

Review Article – Full Translation

血友病患者における肝炎の診断, 管理, 予防に関するガイドライン

Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia

M. Makris, T. Baglin, G. Dusheiko, P. L. F. Giangrande, C. A. Lee, C. A. Ludlam, F. E. Preston, H. G. Watson, J. T. Wilde and M. Winter

Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Sheffield; Royal Free Hospital, Department of Medicine and Haemophilia Centre and Haemostasis Unit, London; West Midlands Adult Haemophilia Centre, Birmingham; and the Haemophilia centres of Cambridge; Oxford; Edinburgh; Aberdeen; and Canterbury, UK

緒 言

1985年以前に凝固因子濃縮製剤による治療を受けた血友病患者は、事実上全例がC型肝炎ウイルス(HCV)に曝露され、これらの患者のほぼ100%がHCV抗体陽性である⁽¹⁾。HCV感染に伴う大きな問題は慢性肝疾患に罹患しやすくなることであり、感染例の少なくとも50~75%でこれらが発症すると一般的に考えられている⁽²⁾。慢性感染例の20~30%は肝硬変を発症する可能性がある⁽³⁾。肝細胞癌も慢性HCV感染の合併症として知られており、これは通常では肝硬変に伴って発症する^(4,5)。

肝酵素値の変動異常はHCV関連慢性肝疾患の1つの特徴であるが、酵素値異常の程度と肝臓の組織学的所見との間に明確な関係はないという点は強調されるべきである。つい最近まで、慢性C型肝炎の治療に有効であることが立証されていたのはインターフェロン(IFN)- α だけであったが、現在ではIFNとリバビリンの併用療法により、より良好な生化学的そしてウイルス学的反応が得られることが明らかになっている。IFNのみを用いた場合に反応が不十分である要因として、HCV genotype 1の関与や高HCVウイルス力価、肝硬変、そして高齢でのHCV

感染などが挙げられる⁽⁶⁾ (evidence レベル 1b)。

我々(The Transfusion Transmitted Infection Working Party)が本稿で強調したいのは、慢性肝疾患をもつ血友病患者の管理の改善のために可能な限り各血友病センターのディレクターと肝疾患専門医(コンサルタントとして)とが密接な連携を築き上げる必要があること、そしてこの連携では後者が重要な役割を果たすべきであるという点である。

さらに、患者には重要と思われる臨床検査の結果をすべて知らせるべきである。また、所見の臨床的意味については十分に議論するべきである。

これまでに、慢性C型肝炎の管理に関する臨床ガイドラインは多くの医療組織により発表されてきたが、血友病患者における肝疾患についてふれているものは残念ながら^(7,8)。血友病患者については他の患者とは明らかに異なる点があるため、我々はこのガイドラインを作成することとした。また、このガイドラインは最近発表された欧州のガイドライン⁽⁸⁾とほぼ一致している。

HCV 感染の診断

凝固因子濃縮製剤による治療を受けたことのあるすべての患者に第2/第3世代のHCV抗体検査を用いて感染判定を実施するべきである。また、理想的には、全血友病患者を対象にポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法を用いてHCV RNAの検出を行い、現在の感染を評価することが望ましい。

ほとんどの患者は既に検査済みであるかもしれな

Correspondence: Dr M. Makris, Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Glossop Road, Sheffield S10 2JF, UK.

Fax: + 44 114 2756126; e-mail: m.makris@sheffield.ac.uk

Haemophilia (2001), 7, 339–345

©Blackwell Science Ltd.

