

DGS-Leitlinien für die Basisdiagnostik, das Monitoring und die Behandlung der Hepatitis C bei Drogenkonsumenten mit intravenösen Konsum

Jörg Gözl

DGS Guidelines für Basic Diagnostics, Monitoring and Treatment for Hepatitis C in I.V. Drug Users

Ziele der Leitlinie

Konsumenten illegaler Drogen mit intravenösem Konsum haben die höchste HCV-Ak-Prävalenz unter allen Bevölkerungsgruppen. Sie liegt zwischen 51% und 97% [1–5].

In den nationalen und internationalen Richtlinien [6–8] wird eine Therapie der chronischen HCV-Infektion bei dieser Patientengruppe äußerst zurückhaltend beurteilt. Diese Einschätzung beruht im Wesentlichen auf folgenden Befürchtungen:

- mangelhafte Compliance aufgrund der psychischen Strukturmerkmale
- mögliche Komplikationen durch somatische und psychiatrische Komorbidität
- soziale Instabilität
- Gefahr einer Reinfektion nach erneutem intravenösen Konsum
- überdurchschnittliche hohe Behandlungskosten durch Therapieabbrüche

Die daraus abgeleiteten Maximen führen zu einer stark eingeschränkten Indikationsstellung in suchtmmedizinischen Praxen und in spezialisierten Ambulanzen. Drogenkonsumenten sind von den Fortschritten der HCV-Behandlung weitgehend ausgeschlossen.

Die Erfahrungen der Richtlinienemien spiegeln die Situation in nichtspezialisierten Behandlungsinstitutionen wider. Inzwischen gibt es jedoch eine Fülle von Therapiestudien, die in einem spezialisierten Setting durchgeführt wurden [9–14]. Im Rahmen dieser Studien konnte belegt werden, dass die Behandlungsergebnisse der chronischen Hepatitis C bei Drogenkonsumenten denen anderer Patientengruppen entsprechen, sofern bestimmte Voraussetzungen im Behandlungssetting und in der Patientenauswahl eingehalten werden.

Ziel dieser Leitlinie ist, dem suchtherapeutischen Versorgungsbereich im ambulanten und klinischen Rahmen und dem Bereich der Haftkrankenhäuser Kriterien zur Indikationsstellung, zum standardisierten Vorgehen bei der Basisdiagnostik, zum Therapiemonitoring und dem Management der Nebenwirkungen zur Verfügung zu stellen.

Suchttherapeutische Voraussetzungen

Die Behandlung der chronischen HCV-Infektion kann beim niedergelassenen Arzt, in einer Infektionsambulanz oder im stationären Rahmen begonnen werden. Während bei anderen Patientengruppen das Therapiesetting wenig Einfluss auf die Abbruchrate hat, ist bei Drogenkonsumenten eine tragfähige Arzt-Patienten-Beziehung eine wesentliche Voraussetzung für das Durchhalten der Therapie. So liegt bei Behandlungsinstitutionen, die auf Drogenkonsumenten spezialisiert sind, die Abbruchrate zwischen 14 und 21% [9, 13], in nichtspezialisierten Einrichtungen liegt diese Rate bei über 50% [15].

Suchttherapeutisches Setting

Die Behandlungsinstitution sollte folgende Voraussetzungen erfüllen:

Merkkasten 1: Institutionelle Voraussetzungen

- suchttherapeutisch orientiertes Behandlungsmilieu
- suchttherapeutische und infektiologische Kenntnisse
- stabile Beziehung zwischen Arzt und Patient
- enge Anbindung an eine psychosoziale Betreuung
- Möglichkeit zur direkten Therapieüberwachung
- enge Kooperation mit Psychiatrie und Pathologie

Institutsangaben

Praxiszentrum Kaiserdamm, Berlin

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jörg Gözl · Praxiszentrum Kaiserdamm · Kaiserdamm 24 · 14057 Berlin

