence

- for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008; 48: 200–207
- 158 Davis GL, Albright JE, Cook SF et al. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; 9: 331–338
- 159 Buti M, San Miguel R, Brosa M et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 639–645
- 160 Sypsa V, Touloumi G, Papatheodoridis GV et al. Future trends of HCV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma under the currently available treatments. *J Viral Hepat* 2005; 12: 543–550
- 161 Sweeting MJ, De Angelis D, Brant LJ et al. The burden of hepatitis C in England. *J Viral Hepat* 2007; 14: 570–576
- 162 Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529–538
- 163 El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ et al. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003; 139: 817–823
- 164 Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology* 2006; 130: 703
- 165 Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 215–285
- 166 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIR groups. *Lancet* 1997; 349: 825–832
- 167 Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26: 345–385
- 168 Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303–1310
- 169 Freeman AJ, Dore GJ, Law MG et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34: 809–816
- 170 Pessione F, Degos F, Marcellin P et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1717–1722
- 171 Ghany MG, Kleiner DE, Alter H et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 97–104
- 172 Ryder SD, Irving WL, Jones DA et al. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut* 2004; 53: 451–455
- 173 Hui CK, Belaye T, Montegrando K et al. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003; 38: 511–517
- 174 Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33: 1358–1364
- 175 Thein HH, Yi Q, Dore GJ et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48: 418–431
- 176 Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl 1): S104–S118
- 177 Wilson LE, Torbenson M, Astemborski J et al. Progression of liver fibrosis among injection drug users with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 788–795
- 178 Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38: 307–314
- 179 Zeuzem S, Diago M, Gane E et al. Peginterferon alpha-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724–1732
- 180 Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 209–212
- 181 Cordoba J, Flavia M, Jacas C et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003; 39: 231–238
- 182 Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2003; 10: 81–86
- 183 Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A et al. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3: 22
- 184 Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 307–321
- 185 Acharya JN, Pacheco VH. Neurologic complications of hepatitis C. *Neurologist* 2008; 14: 151–156
- 186 Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M et al. Hepatitis C virus infection affects the brain—evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004; 41: 845–851
- 187 Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut* 2006; 55: 1624–1630
- 188 Cacoub P, Poynard T, Ghillani P et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2204–2212
- 189 Ferri C, Antonelli A, Mascia MT et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis* 2007; 39 (Suppl 1): S13–S21
- 190 Zignego AL, Ferri C, Pileri SA et al. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 2–17
- 191 Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 89–94
- 192 Mele A, Pulsoni A, Bianco E et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 2003; 102: 996–999
- 193 Duberg AS, Nordstrom M, Torner A et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005; 41: 652–659
- 194 Morton LM, Engels EA, Holford TR et al. Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study among Connecticut women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 425–430
- 195 Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2467–2478
- 196 Giordano TP, Henderson L, Landgren O et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007; 297: 2010–2017
- 197 Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008; 49: 175–183
- 198 Foster GR, Fried MW, Hadziyannis SJ et al. Prediction of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a (40KD) and ribavirin. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 247–255
- 199 Siebert U, Sroczynski G, Rossol S et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 425–432
- 200 Wong JB, Davis GL, McHutchison JG et al. Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alpha-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2354–2362
- 201 Shepherd J, Jones J, Hartwell D et al. Interferon alpha (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1–205, iii
- 202 McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007; 357: 2227–2236
- 203 Iacobellis A, Siciliano M, Perri F et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007; 46: 206–212
- 204 Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005; 23: 468–473
- 205 Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA et al. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3576–3582
- 206 Glicklich D, Thung SN, Kapoian T et al. Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C-positive dialysis patients and renal transplant recipients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 159–163
- 207 Martin P, Carter D, Fabrizi F et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates (see comment). *Transplantation* 2000; 69: 1479–1484

- 208 Cotler SJ, Diaz G, Gundlapalli S et al. Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 191–195
- 209 Hu KQ, Lee SM, Hu SX et al. Clinical presentation of chronic hepatitis C in patients with end-stage renal disease and on hemodialysis versus those with normal renal function. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2010–2018
- 210 Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al. Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1271–1277
- 211 Di Napoli A, Di Lallo D, Pezzotti P et al. Effects of parental smoking and level of education on initiation and duration of breastfeeding. *Acta Paediatr* 2006; 95: 678–685
- 212 Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998; 53: 1374–1381
- 213 Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D et al. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. *Rev Med Virol* 2008; 18: 97–115
- 214 Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 1452–1461
- 215 Heller J, Musiolik J, Homrighausen A et al. Occurrence and significance of autoantibodies in the course of interferon therapy of chronic hepatitis C. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121: 1179–1183
- 216 Empfehlungen zur HCV-Therapie bei i.v. Drogengebrauchern 2003. *Suchtmed* 2003; 5: 245–247
- 217 Schaefer M, Heinz A, Backmund M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? *Addiction* 2004; 99: 1167–1175
- 218 Mauss 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: 120–124
- 219 Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M et al. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology* 2001; 34: 188–193
- 220 Robaey G, Mathei C, Buntinx F et al. Management of hepatitis C virus infections in intravenous drug users. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65: 99–100
- 221 Sylvestre DL. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug Alcohol Depend* 2002; 67: 117–123
- 222 Pariante CM, Orru MG, Baita A et al. Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet* 1999; 354: 131–132
- 223 Pariante CM, Landau S, Carpiniello B. Interferon alpha-induced adverse effects in patients with a psychiatric diagnosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 148–149
- 224 Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alpha and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37: 443–451
- 225 Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A et al. Hepatitis C treatment in „difficult-to-treat“ psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology* 2007; 46: 991–998
- 226 Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 41–48
- 227 Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19: 105–123
- 228 Kraus MR, Schafer A, Al-Taie O et al. Prophylactic SSRI during interferon alpha re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *J Viral Hepat* 2005; 12: 96–100
- 229 Raison CL, Woolwine BJ, Demetrashvili MF et al. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1163–1174
- 230 Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 793–798
- 231 Ferenci P, Formann E, Lafert H et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol* 2006; 44: 275–282
- 232 Maynard M, Pradat P, Bailly F et al. Amantadine triple therapy for non-responder hepatitis C patients. Clues for controversies (ANRS HC03 BITRI). *J Hepatol* 2006; 44: 484–490
- 233 Deltenre P, Henrion J, Canva V et al. Evaluation of amantadine in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *J Hepatol* 2004; 41: 462–473
- 234 von Wagner M, Hofmann WP, Teuber G et al. Placebo-controlled trial of 400 mg amantadine combined with peginterferon alpha-2a and ribavirin for 48 weeks in chronic hepatitis C virus-1 infection. *Hepatology* 2008; 48: 1404–1411
- 235 Mayer KE, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *J Viral Hepat* 2005; 12: 559–567
- 236 Seeff LB, Lindsay KL, Bacon BR et al. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 34: 595–603
- 237 Veldt BJ, Hansen BE, Ikeda K et al. Long-term clinical outcome and effect of glycyrrhizin in 1093 chronic hepatitis C patients with non-response or relapse to interferon. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1087–1094
- 238 Orlent H, Hansen BE, Willems M et al. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: a randomized phase II trial. *J Hepatol* 2006; 45: 539–546
- 239 Huber R, Ludtke R, Klassen M et al. Effects of a mistletoe preparation with defined lectin content on chronic hepatitis C: an individually controlled cohort study. *Eur J Med Res* 2001; 6: 399–405
- 240 Tusenius KJ, Spoek AM, van Hattum J. Exploratory study on the effects of treatment with two mistletoe preparations on chronic hepatitis C. *Arzneimittelforschung* 2005; 55: 749–753
- 241 Saeian K, Bajaj JS, Franco J et al. High-dose vitamin E supplementation does not diminish ribavirin-associated haemolysis in hepatitis C treatment with combination standard alpha-interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1189–1193
- 242 Kawaguchi Y, Mizuta T, Takahashi K et al. High-dose vitamins E and C supplementation prevents ribavirin-induced hemolytic anemia in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2007; 37: 317–324
- 243 Sarrazin C, Gartner BC, Sizmman D et al. Comparison of conventional PCR with real-time PCR and branched DNA-based assays for hepatitis C virus RNA quantification and clinical significance for genotypes 1 to 5. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 729–737
- 244 Michelin BD, Muller Z, Stelzl E et al. Evaluation of the Abbott RealTime HCV assay for quantitative detection of hepatitis C virus RNA. *J Clin Virol* 2007; 38: 96–100
- 245 Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R et al. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007; 46: 22–31
- 246 Vermehren J, Kau A, Gartner BC et al. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3880–3891
- 247 Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alpha-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol* 2010; in press