いが、我々は凝固因子濃縮製剤の投与を受けたことのある全患者、特に1987年以前に治療を受けていた患者を可能な限り追跡してこの検査を実施することを推奨する。von Willebrand病患者や軽症血友病患者、そして血友病保因者が主な未検査患者群である可能性が高い。

HCVの性的感染

HCVが性交渉により伝播することは稀であるが、起こり得ないことではない。現在のところ、特定の性的パートナーをもつ患者での伝播リスクは3%未満と推定されているが⁽⁹⁾、条件次第ではこれより高くなる可能性も否定できない。

性的感染率に関するこれまでのデータとコンドームなどを用いたバリアー避妊法のもつ利点に関するさらなる議論が必要である。患者には、各自のパートナーと十分な話し合いをもつことを推奨すべきである。

パートナーのHCV検査

医師は、HCV抗体陽性血友病患者の性的パートナー全員に抗HCV検査を受けるよう勧めるべきである。さらに、HCVの垂直伝播は稀にしか起こらないが、HCV陽性の母親から生まれた子どもについてもHCV検査を勧めるべきである。ただし、1歳未満の乳児では結果の解釈が難しい。

HCV感染患者の経過観察

- (1) 血清ALT値またはAST値に異常が認められるHCV感染患者については、約4～6か月ごとに定期検診を行うことが望ましい。各検診は、一般的臨床検査に加え、少なくとも血清アルブミン値とプロトロンビン時間の測定を含むものでなければならない。
- (2) 肝臓関連の生化学的検査で異常が認められないHCV抗体陽性患者に関しては、血清ALTおよびAST値を測定し、さらにPCR法によりHCV RNAの有無を確認する。これらは、慢性

感染患者の一部でみられるように、血清ALT値が正常であるにもかかわらずウイルス血症をもつ患者がいるため、これを確認するのが目的である。HCV RNAが検出された場合は、検査結果とそれが意味するところ、そして治療オプションについて肝専門医と検討すべきである。

- (3) これはすべての患者について言えることであるが、治療開始前に必ずHCVの遺伝子型の判定と定量を実施しなければならない。この理由は、これらの結果によって推奨される併用療法の実施期間が異なるからである。

治療

IFNはHCV関連の慢性肝疾患に有効であることが証明されているが、持続的緩解が得られる患者は少なく、IFN療法を12か月間受けた非血友病患者では約20%のみでこれらが得られているにすぎない^(6,7) (evidence レベル 1b)。血友病患者では、持続的緩解維持率はさらに低いようである⁽¹⁰⁾ (evidence レベル 1b)。この反応率に影響を及ぼす多数の因子が最近明らかにされている。HCV 1aまたは1bの遺伝子型や高HCVウイルス力価、肝硬変の存在は予後不良因子であることが明らかになっている⁽¹¹⁾。ウイルス量に関しては、ウイルス量が 2×10^6 コピー/ml以上の患者ではウイルス量がこれ以下の患者に比べて併用療法への反応率が低い、これは治療の実施を否定する決定的因子とはならない。

非血友病のHCV関連慢性肝炎患者の場合、IFN- α とリバビリンの併用により持続的で有意に改善されたウイルス学および生化学的反応が得られる^(12,13)。これまでの試験では、血友病患者でも同様の反応が得られることが示唆されている。Shieldsらは血友病患者を対象にこれについての試験を実施し、併用療法の中止後16か月の時点で患者の71%に完全緩解の維持を認めている⁽¹⁴⁾。IFNとリバビリンは英国においていずれも慢性C型肝炎の治療薬として既に認可されている。こうした状況を踏まえ、我々は次の事項を推奨したい。

- (1) 生化学的および血清学的にHCV関連慢性肝疾患であることが示された血友病患者の治療で

は、HCV 遺伝子型にかかわらず、IFN- α とリバビリンの併用療法を考慮すべきである。至適治療期間は、HCV 遺伝子型が2型または3型であれば6か月、1型であれば12か月である。HCV 遺伝子型が不明の場合や複数の場合は、12か月の治療を行う（グレードA，レベル1b）。

