

# S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“

AWMF-Register-Nr.: 021/012

## Autoren

Tim Zimmermann<sup>1</sup>, Petra Lynen Jansen<sup>2</sup>, Christoph Sarrazin<sup>3</sup>, Johanna Vollmar<sup>1</sup>, Stefan Zeuzem<sup>4</sup>

## Institute

- 1 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsmedizin Mainz
- 2 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Berlin
- 3 St. Josefs-Hospital Wiesbaden
- 4 Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0598-5242>  
 Z Gastroenterol 2018; 56: e53–e115  
 © Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York  
 ISSN 0044-2771

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Tim Zimmermann, MHBA  
 Wissenschaftlicher Sekretär der S3-Leitlinie Hepatitis C  
 Universitätsmedizin Mainz  
 I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologie und Hepatologie, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz  
[tim.zimmermann@unimedizin-mainz.de](mailto:tim.zimmermann@unimedizin-mainz.de)

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Geltungsbereich und Zweck	e54
1.1 Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas	e54
1.2 Zielorientierung der Leitlinie	e54
1.3 Patientenzielgruppe	e54
1.4 Versorgungsbereich	e54
1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten	e54
2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	e54
3. Methodologische Exaktheit	e55
3.1 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)	e55
3.2 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung	e56
4. Externe Begutachtung und Verabschiedung	e58
4.1 Pilottestung	e58
4.2 Externe Begutachtung	e58
4.3 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften und Organisationen	e58
5. Redaktionelle Unabhängigkeit	e58
5.1 Finanzierung der Leitlinie	e58

Inhaltsverzeichnis	Seite
5.2 Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten	e58
6. Verbreitung und Implementierung	e58
6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung	e58
6.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie	e58
6.3 Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren	e58
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	e58
7.1 Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status	e58
7.2 Aktualisierungsverfahren	e58
8. Appendix	e59
8.1 Zeitplan	e59
8.2 Interessenkonflikterklärungen	e59
8.3 Aufgabenverteilung	e67
8.4 Schlüsselfragen	e68
8.5 Literatursuche	e70
8.6 Evidenztabelle	e73
8.7 Oxford Centre for Evidence Based Medicine 2011 Levels of Evidence	e115

## 1. Geltungsbereich und Zweck

### 1.1 Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die Aktualisierung der Leitlinie wurde aufgrund der raschen Weiterentwicklung, widersprüchlicher Informationen aus internationalen Leitlinien und fehlenden eindeutigen Therapiealgorithmen aus den Fachinformationen bei hohen Therapiekosten notwendig und wird von den beteiligten Fachgesellschaften als besonders wichtig erachtet.

### 1.2 Zielorientierung der Leitlinie

Thema dieser Leitlinie sind die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C. Die Leitlinie fokussiert sich dabei auf die typischen Fragestellungen, wie sie in der Behandlung dieser Patienten auftreten.

Durch die neu verfügbaren direkt antiviralen Therapien wurden die Therapieoptionen deutlich erweitert, sodass eine grundlegende Überarbeitung der Leitlinie erfolgte. Die in der Leitlinie aufgeführten Themen sollen mit Ausnahme des Therapieteils in fünf Jahren bei der Überarbeitung dieser Leitlinie bearbeitet werden. Durch die rasante Entwicklung wurden und werden ggf. 1–2 jährliche Updates des Therapieteils notwendig.

### 1.3 Patientenzielgruppe

Patienten mit Hepatitis C jeden Alters.

### 1.4 Versorgungsbereich

Ambulant und stationär, haus- und fachärztlich.

### 1.5 Anwenderzielgruppe/Adressaten

An der Beratung, Diagnostik und Therapie der Erkrankung beteiligte Ärzte werden adressiert (Internisten, Gastroenterologen, Kinder- und Jugendmediziner, Suchtmediziner, Infektionsmediziner, Virologen, Pathologen und Transplantationsmediziner). Die Leitlinie dient darüber hinaus zur Information der Primärärzte (Hausärzte).

## 2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Die Leitung der Leitlinienüberarbeitung erfolgte durch zwei Koordinatoren (C. Sarrazin, Frankfurt/Wiesbaden und S. Zeuzem, Frankfurt), unterstützt durch einen wissenschaftlichen Sekretär (T. Zimmermann, Mainz), in enger Abstimmung mit den Leitern der einzelnen Arbeitsgruppen (AGs). Insgesamt wurden sieben AGs gebildet. Diese wurden von jeweils ein bis zwei AG-Leitern geleitet (► Tab. 1).

In die AGs wurden in einem ausgewogenen Verhältnis universitäre und nicht-universitäre Ärzte, Klinikärzte und niedergelassene Ärzte eingeladen.

Entsprechend der Expertisen der jeweiligen AGs wurden Personen aus den folgenden Gruppierungen eingebunden:

- Internisten
- Gastroenterologen
- Virologen
- Infektionsmediziner
- Pathologen
- Pädiater
- Patientenvertreter

An der initialen Bearbeitung der einzelnen Abschnitte und der dazugehörigen Literatur sowie der Empfehlungen nahmen alle AG-Mitglieder teil (► Tab. 2).

Aus jeder AG wurden alle Mitglieder zur Konsensuskonferenz und zur Onlineabstimmung mittels zwei Delphi-Runden eingeladen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um möglichst viele Experten einschließlich Patientenvertreter mit Stimmrecht einzubinden.

Bei der Erstellung der Leitlinie waren folgende Fachgesellschaften und Organisationen/Institute inhaltlich und personell beteiligt:

- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP) und Berufsverband Deutscher Pathologen (BDP)
- Deutsche Leberstiftung
- Gesellschaft für Virologie e. V. (GfV)
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)

► Tab. 1 AGs und AG-Leiter.

AG	Inhalt	Name	Ort
1	Definition der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion und Empfehlungen zu deren Diagnostik	P. Schirmacher J. Timm	Heidelberg Düsseldorf
2	Prävention der HCV-Übertragung und Prophylaxe der Chronifizierung	H. Wedemeyer	Essen
3	natürlicher Verlauf und Therapieindikation inklusive extrahepatische Manifestationen	T. Berg	Leipzig
4	Therapie der chronischen Hepatitis C	C. Sarrazin	Wiesbaden
5	Infektionen mit HCV im Zusammenhang mit einer Transplantation (prä- und postoperatives Management)	U. Neumann H.H. Schmidt	Aachen Münster
6	Ko-Infektionen bei Hepatitis-C-Virusinfektion	U. Spengler	Bonn
7	Hepatitis-C-Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen	S. Wirth	Wuppertal

► Tab. 2 Mitglieder der Leitliniengruppe.

Arbeitsgruppe	Funktion	Name
1	Leiter	Schirmacher, P (Heidelberg) Timm, J* (Düsseldorf)
	weitere Mitglieder	Drebber, U* (Köln) Friedrich-Rust, M (Frankfurt) Holzmann, H* (Wien) Kasper, HU (Münster) Kessler, H* (Graz) Niederau, C (Oberhausen) Petersen, J* (Hamburg) Protzer, U* (München) Zeichhardt, H (Berlin)
2	Leiter	Wedemeyer, H* (Essen)
	weitere Mitglieder	Ciesek, S* (Essen) Gschwantler, M (Wien) Reimer, J (Hamburg) Schulze zur Wiesch, J* (Hamburg) Steinmann, E* (Hannover) Thimme, R* (Freiburg) Wiegand, J (Leipzig) Zimmermann, R* (Berlin)
3	Leiter	Berg, T (Leipzig)
	weitere Mitglieder	Berg, C* (Tübingen) Hinrichsen, H* (Kiel) Hüppe, D* (Herne) Kautz, A* (Köln) Kraus, M* (Burghausen) Moradpour, D* (Lausanne) Schäfer, M (Essen) Teubner, G (Frankfurt) Trauner, M* (Wien)
4	Leiter	Sarrazin, C* (Wiesbaden)
	weitere Mitglieder	Backmund, M (München) Buggisch, P* (Hamburg) Cornberg, M* (Hannover) Ferenci, P* (Wien) Langhorst, J (Essen) Müllhaupt, B (Zürich) Stauber, R* (Graz) Van Thiel, I* (Köln) Vermehren, J* (Frankfurt) Zimmermann, T* (Mainz)
5	Leiter	Neumann, U* (Aachen) Schmidt, HH* (Münster)
	weitere Mitglieder	Beckebaum, S* (Münster) Graziadei, I* (Hall) Heinzow, H* (Münster) Herzer, K* (Essen) Sterneck, M* (Hamburg) Strassburg, C (Bonn) Welker, MW* (Frankfurt)

► Tab. 2 (Fortsetzung)

Arbeitsgruppe	Funktion	Name
6	Leiter	Spengler, U* (Bonn)
	weitere Mitglieder	Boesecke, C* (Bonn) Christensen, S* (Münster) Ingiliz, P* (Berlin) Klinker, H (Würzburg) Mauss, S* (Düsseldorf) Peck, M* (Klagenfurt) Rauch, A (Bern) Rockstroh, J (Bonn)
7	Leiter	Wirth, S* (Wuppertal)
	weitere Mitglieder	Gerner, P (Freiburg) Lang, T (Starnberg) Melter, M (Regensburg) Pfister, ED (Hannover)
AG-übergreifend		Manns, M* (Hannover)
Koordinatoren		Sarrazin, C* (Wiesbaden) Zeuzem, S (Frankfurt)
Wissenschaftlicher Sekretär		Zimmermann, T* (Mainz)
* Teilnahme Konsensuskonferenz.		

- 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 (RKI)

### 3. Methodologische Exaktheit

Vor Beginn der Überarbeitung wurde das Procedere in einem Protokoll festgelegt.

#### 3.1 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

##### 3.1.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Es wurde eine Priorisierung innerhalb der Leitlinie durchgeführt. Die AG-Leiter definierten dafür je AG Schlüsselfragen, die mit besonderer methodischer Sorgfalt bearbeitet werden sollten (siehe 3.1.5 und 3.1.6). Kriterien für die Auswahl von Schlüsselfragen waren:

- besondere klinische Wichtigkeit,
- besondere klinische Häufigkeit,
- besondere Strittigkeit der Empfehlung zu dieser Frage oder
- besonders häufige fehlerhafte Anwendung in der klinischen Praxis.

Die Schlüsselfragen sind im Appendix (siehe 8.4) aufgeführt.

### 3.1.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Bereits existierende Leitlinien (DGVS, ÖGGH, SGG, DGP, GfV, GPGE, AWMF, AASLD, EASL, ECC, EVHEI, APASL), die für die Erstellung der Vorversion der S3-Leitlinie verwendet wurden, wurden für die Aktualisierung dieser Leitlinie erneut gescreent. Da diese Leitlinien zum größten Teil jedoch zeitlich mit der alten Leitlinie überlappen, wurde auf eine Leitlinienadaptation verzichtet und die Beantwortung der Schlüsselfragen auf Basis einer De-novo-Recherche durchgeführt.

### 3.1.3 Systematische Literaturrecherche

Eine orientierende Literaturrecherche zu den einzelnen Leitlinienkapiteln wurde zunächst von den einzelnen AGs selbstständig durchgeführt und an die Leitlinienkoordination übermittelt. Im Anschluss erfolgte für die Schlüsselfragen eine erneute zentrale Suche durch die Leitlinienkoordination mit den im Appendix angegebenen Suchstrings in Medline (siehe 8.5.2). Zu Fragestellungen, für die interventionelle Studien existierten, wurden keine Beobachtungsstudien erfasst und bewertet. Arbeiten, die bisher nur in Abstractform veröffentlicht waren, konnten grundsätzlich in die Leitlinie mit einfließen, wenn aus dem Abstract die Qualität der Methodik erkennbar und der Effekt groß war. Empfehlungen der alten Leitlinie, für die keine neue oder höhere Evidenz vorlag, wurden unverändert aus der alten Leitlinie übernommen. Daraufhin erfolgte eine zentrale Bewertung der Evidenz (siehe 3.1.4 und 8.6). Abschließend wurde die Literatur durch die einzelnen AGs kontrolliert und ergänzt.

### 3.1.4 Auswahl der Evidenz

Nach Durchführung der systematischen Literaturrecherche erfolgte ein Abstract- und Volltextscreening, welches zentral durchgeführt wurde. Im Verlauf der Leitlinienerstellung wurden allen Mitgliedern zu jeder Empfehlung die systematisch erfassten Originalzitate inklusive deren Bewertung zur Verfügung gestellt.

### 3.1.5 Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der einzelnen Literaturstellen erfolgte anhand des Oxford-Schemas von 2011 (Details siehe Appendix 8.7).

### 3.1.6 Erstellung von Evidenztabelle

Zu den Schlüsselfragen der Empfehlungen wurden Evidenztabelle erstellt, die alle kontrollierten Arbeiten der jeweils höchsten Evidenzklasse erfassen (siehe Appendix 8.6). Wenn eine Empfehlung im Vergleich zur Vorversion der Leitlinie unverändert übernommen wurde, erfolgte keine erneute Aufnahme in die Evidenztabelle.

## 3.2 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

Die Leitlinienentwicklung wurde innerhalb des Portals der Clinical Guidelines Services ([www.leitlinienentwicklung.de](http://www.leitlinienentwicklung.de)) durchgeführt. Im Portal fanden die Teilnehmerverwaltung, Erfassung der Interessenkonflikterklärungen und die Onlineabstimmung über die Delphi-Runden statt.

### 3.2.1 Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Zunächst erstellten die Arbeitsgruppen auf dem Boden der deutschen Leitlinie von 29.01.2010 und des Addendums vom Dezember 2016 einen ersten Entwurf für Empfehlungen. Nach einer Durchsicht der Empfehlungen durch die Leitlinien-Koordination, die dazu diente, Dopplungen auszuschließen und widersprüchliche Aussagen festzustellen, wurden die einzelnen Empfehlungen, falls notwendig, durch die AG-Leiter revidiert, bevor eine Abstimmung aller Empfehlungen durch die Leitlinienmitglieder auf dem Konsensustreffen erfolgte.

Die Konsensuskonferenz fand am 23.01.2016 in Düsseldorf statt. Dabei wurden die Empfehlungen im Plenum einzeln diskutiert. Hierfür wurden die Empfehlungen für alle Teilnehmer sichtbar auf eine Leinwand projiziert, Änderungen dokumentiert und dann mittels eines TED-Systems abgestimmt. Empfehlungen, die unverändert von der alten Leitlinie übernommen und in der Folge nicht geändert wurden, wurden nicht erneut abgestimmt.

Die Moderation der Konsensuskonferenz erfolgte durch P. Lynen, Berlin.

Empfehlungen, die keinen Konsens erzielten oder Empfehlungen, die aufgrund neuer Medikamentenzulassungen nach der Konsensuskonferenz überarbeitet werden mussten, wurden in zwei weiteren Delphi-Runden konsentiert.

Bei der Online-Abstimmung konnte bei allen Empfehlungen, denen die Teilnehmer nicht uneingeschränkt zustimmten, ein Kommentar mit einer Begründung abgegeben werden. Die Ergebnisse der Abstimmung einschließlich der Kommentare wurden an die Arbeitsgruppen zurückgespiegelt.

Nach Abschluss der Konsensusverfahren wurden die konsentierten Empfehlungen erneut in die Arbeitsgruppen und die gesamte Leitliniengruppe geschickt. Dabei wurden keine Einsprüche gegen einzelne Empfehlungen erhoben (siehe 3.2.4).

### 3.2.2 Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes

Die Abwägung von möglichem Nutzen und Schaden einer Therapie bestimmten als primäres Kriterium die Stärke der Empfehlungen.

### 3.2.3 Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und Empfehlungsstärken

Die Evidenzgrade wurden auf dem Boden der Evidenzklassen entsprechend der Graduierung durch das Oxford Centre for Evidence-based Medicine von 2011 vergeben (Details siehe Appendix 8.7).

► **Tab. 3** Formulierung in Abhängigkeit der Evidenz- und Empfehlungsgrade.

Formulierung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Empfehlungsstärke
soll	I	A	starke Empfehlung
sollte	II	B	Empfehlung
kann	III und schlechter	O	Empfehlung offen

Die Stärke der Empfehlung drückt sich in der standardisierten Formulierung aus (► **Tab. 3**) und richtete sich nach den folgenden Kriterien:

- einer Nutzen-/Schaden-Abwägung zusammen mit
- dem Evidenzgrad,
- der vermuteten Patientenpräferenz sowie Konfidenz und Varianz derselben,
- der Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen und
- den Kosten.

Alle Empfehlungen mussten eine „soll“- , „sollte“- oder „kann“-Formulierung, die Angabe des Evidenz- (I–V) und des Empfehlungsgrades (A, B, O), sowie die entsprechenden Literaturstellen enthalten und wurden so zur Abstimmung gestellt (► **Tab. 3**). Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens klassifiziert.

Der Evidenzgrad kann dabei durchaus vom Empfehlungsgrad abweichen (das heißt eine A-Empfehlung bei Evidenzgrad II oder umgekehrt). Gründe wären zum Beispiel Inkonsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Risiko-Verhältnis, Patientenpräferenz etc. und sollten dann angegeben werden. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens klassifiziert.

Bei einem Evidenzgrad III oder schlechter konnte eine starke Empfehlung nur vergeben werden, wenn...

- eine sehr gute Evidenz für hohe Nebenwirkungen oder Kosten besteht,
- bei alternativen Therapien, für die eine gute Evidenz ihrer Wirksamkeit besteht, eine schwache Evidenz für vermehrte Risiken oder Kosten einer der beiden Therapien besteht,
- die Empfehlung sich auf eine lebensbedrohliche Situation bezieht oder
- bei einer alternativen Therapie mit nur schwacher Evidenz für eine bessere Wirkung eine starke Evidenz für Risiken oder Kosten besteht.

Die Konsensstärke (► **Tab. 4**) wurde aus der Zahl der abgegebenen Stimmen (ohne Enthaltungen) berechnet.

Bei einem starken Konsens konnte auf eine erneute Abstimmung verzichtet werden. Da die in die Empfehlungsstärke einfließenden Parameter nur implizit abgewogen wurden, soll die Konsensstärke die den einzelnen Faktoren zugrundeliegende Unsicherheit ausdrücken. Bei jeder Empfehlung wurden der Evidenzgrad, die Konsensstärke und die Empfehlungsstärke angegeben. Den Statements, die den aktuellen Wissensstand wieder-

► **Tab. 4** Konsensstärken bei Abstimmung auf der Konsensuskonferenz oder in Delphi-Runden.

starker Konsens	≥ 95 % Zustimmung
Konsens	≥ 75 bis 95 % Zustimmung
mehrheitliche Zustimmung	50 bis 75 % Zustimmung
kein Konsens	< 50 % Zustimmung

geben, ohne eine Empfehlung zu formulieren, wurde keine Empfehlungsstärke zugeordnet.

### 3.2.4 Manuskript

Die AG-Leiter erstellten in Zusammenarbeit mit weiteren Mitgliedern der jeweiligen AG ein Manuskript, in dem die Empfehlungen kommentiert werden. Aufgabe der Erläuterungen und Kommentare sollte es sein, die einzelnen Empfehlungen zu begründen. Dies beinhaltete

- die gesamte der Empfehlung zugrundeliegende Literatur zu nennen und eventuell zu diskutieren, einschließlich der Diskussion nicht empfohlener, alternativer Vorgehensweisen,
- die der Empfehlung zugrundeliegenden Annahmen zu Nutzen-/Risiko-Abwägung, Patientenpräferenzen, Kosten und Umsetzbarkeit zu nennen, wo sich diese nicht offensichtlich ergeben,
- bei schwachen Empfehlungen zu diskutieren, welche Subgruppe von Patienten besonders von der Intervention profitieren oder nicht profitieren könnte und
- bei starker Inkongruenz von Evidenzgrad und Empfehlungsstärke diesen Unterschied zu begründen.

Im Kommentar sollten keine weiteren Therapieempfehlungen gegeben werden. Hinweise zur Umsetzung der Empfehlung sollten ebenfalls nicht im Text des Kommentares ausgeführt, sondern zum Beispiel als Referenz zu einer externen Quelle eingefügt werden. So sollte in den Kommentaren zwar diskutiert werden, warum alternative Therapien nicht empfohlen werden; in den Kommentaren sollten aber keine zusätzlichen versteckten Empfehlungen erscheinen und auch keine umfangreichen Hintergrundinformationen. Der wissenschaftliche Sekretär fügte die einzelnen Teile zu einem Gesamtmanuskript zusammen.

## 4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

### 4.1 Pilottestung

Eine Pilottestung ist nicht vorgesehen.

### 4.2 Externe Begutachtung und Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften und Organisationen

Die vollständige Leitlinie wurde von allen Fachgesellschaften und der AWMF begutachtet und genehmigt.

## 5. Redaktionelle Unabhängigkeit

### 5.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Finanzierung der Leitlinienerstellung erfolgte über die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Ohne das ehrenamtliche Engagement der Leitlinienteilnehmer wäre die Erstellung dieser Leitlinie nicht möglich gewesen. Eine Vergütung für die Mitarbeit an der Leitlinie erfolgte nicht. Reisekosten und rein projektbezogene Auslagen wurden dokumentiert und nach den üblichen Richtlinien abgerechnet. Eine finanzielle Unterstützung durch Dritte, insbesondere pharmazeutische Unternehmen, fand nicht statt.

### 5.2 Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Im Einklang mit dem AWMF-Regelwerk zum Umgang mit Interessenkonflikten gaben alle Teilnehmer Erklärungen dazu auf dem entsprechenden AWMF-Formular ab. Die Interessenkonflikte wurden von den Koordinatoren der Leitlinie und P. Lynen gesichtet und der Leitliniengruppe präsentiert. Die Mandatsträger der Leitlinie gaben eine Vielzahl potenzieller, direkter Interessenkonflikte an. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe stellen die interdisziplinäre Besetzung der Leitliniengruppe und die systematische, extern durchgeführte Literaturrecherche und Bewertung wichtige Maßnahmen zum Ausgleich dieser potenziellen Interessenkonflikte dar. Mandatsträger mit personenbezogenen Zuwendungen (Zugehörigkeit zu Advisory Boards, Gutachter- und Vortragstätigkeit) wurden daher nach kritischer Bewertung durch die Leitliniengruppe nicht von den Abstimmungen ausgeschlossen, wenn die Art der Zuwendungen nicht einseitig (z. B. Zugehörigkeit zu mehreren Advisory Boards) und die wissenschaftliche Expertise nicht verzichtbar war. Finanzielle Zuwendungen, die ausschließlich wissenschaftlichen Institutionen zugeordnet werden konnten, führten nicht zu einer Stimmenthaltung (Drittmittel, Studienbeteili-

gung). Mandatsträger, deren Interessenkonflikte nicht vorlagen, oder Mandatsträger mit Eigentümerinteressen (z. B. Patente, Aktienbesitz, Firmenzugehörigkeit) erhielten kein Stimmrecht.

