

## I.3 Therapie

### RAHMENBEDINGUNGEN FÜR EINE ERFOLGREICHE THERAPIE

Für eine erfolgreiche Behandlung von Drogenkonsument\_innen und Opioidabhängigen, die an einer Infektionskrankheit leiden, spielt eine spezielle Behandlungssituation eine wichtige Rolle:

Das Praxisteam muss erfahren sein und Kenntnisse haben nicht nur im Bereich der Suchtmedizin, sondern auch in der somatischen Medizin, insbesondere der Infektiologie und auch in der Psychiatrie. Idealerweise kann vor Ort zusätzlich eine psychosoziale Begleitung angeboten werden. Sehr stabile Patienten sind zwar in der Lage, die suchtmmedizinische Behandlung an einem Ort und die Behandlung der Infektionskrankheit an einem anderen Ort erfolgreich zu absolvieren, schwerkranke Menschen können jedoch viel erfolgreicher behandelt werden, wenn alles Wissen und alle Kenntnisse an einem Ort angeboten werden können und die Behandlung der Infektionskrankheit an die Substitutionsbehandlung geknüpft werden kann. Wenn die Behandlung der Infektionskrankheiten oder auch der psychiatrischen Krankheiten nicht von Suchtmedizinern angeboten werden, so ist es wichtig, dass der Suchtmediziner als Hausarzt alle Informationen von den zusätzlich benötigten Fachärzten erhält.

Bevor mit einer Behandlung, wie es zum Beispiel die Behandlung einer chronischen Hepatitis C, begonnen wird, muss geklärt werden, ob die Wohnverhältnisse geeignet sind, eine finanzielle Basisversorgung ausreichend vorhanden ist und kein Haftantritt droht.

Ist eine abstinenzorientierte Behandlung über eine qualifizierte Entzugsbehandlung mit anschließender Entwöhnungsbehandlung geplant, so muss vorab geklärt werden, ob die Behandlung der Infektionskrankheiten lückenlos in den jeweiligen Einrichtungen fortgeführt werden kann. Mehrere Studien haben deutlich gezeigt, dass die beste Zeit des Beginns einer Hepatitis C Behandlung eine stabile Substitutionsbehandlung darstellt, dies erscheint unter den neuen, kürzeren Behandlungsmöglichkeiten weiterhin gegeben.

Eine Hepatitis-B-Behandlung und eine HIV Behandlung wird auch sinnvollerweise während der Substitutionsbehandlung begonnen. Da die Behandlung der Hepatitis B und einer HIV-Infektion jahrelang, bzw. lebenslang notwendig ist, ist jeweils bei einem Wechsel in ein anderes stationäres Setting die Fortführung der Therapie abzuklären und zu gewährleisten.

Das wichtigste Fundament einer erfolgreichen Behandlung stellt die Vertrauensbasis zwischen Patienten und Praxisteam dar.

### THERAPIE DER HEPATITIS B UND HEPATITIS D

Das Hepatitis-B-Virus wird über Geschlechtsverkehr und unsauberes Equipment, unsterile Spritzen, Kanülen, aber auch durch das Spülwasser oder die Filter übertragen. Alle Patientinnen und Patienten, die keinen Immunschutz gegenüber Hepatitis B haben, müssen geimpft werden. Die Impfung wird gut vertragen. Es wird an drei Terminen der Impfstoff intramuskulär in den Oberarmmuskel injiziert. Die Impfung wird von der Krankenkasse bezahlt. Auch gegenüber der Hepatitis A besteht die Möglichkeit der Impfung. Bei vorliegender Hepatitis B oder Hepatitis C sollte diese Impfung auch unbedingt angeboten werden.

Die Hepatitis B heilt bei Erwachsenen in über 90% der Fälle aus. Hingegen verläuft die Infektion im Kindesalter in ca. 90% und bei immungeschwächten Personen in 30 - 90% chronisch.

Patientinnen und Patienten, die an einer Hepatitis B leiden, können sich zusätzlich auch mit einem Hepatitis-D-Virus (HDV) infizieren. Daher muss bei diagnostizierter Hepatitis B immer auch nach einer Hepatitis D gesucht werden.

