

Hepatitis C – Update 2010

Andrea Witteck, Patrick Schmid

Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital, St. Gallen

Quintessenz

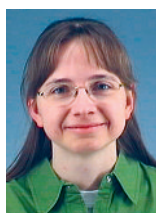
- Bei der Hepatitis C ist mit einer zeitlich begrenzten Therapie eine Heilung (anhaltende Viruselimination) möglich, die ein Fortschreiten zu Leberzirrhose bzw. HCC verhindert und die Infektiosität beendet. Entsprechend sollte bei positiver HCV-RNA grundsätzlich immer eine Therapie evaluiert werden.
- Trotz Inzidenz-Rückgang muss aufgrund der mehrheitlich langsamen Krankheitsprogression in den nächsten Jahren noch mit einer Zunahme HCV-bedingter Spätfolgen gerechnet werden, nicht zuletzt, weil i.v.-Drogenkonsumenten und HIV-Koinfizierte dank Drogensubstitutionsprogrammen bzw. HAART länger überleben und bisher nur sehr zurückhaltend behandelt wurden.
- Opiatsubstitutionsprogramme sind ein ideales Setting für die HCV-Therapie, das Reinfektionsrisiko ist gering und eine absolute Alkohol- und Drogenkarenz nicht obligat, solange die Adhärenz nicht gefährdet ist.
- Zunehmend setzt sich das Konzept der «response-guided therapy» durch, bei dem in Abhängigkeit von der Schnelligkeit der Viruselimination die Therapie individuell verkürzt oder verlängert wird.
- Die neuen HCV-Proteasehemmer Telaprevir und Boceprevir (Zulassung ca. Ende 2011) müssen zur Vermeidung von Resistenzentwicklung und Relapse kombiniert mit Peg-IFN + RBV eingesetzt werden und sind nur bei Genotyp 1 wirksam (Erhöhung der SVR-Rate von <50% auf >70%). Bzgl. Genotyp 4 sind die HCV-Polymerasehemmer mit Effektivität gegen alle Genotypen in Entwicklung.

Benutzung von Spritzenutensilien: Spritze, Nadel, Filter, Löffel, Wasser ...) gingen die jährlichen Neumeldungen zurück (von 2200 im Jahr 2004 auf ca. 1600 im Jahr 2007, seither stabil [2]). Die gemeldeten Neudiagnosen spiegeln das aktuelle Infektionsgeschehen jedoch nur teilweise wider, da sie auch bisher nicht diagnostizierte chronische HCV-Infektionen beinhalten. Die Zahl der tatsächlichen Neuinfektionen dürfte ca. 500–1000/Jahr betragen.

Aufgrund der mehrheitlich langsamen Krankheitsprogression ist trotz derzeit abnehmender Inzidenz in den nächsten Jahren noch mit einer Zunahme HCV-bedingter Spätfolgen zu rechnen – dies umso mehr, weil i.v.-Drogenkonsumenten und HIV-Koinfizierte dank Drogensubstitutionsprogrammen bzw. HAART länger überleben. Bereits heute stellt die HCV-assoziierte Zirrhose die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation dar (Transplantationskosten: CHF 120 000; HCV-Therapiekosten: CHF 15 000–20 000). In der Schweiz werden jährlich insgesamt ca. 100 Lebertransplantationen durchgeführt (weitere 250 Patienten auf der Warteliste) [2].

Abkürzungen

AFP	α -Fetoprotein (Tumormarker für HCC)
AK	Antikörper
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
BOC	Boceprevir (HCV-Proteasehemmer, wirksam gegen Genotyp 1)
cEVR	Complete early virological response (nach 12 Wochen Therapie keine HCV-RNA mehr nachweisbar)
EVR	Early virological response (nach 12 Wochen Therapie HCV-RNA-Abfall um mindestens 2 log U/ml)
HAART	Highly active antiretroviral therapy (HIV-Therapie)
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Human immunodeficiency virus
HOMA	Homeostasis model of assessment (Insulinresistenz) = Nüchtern-Insulin (IU/l) \times Nüchtern-Glukose (mmol/l) / 22,5
INR	International normalised ratio (Prothrombinzeit)
LDL	Low-density lipoprotein
Ln	Natürlicher Logarithmus
MELD	Model of Endstage Liver Disease
Peg	Polyethylenglykol
Peg-IFN	Pegyliertes Interferon
RBV	Ribavirin
RVR	Rapid virological response (bereits nach 4 Wochen Therapie keine HCV-RNA mehr nachweisbar)
SVR	Sustained virological response (6 Monate nach Therapieende nicht nachweisbare HCV-RNA = anhaltendes Therapieansprechen)
TVR	Telaprevir (HCV-Proteasehemmer, wirksam gegen Genotyp 1)



Andrea Witteck



Patrick Schmid

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Einleitung

Seit dem Curriculum-Artikel «Therapie der chronischen Hepatitis C» von Moradpour et al. [1] sind inzwischen 5 Jahre vergangen – Zeit also für ein HCV-Update 2010, das 10 praxisrelevante Fragen beantworten soll:

1. Wie gross ist das Problem in der Schweiz?

Exakte Daten zur Inzidenz und Prävalenz der Hepatitis C in der Schweiz fehlen leider. Schätzungsweise 50 000–70 000 Personen (0,7–1% der Bevölkerung) sind mit HCV infiziert, d.h. etwa dreimal mehr als mit HIV. Zwei Drittel haben sich durch i.v.-Drogenkonsum angesteckt. Die HIV-Präventionsmassnahmen der 1980er und 1990er Jahre hatten auf die HCV-Transmission zunächst nur einen ungenügenden Effekt. Erst mit dem Propagieren der Safer-use-Regeln (keine gemeinsame

2. Wer steckt sich an?

HCV wird hauptsächlich via Blut übertragen. 80% der Neuinfektionen sind heute auf *i.v.-Drogenabusus* zurückzuführen [3]. Bereits in wenigen Mikrolitern Blut (z.B. Rückstand in einer Tuberkulinspritze) kann das HC-Virus über mehrere Tage, bei kühleren Temperaturen (z.B. 4 °C) sogar über Wochen infektiös bleiben [4]. Ob in der Schweiz Tätowieren und Piercen bzgl. Verbreitung der Hepatitis C eine Rolle spielen, ist unklar (evtl. «innocent bystander» bei alternativem Übertragungsweg).

Früher wurde HCV (Erstbeschreibung 1989) vor allem im *Medizinalbereich* übertragen. Seit 1987 erfolgt jedoch eine Virusinaktivierung von Blutprodukten, seit 1992 werden in der Schweiz zusätzlich alle Blutspender auf HCV-Antikörper untersucht und seit 1999 sämtliche Blutkonserven mittels PCR auf HCV-RNA getestet. Eine Übertragung via Blutprodukte ist damit extrem unwahrscheinlich geworden. Bei korrekter Sterilisation und Wiederaufbereitung von medizinischen Instrumenten ist das HCV-Übertragungsrisiko bei zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriffen heutzutage ebenfalls sehr gering.

Die *akzidentelle Nadelstichverletzung* stellt für Medizinalpersonal dagegen weiterhin ein Risiko dar. Als Faustregel für das Infektionsrisiko gilt (bei positiver Quelle): HIV 0,3%, HCV 3%, HBV 30% (HBV i.G.z. HIV und HCV durch Impfung vermeidbar!).

Eine *sexuelle Übertragung* von HCV kommt fast ausschliesslich beim Analverkehr (Mukosaverletzung) HIV-infizierter Männer vor, die Sex mit Männern haben (MSM) [5]. Das HCV-Transmissionsrisiko beim vaginalen Geschlechtsverkehr ist dagegen äusserst klein (0–0,6% pro Jahr) [5–7], so dass in einer stabilen Partnerschaft der Verzicht auf Kondome vertretbar ist. Aufgrund des heutigen Wissens würden wir aber auch HIV-negativen MSM [8] und heterosexuellen Paaren empfehlen, bei HCV-Infektion eines Partners auf ungeschützten Analverkehr zu verzichten. Küssen stellt kein Risiko für eine HCV-Übertragung dar. Sicherheitshalber sollten HCV-Infizierte aber Rasierer, Manikürzeug und Zahnbürste (potentieller Blutkontakt) nicht mit anderen Personen teilen.