## 6. Verbreitung und Implementierung

### 6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird in der Zeitschrift für Gastroenterologie, der Fachzeitschrift der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Stoffwechsel- und Verdauungskrankheiten (DGVS), abgedruckt und somit bei allen Mitgliedern der Fachgesellschaft bekannt gemacht. Zusätzlich wird die Leitlinie auf der Homepage der DGVS und der AWMF kostenlos allen interessierten Personen zur Verfügung stehen.

### 6.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Unterstützende Materialien sind für die Anwendung der Leitlinie nicht vorgesehen. Der Therapieteil wird für Anwender regelmäßig aktualisiert.

### 6.3 Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Nicht vorgesehen.

## 7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

### 7.1 Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die systematische Literatursuche erfolgte vom 01.01.2013 bis zum 23.01.2016, für die AG4 (Therapie) bis zum Stichtag 31.07.2016. Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte zum Stichtag 31.12.2017.

### 7.2 Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit der Leitlinie wird auf fünf Jahre geschätzt. Der Therapieteil (Kapitel 4) wird in Abhängigkeit von Neuzulassungen kurzfristig in Form eines Addendums aktualisiert. Dies ist notwendig aufgrund der raschen Weiterentwicklung, widersprüchlicher Informationen aus internationalen Leitlinien und fehlenden eindeutigen Therapiealgorithmen aus den Fachinformationen bei hohen Therapiekosten. Die Überarbeitung der Leitlinie wird durch den Leitlinienbeauftragten der DGVS initiiert werden.

## 8. Appendix

### 8.1 Zeitplan

► **Tab. 5** Zeitplan der Leitlinie.

Rubrik	Teilpunkt	Zeitraum
Initiierung	Auftragserteilung durch den DGVS-Vorstand	11/2015
	Benennung der AG-Leiter	11/2015
	Festlegung eines Termins für die Konsensus-Konferenz	11/2015
	Auswahl der Leitlinienmitglieder	12/2015
Literaturrecherche	Entwurf zu den Empfehlungen, Erstellung von Suchbegriffen für die Literaturrecherche Definition von priorisierten Schlüsselfragen	01/2016
Konferenz	Konsensus-Konferenz Abstimmung der Empfehlungen	23.01.2016
Nachbearbeitung	systematische Literaturrecherche und -auswertung	01/2016 – 04/2016
Online-Befragung	Delphi-Runden zur finalen Konsentierung	09/2016 – 11/2016
Erstellung der Kommentare und Erläuterungen in den AGs	Überarbeitung der Empfehlungen durch die AG-Leiter und Diskussion innerhalb der AGs	01/2016 – 05/2017
	Update Therapie nach Zulassungen	11/2016
	Online-Veröffentlichung des Addendums zur Therapie	12/2016
	Zusammenstellung der Leitlinie und des Leitlinienreports	05/2017 – 08/2017
Nachbereitung	Durchsicht durch die Koordinatoren, AG-Leiter Vorlage der Leitlinie bei der Leitlinienkommission der DGVS Freigabe durch die Fachgesellschaften	08/2017 – 12/2017
	finale Version der Leitlinie	12/2017

AG: Arbeitsgruppen. DGVS – Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.

### 8.2 Interessenkonflikterklärungen

Vor Beginn der Leitlinien-Konferenz wurden potenzielle Interessenkonflikte mit Hilfe eines Formblattes über das Leitlinienportal (<https://www.guideline-service.de>) erfasst. Eine Teilnahme an der Leitlinie bei Nicht-Vorliegen der Interessenkonflikte war ausgeschlossen. Die Interessenkonflikte sind in ► **Tab. 6** offengelegt.

► **Tab. 6** Interessenkonflikte (Stand 04.10.2017).

1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
3	finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
6	persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung
8	politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten
9	gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre



► Tab. 6 (Fortsetzung)

	<b>Friedrich-Rust, Mireen</b>	<b>Niederau, Claus</b>	<b>Berg, Christoph</b>	<b>Berg, Thomas</b>
1	nein	ja: MSD, BMS, Falk, Genzyme, Shire, Janssen, Roche, Gilead, Alexion, Abbvie	ja: Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Roche	ja: Advisory Board: Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Novartis, Merck/Schering-Plough (Merck), Roche, Vertex
2	nein	ja: MSD, BMS, Falk, Genzyme, Shire, Janssen, Roche, Gilead, Alexion, Abbvie	ja: Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Roche	ja: Honorare für Vortragstätigkeiten: Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Novartis, Merck/Schering-Plough (Merck), Roche, Vertex
3	nein	ja: MSD	ja: Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Roche	ja: Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben: Abbvie, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Janssen, Novartis, Roche,
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	nein	ja: DGVS	ja: DGVS, GASL, BVGD	ja: Mitglied der DGVS
8	nein	nein	nein	nein
9	Universitätsklinikum Frankfurt	Katholische Kliniken Oberhausen GmbH	Universitätsklinikum Tübingen	Universitätsklinikum Leipzig
	<b>Trauner, Michael</b>	<b>Buggisch, Peter</b>	<b>Müllhaupt, Beat</b>	<b>van Thiel, Ingo</b>
1	ja: Abbvie, Albireo, BMS, Falk, Gilead, Intercept, MSD, Phenex	ja: Berater für AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, MSD	ja: Gilead, Janssen, Intercept, BMS, Abbvie, MSD, Bayer, Roche, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Biotest	nein
2	ja: MSD	ja: Vortragstätigkeit AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, MSD	ja: Gilead, Janssen, BMS, Abbvie, Bayer, Roche, Novartis, Boehringer-Ingelheim	nein
3	ja: Albireo, Falk, Intercept	nein	ja: Roche, Gilead	nein
4	ja: Miterfinder, Patent der medizinischen Universität Graz zur klinischen Anwendung der norUDCA	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja: ÖGGH	ja: Mitglied im BNG	ja: Vorstandsmitglied der Schweizerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG) und der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (SASL)	ja: Deutsche Leberhilfe e. V.
8	nein	nein	nein	ja: Keine persönlichen finanziellen Zuwendungen durch Herstellerfirmen. Der Arbeitgeber Deutsche Leberhilfe e. V. erhält projektbezogenes Sponsoring von Herstellerfirmen (Auflistung auf: <a href="http://www.leberhilfe.org/dokumentation-zusammenarbeit-wirtschaft.html">http://www.leberhilfe.org/dokumentation-zusammenarbeit-wirtschaft.html</a> ).
9	Medizinische Universität Wien	IFI-Institut Hamburg	Universitätsspital Zürich	Deutsche Leberhilfe e. V. Krieler Str. 100 50 935 Köln Tel.: 0221/28 29 980 E-Mail (allgemein): info@leberhilfe.org Internet: www.leberhilfe.org



► Tab. 6 (Fortsetzung)

	Schmidt, Hartmut	Graziadei, Ivo	Herzer, Kerstin	Strassburg, Christian P.
1	nein	ja: Teilnahme an Advisory Boards: Gilead, MSD, AbbVie, BMS	ja: Bristol-Myers Squibb, Janssen Pharmaceuticals, Novartis, Chiesi	nein
2	nein	ja: Vortragstätigkeit für folgende Firmen: Gilead, MSD, AbbVie, BMS, Janssen	ja: AbbVie, Biotest, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Pharmaceuticals, Roche, Novartis, Astellas	ja: Vortragshonorare BMS, Abbvie, Gilead.
3	nein	nein	ja: Novartis, Biotest, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Pharmaceuticals	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	nein	ja: Mitglied ÖGGH	ja: DGVS, DTG	ja: DGVS, DTG
8	nein	nein	ja: Mitglied der AG Richtlinien/ Lebertransplantation der STÄKO der BÄK	ja: wissenschaftlicher Beirat BÄK, Federführung AG RiLi BÄK Leber STÄKO
9	Universitätsklinikum Münster	Tirol Kliniken + Medizinische Universität Innsbruck	Universitätsklinikum Essen	Universitätsklinikum Bonn
	Spengler, Ulrich	Wirth, Stefan	Gerner, Patrick	Melter, Michael
1	ja: Beratung für verschiedene Firmen bzgl. HCV-Therapie (Gilead, Janssen, MSD, Abbvie, BMS)	ja: Beratung Novartis, Roche, Nestlé	nein	nein
2	ja: Vorträge zur HCV-Therapie (Gilead, Janssen, MSD, Abbvie, BMS)	nein	ja: AbbVie, Vortragshonorare	nein
3	nein	nein	nein	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja: Mitglied der DGVS	ja: GPGE-Mitglied Vorsitzender der Leitlinienkommission der DGKJ	ja: GPGE	nein
8	nein	nein	nein	nein
9	UK Bonn	1. HELIOS Klinikum Wuppertal 2. Universität Witten/Herdecke	Universitätskinderklinik Freiburg, Mathildenstraße 1, 79 106 Freiburg	Uniklinikum Regensburg Franz-Josef-Strauß-Allee 11 Regensburg 93 053 und Klinik St. Hedwig der Barmherzigen Brüder Regensburg Steinmetzstraße 1 – 3, 93 049 Regensburg
	Pfister, Eva-Doreen	Vermehren, Johannes	Cornberg, Markus	Timm, Jörg
1	nein	ja: Abbott Molecular AbbVie	ja: Beratertätigkeit Abbvie, Bristol-Myers-Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme (Merck), Roche	nein
2	nein	ja: Abbott Molecular AbbVie Bristol-Myers Squibb Covidien Gilead Sciences	ja: Vortragshonorare Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Gilead, Janssen-Cilag, MSD Sharp & Dohme (Merck), Roche	ja: Honorar für Vortragstätigkeit von BMS

► Tab. 6 (Fortsetzung)

3	nein	nein	ja: Drittmittel für Forschungsvorhaben (Forschungspreis) Gilead, Drittmittel für Forschungsvorhaben MSD Sharp & Dohme (Merck), Roche	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja: Mitglied in der GPGE, Degum, DGKJ sowie ESPGHAN, involviert auch in der LL Entwicklung neonatale Cholestase der GPGE	nein	ja: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Medizinischer Geschäftsführer der Deutschen Leberstiftung, Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Mitglied in der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (p-e-g), Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Mitglied der European Association for the Study of The Liver (EASL).	ja: Gesellschaft für Virologie Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
8	nein	nein	nein	nein
9	Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie Kinderklinik der Med. Hochschule Hannover	Universitätsklinikum Frankfurt	Medizinische Hochschule Hannover	seit 8/2014 Universitätsklinikum Düsseldorf, vorher Universitätsklinikum Essen
	<b>Beckebaum, Susanne</b>	<b>Zimmermann, Ruth</b>	<b>Peck, Markus</b>	<b>Ciesek, Sandra</b>
1	ja: siehe meine Erklärung bei AILE LL	nein	ja: AbbVie, Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS, Gilead, MSD	nein
2	nein	nein	ja: AbbVie, Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS, Gilead, MSD, Roche	nein
3	ja: siehe AILE LL	nein	ja: AbbVie, Gilead, Roche, MSD	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja: siehe Erklärung AILE-LL	nein	ja: ÖGGH, EASL	ja: DGVS Mitglied
8	nein	nein	nein	nein
9	siehe AILE-LL	Robert Koch-Institut (seit 2008)	– KABEG, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee – Medizinische Universität Wien	Uniklinikum Essen (seit 03/2016), Medizinische Hochschule Hannover (bis 02/2016)
	<b>Schirmacher, Peter</b>	<b>Christensen, Stefan</b>	<b>Ross, Stefan</b>	<b>Kessler, Harald</b>
1	ja: MSD, BMS, Novartis	ja: Abbvie, BMS, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, ViiV-Healthcare	nein	ja: Beratertätigkeit für Roche Molecular Systems, Hologic, Beckman-Coulter und GenMark
2	nein	ja: Abbvie, BMS, Gilead, Hexal., Janssen-Cilag, MSD, Reckitt-Benckiser, ViiV-Healthcare	ja: Siemens Healthcare Abbott Molecular	nein
3	Ja: Novartis	nein	ja: Siemens Healthcare Abbott Molecular	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	k.A.	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein

► Tab. 6 (Fortsetzung)

7	ja: Deutsche Gesellschaft für Pathologie, ESMO, ILCA, EASL, ESP	ja: Mitglied: DGI, DAIG, AGNÄ-WL, assoziierter Arzt der Deutschen Leberstiftung, Vorstandsmitglied der dagnä e. V.	ja: Deutsche Gesellschaft für Virologie, Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten, Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	nein
8	nein	nein	nein	nein
9	Land Baden-Württemberg, Universitätsklinik Heidelberg (seit 2004)	Selbstständig tätig	Universitätsklinikum Essen; keine	Medizinische Universität Graz
	<b>Ferenci, Peter</b>	<b>Welker, Martin Walter</b>	<b>Gschwantler, Michael</b>	<b>Wedemeyer, Hans Heinrich</b>
1	ja: Gilead Austria Merck/MSD global., Europe Abbvie global., Austria BMS Europe, Austria Roche Global Rottapharm Idenix Achilleon	nein	ja: BMS, MSD, Gilead, AbbVie	ja: Abbvie, Abbott, BMS, Boehringer Ingelheim, Eiger, Gilead, Janssen Cilag, Norgine, Roche, Merck, Roche Diagnostics,
2	ja: Gilead Austria, Abbvie Austria, Merz	ja: Consultancies/speakers fees: Amgen, Bayer, BMS, Gilead, Novartis, Roche. Travel Support: Astellas, Bayer, BMS, Novartis, Janssen, Roche	ja: BMS, MSD, Gilead, AbbVie	ja: Abbvie, Abbott, BMS, Boehringer Ingelheim, Eiger, Gilead, Janssen Cilag, Norgine, Roche, Merck, Roche Diagnostics,
3	ja: Roche bis 2014 Gilead 2015-	nein	nein	ja: Abbvie, Abbott, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, Janssen Cilag, Roche, Merck, Roche Diagnostics,
4	ja: iv. Silibinin für HCV, Rottapharm	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	nein	ja: DGVS, BDI, Hartmannbund	nein	ja: DGVS, Deutsche Leberstiftung, EASL, AASLD, Paul-Ehrlich Gesellschaft, DGIM
8	nein	nein	nein	nein
9	Medizinische Universität Wien	Universitätsklinikum Frankfurt (seit 2007)	Gemeinde Wien	Medizinische Hochschule Hannover
	<b>Reimer, Jens</b>	<b>Rockstroh, Jürgen</b>	<b>Kraus, Michael</b>	<b>Wiegand, Johannes</b>
1	ja: Gilead Sciences	nein	ja: Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD	ja: Gilad, BMS, Abbvie, Janssen
2	ja: Gilead, Janssen Cilag, MSD	ja: Honorare für Vorträge bei Fortbildungsveranstaltungen von Abbvie, BMS, Gilead, Merck, Janssen und ViiV.	ja: Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD	ja: Gilad, BMS, Abbvie, Janssen
3	ja: Gilead, Janssen Cilag, Bristol Myers Squibb	nein	nein	ja: Siemens
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja: Erstellung der HCV-Leitlinie	ja: Mitglied bei EACS Hepatitis Ko-Infektions-Leitlinie	nein	nein
8	nein	nein	nein	nein
9	Gesundheit Nord Bremen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Universitätsklinikum Bonn	Kreiskliniken Altötting-Burghausen	Universität Leipzig

► Tab. 6 (Fortsetzung)

	Klinker, Hartwig	Thimme, Robert	Sterneck, Martina	Petersen, Jörg
1	ja: Beratertätigkeit/Mitarbeit in Advisory Boards für die Firmen AbbVie, BMS, Boehringer, Gilead, Hexal., Janssen, MSD	ja: Beratertätigkeit für AbbVie, Gilead, MSD	nein	ja: Grant/Research Support BMS, Novartis, Roche Consultant/Advisor Abbott, AbbVie, BMS, Boehringer, Gilead, GSK, Kedrion, Janssen, Merck, Merz, MSD, Novartis, Roche
2	ja: Vortragstätigkeit für die Firmen AbbVie, BMS, Boehringer, Falk, Gilead, Janssen, MSD, Roche, ViiV	ja: AbbVie, Gilead, MSD	ja: Tätigkeit im oben genannten Rahmen für Janssen, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Abbvie, Roche, Novartis, Astellas	ja: Sponsored lectures (National or International) Abbott, BMS, Boehringer, Falk, Gilead, Kedrion, Janssen, Merck, Merz, MSD, Novartis, Roche
3	ja: Drittmittel für Forschungsvorhaben/klinische Studien der Firmen AbbVie, Arrowhead, Boehringer, BMS, Gilead, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Roche, ScheBo, ViiV	nein	ja: Teilnahme an Phase-III-Studie zur Therapie von Transplantationspatienten. Sponsor: Janssen	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja: DGI, DGIM, DGVS	nein	ja: Mitglied der DTG und Mitglied der DGVS	ja: Mitglied bng, DGVS
8	nein	nein	nein	nein
9	Universitätsklinikum Würzburg seit 1982	Uniklinik Freiburg Hugstetter Str. 5579106 Freiburg	Universitätskrankenhaus Hamburg Eppendorf (UKE) und Medizinisches Versorgungszentrum des UKE	selbstständig: Prof. Dr. Jörg Petersen Ärztliche Leitung Leberzentrum Hamburg im IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin an der Asklepios Klinik St. Georg Haus L Lohmühlenstr. 5 20 099 Hamburg Tel.: + 49 40 284 07 60 0 Fax: + 49 40 284 07 60 222 email: petersen@ifi-medizin.de
	Kautz, Achim	Mauss, Stefan	Vogel, Wolfgang	Boesecke, Christoph
1	nein	ja: AbbVie, Boehringer-Ingelheim, BMS, Gilead, Janssen, MSD, ViiV	nein	ja: Honorare für Beratertätigkeit von abbvie, BMS, Gilead, Janssen, MSD, ViiV.
2	ja: Vortragshonorare von Abbvie, BMS, Gilead, Janssen,	ja: AbbVie, Boehringer-Ingelheim, BMS, Gilead, Janssen, MSD, ViiV	nein	ja: Honorare für Vorträge von abbvie, BMS, Gilead, Janssen, MSD, ViiV.
3	ja: Zuwendungen von Abbvie, BMS, Gilead	nein	nein	ja: Grants von NEAT ID und Deutsche Leberstiftung.
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	nein	ja: Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen, dagnä, DGVS	ja: ÖGGH	ja: Mitglied Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Schatzmeister der Sektion KAAD der DAIG, Mitglied Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
8	nein	nein	nein	nein
9	Deutsche Leberhilfe e. V., ELPA (European Liver Patient Association), Leberhilfe Projekt gUG	selbstständig	Medizinische Universität Innsbruck	Universitätsklinikum Bonn

► **Tab. 6** (Fortsetzung)

	<b>Steinmann, Eike</b>	<b>Langhorst, Jost</b>	<b>Ingiliz, Patrick</b>	<b>Schäfer, Martin</b>
1	ja: Wissenschaftlicher Beirat Dr. Brill und Partner	ja: Medizinverlage Stuttgart; Steigerwald Arzneimittelwerke GmbH; Repha GmbH, CGC Gesundheitsconsulting, Ferring Arzneimittel GmbH	ja: Gilead, Abbvie	ja: Abbvie Deutschland, Servier
2	nein	ja: Falk Foundation, MSD Sharp & Dohme GmbH, Repha GmbH biologische Arzneimittel, Ardeypharm GmbH, Celgene GmbH, Dr. Wilmar Schwabe GmbH	ja: Gilead, Abbvie, BMS, MSD, Janssen-Cilag	ja: Hexal., Servier, Janssen, Roche
3	nein	ja: Steigerwald Arzneimittelwerke GmbH; Falk Foundation; TechLab, Dr. Wilmar Schwabe; Repha GmbH biologische Arzneimittel	nein	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja: Deutsche Gesellschaft für Virologie	ja: Leitlinienbeauftragter der Gesellschaft für Phytotherapie und der Deutschen Gesellschaft für Naturheilkunde, Sprecher der AG Psychosomatik in der Gastroenterologie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Deutsche Schmerzgesellschaft, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin	nein	nein
8	nein	ja: Leitlinienbeauftragter der Gesellschaft für Phytotherapie und der Deutschen Gesellschaft für Naturheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Deutsche Schmerzgesellschaft, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin	nein	nein
9	Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Twincore	Kliniken Essen-Mitte, Knappschafts-Krankenhaus Essen	Zentrum für Infektiologie Berlin-Prenzlauer Berg	Kliniken Essen-Mitte
	<b>Hinrichsen, Holger</b>	<b>Stauber, Rudolf</b>	<b>Rauch, Andri</b>	<b>Neumann, Ulf Peter</b>
1	ja: Advisory Board-Teilnahme bei folgenden Firmen: MSD, Gilead, Abbvie, Janssen, BMS, Roche	ja: Beratertätigkeit für Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, Merz, MSD	ja: Board member/Advisory panel: Janssen-Cilag, MSD, Gilead Sciences, Abbvie, Bristol-Myers Squibb	nein
2	ja: Vortragshonorare: MSD, Gilead, Abbvie, Janssen, BMS, Roche	ja: Vortragshonorare von Abbvie, BMS, Gilead, Merz	nein	ja: Amgen, Merck, Roche, Falk, Ethicon, Astellas, Novartis
3	nein	ja: Sponsoring durch MSD, Abbvie	ja: unrestricted research grant Gilead Sciences	Ethicon, Merck
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja: Mitglied DGVS Mitglied BNG	ja: Mitglied der ÖGGH	nein	nein
8	nein	nein	nein	nein
9	Selbstständig niedergelassener Arzt seit 01.01.2007	Medizinische Universität Graz	Universitätsspital Bern	Uniklinik RWTH Aachen, UMC+ Maastricht

► Tab. 6 (Fortsetzung)

