



RICHTLIJN BEHANDELING VAN CHRONISCHE HEPATITIS-C-VIRUSINFECTIE

SAMENVATTING

Deze richtlijn is door de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen opgesteld om een praktische leidraad te bieden bij de indicatiestelling en behandeling van patiënten met chronische hepatitis-C-virusinfectie (HCV-infectie). Er worden aanbevelingen gedaan voor de evaluatie voorafgaand aan de behandeling, de duur van de behandeling en vervolg tijdens en na de behandeling.

HCV-infectie is een langzaam progressieve ziekte. Bij de initiële evaluatie van een patiënt met een chronische HCV-infectie dient biochemisch onderzoek, virologisch onderzoek en een abdominale echografie te worden verricht. Een leverbiopsie wordt niet zonder meer verricht.

Antivirale behandeling dient te worden overwogen bij alle patiënten met een chronische HCV-infectie. De huidige antivirale behandeling duurt lang en gaat gepaard met veel bijwerkingen. Bij de beslissing over al dan niet behandelen, moet rekening worden gehouden met de kans op succesvolle afloop van de behandeling (80% bij hepatitis-C-genotype 2 en 3, 50% bij hepatitis-C-genotype 1 en 4, de mate van fibrose, de verwachte bijwerkingen en de motivatie van de patiënt. Bij afwezigheid van fibrose en ontsteking in het leverbiopt kan worden overwogen de behandeling uit te stellen. Bij patiënten met Child-Pugh-klasse B of C cirrose is de huidige antivirale behandeling gecontra-indiceerd en dient de mogelijkheid van een levertransplantatie te worden onderzocht. Significante comorbiditeit met een beperkte levensverwachting is een absolute contra-indicatie voor antivirale behandeling.

De behandeling bestaat uit peginterferon-alfa en ribavirine gedurende 24 of 48 weken. Patiënten met hepatitis-C-genotype 1 of 4 worden 48 weken behandeld. Patiënten met hepatitis-C-genotype 2 of 3 worden 24 weken behandeld. Bij patiënten waarbij na vier weken (28 dagen) behandeling geen HCV-RNA meer aantoonbaar is, is een kortere behandeling praktisch even effectief (12 tot 16 weken bij hepatitis-C-genotype 2 of 3; 24 weken bij hepatitis-C-genotype 1 of 4). Poliklinische controles zijn aanbevolen bij aanvang, na 2, 4, 8 en 12 weken behandeling, en daarna iedere vier tot zes weken tot het eind van de behandeling. Het is aan te bevelen de behandeling te staken indien na 12 weken behandeling de HCV-RNA-concentratie met minder dan $2 \log_{10}$ IU/ml (kopieën/ml) is gedaald of wanneer het HCV-RNA nog aantoonbaar is na 24 weken behandeling.

Bij patiënten die niet worden behandeld, is de aanbevolen frequentie van vervolgcontroles eenmaal per zes maanden als er sprake is van cirrose, anders eenmaal per 12 maanden.

Naar verwachting komen in de komende drie jaar nieuwe specifieke anti-HCV-middelen (STAT-C, *Specifically Targeted Antiviral Therapy for HCV*) beschikbaar. De behandeling van chronische HCV-infectie zal daardoor waarschijnlijk effectiever worden.

INLEIDING

Wereldwijd lijden meer dan 130 miljoen mensen aan chronische hepatitis-C-virusinfectie (HCV-infectie).^{1,3} Het aantal mensen met chronische HCV-infectie in Nederland wordt geschat op 60.000⁴ (geschatte seroprevalentie van anti-HCV in Nederland 0,5%, 75% van de mensen met anti-HCV zijn daadwerkelijk viremisch). HCV is een RNA-virus dat behoort tot de familie van de Flaviviridae. De belangrijkste wijze van transmissie is parenteraal, via besmet bloed (bloedtransfusie, hergebruik van niet goed ontsmet materiaal, intraveneus drugsgebruik). Seksuele transmissie is zeldzaam. Er zijn zes genotypen, in Nederland komen vooral de genotypen 1, 2, 3 en 4 voor. Chronische HCV-infectie is een langzaam progressieve ziekte die, zeker in het begin, bij de meeste geïnfecteerden geen of weinig klachten geeft. Bij 10-20% van de geïnfecteerden ontstaat in de loop van 10 tot 30 jaar cirrose. Als eenmaal sprake is van cirrose is er een kans van 1-5% per jaar op het ontstaan van hepatocellulair carcinoom (HCC). Cirrose en HCC als gevolg van chronische HCV-infectie zijn op dit moment de belangrijkste indicaties voor

levertransplantatie in Europa en de Verenigde Staten.⁵ Levertransplantatie is een effectieve behandeling voor gedecompenseerde cirrose (Child-Pugh-klasse B of C) en voor kleine HCC's.⁶ De getransplanteerde donorlever raakt echter geïnfecteerd met HCV, waardoor bij 10 tot 41% van de patiënten er na vijf tot 10 jaar sprake is van cirrose van de donorlever.^{5,7}

Er is geen vaccin of immunoglobuline om infectie met HCV te voorkomen. De voornaamste risicogroepen voor HCV-infectie zijn mensen die ooit intraveneus drugs hebben gespoten, mensen die voor 1992 bloed of bloedproducten hebben ontvangen en migranten uit hoogendemische gebieden. Chronische HCV-infectie kan worden behandeld met combinatietherapie bestaande uit (peg)interferon-alfa (een cytokine) en ribavirine (een nucleosideanalogon) gedurende 24 tot 48 weken. De duur van de behandeling hangt af van het HCV-genotype, de hoeveelheid virus in het bloed bij aanvang van de behandeling en de daling van de hoeveelheid virus in het bloed tijdens de behandeling.

In de literatuur zijn de afgelopen jaren verscheidene richtlijnen verschenen voor de behandeling van chronische HCV-infectie.^{8,9} Op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen is een commissie bijeengeroepen die tot doel heeft een binnen de beroepsgroep overeengekomen aanbeveling voor de behandeling van chronische HCV-infectie op te stellen en daarmee een praktische leidraad bij de behandeling van deze infectieuze leverziekte te bieden. In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan voor de evaluatie voorafgaand aan behandeling, de keuze van antivirale therapie en controles tijdens en na behandeling bij volwassenen met chronische HCV-infectie. Deze richtlijn is niet geschreven voor patiënten met een co-infectie van hepatitis-B-virus (HBV) of humaan immunodeficiëntievirus (hiv). In deze richtlijn zal alleen behandeling met de gepegyleerde vorm van interferon-alfa (peginterferon-alfa) en ribavirine worden besproken worden. Bij de aanbevelingen wordt de mate van bewijskracht aangegeven volgens de indeling van methodologische kwaliteit van individuele onderzoeken en niveau van conclusie van het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO:

http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding_ebro/article20060207153532 (tabel 1a-b).