Bibliografie

Suchttherapie 2002; Supplement 2, 3: S98–S103 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1439-9903

Auswahl und Indikation

Die chronische HCV-Infektion verläuft in der überwiegenden Zahl der Fälle über Jahre und Jahrzehnte asymptomatisch. Nur in 20% bis 30% der Fälle führt eine chronische HCV-Infektion innerhalb der Lebenszeit zu einer Leberzirrhose oder zu einem hepatocellulären Carcinom [16, 17]. Aufgrund der hohen Therapiekosten und der Belastungen durch die Behandlung müssen deshalb nicht alle chronischen HCV-Infektionen behandelt werden.

Merkkasten 2: Indikation zur Therapie

- hepatische Komplikationen (Synthesestörung der Leber, Fibrosegrad)
- extrahepatische Komplikationen
- frische HCV-Infektion
- HIV-Koinfektion

Die Therapie sollte zunächst nur denjenigen angeboten werden, die aufgrund der Laborbefunde schon eine messbare Lebersynthesestörung (Quick, Albumin) aufweisen. Bei Monoinfizierten stellt ein Fibrosegrad von F2–F4 (Stadieneinteilung nach METAVIR: F0 gesunde Leber, F4 Leberzirrhose) eine Behandlungsindikation dar, bei HIV-/HCV-Koinfizierten sollte ab Fibrosegrad F1 behandelt werden. Ebenfalls sollte die Therapie denjenigen angeboten werden, die aufgrund extrahepatischer Manifestationen (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Apathie) in ihrer beruflichen Rehabilitation oder bei der Berufstätigkeit beeinträchtigt werden. Hierbei ist das Angebot unabhängig von Leberfunktionsstörungen oder Leberhistologie.

Bei der eher selten diagnostizierten akuten HCV-Infektion sollte zur Therapie geraten werden. Die hohe Ansprechrate im akuten Stadium senkt die Chronifizierungsrate von 80% auf 5% [18].

Bei allen HIV-/HCV-Koinfizierten muss geprüft werden, ob eine Therapie der HCV-Infektion möglich ist. Als Folge der verlängerten Überlebenszeit durch die antiretrovirale Therapie seit 1996 ist die chronische HCV-Infektion – die bei gleichzeitiger HIV-Infektion aggressiver verläuft – zu einer der häufigsten Todesursachen bei Doppelinfizierten geworden [19–22].

Kontraindikationen/Zurückstellung der Therapie

Die allgemein gültigen Kontraindikationen für die Therapie mit Interferonen und Ribavirin gelten in aller Regel auch bei Drogenkonsumenten.

Im Bereich der psychiatrischen Erkrankungen sollten nicht ohne genaue psychiatrische Diagnostik pauschal alle Patienten mit Depression oder einzelnen psychotischen Episoden ausgeschlossen werden.

Im Bereich der HIV-/HCV-Koinfizierten können auch Abweichungen der hämatologischen Ausgangswerte (Leukozyten, Thrombozyten) akzeptiert werden, sofern die Behandlung von Zentren überwacht wird, die im Management der hämatologischen Nebenwirkungen vertraut sind.

Bei Drogenabhängigen ist noch eine Reihe weiterer Kontraindikationen zu beachten:

Merkkasten 3: Zurückstellung des Therapiebeginns bei indizierter Therapie

- Compliance-störende Begleitbedingungen
- Störung der beruflichen Rehabilitation
- weniger als 12 Monate Abstinenz
- erheblicher Nebenkonsum von Alkohol
- voraussehbare Unterbrechung der Therapie durch offene Strafverfahren, drohenden Bewährungswiderruf, Haftbefehle

Hierbei handelt es sich um suchtasoziierte Begleitbedingungen, die einen Abschluss der Therapie fraglich scheinen lassen oder der Gefahr eines Rückfalls in den Heroinkonsum Rechnung tragen.

