

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

AWMF-Register-No.: 021/012

Autoren

Christoph Sarrazin^{1*}, Tim Zimmermann^{2*}, Thomas Berg³, Ulf Peter Neumann⁴, Peter Schirmacher⁵, Hartmut Schmidt⁶, Ulrich Spengler⁷, Jörg Timm⁸, Heiner Wedemeyer⁹, Stefan Wirth¹⁰, Stefan Zeuzem¹¹

in Kooperation mit folgenden Fachgesellschaften und Organisationen/Institutionen:

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP), Deutsche Leberstiftung, Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V., Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Suchtmedizin e.V. (DGS), Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ), Robert Koch-Institut

Institute

- 1 Medizinische Klinik II mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin, St. Josefs-Hospital, Wiesbaden, Germany
- 2 Gastroenterologie und Hepatologie, Johannes Gutenberg Universität Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz, Germany
- 3 Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie, Sektion Hepatologie, Universitätsklinikum Leipzig, Germany
- 4 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Germany
- 5 Pathologisches Institut, Ruprecht Karls Universität Heidelberg Medizinische Fakultät Heidelberg, Germany
- 6 Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Westfälische Wilhelms Universität Münster Medizinische Fakultät, Münster, Germany
- 7 Gastroenterologie, Uniklinik Bonn, Germany
- 8 Institut für Virologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Germany

- 9 Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen, Germany
- 10 Helios Klinikum Wuppertal, Germany
- 11 Medizinische Klinik I, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany

eingereicht 05.02.2018

akzeptiert 28.03.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0599-1320>

Online-Publikation: 26.6.2018

Z Gastroenterol 2018; 56: 756–838

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0044-2771

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Tim Zimmermann, MHBA
Wissenschaftlicher Sekretär der S3-Leitlinie Hepatitis C
Gastroenterologie und Hepatologie, Johannes Gutenberg
Universität Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik,
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany
tim.zimmermann@unimedizin-mainz.de

* Geteilte Erstautorenschaft.

Inhaltsverzeichnis		Seite
1	AG 1: Definition der Hepatitis-C-Virus (HCV) - Infektion und Empfehlungen zu deren Diagnostik	758
1.1	Indikation und Durchführung einer HCV-Diagnostik	758
1.2	Virologische Diagnostik der HCV-Infektion	760
1.3	HCV-Resistenztestung	762
1.4	Weitere Diagnostik bei Erstdiagnose einer HCV-Infektion	762
1.5	Bestimmung des Grads der Leberfibrose	762
1.6	Follow-up bei nicht behandelter HCV-Infektion	763
2	AG 2: Prävention der HCV-Übertragung und Prophylaxe der Chronifizierung	764
2.1	Hepatitis C und Nadelstich	764
2.2	Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer HCV-Infektionen	764
2.3	Vorsichtsmaßnahmen bei HCV-RNA positiven Mitarbeitern in medizinischen Berufen	765
2.4	Vorsichtsmaßnahmen bei intrafamiliärem oder sexuellem Kontakt mit HCV-positiven Personen	766
2.5	Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen bei Drogenkonsumierenden	767
2.6	Therapie der akuten Hepatitis C	769
3	Natürlicher Verlauf und Therapieindikation inklusive extrahepatische Manifestationen	770
3.1	Prognoseparameter für den natürlichen Verlauf	770
3.2	Therapieindikation der chronischen Hepatitis C...	772
3.3	Indikation zur Re-Therapie	777
3.4	Kontraindikationen, Einschränkungen und Interaktionen einer DAA-basierten Therapie	777
4.	Therapie der chronischen Hepatitis C	777
	Präambel	777
4.1	Aktuell verfügbare Therapieoptionen	778
4.2	Ersttherapie von Patienten mit DAA in allen Fibrostadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose	779
4.3	Ersttherapie von Patienten mit DAA bei dekomensierter Zirrhose	788
4.4	Therapie von Patienten nach einem Versagen einer DAA-Therapie	789
4.5	Resistenzanalyse	791
4.6	Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Niereninsuffizienz	793
4.7	Überwachung der Therapie	797
5.	AG 5: Infektionen mit HCV im Zusammenhang mit einer Transplantation (prä- und postoperatives Management)	798
5.1	Indikation zur Lebertransplantation bei HCV-Infektion	798
5.2	Präoperatives Management auf der Warteliste zur Transplantation	799
5.3	Verlauf und Behandlung nach Lebertransplantation	801
5.4	Vermittlung HCV-positiver Spenderorgane	803

Inhaltsverzeichnis		Seite
5.5	Transplantation anderer solider Organe (Herz, Niere, Lunge, Pankreas und Dünndarm) und Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation in HCV-positiven Patienten	804
5.6	Interaktionen mit Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren	806
6.	AG 6: Ko-Infektionen bei Hepatitis-C-Virusinfektion	807
6.1	Besonderheiten bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus (HBV) und HCV-Ko-Infektionen	807
6.2	Besonderheiten bei Patienten mit Humanes Immundefizienz-Virus- (HIV-) und HCV-Ko-Infektionen	808
6.3	Akute Hepatitis C bei Patienten mit bekannter HIV- bzw. HBV-Ko-Infektion	808
6.4	Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/ HCV-ko-infizierten Patienten	809
6.5	Therapie der chronischen Hepatitis bei HBV/HCV/ HDV-ko-infizierten Patienten	810
6.6	Therapie der chronischen Hepatitis bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten	810
6.7	Besonderheiten hinsichtlich einer Lebertransplantation bei HCV/HIV-ko-infizierten Patienten	812
6.8	Maßnahmen der Prophylaxe bei HIV/HCV- bzw. bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten	813
7.	AG 7: Hepatitis-C-Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen	814
7.1	Diagnosestellung im Kindesalter	814
7.2	Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter	815
7.3	Ko-Infektionen im Kindesalter	815
7.4	Prophylaktische Maßnahmen im Kindesalter bei einer HCV-Infektion	816
7.5	Postnatales Management	816
7.6	Hepatitis C und Schwangerschaft	816

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also

aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der DGVS unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

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

AG-Leiter:

- Peter Schirmacher, Heidelberg
- Jörg Timm, Düsseldorf

AG-Mitglieder:

1. Drebber, U, Köln
2. Friedrich-Rust, M, Frankfurt (Main)
3. Holzmann, H, Wien
4. Kasper, HU, Münster
5. Kessler, HH, Graz
6. Niederau, C, Oberhausen
7. Petersen, J, Hamburg
8. Protzer, U, München
9. Zeichhardt, H, Berlin

Akute Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion

DEFINITION

Eine akute Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion ist definiert als eine vor weniger als sechs Monaten erworbene Infektion mit dem HCV. Sie kann mit einer Erhöhung der Aminotransferase-Aktivitäten („Transaminasen“) einhergehen und zu einer Leberfunktionseinschränkung führen (akute Hepatitis C).*

Chronische HCV-Infektion

DEFINITION

Eine chronische Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion ist definiert als eine länger als sechs 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).*

1.1 Indikationen zur Durchführung einer HCV-Diagnostik

FRAGESTELLUNG:

Bei welchen Personen sollte ein „HCV-Screening“ erfolgen?

EMPFEHLUNG 1.1

Ein „HCV-Screening“ soll angeboten werden bei (A):

1. Personen mit erhöhten Aminotransferase-Aktivitäten und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis bzw. chronischen Lebererkrankungen oder HCC (I),
2. Empfängern von Blut und Blutprodukten (vor 1992) (I),
3. Transplantatempfängern (vor 1992) (EK),
4. Hämodialyse-Patienten (I),
5. aktiven und ehemaligen i. v./nasal Drogengebrauchern (I),
6. Insassen von Justizvollzugsanstalten (I),
7. Personen, die Tätowierungen oder Piercings tragen (II),
8. HIV- und/oder HBV-Infizierten (I),
9. Haushaltsangehörigen bzw. Sexualpartnern HCV-Infizierter (I),
10. Patienten mit Hochrisiko-Sexual-Praktiken und STI (I),
11. Kindern von HCV-infizierten Müttern (I),
12. Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate (I),
13. Personen mit beruflich bedingtem Infektionsrisiko (EK),
14. Blut-, Organ- und Gewebespendern (EK#).

Konsensstärke: 92 %, Konsens

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

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

EK: Expertenkonsens

Erläuterungen

Zu 1 Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus können zu einer Schädigung der Leber und dadurch zu erhöhten Aminotransferase-Aktivitäten im Serum führen. Entsprechend ist im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die Prävalenz von Anti-HCV und HCV-RNA in einem Kollektiv mit erhöhten Aminotransferase-Aktivitäten im Serum signifikant erhöht (I) [1]. Eine chronische Hepatitis C ist assoziiert mit dem Risiko für eine fortschreitende Leberfibrose und die Entstehung eines HCC (I) [2 – 5]. Es wird geschätzt, dass in Europa etwa 35 % der Leberzirrhosen und 32 % der hepatozellulären Karzinome auf eine HCV-Infektion zurückzuführen sind [6]. Entsprechend sollen Personen mit klinischen, biochemischen oder bildmorphologischen Hinweisen auf eine chronische Lebererkrankung auf eine Infektion mit dem HCV untersucht werden.

In der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ DEGS1 von 2008 – 2011 wurde für Anti-HCV eine Prävalenz von

* Keine Veränderung im Vergleich zur Vorversion der Leitlinie.

Vorschrift gemäß EU-Recht.

0,3 % und für HCV-RNA eine Prävalenz von 0,2 % beschrieben (I) [7]. In einem systematischen Review, der die Literatur und Daten von 1990 bis 2013 berücksichtigte, wurde die Anti-HCV-Prävalenz für Deutschland und Österreich mit 0,5 %, für die Schweiz mit 1,6 % angegeben und für die HCV-RNA lag sie bei je 0,3 bzw. 1,2 % (I) [8]. In einer prospektiven Untersuchung der HCV-Prävalenz in der Gruppe der 18 – 70-Jährigen aus dem Jahr 1999 war die Anti-HCV-Prävalenz 0,63 % [9]. In einer prospektiven Analyse der HCV-Prävalenz in allgemeinmedizinisch tätigen Arztpraxen im Rahmen des sogenannten Check-up 35+ war die HCV-Prävalenz etwas höher (I) [1]. In 0,95 % der Patienten war Anti-HCV positiv und in 0,43 % der Patienten war HCV-RNA nachweisbar. Bei 65 % der anti-HCV-positiven Patienten war vorher keine HCV-Infektion bekannt. In einer prospektiven Analyse der HCV-Prävalenz in Notaufnahmen von Krankenhäusern in Berlin und Frankfurt am Main wurde für Anti-HCV eine Prävalenz von 2,6 % und für HCV-RNA eine Prävalenz von 1,6 % beschrieben [10]. In einer vergleichbaren Erhebung in der Notaufnahme in Bern lag die Prävalenz von Anti-HCV bei 2,7 % [11]. Für die weiteren unter den Punkten 2.-12. aufgeführten Personengruppen wurde in Studien im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eine erhöhte HCV-Prävalenz berichtet.

Zu 2 Die Prävalenz von HCV-Infektionen bei Neuspendern von Blut zur Herstellung von Blutprodukten lag in den Jahren zwischen 2008 – 2010 bei etwa 70 – 80 pro 100 000 Spenden [12]. Seit 1991 werden alle Blut- und Plasmaspenden auf Anti-HCV untersucht und seit 1999 zusätzlich verbindlich auf HCV-RNA mittels Nukleinsäure-Amplifikationstest (NAT). Seit Einführung des verbindlichen HCV-NAT Screenings wurde in Deutschland nur noch ein Fall einer HCV-Übertragung dokumentiert. Dagegen war der Empfang von Blutprodukten vor 1992 in einer prospektiven Analyse der HCV-Prävalenz in allgemeinmedizinisch tätigen Arztpraxen ein Risikofaktor für eine HCV-Infektion (I) [1].

Zu 3 Für die HCV-Prävalenz bei Transplantatempfängern liegen für Deutschland, Österreich oder die Schweiz keine systematischen Auswertungen vor. Vor 1991 wurden Spenderorgane, Knochenmark- oder Stammzellpräparationen nicht auf HCV untersucht, sodass auch hier ähnlich wie bei Blutprodukten von einem erhöhten Übertragungsrisiko ausgegangen werden muss.

Zu 4 In einer großen Querschnittuntersuchung der Anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz bei 2786 dialysepflichtigen Patienten im Jahre 1996 – 1997 wurde für Anti-HCV eine Prävalenz von 6,1 % und für HCV-RNA eine Prävalenz von 4,0 % ermittelt [13]. In der Gruppe der HCV-RNA-positiven Patienten konnte bei 21,6 % kein Anti-HCV mittels eines ELISA der dritten Generation detektiert werden. In einer ähnlichen Untersuchung von 2909 Patienten aus dem Jahr 2002 fanden sich ähnliche Ergebnisse für die Prävalenz (Anti-HCV 5,2 % und HCV-RNA 4,0 %), allerdings wurden in dieser späteren Studie keine HCV-RNA-positiven Patienten ohne Nachweis von Anti-HCV identifiziert [14]. In der multivariaten Analyse blieben als Risikofaktor Transfusionen vor dem Jahr 1991 übrig. Das Fehlen von seronegativen HCV-Infektionen in der Gruppe der Dialysepatienten konnte in einer späteren Studie aus Deutschland erneut bestätigt werden [15]. Die Dauer der Dialysepflicht hatte aber auch in der Gruppe von Patienten, die keine Bluttransfusionen erhalten hatte, einen Einfluss auf die HCV-Prävalenz. Mit Zunahme der Dialysedauer stieg die HCV-Prävalenz [13]. Mit den heute etablierten Maßnahmen zur Prävention von

HCV-Übertragungen in Dialyseeinrichtungen scheinen Neuinfektionen sehr selten geworden zu sein. Von einem Kollektiv von 2100 Patienten aus Dialyseeinrichtungen in Deutschland wurden im Abstand von einem Jahr zwei Proben untersucht. Dabei fand sich kein Hinweis auf eine Neuinfektion [14].

Zu 5 Der intravenöse Gebrauch von Drogen gehört in Deutschland, Österreich und der Schweiz zu den wichtigsten Risikofaktoren für eine HCV-Infektion. In prospektiven Analysen in allgemeinmedizinisch tätigen Arztpraxen und in Notaufnahmen der Krankenhäuser in Deutschland war der intravenöse Drogenkonsum der wichtigste Risikofaktor für eine HCV-Infektion [1, 10]. In einer vom Robert Koch-Institut (RKI) initiierten Studie in Einrichtungen der Drogenhilfe zu „Drogen und chronischen Infektionskrankheiten“ (DRUCK-Studie) bei Drogenkonsumenten von acht großen deutschen Städten fand sich für Anti-HCV eine Prävalenz zwischen 37 und 73 % und für HCV-RNA eine Prävalenz zwischen 23 und 54 % [16, 17]. Bei den Meldungen der HCV-Infektionen an das RKI im Jahr 2014 wurde bei 81,5 % der Fälle mit belastbaren Angaben zum Übertragungsweg intravenöser Drogenkonsum als wahrscheinlichster Übertragungsweg angegeben [18, 19].

Zu 6 Die Prävalenz für Marker einer Hepatitis C (Anti-HCV oder HCV-RNA) lag in einer prospektiven Untersuchung von 1125 Insassen einer Justizvollzugsanstalt (JVA) in Hameln bei 8,6 % [20]. In einer retrospektiven Auswertung der HCV-Infektionen in 31 deutschen JVAs wurde eine HCV-Prävalenz von 14,3 % ermittelt [21]. Die erhöhte HCV-Prävalenz korrelierte mit der erhöhten Zahl von i. v.-Drogengebrauchern (21,9 %) in den JVAs.

Zu 7 Aus Deutschland, Österreich oder der Schweiz liegen keine systematischen Daten zur Bedeutung von Tätowierungen als Risikofaktor für HCV-Infektionen vor. International ist die Datenlage ebenfalls kontrovers. In einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie aus Frankreich war das Vorhandensein von Tätowierungen auch nach Ausschluss von Patienten mit anderen Risikofaktoren ein unabhängiger Risikofaktor für eine HCV-Infektion (IV) [22]. In einer Metaanalyse zur Bedeutung von Tätowierungen und Piercings für das Risiko einer Hepatitis C gab es keine Hinweise auf ein erhöhtes HCV Risiko, wenn die Tätowierungen oder Piercings durch professionelle Anbieter vorgenommen wurden (II) [23]. Dagegen war das Risiko für eine Hepatitis C bei Tätowierungen oder Piercings im nicht-professionellen Setting signifikant erhöht (II) [23].

Zu 8 In verschiedenen Studien wurde eine erhöhte HCV-Prävalenz in HIV-positiven Personen beobachtet. In einer Untersuchung von 232 HIV-positiven Patienten in einem deutschen Zentrum aus den Jahren 1992 – 1993 waren 23 % Anti-HCV-positiv [24]. In einer Untersuchung der HCV-Prävalenz in einer prospektiv gesammelten Kohorte von 918 therapie-naiven HIV-positiven Patienten aus den Jahren 2002 – 2010 waren 10,6 % Anti-HCV-positiv [25]. In der HIV-Serokonverter-Studie waren in einer Gruppe von 1838 HIV-positiven Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben, 8,2 % Anti-HCV-positiv (I). Bei Personen mit serologischen Markern für eine HBV-Infektion wurde ebenfalls eine erhöhte HCV-Prävalenz beobachtet. In einer prospektiven Untersuchung von 5312 Personen im Alter von 18 – 70 Jahren wurde in der Gruppe der Anti-HBc-positiven Personen eine Anti-HCV Prävalenz von 3,1 % beschrieben [27].

Zu 9 Obwohl in prospektiven Studien kein Hinweis auf eine sexuelle Übertragung von HCV in diskordanten heterosexuellen Paaren gefunden wurde, war in verschiedenen Untersuchungen die HCV-Prävalenz von Sexualpartnern und Haushaltsangehörigen von HCV-positiven Personen auf ca. 2 – 10 % erhöht [28]. Dabei können andere gemeinsame Risikofaktoren für eine parenterale Übertragung eine mögliche Erklärung für die beobachtete erhöhte HCV-Prävalenz sein.

Zu 10 Die HCV-Prävalenz ist bei Patienten mit sexuellem Risikoverhalten erhöht. So ist das Risiko für eine HCV-Infektion bei heterosexuellen Personen mit multiplen Sexpartnern auf etwa das Doppelte erhöht [28]. Die erhöhte HCV-Inzidenz in homosexuellen Personen, MSM und hier in der Gruppe der Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern bzw. mit Hochrisiko-Sexual-Praktiken wurde in vielen Untersuchungen dokumentiert [28]. Auch Personen mit anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STI) haben ein erhöhtes Risiko für eine HCV-Infektion, dies gilt insbesondere für die Gruppe der HIV-positiven Personen [28]. In einer Untersuchung aus Deutschland aus dem Jahr 1992 war die Prävalenz von Anti-HCV in einer Personengruppe mit STI bei 5,3 % und lag damit signifikant höher im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [29].

Zu 11 In einer Untersuchung der Mutter-zu-Kind-Übertragung von HCV in Deutschland aus dem Jahr 1997 wurde eine Übertragungsrate von 5 % ermittelt [30]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2001 waren ebenfalls durchschnittlich 5 % der Neugeborenen von anti-HCV-positiven Müttern mit HCV infiziert [31]. Eine Ko-Infektion mit HIV war in der Metaanalyse ein Risikofaktor für eine Übertragung von HCV. In einer retrospektiven Analyse von 711 Kindern von anti-HCV-positiven Müttern aus Spanien war die Übertragungsrate insgesamt 2,4 % (III) [32]. Nachweis von HCV-RNA bei der Mutter, invasive Prozeduren während der Geburt und eine Episiotomie waren in dieser Studie Risikofaktoren für eine Übertragung von HCV (III) [32].

Zu 12 In einer prospektiven Studie der HCV-Prävalenz in allgemeinmedizinisch tätigen Arztpraxen im Rahmen des sogenannten Check-up 35+ war ein Migrationshintergrund aus Asien, Afrika, Osteuropa, Südamerika oder aus dem Mittelmeerraum ein Risikofaktor für eine HCV-Infektion [1]. In dieser Personengruppe war die Prävalenz von Anti-HCV auf 1,5 % erhöht. In einer gezielten Untersuchung der HCV-Prävalenz bei Patienten mit Migrationshintergrund (87 % aus dem Mittelmeerraum und 12 % aus Osteuropa) lag die Prävalenz von Anti-HCV bei 1,9 % (I) [33]. In einer Untersuchung von Insassen einer JVA in Deutschland war die HCV-Prävalenz bei Insassen mit Migrationshintergrund aus Osteuropa im Vergleich zu Insassen aus Deutschland signifikant erhöht [20].

Systematische Daten zur Prävalenz von Anti-HCV bei Personen mit beruflich bedingtem Infektionsrisiko liegen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht vor. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2003 schien die HCV-Prävalenz im Vergleich zur übrigen Bevölkerung nicht deutlich erhöht zu sein [34]. In einer jüngeren Metaanalyse wurde dagegen das Risiko für eine HCV-Infektion bei Personen mit beruflich bedingtem Infektionsrisiko als erhöht bewertet [35]. Das Risiko einer Übertragung bei einer Nadelstichverletzung mit einer Hohlnadel, die mit HCV-positivem Blut kontaminiert ist, wird auf etwa 1 % geschätzt. Der HCV-Status sollte bei Personen mit beruflich bedingtem Infektionsrisiko überwacht werden und der Verdacht auf eine HCV-Infektion durch berufliche

Exposition bei den zuständigen Stellen gemeldet werden. Die Kenntnis über den HCV-Status kann außerdem für die Einschätzung des Übertragungsrisikos bei bestimmten Tätigkeitsprofilen bedeutsam sein. Die jeweiligen nationalen gesetzlichen Vorgaben sind dabei zu beachten.

Bei Spendern von Blut, Organen und Geweben soll zum Schutz vor Neuinfektionen eine HCV-Infektion ausgeschlossen werden. Die jeweiligen nationalen gesetzlichen Vorgaben zum infektiologischen Spender-„Screening“ sind dabei zu beachten.

1.2 Virologische Diagnostik der HCV-Infektion

FRAGESTELLUNGEN:

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

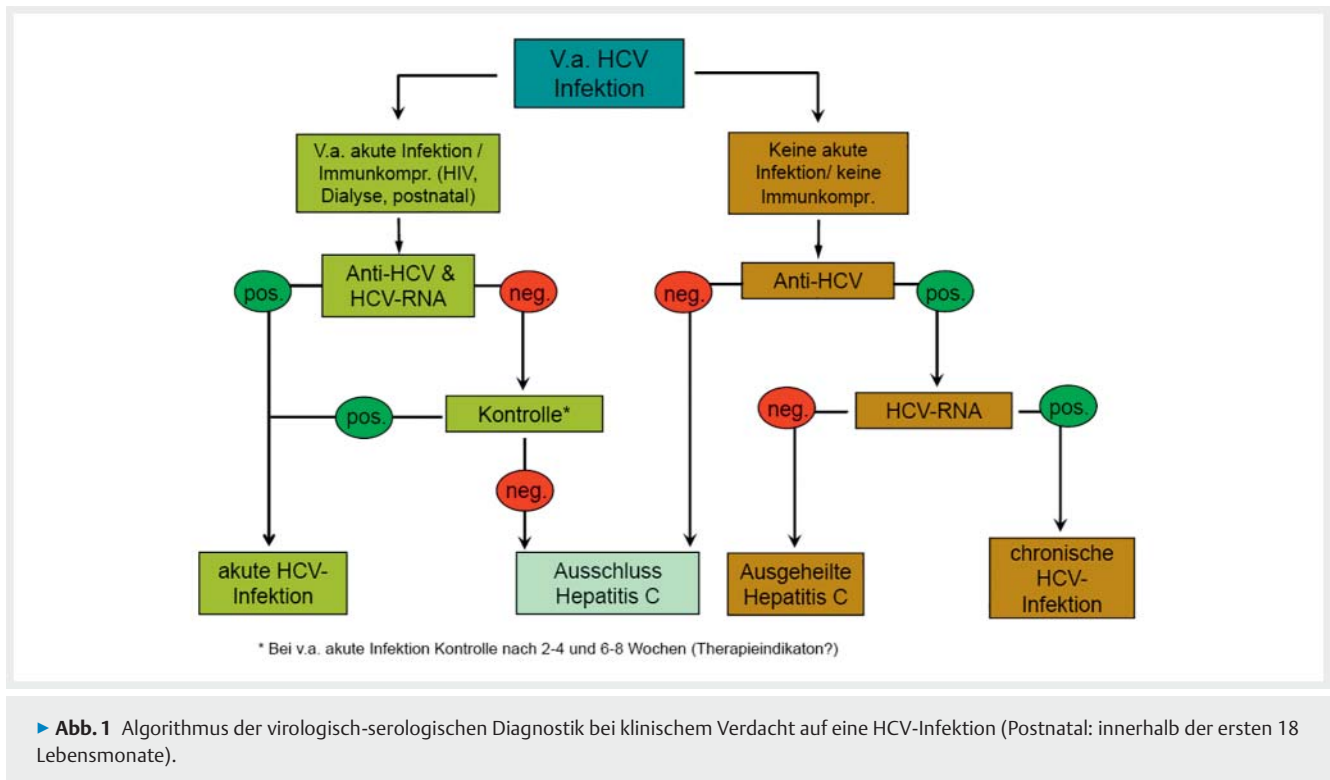
EMPFEHLUNG 1.2

1. Das „HCV-Screening“ basiert auf der Bestimmung von Antikörpern gegen HCV (Anti-HCV) mit einem Immunoassay. Positive (reaktive) Befunde sollen zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion durch einen HCV-RNA-Nachweis verifiziert werden (I/A).
2. Bei Immunkompromittierten soll parallel eine HCV-RNA-Bestimmung erfolgen, da bei diesen Anti-HCV-Antikörper fehlen können (I/A).
3. Bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion bzw. HCV-Re-Infektion nach vorangegangener spontaner oder therapeutischer Viruselmination sowie zum Ausschluss einer Mutter-Kind-Transmission soll der Nachweis direkt durch die Bestimmung der HCV-RNA erfolgen (I/A).
4. Die Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration soll vor Beginn einer Therapie und zur Kontrolle des Therapie-Erfolgs durchgeführt werden (I/A).
5. Unter Therapie kann die Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration der Überwachung einer antiviralen Kombinationstherapie dienen (II/C).
6. Vor Einleitung einer antiviralen Kombinationsbehandlung soll der HCV-Genotyp sowie bei Genotyp-1-Isolaten zusätzlich der Subtyp (1a oder 1b) bestimmt werden (II/A).

Konsensstärke: 89 %, Konsens

Erläuterungen

Zu 1 Die Sensitivität von Anti-HCV-Suchtests der „dritten Generation“ wird auf etwa 98 % geschätzt und die Spezifität liegt in Risikogruppen bei nahezu 100 % [36]. 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 % [37]. Daher erfordert die Diagnose



einer HCV-Infektion zusätzlich den HCV-RNA-Nachweis mithilfe einer Nukleinsäure-Amplifikationstechnik aus Serum oder Plasma. Die zugelassenen kommerziellen Testsysteme ermöglichen den Nachweis von HCV-RNA mit einer hohen Sensitivität und Spezifität. In etwa 20–40 % der Fälle mit einer akuten Hepatitis C kommt es zu einer spontanen Ausheilung der Infektion (I) [38, 39]. Eine spontane Ausheilung einer akuten Hepatitis C wird signifikant häufiger bei Frauen, bei Personen mit einem „günstigen“ IL28B-Genotyp und bei Infektionen mit dem Genotyp 1 beobachtet (I) [39]. In diesen Fällen nach spontaner Ausheilung ist Anti-HCV typischerweise positiv bei fehlendem Nachweis von HCV-RNA im Serum. Erbringt die Untersuchung mittels Nukleinsäure-Amplifikationstechnik 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 Reaktivitäten im Immunoassay. Wegen einer möglicherweise nur „intermittierenden“ Virämie insbesondere während der frühen Phase der Infektion ist in Fällen mit initial nicht nachweisbarer HCV-RNA eine Wiederholung der Untersuchung innerhalb der nächsten 3–6 Monaten anzuraten (► **Abb. 1**) (III) [38].

Zu 2 Bei immunkompromittierten Patienten können Antikörper gegen das HCV erheblich verzögert gebildet werden oder gänzlich fehlen, sodass eine zusätzliche Bestimmung der HCV-RNA durchzuführen ist [40].

Zu 3 Das „serodiagnostische Fenster“, in dem gegenwärtig eingesetzte Anti-HCV-Immunoassays nach akuter Infektion durchschnittlich negative Resultate liefern, beträgt 7–8 Wochen [36]. Daher ist der Nachweis der HCV-RNA, die typischerweise bereits ein bis zwei Wochen nach der Infektion detektierbar ist [41], die Methode der Wahl zur Diagnostik einer akuten HCV-Infektion

im „antikörper-negativen Intervall“. Allerdings kann bei einer Infektion durch eine Nadelstichverletzung in Einzelfällen die Zeit bis zum sicheren Nachweis der HCV-RNA im Blut bis zu 2 Monate betragen [42]. Immunoassays der vierten Generation, die – ähnlich wie in der HIV-Diagnostik – den Antigen- und Antikörper-Nachweis kombinieren, reduzieren zwar das „serodiagnostische Fenster“ um rund vier Wochen, sind aber Nukleinsäure-Amplifikationstechniken hinsichtlich der Sensitivität noch immer unterlegen [43, 44]. Nach spontaner oder therapeutischer Viruselimination bleibt der Anti-HCV-Immunoassay in der Regel positiv. Erst nach einer sehr lange zurückliegenden HCV-Infektion kann es vereinzelt zu einem Verlust von Anti-HCV kommen [45]. Diaplazentar übertragene Antikörper der Mutter können im kindlichen Blut bis zu 18 Monate nachweisbar sein. Daher können eine HCV-Re-Infektion und eine vertikal übertragene HCV-Infektion in den ersten 18 Lebensmonaten nur durch den Nachweis von HCV-RNA diagnostiziert werden.

Zu 4 Die Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration ist für die Planung und Durchführung einer antiviralen Kombinationstherapie von Bedeutung (vgl. auch AG 4). Die Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration ist mit kommerziellen Tests weitgehend zuverlässig, wobei auch nach der Etablierung von WHO-HCV-RNA-Standards die Ergebnisse zwischen den unterschiedlichen Methoden variieren können (II) [46, 47]. Ob die Unterschiede zwischen den Messergebnissen von unterschiedlichen Testsystemen insbesondere im Bereich therapie-relevanter Cut-offs bedeutsam sind, ist nicht abschließend geklärt (III) [48, 49]. Für den Fall, dass die Vergleichbarkeit zwischen zwei unterschiedlichen Bestimmungen der HCV-RNA-Konzentration von klinisch-therapeutischer Bedeutung ist, sollte die Anwendung desselben molekularen Tests angestrebt werden [46, 47]. Eine anhaltende Thera-

pieantwort („Sustained Viral Response“ – SVR) ist als fehlender Nachweis von HCV-RNA 12 Wochen (SVR12) nach Abschluss der antiviralen Therapie definiert. Ein Therapieversagen mit erneutem Nachweis von HCV-RNA zu einem späteren Zeitpunkt ist sehr selten, sodass der Therapie-Erfolg zu diesem Zeitpunkt bestimmt werden sollte (I) [50, 51].

Zu 5 Die Bestimmung der Kinetik der Viruskonzentration im Blut unter Therapie hat für die Steuerung der Therapie mit direkt antiviralen Substanzen an Bedeutung verloren (II) [52]. Die Bestimmung der Viruskonzentration kann der Überwachung der Medikamenteneinnahme dienen.

Zu 6 Die Bestimmung des HCV-Genotyps ist für die Planung und Durchführung einer antiviralen Kombinationstherapie von Bedeutung (vgl. AG 4). Kommerziell verfügbare Typisierungs-Methoden ermöglichen in mehr als 90 % der Fälle eine korrekte Zuordnung des HCV-Genotyps, wobei bei weniger häufigen Genotypen (z. B. Genotyp 6) eine direkte Sequenzierung überlegen ist (II) [53–58]. Beim Genotyp 1 ist zusätzlich eine Unterscheidung zwischen den häufigsten Subtypen 1a und 1b für die Planung und Durchführung einer antiviralen Kombinationstherapie von Bedeutung. Rekombinante Virusisolate von HCV wurden beschrieben [59] und die Identifizierung von Rekombinanten kann für die Therapieplanung von Bedeutung sein (IV) [60]. Die korrekte Identifizierung von rekombinanten Virusisolaten erfordert eine Genotypisierung anhand von zwei unterschiedlichen Regionen des Virusgenoms, z. B. HCV-Core und NS5B [61].

1.3 HCV-Resistenztestung

FRAGESTELLUNG:

Wann sollte eine genotypische HCV-Resistenzanalyse durchgeführt werden?

Siehe Empfehlung 4.5 (AG 4: Therapie).

1.4 Weitere Diagnostik bei Erstdiagnose einer HCV-Infektion

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 1.4

Bei Erstdiagnose einer HCV-Infektion sollen neben der virologisch-serologischen Diagnostik folgende Untersuchungen durchgeführt werden (EK):

- Anamnese (inkl. Risikofaktoren, Familien-, Sexual- und 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

Konsensstärke: 88 %, Konsens*

Erläuterungen

Um die Erkrankung und insbesondere die entzündliche Aktivität und Leberfunktion einzuschätzen, sind verschiedene klinisch-chemische Basistests (Aminotransferasen, γ -GT, AP, K, Na, Kreatinin, Gesamteiweiß, Eiweiß-Elektrophorese, Bilirubin, TSH, Gerinnungsstatus) sowie ein Blutbild erforderlich. Bei Verdacht auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung sind zur Bestimmung der Leberfunktion zusätzliche Tests (z. B. Albumin, Quick/INR) sinnvoll [62–65]. 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 [66–69].

1.5 Bestimmung des Grads der Leberfibrose

FRAGESTELLUNG:

Bei welchen Patienten und mit welcher Methode soll der Grad der Leberfibrose bestimmt werden?

EMPFEHLUNG 1.5

1. Bei jedem Patienten soll untersucht werden, ob eine Leberzirrhose vorliegt (EK).
2. Die Bestimmung des Stadiums der Leberfibrose soll durch eine Leberbiopsie oder nicht-invasive Verfahren erfolgen (I/A).
3. Die Leberbiopsie sollte bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion angestrebt werden, wenn sich daraus Konsequenzen für Diagnose, Verlaufsbeurteilung und/oder Therapie ableiten lassen (I/B).

Konsensstärke: 91 %, Konsens*

Konsensstärke: 78 %, Konsens

Erläuterungen

Zu 1 Für die Beurteilung der Gesamtprognose von Patienten mit einer Hepatitis C und für die optimale Planung einer antiviralen Therapie ist die Kenntnis des Fibrosegrades der Leber von Bedeutung. Daher soll bei der Erstdiagnose einer Hepatitis C geprüft werden, ob eine Leberzirrhose vorliegt. In Österreich wird die Bestimmung des Fibrosegrades vor Beginn einer antiviralen Therapie gefordert.

Zu 2 Bei einer chronischen Hepatitis ist die Leberbiopsie in der Beurteilung der Bewertung der entzündlichen Aktivität und der

* Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

Die Punkte 1 und 2 wurden zusammen abgestimmt.

Fibrose bzw. der Störung der Leberarchitektur derzeit der „Goldstandard“ [70]. In der Ermittlung der Fibrose und entzündlichen Aktivität ist die Leberbiopsie serologischen Parametern und hierauf basierenden Algorithmen überlegen. Alternative nicht-invasive Untersuchungsmethoden, wie z. B. Ultraschall-basierte Messungen der Lebersteifigkeit (Elastografie), können in der Fibrosediagnostik eingesetzt werden [71]. 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 [71].

Zu 3 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 [72 – 75]:

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)

Bei einer HCV-Infektion ist zu jedem Punkt pathologisch-diagnostisch explizit Stellung zu beziehen. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose ist die perkutane Leber-Biopsie 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.

1.6 Follow-up bei nicht behandelter HCV-Infektion

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 1.6

- Bei Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion sollen regelmäßige Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden (III/A).
- Bei Vorliegen einer Zirrhose soll zumindest alle 6 Monate eine Oberbauchsonografie zur Früherkennung eines HCC durchgeführt werden (II/A).
- Die AFP-Bestimmung kann zusätzlich zur Sonografie erfolgen (II/C).

Konsensstärke: 86 %, Konsens

Erläuterungen

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 engermaschiger sollten Kontrollen durchgeführt werden. Insbesondere bedürfen Patienten mit Leberzirrhose einer kurzfristigeren Überwachung zur rechtzeitigen Detektion von Komplikationen (siehe dazu AWMF-Leitlinie zur Leberzirrhose). Weitere Faktoren, die zu einer engermaschigeren Überwachung Anlass geben können, sind eine hohe Krankheitsaktivität oder besondere Begleitumstände (z. B. Immunsuppression) [76 – 78].

In der Regel ist bei Patienten ohne Verdacht auf bzw. Nachweis einer Leberzirrhose eine Überwachung in 6 – 12-monatigen Abständen ausreichend. Es sollte eine klinisch-chemische Analyse der Aminotransferasen-Aktivität, der Lebersynthesefunktion (z. B. Albumin, Quick-Wert/INR), des Bilirubins sowie ein Blutbild durchgeführt werden. Bei Verdacht auf einen Krankheitsprogress ist eine Sonografie zur Detektion von Zirrhosezeichen indiziert. Bei Patienten mit Verdacht auf eine bzw. Nachweis einer Leberzirrhose sollten die laborchemischen Kontrollen in 3- bis maximal 6-monatigen Abständen durchgeführt werden.

Das Risiko der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) 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 [79 – 81].

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 MRT) 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.

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

AG-Leiter:

- Wedemeyer H, Essen

AG-Mitglieder:

1. Ciesek S, Hannover
2. Gschantler M, Wien
3. Reimer J, Hamburg
4. Schulze zur Wiesch J, Hamburg
5. Steinmann E, Hannover
6. Thimme R, Freiburg
7. Wiegand J, Leipzig
8. Zimmermann R, Berlin

2.1 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 2.1

- Unmittelbar nach der Verletzung/Kontamination soll beim Exponierten Anti-HCV und ALT bestimmt werden (II/A).
- Eine Postexpositionsprophylaxe soll nicht durchgeführt werden (II/A).
- Im Verlauf sollte nach 2 – 4 Wochen eine Bestimmung der HCV-RNA erfolgen (II/B). Falls negativ, kann diese Untersuchung 6 – 8 Wochen nach Exposition wiederholt werden (II/C).
- Nach 12 und 24 Wochen sollte eine Bestimmung von Anti-HCV und ALT durchgeführt werden, wobei sich bei pathologischen Werten eine HCV-RNA Untersuchung anschließen sollte (II/B).

Konsensstärke: 97 %, starker Konsens

Erläuterungen

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 % (II) [82, 83]. Einzelne Studien beschreiben aber auch ein Risiko von über 2 %, wie z. B. in einer Umfrage bei Personen, die im Gesundheitswesen im Vereinigten Königreich arbeiteten (IV) [84]. Das Ausmaß des Risikos für eine HCV-Infektion hängt unter anderem von der Viruslast des Indexpatienten, der Schwere der Verletzung, der Zeit zwischen Nadel-Indexpatientenkontakt und Verletzung des Mitarbeiters und der Menge der übertragenen infektiösen Flüssigkeit ab (II) [82, 84 – 86]. Frühe Modellierungen schätzten das jährliche Risiko für einen Chirurgen eine HCV-Infektion zu er-

leiden auf nur 0,001 – 0,032 % pro Jahr in einem Krankenhaus mit einer Anti-HCV-Prävalenz der Patienten von 1,4 % [87].

HCV-RNA kann häufig schon nach 3 – 7 Tagen nach der Infektion im Blut des Betroffenen nachgewiesen werden (IIb) [88]. Da in Einzelfällen fluktuierende HCV-RNA-Verläufe im Verlauf einer akuten Hepatitis C beschrieben worden sind (IIb) [89, 90], kann bei initial negativer HCV-RNA-Testung bei hohem Risiko für eine HCV-Infektion eine zweite Testung auf HCV-RNA nach 6 – 8 Wochen erfolgen. Ein engmaschigeres Monitoring von HCV-RNA und ALT kann in Einzelfällen sinnvoll sein. Der Zeitpunkt der Sero-konversion zu Anti-HCV ist sehr variabel und tritt nach 4 – 24 Wochen auf [88].

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, hat eine Postexpositionsprophylaxe mit Interferonen bei Verletzungen mit HCV-kontaminierten Nadeln mit Interferon alfa keinen Nutzen (III) [91 – 93]. Für den postexpositionellen Einsatz von Hyperimmunglobulinen gibt es ebenso wenig eine Evidenz wie für den Einsatz neuer direkt antiviraler Substanzen gegen Hepatitis C.

2.2 Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer HCV-Infektionen

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 2.2

Die üblichen Hygienemaßnahmen reichen aus und sollen zur Prävention der Hepatitis-C-Virus-Infektion angewendet werden (II / A).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Eine effektive Desinfektion ist wesentlicher Bestandteil der Prävention. HCV weist abhängig vom umgebenden Medium (flüssig oder angetrocknet) unterschiedliche Stabilitäten auf. In flüssigen Medien ist HCV bis zu 3 Wochen bei Raumtemperatur stabil (V) [94], während nach Antrocknung auf einer Metalloberfläche nach 5 Tagen das Virus noch infektiös war (V) [95]. 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 (Wirksamkeit gegenüber behüllten Viren; Prüfung gemäß Leitlinie von DVV/RKI), z. B. auf der Basis von Aktivchlor, Perverbindungen bzw. Aldehyde einzusetzen. Zur routinemäßigen Händedesinfektion sollten als Arzneimittel zugelassene Mittel mit nachgewiesener „begrenzt viruzider“ Wirksamkeit, z. B. auf der Basis von Alkohol bzw. Aktivchlor,

verwendet werden. Die Einwirkzeit sollte mindestens 30 Sekunden betragen. Von Ciesek et al. konnte gezeigt werden, dass verschiedene kommerzielle Desinfektionsmittel eine komplette Inaktivierung von HCV erlauben [94]. Eine Liste zugelassener Desinfektionsmittel findet sich auf der Internetseite des RKI (www.rki.de).

Eine medizinische Behandlung stellte in älteren Publikationen in einzelnen Kliniken/Settings einen Risikofaktor für HCV-Infektionen dar. In der Hep-Net Datenbank zur akuten Hepatitis C war bei 16 % der Patienten als einziger Risikofaktor eine medizinische Behandlung zu identifizieren [96]. Besondere Vorsichtsmaßnahmen sind bei Tätigkeiten mit erhöhter Übertragungsgefahr (siehe Kap. 2.3 „Vorsichtsmaßnahmen bei HCV-RNA-positiven Mitarbeitern“) sowie bei zahnärztlichen/ kieferchirurgischen Eingriffen erforderlich [97]. Als potenzielle Risikofaktoren für eine nosokomiale HCV-Infektion wurden beispielsweise beschrieben: das unsachgemäße Verwenden von „multidose vials“ [98], der stationäre Aufenthalt in hepatologischen Zentren, insbesondere bei Patienten mit langen Liegedauern > 10 Tage [99], Sklerotherapie [100], Hämodialyse-Behandlung [101, 102], endoskopische Eingriffe bei unsachgemäßer Desinfektion [103] und kontrastmittelunterstützte bildgebende Verfahren [104].

Bei Einhaltung der gebotenen Hygiene- und Desinfektionsmaßnahmen ist bezüglich der Reihenfolge der Untersuchung/ Behandlung von HCV-positiven Patienten bei invasiven endoskopischen Eingriffen bzw. im OP eine spezifische Regelung nicht zwingend.

Im Gesundheitsdienst Beschäftigte sind einem aufgabenspezifischen HCV-Risiko ausgesetzt. Wesentlich ist eine regelmäßige Unterweisung des Personals bezüglich konsequenter Durchführung der erforderlichen Hygiene- und Vorsichtsmaßnahmen (Vermeidung von Kanülenstichverletzungen, so etwa durch Unterlassen eines Recapping (Wiederaufsetzen 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 [105, 106]. Die Technische Regel für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) 250 von März 2014 empfiehlt zudem die Verwendung von sicheren Arbeitsgeräten zur Verhütung von Stich- und Schnittverletzungen (Instrumente mit integrierten Sicherheitsvorrichtungen zur Vermeidung von Nadelstichverletzungen).

2.3 Vorsichtsmaßnahmen bei HCV-RNA-positiven Mitarbeitern in medizinischen Berufen

FRAGESTELLUNG:

Welche Vorsichtsmaßnahmen sind bei HCV-RNA-positiven Mitarbeitern in medizinischen Berufen indiziert?

EMPFEHLUNG 2.3

- Alle Personen, die mit Patienten oder Patientenmaterial Kontakt haben, sollen vor Antritt ihrer Tätigkeit auf ihren HCV-Serostatus untersucht werden (EK). Diese Untersuchung soll in regelmäßigen Abständen sowie am Ende der Beschäftigung wiederholt werden (EK).
- Die Tätigkeit von Anti-HCV-Positiven mit nicht nachweisbarer HCV-RNA soll nicht eingeschränkt werden (EK).
- Nicht-verletzungsgefährliche Tätigkeiten können durch HCV-RNA-positive Personen durchgeführt werden (EK).
- HCV-RNA-positiven Mitarbeitern soll eine antivirale Therapie angeboten werden (EK).
- Für HCV-RNA-Positive ist ein völliges Verbot verletzungsgefährlicher Tätigkeiten nach dem gegenwärtigen Wissensstand nicht gerechtfertigt. Derartige Tätigkeiten sollten aber auf das notwendige Minimum beschränkt und unter strikter Beachtung erhöhter Sicherheitsauflagen durchgeführt werden (EK). Ein Expertengremium sollte eine Empfehlung zum Einsatzgebiet des Mitarbeiters geben (EK). (Hinweis: Sonderregelung für Österreich im Erläuterungstext).

Konsensstärke: 87 %, Konsens

Erläuterungen

Gemäß § 15 Biostoffverordnung sowie der Technischen Regel für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA 250) 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 [107]. In diese Untersuchungen müssen auch Studierende der Medizin und Zahnmedizin und selbstständig Tätige wie niedergelassene Ärzte und Hebammen einbezogen werden (Biostoffverordnung, Berufsgenossenschaftlicher Grundsatz G42) [107].

Zur HCV-RNA-Bestimmung sollte ein Test mit einer Nachweisgrenze von mindestens 50 IU/l eingesetzt werden [108]. 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 [109].

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 13 180; damit lag die mittlere Übertragungsrate bei 0,4 %. Bei sechs Überträgern, bei denen die Viruslast bestimmt wurde, wurden Werte zwischen $2,7 \times 10^5$ IU/ml und 2×10^7 IU/ml gemessen [110 – 125]. Deshalb wurde von der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVB) gefordert, Personen mit einer HCV-

Viruslast von $> 10^5$ IU/ml die Durchführung sogenannter verletzungsträchtiger Tätigkeiten (s. u.) zu untersagen. Liegt die Viruslast um einen Faktor von wenigstens 100 niedriger ($\leq 10^3$ IU/l), so erscheint eine Einschränkung der Tätigkeit nicht mehr gerechtfertigt. Bei Viruslasten zwischen diesen beiden Werten soll ein Gremium entscheiden, ob der/die Betroffene verletzungsträchtige Tätigkeiten durchführen darf. Zusammensetzung und Aufgabe dieses Gremiums siehe Empfehlungen der DVV [109]. (Hinweis: Die Empfehlungen der DVV werden derzeit überarbeitet).

Als Tätigkeiten mit erhöhter Übertragungsgefahr („verletzungsträchtige Tätigkeiten“) gelten z. B. [121]:

- 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 HCV-positiven Personen (mit einer Viruslast von 10^3 – 10^5 IU/ml) bei verletzungsträchtigen Tätigkeiten eingehalten werden sollten, sind [108]:

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

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, welches alle mit der Produktion von Arzneimitteln (= Blutkonserven, etc.) befassten Personen zur regelmäßigen Testung verpflichtet.

In Österreich ist weiterhin eine 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 beruht und zu 100 % übernommen wurde [110].

2.4 Vorsichtsmaßnahmen bei intrafamiliärem oder sexuellem Kontakt mit HCV-positiven Personen

FRAGESTELLUNG:

Welche Verhaltensmaßnahmen sind für Personen im Umfeld von Patienten mit chronischer Hepatitis C zu beachten?

EMPFEHLUNG 2.4.1

Gegenstände, die mit Blut kontaminiert sein können (z. B. Zahnbürsten, Rasierer, Rasierapparate, Nagelscheren, Spritzen), sollten nicht gemeinsam verwendet und für Kinder unzugänglich aufbewahrt werden (II / B).

Der Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen durch Personen mit chronischer Hepatitis C soll nicht eingeschränkt werden (EK).

Konsensstärke: 95 %, starker Konsens

STATEMENT 2.4.1

Gemeinsames Benutzen von Geschirr, Besteck, Wäsche, Bad und Toilette muss nicht vermieden werden, da eine HCV-Übertragung extrem unwahrscheinlich ist.

Erläuterungen

Familienangehörige von anti-HCV-positiven Patienten haben eine höhere Wahrscheinlichkeit ebenfalls anti-HCV-positiv getestet zu werden. So war die Anti-HCV-Prävalenz bei Angehörigen von ägyptischen anti-HCV-positiven Thalassämie-Patienten mit 14/24 deutlich höher als bei Angehörigen von anti-HCV-negativen Patienten (4/27) (IV) [126]. Ähnliche Daten liegen aus vielen anderen Ländern in Afrika und Asien vor. In einer größeren Fallkontroll-Studie aus Ägypten war die Wahrscheinlichkeit für eine intra-familiäre Transmission aber deutlich niedriger mit 3/100 Fällen (III) [127]. Andere Studien berichten dagegen von einer noch niedrigeren Wahrscheinlichkeit einer intra-familiären Übertragung oder sogar fehlenden Hinweisen für ein erhöhtes Risiko (II) [128–130]. Das Risiko für eine intra-familiäre Übertragung ist unterschiedlich zwischen Geschwistern und Eltern, wobei das höchste Risiko in einer großen französischen Studie mit 3994 Familienmitgliedern bestand, wenn der Vater anti-HCV-positiv war (IV) [131].

Die Übertragung des Hepatitis-C-Virus erfolgt vor allem parenteral über Blut. Entsprechend kann ein Übertragungsrisiko von potenziell kontaminierten Gegenständen ausgehen. So ist auf Zahnbürsten, die von HCV-Infizierten benutzt wurden, HCV-RNA nachweisbar gewesen (IV) [132]. Ebenso kann eine Gefahr von Kanülen (z. B. Insulin-, Heparin- und Interferonspritzen) ausgehen, die in entsprechenden Behältern gesammelt und ordnungsgemäß entsorgt werden müssen (Rückgabe bei Arzt, Krankenhaus, Apotheke). Es ist darauf hinzuweisen, dass Kanülen nicht im Hausmüll entsorgt werden dürfen.

HCV-RNA kann auch in Tränenflüssigkeit, Speichel und Stuhl nachgewiesen werden (IV) [132–135]. Dennoch ist der bloße Nachweis von HCV-RNA in den entsprechenden Sekreten nicht notwendigerweise mit Infektiosität gleichzusetzen. Dementsprechend sind intrafamiliäre nicht-sexuelle Übertragungen von HCV sehr selten (III) [136]. 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 sehr wohl Infektionsrisiken darstellen. Es gibt aber keine Evidenz, dass Personen mit chronischer Hepatitis C, die in Gemeinschaftseinrichtungen leben oder sich zeitweise dort aufhalten, eine Gefahr für andere Menschen darstellen und dass diesen Personen der Zutritt zu den Einrichtungen verwehrt werden sollte.

FRAGESTELLUNG:

Wie kann eine sexuelle Übertragung des HCV verhindert werden?

EMPFEHLUNG 2.4.2

- Ein Kondomgebrauch ist in einer stabilen heterosexuellen Partnerschaft nicht notwendig (II; Statement).
- Kondome sollten während der Menstruationsblutung und bei verletzungsintensiven Sexual-Praktiken, Promiskuität, Vorliegen einer HIV-Infektion oder anderer sexuell übertragbarer Erkrankungen verwendet werden (II/B).
- Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), sollten Kondome beim Geschlechtsverkehr benutzen (II/B).
- Partner von anti-HCV-positiven Personen sollten mindestens einmal auf Hepatitis C untersucht werden (EK).