NATUURLIJK BELOOP

Acute HCV-infectie wordt zelden waargenomen. Infectie met HCV verloopt meestal asymptomatisch¹⁰⁻¹², fulminante hepatitis is zeldzaam.¹³ HCV-RNA is aantoonbaar zeven tot 10 dagen na besmetting,^{14,15} HCV-specifieke antilichamen zijn aantoonbaar na 49-70 dagen.^{16,17} Van de HCV-geïnfecteerde patiënten is 25% in staat het virus spontaan te klaren en ontwikkelt 75% een chronische infectie.¹⁸⁻²¹ Bij verdenking op acute HCV-infectie (bijvoorbeeld na een prikaccident met een HCV-RNA-positieve bron) wordt aanbevolen het HCV-RNA regelmatig te bepalen en bij persisterende viremie binnen 12 weken na de besmetting antivirale behandeling te starten.^{12,22} Studies hebben aangetoond dat de kans op een duurzame virologische respons 90-100% is na behandeling met interferon of peginterferon monotherapie gedurende 24 weken, onafhankelijk van het HCV-genotype.^{12,22}

Chronische HCV-infectie wordt gedefinieerd als aanwezigheid van HCV-RNA meer dan zes maanden na de besmetting. De ernst van de chronische HCV-infectie kan variëren van minimale ontsteking tot ernstige ontstekingsactiviteit met fibrose of cirrose. Het beloop van de infectie hangt niet af van de hoogte van het enzym alanineaminotransferase (ALAT) in het bloed. Ook bij een normaal ALAT-gehalte kunnen fibrose en cirrose ontstaan. Na 10 tot 30 jaar ontwikkelt 10-20% van de patiënten cirrose. Progressie van de ziekte is langzamer bij vrouwen en diegenen die op jonge leeftijd zijn besmet, maar sneller bij patiënten met actieve hepatitis, overmatige alcoholconsumptie, of co-infectie met HBV of hiv.²³ Als er sprake is van cirrose is de incidentie van HCC 1-5% per jaar. Patiënten met chronische HCV-infectie en cirrose kunnen overlijden aan gedecompenseerde cirrose of HCC.^{1,2,24-26} De verwachting is dat de incidentie van HCC en de sterfte door HCV verder zullen toenemen in de komende decennia.^{27,28}

Cohortonderzoeken laten zien dat na 25 tot 35 jaar bij 5-12% van de geïnfecteerde patiënten sprake is van cirrose met complicaties of HCC.²⁹⁻³¹ Er is een beperkt aantal prospectieve onderzoeken verricht naar het natuurlijke beloop van chronische HCV-infectie.^{25,26,32} Een probleem bij het bestuderen van het

Tabel 1a. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Gradering	Definitie
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek en cohort-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen

Tabel 1b. Niveau van conclusie

Gradering	Definitie
I	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
II	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
III	Eén onderzoek van niveau B of C
IV	Mening van deskundigen

natuurlijk beloop van chronische HCV-infectie is dat de meerderheid van de hepatitis-C-geïnfekteerden niet geïdentificeerd is. Veel geïnfekteerden weten niet dat ze besmet zijn en vaak hebben ze nauwelijks klachten. Chronische HCV-infectie is een ziekte met aspecifieke symptomen, zoals moeheid; de diagnose wordt vaak bij toeval gesteld. Sommige extrahepatische verschijnselen, zoals lichen planus, het syndroom van Sjögren en vasculitis op basis van cryoglobulinemie zijn geassocieerd met chronische HCV-infectie.^{33,34}

Het is niet duidelijk of de wijze van besmetting het beloop van de ziekte beïnvloedt. Jonge intraveneuzedruggebruikers met chronische HCV-infectie overlijden vaker aan complicaties gerelateerd aan intraveneus drugsgebruik dan aan leverproblemen ten gevolge van de chronische hepatitis-C-virusinfectie.³⁵

Chronische HCV-infectie is een langzaam progressieve ziekte. Hoewel waarschijnlijk minder dan 30% van de geïnfekteerden daadwerkelijk aan eindstadium leverziekte als gevolg van chronische HCV-infectie zal overlijden,³⁶ leidt HCV-infectie door de omvang van de wereldwijde epidemie nu tot zo'n 350.000 doden per jaar. Dit aantal zal de komende jaren waarschijnlijk toenemen.³⁷

EVALUATIE VOORAFGAAND AAN BEHANDELING

De initiële evaluatie van patiënten met chronische hepatitis-C-virusinfectie behoort een anamnese te bevatten met speciale aandacht voor risicofactoren voor via bloed overdraagbare infectieziekten en alcoholgebruik. Bij het lichamelijk onderzoek dient te worden gelet op tekenen van chronische leverziekte en cirrose (erythema palmare, spider naevi, gynaecomastie, flapping tremor en testisatrofie), tekenen

van portale hypertensie (ascites, splenomegalie en veneuze collateralen in de buikwand) en tekenen van leverfalen (icterus, encefalopathie). Het benodigde laboratoriumonderzoek omvat leverenzymen (aminotransferasen) en leverfunctietesten (albumine, bilirubine, protrombinetijd), bloedbeeld en nierfunctietesten. Met behulp van het virologisch onderzoek dient de replicatieve status te worden bepaald (kwantitatief HCV-RNA) als antivirale therapie wordt overwogen. Tevens dient het HCV-genotype en virale co-infecties (HBV, hiv) te worden bepaald. Daarnaast dient afbeeldend onderzoek van de buik met abdominale echografie plaats te vinden, met speciale aandacht voor tekenen van cirrose (onregelmatig leveroppervlak, stompe leverrand en vernauwde levervenen), portale hypertensie (verlaagde portaflow, splenomegalie, collateralen en ascites) en focale afwijkingen in de lever.

Een leverbiopsie hoeft niet zonder meer bij alle patiënten met een chronische HCV-infectie te worden verricht. Een leverbiopsie kan worden verricht voor het stellen van een behandelindicatie, het graderen van de ernst van necro-inflammatie en het stageren van de leverfibrose (tabel 2). Voor patiënten met genotype 2 of 3, bij wie de kans op succesvolle behandeling meer dan 80% is, heeft een leverbiopsie in de meeste gevallen weinig toegevoegde waarde.

Specifiek onderzoek voor aanvang van de behandeling omvat bepaling van antinucleaire antistoffen (ANA) en thyroïdstimulerend hormoon (TSH), het verrichten van een röntgenfoto van de thorax (bij pulmonale klachten, oudere leeftijd, ter uitsluiting van sarcoïdose en tuberculose) en een electrocardiogram (ECG) (bij cardiale klachten, oudere leeftijd) op indicatie (tabel 3). Bij patiënten met diabetes mellitus of pre-existent ooglijden dient fundoscopie te geschieden. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet een zwangerschapstest worden verricht. Vrouwen mogen tijdens en tot vier maanden na het gebruik van ribavirine niet zwanger worden.³⁸⁻⁴¹ Mannen mogen tijdens en tot zeven maanden na het gebruik van ribavirine geen zwangerschap veroorzaken.³⁸⁻⁴¹ Gezien de lange halfwaardetijd van ribavirine duurt het acht tot 10 weken voordat ribavirine uit het lichaam is verdwenen. Bij een zwangerschap tijdens of vlak na het gebruik van ribavirine dienen de mogelijke effecten op de foetus met de patiënt te worden besproken, waarbij moet worden opgemerkt dat het risico op afwijkingen bijzonder klein is. In de literatuur zijn enkele tientallen zwangerschappen beschreven tijdens of vlak na het gebruik van ribavirine; bij geen van deze zwangerschappen zijn aangeboren afwijkingen gevonden.⁴²⁻⁴⁷ De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) heeft ribavirine uit voorzorg ingedeeld in FDA *Pregnancy category X*.⁴² Er bestaat een internationale database waarin de uitkomsten van zwangerschappen binnen deze termijnen worden bijgehouden (www.ribavirinpregnancyregistry.com).

Screening voor HCC door middel van zes- tot twaalfmaandelijks afbeeldend leveronderzoek, wordt aanbevolen bij aanwezigheid van cirrose.^{48,49} Screening voor HCC resulteert in opsporing van HCC in een vroeger stadium en is geassocieerd met een verbeterde overleving.⁵⁰ Er is geen plaats voor routinematige bepaling van de α -foetoproteïneconcentratie, aangezien dit de effectiviteit van screening niet verhoogt en het zou leiden tot toename van het percentage fout-positieve bevindingen.⁴⁸ Bij patiënten met cirrose dient naast HCC-screening ook het verrichten van een gastroscopie te worden overwogen om de aanwezigheid van oesofagusvarices vast te stellen dan wel uit te sluiten.