	<b>Moradpour, Darius</b>	<b>Lang, Thomas</b>	<b>Kasper, Hans-Udo</b>	<b>Schulze zur Wiesch, Julian</b>
1	nein	ja: Drug Safety Monitoring Board Astellas Pharma	nein	nein
2	nein	nein	ja: 2016 Abbvie	ja: Vortragshonorare MSD, Abbvie, Roche, Gilead
3	ja: Forschungsgelder von BMS, Gilead und Roche (als Repräsen- tant der CHUV)	nein	nein	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	ja: Merck GmbH	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	nein	nein	ja: DGVS, DGP, Bundesverband Pathologen	nein
8	nein	nein	nein	nein
9	Universitätsklinik Lausanne (CHUV), Lausanne, Schweiz	Klinikum Starnberg	niedergelassen	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
	<b>Zeichhardt, Heinz</b>	<b>Backmund, Markus</b>	<b>Sarrazin, Christoph</b>	<b>Protzer, Ulrike</b>
1	nein	ja: Maricann; Beratung als wis- senschaftlicher Beirat im Hinblick auf Cannabis als Medizinprodukt	ja: Advisory Boards für: Abbott, Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Roche	ja: Fa. GILEAD, Fa. Roche, Fa. Medimmune, Fa. Janssen
2	ja: BioMérieux GmbH, (REMMDI; Regensburg, März 2015); Abbott GmbH, (Anwenderforum; Wies- baden, April 2015); Helmholtz Centre for Infection Research (Spring School; Braunschweig, April 2016)	nein	ja: Vorträge für: Abbott, Abbvie, Achillion, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Qiagen, Roche, Sieme	ja: Fa. Roche, Fa. Janssen
3	ja: GBD-Gesellschaft für Biotech- nologische Diagnostik mbH, Berlin	nein	ja: Forschungsunterstützung von: Abbott, Gilead, Janssen, Qiagen, Roche, Siemens	ja: Fa. Roche, Fa. Janssen, Fa. GILEAD, Fa. Alnylam
4	nein	nein	nein	nein
5	ja: GBD-Gesellschaft für Biotech- nologische Diagnostik mbH, Berlin	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja: Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankhei- ten (DVV e. V.), Gesellschaft für Virologie (GfV e. V.)	nein	ja: Mitglied in folgenden Fachge- sellschaften: Deutsche Gesell- schaft für Innere Medizin (DGIM) Deutsche Gesellschaft für Gas- troenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Deutsche Gesellschaft zur Erfor- schung der Leber (GASL)	ja: Gesellschaft für Virologie, EASL, GASL
8	nein	ja: Fakultätsmitglied der Ludwig- Maximilians-Universität München	nein	nein
9	Charité-Universitätsmedizin Berlin (bis September 2015), GBD-Ge- sellschaft für Biotechnologische Diagnostik mbH (ab März 2016)	Selbstständig tätig	Ordentliche Professur an der Goethe-Universität Frankfurt am Main, Fachbereich Medizin, Uni- versitätsklinikum	Helmholtz Zentrum München – Deutsches Zentrum für Gesund- heit und Umwelt
	<b>Heinzow, Hauke</b>	<b>Lynen Jansen, Petra</b>	<b>Hüppe, Dietrich</b>	<b>Manns, Michael P.</b>
1	nein	nein	ja: Mitglied in Advisory Boards der Firmen: Abbvie Janssen BMS Gilead	ja: Roche, Bristol Myers Squibb, Gilead, Boehringer Ingelheim, Novartis, Merck (MSD), Janssen, Idenix, GlaxoSmithKline, Biotest, Achillion

► Tab. 6 (Fortsetzung)

2	ja: Abbvie: Erstellen von Patientenkasuistiken, Schulung von Hepatitis-Study-Nurses	nein	ja: Vorträge, die von folgenden Firmen finanziell unterstützt worden sind: Abbvie Janssen, BMS Gilead Falk	ja: Roche, Bristol Myers Squibb, Gilead, Merck (MSD), Janssen
3	nein	nein	nein	ja: Roche, Bristol Myers Squibb, Gilead, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline, Bio-test
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja: DGVS, DEGUM, DGIM	nein	ja: Mitglied der Hepatologischen Arbeitsgruppe des bng DGVS, wissenschaftlicher Leiter des Deutschen Hepatitis C Registers (DHC-R)	ja: DGVS, DGIM, EASL, UEG
8	nein	nein	nein	nein
9	Universitätsklinikum Münster	DGVS, RWTH Aachen	Selbst. Vertragsarzt	Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Hannover Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig
	<b>Drebber, Uta</b>	<b>Holzmann, Heidemarie</b>	<b>Zeuzem, Stefan</b>	<b>Zimmermann, Tim</b>
1	nein	nein	ja: Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD	ja: Abbvie, Novartis
2	ja: Schulungstätigkeit für Alexion und Novartis	nein	ja: Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD	ja: Abbvie, BMS, Janssen, Roche
3	nein	nein	nein	nein
4	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein
7	ja: Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Berufsverband Deutscher Pathologen	nein	ja: Mitglied DGVS, Vorstand Leitlinien	ja: DGVS, DTG
8	nein	nein	nein	nein
9	Uniklinik Köln	Department für Virologie, Medizinische Universität Wien	Universität Frankfurt	Universitätsmedizin Mainz

## 8.3 Aufgabenverteilung

### 8.3.1 Koordinatoren

- Ansprechpartner für Fachgesellschaften und Leitliniengruppe
- Unterstützung der AG-Leiter, Zusammenstellung und Koordination der AGs
- Einberufung der Konsensuskonferenz
- Moderation der Konsensuskonferenz
- Begutachtung der Empfehlungen vor der Online-Abstimmung mittels Delphi-Runden
- Kritische Durchsicht und Korrektur des kompletten Leitlinienmanuskripts sowie des Leitlinienreports inklusive der Evidenztabellen

### 8.3.2 Wissenschaftlicher Sekretär

- Wissenschaftlicher Sekretär für die Koordinatoren
- Ansprechpartner für die Leitliniengruppe
- Unterstützung der Koordinatoren und der AG-Leiter bei der Zusammenstellung und Koordination der AGs, der Empfehlungen und der einzelnen Leitlinienkapitel
- Organisation und Koordination der Konsensuskonferenz
- Redaktion der Empfehlungen vor der Konsensuskonferenz
- Live-Änderungen der Empfehlungen auf der Konsensuskonferenz
- Vorbereitung der Empfehlungen und Durchführung der Online-Abstimmung mittels Delphi-Runden
- Überarbeitung, Literatursuche, Einfügen von Literatur für einzelne AGs der jeweiligen Leitlinienkapitel
- systematische Literaturrecherche
- Literaturbewertung
- Evidenztabellen



- Zuordnung der Literatur zu Empfehlungen
- iterative Überarbeitung der Empfehlungen
- Zusammenstellen und Kursieren des kompletten Manuskripts
- Erstellen des Leitlinienreports

### 8.3.3 AG-Leiter

- Auswahl der priorisierten Schlüsselfragen
- Erstellen und Vorstellung der Empfehlungen für die Konsensuskonferenz
- Auswahl der Literatur
- Zuordnung der Literatur zu Empfehlungen
- Schreiben der Erläuterungen und Kommentare
- kritische Durchsicht, Korrektur und Ergänzung des kompletten Leitlinienmanuskripts sowie des Leitlinienreports inklusive der Evidenztabelle

### 8.3.4 AG-Mitglieder

- Unterstützung der AG-Leiter bei
  - dem Erstellen der Empfehlungen für die Konsensuskonferenz
  - der Auswahl der Literatur und teilweise Vorbereitung der Evidenztabelle
  - dem Erstellen der Erläuterungen und Kommentare zu den Empfehlungen
- Teilnahme und Abstimmung der Empfehlungen auf der Konsensuskonferenz und in den Delphi-Runden
- kritische Durchsicht der Leitlinie und der Evidenztabelle

### 8.3.5 Teilnehmer Konsensuskonferenz

- Überarbeitung und Konsentierung der Empfehlungen während der Konsensuskonferenz

## 8.4 Schlüsselfragen

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

- 1.1 Indikation und Durchführung einer HCV-Diagnostik  
*Bei welchen Personen sollte ein „HCV-Screening“ erfolgen?*
- 1.2 Virologische Diagnostik der HCV-Infektion  
*Wie wird eine Infektion mit dem HCV diagnostiziert? Welche Parameter sollten initial, welche im Verlauf bestimmt werden?*
- 1.3 HCV-Resistenztestung  
*Wann sollte eine genotypische HCV-Resistenztestung durchgeführt werden?*
- 1.4 Weitere Diagnostik bei Erstdiagnose einer HCV-Infektion  
*Welche weitere Diagnostik ist bei der Erstdiagnose einer HCV-Infektion erforderlich?*
- 1.5 Bestimmung des Grads der Leberfibrose  
*Bei welchen Patienten und mit welcher Methode soll der Grad der Leberfibrose bestimmt werden?*
- 1.6 Follow-up bei nicht behandelter HCV-Infektion  
*Welches Follow-up ist bei nicht behandelter HCV-Infektion, Therapieversagern und/oder Leberzirrhose indiziert?*

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

- 2.1 Hepatitis C und Nadelstich  
*Welches Vorgehen ist nach Verletzung mit einer möglicherweise HCV-kontaminierten Nadel oder nach Exposition mit HCV-kontaminierter Flüssigkeit zu empfehlen?*
- 2.2 Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer HCV-Infektionen  
*Welche präventiven Maßnahmen müssen bei medizinischen Eingriffen bei HCV-positiven Patienten ergriffen werden?*
- 2.3 Vorsichtsmaßnahmen bei HCV-RNA-positiven Mitarbeitern in medizinischen Berufen  
*Welche Vorsichtsmaßnahmen sind bei HCV-RNA-positiven Mitarbeitern in medizinischen Berufen indiziert?*
- 2.4 Vorsichtsmaßnahmen bei intrafamiliärem oder sexuellem Kontakt mit HCV-positiven Personen  
*Welche Verhaltensmaßnahmen sind für Personen im Umfeld von Patienten mit chronischer Hepatitis C zu beachten? Wie kann eine sexuelle Übertragung des HCV verhindert werden?*
- 2.5 Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen bei Drogenkonsumierenden  
*Welche Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen sind bei Drogenkonsumierenden indiziert?*
- 2.6 Therapie der akuten Hepatitis C  
*Sollte eine akute Hepatitis C mit antiviralen Medikamenten behandelt werden? Wie kann eine Therapie der akuten Hepatitis C durchgeführt werden?*

### AG 3: Natürlicher Verlauf und Therapieindikation inklusive extrahepatische Manifestationen

- 3.1 Prognoseparameter für den natürlichen Verlauf
- 3.2 Therapieindikation der chronischen Hepatitis C...
  - 3.2.1 im kompensierten Stadium der Lebererkrankung  
*Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im kompensierten Stadium der Lebererkrankung indiziert?*
  - 3.2.2 im dekompenzierten Stadium der Lebererkrankung  
*Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im dekompenzierten Stadium der Lebererkrankung (Child-Pugh B/C) bzw. auf der Warteliste zur Lebertransplantation indiziert?*
  - 3.2.3 beim hepatozellulären Karzinom  
*Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und hepatozellulärem Karzinom (HCC) indiziert?*
  - 3.2.4 mit extrahepatischen Manifestationen  
*Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C mit extrahepatischen Manifestationen indiziert?*
  - 3.2.5 bei Patienten mit Niereninsuffizienz bzw. Dialyse  
*Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C mit Niereninsuffizienz bzw. Dialyse indiziert?*
  - 3.2.6 bei Patienten mit Suchterkrankungen  
*Was sind Besonderheiten bei der Therapie-Indikationsstellung von Patienten mit Suchterkrankungen?*

- 3.3 Indikation zur Re-Therapie  
*Wann ist eine Re-Therapie indiziert?*
- 3.4 Kontraindikationen, Einschränkungen und Interaktionen einer DAA-basierten Therapie  
*Wann bestehen Kontraindikationen bzw. Einschränkungen für eine DAA-basierte Therapie?*

#### AG 4: Therapie der chronischen Hepatitis C

- 4.1 Aktuell verfügbare Therapieoptionen
- 4.2 Ersttherapie von Patienten mit DAA in allen Fibrosestadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose  
*Wie sollen Patienten mit einer DAA-Ersttherapie in allen Fibrosestadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose behandelt werden?*
  - 4.2.1 HCV-Genotyp 1
  - 4.2.2 HCV-Genotyp 2
  - 4.2.3 HCV-Genotyp 3
  - 4.2.4 HCV-Genotyp 4
  - 4.2.5 HCV-Genotyp 5 und 6
- 4.3 Ersttherapie von Patienten mit DAA bei dekompensierter Zirrhose  
*Wie sollen Patienten mit einer DAA-Ersttherapie bei dekompensierter Zirrhose behandelt werden?*
- 4.4 Therapie von Patienten nach einem Versagen einer DAA-Therapie  
*Wie sollen Patienten nach einem Versagen einer DAA-Therapie behandelt werden?*
- 4.5 Resistenzanalyse  
*Wann sollte eine Resistenzanalyse erfolgen?*
- 4.6 Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Niereninsuffizienz
  - 4.6.1 Behandlung von Nebenwirkungen  
*Wie sollen Nebenwirkungen behandelt werden?*
  - 4.6.2 Medikamenteninteraktionen  
*Was soll hinsichtlich möglicher Medikamenteninteraktionen beachtet werden?*
  - 4.6.3 Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz  
*Wie sollen Patienten mit einer Niereninsuffizienz behandelt werden?*
- 4.7 Überwachung der Therapie  
*Wie soll die Therapie überwacht werden?*

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

- 5.1 Indikation zur Lebertransplantation bei HCV-Infektion  
*Bei welchen Patienten mit HCV-Infektion ist eine Lebertransplantation indiziert?*  
*Wann ist eine Re-Transplantation bei Hepatitis C indiziert?*
- 5.2 Präoperatives Management auf der Warteliste zur Transplantation  
*Wie ist das Management der Patienten mit HCV-Infektion auf der Warteliste zur Lebertransplantation?*  
*Wie ist das Management der Patienten mit HCV-Infektion auf der Warteliste zur Nierentransplantation und zur Transplantation sonstiger Organe (Herz, Lunge, Pankreas, Darm)?*

- 5.3 Verlauf und Behandlung nach Lebertransplantation  
*Welche Patienten mit einer Hepatitis-C-assoziierten Leberzirrhose nach Lebertransplantation bei Hepatitis C sollten behandelt werden?*  
*Wann sollte eine antivirale Therapie post transplantationem begonnen werden?*  
*Wie wird die antivirale Therapie nach Lebertransplantation durchgeführt?*  
*Wie erfolgt die immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation bei chronischer Hepatitis C?*
- 5.4 Vermittlung HCV-positiver Spenderorgane  
*Wann können HCV-positive Spenderorgane akzeptiert werden?*
- 5.5. Transplantation anderer solider Organe (Herz, Niere, Lunge, Pankreas und Dünndarm) und Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation in HCV-positiven Patienten  
*Wie sollen Patienten mit Organ- und Stammzelltransplantation (SZT) behandelt werden?*  
*Wie und wann erfolgt die Therapie HCV-positiver Patienten im Falle einer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation (KMT/SZT)?*  
*Wie und wann erfolgt die Therapie HCV-positiver Patienten post Nierentransplantation und Transplantation anderer solider Organe (Herz, Lunge, Pankreas und Dünndarm)?*
- 5.6 Interaktionen mit Calcineurin-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren  
*Welche Kombinationen der Immunsuppression mit DAA sollten vermieden oder nicht eingesetzt werden?*

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

- 6.1 Besonderheiten bei Patienten mit Hepatitis B-Virus (HBV) und HCV-Ko-Infektionen  
*Welche Besonderheiten ergeben sich bei Patienten mit HBV/HCV-Ko-Infektionen?*
- 6.2 Besonderheiten bei Patienten mit Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)- und HCV-Ko-Infektionen  
*Welche Besonderheiten ergeben sich bei Patienten mit HIV/HCV-Ko-Infektionen?*
- 6.3 Akute Hepatitis C bei Patienten mit bekannter HIV- bzw. HBV-Ko-Infektion  
*Wie ist das Vorgehen, wenn es bei einem Patienten mit bekannter HIV- bzw. HBV-Infektion zu einer akuten Hepatitis C kommt?*
- 6.4 Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten  
*Wie erfolgt die Therapie der chronischen Hepatitis C beim HBV/HCV-ko-infizierten Patienten?*
- 6.5 Therapie der chronischen Hepatitis bei HBV/HCV/HDV-ko-infizierten Patienten  
*Wie erfolgt die Therapie der chronischen Hepatitis C beim HBV/HCV/HDV-ko-infizierten Patienten?*
- 6.6 Therapie der chronischen Hepatitis bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten  
*Wie erfolgt die Therapie der chronischen Hepatitis C beim HIV/HCV-ko-infizierten Patienten?*  
*Was muss berücksichtigt werden, wenn bei HIV-positiven Patienten eine Hepatitis C therapiert werden soll?*

- 6.7 Besonderheiten hinsichtlich einer Lebertransplantation bei HCV/HIV-ko-infizierten Patienten  
*Welche Besonderheiten ergeben sich hinsichtlich einer Lebertransplantation bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten?*
- 6.8 Maßnahmen der Prophylaxe bei HIV/HCV- bzw. bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten  
*Welche Maßnahmen der Prophylaxe sind bei HIV/HCV- bzw. bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten sinnvoll?*

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

- 7.1 Diagnosestellung im Kindesalter  
*Wie wird die Diagnose im Kindesalter gestellt?*
- 7.2 Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter  
*Welche Therapiemöglichkeiten und -ziele bestehen bei einer Hepatitis C im Kindesalter?*  
*Wer sollte die Indikation zur Behandlung stellen und die Therapie überwachen?*

- 7.3 Ko-Infektionen im Kindesalter
- 7.4 Prophylaktische Maßnahmen im Kindesalter bei einer HCV-Infektion  
*Welche prophylaktischen Maßnahmen sind bei einer HCV-Infektion im Kindesalter sinnvoll?*
- 7.5 Postnatales Management
- 7.6 Hepatitis C und Schwangerschaft  
*Bei wem sollte anti-HCV in der Schwangerschaft bestimmt werden?*  
*Wann ist die Durchführung einer Sectio caesarea indiziert?*  
*Wann und wie kann die HCV-Infektion des Kindes nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden?*  
*Kann eine HCV-infizierte Frau stillen?*

## 8.5 Literatursuche

### 8.5.1 Leitlinien

Da eine Aktualisierung der S3-Leitlinie durchgeführt wurde, konnte die Suche aus der Vorgängerversion übernommen werden. Die Leitlinien der DGVS, ÖGGH, SGG, DGP, GfV, GPGE, AWMF, AASLD, EASL, ECC, EVHEI, APASL, welche für die Erstellung verwendet wurden, wurden für die Aktualisierung erneut berücksichtigt.

### 8.5.2 Systematische Literatursuche

#### Suchwörter

Arbeitsgruppe	Fragestellung	Datenbank	Suchstrings	Filter
AG 1	Indikationen zur HCV-Diagnostik	PubMed	(hepatitis c OR HCV) AND prevalence	Zeitraum: 01.01.2013 – 23.01.2016
	virologische Diagnostik der HCV-Infektion	PubMed	(hepatitis c OR HCV) AND (HCV-RNA test)	
	HCV-Resistenz-testung	PubMed	(hepatitis c OR HCV) AND (resistance)	
AG 2	Hepatitis C und Nadelstich	PubMed	acute hepatitis C AND needle stick AND transmission	Zeitraum: 01.01.2000 – 30.04.2017
	Vermeidung nosokomialer Infektion	PubMed	nosocomial infection AND HCV AND hepatitis	
	intrafamiliäre und sexuelle Übertragung	PubMed	HCV AND transmission AND intrafamilial acute HCV AND HIV AND systematic review	
	Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen bei Drogenkonsumierenden	PubMed	HCV AND PWID AND systematic review	
	Therapie der akuten Hepatitis C	PubMed	acute hepatitis C AND treatment	Zeitraum: 01.01.2014-aktuell
AG 3	natürlicher Verlauf der HCV	PubMed	(hepatitis c OR HCV) AND natural history	Zeitraum: 01.01.2013 – 23.01.2016
	Prognoseparameter	PubMed	((hepatitis c OR HCV) AND osteoporosis) OR ((hepatitis c OR HCV) AND cardiovascular disease) OR ((hepatitis c OR HCV) AND extrahepatic manifestation) OR ((hepatitis c OR HCV) AND gene variants)	
	Antivirale Therapie und HCC	PubMed	(hepatitis c therapy) AND hcc	
	Patienten mit Suchterkrankungen	PubMed	(hepatitis c therapy) AND substance users	

Arbeitsgruppe	Fragestellung	Datenbank	Suchstrings	Filter
AG 4	antivirale Therapie	PubMed und web of science	Hepatitis C AND (Sofosbuvir OR Simeprevir OR Daclatasvir OR Telaprevir OR Boceprevir OR GS-7977 OR PSI-7977 OR TMC435 OR BMS790052 OR Ledipasvir OR Paritaprevir OR Ombitasvir OR Dasabuvir OR GS-5885 OR ABT-450 OR ABT-267 OR ABT-333 OR Grazoprevir OR MK-5172 OR Elbasvir OR MK-8742 OR Velpatasvir OR GS-5816) AND (therapy OR treatment OR prophylaxis OR prevention) NOT (animals (mh) NOT humans (mh)) AND clinical trial).	Zeitraum: 01.01.2013 – 31.07.2016
AG 5	LTx-Warteliste	PubMed	(hepatitis c OR HCV) AND (cirrhosis OR transplantation)	Zeitraum: 01.01.2013 – 23.01.2016
	NTx-Warteliste und andere Organe	PubMed	(kidney disease OR renal transplantation) AND (hepatitis c OR HCV) und (lung disease OR lung transplantation) AND (hepatitis c OR HCV) und (heart disease OR heart transplantation) AND (hepatitis C OR HCV)	
	Verlauf und Behandlung nach Lebertransplantation	PubMed	(hepatitis c OR HCV) AND (therapy after liver transplantation)	
	Transplantation anderer solider Organe und Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation in HCV-positiven Patienten	PubMed	(hepatitis c OR HCV) AND (hematopoietic stem cell transplantation OR peripheral blood stem cell transplantation OR peripheral stem cell transplantation OR marrow transplantation OR bone marrow transplantation) und (hepatitis c OR HCV) AND (nonliver solid organ transplantation OR kidney transplantation OR renal transplantation OR lung transplantation OR heart transplantation OR small bowel transplantation OR intestine transplantation) und (Hepatitis C OR HCV) AND pancreas transplantation	
	Interaktionen mit Calcineurin-Inhibitoren oder mTor-Inhibitoren	PubMed	(drug interaction AND direct acting antivirals) und (direct acting antivirals) AND (cyclosporine OR tacrolimus OR mTor inhibitors) und (direct acting antivirals AND liver transplantation)	
		Fachinformation aller bewerteten Substanzen		
AG 6	HIV/HCV-Ko-Infektionen	PubMed	(hepatitis c OR HCV) AND co-infection with (human immunodeficiency virus OR HIV)	Zeitraum: 01.01.2013 – 23.01.2016
	akute Hepatitis C bei Patienten mit bekannter HIV- bzw. HBV-Infektion	PubMed	(acute hepatitis c OR acute HCV) AND (chronic hepatitis b OR chronic HBV) OR (human immunodeficiency virus OR HIV)	
	Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten	PubMed	therapy of (chronic hepatitis c OR chronic HCV) AND co-infection with (human immunodeficiency virus OR HIV)	
	LTX bei HCV/HIV-Ko-Infektion	PubMed	liver transplantation AND (hepatitis c OR HCV) AND (human immunodeficiency virus OR HIV)	
	Prophylaxe bei HIV/HCV- bzw. HBV/HCV-Ko-Infektion	PubMed	prophylaxis AND (hepatitis c OR HCV) OR (hepatitis b OR HBV) AND (human immunodeficiency virus OR HIV)	
AG 7	Keine Änderung im Vergleich zur Vorversion der S3-Leitlinie			