Die Voraussetzung einer 12-monatigen Abstinenz für den Behandlungsbeginn ist dann nicht nötig, wenn die Behandlung im Rahmen einer stationären Entzugsbehandlung begonnen wird und weiterhin eine enge Bindung an den behandelnden Arzt besteht [5].

Diagnostik

Laborchemische Basisdiagnostik zur Sicherung der Diagnose

Die Diagnostik sollte gestuft erfolgen. Nach der Sicherung der Diagnose müssen weitere diagnostische Schritte nur erfolgen, wenn nach den Umständen im Einzelfall eine Therapie grundsätzlich in absehbarer Zeit in Frage kommt.

Merkkasten 4: Basisdiagnostik zur Diagnosesicherung

- Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Differenzialblutbild
- GOT, GPT, GGT, Kreatinin,
- Anti-HCV; wenn positiv: HCV-RNA quantitativ, HCV-Genotyp

Bei positiver Basisdiagnostik und unklarem Infektionszeitpunkt ist zunächst eine weitere HCV-RNA-Bestimmung nach 6 Monaten vorzunehmen, um die Diagnose einer chronischen HCV-Infektion zu sichern.

Laborchemische Diagnostik begleitender Infektionskrankheiten

Wird eine Therapie der chronischen HCV-Infektion geplant, sind zunächst weitere typische Begleiterkrankungen auszuschließen oder zu erkennen. Dies ist notwendig, da sich hieraus Therapiemodifikationen oder ein Verschieben der Therapie ergeben könnten.

Merkkasten 5: Diagnostik zur Erkennung anderer chronischer Infektionserkrankungen

- Anti-HIV; wenn positiv: HIV-RNA, Lymphozytensubpopulation
- HbsAg; wenn positiv: HBV-DNA quantitativ, HbeAg, Anti-HDV; wenn negativ: Anti-Hbs, Anti-HBc, wenn negativ:

- Impfung gegen HBV
- Anti-HAV; wenn negativ und HCV-RNA pos.: Impfung gegen HAV
- TPHA, VDRL; wenn positiv: FTA-IgM

Bei entsprechendem Verdacht empfehlen sich ein Tine-Test und ein Röntgenbild des Thorax, um eine Tuberkulose auszuschließen.

Laborchemische Basisdiagnostik vor Beginn der Therapie

Vor Therapiebeginn sind immunologische Kontraindikationen für die Anwendung von Interferonen auszuschließen.

Daneben sind gleichzeitig die während der Therapie zu überwachenden Parameter als Baseline-Werte zu erfassen.

Merkkasten 6: Zusätzliche Diagnostik vor Therapie

- Ausschluss Hämochromatose: Serumeisen, Eisensättigung, Ferritin
- Leberfunktion: Albumin, Quick, CHE, AFP
- IFN/RBV-Parameter: Diff. BB, Bilirubin (direkt/indirekt), HS
- Autoimmunerkrankungen: TAK, ANA, AMA, ASMA, LKM
- Schilddrüsenfunktion: TSH, T3, T4

Weitere klinische Untersuchungen vor Therapiebeginn

Aufgrund des Hämoglobinabfalls unter Ribavirin müssen klinisch und elektrokardiografisch kardiovaskuläre Risiken ausgeschlossen werden. Eine Oberbauchsonographie muss zum Ausschluss maligner Leberprozesse durchgeführt werden. Sie gibt keinen eindeutigen Anhalt für den Fibrosegrad.

Leberpunktion: Indikation und histopathologisches Staging

Anamnestiche, klinische und laborchemische Untersuchungen lassen erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium die Progression der Leberveränderungen durch die chronische HCV-Infektion erkennen. In früheren Stadien gibt nur die Leberpunktion einen einigermaßen sicheren Anhalt über die entzündliche Aktivität und den eventuell eingetretenen Fibrosegrad.