Die Indikation zur Therapie basiert hauptsächlich auf der Kombination von drei Parametern:

- ▶ der Viruslast, also der Höhe der HBV-DNA (IU/ml)
- ▶ erhöhte Leberwerte (GPT)
- ▶ Histologie: Fibrose (Umbauvorgänge in der Leber, bei der zunehmend Lebergewebe durch Bindegewebe ersetzt wird) oder Zirrhosezeichen

Eine Hepatitis-B-Therapie sollte bei einer Viruslast > 2000 IU/ml **und** wiederholt erhöhten Leberwerten therapiert werden, auch ohne Vorliegen einer Leberbiopsie (Gewebeentnahme). Wenn eine moderate oder schwere Entzündung oder Fibrose vorliegt, sollte eine Behandlung ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Besonders behandlungsbedürftig sind HBV-DNA positive Patienten mit deutlicher und fortgeschrittener Fibrose und Patienten mit Leberzirrhose.

In Einzelfällen können berufliche und soziale Aspekte (Berufsverbot bei HBV-Replikation, Prävention bei häufig wechselnden sexuellen Partnern, intravenöser Drogengebrauch), sowie Komplikationen und Beschwerden, die nicht primär die Leber betreffen, eine antivirale Therapie begründen.

Ist die Indikation zur Therapie gestellt, muss zwischen einer Therapie mit Interferon und einer Behandlung mit Nukleosid- / Nukleotidanaloga (NUC) gewählt werden. Aufgrund der guten Verträglichkeit der oralen antiviralen Therapie, stellt Alkohol- oder Drogenkonsum keine Kontraindikation gegen eine Therapie mit NUC dar. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils einer Therapie mit (PEG)-Interferon alpha wird als Primärtherapie bei Menschen mit einer Suchterkrankung eine orale antivirale Therapie empfohlen. Niedrige Viruslast, hohe Aktivitätsparameter in der Leberbiopsie und hohe Leberwerte insbesondere GPT sind günstige Voraussetzungen für ein Ansprechen der Interferontherapie. Eine funktionelle Heilung, mit Verlust des HBsAG, ist nicht häufig unter dieser 48 Wochen dauernden Behandlung zu beobachten. Das Ziel ist vielmehr eine immunologische Kontrolle so dass anschließend keine antivirale Therapie mehr vonnöten ist.

Bei der Auswahl von NUC sollte man das Stadium der Lebererkrankung, Begleiterkrankungen, die Höhe der HBV-Virämie und ggf. Vortherapien berücksichtigen.

Generell empfiehlt es sich nur Nukleos(t)id-Analoga mit hoher genetischer Resistenzbarriere (Entecavir, Tenofovir oder Tenofoviralfenamid) zu verwenden. Meistens müssen diese Medikamente dauerhaft gegeben werden, da bei Absetzen die Virusvermehrung im Blut und die Leberwerte wieder ansteigen. Wichtig ist die regelmäßige Kontrolle der HBV-DNA alle 3 Monate bzw. bei stabilem Verlauf alle 6 Monate, um die Therapieadhärenz (Therapietreue) zu überprüfen und Resistenzen rechtzeitig zu erkennen.

Bislang galt die aufgenommene Therapie mit einem NUC als dauerhafte Behandlung. Entsprechend der aktuellen Empfehlung der EASL kann ein Therapiestopp nun auch bei ausgesuchten nicht zirrhotischen HBeAg-negativen Patienten erwogen werden, wenn die HBV-DNA mindestens 3 Jahre lang unter einem Nukleos(t)idanalogen nicht nachweisbar war und wenn ein enges Monitoring danach sichergestellt ist. Eine virologische Remission und damit eine fehlende Notwendigkeit zur neuerlichen Therapie

besteht bei rund der Hälfte dieser Patienten auch 3 Jahre nach dem Stopp. Dies sollte aber unbedingt mit dem behandelnden Arzt abgesprochen sein und von diesem auch engmaschig begleitet werden.

Bei einer HIV-Koinfektion ist die HIV-Therapie so zu wählen, dass sie auch gegen HBV wirksam ist. Tenofovir bzw. dessen Weiterentwicklung Tenofoviralfenamid sind hier das Mittel der Wahl.