- 248 Poynard T, McHutchison J, Davis GL et al. Impact of interferon alpha-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 1131–1137
- 249 Poynard T, McHutchison J, Manns M et al. Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303–1313
- 250 Everson GT, Balart L, Lee SS et al. Histological benefits of virological response to peginterferon alpha-2a monotherapy in patients with hepatitis C and advanced fibrosis or compensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 542–551
- 251 Joshi S, Kuczynski M, Heathcote EJ. Symptomatic and virological response to antiviral therapy in hepatitis C associated with extrahepatic complications of cryoglobulinemia. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2410–2417
- 252 Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia-Carrasco M et al. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 818–828
- 253 Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87: 741–749
- 254 Heathcote EJ. Prevention of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S294–S302
- 255 Yu ML, Lin SM, Chuang WL et al. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma

- and improves survival in chronic hepatitis C: a nationwide, multicentre study in Taiwan. *Antivir Ther* 2006; 11: 985–994
- 256 Braks RE, Ganne-Carrie N, Fontaine H et al. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5648–5653
- 257 Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 677–684
- 258 Niederau C, Bembu G, Kautz A. Socioeconomic characteristics, quality of life, and state of knowledge of patients with hepatitis C viral infection in Germany – socioeconomic aspects in hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 305–317
- 259 Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC et al. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30: 1299–1301
- 260 McHutchison JG, Ware Jr JE, Bayliss MS et al. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001; 34: 140–147
- 261 Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology* 2007; 45: 806–816
- 262 Bernstein D, Kleinman L, Barker CM et al. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002; 35: 704–708
- 263 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–1492
- 264 Brillanti S, Garson J, Foli M et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alpha for interferon alpha-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994; 107: 812–817
- 265 Di Bisceglie AM, Shindo M, Fong TL et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1992; 16: 649–654
- 266 Reichard O, Andersson J, Schvarcz R et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991; 337: 1058–1061
- 267 Zeuzem S, Heathcote JE, Martin N et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) monotherapy: a novel agent for chronic hepatitis C therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 2201–2213
- 268 Wang YS, Youngster S, Grace M et al. Structural and biological characterization of pegylated recombinant interferon alpha-2b and its therapeutic implications. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 547–570
- 269 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965
- 270 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–982
- 271 Manns M, Zeuzem S, Sood A et al. Reduced dose and duration of peginterferon alpha-2b and weight-based ribavirin in European and Asian genotype 2 and 3 chronic hepatitis C patients (REDD 2/3 trial). *J Hepatol* 2009; 50: A144
- 272 Fried M, Jensen D, Rodriguez-Torres M et al. Improved sustained virological response (SVR) rates with higher, fixed doses of peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin in patients with „difficult-to-cure“ characteristics. *Hepatology* 2006; 44: 314A
- 273 Sulkowski M, Lawitz E, Shiffman M et al. Final results of the IDEAL (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIb study. *J Hepatol* 2008; 48: 370A–371A
- 274 Meyer-Wyss B, Rich P, Egger H et al. Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 microg/kg) combined with ribavirin in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis. *J Viral Hepat* 2006; 13: 457–465
- 275 Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR 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: 346–355
- 276 Jacobson IM, Brown Jr RS, Freilich B et al. Peginterferon alpha-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007; 46: 971–981
- 277 Shiffman M, Pappas S, Greenbloom S et al. Effect of drug exposure on sustained virological response (SVR) in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 treated with Peginterferon alpha-2a (40kd) plus ribavirin for 16 or 24 weeks. *Hepatology* 2006; 44: 317A–318A
- 278 Ferenci P, Brunner H, Laferl H et al. A randomized, prospective trial of ribavirin 400mg/day versus 800mg/day in combination with peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology* 2008; 47: 1816–1823
- 279 Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alpha-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 124–129
- 280 McHutchison JG, Manns M, Patel K et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061–1069
- 281 Snoeck E, Wade JR, Duff F et al. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 699–709
- 282 Davis GL, Wong JB, McHutchison JG et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645–652
- 283 Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425–433
- 284 Berg T, von Wagner M, Nasser S et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086–1097
- 285 Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P et al. Peginterferon-alpha2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131: 451–460
- 286 Berg T, Sarrazin C, Herrmann E et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37: 600–609
- 287 Afzal N, Levine R, Brown R et al. Colchicine versus PEG-Interferon alpha 2b long term therapy: results of the 4 year copilot trial. *J Hepatol* 2008; 48: 4A
- 288 Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT et al. Prolonged antiviral therapy with peginterferon to prevent complications of advanced liver disease associated with hepatitis C: results of the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology* 2007; 46: 290A
- 289 Bruix J, Poynard T, Colombo M et al. Peginteron maintenance therapy in cirrhotic (Metavir F4) HCV patients, who failed to respond to interferon/ribavirin (IR) therapy: final results of the EPIC3 cirrhosis maintenance trial. *J Hepatol* 2009; 50: A49
- 290 Zeuzem S, Buti M, Ferenci P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44: 97–103
- 291 Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954–960
- 292 Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008; 135: 451–458
- 293 Nasta P, Gatti F, Puoti M et al. Insulin resistance impairs rapid virologic response in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients on peginterferon-alpha-2a. *AIDS* 2008; 22: 857–861
- 294 Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008; 49: 634–651
- 295 Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46: 1688–1694
- 296 Mangia A, Minerva N, Bacca D et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 43–50
- 297 Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM et al. Customizing treatment with peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 or 4 infection: interim results of a prospective randomized trial. *Hepatology* 2006; 44: 336A
- 298 Buti M, Lurie Y, Zakharova N et al. Extended treatment duration in chronic hepatitis C genotype 1-infected slow responders: final results of the SUCCESS study. *J Hepatol* 2009; 50: A141
- 299 Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T et al. Peginterferon (alpha)-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treat-

- ment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut* 2005; 54: 858–866
- 300 Hasan F, Asker H, Al-Khalidi J et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1733–1737
- 301 Khuroo MS, Dahab ST. Meta-analysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 931–938
- 302 Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology* 2007; 46: 1732–1740
- 303 Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993–999
- 304 Shiffman ML, Suter F, Bacon BR et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124–134
- 305 Dalgard O, Bjoro 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: 1260–1265
- 306 von Wagner M, Huber M, Berg T et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522–527
- 307 Mangia A, Santoro R, Minerva N et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609–2617
- 308 Yu ML, Dai CY, Huang JF et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007; 56: 553–559
- 309 Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H et al. Pegylated interferon alpha and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008; 47: 35–42
- 310 Andriulli A, Dalgard O, Bjoro K et al. Short-term treatment duration for HCV-2 and HCV-3 infected patients. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 741–748
- 311 Mangia A, Ricci GL, Persico M et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a (40 KD) or interferon alpha-2a plus ribavirin and amantadine v. interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2005; 12: 292–299
- 312 Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493–1499
- 313 Sagir A, Heintges T, Akyazi Z et al. Relapse to prior therapy is the most important factor for the retreatment response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2007; 27: 954–959
- 314 Hass HG, Kreysel C, Fischinger J et al. High-dose interferon-alpha2b induction therapy in combination with ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in patients with non-response or relapse after interferon-alpha monotherapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5342–5346
- 315 August-Jorg BS, Borovicka J, Dufour JF et al. Twenty-four vs. forty-eight weeks of re-therapy with interferon alpha 2b and ribavirin in interferon alpha monotherapy relapsers with chronic hepatitis C. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 455–460
- 316 Di Marco V, Almasio P, Vaccaro A et al. Combined treatment of relapse of chronic hepatitis C with high-dose alpha2b interferon plus ribavirin for 6 or 12 months. *J Hepatol* 2000; 33: 456–462
- 317 Boucher EJ, Jacquelinet S, Canva V et al. High rate of long-term virological response after a 1-year course of interferon± ribavirin in chronic hepatitis C relapsers. Results of a 191 patients randomized trial. *Liver Int* 2003; 23: 255–261
- 318 Poynard T, Colombo M, Bruix J et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alpha/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009; 136: 1618–1628
- 319 Basso M, Torre F, Grasso A et al. Pegylated interferon and ribavirin in re-treatment of responder-relapser HCV patients. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 47–51
- 320 Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2453–2462
- 321 Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015–1023, discussion 1947
- 322 Steindl-Munda P, Ferenci P, Brunner H et al. Impact of high-dose interferon induction and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C relapsing after or not responding to interferon monotherapy. *Liver Int* 2003; 23: 269–275
- 323 Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR et al. Impact of reducing peginterferon alpha-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007; 132: 103–112
- 324 Lindsay KL, Morishima C, Wright EC et al. Blunted cytopenias and weight loss: new correlates of virologic null response to re-treatment of chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 234–241