Das Risiko für eine *vertikale Übertragung* von der Mutter auf das Kind während der Geburt beträgt ca. 5% und wird durch eine Sectio oder den Verzicht auf das Stillen nicht reduziert [9]. Eine chronische Hepatitis C ist kein Grund, einer Frau mit Kinderwunsch von einer Schwangerschaft abzuraten.

3. Wie macht sich die Erkrankung bemerkbar?

Nach der Infektion kann es zur *akuten Hepatitis* mit Allgemeinsymptomen (Fieber, Abgeschlagenheit), Oberbauchbeschwerden, Nausea und selten Ikterus kommen. Meist verläuft die Infektion aber oligo- oder asymptomatisch, und die Diagnose wird verpasst. Die akute Hepatitis C heilt in rund 30% (20 bis 50% je nach Studie) spontan aus. Je symptomatischer der Patient (bzw. je höher der Transaminasen- und Bilirubinanstieg), desto

grösser ist die Chance für eine spontane Viruselimination. Genetische Faktoren wie z.B. der IL28B-Polymorphismus, der auch mit dem Therapieansprechen assoziiert ist, scheinen dabei eine wichtige Rolle zu spielen [10–12]. Bei ca. 70% der HCV-Infizierten persistiert die Virusreplikation >6 Monate. Da eine spontane Ausheilung danach sehr unwahrscheinlich ist, spricht man von einer *chronischen Hepatitis C*. Patienten mit *chronischer Hepatitis C* sind meist *asymptomatisch* oder haben *geringe, unspezifische Symptome* wie Müdigkeit oder leichte Schmerzen in der Lebergegend. Der Verlauf der Hepatopathie ist individuell sehr unterschiedlich. Schätzungsweise 10–20% aller Infizierten entwickeln innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose und von diesen jährlich 1–3% ein hepatozelluläres Karzinom [13–17].

Mögliche *extrahepatische Manifestationen* der chronischen Hepatitis C sind die Kryoglobulinämie (mit Arthralgien/Arthritiden oder einer Vaskulitis mit Haut- oder Nierenbefall) sowie lymphoproliferative Erkrankungen. Ebenfalls mit HCV assoziiert sind Diabetes mellitus Typ 2 [18], Porphyria cutanea tarda und Lichen ruber planus [19].

4. Was kann der Patient tun, um die Zirrhoseentwicklung zu verzögern?

Alkohol [20], Tabakrauchen [21], Cannabis [22, 23], Übergewicht (BMI >25 kg/m²) mit Lebersteatose [24, 25], Hepatitis B- [26] sowie HIV-Koinfektion [27, 28] sind mit einer beschleunigten Fibrose-Progression assoziiert.

Entsprechend sollte auf Alkohol, Nikotin und Cannabis möglichst gänzlich verzichtet und Normalgewicht angestrebt werden. Regelmässiger Kaffeekonsum hat dagegen keinen schädigenden, sondern sogar einen protektiven Effekt bzgl. Progression der Lebererkrankung [29, 30].

Hepatitis A, welche bei vorbestehender Hepatitis C fulminant verlaufen kann [31], und Hepatitis B sind durch entsprechende Impfungen vermeidbar. Eine allfällige HIV-Koinfektion sollte bereits vor Abfall der CD4-Zellzahl unter 350/µl behandelt werden [32].

Der Nutzen von Phytopharmaka ist bisher nicht belegt. Betreffend Silymarin (Mariendisteleextrakt) läuft gegenwärtig eine NIH-Studie [14]. Aufgrund einer möglichen Lebertoxizität sollte die Einnahme von «Kräuterheilmitteln» vorgängig mit dem Arzt besprochen werden.

5. Wen soll man wie abklären?


Da die Hepatitis C in der Regel asymptomatisch verläuft, ist es wichtig, in den in Tabelle 1  genannten Situationen an ein *HCV-Screening (Antikörpertest)* zu denken. Bei Verdacht auf akute Hepatitis C sollte zusätzlich mittels PCR nach HCV-RNA gesucht werden, weil der HCV-AK-Test zu diesem Zeitpunkt noch negativ sein kann (HCV-RNA bereits 2 Wochen nach Exposition nachweisbar, HCV-AK dagegen erst nach 8–12 Wochen [14]). Ein positiver HCV-AK-Test beweist noch nicht das Vorliegen einer Hepatitis C. Da der Screening-Test inzwi-

Tabelle 1. Indikationen für ein HCV-Screening.

Unklare Leberwerterhöhung (typischerweise ALT >AST, *cave*: Fehlinterpretation als Transaminasenerhöhung im Rahmen von Alkoholkonsum)

Aktueller oder früherer Drogenkonsum

HIV-infizierte Person

Empfang von Blutprodukten vor 1987 (danach *Virusinaktivierung*)

Empfang von Bluttransfusion oder Organtransplantat vor 1992 (danach *Antikörpertestung*)

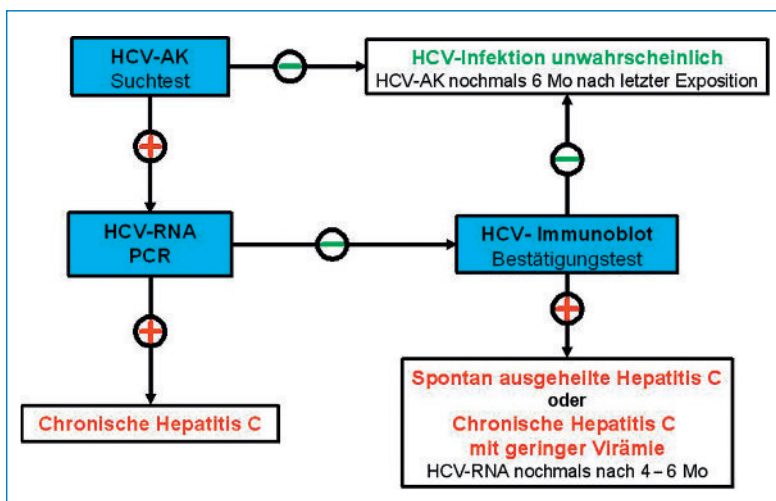
(St. n.) Hämodialyse

Nach berufsbedingter Blutexposition (Nadelstichverletzung)


Kinder von HCV-positiven Müttern

Evtl. Herkunft/medizinische Eingriffe in einem Land mit hoher HCV-Prävalenz

Sexualpartner von HCV-Infizierten (sexuelles Transmissionsrisiko jedoch *ausser bei Analverkehr* sehr gering)

**Abbildung 1. Abklärungsalgorithmus bei Verdacht auf chronische Hepatitis C.**

Bei HCV-RNA-Persistenz >6 Monate liegt eine chronische Hepatitis C vor. Bei positivem HCV-AK-Suchtest, aber negativem HCV-RNA sind 3 Situationen denkbar: (1.) spontan ausgeheilte Hepatitis C (HCV-RNA 4–6 Monate später wiederholt negativ), (2.) chronische Hepatitis C mit geringer Virämie (HCV-RNA 4–6 Monate später nachweisbar), (3.) falsch positiver Screening-Test (HCV-Immunoblot negativ).

schen aber sehr spezifisch ist, empfehlen wir, im Normalfall auf den Immunoblot als Bestätigungstest zu verzichten und zur Diagnosesicherung direkt den *Genomnachweis (HCV-RNA) mittels PCR* anzustreben (Abb. 1 )

Um bei nicht nachweisbarer HCV-RNA eine spontane Ausheilung der Hepatitis C zu belegen, sollte die PCR nach 4–6 Monaten nochmals wiederholt werden. Fehlender HCV-RNA-Nachweis und negativer HCV-Immunoblot deuten auf einen falsch positiven Screening-Test hin (Abb. 1).

Man unterscheidet 6 *HCV-Genotypen*, deren Häufigkeitsverteilung von Land zu Land unterschiedlich ist. In der Schweiz dominiert Genotyp 1, gefolgt von Genotyp 3 und 4, Genotyp 2 ist eher selten, und Genotyp 5 und 6 kommen kaum vor [33]. Die Genotyp-Bestimmung ist zumindest dann indiziert, wenn eine antivirale Therapie erwogen wird, da Therapiedauer und -ansprechen stark vom Genotyp abhängen.