Bei Schwangeren sollte gemäß Leitlinienempfehlungen aufgrund des Wirk- und Sicherheitsprofils insbesondere Tenofovir in Betracht gezogen werden.

Die Interferontherapie stellt derzeit die einzige Option bei einer Hepatitis-D-Virus-Infektion dar. Pegyliertes Interferon  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g subcutan 1x/Woche wird über ein Jahr appliziert.

Medikament	Applikation	Therapiedauer
Peg. Interferon $\alpha$ -2a (Pegasys®)	180 $\mu$ g subcutan 1 x /Woche	48 Wochen
Tenofovir dipivoxil (Viread®)	245 mg /Tag	Langfristig oder Serokonversion
Entecavir (Baraclude®)	0,5 mg /Tag	Langfristig oder Serokonversion
<b>Tenofoviralfenamid (Vemlidy®)</b>	<b>25 mg / Tag</b>	Langfristig oder Serokonversion
Lamivudin (Zeffix®)	100 mg /Tag	Nicht mehr empfohlen
Adefovir dipivoxil (Hepsera®)	10 mg /Tag	Nicht mehr empfohlen
Telbivudin (Sebivo®)	600 mg /Tag	Nicht mehr empfohlen

Medikamente zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion

## THERAPIE DER HEPATITIS-C-VIRUS(HCV)-INFEKTION

Eine akute HCV-Infektion kann symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen. Unbehandelt geht eine akute Hepatitis C häufig in eine chronische Hepatitis C über (50-85%). Eine akute Hepatitis C liegt vor, wenn HCV-RNA positiv getestet wird und der Infektionszeitpunkt weniger als 6 Monate zurück liegt. HCV-Antikörper können in dieser Zeit noch negativ sein, sind meist aber nach 6-12 Wochen nachweisbar.

Ist der Infektionszeitpunkt nicht klar zu benennen, gilt die Hepatitis C sechs Monate nach Erstdiagnose als chronisch. Da zum jetzigen Zeitpunkt (Stand 12/18) die verfügbaren Medikamente ausschließlich zur Behandlung der chronischen Hepatitis C zugelassen sind, ist es wichtig diese Frist vor Therapiebeginn zu berücksichtigen.

Eine chronische HCV-Infektion kann zu Leberzirrhose, Leberversagen und Leberkrebs führen. Eine Impfung ist bis heute nicht möglich. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Erkrankungen und gesundheitliche Einschränkungen, die durch eine chronische Hepatitis C verursacht werden können. Diese werden als extrahepatische Manifestationen beschrieben.

Neben rheumatologischen Beschwerden, Hauterkrankungen und Blutbildveränderungen beobachtet man bei Betroffenen vermehrt auch Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus. Für Menschen mit einer HCV-Infektion meist am beeinträchtigendsten sind psychische Veränderungen wie Depressionen oder chronische Müdigkeit (Fatigue). Darüber hinaus gibt es noch eine Reihe anderer Erkrankungen die als Folge der HCV-Infektion auftreten können.

Die Zulassung hocheffektiver direkt antiviral wirksamer Substanzen (DAAs) seit Januar 2014, mit unterschiedlichen Angriffspunkten der Virusvermehrung in den Leberzellen, hat dazu geführt, dass heute fast alle Patienten mit chronischer Hepatitis C geheilt werden können.

Verglichen mit dem vorangegangenen Therapiestandard, bestehend aus pegyliertem Interferon und Ribavirin, konnten wesentliche Verbesserungen erzielt werden:

- ▶ die Heilung wird mit einer Zuverlässigkeit von über 95 % schon mit der ersten Behandlung erreicht
- ▶ die Therapie dauert in vielen Fällen nur noch zwei bzw. drei Monate statt sechs oder mehr
- ▶ die Therapie besteht nur noch aus Tabletten, eine subcutane Injektion entfällt
- ▶ die Medikamente müssen nur einmal täglich eingenommen werden (eine oder drei Tabletten). Somit kann bei Patienten in Substitutionsbehandlung bei täglicher Vergabe die Einnahme zusammen mit dem Substitut erfolgen.
- ▶ die Therapie ist nebenwirkungsarm

**Die nebenwirkungsreiche Therapie mit pegyliertem Interferon kombiniert mit Ribavirin gilt heutzutage als obsolet und wird generell nicht mehr empfohlen.**

Die chronische Hepatitis C ist eine der häufigsten Erkrankung unter intravenösen Drogengebraucher\_innen (IDU). Je nach Region sind ca. 42-75 % (Robert Koch-Institut (RKI) 2016) dieser Patientengruppe mit einer chronischen Hepatitis C infiziert.

