

Beoordelingsrapport peginterferon- α -2a (*Pegasys*[®]) en peginterferon- α -2b (*Pegintron*[®]) bij de indicatie *acute hepatitis C*

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor de geneesmiddelen peginterferon- α -2a en peginterferon- α -2b bij de indicatie acute hepatitis C. Hierbij is zij tot de volgende conclusie gekomen:

Het aantal patiënten bij wie de diagnose acute hepatitis C is gesteld bedraagt in Nederland minder dan 1:150.000 inwoners. Peginterferon- α -2b is werkzaam bij de behandeling van acute hepatitis C. Het is aannemelijk dat dit ook geldt voor peginterferon- α -2a. Het lijkt redelijk een behandeling niet eerder te beginnen dan drie maanden na de infectie (voor genotype 1 acht weken). Een behandelingsduur van 12 weken is waarschijnlijk adequaat (voor genotype 1 24 weken).

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst in het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl).

2. Vraagstelling

Een ziektekostenverzekeraar heeft een verzoek gekregen om peginterferon- α -2 te vergoeden voor de indicatie acute hepatitis C.

De betreffende ziektekostenverzekeraar heeft een vrijwillige adviesaanvraag ingediend bij het CVZ over de vergoeding van peginterferon- α -2 bij de indicatie acute hepatitis C.

3. Regelgeving

Er zijn in Nederland twee soorten peginterferon- α -2 beschikbaar, te weten peginterferon- α -2a en peginterferon- α -2b. Beide geneesmiddelen zijn niet geregistreerd voor de behandeling van *acute hepatitis C* (wel voor die van *chronische hepatitis C* in combinatie met ribavirine). Het gaat dus om een voor deze indicatie niet geregistreerd geneesmiddel. Hieromtrent is regelgeving van toepassing die is opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas (editie 2008, blz. 1179). Zie verder paragraaf 4.b.3.

4. Toelichting

4.a. Toelichting indicatie

Hepatitis C is een leverontsteking door infectie met het hepatitis C-virus (HCV). HCV is een 30-60 nm groot enkelstrengs RNA-virus in het bezit van een lipide envelop. De zes genotypen van HCV hebben hun eigen geografische verspreiding. In Noordwest-Europa komen voornamelijk de genotypen 1a en b, 2 en 3 voor. In Noord-Afrika overheerst type 4. In Japan ziet men vooral de types 1 en 2 en in China type 1 en 6. In de Verenigde Staten is de verspreiding vrijwel gelijk aan die van Noordwest-Europa.

Overdracht van HCV geschiedt voornamelijk door parenteraal contact met bloed (bijv. intraveneuze toediening van drugs met niet-steriele naalden of blootstelling aan geïnfecteerd bloed, bloedproducten of transplantaten). Bij een aanzienlijk percentage van de hepatitis C-infecties is de besmettingsbron niet bekend. De kennis over de transmissie van HCV is niet compleet. Bij sommige patiënten met 'community acquired' hepatitis C lijkt geen van de bekende risicofactoren van toepassing. De incubatietijd bedraagt meestal ongeveer twee maanden (spreiding: 2-31 weken).

Vrijwel alle mensen met een HCV-infectie hebben na verloop van tijd antistoffen tegen HCV. In het enveloppen van het HCV-genoom komt een hypervariabel gedeelte voor. Het virus vormt hierdoor voortdurend afwijkende envelop-eiwitten. Dit is een mogelijke verklaring voor het feit dat de immuunrespons tegen HCV in de meeste gevallen niet tot immuniteit leidt. Ongeveer een tot drie weken na besmetting is HCV-RNA in bloed te

vinden. De antistofontwikkeling gaat trager: slechts 70% van de patiënten ontwikkelt antistoffen tegen hepatitis C binnen zes weken na het begin van mogelijke symptomen.

Zowel de replicatie van HCV in de levercellen als de opgewekte immuunrespons veroorzaken de mogelijke beschadiging van de lever. Chronische HCV-infectie kan leiden tot chronische hepatitis, levercirrose en hepatocellulair carcinoom. Extrahepatische uitingen van een hepatitis C-infectie zijn vooral het gevolg van immunologische reacties: vasculitis, reumatische klachten, 'mixed cryoglobulinaemia' en thyreoïditis.