- (2) 非血友病の慢性C型肝炎患者でIFN療法後にこれが再燃する患者では、IFN療法を繰り返すよりも、IFN- α と経口リバビリンによる治療を行ったほうがより高頻度にウイルス学的、生化学的そして組織学的反応が得られる⁽¹⁵⁾。我々は、IFN単独療法後に再燃する血友病患者や、この治療法に反応しない血友病患者については、HCVの遺伝子型が何であるにかかわらずIFNとリバビリンの併用療法を適用するよう推奨する（グレードA，レベル1b）。
- (3) HCV RNA 検出のためのPCR法の実施は、すべての患者において治療後12週以降に実施することが望ましい。このPCR法の時点においても陽性である患者については、IFNを増量するか、さらにこの併用療法を12週間続ける。この追加治療に患者の10～20%は反応を示すと考えられる⁽⁸⁾（グレードC，レベルIV）。しかし、24週目においても未だ陽性である場合は、治療を中止すべきである。
- (4) 肝臓トランスアミナーゼ値が常に正常でHCV RNA陽性である患者については、肝生検で重大肝疾患の証拠が認められない限り、この段階での治療は控えるべきである。また、トランスアミナーゼ値が常に異常でHCV RNA陰性である患者は、併用療法の適用にはならない。この患者群については、他の疾患が疑われるため、肝生検を行う必要がある。
- (5) 肝代償不全をもつ患者には、IFNとリバビリンの併用療法を行ってはならない。既に組織学的に肝硬変が証明され、代償不全のない患者では、IFNとリバビリンの併用療法を行いながら慎重に観察するべきである。この理由は、この療法により肝硬変の進行を抑えることができるからである。
- (6) 血小板減少症、白血球減少症、腹水、静脈瘤出血

または肝性脳症のある患者に対しては、IFN- α は治療的価値が少ないばかりか、場合によっては有害であることもある。

HIV との重複感染

これは臨床的に重要かつ複雑な問題である。HIV抗体陽性でHCV抗体陰性の患者では、肝酵素の検査結果にかかわらず、PCR法によりHCV RNA検査を実施すべきである。両者に重複感染している患者では、肝不全がより急速に進行するため⁽¹⁶⁾、C型肝炎の治療を検討すべきである。しかしながら、既に複数の抗レトロウイルス薬を使用している患者ではこれを行うことはしばしば困難である。さらに、リバビリンに関するデータシートではジドブジンが禁忌とされている。治療法は、アドバイザーである肝専門医と十分に議論した後に、各患者と話し合いをもったうえで決定されるべきである。これまでのところ、既に高活性抗レトロウイルス療法（HAART）を受けているC型肝炎患者の治療でIFNとリバビリンの併用療法を適用した経験はほとんどない。

HIV陽性患者では肝疾患が進行するリスクが高いため、未だHAARTを受けていない患者にはIFNとリバビリンの併用療法の適用を検討することが推奨される。

肝生検の役割

現時点では、肝生検の必要性は不明確である。肝生検はすべての患者で必要というわけではないため、我々としては比較試験による十分なデータが得られるまで明確な推奨事項を提示することを避けたい。しかし、病因論的に慢性肝疾患が疑われる場合は肝生検が必要であるかもしれない⁽¹⁷⁾。肝生検実施の決定に際しては、費用および副作用を考慮しなければならない。また、さらに重要なことは、血友病患者の肝生検は十分な経験をもつ医師が実施すべきことである。経頸静脈肝生検も選択肢であるかもしれない。多くの患者は肝生検を行わなくとも管理可能である。

肝生検が必要とみなされた場合の我々が提案する

止血治療レジメンの詳細を Table 1 に示した。

持続輸注による治療も選択肢の1つになり得る⁽¹⁸⁾。

その他の検査

45歳以上の患者や30年以上のHCV感染歴のある患者では、5年ごとに上部消化管内視鏡検査を行うことが推奨される（グレードC，レベルIIa）。また、HIVとの重複感染はHCV関連の慢性肝疾患の進行を加速することが示唆されているため、両者が重複感染している患者ではより短いインターバルで内視鏡検査を実施することが望ましい^(2,19)。