Konsensstärke: 81 %, Konsens

Erläuterung

HCV-RNA kann in Sperma und Vaginalsekret nachgewiesen werden [137, 138]. Entsprechend ist Geschlechtsverkehr mit HCV-Positiven in zahlreichen Studien als Risikofaktor für eine HCV-Infektion identifiziert worden (IIa) [139, 140]. Umgekehrt ist das Ansteckungsrisiko in stabilen Partnerschaften jedoch extrem gering. Zahlreiche Studien, Fallserien und systematische Reviews geben eine HCV-Übertragungsrate in festen Partnerschaften mit <1 % pro Jahr an (II) [130, 139, 141, 142]. Eine Verlaufsbeobachtungsstudie aus Italien mit 895 monogamen Partnern konnte keine HCV-Infektion nach 10 Jahren finden (III) [143]. Die US-amerikanische „HCV Partners Study“ konnte eine HCV-Prävalenz in 4 % der heterosexuellen Partner von monogamen, HIV-negativen Hepatitis-C-Patienten finden. Jedoch lag nur in 0,6 % der Fälle eine sehr ähnliche Virussequenz vor. Es wurde ein maximales Risiko für eine HCV-Transmission von 0,07 % pro Jahr oder von 1:190 000 Sexualverhalten errechnet [136]. Das sexuelle Übertragungsrisiko steigt jedoch mit der Anzahl der Geschlechtspartner und bei verletzungsintensiven Sexual-Praktiken sowie wenn der Geschlechtspartner intravenösen Drogenkonsum betreibt (II) [130, 144].

Das höchste sexuelle Übertragungsrisiko besteht für Männer, die Sex mit Männern (MSM) haben, insbesondere, wenn sie HIV-infiziert sind. Das Risiko für eine akute Hepatitis C ist jedoch wahrscheinlich auch bei HIV-negativen Männern, die Sex mit Männern haben, erhöht, wie verschiedene Fallserien und Studien nahelegen [145]. Eine Metaanalyse mit gepoolten HCV-Inzidenzdaten von

HIV-ko-infizierten und HIV-negativen MSM hat gezeigt, dass die HCV-Inzidenz bei HIV-Positiven 19-mal höher war als bei Negativen [146]. Die Gesamtinzidenz lag bei 6,3/100 Personenjahren (95 % KI 5,0 – 7,5) [146].

In den letzten Jahren sind mehrere Ausbrüche von akuten HCV-Hepatitis in Europa, den USA und Australien bei HIV-positiven MSM beschrieben worden (III) [147 – 149]. Das Risiko für eine HCV-Serokonversion im europäischen EUROSIDA-Register war 4 %/Jahr bei HIV-positiven Personen, wobei hier das relative Risiko in Westeuropa niedriger als in Nord-, Süd- und Osteuropa war (IV) [150]. Ein deutlicher Anstieg von Anti-HCV-Serokonversionen wird in 2010er Jahren gegenüber den 1990er Jahren beobachtet (III) [151]. Risikofaktoren für eine HCV-Infektion bei MSM, sind insbesondere Fisting, Gruppensex, Benutzung von Sexspielzeug, Drogenkonsum (per Sniefen oder Injektion) und das Vorliegen von anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen [146, 148, 152, 153]. Bei sexuellen Kontakten, an denen mehr als zwei Personen beteiligt sind, kann durch Blut-kontaminierte Sexspielzeuge (z. B. Dildos), aber auch Verwendung desselben Kondoms bei unterschiedlichen Partnern und gemeinsamer Verwendung von Gleitmitteln ein Übertragungsrisiko bestehen. Insbesondere HIV-infizierte und sexuell sehr aktive MSM sollten über solche möglichen Übertragungswege informiert werden. Studien zeigen bei HIV-positiven MSM nach Ausheilung der HCV-Infektion hohe Re-Infektionsraten zwischen 7 und 15/100 Personenjahren [154, 155].

2.5 Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen bei Drogenkonsumierenden

FRAGESTELLUNG:

Welche Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen sind bei Drogenkonsumierenden indiziert?

EMPFEHLUNG 2.5

- Sowohl injizierend Drogenkonsumierende als auch Personen mit nicht-injizierendem Konsum von Rauschmitteln sollten möglichst frühzeitig über potenzielle Übertragungswege des Hepatitis-C-Virus informiert werden (II/B).
- Intravenös Drogenkonsumierenden sollte der Zugang zu sterilen Konsumutensilien, zur Drogenberatung und zur Drogenbehandlung ermöglicht werden (II/B).
- Nach spontaner oder Therapie-induzierter Ausheilung einer akuten Hepatitis C sollten Betroffene beraten und ggf. suchtmedizinisch betreut werden, um erneute Risiken für eine Infektion mit Hepatitis C zu vermeiden (II/B).
- Bei Drogenkonsumierenden sollte, sofern keine HCV-Infektion bekannt ist, in mindestens jährlichen Intervallen ein HCV-Antikörpertest durchgeführt werden (EK). Bei ausgeheilter HCV-Infektion (Anti-HCV-positiv/HCV-RNA-negativ) sollte regelmäßig eine HCV-RNA-Testung durchgeführt werden (EK).

- HCV-RNA-positive Drogenkonsumierende sollten zu Präventionsmaßnahmen gegen HCV-Übertragungen auf andere beraten werden (II / B). Die Hepatitis-C-Behandlungsindikation sollte überprüft werden (EK).
- Drogenkonsumierende sollten gegen Hepatitis A und B geimpft werden, falls keine Immunität besteht (EK).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens*

Erläuterungen

Intravenös Drogenkonsumierende haben ein hohes Risiko, eine HCV-Infektion zu erwerben. Die Anti-HCV-Prävalenz bei Drogenabhängigen in Europa lag in einem systematischen Review zwischen 53 und 97 % (Median 72 %) (II) [156]. Umgekehrt war die mediane HCV-Inzidenz bei 13 pro 100 Patientenjahre [156]. Ein systematisches Review, das die globale Epidemiologie von HBV und HCV bei Drogenkonsumierenden untersuchte, beschreibt Anti-HCV-Prävalenzen zwischen 60 und 80 % (II) [157]. Unter den nach Infektionsschutzgesetz in Deutschland gemeldeten HCV-Erstdiagnosen des Jahres 2015 wurde für 76 % der Fälle mit belastbaren Angaben zum wahrscheinlichen Übertragungsweg i. v.-Drogenkonsum angegeben [19]. Eine multizentrische Querschnittsstudie unter Personen mit aktuellem injizierendem Drogenkonsum in acht deutschen Städten hat eine HCV-Antikörper-Prävalenz unter allen 2077 Personen von 63 % (je nach Stadt 37 – 73 %) und eine Prävalenz virämischer Infektionen von 44 % (Spanne der Städte: 23 – 54 %) gezeigt [17]. Ein erhöhtes Risiko für HCV-Infektionen besteht aber auch bei Personen mit anderen Konsumformen, wie Rauchen, Inhalieren und Sniefen [158, 159]. Zwar scheint bei anderen Applikationsformen als intravenösen Injektionen ein geringeres Infektionsrisiko im Vergleich zum intravenösen Konsum zu bestehen, dennoch besteht durch gemeinschaftliche Benutzung von Crackpfeifen, „Snieführchen“ oder anderen Utensilien ein erhöhtes Infektionsrisiko [158 – 160]. Entsprechend spielen andere Faktoren über die Injektion von Substanzen hinaus eine gesicherte Rolle für die HCV-Übertragung, wie in einer Metaanalyse gezeigt wurde (II) [161]. In dieser Analyse von 16 Studien war die HCV-Prävalenz 59 % und die HCV-Inzidenz 11 % bei Personen, die „needle-sharing“ verneinten. Drogenkonsumierende Frauen scheinen ein höheres Risiko für HCV zu haben als Männer (III) [162].

Personen mit riskantem Drogenkonsum sollten möglichst frühzeitig über potenzielle Übertragungswege des HCV informiert werden, um sich und andere Personen vor einer Infektion mit HCV zu schützen (IIc) [163]. Eine Maßnahme ist, Drogenkonsumierenden niedrigschwellig den Zugang zu sterilen Konsumutensilien, zur Drogenberatung und zur Drogenbehandlung wie Opioid-Substitutionstherapie zu ermöglichen. Dies ist von Bedeutung, als dass gezeigt wurde, dass HCV auf Konsumbestecken, in Wasserflaschen und in Filtern über Wochen infektiös bleiben kann [164]. Zahlreiche systematische Reviews zur Effektivität von Programmen, die Drogengebrauchenden sterile Konsumutensilien zur

Verfügung stellen, sind publiziert worden, wobei die Effektivität bezüglich der Verhinderung einer HIV-Infektion höher zu sein scheint als bei der Verhinderung einer HCV-Infektion (II) [165]. Weitere Maßnahmen beinhalten Schulungen in „Safer use“-Praktiken, die Vermittlung von „Safer sex“-Praktiken sowie Aufklärung über die Übertragungsrisiken beim Tätowieren oder Piercen [23]. Tätowierung war in einer Metaanalyse mit einem erhöhten Risiko für HCV-Infektionen assoziiert (II) [166], wobei keine ausreichenden Daten für deutsche Tattoo-Studios vorliegen. Von Bedeutung ist, dass in prospektiven randomisierten Studien mit Aufklärungsmaßnahmen die Häufigkeit von unsicheren Injektionspraktiken reduziert werden konnte [167, 168].

Bei positivem HCV-Antikörper (AK)-Testergebnis sollte eine spezielle Beratung stattfinden, wie HCV-Infektionen Dritter zu vermeiden sind. Einem positiven HCV-AK-Testergebnis sollte eine PCR folgen, und die Person hinsichtlich ihres Infektionsstatus aufgeklärt werden. Die Indikation für eine antivirale Therapie der Hepatitis C ist 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.

Alle Maßnahmen (Prävention, Testung, Beratung, Substitutionstherapie, HCV-Therapie und Prävention einer Re-Infektion) sollten auch Drogenkonsumierenden, die inhaftiert sind, zugänglich sein.

Das Risiko für Krankheitsprogressionen mit der Entwicklung einer Leberzirrhose, einer hepatischen Dekompensation und eines hepatozellulären Karzinoms bei intravenös Drogenkonsumierenden wurde in einer Metaanalyse mit 6,6 (Zirrhose), 1,1 (Dekompensation) bzw. 0,3 (HCC) pro 1000 Personenjahre angegeben (II) [169].

Eine spontane Ausheilung der akuten Hepatitis C findet sich bei Drogenkonsumierenden im Mittel bei etwa 25 %, wobei diese niedriger bei HIV-positiven Personen ist (II) [170]. Nach spontaner oder Therapie-induzierter Heilung einer Hepatitis-C-Infektion oder nach erfolgreicher Hepatitis-C-Therapie ist eine weitere (ggf. suchtmmedizinische) Betreuung sinnvoll, um erneute Risiken für eine Infektion mit Hepatitis C zu vermeiden. Hepatitis-C-Re-Infektionen nach Ausheilung sind grundsätzlich aufgrund fehlender komplett sterilisierender Immunität gegen HCV möglich. In Studien bewegte sich die Re-Infektionsrate unter injizierenden Drogengebrauchenden zwischen 2 und 6/100 Personenjahre, deutlich geringer als unter HIV-positiven MSM [171, 172].

Mit einem regelmäßigen Screening auf Anti-HCV bzw. auf HCV-RNA bei bekannter Seronarbe 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 Risiko-Ereignis (z. B. Drogenrückfall bei ansonsten Abstinente(n)) indiziert. Hier ist dann ggf. 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. Umgekehrt kann bei stabiler Drogen-Abstinenz und fehlendem Risikoverhalten das Screening-Intervall verlängert werden.

* Da sich keine Veränderung im Vergleich zur früheren Leitlinienversion ergab, erfolgte keine neue Abstimmung.

2.6 Therapie der akuten Hepatitis C

FRAGESTELLUNG:

1. Sollte eine akute Hepatitis C mit antiviralen Medikamenten behandelt werden?

EMPFEHLUNG 2.6.1

- Die akute Hepatitis C stellt im Allgemeinen keine Therapieindikation dar (II; Statement).
- In besonderen Fällen kann eine Behandlung durchgeführt werden (II/C).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Die akute HCV-Infektion heilt entweder spontan aus oder führt zu einer chronischen Infektion. Die akute Hepatitis C ist nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Vereinzelt Fallberichte von fulminanten Hepatitis-C-Virusinfektionen, die in den 1990er Jahren publiziert wurden [173, 174], konnten in zahlreichen Kohortenstudien nicht bestätigt werden [175]. In Deutschland wurde in den akuten HCV-1 [176], HCV-2 [140], HCV-3 [177] und HCV-4 (III) [178] -Studien kein Fall einer fulminanten Hepatitis C beschrieben. Da die chronische Hepatitis C mit Interferon-freien Therapien in über 95 % der Fälle geheilt werden kann, besteht auch keine Notwendigkeit mehr zu einer frühen Behandlung der akuten Hepatitis C mit (pegylierten) Interferonen, die bis 2013 allgemein empfohlen wurde. Somit kann in der Regel der Spontanverlauf der akuten Hepatitis C abgewartet werden, da die HCV-Infektion in 10 – 50 % der Fälle ohne therapeutische Intervention ausheilt. Die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Ausheilung ist abhängig von der Ausprägung der Symptomatik, dem Geschlecht, bestimmten genetischen Faktoren wie zum Beispiel dem Interferon-lambda 4-Genotyp oder dem HCV-Genotyp (HCV-Genotyp 1 häufiger als HCV-Genotyp 3). Sollte eine Infektion länger als sechs Monate bestehen, liegt per Definition eine Chronifizierung vor. Diese frühe chronische Hepatitis C sollte dann analog der jeweils aktuell gültigen Leitlinien zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (siehe AG 4) therapiert werden.

In besonderen Fällen kann allerdings eine Indikation für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis C bestehen. Bei einer Infektion nach Nadelstichverletzung kann eine frühe Viruselimination eine zeitnahe erneute berufliche Tätigkeit mit der Ausübung von verletzungsgefährlichen Tätigkeiten ermöglichen. Die antivirale Behandlung führt auch zu einer sehr schnellen Verbesserung der Symptomatik [178], die bei ausgeprägter Symptomatik im Einzelfall eine Therapie rechtfertigen kann. Im Fall von schweren Komorbiditäten oder extrahepatischen Manifestationen, die andere therapeutische Maßnahmen erfordern, kann eine zeitnahe Ausheilung ebenfalls sinnvoll sein.

FRAGESTELLUNG:

2. Wie kann eine Therapie der akuten Hepatitis C durchgeführt werden?

EMPFEHLUNG 2.6.2

Die akute Hepatitis C sollte mit einer Interferon-freien Therapie behandelt werden (III / B).

Konsensstärke: 97 %, starker Konsens

Erläuterungen

Die Therapie der akuten Hepatitis C mit (pegylierten) Interferonen wurde bis zum Jahr 2013 durchgeführt. Hiermit konnten Ausheilungen der Infektion in 82 %-100 % der Fälle mit einer 12- bis 24-wöchigen Behandlung erreicht werden [140, 176, 177]. Die Behandlung war allerdings mit Nebenwirkungen assoziiert, die in Häufigkeit und Schwere der Behandlung der chronischen Hepatitis C vergleichbar waren. Die Behandlung der akuten Hepatitis C mit einer Dreifachtherapie von pegyliertem Interferon alfa mit Ribavirin und einem HCV-Proteaseinhibitor der ersten Generation (Boceprevir oder Telaprevir) ist in kleineren Studien untersucht worden und zeigte Ausheilungsraten von 86 % (Boceprevir, n = 65; (III)) [179] bzw. 84 % (Telaprevir, n = 19; (IV) [180]; Telaprevir, n = 34; (III)) [181]. In Anbetracht der Verfügbarkeit von deutlich nebenwirkungsärmeren Interferon-freien antiviralen Therapien gegen HCV ist ein Einsatz von pegylierten Interferonen zur Therapie der akuten Hepatitis C nicht mehr gerechtfertigt.

Eine akute Hepatitis C vom HCV-Genotyp 1 kann durch eine Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir für 6 Wochen ausgeheilt werden (III) [178]. In einer deutschen Studie wurden alle HCV-monoinfizierten Patienten mit einer akuten Hepatitis C mit einer Therapie über 6 Wochen geheilt. Von Bedeutung ist, dass fast alle Patienten bereits nach 2 Wochen HCV-RNA-negativ und auch die Transaminasen und das Bilirubin normalisiert waren. Im Gegensatz dazu kam es bei 3 von 26 HIV-positiven Patienten mit akuter Hepatitis C mit dem gleichen Therapieregime zu Rückfällen nach Therapieende (III) [182]. Diese Rückfälle traten insbesondere dann auf, wenn die Viruslast zu Therapiebeginn deutlich über 1 Million IU/ml lag. In dieser Studie wurden auch 7 Patienten mit dem HCV-Genotyp 4 behandelt. Somit scheint eine Therapie der akuten Hepatitis C mit der Kombination von Ledipasvir/Sofosbuvir für 6 Wochen grundsätzlich möglich. Zu beachten ist allerdings, dass aktuell nur 4-Wochen-Packungen für das Kombinationspräparat Ledipasvir/Sofosbuvir vorliegen und dass bei Patienten mit sehr hoher Viruslast ein erhöhtes Rückfallrisiko besteht. Wie lang diese Patienten mit hoher Viruslast behandelt werden sollten (8 oder 12 Wochen) ist aktuell nicht untersucht. Weiterhin liegen keine ausreichenden Daten zur Therapie der akuten Hepatitis C mit den Genotypen 2, 3, 5 und 6 vor. Eine Behandlung der akuten oder frühen chronischen Hepatitis C mit Sofosbuvir und Ribavirin für 6 Wochen ist nicht ausreichend. In einer australischen Studie konnten mit diesem Regime nur 6 von 19 Patienten geheilt werden (III) [183]. Auch eine längere Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin für 12 Wochen resultierte in einer Studie bei HIV-

positiven Patienten mit akuter Hepatitis C in einer Rückfallrate von 41 % (7/17) (III) [184]. In einer anderen Fallserie wurde dagegen eine Ausheilung der HCV-Infektion bei 11 von 12 Patienten mit einer 12-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin erreicht (III) [185]. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten aber, dass die akute Hepatitis C bevorzugt mit einer Kombination von mindestens zwei direkt antiviralen Substanzen gegen HCV behandelt werden sollte. Vorläufige Daten zur Therapie der akuten Hepatitis C mit verschiedenen anderen Therapieregimen (z. B. Simeprevir/Sofosbuvir für 8 Wochen; Ledipasvir/Sofosbuvir für 4 Wochen) sind auf Kongressen vorgestellt worden. Eine abschließende Bewertung kann aber aktuell nicht erfolgen. Offene Fragen in der Therapie der akuten Hepatitis C mit direkt-antiviralen Substanzen betreffen somit weiterhin die optimale Therapiedauer sowie die Verträglichkeit und Effektivität verschiedener Kombinationstherapien in einzelnen HCV-Genotypen.

AG 3: Natürlicher Verlauf und Therapieindikation inklusive extrahepatische Manifestationen

AG-Leiter:

- Berg T, Leipzig

AG-Mitglieder:

1. Berg C, Tübingen
2. Hinrichsen H, Kiel
3. Kautz A, Köln
4. Kraus M, Burghausen
5. Moradpour D, Lausanne
6. Schäfer M, Essen
7. Trauner M, Wien
8. Hüppe D, Herne

STATEMENT:*

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 Morbidität und Letalität assoziiert (I*).
2. Die mit der HCV-Infektion assoziierte erhöhte Morbidität und Letalität ist dabei sowohl Folge einer Steigerung hepatischer als auch nicht-hepatischer Endpunkte und Erkrankungen (I).
3. Eine individuelle Prognoseabschätzung zum Verlauf der Erkrankung ist in Frühstadien aufgrund der variablen Krankheitsprogression nicht möglich (I*).
4. Bei fortgeschrittener Fibrose/kompensierter Zirrhose (Stadium F3 / F4 nach Scheuer bzw. METAVIR) liegt das 5-Jahres-Überleben bei ca. 80–90 % (I*). Das HCC stellt in diesen Stadien die häufigste Komplikation dar (I*).

* Unveränderte Statements der alten Leitlinie.

Erläuterungen

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Personen mit chronischer HCV-Infektion ein signifikant erhöhtes Leber-bezogenes Mortalitätsrisiko mit einer standardisierten Mortalitätsratio von 16,8 (95 % CI 15,4 – 18,3) (Ia) [186 – 188].

Innerhalb der nächsten 10–20 Jahre wird eine signifikante Zunahme der HCV-induzierten Leber-bezogenen Komplikationen (hepatische Dekompensationen und Leberzellkarzinom [HCC]) sowie der HCV-induzierten Letalität erwartet, sollte es nicht gelingen, die Hepatitis-C-Diagnose- und Therapierate in den nächsten Jahren deutlich zu steigern [189 – 192]. Dies ist auch mit einer Steigerung der Kosten im Gesundheitssystem verbunden (Ia) [190, 192].

Weltweit sind 27 % der Zirrhose und 25 % der HCC-Entwicklungen auf die HCV-Infektion zurückzuführen [3]. Die Zunahme der HCC-Inzidenz in den westlichen Industrieländern kann wesentlich auf die HCV-Epidemiologie zurückgeführt werden (Ia) [191, 193, 194].

Nach den Berechnungen des „Global Burden of Disease Reports“ sind im Jahr 2013 weltweit über 700 000 Todesfälle auf die HCV-Epidemie zurückzuführen – im Vergleich zu 1990 eine Steigerung von über 130 %.

Die jährliche altersadjustierte Sterblichkeitsrate aufgrund einer HCV-Infektion zeigt auch in den USA seit 1990 eine kontinuierliche Zunahme, die bereits 2007 die Sterblichkeitsrate durch eine HIV-Infektion überschritten hat [195]. Vergleichbare Daten wurden für die Europäische Union (EU) erhoben. 2010 sind in der EU 58 000 Personen an den Folgen der chronischen HCV-Infektion gestorben im Vergleich zu 8000 Personen mit HIV-Infektion (I) [196].

Bereits 2010 hat daher die Welt-Gesundheitsbehörde (WHO) im Rahmen der Welt-Gesundheitsversammlung ihre Resolution im Hinblick auf die Anerkennung der viralen Hepatitis als globales Gesundheitsproblem adaptiert [197, 198].

Der Verlauf der chronischen HCV-Infektion bzw. die Aktivität der Fibrose-Entwicklung weist eine hohe Variabilität auf. Bei 2–35 % der Patienten erreicht der Krankheitsprozess nach 20–25 Jahren das Stadium der Leberzirrhose [199, 200].

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 (Ia) [201, 202].

3.1 Prognoseparameter für den natürlichen Verlauf

Die Höhe der Hepatitis-C-Virämie stellt keinen wesentlichen Risikofaktor für den natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C dar [200]. Allerdings scheinen Patienten mit sehr niedriger HCV-RNA-Konzentration im Blut, d. h. < 100 000 IU/ml, ein geringeres Risiko für die Entwicklung eines HCC zu besitzen als solche mit einer Virämie \geq 100 000 IU/ml [203]. Eine beschleunigte Fibroseprogression wurde bei Infektionen mit dem HCV-Genotyp 3 beschrieben [204]. Folgende Wirtsfaktoren sind mit einem ungünstigen natürlichen Verlauf, d. h. rascher Fibroseprogression/Entwicklung von Zirrhose, assoziiert (keine gewichtete Reihung) (Ia) [200, 205–213]:

- höheres Alter des Patienten (auch zum Zeitpunkt der Infektion)
- männliches Geschlecht
- chronischer Alkoholkonsum
- Ko-Infektion mit HIV
- Ko-Infektion mit HBV
- HCV-Genotyp 3
- erhöhte Transaminasen
- Vorliegen einer Steatose
- chronische Hämodialyse
- genetische Faktoren

Die Progression der Fibrose wird auch von genetischen Faktoren mitbestimmt. Genetische Varianten, die an der Regulation der Apoptose beteiligt sind (MERTK und TULP1) zeigten eine Genomweite Assoziation mit der Fibroseprogression in einer großen europäischen Kohorte [214].

Eine genetische Assoziation mit der Fibroseprogression wurde auch in mehreren Studien für die Varianten der folgenden Gene beschrieben: PNPLA, TM6SF2, IL28B, Interferon lambda, CXCL1, DEPCD5, und Vitamin-D-Rezeptor.

Die Prognoseabschätzung im Einzelfall bleibt jedoch problematisch, da die Fibroseprogression nicht linear verläuft (Ia) [211]. In vielen Fällen kann auch bei langjährig gering progredientem Verlauf ein rascher Übergang in ein Zirrhosestadium eintreten [215]. 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. Ein höheres Alter des Patienten zum Infektionszeitpunkt und im Verlauf hat offenbar eine signifikante Bedeutung für die Fibrose-Progressionsgeschwindigkeit (Ic) [207, 208]. 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) (Ic) [216, 217]. Ebenfalls schließen normale Transaminasen eine Fibroseprogression oder das Vorliegen einer fortgeschrittenen Erkrankung nicht aus (Ia) [209, 215, 218].

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 Therapie-assoziiert) dokumentiert werden (Ib) [219–224]. Psychometrische und funktionelle Magnet-Resonanz-Spektroskopie-Untersuchungen sprechen dafür, dass bestimmte zentralnervöse Funktionen sowie die Neurotransmission durch die HCV-Infektion beeinflusst werden (Ib) [223, 225, 226].

Die signifikante Besserung der Lebensqualität, die sich unabhängig vom Alter der Patienten und des Krankheitsstadiums bereits wenige Wochen nach Beginn einer Interferon-freien Therapie nachweisen lässt, ist ein weiterer Beweis für die pathogenetische Relevanz der chronischen HCV-Infektion bei der Entwicklung neuropsychiatrischer und neurokognitiver Symptome und Erkrankungen (I) [227–230].

Zusätzlich können im Rahmen der HCV-Infektion eine Vielzahl weiterer extrahepatischer Symptome und Erkrankungen auftreten (siehe ► **Tab. 1**) [231–233]. 40–76 % der Patienten mit chronischer Hepatitis-C (CHC) -Infektion entwickeln im zeitlichen Verlauf mindestens eine extrahepatische Manifestation (Ib) [231]. Zu den häufigsten extrahepatischen Manifestationen zählen, nach einer aktuellen Metaanalyse der Daten von 102 Studien, Diabetes mellitus (in 15 %) und Depressionen (in 25 %) (I) [234]. Die Assoziation von HCV-Infektion und Entwicklung maligner lymphoproliferativer Erkrankungen (insbesondere follikuläre Non-Hodgkin-Lymphome [NHL] und Marginalzonen-Lymphome, MALT) kann inzwischen als gesichert gelten (Ia) [235–240]. Die chronische HCV-Infektion erhöht das Risiko für die Entstehung eines NHL um das ca. 2- bis 4-Fache [236–238, 241].

Eine erhöhte Sterblichkeit bedingt durch Nicht-Leber-Malignome wurde erstmals bei asiatischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Taiwan) beschrieben. Eine groß angelegte Studie aus den USA bei 12 126 chronisch HCV-infizierten Patienten der „Chronic Hepatitis Cohort Study“ (CHeCS) bestätigt diese Ergebnisse [242]. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (SEER data base) war die Inzidenzrate für Karzinome des Rektums, Pankreas, Lunge, Niere und NHL bei chronischer HCV-Infektion signifikant erhöht (1,6- bis 2,5-fach). Auch die Sterblichkeitsrate für Karzinome des Mundbodens, Rektums, Pankreas und NHLs zeigte eine signifikante Erhöhung um das 1,6- bis 5,2-fache. Die Karzinomdiagnose wurde zudem bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung im Mittel 8,5 Jahre früher gestellt und die Patienten starben im Durchschnitt 11,3 Jahre früher (III) [242]. Das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 erhöht sich bei chronischer HCV-Infektion um einen Faktor von 1,7 bis 1,9 [243, 244].

Ein Vitamin-D-Mangel ist signifikant mit der chronischen HCV-Infektion assoziiert [245, 246]. Zur Frage der Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen der chronischen HCV-Infektion und der Entwicklung einer Osteopenie bzw. Osteoporose und dem Risiko der osteoporotischen Fraktur sind zahlreiche Studien publiziert worden (I) [247–268]. Insgesamt bestätigen diese Arbeiten das signifikant erhöhte Risiko für eine Osteoporose sowie für die Entwicklung von Osteoporose-assoziierten Frakturen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C. Im Rahmen einer populationsbezogenen Studie wurde die Beziehung zwischen HCV-Infektion und Risiko der Osteoporose auf der Grundlage einer Krankenkassendatenbasis bei über 10 000 HCV-infizierten Patienten untersucht. Es zeigte sich in der Hepatitis-C-Gruppe eine signifikant höhere Osteoporose-Inzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe (8,27 vs. 6,19 pro 1000 Personenjahre, „hazard ratio“ = 1,33). Die Inzidenz der Osteoporose war bei Frauen höher als bei Männern und nahm mit zunehmendem Alter und Komorbiditäten zu. Das Risiko für die Osteoporose-Entwicklung war bei HCV-infizierten Patienten auch nach Adjustierung für weitere Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetes, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Herzinsuffizienz und Zirrhose signifikant erhöht. Das HCV-spezifische Risiko für Osteoporose nahm jedoch mit zunehmendem Alter und der Präsenz von weiteren Komorbiditäten ab.

Eine Assoziation zwischen HCV-Infektion und der Entwicklung peripher arterieller Erkrankungen wurde beschrieben (III) [269].

► **Tab. 1** Im Zusammenhang mit der HCV-Infektion beschriebene extrahepatische Manifestationen bzw. Erkrankungen.

Betroffenes Organsystem/Formenkreis	Manifestation
Endokriner Formenkreis	Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen (insbesondere Hashimoto Thyreoiditis)
	Insulinresistenz/ Diabetes mellitus*
Rheumatischer Formenkreis	Vitamin-D-Mangel Osteopenie und Osteoporose Wachstumshormon (GH) -Insuffizienz
	Gemischte Kryoglobulinämie*
	Kryoglobulinämische Vaskulitis*
	Periphere Neuropathie*
	Membrano-proliferative Glomerulonephritis (GN)*
	Membranöse GN*
	Rheumatoide Gelenksbeschwerden/ Oligo-Polyarthritis
	Rheumafaktor-Positivität*
	Sicca-Syndrom
Hämatologischer Formenkreis	Lymphoproliferative Erkrankungen/Non-Hodgkin-Lymphome*
	Immun-Thrombozytopenie (ITP)
	Monoklonale Gammopathie*
Dermatologischer Formenkreis	Autoimmun-hämolytische Anämie
	Palpable Purpura
	Porphyria cutanea tarda (PCT)
	Lichen planus
	Pruritus
Zentrales Nervensystem	Fatigue; Einschränkung der Leistungsfähigkeit (Müdigkeit, Abgeschlagenheit)*, Neurokognitive Störungen, psychomotorische Verlangsamung, depressive Symptome, Depressionen*
Sonstiges	Myopathie
	Kardiomyopathie/Myokarditis
	Peripher arterielle Erkrankungen
	Idiopathische Pulmonalfibrose Nicht-Lebermalignome (Karzinome der Lunge, Pankreas, Rektums, Niere)

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

Neuere Populations-bezogene Studien belegen zudem, dass die chronische HCV-Infektion auch mit einer Steigerung der Sterblichkeit durch extrahepatische Manifestationen einhergeht, als Folge der erhöhten Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen, Schlaganfall, Diabetes mellitus und nicht-leberbezogenen Malignomen (I) [270–272].

3.2 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C

3.2.1 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C im kompensierten Stadium der Lebererkrankung

FRAGESTELLUNG:

Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im kompensierten Stadium der Lebererkrankung indiziert?

EMPFEHLUNG 3.2.1

- Patienten mit chronischer Hepatitis C soll eine antivirale Therapie angeboten werden (I/A).
- Erhöhte Transaminasen und/oder der Nachweis einer Fibrose sind keine notwendigen Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur Therapie* (I).
- Für Patienten mit einer fortgeschrittenen Fibrose (Stadium F3 nach Scheuer bzw. METAVIR) bzw. kompensierter Zirrhose (Child A) besteht eine dringliche Behandlungsindikation (I).

* In der Schweiz werden DAA-basierte Therapien derzeit erst ab einem METAVIR-Fibroteststadium 2 (dokumentiert durch eine Leberbiopsie oder zwei FibroScan-Werte von $\geq 7,5$ kPa im Abstand von mindestens 3 Monaten) oder – unabhängig vom Fibroteststadium – bei extrahepatischen Manifestationen vergütet.

- Extrahepatische Manifestationen, berufliche Gründe, eine Elimination des Transmissionsrisikos, Ko-Infektionen mit HBV oder HIV sowie ein Therapiewunsch des Patienten stellen ebenfalls unabhängig von der Erkrankungsaktivität eine Behandlungsindikation dar (EK).

Konsensstärke: 95 %, starker Konsens

Erläuterungen

Bei Nachweis einer chronischen Hepatitis C ist prinzipiell eine Indikation zur antiviralen Therapie gegeben. Auch extrahepatische Manifestationen und der Patientenwunsch werden in die Indikationsstellung mit einbezogen. Im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern hat in Deutschland das Stadium der Erkrankung (Stadium der Fibrose) für die Frage der Therapieindikation keine ausschlaggebende Relevanz. Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose sollen jedoch bevorzugt behandelt werden – hier besteht eine hohe Therapedringlichkeit.

Die Argumente, die für einen frühen Therapiezeitpunkt im Verlauf der Erkrankung sprechen, sind:

- hohe Heilungsraten bei geringerer Therapieintensität
- hohe Chance auf Reversibilität der morphologischen Veränderungen der chronischen Hepatitis (Fibroseregression)
- Verhinderung des Eintretens eines sog. „point of no return“; das bedeutet, Verhinderung der Entwicklung eines Stadiums der Erkrankung, bei welchem trotz Heilung der chronischen Infektion die mit der chronischen Hepatitis-Erkrankung assoziierten Komplikationen nicht mehr reversibel sind (z. B. Persistenz des HCC-Risikos trotz viraler Eradikation bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose zum Therapiebeginn oder fehlende Rekompensation bei dekompensierter Zirrhose)
- Reduktion des Risikos der Entwicklung extrahepatischer Manifestationen der HCV-Infektion und der damit verbundenen Morbidität und Letalität
- Reduktion des Risikos der HCV-Transmission („treatment as prevention“)
- Patientenwunsch

In einer kürzlich auf dem internationalen Leberkongress der Europäischen Association for the Study of Liver diseases (ILC EASL) publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit frühen Fibrotestadien (F0 – 1) von der erfolgreichen Behandlung profitieren mit einem im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe signifikant verbessertem Langzeitüberleben [273].

3.2.2 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C im dekompensierten Stadium der Lebererkrankung

FRAGESTELLUNG:

Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im dekompensierten Stadium der Lebererkrankung (Child-Pugh B/C) bzw. auf der Warteliste zur Lebertransplantation indiziert?

EMPFEHLUNG 3.2.2

- Alle Patienten, bei denen eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass durch die Induktion einer SVR eine Rekompensation der Erkrankung erreicht bzw. eine Transplantation vermieden werden kann, sollten antiviral behandelt werden (I/B). Die antivirale Behandlung der dekompensierten Zirrhose sollte in Absprache mit hepatologischen Zentren mit Transplantationserfahrung erfolgen (EK).
- Das Ausmaß der Leber- und Niereninsuffizienz soll bei der Wahl des antiviralen Behandlungsregimes berücksichtigt werden (I/A).

Konsensstärke: 92 %, Konsens

Erläuterungen

Für Patienten im Stadium Child B/C einer Leberzirrhose besteht prinzipiell eine dringliche Indikation zur Behandlung der Hepatitis C mit einer DAA-Therapie, vor allem dann, wenn die Aussicht dazu besteht, dass durch die Therapie der Hepatitis C eine Rekompensation der Lebererkrankung erreicht werden kann.

Für Patienten, bei welchen unabhängig vom Ausgang der antiviralen Therapie die Indikation zur Lebertransplantation mit hoher Wahrscheinlichkeit bestehen bleibt, sollte die Entscheidung zur antiviralen Therapie mit dem Ziel der Prävention der HCV-Re-Infektion unter Berücksichtigung individueller Faktoren getroffen werden. Dazu zählen das Ausmaß der Leber- und ggf. Niereninsuffizienz und die damit verbundenen potenziellen Therapie-Risiken, die Wahrscheinlichkeit der Therapiereponse bzw. des Risikos der Resistenzentwicklung, die voraussichtliche Wartezeit bis zur Transplantation sowie Effekte der antiviralen Therapie auf die Allokation (MELD [Modell of End stage Liver Disease] -Score). Da bisher keine eindeutigen prädiktiven Faktoren für eine klare Indikationsstellung zu einer antiviralen Therapie vor oder nach Lebertransplantation existieren, sollte die Therapieentscheidung in diesen Fällen in Absprache mit einem hepatologischen Zentrum mit Transplantationserfahrung erfolgen.

Inzwischen existiert eine Reihe von (Kohorten-) Studien, die den Erfolg und auch die Risiken einer DAA-Therapie bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose im Stadium CHILD B/C untersucht haben (I) [274 – 279]. Allen Untersuchungen gemeinsam ist, dass es bei dem überwiegenden Teil der Patienten zu einer teils deutlichen Verbesserung des MELD- und CHILD-Pugh-Scores unter DAA-Therapie kommt. Ein kleiner Teil der Patienten (ca. 5 – 10 %) weist aber auch einen klinischen Progress der Leberzirrhose unter DAA-Therapie auf, vor allem bei bereits fortgeschrittener, portal dekompensierter Leberzirrhose im Stadium CHILD C. In einer neueren Kohortenstudie an über 400 Patienten mit dekompensierter Zirrhose zeigt sich allerdings, dass das Ausmaß der Verschlechterung (MELD-Anstieg) im Vergleich mit einer unbehandelten Kohorte deutlich geringer ausgeprägt ist [279]. Dies deutet darauf hin, dass die Verschlechterung des MELD-Scores unter DAA-Therapie im Regelfall nicht Therapie-assoziiert ist, sondern Ausdruck eines „natürlichen“ Progresses der Zirrhose. Die gute Verträglichkeit der DAA-Kombinationen aus NS5B- plus

NS5A-Inhibitoren ± RBV im Kontext einer dekompensierten Zirrhose wird in allen Studien hervorgehoben (I) [274, 275, 278 – 282]. Auf der anderen Seite existieren bisher keine (Langzeit-) Studien, die den Effekt einer erfolgreichen DAA-Therapie bei dekompensierter Leberzirrhose in Bezug auf Endpunkte wie transplantationsfreies Überleben oder verringerte Morbidität und Mortalität im Follow-up > 6 Monate darstellen.

Mit den neuen DAA-Regimen kann die HCV-Re-Infektion nach Lebertransplantation sehr effektiv und sicher behandelt werden (siehe Kapitel AG 5: Therapie nach Lebertransplantation). Die Dringlichkeit zur Therapie auf der Warteliste ist daher v. a. dann gegeben, wenn erhofft werden kann, dass im Rahmen der Virus-eradikation sich der Zustand des Patienten so verbessert, dass auch auf die Transplantation verzichtet werden kann. Die Indikationsstellung zur DAA-Therapie bei dekompensierter Zirrhose soll auch von den potenziell zu erwartenden SVR-Raten abhängig gemacht werden (siehe dazu auch Kapitel AG 4: Therapie). Ein hohes Risiko für ein Therapieversagen und damit verbundener Resistenzentwicklung gegenüber der DAA-Therapie (v. a. NS5A-Resistenzen) kann ein Argument gegen eine Therapie auf der Warteliste darstellen. Die bisherigen Studien zeigen, dass die Chancen eine SVR zu erreichen für GT1-Patienten mit 87 – 100 % (I) [278 – 282] günstiger sind als beim GT3 mit 50 – 85 % (I) [278, 279, 282]. Ebenso besteht eine Tendenz für höhere SVR-Raten im Stadium CHILD B mit 87 – 96 % im Vergleich zum Stadium CHILD C mit 50 – 86 % (I) [280 – 282]. Anzumerken ist dabei die in allen Studien relativ kleine Fallzahl von behandelten Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Dekompensation, d. h. im Stadium CHILD C oder mit MELD-Score > 20. Die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien bezüglich der SVR-Raten wird dadurch erschwert, dass die verwendeten Therapieregime (u. a. mit oder ohne Ribavirin) wie auch die Dauer der Therapie (12 – 24 Wochen) teils stark variieren. Nach aktueller Studienlage können folgende Faktoren als eher negative Prädiktoren für das Erreichen einer SVR angesehen werden: 1. CHILD C Stadium, 2. Alter > 65 Jahre, 3. Serum-Natrium < 135 mmol/l, 4. Albumin < 35 g/l, 5. Thrombozyten < 60 000/μl, 6. Genotyp 3 (I) [278 – 282]. Vermutlich beeinflusst auch die Höhe des MELD-Scores das Therapieansprechen, allerdings existieren derzeit keine Daten, die es zulassen, einen klaren „Cut off“-Wert zu definieren.

Insgesamt erscheint es jedoch bei dekompensierter Leberzirrhose einen Punkt im Verlauf der Krankheit zu geben („Point of no return“), ab welchem auch nach erfolgreicher Viruseradikation kaum ein Prognose-relevanter Vorteil für die Patienten zu erwarten ist.

In der französischen Kohorte betrug die Rate der Abmeldungen von der Warteliste 16 % und in einer weiteren europäischen Multizenter-Studie 19,2 % (III) [283, 284]. Unabhängige prädiktive Faktoren für die Chance einer Abmeldung von der Warteliste waren der initiale MELD-Score (≤ 20 vs. > 20 Punkte) sowie die Verbesserung von MELD-Score und Albumin zu Follow-up-Woche 12.

Die Autoren empfehlen eine Therapie auf der Warteliste bei MELD < 16, ein individuelles Vorgehen bei MELD 16 – 20 und keine Therapie bei MELD > 20. Die deutsche Expertengruppe empfiehlt die Therapie bei MELD < 18 und in den aktuellen EASL-Leitlinien wird bei einem MELD-Score ≥ 18 – 20 eine Therapie erst nach

Transplantation empfohlen, es sei denn, die erwartete Wartezeit auf der Warteliste ist > 6 Monate (I) [285, 286].

Zusammengefasst bedarf die Indikationsstellung zur DAA-Therapie bei dekompensierter Zirrhose einer individualisierten Entscheidung, wobei das Vorliegen mehrerer negativer Prädiktoren eines Therapieansprechens die Entscheidung eher gegen eine Therapie steuern sollte, wenn die Option zur Lebertransplantation noch besteht. Bei Patienten ohne Chance auf eine Transplantation erscheint ein antiviraler Therapieversuch gerechtfertigt.

3.2.3 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C beim hepatozellulären Karzinom (HCC)

FRAGESTELLUNG:

Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und hepatozellulärem Karzinom (HCC) indiziert?

EMPFEHLUNG 3.2.3

- Bei kurativen Therapieoptionen für ein HCC soll eine antivirale Therapie angestrebt werden (EK). Die antivirale Behandlung kann dabei im Vorfeld, parallel oder auch im Anschluss an die HCC-Behandlung erfolgen (EK).
- In der Palliativsituation sollte die Therapieindikation individuell, in Abhängigkeit von der Prognose des HCCs und der Lebererkrankung entschieden werden (EK).

Konsensstärke: 92 %, Konsens

Erläuterungen

Die antivirale Therapie stellt einen integralen Bestandteil in der Behandlung eines Patienten mit HCC auf dem Boden einer chronischen Hepatitis C dar. Daher soll die Indikation zur Interferon-freien Therapie bei jedem Patienten mit HCV-induziertem HCC erwogen werden. Bei kurativen Therapieoptionen für das HCC soll eine antivirale Therapie angestrebt werden. Die antivirale Behandlung kann dabei im Vorfeld, parallel oder auch im Anschluss an die HCC-Behandlung erfolgen.

In der Palliativsituation sollte die Therapieindikation individuell, in Abhängigkeit von der Prognose des HCC und der Lebererkrankung, entschieden werden. Eine durch die antivirale Therapie zu erwartende Verbesserung der Leberfunktion und damit verbunden der Therapiefähigkeit und den Therapieoptionen für das HCC kann auch im Einzelfall eine Behandlungsindikation darstellen.

Eine unerwartet hohe HCC-Rezidivrate von 27,6 % nach einem medianen Follow-up von 5,7 Monaten nach Beginn einer DAA-Therapie wurde in einer retrospektiven spanischen Studie bei 58 chronisch HCV-infizierten Patienten mit HCC in kompletter Response nach unterschiedlichen Therapieverfahren beobachtet (III) [287]. Ähnlich hohe Rezidivraten (29 %) zeigten sich auch in einer zweiten retrospektiven Studie aus Italien bei 59 Patienten

mit HCC in Remission (III) [288]. Diese Ergebnisse konnten allerdings in einer großen prospektiven französischen Kohortenstudie nicht bestätigt werden (III) [289]. Es zeigte sich dort kein erhöhtes HCC-Rezidiv-Risiko nach DAA-Therapie im Vergleich zu den unbehandelten Patienten. Inzwischen wurden die Ergebnisse zum HCC-Risiko nach DAA-induzierter SVR bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose aus dem englischen „early access program“ (EAP) publiziert (III) [290]. In dieser retrospektiven Kohortenstudie zeigte sich in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn im Vergleich zu den unbehandelten Patienten keine erhöhte HCC-Inzidenz (jeweils 4%). Im weiteren Verlauf nach SVR (Monat 6 – 15 nach Therapiebeginn) betrug die HCC-Inzidenz 2,5 %.

Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage und dem retrospektiven Design der Studien erscheint bisher ein signifikanter Zusammenhang zwischen DAA-Therapie und Risiko des HCC-Rezidivs fraglich. Die Datenlage rechtfertigt nicht, Änderungen der DAA-Therapieempfehlungen bei Patienten mit HCV-induziertem HCC vorzunehmen. Es sollten die Patienten mit HCC in Remission vor und nach einer DAA engmaschig hinsichtlich der Entwicklung eines HCC-Rezidivs überwacht werden. Im Einzelfall, v. a. bei unzureichender Untersuchungsqualität im Ultraschall, erscheint die zusätzliche Durchführung einer Schnittbildgebung (idealerweise MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel) gerechtfertigt.

3.2.4 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C mit extrahepatischen Manifestationen

FRAGESTELLUNG:

Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C mit extrahepatischen Manifestationen indiziert?

EMPFEHLUNG 3.2.4

Bei extrahepatischen Manifestationen soll eine antivirale Therapie als kausaler Therapieansatz geprüft werden (II/A).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Die Zahl der Studien zur DAA-Therapie bei Patienten mit extrahepatischen Manifestationen der chronischen HCV-Infektion ist noch begrenzt. Aus der Interferon-Ära liegen jedoch zahlreiche Studien vor, welche die grundsätzliche Wirksamkeit der antiviralen Therapie bei diesen extrahepatischen Manifestationen (siehe ► **Tab. 1**) belegen. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen virologischer Response und Besserung der Symptome bzw. der extrahepatischen Erkrankung konnte in allen Studien nachgewiesen werden. Somit wird unabhängig vom Schweregrad der Lebererkrankung bei Patienten mit extrahepatischen Manifestationen primär eine antivirale Therapie empfohlen. Ausnahme stellen schwerste klinische Manifestationen der gemischten Kryoglobulinämie dar, bei welchen primär eine Kurzzeittherapie mit Rituximab, ggf. in Kombination mit einer antiviralen Therapie, empfohlen

wird. Alternative bzw. zusätzliche Therapiemöglichkeiten umfassen Kortikosteroide, Cyclophosphamid sowie eine Plasmapherese. Niedrig-maligne Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) in stabiler Krankheitsphase sollten gemeinsam mit Kollegen der Hämatologie bevorzugt primär antiviral behandelt werden, da anhaltende NHL-Remissionen nach alleiniger antiviraler Therapie mit Ausheilung der HCV-Infektion in zahlreichen Fallserien dokumentiert worden sind [235, 236, 291].

3.2.5 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C bei Patienten mit Niereninsuffizienz bzw. Dialyse

FRAGESTELLUNG:

Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C mit Niereninsuffizienz bzw. Dialyse indiziert?

STATEMENT 3.2.5

Die Behandlungsindikation unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (I).

Konsensstärke: 94 %, Konsens

Erläuterungen

Zahlreiche Studien belegen eine enge Assoziation zwischen HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung. Die chronische Hepatitis C erhöht das Risiko für chronische Nierenerkrankungen und Proteinurie. Membranoproliferative Glomerulonephritiden gehören in das Spektrum der extrahepatischen Manifestationen der HCV-Infektion, meist auf dem Boden einer HCV-induzierten kryoglobulinämischen Vaskulitis.

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 % (Ib) [292 – 296]. Die chronische Hämodialyse stellt offenbar einen Risikofaktor für eine raschere Fibrose-Progression dar. HCV-infizierte Patienten mit Dialyse-pflichtiger terminaler Niereninsuffizienz haben nach den Daten einer aktuellen Metaanalyse das höchste Risiko der Zirrhose-Entwicklung mit einer Rate von ca. 40 % nach 20 Jahren und 60 % nach 30 Jahren (Ia) [211].

Der Nachweis einer chronischen HCV-Infektion bei Patienten unter Dialyse ist mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeit und Sterblichkeit aufgrund kardiovaskulärer Ursachen assoziiert, mit einer Steigerung der Letalitätsrate um den Faktor 1,57 [297 – 299], Übersicht bei (Ia) [300, 301]. Eine erhöhte Rate an Zirrhose- und HCC-Entwicklungen war dabei wesentlich für die Steigerung der Letalität verantwortlich [297].

Nach Nierentransplantation hat die HCV-Infektion einen signifikant ungünstigen Effekt auf das Transplantat- und Patienten-Überleben [302], Übersicht bei (Ia) [300]. Daher sollte vor geplanter Nierentransplantation eine Eradikation der HCV-Infektion

angestrebt werden. Welche DAA-Regime in Abhängigkeit des Grades der Niereninsuffizienz sicher empfohlen werden können, ist im Abschnitt Therapie dargestellt.

3.2.6 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C bei Patienten mit Suchterkrankungen

FRAGESTELLUNG:

Was sind Besonderheiten bei der Therapie-Indikationsstellung von Patienten mit Suchterkrankungen?

EMPFEHLUNG 3.2.6

- Eine Drogenabhängigkeit stellt per se keine Kontraindikation für eine antivirale Therapie dar (I).
- Die Indikationsstellung soll unter Berücksichtigung der zu erwartenden Therapieadhärenz, der aktuellen Drogensituation sowie psychiatrischer und somatischer Begleiterkrankungen erfolgen (I/A).
- Eine interdisziplinäre Betreuung des Patienten sollte gewährleistet sein (I/B).
- Eine Substitutionstherapie stellt aufgrund der engen Patientenbindung eine günstige Voraussetzung für die Durchführung einer antiviralen Therapie dar (I).
- Patienten mit aktuellem unkontrolliertem Drogen- und/oder Alkoholkonsum sollen nur in Einzelfällen bei individueller Nutzen-Risikoabwägung antiviral behandelt werden (EK).

Konsensstärke: 78 %, Konsens

Erläuterungen

Unter Menschen mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion finden sich signifikant gehäuft Menschen mit einer Suchterkrankung (Substanzmißbrauch bzw. Substanzabhängigkeit) [303, 304]. Intravenöser Drogenkonsum stellt in den meisten westlichen Ländern den wichtigsten Risikofaktor für HCV-Infektionen dar. 50 – 80 % der intravenös Drogenkonsumierenden weisen eine chronische Hepatitis-C-Infektion auf [157, 305, 306]. Innerhalb der Gruppe der HCV-infizierten Patienten mit einer Drogenabhängigkeit oder Substanzmißbrauchserkrankung ist mit einer erhöhten Rate an psychischen Erkrankungen und komplexen sozialen Problemen zu rechnen (I) [304, 307]. Zudem stellt die chronische Hepatitis eine der wichtigsten somatischen Probleme während einer Langzeitsubstitutionstherapie Drogenabhängiger dar [308].

Die Hepatitis-C-Behandlung bei bestehender Suchterkrankung ist prinzipiell möglich, bedarf aber eines Netzwerkes mit interdisziplinärer Zusammenarbeit zur Diagnostik, Vorbereitung und Therapiedurchführung. In diesem Zusammenhang wurden in den letzten Jahren regelmäßig Empfehlungen zur Verbesserung der Diagnose, des Managements und der Therapie von HCV bei Menschen mit Substanzmißbrauchserkrankungen, insbesondere

intravenösem Drogenkonsum, durch ein internationales Netzwerk von Sucht- und Hepatitis-C-Spezialisten erarbeitet (INHSU: International Network for Hepatitis Care in Substance Users) (I) [309, 310].

Eine Vorbehandlungs- bzw. Vorbeobachtungsphase vor Beginn der antiviralen Therapie zur Optimierung psychiatrischer Medikationen, Information und Schulung des Patienten sowie Förderung der Compliance sollte erfolgen. Potenzielle Interaktionen zwischen den Substanzen der Substitutionstherapie, bestehender psychiatrischer Begleitmedikation und den direkt antiviralen Medikamenten sollen berücksichtigt werden.