## Auswahl

Arbeitsgruppe	Fragestellung	Zahl der bei der Literatursuche identifizierten Quellen	Zahl der ausgeschlossenen Quellen (Gründe)	Zahl der eingeschlossenen Quellen
AG 1	Indikationen zur HCV-Diagnostik	4430	4421 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus)	9 Vollpublikationen
	virologische Diagnostik der HCV-Infektion	303	290 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus)	13 Vollpublikationen
	HCV-Resistenztestung	1217	1205 (thematischer Fokus, Duplikate, anderer Publikationstyp)	12 Vollpublikationen
AG 2	Hepatitis C und Nadelstich	265	257 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus)	8 Vollpublikationen
	Vermeidung nosokomialer Infektion	2612	2610 (thematischer Fokus, Duplikate, anderer Publikationstyp)	2 Vollpublikationen
	intrafamiliäre und sexuelle Übertragung	182	164 (thematischer Fokus, Duplikate)	18 Vollpublikationen
	Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen bei Drogenkonsumierenden	58	49 (zu kleine Fallzahlen)	9 Vollpublikationen
	Therapie der akuten Hepatitis C	564	556 (Fallberichte, Reviews, chronische Hepatitis C, andere Themen)	8 Vollpublikationen
AG 3	natürlicher Verlauf der HCV	197	193 (thematischer Fokus)	4 Vollpublikationen
	Prognoseparameter	881	848 (thematischer Fokus, Duplikate, anderer Publikationstyp)	33 Vollpublikationen
	antivirale Therapie und HCC	573	596 (thematischer Fokus)	4 Vollpublikationen
	Patienten mit Suchterkrankungen	163	156 (thematischer Fokus)	4 Vollpublikationen, 1 Abstract
AG 4	antivirale Therapie	454	337 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus)	117 Vollpublikationen
AG 5	LTx-Warteliste	4723	4697 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus)	21 Vollpublikationen, 3 Abstracts
	NTx-Warteliste und andere Organe	1043	1038 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus, veraltete Daten)	5 Vollpublikationen
	Verlauf und Behandlung nach Lebertransplantation	536	527 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus)	9 Vollpublikationen
	Transplantation anderer solider Organe und Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation in HCV-positiven Patienten	441	417 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus)	24 Vollpublikationen
	Interaktionen mit Calcineurin-Inhibitoren oder mTor-Inhibitoren	358	353 (thematischer Fokus, Duplikate, anderer Publikationstyp)	5 Vollpublikationen
AG 6	HIV/HCV-Ko-Infektionen	1338	1334 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus)	4 Vollpublikationen
	akute Hepatitis C bei Patienten mit bekannter HIV- bzw. HBV-Infektion	50 469	50 465 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus, veraltete Daten, Duplikate)	4 Vollpublikationen
	Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten	378	368 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus)	2 Vollpublikationen, 8 Abstracts

Arbeitsgruppe	Fragestellung	Zahl der bei der Literatursuche identifizierten Quellen	Zahl der ausgeschlossenen Quellen (Gründe)	Zahl der eingeschlossenen Quellen
	LTX bei HCV/HIV-Ko-Infektion	147	140 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus)	4 Vollpublikationen, 3 Abstracts
	Prophylaxe bei HIV/HCV- bzw. HBV/HCV-Ko-Infektion	2192	2181 (anderer Publikationstyp, thematischer Fokus)	11 Vollpublikationen
AG 7	Keine Änderung im Vergleich zur Vorversion der S3-Leitlinie			

## 8.6 Evidenztabellen

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

#### AG 1.1 Indikationen zur Durchführung einer HCV-Diagnostik

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

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
de Martel C et al., 2015	HCC bei HCV	Review	keine	119 000	HCC-Inzidenz	HCV causes HCC	Level 1
Poethko-Müller C et al., 2013	HCV-Prävalenz	prospektive Studie	keine	7238	Anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz	DEGS1	Level 1
Bruggmann P et al., 2014	HCV-Prävalenz	Review	–	–	Anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz	Allgemeinbevölkerung	Level 1
Wolffram I et al., 2015	HCV-Prävalenz	prospektive Studie	keine	21 008	Anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz	Check-up 35 +	Level 1
Zimmermann R et al., 2015	HCV-Prävalenz	prospektive Studie	keine	2077	Anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz	DRUCK-Studie (HCVin PWID)	Level 1
Carney K et al., 2013	HCV-Prävalenz	Fall-Kontroll-Studie	HCV negative Kontrollen	3871	Anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz	HCV-Risikofaktor Tattoo	Level 4
Tohme RA et al., 2012	HCV-Prävalenz	Review	–	–	Anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz	HCV-Risikofaktor Tattoo	Level 2
Jansen K et al., 2015	HCV-Prävalenz	prospektive Studie	keine	1838	Anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz	HCV bei HIV	Level 1
Garcia-Tejedor A et al., 2015	HCV-Prävalenz	retrospektive Studie	keine	711	Anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz	vertikale HCV-Übertragung	Level 3
Heidrich B et al., 2014	HCV-Prävalenz	prospektive Studie	keine	1313	Anti-HCV und HCV-RNA-Prävalenz	HCV bei Migranten	Level 1

## AG 1.2 Virologische Diagnostik der HCV-Infektion

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

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Hajarizadeh B et al., 2015	HCV-RNA-Level bei akuter HCV	retrospektive Studie	keine	163	HCV-RNA quant	HCV-RNA bei akuter HCV	Level 3
Grebely J et al., 2014	Outcome bei akuter HCV	prospektive Studie	keine	632	Outcome bei akuter HCV		Level 1
Vermehren J et al., 2016	Durchführung des HCV-RNA-Tests	Methodenvergleich	keine	740	HCV-RNA quant	Vergleich CAP/CTM vs. Abbott	Level 3
Fevry B et al., 2015	Durchführung des HCV-RNA-Tests	Methodenvergleich	keine	543	HCV-RNA quant	Vergleich CAP/CTM vs. Abbott	Level 3
Wiesmann F et al., 2015	Durchführung des HCV-RNA-Tests	Methodenvergleich	keine		HCV-RNA quant	Test von WHO und PEI Standards	Level 2
Yoshida EM et al., 2015	klinisches Outcome nach HCV-Therapie	retrospektive Studie	keine	863	HCV-RNA-Status	Outcome nach DAA-Therapie	Level 2
Chen J et al., 2013	klinisches Outcome nach HCV-Therapie	Review	–	–	HCV-RNA-Status	Outcome nach Therapie	Level 1
Maasoumy B et al., 2016	klinisches Outcome nach HCV-Therapie	retrospektive Studie	keine	298	HCV-RNA quant	Outcome nach Therapie	Level 2
Liu CH et al., 2015	Durchführung des HCV-RNA-Tests	Methodenvergleich	keine	225	HCV-Genotyp	Versant vs. Abbott	Level 2
Yang R et al., 2014	Durchführung des HCV-RNA-Tests	Methodenvergleich	keine	63	HCV-Genotyp	nur HCV Genotyp 6	Level 2
Benedet M et al., 2014	Durchführung des HCV-RNA-Tests	retrospektive Studie	keine	1052	HCV-Genotyp	Versagen der Genotypisierung	Level 3
Mokhtari C et al., 2016	Durchführung des HCV-RNA-Tests	Methodenvergleich	keine	3626	HCV-Genotyp	Abbott GTII vs. GT plus	Level 2
Mallory MA et al., 2014	Durchführung des HCV-RNA-Tests	Methodenvergleich	keine	162	HCV Genotyp	Abbott GTII vs. sequencing	Level 2
Hedskog C et al., 2015	Therapie von HCV-Rekombinanten	Fallserie	keine	12	Therapieerfolg	Therapie mit SOF bei HCV-Rekombinanten	Level 4
De Keukeleire S et al., 2015	Durchführung des HCV-RNA-Tests	Fallstudie	keine	1	HCV Genotyp	HCV Genotypisierung bei Rekombinanten	Level 4



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

- Die Literatur wurde aus der Vorversion der Leitlinie übernommen.

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

- Die Literatur wurde aus der Vorversion der Leitlinie übernommen.

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

- Die Literatur wurde aus der Vorversion der Leitlinie übernommen.

### AG 1.3 HCV-Resistenztestung

**Wann sollte eine genotypische HCV-Resistenztestung durchgeführt werden?**

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Sarrazin C et al., 2016	Relevanz von HCV-RAVs	Review	–	–	Relevanz der Häufigkeit von RAVs		Level 2
Ferenci P et al., 2015	Relevanz von Zirrhose	Review	–	–	Relevanz der Zirrhose		Level 5
Lawitz E et al., 2015	SMV/SOF	open-label, single-arm	historische Kontrolle	103	SVR12	SMV/SOF bei Zirrhose	Level 3
Nelson DR et al., 2015	SOF/DCV bei GT3	open-label, single-arm	keine	152	SVR12	ALLY-3	Level 3
Walker A et al., 2015	Y93H-Prävalenz	retrospektive Studie	keine	110	Y93H-Häufigkeit	Y93H bei GT3	Level 3
Jacobson IM et al., 2014	SMV+pegIFN	RCT	Placebo	394	SVR12	Einfluss von Q80K	Level 2
Manns M et al., 2014	SMV+pegIFN	RCT	Placebo	343	SVR12	Einfluss von Q80K	Level 2
Kwo P et al., 2016	SMV/SOF	randomized open-label	historische Kontrolle	310	SVR12	Einfluss von Q80K	Level 3
Pawlotsky JM et al., 2016	HCV-Resistenz	Review	–	–	Resistenzentwicklung		Level 2

### AG 1.4 Weitere Diagnostik bei Erstdiagnose einer HCV-Infektion

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

Die Literatur wurde aus der Vorversion der Leitlinie übernommen.

### AG 1.5 Bestimmung des Grads der Leberfibrose

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

Die Literatur wurde aus der Vorversion der Leitlinie übernommen.

### AG 1.6 Follow-up bei nicht behandelter HCV-Infektion

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

Die Literatur wurde aus der Vorversion der Leitlinie übernommen.

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

## AG 2.1 Hepatitis C und Nadelstich

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

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparame-ter, Beobachtungs-dauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Tomkins et al., J Viral Hepatitis 2012	occupational HCV-transmission	case series	Serocon-version vs. no conver-sion	626	Serokonversion	14/626 (2,2 %)	4
Frijstein et al., Neth J Med 2011	needle sticks and occupational HCV-transmission	konsekutive komplette Fallserie	nein	1601 Exposi-tionen, da-von 53 HCV+	Serokonversion	1/53 Serokonversion	3
Corey et al., Infect Control 2009	post-exposure prophylaxis mit PEG-IFNa (4 Wochen)	prospektive Pilotstudie	nein	213 ge-samt; 44 behandelt	Serokonversion	keine Serokonver-sion (behandelt und unbehandelt)	3
Kubitschke et al. Internist 2007	HCV-transmission	systematic review	ja	6956	Serokonversion, HCV-Infektion	0,42 %	2
Yazdanpanah et al., Clin Infect Dis 2005	Risikofaktoren für HCV-transmission	Fall-Kontroll-Studie	ja	66 vs. 204	Serokonversion, HCV-Infektion	Risikofaktoren definiert	3
De Carli et al., 2003 Infection	HCV-transmission	prospektive Überwachung	nein	4403	Serokonversion, HCV-Infektion	14 Infektionen (0,31)	3
Chung et al., J Gastroenterol 2003	post-exposure prophylaxis with IFN (1 – 3 days)	retrospektive Analyse	ja	684 (davon 279 behan-delt)	Serokonversion, HCV-Infektion	2 Infektionen (1 behandelt, 1 unbehandelt)	3
Nukaya et al., Hepatol Res 2007	post-exposure prophylaxis with IFN 1x 10MU	retrospektive Analyse	ja	264 (davon 129 behan-delt)	Serokonversion, HCV-Infektion	1 Infektion (behandelt)	4

## AG 2.2 Maßnahmen zur Vermeidung nosokomialer HCV-Infektionen

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

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparame-ter, Beobachtungs-dauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Ciesek, JID, 2010	Stabilität HCV	experimentell in vitro			Stabilität HCV	HCV kann für Wo-chen stabil bleiben	5
Doerbecker et al., JID 2011	Inaktivierung HCV auf Oberflä-chen	experimentell in vitro			Effekt von Desin-fektionslösungen auf Infektivität	Beschreibung der anti-infektiven Wirkung	5

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

**Welche Vorsichtsmaßnahmen sind bei Mitarbeitern in medizinischen Berufen indiziert?**

Die Literatur wurde aus der Vorversion der Leitlinie übernommen.

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

**Welche Verhaltensmaßnahmen sind für Personen im Umfeld von Patienten mit chronischer Hepatitis C zu beachten?  
Wie kann eine sexuelle Übertragung des HCV verhindert werden?**

Referenz- autor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungs- dauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, * Oxford-Schema
Said et al., J Trop Pediatr	intrafamilial transmission	prospective testing	ja	137	Anti-HCV in Fami- lienmitgliedern	höhere anti-HCV Prä- valenz bei Familien- mitgliedern von anti- HCV-pos. Patienten (14/24 vs. 4/27)	4
Paez Jiminze et al. Gut 2010	intrafamiliäre HCV-Transmission	Fall-Kontroll- Studie	ja	100 vs. 678 Kontrollen	HCV-Transmission	18/100 HCV-positive Familienmitglieder	3
Ndong-Atime et al., J Clin Vi- rol 2009	Intrafamiliäre HCV Transmission	cross-sectional screening	Nein	195	Anti-HCV bei Fa- milienmitgliedern	13 anti-HCV positive Familienmitglieder, keine Kinder positive	4
Ackermann et al. J Viral Hepatitis 2000	intrafamiliäre HCV-Transmission	systematic review		4250	HCV-Transmission	4 % HCV Prävalenz vs. 0 % bei anti-HCV- positiven vs. neg. Index-Patienten	2
Plancoulaine et al., Gut 2008	intrafamiliäre HCV-Transmission	epidemiol. survey	ja	3994 Patien- ten in 475 Familien	familiäre HCV Transmission	höheres Risiko bei HCV-positivem Va- ter, geringeres zw- ischen Geschwistern	3
La Torre et al., BMC Public Health 2006	intrafamiliäre HCV-Transmission	cross-sectional screening	Nein	175 HCV + 259 Fami- lienangehö- rige	familiäre HCV Transmission	Angehörige in 8,9 % HCV-positiv; Haupt- risikofaktor Drogen- konsum des Index- patienten	4
Mohammed et al., Hepato- logy 2005	HCV incidence in Ägypten	prospektive Kohorten- studie	ja	6734	HCV-Serokon- version	stärkster Prädiktor für HCV-Serokonver- sion positives Fami- lienmitglied	2
Keisermann et al., Am J Gastroenterol 2003	intrafamiliäre HCV-Transmission	prospektive Kohorten- studie	ja	347	HCV-Serokon- version	anti-HCV in 2,2 % der Familienmitglieder	3
Lock et al., J Viral Hepatitis 2006	HCV auf Zahn- bürsten	virologisches Screening	nein	30	HCV RNA in Speichel und auf der Zahnbürste	Speichel und Zahn- bürsten in 30 bzw. 37 % HCV-RNA- positiv	4
Heidrich et al., J Clin Virol 2016	HCV im Stuhl	virologisches Screening	nein	98	HCV-RNA- und HCV-Core-Ag im Stuhl	68/98 positiv	4
Xavier Santos et al., J Infect Publ Health 2016	HCV im Speichel	virologisches Screening	nein	70	HCV-RNA in Speichel	56/70 HCV-RNA- positiv	4
Terrault et al., Hepatology 2013	sexuelle HCV- Transmission, heterosexuell, monogam	prospektive Kohorten- studie	nein	500	sexuelle Übertragung	HCV-Transmission 0,07 %/Jahr	3
Vandelli et al., Am J Gastro- enterol 2004	sexuelle HCV- Transmission, heterosexuell, monogam	prospektive Kohorten- studie	nein	895	sexuelle Übertragung	keine HCV-Trans- mission in 10 Jahren	3

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Boesecke et al., Liver Int 2015	HCV seroconversion in HIV infection	EUROSIDA Kohorte/Registrierstudie	nein	16 188 tests	HCV-Serokonversion	Risiko 4 %/Jahr	4
Hagan et al., AIDS 2015	HCV seroconversion in HIV infection	systematic review	nein	13 000	HCV-Serokonversion	Zunahme der Seroconversion 2010 und 2012 gegenüber 1991	3
Yaphe et al., Sex Transm Infect 2012	HCV seroconversion in HIV infection	systematic review	ja (HIV neg.)	21 Studien	HCV-Serokonversion	besonders hohes Risiko für HIV-positive MSM	3
Ingiliz et al., J Hepatol 2017	HCV reinfection in HIV infection	retrospektive Analyse	nein	606	HCV-Reinfektion	Reinfektions-Inzident 7,3/100 Personennjahre	4

## AG 2.5 Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen bei Drogenkonsumierenden

### Welche Vorsichts- und Überwachungsmaßnahmen sind bei Drogenkonsumierenden indiziert?

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Esmaili, J Viral Hepatitis 2017	HCV-Inzidenz Frauen vs. Männer	systematic review	Ja	28 Studien, 9325 Personen	HCV-Inzidenz bei Drogengebrauchern Frauen vs. Männer	höhere HCV-Inzidenz bei Frauen	3
Fernandes, et al., BMC Public Health 2017	Nadelaustauschprogramme	Überblick systematische reviews		133 Studien	HCV- und HIV-Transmission	gute Evidenz für HIV, unterschiedliche Ergebnisse für HCV	2
Smith et al., BMC Infect Dis 2016	spontane Ausheilung der HCV-Infektion	systematic review	Ja	28 Studien, 5569 Patienten	spontane HCV-Ausheilung	24,4 % bei PWID vs. 1,54 % bei HIV+ MSM	2
Smith et al., Intern J Drug Policy 2015	Krankheitsprogression	Metaanalyse		21 Studien, 8495 Patienten	Zirrhose-Entwicklung, Dekompensation, HCC	6,6 (Zirrhose), 1,1 (Dekompensation) bzw. 0,3 (HCC) pro 1000 Personennjahre	2
Wiessing et al., PLOS one 2014	HCV-Inzidenz in PWID	systematic review		144 Studien	HCV-Inzidenz und Prävalenz in PWID in Europa	HCV-Prävalenz Median 72 %, Inzidenz: 13/100 Patientennjahre	2
Abdul-Quader et al., AIDS Behav 2013	Nadelaustauschprogramme	systematic review		15 Studien	HCV- und HIV-Transmission	Nadelaustauschprogramme reduzieren die HIV- und HCV-Inzidenz	2
Palmeeteer et al., Int J Drug Policy 2013	Übertragungsrisiken	systematic review		16 Studien	HCV-Inzidenz und Prävalenz	HCV-Prävalenz 59 %, Inzidenz 11 %	2
Nelson et al., Lancet 2011	HBV und HCV epidemiology in PWID	systematic review		1125 Studien	HBV- und HCV-Prävalenz	HCV-Prävalenz 60 %–80 % in PWID	2
Jafari S et al., Int J Infect Dis 2010	Tattooing und HCV	systematic review		83 Studien	HCV-Prävalenz/Übertragung	Tattooing ist mit HCV-Infektionen assoziiert	2

## AG 2.6 Therapie der akuten Hepatitis C

**Sollte eine akute Hepatitis C mit antiviralen Medikamenten behandelt werden?**

**Wie kann eine Therapie der akuten Hepatitis C durchgeführt werden?**

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Fierer et al., CID 2014	acute hepatitis C, Therapie Telaprevir + IRN + RBV	Fallserie	nein	19	Ausheilung 12 Wochen nach Therapie	SVR 84 %	4
Hullegie et al. J Hepatol 2016	acute hepatitis C, Bocprevir, IFN + RBV	prospektive Studie	historisch	65	Ausheilung 12 Wochen nach Therapie	SVR 86 % (ITT)	3
El-Sayed, HIV Clin Trials 2017	acute hepatitis C, 12 weeks SOF/RBV	Fallserie	nein	12	Ausheilung 12 Wochen nach Therapie	SVR in 11/12 Patienten	4
Deterding et al., Lancet ID 2017	acute hepatitis C, Therapie Ledipasvir/Sofosbuvir 6 Wochen	prospektive Studie	nein	20	Ausheilung 12 Wochen nach Therapie	SVR in 100 %	3
Rockstroh et al., Lancet GE 2017	acute hepatitis C in HIV, Therapie Ledipasvir/Sofosbuvir 6 Wochen	prospektive Studie	nein	20	Ausheilung 12 Wochen nach Therapie	SVR in 20/26 Patienten	3
Naggie et al., Clin Infect Dis 2017	acute Hepatitis C in HIV, Sofosbuvir + Ribavirin 12 Wochen	prospektive Studie	nein	17	Ausheilung 12 Wochen nach Therapie	SVR in 10/17 Patienten	3
Martinello et al., Hepatology 2016	Recent Hepatitis C, Sofosbuvir + Ribavirin 6 Wochen	prospektive Studie	nein	19	Ausheilung 12 Wochen nach Therapie	SVR in 6/19 Patienten	3
Boesecke et al., Antiviral Therapy 2017	acute hepatitis C, Therapie Telaprevir + IFN + RBV	prospektive Studie	nein	34	Ausheilung 12 Wochen nach Therapie	SVR in 27/34 Patienten	3