Infectie met HCV leidt slechts bij een kleine minderheid tot acute ziekteverschijnselen, maar kan zich uiten in algemene malaise en geelzucht. Zonder behandeling blijft 60-85% van de HCV-seropositieve mensen drager van het virus. Meestal is de acute infectie subklinisch. Uit prospectief onderzoek blijkt dat slechts 20-30% van de acuut geïnfekteerde patiënten klachten krijgt zoals verminderde eetlust, vage buikkoliken, misselijkheid en braken. Minder dan de helft daarvan krijgt ook geelzucht. Van alle mensen met een HCV infectie raakt slechts 15-40% binnen zes maanden het virus kwijt; deze eerste periode van zes maanden na besmetting wordt algemeen gezien als de 'acute infectie' (Kamal, 2008; Maheshwari et al., 2008). Alle anderen krijgen een chronische hepatitis en houden blijvend virus in het bloed. Bij velen blijft tevens een vaak wisselend verhoogde concentratie ALAT bestaan als teken van meer of minder ernstige leverontsteking. Mensen met een chronische hepatitis hebben in het algemeen geen of zeer weinig verschijnselen of klachten. Slechts bij een minderheid ontstaan niet-specifieke verschijnselen zoals moeheid of malaise.

Een aantal patiënten krijgt uiteindelijk levercirrose. De snelheid waarmee levercirrose ontstaat na een HCV-infectie wisselt sterk. Bij enkelen is er al binnen enkele jaren een cirrose, bij anderen is er gedurende vele jaren geen progressie. Na tien tot twintig jaar heeft is bij 10-20% van de geïnfekteerde mensen levercirrose ontstaan, veelal nog zonder ernstige ziekteverschijnselen. Symptomen van leverproblemen (geelzucht, ascites, gastro-intestinale bloedingen) treden vaak pas op wanneer de ziekte al in een gevorderd stadium is. De kans op levercirrose is groter:

- bij mannen;
- bij hogere leeftijd op tijdstip van infectie;
- als de HCV-drager alcohol of intraveneus drugs gebruikt;
- bij een co-infectie met hiv of hepatitis B.

Levercirrose geeft een verhoogde kans op een hepatocellulair carcinoom. Gebleken is dat de patiënten die als gevolg van hepatitis C een levercirrose hebben een kans van 1-4% per jaar lopen om leverkanker te krijgen (zie http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Hepatitis_C/index.jsp).

4.b. Toelichting peginterferon- α -2a en peginterferon- α -2b

4.b.1. Geregistreerde indicaties

Peginterferon- α -2a (Pegasys[®]) en peginterferon- α -2b (Pegintron[®]) kennen de volgende geregistreerde indicaties:

Peginterferon- α -2a (Pegasys[®])

Chronische hepatitis B:

Pegasys is geïndiceerd bij de behandeling van HBeAg-positieve of HBeAg-negatieve chronische hepatitis B bij volwassen patiënten met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, verhoogd ALT en histologisch bevestigde leverontsteking en/of fibrose.

Chronische hepatitis C:

Pegasys is geïndiceerd bij de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassen patiënten die positief zijn voor HCV-RNA in het serum, inclusief patiënten met gecompenseerde cirrose en/of een co-infectie met klinisch stabiele HIV. De optimale manier om Pegasys te gebruiken bij patiënten met chronische hepatitis C is in combinatie met ribavirine. Deze combinatie is geïndiceerd bij niet eerder behandelde

patiënten alsook bij patiënten die eerder gereageerd hebben op therapie met interferon alfa en vervolgens een terugval hadden nadat de behandeling werd gestopt. Monotherapie is voornamelijk geïndiceerd in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

Peginterferon- α -2b (*Pegintron*[®])