Tabel 2. Beleid bij chronische hepatitis-C op basis van de mate van fibrose en de aanwezigheid van (gedecompenseerde) cirrose

Fibrose/cirrose	Beleid
Geen	Antivirale behandeling niet strikt geïndiceerd, jaarlijkse controle
Matig	Antivirale behandeling geïndiceerd
Gecompenseerde cirrose	Antivirale behandeling geïndiceerd, controle 2 keer per jaar
Gedecompenseerde cirrose	Indicatie levertransplantatie, controle meer dan 2 keer per jaar

Tabel 3. Aanbevelingen voor minimaal te verrichten laboratoriumdiagnostiek voorafgaand aan, bij aanvang van en tijdens behandeling met peginterferon alfa en ribavirine

	Vooraf	Aanvang	W1	W2	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48
Routinelab	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Screeningslab	x															
Endocrinologie	x						x			x			x			x
HCV-RNA-concentratie		x		x		x			x							x
Radiologie	x															x
ECG	x															
Zwangerschapstest	x															
Routinelab	Hemoglobine, leukocyten en leukocytdifferentiatie, trombocyten, ALAT, ASAT, alkalische fosfatase, gamma-GT, LDH, glucose, HbA _{1c} als het glucose is verhoogd (glucose en leukocytdifferentiatie alleen routinematig bepalen tijdens de behandeling)															
Screeningslab	PTT, APTT, AT III, albumine, creatinine, ANA, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-hiv															
Endocrinologie	TSH, fT ₄ als TSH is verhoogd															
HCV-RNA-concentratie	HCV-RNA-concentratie kwantitatief en/of kwalitatief															
Kwantitatief	Vlak voor aanvang behandeling, bij voorkeur net voor de eerste injectie met peginterferon, week 4 en week 12															
Kwalitatief	Na 4, 12, 24 en 48 weken behandeling, en 24 weken na stoppen behandeling															
Radiologie	Echografie lever en milt, inclusief dopplersonderzoek, röntgenfoto van de thorax op indicatie															
ECG	Op indicatie															
Zwangerschapstest	Alleen vrouwen in de vruchtbare leeftijd															

Bij alle patiënten met een chronische HCV-infectie is het vaststellen van de hepatitis-A-virusimmunitet (HAV) aanbevolen, aangezien een acute HAV-infectie bij patiënten met chronische HCV-infectie vaker fulminant verloopt dan bij patiënten zonder een chronische leverziekte.⁵¹ Ondanks het feit dat het absolute risico op een fulminante HAV-infectie zeer gering is, is HAV-vaccinatie bij patiënten zonder HAV-immunitet aan te raden. Co-infectie met HBV kan de progressie van chronische HCV-infectie versnellen.⁵² Daarom wordt HBV-vaccinatie aanbevolen bij alle patiënten met chronische HCV-infectie zonder aantoonbare immunitet tegen HBV.^{9,51,52}

Aanbevelingen

Niveau 4

Voorafgaand aan antivirale behandeling dient bij iedere patiënt met chronische hepatitis-C, naast een anamnese en lichamelijke onderzoek, aanvullende laboratorium- en virale diagnostiek (waaronder het HCV-genotype en een kwantitatieve HCV-RNA-bepaling) en echografie van de lever, te worden verricht.

Niveau 3	Screening voor hepatocellulair carcinoom door middel van een 6-12 maandelijks afbeeldend leveronderzoek, wordt aanbevolen voor patiënten met cirrose.
Niveau 1	<p>Vanwege een verhoogd risico op een fulminant verloop van hepatitis-A-virusinfectie wordt hepatitis-A-vaccinatie aanbevolen bij patiënten met chronische HCV-infectie zonder aantoonbare immuniteit tegen hepatitis-A-virus.</p> <p>Co-infectie met hepatitis-B kan de progressie van chronische HCV-infectie versnellen. Daarom wordt hepatitis-B-vaccinatie aanbevolen bij alle patiënten met chronische HCV-infectie zonder aantoonbare immuniteit tegen hepatitis-B-virus.</p>

INDICATIES EN CONTRA-INDICATIES VOOR BEHANDELING

Antivirale behandeling dient te worden overwogen bij alle patiënten met chronische HCV-infectie. De huidige antivirale behandeling duurt lang en gaat gepaard met veel bijwerkingen. Bij de beslissing over al dan niet behandelen moet rekening worden gehouden met de kans op een succesvolle afloop van de behandeling (80% bij hepatitis-C-genotype 2 en 3 met een behandeling van 12 tot 24 weken, 50% bij hepatitis-C-genotype 1 en 4 met een behandeling van 24 tot 48 weken), de mate van fibrose, de verwachte bijwerkingen, en de motivatie van de patiënt. Bij afwezigheid van fibrose en ontsteking in het leverbiopt kan worden overwogen de behandeling uit te stellen (tabel 2).

Contra-indicaties voor behandeling zijn aanwezigheid van Child-Pugh-klasse B of C cirrose of significante comorbiditeit (hartfalen, *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), systemische lupus erythematoses (SLE) of andere auto-immuunziekten, ernstige psychiatrische klachten). Relatieve contra-indicaties zijn leeftijd boven 70 jaar, milde comorbiditeit en sociale factoren. Bij pre-existente comorbiditeit, zoals depressie, COPD, psoriasis, diabetes mellitus, enzovoort, dient men tijdens de antivirale therapie bedacht te zijn op exacerbaties van deze ziekten. Het is daarom bij pre-existente comorbiditeit aan te raden reeds voor aanvang van de behandeling een andere specialist (psychiater, longarts, dermatoloog, internist, oogarts) in consult te vragen en zo nodig preventief maatregelen te nemen (bijvoorbeeld een patiënt met depressie in de voorgeschiedenis alvast behandelen met een *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI)).⁵³ Bij relatieve contra-indicaties moet ook rekening worden gehouden met de ernst van de leverziekte, het HCV-genotype en de kans op *sustained viral response* (SVR), de verwachte duur van de behandeling (24 of 48 weken) en andere factoren geassocieerd met respons. Belangrijke factoren die predisponeren voor non-respons zijn leeftijd boven 40 jaar, mannelijk geslacht, negroïde ras,^{54,55} obesitas⁵⁶ en een hoog gamma-GT-gehalte,^{57,58}. Aanbevolen wordt bij twijfel over indicaties en contra-indicaties contact op te nemen met een expertisecentrum.

Aanbevelingen

Niveau 4	Antivirale behandeling dient te worden overwogen bij alle patiënten met chronische HCV-infectie.
Niveau 1	Bij het besluit al dan niet tot antivirale behandeling over te gaan moet rekening worden gehouden met de mate van fibrose, het hepatitis-C-genotype en de daarvan afhankelijke duur van de behandeling, absolute en relatieve contra-indicaties, de verwachte bijwerkingen en de motivatie van de patiënt. Bij afwezigheid van fibrose en ontsteking in het leverbiopt kan worden overwogen de behandeling uit te stellen.

BELEID BIJ PATIËNTEN DIE NIET WORDEN BEHANDELD

Patiënten die niet worden behandeld omdat ze geen behandelindicatie of ernstige contra-indicaties (COPD, diabetes mellitus met orgaanschade, etc.) hebben, niet behandeld willen worden of bij wie de behandeling niet gelukt is (non-respons, *relapse* of *breakthrough*), dienen onder controle te blijven. Iedere patiënt met chronische HCV-infectie zonder behandeling dient minimaal eenmaal per jaar te worden gezien voor het afnemen van routinematig laboratoriumonderzoek (ALAT, ASAT, albumine, bilirubine, PTT, bloedbeeld). Echografie van de bovenbuik dient elke drie tot vijf jaar te geschieden. Patiënten met cirrose moeten tweemaal per jaar worden gecontroleerd.