Mangelnde Kenntnisse und ungenaue Vorstellungen entweder über die HCV-Infektion selbst vonseiten der Suchtbehandler oder über die psychosozialen Probleme bei HCV-infizierten Suchterkrankten bei den HCV-Experten stellen demnach wichtige Hindernisse bei der Evaluierung der HCV-Behandlung dar (Übersicht bei [310]) (I). Unterschiedliche Gründe führten dazu, dass eine indizierte antivirale Therapie bei dieser speziellen Patientengruppe in der Vergangenheit nicht oder seltener durchgeführt wurde: eine aktuelle Opiat-Substitutionstherapie, fortlaufender oder früherer Drogenkonsum, fortlaufender Alkoholkonsum, fortgeschrittene Lebererkrankung, komorbide medizinische und/oder psychiatrische Erkrankungen, mangelnde soziale Unterstützung sowie eine fehlende Behandlungsbereitschaft (Übersicht bei [310]) (I).

Die Datenlage zur Interferon-freien Therapie bei Patienten mit Suchterkrankungen ist aktuell noch eingeschränkt. Vorhandene Studien weisen jedoch auf eine vergleichbare Rate des anhaltenden virologischen Ansprechens hin [311 – 314]. Therapietreue und Drogenkonsum während der Therapie können den Therapieerfolg jedoch signifikant beeinflussen. Vor Beginn der antiviralen Therapie sollte daher eine Vorbehandlungs- bzw. Vorbeobachtungsphase zur Information und Schulung des Patienten sowie Förderung der Compliance erfolgen. Auch eine Optimierung einer möglicherweise bestehenden psychiatrischen Medikation sollte erfolgen. Potenzielle Interaktionen zwischen den Substanzen der Substitutionstherapie, bestehender psychiatrischer Begleitmedikation und den direkt antiviralen Medikamenten sollten hierbei besonders berücksichtigt werden (I) [310]. Die DAA-Therapie erfordert keine spezifische Dosisanpassung von Methadon und Buprenorphin, jedoch sollte eine Überwachung auf Anzeichen einer Opioid-Toxizität oder eines Opioid-Entzugs durchgeführt werden und auf mögliche Einflüsse/Interaktionen mit Psychopharmaka geachtet werden. Patienten sollten auch auf mögliche schwerwiegende Komplikationen durch Interaktionen bei einem Beigebrauch von anderen Substanzen, darunter v. a. Amphetamine bzw. Ecstasy hingewiesen werden (I) [310]. Patienten mit unkontrolliertem Alkohol- oder Drogenkonsum vor der Therapie sollten zunächst suchtmittelmedizinisch stabilisiert und bezüglich ihrer Therapiefähigkeit überprüft werden. Auf eine langfristige enge interdisziplinäre Anbindung ist zu achten (I) [307].

3.3 Indikation zur Re-Therapie

FRAGESTELLUNG:

Wann ist eine Re-Therapie indiziert?

EMPFEHLUNG 3.3

- Bei Patienten ohne SVR nach Interferon-basierter bzw. Interferon-freier Therapie besteht grundsätzlich die Indikation zur Re-Therapie (I).
- Die Dringlichkeit zu einer Re-Therapie nach DAA-Versagen resultiert aus individuellen Faktoren und soll unter Berücksichtigung aktueller wie auch zukünftiger Therapieoptionen geprüft werden (II/A).

Konsensstärke: 84 %, Konsens

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 Vorbehandlung die Wahrscheinlichkeit, durch die Re-Therapie eine anhaltende virologische Response zu induzieren, unterschiedlich ist, sollte eine individuelle Entscheidung hinsichtlich des Zeitpunkts zur Re-Therapie getroffen werden (siehe auch AG4, 4.4). Bei allen Patienten mit Versagen einer Interferon-basierten Therapie besteht grundsätzlich eine Indikation zur Re-Therapie mit einem Interferon-freien DAA-Regime, mit sehr guten Heilungschancen (siehe AG4). Bei einem Rückfall nach DAA-Therapie kann vom Vorliegen von DAA-Resistenz-assoziierten Varianten ausgegangen werden. Zur Therapieplanung empfiehlt sich eine Resistenzanalyse (siehe auch AG4, 4.5). In Abhängigkeit von den Therapieoptionen und der Dringlichkeit zur Re-Therapie sollte die Indikation individuell geprüft werden. Diese Empfehlung basiert auf der Erwartung, dass mit dem Einsatz neuer direkt antiviraler Substanzen mit verbessertem Resistenzprofil in naher Zukunft effektivere Therapieoptionen für Patienten mit komplexen Resistenzsituationen oder NS5A-Hochresistenzvarianten zur Verfügung stehen werden.

3.4 Kontraindikationen, Einschränkungen und Interaktionen einer DAA-basierten Therapie

FRAGESTELLUNG:

Wann bestehen Kontraindikationen bzw. Einschränkungen für eine DAA-basierte Therapie?

EMPFEHLUNG 3.4

- Eine antivirale Therapie soll während der Schwangerschaft oder Stillzeit vermieden werden (EK).
- Darüber hinaus existieren keine absoluten Kontraindikationen für eine DAA-basierte Therapie.
- Das Ausmaß der Leber- und Niereninsuffizienz sowie potenzielle Medikamenteninteraktionen sollen bei der Wahl des Therapieregimes berücksichtigt werden (siehe AG4, 4.6) (EK).
- Die Prognose des Patienten aufgrund HCV-unabhängiger Begleiterkrankungen sollte für die Therapieentscheidung berücksichtigt werden (EK).

Konsensstärke: 76 %, Konsens

AG 4: Therapie der chronischen Hepatitis C

AG-Leiter:

- Sarrazin C, Frankfurt/Wiesbaden

AG-Mitglieder:

1. Backmund M, München
2. Buggisch P, Hamburg
3. Cornberg M, Hannover
4. Ferenci P, Wien
5. Langhorst J, Essen
6. Müllhaupt B, Zürich
7. Stauber R, Graz
8. Van Thiel I, Köln
9. Vermehren J, Frankfurt
10. Zimmermann T, Mainz

Präambel

Eine Online-Vorabveröffentlichung dieses Therapieteils der Leitlinie wurde aufgrund der raschen Weiterentwicklung, widersprüchlicher Informationen aus internationalen Leitlinien und fehlenden eindeutigen Therapiealgorithmen aus den Fachinformationen bei hohen Therapiekosten notwendig. Die vorläufige Version wurde im Dezember 2016 online publiziert (www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/).

Die vorliegenden Leitlinien-Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C beruhen auf dem Konsens der Leitliniengruppe, dem wiederum die Bewertung der recherchierten Publikationen und der Daten aus den Fachinformationen zugrunde liegt.

Liegt auf der Grundlage der vorhandenen Daten eine nachgewiesene oder vermutliche Äquivalenz der SVR-Raten vor, sollte individuell neben der Verträglichkeit und möglicher Medikamenteninteraktionen zusätzlich auch die Wirtschaftlichkeit auf der Grundlage der Medikamentenkosten (z. B. Kosten der direkt antiviralen Substanzen, notwendige Dauer der Gabe der direkt antiviralen Substanzen in einer Kombinationstherapie, eventuelle Selektivverträge mit Krankenkassen, etc.) beachtet werden.

Die Empfehlungen entsprechen nicht notwendigerweise der Nutzenbewertung des GBA. Dies sollte insbesondere bei Konstellationen berücksichtigt werden, bei denen der GBA mit „Zusatznutzen ist nicht belegt“ bewertet hat bzw. solche, zu denen der GBA (noch) keine Stellungnahme hinsichtlich eines Zusatznutzens abgegeben hat.

4.1 Aktuell verfügbare Therapieoptionen

Für die Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion sind Kombinationstherapien aus direkt antiviralen Agenzien (DAA), Ribavirin und ggf. PEG-Interferon alfa, zugelassen. Für die verschiedenen Gruppen von Patienten auf der Grundlage des HCV-Geno- und Subtyps, möglicher Vortherapien und dem Fibrosestadium stehen dabei mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Grundsätzlich sind bei der Wahl unter den Therapieoptionen die Effektivität zum Erreichen eines dauerhaften virologischen Therapieansprechens (SVR), mögliche Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen sowie die Therapiedauer zu beachten.

Als DAA-Therapie wird eine Behandlung mit einem Interferon-freien Therapieregime betrachtet. Die Empfehlungen für die DAA-Ersttherapie gelten daher für alle Patienten, die bislang keine Therapie erhalten haben (therapie-naiv/ TN), auf eine Behandlung mit (PEG)-Interferon-alfa mit und ohne Ribavirin nicht angesprochen haben (Therapie-erfahren /TE) sowie Patienten, die mit einer Triple-Therapie (Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin) vorbehandelt wurden.

Mit der Einführung der Interferon-freien Therapieoptionen für praktisch alle HCV-Genotypen und Therapiekonstellationen und dem direkten oder indirekten Nachweis einer Überlegenheit im Vergleich zu Interferon-basierten Therapieschemata in allen Aspekten stellt die DAA-Therapie den Therapiestandard dar. In der vorliegenden Leitlinie werden daher bis auf wenige Ausnahmen ausschließlich Interferon-freie DAA-Therapien besprochen.

Zugelassene Substanzen zur Therapie der Hepatitis C:

Konventionelle Substanzen

- PEG-Interferon alfa: Zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen.
- Ribavirin (RBV): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für alle HCV-Genotypen.

Protease-Inhibitoren

- [Glecaprevir (GPR) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Glecaprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Pibrentasvir verfügbar.]*
- Grazoprevir (GZR) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Grazoprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Elbasvir verfügbar.

- Paritaprevir (PTV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Paritaprevir wird mit Ritonavir geboostet (PTV/r) und ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir verfügbar. [Die Substanz wurde zwischenzeitlich vom Markt genommen.]*
- [Voxilaprevir (VOX) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Voxilaprevir ist nur in fixer Kombination mit dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir und dem Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir verfügbar.]*
- Simeprevir (SMV): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. [Simeprevir ist in Deutschland und Österreich nicht mehr erhältlich.]*
- Boceprevir (BOC): In Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht mehr erhältlich.
- Telaprevir (TVR): In Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht mehr erhältlich.

NS5A-Inhibitoren

- Daclatasvir (DCV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. [Die Substanz wird in Deutschland aus wirtschaftlichen Erwägungen nicht mehr eingesetzt.]*
- Elbasvir (EBR) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Elbasvir ist nur in fixer Kombination mit dem Protease-Inhibitor Grazoprevir verfügbar.
- Ledipasvir (LDV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1, 4, 5 und 6. Ledipasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir verfügbar.
- Ombitasvir (OBV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 und 4. Ombitasvir ist nur in fixer Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Paritaprevir und Ritonavir verfügbar. [Die Substanz wurde zwischenzeitlich vom Markt genommen.]*
- [Pibrentasvir (PBR) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Pibrentasvir ist nur in fixer Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Glecaprevir verfügbar.]*
- Velpatasvir (VEL) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Velpatasvir ist nur in fixer Kombination mit dem nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir [sowie in fixer Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Voxilaprevir und Sofosbuvir]* verfügbar.

Nicht-nukleosidische Polymerase(NS5B)-Inhibitoren

- Dasabuvir (DSV) In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für den HCV-Genotyp 1. [Die Substanz wurde zwischenzeitlich vom Markt genommen.]*

Nukleosidische Polymerase (NS5B)-Inhibitoren

- Sofosbuvir (SOF): In Kombination mit anderen Substanzen zur Erst- und Re-Therapie für die HCV-Genotypen 1 bis 6. Sofosbuvir ist alleine und in fixer Kombination mit den NS5A-Inhibitoren Ledipasvir und Velpatasvir verfügbar [Zusätzlich ist Sofosbuvir auch in fixer Kombination mit Velpatasvir und dem NS3-Protease-Inhibitor Voxilaprevir erhältlich.]*

* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

- [Durch die kürzliche Zulassung der Kombinationstherapie aus Glecaprevir und Pibrentasvir ist nun eine pangenotypische Therapie verfügbar, die bei vielen Patienten eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 8 Wochen erlaubt und auch bei der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz zum Einsatz kommen kann. Die ebenfalls kürzlich zugelassene 3-fach antivirale Therapie aus Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir erweitert als erste Behandlungsmöglichkeit insbesondere die Therapieoptionen für Patienten mit einem Versagen auf eine interferon-freie DAA-Kombinationstherapie. Dagegen wurde zwischenzeitlich die Dreifachtherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir für den Geltungsbereich der Leitlinie vom Markt genommen, so dass die entsprechenden Empfehlungen ihre Bedeutung verlieren.]*

4.2 Ersttherapie von Patienten mit DAA in allen Fibrostadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose

FRAGESTELLUNG:

Wie sollen Patienten mit einer DAA-Ersttherapie in allen Fibrostadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose behandelt werden?

EMPFEHLUNG 4.2

- Die Therapie sollte mit einem Interferon-freien Therapie-regime durchgeführt werden (Ia/A).
- Bei bekannter Ribavirin-Intoleranz oder voraussehbaren erheblichen Nebenwirkungen sollte bei gleicher Wirksamkeit eine Ribavirin-freie Therapie bevorzugt eingesetzt werden (IIa/B).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

4.2.1 HCV-Genotyp 1

EMPFEHLUNG 4.2.1

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, des HCV Subtyps, der Komedikation, ev. Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ► **Tab. 4.2.1** Therapieregime):

- Ledipasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 8, 12 oder 24 Wochen (Ib / A)
- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib / A)
- Grazoprevir plus Elbasvir ± Ribavirin für 12 oder 16 Wochen (Ib / A)
- Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus Dasabuvir ± Ribavirin für 8, 12 oder 24 Wochen (Ib / A)
- Simeprevir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 12 Wochen (IIb/B)
- Daclatasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 12 Wochen (IIb/B)

Konsensstärke: 98 %, starker Konsens

Erläuterungen

Ledipasvir und Sofosbuvir +/- Ribavirin

Ersttherapie

Die Effektivität der Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin über eine Dauer von 12 oder 24 Wochen wurde in einer großen prospektiven Phase-3-Studie an 865 Patienten untersucht. Die SVR-Raten in den verschiedenen Therapiearmen lagen zwischen 97 und 99 %. Weder zwischen den verschiedenen HCV-Subtypen 1a und 1b (SVR 97 – 99 vs. 97 – 100 %) noch zwischen den Gruppen mit und ohne Gabe von Ribavirin (SVR 97 – 100 vs. 98 – 99 %) fanden sich Unterschiede bei den Ansprechraten. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch für Patienten mit und ohne Leberzirrhose (SVR 94 – 100 vs. 97 – 99 %) bei allerdings kleinen Fallzahlen (n = 33 – 36) mit jeweils maximal 1 – 2 Patienten mit virologischem Rückfall pro Gruppe erhoben (Ib) [315]. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass in der Mehrzahl aller Patienten die Diagnose der Zirrhose mittels nicht-invasiver Methoden erhoben wurde und ein FibroScan™-Grenzwert für die Diagnose einer Zirrhose von 12 kPa festgelegt wurde. In einer integrierten Analyse aller Patienten mit Leberzirrhose aus dem Phase-2/3-Studienprogramm (n = 513) fand sich eine SVR-Rate von 96 bzw. 98 % für die 12-wöchige Therapie ohne und mit Ribavirin. Bei einer Dauer von 24 Wochen lagen die SVR-Raten bei 97 % (ohne RBV) und 100 % (mit RBV) (Ib) [316].

Für therapie-naïve Patienten ohne Leberzirrhose wurde eine Therapieverkürzung auf 8 im Vergleich zu 12 Wochen (n = 634) untersucht. Bei insgesamt hohen SVR-Raten (93 – 96 %) ohne signifikante Unterschiede fanden sich in einer „post-hoc“-Subgruppenanalyse für die Untergruppe der Patienten mit einer niedrigen Ausgangsviruslast (<6 Millionen IU/ml) unter der Gabe von Ledipasvir und Sofosbuvir bei hoher SVR-Rate (94 vs. 96 %) vergleichbare Relapse-Raten für die 8- vs. 12-wöchige Therapie (2 %) (Ib) [317]. Die Anwendbarkeit eines Grenzwertes der HCV-RNA-Konzentration wird erschwert, da aus klinisch-virologischen Untersuchungen bekannt ist, dass die gemessenen HCV-RNA-Konzentrationen zwischen unterschiedlichen HCV-RNA-Assays trotz Standardisierung auf internationale Einheiten erheblich abweichen können [48]. Daten für Grenzwerte der HCV-RNA-Konzentration für eine Therapieverkürzung von den verschiedenen in der klinischen Routine eingesetzten Assays liegen nicht vor. Allerdings scheint mit dem Einsatz verschiedener HCV-RNA-Tests in der Praxis eine sichere Therapieverkürzung möglich zu sein, da hohe SVR-Raten in Kohortenstudien berichtet wurden (s. u.). Ebenfalls fanden sich sehr niedrige Relapse-Raten nach 8-wöchiger Therapie bei Frauen (LDV/SOF, Relapse 1 %) sowie bei Patienten mit einem IL28B-CC-Genotyp für die Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin (Relapse 0 %). Die hohen Ansprechraten auf eine 8-wöchige Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir ohne die Gabe von Ribavirin wurden in der Praxis in mehreren Kohortenstudien bestätigt. Im deutschen Hepatitis-C-Register wurde eine SVR-Rate von 98 % in der Per-Protokoll-Analyse bei der 8-wöchigen Therapie von 827 Patienten berichtet (III) [318].

Damit wird als Therapie für therapie-naïve Patienten die Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose kann zusätzlich

► **Tab. 4.2.1** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 1¹

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose			Pat. mit komp. Zirrhose		
		TN ²	TE ³	BOC/TVR ⁴	TN ²	TE ³	BOC/TVR ⁴
LDV + SOF	8	x ⁵					
LDV + SOF	12	x	x	x	x ⁶	x ⁶	x ⁶
VEL + SOF	12	x	x	x	x	x	x
PTV/r + OBV + DSV + RBV (1a)	12	x	x		x ⁷	x ⁷	
PTV/r + OBV + DSV (1b)	8	x ⁸					
PTV/r + OBV + DSV (1b)	12	x	x		x	x	
GZR + EBR (1a)	12	x ⁹	x ⁹	x ⁹	x ⁹	x ⁹	x ⁹
GZR + EBR (1b)	12	x	x	x ⁹	x	x	x ⁹
DCV + SOF ± RBV ¹⁰	12	(x) ¹¹	(x) ¹¹	(x) ¹¹	(x) ¹¹	(x) ¹¹	(x) ¹¹
SMV + SOF ± RBV ¹⁰	12	(x) ¹¹	(x) ¹¹		(x) ¹¹	(x) ¹¹	

¹ HCV-Genotyp 1a (1a) oder 1b (1b). Für andere HCV-Genotyp-1-Subtypen liegen kaum Daten vor und eine Behandlung wird äquivalent zum HCV-Genotyp 1a empfohlen.

² TN: therapie-naiv.

³ TE: therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

⁴ BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder auch anderen Protease-Inhibitoren als Triple-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin.

⁵ Für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (< 6 Millionen IU/ml), siehe auch Erläuterungen.

⁶ Bei negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vortherapie und / oder Thrombozytenzahlen < 75 000/μl kann zusätzlich Ribavirin gegeben und / oder die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden.

⁷ Bei Patienten mit einer HCV-Subtyp-1a-Infektion, Leberzirrhose und einem neg. Prädiktor (AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90/nl, Albumin < 35 g/l) sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen.

⁸ Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion und fehlender Leberzirrhose sollte eine Therapie über 8 Wochen erfolgen; siehe auch Erläuterungen.

⁹ Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer Ausgangs-Viruslast > 800 000 IU/ml oder viralen Resistenzen im Bereich des NS5A-Gens (M/L28 T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31 M/V/F, H58 D, Y93C/H) sollte eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen erfolgen und zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Bei einer Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

¹⁰ Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase-3-Untersuchungen mit eingeschränkter Zulassung bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit dieser Therapieregime in der Schweiz und in Österreich.

¹¹ Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie Zirrhose oder Versagen auf eine Vortherapie sollte zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie ggf. auf 24 Wochen verlängert werden.

Ribavirin gegeben werden, insbesondere wenn weitere negative Prädiktoren wie eine Thrombozytenzahl < 75 000/μl vorliegen (1b). Eine Verlängerung auf 24 Wochen sollte nur im Ausnahmefall erfolgen (1b). Bei der Ersttherapie von Patienten ohne Zirrhose mit bestätigter Ausgangsviruslast < 6 Millionen IU/ml sollte die Behandlung auf 8 Wochen verkürzt werden (1b).

Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin mit und ohne Boceprevir/Telaprevir

Bei insgesamt 440 vorbehandelten Patienten einschließlich der Vortherapie mit den Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir (ca. 50 % der Patienten) wurde in einer Phase-3-Studie die Therapie mit Sofosbuvir und Ledipasvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen untersucht. Die SVR-Raten lagen zwischen 94 und 99 %. Es fand sich kein signifikanter Unterschied für die Therapie mit oder ohne Ribavirin (SVR 96 – 99 vs. 94 – 99 %), die unterschiedlichen HCV-Subtypen 1a und 1b (SVR 95 – 99 vs. 87 – 100 %) oder für die verschiedenen Vortherapien (SVR-Raten zwischen 93 und 100 %). Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose lagen die SVR-Raten nach der 12-wöchigen Therapie niedriger (82 – 86 %) als nach der 24-wöchigen Therapie (100 %)

bei jedoch niedrigen Fallzahlen mit 22 Patienten pro Therapiegruppe (1b) [319]. Eine integrierte Analyse aller Zirrhosepatienten aus dem Phase-2/3-Studienprogramm (n = 513) zeigte eine Steigerung der SVR-Rate von 90 auf 96 % bei 12-wöchiger Dauer und der Hinzunahme von Ribavirin. Im Vergleich dazu lag die SVR-Rate bei einer 24-wöchigen Behandlung zwischen 98 und 100 % (1b) [316].

Zur Therapie von vorbehandelten Patienten wird daher die Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen empfohlen (1b). Bei Patienten mit Leberzirrhose sollte zusätzlich Ribavirin gegeben werden (1b). Eine Verlängerung auf 24 Wochen sollte nur im Einzelfall erwogen werden.

Velpatasvir und Sofosbuvir

Ersttherapie und Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin mit und ohne einem/n Protease-Inhibitor

Insgesamt 393 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion wurden zur Untersuchung der Effektivität der Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir (n = 328) im Vergleich zu Placebo (n = 65) im Rahmen einer Phase-3-Studie über 12 Wochen behandelt [320]. Die SVR-Raten betrugen 98 % und 99 % bei

Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a- bzw. -1b-Infektion (Ib). Ein virologischer Rückfall wurde bei jeweils einem HCV-Genotyp-1a- bzw. 1b-infizierten Patienten beobachtet. Unterschiede hinsichtlich des Zirrhosestatus oder der Vortherapie fanden sich entsprechend nicht (I) [320]. Eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen bei der Ersttherapie wurde in den Phase-3-Studien nicht evaluiert. In einer Phase-2-Studie wurden hier ohne und mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bei 60 Patienten deutlich niedrigere SVR-Raten beobachtet (81 – 90 %), sodass eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen bei der Behandlung mit Velpatasvir und Sofosbuvir nicht durchgeführt werden sollte (II) [321].

Damit wird zur Behandlung von therapie-naiven als auch vorbehandelten Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion unabhängig davon, ob eine kompensierte Zirrhose vorliegt, die Gabe von Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen empfohlen (Ib).

Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir ± Ribavirin

Ersttherapie

Hier liegen große Phase-3-Studien zur Behandlung von Patienten mit der 3-fach-DAA-Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir ohne Zirrhose über 12 Wochen mit und ohne Gabe von Ribavirin vor (n = 1355) (I) [322, 323]. Bei Patienten mit Zirrhose wurde zusätzlich die Bedeutung der Therapiedauer (12 vs. 24 Wochen) untersucht (n = 160) [324]. Dabei zeigte sich, dass für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion die SVR-Raten bei fehlender Leberzirrhose und 12-wöchiger Therapie mit 99 % unabhängig von der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sehr hoch waren (Ib) [322]. Für den HCV-Genotyp 1a war die SVR-Rate mit der Gabe von Ribavirin signifikant höher als ohne (97 vs. 90 %) (Ib) [322].

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde beim HCV-Genotyp 1a nur die 3-fach-DAA-Kombination mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin in den Phase-3-Studien untersucht [324]. Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und Leberzirrhose fanden sich SVR-Raten von 92 und 95 % bei 12- bzw. 24-wöchiger Therapie in einer integrierten Effektivitätsanalyse (Ib) [324, 325]. Eine Reduktion der Relapse-Rate von 21 auf 2 % wurde durch eine Therapieverlängerung von 12 auf 24 Wochen bei Patienten mit einem AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90 /nl oder einem Albumin < 35 g/l beobachtet (Ib; Post-hoc-Analyse siehe Fachinformation).

Bei 60 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion und kompensierter Leberzirrhose wurde in einer einarmigen prospektiven Phase-3-Studie die Gabe der 3-fach-DAA-Therapie ohne Ribavirin untersucht [326]. Hier fand sich eine SVR-Rate von 100 % (Ib).

In einer weiteren einarmigen, prospektiven Studie wurde eine 8-wöchige Ersttherapie bei nicht-zirrhosen Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion untersucht (n = 166) [327]. Die SVR-Rate 12 Wochen nach Therapieende betrug 98 % (162/166). Die Ursache des fehlenden dauerhaften virologischen Ansprechens war bei 2 Patienten ein Relapse und bei einem Patienten ein vorzeitiger Therapieabbruch. Bei einem weiteren Patienten, der einen Virusdurchbruch unter Therapie aufwies, fand sich in der HCV-Sequenzierung eine HCV-Genotyp-6-Infektion.

Damit wird als Ersttherapie für alle Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion eine 12-wöchige 3-fach-DAA-Therapie ohne Ribavirin empfohlen (Ib). Für die Ersttherapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wird die 3-fach-DAA-Thera-

pie immer in Kombination mit Ribavirin über 12 Wochen empfohlen. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion, Leberzirrhose und einem ungünstigen Prädiktor (AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90 /nl oder einem Albumin < 35 g/l) sollte die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden (Ib). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Leberzirrhose sollte bei einer Erstbehandlung die Therapiedauer auf 8 Wochen verkürzt werden (Ib).

Re-Therapie nach PEG-Interferon/Ribavirin

Für die Re-Therapie nach Versagen einer Behandlung mit PEG-Interferon/Ribavirin wurde die 3-fach-DAA-Therapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Ribavirin über 12 Wochen (n = 394) sowie bei Patienten mit Leberzirrhose der Vergleich der Therapiedauern von 12 und 24 Wochen (n = 220) untersucht [324, 328]. Patienten mit einem Versagen auf eine Vortherapie mit Boceprevir oder Telaprevir waren von der Therapie ausgeschlossen.

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose erfolgte darüber hinaus in einer separaten Studie die Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin (n = 179) [329]. In einer einarmigen Studie wurde schließlich auch die Therapie ohne Ribavirin bei HCV-Genotyp-1b-infizierten Patienten mit Zirrhose untersucht [326].

Insgesamt wurde eine hohe SVR-Rate von 96 % für die Re-Therapie über 12 Wochen erreicht (I) [328]. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion ohne Leberzirrhose lag die SVR-Rate auch ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin bei 100 % (I) [329]. Für Patienten mit Leberzirrhose und HCV-Genotyp-1b-Infektion wurde ebenfalls eine SVR-Rate ohne die Gabe von Ribavirin von 100 % erreicht (I) [326]. Bei der HCV-Genotyp-1a-Infektion ohne Leberzirrhose und 12-wöchiger Therapie fanden sich SVR-Raten zwischen 94 und 100 % für Patienten mit Relapse, partiellem Non-Response und Null-Response auf die Vortherapie (I) [328]. Bei Patienten mit Leberzirrhose und einer HCV-Genotyp-1a-Infektion lagen die SVR-Raten für Relapser, partielle Non-Responder und Null-Responder bei 93 % (14/15), 100 % (11/11) und 80 % (40/50), bei einer Therapiedauer von 12 Wochen und bei 100 %, (13/13) 100 % (10/10) und 93 % (39/42) bei 24 Wochen Therapie. Eine Reduktion der Relapse-Rate von 21 auf 2 % wurde durch eine Therapieverlängerung von 12 auf 24 Wochen bei Patienten mit einem AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90 /nl oder einem Albumin < 35 g/l beobachtet. Lagen diese ungünstigen Prädiktoren nicht vor, waren die Relapse-Raten nach der 12- und 24-wöchigen Therapie mit 1 bzw. 0 % vergleichbar niedrig (Fachinformation).

Damit wird zur Re-Therapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion unabhängig vom Vorliegen einer Zirrhose die Gabe der 3-fach-DAA Kombinationstherapie über 12 Wochen empfohlen (Ib). Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wird die 3-fach-DAA-Kombination plus Ribavirin über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion, Leberzirrhose und einem ungünstigen Prädiktor (AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90 /nl oder einem Albumin < 35 g/l) sollte die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden (Ib).

Grazoprevir und Elbasvir ± Ribavirin

Die Zulassung der Kombinationstherapie aus den NS3-Protease- und NS5A-Inhibitoren der 2. Generation Grazoprevir und

Elbasvir erfolgte im Wesentlichen in 2 großen Phase-3-Studien. Für therapie-naive Patienten wurde dabei die Kombination aus Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo untersucht [330], während bei vortherapierten Patienten die zusätzliche Gabe von Ribavirin und die Therapiedauer von 12 versus 16 Wochen in einer 4-armigen Studie evaluiert wurde [331].

Für therapie-naive ($n = 157$) bzw. vortherapierte ($n = 61$) Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wurden unter der Gabe von Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen SVR-Raten von 92 % und 90 % erreicht (I) [330, 331]. Während die Präsenz von NS3-Resistenzen keine Rolle spielten, fanden sich in der gepoolten Analyse aus verschiedenen Studien mit einer Therapie aus Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen bei HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit und ohne NS5A-Baseline-Resistenzen SVR-Raten von 53 % versus 97 % (Fachinformation). Bei einer Therapieverlängerung auf 16 Wochen und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin lagen die SVR-Raten bei kleinen Patientenzahlen mit ($n = 4$) und ohne ($n = 51$) NS5A-Resistenzen bei 100 % (Fachinformation). Insgesamt konnten bei 7 % der Patienten entsprechende NS5A-Resistenzen vor Therapiebeginn nachgewiesen werden. Für Patienten mit einer niedrigen Ausgangsviruslast von $\leq 800\,000$ IU/ml HCV-RNA fand sich unabhängig von anderen Prädiktoren eine hohe SVR-Rate (98 %) für die 12-wöchige Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir. Damit spielen bei niedriger Ausgangsviruslast NS5A-Resistenzen vermutlich keine Rolle. Dies wird durch eine Assoziation der Viruslast mit dem IL28B-Genotyp und NS5A-Resistenzen erklärt. Letztlich ist eine niedrige Ausgangsviruslast ein Surrogatmarker für das Fehlen der Haupt-NS5A-Resistenz Y93H [332]. Bei einer HCV-RNA Konzentration $> 800\,000$ IU/ml ($n = 381$) betrug die SVR-Rate bei einer 12-wöchigen Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir 91 %. Bei einer Therapieverlängerung auf 16 Wochen und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin ($n = 49$) wurde eine SVR-Rate von 94 % erreicht. Die Rate an HCV-Genotyp-1a-infizierten Patienten mit einer Baseline-Viruslast von $\leq 800\,000$ IU/ml HCV-RNA betrug 27 % in der gepoolten Analysen aller Studien (Fachinformation).

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion wurden in den beiden Phase-3-Studien bei der Ersttherapie ($n = 131$) bzw. bei der Re-Therapie nach Versagen einer vorausgegangenen Behandlung mit PEG-Interferon und Ribavirin ($n = 34$) mit der Gabe von Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen eine SVR-Rate von 99 % bzw. 100 % erreicht (Ib) [330, 331].

In der zusammengefassten Analyse aller Studien lagen die SVR-Raten auf die 12-wöchige Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir bei Patienten mit und ohne NS5A-Baseline-Resistenzen bei 92 % (36/39) und 99 % (259/260). Dabei fanden sich insgesamt bei 14 % der Patienten entsprechende NS5A-Resistenzen mit einer mehr als 5-fachen Reduktion der Effektivität von Elbasvir (Fachinformation).

Patienten mit einem Versagen auf eine Triple-Therapie mit einem Protease-Inhibitor und PEG-Interferon/Ribavirin wurden in einer eigenen einarmigen Studie untersucht und erhielten Grazoprevir/Elbasvir und Ribavirin über 12 Wochen. Die SVR-Rate betrug 96 % (I) [333]. Andere Prädiktoren wie z. B. das Vorliegen einer kompensierten Leberzirrhose oder der Vortherapiestatus hatten in den Zulassungsstudien keinen Einfluss auf die SVR-Rate.

Damit wird für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen empfohlen (Ib). Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion ist die Standardtherapie ebenfalls Grazoprevir plus Elbasvir über 12 Wochen. Bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast über $800\,000$ IU/ml und / oder präexistenten NS5A-Resistenzen sollte jedoch zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie auf 16 Wochen verlängert werden (Ib).

Daclatasvir und Sofosbuvir ± Ribavirin

Für die Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir liegen prospektiv kontrollierte Daten aus wenigen, relativ kleinen Phase-2-Studien ($n = 167$) [334] sowie zwei ebenfalls relativ kleinen Phase-3-Studien vor (IIb) [275, 335]. Dabei wurden einzelne Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion und kompensierter Zirrhose ($n = 12$) mit der Gabe aus Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen sowie Patienten mit einer Genotyp-1-Infektion und HIV-Ko-Infektion ($n = 168$) mit der Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir über 8 oder 12 Wochen untersucht [275, 335]. In der letzteren Studie war auch eine kleine Zahl von Patienten mit kompensierter Zirrhose integriert [335]. Die 8-wöchige Therapie war einer 12-wöchigen Therapiedauer unterlegen (SVR12 76 % gegenüber 96 %).

Die SVR-Raten unter einer Behandlung mit Sofosbuvir und Daclatasvir mit und ohne Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen betrugen 94–98 % in den Phase-2-Studien. Einschlossen waren dabei auch Patienten mit Therapieversagen auf Boceprevir/Telaprevir ($n = 41$) [334].

Die SVR-Raten bei der 12-wöchigen Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir betrugen in der Phase-3-Studie 96–98 % [335]. Bei Patienten mit einer Child-A Zirrhose und der zusätzlichen Gabe von Ribavirin lag die SVR-Rate bei 92 % [275].

Prospektive, kontrollierte Daten zur Evaluation der Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bzw. der Therapiedauer als auch bei Patienten mit einer HCV-Monoinfektion wurden in den vorliegenden Studien nicht erhoben (IIb).

Daher kann der Einsatz von Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose erwogen werden. Allerdings ist der zusätzliche Effekt von Ribavirin nicht bekannt und es stehen besser evaluierte, alternative Therapieregime zur Verfügung (IIb).

Simeprevir und Sofosbuvir ± Ribavirin

Die Zulassung der Interferon-freien Kombinationstherapie aus dem nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir und dem NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir, mit oder ohne die Gabe von Ribavirin, basiert auf Daten einer Phase-2-Studie ($n = 167$). Diese Kombination ist per Zulassung auf den Einsatz bei Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Interferon alfa und gleichzeitiger dringender Therapieindikation beschränkt (IIb). In der Zwischenzeit wurden zusätzlich Daten aus zwei Phase-3-Studien publiziert [110, 336].

Die Therapie aus Sofosbuvir und Simeprevir wurde in Phase 2 Studien mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin für 12 oder 24 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion mit und ohne Leberzirrhose als Erst- oder Re-Therapie (Null-Responder) untersucht (I) [337]. Dabei wurden SVR-Raten von über 90 % unabhängig von der Therapiedauer bzw. der Gabe von Ribavirin erreicht. Vier von sechs Patienten mit virologischem

► **Tab. 4.2.2** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 2.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	x	x	x	x
SOF + RBV	12	x			

¹ TN, therapie-naiv

² TE, therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV)

Rückfall wiesen bereits vor Therapiebeginn eine resistente Variante (Q80K) für den Protease-Inhibitor Simeprevir auf. Allerdings erreichten die meisten Patienten mit einer Q80K-Variante ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen (92 %). Daten aus Kohortenstudien nach Zulassung berichten SVR-Raten von 80 – 94 % auf, wobei als negative Prädiktoren ein HCV-Genotyp 1a, eine (dekompensierte) Leberzirrhose und ein Versagen auf eine Vorbehandlung mit Boceprevir/Telaprevir berichtet werden (III) [338, 339]. Die Therapiedauer (12 versus 24 Wochen) und der Wert der zusätzlichen Gabe von Ribavirin wurden in diesen Kohortenstudien nicht systematisch untersucht.

In den Phase-3-Studien wurde lediglich die Kombinationstherapie aus Simeprevir plus Sofosbuvir über 8 und 12 Wochen evaluiert (IIb). Die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurde hier nicht untersucht. Bei Patienten ohne Leberzirrhose (n = 155) konnte mit der 12-wöchigen Therapie eine SVR-Rate von 97 % erreicht werden. Der HCV-Subtyp 1a versus 1b und das Vorliegen der Q80K-Variante spielte dabei keine Rolle (SVR-Raten von 96 – 97 %). Eine mögliche Steigerung der SVR-Rate durch die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurde nicht untersucht. Bei vortherapierten Patienten (n = 40) lag die SVR-Rate mit 95 % jedoch leicht niedriger als bei therapie-naiven Patienten (n = 115) mit 97 % [340]. Bei Patienten mit Leberzirrhose (n = 103) betrugen die SVR-Raten beim HCV-Genotyp 1a bzw. Genotyp 1b 83 % und 84 %. Hier konnte eine wesentliche Bedeutung der Q80K-Resistenzvariante nachgewiesen werden. Während HCV-Genotyp-1a-infizierte Patienten mit Q80K lediglich eine SVR-Rate von 74 % aufwiesen, lag diese bei fehlender Q80K-Variante mit 92 % signifikant höher [336].

Daher kann der Einsatz von Simeprevir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose erwogen werden. Allerdings ist der zusätzliche Effekt von Ribavirin nicht bekannt und es stehen besser evaluierte, alternative Therapieregime zur Verfügung (IIb).

Sofosbuvir plus Ribavirin

Die Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin ohne die Gabe von PEG-Interferon über 12 – 24 Wochen zeigte in kleinen Studien ungenügende SVR-Raten mit 36 % (Leberzirrhose) bzw. 68 % (keine Leberzirrhose) bei therapie-naiven Patienten und 10 % bei Null-Respondern und wird daher nicht empfohlen (IIb) [341 – 343].

4.2.2 HCV-Genotyp 2

EMPFEHLUNG 4.2.2

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ► **Tab. 4.2.2** Therapieregime):

- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A)
- Sofosbuvir plus Ribavirin für 12 Wochen als Ersttherapie bei Patienten ohne Zirrhose (Ib/A)

Konsensstärke: 97 %, starker Konsens

Erläuterungen

Velpatasvir und Sofosbuvir

Die Gabe des pangenotypischen NS5A-Inhibitors in Kombination mit Sofosbuvir über 12 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion wurde in 2 Phase-3-Studien evaluiert (Ib) [320, 344].

Im Rahmen einer placebo-kontrollierten Studie mit Einschluss von Patienten mit verschiedenen HCV-Genotypen wurden 104 Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion eingeschlossen, die alle einen SVR (100 %) erreichten [320].

In einer kontrollierten Studie im Vergleich zur Gabe von Sofosbuvir und Ribavirin wurden insgesamt 266 Patienten eingeschlossen [344]. Hier wurde mit einer SVR-Rate von 99 % unter Velpatasvir plus Sofosbuvir im Vergleich zu 94 % unter Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit für die Kombinationstherapie aus Velpatasvir plus Sofosbuvir nachgewiesen. Ebenfalls fand sich ein besseres Nebenwirkungsprofil von Velpatasvir plus Sofosbuvir im Vergleich zu Sofosbuvir und Ribavirin.

Damit stellt die Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen unabhängig vom Vortherapiestatus mit einer Interferon-basierten Therapie und dem Vorliegen einer Zirrhose die Standardtherapie für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion dar (Ib).

Sofosbuvir plus Ribavirin

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion liegt eine Zulassung für Sofosbuvir und Ribavirin mit einer Therapiedauer

► **Tab. 4.2.3** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 3.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	x ³	x ³	x ³	x ³
DCV + SOF	12	x ³	x ³		

¹ TN: therapie-naiv.² TE: therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit [PEG]-Interferon ± RBV).³ Bei Vorliegen von präexistenten NS5A-Resistenzen (im Wesentlichen Y93H) sind reduzierte SVR-Raten zu erwarten (VEL/SOF 84 % DCV/SOF 68 %). Die SVR-Raten waren ebenfalls bei therapie-erfahrenen Patienten und bei Patienten mit Zirrhose leicht erniedrigt. In diesen Fällen kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

von 12 Wochen auf der Grundlage von mehreren Phase-3-Studien mit hohen SVR-Raten bei der Erst- als auch der Re-Therapie vor (86 – 97 %) (Ib) [345 – 347].

Bei Patienten ohne Leberzirrhose lagen die SVR-Raten bei der Ersttherapie bei 97 % (88/91) und bei der Re-Therapie bei 90 % (56/62) bei jeweils 12-wöchiger Therapiedauer.

Insgesamt wurden nur wenige therapie-naive (n = 14) bzw. vorbehandelte (n = 18) Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Hier lagen die SVR-Raten bei einer 12-wöchigen Therapie bei den therapie-naiven Patienten bei 86 % (12/14) und bei den vortherapierten Patienten bei 72 % (13/18). Durch eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen konnte eine Steigerung der SVR-Rate auf 78 % (7/9) bei vortherapierten Patienten erreicht werden (I) [346].

Schließlich wurden im Kontrollarm der Zulassungsstudie von Velpatasvir und Sofosbuvir insgesamt 132 Patienten mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen behandelt (I) [344]. Die SVR-Raten bei der Erst- bzw. Re-Therapie von Patienten ohne Zirrhose betrugen hier 96 % (92/96) und 81 % (13/16). Bei Patienten mit Zirrhose lagen die entsprechenden SVR-Raten bei 93 % (14/15) und 100 % (4/4). Unter der Gabe von Ribavirin wurden im Vergleich zur Ribavirin-freien Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir weniger Nebenwirkungen (Anämie, Müdigkeit und Schlaflosigkeit) gefunden.

Bei einem Teil der Patienten mit einem Relapse nach Therapieende lag offensichtlich eine Infektion mit einer viralen Chimäre vor, die mit kommerziellen Routineassays zur HCV-Genotypisierung nicht erkannt wird [60]. Dabei handelt es sich typischerweise um eine virale Rekombination aus einem HCV-Genotyp 2k/1b, die häufig bei Patienten mit einem Migrationshintergrund aus Ländern der ehemaligen Sowjetunion gefunden wird, bei der es unter einer Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin in >80 % der Fälle zu einem Relapse kommt und die wie ein HCV-Genotyp 1 behandelt werden sollte [348]. Bei entsprechendem Verdacht sollte eine Sequenzierung im nicht-strukturellen HCV-Genom zur Identifizierung des HCV-Genotyps erfolgen.

Damit kann eine Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen zur Ersttherapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion ohne Leberzirrhose durchgeführt werden.

Daclatasvir und Sofosbuvir ± Ribavirin

Für die HCV-Genotyp-2-Infektion liegen Daten von 26 therapie-naiven Patienten ohne Leberzirrhose vor, die eine Therapie

mit Sofosbuvir und Daclatasvir mit und ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin über 24 Wochen erhielten (IIb) [334]. Die SVR-Rate betrug 96 % (25/26). Weiterhin wurden einzelne Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion mit fortgeschrittener Leberzirrhose (n = 5, SVR 80 %) sowie einzelne Patienten mit HIV-Ko-Infektion (n = 13, SVR 100 %) in zwei Phase-3-Studien mit einer Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin und einer Therapiedauer von 12 Wochen untersucht [275, 335]. Systematische Studien zur Evaluation der optimalen Therapiedauer bzw. der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bei vor-therapierten Patienten und von Patienten mit Zirrhose liegen nicht vor.

Daher wird der Einsatz von Daclatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin angesichts vorhandener, besser evaluierter alternativer Therapieregime nicht als primäre Therapieoption empfohlen (IIb).

4.2.3 HCV-Genotyp 3

EMPFEHLUNG 4.2.3

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation, ev. Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ► **Tab. 4.2.3** Therapieregime):

- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A)
- Daclatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose (Ib/A)

Konsensstärke: 98 %, starker Konsens

Erläuterungen

Velpatasvir und Sofosbuvir

Die Kombinationstherapie aus dem NS5A-Inhibitor Velpatasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion über 12 Wochen wurde in einer großen Phase-3-Studie bei 277 Patienten in kontrolliert, prospektiv und randomisierter Weise im Vergleich zur 24-wöchigen Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin bei 275 Patienten untersucht (Ib) [344].

Insgesamt fand sich eine statistisch signifikante Überlegenheit für Velpatasvir plus Sofosbuvir im Vergleich zu Sofosbuvir plus Ribavirin (SVR 95 % versus 80 %).

Dies traf auch für die jeweiligen Subgruppen von Patienten mit und ohne Vortherapie bzw. mit und ohne Zirrhose zu (SVR 89 – 98 % versus SVR 58 – 90 %).

Insgesamt fanden sich unter der Gabe von Velpatasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit und ohne Zirrhose (91 % versus 97 %) sowie bei Patienten mit und ohne Vortherapie (90 % versus 97 %) jeweils leicht niedrigere SVR-Raten.

Ein wesentlicher Prädiktor für ein Therapieversagen auf die Gabe von Velpatasvir und Sofosbuvir stellt die Existenz von Baseline-NS5A-Resistenzen dar, die bei 16 % der Patienten gefunden wurden. Hier fand sich eine SVR-Rate von 88 % mit präexisten-ten NS5A-Resistenzen im Vergleich zu 97 % bei Patienten ohne Resistenzen (I) [344 – 349]. Den stärksten Effekt hatte hierbei die Hauptresistenzvariante im NS5A-Protein Y93H mit einer SVR-Rate von 84 % (siehe auch Kapitel Resistenzen). Eine systematische Untersuchung, ob die zusätzliche Gabe von Ribavirin zu einer Steigerung der SVR-Rate bei Patienten mit Baseline-NS5A-Resistenzen führt, liegt nicht vor. Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und einer HCV-Genotyp-3-Infektion war jedoch bei einer 12-wöchigen Therapie die zusätzliche Gabe von Ribavirin der reinen Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir überlegen (SVR 85 % versus 50 %) (I) [350].

Damit wird die Therapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen als Standardtherapie für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion empfohlen (Ib). Bei präexisten-ten NS5A-Resistenzen, Vortherapie mit PEG-Interferon/Ribavirin oder Leberzirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Daclatasvir und Sofosbuvir ± Ribavirin

Daclatasvir weist beim HCV-Genotyp 3 in vitro eine vergleichbar hohe antivirale Aktivität auf wie bei HCV-Genotyp-1-Isolaten.

Klinisch lagen für die HCV-Genotyp-3-Infektion für die Zulassung zunächst nur Daten von 18 therapie-naiven Patienten ohne Leberzirrhose aus einer Phase-2-Studie vor, von denen 16 (89 %) unter einer 24-wöchigen Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir mit oder ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin eine SVR erreichen konnten [334].

Im Rahmen einer ersten Phase-3-Studie wurde die Effektivität einer Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir ohne Ribavirin über eine Dauer von 12 Wochen bei 152 Patienten mit und ohne Zirrhose [351] und im Verlauf in einer zweiten Phase-3-Studie bei 50 Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose über eine Dauer von 12 oder 16 Wochen mit der Gabe von Ribavirin evaluiert [352].

Bei Patienten ohne Leberzirrhose konnte mit der 12-wöchigen Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir unabhängig vom Vortherapiestatus eine hohe SVR-Rate erreicht werden (96 %). Bei Patienten mit Leberzirrhose gelang eine Viruseradikation jedoch nur in 63 % der Fälle [351]. Unter der Hinzunahme von Ribavirin und einer Therapiedauer von 12 bzw. 16 Wochen betrugen die SVR-Raten 83 % und 89 % (I) [352].

Der stärkste Prädiktor für das Therapieansprechen stellte die präexistente Hauptresistenz-NS5A-Variante Y93H gegenüber Daclatasvir dar, die bei 9 % der Patienten vor Therapiebeginn nachgewiesen wurde. Bei Patienten ohne Zirrhose und einer

12-wöchigen Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir mit und ohne Y93H-Variante lagen die SVR-Raten bei 67 % und 98 %. Bei Patienten mit Zirrhose lagen die entsprechenden SVR-Raten bei 25 % und 68 % (I) [351, 352].

Durch die Hinzunahme von Ribavirin lag die SVR-Rate bei Patienten mit Zirrhose aber ohne Y93H-Variante bei 91 %, was für eine Steigerung der Effektivität der Therapie im Vergleich zur 12-wöchigen Therapie ohne Ribavirin (68 %) spricht. Ob auch bei Patienten mit Y93H-Variante und Leberzirrhose durch die zusätzliche Gabe von Ribavirin die SVR-Rate gesteigert werden kann, ist zu vermuten, kann aber aufgrund der geringen Zahl an Patienten mit Zirrhose und Y93H-Mutation (n = 2) und einer SVR-Rate von 50 % (1/2) aus der Studie nicht eindeutig abgeleitet werden (I) [351, 352].

Die zugelassene Therapiedauer für Patienten mit Zirrhose beträgt aktuell weiterhin 24 Wochen. Kontrollierte Daten zur optimalen Dauer der Therapie (12 bzw. 16 Wochen im Vergleich zu 24 Wochen) bei Patienten mit Leberzirrhose liegen nicht vor.

Damit kann die Gabe von Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen für Patienten ohne Leberzirrhose als eine Therapieoption empfohlen werden (Ib). Bei präexisten-ten NS5A-Resistenzen kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V). Für Patienten mit Leberzirrhose wird die Therapie mit Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen aufgrund alternativer, besser evaluierter Therapieoptionen nicht mehr empfohlen.

Sofosbuvir und Ribavirin

Für die Interferon-freie Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen liegen Studiendaten zur Erst- und Re-Therapie mit einer SVR-Rate von 85 – 94 % bei fehlender Leberzirrhose vor (Ib) [347]. Bei Patienten mit Leberzirrhose lag die Heilungsrate bei therapie-naiven Patienten bei allerdings kleinen Patientenzahlen bei 92 % (12/13) während sie bei der Re-Therapie mit 60 % (27/45) deutlich niedriger war. Hier ist eine Effektivität bei längerer Behandlung als 16 Wochen bislang nicht gesichert [346].

Im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen mit 95 % lagen die SVR-Raten mit 80 % nach Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen signifikant niedriger. Dies traf für alle Subgruppen der Patienten (Vortherapiestatus und Zirrhose) zu [344].

Damit wird die Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen angesichts vorhandener, besser evaluierter und effektiverer Therapieregime nicht mehr als primäre Therapieoption empfohlen (Ib).

Ledipasvir und Sofosbuvir + Ribavirin

Ledipasvir weist im Vergleich zum HCV-Genotyp 1 beim Genotyp 3 in vitro eine um den Faktor 1000 geringere antivirale Aktivität auf [353, 354]. In einer kleinen Phase-2-Studie (n = 51) fand sich entsprechend bei der Erstbehandlung mit Sofosbuvir und Ledipasvir über 12 Wochen eine SVR-Rate von lediglich 64 %. Durch die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurde die SVR-Rate bei einer kleinen Patientenzahl auf 100 % gesteigert (II) [355]. In einer zweiten kleinen Studie (n = 28) mit ebenfalls 12 Wochen Therapiedauer konnte eine hohe SVR-Rate bei vortherapierten Patienten ohne Leberzirrhose und der Gabe von Sofosbuvir, Ledipasvir und Ribavirin bestätigt werden (89 %). Bei Patienten mit Leberzirrhose (n = 22) konnte jedoch eine SVR-Rate nur in 73 % der Fälle erreicht werden (II) [355].

► **Tab. 4.2.4** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 4.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	x	x	x	x
PTV/r + OBV + RBV	12	x	x	x	x
LDV + SOF	12	x	x	x ³	x ³
GZR + EBR	12	x ⁴	x ⁴	x ⁴	x ⁴
SMV + SOF ⁵	12	x	x	x	x
DCV + SOF ± RBV ⁵	12	x	x		

¹ TN, therapie-naïv² TE, therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV)³ Bei Patienten mit Zirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.⁴ Bei Patienten mit negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vortherapie, einer Ausgangsviruslast über 800.000 IU/ml HCV-RNA oder einer Leberzirrhose ist die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin und / oder die Therapieverlängerung auf 16 Wochen nicht genau bekannt (siehe Erläuterungen).⁵ Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase 3 Untersuchung durchgeführt wurde (geringe Patientenzahlen bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin). Siehe auch Erläuterungen. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit von Simeprevir in Österreich.