Pegintron is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasenconcentraties hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor serum HCV-RNA of serum anti-HCV, met inbegrip van niet eerder behandelde patiënten met een coinfectie met klinisch stabiel HIV. Voor deze indicatie wordt Pegintron het beste gebruikt in combinatie met ribavirine. Deze combinatie is geïndiceerd bij niet eerder behandelde patiënten, met inbegrip van patiënten met een co-infectie met klinisch stabiel HIV en bij patiënten die niet hebben gereageerd op eerdere behandeling met interferon-alfa (gepegyleerd of niet-gepegyleerd) en combinatietherapie met ribavirine of monotherapie met interferon-alfa. Monotherapie met interferon, inclusief Pegintron, is met name geïndiceerd in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine. Zie ook de samenvatting van de productkenmerken van ribavirine wanneer Pegintron in combinatie met ribavirine gebruikt wordt.

4.b.2. *CFH-advies*

De huidige CFH-adviezen luiden als volgt:

Peginterferon- α -2a

Bij chronische hepatitis-C bij nog niet behandelde patiënten komt de behandeling van peginterferon- α met ribavirine in aanmerking. Patiënten met genotype 1 en 4 worden gedurende 48 weken behandeld; patiënten met genotype 2 en 3 gedurende 24 weken. Bij de behandeling van genotype 2 en 3 is de meerwaarde van de combinatie met peginterferon- α ten aanzien van de combinatie van interferon- α nog niet bewezen. Indien bij patiënten met genotype 1 de virushoeveelheid na 12 weken therapie minder dan een factor 100 is gedaald ten aanzien van de uitgangswaarde, is de kans dat een duurzame virologische respons wordt behaald bij doorzetten van de therapie minimaal. Indien na 24 weken de patiënt nog steeds een actieve virale replicatie heeft, dient de behandeling te worden gestaakt.

Bij patiënten die op een eerdere therapie met interferon niet reageerden (de zgn. non-responders) is de werkzaamheid van de combinatie peginterferon en ribavirine nog niet vastgesteld. (Peg)interferon- α komt alleen in aanmerking, als monotherapie, in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

De verzekerde heeft slechts recht op interferon op voorschrift van de behandelend specialist, indien de verzekeraar hiervoor toestemming heeft verleend en indien het een verzekerde betreft met een in de Regeling zorgverzekering 2005 aangegeven indicatie. De Commissie heeft peginterferon- α -2a nog niet beoordeeld bij de indicaties chronische hepatitis-B en chronische hepatitis-C met co-infectie HIV.

Peginterferon- α -2b

De Commissie is van mening dat niet bij alle te behandelen patiënten met chronische hepatitis C combinatietherapie is aangewezen. Toevoeging van ribavirine aan interferon alfa is zinvol bij bepaalde patiënten, m.n. bij patiënten die eerder hebben gereageerd op behandeling met alleen interferon alfa en die een recidief hebben gekregen. Initiële combinatietherapie komt in aanmerking bij patiënten die een groter risico lopen van progressie van de ziekte (bv. ten minste drie van de volgende risicofactoren: hepatitis C genotype 1, hoge virale load fibrose stadium 2 of meer, leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht). De resultaten zijn, ook met combinatietherapie, matig.

Peginterferon alfa-2b komt alleen in aanmerking, als monotherapie, in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

De verzekerde heeft slechts recht op interferon op voorschrift van de behandelend specialist, indien de verzekeraar hiervoor toestemming heeft verleend en indien het een verzekerde betreft met een in de Regeling Zorgverzekering 2005 aangegeven indicatie.

4.b.3. *Nadere voorwaarden*

De nadere voorwaarden voor de toepassing van peginterferon- α -2a en peginterferon- α -2b (beide recombinant-DNA interferonen; zie blz. 1175 van het Farmacotherapeutisch Kompas 2008) luiden als volgt.

Uitsluitend voor een verzekerde die:

- voor het geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening is geregistreerd, of
- voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde medische indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150 000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

5. Uitgangspunten beoordeling

De toepassing van peginterferon- α -2a en peginterferon- α -2b bij acute hepatitis C betreft dus een niet-geregistreerde indicatie.