腹部超音波検査はHCV関連の慢性肝疾患の病期判定にはほとんど役立つが、肝細胞癌のスクリーニングには有用である。臨床的に肝硬変の徴候がある患者や肝硬変であることが検査で既に示されている患者では、約6か月のインターバルで腹部超音波検査を実施することが推奨される（グレードC，レベルIV）。肝細胞癌のスクリーニングでは、6か月ごとに α -フェトプロテイン値を測定するのが望ましい。

飲酒の影響

HCV抗体陽性患者における過度のアルコール摂取は、肝硬変⁽²⁰⁾や肝細胞癌の発症リスクを増加させる。よって、HCV感染患者には飲酒を控えるようアドバイスする必要がある（グレードB，レベル

IIa）。完全に飲酒を控えることが困難な患者に対しては、週当たりの飲酒量を男性であればアルコール21単位*、女性であれば14単位までとするよう警告する（グレードC，レベルIV）。飲酒量が少なければ少ないほどその影響も小さい。

肝移植

肝移植は、C型肝炎による末期的肝疾患の患者にとって特に有益であることが既に証明されており、HCV感染血友病患者において肝移植の必要性を示唆する臨床徴候は、非血友病患者の場合と全く同じである⁽²¹⁾。HCV陽性患者において肝移植の必要性を示唆する主な事象として、コントロール困難な腹水や静脈瘤出血により明示される代償不全肝硬変が挙げられる。肝代償不全を最も強く示唆するものとしては、血清アルブミン値とプロトロンビン時間が挙げられよう。血清アルブミン値が26g/lまで低下すると、多くの場合は腹水を生じ、腹水は次第に悪化し、塩分制限や利尿薬などを用いた標準的手法ではコントロール困難なものとなる。このような段階に至った場合は、穿刺を繰り返し行ったり禁忌がないと想定するよりも、むしろ移植部門に患者を委託するべきである。肝代償不全の徴候はみられないが、 α -フェトプロテイン測定と腹部超音波検査またはCTスキャンにより小さな（3cm未満）原発肝臓癌が検出された患者も肝移植が必要である可能性が高い。肝硬変を伴う小さな（3cm未満）孤立性原発性肝臓癌をもつ患者では、切除術よりも移植のほうが好ましい。

HIVに重複感染していないHCV感染血友病患者における肝移植に対する禁忌は、非血友病HCV感染患者群における禁忌と同様であるが、これに関しては該当血友病センターのディレクターと移植チームとの間で十分に議論を交わし、決定を下すべきである。HIV抗体検査での陽性結果は、もはや肝移植の絶対禁忌とはみなされていないが、現時点では、AIDS患者が移植に適した患者群とはみなされていないようである。

* アルコール1単位とはビール1/2パイント、あるいはグラス一杯のワイン(100ml)、蒸留酒1杯(one measure)に相当する。

Table 1. Treatment regimen.

Day 0
Pre-biopsy dose
Give calculated dose of VIII/IX to increase factor VIII/IX to 1.0 U mL ⁻¹ (100%).
Dose 2 – pm
(Factor VIII). Further infusion to increase factor VIII to 1.0 U mL ⁻¹ (100%).
Day 1
Assay factor VIII/IX
Give calculated dose of VIII/IX to increase factor VIII/IX to 1.0 U mL ⁻¹ (100%).
Day 2
Assay factor VIII/IX
Give calculated dose to increase factor VIII/IX to 0.5 U mL ⁻¹ (50%).

A 型肝炎ウイルス

A型肝炎ウイルス (HAV) はエンベロープをもたない RNA ウイルスで、通常は便-口経路で伝播する。開発途上国のほとんどの人々、そして先進国の多数の人々がこのウイルスへの感染歴をもつことが既に示されている。感染状態の特徴というものは特になく、急性感染あるいはワクチン接種後に一生にわたる免疫が形成される。急性 HAV 感染は無症候性のこともあれば、下痢や黄疸を伴うこともある。劇症肝炎の発症が報告されているが、これは極めて稀である⁽²²⁾。ごく最近、A型肝炎ウイルスに重複感染した HCV 感染例での肝不全が報告されている⁽²³⁾。有機溶媒/界面活性剤処理された凝固因子濃縮製剤の投与を受けた血友病患者のうち HAV に対する免疫のない患者で急性 HAV 感染が大流行したことが数か国で報告されている^(24,25)。HAV は脂質エンベロープをもたないため、この処理法では死滅させることはできない⁽²⁵⁾。