Non-responders, relapsers, patiënten met breakthrough en andere moeilijk te behandelen patiënten

Ongeveer 20% (genotype 2 en 3) tot 50% (genotype 1 en 4) van de patiënten reageert niet op de huidige standaardbehandeling. Naast SVR worden drie vormen van non-SVR onderscheiden: non-respons, *breakthrough* en *relapse* (tabel 4). De belangrijkste virale factor geassocieerd met non-SVR is genotype 1 of 4. In een aantal onderzoeken was een hoge uitgangswaarde van de hoeveelheid virus in het bloed geassocieerd met een lagere kans op SVR.⁸

Het percentage SVR bij herbehandeling met standaardtherapie is meestal laag (minder dan 25%). Herbehandeling van non-SVR-patiënten dient bij voorkeur in onderzoeksverband te geschieden. Vergeleken met non-SVR op combinatietherapie met (peg)interferon en ribavirine, hebben patiënten met non-SVR op interferonmonotherapie een iets hogere kans op SVR bij herbehandeling.

Ook patiënten met uitgebreide comorbiditeit, zoals terminale nierinsufficiëntie met of zonder hemodialyse, status na transplantatie, auto-immuunziekten (SLE) worden ook als moeilijk te behandelen beschouwd. Patiënten met non-SVR en andere moeilijk te behandelen patiënten kunnen zo nodig naar een expertisecentrum voor (her)behandeling worden verwezen, al dan niet in onderzoeksverband.

Aanbevelingen

Niveau 4	Iedere patiënt met chronische HCV-infectie zonder behandeling dient minimaal eenmaal per jaar te worden gezien voor het afnemen van routinematig laboratoriumonderzoek. Patiënten met cirrose dienen tweemaal per jaar worden gecontroleerd.
----------	--

Tabel 4. Behandeluitkomsten

Uitkomst behandeling	HCV-RNA
SVR	HCV-RNA niet aantoonbaar met kwalitatieve PCR-test 24 weken na het staken van de behandeling
Non-SVR	
<i>Non-respons</i>	HCV-RNA aantoonbaar met kwalitatieve PCR-test tijdens behandeling en aan het einde van de behandeling
<i>Breakthrough</i>	HCV-RNA niet aantoonbaar met kwalitatieve PCR-test tijdens de behandeling, maar weer aantoonbaar aan het einde van de behandeling
<i>Relapse</i>	HCV-RNA niet aantoonbaar met kwalitatieve PCR-test aan het einde van de behandeling, maar aantoonbaar 24 weken na het stoppen van de behandeling

SVR = *sustained viral response*

ANTIVIRALE BEHANDELING

De huidige standaardbehandeling van chronische HCV-infectie bestaat uit peginterferon-alfa en ribavirine gedurende 24 tot 48 weken.⁵⁹⁻⁶² Peginterferon wordt eenmaal per week subcutaan gespoten en ribavirine wordt oraal genomen, waarbij de dagelijkse dosering wordt verdeeld over twee doses. Het doel van antivirale behandeling is het bereiken van SVR en daarmee het verdwijnen van de leverontsteking en het stoppen van fibrosevorming en de progressie tot cirrose en HCC.⁶³

Bij patiënten met genotype 1 resulteert behandeling met peginterferon en ribavirine in SVR bij 41-52% van de patiënten bij een behandelduur van 48 weken,^{59-61,64} bij patiënten met genotype 4 is dit circa 77%.⁶⁰ Bij patiënten met genotype 1 resulteert een kortere behandelduur van 24 weken in een lagere kans op SVR van 29-42%.^{61,64} Bij patiënten met genotype 2 of 3 resulteert behandeling gedurende 24 weken in een vergelijkbare kans op SVR (73-93%) als bij behandeling gedurende 48 weken (76-88%).^{59-61,64,65} De duur van de behandeling hangt af van het genotype en de HCV-RNA-concentratie bij aanvang van en tijdens de behandeling (na 4, 12, en 24 weken) (tabel 5).^{9,62,66} Antivirale therapie met peginterferon-alfa en ribavirine is kostbaar. Bovendien hebben de meeste patiënten last van significante bijwerkingen (tabel 6).^{8,67,68}

Er bestaan twee vormen van peginterferon, die in de klinische praktijk vergelijkbaar zijn wat betreft effectiviteit. De dosis peginterferon-alfa-2b is afhankelijk van het lichaamsgewicht: 1,5 µg/kg/week, de dosis peginterferon-alfa-2a is altijd 180 µg/week.⁶⁹ Recente studies suggereren dat een gewichtsafhankelijke dosering van ribavirine bij alle genotypes is geassocieerd met een hogere kans op SVR.^{70,71} Deze studies zijn echter retrospectief uitgevoerd en uitsluitend met peginterferon-alfa-2b.

Behandeling HCV-genotype 1

De behandeling van HCV-genotype 1 bestaat uit het toedienen van peginterferon-alfa-2b in een dosering van 1,5 µg/kg eenmaal per week of peginterferon-alfa-2a in een dosering van 180 µg eenmaal per week, in combinatie met ribavirine afhankelijk van het gewicht (tabel 7 en tabel 8). De duur van de behandeling is 48 weken. Op week 12 dient het HCV-RNA wederom te worden bepaald om de virologische respons vast te stellen. Als de HCV-RNA-concentratie na 12 weken minder dan 2 log₁₀ (99%) is gedaald ten opzichte van de uitgangswaarde bij aanvang, wordt geadviseerd de behandeling te stoppen omdat SVR dan vrijwel niet optreedt (figuur 1A). Op week 24 dient het HCV-RNA wederom te worden bepaald: als HCV-RNA aantoonbaar is op week 24 is de kans op SVR verwaarloosbaar en wordt geadviseerd de behandeling te stoppen (figuur 1A).

Kortere behandeling HCV-genotype 1

Bij patiënten met een HCV-RNA-concentratie van minder dan 600.000 IU/ml bij aanvang van de behandeling die na vier weken geen aantoonbaar HCV-RNA meer hebben met kwalitatieve PCR-test (rapid viral response, RVR), is een kortere behandeling van 24 weken even effectief als een behandeling van 48 weken (figuur 1A).^{64,72-73}

Tabel 5. Beoordeling virologische respons tijdens behandeling

Tijdstip	Respons	HCV-RNA	Klinische betekenis
Week 4	Rapid viral response (RVR)	Niet aantoonbaar met kwalitatieve PCR-test	RVR geeft een hoge kans op SVR, mogelijkheid tot korter behandelen
Week 12	Early viral response (EVR)	>2 log ₁₀ IU/ml daling t.o.v. aanvang van behandeling	Bij niet bereiken van EVR kans op SVR nihil, stop behandeling

Tabel 6. Bijwerkingen tijdens behandeling met peginterferon alfa en ribavirine^{22,67,68}

Frequentie	Peginterferon-alfa	Ribavirine
>30% (vaak)	Griepachtige klachten Hoofdpijn Moeheid Koorts Rillingen Spierpijn Trombopenie Inductie van autoantilichamen	Hemolyse Misselijkheid
1-30% (regelmatig)	Anorexie Erytheem op injectieplekken Insomnia Alopecia Gebrek aan motivatie Moeite met concentreren Irritatie, agitatie Emotionele labiliteit Depressie Diarree Auto-immuunziekten (thyreoiditis, M Sjögren) Neutropenie Smaakveranderingen	Anemie Verstopte neus Pruritus Diarree Eczeem
<1% (zeldzaam)	Polyneuropathie Paranoia of suicidale ideaties Diabetes mellitus Retinopathie Neuritis optica Afname gehoor Insulten Afname libido Cardiotoxiciteit	Jicht Interstitiële pneumonie

Behandeling HCV-genotype 2 en 3

De behandeling van HCV-genotype 2 en 3 bestaat uit het toedienen van peginterferon-alfa-2a 180 µg eenmaal per week in combinatie met ribavirine 800 mg per dag of peginterferon-alfa-2b 1,5 µg/kg eenmaal per week met een gewichtsafhankelijke dagelijkse dosering van ribavirine (800 mg bij minder dan 65 kg, 1000 mg bij 65-85 kg, 1200 mg bij 85-105 kg, 1400 mg bij meer dan 105 kg) (tabel 7 en 8). De duur van de behandeling is 24 weken.