Die Ausheilung Ihrer HCV-Infektion ist für Betroffene sehr bedeutungsvoll. Sie nimmt ihnen die Sorge, dass die Infektion zu einer Leberschwäche, einer Leberzirrhose oder einem Leberkrebs führen könnte, auch müssen Sie nicht mehr fürchten, andere Menschen anzustecken. Die Stigmatisierung, der sich Drogengebraucher\_innen häufig konfrontiert sehen, kann reduziert werden.

Der Rückgang der Lebererkrankung und der extrahepatischen Manifestationen führt meist zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. In zahlreichen Erhebungen konnte gezeigt werden, dass insbesondere Menschen mit Gebrauch legaler oder illegaler Substanzen hiervon profitieren. Darüber hinaus zeigen sich bei Drogengebraucher\_innen im Falle einer erfolgreichen Behandlung größtenteils auch Verbesserungen in Hinblick auf den Umgang mit Ihrer Suchterkrankung. Hier sei vor allem der Alkoholkonsum erwähnt, der gemeinsam mit einer chronischen HCV-Infektion in der Regel zu einem rascheren Voranschreiten der Lebererkrankung führt. (R.Truchi et al. EASL International liver Congress 2016)

Die Einführung der pangenotypischen Regime (wirksam für alle Genotypen), hat die Behandlung der chronischen Hepatitis C grundlegend verändert und vereinfacht. Der HCV Genotyp wird dadurch weniger wichtig und in den Vordergrund tritt verstärkt das Ausmaß der Leberveränderung. Zu klären bleibt vor der Behandlung, liegt eine Leberzirrhose vor oder nicht?

Die Standardtherapie des nicht zirrhotischen Hepatitis C Patienten besteht aus entweder Glecaprevir/Pibrentasvir über 8 Wochen oder Sofosbuvir/Velpatasvir über 12 Wochen. Auf Grund von ökonomischen Erwägungen kann bei gleicher Wirksamkeit bei Patienten mit dem HCV-Genotyp 1b(1a) auch der Einsatz von Elbasvir/Grazoprevir mit einer Therapiedauer von 12 Wochen gewählt werden.

Eine erfolglose Vortherapie mit Interferon +/- Ribavirin ändert dieses Vorgehen mit Ausnahme des Genotyp 3 nicht. Für den mit Interferon vorbehandelten Patienten mit Genotyp 3 ist für Glecaprevir/Pibrentasvir eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen zu empfehlen. Für Sofosbuvir/Velpatasvir sollte der zusätzliche Einsatz von Ribavirin erwogen werden.

Weitere Zulassungen neuer Substanzkombinationen sind in den nächsten Jahren nicht mehr zu erwarten.

Bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Patienten mit einer Leberzirrhose muss unterschieden werden, ob eine kompensierte oder eine dekompensierte Leberzirrhose vorliegt. Während die Unterscheidung zwischen nicht zirrhotischer Leber und einer kompensierten Zirrhose nicht immer einfach ist, ist die Dekompensation der Leber klinisch, sonographisch und laborchemisch eindeutig zu erfassen (Child-Pugh B+C).