B 型肝炎ウイルス

B型肝炎ウイルス (HBV) はエンベロープをもつ DNA 含有ヘパドナウイルスであり、直径は約 42 nm で内部に 27 nm の核がある。急性感染の後に持続感染することがあり、慢性肝炎や肝硬変そして肝細胞癌につながる可能性もある⁽²⁶⁾。HBs 抗原のドナースクリーニングや、凝固因子濃縮製剤への加熱処理または有機溶媒/界面活性剤処理あるいはその両者によるウイルス不活化処理が行われているが、HBV の伝播リスクは未だ完全には解決されておらず、凝固因子濃縮製剤を通じた HBV の伝播が報告されている⁽²⁷⁾。英国血友病患者の約 3~5% は HBs 抗原陽性であり、このことからウイルスの複製が続いていることが示唆される。また、患者の 50% はこのウイルスへの感染歴があることが示されている⁽³⁾。HBV への感染歴がある血友病患者のうち一部の患者では感染が潜伏し、ウイルスが再活性化する可能性があり、HIV などにより免疫が抑制されている患者では特に注意を要する⁽²⁸⁾。

凝固因子濃縮製剤による肝炎ウイルス伝播の可能性

現時点では、認可されているほとんどの凝固因子濃縮製剤 (遺伝子組換え型製剤を含む) にはドナー由来の血漿蛋白が含まれている。ドナー選択法やドナースクリーニング法の改善そして製造工程におけるウイルス不活化処理の有効性の増大にもかかわらず、これらの製剤を通じた肝炎ウイルスの伝播リスクは未だに存在している⁽²⁵⁾。

利用可能なワクチン

現在利用可能なワクチンは HAV および HBV に対するものしかないが、これらを適切に使用することにより、これらのウイルスの伝播を防ぐことができる。家族性凝固障害のある患者でのワクチンへの反応は他の者 (凝固障害のない者) と同様と考えられるが、若齢であるほど良好な反応が得られる。

A型肝炎ワクチン (Avaxim および Havrix) は、ヒト二倍体細胞系で培養した HAV をホルムアルデヒドで処理したものからつくられる。1歳に満たない患児へのこのワクチンの接種は認可されていない。各ワクチンの成人への接種量は 1 ml であるが、15歳以下では低用量とすべきである (Avaxim: 0.5 ml; HavrixL: 'Junior' 製剤)。初回接種から 1 か月後には、免疫能のある患者のほぼ全例で防御免疫が獲得され、抗体レベルは 20 mU/ml を超える⁽²⁹⁾ (グレード B, レベル IIb)。長期にわたる防御免疫を得るには、初回接種から約 6 か月後に追加接種するのが望ましい。この追加接種により成人では 10 年以上の防御免疫が得られる⁽³⁰⁾。不活化 HAV ワクチンを 3 回接種した 1~6.8 歳の小児では、最低 5 年間は血清学的に防御されることが示されている (2, 3 回目の接種は初回接種からそれぞれ 1, 6 か月後)。理論的には、このワクチン接種プログラムにより 20 年以上にわたる防御免疫を得ることが可能である⁽³¹⁾ (グレード B, レベル IIb)。

B型肝炎ワクチン (Engenix B および HB-VAX II) は、HBs 抗原を用いて酵母菌中で遺伝子組換え技術を利用してつくられる。これらのワクチンは出生直