Er zijn daarom de volgende drie vragen aan de orde:

- Hoeveel patiënten met acute hepatitis C zijn aangewezen op behandeling met peginterferon- α -2a of peginterferon- α -2b?
- Is de werkzaamheid van peginterferon- α -2a en/of peginterferon- α -2b bij de indicatie acute hepatitis C voldoende wetenschappelijk onderbouwd?
- Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheek bereiding mogelijk?

In het onderstaande komen deze vragen achtereenvolgens aan de orde.

5.a. Hoeveel patiënten met acute hepatitis C zijn aangewezen op behandeling met peginterferon- α -2a of peginterferon- α -2b?

De meldingsplicht van hepatitis C, ingevoerd op 1 april 1999, levert sinds 2000 een constant aantal meldingen op van tussen de 600 en 700 per jaar (3,9-4,1 per 100.000 inwoners). Een zeer kleine minderheid van deze meldingen betreft *acute* hepatitis C (circa 3%; **Op de Coul et al., 2003**). Indien men de incidentie van hepatitis C stelt op 4 per 100.000 oftewel 6 per 150.000 dan is de incidentie van acute hepatitis C dus ongeveer 0,2 per 150.000. Er zijn aanwijzingen dat het aantal meldingen van acute hepatitis C stijgt (**Op de Coul en van de Laar, 2005**).

Conclusie:

Het aantal patiënten met acute hepatitis C is in Nederland minder dan 1:150.000 inwoners.

5.b. Is de werkzaamheid van peginterferon- α -2a en/of peginterferon- α -2b bij de indicatie acute hepatitis C voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 15 juli 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: '*acute hepatitis C*' en '*peginterferon- α -2a*' en '*peginterferon- α -2b*'.

Werkzaamheid

Dit literatuuronderzoek levert een groot aantal publicaties op waarvan de belangrijkste die van **Kamal (2008)** en **Maheshwari et al. (2008)** zijn. Deze auteurs geven een zeer uitgebreid overzicht van alle relevante literatuur betreffende acute hepatitis C met inbegrip van 23 publicaties betreffende de behandeling van acute hepatitis C met interferon- α , peginterferon- α -2a of peginterferon- α -2b. Twaalf van deze publicaties betreffen onderzoek bij Caucasische patiënten met of zonder symptomen en vijf betreffen onderzoek bij Caucasische patiënten die naast hepatitis C tevens een HIV-

infectie hebben en één betreft onderzoek bij acute hepatitis C bij Caucasische patiënten die chronisch hemodialyse ondergaan.

De besmettingen van de patiënten waren in de meeste gevallen ontstaan door intraveneus gebruik van drugs, 'prikaccidenten', medische handelingen of seksueel contact met hepatitis-C-positieve partners.

De meeste onderzoeken zijn verricht met peginterferon- α -2b. De 'sustained virological response' (SVR; definitie: niet aantoonbare concentraties van hepatitis C virus zes maanden na afloop van een behandeling) na behandeling gedurende 12 tot 24 weken met peginterferon- α -2b is groter bij acute hepatitis C dan bij chronische hepatitis C en ligt tussen 71% en 95%. Er zijn geen aanwijzingen dat combinatie met ribavirine tot een hoger percentage SVR leidt.

Wanneer beginnen met de behandeling?

De werkzaamheid van peginterferon- α -2a of peginterferon- α -2b bij acute hepatitis C betekent niet vanzelfsprekend dat alle patiënten met een acute hepatitis C behandeling behoeven omdat 15-40% van hen binnen zes maanden erin slaagt zonder enige vorm van behandeling de infectie te overwinnen. Dit percentage ligt hoger bij kinderen (tot 75-100%) en bij vrouwen (naar schatting 40% bij vrouwen tegen 19% bij mannen; zie **Kamal, 2008**). Er zijn echter thans geen betrouwbare parameters die kunnen voorspellen of iemand wel of niet zelf de infectie overwint. Idealiter krijgen mensen met acute hepatitis C zo lang mogelijk de kans om zelf de infectie te overwinnen zonder dat de kans op noodzaak tot (kostbare) behandeling met peginterferon- α -2a of peginterferon- α -2b en de daar mogelijk mee samenhangende bijwerkingen of zelfs chronisch hepatitis C onaanvaardbaar groot wordt.