Resistenzanalysen von Patienten mit Relapse auf eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir (n = 17) wiesen in keinem Fall eine Selektion von NS5A-Resistenzen auf [356]. Dies spricht zumindest für eine allenfalls geringe antivirale Aktivität des NS5A-Inhibitors Ledipasvir gegenüber HCV-Genotyp-3-Isolaten. Die beobachteten SVR-Raten sind damit vermutlich im Wesentlichen auf die Aktivität von Sofosbuvir mit und ohne die Gabe von Ribavirin zurückzuführen.

Daher wird die Durchführung einer Kombinationstherapie mit dem NS5A-Inhibitor Ledipasvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion nicht empfohlen.

4.2.4 HCV-Genotyp 4

EMPFEHLUNG 4.2.4

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ► **Tab. 4.2.4** Therapieregime):

- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A)
- Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus Ribavirin für 12 Wochen (Ib/A)
- Ledipasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 12 Wochen (IIb/B)
- Grazoprevir plus Elbasvir ± Ribavirin für 12 oder 16 Wochen (IIb/B)
- Simeprevir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 12 Wochen (IIb/B)
- Daclatasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin für 12 Wochen (IIb/B)

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Ledipasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin

In vitro weist der NS5A-Inhibitor Ledipasvir äquivalente antivirale Aktivitäten beim HCV-Genotyp 1 und 4 auf. Klinisch liegen Daten einer kleinen Phase-2-Studie vor, in der 21 Patienten teilweise mit Zirrhose mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion als Erst- oder Re-Therapie eine Behandlung mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen erhielten (IIb) [357]. Die SVR-Raten für Patienten ohne und mit Leberzirrhose (n = 7) lagen bei 95 %. Zusätzlich wurden in einer weiteren Phase-2-Studie Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen bei 44 Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion untersucht (IIb) [358]. Die SVR-Rate betrug 93 % unabhängig vom Vortherapiestatus und dem Vorliegen einer Zirrhose (n = 10). Ein Therapieversagen war mit präexistenten NS5A-Resistenzen sowie der Infektion mit dem HCV-Genotyp 4r assoziiert [358].

Aufgrund dieser Daten kann daher in Analogie zum HCV-Genotyp 1 eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit Leberzirrhose kann aufgrund der geringen bisher untersuchten Fallzahl in den Zulassungsstudien ebenfalls in Analogie zur Situation bei HCV-Genotyp 1 zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Velpatasvir plus Sofosbuvir

Die Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir wurde im Rahmen einer großen Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie untersucht, in die 138 therapie-naïve und vortherapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion mit und ohne Zirrhose eingeschlossen wurden (Ib) [320]. Von den 116 Patienten, die eine Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen erhielten, erreichten alle (100 %) eine Viruseradikation (SVR).

Daher sollten Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion unabhängig vom Vortherapiestatus und dem Vorliegen einer

Leberzirrhose mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt werden (Ib).

Grazoprevir plus Elbasvir

Im Rahmen der beiden Phase-3-Studien zur Evaluation der Kombinationstherapie aus Grazoprevir und Elbasvir wurden 18 therapie-naive und 37 vorthapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion eingeschlossen (IIb) [330, 331]. Zusätzlich wurden in zwei weiteren Studien therapie-naive Patienten, die teilweise mit HIV-ko-infiziert waren, über 12 Wochen mit Grazoprevir und Elbasvir behandelt (IIb) [359]. Die SVR-Rate nach einer 12-wöchigen Kombinationstherapie mit Grazoprevir und Elbasvir lag über alle Studien bei 94 %. Patienten mit einer Leberzirrhose (83 %, 10/12) wiesen niedrigere SVR-Raten auf als solche ohne Zirrhose (96 %, 51/53). Ein virologisches Therapieversagen wurde ausschließlich bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast über 800 000 IU/ml HCV-RNA gefunden (n = 2; SVR-Rate bei Patienten mit > 800 000 IU/ml und 12-wöchiger Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir 94 %, 34/36). Patienten, die über 16 Wochen mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin behandelt wurden (n = 8), erreichten in 100 % der Fälle einen SVR [331].

Eine Evaluation der Effektivität einer Therapieverlängerung bzw. der zusätzlichen Gabe von Ribavirin bei Patienten mit einer Zirrhose und/ oder einer Baseline-Viruslast > 800 000 IU/ml liegt nicht vor.

Daher kann bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IU/ml HCV-RNA kann Ribavirin zusätzlich gegeben und die Therapie auf 16 Wochen verlängert werden. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose sollte zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie auf 16 Wochen verlängert werden.

Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin

Zur Erst- und Re-Therapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion mit Paritaprevir/r und Ombitasvir mit und ohne Gabe von Ribavirin liegen Studiendaten von 135 Patienten vor (Ib) [360]. Die SVR-Raten betrugen 91 % bei der Ersttherapie ohne Ribavirin und jeweils 100 % bei der Erst- bzw. Re-Therapie mit der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Studienarm ist die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin nicht geklärt.

Patienten mit kompensierter Leberzirrhose (n = 120) wurden im Rahmen einer eigenen Studie mit der Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin untersucht (Ib) [361]. Die SVR-Raten betrugen nach 12- und 16-wöchiger Therapie 97 und 98 %. Als Prädiktor für eine Viruseradikation stellte sich der fehlende Nachweis von NS5A-Resistenzen vor Therapiebeginn mit SVR-Raten von 97 und 100 % bei Patienten mit und ohne Resistenzen dar (Ib) [361].

In einer Studie aus Ägypten wurden 160 Patienten mit und ohne Leberzirrhose untersucht. Die SVR-Raten nach einer Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin über 12 Wochen lagen bei 94 und 97 % [362].

Damit sollte bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion die Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin über 12 Wochen unabhängig vom Vorthapiestatus und dem Vorliegen einer Zirrhose durchgeführt werden (Ib).

Simeprevir plus Sofosbuvir

Die Zulassung der Interferon-freien Kombinationstherapie mit dem nukleosidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir und dem NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir mit oder ohne die Gabe von Ribavirin basieren auf den Daten beim HCV-Genotyp 1 (siehe oben) und der grundsätzlichen hohen Wirksamkeit von Simeprevir beim HCV-Genotyp 4 in Phase-1-Studien bzw. in Phase-3-Studien in Kombination mit PEG-Interferon/Ribavirin [363, 364]. Es besteht eine Zulassungsbeschränkung für Patienten mit dringender Therapieindikation bzw. Interferon-Unverträglichkeit.

Zwischenzeitlich wurde eine Phase-2-Studie bei 63 Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion aus Ägypten mit und ohne Zirrhose mit der Gabe von Simeprevir und Sofosbuvir über 8 oder 12 Wochen durchgeführt (IIb) [365]. Die SVR-Raten bei der 8- und 12-wöchigen Therapiedauer betrugen 75 und 100 %.

Eine Therapie von Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion mit Simeprevir und Sofosbuvir wird aufgrund der Zulassungsbeschränkung und besser evaluierter Therapiealternativen nicht generell empfohlen (IIb).

Daclatasvir und Sofosbuvir ± Ribavirin

Die Zulassung der Kombinationstherapie aus Daclatasvir und Sofosbuvir beruht auf den Ergebnissen einer Phase-2-Studie bei den HCV-Genotypen 1, 2 und 3, der Wirksamkeit von Daclatasvir in vitro sowie bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion in der Triple-Therapie in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin (II) [334].

Im Rahmen von 2 Phase-3-Zulassungsstudien wurden 4 Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion und fortgeschrittener Zirrhose sowie 3 Patienten ohne Zirrhose für eine Therapie über 12 Wochen mit Daclatasvir und Sofosbuvir mit (Zirrhose) und ohne (Patienten ohne Zirrhose) die zusätzliche Gabe von Ribavirin eingeschlossen. Die SVR-Raten betrugen 100 % (IIb) [275, 335].

Eine Therapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion mit Daclatasvir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin wird aufgrund der beschränkten Patientenzahlen und alternativen, besser evaluierten Therapieoptionen nicht generell empfohlen (IIb).

4.2.5 HCV-Genotyp 5 und 6

EMPFEHLUNG 4.2.5

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vorthapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch ► **Tab. 4.2.5** Therapieregime):

- Ledipasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (IIb/B)
- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (IIb/B)

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Ledipasvir und Sofosbuvir

Ledipasvir weist in vitro eine hohe antivirale Aktivität bei HCV-Genotyp-5 und -6-Isolaten auf [354].

► **Tab. 4.2.5** Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 5 und 6.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
LDV + SOF	12	x	x	x	x
VEL + SOF	12	x	x	x	x

¹ TN: therapie-naiv.² TE: therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

Therapie-naive und vorthapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-5-Infektion (n = 41), von denen 9 eine Leberzirrhose aufwiesen, wurden im Rahmen einer französischen Phase-2-Studie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt. Ein SVR wurde bei 95 % (39/41) aller Patienten und bei 89 % (8/9) der Patienten mit Zirrhose erreicht (IIb). Eine Vorthapie oder das Vorliegen einer Zirrhose waren bei kleinen Fallzahlen keine negativen Prädiktoren für das Therapieansprechen [366].

In einer weiteren Studie aus Neuseeland wurden 25 therapie-naive bzw. vorthapierte Patienten mit einer HCV-Genotyp-6-Infektion mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt. Zwei Patienten hatte eine Leberzirrhose. Die SVR-Rate betrug 96 % (24/25) (IIb) [367].

Daher sollte bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie fehlendes Ansprechen auf eine Vorthapie oder Leberzirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Velpatasvir und Sofosbuvir

Velpatasvir weist gegen verschiedene HCV-Genotyp-5- und -6-Isolate in vitro hohe antivirale Aktivitäten auf. Im Rahmen der Placebo-kontrollierten Phase-3-Zulassungsstudie mit der Therapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen wurden 35 Patienten mit einer HCV-Genotyp-5-Infektion und 41 Patienten mit einer HCV-Genotyp-6-Infektion eingeschlossen. Die Patienten waren entweder therapie-naiv oder vorthapiert und 5 bzw. 6 Patienten mit dem HCV-Genotyp 5 bzw. 6 wiesen eine Zirrhose auf. Die SVR-Rate betrug 97 % (34/35) beim HCV-Genotyp 5 und 100 % beim HCV-Genotyp 6 (IIb). Alle Patienten mit Leberzirrhose erreichten ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen [320].

Damit sollte bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion eine Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie fehlendes Ansprechen auf eine Vorthapie oder Leberzirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Daclatasvir und Sofosbuvir

Für Daclatasvir ist eine hohe antivirale In-vitro-Aktivität bei HCV-Genotyp-5- und -6-Isolaten vorhanden und es besteht grundsätzlich eine Zulassung auch für diese Genotypen (Fachinformation). Klinische Studiendaten für eine Kombinationstherapie aus Daclatasvir plus Sofosbuvir liegen für Patienten mit einer HCV-Genotyp-5-Infektion nicht vor. Im Rahmen einer Phase-3-Studie

wurde ein Patient mit einer HCV-Genotyp-6-Infektion über 12 Wochen behandelt, der einen SVR erreichte [275].

Daher wird aufgrund anderer verfügbarer und besser evaluierter Therapieregime eine Behandlung von Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion mit Daclatasvir nicht generell empfohlen.

4.3 Ersttherapie von Patienten mit DAA bei dekompensierter Zirrhose

FRAGESTELLUNG:

Wie sollen Patienten mit einer DAA-Ersttherapie bei dekompensierter Zirrhose behandelt werden?

EMPFEHLUNG 4.3

Für Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose werden unter Berücksichtigung des Vorthapiestatus, der Komedikation und ev. Komorbiditäten folgende Therapieoptionen empfohlen:

- Velpatasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin beim HCV-Genotyp 1–6 für 12 oder 24 Wochen (Ib/A)
- Daclatasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin beim HCV-Genotyp 1–6 für 12 oder 24 Wochen (IIb/B)
- Ledipasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin beim HCV-Genotyp 1, 4, 5 oder 6 über 12 oder 24 Wochen (IIb/B)

Protease-Inhibitor basierte Regime sollten bei dekompensierter Zirrhose nicht gegeben werden (IV/B).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Die Behandlung von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose sollte in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

Aufgrund der hepatischen Metabolisierung und möglicher toxischer Effekte, über die in Einzelfällen nach der Zulassung berichtet wurde, sollten HCV-NS3-Protease-Inhibitoren wie Grazoprevir, Paritaprevir und Simeprevir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child B und C) eingesetzt werden (III) [368]. Für die Gabe von NS5A-Inhibitoren wie Daclatasvir, Ledipas-

vir oder Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir und ggf. Ribavirin bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose, die einen primären renalen Metabolisierungsweg aufweisen, wurde über ein gehäuftes Auftreten von Infektionen, Laktatazidosen und anderen Komplikationen berichtet (III) [369–371]. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang mit der antiviralen Therapie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, sodass bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose aufgrund der insgesamt erhöhten Suszeptibilität durch die Initiierung einer antiviralen Therapie vermutlich das Risiko für Komplikationen leicht erhöht wird (I) [372].

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) ist eine Sofosbuvir-basierte antivirale Therapie nicht zugelassen, wurde jedoch in einzelnen Fällen erfolgreich und ohne Hinweise für schwere Nebenwirkungen durchgeführt (siehe unten).

Grundsätzlich ist bei der dekompensierten Leberzirrhose die Indikation und Möglichkeit zur Lebertransplantation zu prüfen. Auf der Grundlage der bisherigen Erfahrungen scheinen die meisten Patienten mit einem niedrigen bis mittleren MELD-Wert von einer antiviralen Therapie mit anhaltender Verbesserung der Leberfunktion zu profitieren, während in der Mehrzahl der Patienten mit höheren MELD-Werten (typischerweise MELD > 20) trotz Viruseradikation keine klinische Verbesserung zu erwarten ist (siehe auch Kapitel Transplantation) (I) [283, 285, 290].

Daclatasvir plus Sofosbuvir und Ribavirin

Patienten mit einer HCV-Genotyp-1 bis 4-Infektion und dekompensierter Zirrhose (n = 48) wurden im Rahmen einer Phase-3-Studie mit Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen behandelt. Die SVR-Raten betrugen 94 und 56 % bei Patienten mit Child-B- und -C-Zirrhose. Vergleichsuntersuchungen mit und ohne Ribavirin bzw. zwischen einer Therapiedauer von 12 und 24 Wochen liegen nicht vor.

Damit sollte bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eine Therapie mit Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen durchgeführt werden (IIb).

Ledipasvir plus Sofosbuvir und Ribavirin

Die Effektivität der Kombinationstherapie aus Sofosbuvir plus Ledipasvir und Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion mit dekompensierter Leberzirrhose (Child B und C) vor oder nach Lebertransplantation wurde in mehreren Studien untersucht [274, 373]. In einer Studie mit allerdings überwiegend Patienten mit kompensierter Zirrhose wurde auch ein Vergleich zwischen einer Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen vs. Ledipasvir und Sofosbuvir über 24 Wochen durchgeführt [374].

Insgesamt zeigten sich in der Child-B-Situation (n = 108) SVR-Raten von 86 und 92 % nach einer Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 bzw. 24 Wochen. Bei Patienten mit einer Child-C-Zirrhose (n = 101) lagen die SVR-Raten mit 84 und 81 % niedriger [274, 373]. In der Studie mit mehrheitlich kompensierter Zirrhose (n = 154) erreichten 96 % der Patienten, die Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen erhalten hatten, und 97 % derjenigen, die eine 24-wöchige Therapie mit lediglich Ledipasvir und Sofosbuvir erhalten hatten, einen SVR [374].

Studiendaten zu Patienten mit einer HCV-Genotyp-5- oder -6-Infektion liegen nicht vor. Die grundsätzliche Effektivität der The-

rapie ist jedoch bei Patienten mit kompensierter Zirrhose gezeigt worden (II) [358, 366, 367].

Damit sollte bei Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose eine Therapie mit Ledipasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen erfolgen (IIb). Bei Kontraindikationen für die Gabe von Ribavirin kann eine Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir über 24 Wochen erfolgen (V).

Velpatasvir plus Sofosbuvir ± Ribavirin

Bei 275 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose und Infektion mit den HCV-Genotypen 1–4 sowie einem Patienten mit HCV-Genotyp 6 wurde in einer 3-armigen Phase-3-Studie die Kombinationstherapie aus Velpatasvir, Sofosbuvir für 12 oder 24 Wochen sowie eine Therapie aus Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen evaluiert (Ib) [350].

Die SVR-Raten bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, die Velpatasvir und Sofosbuvir ohne und mit Ribavirin über 12 Wochen erhalten hatten, lagen bei 88 und 96 %. Die längere Therapie über 24 Wochen ohne Ribavirin führte in 92 % der Fälle zu einem SVR und zeigte damit keine signifikante Steigerung der Effektivität. Bei den HCV-Genotypen 2 und 4 erreichten alle Patienten mit der 12-wöchigen Therapie mit und ohne Ribavirin ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen. Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und einer HCV-Genotyp-3-Infektion konnte lediglich mit der 3-fach-Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen eine SVR von 85 % erreicht werden, während die Kombinationstherapien ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen lediglich bei jeweils 50 % der Patienten zu einem SVR führten [350].

Damit sollte zur Therapie von Patienten mit dekompensierter Zirrhose eine Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen durchgeführt werden (Ib). Während bei den HCV-Genotypen 1, 2, 4–6 bei eingeschränkter Verträglichkeit auch eine Therapie ohne Ribavirin möglich ist, sollte beim HCV-Genotyp 3 die Behandlung möglichst unter Einschluss von Ribavirin erfolgen (Ib). Eine Therapie über 24 Wochen sollte nur im Einzelfall erfolgen.

4.4 Therapie von Patienten nach einem Versagen einer DAA-Therapie

FRAGESTELLUNG:

Wie sollen Patienten nach einem Versagen einer DAA-Therapie behandelt werden?

EMPFEHLUNG 4.4

Aufgrund virologischer Grundsätze wird folgendes Vorgehen möglichst auf der Grundlage einer Resistenzanalyse empfohlen (II/B):

- Behandlung mit mind. 2 DAAs und ggf. zusätzlich Ribavirin
- Wechsel bzw. Hinzunahme von NS3-Protease- bzw. NS5A-Inhibitor im Vergleich zur Vorthherapie
- Ggf. Therapieverlängerung auf 24 Wochen

- Multitarget-Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir plus Sofosbuvir oder Grazoprevir, Elbasvir und Sofosbuvir insbesondere bei Resistenzen gegenüber NS3-Protease- und NS5A-Inhibitor

Konsensstärke: 98 %, starker Konsens

Erläuterungen

Patienten mit einem Versagen auf eine Interferon-basierte Triple-Therapie mit einem Protease-, NS5A- oder NS5B-Inhibitor können mit einer Interferon-freien DAA-Therapie mit Wechsel der Substanzklasse wie oben dargestellt behandelt werden (I) [315, 320, 335, 375].

Bei einem Therapieversagen können Resistenz-assoziierte Varianten (RAVs) gegenüber den eingesetzten DAAs bei 80–90 % der Patienten nachgewiesen werden [315, 320, 330, 340, 356, 376]. Die Dauer der Nachweisbarkeit von viralen Resistenzen mit einer populationsbasierten Sequenzierung bei Patienten mit Therapieversagen reicht in den meisten Fällen bei Resistenzen gegenüber Protease-Inhibitoren über wenige Monate bis zu einem Jahr [356, 377, 378]. Nach Einsatz eines nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitors (Dasabuvir) sind RAVs in ca. 50 % der Fälle nach einem Jahr weiterhin nachweisbar [379]. RAVs gegenüber dem nukleosidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir wurden bisher nur in wenigen Einzelfällen nachgewiesen und scheinen eine sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Wochen aufzuweisen [380–382]. Bei einem Therapieversagen auf einen NS5A-Inhibitor persistieren die selektierten RAVs dagegen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle über Jahre [356, 383].

Eine Wiederholung des eingesetzten DAA-Therapieregimes ohne Beachtung von viralen Resistenzen ist nicht zu empfehlen. In einer Studie mit einer wiederholten Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir wurde trotz Verlängerung der Therapiedauer auf 24 Wochen ein SVR bei Patienten mit NS5A-RAVs lediglich in 60 % und bei dem Vorliegen der Hauptresistenzvariante Y93H/N in nur 33 % beobachtet (II) [384].

Bei einer dringlichen Indikation für eine erneute antivirale Therapie wie z. B. bei Patienten mit Leberzirrhose oder schwerer extrahepatischer Manifestation erfolgt die erneute Behandlung bis zum Vorliegen von Studienergebnissen daher auf der Grundlage virologischer Überlegungen und Daten von kleineren Kohorten.

[Kürzlich wurde mit der 3-fach-DAA-Therapie aus Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen eine hocheffektive pangenotypische Therapieoption für Patienten mit einem Versagen auf eine Interferon-freie DAA-Therapie zugelassen. Die SVR-Raten lagen bei >95 %, waren unabhängig von vorliegenden viralen Resistenzen und die Behandlung war bis auf leichte gastrointestinale Beschwerden sehr gut verträglich. Daher wird die Behandlung mit Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen zur Standardtherapie bei Patienten mit einem Versagen auf eine erste Interferon-freie DAA-Kombinationstherapie.]*

* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

Versagen auf Sofosbuvir plus Ribavirin

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion können alle für die DAA-Ersttherapie oben empfohlenen Kombinationstherapien eingesetzt werden (IIb) [385].

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion sollte ggf. das Vorliegen einer viralen Chimäre (HCV-Genotyp 2k/1b) überprüft werden (siehe oben). Bei Nachweis einer Genotyp2/1-Chimäre sollte eine Genotyp-1-spezifische Therapie durchgeführt werden. Als Re-Therapie einer echten Genotyp-2-Infektion ist eine Behandlung mit einem NS5A-Inhibitor (Daclatasvir oder Velpatasvir) in Kombination mit Sofosbuvir über 12 Wochen zu empfehlen (IIb) [348].

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion ist eine Re-Therapie mit einem NS5A-Inhibitor (Daclatasvir oder Velpatasvir) in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 bis 24 Wochen zu empfehlen (IIb) [386].

Versagen auf Simeprevir plus Sofosbuvir

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion und Versagen auf Simeprevir plus Sofosbuvir ist eine Re-Therapie unter Einschluss eines NS5A-Inhibitors zu empfehlen (IIb). In kleinen Kohorten von HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten war eine Re-Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen in ca. 90 % der Fälle erfolgreich [386, 387]. Ebenso erreichte die Mehrzahl der Patienten einen SVR, die eine Re-Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen erhielten [386].

Versagen auf NS5A-Inhibitor plus Sofosbuvir

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion und einem Versagen auf eine DAA-Kombinationstherapie mit einem NS5A-Inhibitor in Kombination mit Sofosbuvir ist, nach Durchführung einer Resistenztestung und fehlenden hochgradigen RAVs (Varianten an Position R155 oder D168), eine Re-Therapie unter Einschluss eines NS3-Protease-Inhibitors zu empfehlen (IIb). Hier liegen Daten von kleinen Kohorten vor, die eine Re-Therapie mit Simeprevir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin über 12 oder 24 Wochen erhielten. Die SVR-Raten betrugen zwischen 87 und 100 % [48, 375]. Alternativ scheint auch eine Re-Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir sowie Ribavirin möglich zu sein, bei der ebenfalls über hohe SVR-Raten berichtet wurde [386].

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion ist bei Versagen auf Daclatasvir plus Sofosbuvir eine Re-Therapie mit dem neueren NS5A-Inhibitor Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen zu empfehlen, da kein Protease-Inhibitor mit antiviraler Aktivität gegenüber HCV-Genotyp-2-Isolaten zur Verfügung steht (V).

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion steht ebenfalls keine alternative Substanzklasse zur Verfügung, da keiner der zugelassenen NS3 Protease-Inhibitoren eine hohe antivirale Aktivität gegenüber HCV-Genotyp-3-Isolaten aufweist und auch der nicht-nukleosidische NS5B-Inhibitor Dasabuvir wirkungslos ist. Für den NS3-Protease-Inhibitor Grazoprevir existiert in der zugelassenen Dosierung eine mäßige Aktivität gegenüber HCV-Genotyp-3-Isolaten. In einer Kombinationstherapie mit Elbasvir und Ribavirin über 18 Wochen erreichten 57 % der Patienten einen SVR [388].

Velpatasvir weist gegenüber NS5A-RAVs, die unter Daclatasvir selektioniert wurden, in vitro eine höhere antivirale Aktivität als Daclatasvir auf [389]. Daher wäre bei Versagen auf Daclatasvir eine Re-Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen zu empfehlen (V).

Versagen 3D-Therapie

Bei Patienten mit einem Versagen auf die Therapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir ist mit viralen Resistenzen gegenüber allen 3 eingesetzten Substanzklassen zu rechnen [379]. Eine Re-Therapie sollte daher den nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir einschließen. Entsprechend den vorliegenden RAVs sollten die weiteren DAAs als Kombinationspartner ausgewählt werden. In einer kleinen Kohorte von Patienten mit multiplen RAVs gegenüber NS3-Protease-, NS5A- und nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren wurde eine multi-target antivirale Therapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir, Dasabuvir und Sofosbuvir untersucht. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1b erfolgte die Therapie über 12 Wochen. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion wurde zusätzlich Ribavirin gegeben und bei Vorliegen einer Zirrhose die Therapie auf 24 Wochen verlängert. Die SVR-Rate betrug 95 % (21/22) [390].

Für die Re-Therapie nach Versagen auf eine DAA-Therapie wurden in mehreren Studien multi-target-Ansätze untersucht. Hierbei wurde neben der 3D-Therapie plus Sofosbuvir und ggf. Ribavirin wie oben dargestellt auch eine Kombinationstherapie aus Grazoprevir, Elbasvir und Sofosbuvir sowie die [nun seit kurzem verfügbaren] Kombinationstherapien aus Velpatasvir, Sofosbuvir und dem Protease-Inhibitor Voxilaprevir (GS-9857) und die Kombination aus den zwei Zweitgenerations-NS3-Protease- und NS5A-Inhibitoren Glecaprevir und Pibrentasvir mit einer Therapiedauer von jeweils 12 Wochen untersucht. Der Anteil an eingeschlossenen Patienten (n = 22 bis n = 128) mit RAVs lag zwischen 60 und 89 % und die SVR-Raten lagen bei 94 – 100 % [390 – 393]. [Mit der 3-fach-DAA-Therapie aus Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir steht nun eine zugelassene Therapie für DAA-Versager zur Verfügung. Daten aus der klinischen Praxis liegen bisher nicht vor. Weitere Therapieregime werden aktuell in Studien untersucht. Für multiple DAA-Versager liegen bisher keine Daten zu effektiven Therapieoptionen vor, sodass in entsprechenden Fällen eine antivirale Therapie nach virologischen Gesichtspunkten und einer aktuellen Resistenzanalyse individuell ausgesucht werden sollte.]*

4.5 Resistenzanalyse

FRAGESTELLUNG:

Wann sollte eine Resistenzanalyse erfolgen?

EMPFEHLUNG 4.5

- Eine virale Resistenzanalyse vor einer Ersttherapie mit einem Interferon-freien Therapieregime sollte nicht generell erfolgen (IIb/B).
- Vor einer Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir für 12 Wochen sollte bei Patienten mit einer HCV Genotyp 1a Infektion eine NS5A Resistenzanalyse erfolgen (IIb/B).
- Bei Patienten mit einer HCV Genotyp 3 Infektion kann eine NS5A Resistenzanalyse vor einer Therapie mit Daclatasvir oder Velpatasvir in Kombination mit Sofosbuvir erfolgen (V/C).
- Zur Auswahl einer Re-Therapie von Patienten mit einem Versagen auf eine direkt antivirale Kombinationstherapie sollte eine Resistenzanalyse erfolgen (II/B).

Konsensstärke: 94 %, Konsens

Erläuterungen

Prä-existente oder selektionierte Resistenz-assoziierte Varianten (RAVs) gegenüber den verschiedenen DAAs beeinflussen die antivirale Aktivität der entsprechenden Substanz und können daher mit einer Verringerung der Viruseradikationsrate assoziiert sein.

Für die konventionelle Triple-Therapie von HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten mit Simeprevir, PEG-Interferon und Ribavirin hatte die Präexistenz einer Q80K-Variante einen signifikant ungünstigen Einfluss auf die SVR-Rate [394, 395]. Bei der Interferon-freien Therapie gibt es ebenfalls Evidenzen, dass virale Resistenzen die Viruseradikationsrate beeinflussen. Bei der Kombinationstherapie aus einem Protease- und einem NS5A-Inhibitor (Asunaprevir plus Daclatasvir) bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion, die eine zugelassene Interferon-freie Therapie in Japan darstellt, fanden sich hoch-signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne prä-existente virale Resistenzen (38 vs. 90 % SVR). Die Prävalenz von RAVs lag bei 11 % der Patienten [396]. Für die zugelassenen DAA-Kombinationstherapien führen prä-existente RAVs insbesondere im Kontext mit anderen negativen Prädiktoren zu einer Verringerung der SVR-Rate.

HCV-Genotyp 1

Für die aktuell im deutschsprachigen Raum beim HCV-Genotyp 1 am meisten eingesetzten Therapien liegen inzwischen genaue Daten zum Einfluss von RAVs auf das virologische Therapieansprechen bei einer DAA-Ersttherapie vor. Dabei zeigt sich, dass RAVs nicht generell zu einem Therapieversagen führen. Vielmehr wird bei Patienten mit mehreren negativen Prädiktoren wie der Infektion mit dem HCV-Subtyp 1a, einem Versagen auf eine Interferon-basierte Vortherapie und einer bereits vorhandenen Zirrhose und zusätzlich nachweisbaren RAVs eine Verringerung der SVR-Rate im Vergleich zu Patienten ohne RAVs gefunden [376, 389]. Bei der Beurteilung der Bedeutung von RAVs ist zudem wichtig, dass nur die DAA-Substanz-spezifischen Resistenzen beurteilt werden, die in einer Häufigkeit von mindestens 15 % in der Quasispezies nachweisbar sind (populations-basiertes Detektionsniveau), da in der Regel bei einer Einbeziehung von unspezifischen Varianten und selten in der Quasispezies vorhande-

* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

nen RAVs kein relevanter Einfluss auf die SVR nachweisbar ist [376, 389].

Ledipasvir und Sofosbuvir

Für die zugelassenen Kombinationstherapien aus Ledipasvir und Sofosbuvir konnte eine verminderte SVR-Rate bei präexistenten RAVs im Bereich des NS5A-Gens insbesondere bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion, Re-Therapie und Zirrhose gefunden werden. Bei allen anderen Patienten waren minimale Veränderungen der SVR-Raten mit einem Unterschied von 1–5 % zwischen Patienten mit und ohne Baseline-RAVs nachweisbar, sodass eine generelle Resistenztestung vor Therapiebeginn nicht empfohlen wird (Ib) [397, 398].

Velpatasvir und Sofosbuvir

Bei der Kombinationstherapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir konnte bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten mit SVR-Raten von 100 und 99 % bei Patienten mit und ohne RAVs kein Einfluss von Resistenzen auf das Therapieansprechen auch bei verschiedenen Subgruppen mit negativen Prädiktoren gefunden werden, sodass hier ebenfalls keine Resistenztestung empfohlen wird [320, 349].

3D-Therapie

Ähnlich ist die Situation für die zugelassenen Therapieoptionen der Behandlung mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir mit und ohne Ribavirin. Präexistente Resistenzen im Bereich des NS3-, des NS5A- oder des NS5B-Gens hatten keinen signifikanten Einfluss auf das virologische Therapieansprechen. Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion lagen die SVR-Raten mit und ohne Resistenzen bei 99–100 %. Die SVR-Raten von Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion mit und ohne RAVs im Bereich des NS3- und des NS5A-Gens lagen für die zugelassenen Therapien jeweils zwischen 96–97 % und 96–97 % [399]. Damit wird auch für die 3D-Therapie keine Resistenztestung vor Beginn einer DAA-Ersttherapie empfohlen (Ib).

Grazoprevir und Elbasvir

Bei der Behandlung mit Grazoprevir und Elbasvir hatten RAVs im Bereich der NS3-Protease keinen wesentlichen Einfluss auf das Therapieansprechen. Bei einer Infektion mit dem HCV-Genotyp 1b wurde ebenfalls kein signifikanter Einfluss von prä-existenten Resistenzen im Bereich des NS5A-Gens mit SVR-Raten von 92 und 99 % bei Patienten mit und ohne RAVs gefunden [330, 331]. Bei einer Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir über 12 Wochen und einer HCV-Genotyp-1a-Infektion lagen die SVR-Raten bei Patienten mit und ohne Baseline-RAVs jedoch bei 53 und 97 % [330, 331]. Lag eine Ausgangsviruslast <800 000 IU/ml vor, konnte kein klinisch relevanter Einfluss von Baseline-RAVs nachgewiesen werden. Durch eine Verlängerung der Therapie auf 16 Wochen und Hinzunahme von Ribavirin wurde eine SVR bei allen Patienten unabhängig vom Nachweis von NS5A-RAVs erreicht. Baseline-RAVs im NS5A-Gen fanden sich bei 7 % der HCV-Genotyp-1a- und 14 % der HCV-Genotyp-1b-infizierten Patienten (Fachinformation).

Damit wird für die Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir eine Resistenztestung vor Therapiebeginn nicht bei HCV-Genotyp-1b-infizierten Patienten, wohl aber bei einer HCV-Genotyp-1a-Infektion empfohlen, wenn die HCV-RNA über 800 000 IU/ml beträgt (IIb). Bei Patienten mit nachweisbarer NS5A Resistenz (M/L28 T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31 M/V/F, H58 D, Y93C/H) sollte eine

Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir auf 16 Wochen verlängert und zusätzlich Ribavirin gegeben werden (IIb).

HCV-Genotyp 2

Sofosbuvir-basierte Therapien

Bei einer Therapie des HCV-Genotyps 2 mit Sofosbuvir und Ribavirin oder Velpatasvir und Sofosbuvir fanden sich keine Hinweise für eine Bedeutung von prä-existenten Resistenzen im Bereich des NS5A- oder NS5B-Gens für das virologische Therapieansprechen. Präexistente Resistenzen gegenüber Ribavirin oder Sofosbuvir sind bisher nicht bekannt und bei Patienten mit und ohne RAVs im NS5A-Protein fanden sich identische SVR-Raten mit jeweils 99–100 % [344, 349, 376].

Virale Chimären

Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion und einem Versagen auf eine Interferon-basierte Vortherapie bzw. eine Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin ist an eine virale Rekombinante zu denken. Diese stellt in der Regel eine Chimäre zwischen dem HCV-Genotyp 2k und 1b dar, wird typischerweise durch kommerzielle HCV-Genotypisierungssays lediglich als HCV-Genotyp 2 erkannt und wird insbesondere bei Patienten mit einem Migrationshintergrund aus Ländern der ehemaligen Sowjetunion gefunden. Die Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin führt in der Regel zu einem Relapse, während mit HCV-Genotyp-1-basierten Therapien hohe SVR-Raten erreicht werden [60, 348].

HCV-Genotyp 3

Daclatasvir und Sofosbuvir

Bei der Therapie von Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion mit Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen wurden erhebliche Unterschiede der SVR-Rate zwischen Patienten mit und ohne Baseline-RAVs im NS5A-Gen nachgewiesen. Während die SVR-Raten bei fehlendem Nachweis der Y93H-Variante bei 92 % lagen, konnten nur 54 % der Patienten mit vorhandener Y93H-Resistenz im NS5A-Gen geheilt werden. Dies galt sowohl für Patienten mit (68 %, 19/28 vs. 25 %, 1/4) als auch ohne Leberzirrhose (98 %, 105/107 vs. 67 %, 6/9) [351]. Vermutlich ist durch eine Therapieverlängerung auf 16 oder 24 Wochen und die Hinzunahme von Ribavirin eine Steigerung der SVR-Rate möglich, wenngleich hierzu prospektive kontrollierte Studiendaten fehlen [352]. NS5A-Resistenzen wurden in 6–9 % der Patienten vor Therapiebeginn nachgewiesen [351, 400].

Daher kann insbesondere für Patienten ohne Leberzirrhose und einer geplanten Therapie mit Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen eine Resistenztestung durchgeführt werden (IIb). Bei Patienten mit nachweisbarer Y93H-Variante kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

Velpatasvir und Sofosbuvir

Bei Patienten mit und ohne prä-existente NS5A-Resistenzen, die in 12 % der Fälle nachgewiesen wurden, und einer Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen lagen die SVR-Raten bei 88 und 97 % [344, 349]. Für die Hauptresistenzvariante Y93H zeigte sich die größte Differenz mit einer SVR-Rate von 84 vs. 96 %. Der Effekt war sowohl bei Patienten mit (50 vs. 93 %) als auch in abgeschwächter Form ohne Leberzirrhose (91 vs. 99 %) nachweisbar. Es ist zu vermuten, dass durch eine Hinzunahme von Ribavirin und ggf. eine Verlängerung der Therapiedauer eine Steigerung der SVR-Rate erreicht werden kann. Bisher liegen jedoch lediglich Daten aus einer Studie bei Patienten mit dekom-

pensierter Zirrhose und einer Therapie mit Velpatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen vor. Hier lag die SVR-Rate bei fehlender Y93H-Resistenz bei 91 % (10/11 Patienten). Von den zwei Patienten mit Y93H erreichte einer eine SVR (50 %, 1/2).

Damit kann bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion und einer geplanten Therapie mit Velpatasvir und Sofosbuvir eine Resistenzanalyse durchgeführt und bei Vorliegen von einer Y93H-NS5A-Resistenz zusätzlich Ribavirin gegeben werden (V).

HCV-Genotyp 4–6

Die Bedeutung viraler Resistenzen bei der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-, -5- oder -6-Infektion ist aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Zulassungsstudien nicht gut bekannt und wenig untersucht. Aufgrund der zahlreichen vorkommenden verschiedenen HCV-Subtypen im Bereich des HCV-Genotyps 4 sind jedoch unterschiedliche antivirale Effektivitäten der DAAs möglich [320, 349, 376]. So findet sich beispielsweise eine verringerte antivirale Aktivität von Ledipasvir beim HCV-Genotyp 4r, sodass in der Zulassungsstudie 2 von 3 Patienten mit diesem seltenen Subtyp einen Rückfall nach Therapieende aufwiesen [358]. Insgesamt wird aufgrund der fehlenden Daten und Konsequenzen bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4–6-Infektion aktuell keine Resistenztestung vor Beginn einer DAA-Therapie empfohlen (V).

Patienten mit Versagen auf eine DAA-Therapie

Bei Patienten mit Therapieversagen auf eine DAA-basierte Therapie sind direkt nach Therapieende bei 72–85 % der Patienten RAVs nachweisbar [377, 379, 396, 401]. Bei der direkt antiviralen Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir fanden sich in 58 % der Fälle RAVs gegenüber allen 3 Wirksubstanzen. Während die Frequenz von RAVs gegenüber den NS3-Protease-Inhibitoren typischerweise nach einigen Monaten unterhalb der Nachweisgrenze von populationsbasierten Sequenzierungsassays abfällt, persistieren RAVs gegenüber den NS5A-Inhibitoren langfristig über Jahre [377, 402–404]. RAVs gegenüber Sofosbuvir wurden bisher nur bei einzelnen Patienten beobachtet und waren innerhalb weniger Wochen nicht mehr nachweisbar [381]. Insgesamt scheint die Bedeutung von RAVs für die Re-Therapie bei Patienten mit DAA-Therapieversagen eine größere Rolle zu spielen als bei der Ersttherapie [384]. [Mit der Zulassung von Voxilaprevir, Velpatasvir und Sofosbuvir steht seit kurzem eine pangenotypische Re-Therapie von DAA-Versagern zur Verfügung, die unabhängig von viralen Resistenzen eine hohe Effektivität mit SVR-Raten > 95 % aufwies.]*

4.6 Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Niereninsuffizienz

4.6.1 Behandlung von Nebenwirkungen

FRAGESTELLUNG:

Wie sollen Nebenwirkungen behandelt werden?

* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

EMPFEHLUNG 4.6.1

- Die Nebenwirkungen der Interferon-freien DAA-Kombinationstherapie sind gering ausgeprägt und es soll eine symptomatische Behandlung unter Beachtung ev. Medikamenteninteraktionen erfolgen (Ib/A).
- Die typischen Ribavirin-assoziierten Nebenwirkungen wie eine Hämolyse sollen durch eine stufenweise Dosisreduktion behandelt werden (Ib/A).
- Bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose ist mit verstärkten und – aufgrund der eingeschränkten Erfahrung – mit bisher nicht bekannten Nebenwirkungen zu rechnen, so dass eine Behandlung nur durch entsprechend erfahrene Ärzte erfolgen sollte (II/B).

Konsensstärke: 88 %, Konsens

Erläuterungen

siehe Ende des Kapitels.

4.6.2 Medikamenteninteraktionen

FRAGESTELLUNG:

Was soll hinsichtlich möglicher Medikamenteninteraktionen beachtet werden?

EMPFEHLUNG 4.6.2

Vor dem Einsatz jeglicher direkt antiviraler Substanzen sollen mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten, Heilpflanzen oder Drogen geprüft werden (Ib / A). Ggf. ist eine Anpassung der Dosierung, zeitlicher Einnahmeabstände oder eine Pausierung der Komedikation notwendig.

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

siehe Ende des Kapitels.

4.6.3 Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz

FRAGESTELLUNG:

Wie sollen Patienten mit einer Niereninsuffizienz behandelt werden?

EMPFEHLUNG 4.6.3

- Patienten mit einer GFR ≥ 30 ml/min sollen wie Patienten mit einer normalen Nierenfunktion behandelt werden (Ib/A).
- Patienten mit einer GFR < 30 ml/min und einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion können mit Grazoprevir plus Elbasvir und ggf. Ribavirin behandelt werden (Ib/C).
- Patienten mit einer GFR < 30 ml/min und einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion können mit Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus ggf. Dasabuvir und ggf. Ribavirin behandelt werden (IIb/C).
- Bei der Behandlung von Patienten mit einer GFR < 30 ml/min und einer HCV Genotyp 2, 3, 5, 6 Infektion kann eine individualisierte Therapie durchgeführt werden (IV/C).
- Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin ist eine Dosisanpassung entsprechend der GFR notwendig (IIb/A).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen zu den Kapiteln 4.6.1 – 4.6.3

Insgesamt gilt für alle direkt antiviralen Substanzen die Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung für Frauen und Männer unter der Behandlung, da keine Zulassung für eine Therapie in der Schwangerschaft vorliegt. Für die Gabe von Ribavirin ist aufgrund der langen Halbwertszeit eine sichere Verhütung 6 Monate über das Behandlungsende notwendig.

Ebenfalls ist für alle direkt antiviralen Substanzen eine Prüfung auf mögliche Medikamenteninteraktionen notwendig. Aufgrund der zahlreichen möglichen Interaktionen wird hierzu jeweils auf die Fachinformation und einschlägigen Internetseiten verwiesen, mit deren Hilfe die möglichen Wechselwirkungen rasch und einfach überprüft werden können (z. B. www.hep-druginteractions.org). Grundsätzlich kommen Wechsel auf andere DAA-Regime, Dosisanpassungen der DAA- oder der Begleittherapie sowie Pausierungen der Begleitbehandlungen zum Management von Medikamenteninteraktionen in Frage.

[Mit der kürzlichen Zulassung von Glecaprevir und Pibrentasvir steht nun eine pangenotypische Therapie für Patienten mit schwerer und terminaler Niereninsuffizienz zur Verfügung. Damit wird die Lücke für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-, -3- bzw. -4 – 6-Infektion geschlossen.]*

Einzelmedikamente**Simeprevir**

Simeprevir ist ein NS3-Protease-Inhibitor, der als Hartkapsel mit einer Dosis von 150 mg 1-mal täglich verabreicht wird.

Nebenwirkungen

Der NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir besitzt ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die Substanzen der ersten Generation Boceprevir und Telaprevir. Simeprevir führt typischerweise nicht zu einer Anämie. Leichte bis mittelschwere Hautaus-

schläge und Hautveränderungen aufgrund einer Photosensitivität wurden beobachtet und letztere sollten mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen wie dem Meiden von Sonnenexposition und der Verwendung von Sonnenschutzcremes prophylaktisch behandelt werden. Weiterhin ist eine leichte Erhöhung des indirekten Bilirubins bekannt, die transient ist und sich bei allen Patienten nach Ende der Therapie zurückbildet, durch die gleichzeitige Gabe von Ribavirin aber verstärkt werden kann [337, 394, 395]. Aufgrund der hepatischen Metabolisierung und möglicher Toxizitäten bei einer Beeinträchtigung des Abbauweges, sollte Simeprevir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden.

Medikamenteninteraktionen

Aufgrund einer Interaktion mit dem Cytochrom-P450-System als auch OATP1B1- und P-Gp-Transporter sind unter der Gabe von Simeprevir Medikamenteninteraktionen sorgfältig zu berücksichtigen, die eine Reihe von häufigen Komedikationen betreffen und zu erheblicher wechselseitiger Erhöhung oder Erniedrigung von Medikamentenspiegeln führen können.

Niereninsuffizienz

Simeprevir wird primär in der Leber verstoffwechselt und biliär ausgeschieden. Die renale Elimination spielt keine wesentliche Rolle. Für Simeprevir liegen keine kontrollierten Studiendaten bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (< 30 ml/min eGFR) vor. Allerdings ist aufgrund der hepatischen Metabolisierung und Erfahrungen aus kleinen Kohorten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Dialyse bei einer Standarddosierung mit Simeprevir 150 mg pro Tag keine relevante Toxizität und kein Wirkungsverlust zu erwarten, sodass der Einsatz im Einzelfall im Rahmen einer DAA-Kombinationstherapie möglich ist (III) [405 – 410].

Daclatasvir

Daclatasvir ist ein NS5A-Inhibitor, der in einer Dosierung von 60 mg als Standarddosis sowie als 30mg-Tablette mit einer 1-mal täglichen Gabe zur Verfügung steht.

Nebenwirkungen

Der NS5A-Inhibitor Daclatasvir war in den verschiedenen klinischen Studien sehr gut verträglich [275, 334, 335, 351]. Als Hauptnebenwirkungen in der Kombinationstherapie mit Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin wurden Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit berichtet. Dabei wurden keine höhergradigen unerwünschten Effekte oder solche, die zu einem Therapieabbruch führten, beobachtet [334, 411].

Medikamenteninteraktionen

Daclatasvir ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4 und p-Glykoprotein (P-Gp), sodass eine gleichzeitige Anwendung mit starken Induktoren von Cytochrom P450 bzw. P-Gp aufgrund eines Wirkungsverlustes von Daclatasvir kontraindiziert ist. Weiterhin findet sich eine Inhibition von P-Gp, OATP 1B1, OCT1 und BCRP durch Daclatasvir, die ebenfalls mit möglichen Medikamenteninteraktionen einhergeht. Für eventuelle Dosisanpassungen aufgrund von Medikamenteninteraktionen steht Daclatasvir neben der Standarddosierung von 60 mg pro Tag auch in einer Dosierung mit einer 30mg-Tablette oder einer 90mg-Tablette zur Verfügung.

* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Daclatasvir ist bei Patienten mit leichter und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie Dialyse nicht wesentlich verändert, sodass eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und Hämodialyse nicht notwendig ist. Der Einsatz von Daclatasvir in Kombination mit anderen DAAs (insbesondere Sofosbuvir) wurde in kleinen Kohortenstudien untersucht, war nicht mit erhöhten Toxizitäten assoziiert und kann daher im begründeten Einzelfall mit einer Standarddosierung von 60 mg 1-mal täglich durchgeführt werden (III) [405, 407, 410].

Sofosbuvir

Sofosbuvir ist ein nukleotidischer NS5B-Polymeraseinhibitor und wird als 400mg-Tablette 1-mal täglich dosiert.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Sofosbuvir ist günstig. In klinischen Studien konnten außer einer erhöhten Rate an leichten Kopfschmerzen keine wesentlichen spezifischen Nebenwirkungen nachgewiesen werden. Insbesondere sind im Vergleich zu den Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir keine spezifischen Nebenwirkungen im Bereich des Knochenmarks, Haut oder eine Erhöhung des (indirekten) Bilirubins aufgefallen [345, 346]. Laborchemisch wurde in Einzelfällen eine Erhöhung der CK, der Amylase bzw. der Lipase ohne einen klinischen Hinweis für eine Pankreatitis beobachtet [345, 346]. In Kombination mit anderen DAAs wurde über Herzrhythmusstörungen berichtet (siehe unter Medikamenteninteraktionen).

Medikamenteninteraktionen

Das Medikamenteninteraktionspotenzial von Sofosbuvir ist im Vergleich zu den NS3-Protease-Inhibitoren wesentlich geringer. Allerdings sind einzelne Medikamenteninteraktionen zu beachten, die der Produktinformation entnommen werden können. Sofosbuvir ist Substrat von p-Glykoprotein, sodass es zu einer Abschwächung der Sofosbuvir-Konzentration unter der Gabe von Analeptika, Antikonvulsiva, bestimmten Antibiotika, Tuberkulostatika und Johanniskraut kommen kann. Weiterhin wurde unter der gleichzeitigen Einnahme von Sofosbuvir mit anderen DAAs und Amiodaron von Herzrhythmusstörungen und lebensbedrohlichen Bradykardien berichtet [412 – 414]. Vor dem Beginn einer DAA-Therapie ist daher aufgrund der langen Halbwertszeit eine Beendigung der Behandlung mit Amiodaron über mindestens 6 Monate zu empfehlen. Bei einer unverzichtbaren Einnahme von Amiodaron und einer DAA-Therapie ist eine Indikation für einen Herzschrittmacher zu prüfen.

Niereninsuffizienz

Sofosbuvir ist nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (< 30 ml/min eGFR) zugelassen, da Sofosbuvir und seine Metabolite renal eliminiert werden und eine $> 100\%$ -Steigerung der AUC von Sofosbuvir beobachtet wurde [415]. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse kommt es ebenfalls zu einer signifikanten Steigerung der AUC der Metabolite als auch zu einer Entfernung von ca. 18 % der verabreichten Sofosbuvir-Dosis durch die Dialyse [415]. In kleinen Kohortenuntersuchungen wurde die Gabe von Sofosbuvir-basierten Therapieregimen insbesondere in Kombination mit dem NS3-Protease-Inhibitor Simeprevir sowie den NS5A-Inhibitoren Daclatasvir und Ledipasvir untersucht. Dabei wurde Sofosbuvir entweder in der normalen Dosierung von 400 mg pro Tag, in einer halben Dose-

rung von 200 mg pro Tag oder jeden zweiten Tag mit 400 mg eingenommen. Insgesamt wurde in keinem Fall von schweren Nebenwirkungen oder Laborveränderungen berichtet. In einer Studie fanden sich weder eine Akkumulation von Sofosbuvir noch relevante pharmakokinetische Veränderungen der zusätzlich gegebenen DAAs [405]. Das virologische Therapieansprechen war mit SVR-Raten zwischen 80 und 90 % in den verschiedenen Kohorten sehr gut [405 – 410]. In einer Untersuchung wurde jedoch bei einem Teil der Patienten über eine erhöhte Rate von Anämien, eine Verschlechterung der Nierenfunktion und schwere Nebenwirkungen berichtet, sodass engmaschige Kontrollen notwendig erscheinen [407]. Damit kann in einem erfahrenen Zentrum bei Patienten mit fehlenden anderen Therapieoptionen (insbesondere bei den HCV-Genotypen 2, 3, 5, 6) eine Behandlung mit einem Sofosbuvir-basierten Therapieregime in einer Dosierung mit 400 mg pro Tag bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz/ Dialyse unter entsprechend engmaschiger Überwachung durchgeführt werden (IIb).

Dasabuvir

Der nicht-nukleosidische NS5B-Polymerase-Inhibitor Dasabuvir wird nicht als Monotherapie, sondern ausschließlich als 2-mal tägliche Dosierung einer jeweils 250mg-Tablette in Kombination mit Paritaprevir/r und Ombitasvir verabreicht. Hinsichtlich der Verträglichkeit, der Medikamenteninteraktionen und der Anwendung bei der Niereninsuffizienz wird daher auf die Stellungnahme zu Paritaprevir/r und Ombitasvir verwiesen (siehe oben).

Ribavirin

Ribavirin ist ein Nukleosidanalogon mit Aktivität gegen verschiedene RNA-Viren. Der Wirkmechanismus bei der Therapie der HCV-Infektion ist nicht genau bekannt. Es wird ausschließlich in einer Kombinationstherapie mit anderen DAAs und ggf. PEG-Interferon alfa eingesetzt. Die Standarddosis beträgt je nach Körpergewicht 1000 mg (< 75 kg) bzw. 1200 mg (≥ 75 kg) pro Tag aufgeteilt auf 2 Dosen morgens und abends in Form von 200mg- oder 400mg-Tabletten/Kapseln.