Kortere behandeling HCV-genotype 2 en 3

In drie gerandomiseerde onderzoeken en een niet-gerandomiseerd onderzoek is aangetoond dat patiënten met genotype 2 en 3 bij wie na vier weken het HCV-RNA niet aantoonbaar is met kwalitatieve PCR (*rapid viral response*, RVR) al na 12-16 weken met de behandeling kunnen stoppen (figuur 1C).⁷⁴⁻⁸³ Van de patiënten met genotype 2 en 3 bereikt 63-78% een RVR en komt in aanmerking voor kortere behandeling van 12-16 weken, hetgeen resulteert in SVR bij 71-100%.⁷⁴⁻⁸³ In één onderzoek gaf korter behandelen een iets hogere (niet statistisch significante) kans op *relapse*.⁷⁵ Voor de meeste patiënten met RVR bleek een behandeling van 12 weken echter afdoende te zijn en negen van 10 patiënten met *relapse* bereikten alsnog SVR na een herbehandeling gedurende 24 weken.⁷⁵ De twee andere gerandomiseerde onderzoeken lieten geen verschil in de kans op *relapse* zien tussen 16 of 24 weken behandelen.^{74,76} Bij alle

Tabel 7. Door de fabrikant verstrekte aanbevelingen voor dosering en duur van behandeling bij combinatietherapie van peginterferon-alfa-2a en ribavirine^{40,41}

HCV-genotype	RVR	HCV-RNA bij aanvang	Peginterferon-alfa-2a (per week)	Gewicht (kg)	Ribavirine (per dag)	Duur behandeling (weken)
Genotype 1	Ja	≤600.000 IU/ml	180 µg	<75 ≥75	1000 mg 1200 mg	24 of 48
		>600.000 IU/ml	180 µg	<75 ≥75	1000 mg 1200 mg	48
	Nee	-	180 µg	<75 ≥75	1000 mg 1200 mg	48
Genotype 2 of 3	-	-	180 µg		800 mg*	24
Genotype 4	Ja	-	180 µg	<75 ≥75	1000 mg 1200 mg	24 of 48
	Nee	-	180 µg	<75 ≥75	1000 mg 1200 mg	48

RVR = rapid viral response (HCV-RNA onder 50 IU/ml na 4 weken)

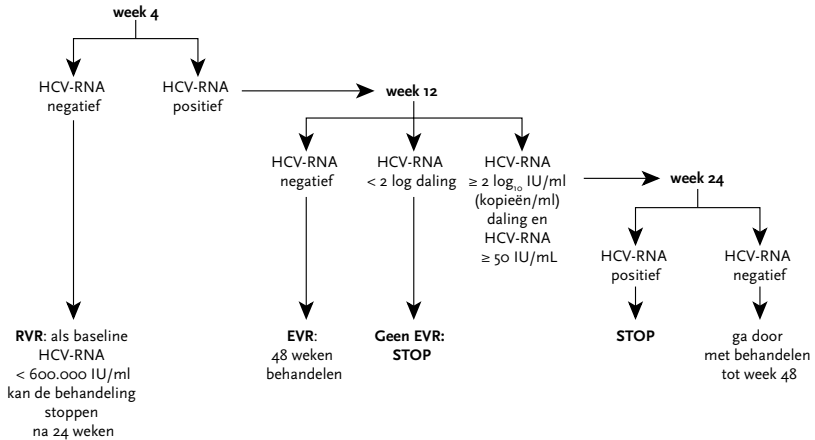
*Retrospectieve studies met peginterferon alfa-2b tonen hogere SVR kans bij gewichtsafhankelijke dosering van ribavirine bij patiënten met genotype 2 of 3^{70,71}

Tabel 8. Door de fabrikant verstrekte aanbevelingen voor dosering en duur van de behandeling bij combinatietherapie van peginterferon-alfa-2b en ribavirine^{42,43}

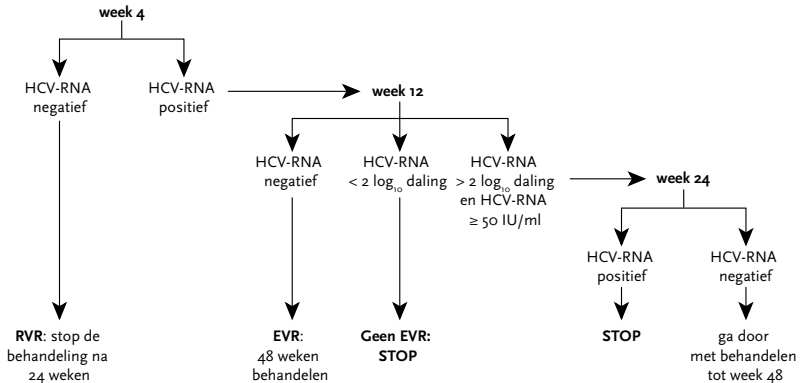
HCV-genotype	RVR	HCV-RNA bij aanvang	Peginterferon alfa-2b (per week)	Gewicht (kg)	Ribavirine (mg per dag)	Duur behandeling (weken)
Genotype 1	Ja	≤600.000 IU/ml	1,5 µg/kg	<65 65-85 >85	800 1000 1200	24 of 48
		>600.000 IU/ml	1,5 µg/kg	<65 65-85 >85	800 1000 1200	48
	Nee	-	1,5 µg/kg	<65 65-85 >85	800 1000 1200	48
Genotype 2 of 3	-	-	1,5 µg/kg	<65 65-85 >85	800 1000 1200	24
Genotype 4	Ja	-	1,5 µg/kg	<65 65-85 >85	800 1000 1200	24 of 48
	Nee	-	1,5 µg/kg	<65 65-85 >85	800 1000 1200	48

RVR = rapid viral response (HCV-RNA <50 IU/ml in week 4); EVR = early viral response (HCV-RNA ≥2 log IU/ml (kopieën/ml) [99%] gedaald na 12 weken)

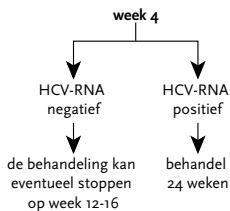
A. HCV genotype 1



B. HCV genotype 4



C. HCV genotype 2 en 3



Figuur 1. Beslisschema voor de behandeling van chronische hepatitis-C (gemodificeerd naar Manns et al²³)

gepubliceerde onderzoeken betreffende 12-16 weken behandelen was de dosering ribavirine 1000-1200 mg per dag, afhankelijk van het gewicht.⁷⁴⁻⁸³

Korter behandelen bij patiënten met genotype 2 en 3 en RVR is nog niet geregistreerd, maar wordt wel internationaal aanbevolen.^{8,22,84} Praktisch gezien betekent dit dat bij patiënten met een RVR die veel last hebben van bijwerkingen, eerder stoppen met de behandeling kan worden overwogen.