- 325 Jensen DM, Marcellin P, Freilich B et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 528–540
- 326 Moucari R, Ripault MP, Oules V et al. High predictive value of early viral kinetics in retreatment with peginterferon and ribavirin of chronic hepatitis C patients non-responders to standard combination therapy. *J Hepatol* 2007; 46: 596–604
- 327 Diago M, Crespo J, Oliveira A et al. Clinical trial: pharmacodynamics and pharmacokinetics of re-treatment with fixed-dose induction of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus genotype 1 true non-responder patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1131–1138
- 328 Marcellin P, Freilich B, Andreone P et al. Type of response to prior pegylated interferon alpha-2b (12KD)/ribavirin predicts subsequent response to retreatment with peginterferon alpha-2a (40KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2008; 48: 301A
- 329 Witthoft T, Moller B, Wiedmann KH et al. Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: The German Open Safety Trial. *J Viral Hepat* 2007; 14: 788–796
- 330 Hofmann WP, Bock H, Weber C et al. [Effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C treated by private practice gastroenterologists]. *Z Gastroenterol* 2006; 44: 25–31
- 331 Wasem J, Sroczynski G, Aidelsburger P et al. Health economics of chronic infectious diseases: the example of hepatitis C. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2006; 49: 57–63
- 332 Manns MP. Adherence to combination therapy: influence on sustained virologic response and economic impact. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: S11–S24
- 333 Nakamura J, Kobayashi K, Toyabe S et al. The cost-effectiveness of the new protocol reflecting rapid virologic response to peginterferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 733–739
- 334 Nakamura J, Toyabe SI, Aoyagi Y et al. Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat* 2008; 15: 293–299
- 335 Dammacco F, Sansonno D, Han JH et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study. *Blood* 1994; 84: 3336–3343
- 336 Ferri C, Marzo E, Longombardo G et al. Interferon-alpha in mixed cryoglobulinemia patients: a randomized, crossover-controlled trial. *Blood* 1993; 81: 1132–1136
- 337 Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M et al. Treatment with peg-interferon alpha-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005; 42: 632–638
- 338 Saadoun D, Delluc A, Piette JC et al. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 23–28
- 339 Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D et al. Rituximab combined with Peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1431–1436
- 340 Mazzaro C, Franzin F, Tulissi P et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to alpha-interferon therapy. *Cancer* 1996; 77: 2604–2613
- 341 Zuckerman E, Zuckerman T, Sahar D et al. The effect of antiviral therapy on t(14;18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood* 2001; 97: 1555–1559

- 342 Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465–470
- 343 Orlent H, Mathot RA, Van Bommel EF et al. Peginterferon and dose-titrated ribavirin for hepatitis C-associated nephrotic membranoproliferative glomerulonephritis type 1. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1804–1806
- 344 Cua IH, Kwan V, Henriquez M et al. Long term suppressive therapy with pegylated interferon for chronic hepatitis C associated membranoproliferative glomerulonephritis. *Gut* 2006; 55: 1521–1522
- 345 Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A et al. Exacerbation of lichen planus during interferon alpha-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 1993; 104: 903–905
- 346 Heintges T, Frieling T, Goerz G et al. Exacerbation of lichen planus but not of acute intermittent hepatic porphyria during interferon therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994; 21: 1152–1153
- 347 Nagao Y, Kawaguchi T, Tanaka K et al. Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area. *Int J Mol Med* 2005; 16: 291–296
- 348 Varela P, Areias J, Mota F et al. Oral lichen planus induced by interferon-alpha-N1 in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol* 2000; 39: 239–240
- 349 Papini M, Bruni PL, Bettacchi A et al. Sudden onset of oral ulcerative lichen in a patient with chronic hepatitis C on treatment with alpha-interferon. *Int J Dermatol* 1994; 33: 221–222
- 350 Nagao Y, Sata M, Ide T et al. Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 1171–1174
- 351 Sheikh MY, Wright RA, Burruss JB. Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 529–533
- 352 Jessner W, Der-Petrossian M, Christiansen L et al. Porphyria cutanea tarda during interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1301–1302
- 353 Thevenot T, Bachmeyer C, Hammi R et al. Occurrence of porphyria cutanea tarda during peginterferon/ribavirin therapy for chronic viral hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 607–608
- 354 Fernandez I, Castellano G, de Salamanca RE et al. Porphyria cutanea tarda as a predictor of poor response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 314–319
- 355 Gordon CE, Uhlig K, Lau J et al. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 263–277
- 356 Fabrizi F, Dulai G, Dixit V et al. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1071–1081
- 357 Amarapurkar DN, Patel ND, Kirpalani AL. Monotherapy with peginterferon alpha-2b {12 kDa} for chronic hepatitis C infection in patients undergoing haemodialysis. *Trop Gastroenterol* 2007; 28: 16–18
- 358 Casanovas-Taltavull T, Baliellias C, Llobet M et al. Preliminary results of treatment with pegylated interferon alpha 2A for chronic hepatitis C virus in kidney transplant candidates on hemodialysis. *Transplant Proc* 2007; 39: 2125–2127
- 359 Covic A, Maftei ID, Mardare NG et al. Analysis of safety and efficacy of pegylated-interferon alpha-2a in hepatitis C virus positive hemodialysis patients: results from a large, multicenter audit. *J Nephrol* 2006; 19: 794–801
- 360 Kokoglu OF, Ucmak H, Hosoglu S et al. Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 575–580
- 361 Sporea I, Popescu A, Sirli R et al. Pegylated-interferon alpha 2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic haemodialysis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4191–4194
- 362 Liu CH, Liang CC, Lin JW et al. Pegylated interferon alpha-2a versus standard interferon alpha-2a for treatment-naive dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomised study. *Gut* 2008; 57: 525–530
- 363 Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisik F et al. Low-dose peginterferon alpha-2a (40KD) to treat hepatitis C-infected, end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis: final study results. *J Hepatol* 2008; 48: 374A
- 364 Russo MW, Ghalib R, Sigal S et al. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 437–443
- 365 Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O et al. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006; 13: 316–321
- 366 Rendina M, Schena A, Castellaneta NM et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007; 46: 768–774
- 367 van Leusen R, Adang RP, de Vries RA et al. Pegylated interferon alpha-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 721–725
- 368 Polifka JE, Friedman JM. Developmental toxicity of ribavirin/IFalpha combination therapy: is the label more dangerous than the drugs? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 8–12
- 369 Mubarak AA, Kakil IR, Awidi A et al. Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha in 1st trimester: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol* 2002; 69: 115–118
- 370 Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 52: 99–112
- 371 Ferm VH, Willhite C, Kilham L. Teratogenic effects of ribavirin on hamster and rat embryos. *Teratology* 1978; 17: 93–101
- 372 Johnson EM. Developmental toxicity and safety evaluations of ribavirin. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: S85–S87
- 373 Maddrey WC. Safety of combination interferon alpha-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naive patients. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (Suppl 1): 67–75
- 374 Hegenbarth K, Maurer U, Kroisel PM et al. No evidence for mutagenic effects of ribavirin: report of two normal pregnancies. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2286–2287
- 375 Atmar RL, Englund JA, Hammill H. Complications of measles during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 217–226
- 376 Bianca S, Ettore G. Male periconceptional ribavirin-interferon alpha-2b exposure with no adverse fetal effects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 77–78
- 377 Taguchi N, Ito S. Paternal use of ribavirin-interferon alpha 2B combination therapy before conception. *Can Fam Physician* 2005; 51: 1623–1625
- 378 De Santis M, Carducci B, Cavaliere AF et al. Paternal exposure to ribavirin: pregnancy and neonatal outcome. *Antivir Ther* 2003; 8: 73–75
- 379 Neri S, Bruno CM, Abate G et al. Controlled clinical trial to assess the response of recent heroin abusers with chronic hepatitis C virus infection to treatment with interferon alpha-n2b. *Clin Ther* 2002; 24: 1627–1635
- 380 Reimer J, Schulte B, Castells X et al. Guidelines for the treatment of hepatitis C virus infection in injection drug users: status quo in the European Union countries. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl 5): S373–378
- 381 Backmund M, Goelz J, Kaiser S et al. Empfehlungen zur HCV-Therapie bei i. v. Drogengebrauchern. *Suchtmed* 2003; 5: 245–247
- 382 Ono K, Sata M, Murashima S et al. Biological responses to administered interferon in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 1560–1563
- 383 Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1374–1379
- 384 Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 287–294
- 385 Bargiggia S, Thorburn D, Anderloni A et al. Is interferon-alpha therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and inflammatory bowel disease? A case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 209–215
- 386 Salcedo-Mora X, Mate J, Medina J et al. Chronic hepatitis C and Crohn's disease: nosocomial infection treatment with PEG-interferon plus ribavirin. *Digestion* 2006; 73: 210–214
- 387 Tursi A. Rapid onset of ulcerative colitis after treatment with PEG-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1189–1190
- 388 Watanabe T, Inoue M, Harada K et al. A case of exacerbation of ulcerative colitis induced by combination therapy with PEG-interferon alpha-2b and ribavirin. *Gut* 2006; 55: 1682–1683
- 389 Abdelmalek MF, Liu C, Valentine JF. Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon, ribavirin, and infliximab in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1333–1334
- 390 Citro V, Frisfachi R, Tarantino G. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon: a case report. *J Med Case Reports* 2007; 1: 86

- 391 Tahara H, Kojima A, Hirokawa T et al. Systemic sclerosis after interferon alphacon-1 therapy for hepatitis C. *Intern Med* 2007; 46: 473–476
- 392 Adla M, Downey KK, Ahmad J. Hepatic sarcoidosis associated with pegylated interferon alpha therapy for chronic hepatitis C: case report and review of literature. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2810–2812
- 393 Schmidt KN, Ouyang W. Targeting interferon-alpha: a promising approach for systemic lupus erythematosus therapy. *Lupus* 2004; 13: 348–352
- 394 Antonelli A, Ferri C, Fallahi P et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006; 16: 563–572