Die *Bestimmung des Fibrosegrades der Leber, das sog. «Staging»*, ist prognostisch und zur Abschätzung der Therapiedringlichkeit von Bedeutung (siehe unten). *Selbst wiederholt normale Transaminasen schliessen das Vorliegen einer Leberzirrhose nicht aus* [14, 34]. Als Goldstandard gilt deshalb noch immer die histologische Beurteilung der *Leberbiopsie* (nicht obligat, aber umso angezeigt, je schlechter die HCV-Therapie-Erfolgschancen (Genotyp 1+4, hohe Viruslast, hoher C₂-Beikonsum, HIV-Koinfektion) [35]). Da der Eingriff für die Patienten oft unangenehm ist und ein gewisses Risiko birgt, sind zuverlässige, nicht-invasive Fibrose-tests wünschenswert.

In den letzten Jahren wurden unzählige Fibrosemarker im Serum auf ihre Zuverlässigkeit untersucht [36]. Sogenannte *indirekte Fibrosemarker* (z.B. APRI [www.labor-limbach.de/AST-Thrombozyten-Rat.391.0.html], Forns-Index, FIB-4) basieren auf einer Kombination von Routinelaborwerten, die verschiedene Aspekte der Leberfunktion reflektieren. Etwas komplexer, in der diagnostischen Aussagekraft zuverlässiger, aber auch teurer ist der sogenannte Fibrotest® (Formel patentiert, Berechnung kostenpflichtig).

Direkte Fibrosemarker messen den Serumspiegel extrazellulärer Matrixproteine. Dabei gibt es bezüglich diagnostischer Zuverlässigkeit keinen klaren Favoriten. Zu erwähnen ist die Hyaluronsäure, weil sie verhältnismässig einfach zu bestimmen ist (allerdings nur in wenigen Labors routinemässig durchgeführt).

Die *Ultraschall-Elastographie (Fibroscan®)* erscheint als überlegene nicht-invasive Methode zur Diagnose einer Zirrhose, ist aber nur in speziellen Zentren verfügbar. Bei Übergewicht gelingt die Messung der Lebersteifigkeit häufig nicht [37], und bei akuter Hepatitis (hohen Transaminasen) kann der Wert falsch hoch sein [14, 38, 39]. Alle nicht-invasiven Fibrosetests eignen sich zur Erfassung der beiden Extreme des Fibrosespektrums (fehlende/minimale Fibrose und Zirrhose), sind aber weniger hilfreich bei der Bestimmung mittlerer Fibrosegrade [14].

6. Wer soll behandelt werden?

Grundsätzlich soll bei positivem HCV-RNA-Nachweis immer eine Therapie evaluiert werden.

In der seltenen Situation einer *akuten Hepatitis C* wird meist eine antivirale Therapie empfohlen, da dadurch Genotypen-unabhängig in >90% der Fälle eine Chronifizierung verhindert werden kann [40]. Bei symptomatischen Patienten, welche das HC-Virus in bis zu 50% spontan eliminieren, sollte 2–3 Monate ab Symptombeginn zugewartet werden [41]. Ein spontaner Abfall der Viruslast von >2 log IU/ml 4 Wochen nach Diagnosestellung hat einen positiven prädiktiven Wert (PPV) von 88% und einen negativen prädiktiven Wert (NPV) von 85% für eine spontane Clearance [42]. Die optimale Behandlungsdauer bei akuter Hepatitis C ist nicht definiert: je nach viralem Ansprechen 3–6 Monate [14]. Somit ist der Profit einer Frühtherapie bei Genotyp 1 und 4 am grössten, da diese in der chronischen Phase deutlich schlechter ansprechen und i.d.R. länger behandelt werden müssen.

Tabelle 2. Kontraindikationen bzgl. HCV-Therapie mit Peg-IFN + RBV.

Dekompensierte Leberzirrhose
Autoimmunerkrankungen
Unkontrollierte Depression/Psychose
Unkontrollierte Epilepsie
Schwere Anämie, Leuko- oder Thrombozytopenie
Schwere kardiopulmonale Erkrankung
Schwangerschaft (oder unzureichende Kontrazeption), Stillzeit

sich vereint (betrifft v.a. Drogenabhängige und HIV-Koinfizierte, siehe oben), umso eher sollte die Therapieindikation früh gestellt (sobald einigermaßen stabile Lebenssituation) und bei Nichttherapie der Verlauf häufiger kontrolliert werden.

Bei der Hepatitis C ist mit einer zeitlich begrenzten Therapie eine Heilung (anhaltende Viruselimination) möglich. Diese verhindert ein Fortschreiten zu Zirrhose und/oder HCC und beendet die Infektiosität. Die Heilungsraten betragen gegenwärtig 40–50% für Genotyp 1, 60–70% für Genotyp 4 und 80% für Genotyp 2 und 3. Die Fibroseprogression ist bei Patienten mit dem schon jetzt gut behandelbaren Genotyp 3 rascher [46]. Die Therapieindikation sollte somit bei Genotyp 2 und 3 grosszügig gestellt werden. Eine Leberbiopsie ist häufig nicht nötig.

Bei den schwieriger behandelbaren Genotypen 1 und 4 ist die Leberbiopsie mit Bestimmung von Fibrosestadium und Entzündungsaktivität häufig hilfreich. Grundsätzlich ist die Therapieindikation ab einem mittleren Fibrosestadium ($\geq F2/4$ nach Metavir) gegeben, während bei Patienten mit fehlender oder geringer Fibrose (F0 und F1 nach Metavir) eher zugewartet werden kann. Bei Genotyp 1 und einem mittleren Fibrosestadium (F2/4) wird man die Zulassung der neuen HCV-Proteasehemmer (ca. Ende 2011) abwarten, da die Erfolgschance damit deutlich besser ist. Beim Genotyp 4 werden in einigen Jahren Polymerasehemmer zur Verfügung stehen.

Wichtig ist, dass bei Patienten, die aktuell nicht behandelt werden, eine Progression der Fibrose nicht verpasst wird. Diesbezüglich sind regelmässige (z.B. jährliche) Verlaufskontrollen mit nicht-invasiven Fibrotestes (s. oben) sinnvoll. Allenfalls muss im Verlauf (nach 4–5 Jahren) die Leberbiopsie wiederholt werden [14, 45]. Patienten mit Symptomen (z.B. i.R. einer HCV-assoziierten Kryoglobulinämie) sollten unabhängig vom Fibrosestadium therapiert werden [14].

Kontraindikationen bzgl. HCV-Therapie mit Peg-IFN + RBV sind in Tabelle 2 [☞](#) aufgeführt.

Eine absolute Karenz bzgl. Alkohol und Drogen ist während der HCV-Therapie zwar wünschenswert, aber nicht obligat, solange die Adhärenz nicht gefährdet ist [47, 48]. Opiatsubstitutionsprogramme (Methadon, Heroin) haben sich für die HCV-Behandlung als geeignetes Setting erwiesen [47, 49], u.a. wegen der Möglichkeit einer DOT (directly observed therapy). Adhärenz, Nebenwirkungen und Therapieansprechen sind bei i.v.-Drogenkonsumenten unter Opioidsubstitution und Nichtdrogenabhängigen vergleichbar [47, 50, 51]. Das Reinfektionsrisiko ist gering [3, 52, 53].