Behandeling HCV-genotype 4

De behandeling van HCV-genotype 4 bestaat uit het toedienen van peginterferon-alfa-2b eenmaal per week 1,5 µg/kg of peginterferon alfa-2a eenmaal per week 180 µg, in combinatie met ribavirine afhankelijk van het gewicht (tabel 7 en 8). De duur van de behandeling is 48 weken. Op week 12 dient het HCV-RNA te worden bepaald om de virologische respons vast te stellen. Als de HCV-RNA-concentratie op week 12 niet $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml (kopieën/ml) (99%) is gedaald ten opzichte van het gehalte bij aanvang is de kans op SVR nihil en wordt geadviseerd de behandeling te stoppen (figuur 1B). Op week 24 dient het HCV-RNA wederom te worden bepaald: ook als HCV-RNA aantoonbaar is op week 24 wordt geadviseerd de behandeling te stoppen omdat SVR vrijwel niet optreedt (figuur 1B).

Kortere behandeling HCV-genotype 4

Bij patiënten bij wie na vier weken behandeling geen HCV-RNA aantoonbaar is met kwalitatieve PCR-test (rapid viral response, RVR) is een kortere behandeling van 24 weken even effectief als een behandeling van 48 weken (figuur 1B).^{61,72}

Behandeling HCV-genotype 5 en 6

Over de optimale behandeling van HCV-genotype 5 en 6 zijn nog maar weinig gegevens bekend. Vooralnog wordt aanbevolen HCV-genotype 5 en 6 te behandelen als HCV-genotype 1 (48 weken).

Aanbevelingen

Niveau 1	De behandeling bestaat uit peginterferon-alfa en ribavirine gedurende 24 of 48 weken. Patiënten met hepatitis-C-genotype 1 of 4 worden 48 weken behandeld. Patiënten met hepatitis-C-genotype 2 of 3 worden 24 weken behandeld.
Niveau 1	Bij patiënten bij wie na vier weken behandeling geen HCV-RNA meer aantoonbaar is, is een kortere behandeling praktisch even effectief (12 tot 16 weken bij hepatitis-C-genotype 2 of 3, 24 weken bij hepatitis-C-genotype 1 of 4 met <i>baseline</i> HCV-RNA <600.000 IU/ml).

VERVOLG TIJDENS ANTIVIRALE THERAPIE

Om de virale respons te beoordelen en vanwege de bijwerkingen moeten patiënten die worden behandeld met peginterferon-alfa en ribavirine, regelmatig op de polikliniek worden gezien (bij aanvang, na 2, 4, 8 en 12 weken behandeling, en daarna iedere vier tot zes weken tot het eind van de behandeling; tabel 3). Bij ieder bezoek dient routinematig bloedonderzoek (leverenzymen, glucose en bloedbeeld) plaats te vinden. Lichamelijk onderzoek wordt verricht op indicatie, wel is het aan te bevelen om bij elke controle het gewicht te bepalen. Iedere 12 weken dient TSH te worden bepaald (tabel 3).⁸⁵ Om de behandeling zo kort mogelijk te houden dient op gezette tijden de HCV-RNA-concentratie te worden bepaald (tabel 4). De behandeling kan eerder worden gestopt bij patiënten die geen kans meer op SVR hebben,^{9,66,86} en patiënten die zo goed reageren dat kortere behandeling voldoende is (tabel 4).^{61,62,72} Het aantal weken dat het duurt voordat de patiënt HCV-RNA-negatief wordt tijdens behandeling, is de sterkste voorspeller voor succesvolle uitkomst van de behandeling, onafhankelijk van het genotype.^{61,64,72-77,86,87} De HCV-RNA-concentratie dient te worden bepaald bij aanvang en na 4, 12, 24 en 48 weken behande-

ling (indien de behandeling 48 weken duurt; tabel 3 en 4). Om een stopregel op basis van HCV-RNA-concentratie betrouwbaar te kunnen maken dient de uitgangswaarde voor HCV-RNA niet langer dan een paar weken voor aanvang (en bij voorkeur net voor de eerste injectie met peginterferon) te worden bepaald. Bij patiënten met cirrose dient ook tijdens de behandeling iedere zes maanden beeldvorming van de lever plaats te vinden.

Aanbeveling

Niveau 2	Controle is aanbevolen bij aanvang van de behandeling met peginterferon en ribavirine, na 2, 4, 8 en 12 weken behandeling, en daarna iedere vier tot zes weken tot het einde van de behandeling.
Niveau 1	HCV-RNA-bepaling is aanbevolen bij aanvang van de behandeling, na 4, 12, 24 en 48 weken behandeling, en 24 weken na het voltooiën van de behandeling. Op grond van de HCV-RNA-concentratie bij aanvang en na 4 weken (28 dagen) behandeling kan worden beoordeeld of de patiënt voor verkorte behandeling in aanmerking komt. HCV-RNA-bepaling na 12 en 24 weken dient om non-SVR te voorspellen en de behandeling om die reden vroegtijdig te stoppen.

Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen tijdens behandeling met peginterferon-alfa en ribavirine zijn griepachtige klachten, depressie, anemie en neutropenie. In het geval van ernstige anemie, trombocytopenie of neutropenie is het nodig de medicatie aan te passen (zie de paragraaf over dosisreductie en tabel 9). Een overzicht van de meest voorkomende bijwerkingen is te vinden in tabel 5. De mate van begeleiding vanuit de polikliniek draagt bij aan de therapietrouw van de patiënten en vermindert voortijdig staken

Tabel 9. Aanbevelingen voor dosisreductie tijdens de behandeling

	Peginterferon-alfa-2a/2b	Ribavirine	Overige behandelingen
Anemie			
Hb <5,0 mmol/l	-	-	Erytropoëetine
Hb <4,0 mmol/l	-	Dosis naar 800 mg/dag	Transfusie en erytropoëetine
Neutropenie			
Neutrofiële granulocyten <0,75x10 ⁹ /l	Dosis naar 75%	-	-
Neutrofiële granulocyten <0,375x10 ⁹ /l	Dosis naar 50%	-	-
Trombocytopenie			
Trombocytenaantal <50x10 ⁹ /l	Dosis naar 75%	-	-
Trombocytenaantal <25x10 ⁹ /l	Dosis naar 50%	-	-

Gemodificeerd naar Bezemer et al.⁸⁹, bewijskracht graad 4

van de behandeling. De begeleiding kan worden gegeven door de behandelend arts en/of door een gespecialiseerd verpleegkundige. Bij voorkeur dienen vaste verpleegkundigen de patiënt te begeleiden; zij dienen ook goed en laagdrempelig bereikbaar te zijn. Het is vaak zinvol een patiënt met veel klachten met kortere tussenpozen op de polikliniek te zien. Bij bijwerkingen is het ook belangrijk laagdrempelig en snel andere specialisten in consult te vragen (psychiater, dermatoloog, oogarts, diëtiste, maatschappelijk werk, enzovoort).

Dosisreductie van peginterferon en/of ribavirine

Leukopenie, anemie en trombopenie zijn frequente bijwerkingen van combinatietherapie met peginterferon en ribavirine. Onderdosering van peginterferon en ribavirine vermindert de kans op SVR; patiënten die gedurende de hele behandeling meer dan 80% van de dosering peginterferon en ribavirine ontvangen, hebben een grotere kans op SVR.⁸⁸ Pas daarom alleen gericht en op indicatie dosisreductie toe (tabel 9),⁸⁹ en geef bij anemie eerst erytropoëtiene en/of bloedtransfusie. Hoewel de risico's van trombopenie (bloedingen) en neutropenie (infecties) gedurende behandeling met peginterferon-alfa en ribavirine niet zijn aangetoond,⁹⁰⁻⁹² wordt aanbevolen de dosering te reduceren, de patiënt frequenter te controleren en de dosis weer te verhogen als het bloedbeeld zich herstelt.