Nebenwirkungen

In der Kombinationstherapie mit anderen DAA wurde im Wesentlichen über eine leichte Anämie, ggf. mit Hyperbilirubinämie, leichte bis mäßiggradige Hautausschläge, Pruritus, Reizhusten und Schlaflosigkeit berichtet. Dosisreduktionen waren bei ca. 5 % der Patienten, ein Therapieabbruch bei $< 3\%$ der Patienten notwendig [275, 315, 317, 331, 347].

Medikamenteninteraktionen

Das Potenzial für Interaktionen von Ribavirin mit anderen Medikamenten wird insgesamt als sehr gering angesehen. Ribavirin interagiert nicht mit den Cytochrom-P450-Enzymen. Einzelne mögliche Interaktionen mit HIV-Medikamenten bzw. mit Azathioprin aufgrund der Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase sind zu beachten (Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Aufgrund der renalen Elimination ist der Abbau von Ribavirin bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min deutlich reduziert. Exakte Anleitungen zur Dosisanpassung existieren nicht und müssen individuell angepasst werden. Der Einsatz von Ribavirin mit entsprechender Dosisreduktion bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialyse wird daher nur in erfahrenen Zentren empfohlen.

Kombinationspräparate Grazoprevir und Elbasvir

Der NS3-Protease-Inhibitor Grazoprevir in einer Dosis von 100 mg und der NS5A-Inhibitor Elbasvir mit einer Dosis von 50 mg stehen ausschließlich als fixe Kombination in einer Tablette mit einer 1-mal täglichen Dosierung zur Verfügung.

Nebenwirkungen

In den Zulassungsstudien, die teilweise im Vergleich zu Placebo durchgeführt wurden, fand sich insgesamt ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil [330, 331]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Pruritus, Arthralgie und Müdigkeit. Ein Therapieabbruch war bei < 1 % der Patienten notwendig.

Bei weniger als 1 % der Patienten kam es zu einer signifikanten Erhöhung der ALT (> 5-fach des Normalwertes), die auf die Gabe von Grazoprevir zurückzuführen ist. Höhere ALT-Werte wurden bei Frauen, Asiaten und älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit einer Häufigkeit von 2 % gefunden. Eine Überwachung der Leberwerte in 4-wöchentlichen Abständen unter der Behandlung mit ggf. Beendigung der DAA-Therapie bei klinischen Symptomen oder laborchemischen Hinweisen für eine höhergradige Leberentzündung wird empfohlen. Eine leichte und transiente Erhöhung des Bilirubins fand sich bei 0,4 % der Patienten.

Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Da der Protease-Inhibitor Grazoprevir hepatisch metabolisiert wird und in Einzelfällen toxische Nebenwirkungen verursacht, sollte die Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden (IV).

Medikamenteninteraktionen

Aufgrund von Interaktionen mit dem CYP3A-System sowie den P-Gp- bzw. OATP1B-Transportern können erhebliche Interaktionen mit anderen Medikamenten bestehen. Entsprechend sind Medikamenteninteraktionen vor Therapiebeginn zu berücksichtigen und Kontraindikationen zu beachten bzw. Dosisanpassungen, Pausierungen oder Umstellungen notwendig.

Niereninsuffizienz

Der Abbau von Grazoprevir und Elbasvir erfolgt primär über eine oxidative Metabolisierung durch CYP3A mit einer Ausscheidung im Stuhl. Eine klinisch relevante Veränderung der Elimination bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialyse fand sich nicht. Ebenfalls wurden weder Grazoprevir noch Elbasvir durch die Dialyse relevant eliminiert. In einer großen Studie wurden Grazoprevir und Elbasvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion und terminaler Niereninsuffizienz oder Dialyse (n = 224) untersucht. Hierbei fanden sich bei sehr guter Verträglichkeit auch bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose keine schweren Nebenwirkungen bei gleichzeitig hoher antiviraler Aktivität und hohen SVR-Raten (99 %) [416]. Daher wird eine Therapie mit Grazoprevir und Elbasvir bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion einschließlich bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose empfohlen (Ib).

Paritaprevir/r und Ombitasvir

Der NS3-Protease-Inhibitor Paritaprevir (150 mg), geboostet mit Ritonavir (100 mg) ist ausschließlich als Kombinationspräparat mit dem NS5A-Inhibitor Ombitasvir (25 mg) als 1-mal tägliche Gabe in Form von 2 Tabletten verfügbar. Während bei einer HCV-

Genotyp-4-Infektion lediglich die Kombination aus Paritaprevir/r und Ombitasvir gegeben wird, erfolgt bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion zusätzlich die Gabe von Dasabuvir.

Nebenwirkungen

Insgesamt fand sich in den Zulassungsstudien sowohl im Vergleich zu Placebo als im Vergleich zu einer Triple-Therapie mit Telaprevir ein günstiges Nebenwirkungsprofil [323, 324, 328, 417].

Bei Verwendung in Kombination mit Dasabuvir ohne die zusätzliche Gabe von Ribavirin wurden Erschöpfung und Übelkeit sowie ein Pruritus als Nebenwirkungen mit im Wesentlichen leichter Ausprägung berichtet. Ein nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch kam bei < 1 % der behandelten Patienten vor. Unter der Therapie kann es zu einer transienten Hyperbilirubinämie kommen, die leicht bis mäßig ausgeprägt ist und sehr selten (< 1 %) höhere Werte als das 3-Fache des oberen Normalbereichs erreicht. Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

Da der Protease-Inhibitor Paritaprevir hepatisch metabolisiert wird und in Einzelfällen von möglichen toxischen Nebenwirkungen berichtet wurde, soll die Therapie mit Paritaprevir/r und Ombitasvir nicht bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose eingesetzt werden (IV) [368].

Medikamenteninteraktionen

Die Substanzen Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir und Dasabuvir sind mit zahlreichen induzierenden und inhibierenden pharmakokinetischen Interaktionen untereinander als auch mit anderen Medikamenten assoziiert, die verschiedene Resorptions- und Metabolisierungswege betreffen (CYP3A4, CYP2C19, CAP2C9, CAP2D6, CAP1A2, OATP, OCT1, BCRP, P-Gp, UGT1A1). Entsprechende Interaktionen und notwendige Dosisanpassungen kommen daher bei vielen Medikamenten vor und sind bei gleichzeitiger Verabreichung zu berücksichtigen.

Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir wurde bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) untersucht. Es fanden sich keine Veränderungen der Exposition, sodass ein Einsatz auch bei schwerer Niereninsuffizienz möglich ist. In einer Studie bei HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten ohne Zirrhose, aber mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. Dialyse, wurden keine wesentlichen Medikamenten-spezifische Nebenwirkungen oder Toxizitäten bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit beobachtet (SVR 90 %) (III) [418]. Damit ist der Einsatz von Paritaprevir/r, Ombitasvir mit und ohne Dasabuvir sowie mit und ohne Ribavirin bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1- oder -4-Infektion und terminaler Niereninsuffizienz bzw. Dialyse möglich.

Ledipasvir und Sofosbuvir

Der NS5A-Inhibitor Ledipasvir ist in einer 1-mal täglichen Dosierung von 90 mg ausschließlich als Kombinationstablette mit dem nukleotidischen Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir in einer Dosierung von 400 mg erhältlich.

Nebenwirkungen

Die Therapie mit Ledipasvir und Sofosbuvir erwies sich in den klinischen Studien als sehr gut verträglich. In einer Placebo-kontrollierten Studie fand sich für die Gabe von Sofosbuvir plus Ledipasvir über 12 Wochen lediglich eine leichte Häufung von Kopfschmerzen, Müdigkeit und gastrointestinalen Beschwerden mit

milder Ausprägung. Ein nebenwirkungsbedingter Therapieabbruch unter der Gabe von Sofosbuvir und Ledipasvir war in keinem Fall notwendig. Ebenfalls wurden keine relevanten, höhergradigen Laborveränderungen gefunden [374]. Mögliche Sofosbuvir-spezifische Nebenwirkungen sind zu beachten und finden sich unter dem Abschnitt zu dieser Substanz (siehe oben). Bei der zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

Medikamenteninteraktionen

Aufgrund der fixen Komedikation sind Medikamenteninteraktionen für Sofosbuvir ebenfalls zu beachten (siehe oben). Ledipasvir ist ein Inhibitor des P-Gp-Transporters und des BCRP mit möglicher Hemmung der intestinalen Resorption von anderen Medikamenten. Weiterhin wurde eine leicht induzierende, aber auch hemmende Wirkung von Ledipasvir auf verschiedene metabolisierende Enzyme (CYP3A4, CYP2C und UGT1A1) in vitro gefunden. Die Löslichkeit von Ledipasvir sinkt bei steigendem pH im Magen. Daher wurde eine mögliche Beeinflussung der antiviralen Aktivität unter gleichzeitiger Einnahme von Säure-reduzierenden Medikamenten untersucht. In einer großen Kohortenstudie wurde eine leicht erniedrigte SVR-Rate (−5 %) bei Patienten mit vs. ohne Einnahme von Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) beobachtet. In Folgeuntersuchungen fanden sich uneinheitliche Ergebnisse und es stellte sich heraus, dass vermutlich nur eine hohe Dosis bzw. 2-mal tägliche Therapie mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren einen leichten negativen Effekt auf die antivirale Aktivität hat [419–421]. Hohe Dosen von H2-Rezeptor-Antagonisten und Antazida haben vermutlich einen ähnlichen Effekt. Im Falle einer PPI- oder äquivalenten Therapie ist daher eine zeitliche Versetzung der Medikamente um ca. 4 h mit Beginn der DAA-Einnahme zu empfehlen.

Niereninsuffizienz

Ledipasvir wird vermutlich langsam oxidativ metabolisiert und biliär ausgeschieden. Im Stuhl als wesentlicher Ausscheidungsort wird hauptsächlich unverändertes Ledipasvir gefunden. Die Pharmakokinetik von Ledipasvir bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz war nicht verändert. Eine Studie zur Evaluation der Pharmakokinetik bei HCV-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Hämodialyse liegt nicht vor. Allerdings ist bei praktisch fehlender renaler Elimination keine relevante Veränderung der Metabolisierung zu erwarten und der Einsatz von Ledipasvir bei der terminalen Niereninsuffizienz ist grundsätzlich möglich (III) [407]. Aufgrund des fixen Kombinationspräparates sind die Einschränkungen des Einsatzes von Sofosbuvir bei der Niereninsuffizienz zu beachten (siehe oben).

Velpatasvir und Sofosbuvir

Der NS5A-Inhibitor Velpatasvir (100 mg) wird ausschließlich als fixes Kombinationspräparat zusammen mit dem nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Sofosbuvir (400 mg) als Tablette für eine 1-mal tägliche Dosierung angeboten.

Nebenwirkungen

In den Zulassungsstudien im Vergleich zu Placebo als auch zu einer Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin fand sich ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil [320, 344, 350]. Der Anteil der Patienten, welche die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen, betrug 0,2 %. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden bei ca. 3 % der Patienten berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit, die jedoch auch unter Placebo ähnlich häufig berichtet wurden. Mögliche Sofosbuvir-spezifische Nebenwirkungen sind zu beachten und finden sich unter dem Abschnitt zu dieser Substanz (siehe oben). Bei einer zusätzlichen Gabe von Ribavirin sind die entsprechenden bekannten Nebenwirkungen zu beachten.

Medikamenteninteraktionen

Velpatasvir ist ein Inhibitor des P-Gp-Transporters, des BCRP-, des OATP1B1- und des OATP1B3-Transporters. Entsprechend sind eine Reihe von möglichen Medikamenteninteraktionen bei gleichzeitigen anderen Therapien zu erwarten und zu berücksichtigen. Ähnlich wie bei der Gabe von Ledipasvir/Sofosbuvir wird auch die gleichzeitige Einnahme von Velpatasvir und Sofosbuvir mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren nicht empfohlen, da die Löslichkeit von Velpatasvir ebenfalls bei steigendem pH im Magen sinkt. Im Falle einer PPI- oder äquivalenten erheblichen säuresupprimierenden Therapie ist eine zeitliche Versetzung mit einer Einnahme zunächst von Velpatasvir und Sofosbuvir und im Abstand nach ca. 4 h dann die Einnahme der säuresuppressiven Therapie zu empfehlen (Fachinformation).

Niereninsuffizienz

Velpatasvir ist ein Substrat von CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 mit langsamem Umsatz und vermutlich biliärer Exkretion und Ausscheidung im Stuhl. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) war die Konzentration von Velpatasvir (AUC) um 50 % erhöht (Fachinformation). Studien oder klinische Erfahrungen zum Einsatz von Velpatasvir bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen nicht vor. Aufgrund des fixen Kombinationspräparates sind zudem die Einschränkungen des Einsatzes von Sofosbuvir bei der Niereninsuffizienz zu beachten (siehe oben).

4.7 Überwachung der Therapie

FRAGESTELLUNG:

Wie soll die Therapie überwacht werden?

EMPFEHLUNG 4.7

- Eine HCV-RNA-Messung kann unter Therapie erfolgen, um die Adhärenz und die Wirksamkeit der Behandlung zu überprüfen (IIb/C).
- Eine minimale Restviralämie im Verlauf unter Therapie und am Therapieende (< 25 IU/ml) ist nicht mit einem Therapieversagen assoziiert und sollte daher nicht zu einem Therapieabbruch oder einer Therapieverlängerung führen (IIb/B).
- Bei der Gabe von Ribavirin soll der Hämoglobinspiegel überwacht und ggf. eine Dosisreduktion vorgenommen werden (Ia/A).
- Die sonstige Überwachung soll auf der Grundlage des eingesetzten Therapieregimes sowie den individuellen Charakteristika des Patienten erfolgen (Ia/A).

- Zur Bestimmung des abschließenden Therapieansprechens soll eine HCV-RNA-Messung frühestens 12 Wochen nach Therapieende erfolgen (Ia/A). Weitere Kontrollen der HCV-RNA können im Verlauf erfolgen (V/C).
- Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Leberzirrhose soll eine Surveillance für die Entstehung möglicher Komplikationen einschließlich eines Leberzellkarzinoms im Verlauf erfolgen (Ia/A).

Konsensstärke: 98 %, starker Konsens

Erläuterungen

Aufgrund der sehr guten Verträglichkeit der DAA-Therapien ist eine engmaschige Kontrolle zur rechtzeitigen Erfassung von klinischen Nebenwirkungen und Laborveränderungen in der Regel nicht notwendig. Bei einzelnen Therapieregimen wie z. B. der Gabe von Grazoprevir und Elbasvir wird die Überwachung der Leberwerte alle 4 Wochen unter Therapie empfohlen. Bei der Gabe von Ribavirin ist die Überwachung des Hämoglobinwertes notwendig. Ansonsten erfolgt die Kontrolle unter Therapie auf der Grundlage des eingesetzten Therapieregimes und der individuellen Charakteristika des Patienten (Begleiterkrankungen, Komedikation, Nebenwirkungen etc.).

Zur Überprüfung der antiviralen Effektivität der Therapie kann eine HCV-RNA-Messung während der Behandlung erfolgen. Virale Durchbrüche sind jedoch extrem selten und die Adhärenz war in Anwendungsbeobachtungen sehr gut. Eine minimale Restvirämie wird in Abhängigkeit des eingesetzten hocheffektiven HCV-RNA-Assays auch spät unter Therapie und zum Therapieende nicht selten beobachtet. Dabei handelt es sich in der Regel um HCV-RNA-Konzentrationen im nicht quantifizierbaren oder minimalen Bereich < 25 IU/ml. Da solche Restvirämien ein virologisches Therapieversagen nicht vorhersagen können, sollte die Behandlung wie geplant durchgeführt werden. Es ist weder ein Therapieabbruch noch eine Therapieverlängerung notwendig [52].

Das abschließende Therapieansprechen wird durch eine Messung der HCV-RNA mindestens 12 Wochen nach Ende der antiviralen Therapie bestimmt. Bei fehlendem Nachweis der HCV-RNA liegt ein dauerhaftes virologisches Therapieansprechen (SVR) mit Eradikation der HCV-Infektion vor. Spätere Rückfälle sind sehr selten. Bei Nachweis der HCV-RNA insbesondere im niedrig quantitativen Bereich 12 Wochen nach Therapieende oder im weiteren Verlauf sollte zunächst eine Kontrolle zum Ausschluss eines falsch positiven Befundes erfolgen [422]. Bei einer Bestätigung der nachweisbaren HCV-RNA ist neben einem Rückfall (Relapse) auch eine erneute Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus möglich, die in entsprechenden Studien nicht selten die Erklärung für die positive HCV-RNA war [423].

Eine Kontrolle 48 Wochen nach Therapieende und im weiteren Verlauf kann sinnvoll sein, um Spätrückfälle und Neuinfektionen bei Risikokollektiven zu diagnostizieren (C).

Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Leberzirrhose bleibt das Risiko für mögliche Komplikationen der Lebererkrankung und insbesondere für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms auch nach Erreichen eines SVR bestehen, sodass eine regel-

mäßige Surveillance empfohlen wird (siehe auch Leitlinie zum Leberzellkarzinom / HCC) (A).

AG 5: Infektionen mit HCV im Zusammenhang mit einer Transplantation (prä- und postoperatives Management)

AG-Leiter:

- Neumann U, Aachen
- Schmidt H H, Münster

AG-Mitglieder:

1. Beckebaum S, Münster
2. Graziadei I, Innsbruck
3. Herzer K, Essen
4. Welker MW, Frankfurt
5. Sterneck M, Hamburg
6. Strassburg C, Bonn
7. Heinow H, Münster

5.1 Indikation zur Lebertransplantation bei HCV-Infektion

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 5.1.1

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

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

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 (LT) ein 5-Jahres-Überleben von 70–80% erreicht wird [424, 425].

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 [426–428], sodass die Überlebensprognose nach Transplantation günstiger und damit eine Transplantation indiziert ist. Als minimales Listungskriterium wurde von Freeman et al. ein MELD-Score von 15 vorgeschlagen [426].

Allerdings weist der MELD-Score Limitationen auf, sodass die Anwendung des MELD-Scores zur LT-Evaluierung in der Literatur kontrovers diskutiert wurde [429, 430]. Eine der größten Limitationen des MELD-Scores liegt darin, dass Komplikationen der portalen Hypertonie, die ganz wesentlich die Prognose der Leberzirrhose bestimmen [431], nicht abgebildet sind. Daher sollte bei Auftreten von Komplikationen auch bei einem MELD-Score von ≤ 14 die Indikation zur LT auf individueller Basis diskutiert werden.

Entsprechend den derzeitigen Allokationskriterien ermöglicht bei Vorliegen eines bioptisch oder durch zwei bildgebende Verfahren gesicherten, nicht resektablen hepatozellulären Karzinoms (HCC) mit einer Größe innerhalb der sog. Mailand-Kriterien (1 Raumforderung 2–5 cm oder 2 oder 3 Raumforderungen je 1–3 cm) ohne Anhalt für extrahepatische Metastasierung oder Gefäßinvasion eine Priorisierung zur Lebertransplantation [423, 433]. Für Patienten mit nicht resektablem, hepatozellulärem Karzinom mit einer Größenausdehnung außerhalb der Mailand-Kriterien stellt die Lebertransplantation ebenfalls mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 60–70 % einen Überlebensvorteil gegenüber einer konservativen Therapie des HCCs dar [434–437]. Bei diesen Patienten ist die Transplantation ebenfalls die einzige kurative Therapieoption.

FRAGESTELLUNG:

Wann ist eine Re-Transplantation bei Hepatitis C indiziert?

EMPFEHLUNG 5.1.2

Bei Patienten mit Transplantatversagen infolge einer HCV-Re-Infektion soll eine Re-Transplantation erwogen werden (II/A).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Bei 10–40 % der lebertransplantierten Patienten führt die HCV-Re-Infektion innerhalb von 5–10 Jahren zu einer Transplantatzirrhose [424, 438, 439]. Eine Dekompensation mit konsekutivem Leberversagen auf dem Boden einer HCV-Re-Infektionshepatitis kann sich nach Transplantation im Einzelfall rasch entwickeln [438, 440, 441]. In einer monozentrischen Untersuchung fand sich ein kumulatives Risiko für eine Transplantatdekompensation von 43 % innerhalb von 12 Monaten [441] und eine Mortalitätsrate von 60 bzw. 90 % nach 1 bzw. 3 Jahren. Die Indikation zur Re-Transplantation bei Patienten mit HCV-induzierter Transplantatzirrhose ist insbesondere in Anbetracht der knappen Organressourcen und der widersprüchlichen Datenlage bezüglich der Langzeitprognose dieser Patienten umstritten.

Mehrere retrospektive monozentrische Untersuchungen [442, 443] sowie unterschiedliche Analysen der amerikanischen UNOS-Transplantationsdatenbank [444–449] 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 re-transplantierten Patienten war das 5-Jahres-Überle-

ben HCV-positiver Patienten mit 45 % gegenüber HCV-negativen Patienten mit 56 % signifikant niedriger ($p < 0,001$) [446]. Im Widerspruch dazu wurde in aktuelleren retrospektiven monozentrischen Untersuchungen und einer multizentrischen amerikanischen Untersuchung eine vergleichbare Transplantat- und Patientenüberlebensrate für HCV-positive und HCV-negative Patienten gefunden [447]. Das 3-Jahres-Transplantat-Überleben lag zwischen 56 und 70 % bzw. das 3-Jahres-Patientenüberleben zwischen 49 und 63 % [447, 450–452]. 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 [438, 442–444, 446–448, 451, 453–458]. 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 [459].

Aufgrund der seit kurzem zur Verfügung stehenden Therapieoptionen mit Interferon-freien Regimen, die bei Patienten mit HCV-Re-Infektion unabhängig der Schwere des Rezidivs (inklusive des fibrosierenden cholestatischen Verlaufs) ausgezeichnete Ansprechraten von > 80 % zeigten [280, 281, 373], ist eine deutliche Reduktion der Anzahl notwendiger Retransplantationen infolge eines Transplantatversagens auf dem Boden eines HCV-Rezidivs zu erwarten.

5.2 Präoperatives Management auf der Warteliste zur Transplantation

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 5.2.1

- Bei Patienten auf der Warteliste sollte in Zusammenarbeit mit einem Transplantationszentrum die Therapie erfolgen (EK).
- Bei Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose sollte eine Interferon-freie, antivirale Therapie über 12–24 Wochen mit oder ohne Ribavirin erfolgen (II / B).
- Bei Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose kann unter Nutzen- und Risikoabwägung eine Interferon-freie antivirale Therapie vor Transplantation erfolgen (II/C).

Konsensstärke: 93 %, Konsens

STATEMENT 5.2

Aktuell sind noch keine belastbaren Daten zur perioperativen, prophylaktischen DAA-Therapie bei LTX-Kandidaten verfügbar.

Erläuterungen

Bei Patienten mit einer HCV-assoziierten Lebererkrankung und geplanter Lebertransplantation ist die antivirale Behandlung Teil des Gesamttherapiekonzepts. Die Entscheidung, ob eine antivirale Therapie vor oder nach Transplantation initiiert werden soll, sowie Zeitpunkt des Therapiebeginns und Auswahl des Therapie-regimes sollten deswegen in Zusammenarbeit mit dem Transplantationszentrum getroffen werden. Virologische Therapieziele können das Erreichen einer SVR vor Transplantation oder die Verhinderung einer HCV-Transplantatinfektion sein. Klinische Therapieziele können eine Verbesserung/Stabilisierung der Leberfunktion sein, um die Wartezeit bis zur Transplantation zu überbrücken, bzw. eine spezifische Therapie bei Vorliegen eines konkordanten HCC im BCLC-Stadium A zu ermöglichen, ferner in Ausnahmefällen die Abmeldung von der Liste zur Lebertransplantation [284, 460, 461].

Durch die Einführung der neuen Interferon-freien, DAA-basierten Therapien und der je nach Regime deutlichen Verkürzung der Behandlungsdauer gegenüber der Interferon-basierten Therapie wird die Viruseradikation auch für Patienten im perioperativen LTX-Setting zu einer potenziellen Option. Aktuell sind allerdings noch keine belastbaren Daten zur perioperativen, prophylaktischen DAA-Therapie bei LTX-Kandidaten verfügbar.

Eine klinische Phase-II-Studie an US-Zentren zur Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir im perioperativen LTX-Setting befindet sich gegenwärtig in der Rekrutierungsphase (II) [462]. Erwachsene Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 auf der Warteliste für eine LTX erhalten präoperativ eine Dosis Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400 mg (LDV/SOF) FDC sowie nach LTX 1-mal täglich LDV/SOF für 4 Wochen. Primäre Endpunkte sind die SVR12 und Inzidenz von nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen. Die Patienten können unabhängig von der Höhe der MELD- und CTP-Scores eingeschlossen werden. Die entsprechenden Ergebnisse in Bezug auf einen präoperativen Therapiebeginn und Fortsetzung nach LTX sollten abgewartet werden.

In der offenen, multizentrischen Phase-III-Studie ALLY-1 wurden 4 Patienten unter der Therapie mit Daclatasvir/Sofosbuvir (DCV/SOF) plus Ribavirin transplantiert (I) [463]. Die Behandlung wurde unabhängig von der Therapiedauer vor LTX unmittelbar post LTX bei 3 Patienten fortgesetzt, wobei alle Patienten eine SVR12 erreichten.

Eine Anti-HCV-Immunglobulin-Gabe als prophylaktischen Ansatz einer HCV-Re-Infektion wurde in einer randomisierten, prospektiven, kontrollierten und multizentrischen Phase-III-Studie in den USA evaluiert: 63 Patienten wurden ≤ 24 Wochen präoperativ mit DAA (überwiegend Sofosbuvir-assoziierte Therapieregime) behandelt und erhielten in der peri- sowie unmittelbar postoperativen Phase über 10 Wochen Anti-HCV-Immunglobulin in einer Dosierung von 200 mg/kg bzw. 300 mg/kg oder keine

Therapie (I) [464]. In einer Interimsanalyse zeigte sich, dass unter der Dosis mit 300 mg/kg Anti-HCV-Immunglobulin der Anteil der rekurrenten HCV-Infektionen bei 5 % lag gegenüber 30 % in der niedrigeren Anti-HCV-Immunglobulindosis und 32 % in der Kontrollgruppe. Allerdings lag in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der LTX eine HCV-RNA Replikation bei 14 % vor vs. 0 % bei Patienten, die 300 mg/kg Anti-HCV-Immunglobulin postoperativ erhielten.

Bei einer DAA-basierten, antiviralen Therapie, die unmittelbar postoperativ begonnen wird, muss das übliche postoperative Szenario berücksichtigt werden: Dazu gehören die höhere Intensität der immunsuppressiven Therapie und potenziell deutliche Spiegelschwankungen der Immunsuppression, mögliche Laborwertveränderungen (z. B. Anämie, erhöhte Leber- und Nierenwerte, hepatorenales Syndrom vor LTX), erhöhte infektiologische Komplikationsraten, die Möglichkeit einer primären Nichtfunktion der Transplantatleber bzw. Frühmortalität, eines Gallecks oder Gallengangskomplikationen sowie die Rekonvaleszenz-Phase und ggf. anstehende Rehabilitationsmaßnahmen.

Bei stabiler Transplantatfunktion und päoperativem Beginn kann die DAA-Therapie unmittelbar nach LTX fortgesetzt werden, wobei die optimale Dauer der Therapiefortführung post-LTX nicht bekannt ist. Insbesondere sollten bei DAA, welche mit der Immunsuppression interagieren, vor Einleitung einer antiviralen Therapie stabile Spiegel der Immunsuppression vorliegen.

Bei Patienten mit einer frühen postoperativen Re-Infektions-assoziierten Entzündungsaktivität in der Leber und Risikofaktoren für eine raschere Fibroseprogression kann es im Einzelfall sinnvoll sein, trotz der noch fehlenden Evidenz eine präemptive Therapie in Erwägung zu ziehen. Zeitlich kann sie nach postoperativer Stabilisierung und nach Ausschleichen der Steroide (3 Monate post LTX) durchgeführt werden.

Bei Patienten mit einer kompensierten Leberzirrhose sind die virologischen Ansprechraten vergleichbar wie bei Patienten ohne Leberzirrhose (I) [278, 280, 282, 374, 463, 465–472]. Standardtherapie ist die Behandlung mit einer DAA-Kombination für 12 Wochen. Bei ungünstigen Prädiktoren und in Abhängigkeit von HCV-Genotyp und geplantem Therapieregime kann eine Therapieverlängerung von 12 auf 24 Wochen und/oder die zusätzliche Gabe von Ribavirin erwogen werden (I) [278, 280, 282, 324, 351, 374, 463, 465–473].

Bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist die Datenlage aktuell nicht ausreichend, um eine Empfehlung auszusprechen, in welcher Konstellation eine Interferon-freie antivirale Behandlung besser vor oder nach einer Lebertransplantation erfolgen sollte. Dies gilt vor allem für Patienten mit einem MELD > 16, die in Studien bislang nur in sehr geringer Anzahl behandelt wurden. Zudem sind die virologischen Ansprechraten bei Vorliegen einer dekompensierten Zirrhose negativ mit der Schwere der Lebererkrankung korreliert (I) [278, 280–282, 460, 463, 467].

Eine Verbesserung der Leberfunktion mit Rücknahme der Indikation für eine Lebertransplantation bei Patienten ohne weitere Indikation zur Transplantation wurde bislang für einzelne Patienten berichtet [284, 461]. Eine Verbesserung des MELD-Scores von im Median 2 Punkten bei jedoch großer Spannweite wurde in zwei Studien bei Patienten mit Leberzirrhose Child-Pugh B/C beobachtet (I) [281, 282]. Bei einem Teil der Patienten wurde

eine Stagnation oder Verschlechterung des MELD-Scores beobachtet und zudem war eine Verbesserung des MELD-Scores nicht immer mit einer klinischen Verbesserung korreliert (I) [278, 280 – 282, 463, 467]. Eine Verbesserung der portalen Hypertension wurde bei erfolgreicher antiviraler Therapie bei Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A-C in 2 Studien beschrieben (II) [474, 475]. In einer Studie entwickelten 19 Patienten eine Dekompensation, wobei sich der Baseline-HPVG (keine Dekompensation bei HPVG < 10) als unabhängiger Risikofaktor für die Dekompensation erwies, nicht jedoch das Erreichen eines SVR (III) [475]. Bei Durchführung einer DAA-basierten antiviralen Therapie bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose ist zudem eine erhöhte Rate schwerwiegender Komplikationen beschrieben, deren Zusammenhang mit der Therapie noch nicht abschließend geklärt ist [278, 371, 476]. Für Patienten mit dekompensierter Zirrhose stellt die Verhinderung der Transplantatinfektion damit die führende Indikation für eine Interferon-freie antivirale Therapie dar, während das Erreichen einer klinischen Rekompensation und die Vermeidung einer Lebertransplantation seltenere Ereignisse sind.

FRAGESTELLUNG:

Wie ist das Management der Patienten mit HCV-Infektion auf der Warteliste zur Nierentransplantation und zur Transplantation sonstiger Organe (Herz, Lunge, Pankreas, Darm)?

EMPFEHLUNG 5.2.2

- Bei Patienten mit geplanter Nierentransplantation sollte eine Interferon-freie Therapie der Hepatitis C unter Berücksichtigung von Genotyp, Leber- und Nierenfunktion, sowie eventueller Medikamenteninteraktionen und Nebenwirkungen erfolgen (II/B).
- Bei Patienten mit geplanter sonstiger Organtransplantation sollte eine Interferon-freie Therapie der Hepatitis C unter Berücksichtigung von Prognose, Komorbidität, HCV-Genotyp, Leber-, Nierenfunktion und eventueller Medikamenteninteraktionen und Nebenwirkungen erfolgen (EK).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Bei Patienten mit konkordanter chronischer Hepatitis C ist die Mortalität bei fortgeführter Dialyse höher als nach Nierentransplantation, weshalb eine Hepatitis C keine Kontraindikation gegen eine Nierentransplantation darstellt [477, 478]. Dennoch sind Patienten- und Transplantatüberleben nach Nierentransplantation niedriger bei Patienten mit positivem Anti-HCV-Status im Vergleich zu Anti-HCV-negativen Patienten [302, 479]. Eine Interferon-freie, DAA-basierte antivirale Therapie wurde in 2 Phase-3-Studien bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion untersucht (III) [416, 480]. Finale Ergebnisse liegen für eine Studie vor; die SVR-Rate lag bei 115/116 (99,1 %). Deshalb sollte bei Vorlie-

gen einer Genotyp-1-Infektion unter Berücksichtigung von Leber- und Nierenfunktion sowie eventueller Medikamenteninteraktionen jedem Patienten mit geplanter Nierentransplantation eine DAA-basierte, Interferon-freie antivirale Therapie angeboten werden. Unter Therapie sollte eine engmaschige klinische und laborchemische Kontrolle erfolgen, um potenzielle Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Für Patienten mit Genotyp-2- oder 3-Infektion war bisher keine DAA-basierte, Interferon-freie antivirale Therapie zugelassen. Hier kann in Einzelfällen eine Sofosbuvir-basierte Therapie erwogen werden (III/C). [Seit kurzem steht mit der Zulassung der Kombinationstherapie aus Glecaprevir und Pibrentasvir eine pangenotypische Behandlung für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Dialyse zur Verfügung.]*

Für Patienten mit geplanter oder erfolgter Lungen- oder Herztransplantation liegen keine prospektiven Daten für eine DAA-Therapie vor. Obwohl die Datenlage nicht einheitlich ist und das Design der zugrundeliegenden Studien nicht hinreichend geeignet ist, um die Bedeutung einer Hepatitis C für den klinischen Verlauf nach Herz- oder Lungentransplantation abschließend zu beurteilen, scheinen Mortalität und hepatische Komplikationen bei konkordanter Hepatitis C nach Herz- oder Lungentransplantation im Vergleich zu Patienten ohne konkordante Hepatitis C erhöht [482 – 484]. Deshalb sollte unter Berücksichtigung von Genotyp, Leber- und Nierenfunktion, Einschränkung durch die Grundkrankheit, Beachtung eventueller Medikamenteninteraktionen jedem Patienten mit geplanter Herz- oder Lungentransplantation eine DAA-basierte, Interferon-freie antivirale Therapie angeboten werden. Unter Therapie sollte eine engmaschige klinische und laborchemische Kontrolle erfolgen, um potenzielle Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

5.3 Verlauf und Behandlung nach Lebertransplantation

FRAGESTELLUNGEN:

- Welche Patienten mit einer Hepatitis-C-assoziierten Leberzirrhose nach Lebertransplantation bei Hepatitis C sollten behandelt werden?
- Wann sollte eine antivirale Therapie post transplantati-nem begonnen werden?
- Wie wird die antivirale Therapie nach Lebertransplantation durchgeführt?
- Wie erfolgt die immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation bei chronischer Hepatitis C?

EMPFEHLUNGEN 5.3.1

- Eine Indikation zur antiviralen Therapie soll für alle Patienten, die nach Transplantation HCV-RNA positiv sind, evaluiert werden (II/A).

* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise und/oder Präparate, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

- Bei Patienten mit hoher postoperativer Entzündungsaktivität und Risikofaktoren für eine rasche Fibroseprogression sollte eine präemptive antivirale Therapie initiiert werden (V/B).
- Bei der fibrosierenden cholestatischen Hepatitis (FCH) soll aufgrund des hohen Risikos eines Transplantatverlusts unmittelbar eine antivirale Behandlung eingeleitet werden (A). Dabei ist die Indikationsstellung zur Therapie unabhängig von der Zeitdauer zwischen LTX und Auftreten der FCH (Ib/A).
- Die antivirale Therapie der Hepatitis C post LTX soll entsprechend den allgemeinen Empfehlungen zur Therapie, unter Berücksichtigung von Interaktionen, Komorbiditäten und der Verträglichkeit ausgewählt werden (Ib/A).

Konsensstärke: 93 %, Konsens

STATEMENT 5.3.1

Die bisherigen post LTX untersuchten Therapieoptionen sind im Hinblick auf die hohen SVR-Raten und Verträglichkeit mit den Ergebnissen aus dem Nicht-Transplantations-Setting vergleichbar.

EMPFEHLUNGEN 5.3.2

- Die antivirale Therapie sollte auch bei unklarer differenzialdiagnostischer Abgrenzung zwischen Hepatitis-C-Rekurrenz und einer akuten Abstoßungsreaktion in Erwägung gezogen werden (EK).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

STATEMENT 5.3.2

Es gibt keine spezifischen Empfehlungen zum immunsuppressiven Management bei Patienten mit HCV-Infektion post transplantationem.

Erläuterungen

Die Re-Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus im Transplantat tritt regelhaft auf, wenn zum Zeitpunkt der Lebertransplantation (LTX) eine replikative chronische HCV-Infektion vorgelegen hat [278]. Dies führte in der Zeit vor der Einführung der DAA zu einem verschlechterten 5-Jahres-Überleben im Vergleich zu anderen Indikationen für die Lebertransplantation. Bis zu einem Drittel der Patienten entwickeln innerhalb von 5 Jahren eine erneute Leberzirrhose unter Immunsuppression. Die Differenzierung zwischen immunologischen Komplikationen und einer Re-Infektions-Hepatitis früh nach Transplantation ist häufig nicht möglich.

Die DAA-Therapie nach Transplantation führt in 90 % der Patienten zu einem SVR12.

Beim transplantierten HCV-Patienten stellt sich die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für eine antivirale Therapie. Hierbei ist die präemptive Therapie unmittelbar nach der Transplantation und die Therapie der rekurrenten Hepatitis C bei Transaminasenerhöhung mit histologischen Anzeichen der HCV-Re-Infektion zu unterscheiden [467].

Bei unkompliziertem Verlauf nach Lebertransplantation kann die Therapie nach Reduktion der Steroide ab dem 3. Monat nach Lebertransplantation erfolgen.

Bei Patienten mit einer frühen postoperativen Leberfunktionsstörung und wahrscheinlich Re-Infektions-assoziiierter Entzündungsaktivität in der Leber und Risikofaktoren für eine raschere Fibroseprogression kann es im Einzelfall sinnvoll sein, trotz der noch fehlenden Evidenz eine präemptive Therapie in Erwägung zu ziehen (III) [374, 468]. Werden DAA eingesetzt, welche mit der Immunsuppression interagieren, sollten vor Einleitung einer antiviralen Therapie stabile Spiegel der Immunsuppression vorliegen.

Bei Patienten, die unter einer post LTX durchgeführten antiviralen Therapie eine SVR erreichten, konnte ein günstiger Einfluss auf das Patientenüberleben nachgewiesen werden [472].

Studien

Als erstes Interferon-freies, antivirales DAA-Therapieregime bei rekurrenter Hepatitis C wurde Sofosbuvir/RBV (n = 40) über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Die Patienten hatten nach mindestens 6 Monaten post LTX eine rekurrente Hepatitis C aufgewiesen (Genotyp 1 – 4, davon 83 % mit Genotyp 1) [473]. Alle Patienten hatten Child-Pugh-Punkte ≤ 7 und einen MELD-Score ≤ 17. Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung wurden ausgeschlossen. 88 % der Patienten waren Interferon-vorbehandelt. Einen SVR12 erreichten 28 von 40 Patienten (70 %). Es wurden keine Todesfälle, Organverluste oder Re-Infektionen beobachtet. 20 % der Patienten wiesen eine transfusionsbedürftige Anämie auf. Relevante Medikamenteninteraktionen mit der Immunsuppression (Tacrolimus, Ciclosporin) wurden nicht beobachtet.

In der SOLAR-2-Studie wurden auch post LTX behandelte Patienten (n = 328) mit F0-F3-Fibrose oder Child-Pugh-A-Zirrhose (n = 168) oder dekompensierter Zirrhose (n = 16, davon n = 53 post LTX) eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder 12 oder 24 Wochen lang mit Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) behandelt – bei vergleichbaren Resultaten von 95 – 98 % im reinen Post-LTX-Arm sowie 85 – 88 % im gemischten Prä- und Post-LTX-Arm [485].

In der SOLAR-1-Studie erreichten post LTX behandelte Patienten ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose unter SDV/SOF unabhängig von der 12- oder 24-wöchigen Therapiedauer SVR-Raten von 96 und 98 % [280]. Bei dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh B) waren die SVR-Raten unter der post LTX durchgeführten antiviralen Therapie von der Therapiedauer ähnlich unabhängig (86 bzw. 88 %). Die niedrigsten SVR-Raten wiesen Patienten mit Child-Pugh-C-Zirrhose auf (60 bzw. 75 %).

In einer Phase-II-Studie wurde die Kombination von Paritaprevir/r/Dasabuvir/Ombitasvir ± RBV über eine Dauer von 24 Wochen bei Post-LTX-Patienten mit rekurrenter HCV-Genotyp-1-Infektion

untersucht [486]. Die Patienten waren therapie-naiv (Peg-Interferon/RBV vor LTX war erlaubt) und wiesen eine Fibrose im METAVIR-Stadium \leq F2 auf. 97 % von 34 Patienten erreichten einen SVR12. Ein Patient brach die Therapie wegen unerwünschter Nebenwirkungen ab, bei 5 Patienten traten substitutionspflichtige Anämien auf. Sowohl für die Immunsuppression mit Tacrolimus als auch Ciclosporin waren Dosisanpassungen erforderlich.

In der Phase-III-Studie ALLY-1 wurden therapie-naive und vorbehandelte Patienten (alle Genotypen) mit Daclatasvir/Sofosbuvir/ (DCV/SOF) über eine Dauer von 12 Wochen behandelt, die eine fortgeschrittene Zirrhose aufwiesen ($n = 60$) oder bereits transplantiert waren ($n = 53$) [463]. Patienten der Zirrhose-Kohorte, die noch innerhalb der 12-wöchigen Behandlungsphase transplantiert wurden, konnten die antivirale Therapie unmittelbar nach der LTX über weitere 12 Wochen durchführen, unabhängig davon, wie lange sie vor der LTX behandelt wurden. Insgesamt erreichten 94 % der Patienten mit HCV-Re-Infektion nach LTX und 83 % aller Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose einen SVR12. 97 % der Patienten mit Genotyp 1a und 90 % der Patienten mit Genotyp 1b sowie 91 % der Genotyp-3-infizierten und 100 % der ($n = 1$) Genotyp-6-infizierten Patienten erreichten post LTX einen SVR12. Eine Dosisanpassung der Immunsuppression war nicht erforderlich.

In einer Auswertung der prospektiven, multizentrischen französisch-belgischen ANRS CO23 CUPILT-Kohorte von 130 Patienten mit HCV-Rekurrenz führte die Behandlung mit DCV/SOF \pm RBV post LTX unabhängig vom vorbestehenden Therapiestatus (naiv oder Therapieversagen) in 96 bzw. 97 % zu einem SVR12 [487]. Die Patienten profitierten mehrheitlich von einer klinischen und laborchemischen Verbesserung. Bei mehr als 50 % der Patienten waren Dosisanpassungen der Immunsuppression erforderlich. Bei einem insgesamt akzeptablen Verträglichkeitsprofil wurden signifikante Abfälle der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) gegenüber der Baseline beobachtet (vgl. Kapitel 4.6).

In einer multizentrischen Phase-II-Studie bei 123 Post-LTX-Patienten (mediane Zeit zwischen LTX und antiviraler Therapie: 32 Monate) erreichten 90 % der Patienten unter Simeprevir/Sofosbuvir (SMV/SOF) einen SVR12. Insgesamt wurde die Therapie gut vertragen, eine substitutionspflichtige Anämie entwickelten 72 % [488].

5.4 Vermittlung HCV-positiver Spenderorgane

FRAGESTELLUNG:

Wann können HCV-positive Spenderorgane akzeptiert werden?

EMPFEHLUNG 5.4

- HCV-positive Spenderorgane können für HCV-positive Empfänger verwendet werden (EK).
- HCV-positive Spenderorgane können im begründeten Einzelfall im Rahmen der erweiterten Spenderkriterien nach

Aufklärung des Patienten auch für HCV-negative Empfänger verwendet werden (EK).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Eine HCV-Re-Infektion post LTX tritt universell auf: Damit benötigen nicht nur HCV-positive Transplantatempfänger, die ein HCV-positives Organ erhalten, sondern auch HCV-positive Patienten, die ein HCV-negatives Spenderorgan bekommen [489], eine effiziente antivirale HCV-Behandlung (siehe Kapitel AG4). Eine rekurrente Virushepatitis wurde bislang mit einem post LTX aufgetretenen Diabetes mellitus, einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis, einer rekurrenten Leberzirrhose sowie einem reduzierten Transplantat- und Patientenüberleben assoziiert [489]. Inwieweit sich diese Risiken bei der Transplantation einer HCV-positiven Leber potenzieren könnten, ist bislang unklar.

So gibt es auch Studiendaten, die nicht dafürsprechen, dass ein positiver HCV-Status des Spenderorgans einem HCV-negativen Spenderorgan bezüglich des Transplantatüberlebens unterlegen wäre [490, 491]. Zudem wurden nach dem Einsatz anti-HCV-positiver Transplantate vielversprechende Ergebnisse zum Transplantat- oder Patientenüberleben berichtet, die von den Ergebnissen mit HCV-negativen Transplantaten nicht abzuweichen schienen [492 – 495]. Die Ergebnisse scheinen aber nicht auf alle Organempfänger übertragbar zu sein (z. B. HIV/HCV-ko-infizierte vs. HCV-mono-infizierte Organempfänger) [496].

Aufgrund der Organknappheit und der fehlenden künstlichen Ersatzmöglichkeiten der insuffizienten Leber werden intensiv Möglichkeiten gesucht, den Spenderpool im Erwachsenenbereich zu erweitern. Die Verfügbarkeit einer, auch früh nach LTX, sicheren und hocheffizienten HCV-Therapie dürfte die Diskussion um die Verwendung HCV-positiver Organe perspektivisch auch bei HCV-negativen Empfängern fördern. Damit könnte sich die Aussicht auf eine verkürzte Zeit und reduzierte Sterblichkeit auf der Warteliste verbessern [497]. Bislang liegen für die Verwendung von HCV-positiven Spenderorganen noch keine prospektiven Studien zur Erprobung von prophylaktischen Therapieregimen oder dem optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer antiviralen Therapie vor.

HCV-positive Spenderlebern wurden bisher nur in Ausnahmefällen einem HCV-negativen Empfänger transplantiert: Befürchtet wurden post LTX auftretende aggressivere Verläufe bei eingeschränkten Therapieoptionen sowie die Infektion des negativen Organempfängers. In einer Auswertung der Allgemeinbevölkerung in den USA (OPOs, organ procurement organizations), die zwischen 2004 – 2008 durchgeführt wurde, stellten sich 5,58 % aller Organspender als HCV-positiv heraus – gegenüber einer Prävalenz von 3,45 % bei Personen mit normalem Risiko [489]. Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch eine Studie der „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) gekommen [498].

Künftig werden Studien benötigt, die einerseits Patienten mit dem Potenzial für ein optimales Therapieergebnis identifizieren und die Sicherheit sowie Wirksamkeit der neueren DAA-basierten Therapieoptionen in den frühen Wochen und Monaten ab Trans-

plantation evaluieren. Patienten auf der Warteliste, die HCV-negativ sind und keine reelle Chance auf die rechtzeitige Allokation eines HCV-negativen Spenderorgans haben, könnten profitieren.

Zusätzlich stellt sich die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt des antiviralen Therapiebeginns (z. B. HCV-positiv vs. HCV-negativer Empfänger). Das antivirale Therapiemanagement sollte sich nach den Empfehlungen bei HCV-Infektion bzw. Rekurrenz nach Lebertransplantation richten, unter Orientierung am HCV-Genotyp und am Status der Vortherapie (sowohl bei HCV-negativen als auch HCV-positiven Transplantatempfängern; vgl. Kapitel AG4).

Im seltenen Fall einer DAA-vorbehandelten Spenderleber mit Relapse besteht die Möglichkeit der Übertragung von HCV-Stämmen, welche Resistenz-assoziierte Varianten (RAVs) enthalten. In diesem Fall sollte schnellstmöglich eine Sequenzierung auf RAVs durchgeführt und bei der Auswahl des Therapieregimes die individuelle Resistenzlage beachtet werden (vgl. Kapitel AG4, 4.5).

Die klinische Bedeutung von RAVs ist derzeit noch nicht geklärt, die Diversität und somit individuelle Kombinierbarkeit der inzwischen vorliegenden direkt-antiviralen Substanzen macht jedoch ein wiederholtes Therapieversagen äußerst unwahrscheinlich.

5.5 Transplantation anderer solider Organe (Niere, Herz, Lunge, Pankreas und Dünndarm) und Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation in HCV-positiven Patienten

STATEMENT 5.5.1

Die HCV-Infektion stellt keine Kontraindikation für eine Transplantation dar.

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

FRAGESTELLUNG:

Wie sollen Patienten mit Organ- und Stammzelltransplantation (SZT) behandelt werden?

EMPFEHLUNG 5.5.1

- Vor einer geplanten Organ- und Stammzelltransplantation (SZT) sollen alle Patienten und Spender auf das Vorliegen einer HCV-Infektion untersucht werden (II/A).
- Bei Patienten mit Organ- und Stammzelltransplantation (SZT) soll die antivirale Interferon-freie, HCV-DAA-basierte Therapie analog zu den Empfehlungen post Lebertransplantation unter Berücksichtigung der medikamentösen Interaktionsrisiken (v. a. mit Immunsuppressiva), Nebenwirkungen, Komorbiditäten und Leber-/Nierenfunktion erfolgen (EK).

Konsensstärke: 93 %, Konsens

Erläuterungen

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 [482, 493, 494, 499 – 501]. 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 (I) [499, 500]. 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.

STATEMENT 5.5.2

Die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation und nach Knochenmarktransplantation wird in der Regel organspezifisch und unabhängig von dem Vorliegen einer HCV-Infektion durchgeführt (EK).

FRAGESTELLUNG:

Wie und wann erfolgt die Therapie HCV-positiver Patienten im Falle einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation (KMT/SZT)?

EMPFEHLUNG 5.5.2

- HCV-infizierte SZT-Kandidaten, für die es keinen alternativen Spender gibt, können auch eine SZT von einem HCV-infizierten Spender erhalten (IV/C).
- Wenn der Spender HCV-RNA-positiv ist und eine SZT vorgesehen ist, sollte der Spender sofort mit einer antiviralen Therapie beginnen (EK).
- Wenn möglich, sollten HCV-infizierte SZT-Kandidaten vor der SZT antiviral behandelt werden (III/B).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Für den Zweck dieser Leitlinie werden unter dem Begriff Stammzelltransplantation (SZT) sowohl die allogene als auch die autologe SZT unabhängig von der Zellquelle (das heißt peripheres oder Nabelschnurblut) zusammengefasst.

Die Knochenmark-/ Stammzelltransplantation (KMT/SZT) kann das therapeutische Ansprechen bei Patienten mit verschiedenen hämato-onkologischen Erkrankungen verbessern. Eine virale Hepatitis wird in einer älteren prospektiven Studie mit 6 % als eine

häufige Komplikation bei Patienten nach KMT/SZT angegeben [502]. 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 [500, 503 – 507].

KMT/SZT-Empfänger mit einer chronischen HCV-Infektion weisen ein hohes Risiko für verschiedene Komplikationen auf, u. a. das Risiko einer akzelerierten Progression einer vorbestehenden Lebererkrankung, einer akuten HCV-Exazerbation, einer viralen Reaktivierung und einer erhöhten Mortalität [508 – 511]. 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 [500].

Die hepatischen, extrahepatischen und onkologischen Verläufe von KMT/SZT-Empfängern, die eine HCV-Infektion aufweisen, müssen jedoch noch systematisch erfasst und charakterisiert werden, da Daten zum natürlichen Verlauf einer HCV-Infektion bzw. zur antiviralen Therapie nur spärlich vorhanden sind. Mit der Zulassung der neuen DAAs sollten HCV-infizierte Patienten nach KMT/SZT jedoch ebenfalls von der hochwirksamen und sicheren Therapie wie bei lebertransplantierten Patienten profitieren können. Erste Fallberichte zur antiviralen Therapie nach KMT/SZT wurden bereits publiziert [504, 512 – 514]. Kürzlich hat die amerikanische Gesellschaft für Knochenmarktransplantation erstmals Empfehlungen für das Management der HCV-Infektion nach KMT/SZT veröffentlicht, die jedoch hauptsächlich auf konsentierten Expertenmeinungen beruhen. Nach KMT/SZT sollten folgende Patienten unverzüglich antiviral behandelt werden: Patienten mit einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis, Patienten mit einer Leberzirrhose, deren Zustand sich verschlechtert, und Patienten, die eine KMT/SZT aufgrund einer HCV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung bekommen haben [500]. Für HCV-positive Patienten nach KMT/SZT, die diese Kriterien nicht erfüllen, kann bis zur Immunrekonstitution abgewartet werden (I) [500, 504], die in der Regel nach 6 Monaten eintritt und mit einer Verringerung der immunsuppressiven Therapie und dem Absetzen der gängigen GVHD-Prophylaxe einhergeht. Wenn möglich und medizinisch vertretbar, sollten HCV-infizierte KMT/SZT-Kandidaten jedoch vor der KMT/SZT antiviral behandelt werden. Es gibt jedoch keine Daten, die belegen, dass eine HCV-Eradikation vor KMT/SZT den Verlauf nach Transplantation günstig beeinflusst, z. B. hinsichtlich des Risikos post KMT/SZT für die Entwicklung eines Sinusoidalen Obstruktionssyndroms, des Auftretens einer FCH oder der Rekurrenz der hämato-onkologischen Grunderkrankung.