Er lijkt zich thans een consensus af te tekenen dat een uitstel van de behandeling gedurende drie tot vier maanden na het begin van de infectie een redelijke gedragslijn is om de patiënt te kans te geven spontaan te genezen zonder de kansen op een goed resultaat van de behandeling te zeer in de waagschaal te stellen; voor genotype 1 is het waarschijnlijk beter de behandeling na acht weken te beginnen (zie **Kamal et al., 2006; Kamal, 2008; Maheshwari et al., 2008**).

Hoelang behandelen?

De optimale duur van de behandeling is niet goed bekend. Een behandeling van 12 tot 24 weken is werkzaam en goed verdraagbaar gebleken bij patiënten die drie maanden na de infectie nog niet spontaan waren genezen. Recentelijk is uit vier klinische onderzoeken gebleken dat een behandelingsduur van 12 weken voldoende is voor de behandeling van patiënten met acute hepatitis C, vooral indien het niet om een infectie met genotype 1 gaat. Voor behandeling van patiënten met genotype 1 is behandeling gedurende 4 weken waarschijnlijk beter werkzaam (**Maheshwari et al., 2008**). De therapietrouw is met deze behandelingsduur groter dan bij een behandeling gedurende 24 weken. De bijwerkingen zijn zeer beperkt en uit vervolg van de patiënten gedurende nog 12 weken bleek niet dat het aantal recidieven groter is dan bij een behandeling gedurende 24 weken

Peginterferon- α -2a of peginterferon- α -2b

De werkzaamheid van peginterferon- α -2a is niet direct in een vergelijkend onderzoek met voldoende 'power' vergeleken met die van peginterferon- α -2b bij patiënten met acute hepatitis C.

De verschillen tussen beide stoffen zijn uitsluitend van farmacokinetische aard maar theoretisch kunnen deze verschillen in farmacokinetiek - ook bij de juiste dosering - wel gevolgen hebben voor de te bereiken SVR en/of de bijwerkingen. Daaromtrent zijn echter slechts gegevens beschikbaar uit onderzoek bij patiënten met chronische hepatitis C.

Márquez et al. (2007) vergeleken peginterferon- α -2a of peginterferon- α -2b, beide in combinatie met ribavirine bij patiënten met *chronische* hepatitis C in een open, prospectief en longitudinaal cohortonderzoek. Zij vonden geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen.

Bruno et al. (2004) verrichtten een gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek met peginterferon- α -2a (180 μ g/week; n=10) en peginterferon- α -2b (1,0 μ g/week; n=12) bij 22 nog onbehandelde patiënten met chronische hepatitis C. De serumconcentraties van peginterferon werden gemeten voor het begin van de behandeling en na 24, 48, 120 en 168 uur. Hepatitis C virus RNA werd gemeten voor aanvang van de behandeling, na 24, 48, 120 en 168 h in de eerste week en vervolgens na vier en 12 weken. Uit de resultaten bleek dat de serumconcentraties van peginterferon- α -2b hun hoogste waarden bereikten na 24 uur en daarna snel daalden. Bij vijf van de 12 patiënten was na 120 uur geen peginterferon- α -2b meer aantoonbaar en bij 11 van de 12 na 168 uur. De serumconcentraties van peginterferon- α -2a namen bereikten hun hoogste waarden tussen 48 en 168 uur. De stof was bij alle patiënten na 168 uur nog aantoonbaar. De gemiddelde hepatitis C virus RNA concentraties waren na één en vier weken niet significant verschillend maar na 12 weken behandeling was deze concentratie significant lager in de groep die werd behandeld met peginterferon- α -2a dan in de groep die werd behandeld met peginterferon- α -2b (p<0,01). De verschillen in absorptie en verdeling van beide stoffen spelen hierbij mogelijk een rol.