## AG 3: Natürlicher Verlauf und Therapie-Indikation inklusive extrahepatische Manifestationen

### AG 3.1 Natürlicher Verlauf der chronischen Hepatitis-C-Virus- (HCV-) Infektion

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Wedemeyer H et al., 2014	Strategien zum Management der HCV-Krankheitslast	Modellberechnung	–	–	HCV-Elimination	Bei einer Therapierate von 10 % ist eine HCV-Elimination möglich.	Level 5
Bruggmann P et al., 2014	Epidemiologie	Review	–	–	HCV-Prävalenz	höchste Prävalenz in Ägypten	Level 1
Razavi H et al., 2014	HCV-Krankheitslast und aktuelle Therapie-strategien	Modellberechnung	–	–	Therapierate und -effektivität	Die aktuelle Therapierate und -effektivität sind nicht ausreichend.	Level 5
Cowie B et al., 2015	Mortalität	systematische Analyse	–	–	Mortalität, Jahre 1990 – 2013	Die Gesamtmortalität nimmt ab.	Level 1

## a) Prognoseparameter für den natürlichen Verlauf

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparame-ter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Rueger S et al., 2015	Einfluss von allgemeinen Risikofaktoren auf die Fibroseprogression bei HCV	retrospektive Kohortenanalyse	keine	1461	Fibroseprogression	Risikofaktoren für Fibroseprogression waren Alter bei Infektion, Geschlecht, HCV-Genotyp und Übertragungsweg.	Level 3
Milano M et al., 2015	Einfluss der TM6SF2 E167K Genvariante auf Steatose und Leberschaden bei HCV-Infektion	retrospektive Kohortenanalyse	645	1460	Steatose, Inflammation und Fibrose bei Vorliegen der TM6SF2 E167K-Genvariante	Die TM6SF2 E167K-Genvariante hat Einfluss auf Steatose, Inflammation und Fibrose bei HCV-Infektion.	Level 3
Eslam M et al., 2015	Interferon- $\lambda$ rs12979860 Genotyp und Leberfibrose	retrospektive Kohortenanalyse	keine	4172	Fibrose und Inflammation in Abhängigkeit von rs12979860-Genotyp	Der rs12979860CC Genotyp ist mit stärkerer Inflammation und Fibrose assoziiert.	Level 3
Burza MA et al., 2016	DEPDC5 Variante und Fibroseprogression bei cHCV	retrospektive Kohortenanalyse	415	912	Fibroseprogression bei Vorliegen einer DEPDC5-Variante	Das Vorliegen mind. einer DEPDC5-Variante führt zu vermehrter Fibroseprogression bei cHCV.	Level 3
Younossi Z et al., 2016	subjektives Outcome bei LDV/SOF: SIRIUS-Studie	randomisierte Phase-3-Studie	Placebo	154	patient reported outcome, Beobachtung über 48 Wochen	LDV/SOF verbessert das subjektive Outcome bei vorbehandelten HVC-Patienten mit Leberzirrhose.	Level 1b
Younossi Z et al., 2016	patient reported outcome bei älteren HCV-Patienten mit IFN- und RBV-freier Therapie	retrospektive Kohortenanalyse	keine	229	patient reported outcome	IFN- und RBV-freie Therapieregime führen zu einem verbesserten subjektiven Outcome bei HCV-Patienten > 65 Jahre.	Level 3
Younossi Z et al., 2016	subjektives Outcome bei SOF/Vel (ASTRAL-1)	randomisierte Phase-3-Studie	116	740	patient reported outcome, Beobachtung über 24 Wochen	SOF/Vel verbessert das subjektive Outcome.	Level 1b
Younossi Z et al., 2016	HCV: klinische, subjektive und ökonomische Konsequenzen	Review	–	–	klinische, subjektive und ökonomische Konsequenzen von HCV	Die HCV-Infektion hat eine hohe klinische, subjektive und ökonomische Relevanz.	Level 1
Dedania B et al., 2015	dermatologische extrahepatische Manifestationen von HCV	Review	–	–	Pathophysiologie, Klinik und Behandlung von dermatologischen extrahepatischen Manifestationen von HCV	Pathophysiologie, Klinik und Behandlung von dermatologischen extrahepatischen Manifestationen von HCV	Level 1
Gill K et al., 2015	extrahepatische Manifestationen von HCV	Review	–	–	extrahepatische Manifestationen von HCV	Extrahepatische Manifestationen von HCV	Level 1
Grignoli R et al., 2015	extrahepatische Manifestationen von HCV	Review	–	–	extrahepatische Manifestationen von HCV	extrahepatische Manifestationen von HCV	Level 1
Metts J et al., 2014	extrahepatische Manifestationen von HCV	Review	–	–	extrahepatische Manifestationen von HCV	extrahepatische Manifestationen von HCV	Level 1

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Caviglia G et al., 2015	endokrine Manifestationen von HCV	Review	–	–	endokrine Manifestationen von HCV	endokrine Manifestationen von HCV	Level 1
Negro F et al., 2015	extrahepatische Morbidität und Mortalität von HCV	Review	–	–	extrahepatische Morbidität und Mortalität von HCV	extrahepatische Morbidität und Mortalität von HCV	Level 1
Younossi Z et al., 2016	extrahepatische Manifestationen von HCV	Meta-analyse	–	102 Studien	Prävalenz, Risiken und Kosten von extrahepatischen Manifestationen von HCV, Jahre 1996 – 2014	Die häufigsten extrahepatischen Manifestationen von HCV sind Diabetes und Depression.	Level 1
Allison RD et al., 2015	erhöhte Krebsrate und Krebsassoziierte Mortalität bei HCV	retrospektive Kohortenanalyse	133 795 - 010	13391627	Inzidenz und Mortalität von nicht Leberassoziierten Krebsarten, Jahre 2006 – 2010	Inzidenz und Mortalität von nicht Leberassoziierten Krebsarten war bei HCV-Patienten höher als in der Gesamtbevölkerung.	Level 3
Mansueto P et al., 2013	Osteodystrophie bei chronischen Lebererkrankungen	Review	–	–	Osteodystrophie bei chronischen Lebererkrankungen	Osteodystrophie bei chronischen Lebererkrankungen	Level 1
Yadav A et al., 2013	Osteoporose bei chronischen Lebererkrankungen	Review	–	–	Osteoporose bei chronischen Lebererkrankungen	Osteoporose bei chronischen Lebererkrankungen	Level 1
Gatta A et al., 2014	hepatische Osteodystrophie	Review	–	–	hepatische Osteodystrophie	hepatische Osteodystrophie	Level 1
Nakchbandi IA et al., 2014	Osteoporose bei chronischen Lebererkrankungen	Review	–	–	Relevanz, Pathogenese und Therapie der Osteoporose bei chronischen Lebererkrankungen	Relevanz, Pathogenese und Therapie der Osteoporose bei chronischen Lebererkrankungen	Level 1
Castronuovo D et al., 2013	Knochenerkrankungen bei HIV	Review	–	–	Knochenerkrankungen bei HIV	Knochenerkrankungen bei HIV	Level 1
Del Carpio-Cano FE et al., 2013	Knochenerkrankungen bei HIV und microRNAs	Review	–	–	Rolle der microRNAs	Rolle der microRNAs bei HIV-assoziierten Knochenerkrankungen	Level 1
Compston J et al., 2015	Osteoporose bei HIV	Review	–	–	Osteoporose bei HIV	Osteoporose bei HIV	Level 1
Maalouf NM et al., 2013	Osteoporose bei HIV/HCV-Ko-Infektion	retrospektive Kohortenanalyse	keine	56 660	Assoziation von HCV/HIV-Ko-Infektion und Frakturrate, Jahre 1984 – 2009	Die Frakturrate war höher bei HCV/HIV-Ko-Infektion als bei HIV-Monoinfektion.	Level 3
Lo Re V 3 rd et al., 2015	strukturelle Knochenerkrankungen bei HIV/HCV-ko-infizierten und HIV- oder HCV-monoinfizierten Frauen	Querschnittsstudie	263	414	Knochendichte	HIV/HCV-ko-infizierte Frauen hatte geringere Knochendichten als gesunde Kontrollen.	Level 3



Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Mazzotta E et al., 2015	Prävalenz und Prädiktoren geringer Knochendichte und Frakturen bei HIV-Patienten	prospektive Kohortenanalyse	keine	163	Knochendichte, nicht-traumatische Frakturen, April 2009–März 2011	Bei allen HIV-Patienten sollte eine Knochendichtemessung erfolgen.	Level 3
Dong HV et al., 2014	Osteoporose und Frakturen bei HIV/HCV-Ko-Infektion	Metaanalyse	–	15 Studien		HCV/HIV-Ko-Infektion ist mit einem höheren Risiko für Frakturen und Osteoporose assoziiert als HIV-Monoinfektion.	Level 1
Lai JC et al., 2015	Knochendichte, Knochenumsatz und syst. Inflammation bei HCV ohne LCI	prospektive Kohortenanalyse	keine	60	Knochendichte, Serummarker für Inflammation	Eine geringe Knochendichte war bei 40–60-jährigen Patienten mit cHCV ohne LCI häufig, aber nicht mit erhöhten Serummarkern für syst. Inflammation assoziiert.	Level 3
Marek B et al., 2015	GH, IGF-I Axe, calciotrope Hormone und Knochendichte bei jungen Patienten mit cHCV	Fall-Kontroll-Studie	40 gesunde Pat.	120	GH, IGF-I Axe, calciotrope Hormone, Knochendichte	cHCV führt zu verminderter Knochendichte durch veränderte calciotrope Hormone und eine gestörte Somatotropin-Axe.	Level 3
Chen CH et al., 2015	HCV Exposition und Osteoporoserisiko	retrospektive Kohortenanalyse	41 228	51 535	Osteoporoserisiko, Jahre 2000–2011	Das Osteoporoserisiko war bei HCV-Exposition höher, jedoch nicht das Frakturrisiko.	Level 3
Hansen AB et al., 2014	Frakturrisiko bei HCV (DANVIR-Studie)	retrospektive Kohortenanalyse	60 065	72 078 (4500 cHCV, 2656 Z. n. HCV)	Frakturrisiko	Das Frakturrisiko war bei HCV-Exposition höher. Es gab keinen Unterschied zwischen cHCV und Z. n. HCV.	Level 3
Hsu YH et al., 2015	HCV und paVK	retrospektive Kohortenanalyse	30 564	38 205	paVK-Risiko, Beobachtung über 9 Jahre	HCV-Patienten haben ein höheres paVK-Risiko.	Level 3
Petta S et al., 2016	HCV und kardiovaskuläre Mortalität	Metaanalyse	–	22 Studien	kardiovaskuläre Mortalität	Die kardiovaskuläre Mortalität ist bei HCV erhöht.	Level 1

- b) Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im kompensierten Stadium der Lebererkrankung indiziert?  
Siehe Evidenztabelle AG 4.
- c) Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C im dekompenzierten Stadium der Lebererkrankung (Child-Pugh B/C) bzw. auf der Warteliste zur Lebertransplantation indiziert?  
Siehe Evidenztabelle AG 4 und AG 5.
- d) Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C und hepatozellulärem Karzinom (HCC) indiziert?

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Reig M et al., 2016	HCC-Rekurrenz nach IFN-freier HCV-Therapie	retrospektive Kohortenanalyse	keine	58	HCC-Rekurrenz nach SVR unter DAAs, Jahre 2014 – 2015	Die HCC-Rekurrenzzrate nach SVR unter DAAs betrug 27,6 % nach 5,7 Monaten.	Level 3
Conti F et al., 2016	Auftreten von HCC und Rekurrenz nach DAA-Therapie bei HCV-LCI	retrospektive Kohortenanalyse	keine	403 (344 kein HCC, 59 Z. n. HCC)	Auftreten von HCC, Beobachtung über 24 Wochen	Nach 24 Wochen kam es in 7,6 % zu einem Neuauftreten und in 28,8 % zu einer Rekurrenz von HCC unter DAA-Therapie bei HCV-LCI.	Level 3
Pol S et al., 2016	fehlender Effekt von DAAs auf die HCC-Rekurrenz (3 ANRS Kohorten)	retrospektive Kohortenanalyse	144	660	HCC-Rekurrenzzrate	Die HCC-Rekurrenzzrate war nach DAA-Therapie nicht erhöht.	Level 3
Cheung MC et al., 2016	Outcome von Patienten mit dekompenzierter LCI nach erfolgreicher DAA-Therapie	prospektive Kohortenanalyse	261	667	Endpunkte: Tod, LTx, HCC, Dekompensation, Sepsis, Hospitalisation und MELD, Beobachtung über 15 Monate	Die antivirale Therapie führt bei Patienten mit dekompenzierter LCI zu einer verbesserten Leberfunktion ohne erhöhtes Malignitätsrisiko.	Level 3

- e) Wann ist eine antivirale Therapie bei Patienten mit extrahepatischen Manifestationen indiziert?  
Literatur wurde aus der vorherigen Leitlinie übernommen.
- f) Wann ist eine Therapie bei Patienten mit Niereninsuffizienz bzw. Dialyse indiziert?  
Literatur wurde aus der vorherigen Leitlinie übernommen.
- g) Was sind Besonderheiten bei der Therapie-Indikationsstellung von Patienten mit Suchterkrankungen?

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Schaefer M et al., 2013	Management von psychischen Problemen vor und während antiviraler Therapie bei drogenabhängigen Patienten	Review	–	–	psychische Probleme vor und während antiviraler Therapie bei drogenabhängigen Patienten	Es gab keinen Unterschied in SVR-Rate und Komplikationen bei antiviraler Therapie von drogenabhängigen Patienten und Kontrollen.	Level 1
Robaey G et al., 2013	Empfehlungen zum Management von HCV bei drogenabhängigen Patienten	Review	–	–	Management von HCV bei drogenabhängigen Patienten	Drogenabhängige HCV-Patienten sollten antiviral behandelt werden.	Level 1
Grebely J et al., 2015	Empfehlungen zum Management von HCV bei drogenabhängigen Patienten	Review	–	–	Management von HCV bei drogenabhängigen Patienten	Drogenabhängige HCV-Patienten sollten antiviral behandelt werden.	Level 1

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Lalezari J et al., 2015	Paritaprevir/r-Ombitasvir und Dasabuvir + RBV bei HCV-GT-1-Patienten unter Methadon oder Buprenorphin	Open-label-Phase-2-Studie	keine	37	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	Die SVR12-Rate von Paritaprevir/r-Ombitasvir und Dasabuvir + RBV bei HCV-GT-1-Patienten unter Methadon oder Buprenorphin betrug 97,4 %.	Level 2
Mangia A et al., 2013	SVR-Rate von SOF-basierten Regimen bei Patienten mit und ohne negative prädiktive Faktoren	mehrere Phase-3-Studien	–	–	SVR12	Die SVR-Raten von SOF-basierten Regimen bei Patienten mit und ohne Substitutionstherapie waren vergleichbar.	Level 1b
Puoti M et al., 2014	ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir ± RBV bei HCV-GT1-Patienten unter Opioidtherapie	2 Phase-2- und 6 Phase-3-Studien	–	56	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	Die SVR12-Rate von ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir ± RBV bei HCV-GT1-Patienten unter Opioidtherapie betrug 96,4 %.	Level 1b
Martin NK et al., 2015	HCV-Therapieraten und SVR-Raten bei drogenabhängigen Patienten	retrospektive Kohortenanalyse	–	538	Therapierate und SVR-Rate, Jahre 2009 – 2015	HCV-Therapieraten und SVR-Raten bei drogenabhängigen Patienten sind aktuell zu niedrig.	Level 3

h) Wann ist eine Re-Therapie indiziert?

Siehe Evidenztabelle AG 4.

i) Wann bestehen Kontraindikationen bzw. Einschränkungen einer DAA-basierten Therapie?

Keine Literaturangaben.

#### AG 4: Therapie der chronischen Hepatitis C

##### 1. DAA-Ersttherapie in allen Fibrosestadien bis einschließlich kompensierter Zirrhose

###### a) Genotyp 1

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Afdhal N et al., 2014	LDV/SOF ± RBV über 12 – 24 Wochen für unbehandelte HCV-Genotyp-1-Patienten	Open-label-Phase-3-Studie	–	865	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	Die SVR-Raten in den verschiedenen Therapiearmen lagen zwischen 97 und 99 %.	Level 1b
Bourliere M et al., 2014	LDV/SOF ± RBV über 12 – 24 Wochen bei LCI	integrierte Analyse der Phase-2/3-Studien	–	513	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR-Rate von 96 % bis 100 %	Level 1b
Kowdley KV et al., 2014	LDV/SOF über 8 vs. 12 Wochen bei therapie-naiven Patienten ohne LCI	„post-hoc“ Subgruppenanalyse	–	634	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR-Raten von 93 – 96 % ohne signifikante Unterschiede	Level 1b

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Vermehren J et al., 2016	HCV-RNA Grenzwerte bei 8-wöchiger Therapie von HCV-Genotyp-1-Patienten	prospektive Kohortenstudie	–	740	HCV-RNA-Level	Die Auswahl von geeigneten Patienten für eine 8-wöchige Therapie sollte nicht auf einem einzigen HCV-RNA-Messwert beruhen.	Level 3
Buggisch P et al., 2016	LDV/SOF über 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten	Anwendungsbeobachtung	–	677	SVR12, Beobachtung über 16 Wochen	SVR12 98 %	Level 3
Afdhal N et al., 2014	LDV/SOF für vorbehandelte HCV-Genotyp-1-Patienten	Phase-3-Studie	–	440	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 94 – 99 %	Level 1b
Feld JJ et al., 2015	VEL/SOF über 12 Wochen vs. Placebo	Phase-3-Studie	65	393	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	Die SVR-Raten betrugen 98 – 99 %.	Level 1b
Everson GT et al., 2015	VEL/SOF ± RBV über 8 Wochen	Phase-2-Studie	–	60	SVR12, Beobachtung über 16 Wochen	SVR12 81 – 90 %	Level 2
Ferenci P et al., 2014	ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir ± RBV über 12 Wochen für HCV	Phase-3-Studie	–	724	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 90 – 99 %	Level 1b
Feld JJ et al., 2014	HCV-Therapie mit ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir + RBV	Phase-3-Studie	158	631	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 96 %	Level 1b
Poordad F et al., 2014	HCV-Therapie mit ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir + RBV über 12 – 24 Wochen bei LCI	Phase-3-Studie	–	380	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 92 – 95 %	Level 1b
Everson GT et al., 2014	ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir ± RBV für HCV-Genotyp 1a	Effektivitätsanalyse von 4 Phase-3-Studien	–		SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 bei LCI 92 – 95 %	Level 1b
Feld JJ et al., 2016	Paritaprevir /r-Ombitasvir und Dasabuvir bei HCV-Genotyp 1b und kompensierter LCI	einarmige Phase-3-Studie	–	60	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 100 %	Level 1b
Zeuzem S et al., 2014	HCV-Re-Therapie mit ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir + RBV	doppel-blind-randomisierte Phase-3-Studie	97	394	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 > 95 %	Level 1b
Andreone P et al., 2014	ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir ± RBV für vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten	Phase-3-Studie	–	179	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 auch ohne RBV 100 %	Level 1b
Zeuzem S et al., 2015	GZR/EBR über 12 Wochen für therapie-naive HCV-Genotyp-1,4- oder 6-Patienten	randomisierte Phase-3-Studie	105	421	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 95 %	Level 1b

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Kwo P et al., 2015	GZR/EBR ± RBV über 12 – 16 Wochen für vortherapierte HCV-Genotyp-1- und 4-Patienten	randomisierte Phase-3-Studie	–	420	SVR12, Beobachtung über 28 Wochen	SVR12 90 %	Level 1b
Peiffer KH et al., 2016	Interferon lambda 4 Genotypen und RAVs bei HCV-Genotyp 1 und 3	retrospektive Kohortenanalyse	–	633	IFNL4 SNPs und NS5A RAVs	Eine niedrige Ausgangsviruslast ist ein Surrogatmarker für das Fehlen der Haupt-NS5A-Resistenz Y93H.	Level 3
Buti M et al., 2016	GZR/EBR ± RBV über 12 Wochen bei Versagen auf eine Triple-Therapie mit einem Protease-Inhibitor und PEG-Interferon/Ribavirin	Prospektive einarmige Open-label-Studie	–	79	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	Die SVR-Rate betrug 96 %.	Level 1b
Sulkowski MS et al., 2014	DCV/SOF ± RBV über 12 – 24 Wochen für therapie-naïve und vorbehandelte HCV-Patienten	Phase-2-Studie	–	211	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 89 – 98 %	Level 2b
Poordad F et al., 2016	DCV/SOF + RBV bei fortgeschrittener LCI oder post-LTx	Phase-3-Studie	–	113	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 82 – 95 %	Level 2b
Wyles DL et al., 2015	DCV/SOF über 8 – 12 Wochen bei HCV/HIV-Ko-Infektion	Phase-3-Studie	–	203	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 76 – 97 %	Level 2b
Kwo P et al., 2016	SMV/SOF über 8 – 12 Wochen bei HCV-Genotyp 1 ohne LCI	randomisierte Phase-3-Studie	–	310	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 83 vs. 97 %	Level 1b
Lawitz E et al., 2016	SMV/SOF über 12 – 24 Wochen bei HCV-Genotyp 1 und LCI	randomisierte Phase-3-Studie	–	103	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 83 %	Level 1b
Lawitz E et al., 2014	SMV/SOF +/- RBV über 12 – 24 Wochen bei therapie-naïven und vorbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten	randomisierte Phase-3-Studie	–	168	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 92 – 94 %	Level 1b
Dieterich D et al., 2014	Evaluation von SMV/SOF im TRIO-Netzwerk	Anwendungsbeobachtung	–	1211	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 (ITT) 79 %	Level 3
Jensen DM et al., 2014	Real world Experience von SOF-haltigen Regimen	Anwendungsbeobachtung	–	2330	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 94 – 98 %	Level 3
Gane EJ et al., 2013	SOF/RBV für 8 – 12 Wochen	Open-label-Phase-2-Studie	–	40	SVR24, Beobachtung über 36 Wochen	SVR24 10 – 100 %	Level 2b

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Osinusi A et al., 2013	SOF/RBV für Genotyp-1-Patienten mit negativen prädiktiven Faktoren	Randomisierte Open-label-Phase-2-Studie	–	60	SVR24, Beobachtung über 48 Wochen	SVR24 48 – 90 %	Level 2b
Lalezari JP et al., 2013	SOF/RBV über 12 – 24 Wochen bei therapienaiven HCV-Patienten	Randomisierte Open-label-Phase-2-Studie	–	235	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 52 – 56 %	Level 2b
Zeuzem S et al., 2016	DCV/SMV ± RBV über 12 – 24 Wochen zur Therapie der HCV-Genotyp-1-Infektion	Randomisierte Open-label-Phase-2-Studie	–	168	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 65 – 95 %	Level 2b