7. Womit und wie lange soll behandelt werden?

Chronische Hepatitis C

Derzeitiger Behandlungsstandard der chronischen Hepatitis C ist eine Kombinationstherapie bestehend aus einer 1-mal wöchentlichen s.c.-Injektion eines pegylierten Interferons (180 µg Peg-IFN α -2a [40 kDa-verzweigtes PEG {Polyethylenglykol}] oder 1,5 µg/kg Peg-IFN α -2b [12 kDa-lineares PEG]) und einer 2-mal

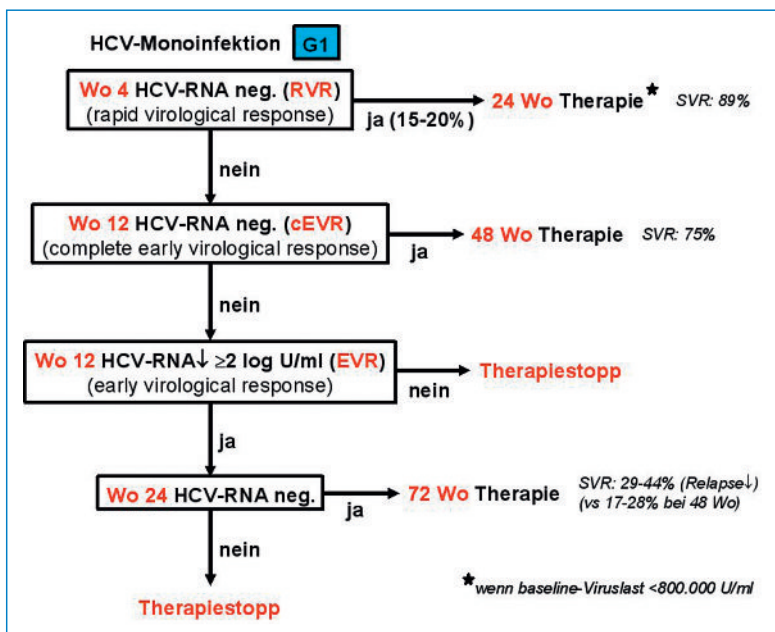


Abbildung 2. Therapiealgorithmus für HCV-monoinfizierten Genotyp 1.

66% der Genotyp-2/3-Patienten, aber nur 15–20% der Genotyp-1-Patienten erreichen eine RVR (HCV-RNA nach 4 Wochen nicht nachweisbar). Die SVR-Rate, hängt bei Genotyp 1 davon ab, wann erstmals keine HCV-RNA mehr nachweisbar ist: Woche 4 (RVR) → ca. 90%, Woche 12 (cEVR) → 75%, Woche 24 → ca. 45% SVR [58]. Bei tiefer Ausgangs-Viruslast und bereits nach 4 Wochen nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA (RVR) kann die Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden [55]. Patienten, welche die HCV-RNA erst zwischen Woche 12 und 24 vollständig eliminieren, profitieren von einer Therapieverlängerung auf 72 Wochen (weniger Relapse, Kostengutsprache nötig) [56, 59, 60]. Beträgt der HCV-RNA-Abfall nach 12 Wochen < 2 log U/ml [57] oder ist auch nach 24 Wochen noch HCV-RNA nachweisbar, soll die Therapie abgebrochen werden.

Meist liegt bei Diagnosestellung bereits eine *chronische Hepatitis C* vor. Da längst nicht alle Patienten eine Leberzirrhose oder andere Komplikationen der Hepatitis C entwickeln und die heute verfügbare Therapie (PegInterferon + Ribavirin) nicht unproblematisch ist (Nebenwirkungen, Kosten), muss abgewogen werden, wer behandelt werden soll. Patienten mit bereits fortgeschrittener Fibrose haben ein erhöhtes Risiko, eine Zirrhose zu entwickeln [43], und somit eine dringlichere Therapieindikation. Da das Therapieansprechen aber mit zunehmender Fibrose [44] und Alter des Patienten (> 40 Jahre) abnimmt [14] und bei dekompensierter Zirrhose quasi nur noch eine Lebertransplantation in Frage kommt, sollte grundsätzlich nicht zu lange zugewartet werden [45]. Je mehr lebertoxische, die Fibroseprogression beschleunigende Faktoren eine Person auf

täglichen Einnahme von Ribavirin (Guanosin-Analogon) p.o. (gewichtsadaptiert: 800–1400 mg, evtl. Fixdosis 800 mg/d bei therapienaiven, HCV-monoinfizierten Patienten mit Genotyp 2/3).

Früher war die Festlegung der Therapiedauer relativ einfach: für HCV-Monoinfizierte 24 Wochen bei Genotyp 2/3 und 48 Wochen bei Genotyp 1/4 sowie für HIV-Koinfizierte 48 Wochen unabhängig vom Genotyp. Inzwischen setzt sich mehr und mehr das Konzept der «response-guided therapy» durch.

HCV-Monoinfizierte (Abb. 2–4)

Ist bereits nach 4 Wochen Therapie keine HCV-RNA mehr nachweisbar (RVR = rapid virological response), kann die Therapiedauer bei Genotyp 2/3 von 24 auf 12–16 Wochen [54] und bei Genotyp 1 mit niedriger Viruslast ($\leq 600\,000$ U/ml) von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden [55]. Dagegen profitieren Genotyp-1-Patienten, welche erst zwischen Woche 12 und 24 eine vollständige Virussuppression erreichen, von einer Therapieverlängerung von 48 auf 72 Wochen [56]. Fällt bei Genotyp 1 die HCV-RNA bei Therapiewoche 12 um weniger als 2 log U/ml ab (keine EVR = early virological response), reduziert sich die Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erreichen, auf 0–3% [57], so dass die Therapie abgebrochen werden soll («12-week-stopping rule»). Ein weiterer Grund für einen Therapieabbruch ist eine auch nach 24 Wochen noch nachweisbare HCV-RNA.

HIV-Koinfizierte (Abb. 5)

Bei HIV-Koinfizierten mit Genotyp 2/3 kann bei niedriger Viruslast ($\leq 400\,000$ U/ml) und minimaler Fibrose die Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden, wenn bereits nach 4 Wochen keine HCV-RNA mehr nachweisbar ist (RVR) [62]. Für HIV-Koinfizierte mit Genotyp 1/4 empfehlen die EACS-Guidelines weiterhin unabhängig vom Erreichen einer RVR eine 48-wöchige Therapie, welche auf 72 Wochen verlängert werden sollte, wenn die Viruselimination erst zwischen Woche 12 und 24 stattfindet [63]. Eine eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance < 60 ml/min erfordert eine Dosisreduktion sowohl des Peg-IFN als auch des RBV (beides renal eliminiert) [14].

Akute Hepatitis C

Im Falle einer akuten Hepatitis C sollte innert 8–12 Wochen nach Exposition/Diagnosestellung mit der HCV-Therapie begonnen werden (Vorteil: hohe SVR-Rate $> 90\%$) unabhängig vom Genotyp bei verkürzter Therapiedauer, v.a. bei schwierig behandelbaren Patienten [Genotyp 1+4, hohe Viruslast, HIV-Koinfektion] von Bedeutung). Bei HCV-Monoinfizierten scheint eine 12-wöchige Monotherapie mit Peg-IFN auszureichen [40], während bei HIV-Koinfizierten eine 24-wöchige Therapie mit Peg-IFN + RBV empfohlen wird [63, 64].

8. Wie kann man die Therapienebenwirkungen managen?

In den Zulassungsstudien der Kombinationstherapie Peg-IFN/RBV lag die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate bei 10–14%. Blutbildveränderungen sind der häufigste Grund für eine Dosisreduktion (in den ersten 4 Wochen alle 1–2 Wochen, dann vierwöchentliche

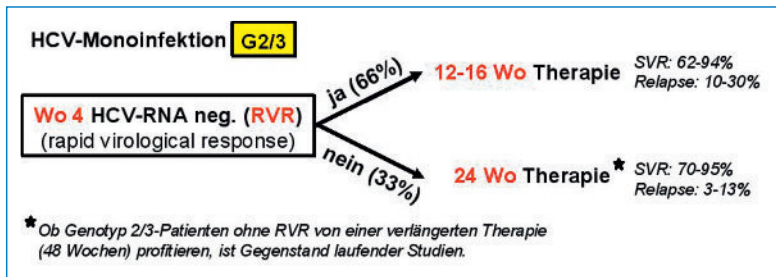


Abbildung 3. Therapiealgorithmus für HCV-Monoinfizierte Genotyp 2/3.
Bei zwei Dritteln der Genotyp-2/3-Patienten ist bereits nach 4 Wochen keine HCV-RNA mehr nachweisbar (RVR), so dass die Therapie von 24 auf 12–16 Wochen verkürzt werden kann (cave: höhere Relapse-Rate) [14].