- 395 Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 1051–1066, x–xi
- 396 Rodriguez-Torres M, Rios-Bedoya CF, Ortiz-Lasanta G et al. Thyroid dysfunction (TD) among chronic hepatitis C patients with mild and severe hepatic fibrosis. *Ann Hepatol* 2008; 7: 72–77
- 397 Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Savvas S et al. Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with the extent of liver fibrosis. *J Viral Hepat* 2006; 13: 303–310
- 398 Hui JM, Sud A, Farrell GC et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression (corrected). *Gastroenterology* 2003; 125: 1695–1704
- 399 Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 50–56
- 400 Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126: 840–848
- 401 Wang CS, Wang ST, Yao WJ et al. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 196–203
- 402 Sjoberg K, Widell A, Verbaan H. Prevalence of hepatitis C in Swedish diabetics is low and comparable to that in health care workers. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 135–138
- 403 Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134: 416–423
- 404 Leandro G, Mangia A, Hui J et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006; 130: 1636–1642
- 405 Lecube A, Hernandez C, Simo R et al. Glucose abnormalities are an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2189–2195
- 406 Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR et al. Predictors of response of US veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2007; 46: 37–47
- 407 Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 80–87
- 408 Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48: 721–727
- 409 Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570–576
- 410 Simo R, Lecube A, Genesca J et al. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* 2006; 29: 2462–2466
- 411 d'Alteroche L, Majzoub S, Lecuyer AI et al. Ophthalmologic side effects during alpha-interferon therapy for viral hepatitis. *J Hepatol* 2006; 44: 56–61
- 412 Hassan M, Hasan S, Giday S et al. Hepatitis C virus in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc* 2003; 95: 939–942
- 413 Inati A, Taher A, Ghorra S et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin in thalassaemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2005; 130: 644–646
- 414 Butensky E, Pakbaz Z, Foote D et al. Treatment of hepatitis C virus infection in thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 290–299
- 415 Pistone G, Bertolini MC, Malaguarnera M et al. Efficacy of interferon-based therapy in the treatment of thalassaemic patients with chronic hepatitis C: a meta-analysis. *BioDrugs* 2000; 14: 137–140
- 416 Forton DM, Thomas HC, Murphy CA et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 433–439
- 417 McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P et al. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 2005; 41: 801–808
- 418 Cozzi A, Zignego AL, Carpendo R et al. Low serum tryptophan levels, reduced macrophage IDO activity and high frequency of psychopathology in HCV patients. *J Viral Hepat* 2006; 13: 402–408
- 419 Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O et al. Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 731–746
- 420 Asnis GM, De La Garza 2nd R, Miller AH et al. Ribavirin may be an important factor in IFN-induced neuropsychiatric effects. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 581, author reply 581–582
- 421 Kraus MR, Schafer A, Schottker K et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2008; 57: 531–536
- 422 Kraus MR, Al-Taie O, Schafer A et al. Serotonin-1A receptor gene HTR1A variation predicts interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007; 132: 1279–1286
- 423 Anton C, Trifan A, Stanciu C et al. Seizures during the treatment with interferon for chronic C hepatitis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2000; 104: 135–137
- 424 Seno H, Inagaki T, Itoga M et al. A case of seizures 1 week after the cessation of interferon-alpha therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53: 417–420
- 425 Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 1711–1719
- 426 Morasco BJ, Rifai MA, Loftis JM et al. A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *J Affect Disord* 2007; 103: 83–90
- 427 Schaefer M, Sarkar R, Spengler U et al. Es-Citalopram for the prevention of PEG-IFN-alpha and ribavirin associated depression in HCV-infected patients without psychiatric risk factors (CIPPAD-study). *Hepatology* 2008; 48: 432A–433A
- 428 Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007; 46: 371–379
- 429 Younossi ZM, Nader FH, Bai C et al. A phase II dose finding study of darbepoetin alpha and filgrastim for the management of anaemia and neutropenia in chronic hepatitis C treatment. *J Viral Hepat* 2008; 15: 370–378
- 430 Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ et al. Epoetin alpha maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1302–1311
- 431 Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER et al. Epoetin alpha improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004; 40: 1450–1458
- 432 Everson GT, Trotter J, Forman L et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. *Hepatology* 2005; 42: 255–262
- 433 Soza A, Everhart JE, Ghany MG et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1273–1279
- 434 Hauschild A, Kahler KC, Schafer M et al. Interdisciplinary management recommendations for toxicity associated with interferon-alpha therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 829–837, 829–838
- 435 Fuhrmann V, Kramer L, Bauer E et al. Severe interstitial pneumonitis secondary to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment of hepatitis C infection. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1966–1970
- 436 Hillier AE, Mand J, Raza A et al. Consensus interferon induced interstitial pneumonitis in a patient with HCV. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 200–202
- 437 Wolf Y, Haddad R, Jossipov J et al. Alpha-interferon induced severe pneumonitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 113–114
- 438 Carrillo-Esper R, Gonzalez-Avila D, Uribe-Rios M et al. Interstitial pneumonitis associated with pegylated interferon alpha-2b therapy for chronic hepatitis C: case report. *Ann Hepatol* 2008; 7: 87–90
- 439 Fattovich G, Giustina G, Degos F et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463–472
- 440 Planas R, Ballesta B, Alvarez MA et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004; 40: 823–830

- 441 *del Olmo JA, Pena A, Serra MA et al.* Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 32: 19–24
- 442 *Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV et al.* Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 815–820
- 443 *Watt KD, Burak KW, Deschenes M et al.* Survival after liver transplantation for hepatitis C is unchanged over two decades in Canada. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 153–154
- 444 *Forman LM, Lewis JD, Berlin JA et al.* The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889–896
- 445 *Wiesner R, Edwards E.* Mayo end-stage liver disease model (MELD) score predicts liver transplant waiting list mortality: Implication for liver allograft policy. *Transplantation* 2001; 71: 461
- 446 *Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al.* Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91–96
- 447 *Freeman RB.* MELD: the holy grail of organ allocation? *J Hepatol* 2005; 42: 16–20
- 448 *Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1001–1007
- 449 *Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699
- 450 *Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394–1403
- 451 *Yao FY, Xiao L, Bass NM et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007; 7: 2587–2596
- 452 *Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S et al.* Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl* 2006; 12: 1761–1769
- 453 *Todo S, Furukawa H.* Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 240: 451–459, discussion 459–461
- 454 *Saab S, Niho H, Comulada S et al.* Mortality predictors in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C cirrhosis. *Liver Int* 2005; 25: 940–945
- 455 *Berenguer M, Ferrell L, Watson J et al.* HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000; 32: 673–684
- 456 *Berenguer M, Prieto M, Palau A et al.* Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver Transpl* 2003; 9: 228–235
- 457 *Berenguer M, Prieto M, Rayon JM et al.* Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 852–858
- 458 *Neff GW, O'Brien CB, Nery J et al.* Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2004; 10: 1497–1503
- 459 *Roayaie S, Schiano TD, Thung SN et al.* Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1428–1436
- 460 *Rosen HR, Prieto M, Casanovas-Taltavull T et al.* Validation and Refinement of Survival Models for Liver Retransplantation. *Hepatology* 2003; 38: 460–469
- 461 *Yoo HY, Maheshwari A, Thuluvath PJ.* Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver Transpl* 2003; 9: 897–904
- 462 *Rosen HR, Martin P.* Hepatitis C infection in patients undergoing liver retransplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1612–1616
- 463 *Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD et al.* Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 434–440
- 464 *Ghabril M, Dickson RC, Machicao VI et al.* Liver retransplantation of patients with hepatitis C infection is associated with acceptable patient and graft survival. *Liver Transpl* 2007; 13: 1717–1727
- 465 *Ghabril M, Dickson R, Wiesner R.* Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. *Am J Transplant* 2008; 8: 404–411
- 466 *Bahra M, Neumann UP, Jacob D et al.* Outcome after liver re-transplantation in patients with recurrent chronic hepatitis C. *Transpl Int* 2007; 20: 771–778
- 467 *McCashland T, Watt K, Lyden E et al.* Retransplantation for hepatitis C: results of a UääS. multicenter retransplant study. *Liver Transpl* 2007; 13: 1246–1253
- 468 *Jain A, Orloff M, Abt P et al.* Survival outcome after hepatic retransplantation for hepatitis C virus-positive and -negative recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 3159–3161
- 469 *Charlton M.* Natural history of hepatitis C and outcomes following liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 585–602
- 470 *Ghobrial RM.* Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8: S38–S43
- 471 *Burton Jr JR, Sonnenberg A, Rosen HR.* Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximizing utility. *Liver Transpl* 2004; 10: S59–S64
- 472 *Burton Jr JR, Rosen HR.* Liver retransplantation for hepatitis C virus recurrence: a survey of liver transplant programs in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 700–704
- 473 *McCashland TM.* Retransplantation for recurrent hepatitis C: positive aspects. *Liver Transpl* 2003; 9: S67–S72
- 474 *Rosen HR.* Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver Transpl* 2000; 6: S41–S46
- 475 *Watt KD, Lyden ER, McCashland TM.* Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver Transpl* 2003; 9: 1019–1024
- 476 *Carmiel-Haggai M, Fiel MI, Gaddipati HC et al.* Recurrent hepatitis C after retransplantation: factors affecting graft and patient outcome. *Liver Transpl* 2005; 11: 1567–1573
- 477 *Rosen HR.* Liver retransplantation for hepatitis C: seeing is believing. *Liver Transpl* 2007; 13: 1217–1218
- 478 *Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G et al.* Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 905–915