## b) Genotyp 2

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Foster GR et al., 2015	SOF/VEL für die HCV-Genotyp-2- und 3-Infektion	2 kontrollierte Phase-3-Studien	407	818	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR 12 95 – 99 %	Level 1b
Lawitz E et al., 2013	SOF /RBV über 12 Wochen für therapienaive HCV Patienten	2 Open-label-Phase-3-Studien	–	826	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 67 – 90 %	Level 1b
Jacobson IM et al., 2013	SOF/RBV über 12 – 16 Wochen für HCV-Genotyp 2 und 3 ohne Therapieoptionen	2 randomisierte Phase-3-Studien	71	479	SVR12, Beobachtung über 28 Wochen	SVR12 50 – 78 %, bei Vorthherapie war die 16-wöchige Therapie einer 12-wöchigen überlegen.	Level 1b
Zeuzem S et al., 2014	SOF/RBV über 12 – 24 Wochen bei HCV-Genotyp 2 und 3	randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie	80	419	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 85 – 93 %	Level 1b
Hedskog C et al., 2015	HCV-Rekombinanten und Ansprechen auf SOF/RBV	retrospektive Kohortenanalyse	–	2363	HCV-Rekombinanten und Ansprechen auf SOF/RBV	Es wurden 12 neue HCV -Genotyp-2-Rekombinanten charakterisiert. Diese zeigten ein ähnliches Therapieansprechen wie der Genotyp 1.	Level 3
Susser S et al., 2016	Prävalenz und klinische Relevanz von HCV-Genotyp-2k/1b-Chimären	retrospektive Kohortenanalyse	–	279	Prävalenz und klinische Relevanz von HCV-Genotyp-2k/1b-Chimären	Die Prävalenz von HCV-Genotyp-2k/1b-Chimären beträgt 17 – 25 %. Sie sollten wie ein HCV-Genotyp 1 behandelt werden.	Level 3

## c) Genotyp 3

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Hezode C et al., 2016	Resistenzanalyse bei HCV-Genotyp 1 – 6 und SOF/VEL-Therapie	retrospektive Kohortenanalyse	–	1284	Resistenzanalyse	Baseline-NS5A-Resistenzen wurden bei 16 % der Patienten gefunden. Hier betrug die SVR12-Rate nur 88 %.	Level 3
Curry MP et al., 2015	SOF/VEL über 12 – 24 Wochen bei HCV-Patienten mit dekompensierter LCI	randomisierte Open-label-Phase-3-Studie	–	267	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 83 %	Level 1b
Nelson DR et al., 2015	12 Wochen DCV/SOF bei HCV-Genotyp 3	Phase-3-Studie	–	152	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 63 – 96 %	Level 1b
Leroy V et al., 2016	DCV/SOF + RBV über 12 – 16 Wochen bei HCV-Genotyp 3 und fortgeschrittener Lebererkrankung	randomisierte Phase-3-Studie	–	50	SVR12, Beobachtung über 28 Wochen	SVR12 (ITT) 90 %	Level 1b
Link JO et al., 2014	LDV	Review	–	-	Charakterisierung von LDV	SVR12 bis 100 % in Kombination mit komplementär wirksamen DAAs	Level 1
Gane EJ et al., 2014	DDV/SOF über 12 Wochen für HCV-Genotyp 3 oder 6	Phase-3-Studie	–	75	SVR4, Beobachtung über 16 Wochen	SVR4 77 – 96 %	Level 2
Susser S et al., 2016	europäische RAVs database	retrospektive Kohortenanalyse	–	3549	Häufigkeit und Charakteristika von RAVs	Die Häufigkeit von RAVs bei DAA-naiven Patienten liegt zwischen 1 und 80 %. Bei DAA-erfahrenen Patienten sind RAVs sehr häufig.	Level 3

## d) Genotyp 4

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Kohli A et al., 2015	LDV/SOF für 12 Wochen bei HCV-Genotyp 4	Open-label-Phase-2-Studie	–	21	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 100 %	Level 2b
Abergel A et al., 2016	LDV/SOF für 12 Wochen bei HCV-Genotyp 4	Open-label-Phase-2-Studie	–	44	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 93 %	Level 2b
Rockstroh JK et al., 2015	GZR/EBR über 12 Wochen bei HCV/HIV-Ko-Infektion	nicht randomisierte Open-label-Phase-3-Studie	–	218	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 96 %	Level 2b



Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Hezode C et al., 2015	Paritaprevir/r und Ombitasvir ± RBV bei HCV-Genotyp 4	randomisierte Open-label-Phase-3-Studie	–	135	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 91 – 100 %	Level 1b
Asselah T et al., 2016	Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin bei Patienten mit kompensierter LCI	randomisierte Open-label-Phase-3-Studie	–	120	SVR12, Beobachtung über 28 Wochen	SVR12 97 – 98 %	Level 1b
Waked I et al., 2016	Paritaprevir/r, Ombitasvir und Ribavirin über 12 Wochen bei Patienten mit und ohne LCI	Open-label-Phase-3-Studie	–	160	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 94 – 97 %	Level 1b
Moreno C et al., 2014	SMV + PEG-IFN/RBV bei HCV-Genotyp 4	Open-label-Phase-3-Studie	–	107	SVR12, Beobachtung über 48 Wochen	SVR12 70 %	Level 1
Lenz O et al., 2013	SMV-Monotherapie über 7 Tage bei HCV-Genotyp 2 – 6	Phase-2-Studie	–	37	HCV-RNA, NS3-Protease-Sequenz	Identifizierung von Polymorphismen	Level 2b
El Raziky M et al., 2015	SMV/SOF bei HCV-Genotyp 4	randomisierte Open-label-Phase-2-Studie	–	63	SVR4, Beobachtung über 16 Wochen	SVR4 75 – 100 %	Level 2b
Ruane PJ et al., 2014	SOF/RBV ± PEG-IFN über 12 – 24 Wochen bei HCV-Genotyp 4	Open-label-Phase-2-Studie	–	60	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 59 – 87 %	Level 2b

#### e) Genotyp 5 und 6

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Abergel A et al., 2016	LDV/SOF über 12 Wochen bei HCV-Genotyp	Open-label-Phase-2-Studie	–	41	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 89 – 95 %	Level 2b
Gane EJ et al., 2015	LDV/SOF ± RBV über 12 Wochen bei HCV-Genotyp-3- oder 6-Infektion	Open-label-Phase-2-Studie	–	126	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 64 – 96 %	Level 2b

## 2. DAA-Ersttherapie bei dekompensierter Zirrhose

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparame-ter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Poordad F et al., 2016	Paritaprevir/r, Ombitasvir ± Dasabuvir ± Ribavirin bei Patienten mit kompensierter LCI	retrospektive Kohortenanalyse			Sicherheit von Paritaprevir/r, Ombitasvir ± Ribavirin bei Patienten mit kompensierter LCI	HCV-NS3-Protease-Inhibitoren sollten bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht eingesetzt werden	Level 3
Padegimas A et al., 2016	Peri-Myokarditis bei LDV/SOF-Therapie	Fallbericht	–	1	1 Fall von Peri-Myokarditis bei LDV/SOF-Therapie	LDV/SOF kann kardiotoxisch sein.	Level 4
Marchan-Lopez A et al., 2016	Leberversagen bei HIV/HCV-Ko-Infektion und LDV/SOF, sowie antiretroviraler Therapie	Fallbericht	–	1	1 Fall von Leberversagen bei HIV/HCV-Ko-Infektion und LDV/SOF, sowie antiretroviraler Therapie	LDV/SOF kann hepatotoxisch sein.	Level 4
Welker MW et al., 2016	Laktatazidose bei HCV-LCI- und SOF/RBV-Therapie	prospektive Kohortenstudie	–	35	Nebenwirkungen 24 Wochen vor und während der antiviralen Therapie	SOF/RBV kann zu Laktatazidose bei HCV-LCI führen.	Level 3
Hoofnagle JH et al., 2016	hepatische Dekompensation unter DAA-Therapie	Review	–	–	Komplikationen unter DAA-Therapie	Bei dekompensierter Zirrhose wird das Risiko für Komplikationen unter DAA-Therapie generell leicht erhöht.	Level 1
Zimmermann T et al., 2016	Expertenempfehlungen zu HCV und LTx	Review	–	–	Expertenempfehlungen zu HCV und LTx	Expertenempfehlungen zu HCV und LTx	Level 1
Cheung MC et al., 2016	DAA-Therapie bei Patienten mit dekompensierter LCI	prospektive Kohortenstudie	261 unbehandelte Patienten	667	Outcome, Beobachtung über 15 Monate	DAA-Therapie führt bei Patienten mit dekompensierter LCI zu einer prolongierten Erholung der Leberfunktion.	Level 3
Belli LS et al., 2016	De-Listung von LTx-Kandidaten nach HCV-Eradikation	prospektive Kohortenstudie	–	103	De-Listung, Beobachtung über 60 Wochen	Ein Drittel der Wartelistenpatienten konnten nach erfolgreicher DAA-Therapie inaktiviert und ein Fünftel de-elistet werden.	Level 3
Charlton M et al., 2015	SOF/RBV über 24 Wochen bei kompensierter rekurrenter HCV-Infektion nach LTx	prospektive, multizentrische, Open-label-Pilotstudie	–	40	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 70 %	Level 2
Manns M et al., 2016	LDV/SOF + RBV bei HCV-Genotyp-1- oder 4-Infektion und fortgeschrittener Lebererkrankung	Open-label-Phase-2-Studie	–	333	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 50 – 100 %	Level 2b

### 3. Therapie nach einem Versagen einer DAA-Therapie

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Hezode C et al., 2016	Re-Therapie mit SOF/SMV bei Genotyp 1 oder 4 und Therapieversagen auf DCV	prospektive Kohortenstudie	–	16	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 87,5 %	Level 3
Kwo P et al., 2016	SOF/SMV über 8 – 12 Wochen bei HCV-Genotyp 1 ohne LCI	randomisierte Open-label-Phase-3-Studie	–	310	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 83 – 97 %	Level 1
Sarrazin C et al., 2016	Bedeutung von Resistenzen gegen DAAs	Review	–	–	RAVs	Bedeutung von RAVs	Level 1
Lenz O et al., 2014	virologische Analysen von HCV-Genotyp-1 infizierten-Patienten, die mit SMV + peg-IFN/ RBV behandelt wurden	retrospektive Kohortenanalyse	–	2007	RAVs und SVR-Rate	SMV-Therapieversagen ist mit RAVs assoziiert	Level 3
Krishnan P et al., 2015	antivirale Aktivität und Resistenzprofil von Ombitasvir	prospektive Kohortenstudie	–	12	antivirale Aktivität und Resistenzprofil, Beobachtung über 3 Tage	antivirale Aktivität und Resistenzprofil von Ombitasvir	Level 3
Krishnan P et al., 2014	Resistenzanalyse von Patienten, die mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir ± RBV behandelt wurden	retrospektive Kohortenanalyse	–	74	RAVs	Das Vorhandensein von Baseline-RAVs hat keinen Einfluss auf das Therapie-Outcome.	Level 3
Svarovskaia ES et al., 2014	seltene Resistenzentwicklung bei HCV-Genotyp 1 – 6 unter SOF-Therapie	retrospektive Kohortenanalyse	–	1645	RAVs	SOF-resistente HCV ist selten.	Level 3
Svarovskaia ES et al., 2016	L159F und V321A-SOF-assoziierte HCV-NS5B-Varianten	retrospektive Kohortenanalyse	–	353	L159F und V321A	Das Vorkommen der NS5B-Varianten L159F und V321A hatte keinen Einfluss auf den Erfolg einer Re-Therapie mit SOF/ RBV + peg-IFN. L159F bei HCV-Genotyp 1 hatte keinen Einfluss auf den Therapieerfolg mit LDV/SOF.	Level 3

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Hedskog C et al., 2015	HCV-Viruspopulation eines Patienten mit S282 T und Relapse nach SOF-Monotherapie	Fallstudie	–	1	Deep-Sequence-Analyse	Ein sehr geringer Baseline-Level von S282 T stieg unter SOF-Monotherapie und war wiederholt nachweisbar. Dennoch war eine Re-Therapie mit SOF/RBV über 12 Wochen erfolgreich.	Level 4
Krishnan P et al., 2015	NS3, NS5A und NS5B RAVs bei Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir	retrospektive Kohortenanalyse	–	69	NS3, NS5A und NS5B RAVs, Beobachtung über 72 Wochen	Bei HCV-Genotyp 1a nahmen die NS3 RAVs unter Therapie mit Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir ab, während NS5A und NS5B RAVs auch 48 Wochen nach Therapieende noch nachweisbar waren.	Level 3
Lawitz E et al., 2015	Re-Therapie für Patienten mit Therapieversagen auf 8 oder 12 Wochen LDV/SOF mit LDV/SOF über 24 Wochen	Open-label-Phase-3-Studie	–	41	SVR 12, Beobachtung über 48 Wochen	SVR12 71 %	Level 1
Wyles D et al., 2015	LDV/SOF + RBV für SOF vortherapierte HCV-Genotyp-1-Patienten	Open-label-Phase-3-Studie	–	51	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 98 %	Level 1
Vermehren J et al., 2016	Re-Therapie von Patienten mit Therapieversagen auf DAAs	retrospektive Kohortenanalyse	–	310	Resistenzanalyse, SVR12 bei Re-Therapie	SVR12 bei Re-Therapie 90 – 100 %	Level 3
Wilson EM et al., 2016	erfolgreiche Re-Therapie bei HCV-Genotyp-1-Infektion und DAA-Kurzzeittherapie	Open-label-Phase-2-Studie	–	34	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 91 %	Level 2
Gane E et al., 2015	Effektivität von 12 oder 18 Wochen GZR/EBR + RBV bei therapienaiven HCV-Genotyp-3-Patienten ohne LCI	randomisierte Open-label-Phase-2-Studie	–	41	SVR 12, Beobachtung über 28 Wochen	Breakthrough oder Rebound in 41 %	Level 2
Pawlotsky JM et al., 2016	HCV-Resistenz gegen DAAs	review	–	-	RAVs	Die Strategien zur Erstlinientherapie sollten verbessert werden.	Level 2

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Poordad F et al., 2016	Ombitasvir/Paritaprevir/r, Dasabuvir und Sofosbuvir über 12 – 24 Wochen für HCV-Genotyp-1-Patienten mit Therapieversagen auf DAAs	Open-label-Phase-2-Studie	–	22	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 93 – 100 %	Level 2
Lawitz E et al., 2016	SOF/VEL + GS-9857 über 12 Wochen bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1 – 6-Patienten	2 Phase-2-Studien	–	128	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 97 – 100 %	Level 2
Lawitz E et al., 2016	erfolgreiche Re-Therapie von HCV-GT1-Patienten mit 12 Wochen EBR/GZR + SOF/RBV	Open-label-Phase-2-Studie	–	25	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 100 %	Level 2
Poordad F et al., 2016	ABT-493 und ABT-530 bei HCV-Genotyp-1-Patienten mit Therapieversagen auf DAAs	Open-label-Phase-2-Studie	–	50	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 95 – 100 %	Level 2

#### 4. Bedeutung von viralen Resistenzen

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Jacobson IM et al., 2014	SMV + peg-IFN/RBV bei HCV-GT1-Infektion	randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie	130	394	SVR 12, Beobachtung über 60 Wochen	SVR12 80 %	Level 1
Manns M et al., 2014	SMV + peg-IFN-alpha 2a oder 2b/RBV bei therapie-naiven HCV-GT1-Patienten	randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie	134	391	SVR 12, Beobachtung über 60 Wochen	SVR12 81 %	Level 1
Manns M et al., 2014	DCV + Asunaprevir bei HCV GT1b	randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie	102	307	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 82 – 90 %	Level 1
Sarrazi et al., 2016	RAVs in HCV NS5A, NS5B oder NS3 und Outcome der Therapie mit LDV/SOF	retrospektive Kohortenanalyse	–	2144	Prävalenz von RAVs in HCV NS5A, NS5B oder NS3 und Outcome der Therapie mit LDV/SOF	Baseline-RAVs in NS5A haben nur minimale Effekte auf das Outcome der Therapie mit LDV/SOF.	Level 3

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Sarrazin C et al., 2015	NS5A RAVs bei Patienten mit kompensierter LCI und LDV/SOF ± RBV-Therapie	retrospektive Kohortenanalyse	–	511	Prävalenz von RAVs und Outcome der Therapie mit LDV/SOF ± RBV bei LCI	LDV/SOF ± RBV über 12 – 24 Wochen bei therapie-naiven HCV-GT1-Patienten mit LCI ist hoch effektiv, selbst bei Vorliegen von Baseline-RAVs.	Level 3
Sarrazin C et al., 2016	Effekt von Baseline-RAVs auf eine SVR mit dem 3D-Regime ± RBV bei HCV-GT1-Patienten	retrospektive Kohortenanalyse	–		Baseline-RAVs und SVR-Raten	SVR12 96 – 100 % unabhängig von Baseline-RAVs	Level 3
Dietz J et al., 2015	Berücksichtigung viraler Resistenzen zur Optimierung der antiviralen HCV-GT1-Therapie	retrospektive Kohortenanalyse	–	312	Baseline-RAVs	Das Testen von Baseline-RAVs erlaubt die Selektion mind. einer RAV-freien Therapieoption.	Level 3
Sarrazin C et al., 2014	Baseline und post-Baseline RAVs bei LDV/SOF ± RBV-Therapie	retrospektive Kohortenanalyse	–	2137	Baseline- und post-Baseline-RAVs	Baseline-RAVs haben einen schlechten Vorhersagewert für ein Therapieversagen.	Level 3
Reddy KR et al., 2014	Langzeit Follow-up von Patienten mit DCV-Therapie	prospektive Kohortenanalyse	–	1503	SVR, RAVs, Leberfunktion, Beobachtung über 144 Wochen	SVR12 war in 99 % anhaltend. Eine Verschlechterung der Leberfunktion war selten. NS3 RAVs verschwanden wieder, während NS5A RAVs persistierten, besonders bei GT1b.	Level 3

## 5. Nebenwirkungen, Medikamenteninteraktionen und Niereninsuffizienz

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Desnoyer A et al., 2016	SOF bei HCV und Dialyse	prospektive Beobachtungsstudie	–	12	Pharmakokinetik, Sicherheit und Effektivität, Beobachtung über 24 Wochen	SOF kann bei Hämodialyse in voller Dosis täglich verabreicht werden.	Level 3
Bhamidimarri KR et al., 2015	SOF/SMV in halber Dosis bei ESRD	prospektive Open-label-Studie	–	15	Pharmakokinetik, Sicherheit und Effektivität, Beobachtung über 1 Jahr	SOF in halber Dosis und SMV in voller Dosis kann bei ESRD verabreicht werden.	Level 3
Saxena V et al., 2016	SOF bei eingeschränkter Nierenfunktion	retrospektive Kohortenanalyse	1716	1789	SVR 12, Beobachtung über 48 Wochen	SVR12 83 %	Level 3
Perumpail RB et al., 2016	SOF in Standarddosierung bei einem dialysepflichtigen LTx-Patienten	Fallbericht	–	1	Pharmakokinetik, Sicherheit und Effektivität, Beobachtung über 36 Wochen	SOF/SMV kann bei Dialyse in voller Dosis gegeben werden.	Level 4

Referenz- autor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Nazario HE et al., 2016	SOF/SMV bei HCV-GT1- Patienten mit ESRD	prospektive Beobach- tungsstudie	–	17	Sicherheit und Effek- tivität, Beobachtung über 24 Wochen	SOF/SMV kann bei ESRD in voller Dosis gegeben werden.	Level 3
Singh T et al., 2016	SOF bei ESRD	Fallserie	–	8	Sicherheit und Effek- tivität, Beobachtung über 24 Wochen	SOF/SMV und SOF/ LDV können bei ESRD in voller Dosis verab- reicht werden.	Level 4
Hezode C et al., 2014	DCV + peg-IF- Nalpha + RBV bei HCV GT1 oder 4	randomi- sierte kon- trollierte Phase-2- Studie	72	395	SVR 24, Beobachtung über 72 Wochen	SVR24 60 – 100 %	Level 2
Renet S et al., 2015	ausgeprägte Bradykardie unter SOF/DCV und Amiodaron	Fallstudie	–	2	2 Fälle ausgeprägter Bradykardie unter SOF/ DCV und Amiodaron	Patienten mit Amio- daron-Therapie soll- ten innerhalb der ersten 48 h unter SOF/DCV streng überwacht werden.	Level 4
Fontaine H et al., 2015	Bradyarrhythmie unter SOF	Fallserie	–	3	3 Fälle von schwerer Bradyarrhythmie unter SOF	SOF ist potenziell kardiotoxisch.	Level 4
Back DJ et al., 2015	Interaktion von SOF und Amio- daron	Review	–	–	Interaktion von SOF und Amiodaron	Es gibt eine klinisch relevante Interaktion von SOF und Amio- daron.	Level 3
Gane EJ et al., 2014	SOF bei ESRD	prospektive Open-label- Phase-2- Studie	–	40	Pharmakokinetik, Sicherheit und Effek- tivität, Beobachtung über 36 Wochen	SOF/RBV in halber Dosis ist sicher, aber wenig effektiv bei HCV-GT1-oder 3- Patienten mit ESRD.	Level 2
Roth D et al., 2015	GZR/EBR bei HCV GT1 und ESRD	randomi- sierte kon- trollierte Phase-3- Studie	113	224	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 99 %	Level 1
Dore GJ et al., 2016	Ombitasvir/Pari- taprevir/r und Dasabuvir bei HCV GT1	randomi- sierte kon- trollierte Open-label- Phase-3- Studie	125	459	SVR 12, Beobachtung über 60 Wochen	SVR12 97 – 99 %	Level 1
Pockros PJ et al., 2016	DAA's bei HCV GT1 und ESRD	prospektive Kohorten- studie	–	20	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	SVR12 90 %	Level 3
Bourliere M et al., 2014	SOF/LDV bei mit Triple-Therapie vorbehandelten LCI-Patienten	randomi- sierte kon- trollierte- doppelblin- de Phase-3- Studie	77	155	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 96 – 97 %	Level 1
Terrault N et al., 2015	SOF/LDV für 8, 12 und 24 Wochen	prospektive Beobach- tungsstudie	–	2321	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	SVR12 92 – 98 %	Level 3

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
DeVreese L et al., 2016	Einfluss von PPIs und H2-Blockern auf die SVR-Rate bei DAAs	retrospektive Kohortenanalyse	–	168	SVR 12	Es gab keinen signifikanten Unterschied in den SVR-Raten mit und ohne PPIs/H2-Blockern.	Level 3
Afdhal N et al., 2016	kein Effekt von PPIs auf die SVR-Rate bei LDV/SOF	retrospektive Kohortenanalyse	–	2034	SVR 12	Der tägliche Gebrauch von PPIs hatte keinen Einfluss auf die SVR-Rate bei LDV/SOF-Therapie.	Level 3

## 6. Wie soll die Therapie überwacht werden?

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Maasoumy B et al., 2016	Bestimmung des HCV-RNA-Levels unter SOF-Therapie	retrospektive Kohortenanalyse	–	298	HCV-RNA	Die Bestimmung der HCV-RNA in der 2. Therapiewoche SOF/RBV kann bei GT3-Patienten einen Relapse vorhersagen.	Level 3
Sarrazin C et al., 2015	HCV-Re-Infektion nach SOF-Therapie	retrospektive Kohortenanalyse	–	12	Genanalysen	Die Hälfte der Relapse-Fälle der SOF-Phase-3-Studien hatte eine HCV-Re-Infektion.	Level 3

## AG 5: Transplantationsmedizin

### 1. Indikation zur Lebertransplantation bei HCV-Infektion

- Bei welchen Patienten mit HCV-Infektion ist eine Lebertransplantation indiziert?
- Wann ist eine Re-Transplantation bei Hepatitis C indiziert?