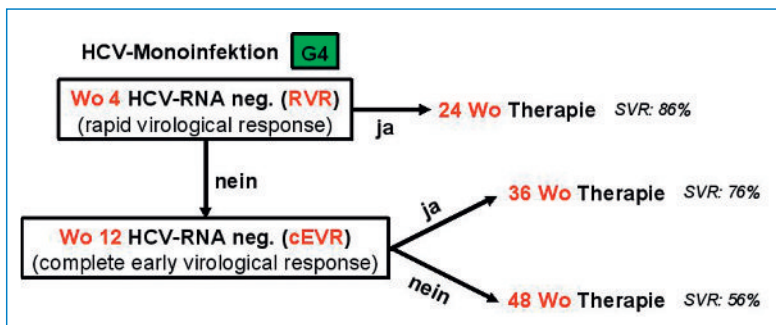


Abbildung 4. Therapiealgorithmus für HCV-Monoinfizierte Genotyp 4.
Bei Genotyp-4-Patienten, welche die HCV-RNA bereits nach 4 Wochen eliminieren (RVR), kann die Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden. Ist nach 12 Wochen erstmals keine HCV-RNA mehr nachweisbar (cEVR), genügen 36 Wochen Therapie [61].

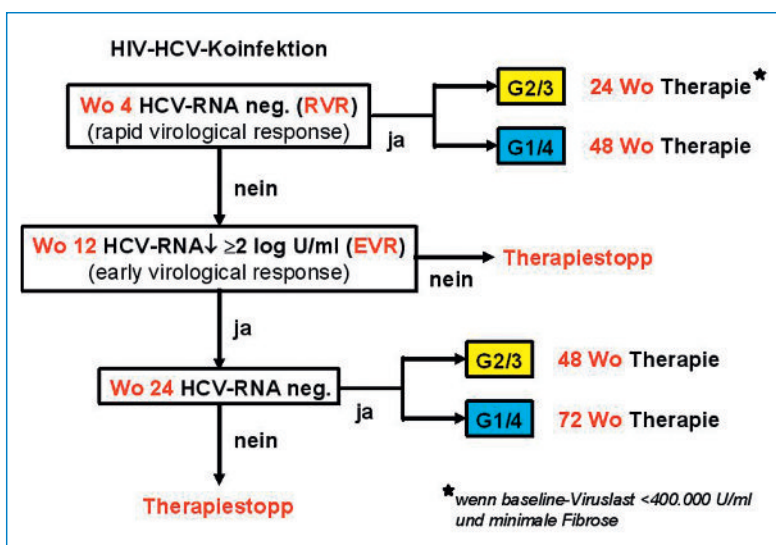



Abbildung 5. Therapiealgorithmus für HIV-HCV-Koinfizierte (alle Genotypen).
Bei HIV-Koinfizierten mit Genotyp 2/3 kann bei tiefer Ausgangs-Viruslast und minimaler Fibrose die Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden, wenn bereits nach 4 Wochen keine HCV-RNA mehr nachweisbar ist (RVR) [62]. Für HIV-Koinfizierte mit Genotyp 1/4 wird weiterhin unabhängig vom Erreichen einer RVR eine 48-wöchige Therapie empfohlen, welche auf 72 Wochen verlängert werden sollte (Kostengutsprache nötig), wenn die Viruselimination erst zwischen Woche 12 und 24 stattfindet [63].

Tabelle 3. Nebenwirkungen der HCV-Therapie mit Peg-IFN + RBV.

Nebenwirkung	Auslöser	Häufigkeit	Management
Grippeähnliche Symptome (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Gliederschmerzen)	IFN	22–31%	Symptomatische Therapie mit Paracetamol bzw. NSAR (am besten prophylaktisch 30 min vor Injektion, meist nach den ersten 1–4 Behandlungswochen nachlassend)
Depression (höchstes Risiko erste 12 Wochen; bis hin zur Suizidalität)	IFN	21–58%	Psychiatrische Betreuung vor und regelmässig während der HCV-Therapie. Ggf. prophylaktischer Beginn mit Antidepressivum (Wirkungseintritt erst nach 2–4 Wochen, Fortsetzung bis drei Monate nach Therapieende)
Hämolytische Anämie (Nadir nach 6–8 Wochen)	RBV	ca. 1/3; Hb <10 g/dl: 9–15%	Dosisreduktion RBV bei Hb <10 g/dl in 200-mg-Schritten [65], Pause Peg-IFN/RBV bei Hb <8,5 g/dl. Evtl. Erythropoetin s.c. (KoGu nötig, teuer) → Wohlbefinden Pat. verbessert, weniger RBV-Dosisreduktion [66–69] und höhere SVR-Raten [70, 71]
Neutropenie (nicht mit vermehrt bzw. schweren bakteriellen Infektionen assoziiert [72])	IFN	ANC <1,5 G/l: 18–20%; ANC <0,5 G/l: 4%	Schrittweise Dosisreduktion Peg-IFN bei ANC <0,75 G/l, Pause Peg-IFN/RBV bei ANC <0,5 G/l. G-CSF-Gabe nicht etabliert (allenfalls bei fortgeschrittener Zirrhose) [73]
Thrombopenie	IFN		Schrittweise Dosisreduktion Peg-IFN bei Tc <50 G/l, Pause Peg-IFN/RBV bei Tc <25 G/l. Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist (Eltrombopag p.o.) [74] nicht etabliert (cave: Hepatotoxizität, Thromboserisiko)
Hauttrockenheit	IFN + RBV		Rückfettende Hautpflegemittel
Hautausschlag (vorübergehend)	RBV		Wenn keine schwere allergische Reaktion, symptomatische Therapie mit Antihistaminikum und RBV weiter
Haarausfall	IFN + RBV		Keine spezifische Therapie, i.d.R. spätestens 6 Monate nach Therapieende reversibel
Teratogenität	RBV		Strikte Kontrazeption bis 6 Monate nach Therapieende für Mann und Frau
Induktion von AIE (z.B. Autoimmunerkrankung)	IFN		Alle 12 Wochen TSH-Kontrolle
Herabsetzen der Krampfschwelle, vermehrtes Auftreten epileptischer Anfälle bei vorbestehender Epilepsie	IFN		Neurologische Mitbetreuung, Anpassung der antiepileptischen Therapie

Peg-IFN = pegyliertes Interferon; IFN = Interferon; RBV = Ribavirin; NSAR = nicht-steroidale Antirheumatika; Hb = Hämoglobin; s.c. = subkutan; KoGu = Kostengutsprache; SVR = sustained virological response (6 Monate nach Therapieende nicht nachweisbare HCV-RNA = anhaltendes Therapieansprechen); ANC = absolute Neutrophilenzahl; G-CSF = Granulocyte-colony-stimulating factor; Tc = Thrombozyten; p.o. = per os; AIE = Autoimmunerkrankung; TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon.

Differentialblutbild-Kontrollen). Vor Therapiebeginn sollte die Thrombozytenzahl ≥ 75 G/l und die ANC (absolute Neutrophilenzahl) $\geq 1,5$ G/l betragen sowie das TSH normal sein [14]. Eine Rötung an der Peg-IFN-Einstichstelle tritt nahezu regelmässig auf und erfordert abgesehen von der Information des Patienten und einem Wechsel der Injektionsstelle keine Massnahmen. Tabelle 3  gibt einen Überblick über die Häufigkeit und das Management der Nebenwirkungen. Grundlage für ein erfolgreiches Nebenwirkungsmanagement sind häufige Konsultationen bzw. Kontrollen, durch die Nebenwirkungen früh erkannt und rechtzeitig angegangen werden können.

Bei HIV-Koinfizierten ist die SVR-Rate bei einer relativen CD4-Zellzahl $>25\%$ höher. Unter HCV-Therapie kommt es zum Abfall der absoluten bei stabiler relativer CD4-

Zellzahl, ohne dass opportunistische Infekte auftreten. Betreffend HAART sollten vor HCV-Therapiebeginn Zidovudin (AZT) (verstärkt RBV-bedingte Anämie) und eventuell auch Abacavir (ABC) (inhibitorischer Effekt auf Ribavirin-Wirkung, ggf. durch gewichtsadaptierte RBV-Dosierung vermeidbar) ersetzt werden. Stavudin (D4T) und Didanosin (ddI) sind wegen additiver Toxizität kontraindiziert, werden jedoch in der westlichen Welt ohnehin kaum mehr verwendet [14, 63].

9. Wie kann der Therapieerfolg in Zukunft verbessert werden?

Mit einem optimierten Nebenwirkungsmanagement (siehe oben) lässt sich die Therapieansprechrate ver-

Tabelle 4. Re-Therapiemöglichkeiten und deren Erfolgchancen.