Darüber hinaus sollte gemäß den Empfehlungen des „Center for International Blood & Marrow Transplant Research“ (CIBMTR) sowie der „American Society for Blood and Marrow Transplantation“ (ASBMT) eine entsprechende Nachsorge und eine routinemäßige Impfung nach Immunrekonstitution zur Prävention von Infektionserkrankungen, u. a. Hepatitis B, erfolgen [515].

Im Falle einer KMT/SZT eines Anti-HCV-positiven Empfängers mit negativer HCV-RNA zum Zeitpunkt der Transplantation ist aufgrund der gängigen unteren Detektionsgrenze von $< 10 - 15$ IU/ml der kommerziell erhältlichen HCV-PCRs sowie der mögli-

cherweise nur intermittierenden Virämie eine HCV-RNA-Bestimmung 3 und 6 Monate nach KMT/SZT anzuraten [40, 516, 517].

Eine HCV-Infektion bei einem Spender sollte nicht mehr als Kontraindikation für eine Spende betrachtet werden. Zwar beträgt die HCV-Transmission nahezu 100 % im Falle einer KMT/SZT-Spende für einen nicht-HCV-infizierten Empfänger [518], jedoch sollte im Fall einer dringend notwendigen KMT/SZT und der fehlenden Möglichkeit einer vorherigen Eradikation der HCV-Infektion beim Spender sowie fehlendem alternativem Spender die Transplantation nicht verzögert werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass die Anfertigung einer KMT/SZT dem deutschen Arzneimittelgesetz unterliegt und die entsprechenden Richtlinien beachtet werden müssen. Die neue DAA-basierte antivirale Therapie kann im Anschluss an die KMT/SZT mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Ausheilung der übertragenen HCV-Infektion führen, sodass das Risiko, an der zugrundeliegenden malignen hämato-onkologischen Erkrankung zu versterben das Risiko einer akquirierten potenziell heilbaren HCV-Infektion überwiegt. Andererseits beträgt das Risiko einer HCV-Transmission nahezu null Prozent, wenn zum Zeitpunkt der Spende eine negative HCV-RNA vorliegt [518], sodass prinzipiell eine antivirale Therapie in virämischen Spendern initiiert werden sollte, bevor eine KMT/SZT-Spende erfolgt.

Da unter einer antiviralen Therapie mit DAA in der Regel eine negative HCV-RNA innerhalb der ersten 4 Wochen nach Therapie-start erreicht wird [519], sollte, wenn medizinisch für den vorgesehenen Empfänger vertretbar, eine Latenz von 4 Wochen zwischen Beginn der antiviralen Therapie beim Spender und der vorgesehenen KMT/SZT-Gewinnung eingehalten werden.

FRAGESTELLUNG:

Wie und wann erfolgt die Therapie HCV-positiver Patienten post Nierentransplantation und Transplantation anderer soliden Organe (Herz, Lunge, Pankreas und Dünndarm)?

EMPFEHLUNG 5.5.3

- Die DAA-basierten Interferon-freien antiviralen Therapien sollten bei nierentransplantierten Patienten in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und der begleitenden Komorbidität eingesetzt werden (IIb/B).
- HCV-positive Spenderorgane wie Niere, Herz oder Lunge können für HCV-positive Empfänger verwendet werden (EK).
- HCV-positive Spenderorgane können im begründeten Einzelfall im Rahmen der erweiterten Spenderkriterien nach Aufklärung des Patienten auch für HCV-negative Empfänger verwendet werden (EK).

Konsensstärke: 90 %, Konsens

Erläuterungen

Für die schlechteren Überlebensraten nach Nierentransplantation von HCV-positiven Patienten im Vergleich zu HCV-negativen Nierentransplantat-Empfängern wird eine höhere Inzidenz von neu aufgetretenem Diabetes mellitus nach der Transplantation und dementsprechend häufigeren Herzkreislauferkrankungen, Glomerulonephritiden, Leberversagen und eine höhere Inzidenz an Malignomen verantwortlich gemacht [519 – 524]. Das Ziel einer HCV-Behandlung von Nierentransplantat-Empfängern ist daher die Eradikation der Viruserkrankung, die jedoch in der Ära der Interferon-haltigen Regime mit der verbundenen schlechten Verträglichkeit der Regime sowie des erhöhten Risikos für zelluläre Transplantatreaktionen (51 %) nur in Ausnahmefällen angezeigt war und möglich war [522]. Die Option einer Interferon-freien Therapie mit Einführung der DAAs hat zu einer erheblichen Erweiterung der Therapiemöglichkeiten nach NTX geführt. Auch wenn die Erfahrungen mit den aktuell verfügbaren DAAs noch limitiert sind, ist die antivirale HCV-Behandlung mit den neu verfügbar gewordenen bzw. künftig zu erwartenden DAA-basierten Therapieoptionen analog zu den Daten post LTX auch post NTX umsetzbar geworden [525 – 528].

Der ideale Zeitpunkt für die HCV-Behandlung nach einer Nierentransplantation ist bisher nicht etabliert. Es ist jedoch zu argumentieren, dass eine frühe HCV Eradikation nach Nierentransplantation theoretische Vorteile haben könnte, darunter geringere Raten an neu aufgetretenem Diabetes mellitus und den damit verbundenen nachfolgenden Komplikationen (s. o. im Text). Diese Vorteile müssen jedoch mit dem Risiko einer akuten Abstoßung früh nach Transplantation und dem Potenzial von Medikamenteninteraktionen der DAAs mit den Immunsuppressiva korreliert werden (I) [525 – 528]. Zusätzlich stellt sich die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt des antiviralen Therapiebeginns (z. B. HCV-positiv vs. HCV-negativ Empfänger). Das antivirale Therapiemanagement sollte sich nach den Empfehlungen bei HCV-Infektion bzw. Rezidiv nach Lebertransplantation richten, unter Orientierung am HCV-Genotyp und am Status der Vortherapie (sowohl bei HCV-negativen als auch HCV-positiven Transplantatempfängern, vgl. Kapitel AG4).

Daten bzgl. der Prävalenz einer HCV-Infektion und des natürlichen Verlaufs bei Patienten nach Herz- oder Lungentransplantation sind nur begrenzt verfügbar und zeigen eine reduzierte Überlebensrate von HCV-infizierten Herztransplantat- oder Lungentransplantat-Empfängern. Eine HCV-Infektion nach Herz- oder Lungentransplantation sollte deshalb behandelt werden (III/B) [482, 529 – 531].

Berichte über den Verlauf der Hepatitis-C-Infektion vor oder nach Pankreas- oder Dünndarmtransplantation sind nicht verfügbar.

Hinsichtlich einer antiviralen Therapie nach Herz-, Lungen-, Pankreas- oder Dünndarmtransplantation gibt es bisher keine verlässlichen Daten. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die neuen DAA-basierten Therapieoptionen in Analogie zur Situation nach Nieren- oder Lebertransplantation eingesetzt werden können. Ein erster Fallbericht hierzu liegt vor [532]. Die Auswahl des Behandlungsregimes richtet sich nach Genotyp und Komedikation sowie dem Grad der eventuell vorhandenen Leberfibrose. Interaktionen mit den Immunsuppressiva und mögliche Risiken durch eine RBV-Gabe sind zu beachten. Ein Ausschluss HCV-positiver

Patienten für die Listung zur Herz-, Lungen-, Pankreas- oder Dünndarmtransplantation erscheint nicht mehr gerechtfertigt.

5.6 Interaktionen mit Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren

FRAGESTELLUNG:

Welche Kombinationen der Immunsuppression mit DAA sollten vermieden oder nicht eingesetzt werden?

EMPFEHLUNG 5.6

- Aufgrund einer steigenden Simeprevir (SMV) -Exposition soll die Kombination von SMV mit Ciclosporin nicht eingesetzt werden (IIa/A).
- Die Kombinationstherapie von Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir ± Dasabuvir (PTV/r/OMV ± DSV) mit Calcineurin-Inhibitoren oder mTOR-Inhibitoren sollte aufgrund von zu erwartenden starken Medikamenteninteraktionen möglichst vermieden werden (EK).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

HCV-infizierte Transplantatempfänger, die eine immunsuppressive Therapie mit Calcineurin- oder/und mTOR-Inhibitoren erhalten, gehören insbesondere aufgrund der Metabolisierung der o. g. Immunsuppressiva über Cytochrom p450 Isoenzym 3A4 (CYP3A4) zur Risikogruppe für pharmakologische Wechselwirkungen mit den DAAs. Zusätzlich zum Cytochrom-System sind auch mögliche Interaktionen durch gemeinsame Nutzung zellulärer Transporterproteine, wie P-Glykoprotein (P-Gp, auch: Multidrug-Resistance-Protein 1, MDR1), BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) und OAT (Organic Anion Transporter) zu berücksichtigen, die sowohl von den Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren wie auch von verschiedenen DAA unterschiedlich intensiv genutzt und moduliert werden (I) [533 – 535].

Das größte Interaktionspotenzial unter den HCV-DAA besteht bei den NS3/4A-Proteaseinhibitoren, gefolgt von einem geringer ausgeprägten Interaktionspotenzial bei den NS5A-Inhibitoren sowie dem geringsten Interaktionspotenzial bei den HCV-RNA-Polymerase-Inhibitoren. Aufgrund der Komplexität der potenziellen Interaktionen, der individuellen Unterschiede im Metabolismus sowie der meist komplexen weiteren Komedikationen sind genaue Vorhersagen über Spiegelveränderungen der Calcineurin- und mTOR-Inhibitoren meist nicht möglich, sodass ein regelmäßiges Monitoring der Talspiegel und ggf. eine Anpassung der Dosierung grundsätzlich zu empfehlen ist.

Am unkritischsten ist der Einsatz von Sofosbuvir und Ledipasvir bei Transplantationspatienten. Beide Substanzen werden nicht über CYP3A4 metabolisiert. Sie nutzen zwar beide die Transporter P-Gp und BCRP, aber klinisch relevante Interaktionen mit den Cal-

cineurin- und mTOR-Inhibitoren wurden nicht beobachtet (II) [373].

DCV ist ein CYP3A4 und P-Gp-Substrat und hemmt P-Gp, OATP1B1 und BCRP. Trotzdem werden bei einer Komedikation mit Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus keine Dosisanpassungen notwendig (I) [536].

SMV ist ebenfalls Substrat von CYP3A4 und P-Gp sowie Inhibitor vieler hepatischer Transporterproteine, u. a. OATP1B1, P-Gp und MRP2. Bei Komedikation mit Tacrolimus und Sirolimus werden keine Dosisanpassungen empfohlen, wohl aber eine Spiegel-Überwachung der Immunsuppressiva. Eine Komedikation mit Ciclosporin soll dagegen nicht erfolgen, da Ciclosporin durch die Hemmung von OATP1B1/3, P-Gp und CYP3A4 zu einer deutlich höheren SMV-Exposition mit einem im Mittel 5,81-fachen Anstieg der AUC führt (Fachinformation) [535].

Bei der Kombination von Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir plus/minus Dasabuvir ist insbesondere zu berücksichtigen, dass Ritonavir als starker CYP3A4-Inhibitor bewusst als pharmakokinetischer Booster eingesetzt wird, um den Medikamentenspiegel von Paritaprevir (PTV) – einem CYP3A4-Substrat – zu erhöhen. Dieser Effekt macht sich jedoch auch bei allen anderen über CYP3A4 metabolisierten Medikamenten, insbesondere auch den Calcineurin-Inhibitoren, bemerkbar. Darüber hinaus interagieren Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir plus/minus Dasabuvir mit zahlreichen weiteren Transportproteinen, u. a. P-Gp, BCRP, OATP1/3. Insbesondere aufgrund der CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir erhöht sich die Halbwertszeit von Ciclosporin bei Komedikation mit Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir um ca. das Dreifache. Entsprechend der Erfahrungen einer Pilotstudie sollte daher initial nur ein Fünftel der täglichen Ciclosporin-Dosis als Einmaldosis verabreicht werden (III/B) [486, 535]. Der Ciclosporin-Talspiegel soll regelmäßig überwacht und ggf. die Dosierung angepasst werden (siehe Fachinformation). Noch stärker sind die Interaktionen mit Tacrolimus, für welches die Halbwertszeit ca. um das Siebenfache steigt [486, 535]. In einer Pilotstudie mit lebertransplantierten Patienten war nur eine 1-mal wöchentliche Dosis von 0,5 mg Tacrolimus notwendig, um den Zielspiegel zu erhalten [486]. In jedem Fall soll der Tacrolimus-Spiegel engmaschig überwacht werden, um das Risiko einer Überdosierung mit konsekutiven Toxizitäten, insbesondere eine Nierenfunktionsstörung, oder auch einer Unterdosierung mit konsekutiver Abstoßungsreaktion zu vermeiden. Interaktionen von Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir mit den mTOR-Inhibitoren Sirolimus und Everolimus sind bisher nicht untersucht, es ist aber ebenfalls eine deutlich erhöhte Exposition gegenüber den mTOR-Inhibitoren zu erwarten. Aufgrund dieser potenten Interaktionen sollte die Komedikation von Calcineurin- bzw mTOR-Inhibitoren mit Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir nur als Therapieoption 2. Wahl und nur von erfahrenen Ärzten eingesetzt werden.

AG 6: Ko-Infektionen bei Hepatitis-C-Virusinfektion

AG-Leiter:

- Spengler U, Bonn

AG-Mitglieder:

1. Boesecke C, Bonn
2. Christensen S, Münster
3. Ingiliz P, Berlin
4. Klinker H, Würzburg
5. Mauss S, Düsseldorf
6. Peck M, Klagenfurt
7. Rauch A, Bern
8. Rockstroh J, Bonn

6.1 Besonderheiten bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus (HBV) und HCV-Ko-Infektionen

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 6.1

- 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 (II).
- 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 (II). Daher sollte bei fortgeschrittener Fibrose (Metavir F3 und F4) frühzeitig eine regelmäßige Tumorsurveillance mittels halbjährlicher Ultraschalluntersuchung der Leber eingeleitet werden (B).

Konsensstärke: 96 %, starker Konsens*

Erläuterungen

Eine simultane HBV-HCV-Ko-Infektion ist selten, wird aber gelegentlich bei Drogengebrauchern beobachtet [537 – 539]. Die Patienten zeigen ein verzögertes Auftreten von HBsAg und eine kürzere HBs-Antigenämie als Patienten mit alleiniger HBV-Infektion [540]. Die Chronifizierungsraten unterscheiden sich jedoch nicht [541]. Bei HBV-HCV-Ko-Infektion ist wiederholt eine spontane Elimination eines oder auch beider Viren berichtet worden [541 – 544]. Eine akute Hepatitis-C-Superinfektion bei chronischer Hepatitis B ist charakteristisch für Länder der Dritten Welt,

* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

in denen eine hohe HBV-Durchseuchung besteht [545], während eine HBV-Superinfektion bei vorbestehender Hepatitis C gelegentlich als Komplikation bei drogenabhängigen Patienten beobachtet wird. Sowohl die akute HCV-Superinfektion bei chronischer Hepatitis B als auch umgekehrt die akute HBV-Superinfektion bei chronischer Hepatitis C sind häufig durch schwere Verläufe bis hin zum fulminanten Leberversagen charakterisiert (IIb) [546 – 549]. Patienten mit einer HCV-Superinfektion haben im weiteren Verlauf eine raschere Progression zu Leberzirrhose und Leberkrebs als Patienten mit alleiniger Hepatitis B oder HDV-Superinfektion [548].

Das Vorhandensein von HBV-DNA ohne nachweisbare serologische Marker einer HBV-Infektion außerhalb der Frühphase einer akuten Hepatitis B wird als okkulte Hepatitis B bezeichnet. Eine okkulte Hepatitis B wird in bis zu 50 % der Patienten mit chronischer Hepatitis C berichtet [550, 551]. Ihre klinische Bedeutung wird aber kontrovers diskutiert. Cacciola et al. berichteten eine signifikant auf 33 % gegenüber 19,8 % erhöhte Rate an Leberzirrhose, wenn bei chronischer Hepatitis C gleichzeitig noch eine okkulte Hepatitis B bestand [552]. Demgegenüber wurden in einer neueren Studie mit hoher Prävalenz der okkulten Hepatitis B keine Auswirkungen auf den Verlauf der gleichzeitigen chronischen Hepatitis C beobachtet [553].

Bei Patienten mit HBV/HCV-Ko-Infektion ist im Vergleich zu Patienten mit HCV-Monoinfektion das Risiko einer Progression zur Zirrhose 2- bis 4-fach erhöht (IIIb) [554 – 556]. Zusätzlich besteht bei Leberzirrhose durch HBV/HCV-Ko-Infektion eine höhere Rate an Komplikationen (IIIb) [557 – 559]. Jedoch sehen nicht alle Studien diesen Zusammenhang [560, 561].

In drei großen Metaanalysen zeigt sich ein signifikanter epidemiologischer Zusammenhang zwischen einer HBV-HCV-Ko-Infektion und dem Risiko ein Leberzellkarzinom zu entwickeln (IIb) [562 – 564]. Dieses erhöhte HCC-Risiko wurde in prospektiven Studien bei HBV-HCV-Ko-Infektion bestätigt [565] und betrug in einer longitudinalen Verlaufsstudie 6,4 pro 100 Personenjahre gegenüber 2,0 bzw. 3,7 bei alleiniger HBV- bzw. HCV-Infektion [566].

6.2 Besonderheiten bei Patienten mit Humanem Immundefizienz-Virus- (HIV-) und HCV-Ko-Infektionen

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 6.2

- Bei HIV-positiven Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C kommt es bei fortgeschrittenem Immundefekt und/oder einer unkontrollierten HIV-Replikation zu einer beschleunigten Progression der Lebererkrankung (II). Daher sollte jeder HIV/HCV-ko-infizierte Patient eine antiretrovirale Therapie erhalten (II / B). Zudem sollte unabhängig vom Grad der Leberfibrose eine Therapie der HCV-Infektion erfolgen (II/B).

- HIV-positive Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis C tragen ein erhöhtes Risiko, unter einer kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) eine Lebertoxizität zu entwickeln. Dieser Umstand ist bei der Wahl der antiretroviralen Medikamente zu beachten. Die Patienten sollten bezüglich einer möglichen Lebertoxizität überwacht werden, ggf. muss die cART angepasst werden (II/B).

Konsensstärke: 82 %, Konsens

Erläuterungen

Bereits früh wurde erkannt, dass HIV/HCV-ko-infizierte Patienten ein Leberversagen entwickeln können, bevor opportunistische Erkrankungen auftreten (IIb) [567]. Nachfolgende Studien bestätigten den ungünstigen Verlauf einer Hepatitis C bei HIV-positiven Patienten, der rascher zu Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom führt als bei Patienten mit alleiniger Hepatitis C und somit eine erhöhte Gesamtmortalität, Mortalität durch Lebererkrankungen, aber auch durch Versagen anderer Organsysteme verursacht (IIb) [568 – 573]. Obwohl ein fortgeschrittener Immundefekt und niedrige CD4-Zellzahlen eine wichtige pathogenetische Rolle für den beschleunigten Krankheitsverlauf bei HIV-HCV-Ko-Infektion spielen (IIb) [574] und vice versa die erfolgreiche antiretrovirale Therapie die Prognose verbessert [575 – 577], stellt auch im Zeitalter antiretroviraler Therapiemöglichkeiten die gleichzeitige HIV-Infektion einen erheblichen Risikofaktor dar, der mit fortgeschrittener Fibrose, Zirrhose und Leberzellkarzinom assoziiert ist (III) [211, 578 – 581].

Eine antiretrovirale Therapie verändert die HCV-Viruslast zunächst nicht [582], bei einsetzender Immunrekonstitution wird jedoch manchmal eine Abnahme der HCV-Viruslast von etwa 1 log-Stufe beobachtet (IIc) [583, 584]. In Einzelfällen kann es unter Immunrekonstitution sogar zur HCV-Elimination kommen (IIc) [585]. Die Erfahrungen mit der bisherigen Interferon-basierenden antiviralen Therapie der Hepatitis C zeigen aber, dass erfolgreich therapierte Patienten weniger hepatische Dekompensationen und Leberkarzinome erleben, sodass die Leber-bezogene Mortalität verbessert wird (III) [586 – 588]. Verschiedene Gründe wie Komorbiditäten, reduzierte Wirksamkeit, Nebenwirkungen und die Unverträglichkeit der Interferon-Therapie, aber auch negative Einstellungen der behandelnden Ärzte haben in der Vergangenheit dazu geführt, dass bei HIV-HCV-Ko-Infizierten seltener eine Therapie der Hepatitis C als bei mono-infizierten Patienten eingeleitet wurde [589, 590]. Durch die neuen direkt antiviralen Medikamente entfallen jetzt die meisten dieser Einschränkungen.

6.3 Akute Hepatitis C bei Patienten mit bekannter HIV- bzw. HBV-Ko-Infektion

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 6.3:

HBV-Infektion:

- Bei HBV-positiven Patienten mit akuter HCV-Infektion sollte eine engmaschige Überwachung durchgeführt werden, da das Risiko besteht, ein fulminantes Leberversagen zu entwickeln (II/B).

HIV-Infektion:

- Bei HIV-positiven Patienten mit akuter Hepatitis C sollte zunächst eine Spontanheilung abgewartet werden (III/B).
- Wenn 24 Wochen nach Erstdiagnose eine HCV-Virämie nachweisbar ist, soll eine direkt antivirale Therapie wie bei HCV-Monoinfektion angeboten werden (II/A).

Konsensstärke: 91 %, Konsens

Erläuterungen

Ausbrüche von akuter Hepatitis C unter MSM in mehreren Balgungszentren deuten auf eine effektive sexuelle Transmission von HCV unter bestimmten Bedingungen wie hohe Promiskuität, gleichzeitige HIV-Infektion, gleichzeitiges Vorliegen von Geschlechtskrankheiten oder traumatischen Sexual-Praktiken hin (IIb) [155, 591 – 594]. 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 (IIb) [595]. Im Vergleich dazu geht bei HIV-positiven Patienten die akute HCV-Infektion häufiger in eine chronische Hepatitis C über (IIb) [596, 597], die dann infolge der Immunsuppression durch HIV beschleunigt zur Fibrose fortschreitet (III) [598, 599].

Sowohl eine Interferon-Mono- als auch die Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie sind bei akuter Hepatitis C versucht worden und haben sich als sicher erwiesen, erreichen aber nur relativ niedrige Ansprechraten. Deshalb – und wegen der schlechten Verträglichkeit von Interferon – wird eine Interferon-basierte Therapie heute nicht mehr empfohlen. Leider liegen zur Interferon-freien Therapie der akuten Hepatitis C bisher nur Erfahrungen bei wenigen HIV-Patienten vor und zeigen widersprüchliche Ergebnisse (II) [600 – 603]: Die SLAM-C-Studie und eine Single-Center-Studie aus New York berichten bei kleiner Fallzahl von HCV-Eliminierungsraten um 90 % bei 4 – 12-wöchiger Gabe von Sofosbuvir mit Ribavirin, Sofosbuvir und Simeprevir bzw. Sofosbuvir und Ledispavir [600, 603]. Im Unterschied dazu berichteten die DARE-C-II-Studie und die ACTG5327-Studie für eine 6- bzw. 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über hohe Relapsraten, sodass auch bei HCV-Monoinfektion dauerhafte Ansprechraten von 60 % und in der DARE-C-II-Studie bei HIV/HCV-Ko-Infektion sogar nur 21 % Viruselimination erreicht wurden (III) [601, 602]. Wahrscheinlich sind die erhöhten Viruslasten während der akuten HCV-Infektion für das schlechte Abschneiden der direkt antiviralen Therapie verantwortlich.

Deshalb sollte bei HIV-positiven Patienten und auch bei HIV-negativen Patienten bei akuter HCV-Infektion zunächst zugewartet werden, um eine Spontanheilung zu ermöglichen (IIIb). Bei Ausblei-

ben einer Spontanheilung kann analog zur chronischen Hepatitis C therapiert werden (IIIb). Auch bei akuter Hepatitis C und vorbestehender HBV-Infektion besteht eine dringliche Therapieindikation, da ein schwerer Verlauf bzw. eine Exazerbation der Hepatitis befürchtet werden müssen [546 – 549]. In Anbetracht bislang noch fehlender publizierter Daten wird ein Vorgehen analog zur akuten Hepatitis C bei vorbestehender HIV-Infektion empfohlen. Bezüglich HBV-Exazerbation unter DAAs und Medikamenteninteraktionen wird auf das Vorgehen bei chronischer Hepatitis B verwiesen.

6.4 Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 6.4

- Eine antivirale Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/HCV-Ko-Infektion sollte aufgrund der erhöhten Morbidität angestrebt werden (II/B).
- Bei HBV-/HCV-Ko-Infektion sollte eine Interferon-freie Therapie mit direkt antiviralen Substanzen mit HBV-wirksamen Nukleos(t)id-Analoga kombiniert werden (II/B). Art und Dauer der DAA-Therapie ist analog zur HCV-Monoinfektion.

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Obwohl keine verbindlichen Empfehlungen bezüglich Therapiedauer, Dosierung, HBV- und HCV-Genotypen bzw. Viruslasten und HBeAg-Status aus kontrollierten Studien existieren, wurde bei HBV/HCV-Ko-Infektion bisher eine Interferon-basierte Therapie empfohlen (IIIb) [604]. Diese ist gleichzeitig gegen HBV und HCV wirksam. Aber in Analogie zu den guten Ergebnissen bei HIV-Ko-Infektion wird heute auch bei HBV-HCV-Ko-Infektion eine Interferon-freie Therapie mit direkt antiviralen Substanzen empfohlen (IIIB), ohne dass bisher systematische Daten für diese Konstellation publiziert wurden. Bereits in einer Pilotstudie zur Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie kam es bei 4 der 19 Patienten, bei denen initial keine HBV-DNA im Serum nachweisbar war, nach erfolgreicher HCV-Therapie zu einem Anstieg der HBV-DNA [605]. Eine HBV-Reaktivierung ist bei HBV-HCV-Ko-Infektion auch in anderem klinischen Kontext nach erfolgreicher HCV-Elimination beobachtet worden (III) [606, 607]. Da die HCV-wirksamen DAAs im Unterschied zu Interferon die HBV-Replikation nicht hemmen, ist bei Interferon-freier Therapie der HBV-HCV-Ko-Infektion vermehrt mit dieser Komplikation zu rechnen. Tatsächlich liegen für Sofosbuvir in Kombination mit Simeprevir erste Fallberichte vor, die von einer HBV-Reaktivierung bei isoliert anti-HBc-positiven Patienten oder auch eine HBV-Reaktivierung (IV) [608] mit nach-

folgender Entwicklung eines fulminanten Leberversagens berichten (IV) [609]. Durch gleichzeitige Gabe von HBV-wirksamen Nukleos(t)idanaloga, die auch bei Vorliegen einer Zirrhose gut vertragen werden [610], lassen sich derartige Komplikationen vermeiden. Bei Gabe von Tenofovir sind aber erhöhte Wirkspiegel und ggf. Toxizität zu beachten, wenn Tenofovir zusammen mit Ledispavir/Sofosbuvir gleichzeitig gemeinsam mit einem Ritonavir geboosterten Proteasehemmer, Elvitegravir, Cobicistat oder Emtricitabine eingenommen wird (www.hep-druginteractions.org).

[Bei HBsAg-Trägern wird parallel zur DAA-Therapie die gleichzeitige Gabe von Nukleos(t)idanaloga (Entecavir oder Tenofovir) empfohlen (EK) [611]. Bei Anti-HBc-positiven/HBsAg-negativen Patienten sollten Kontrollen der Transaminasen alle 4 Wochen erfolgen und bei einer Erhöhung die HBV-DNA kontrolliert werden (EK) [612]. Am Ende der DAA-Therapie kann die HBV-DNA gemessen werden (EK).

Bei einem Transaminasen-Anstieg eines HBsAg-positiven Patienten unter einer DAA-Therapie sollte die HBV-DNA gemessen werden (EK). Die antivirale HBV-Prophylaxe sollte bei HBsAg-positiven Patienten bis 12 Wochen nach Ende der DAA-Therapie eingenommen werden (EK) [611].*

6.5 Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/HCV/HDV-ko-infizierten Patienten

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 6.5

- 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 (III / B).
- Es kann keine durch Studien abgesicherte Empfehlung zur Therapie der HBV/HDV/HCV-Ko-Infektion gegeben werden.
- Im Falle einer zusätzlichen HIV-Infektion sollte zunächst eine stabile Kontrolle der HIV-Infektion durch antiretrovirale Therapie etabliert werden (EK). Dabei sollten Medikamente eingesetzt werden, die neben HIV auch auf die HBV-Infektion wirken (z. B. Nukleos(t)id-Analoga) (EK). Parallel soll eine Therapie der HCV-Infektion erwogen werden (EK). Individuell soll eine Interferon-basierte Therapie analog zu HBV-HDV-infizierten Patienten erwogen werden, wenn keine Kontraindikationen gegen Interferon bestehen (EK).

Konsensstärke: 90 %, Konsens

* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

Erläuterungen

In Querschnittsuntersuchungen fanden sich eine höhere entzündliche Aktivität und höhere Zirrhoserate bei Vorliegen einer chronischen HCV-HBV/HDV-Triple-Infektion als bei HBV-HCV-Ko-Infektion bzw. HBV- oder HCV-Monoinfektion (IIIb) [613, 614]. Bei einer HCV-HBV/HDV-Triple-Infektion beeinflussen sich die drei Viren wechselseitig, und eines der Viren unterdrückt die jeweils beiden anderen [613 – 615]. HCV kann die HBV/HDV-Replikation hemmen und vice versa auch die Infektion mit HBV/HDV das Hepatitis-C-Virus [616]. Meist dominiert das Deltavirus den Verlauf der Triple-Infektion (IIIb) [613, 615 – 619]. Bei akuter HBV/HDV-Superinfektion ist auch eine Elimination von HCV beobachtet worden [620]. Eine akute HDV-Infektion auf eine bestehende chronische HBV/HCV-Ko-Infektion scheint hinsichtlich Leberdekomensation und Mortalität günstiger zu verlaufen als die HCV-Neuinfektion auf eine chronische Hepatitis Delta (IIIc) [621]. Diese widersprüchliche Literaturlage reflektiert wahrscheinlich Unterschiede im Infektionszeitpunkt, in regional unterschiedlichen Virusvarianten und dem Status des Immunsystems. Jedoch weist allgemein eine HCV-HBV/HDV-Triple-Infektion ein erhöhtes Risiko für ein fulminantes Leberversagen [544, 546], Progression zur Zirrhose und zum Leberzellkarzinom auf [549, 622, 623].

Die optimale Therapie ist bei HBV/HDV-HCV-Triple-Infektion bisher nicht etabliert [624]. DAAs bzw. Nukleos(t)idanaloga dürften HCV- und HBV-Replikation analog zur jeweiligen Monoinfektion hemmen. Ob ihr Einsatz bei einer Triple-Infektion tatsächlich Vorteile bringt, ist aber bisher nicht belegt. Denn das bei HDV-Infektion einzig wirksame Prinzip stellen Interferone dar, die gleichzeitig auch gegen HBV und HCV wirken. Verschiedene Interferonpräparationen konnten bei einigen Patienten mit Hepatitis Delta allein oder in Kombination mit Lamivudin, Adefovir, Tenofovir und Entecavir zwar einen Abfall der HDV-RNA bis unter die Nachweisgrenze erreichen [625 – 627], jedoch sind auch nach über Jahre erfolgreich supprimierter HDV-Infektion Rückfälle häufig [628, 629]. Die Therapiemöglichkeiten bei chronischer HCV-HBV/HDV-Triple-Infektion sind daher derzeit noch unbefriedigend.

6.6 Therapie der chronischen Hepatitis C beim HIV/HCV-ko-infizierten Patienten

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 6.6.1

- Eine Therapie der Hepatitis C soll jedem Patienten mit HCV/HIV-Ko-Infektion angeboten werden (I/A).
- Eine Kombination aus direkt antiviralen Substanzen (DAA) – analog zu den Empfehlungen bei der HCV-Monoinfektion – stellt die Standardtherapie der HCV-Infektion bei der HIV/HCV-Ko-Infektion dar (I).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Aufgrund vergleichbarer Ansprechraten in den Zulassungsstudien gelten für HIV/HCV-ko-infizierte Patienten dieselben Therapieempfehlungen wie für HCV-mono-Infizierte (siehe dort). Alle bisher zugelassenen DAAs sind – wenn auch in kleinerem Ausmaß – in ko-infizierten Patienten hinsichtlich Effektivität und Sicherheit evaluiert worden.

Die Fixdosiskombination aus Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) ist in der ERADICATE und der ION-4 Studie untersucht worden. In ERADICATE wurden 50 ko-infizierte, therapie-naïve GT-1-Patienten ohne Zirrhose für 12 Wochen behandelt (II) [630]. Die SVR12 betrug 98 %; signifikante renale Toxizität trat nicht auf. In der größeren ION-4 Studie (n = 335) wurden ebenfalls 12 Wochen SOF/LDV gegeben, hier waren allerdings auch GT-1- und -4-Patienten mit Zirrhose (20 %) und vorherigem Therapieversagen (55 %) eingeschlossen (II) [631]. Die SVR12 erreichte im Mittel 96 % (94 % in Zirrhose und 97 % in vorherigen Therapieversagern). Therapieabbrüche aufgrund Unverträglichkeit gab es nicht. Bei 4 Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Tenofovir (TDF) stieg allerdings das Kreatinin um mehr als 0,4 mg/dL: 2 Patienten behielten TDF bei, ein Patient reduzierte TDF, ein Patient beendete TDF. Daten zu einer verkürzten 8-Wochen-Therapie mit SOF/LDV gibt es zurzeit für ko-infizierte Patienten nicht, daher kann hierfür aktuell keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Sofosbuvir plus gewichtsadaptiertes Ribavirin ist bei ko-infizierten, therapie-naïven und therapie-erfahrenen Patienten mit den Genotypen 1–4 in den PHOTON-1 und -2 Studien untersucht worden; dabei waren auch Patienten mit dekompensierter Zirrhose (15 %) erlaubt (I) [632–634]. Die Therapiedauer betrug 12 bzw. 24 Wochen in Abhängigkeit von GT und Vorliegen einer Zirrhose. SVR12 war am niedrigsten bei den Genotyp-1a-infizierten Patienten mit Zirrhose (79 %) und den therapie-erfahrenen Patienten (65 %) mit Genotyp 3. Die Kombination aus SOF mit Ribavirin sollte daher vornehmlich bei GT-2-Patienten zum Einsatz kommen.

Die Kombination aus Sofosbuvir und Simeprevir ist bisher in sehr kleinen Studien bei nur wenigen HIV-HCV infizierten Patienten untersucht worden. Die Kombination zeigt aber auch bei HIV-HCV infizierten Patienten hohe Ansprechraten (III), (z. B. 92 % in) [635].

In der ALLY-2-Studie sind 12 Wochen Therapie mit Sofosbuvir und Daclatasvir in ko-infizierten GT-1–4-Patienten untersucht worden, dabei waren 14 % Zirrhose, 151 therapie-naïve und 52 therapie-erfahrene Patienten [635]. Therapie-naïve Patienten wurden 2:1 in einen 12- bzw. 8-Wochen-Therapiearm randomisiert. Im 12-Wochen-Arm war die SVR12 97 %, im 8-Wochen-Arm lediglich 76 %; vermutlich weil hier die Daclatasvir-Dosis bei Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Darunavir auf 30 mg täglich reduziert worden war, um befürchtete ungünstige Medikamenteninteraktionen zu vermeiden.

Die Dreifach-Therapie aus Ritonavir-geboostertem Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir (PROD) ist in der Phase-II-TURQUOISE-1-Studie bei therapie-naïven (n = 42) und -erfahrenen (n = 21) Patienten mit HCV-Genotyp-1-Ko-Infektion untersucht worden [636]. 12 Patienten hatten eine Leberzirrhose. Die Patienten wurden randomisiert zu 12 oder 24 Wochen PROD plus gewichtsadaptiertes RBV. Die SVR12 betrug im 12-Wochen-Arm 93,5 %, im 24-

Wochen-Arm 90,6 %, ohne dass Therapieabbrüche infolge von Unverträglichkeit berichtet wurden.

Die Fixdosiskombination aus Grazoprevir und Elbasvir ist in der C-EDGE-Studie untersucht worden [359]. 218 therapie-naïve ko-infizierte Patienten mit den Genotypen 1, 4 oder 6, davon 16 % mit Zirrhose, wurden in die Studie rekrutiert. HIV-Proteasehemmer waren nicht erlaubt. Die SVR12 erreichte 93,1 % und bei Therapiebeginn vorhandene Resistenz-assoziierte Varianten hatten keinen signifikanten Einfluss auf den späteren Therapie-Erfolg.

Für ko-infizierte Patienten, die mit den HCV-Genotypen 5 und 6 infiziert sind, gelten dieselben Empfehlungen wie für mono-infizierte Patienten.

Nach Therapieversagen einer DAA-basierten Therapie wird bei ko-infizierten Patienten eine Re-Therapie nach den gleichen Kriterien wie bei HCV-Mono-Infizierten empfohlen.

FRAGESTELLUNG:

Was muss berücksichtigt werden, wenn bei HIV-positiven Patienten eine Hepatitis C therapiert werden soll?

EMPFEHLUNG 6.6.2

- Bei der kombinierten Behandlung der Hepatitis C mit direkt antiviralen Substanzen (DAA) und gleichzeitiger HIV-Infektion sollen das Vorliegen einer Zirrhose, eine eventuelle Einschränkung der Nierenfunktion und mögliche Medikamenteninteraktionen zwischen DAAs und den Substanzen der cART berücksichtigt werden (II / A).
- Transaminasenanstiege nach Einleitung einer cART können neben Lebertoxizität auch auf einer Exazerbation der Hepatitis C im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms beruhen. Die Differenzialdiagnose kann durch eine Leberbiopsie eingegrenzt werden (EK).
- Bei bestimmten Risikogruppen ist eine mögliche HCV-Re-Infektion auch nach erfolgreicher SVR zu beachten. Deshalb sollten weiter alle 3–6 Monate Kontrollen mittels HCV-PCR erfolgen (EK).

Konsens: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Generell sind in den Zulassungsstudien vergleichsweise wenige HIV/HCV-ko-infizierte Patienten mit Leberzirrhose bzw. Einschränkung der Nierenfunktion eingeschlossen worden. Aufgrund der wenigen verfügbaren Daten ist mit ähnlichen Ansprechraten wie bei HCV-mono-Infizierten zu rechnen, daher gelten auch hier die entsprechenden Therapieempfehlungen (siehe Kap. 4).

Der wesentliche Unterschied in der Behandlung ko-infizierter Patienten ist die Notwendigkeit der vorherigen Prüfung auf potenzielle Medikamenteninteraktionen (z. B. web-basiert unter www.hep-druginteractions.org). Hierbei besitzen insbesondere die HIV- und HCV-Proteasehemmer-Kombinationen, die in der Regel mit Ritonavir „geboostert“ sind, ein hohes Interaktionspotenzial und können den

Arzneimittel-Stoffwechsel anderer Medikamente, die ebenfalls über das hepatische Cytochrom-P450 – 3A4-System abgebaut werden, stark verändern. Daher sollte vor DAA-Therapiebeginn die HIV-Therapie (ART) in Zusammenarbeit mit dem HIV-Behandler auf eine möglichst interaktionsarme antiretrovirale Therapie umgestellt werden. Jedoch sollte auch bei geplanter DAA-Therapie eine antiretrovirale HIV-Therapie nicht unterbrochen werden.

Für die einzelnen Substanzen der DAAs bleibt folgendes zu beachten:

Sofosbuvir gilt aufgrund seiner fehlenden Metabolisierung über das Cytochrom-P450-System als interaktionsarm [637].

Ledipasvir erhöht Tenofovir-Spiegel (TDF) und sollte daher bei einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min nicht mehr eingesetzt werden. Bei zusätzlicher Einnahme eines Ritonavir-geboosterten Proteasehemmers bzw. von Cobicistat können sich TDF-Spiegel noch weiter erhöhen (II) [638], sodass diese Kombination nach Möglichkeit vermieden werden sollte. Engmaschiges renales Monitoring sollte erfolgen, wenn keine Umstellungsmöglichkeit besteht und die HCV-Therapie dringlich ist.

Daclatasvir muss auf 30 mg täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Ritonavir-geboostertem Atazanavir eingenommen wird, und die Dosis muss auf 90 mg täglich erhöht werden, wenn gleichzeitig Efavirenz oder Etravirin eingenommen werden.

Ritonavir-geboostertes Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir (PROD) sollten nicht mit NNRTI und wenn möglich nicht mit Ritonavir-geboosterten HIV-Proteasehemmern kombiniert werden. Wenn unvermeidbar, ist die bereits im Paritaprevir enthaltene Ritonavir-Dosis ebenfalls als Booster für den HIV-Proteasehemmer (z. B. Atazanavir) während der Dauer der HCV-Therapie anzurechnen (II) [636].

Ebenfalls sollte die Fixdosiskombination aus Elbasvir und dem HCV-Proteasehemmer Grazoprevir nicht mit NNRTIs oder anderen Ritonavir-geboosterten HIV-Proteasehemmern eingesetzt werden.

Simeprevir wird wesentlich über das Cytochrom P450 3A4 metabolisiert und sollte daher ebenfalls nicht zusammen mit HIV-Proteasehemmern oder NNRTI kombiniert werden.

Ribavirin sollte auch nicht mit den (heute veralteten) HIV-Medikamenten Didanosin, Stavudin und Zidovudin kombiniert werden.

6.7 Besonderheiten hinsichtlich einer Lebertransplantation bei HCV/HIV-ko-infizierten Patienten

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 6.7

- Bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten mit fulminantem Leberversagen oder Patienten im Endstadium ihrer chronischen Hepatitis C mit terminaler Zirrhose oder hepatozellulärem Karzinom kann die Indikation zur Lebertrans-

plantation nach den gleichen Kriterien gestellt werden wie bei Patienten ohne HIV-Infektion (II/C).

- Vor Lebertransplantation sollte eine minimale immunologische Reserve (> 100 CD4-Zellen/ μ l, keine aktive, nicht behandelbare opportunistische Erkrankung) bestehen und eine zuverlässig wirksame antiretrovirale Therapie verfügbar sein (EK).
- Eine Elimination des HCV durch eine antivirale Kombinationstherapie soll vor oder nach erfolgter Transplantation erfolgen (EK).
- Die Therapie der HCV/HIV-Ko-Infektion sollte Lebertransplantations-Zentren vorbehalten bleiben, an denen besondere Expertise für beide Erkrankungen vorhanden ist (EK).

Konsensstärke: 91 %, Konsens

Erläuterungen

Eine HIV-Infektion stellt inzwischen keine Kontraindikation mehr gegen eine Lebertransplantation dar, da sowohl die Abstoßungs- und Infektionsraten als auch das mittelfristige Überleben von Graft und Patient unter antiretroviraler Therapie den Ergebnissen von Patienten entsprechen, die ohne HIV-Infektion transplantiert werden. Allerdings sind die Überlebensraten von Patienten mit HIV-HCV-Ko-Infektion deutlich schlechter und erreichen nur Werte von 64 bis 68 % nach einem Jahr bzw. 33 bis 51 % nach 5 Jahren [639 – 644]. Eine US-amerikanische und eine spanische Studie haben prospektiv den Verlauf einer HIV-HCV-Ko-Infektion bei Lebertransplantation mit der HCV-Mono-Infektion detailliert verglichen [645, 646]. Terrault et al. untersuchten 89 HIV-HCV-ko-infizierte Patienten im Vergleich zu 235 mono-infizierten Patienten, die an 17 US-amerikanischen Transplantationszentren transplantiert worden waren [496]. Das 1- und 3-Jahres-Überleben betrug bei den HIV-HCV-infizierten Patienten 76 bzw. 60 % im Vergleich zu 92 und 79 % bei HCV-Mono-Infektion. Auch die Abstoßungsrate – besonders in den ersten 3 Wochen nach Transplantation – war bei den Ko-Infizierten signifikant erhöht (Hazardrate (HR) = 2,1). Eine Risikoanalyse der HIV-HCV-ko-infizierten Patienten identifizierte eine kombinierte Leber-/Nierentransplantation (HR = 3,8), BMI < 21 kg/m² (HR = 3,2), HCV-positiver Spender (HR = 2,5) und Alter (HR = 1,3 pro Dekade) als unabhängige Faktoren. In der spanischen Studie wurden 84 HIV-HCV-ko-infizierte Patienten mit 252 HCV-mono-infizierten Transplantatempfängern verglichen [646]. Dabei unterschieden sich die Überlebensraten nach 1 Jahr nicht signifikant (88 vs. 90 %). Sie waren aber nach 3 (62 vs. 76 %) Jahren und 5 Jahren (54 vs. 71 %) bei den ko-infizierten Patienten deutlich schlechter. MELD-Score, Beschaffenheit des Spenderorgans, HCV-Genotyp1 und Transplantation an einem Zentrum mit geringer Erfahrung in der Transplantation HIV-positiver Patienten waren in dieser Studie die Risikofaktoren.

Obwohl in Einzelfällen eine Ausheilung der Hepatitis C auch nach Lebertransplantation beobachtet wurde [647], nimmt die HCV-Re-Infektion unbehandelt in der Regel bei HIV-HCV-Ko-Infizierten einen rasch progredienten Verlauf [496, 641, 642]. Bei ca. 20 % der HIV-positiven Patienten kommt es in den ersten

Monaten nach der Transplantation durch die HCV-Re-Infektion zu einer fibrosierend cholestatischen Hepatitis, die besonders ungünstig verläuft [648]: Drei Jahre nach Lebertransplantation leben nur noch ca. 15 % der Patienten mit dieser Verlaufsform der Hepatitis-C-Re-Infektion.

In den letzten beiden Jahren hat die Verfügbarkeit Interferon-freier direkter antiviraler Medikamente die Prognose der Hepatitis C auch im Rahmen der Lebertransplantation revolutioniert, und mehrere Medikamentenkombinationen sind inzwischen verfügbar, die vor und nach einer Lebertransplantation über 90 % dauerhafte Virusfreiheit erreichen können (siehe Kapitel AG5). Auch bei fibrosierend cholestatischer Hepatitis C sind die neuen direkt antiviralen Medikamente erfolgreich eingesetzt worden (III) [649, 650]. In der Tat lassen die ersten publizierten Ergebnisse erwarten, dass mit direkt antiviralen Medikamenten die Therapie der Hepatitis C auch bei HIV-positiven Patienten mit einer Lebertransplantation deutlich verbessert wird (III) [651 – 653]. Die direkt antiviralen HCV-Medikamente sind zwar nebenwirkungsarm und werden im Allgemeinen von den Patienten gut toleriert. Dennoch bieten sie aufgrund ihres komplexen Metabolismus gerade bei der Transplantation von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie zahlreiche Möglichkeiten für Medikamenteninteraktionen. Die Kombination aus Daclatasvir und Sofosbuvir hat das geringste Interaktionspotenzial mit allen gebräuchlichen Immunsuppressiva. Andererseits darf die Kombination aus Elbasvir und Grazoprevir nicht mit einer Einnahme von Cyclosporin kombiniert werden, da durch Hemmung der OATP1/3 ca. 15-fach erhöhte Wirkspiegel für Elbasvir/Grazoprevir erreicht werden. Cyclosporin hemmt neben der OATP1 auch P-Gp und CypA4 und soll deshalb auch nicht mit Simeprevir genommen werden, da die Wirkspiegel von Simeprevir auf das 5-fache ansteigen und die Cyclosporinspiegel um 20 % zunehmen (www.hep-druginteractions.org). Bei allen Patienten mit HIV-HCV-Ko-Infektion muss die Therapie engmaschig überwacht werden. Denn auch die antiretroviralen nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, die Proteasehemmer und die Boostersubstanz Ritonavir sind Hemmer und Induktoren des Cytochrom-P450-Arzneistoffwechsels, die die Wirkspiegel der Immunsuppressiva stark verändern können [654]. Raltegravir ist ein neuer HIV-Integrasehemmer, der nicht über Cytochrom P450 verstoffwechselt wird und erfolgreich zusammen mit nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmern und Standard-Cyclosporin-Dosierungen bei der Organtransplantation eingesetzt wurde [655].

Obwohl die bisherigen Anti-HCV-Therapien bei HIV-positiven Transplantierten nicht sehr erfolgreich waren, existieren bisher kaum Erfahrungen zur Re-Transplantation von HIV-HCV-ko-infizierten Patienten [643, 656, 657]. Beim Vergleich von 13 HIV-positiven Patienten mit aktiver HCV-Re-Infektion und 157 HIV-negativen Patienten, die sich jeweils einer Retransplantation unterziehen mussten, war das 3-Jahres-Überleben bei den Ko-Infizierten deutlich schlechter (22 vs. 65 %). Deshalb wird bei Vorliegen ungünstiger Faktoren derzeit von einer Re-Transplantation bei HIV-positiven Patienten mit HCV-Re-Infektion noch abgeraten (III) [657]. Es ist noch unklar, ob die neuen antiviralen Medikamente gegen HCV diese Empfehlung verändern können. Denn bisher sind optimaler Zeitpunkt, Therapieregime und Therapiedauer

auch für eine erste Lebertransplantation bei HIV/HCV-positiven Patienten noch nicht definiert.

6.8 Maßnahmen der Prophylaxe bei HIV/HCV- bzw. bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 6.8

- Bei allen Patienten ohne HAV- bzw. HBV-Antikörper sollte unabhängig von der CD4-Zellzahl eine Impfung gegen das Hepatitisvirus durchgeführt werden, für das kein Immunschutz besteht (II/B).
- Der Erfolg einer Impfung bei HIV-infizierten Patienten hängt von der CD4-Zellzahl und der Viruslast ab. Bei Patienten mit niedrigen CD4-Zahlen (< 200/μl) und fortbestehender HIV-Virämie sollte eine antiretrovirale Therapie eingeleitet werden, bevor eine Impfung gegen HAV oder HBV durchgeführt wird (II/B).
- Im Falle der ungenügenden Impfantwort bei einer HBV-Impfung (anti-HBs < 10 U/l) sollte eine Auffrisch-Impfung mit der doppelten Impfdosis, mit intradermaler Vakzinegabe und/oder Gabe in intensivierten Intervallen durchgeführt werden (I/B).
- Hepatitis-B-Impfversager sollten durch jährliche Kontrollen serologischer HBV-Marker überwacht werden, insbesondere, wenn das Risiko einer HBV-Exposition weiterbesteht (II/B).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

Erläuterungen

Charakteristisches Risikoverhalten führt dazu, dass bei Personen mit HIV- und/oder HCV-Infektion gehäuft auch andere Infektionen wie Hepatitis A und B vorkommen, die über ähnliche Transmissionswege verbreitet werden [26, 568 – 660]. HIV-positive Patienten mit besonders hohem Transmissionsrisiko sollten nach den Empfehlungen der STIKO gegen Hepatitis A und B geimpft werden, wenn noch keine Immunität vorliegt (IIa) [661]. Es gibt Einzelimpfstoffe und eine HAV/HBV-Kombinationsvakzine [662]. Die Impfung gegen HBV ist weniger erfolgreich als eine HAV-Impfung (IIc) [663]. Die Erfolgsraten bewegen sich bei HIV-positiven Patienten je nach Immunstatus zwischen 17 % und 71 % (IIc) [664 – 668]. HIV-positive Patienten erreichen seltener ausreichend hohe, protektive Impftiter als HIV-negative Personen, und trotz Impfung kann es zur HBV-Infektion kommen, wenn mit fortschreitendem Immundefekt der anti-HBs-Titer unter 10 IU/ml abfällt (IIc) [669]. HIV-Viruslast und CD4-Zellzahl bestimmen Wahrscheinlichkeit und Dauer des Impferfolgs [670 – 673]. Doppelte Impfdosen als auch die Applikation zusätzlicher Dosen sind bei HIV-positiven Versagern auf die HBV-

Impfung erfolgreich evaluiert worden (IIb) [674–677]. Ohne gleichzeitige effektive antiretrovirale Therapie bringen zusätzliche Impfdosen keinen Nutzen (IIc) [665]. Da die Gabe zusätzlicher Impfdosen nicht in allen Studien erfolgreich war [675], wurde auch eine intradermale Vakzinierung vorgeschlagen (IIb) [678]. In einer randomisierten Studie mit 457 Patienten waren vier intradermale Impfdosen (jeweils 4 µg) einer Standardimpfung mit 3 intramuskulären Injektionen an Effektivität überlegen (77 vs. 65 % Serokonversionsrate), brachte aber im Vergleich zu ebenfalls vier intramuskulären Injektionen mit doppelter Dosierung (40 µg) keinen Vorteil mehr [679]. Bei einer randomisierten Vergleichsstudie an Kindern unterschieden sich nach 3 Injektionen die Erfolgsraten zwischen intradermaler und intramuskulärer Vakzinierung nicht (90,2 % intradermal vs. 92,3 % intradermal) [680]. Eine neue rekombinante Prä-S1/Prä-S2/S-Vakzine ist auch bei Impfversagern hoch immunogen und führt zu einer rascheren Impfantwort mit höheren Serokonversionsraten als die konventionellen HBV-Impfstoffe, die nur rekombinantes HBV-S-Antigen enthalten (I) [681]. Die Effizienz dieser neuen HBV-Vakzine wird derzeit auch bei HIV-Patienten untersucht. Bedingt durch virale Interferenz können HCV-positive Patienten – auch ohne HIV-Infektion – isoliert nur anti-HBc positiv sein. Die betroffenen Patienten sind niedrig virämisch mit HBV infiziert (IIb). Eine Multizenter-Studie konnte zeigen, dass sich mit einem individuell adaptierten Impfdesign bei einer nennenswerten Zahl von Probanden HBs-Antikörper mit Titern > 10 mIU/ml induzieren ließen (I) [682].