Zur Therapie der chronischen Hepatitis C werden überwiegend folgende zugelassene Kombinationstherapien, in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C (Update September 2018) eingesetzt (Stand: 12/2018):

Handelsname	Substanzen	Zulassungszeitpunkt	Zugelassen für Genotyp	Therapiedauer
<b>Harvoni</b> <sup>3</sup>	Ledispavir/Sofosbuvir	11.2014	GT1, GT3, GT4, GT5, GT6	8–12 Wochen
<b>Zepatier</b> <sup>2</sup>	Elbasvir/Grazoprevir	07.2016	GT1, GT4	12-16 Wochen
<b>Epclusa</b> <sup>4</sup>	Sofosbuvir/Velpatasvir	07.2016	GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6	12 Wochen
<b>Maviret</b> <sup>1</sup>	Glecaprevir/Pibrentasvir	07.2017	GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6	8 Wochen
<b>Vosevi</b> <sup>5</sup>	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	07.2017	GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6	8–12 Wochen

1) Fachinformation MAVIRET®, Stand Februar 2018; 2) Fachinformation Zepatier®, Stand Juli 2017; 3) Fachinformation Harvoni®, Stand Juli 2017; 4) Fachinformation Epclusa®, Stand September 2017; 5) Fachinformation Vosevi®, Stand Juli 2017

Übersicht der Therapieempfehlungen unter Berücksichtigung des Genotyps:

Genotyp	Medikamente
<b>1a/b</b>	Sofosbuvir 400mg + Ledipasvir 90mg in einer Tablette (HARVONI®) 1x tgl. Elbasvir 50mg + Grazoprevir 100mg in einer Tablette (ZEPATIER®) 1xtgl. Sofosbuvir 400mg + Velpatasvir 100mg in einer Tablette (EPCLUSA®) 1x tgl. Glecaprevir 100mg + Pibrentasvir 40mg in einer Tablette (MAVIRET®) 3 Tbl. 1x tgl.
<b>2</b>	Sofosbuvir 400mg + Velpatasvir 100mg in einer Tablette (EPCLUSA®) 1x tgl. Glecaprevir 100mg + Pibrentasvir 40mg in einer Tablette (MAVIRET®) 3 Tbl. 1x tgl.
<b>3</b>	Sofosbuvir 400mg + Velpatasvir 100mg in einer Tablette (EPCLUSA®) 1x tgl. Glecaprevir 100mg + Pibrentasvir 40mg in einer Tablette (MAVIRET®) 3 Tbl. 1x tgl.
<b>4</b>	Elbasvir 50mg + Grazoprevir 100mg in einer Tablette (ZEPATIER®) 1xtgl. Sofosbuvir 400mg + Velpatasvir 100mg in einer Tablette (EPCLUSA®) 1x tgl. Glecaprevir 100mg + Pibrentasvir 40mg in einer Tablette (MAVIRET®) 3 Tbl. 1x tgl.
<b>5+ 6</b>	Sofosbuvir 400mg + Ledipasvir 90mg in einer Tablette (HARVONI®) 1x tgl. Sofosbuvir 400mg + Velpatasvir 100mg in einer Tablette (EPCLUSA®) 1x tgl. Glecaprevir 100mg + Pibrentasvir 40mg in einer Tablette (MAVIRET®) 3 Tbl. 1x tgl.

Bei Versagen auf eine interferonfreie Vorbehandlung mit einer DAA-Therapie steht außerdem die Kombination von Sofosbuvir 400mg/Velpatasvir 100mg/Voxilaprevir 100mg in einer Tablette (VOSEVI®) 1x tgl. für 12 Wochen zur Verfügung.

Die neuen Medikamente in der Hepatitis-C-Therapie sind meist gut verträglich mit Hauptnebenwirkungen i.S. von Kopfschmerzen, Müdigkeit, seltener Übelkeit, geringen Stimmungsschwankungen u.a..

Der nicht schützende HCV-Antikörper bleibt auch nach Ausheilung der Hepatitis C lebenslang nachweisbar, eine erneute Ansteckung ist deshalb auch nach Ausheilung der Hepatitis C bei erneutem Kontakt mit infiziertem Blut möglich.

## THERAPIE DER HEPATITIS C BEI HIV-, HBV- ODER HBV/HDV-KOINFEKTION

### HIV-Koinfektion

Das Ansprechen und die Verträglichkeit liegt im Bereich der Behandlung der HCV-Monoinfektion. Die Behandlung erfolgt deshalb in Analogie zur alleinigen HCV-Infektion. Eine Verlängerung oder Intensivierung der Therapie ist nicht erforderlich. Ein Einfluss niedrigerer CD4-Lymphozyten auf den Therapieerfolg ist nicht gesichert und stellt keine Kontraindikation für eine HCV Therapie mehr dar.