Da die Leberpunktion eine invasive Methode mit Risiken ist, bedarf sie einer definierten Indikation. Bei der Indikation „akute Hepatitis C“ und bei der Indikation „extrahepatische Komplikation“ ist keine Punktion notwendig.

Merkkasten: Indikation zur Leberpunktion

- Entscheidung, ob Therapie notwendig
- Entscheidung, wie lange die Therapie mit Rücksicht auf andere dringende Maßnahmen verschoben werden kann

In allen Fällen, in denen Klinik und Labor keinen Anhaltspunkt für einen fortgeschrittenen Fibrosegrad geben, ist die Leberpunktion indiziert. Aufgrund der Ergebnisse kann einer großen Anzahl von Patienten die Therapie erspart bleiben, da absehbar innerhalb ihrer Lebenszeit keine Zirrhose auftritt. Häufig sind bei den multimorbiden Patienten hierarchische Therapieabläufe zu organisieren. Die Leberpunktion gibt Aufschluss darüber, ob die Therapie dringend ist oder noch verschoben werden kann.

Für die Beurteilung der Fragestellung reicht in der Regel das Punktat einer Leberblindpunktion aus. Sie kann ambulant in der Praxis oder stationär erfolgen. Eine endoskopisch gesteuerte Punktion ist nicht notwendig.

Die Beurteilung der Gewebeprobe sollte nach Möglichkeit wiederkehrend durch denselben Pathologen erfolgen, um interindividuelle Unterschiede auszuschließen [23]. Bei der Fülle der gebräuchlichen Klassifikationsschemata sollte der Pathologe auf die Anwendung eines bestimmten Schemas festgelegt werden. Am gebräuchlichsten ist im Augenblick das METAVIR-Schema [24], das die entzündliche Aktivität und den Fibrosegrad in jeweils fünf Stufen einteilt (A 0–4, F 0–4). Die internationalen Richtlinien zur Indikationsstellung aufgrund des histologischen Bildes orientieren sich überwiegend am METAVIR-Schema.

Psychiatrische Diagnostik

Aufgrund der hohen psychiatrischen Komorbidität neben der Abhängigkeit sollte vor der Therapie mit Interferonen eine psychiatrische Grunddiagnostik erfolgen. Sie sollte sich vor allem auf die Frage einer prophylaktischen antidepressiven oder antipsychotischen Therapie beziehen. Bei abstinenten Patienten sollte das Rückfallrisiko abgeschätzt werden.

Therapieregimes und Monitoring der Therapie

Therapieregimes

Die Standardtherapie besteht in der kombinierten Gabe von pegylierten Interferonen einmal wöchentlich subkutan und täglicher oraler Einnahme von Ribavirin (gewichtunabhängige s.c.-Applikation von Peg-IFN α -2a einmal wöchentlich in Kombination mit täglicher gewichtsadaptierter Einnahme von Ribavirin bzw. gewichtsabhängige s.c.-Applikation von Peg-IFN α -2b einmal wöchentlich in Kombination mit täglicher gewichtsadaptierter Einnahme von Ribavirin [25, 26]).

Die Dauer der Therapie ist abhängig vom Genotyp

Genotyp 2 und 3: 24 Wochen
Genotyp 1 und 4: 48 Wochen

Bei den 5–10% der Drogenabhängigen mit mehreren Genotypen richtet sich die Behandlungsdauer nach dem Vorhandensein oder der Abwesenheit von Genotyp 1 oder 4.