- 479 *Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG et al.* Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 2007; 46: 459–465
- 480 *Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F.* Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9: S1–S9
- 481 *Bundesärztekammer.* Bekanntmachungen: Richtlinien zur Organtransplantation gem. §16 TPG. *Dtsch Ärzteblatt* 2007; 104: A3282/B-2858/C-2738
- 482 *Ahmad J, Downey KK, Akoad M et al.* Impact of the MELD score on waiting time and disease severity in liver transplantation in United States veterans. *Liver Transpl* 2007; 13: 1564–1569
- 483 *Crippin JS, McCashland T, Terrault N et al.* A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 350–355
- 484 *Fattovich G, Stroppolini T, Zagni I et al.* Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35–S50
- 485 *Daniele B, Bencivenga A, Megna AS et al.* Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S108–S112
- 486 *Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421–430
- 487 *Ballardini G, De Raffe E, Groff P et al.* Timing of reinfection and mechanisms of hepatocellular damage in transplanted hepatitis C virus-reinfected liver. *Liver Transpl* 2002; 8: 10–20
- 488 *Greenson JK, Svoboda-Newman SM, Merion RM et al.* Histologic progression of recurrent hepatitis C in liver transplant allografts. *The American journal of surgical pathology* 1996; 20: 731–738
- 489 *Guido M, Fagioli S, Tessari G et al.* Histology predicts cirrhotic evolution of post transplant hepatitis C. *Gut* 2002; 50: 697–700
- 490 *Baiocchi L, Tisone G, Palmieri G et al.* Hepatic steatosis: a specific sign of hepatitis C reinfection after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 441–447
- 491 *Pelletier SJ, Iezzoni JC, Crabtree TD et al.* Prediction of liver allograft fibrosis after transplantation for hepatitis C virus: persistent elevation of serum transaminase levels versus necroinflammatory activity. *Liver Transpl* 2000; 6: 44–53
- 492 *Samuel D, Fornis X, Berenguer M et al.* Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12–14, 2006). *J Hepatol* 2006; 45: 127–143

- 493 *Taga SA, Washington MK, Terrault N et al.* Cholestatic hepatitis C in liver allografts. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 304–310
- 494 *Dixon LR, Crawford JM.* Early histologic changes in fibrosing cholestatic hepatitis C. *Liver Transpl* 2007; 13: 219–226
- 495 *Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG et al.* Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 13: 150–157
- 496 *Terrault NA, Berenguer M.* Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1192–1204
- 497 *Gish RG, Afdhal NH, Dieterich DT et al.* Management of hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 311–318
- 498 *Wright TL, Donegan E, Hsu HH et al.* Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1992; 103: 317–322
- 499 *Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A et al.* Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 680–687
- 500 *McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D et al.* Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 615–633
- 501 *Berenguer M.* Recurrent hepatitis C: worse outcomes established, interventions still inadequate. *Liver Transpl* 2007; 13: 641–643
- 502 *Belli LS, Burroughs AK, Burra P et al.* Liver transplantation for HCV cirrhosis: improved survival in recent years and increased severity of recurrent disease in female recipients: results of a long term retrospective study. *Liver Transpl* 2007; 13: 733–740
- 503 *Berenguer M, Crippin J, Gish R et al.* A model to predict severe HCV-related disease following liver transplantation. *Hepatology* 2003; 38: 34–41
- 504 *Jacob S, Cicinnati VR, Hilgard P et al.* Predictors of graft and patient survival in hepatitis C virus (HCV) recipients: model to predict HCV cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 56–63
- 505 *Condrón SL, Heneghan MA, Patel K et al.* Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation* 2005; 80: 145–148
- 506 *Wali M, Harrison RF, Gow PJ et al.* Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 248–252
- 507 *Di Martino V, Saurini F, Samuel D et al.* Long-term longitudinal study of intrahepatic hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26: 1343–1350
- 508 *Berenguer M, Aguilera V, Prieto M et al.* Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 762–767
- 509 *Martin P, Busuttill RW, Goldstein RM et al.* Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. *Liver Transpl* 2004; 10: 1258–1262
- 510 *Wiesner RH.* A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation: a report of the United States FK506 Study Group. *Transplantation* 1998; 66: 493–499
- 511 *Zervos XA, Weppler D, Fragulidis GP et al.* Comparison of tacrolimus with microemulsion cyclosporine as primary immunosuppression in hepatitis C patients after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 1044–1046
- 512 *Nakagawa M, Sakamoto N, Tanabe Y et al.* Suppression of hepatitis C virus replication by cyclosporin a is mediated by blockade of cyclophilins. *Gastroenterology* 2005; 129: 1031–1041
- 513 *Fernandes F, Poole DS, Hoover S et al.* Sensitivity of hepatitis C virus to cyclosporine A depends on nonstructural proteins NS5A and NS5B. *Hepatology* 2007; 46: 1026–1033
- 514 *Hilgard P, Kahraman A, Lehmann N et al.* Cyclosporine versus tacrolimus in patients with HCV infection after liver transplantation: effects on virus replication and recurrent hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 697–702
- 515 *Zekry A, Gleeson M, Guney S et al.* A prospective cross-over study comparing the effect of mycophenolate versus azathioprine on allograft function and viral load in liver transplant recipients with recurrent chronic HCV infection. *Liver Transpl* 2004; 10: 52–57
- 516 *Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ et al.* Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl* 2005; 11: 750–759
- 517 *Firpi RJ, Nelson DR, Davis GL.* Lack of antiviral effect of a short course of mycophenolate mofetil in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Transpl* 2003; 9: 57–61
- 518 *Samonakis DN, Cholongitas E, Triantos CK et al.* Sustained, spontaneous disappearance of serum HCV-RNA under immunosuppression after liver transplantation for HCV cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 43: 1091–1093
- 519 *Schacherer D, Zeitoun M, Buttner R et al.* Sirolimus-induced drug fever and ciclosporin-induced leukoencephalopathy with seizures in one liver transplant recipient. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6090–6093
- 520 *Nelson DR, Soldevila-Pico C, Reed A et al.* Anti-interleukin-2 receptor therapy in combination with mycophenolate mofetil is associated with more severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7: 1064–1070
- 521 *Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I et al.* Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002; 8: 123–131
- 522 *Neuhauser P, Clavien PA, Kittur D et al.* Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 2002; 8: 132–142
- 523 *Charlton M, Seaberg E.* Impact of immunosuppression and acute rejection on recurrence of hepatitis C: results of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: S107–S114
- 524 *Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E et al.* Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21: 30–34
- 525 *Berenguer M, Prieto M, Cordoba J et al.* Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection. *J Hepatol* 1998; 28: 756–763
- 526 *Rosen HR, Shackleton CR, Higa L et al.* Use of OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1453–1457
- 527 *Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H et al.* Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. *Transplantation* 2007; 84: 829–835
- 528 *Segev DL, Sozio SM, Shin EJ et al.* Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008; 14: 512–525
- 529 *Vivarelli M, Burra P, La Barba G et al.* Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: A prospective study. *J Hepatol* 2007; 47: 793–798
- 530 *Brillanti S, Vivarelli M, De Ruvo N et al.* Slowly tapering off steroids protects the graft against hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 884–888
- 531 *Berenguer M, Aguilera V, Prieto M et al.* Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol* 2006; 44: 717–722
- 532 *Shergill AK, Khalili M, Straley S et al.* Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 118–124
- 533 *Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y et al.* Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1308–1311
- 534 *Sheiner PA, Boros P, Klion FM et al.* The efficacy of prophylactic interferon alpha-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 28: 831–838
- 535 *Singh N, Gayowski T, Wannstedt CF et al.* Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients: a prospective, randomized, controlled trial. *Transplantation* 1998; 65: 82–86
- 536 *Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P et al.* Peginterferon alpha-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005; 41: 289–298
- 537 *Berenguer M, Palau A, Aguilera V et al.* Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 679–687

- 538 *Abdelmalek MF, Firpi RJ, Soldevila-Pico C et al.* Sustained viral response to interferon and ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2004; 10: 199–207
- 539 *Giostra E, Kullak-Ublick GA, Keller W et al.* Ribavirin/interferon-alpha sequential treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int* 2004; 17: 169–176
- 540 *Bizollon T, Ahmed SN, Radenne S et al.* Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut* 2003; 52: 283–287
- 541 *Castells L, Vargas V, Allende H et al.* Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 43: 53–59
- 542 *Toniutto P, Fabris C, Fumo E et al.* Pegylated versus standard interferon-alpha in antiviral regimens for post-transplant recurrent hepatitis C: Comparison of tolerability and efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 577–582
- 543 *Neff GW, Montalbano M, O'Brien CB et al.* Treatment of established recurrent hepatitis C in liver-transplant recipients with pegylated interferon-alpha-2b and ribavirin therapy. *Transplantation* 2004; 78: 1303–1307
- 544 *Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P et al.* Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alpha-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004; 40: 669–674
- 545 *Samuel D, Bizollon T, Feray C et al.* Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124: 642–650
- 546 *Berenguer M, Palau A, Fernandez A et al.* Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2006; 12: 1067–1076
- 547 *Cicinnati VR, Jacob S, Klein CG et al.* Ribavirin with either standard or pegylated interferon to treat recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 291–303
- 548 *Gane EJ, Lo SK, Riordan SM et al.* A randomized study comparing ribavirin and interferon alpha monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27: 1403–1407
- 549 *Kizilisik TA, al-Sebayel M, Hammad A et al.* Hepatitis C recurrence in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1997; 29: 2875–2877
- 550 *Ghalib R, Pandula R, Kadhim T et al.* Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation with alpha-2b interferon plus ribavirin. *Hepatology* 2000; 32: 291A
- 551 *Stanca CM, Fiel MI, Kontorinis N et al.* Chronic ductopenic rejection in patients with recurrent hepatitis C virus treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *Transplantation* 2007; 84: 180–186