後からの接種が認可されている。いずれのワクチンも成人での接種量は20 mgであるが、15歳未満では低用量（10 mg）を用いるべきである。初回接種から2か月および6か月後に追加接種を行う（より速やかに反応を得るには、1か月および2か月後にこれを行う）⁽³²⁾（グレードB，レベルIIB）。これらに加えて、1年後にも追加接種を行う必要がある。また、最初のワクチン接種コースの終了後に抗HBs抗体価を測定する必要がある、この測定で抗HBs抗体価が10 mU/mlを超える患者は防御されているとみなすことができる^(33, 34)。最終接種から1か月後の最初の抗体反応検査で10 mU/ml未満であった場合には、ワクチンをさらに接種する必要がある。抗HBs抗体価は定期的に検査し、10 mU/mlを下回るようであれば追加接種を行う。

免疫機構に支障を来している患者ではワクチンに対する反応が不十分である可能性があり⁽³⁵⁾、これは特にHIV感染例でみられる。これらの患者では、HBVに対して正常な免疫応答が起こっていない可能性があり、過去のHBV感染は理論的には発見できないことになる⁽²⁸⁾。

A型およびB型肝炎の両者に対するワクチン（Twinrix）は、不活化HAVと、遺伝子組換え（DNA）B型肝炎表面抗原を水酸化アルミニウムおよびリン酸アルミニウムに吸着させたものからつくられる。成人用および小児用の充填済み注射器が市販されている。成人では、1接種コースは3回の接種（各回1 ml）からなり、2回目は1か月後、3回目は6か月後に行う。リスクが持続している患者では、最初のコース開始時から5年後に1 mlの追加接種を行うことが推奨される。1～15歳児での推奨用量は0.5 mlである。

血友病患者での接種法は皮下接種が好ましい。ただし、筋肉内接種した場合に比べて、ワクチン接種に対する免疫反応は小さい可能性があることに留意すべきである。

ワクチン接種の対象者

これまでに述べてきた理由から、先天性血液凝固障害のある患者はすべて、HAVおよびHBVに対す

るワクチンの接種対象と考慮すべきである。早急に治療する必要がない場合でも、診断時に全例にワクチンを接種するのが賢明である。これを行うことにより、後に濃縮製剤を投与する際にこれらの患者に免疫ができていないことを確実にすることができる。また、これにより妊娠中のワクチン接種を避けることが可能である。血液凝固障害をもつ患者にワクチンを接種するさらなる理由として、患者が密に接触する人々、例えば家族や性的パートナーへの二次感染の防止が挙げられる。特に、慢性肝疾患をもつ患者では、疾患の原因が何であれ（例えばHCV）、HAVおよびHBVに対するワクチンを接種しておくことは有益である。この理由は、これらの患者ではこれらのウイルスへの重複感染が急性肝不全を引き起こす可能性があるからである⁽²³⁾。凝固因子濃縮製剤の投与を受けている患者では輸注針による針刺しのリスクがあるため、濃縮製剤と他の患者のいずれからでもHBVに感染する可能性がある。したがって、これらの患者群についてもワクチン接種を考慮すべきであり、特にHBVに対するワクチン接種を考慮すべきである。

どのワクチンを接種すべきか

1歳未満の新規血友病患者児にはHBVワクチンを接種し、生後1年以降にHAVワクチンを接種する。1歳以上の患児には、HAVワクチンとHBVワクチンの双方を接種する。

G型肝炎ウイルス

G型肝炎ウイルス（HGV）は、HCVに関連したフラビウイルスである。このウイルスはしばしば持続性のウイルス血症を引き起こすが、これまでの研究からは慢性肝疾患を引き起こすことはないことが示唆されている。活動性の感染はPCR法によるHGV RNAの検出により示されるが、過去の感染は抗E2抗体の存在により示唆される。欧米諸国では、人口の1～2%がHGV RNA陽性である。血友病患者では約12～15%である⁽³⁶⁾。さらに、血友病患者の30～40%は抗E2抗体をもっており、過去のHGV感染の解消が示唆されている。HGVに重複感染し