Die pegylierten Interferone werden einmal wöchentlich subkutan appliziert. Dies eröffnet auch die Möglichkeit einer „directly observed therapy.“

In pegylierter Form sind heute zwei Interferone verfügbar, deren Dosierung unterschiedlich ist:

pegyliertes IFN α -2a: 180 μ g s.c./Woche
oder alternativ
pegyliertes IFN α -2b: 1,5 μ g/kg Körpergewicht s.c./Woche
in Kombination mit
Ribavirin: 11–14 mg/kg Körpergewicht (mindestens 10,6 mg/kg KG) täglich oral

Die International Hepatitis Interventional Therapy Group hat in Metaanalysen der Zulassungsstudien für Kombinationstherapien [25] festgestellt, dass Patienten mit einer Ribavirin und Dosis über 10,6 mg/kg Körpergewicht bessere dauerhafte Ansprechraten hatten als Patienten, bei denen diese Grenze unterschritten wurde.

Als weiteres Interferon steht das Konsensusinterferon zur Verfügung. Es handelt sich um ein biotechnisch hergestelltes Interferon. Die aktuelle Zulassung beschränkt sich auf die subkutane Injektion von 9 µg/kg KG dreimal wöchentlich. Mehrere laufende Studien zeigen aber für den initialen täglichen Einsatz von 9–27 µg/kg KG kombiniert mit Ribavirin sehr gute Ansprechraten bei Vorliegen des Genotyps 1 und bei Patienten, die Nonresponder auf eine PegIFN/RBV-Therapie waren [27]. Die endgültige Bewertung dieser Therapieoption ist noch nicht möglich.

Monitoring der Therapie

Während der Therapie werden regelmäßig hämatologische Nebenwirkungen, der Abfall der Viruslast und der Rückgang der GPT-Erhöhung kontrolliert.

HCV-Monoinfizierte Genotypen 2 und 3

Wochen 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24:	BB, Krea, HS, GPT, Bilirubin direkt/indirekt
Wochen 12, 24:	HCV-PCR
Wochen 4, 12, 24:	TSH

Genotyp 1 und 4

Wochen 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 40, 48:	BB, Krea, HS, GPT, Bilirubin direkt/indirekt
Wochen 12, 24, 48:	HCV-PCR
Wochen 4, 12, 24, 32, 40, 48:	TSH

Bei HCV-/HIV-Koinfizierten läuft das Monitoring der HIV-Infektion nach üblichem Standard weiter. Dies gilt sowohl für antiretroviral behandelte Patienten als auch für Unbehandelte.

HCV-/HIV-Koinfizierte Genotypen 2 und 3

Wochen 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24:	BB, Krea, HS, GPT, Bilirubin direkt/indirekt
Wochen 12, 24:	HCV-PCR
Wochen 12, 24:	HIV-PCR, CD4/CD8
Wochen 4, 12, 24:	TSH

Genotypen 1 und 4

Wochen 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 40, 48:	BB, Krea, HS, GPT, Bilirubin direkt/indirekt
Wochen 12, 24, 48:	HCV-PCR
Wochen 12, 24, 36, 48:	HIV-PCR, CD4/CD8
Wochen 4, 12, 24, 32, 40, 48:	TSH

Abbruch der Therapie wegen primären Therapieversagens

Ist nach einer dreimonatigen Kombinationstherapie die HC-Viruslast nicht unter die Nachweisgrenze des verwendeten Tests gesunken, sollte die Therapie abgebrochen werden. Die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Ansprechens sinkt auch bei fortgesetzter Therapie auf unter 2%, so dass Erfolgchance und Belastungen in keinem sinnvollen Verhältnis mehr stehen.

Erfolgskontrolle nach Therapieende

Ein dauerhaftes Ansprechen auf die Therapie liegt dann vor, wenn 6 Monate nach Therapieende keine HCV-RNA nachweisbar ist. Bei einer 24-wöchigen Therapie ist diese Kontrolle in Woche 48 nach Therapiebeginn durchzuführen und bei einer 48-wöchigen Therapie in Woche 72.

Management der Nebenwirkungen

Allgemeine Nebenwirkungen

Die typischen Nebenwirkungen der Interferone in Form eines grippalen Infekts verbunden mit den psychovegetativen Störungen sind dem Opiatentzugssyndrom sehr ähnlich [28]. Darauf sind vor allem abstinenten Patienten vorzubereiten. Medikamentös können die Symptome mit Paracetamol oder Acetylsalicylsäure gemildert werden.