- 552 *Tugwell BD, Patel PR, Williams IT et al.* Transmission of hepatitis C virus to several organ and tissue recipients from an antibody-negative donor. *Ann Intern Med* 2005; 143: 648–654
- 553 *File E, Mehra M, Nair S et al.* Allograft transmission of hepatitis C virus infection from infected donors in cardiac transplantation. *Transplantation* 2003; 76: 1096–1100
- 554 *Watanabe T, Koyama I, Shinozuka N et al.* A case of renal transplantation received from a living donor with second-generation anti-hepatitis C virus antibody positive into an anti-hepatitis C virus antibody negative recipient. *Transplant Proc* 2000; 32: 1593–1594
- 555 *Ricchiuti A, Brunati A, Mirabella S et al.* Use of hepatitis C virus-positive grafts in liver transplantation: a single-centre experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 2569–2570
- 556 *Vargas HE, Laskus T, Wang LF et al.* Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients who received hepatitis C virus-infected grafts. *Gastroenterology* 1999; 117: 149–153
- 557 *Velidedeoglu E, Desai NM, Campos L et al.* The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 2002; 73: 582–587
- 558 *Saab S, Chang AJ, Comulada S et al.* Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 1053–1061
- 559 *Kasprzyk T, Kwiatkowski A, Wszola M et al.* Long-term results of kidney transplantation from HCV-positive donors. *Transplant Proc* 2007; 39: 2701–2703
- 560 *Khapra AP, Agarwal K, Fiel MI et al.* Impact of donor age on survival and fibrosis progression in patients with hepatitis C undergoing liver transplantation using HCV+ allografts. *Liver Transpl* 2006; 12: 1496–1503
- 561 *Marroquin CE, Marino G, Kuo PC et al.* Transplantation of hepatitis C-positive livers in hepatitis C-positive patients is equivalent to transplanting hepatitis C-negative livers. *Liver Transpl* 2001; 7: 762–768
- 562 *Mandal AK, Kraus ES, Samaniego M et al.* Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplant* 2000; 14: 391–396
- 563 *Woodside KJ, Ishihara K, Theisen JE et al.* Use of kidneys from hepatitis C seropositive donors shortens waitlist time but does not alter one-yr outcome. *Clin Transplant* 2003; 17: 433–437
- 564 *Veroux P, Veroux M, Puliatti C et al.* Kidney transplantation from hepatitis C virus-positive donors into hepatitis C virus-positive recipients: a safe way to expand the donor pool? *Transplant Proc* 2005; 37: 2571–2573
- 565 *Ridruejo E, Cusumano A, Diaz C et al.* Hepatitis C virus infection and outcome of renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 3127–3130
- 566 *Gasink LB, Blumberg EA, Localio AR et al.* Hepatitis C virus seropositivity in organ donors and survival in heart transplant recipients. *JAMA* 2006; 296: 1843–1850
- 567 *Wang SS, Chou NK, Ko WJ et al.* Heart transplantation using donors positive for hepatitis. *Transplant Proc* 2004; 36: 2371–2373
- 568 *Firpi RJ, Nelson DR.* Viral hepatitis: manifestations and management strategy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 375–380
- 569 *Zekri AR, Mohamed WS, Samra MA et al.* Risk factors for cytomegalovirus, hepatitis B and C virus reactivation after bone marrow transplantation. *Transpl Immunol* 2004; 13: 305–311
- 570 *Peffault de Latour R, Levy V, Asselah T et al.* Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood* 2004; 103: 1618–1624
- 571 *Ivantes CA, Amarante H, Ioshii SO et al.* Hepatitis C virus in long-term bone marrow transplant survivors. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1181–1185
- 572 *Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J et al.* A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001; 234: 384–393, discussion 393–384
- 573 *Gudmundsson GS, Malinowska K, Robinson JA et al.* Five-year follow-up of hepatitis C-naive heart transplant recipients who received hepatitis C-positive donor hearts. *Transplant Proc* 2003; 35: 1536–1538
- 574 *Testa G, Goldstein RM, Netto G et al.* Long-term outcome of patients transplanted with livers from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 1998; 65: 925–929
- 575 *Weclawiack H, Kamar N, Mehrenberger M et al.* Alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C may induce acute allograft rejection in kidney transplant patients with failed allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1043–1047
- 576 *Peffault de Latour R, Asselah T, Levy V et al.* Treatment of chronic hepatitis C virus in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 709–713
- 577 *Schmitz V, Kiessling A, Bahra M et al.* Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of hepatitis C recurrence following combined liver and kidney transplantation. *Ann Transplant* 2007; 12: 22–27
- 578 *Terrault NA, Adey DB.* The kidney transplant recipient with hepatitis C infection: pre- and posttransplantation treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 563–575
- 579 *Luciani G, Bossola M, Muscaritoli M et al.* Sustained response with negative serum HCV-mRNA and disappearance of antibodies after interferon-alpha therapy in a kidney transplant recipient with chronic active viral hepatitis C. *J Nephrol* 2003; 16: 417–420
- 580 *Shu KH, Lan JL, Wu MJ et al.* Ultralow-dose alpha-interferon plus ribavirin for the treatment of active hepatitis C in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77: 1894–1896
- 581 *Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S et al.* Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003; 3: 74–78
- 582 *Fagiuoli S, Pevere S, Minniti F et al.* Natural leukocyte interferon alpha for the treatment of chronic viral hepatitis in heart transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75: 982–986
- 583 *Chu CM, Yeh CT, Liaw YF.* Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45: 613–617

- 584 Liaw YF, Chen YC, Sheen IS *et al.* Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 1024–1029
- 585 Sagnelli E, Pasquale G, Coppola N *et al.* Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology. *Infection* 2004; 32: 144–148
- 586 Zarski JP, Bohn B, Bastie A *et al.* Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998; 28: 27–33
- 587 Chen YC, Sheen IS, Chu CM *et al.* Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1084–1089
- 588 Ilan Y, Ashur Y, Tur-Kaspa R *et al.* Chronic hepatitis C virus infection with exposure to hepatitis B virus. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 259–263
- 589 Benvegnu L, Fattovich G, Noventa F *et al.* Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994; 74: 2442–2448
- 590 Yao FY. Should surveillance for hepatocellular carcinoma be increased in patients with cirrhosis and small liver nodules? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 544–545
- 591 Raffa G, Maimone S, Cargnel A *et al.* Analysis of occult hepatitis B virus infection in liver tissue of HIV patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 2007; 21: 2171–2175
- 592 Rodriguez-Torres M, Gonzalez-Garcia J, Brau N *et al.* Occult hepatitis B virus infection in the setting of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection: clinically relevant or a diagnostic problem? *J Med Virol* 2007; 79: 694–700
- 593 Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G *et al.* Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 22–26
- 594 De Maria N, Colantoni A, Friedlander L *et al.* The impact of previous HBV infection on the course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3529–3536
- 595 Hui CK, Lau E, Wu H *et al.* Fibrosis progression in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B co-infection. *J Clin Virol* 2006; 35: 185–192
- 596 Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G *et al.* Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 102–110
- 597 Miura Y, Shibuya A, Adachi S *et al.* Occult hepatitis B virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C in whom viral eradication fails. *Hepatol Res* 2008; 38: 546–556
- 598 Hasegawa I, Orito E, Tanaka Y *et al.* Impact of occult hepatitis B virus infection on efficacy and prognosis of interferon-alpha therapy for patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2005; 25: 247–253
- 599 Mrani S, Chemin I, Menouar K *et al.* Occult HBV infection may represent a major risk factor of non-response to antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007; 79: 1075–1081
- 600 Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM *et al.* Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 602–610
- 601 Rockstroh JK, Spengler U, Sudhop T *et al.* Immunosuppression may lead to progression of hepatitis C virus-associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2563–2568
- 602 Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L *et al.* Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1–5
- 603 Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F *et al.* Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 949–953
- 604 Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL *et al.* Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997; 350: 1425–1431
- 605 Poynard T, Mathurin P, Lai CL *et al.* A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38: 257–265
- 606 Diaz-Sanchez A, Matilla A, Nunez O *et al.* HIV-infected patients with hepatocellular carcinoma have worse survival prognosis than uninfected patients adjusted by BCLC stage. *Hepatology* 2007; 46: 401A
- 607 Greub G, Ledergerber B, Battegay M *et al.* Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000; 356: 1800–1805
- 608 Rockstroh J, Konopnicki D, Soriano V *et al.* Hepatitis B and hepatitis C in the EuroSIDA cohort: prevalence and effect on mortality, AIDS, progression and response to HAART. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection San Francisco, 2004: 799
- 609 Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH *et al.* Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288: 199–206
- 610 Kaufmann GR, Perrin L, Pantaleo G *et al.* CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2187–2195
- 611 Zylberberg H, Pialoux G, Carnot F *et al.* Rapidly evolving hepatitis C virus-related cirrhosis in a human immunodeficiency virus-infected patient receiving triple antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1255–1258
- 612 Perez-Olmeda M, Garcia-Samaniego J, Soriano V. Hepatitis C viraemia in HIV-HCV co-infected patients having immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 212
- 613 Chung RT, Evans SR, Yang Y *et al.* Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. *AIDS* 2002; 16: 1915–1923
- 614 Fialaire P, Payan C, Vitour D *et al.* Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1999; 180: 574–575
- 615 Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M *et al.* Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34: 283–287
- 616 Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M *et al.* Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007; 46: 622–630
- 617 Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G *et al.* Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708–1713
- 618 Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M *et al.* Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 128–133
- 619 Saves M, Vandentorren S, Daucourt V *et al.* Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996–1998. Groupe d'Epidemiologie Clinique de Sida en Aquitaine (GECSA). *AIDS* 1999; 13: F115–F121
- 620 den Brinker M, Wit FW, van Wertheim-Dillen PM *et al.* Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2895–2902
- 621 Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA *et al.* Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1261–1268