Erste HCV-Therapie	Re-Therapie	Erfolgchancen
Non-Response unter Peg-IFN + RBV	Peg-IFN + RBV	5–14% SVR [14, 103, 104]
	Niedrig dosierte Erhaltungstherapie mit Peg-IFN α -2a 90 μ g/Woche	ALT (GPT), HCV-RNA und hepatische Nekroinflammation signifikant vermindert, jedoch kein Einfluss auf Rate hepatischer Dekompensation und Progression zur Zirrhose [105]
	Falls Genotyp 1: Peg-IFN + RBV + Telaprevir (Zulassung ca. Ende 2011)	40–57% SVR [104, 106]
	Falls Genotyp 1: Peg-IFN + RBV + Boceprevir (Zulassung ca. Ende 2011)	25–55% SVR [107]
Relapse nach Peg-IFN + RBV	Falls Genotyp 1: Peg-IFN + RBV + Telaprevir (Zulassung ca. Ende 2011)	70–75% SVR [104]
Non-Response unter Standard-IFN + RBV	Peg-IFN + RBV	8–10% SVR [14, 108, 109]
Relapse nach Standard-IFN + RBV	Peg-IFN + RBV	40–50% SVR [14, 109]
Non-Response unter Standard-IFN-Monotherapie (d.h. kein RBV)	Peg-IFN + RBV	20–40% SVR [14, 108, 109]

Peg-IFN = pegyliertes Interferon; RBV = Ribavirin; SVR = sustained virological response (6 Monate nach Therapieende nicht nachweisbare HCV-RNA = anhaltendes Therapieansprechen); ALT = Alanin-Aminotransferase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

bessern. Multidisziplinäre Therapiesettings, welche gleichzeitig eine Mitbetreuung durch Sozialarbeiter, Suchtmediziner, Psychiater, Neurologen, Hepatologen/Infektiologen usw. gewährleisten, erlauben auch bei weniger gut integrierten und weniger stabilen Patienten eine Hepatitis-C-Behandlung.

Neue Proteasehemmer: Telaprevir (TVR) und Boceprevir (BOC) für Genotyp 1

Etwa Ende 2011 darf in der Schweiz mit der Zulassung der neuen HCV-Proteasehemmer Telaprevir und Boceprevir für Genotyp-1-Patienten gerechnet werden. Verglichen mit einer 48-wöchigen Standardtherapie mit Peg-IFN + RBV kann die SVR-Rate bei Therapienaiven von 45% auf 65% gesteigert und dabei die Therapiedauer sogar auf 24 Wochen verkürzt werden, wenn während der ersten 12 Behandlungswochen zusätzlich 8-stündlich 750 mg *Telaprevir* p.o. eingenommen wird (Therapietag 1: 1250 mg TVR) [75, 76]. Die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate war mit Telaprevir allerdings höher als bei alleiniger Peg-IFN+RBV-Therapie (21 vs. 11%; unter TVR häufiger: Juckreiz, Hautausschlag [50%, relativ spät auftretend], Anämie) [76]. Im direkten Vergleich lieferte eine 2-mal tgl. Einnahme von 1125 mg Telaprevir gleich gute Resultate wie 3-mal tgl. 750 mg, was sich bei gleichzeitig 2-mal tgl. Ribavirin positiv auf die Adhärenz auswirken dürfte [77]. Behandelt man in Abhängigkeit der HCV-RNA nach 4 Wochen Therapie entweder für insgesamt 24 Wochen (wenn HCV-RNA bereits negativ; bei 55–75% der Patienten der Fall) oder 48 Wochen (wenn HCV-RNA noch nachweisbar), erhöht sich die SVR-Rate sogar auf 81–85% [77].

Boceprevir 3-mal 800 mg p.o. wurde erst nach einer 4-wöchigen Lead-in-Phase mit Peg-IFN + RBV allein während nochmals 24 bzw. 44 Wochen zusammen mit Peg-IFN + RBV verabreicht. Die SVR-Raten lagen für das 28-Wochen-Regime bei 56%, für das 48-Wochen-

Regime bei 75% und im Kontrollarm nach 48 Wochen Peg-IFN + RBV bei 38% [78]. Boceprevir verstärkt zwar die RBV-induzierte Anämie, hat jedoch keine dermatologischen Nebenwirkungen (Hautausschlag). Die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate lag bei ca. 26 vs. 14% im Kontrollarm [78, 79].

Da es unter HCV-Proteasehemmer-Monotherapie innert Tagen zur Resistenzentwicklung kommt [80] (Kreuzresistenz zwischen Telaprevir und Boceprevir [81, 82]) und ohne Ribavirin Virological-breakthrough- und Relapse-Rate dramatisch ansteigen [76], kann derzeit weder auf Peg-IFN noch RBV verzichtet werden [83].

Ribavirin-Spiegelbestimmung

Die Evidenz für ein Ribavirin-TDM (therapeutic drug monitoring) zur Optimierung des virologischen Ansprechens und zur Reduktion der Toxizität (v.a. hämolytische Anämie) ist widersprüchlich [84, 85]. Derzeit widmet sich in der Schweiz eine randomisiert-kontrollierte Studie (SASL24) dieser Fragestellung [86]. Aufgrund einer sehr langen Halbwertszeit von ca. 6 Tagen (Akkumulation von RBV in Erythrozyten) wird der steady-state erst nach 4 Wochen erreicht, weshalb die Talspiegelbestimmung im Plasma erst dann sinnvoll ist (Serum-Spiegel weniger gut reproduzierbar [87]). Die Höhe des Ribavirin-Spiegels korreliert sowohl mit der SVR-Rate als auch mit der Ausprägung der Anämie, wobei sich in den unterschiedlichen Studien die jeweiligen Schwellenwerte (>1,95 bis >4 mg/l bzgl. SVR und >2,3 bis >3,5 mg/l bzgl. Hb-Abfall) nicht unerheblich überlappen. Daraus leitet sich die Empfehlung ab, einen Zielbereich von 2 bis 2,5 mg/l anzustreben [84]. Die Steigerung der RBV-Dosis (auf bis zu 3600 mg/d [88]) wird letztlich durch den Schweregrad der Anämie limitiert (Notwendigkeit von Erythropoetin und Erythrozytenkonzentraten). Eine RBV-Dosis von >10,6 mg/kg ist mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert [14].

Beeinflussung Insulinresistenz, Statine, Vitamin D

Sowohl bei HCV-Mono- als auch bei HIV-Koinfizierten konnte eine negative Korrelation zwischen Insulinresistenz (HOMA >2) und HCV-Therapieansprechen gefunden werden [44, 89]. Erste Studienresultate deuten darauf hin, dass Metformin bei Genotyp 1 [90] und Pioglitazon bei Genotyp 4 [91] als Zusatz zur Standardtherapie mit Peg-IFN + RBV die SVR-Rate erhöhen können.

Ein hohes LDL bei baseline ist mit höheren SVR-Raten assoziiert [92, 93] (LDL-Rezeptor ist ein HCV-Rezeptor: LDL \uparrow → LDL-Rezeptor \downarrow [94]). Paradoxe Weise kann durch Fluvastatin-Zugabe (LDL \downarrow) zu Peg-IFN + RBV das Therapieansprechen bei Genotyp 1 verbessert werden [95] (Geranylgeranylierung \downarrow → Membranverankerung von Proteinen \downarrow → HCV-Replikation \downarrow [96–98]).

Das schlechtere Therapieansprechen bei Afrikanern und Latinos wurde mit einem aufgrund der dunkleren Hautfarbe niedrigeren Vitamin-D-Spiegel in Verbindung gebracht. Eine entsprechende Vitamin-D-Substitution (→ Normalisierung T-Zell-Funktion, HCV-Replikation \downarrow , Insulinresistenz \downarrow) resultierte bei Genotyp 1 in höheren SVR-Raten [99].

Neue Medikamente in der Pipeline


Im Gegensatz zu den nur bei Genotyp 1 wirkenden HCV-Proteasehemmern sind die in Entwicklung befindlichen HCV-Polymerasehemmer gegen alle Genotypen wirksam, was v.a. für den schwierig behandelbaren Genotyp 4 von Bedeutung ist [83].