Psychiatrische Nebenwirkungen

Interferone beeinflussen serotonerge, dopaminerge und glutamaterge Neurotransmittersysteme [29]. Damit ist die Möglichkeit depressiver und psychotischer Episoden erhöht, vor allem wenn schon vor der Therapie eine entsprechende psychiatrische Komorbidität vorliegt. Häufig ist deshalb bei drogenabhängigen Patienten eine Interferontherapie nur dann fortzusetzen, wenn mit Antidepressiva oder Neuroleptika die verstärkten psychiatrischen Symptome behandelt werden. Hier ist eine Kooperation mit einem entsprechend eingearbeiteten Psychiater wünschenswert.

Hämatologische Nebenwirkungen

Thrombozytopenie unter 30000:	Cortisonstoß
Neutropenie unter 2000:	Reduktion IFN-Dosis
Neutropenie unter 500:	G-CSF (Granulozyten-stimulierender Faktor)
Hb unter 10,0 g/dl:	Dosisreduktion von Ribavirin
Hb unter 8,0 g/dl:	Transfusion von Erythrozytenkonzentrat

HIV-/HCV-Koinfizierte

Aufgrund der hohen Mortalität bedingt durch ein Leberversagen [30–33] und der erhöhten Lebertoxizität der antiretroviralen Therapie hat die Therapie der chronischen Hepatitis C bei HIV-/HCV-Koinfizierten hohe Priorität. Das HIV-HCV International Panel empfiehlt deshalb, für alle Doppelinfizierten mit einem Fibrosescore von F1–F4 nach METAVIR eine Therapie dringend anzuraten [34]. Am besten ist es, die HCV-Therapie noch vor Eintreten einer antiretroviralen Behandlungsindikation durchzuführen, da dann zusätzliche Interaktionen zwischen den pegylierten Interferonen und dem Ribavirin mit den antiretroviralen

Substanzen vermieden werden. Prinzipiell gilt folgendes Schema für die Reihenfolge der Behandlung:

CD4-Lymphozyten über 300 Zellen/ μ l oder über 15% der Lymphozyten und HI-Viruslast unter 10000 kop/ml: Einleitung der HCV-Therapie vor der HIV-Therapie

CD4-Lymphozyten unter 300 Zellen/ μ l oder unter 15% der Lymphozyten und HI-Viruslast über 30000 kop/ml: Einleitung der HIV-Therapie vor der HCV-Therapie bis CD4-Lymphozyten über 300 Zellen/ μ l.

Bei der antiretroviralen Therapie in Kombination mit einer PegIFN/RBV-Therapie sind folgende Auswahlkriterien der antiretroviralen Substanzen zu beachten:

- AZT vermeiden wegen Verstärkung der Leukopenie durch PegIFN und des Hb-Abfalls in Kombination mit Ribavirin.
- DDI vermeiden wegen Potenzierung der mitochondrialen Toxizität in Kombination mit Ribavirin und des erhöhten Pancreatitisrisikos.