Eine zu berücksichtigende Besonderheit stellen die Wechselwirkungen der HIV und HCV Medikamente dar.

Analog zur Vorgehensweise bei Menschen mit anderen Komorbiditäten sollten Wechselwirkungen mit weiteren Begleitmedikationen im Vorfeld einer HCV Therapie generell überprüft werden.

Dabei sind Expertenfragen über Interaktions-Hotlines oder die Website der Universität Liverpool (<https://www.hep-druginteractions.org/checker>) aktuelle und fundierte Informationsquellen.

### HBV/HCV-Koinfektion

Im Falle einer gleichzeitigen Infektion mit HBV dominiert meist die HCV-Infektion, d.h. die HBV Infektion ist nur niedrig replikativ nachweisbar.

Die DAA Regime zur Behandlung der HCV Infektion haben keinen direkten Effekt auf die HBV-Vermehrung.

Die Ausheilung der chronischen HCV-Infektion kann prinzipiell die Aktivierung der HBV-Infektion nach sich ziehen. In Einzelfällen wurden deutliche entzündliche Schübe nach Elimination des Hepatitis-C-Virus beschrieben.

Aus diesem Grund wird eine engmaschige Kontrolle dieser Patienten nach Abschluss der HCV-Therapie empfohlen. Gegebenenfalls ist eine zeitgleiche Therapie mit einem gegen Hepatitis B wirksamen Medikament (s.o.) ergänzend zur HCV-Therapie sinnvoll.

### HBV/HCV/HDV-Koinfektion

Ein therapeutisch unbefriedigendes Kapitel sind die Tripelinfektionen mit HCV und HBV/HDV, die vereinzelt insbesondere bei intravenösen Drogengebraucher\_innen aus Rumänien oder dem Mittelmeerraum zu finden sind. Das HDV ist nur bedingt einer Interferon alfa Therapie zugänglich (s.o.). Der Effekt einer Eliminierung der HCV Infektion ist bei diesen Patienten bisher unklar. Ein engmaschigeres Monitoring in Analogie zur HBV-Koinfektion wird empfohlen.

## RESISTENZENTWICKLUNG

Eine Besonderheit im Vergleich zur Interferontherapie besteht bei der Behandlung mit den neuen Substanzen darin, dass sich Resistenzen und damit Unwirksamkeiten entwickeln können.

Nach Therapieversagen einer interferonfreien DAA-Kombinationstherapie sollte eine Resistenzbestimmung erfolgen. Lassen sich Resistenzveränderungen nachweisen, sollte bei Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne dekompensierte Leberzirrhose eine Re-Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir über 12 Wochen erfolgen. Dies ist die einzige für die Retherapie eines DAA-Versagens von der EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) zugelassene Kombination.

## WEITERFÜHRENDE LITERATUR

*Neue europäische Leitlinien zur Hepatitis B – erstmals auch mit Empfehlungen zum Therapiestopp - Medscape - 2. Mai 2017. The International Liver Congress (ILC) 2017*

*Lampertico P, et al: J Hepatol. (online) 17. April 2017*

*Robert Koch-Institut (RKI): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2015.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2015.pdf?blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 17. Juli 2017). Berlin, 1. März 2016.*

*European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03>.*

*Buttiet al.; Chan et al., EASL ILC 2016*

*Marcellin et al., Lancet 2013*

*Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Update September 2018*

*S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“ AWMF-Register-Nr.: 021/012.*

*Robert Koch-Institut Epidemiologisches Bulletin Nr. 29*

*Robert Koch-Institut. Ergebnisbericht der Studie zu Drogen und chronischen Infektionskrankheiten (DRUCK-Studie) in Berlin, Berlin 2015*

*Excellent Efficacy and Tolerance of Interferon Free Regimen based Sofosbuvir and their Impact in Alcohol Withdrawal in Heavy Drinkers Infected with HCV*

*R. Truchi et al: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)01590-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)01590-7)*