- 622 Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE *et al.* Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74–80
- 623 Dieterich DT, Robinson PA, Love J *et al.* Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl 2): S80–S89
- 624 Sulkowski M, Mehta S, Moore R. Population prevalence of hepatic steatosis among antiretroviral experienced HCV/HIV-coinfecting adults with and without stavudine exposure. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2004; February 8–11: Abstract 72
- 625 Montessori V, Harris M, Montaner JS. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 167–172
- 626 Ghosn J, Pierre-Francois S, Thibault V *et al.* Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* 2004; 5: 303–306
- 627 Coutinho R, Thijs van de Laar R. Rise in HCV incidence in HIV-infected men who have sex with men in Amsterdam: sexual transmission of difficult-to-treat HCV genotypes 1 and 4. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2006; Denver: abstract 87
- 628 Luetkemeyer A, Hare CB, Stansell J *et al.* Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 31–36

- 629 Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 2006; 13: 34–41
- 630 Thomas DL, Astemborski J, Rai RM *et al.* The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450–456
- 631 Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA *et al.* Efficacy of early treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV-infected patients. *AIDS* 2006; 20: 1157–1161
- 632 Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR *et al.* Peginterferon alpha-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006; 130: 632–638
- 633 Vogel M, Bieniek B, Jessen H *et al.* Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat* 2005; 12: 207–211
- 634 Vogel M, Baumgarten A, Klausen G *et al.* Pegylated interferon in the treatment of acute HCV infection in HIV+ individuals: interim analysis of a large German multicenter study. 2nd International Workshop on HIV and Viral Hepatitis Co-Infection 2006; Amsterdam: abstract 25
- 635 Gilleece YC, Browne RE, Asboe D *et al.* Transmission of hepatitis C virus among HIV-positive homosexual men and response to a 24-week course of pegylated interferon and ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 41–46
- 636 Vogel M, Baumgarten A, Klausen G *et al.* Predictive factors in the treatment of acute HCV-infection in HIV positive individuals: interim analysis of a large German multicenter study. 10th European AIDS Conference Dublin 2005
- 637 Vogel M, Nattermann J, Baumgarten A *et al.* Pegylated interferon-alpha for the treatment of sexually transmitted acute hepatitis C in HIV-infected individuals. *Antivir Ther* 2006; 11: 1097–1101
- 638 Chuang WL, Dai CY, Chang WY *et al.* Viral interaction and responses in chronic hepatitis C and B coinfecting patients with interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *Antivir Ther* 2005; 10: 125–133
- 639 Fukuda R, Ishimura N, Kushiya Y *et al.* Effectiveness of interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C is associated with the amount of interferon-alpha receptor mRNA in the liver. *J Hepatol* 1997; 26: 455–461
- 640 Weltman MD, Brotodihardjo A, Crewe EB *et al.* Coinfection with hepatitis B and C or B, C and delta viruses results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon-alpha treatment. *J Viral Hepat* 1995; 2: 39–45
- 641 Zignego AL, Fontana R, Puliti S *et al.* Impaired response to alpha interferon in patients with an inapparent hepatitis B and hepatitis C virus coinfection. *Arch Virol* 1997; 142: 535–544
- 642 Villa E, Grotola A, Buttafoco P *et al.* High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospective randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2973–2977
- 643 Potthoff A, Wedemeyer H, Boecker WO *et al.* The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008; 49: 688–694
- 644 Jardi R, Rodriguez F, Buti M *et al.* Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001; 34: 404–410
- 645 Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS *et al.* Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 354–359
- 646 Mathurin P, Thibault V, Kadidja K *et al.* Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections. *J Viral Hepat* 2000; 7: 15–22
- 647 Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G *et al.* Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 1993; 105: 1529–1533
- 648 Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C *et al.* Virologic and clinical expressions of reciprocal inhibitory effect of hepatitis B, C, and delta viruses in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2000; 32: 1106–1110
- 649 Landau A, Batisse D, Piketty C *et al.* Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001; 15: 2149–2155
- 650 Sauleda S, Juarez A, Esteban JJ *et al.* Interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology* 2001; 34: 1035–1040
- 651 Bochet M, De Torres M, Valentin M. Efficacy and tolerance of interferon-alpha plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 2001: 574
- 652 Nasti G, Di Gennaro G, Tavio M *et al.* Chronic hepatitis C in HIV infection: feasibility and sustained efficacy of therapy with interferon alpha-2b and tribavirin. *AIDS* 2001; 15: 1783–1787
- 653 Perez-Olmeda M, Nunez M, Romero M *et al.* Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17: 1023–1028
- 654 Voigt E, Schulz C, Mauss S *et al.* Factors related to outcome of treatment with pegylated interferon-alpha 2a (PEG-INF)+ ribavirin (RBV) in HCV/HIV-coinfected patients. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, 2003: 976
- 655 Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK *et al.* Peginterferon Alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438–450
- 656 Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S *et al.* Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839–2848
- 657 Chung RT, Andersen J, Volberding P *et al.* Peginterferon Alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451–459
- 658 Moreno L, Quereda C, Moreno A *et al.* Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 67–73
- 659 Laguno M, Murillas J, Blanco JL *et al.* Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27–F36
- 660 Nunez M, Miralles C, Berdun MA *et al.* Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 972–982
- 661 Puoti M, Zanini B, de Luca A *et al.* Results of randomized controlled trial on the impact of prolonged combination anti-HCV treatment on relapse rate in HIV/HCV-coinfected patients: the ROMANCE trial Program and abstracts of the 3rd International Workshop on HIV and Hepatitis Coinfection. Paris: France, 7.–9.6.2007; Abstract 1
- 662 Mauss S, Valenti W, DePamphilis J *et al.* Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS* 2004; 18: F21–F25
- 663 Patton HM, Patel K, Behling C *et al.* The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 40: 484–490
- 664 Castera L, Chouteau P, Hezode C *et al.* Hepatitis C virus-induced hepatocellular steatosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 711–715
- 665 Kaserer K, Fiedler R, Steindl P *et al.* Liver biopsy is a useful predictor of response to interferon therapy in chronic hepatitis C. *Histopathology* 1998; 32: 454–461
- 666 Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M *et al.* Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2005; 19: 585–592
- 667 Uberti-Foppa C, De Bona A, Morsica G *et al.* Pretreatment of chronic active hepatitis C in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus reduces the hepatotoxicity associated with subsequent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 146–152
- 668 Gisolf EH, Dreezen C, Danner SA *et al.* Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. Prometheus Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1234–1239
- 669 Ormseth EJ, Holtzmueller KC, Goodman ZD *et al.* Hepatic decompensation associated with lamivudine: a case report and review of lamivudine-induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1619–1622
- 670 ter Hofstede HJ, de Marie S, Foudraine NA *et al.* Clinical features and risk factors of lactic acidosis following long-term antiretroviral therapy: 4 fatal cases. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 611–616
- 671 Lai KK, Gang DL, Zawacki JK *et al.* Fulminant hepatic failure associated with 2',3'-dideoxyinosine (ddi). *Ann Intern Med* 1991; 115: 283–284
- 672 Lapeillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357: 280–281

- 673 *Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S et al.* Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001; 357: 1803–1804
- 674 *Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA et al.* Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alpha-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 36–49
- 675 *Brau N, Rodriguez-Torres M, Prokupek D et al.* Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon alpha-2b+ full-course vs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology* 2004; 39: 989–998
- 676 *Sulkowski MS, Dieterich DT, Bini EJ et al.* Epoetin alpha once weekly improves anemia in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 504–506
- 677 *Bani-Sadr F, Denoed L, Morand P et al.* Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 123–125
- 678 *John M, Flexman J, French MA.* Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998; 12: 2289–2293
- 679 *Torti C, Lapadula G, Casari S et al.* Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 58
- 680 *Rutschmann OT, Negro F, Hirschel B et al.* Impact of treatment with human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfecting with HIV. *J Infect Dis* 1998; 177: 783–785
- 681 *Nunez M, Rios P, Martin-Carbonero L et al.* Role of hepatitis C virus genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 65–68
- 682 *Zylberberg H, Chaix ML, Rabian C et al.* Tritherapy for human immunodeficiency virus infection does not modify replication of hepatitis C virus in coinfecting subjects. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1104–1106
- 683 *Martin-Carbonero L, Nunez M, Rios P et al.* Liver injury after beginning antiretroviral therapy in HIV/hepatitis C virus co-infected patients is not related to immune reconstitution. *AIDS* 2002; 16: 1423–1425
- 684 *Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C et al.* Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation* 2001; 72: 1684–1688
- 685 *Neff GW, Bonham A, Tzakis AG et al.* Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003; 9: 239–247
- 686 *Ragni MV, Belle SH, Im K et al.* Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1412–1420
- 687 *Samuel D, Duclos Vallee JC, Teicher E et al.* Liver transplantation in patients with HIV infection. *J Hepatol* 2003; 39: 3–6
- 688 *Duclos-Vallee JC, Vittecoq D, Teicher E et al.* Hepatitis C virus viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42: 341–349
- 689 *Norris S, Taylor C, Muiresan P et al.* Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: the impact of HCV and HBV infection. *Liver Transpl* 2004; 10: 1271–1278
- 690 *Radecke K, Fruhauf NR, Miller M et al.* Outcome after orthotopic liver transplantation in five HIV-infected patients with virus hepatitis-induced cirrhosis. *Liver Int* 2005; 25: 101–108
- 691 *Vogel M, Voigt E, Schafer N et al.* Orthotopic liver transplantation in human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients: outcome of 7 patients from the Bonn cohort. *Liver Transpl* 2005; 11: 1515–1521