Literatur wurde aus der vorherigen Leitlinie übernommen und punktuell ergänzt.



## 2. Transplantations-Warteliste

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

Referenz- autor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Ferenci P et al., 2015	HCV-Behandlung bei Patienten mit Zirrhose	Review	–	–	aktuelle HCV-Therapiemöglichkeiten	Die meisten HCV-Genotyp-1 oder 4- Patienten können auch bei kompensierter Zirrhose und nach LTx erfolgreich mit den aktuellen Interferon-freien Therapieregimen über 12 Wochen behandelt werden. Für Genotyp 3 sind bessere Medikamente nötig.	Level 1
Ruiz I et al., 2015	De-Listung einer Patientin mit dekompensierter HCV-assoziiierter Leberzirrhose nach erfolgreicher Therapie mit Sofosbuvir	Fallbericht	–	–	De-Listung	Eine Patientin mit dekompensierter HCV-assoziiierter Leberzirrhose konnte nach erfolgreicher Therapie mit Sofosbuvir de-gelistet werden.	Level 4
Coilly A et al., 2015	Verbesserung der Leberfunktion und De-Listung von Wartelistenpatienten mit HCV-Zirrhose	prospektive Kohortenstudie	keine	183 (50 12 Wochen 133 24 Wochen)	Verbesserung der Leberfunktion und De-Listung, Studienzeitraum: 1,5 Jahre	Eine Sofosbuvir-basierte Therapie führte in 84 % zu einer SVR12 bei Patienten auf der Warteliste zur LTx. In 2/3 kam es zu einer Verbesserung der Leberfunktion, aber nur 16 % der Patienten konnten de-gelistet werden.	Level 3
NCT02350569	Ledipasvir/ Sofosbuvir zur perioperativen Therapie von HCV- Genotyp-1- und 4-LTx-Patienten	multizentrische Open-label-Phase-2-Studie	keine	ausstehend	SVR 12, Studienzeitraum: 1 Jahr	ausstehend	Level 2
Poordad F et al., 2015	Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit fortgeschrittener HCV-Leberzirrhose oder Rekurrenz nach LTx	multizentrische Open-label-Phase-3-Studie	keine	113 (60 fortgeschrittene Zirrhose, 53 HCV-Rekurrenz post-LTx)	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen führt zu einer SVR 12 von 83 % bei Patienten mit fortgeschrittener HCV-Leberzirrhose und 94 % bei HCV-Rekurrenz nach LTx.	Level 1

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Terrault NSR et al., 2015	Prävention der HCV-Rekurrenz bei LTx-Patienten: Ergebnisse der Phase-3-Studie mit Civacir	randomisierte Open-label-Phase-3-Studie	21 Patienten mit Standardtherapie	63 (je 21 Patienten mit 200 oder 300 mg/kg HCV-Immunglobulin direkt post-LTx)	SVR 12, Beobachtung über 22 Wochen	erfolgreich antiviral behandelte Patienten haben ein erhöhtes Risiko der HCV-Rekurrenz post-LTx. Eine Prophylaxe mit HCV-Immunglobulin kann eine HCV-Rekurrenz post-LTx bei antiviral vorbehandelten Patienten verhindern.	Level 1
Foster GR et al., 2015	Sofosbuvir und Velpatasvir bei HCV-Genotyp-2- und 3-Infektion	2 randomisierte Open-label-Phase-3-Studien	407 Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen	818	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	12 Wochen Therapie mit Sofosbuvir und Velpatasvir war der Standardtherapie mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp-2 und 3-Infektion überlegen.	Level 1
Feld JJ et al., 2015	Sofosbuvir und Velpatasvir für HCV-Genotyp 1-, 2-, 4-, 5-, und 6-Infektion	multizentrische doppel-blinde Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie	116 Placebo	740	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	Die 1-mal tägliche Gabe von Sofosbuvir und Velpatasvir über 12 Wochen erreichte hohe SVR-Raten bei therapie-naiven und vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 2-, 4-, 5- und 6-Infektion.	Level 1
Curry MP et al., 2015	Sofosbuvir und Velpatasvir bei HCV-Patienten mit dekompensierter Zirrhose	Open-label-randomisierte Phase-3-Studie	keine	267	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	Sofosbuvir und Velpatasvir mit und ohne Ribavirin über 12 Wochen und Sofosbuvir/Velpatasvir über 24 Wochen erreichten hohe SVR12-Raten bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose.	Level 1
Afdhal N EG et al., 2014	Sofosbuvir und Ribavirin zur Therapie der chronischen Hepatitis C mit Zirrhose und portaler Hypertension	prospektive Open-label-randomisierte kontrollierte Studie	10 keine Therapie	35	Rapid-Virologic Response (RVR) nach 4 und 8 Wochen, Beobachtung über 48 Wochen	Die Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin über 48 Wochen erreichte RVR bei Patienten mit HCV-Zirrhose mit und ohne Dekompensation und wurde gut vertragen.	Level 2
Bourliere M et al., 2015	Ledipasvir/Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin zur Therapie von HCV-Genotyp-1-Patienten mit Zirrhose und Non-Response auf Vortherapien mit Proteaseinhibitoren	randomisierte multizentrische doppel-blinde Phase-2-Studie	keine	155 (77 Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin, 78 Ledipasvir/Sofosbuvir)	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin für 12 Wochen oder Ledipasvir/Sofosbuvir für 24 Wochen erreichte hohe SVR-Raten bei HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose und Non-Response auf Vortherapien mit Proteaseinhibitoren.	Level 2

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Hezode C dLV et al., 2015	Daclatasvir und Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin bei Genotyp-3-Patienten	retrospektive Kohortenanalyse	keine	601	SVR 4, Beobachtung über 28 Wochen	Daclatasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen erreichte hohe SVR4-Raten bei Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose. Patienten mit Zirrhose profitieren von einer Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen.	Level 3
Lawitz E et al., 2015	Sicherheit und Effektivität von Ombitasvir, Paritaprevir, und Ritonavir bei HCV-Genotyp-1b-Patienten mit und ohne Zirrhose	randomisierte Open-label-Phase-2b-Studie	keine	181 (82 ohne und 99 mit Zirrhose)	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	Ombitasvir, Paritaprevir, und Ritonavir über 12 Wochen bei HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose und über 24 Wochen bei Patienten mit Zirrhose erreichte hohe SVR12-Raten und wurde gut vertragen.	Level 2
Muir AJ et al., 2015	Daclatasvir in Kombination mit Asunaprevir und Beclabuvir bei HCV-Genotyp-1-Infektion und kompensierter Zirrhose	multizentrische randomisierte Open-label-Studie	keine	202 (112 therapie-naiv, 90 vorbehandelt)	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	Eine 12-wöchige Therapie mit Daclatasvir in Kombination mit Asunaprevir und Beclabuvir mit und ohne Ribavirin führte zu hohen SVR12-Raten bei HCV-Genotyp-1-Infektion und kompensierter Zirrhose.	Level 1
Poordad F et al., 2016	Daclatasvir mit Sofosbuvir und Ribavirin bei HCV-Infektion mit fortgeschrittener Leberzirrhose und post-LTx-Rekurrenz	multizentrische Open-label-Phase-3-Studie	keine	113 (60 fortgeschrittene Zirrhose, 53 HCV-Rekurrenz post-LTx)	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	Daclatasvir, Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen führt zu hohen SVR12-Raten bei Patienten mit fortgeschrittener HCV-Leberzirrhose und bei HCV-Rekurrenz nach LTx bei den Genotypen 1, 2, 3, 4 und 6.	Level 1
Reddy KR et al., 2015	Ledipasvir und Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und kompensierter Zirrhose	Post-hoc-Analyse von 7 klinischen Studien	keine	513	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	Ledipasvir und Sofosbuvir über 12 Wochen ist sicher und effektiv bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und kompensierter Zirrhose. Vorbehandelte Patienten könnten von einer längeren Therapiedauer von 24 Wochen oder einer Kombination mit Ribavirin profitieren.	Level 2

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Tania M et al., 2015	Sicherheit und Effektivität von Daclatasvir/Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin bei HCV-Genotyp-3-Patienten	retrospektive Kohortenanalyse	keine	485	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	Daclatasvir/Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin über 24 Wochen ist sicher und effektiv bei HCV-Genotyp-3-Patienten auch bei weit fortgeschrittener Lebererkrankung.	Level 3
Ferenci P et al., 2014	ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir mit und ohne Ribavirin bei HCV	2 randomisierte Phase-3-Studien	keine	724	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir mit und ohne Ribavirin über 12 Wochen führte zu hohen SVR12-Raten bei therapie-naiven HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose.	Level 1
Poordad F et al., 2014	ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir mit Ribavirin bei HCV mit Zirrhose	randomisierte Open-label-Phase-3-Studie	keine	380	SVR 12, Beobachtung über 36 Wochen	ABT-450/r-Ombitasvir und Dasabuvir mit Ribavirin über 12 und 24 Wochen führte zu hohen SVR12-Raten bei therapie-naiven und vorthreatierten HCV-Genotyp-1-Patienten mit Zirrhose.	Level 1
Nelson DR et al., 2015	12 Wochen Daclatasvir plus Sofosbuvir bei Patienten mit HCV-Genotyp 3	randomisierte Open-label-Phase-3-Studie	keine	152 (101 therapie-naiv, 51 vorbehandelt)	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	12 Wochen Daclatasvir plus Sofosbuvir erreichte in 95 % SVR12 bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 ohne Zirrhose und wurde gut vertragen.	Level 1
Afdhal N EG et al., 2015	Effekt der Langzeit-Virussuppression mit Sofosbuvir und Ribavirin auf den hepato-venösen Druck bei HCV-Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertension	randomisierte Open-label-Studie	keine	50	SVR 12, Änderung von MELD, Child-Pugh und HVP, Beobachtung über 84 Wochen	Sofosbuvir und Ribavirin über 48 Wochen führte zu einer SVR12-Rate von 72 % bei Patienten mit HCV und portaler Hypertension. Es kam häufig zu einer Verbesserung von MELD und Child-Pugh. Der HVP reduzierte sich signifikant bei Patienten mit höherem MELD.	Level 2
Lens S et al., 2015	Assoziation von schwerer portaler Hypertension und Dekompensationsrisiko bei Patienten mit HCV, unabhängig von einem Therapieansprechen	retrospektive Kohortenanalyse	keine	100	SVR12, HVP, 1-, 5- und 7-Jahres-Dekompensationsrate, Beobachtungszeitraum: 11 Jahre	Patienten mit schwerer portaler Hypertension haben bis 5 Jahre nach antiviraler Therapie ein erhöhtes Dekompensationsrisiko unabhängig vom Therapieansprechen.	Level 3

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Saxena V et al., 2015	Sicherheit und Effektivität von Simeprevir/Sofosbuvir bei HCV-Patienten mit kompensierter und dekomensierter Leberzirrhose	retrospektive nicht randomisierte kontrollierte Kohortenstudie	Alters-, Zentren-, Child-Pugh- und MELD gematchte Patienten ohne Therapie	160	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	Eine Therapie mit Simeprevir/Sofosbuvir mit und ohne Ribavirin über 12 Wochen hatte eine geringere Effektivität und höhere Nebenwirkungsrate bei Patienten mit Child-B/C-Zirrhose als bei Child-A-Patienten.	Level 3
Welker M-W LS et al., 2015	Laktatazidose bei Patienten mit HCV-assoziiierter Zirrhose und Sofosbuvir/Ribavirin-Therapie.	prospektive nicht kontrollierte Kohortenstudie	keine	35	SVR 12, Beobachtung über 84 Wochen	Antivirale Therapie mit Ribavirin und Sofosbuvir kann bei HCV-Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose zur Laktatazidose führen. Potenzielle Risikofaktoren sind eine eingeschränkte Nierenfunktion und ein höherer MELD/Child-Pugh-Score.	Level 3

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

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Ingsathit A et al., 2013	Überlebensvorteil der Nierentransplantation (NTx) gegenüber der Dialyse bei Patienten mit Hepatitis C	Review	–	–	Mortalität	HCV-Patienten haben eine höhere Mortalität unter Dialyse als nach NTx.	Level 1
Pockros PJ et al., 2016	Effektivität von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, und Dasabuvir bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz.	prospektive Kohortenstudie	keine	20	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, und Dasabuvir führte zu einer 90 %igen SVR12-Rate bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und chronischer Nierenerkrankung CKD Stadium 4 oder 5 und wurde gut vertragen. Bei Kombination mit Ribavirin können Dosisreduktionen notwendig sein.	Level 3

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Roth D et al., 2015	Grazoprevir plus Elbasvir bei therapie-naiven und vorbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 4–5	randomisierte Phase-3-Studie	keine	224	SVR 12, Beobachtung über 24 Wochen	Eine 12-wöchige Therapie mit Grazoprevir plus Elbasvir hatte bei therapie-naiven und vorbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 4–5 eine niedrige Nebenwirkungsrate und war effektiv.	Level 1
Nazario HE et al., 2015	Sofosbuvir und Simeprevir bei HCV-Genotyp-1-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialyse oder GFR <30 mL/min	prospektive Kohortenanalyse	keine	17	SVR 12, Nebenwirkungen, Beobachtung über 24 Wochen	Eine Therapie mit Sofosbuvir und Simeprevir über 12 Wochen erreichte 100 % SVR12 bei HCV-Genotyp-1-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialyse oder GFR <30 mL/min und wurde gut vertragen.	Level 3
Englum BR et al., 2016.	Einfluss des Spender-HCV-Status bei Lungentransplantation	retrospektive Kohortenanalyse	keine	16 893	medianes Überleben, Beobachtungszeitraum: 17 Jahre	Das Outcome nach Lungentransplantation ist für HCV-negative Empfänger, die eine Lunge von einem HCV-positiven Spender erhalten, deutlich schlechter.	Level 3

### 3. Verlauf und Behandlung nach Lebertransplantation

Siehe Evidenztable zu 2.

### 4. Vermittlung HCV-positiver Spenderorgane

Wann können HCV-positive Spenderorgane akzeptiert werden?  
Expertenkonsens.

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

Referenz- autor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford- Schema
Mehra MR et al., 2016	die 2016 Wartelisten- kriterien zur Herztransplan- tation der Internatio- nalen Gesellschaft für Herz- und Lungentransplan- tation	Leitlinie	–	–	Wartelistenkriterien zur Herztransplantation	Wartelistenkriterien zur Herztransplan- tation 2016	Level 1
Torres HA et al., 2015	HCV-Infektion bei Stammzell- spendern und -empfängern, Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Blut- und Stamm- zelltransplantation	Leitlinie	–	–	HCV-Infektion bei Stammzellspendern und -empfängern	Empfehlungen zur HCV-Infektion bei Stammzellspendern und -empfängern	Level 1
Varma A et al., 2016	Outcome bei HCV positiven Lym- phom- und Mye- lom-Patienten nach autologer Stammzelltrans- plantation	retrospek- tive Kohor- tenanalyse	keine	64	Überleben, Komplika- tionsrate, Beobachtungs- zeitraum: 16 Jahre	Das Überleben der HCV-positiven Lymphom- und Mye- lom-Patienten nach autologer Stammzell- transplantation war mit dem in der Litera- tur vorbeschriebenen Überleben von HCV- negativen Patienten vergleichbar.	Level 3
Kyvernitakis A et al., 2016	HCV-Infektion bei Stammzell- transplantations- Patienten im Zeit- alter der direkt antiviral wirksamen Therapie	gemischt retrospek- tiv-prospek- tive Kohor- tenanalyse	keine	64	5-Jahresüberleben, Komplikationen, Beobachtungszeit- raum: 6 Jahre	Die antivirale The- rapie HCV-positiver Stammzelltransplan- tations-Patienten verbessert das on- kologische und das hepatische Outcome.	Level 3
Nakasone H et al., 2013	Einfluss der HCV- Infektion auf das Outcome nach al- logener Stamm- zelltransplantation	retrospek- tive Kohor- tenanalyse	7695 HCV- negative Stammzell- transplan- tations- Patienten	7831	Rekonstitutionsrate, 2- Jahresüberleben Kom- plikationen, Beobach- tungszeitraum: 3 Jahre	HCVpositive Stamm- zelltransplantations- Patienten hatten eine schlechtere Rekon- stitutionsrate, ein schlechteres 2-Jahres- überleben und eine erhöhte Rate an Komplikationen.	Level 3

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Tomblyn M et al., 2013	keine erhöhte Mortalität bei positivem HBV- oder HVC-Serostatus von Spender oder Empfänger bei allogener Stammzelltransplantation	retrospektive Kohortenanalyse	256 HCV negative Stammzelltransplantations-Patienten von HCV-negativen Spendern	416 (33 HCV-negative Stammzelltransplantations-Patienten von HCV-positiven Spendern, 128 HCV-positive Empfänger)	Therapie-assoziierte Mortalität, Überleben, Inzidenz von Graft vs. Host Disease (GvHD), hepatische Toxizität, Beobachtungszeitraum: 8 Jahre	Die Therapie-assoziierte Mortalität, Überleben, Inzidenz von Graft vs. Host Disease und hepatische Toxizität waren bei allen Gruppen ähnlich.	Level 3
Arai Y et al., 2016	Risikofaktoren und Prognose bei akuter hepatischer GvHD nach allogener Stammzelltransplantation	retrospektive Kohortenanalyse	keine	8378	Überleben, Inzidenz akuter hepatischer GvHD, Beobachtungszeitraum: 5 Jahre	Akute hepatische GvHD war ein unabhängiger Risikofaktor für geringeres Überleben und erhöhte Tx-assoziierte Mortalität.	Level 3
Evans AT et al., 2015	Fibrosierende cholestatische Hepatitis nach allogener Stammzelltransplantation	Fallserie	–	3	3 Fälle von fibrosierender cholestatischer Hepatitis nach allogener Stammzelltransplantation	In 3 Fällen war eine fibrosierende cholestatische Hepatitis nach allogener Stammzelltransplantation möglicherweise mit MMF assoziiert.	Level 4
Fischler B et al., 2016	Therapie mit Sofosbuvir und Simeprevir bei einem stammzelltransplantierten Teenager mit chronischer HCV-Infektion	Fallbericht	–	1	1 Fall von antiviraler Therapie mit Sofosbuvir und Simeprevir nach allogener Stammzelltransplantation.	Ein wegen schwerer Sichelzellanämie stammzelltransplantierte Teenager mit chronischer HCV-Infektion erreichte unter antiviraler Therapie mit Sofosbuvir und Simeprevir SVR. Es traten periphere Ödeme als Nebenwirkung auf.	Level 4
Thomas P et al., 2016	HCV-Therapie mit Sofosbuvir und Simeprevir bei einem pädiatrischen Patienten direkt nach Nabelschnurbluttransplantation	Fallbericht	–	1	1 pädiatrischer Fall von antiviraler Therapie mit Sofosbuvir und Simeprevir nach Nabelschnurbluttransplantation	Eine wegen ALL nabelschnurbluttransplantierte pädiatrische Patientin erreichte unter antiviraler Therapie mit Sofosbuvir und Simeprevir über 24 Wochen mit Therapiebeginn 88 Tage nach Tx SVR.	Level 4
Pinana JL et al., 2016	erfolgreiche HCV-Therapie mit Sofosbuvir und Simeprevir in der Frühphase eines Stammzelltransplantations-Patienten	Fallbericht	–	1	1 Fall von antiviraler Therapie mit Sofosbuvir und Simeprevir nach allogener Stammzelltransplantation	Eine wegen MDS stammzelltransplantierte 62-jährige Patientin erreichte unter antiviraler Therapie mit Sofosbuvir und Simeprevir über 24 Wochen mit Therapiebeginn 30 Tage nach Tx SVR.	Level 4



Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Curry MP et al., 2015	Sofosbuvir und Ribavirin verhindern eine rekurrente HCV-Infektion nach LTx	randomisierte Open-label-Phase-2-Studie	keine	61	SVR12 post-LTx	Die Gabe von Sofosbuvir und Ribavirin prä-LTx kann eine rekurrente HCV-Infektion nach LTx verhindern.	Level 2
Yu TM et al., 2016	erhöhtes Risiko hepatischer Komplikationen bei NTx-Patienten mit chronischer HCV-Infektion	retrospektive Kohortenanalyse	3485 HBV/HCV-negative NTx-Patienten	4112 (352 HBV- und 275 HCV-positive NTx-Patienten)	Mortalität, Auftreten einer Lebererkrankung post-LTx, Beobachtungszeitraum: 9 Jahre	HBV- oder HCV-positive NTx-Patienten hatten eine erhöhte Mortalität und ein erhöhtes Risiko, ein HCC zu entwickeln.	Level 3
Abbas MH et al., 2015	Effekt einer HCV-Infektion prä-NTx auf die Entwicklung eines new-onset Diabetes mellitus post-NTx bei ägyptischen Nieren-Lebendspenden-Empfängern	retrospektive Kohortenanalyse	598 HCV-negative NTx-Patienten	913	Inzidenz eines new-onset post-NTx, Beobachtungszeitraum: 10 Jahre	Es gab eine positive Korrelation zwischen der Inzidenz eines new-onset post-NTx-Diabetes und einem positiven HCV-Status vor NTx.	Level 3
Morales JM et al., 2015	Hepatitis C und der Einfluss auf NTx	Review	–	–	Zusammenhang von NTx, HCV-Infektion und Lebererkrankung, antivirale Therapie, Komplikationen der HCV-Infektion, NTx von HCV-positiven Spendern	Das Patientenüberleben und die Transplantattoleranz sind bei HCV-positiven NTx-Patienten geringer. Die Zulassung Interferon-freier Therapien kann den Verlauf der Hepatitis C nach NTx grundlegend verändern.	Level 1
Fabrizi F et al., 2014	Metaanalyse von Beobachtungsstudien zur Hepatitis C und Überleben nach NTx	Metaanalyse	keine	133 530	Patienten- und Transplantatüberleben	HCV-positive Patienten hatten eine erhöhte Mortalität und ein höheres Risiko des Transplantatverlusts.	Level 1
Burra P et al., 2014	HCV-Infektion bei terminaler Niereninsuffizienz und NTx	Review	–	–	antivirale Therapie bei NTx-Patienten	Das Outcome nach NTx ist der Dialyse überlegen. Das Überleben nach NTx ist jedoch bei HCV-negativen Patienten besser. Daher werden Leitlinien zur antiviralen Therapie für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und NTx-Patienten benötigt.	Level 1
Singh N et al., 2012	Einfluss des HCV-Status von Spender und Empfänger auf das Langzeitüberleben nach NTx	retrospektive Kohortenanalyse	1897 HCV negative Spender und Empfänger	2169	Überleben, Beobachtungszeitraum: 16 Jahre	NTx-Patienten hatten ein schlechteres Überleben und ein erhöhtes Risiko des Transplantatverlusts bei positivem HCV-Status bei Spender und Empfänger.	Level 3

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Corouge M et al., 2016	HCV und die Niere	Review	–	–	antivirale Therapie bei NTx-Patienten	Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und NTx-Patienten sollten bevorzugt mit direkt antiviral wirksamen Substanzen behandelt werden.	Level 1
Sawinski D et al., 2015	erfolgreiche HCV-Therapie mit direkt antiviral wirksamen Substanzen bei NTx-Patienten	retrospektive Kohortenanalyse	keine	20	SVR12	Eine antivirale Therapie mit direkt antiviral wirksamen Substanzen führte bei 20 NTx-Patienten zu einer SVR12 von 100 % und wurde gut vertragen.	Level 3
Kamar N et al., 2015	Effektivität und Sicherheit von Sofosbuvir-basierter antiviraler Therapie nach NTx	prospektive Kohortenstudie/ Pilotstudie	keine	25	SVR12	Eine Sofosbuvir-basierte antivirale Therapie führte bei 25 NTx-Patienten zu einer SVR12 von 100 % und wurde gut vertragen.	Level 3
Suarez-Benjumea A et al., 2015	neue antivirale Medikamente bei HCV-infizierten NTx Patienten	Fallstudie	keine	3	SVR12	3 HCV-positive NTx-Patienten wurden erfolgreich mit einer Sofosbuvir-basierten antiviralen Therapie behandelt.	Level 4
Doucette KE et al., 2016	Outcome von Lungentransplantation bei Empfängern mit HCV-Infektion	retrospektive Kohortenanalyse	443 HCV-negative Lungentransplantationspatienten	470	1-, 3- und 5-Jahresüberleben, Beobachtungszeitraum: 25 Jahre	HCV beeinflusste nicht das Outcome nach Lungentransplantation.	Level 3
Trakroo S et al., 2015	erfolgreiche Therapie einer chronischen HCV-Infektion mit direkt antiviral wirksamen Substanzen bei einem Herztransplantat-Empfänger	Fallbericht	keine	1	SVR12	Ein herztransplantierte HCV-positiver Patient konnte erfolgreich antiviral mit Simeprevir und Sofosbuvir über 12 Wochen behandelt werden.	Level 4

## 6. Interaktionen mit Calcineurin-Inhibitoren oder mTor-Inhibitoren

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Burgess S et al., 2015	Medikamenteninteraktionen mit direkt antiviral wirksamen Substanzen für Hepatitis C: Bedeutung für HIV und Transplantations-Patienten	Review	–	–	Interaktionen und Nebenwirkungen	Keine der direkt antiviral wirksamen Substanzen ist frei von Interaktionen. Das sollte beim Einsatz dieser Medikamente berücksichtigt werden, um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten.	Level 1
EASL, 2015	EASL-Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C 2015	Leitlinien	–	–	Therapie der Hepatitis C	Empfehlungen zur Therapie der Hepatitis C.	Level 1
Kwo PY et al., 2015	Neue Hepatitis-C-Medikamente: Substanzklassen und im Transplantationssetting relevante Interaktionen und Metabolismus, Therapieoptionen bei dekomensierter Zirrhose und bei terminaler Niereninsuffizienz	Review	–	–	Direkt antiviral wirksame Substanzen bei LTx, dekomensierter Zirrhose und bei terminaler Niereninsuffizienz	Direkt antiviral wirksame Substanzen haben eine bessere Verträglichkeit und Effektivität post-LTx. Medikamenteninteraktionen müssen beachtet werden. Bisher sind keine notwendigen Dosisanpassungen bei chronischer Nierenerkrankung bekannt. Die Therapie bei dekomensierter Zirrhose ist schwierig.	Level 1
Pellicelli AM et al., 2014	Sofosbuvir plus Daclatasvir für post-LTx rezidivierende Hepatitis C	prospektive Kohortenstudie	keine	12	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	Sofosbuvir plus Daclatasvir hatte eine hohe Effektivität bei LTx-Patienten und interagiert nicht mit der Immunsuppression.	Level 3
Kwo PY et al., 2014	Ein Interferon-freies antivirales Therapieregime für Hepatitis C nach LTx	Open-label-Phase-2-Studie	keine	34	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	Eine 24-wöchige antivirale Therapie mit Ombitasvir-ABT-450/r und Dasabuvir mit Ribavirin hatte eine hohe SVR-Rate bei geringer Nebenwirkungsrate bei LTx-Patienten mit rezidivierender HCV-Genotyp-1-Infektion.	Level 2

## AG 6: Ko-Infektion bei Hepatitis-C-Virusinfektion

## 1. HBV-/HCV-Ko-Infektionen

Literatur wurde aus der vorherigen Leitlinie übernommen.

## 2. HIV-/HCV-Ko-Infektionen

Referenz- autor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Lo Re V et al., 2014	hepatische Dekompensation bei antiretroviral behandelten HIV/HCV-ko-infizierten Patienten im Vergleich zu HCV-mono-infizierten Patienten	retrospektive Kohortenstudie	6079 HCV-Mono-Infektion	10 359	Inzidenz von hepatischer Dekompensation, Beobachtungszeitraum: 13 Jahre	Die Inzidenz von hepatischer Dekompensation war bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten höher als bei HCV-Mono-Infektion.	Level 3
Fierer DS et al., 2013	schnelle Progression zu dekompensierter Zirrhose, LTx und Tod bei HIV-infizierten Männern nach primärer HCV-Infektion	prospektive Kohortenstudie	keine	15	Inzidenz von dekompensierter Zirrhose, LTx und Tod, Beobachtungszeitraum: 8 Jahre	4 von 15 HIV-infizierten Männern entwickelten eine dekompensierte Zirrhose nach primärer HCV-Infektion.	Level 3
Kirk GD et al., 2013	HIV, Alter und Schwere der HCV-assoziierten Lebererkrankung	retrospektive Kohortenstudie	keine	1176	HIV-Infektion, Alter und Schweregrad der Leberfibrose, Beobachtungszeitraum: 5 Jahre	Die HIV/HCV-ko-infizierten Patienten wiesen ähnliche Leberfibrosestadien auf wie ein Jahrzehnt ältere HCV-mono-infizierte Patienten.	Level 3
Mira JA et al., 2013	Benefits von SVR nach peg-IFN plus RBV bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose	prospektive Kohortenstudie	keine	166	Inzidenz von hepatischer Dekompensation, Überleben	SVR nach peg-IFN plus RBV reduziert die Inzidenz der hepatischen Dekompensation und verbessert das Gesamtüberleben bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose.	Level 3

### 3. Akute Hepatitis C bei Patienten mit bekannter HIV- bzw. HBV-Infektion

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Konerman MA et al., 2014	Fibroseprogression bei HIV/HCV-ko-infizierten Erwachsenen	prospektive Kohortenstudie	keine	435	Risikofaktoren der Fibroseprogression	Fibroseprogression ist häufig bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten. Persistierend erhöhte Serumtransaminasen könnten ein Risikofaktor sein.	Level 3
Basu P et al., 2015	SOF/LDV vs. SOF/SMV bei akuter Hepatitis C	prospektive randomisierte Open-label-Pilotstudie	keine	29	SVR12, Beobachtung über 20 Wochen	SOF/LDV und SOF/SMV erreichten hohe SVR12-Raten bei akuter Hepatitis C.	Level 2
Martinello M et al., 2015	SOF/RBV über 6 Wochen ist nicht effektiv bei Patienten mit akuter oder kürzlich erworbener HCV-Infektion	prospektive Kohortenstudie	keine	19	SVR12, Beobachtung über 18 Wochen	6 Wochen SOF/RBV war sicher und gut verträglich, aber die Effektivität war suboptimal bei Patienten mit akuter oder kürzlich erworbener HCV-Infektion.	Level 3
Fierer DS et al., 2015	SOF zur Behandlung der akuten Hepatitis C bei HIV-infizierten Männern	Fallserie	keine	13	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SOF/RBV über 12 Wochen war hoch effektiv zur Behandlung der akuten Hepatitis C bei HIV-infizierten Männern.	Level 4

## 4. Therapie der chronischen Hepatitis C bei HBV/HCV-ko-infizierten Patienten

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Yu ML et al., 2013	anhaltende HCV- und HBsAg-Clearance bei HCV/HBV-ko-infizierten Patienten nach peg-IFN alpha-2a und RBV-Therapie	prospektive Follow-up-Studie	110 HBV-Mono-Infektion	207	SVR, Beobachtung über 5 Jahre	Eine Therapie mit peg-IFN alpha-2a und RBV erreichte eine stabile HCV SVR und eine hohe Rate an HBsAg-Clearance bei HCV/HBV-ko-infizierten Patienten.	Level 3
Wahle RC et al., 2015	HBV-Reaktivierung nach HCV-Therapie bei HBV/HCV-ko-infizierten Dialysepatienten	prospektive Kohortenstudie	keine	10	HBV-Reaktivierung, Beobachtung über 48 Monate	Eine HCV-Therapie bei HBV/HCV-ko-infizierten Dialysepatienten könnte eine HBV-Reaktivierung begünstigen.	Level 3
Collins JM et al., 2015	HBV-Reaktivierung unter erfolgreicher HCV-Therapie mit SOF/SMV	Fallstudie	keine	2	HBV-Reaktivierung	2 Fälle einer HBV-Reaktivierung unter erfolgreicher HCV-Therapie mit SOF/SMV	Level 4
Ende AR et al., 2015	Fall einer fulminanten HBV-Reaktivierung mit konsekutiver LTx unter HCV-Therapie mit SMV/SOF	Fallbericht	keine	1	HBV-Reaktivierung	Fall einer fulminanten HBV-Reaktivierung mit konsekutiver LTx unter HCV-Therapie mit SMV/SOF	Level 4

## 5. Therapie der chronischen Hepatitis C bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Osinusi A et al., 2015	LDV/SOF bei HCV-Genotyp-1-Patienten und HIV-Ko-Infektion	open-label, single-center, Phase-2b-Pilotstudie	keine	50	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	LDV/SOF über 12 Wochen führte zu hohen SVR-Raten bei HCV-Genotyp-1-Patienten und HIV-Ko-Infektion.	Level 2
Naggie S et al., 2015	LDV/SOF bei HIV-1-ko-infizierten HCV-Patienten	multizentrische Open-label-Studie	keine	335	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	LDV/SOF über 12 Wochen führte zu hohen SVR12-Raten bei HIV-1-ko-infizierten HCV-Genotyp-1 oder 4-Patienten.	Level 2
Rockstroh JK et al., 2014	SOF/RBV zur Therapie von HIV/HCV-ko-infizierten Patienten mit HCV-GT1 – 4-Infektion: PHOTON-1 und 2-Studie	2 multizentrische Open-label-Phase-3-Studien	keine	498	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	Eine Therapie mit SOF/RBV über 12 oder 24 Wochen erreichte bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten mit HCV-GT1 – 4-Infektion ähnlich hohe SVR12-Raten wie bei Patienten mit HCV-Mono-Infektion.	Level 1

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Sulkowski MS et al., 2014	SOF/RBV zur HCV-Therapie bei HIV-Ko-Infektion	multizentrische Open-label-Phase-3-Studie	keine	223	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	PHOTON-1	Level 1
Molina JM et al., 2015	SOF/RBV zur HCV-Therapie bei HIV-Ko-Infektion	multizentrische Open-label-Phase-3-Studie	keine	275	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	PHOTON-2	Level 1
Del Bello DP et al., 2014	Real-World Daten zur Therapie von HIV-positiven Patienten und HCV-Genotyp-1-, 2- und 3-Infektion mit SOF/SMV-haltigen Regimen	retrospektive Kohortenanalyse	keine	78	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	Eine Therapie mit SOF/SMV ist sicher und effektiv bei HIV-positiven HCV-Genotyp-1-ko-infizierten Patienten mit Fibrose oder kompensierter Zirrhose.	Level 3
Wyles DL et al., 2015	DCV plus SOF bei HIV-1-ko-infizierten HCV-Patienten	Open-label-Studie	keine	151	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	DCV plus SOF erreichte SVR12 Raten von 97 % nach 12 Wochen und 76 % nach 8 Wochen bei Therapie-naiven HIV-1-ko-infizierten HCV-Patienten.	Level 2
Sulkowski MS et al., 2015	Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir und Ribavirin zur HCV-Therapie bei HIV-1-Ko-Infektion	randomisierte Open-label-Pilotstudie	keine	63	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	TURQUOISE-I	Level 2
Rockstroh JK et al., 2015	Effektivität und Sicherheit von Grazoprevir und Elbasvir bei HCV/HIV-Ko-Infektion	nicht randomisierte Open-label-Studie	keine	218	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	C-EDGE CO-INFECTION	Level 2
German P et al., 2015	Interaktionen zwischen LDV/SOF und antiretroviralen Medikamenten	randomisierte Cross-over-Studie	keine	96	Medikamenteninteraktionen, Beobachtung über 10 Tage	Interaktionen zwischen LDV/SOF und antiretroviralen Medikamenten	Level 2

## 6. LTX bei HCV/HIV-Ko-Infektion

Referenz- autor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Sawinski, D et al., 2015	Outcome von HIV + LTx-Patienten im Vergleich zu HCV + oder HIV/HCV-ko-infizierten LTx-Patienten	retrospektive Kohortenanalyse	22 926 HCV-/HIV-	43 987 (20 829 HCV+, 72 HIV+, 160 HCV/HIV-Ko-Infektion)	Mortalität, Beobachtungszeitraum 21 Jahre	Das Outcome von HIV + LTx-Patienten war besser als das von HCV + oder HIV/HCV-ko-infizierten LTx-Patienten.	Level 3
Leroy V et al., 2015	Effektivität von SOF/DCV bei Patienten mit FCH nach LTx	prospektive Kohortenstudie	keine	23	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SOF/DCV oder SOF/RBV führt zu einer signifikanten klinischen Verbesserung und hohen SVR12-Raten bei Patienten mit FCH nach LTx.	Level 3
Herzer Kate al., 2015	DCV/SOF ± RBV ist sicher und effektiv bei LTx-Patienten mit HCV-Rekurrenz	prospektive Kohortenstudie	keine	87	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	DCV/SOF ± RBV ist sicher und effektiv bei LTx-Patienten mit HCV-Rekurrenz.	Level 3
Antonini TM et al., 2015	SOF-basierte Therapieregime bei HIV/HCV-ko-infizierten LTx-Patienten	prospektive Kohortenstudie	keine	16	SVR12, Beobachtung über 36 Wochen	SOF/DCV erzielte exzellente Ergebnisse bei HIV/HCV-ko-infizierten LTx-Patienten.	Level 3
Forns X et al., 2015	SOF compassionate use-Programm für Patienten mit schwerer rekurrenter Hepatitis C nach LTx	prospektive Kohortenstudie	keine	104	SVR12, Beobachtung über 60 Wochen	SOF/RBV erreicht hohe SVR-Raten bei Patienten mit schwerer rekurrenter Hepatitis C nach LTx.	Level 3
Grant JL et al., 2016	erfolgreiche SOF-basierte Therapie bei HIV/HCV-ko-infizierten LTx-Patienten	prospektive Kohortenstudie	keine	8	SVR12, Beobachtung über 24 Wochen	Eine SOF-basierte Therapie erreichte hohe SVR12-Raten bei HIV/HCV-ko-infizierten LTx-Patienten.	Level 3
Miro JM et al., 2013	Re-LTx bei HIV-infizierten Patienten	retrospektive Kohortenstudie	keine	37	Überleben, Beobachtungszeitraum 15 Jahre	Das Überleben nach Re-LTx bei HIV-infizierten Patienten war schlecht. Bei HIV/HCV-ko-infizierten Patienten war das Outcome bei negativer HCV-RNA zum Zeitpunkt der Re-LTx besser.	Level 3



## 7. Prophylaxe bei HIV/HCV- bzw. HBV/HCV-Ko-Infektion

Referenz- autor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Dickson- Spillmann M et al., 2015	Rate an HIV- und Hepatitis-Infek- tionen bei Pa- tienten mit He- roinabhängigkeit	retrospek- tive Kohor- tenanalyse	keine	1313	Rate an HIV- und Hepa- titis-Infektionen, Beob- achtungszeitraum: 10 Jahre	Testung und Präven- tion für Infektions- krankheiten und För- derung der HAV- und HBV-Impfung bei Heroinabhängigen sollten fortgeführt werden.	Level 3
Jansen K et al., 2015	hohe Prävalenz und Inzidenz von Ko-Infektionen mit HBV, HCV und Syphilis und niedrige HBV- Impfraten bei homosexuellen Männern mit HIV	prospektive Kohorten- studie	keine	1843	Prävalenz und Inzidenz von Ko-Infektionen mit HBV, HCV und Syphilis und HBV-Impfraten, Beobachtung über 4 Jahre	Es werden bessere Impfkampagnen und Kampagnen zur Prävention von STI benötigt.	Level 3
Falade- Nwulia O et al., 2015	HBV-Infektion bei HIV-infizier- ten und nicht HIV-infizierten homosexuellen Männern	retrospek- tive Kohor- tenanalyse	keine	2375	HBV-Infektion	Effektive HAART ist mit einer niedrigeren HBV-Infektion assozi- iert.	Level 3
Hope VD et al., 2016	HIV-, HBV- und HCV-Risiko bei Männern mit iv-Anabolika- gebrauch	retrospek- tive Kohor- tenanalyse	keine	2979	HIV-, HBV- und HCV- Risiko, Beobachtungs- zeitraum: 21 Jahre	Die Prävalenz von parenteral übertrage- nen Virusinfektionen hat mit der Zeit bei Männern mit iv-Ana- bolikagebrauch zuge- nommen. Die HIV- Prävalenz ist nun mit der bei iv-Drogen- abusus vergleichbar.	Level 3
STIKO, 2015	Empfehlungen der STIKO	Empfehlung	–	–	Empfehlungen der STIKO	Empfehlungen der STIKO	Level 1
Mena G et al., 2015	HBV- und HAV- Impfung bei HIV-infizierten Erwachsenen	Review	–	–	HBV- und HAV-Imp- fung bei HIV-infizierten Erwachsenen	Hauptursache für Impfversagen bei HIV-Patienten ist die Immunsuppression.	Level 1
Lopes VB et al., 2013	Langzeit-An- sprechraten auf eine erfolgreiche HBV-Impfung bei HIV-Patienten	retrospekti- ve Kohor- tenanalyse	keine	155	HBV-Impfansprechen, Beobachtung über 5 Jahre	Die Dauer effektiver anti-HBs-Level ist mit der Höhe des Antikör- pertiters nach der Primärimmunisierung assoziiert.	Level 3
O'Bryan TA et al., 2015	HIV-Virämie während einer HBV-Impfung verkürzt die Dauer der pro- tektiven Antikör- pertiter	retrospek- tive Kohor- tenanalyse	keine	186	Anti-HBs-Titer	Eine niedrige HIV-Vi- ruslast bzw. unterhalb der Nachweisgrenze zum Zeitpunkt der HBV-Impfung ist mit einer längeren Impf- ansprechdauer asso- ziiert.	Level 3

Referenzautor, Jahr	Thema, Intervention	Studientyp	Kontrolle	n gesamt	Zielparameter, Beobachtungsdauer	Ergebnis, Bemerkungen	Evidenzgrad, *Oxford-Schema
Fuster F et al., 2016	CD4 / CD8-Ratio als Prädiktor für das Ansprechen auf eine HBV-Impfung bei HIV-Patienten	prospektive Kohortenstudie	keine	245	Impfansprechen, Beobachtung über 2 Jahre	Die CD4 / CD8-Ratio war mit einer positiven Serokonversion assoziiert.	Level 3
Shouval D et al., 2015	gesteigerte Immunantwort auf die HBV-Impfung durch Immunisierung mit einer Pre-S1/Pre-S2/S-Vaccine	Review	–	–	HBV-Impfantwort	Eine Immunisierung mit einer Pre-S1/Pre-S2/S-Vaccine steigert die Immunantwort auf die HBV-Impfung	Level 1
Piroth L et al., 2015	HBV-Impfung bei HIV-infizierten Patienten mit isoliertem anti-HBc-Antikörper	prospektive Kohortenstudie	keine	54	HBV-Impfantwort	ANRS HB EP03 CISOVAC	Level 3

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

### 1. Akute Hepatitis C

Die Literatur wurde aus der Vorversion der Leitlinie übernommen.

### 2. Chronische Hepatitis C

- Wie wird die Diagnose im Kindesalter gestellt?
- Welche Therapiemöglichkeiten und -ziele bestehen bei einer Hepatitis C im Kindesalter?
- Mit welchen Medikamenten bestehen im Kindes- und Jugendalter Therapieerfahrung?
- Welche prophylaktischen Maßnahmen sind im Kindesalter sinnvoll?

Die Literatur wurde aus der Vorversion der Leitlinie übernommen.

## 8.7 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the Question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

\* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

\*\* As always, a systematic review is generally better than an individual study.