Algorithmus für Therapieentscheidungen

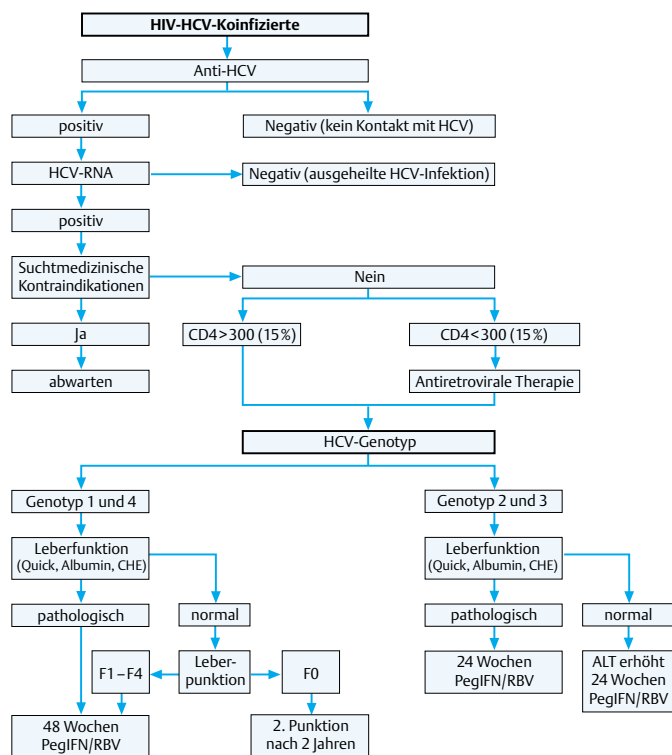


Abb. 1 HCV-Monoinfizierte

Literatur

- Boazhang T, Kaining Z, Jingxing K et al. Infection with human immunodeficiency virus and hepatitis viruses in Chinese drug addicts. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 343 – 347
- Taylor A, Goldberg D, Hutchinson S et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among injecting drug users in Glasgow 1990–1996: are current harm reduction strategies working? *J Infect* 2000; 40: 176 – 183