- 692 *Moreno S, Fortun J, Quereda C et al.* Liver transplantation in HIV-infected recipients. *Liver Transpl* 2005; 11: 76–81
- 693 *Castells L, Escartin A, Bilbao I et al.* Liver transplantation in HIV-HCV coinfecting patients: a case-control study. *Transplantation* 2007; 83: 354–358
- 694 *Schreibman I, Gaynor JJ, Jayaweera D et al.* Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation* 2007; 84: 697–705
- 695 *de Vera ME, Dvorchik I, Tom K et al.* Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. *Am J Transplant* 2006; 6: 2983–2993
- 696 *Duclos-Vallee JC, Feray C, Sebah M et al.* Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008; 47: 407–417
- 697 *Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F et al.* HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779–789
- 698 *Ragni MV, Egtesad B, Schlesinger KW et al.* Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2005; 11: 1425–1430
- 699 *Stock PG.* Rapid deterioration of HIV co-infected patients waiting for liver transplantation is not predicted by MELD. *Liver Transpl* 2005; 11: 1315–1317
- 700 *Vogel M, Voigt E, Michaelis HC et al.* Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004; 10: 939–944
- 701 *Di Martino V, Rufat P, Boyer N et al.* The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001; 34: 1193–1199
- 702 *Watashi K, Hijikata M, Hosaka M et al.* Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003; 38: 1282–1288
- 703 *Watashi K, Ishii N, Hijikata M et al.* Cyclophilin B is a functional regulator of hepatitis C virus RNA polymerase. *Mol Cell* 2005; 19: 111–122
- 704 *Berenguer M, Royuela A, Zamora J.* Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007; 13: 21–29
- 705 *Bhagat V, Foont JA, Schiff ER et al.* Spontaneous clearance of hepatitis C virus after liver transplantation in two patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Liver Transpl* 2008; 14: 92–95
- 706 *Wojcik K, Vogel M, Voigt E et al.* Antiviral therapy for hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients: outcome in the Bonn cohort. *AIDS* 2007; 21: 1363–1365
- 707 *Castells L, Esteban JI, Bilbao I et al.* Early antiviral treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2006; 11: 1061–1070
- 708 *Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand Juli 2007.* *Epidemiologisches Bulletin* 2007; 50: 267–286
- 709 *Laurence JC.* Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 10A): 75S–83S
- 710 *Collier AC, Corey L, Murphy VL et al.* Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1988; 109: 101–105
- 711 *Keet IP, van Doornum G, Safary A et al.* Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *AIDS* 1992; 6: 509–510
- 712 *Rey D, Krantz V, Partisani M et al.* Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. *Effects on HIV-1 viral load.* *Vaccine* 2000; 18: 1161–1165
- 713 *Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG et al.* Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1045–1048
- 714 *Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N et al.* Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005; 23: 2902–2908
- 715 *Cornejo P, Volkow P, Escobedo K et al.* Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Res Ther* 2006; 3: 9
- 716 *Altfeld M, Rockstroh JK, Addo M et al.* Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol* 1998; 29: 306–309
- 717 *Sjogren MH.* Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 10A: 34S–39S
- 718 *Gerner P, Wirth S, Wintermeyer P et al.* Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital. *J Infect* 2006; 52: 305–308
- 719 *Schreiber E, Höhne M.* Hepatitis C – Epidemiologie und Prävention. *Bundesgesundheitsbl* 2001; 44: 7
- 720 *Bortolotti F, Iorio R, Resti M et al.* Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *J Hepatol* 2007; 46: 783–790

- 721 England K, Thorne C, Newell ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 83–90
- 722 Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J et al. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006; 91: 781–785
- 723 Polywka S, Schroter M, Feucht HH et al. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1327–1329
- 724 Bortolotti F, Guido M, Zanca L et al. Long-term outcome of hepatitis C in children. *Hepatology* 2004; 39: 1455, author reply 1455–1456
- 725 Broide E, Kimchi NA, Scapa E. Chronic hepatitis C infection in children. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52: 187–193
- 726 Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008; 47: 836–843
- 727 Rerksuppaphol S, Hardikar W, Dore GJ. Long-term outcome of vertically acquired and post-transfusion hepatitis C infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1357–1362
- 728 Barshes NR, Udell IW, Lee TC et al. The natural history of hepatitis C virus in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1119–1123
- 729 Bortolotti F, Iorio R, Nebbia G et al. Interferon treatment in children with chronic hepatitis C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 336–341
- 730 Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH et al. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 209–216
- 731 Iorio R, Giannattasio A, Sepe A et al. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1431–1437
- 732 Zuccotti GV, Torcoletti M, Salvini F et al. Infants vertically infected with hepatitis C: a long term longitudinal follow-up. *Pediatr Med Chir* 2004; 26: 50–52
- 733 Slowik MK, Jhaveri R. Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 296–305
- 734 Wirth S, Ribes-Koninckx C, Bortolotti F et al. Children with HIV infection show high sustained virological response rates on PegInterferon alpha-2b plus Ribavirin treatment. *Hepatology* 2008; 48: 392A–393A
- 735 Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 1013–1018
- 736 Kelly D, Haber B, Gonzalez-Peralta RP et al. Sustained virologic response to interferon alpha-2b plus ribavirin predicts long-term clearance of HCV in pediatric patients at 5-year follow-up. *J Hepatol* 2008; 5298: 800
- 737 Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF et al. PegInterferon with or without Ribavirin for chronic hepatitis C in children and adolescents: final results of the Peds-C trial. *Hepatology* 2008; 48: 418A
- 738 Figlerowicz M, Sluzewski W, Kowala-Piaskowska A et al. Interferon alpha and ribavirin in the treatment of children with chronic hepatitis C. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 265–267
- 739 Gonzalez-Peralta RP, Kelly DA, Haber B et al. Interferon alpha-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005; 42: 1010–1018
- 740 Kowala-Piaskowska A, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I et al. Effects of treatment with pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *Przegl Epidemiol* 2005; 59: 491–498
- 741 Sluzewski W, Mozer-Lisewska I, Figlerowicz M et al. Current trends and first clinical studies of therapy for chronic hepatitis C in children using pegylated interferon alpha and ribavirin. *Przegl Epidemiol* 2005; 59: 595–599
- 742 Wozniakowska-Gesicka T, Kups J, Wisniewska-Ligier M. Sustained virological response in children with chronic hepatitis C treated with interferon alpha and ribavirin. *Przegl Lek* 2005; 62: 1405–1408
- 743 Jara P, Hierro L, de la Vega A et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 142–148
- 744 Gehring S, Kullmer U, Koepplmann S et al. Prevalence of autoantibodies and the risk of autoimmune thyroid disease in children with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5787–5792
- 745 Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Figlerowicz M et al. Adverse effects during the treatment with pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1095–1103
- 746 Urganci N, Gulec S, Dogan S et al. Interferon and ribavirin treatment results of patients with HBV-HCV co-infection cured of childhood malignancies. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 453–457
- 747 Polywka S, Pembrey L, Tovo PA et al. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol* 2006; 78: 305–310
- 748 England K, Pembrey L, Tovo PA et al. Excluding hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. *Acta Paediatr* 2005; 94: 444–450
- 749 Bortolotti F, Verucchi G, Camma C et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 1900–1907
- 750 Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006; 55: 1350–1359
- 751 Conte D, Fraquelli M, Prati D et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31: 751–755
- 752 Gervais A, Bacq Y, Bernuau J et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32: 293–299
- 753 Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356: 904–907
- 754 Okamoto M, Nagata I, Murakami J et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000; 182: 1511–1514
- 755 Polywka S, Feucht H, Zollner B et al. Hepatitis C virus infection in pregnancy and the risk of mother-to-child transmission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 121–124
- 756 Marine-Barjoan E, Berrebi A, Giordanengo V et al. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS* 2007; 21: 1811–1815
- 757 Hayashida A, Inaba N, Oshima K et al. Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our two prospective studies. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33: 417–422
- 758 Mast EE, Hwang LY, Seto DS et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005; 192: 1880–1889
- 759 Steininger C, Kundi M, Jatzko G et al. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis* 2003; 187: 345–351
- 760 Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 727–734
- 761 Ohto H, Terazawa S, Sasaki N et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 744–750
- 762 Ceci O, Margiotta M, Marella F et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 570–575
- 763 Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldo F et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol* 2002; 67: 137–142
- 764 EPHN, Network EPHCV. A significant sex- but not elective caesarean section-effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005; 192: 1872–1879
- 765 Tovo PA, Palomba E, Ferraris G et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1121–1124
- 766 Zanetti AR, Tanzi E, Romano L et al. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology* 1998; 41: 208–212
- 767 Boxall E, Baumann K, Price N et al. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. *J Clin Virol* 2007; 38: 91–95
- 768 EPHN, Network EPHCV. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 371–377

- 769 Inui A, Fujisawa T, Sogo T *et al.* Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 617–619
- 770 Barlow KM, Mok JY. Dizygotic twins discordant for HIV and hepatitis C virus. *Arch Dis Child* 1993; 68: 507
- 771 Bhola K, McGuire W. Does avoidance of breast feeding reduce mother-to-infant transmission of hepatitis C virus infection? *Arch Dis Child* 2007; 92: 365–366
- 772 Polywka S, Feucht H, Laufs R. Die chronische Hepatitis C der Mutter ist keine Kontraindikation für das Stillen. *Bundesgesundheitsbl* 2003; 46: 739–743
- 773 Resti M, Azzari C, Mannelli F *et al.* Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998; 317: 437–441
- 774 Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S *et al.* Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet* 1995; 345: 289–291
- 775 EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26–27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl 1): 3–8
- 776 Empfehlung des Bundesinstitutes für Risikobewertung. Ergänzung zu den Empfehlungen der Nationalen Stillkommission zu Hepatitis C und Stillen vom März 2001. *Bundesgesundheitsbl* 2003; 46: 790