VERVOLG NA BEHANDELING

Vierentwintig weken na het staken van de behandeling dient HCV-RNA te worden bepaald met een kwalitatieve PCR-test (gevoeligheid 50 IU/ml of lager); een negatieve uitslag wijst op een SVR. Ook dient een routinematig bloedonderzoek (leverenzymen, bloedbeeld, TSH) plaats te vinden. Lichamelijk onderzoek wordt op indicatie verricht. Patiënten met SVR en cirrose blijven onder controle vanwege het (verminderd maar nog steeds aanwezig) risico op HCC en gedecompenseerde cirrose. Patiënten zonder cirrose kunnen uit controle worden ontslagen. Een HCV-RNA-test kan worden overwogen na één tot twee jaar, de kans op late *relapse* is ongeveer 1-5%.⁶⁵ Patiënten met non-respons, *breakthrough*, of *relapse* blijven onder controle.

Hypothyreoïdie kan ook na het staken van de behandeling met peginterferon-alfa en ribavirine optreden, daarom moet bij alle patiënten één en twee jaar na de behandeling de TSH-spiegel worden bepaald.⁹³ Hypothyreoïdie bij behandeling met peginterferon en ribavirine is vaak omkeerbaar. Bij patiënten die een hypothyreoïdie hebben ontwikkeld en daarvoor worden behandeld, kan één tot twee jaar na het staken van de antivirale therapie op proef worden gestopt met suppletie van schildklierhormoon.⁹⁴⁻⁹⁷

DE TOEKOMST

Op dit moment worden verscheidene specifieke remmers van virale enzymen (het NS3-serineprotease, NS3-helicase, NS5B-RNA-polymerase), therapeutische vaccinatie, *Toll-Like*-receptoragonisten en andere immunomodulatoire middelen, monoklonale en polyklonale antilichamen, *antisense*-RNA, gemodificeerde vormen van interferon en ribavirine, en andere moleculen getest in klinische fase-I-, -II-, -III- en -IV-onderzoeken.⁹⁸⁻¹⁰³

Enkele van deze middelen zijn veelbelovend. De verzamelnaam voor de nieuwe specifieke anti-HCV-middelen is STAT-C (*Specifically Targeted Antiviral Therapy for HCV*). Naar verwachting zullen de eerste nieuwegeneratie-anti-HCV-middelen in de komende drie jaar worden geregistreerd. De behandeling van chronische HCV-infectie zal waarschijnlijk effectiever en korter worden. De nieuwe behandelregimes zullen waarschijnlijk bestaan uit een combinatie van peginterferon-alfa en ribavirine met een of meer nieuwe middelen.

Hepatitis-C-genotype 1 is het moeilijkst te behandelen en is het meest voorkomende genotype in Europa, Noord-Amerika en Japan. Een aantal van de nieuwe middelen wordt dan ook specifiek voor HCV-genotype 1 ontwikkeld. Praktisch gezien betekent dit dat bij patiënten met HCV-genotype 1 die

geen strikte (acute) behandelindicatie hebben, kan worden overwogen de behandeling tot nader order uit te stellen en/of deze patiënten aan te melden voor een klinisch onderzoek met een nieuw middel.

REFERENTIES

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
2. Poynard T, Yuen MF, Ratzliff V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-2100.
3. Anonymous. Hepatitis C – global prevalence (update). *Weekly Epidemiological Record* 1999;74:425-7.
4. Hattum J van. Health strategy on HCV in The Netherlands. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:115-7.
5. Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1192-1204.
6. Brown RS. Hepatitis C and liver transplantation. *Nature* 2005;436:973-8.
7. Yilmaz N, Shiffman ML, Stravitz RT, Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ, et al. A prospective evaluation of fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C virus following liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13(7):975-83.
8. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:231-64.
9. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-20.
10. Wawrzynowicz-Szczewska M, Kubicka J, Lewandowski Z, Boron-Kaczmarek A, Radkowski M. Natural history of acute symptomatic hepatitis type C. *Infection* 2004;32:138-143.
11. Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004;39:1213-9.
12. 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;125:80-8.
13. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1996;335:631-4.
14. Kolk DP, Dockter J, Linnen J, Ho-Sing-Loy M, Gillotte-Taylor K, McDonough SH, et al. Significant closure of the human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus seroconversion detection windows with a transcription-mediated-amplification-driven assay. *J Clin Microbiol* 2002;40:1761-6.
15. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBuchon JP. The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion* 2003;43:721-9.
16. Dodd RY, Notari EPT, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002;42:975-9.
17. Busch MP, Rawal BD, Feibig EW, Operskalski EA, Mosley JW. Dynamics of HCV viremia and seroconversion in transfusion-acquired HCV infections. *Transfusion* 1998;38(Suppl):265.
18. Conry-Cantilena C, Raden M van, Gible J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-6.
19. Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Courouce AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002;42:980-8.
20. Soldan K, Barbara JA, Ramsay ME, Hall AJ. Estimation of the risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infectious donations entering the blood supply in England, 1993-2001. *Vox Sang* 2003;84:274-86.
21. Harris HE, Ramsay ME, Andrews N, Eldridge KP. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study. *BMJ* 2002;324:450-3.
22. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350-9.
23. Minola E, Prati D, Suter F, Maggiolo F, Caprioli F, Sonzogni A, et al. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood* 2002;99:4588-91.
24. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):9-16.

25. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:535-46.
26. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-10.
27. Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M, Yeo AE, Shih JW, Gojobori T, et al. Inaugural Article: A comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15584-9.
28. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144:705-14.
29. Posthouwer D, Makris M, Yee TT, Fischer K, Veen JJ van, Griffioen A, et al. Progression to end-stage liver disease in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C: an international, multicenter cohort study. *Blood* 2007;109:3667-71.
30. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *New England Journal of Medicine* 1999;340:1228-33.
31. Wiese M, Grungreiff K, Guthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany - a 25-year multicenter study. *J Hepatol* 2005;43:590-8.
32. Koretz RL, Stone O, Mousa M, Gitnick GL. Non-A, non-B posttransfusion hepatitis - a decade later. *Gastroenterology* 1985;88:1251-4.
33. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol* 2004;40:341-52.
34. Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:447-55.
35. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006;368:938-45.
36. Alter HJ. HCV natural history: The retrospective and prospective in perspective. *J Hepatol* 2005;43:550-2.
37. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-38.
38. Pegasys (peginterferon-alfa-2a) samenvatting van de productkenmerken. www.roche.nl/producten/spc/peg180s.pdf.
39. Copegus (ribavirine) samenvatting van de productkenmerken. www.roche.nl/producten/spc/cop200tab.pdf.
40. PegIntron (peginterferon-alfa-2b) samenvatting van de productkenmerken. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/PegIntron/H-280-PI-nl.pdf.
41. Rebetol (ribavirine) samenvatting van de productkenmerken. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Rebetol/H-246-PI-nl.pdf>.
42. FDA Pregnancy Category X. http://a257.g.akamaitech.net/7/257/2422/14mar20010800/edocket.access.gpo.gov/cfr_2003/aprqr/pdf/21cfr201.57.pdf.
43. Rezvani M, Koren G. Pregnancy outcome after exposure to injectable ribavirin during embryogenesis. *Reprod Toxicol* 2006;21:113-5.
44. Johnson EM. Developmental toxicity and safety evaluations of ribavirin. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:585-87.
45. Hillyard IW. The preclinical toxicology and safety of ribavirin. In: Smith RA, Kirkpatrick W (Eds). *Ribavirin: a broad spectrum antiviral agent*. New York: Academic Press 1980, p. 59-72.
46. Bianca S, Ettore G. Male periconceptual ribavirin-interferon alpha-2b exposure with no adverse fetal effects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:77-8.
47. Polifka JE, Friedman JM. Developmental toxicity of ribavirin/IFalpha combination therapy: is the label more dangerous than the drugs? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:8-12.
48. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208-36.
49. Trevisani F, De NS, Rapaccini G, Farinati F, Benvegno L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):734-44.
50. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(7):417-22.

51. Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:715-27.
52. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33.
53. Kraus MR, Schäfer A, Al-Taie O, Scheurlen M. Prophylactic SSRI during interferon alpha re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *J Viral Hepat* 2005;12(1):96-100.
54. Layden-Almer JE, Ribeiro RM, Wiley T, Perelson AS, Layden TJ. Viral dynamics and response differences in HCV-infected African American and white patients treated with IFN and ribavirin. *Hepatology* 2003;37:1343-50.
55. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med* 2004;350:2265-71.
56. Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:1177-86.
57. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600-9.
58. Weegink CJ, Sentjens RE, Beld MG, Dijkgraaf MG, Reesink HW. Chronic hepatitis C patients with a post-treatment virological relapse re-treated with an induction dose of 18 MU interferon-alpha in combination with ribavirin and amantadine: a two-arm randomized pilot study. *J Viral Hepat* 2003;10:174-82.
59. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, 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;358:958-65.
60. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
61. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
62. 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;44:97-103.
63. Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Cammà C, Bellobuono A, Hopf U, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut* 2004;53(10):1504-8.
64. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-60.
65. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-9.
66. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52.
67. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
68. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-44.
69. Jansen PL, Reesink HW. Antiviral effect of peginterferon alfa-2b and alfa-2a compared. *J Hepatol* 2006;45:172-3.
70. Jacobson IM, Brown RS, Jr., Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46(4):971-81.
71. Jacobson IM, Brown RS, Jr., McCone J, Black M, Albert C, Dragutsky MS, et al. Impact of weight-based ribavirin with peginterferon alfa-2b in African Americans with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology* 2007;46(4):982-90.
72. Ferenci P, Scherzer T, Laferl H, Staufer K, Maieron A, Gschwantler M, et al. High SVR rate, with 24 weeks of peginterferon alpha-2a (40KD) (PEGASYS (R)) plus ribavirin (COPEGUS (R)) in HCV genotype 1 or 4 patients with a week-4 virological response. *J Clin Virol* 2006;36:S50.

73. Ferenci P, Bergholz U, Laferl H, Gurguta C, Maieron A, Gschwantler M, et al. Is shorter treatment with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS (R)) plus ribavirin (COPEGUS (R)) possible in HCV genotype 1 'super-responders'? preliminary results of a prospective randomized clinical trial. *Hepatology* 2005;42:218A.
74. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004;40:1260-5.
75. 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;352:2609-17.
76. Wagner M von, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40kD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522-7.
77. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 vs 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:553-9.
78. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Verbaan H. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 14 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3 and rapid virological response. The North-C Trial. *J Hepatol* 2007;46 (Suppl. 1):S57.
79. Shiffman M, Pappas S, Bacon B, Godofsky E, Nelson D, Harley H, et al. Utility of virological response at weeks 4 and 12 in the prediction of SVR rates in genotype 2/3 patients treated with Peginterferon alfa-2a (40kd) plus ribavirin: Findings from accelerate. *Hepatology* 2006;44:316A-317A.
80. Shiffman M, Pappas S, Greenbloom S, Sola R, Nyberg L, Bronowicki JP, et al. Effect of drug exposure on sustained virological response (SVR) in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 treated with Peginterferon alfa-2a (40kd) (PEGASYS (R)) plus ribavirin (COPEGUS (R)) for 16 or 24 weeks. *Hepatology* 2006;44:317A-318A.
81. Shiffman ML, Pappas S, Nyberg L, Greenbloom S, Gibas A, Bacon B, et al. Peginterferon alpha-2a (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3. Final results of the accelerate trial. *J Hepatol* 2006;44:S271.
82. Shiffman M, Minola E, Barange K, Shafran SD, Bacon BR, Sola R, et al. Characterisation of hepatitis C virus genotype 2/3 patients without a rapid virological response (RVR): optimising treatment by predicting slower responders to peginterferon alfa-2a (40 KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (COPEGUS®) *J Hepatol* 2007;46 (Suppl. 1):S245.
83. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Rauning Buhl M, Mørch K, et al. Comparison of Peginterferon alfa-2a and Ribavirin for 12 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2/3:the NORDynamIC trial. *J Hepatol* 2007;46 (Suppl. 1):S229.
84. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006;355:2444-51.
85. Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:547-51.
86. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FL, Jr., et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005;43:425-33.
87. Lukasiewicz E, Hellstrand K, Westin J, Ferrari C, Neumann AU, Pawlotsky JM, et al. Predicting treatment outcome following 24 weeks peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in patients infected with HCV genotype 1: Utility of HCV-RNA at day 0, day 22, day 29, and week 6. *Hepatology* 2006;45:258-9.
88. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
89. Bezemer G, Schalm SW, Gool AR van, Knegt R] de. [Changes in the management of patients with side effects from the treatment of hepatitis] C. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:525-30.
90. 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;36:1273-9.
91. Renou C, Harafa A, Cummins C, Muller P, Demattei C, Jouve E, et al. Threshold for neutropenia in the adjustment of interferon treatment in HCV infection. *Hepatology* 2003;37:949-50.
92. Cooper CL, Al-Bedwawi S, Lee C, Garber G. Rate of infectious complications during interferon-based therapy for hepatitis C is not related to neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006;42:1674-8.
93. Carella C, Mazzioti G, Morisco F, Manganello G, Rotondi M, Tuccillo C, et al. Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1925-9.

94. Bini EJ, Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:2371-6.
95. Doi F, Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, Sohara N, Otsuka T, et al. Long-term outcome of interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2005;25:242-6.
96. Kee KM, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Changchien CS, Lu SN, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:319-26.
97. Moncoucy X, Leymarie F, Delemer B, Levy S, Bernard-Chabert B, Bouche O, et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:339-45.
98. Hepatitis C New Drug Pipeline. www.hcvdrugs.com.
99. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006;43:S207-20.
100. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, Vliet A van, Wetering de Rooij J van de, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006;131:997-1002.
101. McHutchison JG, Bartenschlager R, Patel K, Pawlotsky JM. The face of future hepatitis C antiviral drug development: recent biological and virologic advances and their translation to drug development and clinical practice. *J Hepatol* 2006;44:411-21.
102. HCV Advocate. www.hcvadvocate.org/hepatitis/hepC/HCVDrugs.html.
103. HIV and Hepatitis.com. www.hivandhepatitis.com/hep_c.html.



SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP CHRONISCHE HEPATITIS-C-VIRUSINFECTIE

Voorzitter:	Prof. dr. Harry L.A. Janssen ¹
Secretaris:	Dr. Huub C. Gelderblom ^{2,3}
Overige leden:	Dr. C. Minke Bakker ⁴
	Dr. Johannes T. Brouwer ⁵
	Drs. Erik H.C.J. Buster ¹
	Dr. Karel J. van Erpecum ⁶
	Dr. Robert J. de Knegt ¹
	Dr. Henk W. Reesink ²
	Prof. dr Solko W. Schalm ¹
	Dr. Hans L. Zaaijer ³

¹Afdeling Maag-, darm- en leverziekten, Erasmus MC, Rotterdam, ²Afdeling Maag-, darm- en leverziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ³Afdeling Klinische Virologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ⁴Afdeling Maag-, darm- en leverziekten, Atrium Medisch Centrum, Heerlen, ⁵Afdeling Interne geneeskunde en Maag-, darm- en leverziekten, Reinier de Graaf Groep, Delft, ⁶Afdeling Maag-, darm- en leverziekten, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

Productie



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122

2400 CC Alphen aan den Rijn