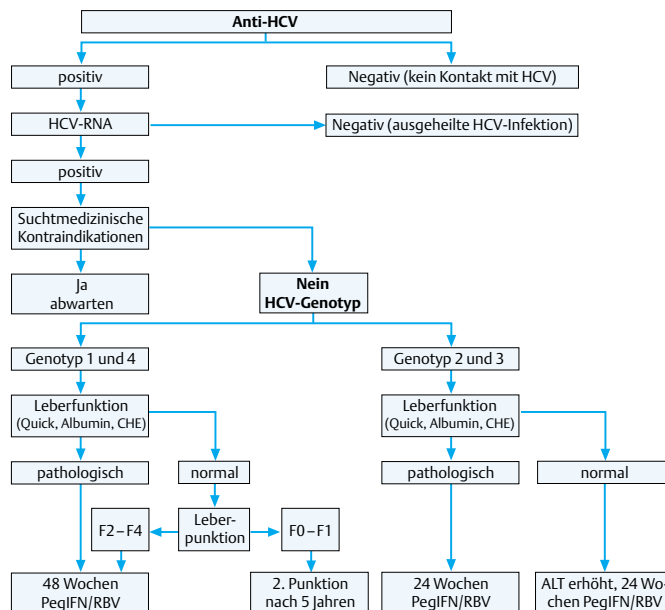


Abb. 2 HIV-/HCV-Koifizierte

- Galeazzi B, Tufano A, Barbierato E et al. Hepatitis C virus infection in Italian intravenous drug users: epidemiological and clinical aspects. *Liver* 1995; 15: 209 – 212
- West H, Worm AM, Jensen BL et al. Hepatitis C virus antibodies in homosexual men and intravenous drug users in Denmark. *Infection* 1993; 21: 115 – 117
- Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M. Prävalenzdaten zu Hepatitis B und C bei Drogenabhängigen in München. *Suchtmed* 2001; 1: 21 – 24
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: consensus statement. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl. 1): 3
- CDC. Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) infection and HCV-related disease. *MMWR* 1998; 47: 1 – 39
- Hopf U, Niederau C, Kleber G et al. Behandlung der chronischen Virushepatitis B/D und der akuten und chronischen Virushepatitis C. *Konsens der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankheiten. Z Gastroenterol* 1997; 35: 971 – 986
- Gölz J. Therapy of hepatitis C in drug addicts. *Convir 2002 European Conference on Viral Diseases, München, May 10–12, abstr. 088. Infection* 2002; 30 (Suppl. 1): 17
- Gölz J, Klausen G, Moll A et al. Efficacy, tolerance and special problems of therapy with IFN-alpha/RBV and pegIFN-alpha/RBV in HIV-/HCV-coinfected IVDUs. *XIV Int. AIDS Conference, Barcelona July 7–12, 2002; Abstr. MoPeB3258*
- Mauss S, Berger F, Gölz J et al. Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in patients under methadone: A prospective, controlled study. *AASLD, Boston MA Nov 1–5, 2002; Abstr*
- Rockstroh J, Schulz C, Mauss S et al. Pegylated Interferon-alpha and Ribavirin Therapy for Hepatitis C in HIV-coinfected patients: 24 weeks results. *XIV Int. AIDS Conference, Barcelona July 7–12, 2002; Abstr. MoPeB6025*
- Perez-Olmeda M, Romero M, Asensi V et al. Efficacy and safety of combination with interferon and ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2001; 34 332A. *Abstr. 634*
- Backmund M, Meyer K, von Zielonka M et al. Treatment of Hepatitis C in Injection Drug Users. *Hepatology* 2001; 34: 188 – 193
- Kostman J, Smith J, Giffen C et al. Interferon alfa-2b/Ribavirin combination therapy in HIV/HCV co-infected persons: results of a multicenter randomized double-blind controlled trial. *Hepatology* 2001; 34: §§2A, *Abstr. 634*
- Kyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671 – 675

- ¹⁷ Tong MJ, Eil-Farra S, Reikes R et al. Clinical outcomes after transfusion associated-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 340: 1463 – 1468
- ¹⁸ Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al. Treatment of Acute Hepatitis C With Interferon Alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452 – 1457
- ¹⁹ Soriano V, Kirk O, Antunes F et al. The influence of hepatitis C virus (HCV) on the prognosis of HIV-infected persons. The EuroSIDA Study. XIII th International AIDS Conference, Durban July 9–14, 2000; Abstr. ThOrB655
- ²⁰ Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM et al. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs. Effect of coinfection with human immunodeficiency virus. *J AIDS* 1993; 6: 602 – 610
- ²¹ Rockstroh JK, Spengler U, Sudhop T et al. Immunosuppression may lead to progression of hepatitis C virus associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2563 – 2568
- ²² Gözl J, Klausen G. Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Hepatitis C bei Drogenabhängigen. *Suchttherapie* 2002; 3: (Suppl. 1): 54 – 61
- ²³ The METAVIR Cooperative Group. Inter- and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15 – 20
- ²⁴ Bedossa P, Poynard T for the METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289 – 293
- ²⁵ Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958 – 965
- ²⁶ Fried MW, Schiffmann ML, Reddy RK et al. Pegylated (40 kDa) interferon α -2a in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 2001; 120 (Suppl. 1): 55
- ²⁷ Kaiser S. Charakteristik und Studienergebnisse des Consensus Interferons. *Suchttherapie Suppl* 2002; 3: 49 – 53
- ²⁸ Schäfer M. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen von Interferon-alpha bei Drogenabhängigen: Ursachen, Häufigkeit und Therapie. *Suchttherapie Supplement* 2002; 3: 72 – 77
- ²⁹ Valentine AD, Meyers CA, Kling MA et al. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998; 25: 39 – 47
- ³⁰ Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquired Immune Defic Syndr* 2000; 24: 211 – 217
- ³¹ Martin-Carbonero L, Soriano V, Valencia ME et al. Impact of chronic viral hepatitis on hospital admission and mortality in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 21: 1467 – 71
- ³² Bica I, McGovern B, Dhar R et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 492 – 497
- ³³ Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E et al. Mortality among HIV-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine/Infectious Diseases in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1207 – 1214
- ³⁴ Soriano V, Sulkowski M, Bergin C et al. Care of patients and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; 16: 813 – 828