Di Bisceglie et al. (2007) verrichtten een verwant onderzoek uitgevoerd en vergeleken de virologische veranderingen onder invloed van behandeling met peginterferon- α -2a (180 μ g/week s.c.) of peginterferon- α -2b (1,5 μ g/kg/week s.c.), beide in combinatie met ribavirine (1000-1200 mg/dag) in een open en gecontroleerd onderzoek bij 380 patiënten met chronische hepatitis C genotype 1 en een hoge virale belasting. Zij namen geen verschillen tussen de groepen waar betreffende de afname van de virale belasting en geen verschillen in de percentages van patiënten die een 'early virologic response' (EVR; definitie: vermindering van de hepatitis C virus RNA concentratie met een factor \geq 100 of hepatitis C virus RNA niet aantoonbaar na 12 weken behandeling) hadden. De serumconcentraties van interferon waren bij de groep die werd behandeld met de combinatie van peginterferon- α -2b en ribavirine vaker niet aantoonbaar (58-68%) dan bij de groep die werd behandeld met de combinatie van peginterferon- α -2a en ribavirine (1-2%). Het aantal patiënten dat het onderzoek voortijdig staakte in verband met bijwerkingen was hoger in de of peginterferon- α -2b groep dan in de peginterferon- α -2a groep (6% resp. 1%). De antivirale werkzaamheid van beide middelen bij chronische hepatitis lijkt dus ongeveer even groot te zijn, het is echter mogelijk dat peginterferon- α -2b meer bijwerkingen veroorzaakt.

Conclusie:

Peginterferon- α -2b is werkzaam bij de behandeling van acute hepatitis C. Het is aannemelijk dat dit ook geldt voor peginterferon- α -2a. Het lijkt redelijk een behandeling niet eerder te beginnen dan drie maanden na de infectie (voor genotype 1 acht weken). Een behandelingsduur van 12 weken is waarschijnlijk adequaat (voor genotype 1 24 weken).

5.c. Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding mogelijk?

Er zijn geen geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van acute hepatitis C en evenmin zijn rationele apotheekbereidingen voor de behandeling van acute hepatitis C beschikbaar.

Conclusie:

Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding is niet mogelijk.

6. Eindconclusie

Het aantal patiënten met acute hepatitis C is in Nederland minder dan 1:150.000 inwoners. Peginterferon- α -2b is werkzaam bij de behandeling van acute hepatitis C. Het is aannemelijk dat dit ook geldt voor peginterferon- α -2a. Behandeling van acute hepatitis C met peginterferon- α -2b of peginterferon- α -2a die niet eerder begint dan drie maanden na de infectie (voor genotype 1 acht weken) kan worden beschouwd als rationele

farmacotherapie. Een behandelingsduur van 12 weken is waarschijnlijk adequaat (voor genotype 1 24 weken).

7. Literatuur

Bruno R, Sacchi P, Ciappina V, Zochetti C, Patruno S, Maicochi L, Filice G. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis c: a randomized controlled study. *Antivir Ther* 2004;9:491-497.

Coul E op de, Bosman A, van de Laar M. Surveillance van hepatitis C in Nederland, 1992-2002. Aangiftesysteem voor HCV moet beter. *Inf Bull* 2003;9:323-7.

Coul E op de, van de Laar WJM. Stijging in meldingen acute hepatitis C door LGV-uitbraak? *Inf Bull* 2005;16:206-209.

Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007;14:721-729.

Dienes HP. Definition und Diagnostik der akuten und chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2004;42:705-706.

Fleig WE, Krummener P, Lesske J. Indikationsstellung akute/chronische Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2004;42:707-713.

Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283-1297.

Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006;130:632-638.

Maheswari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008;372:321-332.

Márquez PJF, Valero AVE, Morlaes S-VM, Llopis GA, Pérez PC. Toxicidad del tratamiento de la hepatitis C crónica con peginterferon α (2a o 2b) y ribavirina en pacientes no tratados anteriormente [Toxicity of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alpha (a or 2b) plus ribavirin in patients not previously treated] [article in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2007;129:612-614.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 augustus 2008.