Cyclosporin A wirkt ebenfalls als Inhibitor der HCV-Replikation [100]. Als mögliches Therapeutikum wird derzeit das nicht-immunsupprimierende Cyclosporin Debio 025 untersucht (Wirksamkeit gegen Genotyp 1–4 via Cyclophilin-Hemmung) [101, 102].

Eine erfolgreiche HCV-Therapie, welche ohne Peg-IFN und Ribavirin auskommt, wird nur möglich sein, wenn genügend direkt gegen HCV wirksame Medikamente ohne Kreuzresistenz für eine Kombinationstherapie zur Verfügung stehen. Entsprechend sind Peg-IFN und RBV vorläufig nicht verzichtbar (verminderte Resistenzentwicklung, besseres Therapieansprechen, geringere Relapserate) [83].

10. Was, wenn die erste HCV-Therapie nicht erfolgreich war?

20–50% der mit Peg-IFN + RBV behandelten Patienten erreichen keine SVR (mögliche Gründe: non-response [nach 24 Wochen Therapie HCV-RNA immer noch positiv], virological breakthrough [HCV-RNA wieder

nachweisbar während noch unter Therapie], relapse [Wiederauftreten von HCV-RNA nach Therapieende], schlechte Adhärenz, inadäquate Dosisreduktion, selten [1%] Bildung neutralisierender Antikörper gegen Peg-IFN [14]). Re-Therapie-Möglichkeiten und deren Erfolgchancen gehen aus Tabelle 4  hervor.

Non-Responder auf Peg-IFN + RBV mit fortgeschrittener Fibrose sollten halbjährlich bzgl. HCC (Sonographie + AFP) und alle 1–2 Jahre bzgl. Ösophagusvarizen (Gastroskopie) gescreent sowie (ab einem MELD-Score >15) bzgl. einer Lebertransplantation evaluiert werden [14, 63]. Die Dringlichkeit einer Lebertransplantation wird seit 1/2007 von Eurotransplant nicht mehr mittels Child-Turcotte-Pugh-(CTP-)Score (Bilirubin, Albumin, INR, Enzephalopathie, Aszites), sondern MELD-Score (6 bis max. 40) beurteilt (Abschätzung 3-Monats-Mortalität basierend auf Kreatinin, Bilirubin und INR; Formel: $10 \times [0,957 \times \ln \{\text{Kreatinin mg/dl}\}] + 0,378 \times \ln [\text{Bilirubin mg/dl}] + 1,120 \times \ln [\text{INR}] + 0,643$), Rechner im Internet: <http://www.labor-limbach.de/index.php?id=351>; Beispiel: MELD-Score 15, 20, 30 bzw. 40 → 3-Monats-Mortalität 5%, 11%, 49% bzw. 98%; HCC erhöht MELD-Score um 10 Punkte [110–112].

Danksagung

Wir danken Dr. med. Philip Bruggmann (ARUD [Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen], Zürich) in der Funktion des beratenden Praktikers für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:

Dr. med. Andrea Witteck
Infektiologie/Spitalhygiene
Kantonsspital St. Gallen
CH-9007 St. Gallen
andrea.witteck@kssg.ch

Empfohlene Literatur

- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update (AASLD Practice Guidelines). *Hepatology*. 2009;49(4):1335–73.
- Thompson A, Patel K, Tillman H, McHutchison JG. Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: a clinical development update addressing key future challenges. *J Hepatol*. 2009;50:184–94.
- EACS Guidelines: Clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults. Version 5–2. [cited 2010 Jul 29] Available from: <http://www.europeanidsclinicalociety.org/guidelines.asp>.
- Bruggmann P, Broers B, Meili D. Hepatitis C-Therapie bei Patienten unter Opioids substitution. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSMA). *Schweiz Med Forum*. 2007;7: 916–9.
- EASL-Guideline, sobald publiziert. http://www.easl.eu/_clinical-practice-guideline.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Hepatitis C – Update 2010 / Hépatite C: mise à jour 2010

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1. Moradpour D, Gonvers JJ, Blum HE. Therapie der chronischen Hepatitis C. *Schweiz Med Forum* 2005;5:679–685
2. BAG: www.bag.admin.ch → Themen → Krankheiten und Medizin → Infektionskrankheiten bzw. Transplantationsmedizin
3. Broers B, Helbling B, François A, Schmid P, Chuard Ch, Hadengue A, et al. for the Swiss Association for the Study of the Liver (SASL 18). Barriers to interferon- α therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2005;42:323–328
4. Painsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of Hepatitis C virus in syringes: Implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis* 2010 [Epub ahead of print]
5. van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010;24:1799–1812
6. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De PM, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:855–859
7. Tahan V, Karaca C, Yildirim B, Bozbas A, Ozaras R, Demir K, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol* 2005;100:821–824
8. van de Laar TJ, Paxton WA, Zorgdrager F, Cornelissen M, de Vries HJ. Sexual transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-negative men who have sex with men: a series of case reports. *Sex Transm Dis* [Epub ahead of print]
9. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009;81(5):836–843
10. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Lulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010;138(4):1338–1345
11. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461(7262):399–401
12. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461(7265):798–801
13. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver International* 2009;29(s1):74–81
14. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. (AASLD Practice Guidelines) *Hepatology* 2009;49(4):1335–1373
15. Wong JB. Hepatitis C: cost of illness and considerations for the economic evaluation of antiviral therapies. *Pharmacoeconomics* 2006;24(7):661–672
16. Sheerin IG, Green FT, Sellman JD. The costs of not treating hepatitis C virus infection in injecting drug users in New Zealand. *Drug and Alcohol Review* 2003;22:159–167
17. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112(2):463–472

18. Pattullo V, Heathcote J. Hepatitis C and diabetes: one treatment for two diseases? *Liver Int* 2010;30(3):356–364
19. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis* 2001;16(1):65–73
20. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28(3):805–809
21. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology* 2008;134(6):1699–1714
22. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;42(1):63–71
23. Ishida JH, Peters MG, Jin C, Louie K, Tan V, Bacchetti P, et al. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(1):69–75
24. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215–1219
25. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408–2414
26. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(4):512–520
27. Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in HIV infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004;38:128–133
28. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F, Roldan R, Martin-Herrera L, Perez-Guzman L, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2003;36:491–498
29. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;50(5):1360–1369
30. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010;51(1):201–209
31. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, Concia E. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338(5):286–290
32. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008;300(5):555–570
33. Prasad L, Spicher VM, Zwahlen M, Rickenbach M, Helbling B, Negro F; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Cohort Profile: the Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS). *Int J Epidemiol* 2007;36(4):731–737
34. Shiffman ML, Diago M, Tran A, Pockros P, Reindollar R, Prati D, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:645–652
35. Bruggmann P, Broers B, Meili D. Hepatitis C-Therapie bei Patienten unter Opiodsubstitution. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSMA). *Schweiz Med Forum* 2007;7:916–919

36. Stauber R. Nichtinvasive Diagnose der Leberfibrose bei chronischen Hepatopathien. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2009;7(4):12–17, Available from: www.kup.at/kup/pdf/8531.pdf
37. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5–year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51(3):828–835
38. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47(2):380–384
39. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47(2):592–595
40. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C. Impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006;130(3):632–638
41. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80–88
42. Vogel M, Page E, Matthews G, Guiguet M, Dominiguez S, Dore G, Katlama C, Nelson M, Bhagani S, Rockstroh J. The use of Week 4 HCV-RNA after Acute HCV Infection to Predict Chronic HCV (Poster). 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2010 (CROI)
43. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002 –June 10–12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3–S20
44. Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128(3):636–641
45. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;133:665–675
46. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JE, Müllhaupt B, Borovicka J, Heim M, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Francioli P, Negro F; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;51(4):655–666
47. Bruggmann P, Falcato L, Dober S, Helbling B, Keiser O, Negro F, Meili D. Swiss Hepatitis C Cohort Study. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat* 2008, 15, 747–752
48. Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend* 2010;110(1–2):167–171
49. Grebely J, Raffa JD, Meagher C, Duncan F, Genoway KA, Khara M et al. Directly observed therapy for the treatment of hepatitis C virus infection in current and former injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(9):1519–1525
50. Belfiori B, Ciliegi P, Chiodera A, Bacosi D, Tosti A, Baldelli F, et al. Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in opiate addicts on methadone/buprenorphine maintenance therapy. *Dig Liver Dis* 2009;41(4):303–307
51. Grebely J, De Vlaming S, Duncan F, Vilioen M, Conway B. Current approaches to HCV infection in current and former injection drug users. *J Addict Dis* 2008;27(2):25–35
52. Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(7):1281–1284

53. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis* 2009;49(4):561–573
54. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352(25):2609–2617
55. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44(1):97–103
56. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130(4):1086–1097
57. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975–982
58. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005;43(3):425–433
59. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131(2):451–460
60. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1–infected slow responders. *Hepatology* 2007;46(6):1688–1694
61. Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology* 2007;46(6):1732–1740
62. Van den Eynde E, Crespo M, Esteban JI, Jardí R, Ribera E, Carbonell J, et al. Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfecting with HIV: a pilot trial. *Clin Infect Dis* 2009;48(8):1152–1159
63. EACS Guidelines: Clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults. Version 5–2. [cited 2010 Jul 29] Available from: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>
64. Matthews GV, Hellard M, Haber P, Yeung B, Marks P, Baker D, et al. Characteristics and treatment outcomes among HIV-infected individuals in the Australian Trial in Acute Hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2009;48(5):650–658
65. Dusheiko G, Nelson D, Reddy KR. Ribavirin considerations in treatment optimization. *Antivir Ther* 2008;13 Suppl 1:23–30
66. Sulkowski MS. Anemia in the treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;37 Suppl 4:S315–22
67. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126(5):1302–1311
68. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40(6):1450–1458
69. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46(2):371–9

70. Bertino G, Ardiri A, Boemi PM, Calvagnos GS, Ruggeri IM, Speranza A, et al. Epoetin alpha improve the response to antiviral treatment in HCV-related chronic hepatitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Jul 22 [Epub ahead of print]
71. Falasca K, Ucciferri C, Mancino P, Gorgoretti V, Pizzigallo E, Vecchiet J. Use of epoetin beta during combination therapy of infection with hepatitis c virus with ribavirin improves a sustained viral response. *J Med Virol* 2010;82(1):49–56
72. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5):1273–1279
73. Mac Nicholas R, Norris S. Review article: optimizing SVR and management of the haematological side effects of peginterferon/ribavirin antiviral therapy for HCV – the role of epoetin, G-CSF and novel agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(9):929–937
74. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357(22):2227–2236
75. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1827–1838
76. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1839–1850
77. Forns S, Marcellin P, Ferenci P, Göser T, Nevens F, Carosi G, et al. On-treatment response-guided therapy with telaprevir q8h or q12h combined with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C (study C208). *Journal of Hepatology* 2010;52 (Suppl 1):S26
78. Kwo P, Lawitz E, McCone J, Schiff E, Vierling J, Pound D, et al. Interim results from HCV SPRINT-1: RVR/EVR from phase 2 study of boceprevir plus Pegintron (peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype-1 CHC. *J Hepatol* 2008;48:S372(A995)
79. Schiff E, Poordad F, Jacobson I, Flamm S, Bacon B, Lawitz E, et al. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): reponse dependent on interferon responsiveness. *J Hepatol* 2008;S46(A104)
80. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Müh U, Welker M, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007;132(5):1767–1777
81. Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis virus replication in patients. *Hepatology* 2007;46:631–639
82. Lin C, Gates CA, Rao BG, Brennan DL, Fulghum JR, Luong YP, et al. In vitro studies of cross-resistance mutations against two hepatitis C virus serine protease inhibitors, VX-950 and BILN 2061. *J Biol Chem* 2005;280:36784–36791
83. Thompson A, Patel K, Tillman H, McHutchison JG. Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: A clinical development update addressing key future challenges. *Journal of Hepatology* 2009;50:184–194
84. Morello J, Rodríguez-Novoa S, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Usefulness of monitoring ribavirin plasma concentrations to improve treatment response in patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1174–1180
85. Chan AH, Partovi N, Ensom MH. The utility of therapeutic drug monitoring for ribavirin in patients with chronic hepatitis C – a critical review. *Ann Pharmacother* 2009;43(12):2044–2063

86. SASL 24: High dose ribavirin in the treatment of hepatitis C, Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00944684> and https://sasl.unibas.ch/studies/Ribavirinstudie_Protokollzusammenfassung.pdf
87. Dixit NM, Perelson AS. The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:832–842
88. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schwarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:275–279
89. Nasta P, Gatti F, Puoti M, Cologni G, Bergamaschi V, Borghi F, et al. Insulin resistance impairs rapid virological response in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients on peginterferon-alfa-2. *AIDS* 2008;22(7):857–861
90. Romero-Gómez M, Diagno M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmerón J, Fernández-Rodríguez CM, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2009;50(6):1702–1708
91. Khatib M, Emad M, Abdelaleem A, Eslam M, Atef R, Shaker Y, et al. Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance. *Liver Int* 2010;30(3):447–454
92. del Valle J, Mira JA, de los Santos I, López-Cortés LF, Merino D, Rivero A, et al. Baseline serum low-density lipoprotein cholesterol levels predict response to hepatitis C virus therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2008;22(8):923–930
93. Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, Patel K, Tillmann H, Dhaliwal S, et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology* 2010 [Epub ahead of print]
94. Petit JM, Minello A, Duvillard L, Jooste V, Monier S, Texier V, et al. Cell surface expression of LDL receptor in chronic hepatitis C: correlation with viral load. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(1):E416–420
95. Milazzo L, Caramma I, Mazzali C, Cesari M, Olivetti M, Galli M, et al. Fluvastatin as an adjuvant to pegylated interferon and ribavirin in HIV/hepatitis C virus genotype 1 co-infected patients: an open-label randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(4):735–740
96. Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006;44(1):117–125
97. Ye J, Wang C, Sumpter R Jr, Brown MS, Goldstein JL, Gales M Jr. Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(26):15865–15870
98. Wang C, Gale M Jr, Keller BC, Huang H, Brown MS, Goldstein JL, Ye J. Identification of FBL2 as a geranylgeranylated cellular protein required for hepatitis C virus RNA replication. *Mol Cell* 2005;18(4):425–434
99. Abu Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, Assy N. Vitamin D supplement improves SVR in chronic hepatitis C (genotype 1) naïve patients treated with Peg-Interferon and ribavirin. *Journal of Hepatology* 2010;52(Suppl1):S26
100. Ishii N, Watashi K, Hishiki T, Goto K, Inoue D, Hijikata M, et al. Diverse effects of cyclosporine on hepatitis C virus strain replication. *J Virol* 2006;80(9):4510–4520
101. Flisiak R, Horban A, Gallay P, Bobardt M, Selvarajah S, Wiercinska-Drapalo A, et al. The cyclophilin inhibitor Debio-025 shows potent anti-hepatitis C effect in patients coinfecting with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Hepatology* 2008;47(3):817–826
102. Flisiak R, Feinman SV, Jablkowski M, Horban A, Kryczka W, Pawlowska M, et al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with PEG IFNalpha2a significantly reduces viral load in treatment-naïve

- hepatitis C patients. *Hepatology* 2009;49(5):1460–1468
103. Cheruvattah R, Rosati MJ, Gautam M, Vargas HE, Rakela J, Balan V. Pegylated interferon and ribavirin failures: is retreatment an option? *Dig Dis Sci* 2007;52(3):732–736
 104. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362(14):1292–1303
 105. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359(23):2429–2441
 106. Berg T, McHutchison JG, Adda N, Poordad F, Shiffman ML, Ferenci P, et al. SVR with telaprevir, peginterferon alfa-2a and ribavirin in HCV patients with well-characterized prior null response, partial response, viral breakthrough or relapse after PR. *Journal of Hepatology* 2010;52(Suppl1):S2
 107. Kwo P, et al. High sustained virological response (SVR) in genotype 1 (G1) null responders to peginterferon alfa-2b (P) plus Ribavirin (R) when treated with boceprevir (Boc) combination therapy. *Hepatology* 2009;50:331A-332A
 108. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126(4):1015–1023; discussion 947
 109. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2453–2462
 110. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464–470
 111. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91–96
 112. Schmidt H. Lebertransplantation: Eine faire Chance für jeden. *Deutsches Ärzteblatt* 104 (Ausgabe 34–35) 27.8.2007 [Available from: www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=56703)]