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

AG-Leiter:

- Wirth S, Wuppertal

AG-Mitglieder:

1. Gerner P, Freiburg
2. Lang T, Starnberg
3. Melter M, Regensburg
4. Pfister E, Hannover

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.

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 % [683, 684]. Bei Erwachsenen sind 0,4 % der Einwohner Anti-HCV-positiv. Der wesentliche Übertragungsweg ist die vertikale Transmission, da die parenterale Infektion nahezu keine Rolle mehr spielt [685]. Bei Jugendlichen können auch der intravenöse Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen. Eine vertikale Übertragung kommt bei durchschnittlich 1–6 % der Kinder HCV-RNA-positiver Mütter

vor. Eine hochgradige Virämie zur Zeit der Entbindung und eine HIV-Infektion sind disponierende Faktoren (IIc) [686–688].

Klinische Befunde und Verlauf

Die Diagnose wird bei den Patienten entweder in der Beobachtungsphase bei einer bekannt 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 [689–692]. Es gibt aber Patienten mit progredienten Verläufen, bei denen in Einzelfällen bei konsekutiver Leberzirrhose eine Lebertransplantation indiziert ist [693–695]. 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 liegen in den ersten 3 bis 5 Lebensjahren zwischen 6 und 20 % (IIIb) [690, 696–698].

7.1 Diagnosestellung im Kindesalter

FRAGESTELLUNG:

Wie wird die Diagnose im Kindesalter gestellt?

EMPFEHLUNG 7.1

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). Konsensstärke: 91 %, Konsens*.

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 die quantitativ bestimmte HCV-RNA. Der Nachweis von Anti-HCV lässt keine Schlüsse auf eine aktive Virusreplikation zu (vgl. Kapitel 1.2). Bei Kindern mit positivem Nachweis von Anti-HCV vor dem 18. Lebensmonat muss immer eine PCR (HCV-RNA-Bestimmung) durchgeführt werden, da es sich um mütterliche Antikörper handeln kann. Der Infektionsweg wird aufgrund der Anamnese beurteilt. Am häufigsten ist die vertikale Infektion durch die Mutter [699].

* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

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 318 in aktuellen multizentrischen Studien behandelten Kindern und Jugendlichen hatten 73,6 % Genotyp 1, 8,6 % Genotyp 2, 14,7 % Genotyp 3 und 3,1 % Genotyp 4 [700 – 704].

Die Höhe der Transaminasen stellt kein Kriterium für die Beurteilung einer Therapieindikation dar [701, 702]. 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 dominierten (IIC). Die Indikation für eine diagnostische Leberbiopsie wird nur bei dem Verdacht auf einen progredienten Verlauf gestellt [696]. 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.

7.2 Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter

FRAGESTELLUNG:

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

EMPFEHLUNG 7.2.1

Die Therapie der Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter orientiert sich an den Empfehlungen im Erwachsenenalter.

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 (I). #

Eine akute Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter sollte wie bei Erwachsenen behandelt werden (EK). #

Konsensstärke: 96 %, starker Konsens*

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.

Die Indikation zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion 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 [701, 702]. 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 Rückfall-Rate bei erfolgreich behandelten Kindern mit einer persistierend negativen HCV-RNA über 6 Monate nach Abschluss der Behandlung extrem niedrig ist (Ib) [694, 705].

[Die Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir wurde bei 12- bis 17-jährigen Patienten untersucht [706]. Das Kombinationspräparat aus Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400 mg ist für 12- bis 17-jährige mit einem Körpergewicht von über 45 kg zugelassen. Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde in einer Phase-2-Studie die Gabe des Kombinationspräparats aus Ledipasvir 45 mg und Sofosbuvir 200 mg einmal täglich untersucht [707]. Hierbei zeigten sich SVR-Raten von 99 Prozent (n = 89/90). Genotyp-1-Patienten wurden über 12 Wochen therapiert (n = 85). Genotyp-3-Patienten (n = 2) erhielten Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 24 Wochen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren abdominelle Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Pyrexie, Husten und oropharyngeale Schmerzen. Bei keinem der Patienten wurde die Therapie abgebrochen. Weitere Studien bei 3- bis 5-jährigen laufen. Für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren mit HCV-Genotyp 2 und 3 ist derzeit Sofosbuvir und Ribavirin zugelassen.]*

FRAGESTELLUNG:

Wer sollte die Indikation zur Behandlung stellen und die Therapie überwachen?

EMPFEHLUNG 7.2.2

Die Indikationsstellung zur Behandlung und deren Überwachung sollte von einem in diesem Gebiet erfahrenen Kinder-gastroenterologen erfolgen (EK).

Konsensstärke: 100 %, starker Konsens

7.3 Ko-Infektionen im Kindesalter

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

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 ist neben der Eradikation der Hepatitis-C-Infektion das erwünschte Ziel (IV) [708].

* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

* Die in eckigen Klammern dargestellten Textpassagen enthalten weiterführende Hinweise, die zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung und Abstimmung mittels Delphi-Runden noch nicht verfügbar waren. Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

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).

7.4 Prophylaktische Maßnahmen im Kindesalter bei einer HCV-Infektion

FRAGESTELLUNG:

Welche prophylaktischen Maßnahmen sind bei einer HCV-Infektion im Kindesalter sinnvoll?

Es gelten die gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe 2.4.1).
Dazu zählt die Erziehung zur persönlichen Hygiene.
Die Zulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen ist nicht eingeschränkt.

Erläuterungen

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 besteht für die chronische Hepatitis C nicht. Der Schulbesuch HCV-RNA-positiver Kinder ist uneingeschränkt möglich [683].

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 und aktive Immunprophylaxe der Hepatitis C steht nicht zur Verfügung.

7.5 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 [688, 709]. Kinder von anti-HCV-positiven, HCV-RNA-negativen Müttern sollten mit 15 Monaten auf Anti-HCV untersucht werden [710]. 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 [698].

7.6 Hepatitis C und Schwangerschaft

FRAGESTELLUNG:

Bei wem sollte Anti-HCV in der Schwangerschaft bestimmt werden?

Es gelten die gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe 1.1). Ein generelles Screening auf Anti-HCV während der Schwangerschaft wird nicht durchgeführt.

Erläuterungen

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 generelles Screening auf das Vorliegen einer HCV-Infektion von Schwangeren nicht effektiv. Aufgrund einer fehlenden Zulassung und fehlenden Erfahrungen der DAA-Kombinationstherapien ist eine Behandlung in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht möglich. 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 [711, 712]. Insgesamt hat eine Schwangerschaft aber keinen Einfluss auf den längerfristigen klinischen Verlauf einer chronischen Hepatitis C.

STATEMENT 7.6.1

- Das HCV-Übertragungsrisiko von der Mutter auf das Kind liegt bei 1 – 6 % (III).
- Höhere Infektionsraten von bis zu 36 % wurden v. a. bei HIV-Ko-Infektion der Mutter beobachtet (III).
- Bei Zwillingsgraviditäten ist das zweitgeborene Kind häufiger betroffen als das Erstgeborene (IV).

Erläuterungen

In den meisten Studien liegt das Infektionsrisiko für das Kind bei ca. 1 – 6 % [30, 711, 713, 714]. Einige Studien beschreiben eine Assoziation der Übertragungsrate mit einer hohen HC-Virämie der Mutter [715 – 720]. Ein Schwellenwert, ab dem von einer höheren Infektionsgefahr ausgegangen werden kann, ist aber bislang nicht sicher etabliert worden, in mehreren Studien wurden höhere Übertragungsraten ab einer Virämie $\geq 10^6$ IU/ml angegeben [721, 722]. 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 [723].

Eine HIV-Ko-Infektion der Mutter erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Infektion des Kindes [713, 724, 725]. Eine HAART der Mutter kann dieses Infektionsrisiko oft senken [723]. Insbeson-

dere 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 [723].

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 [726]. 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 7.6.2

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

Konsensstärke: 98 %, starker Konsens*

Erläuterungen

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 [723, 727]. Die Fallzahlen in den Kohortenstudien waren stets zu klein, um die Reduktion des ohnehin bereits geringen Risikos statistisch zu belegen. 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 [726, 728, 729]. Eine generelle Empfehlung zur elektiven Sectio kann aber aufgrund der mangelhaften Datenlage auch bei einer Zwillingsschwangerschaft nicht gegeben werden.

* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

FRAGESTELLUNG:

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

STATEMENT 7.6.2

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 Blutproben.

Konsensstärke: 97 %, starker Konsens*

Erläuterungen

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 drei Monate kann 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 [710]. 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 % [709]. 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 % [709, 713]. Der negative Vorhersagewert eines negativen PCR-Ergebnisses ist aufgrund der geringen Übertragungsraten zu allen Zeitpunkten mit 96 – 99 % sehr hoch [709].

FRAGESTELLUNG:

Kann eine HCV-infizierte Frau stillen?

EMPFEHLUNG 7.6.3

- Bei einer alleinigen HCV-Infektion muss nicht vom Stillen abgeraten werden, sofern keine Entzündungen oder Verletzungen der Mamille vorliegen (III; Statement).

- HIV/HCV-ko-infizierte Mütter sowie aktiv Drogenkonsumierende sollten nicht stillen (B).

Konsensstärke: 97 %, starker Konsens*

Erläuterungen

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 [730]. Es gibt keine überzeugenden Ergebnisse, die für die Möglichkeit der Virusübertragung durch das Stillen sprechen [30, 711, 723, 731–733]. 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 [734, 735].

Hinweis

Der Leitlinienreport zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“ erscheint ausschließlich online unter <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/journal/10.1055/s-00000094>.

Interessenkonflikt

Mögliche Interessenskonflikte sind im Leitlinienreport angegeben.

Danksagung

Wir danken den Mitgliedern der Arbeitsgruppen sowie allen Teilnehmern der Konsensuskonferenz.

Literatur

- [1] Wolfram I, Petroff D, Batz O et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and Anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *J Hepatol* 2015; 62: 1256–1264
- [2] de Martel C, Maucourt-Boulch D, Plummer M et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015; 62: 1190–1200
- [3] 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
- [4] Massard J, Ratziu V, Thabut D et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 519–24
- [5] Niederau C, Lange S, Heintges T et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687–1695
- [6] Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC public health* 2009; 9: 34
- [7] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O et al. Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013; 56: 707–715
- [8] Bruggmann P, Berg T, Ovreus AL et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of viral hepatitis* 2014; 21 (Suppl. 1): 5–33
- [9] Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *European journal of gastroenterology & hepatology* 1999; 11: 1215–1220
- [10] Vermehren J, Schlosser B, Domke D et al. High prevalence of Anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PloS one* 2012; 7: e41206
- [11] Russmann S, Dowlathahi EA, Printzen G et al. Prevalence and associated factors of viral hepatitis and transferrin elevations in 5036 patients admitted to the emergency room of a Swiss university hospital: cross-sectional study. *BMC gastroenterology* 2007; 7: 5
- [12] Offergeld R, Ritter S, Hamouda O. HIV, HCV, HBV and syphilis surveillance among blood donors in Germany 2008–2010. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012; 55: 907–913
- [13] Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut* 2002; 51: 429–433
- [14] Ross RS, Viazov S, Clauber R et al. Lack of de novo hepatitis C virus infections and absence of nosocomial transmissions of GB virus C in a large cohort of German haemodialysis patients. *Journal of viral hepatitis* 2009; 16: 230–238
- [15] Mederacke I, Meier M, Luth JB et al. Different kinetics of HBV and HCV during haemodialysis and absence of seronegative viral hepatitis in patients with end-stage renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 2011; 26: 2648–2656
- [16] Zimmermann R. HIV, Hepatitis B und C bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland – Ergebnisse der DRUCK-Studie des RKI. *Epidemiologische Bulletin* 2015: 22
- [17] Wenz B, Nielsen S, Gassowski M et al. High variability of HIV and HCV seroprevalence and risk behaviours among people who inject drugs: results from a cross-sectional study using respondent-driven sampling in eight German cities (2011–14). *BMC public health* 2016; 16: 927
- [18] Kühne A, Zimmermann R. Hepatitis C im Jahr 2014. *Epidemiologische Bulletin* 2015: 30
- [19] (RKI)RKI-I. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. *Epid Bull* 2016: 29
- [20] Meyer MF, Wedemeyer H, Monazahian M et al. Prevalence of hepatitis C in a German prison for young men in relation to country of birth. *Epidemiology and infection* 2007; 135: 274–280
- [21] Schulte B, Stöver H, Thane K et al. Substitution treatment and HCV/HIV-infection in a sample of 31 German prisons for sentenced inmates. *International journal of prisoner health* 2009; 5: 39–44
- [22] Carney K, Dhalla S, Aytaman A et al. Association of tattooing and hepatitis C virus infection: a multicenter case-control study. *Hepatology* 2013; 57: 2117–2123
- [23] Tohme RA, Holmberg SD. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012; 54: 1167–1178
- [24] Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C et al. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol* 1997; 27: 18–24

* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

- [25] Reuter S, Oette M, Wilhelm FC et al. Prevalence and characteristics of hepatitis B and C virus infections in treatment-naïve HIV-infected patients. *Medical microbiology and immunology* 2011; 200: 39 – 49
- [26] Jansen K, Thamm M, Bock CT et al. High Prevalence and High Incidence of Coinfection with Hepatitis B, Hepatitis C, and Syphilis and Low Rate of Effective Vaccination against Hepatitis B in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men with Known Date of HIV Seroconversion in Germany. *PloS one* 2015; 10: e0142515
- [27] Jilg W, Hottentrager B, Weinberger K et al. Prevalence of markers of hepatitis B in the adult German population. *Journal of medical virology* 2001; 63: 96 – 102
- [28] Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010; 52: 1497 – 1505
- [29] Petersen EE, Clemens R, Bock HL et al. Hepatitis B and C in heterosexual patients with various sexually transmitted diseases. *Infection* 1992; 20: 128 – 131
- [30] Polywka S, Feucht H, Zollner B et al. Hepatitis C virus infection in pregnancy and the risk of mother-to-child transmission. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 1997; 16: 121 – 124
- [31] Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34: 223 – 229
- [32] Garcia-Tejedor A, Maïques-Montesinos V, Diago-Almela VJ et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2015; 194: 173 – 177
- [33] Heidrich B, Cetindere A, Beyaz M et al. High prevalence of hepatitis markers in immigrant populations: a prospective screening approach in a real-world setting. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2014; 26: 1090 – 1097
- [34] Henderson DK. Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clinical microbiology reviews* 2003; 16: 546 – 568
- [35] Westermann C, Peters C, Lisiak B et al. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occupational and environmental medicine* 2015; 72: 880 – 888
- [36] Colin C, Lanoir D, Touzet S et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *Journal of viral hepatitis* 2001; 8: 87 – 95
- [37] Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L et al. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recommendations and reports* : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports 2003; 52: 1 – 13, 15 quiz CE11–14
- [38] Hajarizadeh B, Grady B, Page K et al. Patterns of hepatitis C virus RNA levels during acute infection: the InC3 study. *PloS one* 2015; 10: e0122232
- [39] Grebely J, Page K, Sacks-Davis R et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2014; 59: 109 – 120
- [40] Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S65 – 73
- [41] Busch MP. Insights into the epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatitis C virus infection from studies of infected donors and blood product recipients. *Transfusion clinique et biologique* : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine 2001; 8: 200 – 206
- [42] Glynn SA, Wright DJ, Kleinman SH et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion* 2005; 45: 994 – 1002
- [43] Ross RS, Viazov S, Salloum S et al. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification. *Journal of clinical microbiology* 2010; 48: 1161 – 1168
- [44] Tobler LH, Stramer SL, Lee SR et al. Performance of ORTHO HCV core antigen and trak-C assays for detection of viraemia in pre-seroconversion plasma and whole blood donors. *Vox sanguinis* 2005; 89: 201 – 207
- [45] Takaki A, Wiese M, Maertens G et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nature medicine* 2000; 6: 578 – 582
- [46] Chevaliez S, Rodriguez C, Pawlotsky JM. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1303 – 1313 e1301
- [47] Wiesmann F, Naeth G, Sarrazin C et al. Variation analysis of six HCV viral load assays using low viremic HCV samples in the range of the clinical decision points for HCV protease inhibitors. *Medical microbiology and immunology* 2015; 204: 515 – 525
- [48] Vermehren J, Maasoumy B, Maan R et al. Applicability of Hepatitis C Virus RNA Viral Load Thresholds for 8-Week Treatments in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016; 62: 1228 – 1234
- [49] Fevery B, Susser S, Lenz O et al. Comparison of three quantitative HCV RNA assays in samples from HCV genotype 1- or 4-infected patients treated with the NS3/4A protease inhibitor simeprevir. *Journal of clinical virology* : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2015; 72: 133 – 140
- [50] Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 61: 41 – 45
- [51] Chen J, Florian J, Carter W et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology* 2013; 144: 1450 – 1455 e1452
- [52] Maasoumy B, Vermehren J, Welker MW et al. Clinical value of on-treatment HCV RNA levels during different sofosbuvir-based antiviral regimens. *J Hepatol* 2016; 65: 473 – 482
- [53] Liu CH, Liang CC, Liu CJ et al. Comparison of Abbott RealTime HCV-Genotype II with Versant line probe assay 2. 0 for hepatitis C virus genotyping. *Journal of clinical microbiology* 2015; 53: 1754 – 1757
- [54] Verbeek J, Stanley MJ, Shieh J et al. Evaluation of Versant hepatitis C virus genotype assay (LiPA) 2. 0. *Journal of clinical microbiology* 2008; 46: 1901 – 1906
- [55] Mokhtari C, Ebel A, Reinhardt B et al. Characterization of Samples Identified as Hepatitis C Virus Genotype 1 without Subtype by Abbott RealTime HCV-Genotype II Assay Using the New Abbott HCV-Genotype Plus RUO Test. *Journal of clinical microbiology* 2016; 54: 296 – 299
- [56] Benedet M, Adachi D, Wong A et al. The need for a sequencing-based assay to supplement the Abbott m2000 RealTime HCV-Genotype II assay: a 1 year analysis. *Journal of clinical virology* : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2014; 60: 301 – 304
- [57] Yang R, Cong X, Du S et al. Performance comparison of the versant HCV genotype 2.0 assay (LiPA) and the abbott realtime HCV genotype II assay for detecting hepatitis C virus genotype 6. *Journal of clinical microbiology* 2014; 52: 3685 – 3692
- [58] Mallory MA, Lucic DX, Sears MT et al. Evaluation of the Abbott realtime HCV genotype II RUO (GT II) assay with reference to 5'UTR, core and NS5B sequencing. *Journal of clinical virology* : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2014; 60: 22 – 26
- [59] Kalinina O, Norder H, Mukomolov S et al. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *Journal of virology* 2002; 76: 4034 – 4043
- [60] Hedskog C, Doehle B, Chodavarapu K et al. Characterization of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strains and associated virological response to sofosbuvir/ribavirin. *Hepatology* 2015; 61: 471 – 480
- [61] De Keukeleire S, Descheemaeker P, Reyniers M. Diagnosis of hepatitis C virus genotype 2k/1b needs NS5B sequencing. *International journal of*

- infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases 2015; 41: 1–2
- [62] Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367–1384
- [63] American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1364–1366
- [64] Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S57–S64
- [65] 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
- [66] Stravitz RT, Heuman DM, Chand N et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. *The American journal of medicine* 2008; 121: 119–126
- [67] Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health technology assessment* 2007; 11: 1–206
- [68] Trevisani F, Santi V, Gramenzi A et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *The American journal of gastroenterology* 2007; 102: 2448–2457 quiz 2458
- [69] Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP et al. Biopsy diagnosis of chronic hepatitis. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2004; 42: 175–185
- [70] 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
- [71] 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
- [72] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513–1520
- [73] Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696–699
- [74] 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
- [75] Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S152–S160
- [76] 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. *The American journal of gastroenterology* 2002; 97: 2886–2895
- [77] Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology* 2008; 134: 1699–1714
- [78] Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AASLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208–1236
- [79] El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1752–1763
- [80] Greten TF, Papendorf F, Bleck JS et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *British journal of cancer* 2005; 92: 1862–1868
- [81] Schacherer D, Schoelmerich J, Zuber-Jerger I. The diagnostic approach to hepatocellular carcinoma. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2007; 45: 1067–1074
- [82] 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? *Der Internist* 2007; 48: 1165–1172
- [83] Frijstein G, Hortensius J, Zaaijer HL. Needlestick injuries and infectious patients in a major academic medical centre from 2003 to 2010. *The Netherlands journal of medicine* 2011; 69: 465–468
- [84] Tomkins SE, Elford J, Nichols T et al. Occupational transmission of hepatitis C in healthcare workers and factors associated with seroconversion: UK surveillance data. *Journal of viral hepatitis* 2012; 19: 199–204
- [85] Sulkowski MS, Ray SC, Thomas DL. Needlestick transmission of hepatitis C. *Jama* 2002; 287: 2406–2413
- [86] 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005; 41: 1423–1430
- [87] Thorburn D, Roy K, Cameron SO et al. Risk of hepatitis C virus transmission from patients to surgeons: model based on an unlinked anonymous study of hepatitis C virus prevalence in hospital patients in Glasgow. *Gut* 2003; 52: 1333–1338
- [88] Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2005; 42: 86–92
- [89] 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
- [90] Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH et al. The course of hepatitis C viraemia in transfusion recipients prior to availability of antiviral therapy. *Journal of viral hepatitis* 2008; 15: 120–128
- [91] 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. *Journal of gastroenterology* 2003; 38: 877–879
- [92] 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. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2007; 37: 179–185
- [93] Corey KE, Servoss JC, Casson DR et al. Pilot study of postexposure prophylaxis for hepatitis C virus in healthcare workers. *Infection control and hospital epidemiology* 2009; 30: 1000–1005
- [94] Ciesek S, Friesland M, Steinmann J et al. How stable is the hepatitis C virus (HCV)? Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides. *The Journal of infectious diseases* 2010; 201: 1859–1866
- [95] Doerrbecker J, Friesland M, Ciesek S et al. Inactivation and survival of hepatitis C virus on inanimate surfaces. *The Journal of infectious diseases* 2011; 204: 1830–1838
- [96] 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
- [97] Leao JC, Teo CG, Porter SR. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2006; 35: 295–300
- [98] 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. *Infection control and hospital epidemiology* 2005; 26: 789–792
- [99] Forns 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
- [100] 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
- [101] Kondili LA, Genovese D, Argentini C et al. Nosocomial transmission in simultaneous outbreaks of hepatitis C and B virus infections in a hemodialysis center. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2006; 25: 527–531

- [102] Savey A, Simon F, Izopet J et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infection control and hospital epidemiology* 2005; 26: 752–760
- [103] Bronowicki JP, Venard V, Botte C et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *The New England journal of medicine* 1997; 337: 237–240
- [104] Quer J, Esteban JI, Sanchez JM et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus during contrast-enhanced computed tomography scanning. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2008; 20: 73–78
- [105] Mehta A, Rodrigues C, Ghag S et al. Needlestick injuries in a tertiary care centre in Mumbai, India. *The Journal of hospital infection* 2005; 60: 368–373
- [106] 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. *The Journal of hospital infection* 2005; 60: 269–275
- [107] Biostoffverordnung. Bundesgesetzblatt Teil I 1999; 50; 1999, 2059; 2003, 2304; 2004, 3758; 2004, 3758; 2006; 2407) sowie TRBA 250 Neufassung von Mai 2006. In: www.nadelstichverletzung.de
- [108] Department of Health L. Hepatitis C Infected Health Care Workers. In: <http://www.doh.gov.uk>
- [109] Roß RS, Roggendorf M. 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. (Stand: Juli 2007). Übertragungsrisiko von HBV, HCV und HIV durch infiziertes medizinisches Personal. Pabst Science Publishers. 2007; 2. Auflage
- [110] 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. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2003; 27: 213–230
- [111] Duckworth GJ, Heptonstall J, Aitken C. Transmission of hepatitis C virus from a surgeon to a patient. *The Incident Control Team. Communicable disease and public health* 1999; 2: 188–192
- [112] Esteban JI, Gomez J, Martell M et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *The New England journal of medicine* 1996; 334: 555–560
- [113] Mawdsley J, Teo CG, Kyi M et al. Anesthetist to patient transmission of hepatitis C virus associated with non exposure-prone procedures. *Journal of medical virology* 2005; 75: 399–401
- [114] [Anonym]. Hepatitis C virus transmission from health care worker to patient. *Communicable disease report CDR weekly* 1995; 5: 121
- [115] [Anonym]. Two hepatitis C lookback exercises—national and in London. *Communicable disease report CDR weekly* 2000; 10: 125–128
- [116] [Anonym]. Hepatitis C lookback exercise. *Communicable disease report CDR weekly* 2000; 10: 203–206
- [117] [Anonym]. Hepatitis C lookback in two trusts in the south of England. *Commun Dis Rep CDR Weekly* 2001; 11: 21
- [118] [Anonym]. Surgeon-to-patient HCV infections raise questions. *Hospital employee health* 2002. doi:88–90
- [119] Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Risk of hepatitis C transmission from infected medical staff to patients: model-based calculations for surgical settings. *Archives of internal medicine* 2000; 160: 2313–2316
- [120] 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. *Archives of internal medicine* 2002; 162: 805–810
- [121] Ross RS, Viazov S, Khudyakov YE et al. Transmission of hepatitis C virus in an orthopedic hospital ward. *Journal of medical virology* 2009; 81: 249–257
- [122] Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Phylogenetic analysis indicates transmission of hepatitis C virus from an infected orthopedic surgeon to a patient. *Journal of medical virology* 2002; 66: 461–467
- [123] Stark K, Hanel M, Berg T et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus from an anesthesiologist to three patients—epidemiologic and molecular evidence. *Archives of virology* 2006; 151: 1025–1030
- [124] Williams IT, Perz JF, Bell BP. Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004; 38: 1592–1598
- [125] Williams IT, Perz JF, Bell BP. Hepatitis C virus transmission from healthcare workers to patients in the USA. *Journal of Clinical Virology* 2006; 36: S43–S44
- [126] Said F, El Beshlawy A, Hamdy M et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C infection in Egyptian multitransfused thalassemia patients. *Journal of tropical pediatrics* 2013; 59: 309–313
- [127] Paez Jimenez A, Sharaf Eldin N, Rimlinger F et al. HCV iatrogenic and intrafamilial transmission in Greater Cairo, Egypt. *Gut* 2010; 59: 1554–1560
- [128] Ndong-Atome GR, Njoum R, Padilla C et al. Absence of intrafamilial transmission of hepatitis C virus and low risk for sexual transmission in rural central Africa indicate a cohort effect. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2009; 45: 349–353
- [129] Keiserman DR, Both CT, Mattos AA et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus in patients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *The American journal of gastroenterology* 2003; 98: 878–883
- [130] Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *Journal of viral hepatitis* 2000; 7: 93–103
- [131] Plancoulaine S, Mohamed MK, Arafa N et al. Dissection of familial correlations in hepatitis C virus (HCV) seroprevalence suggests intrafamilial viral transmission and genetic predisposition to infection. *Gut* 2008; 57: 1268–1274
- [132] Lock G, Dirscherl M, Obermeier F et al. Hepatitis C – contamination of toothbrushes: myth or reality? *Journal of viral hepatitis* 2006; 13: 571–573
- [133] Atas M, Karatepe Hashas AS, Demircan S et al. The Investigation of HCV RNA in Tear Fluid and Aqueous Humor in Patients with Anti-HCV Antibody Positive Who Underwent Cataract Surgery. *Ocular immunology and inflammation* 2016; 24: 297–301
- [134] Xavier Santos RL, de Deus DM, de Almeida Lopes EP et al. Evaluation of viral load in saliva from patients with chronic hepatitis C infection. *Journal of infection and public health* 2015; 8: 474–480
- [135] Heidrich B, Steinmann E, Plumeier I et al. Frequent detection of HCV RNA and HCVcoreAg in stool of patients with chronic hepatitis C. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2016; 80: 1–7
- [136] Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology* 2013; 57: 881–889
- [137] Bourlet T, Levy R, Maertens A et al. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. *Journal of clinical microbiology* 2002; 40: 3252–3255
- [138] Farias A, Re V, Mengarelli S et al. Detection of hepatitis C virus (HCV) in body fluids from HCV monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients. *Hepato-gastroenterology* 2010; 57: 300–304
- [139] 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

- [140] 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
- [141] Boonyarad V, Chutaputti A, Choeichareon S et al. Interspousal transmission of hepatitis C in Thailand. *Journal of gastroenterology* 2003; 38: 1053–1059
- [142] Kao JH, Liu CJ, Chen PJ et al. Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2000; 15: 391–395
- [143] 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. *The American journal of gastroenterology* 2004; 99: 855–859
- [144] La Torre G, Miele L, Mannocci A et al. Correlates of HCV seropositivity among familial contacts of HCV positive patients. *BMC public health* 2006; 6: 237
- [145] McFaul K, Maghlaoui A, Nzuruba M et al. Acute hepatitis C infection in HIV-negative men who have sex with men. *Journal of viral hepatitis* 2015; 22: 535–538
- [146] Ghisla V, Scherrer AU, Nicca D et al. Incidence of hepatitis C in HIV positive and negative men who have sex with men 2000–2016: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2017; 45: 309–321
- [147] Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? *Current opinion in infectious diseases* 2013; 26: 66–72
- [148] Boesecke C, Rockstroh JK. Acute hepatitis C in patients with HIV. *Seminars in liver disease* 2012; 32: 130–137
- [149] Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R et al. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. *Sexually transmitted infections* 2012; 88: 558–564
- [150] Boesecke C, Grint D, Soriano V et al. Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35: 2384–2391
- [151] Hagan H, Jordan AE, Neurer J et al. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *Aids* 2015; 29: 2335–2345
- [152] Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J et al. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study. *Open forum infectious diseases* 2015; 2: ofv115
- [153] Kaplan-Lewis E, Fierer DS. Acute HCV in HIV-infected MSM: modes of acquisition, liver fibrosis, and treatment. *Current HIV/AIDS reports* 2015; 12: 317–325
- [154] Martin TC, Martin NK, Hickman M et al. Hepatitis C virus reinfection incidence and treatment outcome among HIV-positive MSM. *Aids* 2013; 27: 2551–2557
- [155] Lambers FA, Prins M, Thomas X et al. Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *Aids* 2011; 25: F21–F27
- [156] Wiessing L, Ferri M, Grady B et al. Hepatitis C virus infection epidemiology among people who inject drugs in Europe: a systematic review of data for scaling up treatment and prevention. *PloS one* 2014; 9: e103345
- [157] Nelson PK, Mathers BM, Cowie B et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet (London, England)* 2011; 378: 571–583
- [158] Macias J, Palacios RB, Claro E et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2008; 28: 781–786
- [159] Tortu S, McMahon JM, Pouget ER et al. Sharing of noninjection drug-use implements as a risk factor for hepatitis C. *Substance use & misuse* 2004; 39: 211–224
- [160] Fischer B, Powis J, Firestone CruzM et al. Hepatitis C virus transmission among oral crack users: viral detection on crack paraphernalia. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2008; 20: 29–32
- [161] Palmateer NE, Hutchinson SJ, Innes H et al. Review and meta-analysis of the association between self-reported sharing of needles/syringes and hepatitis C virus prevalence and incidence among people who inject drugs in Europe. *The International journal on drug policy* 2013; 24: 85–100
- [162] Esmaili A, Mirzazadeh A, Carter GM et al. Higher incidence of HCV in females compared to males who inject drugs: A systematic review and meta-analysis. *Journal of viral hepatitis* 2017; 24: 117–127
- [163] 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
- [164] Doerrbecker J, Behrendt P, Mateu-Gelabert P et al. Transmission of hepatitis C virus among people who inject drugs: viral stability and association with drug preparation equipment. *The Journal of infectious diseases* 2013; 207: 281–287
- [165] Fernandes RM, Cary M, Duarte G et al. Effectiveness of needle and syringe programmes in people who inject drugs – An overview of systematic reviews. *BMC public health* 2017; 17: 309
- [166] Jafari S, Copes R, Baharlou S et al. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2010; 14: e928–e940
- [167] 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
- [168] 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. *American journal of public health* 2008; 98: 853–861
- [169] Smith DJ, Combellick J, Jordan AE et al. Hepatitis C virus (HCV) disease progression in people who inject drugs (PWID): A systematic review and meta-analysis. *The International journal on drug policy* 2015; 26: 911–921
- [170] Smith DJ, Jordan AE, Frank M et al. Spontaneous viral clearance of hepatitis C virus (HCV) infection among people who inject drugs (PWID) and HIV-positive men who have sex with men (HIV+ MSM): a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases* 2016; 16: 471
- [171] Midgard H, Bjoro B, Maeland A et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. *J Hepatol* 2016; 64: 1020–1026
- [172] Weir A, McLeod A, Innes H et al. Hepatitis C reinfection following treatment induced viral clearance among people who have injected drugs. *Drug and alcohol dependence* 2016; 165: 53–60
- [173] Farci P, Munoz SJ, Shimoda A et al. Experimental transmission of hepatitis C virus-associated fulminant hepatitis to a chimpanzee. *The Journal of infectious diseases* 1999; 179: 1007–1011
- [174] Farci P, Shimoda A, Coiana A et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000; 288: 339–344
- [175] 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. *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 2009; 47: 531–540
- [176] Jäeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *The New England journal of medicine* 2001; 345: 1452–1457

- [177] Deterding K, Gruner N, Buggisch P et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet Infectious diseases* 2013; 13: 497 – 506
- [178] Deterding K, Spinner CD, Schott E et al. Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Infectious diseases* 2017; 17: 215 – 222
- [179] Hullege SJ, van den Berk GE, Leyten EM et al. Acute hepatitis C in the Netherlands: characteristics of the epidemic in 2014. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2016; 22: 209 e201 – 203
- [180] Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP et al. Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014; 58: 873 – 879
- [181] Boesecke C, Singh GK, Scholten SH et al. Telaprevir-containing triple therapy in acute HCV coinfection: The CHAT Study. *Antiviral therapy* 2017. doi:10.3851/IMP3143
- [182] Rockstroh JK, Bhagani S, Hyland RH et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: an open-label, single-arm trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2017; 2: 347 – 353
- [183] Martinello M, Gane E, Hellard M et al. Sofosbuvir and ribavirin for 6 weeks is not effective among people with recent hepatitis C virus infection: The DARE-C II study. *Hepatology* 2016; 64: 1911 – 1921
- [184] Naggie S, Marks KM, Hughes M et al. Sofosbuvir Plus Ribavirin Without Interferon for Treatment of Acute Hepatitis C Virus Infection in HIV-1-Infected Individuals: SWIFT-C. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017; 64: 1035 – 1042
- [185] El Sayed A, Barbati ZR, Turner SS et al. Sofosbuvir in the treatment of early HCV infection in HIV-infected men. *HIV clinical trials* 2017; 18: 60 – 66
- [186] 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 (London, England)* 2006; 368: 938 – 945
- [187] Neal KR, Trent Hepatitis CSG, Ramsay S et al. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut* 2007; 56: 1098 – 1104
- [188] Marcellin P, Pequinot 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
- [189] Davis GL, Albright JE, Cook SF et al. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2003; 9: 331 – 338
- [190] 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
- [191] Sypsa V, Touloumi G, Papatheodoridis GV et al. Future trends of HCV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma under the currently available treatments. *Journal of viral hepatitis* 2005; 12: 543 – 550
- [192] Sweeting MJ, De Angelis D, Brant LJ et al. The burden of hepatitis C in England. *Journal of viral hepatitis* 2007; 14: 570 – 576
- [193] El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ et al. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Annals of internal medicine* 2003; 139: 817 – 823
- [194] 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 – 714
- [195] Ly KN, Xing J, Kleven RM et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Annals of internal medicine* 2012; 156: 271 – 278
- [196] Cowie BC, Allard N, MacLachlan JH. European Responses in Focus: Comparing Viral Hepatitis and HIV Related Deaths in Europe 1990–2010 in the Global Burden of Disease Study 2010. *Journal of hepatology* 2014; 60: S35 – S36
- [197] Sixty-Third World Health Assembly WHO. Viral Hepatitis. WHA. 2010. 63.18
- [198] [Anonym]. World Health Organization. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis. 2013
- [199] Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 215 – 285
- [200] Ponnard 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 (London, England)* 1997; 349: 825 – 832
- [201] Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26: 345 – 385
- [202] 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
- [203] Huang YT, Jen CL, Yang HI et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29: 3643 – 3650
- [204] Bochud PY, Cai T, Overbeck K et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 51: 655 – 666
- [205] Freeman AJ, Dore GJ, Law MG et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34: 809 – 816
- [206] 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
- [207] Ghany MG, Kleiner DE, Alter H et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 97 – 104
- [208] 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
- [209] Hui CK, Belaye T, Montegrande 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
- [210] 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
- [211] 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
- [212] Lee MH, Yang HI, Lu SN et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 4587 – 4593
- [213] Rueger S, Bochud PY, Dufour JF et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2015; 64: 1605 – 1615
- [214] Patin E, Kutalik Z, Guernon J et al. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology* 2012; 143: 1244 – 1252 e1241–1212
- [215] Alberti A, Benvenuto L. Management of hepatitis C. *Journal of hepatology* 2003; 38: S104 – S118

- [216] 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
- [217] 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
- [218] Zeuzem S, Diago M, Gane E et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127: 1724–1732
- [219] 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
- [220] 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
- [221] Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis* 2003; 10: 81–86
- [222] Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A et al. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH* 2007; 3: 22
- [223] Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Digestive diseases and sciences* 2008; 53: 307–321
- [224] Acharya JN, Pacheco VH. Neurologic complications of hepatitis C. *The neurologist* 2008; 14: 151–156
- [225] 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
- [226] 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
- [227] Younossi ZM, Stepanova M, Pol S et al. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36: 42–48
- [228] Younossi ZM, Stepanova M, Nader F et al. Patient-Reported Outcomes of Elderly Adults with Chronic Hepatitis C Treated with Interferon- and Ribavirin-Free Regimens. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016; 64: 386–393
- [229] Younossi ZM, Stepanova M, Feld J et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: Results from ASTRAL-1 placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65: 33–39
- [230] Younossi ZM, Birerdinc A, Henry L. Hepatitis C infection: A multi-faceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *J Hepatol* 2016; 65: S109–S119
- [231] Cacoub P, Poynard T, Ghillani P et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis and rheumatism* 1999; 42: 2204–2212
- [232] Ferri C, Antonelli A, Mascia MT et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2007; 39 (Suppl. 1): S13–S21
- [233] Zignego AL, Ferri C, Pileri SA et al. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2007; 39: 2–17
- [234] Younossi Z, Park H, Henry L et al. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology* 2016; 150: 1599–1608
- [235] Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine* 2002; 347: 89–94
- [236] 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
- [237] 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
- [238] 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 epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2004; 13: 425–430
- [239] Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview. *World journal of gastroenterology* 2007; 13: 2467–2478
- [240] 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
- [241] Hartridge-Lambert SK, Stein EM, Markowitz AJ et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma: the clinical perspective. *Hepatology* 2012; 55: 634–641
- [242] Allison RD, Tong X, Moorman AC et al. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006–2010. *J Hepatol* 2015; 63: 822–828
- [243] White DL, Ratzliff V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008; 49: 831–844
- [244] Naing C, Mak JW, Ahmed SI et al. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2012; 18: 1642–1651
- [245] Petta S, Camma C, Scazzone C et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 51: 1158–1167
- [246] Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1–1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol* 2011; 54: 887–893
- [247] Lin JC, Hsieh TY, Wu CC et al. Association between chronic hepatitis C virus infection and bone mineral density. *Calcified tissue international* 2012; 91: 423–429
- [248] Mansueto P, Carroccio A, Seidita A et al. Osteodystrophy in chronic liver diseases. *Internal and emergency medicine* 2013; 8: 377–388
- [249] Yadav A, Carey EJ. Osteoporosis in chronic liver disease. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 2013; 28: 52–64
- [250] Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M et al. Hepatic osteodystrophy. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* 2014; 11: 185–191
- [251] Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World journal of gastroenterology* 2014; 20: 9427–9438
- [252] Castronuovo D, Cacopardo B, Pinzone MR et al. Bone disease in the setting of HIV infection: update and review of the literature. *European review for medical and pharmacological sciences* 2013; 17: 2413–2419
- [253] Del Carpio-Cano FE, Dela Cadena RA, Sawaya BE. HIV and Bone Disease: A Perspective of the Role of microRNAs in Bone Biology upon HIV Infection. *Journal of osteoporosis* 2013; 2013: 571418

- [254] Rothman MS, Bessesen MT. HIV infection and osteoporosis: pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Current osteoporosis reports* 2012; 10: 270–277
- [255] Saccomanno MF, Ammassari A. Bone disease in HIV infection. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* 2011; 8: 33–36
- [256] Yin MT, Zhang CA, McMahon DJ et al. Higher rates of bone loss in postmenopausal HIV-infected women: a longitudinal study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97: 554–562
- [257] Compston J. HIV infection and osteoporosis. *BoneKey reports* 2015; 4: 636
- [258] Teichmann J, Stephan E, Lange U et al. Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy. *The Journal of infection* 2003; 46: 221–227
- [259] Lo Re V 3rd, Volk J et al. Risk of hip fracture associated with hepatitis C virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 2012; 56: 1688–1698
- [260] Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H et al. Hepatitis C co-infection and severity of liver disease as risk factors for osteoporotic fractures among HIV-infected patients. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2013; 28: 2577–2583
- [261] Lo Re V 3rd, Lynn K et al. Structural Bone Deficits in HIV/HCV-Coinfected, HCV-Monoinfected, and HIV-Monoinfected Women. *The Journal of infectious diseases* 2015; 212: 924–933
- [262] Mazzotta E, Ursini T, Agostinone A et al. Prevalence and predictors of low bone mineral density and fragility fractures among HIV-infected patients at one Italian center after universal DXA screening: sensitivity and specificity of current guidelines on bone mineral density management. *AIDS patient care and STDs* 2015; 29: 169–180
- [263] Dong HV, Cortes YI, Shiao S et al. Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Aids* 2014; 28: 2119–2131
- [264] Lai JC, Shoback DM, Zipperstein J et al. Bone Mineral Density, Bone Turnover, and Systemic Inflammation in Non-cirrhotics with Chronic Hepatitis C. *Digestive diseases and sciences* 2015; 60: 1813–1819
- [265] Marek B, Kajdaniuk D, Niedziolka D et al. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, calciotropic hormones and bone mineral density in young patients with chronic viral hepatitis. *Endokrynologia Polska* 2015; 66: 22–29
- [266] Gaudio A, Pennisi P, Muratore F et al. Reduction of volumetric bone mineral density in postmenopausal women with hepatitis C virus-correlated chronic liver disease: a peripheral quantitative computed tomography (pQCT) study. *European journal of internal medicine* 2012; 23: 656–660
- [267] Chen CH, Lin CL, Kao CH. Relation Between Hepatitis C Virus Exposure and Risk of Osteoporosis: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine* 2015; 94: e2086
- [268] Hansen AB, Omland LH, Krarup H et al. Fracture risk in hepatitis C virus infected persons: results from the DANVIR cohort study. *J Hepatol* 2014; 61: 15–21
- [269] Hsu YH, Muo CH, Liu CY et al. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing peripheral arterial disease: a 9-year population-based cohort study. *J Hepatol* 2015; 62: 519–525
- [270] Lee MH, Yang HI, Lu SN et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *The Journal of infectious diseases* 2012; 206: 469–477
- [271] Lee MH, Yang HI, Wang CH et al. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke* 2010; 41: 2894–2900
- [272] Petta S, Maida M, Macaluso FS et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology* 2016; 150: 145–155 e144; quiz e115–146
- [273] Jezequel C, Bardou-Jacquet E, Desille Y et al. Survival of Patients Infected by Chronic Hepatitis C and F0/F1 Fibrosis at Baseline after a 15 Years Follow-Up. *Journal of hepatology* 2015; 62: S589–S589
- [274] Manns M, Samuel D, Gane EJ et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Infectious diseases* 2016; 16: 685–697
- [275] Poordad F, Schiff ER, Vierling JM et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016; 63: 1493–1505
- [276] Afdhal N, Everson GT, Calleja JL et al. Effect of viral suppression on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C with cirrhosis and portal hypertension. *Journal of viral hepatitis* 2017. doi:10.1111/jvh.12706
- [277] Charlton M, Everson GT, Flamm SL et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 649–659
- [278] Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2618–2628
- [279] Foster GR, Irving WL, Cheung MC et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 64: 1224–1231
- [280] Charlton M, Everson GT, Flamm SL et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 649–659
- [281] Manns M, Samuel D, Gane EJ et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Infectious diseases* 2016. doi:10.1016/s1473-3099(16)00052-9
- [282] Poordad F, Schiff ER, Vierling JM et al. Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for HCV Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplant Recurrence. *Hepatology* 2016. doi:10.1002/hep.28446
- [283] Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016; 65: 524–531
- [284] Coilly A, Pageaux GP, Houssel-Debry P et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAA? *Hepatology* 2015; 62: 257a–257a
- [285] Zimmermann T, Beckebaum S, Berg C et al. Expert recommendations: Hepatitis C and transplantation. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2016; 54: 665–684
- [286] Pawlotsky JM, Aghemo A, Back D et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of hepatology* 2015; 63: 199–236
- [287] Reig M, Marino Z, Perello C et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65: 719–726
- [288] Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016; 65: 727–733
- [289] stanislav.pol@aphp.fr AcsgohcEa. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016; 65: 734–740
- [290] Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 65: 741–747
- [291] 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*

- cial journal of the American Society of Clinical Oncology 2005; 23: 468–473
- [292] 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. *The American journal of gastroenterology* 1999; 94: 3576–3582
- [293] 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. *The American journal of gastroenterology* 1999; 94: 159–163
- [294] Martin P, Carter D, Fabrizi F et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates [see comment]. *Transplantation* 2000; 69: 1479–1484
- [295] Cotler SJ, Diaz G, Gundlapalli S et al. Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. *Journal of clinical gastroenterology* 2002; 35: 191–195
- [296] 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. *The American journal of gastroenterology* 2005; 100: 2010–2018
- [297] Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al. Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; 20: 1271–1277
- [298] 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 paediatrica* 2006; 95: 678–685
- [299] 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 international* 1998; 53: 1374–1381
- [300] Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D et al. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. *Reviews in medical virology* 2008; 18: 97–115
- [301] Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C et al. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *J Hepatol* 2016; 65: S82–S94
- [302] Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005; 5: 1452–1461
- [303] el-Serag HB, Kunik M, Richardson P et al. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 476–482
- [304] Schaefer M, Capuron L, Friebe A et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012; 57: 1379–1390
- [305] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335–1374
- [306] Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious diseases* 2005; 5: 558–567
- [307] Schaefer M, Sarkar R, Diez-Quevedo C. Management of mental health problems prior to and during treatment of hepatitis C virus infection in patients with drug addiction. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013; 57 (Suppl. 2): S111–S117
- [308] Wittchen HU, Rehm JT, Götz J et al. Schlussfolgerungen und Empfehlungen für eine bedarfs- und zielgruppengerechtere Gestaltung der langfristigen Substitution Opioidabhängiger (PREMOS-Studie). *Suchtmed* 2011; 13: 287–239
- [309] Robaey G, Grebely J, Mauss S et al. Recommendations for the Management of Hepatitis C Virus Infection Among People Who Inject Drugs. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57: S129–S137
- [310] Grebely J, Robaey G, Bruggmann P et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *International Journal of Drug Policy* 2015; 26: 1028–1038
- [311] Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol* 2015; 63: 364–369
- [312] Mangia A, Kugelmas M, Everson GT et al. Virologic Response Rates to Sofosbuvir-Containing Regimens Are Similar in Patients With and Without Traditional Negative Predictive Factors: A Retrospective Analysis of Phase 3 Data. *Hepatology* 2013; 58: 752a–753a
- [313] Puoti M, Cooper C, Sulkowski MS et al. ABT-450/r/Ombitasvir plus Dasabuvir With or Without Ribavirin in HCV-Genotype 1-infected Patients Receiving Stable Opioid Substitution Treatment: Pooled Analysis of Efficacy and Safety in Phase 2 and Phase 3 Trials. *Hepatology* 2014; 60: 1135a–1136a
- [314] Martin NK, Foster GR, Vilar J et al. HCV treatment rates and sustained viral response among people who inject drugs in seven UK sites: real world results and modelling of treatment impact. *Journal of viral hepatitis* 2015; 22: 399–408
- [315] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1889–1898
- [316] Bourliere M, Sulkowski MS, Omata M et al. An Integrated Safety and Efficacy Analysis of > 500 Patients with Compensated Cirrhosis Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir with or without Ribavirin. *Hepatology* 2014; 60: 239a–239a
- [317] Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1879–1888
- [318] Buggisch P, Boker KHW, Gunther R et al. Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment for 8 Weeks in Treatment-Naive Hcv Genotype 1 Infected Patients under Real Life Conditions: Data from the German Hepatitis C-Registry (Dhc-R). *Journal of hepatology* 2016; 64: S810–S810
- [319] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1483–1493
- [320] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV-Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2599–2607
- [321] Everson GT, Towner WJ, Davis MN et al. Sofosbuvir With Velpatasvir in Treatment-Naive Noncirrhotic Patients With Genotype 1 to 6 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2015; 163: 818–826
- [322] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1983–1992
- [323] Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1594–1603
- [324] Poordad F, Hezode C, Trinh R et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1973–1982
- [325] Everson GT, Dusheiko G, Coakley E et al. Integrated Efficacy Analysis of Four Phase 3 Studies in HCV-Genotype 1a-Infected Patients Treated with ABT450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With or Without Ribavirin. *Hepatology* 2014; 60: 239a–240a
- [326] Feld JJ, Moreno C, Trinh R et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol* 2016; 64: 301–307
- [327] Welzel TM, Zeuzem S, Dumas EO et al. GARNET: High SVR Rates Following Eight-Week Treatment with Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir for Patients with HCV-Genotype 1b Infection. *American Journal of Gastroenterology* 2016; 111: S388–S388

- [328] Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1604–1614
- [329] Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359–365 e351
- [330] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine* 2015; 163: 1–13
- [331] Kwo P, Gane E, Peng CY et al. EFFICACY AND SAFETY OF GRAZOPRE-VIR/ELBASVIR plus /- RBV FOR 12 WEEKS IN PATIENTS WITH HCV G1 OR G4 INFECTION WHO PREVIOUSLY FAILED PEGINTERFERON/RBV: C-EDGE TREATMENT-EXPERIENCED TRIAL. *Journal of hepatology* 2015; 62: S674–S675
- [332] Peiffer KH, Sommer L, Susser S et al. Interferon lambda 4 genotypes and resistance-associated variants in patients infected with hepatitis C virus genotypes 1 and 3. *Hepatology* 2016; 63: 63–73
- [333] Buti M, Gordon SC, Zuckerman E et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016; 62: 32–36
- [334] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 211–221
- [335] Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 714–725
- [336] Lawitz E, Matusow G, DeJesus E et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology* 2016; 64: 360–369
- [337] Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet (London, England)* 2014; 384: 1756–1765
- [338] Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014; 60: 220a–220a
- [339] Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. *Hepatology* 2014; 60: 219a–220a
- [340] Kwo P, Gitlin N, Nahass R et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology* 2016; 64: 370–380
- [341] Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *The New England journal of medicine* 2013; 368: 34–44
- [342] Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *Jama* 2013; 310: 804–811
- [343] Lalezari JP, Nelson DR, Hyland RH et al. Once Daily Sofosbuvir Plus Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Hcv Infection: The Quantum Study. *Journal of hepatology* 2013; 58: S346–S346
- [344] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV-Genotype 2 and 3 Infection. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2608–2617
- [345] Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England journal of medicine* 2013; 368: 1878–1887
- [346] Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *The New England journal of medicine* 2013; 368: 1867–1877
- [347] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1993–2001
- [348] Susser S, Dietz J, Barak M et al. Prevalence and Clinical Importance of Hepatitis C Virus Genotype 2 K/1b Chimeras. *Journal of hepatology* 2016; 64: S136–S136
- [349] Hezode C, Reau N, Svarovskaia E et al. Resistance Analysis in 1284 Patients with Genotype 1 to 6 Hcv Infection Treated with Sofosbuvir/Velpatasvir in the Phase 3 Astral-1, Astral-2, Astral-3 and Astral-4 Studies. *Journal of hepatology* 2016; 64: S399–S400
- [350] Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2618–2628
- [351] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015; 61: 1127–1135
- [352] Leroy V, Angus P, Bronowicki JP et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016; 63: 1430–1441
- [353] Link JO, Taylor JG, Xu L et al. Discovery of ledipasvir (GS-5885): a potent, once-daily oral NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *Journal of medicinal chemistry* 2014; 57: 2033–2046
- [354] Cheng G, Peng B, Corsa A et al. Antiviral Activity and Resistance Profile of the Novel Hcv Ns5a Inhibitor Gs-5885. *Journal of hepatology* 2012; 56: S464–S464
- [355] Gane EJ, Hyland RH, An D et al. High Efficacy of LDV/SOF Regimens for 12 Weeks for Patients with HCV-Genotype 3 or 6 Infection. *Hepatology* 2014; 60: 1274a–1275a
- [356] Susser S, Dietz J, Vermehren J et al. European RAVS Database: Frequency and Characteristics of RAVS in Treatment-Naïve and DAA-Experienced Patients. *Journal of hepatology* 2016; 64: S139–S139
- [357] Kohli A, Kapoor R, Sims Z et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *The Lancet Infectious diseases* 2015; 15: 1049–1054
- [358] Aberger A, Metivier S, Samuel D et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology* 2016; 64: 1049–1056
- [359] Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *The lancet HIV* 2015; 2: e319–e327
- [360] Hezode C, Asselah T, Reddy KR et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet (London, England)* 2015; 385: 2502–2509
- [361] Asselah T, Hezode C, Qaqish RB et al. High Svr Rates in Patients with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Infection and Compensated Cirrhosis with Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Co-Administered with Ribavirin (Agate-I). *Journal of hepatology* 2016; 64: S827–S827
- [362] Waked I, Shiha G, Qaqish RB et al. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with Ribavirin Achieves High Sustained Virologic Response (Svr) Rates

- in Egyptian Adults with Chronic Hcv Genotype 4 Infection (Agate-Ii). *Journal of hepatology* 2016; 64: S772–S772
- [363] Moreno C, Hezode C, Marcellin P et al. Once-Daily Simeprevir (Tmc435) with Peginterferon/Ribavirin in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced Chronic Hcv Genotype 4-Infected Patients: Final Results of a Phase Iii Trial. *Journal of hepatology* 2014; 60: S535–S535
- [364] Lenz O, Vijgen L, Berke JM et al. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2–6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). *J Hepatol* 2013; 58: 445–451
- [365] El Raziky M, Gamil M, Hammad R et al. Treatment of Hepatitis C Genotype 4 patients with Simeprevir and Sofosbuvir: Preliminary Results from a Phase Ila, Partially Randomised, Open-label Trial conducted in Egypt (OSIRIS). *Hepatology* 2015; 62: 784a–784a
- [366] Abergel A, Asselah T, Metivier S et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Infectious diseases* 2016; 16: 459–464
- [367] Gane EJ, Hyland RH, An D et al. Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology* 2015; 149: 1454–1461 e1451
- [368] Poordad F, Nelson DA, Feld JJ. Pooled safety assessment of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasbuvir +/- ribavirin in HCV infected patients with Child-Pugh A compensated cirrhosis. Optimize Workshop 2016; 12th April 2016. Barcelona:
- [369] Padegimas A, Forde KA, Goldberg LR et al. Myo-pericarditis secondary to ledipasvir-sofosbuvir therapy. *J Hepatol* 2016; 64: 1196–1198
- [370] Marchan-Lopez A, Dominguez-Dominguez L, Kessler-Saiz P et al. Liver failure in human immunodeficiency virus – Hepatitis C virus coinfection treated with sofosbuvir, ledipasvir and antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2016; 64: 752–753
- [371] Welker MW, Luhne S, Lange CM et al. Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment. *J Hepatol* 2016; 64: 790–799
- [372] Hoofnagle JH. Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016; 64: 763–765
- [373] Charlton M, Gane E, Manns MP et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015; 148: 108–117
- [374] Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *The Lancet Infectious diseases* 2015; 15: 397–404
- [375] Hezode C, Chevaliez S, Scoazec G et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed a daclatasvir-containing regimen. *Hepatology* 2016; 63: 1809–1816
- [376] Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol* 2016; 64: 486–504
- [377] Lenz O, Verbinen T, Fevery B et al. Virology analyses of HCV isolates from genotype 1-infected patients treated with simeprevir plus peginterferon/ribavirin in Phase Iib/Ill studies. *J Hepatol* 2015; 62: 1008–1014
- [378] Krishnan P, Beyer J, Mistry N et al. In vitro and in vivo antiviral activity and resistance profile of ombitasvir, an inhibitor of hepatitis C virus NS5A. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2015; 59: 979–987
- [379] Krishnan P, Tripathi R, Schnell G et al. Pooled analysis of resistance in patients treated with ombitasvir/ABT-450/r and dasabuvir with or without ribavirin in Phase 2 and Phase 3 clinical trials. *Hepatology* 2014; 60: 1134a–1135a
- [380] Svarovskaia ES, Gane E, Dvory-Sobol H et al. L159F and V321A Sofosbuvir-Associated Hepatitis C Virus NS5B Substitutions. *The Journal of infectious diseases* 2016; 213: 1240–1247
- [381] Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N et al. Infrequent development of resistance in genotype 1–6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014; 59: 1666–1674
- [382] Hedskog C, Dvory-Sobol H, Gontcharova V et al. Evolution of the HCV viral population from a patient with S282T detected at relapse after sofosbuvir monotherapy. *Journal of viral hepatitis* 2015; 22: 871–881
- [383] Krishnan P, Tripathi R, Schnell G et al. Long-Term Follow-up of Treatment-Emergent Resistance-Associated Variants in NS3, NS5a and NS5b with Paritaprevir/R-, Ombitasvir- and Dasabuvir-Based Regimens. *Journal of hepatology* 2015; 62: S220–S220
- [384] Lawitz E, Flamm S, Yang JC et al. Retreatment of Patients Who Failed 8 or 12 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir-Based Regimens with Ledipasvir/Sofosbuvir for 24 Weeks. *Journal of hepatology* 2015; 62: S192–S192
- [385] Wyles D, Pockros P, Morelli G et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology* 2015; 61: 1793–1797
- [386] Vermehren J, Susser S, Dietz J et al. Retreatment of Patients Who Failed Daa-Combination Therapies: Real-World Experience from a Large Hepatitis C Resistance Database. *Journal of hepatology* 2016; 64: S188–S188
- [387] Wilson EM, Kattakuzhy S, Sidharthan S et al. Successful Retreatment of Chronic HCV-Genotype-1 Infection With Ledipasvir and Sofosbuvir After Initial Short Course Therapy With Direct-Acting Antiviral Regimens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016; 62: 280–288
- [388] Gane E, Nahass R, Luketic V et al. Efficacy of 12 or 18 Weeks of Grazoprevir Plus Elbasvir with Ribavirin in Treatment-Naïve, Noncirrhotic Hcv Genotype 3-Infected Patients. *Journal of hepatology* 2015; 62: S621–S621
- [389] Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology* 2016; 151: 70–86
- [390] Poordad F, Bennett M, Sepe TE et al. Ombitasvir/Paritaprevir/R, Dasabuvir, and Sofosbuvir Treatment of Patients with Hcv Genotype 1-Infection Who Failed a Prior Course of Daa Therapy: The Quartz-I Study. *Journal of hepatology* 2016; 64: S767–S768
- [391] Lawitz E, Kowdley K, Curry M et al. High Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir Plus Gs-9857 for 12 Weeks in Treatment-Experienced Genotype 1–6 Hcv-Infected Patients, Including Those Previously Treated with Direct-Acting Antivirals. *Journal of hepatology* 2016; 64: S139–S140
- [392] Lawitz EJ, Poordad F, Gutierrez J et al. C-Swift Retreatment Final Results: Highly Successful Retreatment of Gt1-Infected Patients with 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir Plus Sofosbuvir and Ribavirin after Failure of Short-Duration All-Oral Therapy. *Journal of hepatology* 2016; 64: S763–S763
- [393] Poordad F, Gordon SC, Asatryan A et al. High Efficacy of Abt-493 and Abt-530 in Hcv Genotype 1 Infected Patients Who Have Failed Direct-Acting Antiviral-Containing Regimens: The Magellan-I Study. *Journal of hepatology* 2016; 64: S160–S161
- [394] Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2014; 384: 403–413
- [395] Manns M, Marcellin P, Poordad F et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2014; 384: 414–426
- [396] Manns M, Pol S, Jacobson IM et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet (London, England)* 2014; 384: 1597–1605

- [397] Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES et al. Prevalence of Resistance-Associated Substitutions in HCV NS5A, NS5B, or NS3 and Outcomes of Treatment With Ledipasvir and Sofosbuvir. *Gastroenterology* 2016; 151: 501–512 e501
- [398] Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES et al. The Prevalence and the Effect of Hcv N5a Resistance Associated Variants in Subjects with Compensated Cirrhosis Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir Plus +/- Rbv. *Journal of hepatology* 2015; 62: S620–S620
- [399] Sarrazin C, Sulkowski MS, Krishnan P et al. Effect of Baseline Resistance-Associated Variants on Svr with the 3d Regimen with and without Rbv in Gt1a and Gt1b-Infected Patients. *Journal of hepatology* 2016; 64: S214–S214
- [400] Dietz J, Susser S, Berkowski C et al. Consideration of Viral Resistance for Optimization of Direct Antiviral Therapy of Hepatitis C Virus Genotype 1-Infected Patients. *PloS one* 2015; 10: e0134395
- [401] Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES et al. Baseline and Post-baseline Resistance Analyses of Phase 2/3 Studies of Ledipasvir/Sofosbuvir +/- RBV. *Hepatology* 2014; 60: 1128a–1128a
- [402] Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ et al. Evolution of Treatment-Emergent Resistant Variants in Telaprevir Phase 3 Clinical Trials. *Journal of hepatology* 2011; 54: S4–S4
- [403] Reddy KR, Pol S, Thuluvath PJ et al. Long-term follow-up of patients treated with daclatasvir-based regimens in phase 2 and 3 studies. *Hepatology* 2014; 60: 1154a–1155a
- [404] Howe AY, Long JM, Thompson S et al. Analysis of the Durability of Response and Persistence of Resistance Associated Variants during Long Term Follow Up after Boceprevir plus Pegylated Interferon/Ribavirin Therapy-3 Year Analysis. *Hepatology* 2013; 58: 1095a–1095a
- [405] Desnoyer A, Pospai D, Le MP et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016; 65: 40–47
- [406] Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol* 2015; 63: 763–765
- [407] Saxena V, Koraishy FM, Sise ME et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36: 807–816
- [408] Perumpail RB, Wong RJ, Pham EA et al. A New Standard of Care? Standard Dose Sofosbuvir in an HCV-Infected Liver Transplant Recipient Undergoing Hemodialysis. *Digestive diseases and sciences* 2016; 61: 39–41
- [409] Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36: 798–801
- [410] Singh T, Guirguis J, Anthony S et al. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36: 802–806
- [411] Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2015; 64: 948–956
- [412] Renet S, Chaumais MC, Antonini T et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology* 2015; 149: 1378–1380 e1371
- [413] Fontaine H, Lazarus A, Pol S et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 1886–1888
- [414] Back DJ, Burger DM. Interaction between amiodarone and sofosbuvir-based treatment for hepatitis C virus infection: potential mechanisms and lessons to be learned. *Gastroenterology* 2015; 149: 1315–1317
- [415] Gane EJ, Robson RA, Bonacini M et al. Safety, Anti-Viral Efficacy and Pharmacokinetics (PK) of Sofosbuvir (SOF) in Patients with Severe Renal Impairment. *Hepatology* 2014; 60: 667a–667a
- [416] Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2015; 386: 1537–1545
- [417] Dore GJ, Conway B, Luo Y et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. *J Hepatol* 2016; 64: 19–28
- [418] Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1590–1598
- [419] Terrault N, Zeuzem S, Di Bisceglie AM et al. Treatment Outcomes With 8, 12 and 24 Week Regimens of Ledipasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Infection: Analysis of a Multicenter Prospective, Observational Study. *Hepatology* 2015; 62: 256a–256a
- [420] DeVreese L, Giguere P, Corsi D et al. Influence of Proton Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists on Direct Acting Antiviral Hcv Sustained Virologic Response. *Journal of hepatology* 2016; 64: S790–S790
- [421] Afdhal N, Bacon B, Curry M et al. No Effect of Proton Pump Inhibitor (Ppi) Use on Svr with Ledipasvir/Sofosbuvir (Ldv/Sof): Realworld Data from 2034 Genotype 1 Patients in the Trio Network. *Journal of hepatology* 2016; 64: S222–S222
- [422] Harrington PR, Zeng W, Naeger LK. Clinical relevance of detectable but not quantifiable hepatitis C virus RNA during boceprevir or telaprevir treatment. *Hepatology* 2012; 55: 1048–1057
- [423] Sarrazin C, Svarovskaia ES, Martin R. HCV reinfection cases in phase 3 studies of sofosbuvir. *Journal of hepatology* 2015; 62: S222
- [424] 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
- [425] 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
- [426] Freeman RB. MELD: the holy grail of organ allocation? *J Hepatol* 2005; 42: 16–20
- [427] Mazzaferro V, Chun YS, Poon RT et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology* 2008; 15: 1001–1007
- [428] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine* 1996; 334: 693–699
- [429] Cholongitas E, Marelli L, Shusang V et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2006; 12: 1049–1061
- [430] Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 54: 1297–1306
- [431] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217–231
- [432] Yao FY, Xiao L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007; 7: 2587–2596

- [433] 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
- [434] 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2006; 12: 1761–1769
- [435] Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Annals of surgery* 2004; 240: 451–459 discussion 459–461
- [436] Saab S, Niho H, Comulada S et al. Mortality predictors in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2005; 25: 940–945
- [437] 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
- [438] Berenguer M, Prieto M, Palau A et al. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2003; 9: 228–235
- [439] 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
- [440] 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2004; 10: 1497–1503
- [441] Roayaie S, Schiano TD, Thung SN et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1428–1436
- [442] Rosen HR, Prieto M, Casanovas-Taltavull T et al. Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology* 2003; 38: 460–469
- [443] Yoo HY, Maheshwari A, Thuluvath PJ. Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2003; 9: 897–904
- [444] Rosen HR, Martin P. Hepatitis C infection in patients undergoing liver retransplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1612–1616
- [445] Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD et al. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2005; 11: 434–440
- [446] Ghabril M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2008; 8: 404–411
- [447] Bahra M, Neumann UP, Jacob D et al. Outcome after liver retransplantation in patients with recurrent chronic hepatitis C. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2007; 20: 771–778
- [448] McCashland T, Watt K, Lyden E et al. Retransplantation for hepatitis C: results of a U. S. multicenter retransplant study. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2007; 13: 1246–1253
- [449] 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2007; 13: 1717–1727
- [450] Jain A, Orloff M, Abt P et al. Survival outcome after hepatic retransplantation for hepatitis C virus-positive and -negative recipients. *Transplantation proceedings* 2005; 37: 3159–3161
- [451] Charlton M. Natural history of hepatitis C and outcomes following liver transplantation. *Clinics in liver disease* 2003; 7: 585–602
- [452] Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2002; 8: S38–S43
- [453] McCashland TM. Retransplantation for recurrent hepatitis C: positive aspects. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2003; 9: S67–S72
- [454] Rosen HR. Retransplantation for hepatitis C: implications of different policies. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2000; 6: S41–S46
- [455] Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2003; 9: 1019–1024
- [456] Carmiel-Haggai M, Fiel MI, Gaddipati HC et al. Recurrent hepatitis C after retransplantation: factors affecting graft and patient outcome. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2005; 11: 1567–1573
- [457] Rosen HR. Liver retransplantation for hepatitis C: seeing is believing. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2007; 13: 1217–1218
- [458] 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2003; 9: 905–915
- [459] 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
- [460] Ferenci P, Kozbial K, Mandorfer M et al. HCV targeting of patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2015; 63: 1015–1022
- [461] Ruiz I, Feray C, Pawlotsky JM et al. Patient with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis delisted for liver transplantation after successful sofosbuvir-based treatment. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2015; 21: 408–409
- [462] NCT02350569. Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination Administered in Patients Infected With Chronic Genotype 1 or 4 HCV for Use in the Peri-Operative Liver Transplantation Setting. *ClinicalTrials.gov* NCT02485080 Online unter [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)
- [463] Poordad F, Schiff E, Vierling JM et al. Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-transplant Recurrence: Final Results of the ALLY-1 Study. *American Journal of Gastroenterology* 2016; 111: S346–S346
- [464] Terrault NSR, Stapathy SK, O'Leary JG et al. Novel Approach for the Prevention of Recurrent Hepatitis C in Liver Transplant Recipients: Preliminary Results from Ongoing Phase III Trial with Civacir. *EASL Late-Breaking Poster* 17 2015 2015

- [465] Foster GR, Afdhal N, Roberts SK et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV-Genotype 2 and 3 Infection. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2608–2617
- [466] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV-Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 2599–2607
- [467] Afdhal NEG, Calleja JL, McCaughan G et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. *J Hepatol* 2014; 528
- [468] Hezode CdLV, Fontaine H, Zoulim F et al. Daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin in genotype 3 patients from a large French multicenter compassionate use program. *Hepatology* 2015; 314A
- [469] Lawitz E, Makara M, Akarca US et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir in an Open-Label Study of Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2015; 149: 971–980.e971
- [470] Muir AJ, Poordad F, Lalezari J et al. Daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir for hepatitis C virus genotype 1 infection with compensated cirrhosis. *Jama* 2015; 313: 1736–1744
- [471] Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015; 62: 79–86
- [472] Welzel TM, Petersen J, Ferenci P et al. Safety and efficacy of daclatasvir plus sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic HCV genotype 3 infection: Interim results of a multicenter European compassionate use program. *Hepatology* 2015; 62: 225a–226a
- [473] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1983–1992
- [474] Afdhal NEG, Calleja J, McCaughan G et al. Effect of long term viral suppression with sofosbuvir + ribavirin on hepatic venous pressure gradient in HCV-infected patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 2015; S269–S270
- [475] Lens S, Rincon D, Garcia-Retortillo M et al. Association Between Severe Portal Hypertension and Risk of Liver Decompensation in Patients With Hepatitis C, Regardless of Response to Antiviral Therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015; 13: 1846–1853. e1841
- [476] Saxena V, Nyberg L, Pauly M et al. Safety and Efficacy of Simeprevir/Sofosbuvir in Hepatitis C-Infected Patients With Compensated and Decompensated Cirrhosis. *Hepatology* 2015; 62: 715–725
- [477] [Anonym]. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney international Supplement* 2008; 81: S1–S99. DOI: 10.1038/ki.2008
- [478] Ingsathit A, Kamanamool N, Thakkestian A et al. Survival advantage of kidney transplantation over dialysis in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2013; 95: 943–948
- [479] Ridruejo E, Cusumano A, Diaz C et al. Hepatitis C virus infection and outcome of renal transplantation. *Transplantation proceedings* 2007; 39: 3127–3130
- [480] Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS et al. Efficacy of Direct-acting Antiviral Combination for Patients with HCV-Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology* 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.078
- [481] Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and Simeprevir in Hepatitis C genotype 1- patients with End-Stage Renal Disease on hemodialysis or GFR <30mL/min. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015. doi:10.1111/liv.13025
- [482] Englum BR, Ganapathi AM, Speicher PJ et al. Impact of donor and recipient hepatitis C status in lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2016; 35: 228–235
- [483] 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
- [484] Kim EY, Ko HH, Yoshida EM. A concise review of hepatitis C in heart and lung transplantation. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2011; 25: 445–448
- [485] Manns M, Forns X, Samuel D et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin Is Safe and Efficacious in Decompensated and Post Liver Transplantation Patients with Hcv Infection: Preliminary Results of the Prospective Solar 2 Trial. *Transplant Int* 2015; 28: 21–21
- [486] Kwo PY, Mantry PS, Coakley E et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *The New England journal of medicine* 2014; 371: 2375–2382
- [487] Coilly AFC, De Ledinghen V et al. The Association of Sofosbuvir and Daclatasvir for Treating Severe Recurrence of Hcv Infection after Liver Transplantation: Results from a Large French Prospective Multicentric Anrs Co23 Cupilt Cohort. *J Hepatol* 2015; 62: S236–S237
- [488] Pungpapong S, Aql B, Leise M et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* 2015; 61: 1880–1886
- [489] Ellingson K, Seem D, Nowicki M et al. Estimated risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection among potential organ donors from 17 organ procurement organizations in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011; 11: 1201–1208
- [490] 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2001; 7: 762–768
- [491] Alvaro E, Abradelo M, Fuertes A et al. Liver transplantation from anti-hepatitis C virus-positive donors: our experience. *Transplantation proceedings* 2012; 44: 1475–1478
- [492] Velidedeoglu E, Desai NM, Campos L et al. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. *Transplantation* 2002; 73: 582–587
- [493] Burr AT, Li Y, Tseng JF et al. Survival after liver transplantation using hepatitis C virus-positive donor allografts: case-controlled analysis of the UNOS database. *World journal of surgery* 2011; 35: 1590–1595
- [494] Northup PG, Argo CK, Nguyen DT et al. Liver allografts from hepatitis C positive donors can offer good outcomes in hepatitis C positive recipients: a US National Transplant Registry analysis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2010; 23: 1038–1044
- [495] Lai JC, O'Leary JG, Trotter JF et al. Risk of advanced fibrosis with grafts from hepatitis C antibody-positive donors: a multicenter cohort study. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2012; 18: 532–538
- [496] Terrault NA, Roland ME, Schiano T et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2012; 18: 716–726
- [497] Patwardhan VR, Curry MP. Reappraisal of the hepatitis C virus-positive donor in solid organ transplantation. *Current opinion in organ transplantation* 2015; 20: 267–275

- [498] Kucirka LM, Alexander C, Namuyinga R et al. Viral nucleic acid testing (NAT) and OPO-level disposition of high-risk donor organs. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009; 9: 620–628
- [499] Mehra MR, Canter CE, Hannan MM et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2016; 35: 1–23
- [500] Torres HA, Chong PP, De Lima M et al. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2015; 21: 1870–1882
- [501] Kucirka LM, Peters TG, Segev DL. Impact of donor hepatitis C virus infection status on death and need for liver transplant in hepatitis C virus-positive kidney transplant recipients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012; 60: 112–120
- [502] Locasciulli A, Testa M, Valsecchi MG et al. The role of hepatitis C and B virus infections as risk factors for severe liver complications following allogeneic BMT: a prospective study by the Infectious Disease Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. *Transplantation* 1999; 68: 1486–1491
- [503] Varma A, Saliba RM, Torres HA et al. Outcomes in hepatitis C virus seropositive lymphoma and myeloma patients after autologous stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2016. doi:10.1038/bmt.2016.28
- [504] Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR et al. Hepatitis C Virus Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2016; 22: 717–722
- [505] Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K et al. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *American journal of hematology* 2013; 88: 477–484
- [506] Tomblyn M, Chen M, Kukreja M et al. No increased mortality from donor or recipient hepatitis B- and/or hepatitis C-positive serostatus after related-donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 2012; 14: 468–478
- [507] Ljungman P, Locasciulli A, de Soria VG et al. Long-term follow-up of HCV-infected hematopoietic SCT patients and effects of antiviral therapy. *Bone marrow transplantation* 2012; 47: 1217–1221
- [508] Peffault de Latour R, Ribaud P, Robin M et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. *J Hepatol* 2008; 48: 1008–1017
- [509] Arai Y, Kanda J, Nakasone H et al. Risk factors and prognosis of hepatic acute GvHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2016; 51: 96–102
- [510] Ramos CA, Saliba RM, de Padua L et al. Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica* 2009; 94: 249–257
- [511] Evans AT, Loeb KR, Shulman HM et al. Fibrosing cholestatic hepatitis C after hematopoietic cell transplantation: report of 3 fatal cases. *The American journal of surgical pathology* 2015; 39: 212–220
- [512] Fischler B, Priftakis P, Sundin M. Sofosbuvir and Simeprevir Treatment of a Stem Cell Transplanted Teenager with Chronic Hepatitis C Infection. *The Pediatric infectious disease journal* 2016. doi:10.1097/inf.0000000000001122
- [513] Thomas P, Santiago T, Dallas MH. Treatment of hepatitis C in a pediatric patient using simeprevir and sofosbuvir immediately after an umbilical cord blood transplantation. *Bone marrow transplantation* 2016. doi:10.1038/bmt.2015.309
- [514] Pinana JL, Serra MA, Hernandez-Boluda JC et al. Successful treatment of hepatitis C virus infection with sofosbuvir and simeprevir in the early phase of an allogeneic stem cell transplant. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* 2016; 18: 89–92
- [515] [Anonym]. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone marrow transplantation* 2009; 44: 453–558
- [516] Ferreira-Gonzalez A, Shiffman ML. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Seminars in liver disease* 2004; 24 (Suppl. 2): 9–18
- [517] Laperche S, Bouchardeau F, Andre-Garnier E et al. Interpretation of real-time PCR results for hepatitis C virus RNA when viral load is below quantification limits. *Journal of clinical microbiology* 2011; 49: 1113–1115
- [518] Shuhart MC, Myerson D, Childs BH et al. Marrow transplantation from hepatitis C virus seropositive donors: transmission rate and clinical course. *Blood* 1994; 84: 3229–3235
- [519] Curry MP, Forns X, Chung RT et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015; 148: 100–107.e101
- [520] Yu TM, Lin CC, Shu KH et al. Increased risk of hepatic complications in kidney transplantation with chronic virus hepatitis infection: A nationwide population-based cohort study. *Scientific reports* 2016; 6: 21312
- [521] Abbas MH, Ismail MI, El Deeb SA et al. Effect of pretransplant hepatitis C virus on the development of new-onset diabetes mellitus after transplant in Egyptian living-donor renal allotransplant recipients at Mansoura Urology and Nephrology Center. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 2015; 13: 26–34
- [522] Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nature reviews Nephrology* 2015; 11: 172–182
- [523] Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al. Meta-analysis of observational studies: hepatitis C and survival after renal transplant. *Journal of viral hepatitis* 2014; 21: 314–324
- [524] Burra P, Rodriguez-Castro KI, Marchini F et al. Hepatitis C virus infection in end-stage renal disease and kidney transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2014; 27: 877–891
- [525] Singh N, Neidlinger N, Djamali A et al. The impact of hepatitis C virus donor and recipient status on long-term kidney transplant outcomes: University of Wisconsin experience. *Clinical transplantation* 2012; 26: 684–693
- [526] Corouge M, Vallet-Pichard A, Pol S. HCV and the kidney. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36 (Suppl. 1): 28–33
- [527] Sawinski D, Kaur N, Ajeta A et al. Successful treatment of Hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015. doi:10.1111/ajt.13620
- [528] Kamar N, Marion O, Rostaing L et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2015. doi:10.1111/ajt.13518
- [529] Suarez-Benjumea A, Gonzalez-Corvillo C, Bernal-Blanco G et al. New Antivirals for Hepatitis C Infection Among Infected Kidney Transplant

- Recipients: A Case Report. *Transplantation proceedings* 2015; 47: 2672–2674
- [530] Doucette KE, Halloran K, Kapasi A et al. Outcomes of Lung Transplantation in Recipients with Hepatitis C Virus Infection. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2016. doi:10.1111/ajt.13796
- [531] Fong TL, Cho YW, Hou L et al. Outcomes after lung transplantation and practices of lung transplant programs in the United States regarding hepatitis C seropositive recipients. *Transplantation* 2011; 91: 1293–1296
- [532] Lee I, Localio R, Brensinger CM et al. Decreased post-transplant survival among heart transplant recipients with pre-transplant hepatitis C virus positivity. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011; 30: 1266–1274
- [533] Trakroo S, Qureshi K. Successful Treatment of Chronic Hepatitis C Infection With Direct-Acting Antivirals in a Heart Transplant Recipient: A Case Report. *Transplantation proceedings* 2015; 47: 2295–2297
- [534] Burgess S, Partovi N, Yoshida EM et al. Drug Interactions With Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C: Implications for HIV and Transplant Patients. *The Annals of pharmacotherapy* 2015; 49: 674–687
- [535] [Anonym]. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199–236
- [536] Kwo PY, Badshah MB. New hepatitis C virus therapies: drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Current opinion in organ transplantation* 2015; 20: 235–241
- [537] Rodriguez M, Navascues CA, Martinez A et al. Hepatitis C virus infection in patients with acute hepatitis B. *Infection* 1992; 20: 316–319
- [538] Liaw YF, Chu CM, Chang-Chien CS et al. Simultaneous acute infections with hepatitis non-A, non-B, and B viruses. *Digestive diseases and sciences* 1982; 27: 762–764
- [539] Feray C, Gigou M, Samuel D et al. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 549–555
- [540] Mimms LT, Mosley JW, Hollinger FB et al. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. *Bmj* 1993; 307: 1095–1097
- [541] Alberti A, Pontisio P, Chemello L et al. The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. *J Hepatol* 1995; 22: 38–41
- [542] Yan BM, Lee SS. Acute coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2005; 19: 729–730
- [543] Coppola N, Marrocco C, Di Caprio D et al. Acute hepatitis B and C virus coinfection: a virological and clinical study of 3 cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2003; 36: 528–532
- [544] Chu CM, Sheen IS, Liaw YF. The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. *Gastroenterology* 1994; 107: 189–195
- [545] Liaw YF. Hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of gastroenterology* 2002; 37: 65–68
- [546] Wu JC, Chen CL, Hou MC et al. Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an area endemic for hepatitis B: application and limitations of the polymerase chain reaction. *Hepatology* 1994; 19: 836–840
- [547] 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
- [548] Sagnelli E, Coppola N, Messina V et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology* 2002; 36: 1285–1291
- [549] 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
- [550] Georgiadou SP, Zachou K, Rigopoulou E et al. Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with chronic hepatitis C and in patients with diverse nonviral hepatic diseases. *Journal of viral hepatitis* 2004; 11: 358–365
- [551] Kannangai R, Vivekanandan P, Netski D et al. Liver enzyme flares and occult hepatitis B in persons with chronic hepatitis C infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2007; 39: 101–105
- [552] Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *The New England journal of medicine* 1999; 341: 22–26
- [553] Cardoso C, Alves AL, Augusto F et al. Occult hepatitis B infection in Portuguese patients with chronic hepatitis C liver disease: prevalence and clinical significance. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2013; 25: 142–146
- [554] Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG et al. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991; 14: 64–67
- [555] 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
- [556] 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
- [557] Ilan Y, Ashur Y, Tur-Kaspa R et al. Chronic hepatitis C virus infection with exposure to hepatitis B virus. *Israel journal of medical sciences* 1994; 30: 259–263
- [558] Mohamed AelS, al KarawiMA, Mesa GA. Dual infection with hepatitis C and B viruses: clinical and histological study in Saudi patients. *Hepato-gastroenterology* 1997; 44: 1404–1406
- [559] 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
- [560] Colombari R, Dhillon AP, Piazzola E et al. Chronic hepatitis in multiple virus infection: histopathological evaluation. *Histopathology* 1993; 22: 319–325
- [561] Villari D, Pernice M, Spinella S et al. Chronic hepatitis in patients with active hepatitis B virus and hepatitis C virus combined infections: a histological study. *The American journal of gastroenterology* 1995; 90: 955–958
- [562] Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *International journal of cancer* 1998; 75: 347–354
- [563] Shi J, Zhu L, Liu S et al. A meta-analysis of case-control studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma in China. *British journal of cancer* 2005; 92: 607–612
- [564] Cho LY, Yang JJ, Ko KP et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer* 2011; 128: 176–184
- [565] 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
- [566] Chiamonte M, Stroffolini T, Vian A et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer* 1999; 85: 2132–2137

- [567] 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. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 1993; 6: 602–610
- [568] 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
- [569] 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. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 1995; 14: 949–953
- [570] 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 (London, England)* 1997; 350: 1425–1431
- [571] Poynard T, Mathurin P, Lai CL et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38: 257–265
- [572] Chen TY, Ding EL, Seage III GR et al. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2009; 49: 1605–1615
- [573] Lo Re V 3rd, Kallan MJ et al. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2014; 160: 369–379
- [574] 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. *The American journal of gastroenterology* 1996; 91: 2563–2568
- [575] 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
- [576] 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 (London, England)* 2003; 362: 1708–1713
- [577] 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
- [578] 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. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2004; 38: 128–133
- [579] de Ledinghen V, Barreiro P, Foucher J et al. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *Journal of viral hepatitis* 2008; 15: 427–433
- [580] Fierer DS, Dieterich DT, Fiel MI et al. Rapid progression to decompensated cirrhosis, liver transplant, and death in HIV-infected men after primary hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013; 56: 1038–1043
- [581] Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2013; 158: 658–666
- [582] 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. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1998; 27: 1255–1258
- [583] 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
- [584] 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
- [585] Fialaire P, Payan C, Vitour D et al. Sustained disappearance of hepatitis C viraemia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virus infection. *The Journal of infectious diseases* 1999; 180: 574–575
- [586] Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 407–413
- [587] Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *Jama* 2012; 308: 370–378
- [588] Mira JA, Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with compensated cirrhosis. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013; 56: 1646–1653
- [589] Mehta SD, Ghanem KG, Rompalo AM et al. HIV seroconversion among public sexually transmitted disease clinic patients: analysis of risks to facilitate early identification. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2006; 42: 116–122
- [590] Thomas DL. The challenge of hepatitis C in the HIV-infected person. *Annual review of medicine* 2008; 59: 473–485
- [591] Ghosn J, Pierre-Francois S, Thibault V et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV medicine* 2004; 5: 303–306
- [592] Luetkemeyer A, Hare CB, Stansell J et al. Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2006; 41: 31–36
- [593] 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
- [594] van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *Aids* 2010; 24: 1799–1812
- [595] Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *Journal of viral hepatitis* 2006; 13: 34–41
- [596] 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
- [597] 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
- [598] Macias J, Berenguer J, Japon MA et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* 2009; 50: 1056–1063
- [599] Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG et al. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs. *Hepatology* 2014; 59: 767–775
- [600] Basu P, Shah NJ, John N et al. Sofosbuvir and Ledipasvir versus Sofosbuvir and Simeprevir combination therapy in the management of acute hepatitis C: A randomized open label prospective clinical pilot study. SLAM C study. Interim data. *Hepatology* 2015; 62: 736a–736a

- [601] Martinello M, Gane EJ, Hellard M et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Six Weeks Is Not Effective Among People with Acute and Recently Acquired HCV Infection: The DARE-C II Study. *Hepatology* 2015; 62: 741a–742a
- [602] Fierer DS, Barbati Z, Dieterich D et al. Sofosbuvir in the Treatment of Acute HCV Infection in HIV-infected Men. *Hepatology* 2015; 62: 745a–746a
- [603] Naggie S, Marks KM, Hughes M et al. Sofosbuvir Plus Ribavirin Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus Infection in HIV-1 infected Individuals (SWIFT-C). *Hepatology* 2015; 62: 748a–748a
- [604] Sarrazin C, Berg T, Ross RS et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2010; 48: 289–351
- [605] Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher 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
- [606] Yu ML, Lee CM, Chen CL et al. Sustained hepatitis C virus clearance and increased hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with dual chronic hepatitis C and B during posttreatment follow-up. *Hepatology* 2013; 57: 2135–2142
- [607] Wahle RC, Perez RM, Pereira PF et al. Hepatitis B virus reactivation after treatment for hepatitis C in hemodialysis patients with HBV/HCV coinfection. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases* 2015; 19: 533–537
- [608] Collins JM, Raphael KL, Terry C et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015; 61: 1304–1306
- [609] Ende AR, Kim NH, Yeh MM et al. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *Journal of medical case reports* 2015; 9: 164
- [610] Coppola N, Stanzione M, Messina V et al. Tolerability and efficacy of anti-HBV nucleos(t)ide analogues in HBV-DNA-positive cirrhotic patients with HBV/HCV dual infection. *Journal of viral hepatitis* 2012; 19: 890–896
- [611] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370–398
- [612] Pockros PJ. Black Box Warning for Possible HBV Reactivation During DAA Therapy for Chronic HCV Infection. *Gastroenterology & hepatology* 2017; 13: 536–540
- [613] 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. *Journal of viral hepatitis* 2000; 7: 15–22
- [614] Brotman B, Prince AM, Huima T et al. Interference between non-A, non-B and hepatitis B virus infection in chimpanzees. *Journal of medical virology* 1983; 11: 191–205
- [615] 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
- [616] Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995; 22: 1101–1108
- [617] Eyster ME, Sanders JC, Battegay M et al. Suppression of hepatitis C virus (HCV) replication by hepatitis D virus (HDV) in HIV-infected hemophiliacs with chronic hepatitis B and C. *Digestive diseases and sciences* 1995; 40: 1583–1588
- [618] 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
- [619] Wedemeyer H, Tillmann HL, Tegtmeyer B et al. Infection with multiple hepatitis viruses: Evidence for suppression of HCV replication by HDV and HBV. *Hepatology* 2001; 34: 223a–223a
- [620] Deterding K, Pothakamuri SV, Schlaphoff V et al. Clearance of chronic HCV infection during acute delta hepatitis. *Infection* 2009; 37: 159–162
- [621] 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. *The American journal of gastroenterology* 1998; 93: 354–359
- [622] 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. *Journal of viral hepatitis* 1995; 2: 39–45
- [623] Crockett SD, Keeffe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 2005; 4: 13
- [624] Alavian SM, Tabatabaei SV, Behnavi B et al. Standard and pegylated interferon therapy of HDV infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2012; 17: 967–974
- [625] Lamers MH, Kirgiz OO, Heidrich B et al. Interferon-alpha for patients with chronic hepatitis delta: a systematic review of randomized clinical trials. *Antiviral therapy* 2012; 17: 1029–1037
- [626] Boyd A, Mialhes P, Brichler S et al. Effect of tenofovir with and without interferon on hepatitis D virus replication in HIV-hepatitis B virus-hepatitis D virus-infected patients. *AIDS research and human retroviruses* 2013; 29: 1535–1540
- [627] Chen GY, Su TH, Kao JH. Successful treatment of chronic hepatitis B and D with pegylated-interferon plus entecavir. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2015; 114: 1140–1141
- [628] Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014; 60: 87–97
- [629] Heller T, Rotman Y, Koh C et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014; 40: 93–104
- [630] Osinusi A, Townsend K, Kottlil S. Drug-Drug Interactions in Patients Co-infected With HCV and HIV–Reply. *Jama* 2015; 314: 186–187
- [631] Naggie S, Cooper C, Saag M et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 705–713
- [632] Rockstroh JK, Puoti M, Rodriguez-Torres M et al. Sofosbuvir and Ribavirin therapy for the Treatment of HIV/HCV coinfecting patients with HCV GT1–4 Infection: The PHOTON-1 and-2 Trials. *Hepatology* 2014; 60: 295a–296a
- [633] Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *Jama* 2014; 312: 353–361
- [634] Molina JM, Orkin C, Iser DM et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2015; 385: 1098–1106
- [635] Del Bello DP, Bichoupan K, Yalamanchili R et al. Real-World Data on HIV positive Patients with HCV-Genotype 1,2 and 3 on Sofosbuvir- and Simeprevir-containing Regimens. *Hepatology* 2014; 60: 683a–683a
- [636] Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *Jama* 2015; 313: 1223–1231
- [637] Kirby B, Mathias A, Rossi S et al. No Clinically Significant Pharmacokinetic Drug Interactions between Sofosbuvir (GS-7977) and HIV Anti-

- retrovirals Atripla (R), Rilpivirine, Darunavir/ritonavir, or Raltegravir in Healthy Volunteers. *Hepatology* 2012; 56: 1067a–1067a
- [638] German P, Garrison K, Pang PS. Drug-Drug Interactions Between Anti-HCV Regimen Ledipasvir/Sofosbuvir and Antiretrovirals. 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Seattle, WA, 2015. Abstract 82:
- [639] Ragni MV, Belle SH, Im K et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *The Journal of infectious diseases* 2003; 188: 1412–1420
- [640] 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. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2006; 6: 2983–2993
- [641] Schreiber I, Gaynor JJ, Jayaweera D et al. Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation* 2007; 84: 697–705
- [642] Duclos-Vallee JC, Feray C, Sebach 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
- [643] Anadol E, Beckebaum S, Radecke K et al. Orthotopic liver transplantation in human-immunodeficiency-virus-positive patients in Germany. *AIDS research and treatment* 2012; 2012: 197501
- [644] Sawinski D, Goldberg DS, Blumberg E et al. Beyond the NIH Multicenter HIV Transplant Trial Experience: Outcomes of HIV+ Liver Transplant Recipients Compared to HCV+ or HIV+/HCV+ Coinfected Recipients in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015; 61: 1054–1062
- [645] Terrault NA, Roland ME, Schiano T et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2012; 18: 716–726
- [646] Miro JM, Montejó M, Castells L et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2012; 12: 1866–1876
- [647] 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 transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2008; 14: 92–95
- [648] Antonini TM, Sebach M, Roque-Afonso AM et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in HIV/HCV co-infected transplant patients-usefulness of early markers after liver transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011; 11: 1686–1695
- [649] Leroy V, Dumortier J, Coilly A et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015; 13: 1993–2001 e1991–1992
- [650] Herzer K, Welzel TM, Ferenci P et al. Daclatasvir in combination with sofosbuvir with or without ribavirin is safe and efficacious in liver transplant recipients with HCV recurrence: Interim results of a multicenter compassionate use program. *Hepatology* 2015; 62: 341a–341a
- [651] Antonini TM, Coilly A, Radenne S et al. Efficacy of Sofosbuvir-Based Treatment Regimens in HIV/HCV Co-Infected Patients after Liver Transplantation: The Anrs Co23 Cupilt Study. *Journal of hepatology* 2015; 62: S635–S636
- [652] Forns X, Charlton M, Denning J et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2015; 61: 1485–1494
- [653] Grant JL, Hawkins C, Brooks H et al. Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus infection. *Aids* 2016; 30: 93–98
- [654] Frassetto LA, Browne M, Cheng A et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007; 7: 2816–2820
- [655] Tricot L, Teicher E, Peytavin G et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2009; 9: 1946–1952
- [656] Gastaca M, Agüero F, Rimola A et al. Liver retransplantation in HIV-infected patients: a prospective cohort study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2012; 12: 2465–2476
- [657] Miro JM, Stock P. Liver retransplantation in HIV-infected patients: A multicenter and multinational cohort study CROI: Conference on retroviruses and opportunistic infections. 2013. Abstract 141
- [658] Dickson-Spillmann M, Haug S, Uchtenhagen A et al. Rates of HIV and Hepatitis Infections in Clients Entering Heroin-Assisted Treatment between 2003 and 2013 and Risk Factors for Hepatitis C Infection. *European addiction research* 2016; 22: 181–191
- [659] Falade-Nwulia O, Seaberg EC, Snider AE et al. Incident Hepatitis B Virus Infection in HIV-Infected and HIV-Uninfected Men Who Have Sex With Men From Pre-HAART to HAART Periods: A Cohort Study. *Annals of internal medicine* 2015; 163: 673–680
- [660] Hope VD, Harris R, McVeigh J et al. Risk of HIV and Hepatitis B and C Over Time Among Men Who Inject Image and Performance Enhancing Drugs in England and Wales: Results From Cross-Sectional Prevalence Surveys, 1992–2013. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* 2016; 71: 331–337
- [661] [Anonym]. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2015. *Epidemiologisches Bulletin* 2015; 34: 327–362
- [662] Mena G, Garcia-Basteiro AL, Bayas JM. Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2015; 11: 2582–2598
- [663] Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *The American journal of medicine* 2005; 118: 75S–83S
- [664] Collier AC, Corey L, Murphy VL et al. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Annals of internal medicine* 1988; 109: 101–105
- [665] 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
- [666] 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
- [667] Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004; 38: 1478–1484

- [668] Geretti AM, Committee BIW, Brook G et al. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV medicine* 2008; 9: 795–848
- [669] 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
- [670] Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG et al. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005; 41: 1045–1048
- [671] Lopes VB, Hassing RJ, de Vries-Sluijs TE et al. Long-term response rates of successful hepatitis B vaccination in HIV-infected patients. *Vaccine* 2013; 31: 1040–1044
- [672] O'Bryan TA, Rini EA, Okulicz J et al. HIV viraemia during hepatitis B vaccination shortens the duration of protective antibody levels. *HIV medicine* 2015; 16: 161–167
- [673] Fuster F, Vargas JL, Jensen D et al. CD4 / CD8 ratio as a predictor of the response to HBV vaccination in HIV-positive patients: A prospective cohort study. *Vaccine* 2016; 34: 1889–1895
- [674] Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavaleiro 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
- [675] Cornejo-Juarez P, Volkow-Fernandez P, Escobedo-Lopez K et al. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS research and therapy* 2006; 3: 9
- [676] Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G et al. Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. *Vaccine* 2009; 27: 17–22
- [677] Potsch DV, Camacho LA, Tuboi S et al. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. *Vaccine* 2012; 30: 5973–5977
- [678] Whitaker JA, Roupheal NG, Edupuganti S et al. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *The Lancet Infectious diseases* 2012; 12: 966–976
- [679] Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *Jama* 2011; 305: 1432–1440
- [680] Bunupuradah T, Ananworanich J, Pancharoen C et al. Randomized study of intradermal compared to intramuscular hepatitis B vaccination in HIV-infected children without severe immunosuppression. *Vaccine* 2011; 29: 2962–2967
- [681] Shouval D, Roggendorf H, Roggendorf M. Enhanced immune response to hepatitis B vaccination through immunization with a Pre-S1/Pre-S2/S vaccine. *Medical microbiology and immunology* 2015; 204: 57–68
- [682] Piroth L, Launay O, Michel ML et al. Vaccination Against Hepatitis B Virus (HBV) in HIV-1-Infected Patients With Isolated Anti-HBV Core Antibody: The ANRS HB EP03 CISOVAC Prospective Study. *The Journal of infectious diseases* 2016; 213: 1735–1742
- [683] Schreier E, Höhne M. Hepatitis C – Epidemiologie und Prävention. *Bundesgesundheitsblatt* 2001; 44: 7
- [684] Gerner P, Wirth S, Wintermeyer P et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital. *The Journal of infection* 2006; 52: 305–308
- [685] 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
- [686] England K, Thorne C, Newell ML. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. *The Lancet Infectious diseases* 2006; 6: 83–90
- [687] Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J et al. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Archives of disease in childhood* 2006; 91: 781–785
- [688] Polywka S, Schroter M, Feucht HH et al. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999; 29: 1327–1329
- [689] Bortolotti F, Guido M, Zancan L et al. Long-term outcome of hepatitis C in children. *Hepatology* 2004; 39: 1455 author reply 1455–1456
- [690] Broide E, Kimchi NA, Scapa E. Chronic hepatitis C infection in children. *Minerva gastroenterologica e dietologica* 2006; 52: 187–193
- [691] 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
- [692] Rerksupaphol S, Hardikar W, Dore GJ. Long-term outcome of vertically acquired and post-transfusion hepatitis C infection in children. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2004; 19: 1357–1362
- [693] Barshes NR, Udell IW, Lee TC et al. The natural history of hepatitis C virus in pediatric liver transplant recipients. *Liver transplantation : official journal of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2006; 12: 1119–1123
- [694] 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. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2005; 37: 336–341
- [695] Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH et al. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2006; 43: 209–216
- [696] Iorio R, Giannattasio A, Sepe A et al. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005; 41: 1431–1437
- [697] Zuccotti GV, Torcoletti M, Salvini F et al. Infants vertically infected with hepatitis C: a long term longitudinal follow-up. *La Pediatria medica e chirurgica : Medical and surgical pediatrics* 2004; 26: 50–52
- [698] 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
- [699] Slowik MK, Jhaveri R. Hepatitis B and C viruses in infants and young children. *Seminars in pediatric infectious diseases* 2005; 16: 296–305
- [700] 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. *The Pediatric infectious disease journal* 2008; 27: 142–148
- [701] Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 1013–1018
- [702] Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52: 501–507
- [703] Sokal EM, Bourgeois A, Stephenne X et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010; 52: 827–831
- [704] Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 450–458 e451
- [705] Kelly DA, Haber B, Gonzalez-Peralta RP et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with interferon alfa-2b plus ribavirin. *Journal of viral hepatitis* 2012; 19: 263–270

- [706] Leung DH, Yao B, Viani RM et al. ZIRCON: pharmacokinetics, safety, and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in adolescents with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology* 2017; 66: S300–S301
- [707] Murray KF, Balistreri W, Bansal S et al. Ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection. *Journal of hepatology* 2017; 66: S57–S58
- [708] Urganci N, Gulec S, Dogan S et al. Interferon and ribavirin treatment results of patients with HBV-HCV co-infection cured of childhood malignancies. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2006; 10: 453–457
- [709] Polywka S, Pembrey L, Tovo PA et al. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *Journal of medical virology* 2006; 78: 305–310
- [710] England K, Pembrey L, Tovo PA et al. Excluding hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. *Acta paediatrica* 2005; 94: 444–450
- [711] 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
- [712] 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
- [713] Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet (London, England)* 2000; 356: 904–907
- [714] 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. *The Journal of infectious diseases* 2000; 182: 1511–1514
- [715] 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
- [716] 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. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2007; 33: 417–422
- [717] 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. *The Journal of infectious diseases* 2005; 192: 1880–1889
- [718] 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. *The Journal of infectious diseases* 2003; 187: 345–351
- [719] Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *International journal of epidemiology* 2003; 32: 727–734
- [720] 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. *The New England journal of medicine* 1994; 330: 744–750
- [721] Ceci O, Margiotta M, Mareello F et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2001; 33: 570–575
- [722] Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi 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. *Journal of medical virology* 2002; 67: 137–142
- [723] European Paediatric Hepatitis CVN. A significant sex—but not elective cesarean section—effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *The Journal of infectious diseases* 2005; 192: 1872–1879
- [724] Tovo PA, Palomba E, Ferraris G et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfectd with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1997; 25: 1121–1124
- [725] Zanetti AR, Tanzi E, Romano L et al. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirolgy* 1998; 41: 208–212
- [726] Boxall E, Baumann K, Price N et al. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2007; 38: 91–95
- [727] European Paediatric Hepatitis CVN. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2001; 108: 371–377
- [728] Inui A, Fujisawa T, Sogo T et al. Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2002; 17: 617–619
- [729] Barlow KM, Mok JY. Dizygotic twins discordant for HIV and hepatitis C virus. *Archives of disease in childhood* 1993; 68: 507
- [730] Bhola K, McGuire W. Does avoidance of breast feeding reduce mother-to-infant transmission of hepatitis C virus infection? *Archives of disease in childhood* 2007; 92: 365–366
- [731] Polywka S, Feucht H, Laufs R. Die chronische Hepatitis C der Mutter ist keine Kontraindikation für das Stillen. *Bundesgesundheitsblatt* 2003; 46: 739–743
- [732] 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
- [733] Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet (London, England)* 1995; 345: 289–291
- [734] Marcellin P, Alberti A, Dusheiko G et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C – Paris, 26–27 February 1999 – Consensus statement (Reprinted from *Journal of Hematology*, vol 30, pg 956–961, 1999). *Journal of hepatology* 1999; 31: 3–8
- [735] [Anonym]. Empfehlung des Bundesinstitutes für Risikobewertung. Ergänzung zu den Empfehlungen der Nationalen Stillkommission zu Hepatitis C und Stillen vom März 2001. *Bundesgesundheitsblatt* 2003; 46: 790