たHCV感染患者での慢性肝疾患は、HCV単独感染患者でのそれに比べて軽症である^(37,38)。

現時点では、HGVが肝炎を引き起こすことを示す証拠は得られていないため、血友病患者に対するHGVスクリーニングの実施を正当化するのは困難である。我々は、血友病患者を対象にPCR法やELISA法による抗E2抗体検査を行いHGV感染診断を行う必要はないと考えている。現時点では、こうした検査は研究上の手段として留めるべきである。

TTウイルス

これは最近発見されたウイルスで、日本人の慢性肝炎患者から初めて分離された。血液製剤を介して伝播し得ることは明らかであり、また多くの血友病患者でこのウイルスへの曝露歴を示す証拠が認められるが、このウイルスが肝炎ウイルスであることを示す確証は得られていない⁽³⁹⁾。我々は、血友病患者に対してこのウイルスに対する検査を日常的に実施することを推奨しない。

References

- 1 Watson HG, Ludlam CA, Rebus S, Zhang LQ, Peutherer JF, Simmonds P. Use of several second generation serological assays to determine the true prevalence of hepatitis C virus infection in haemophiliacs treated with non-virus inactivated factor VIII and IX concentrates. *Br J Haematol* 1992; **80**: 514–8.
- 2 Telfer P, Sabin C, Devereux H, Scott F, Dusheiko G, Lee C. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994; **87**: 555–61.
- 3 Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JC, Rice KM, Triger DR. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol* 1996; **94**: 746–52.
- 4 Colombo M, Mannucci PM, Brettler DB *et al*. Hepatocellular carcinoma in hemophilia. *Am J Hematol* 1991; **37**: 243–6.
- 5 Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL *et al*. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997; **350**: 1425–31.
- 6 Poynard T, Marcellin P, Lee S *et al*. for the International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; **352**: 1426–32.
- 7 National Institutes of Health. Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; **26**: 2S–10S.
- 8 EASL. International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; **30**: 956–61.
- 9 Hallam NF, Fletcher ML, Read SJ, Majd AM, Kurtz JB, Rizza CR. Low risk of sexual transmission of hepatitis C virus. *J Med Virol* 1993; **40**: 251–3.
- 10 Rumi MG, Santagostino E, Morfini M *et al*. A multicenter controlled, randomized, open trial of interferon alpha2b treatment of anti-human immunodeficiency virus-negative hemophilic patients with chronic hepatitis C. Hepatitis Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1997; **89**: 3529–33.
- 11 Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997; **26**: 122S–127S.
- 12 Reichard O, Norrkans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. The Swedish Study Group. *Lancet* 1998; **351**: 83–7.
- 13 McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER *et al*. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1485–92.
- 14 Shields PL, Multimer DJ, Muir D *et al*. Combined alpha interferon and ribavirin for the treatment of hepatitis C in patients with hereditary bleeding disorders. *Br J Haematol* 2000; **108**: 254–8.
- 15 Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V *et al*. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 1998; **339**: 1493–9.
- 16 Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985 *Gut* 2000; **47**: 845–51.
- 17 Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; **344**: 495–500.
- 18 McMahan C, Pilkington R, Shea EO, Kelleher D, Smith OP. Liver biopsy in Irish hepatitis C-infected patients with inherited bleeding disorders. *Br J Haematol* 2000; **109**: 354–9.
- 19 Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; **6**: 602–10.
- 20 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; **349**: 825–32.
- 21 Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, Lee CA. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. *Gut* 1998; **42**: 744–9.

- 22 Lemon SM. Type A viral hepatitis. Epidemiology, diagnosis and prevention. *Clin Chem* 1997; **43**: 1494–9.
- 23 Vento S, Garofano T, Renzini C *et al.* Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 1998; **338**: 286–90.
- 24 Mannucci PM, Di Santagostino EBE, Gentili G, Ghirardini A, Schiavoni M, Mele A. The outbreak of hepatitis A in Italian patients with hemophilia: facts and fancies. *Vox Sang* 1994; **67** (Suppl. 1): 31–5.
- 25 Richardson LC, Evatt BL. Risk of hepatitis A virus infection in persons with haemophilia receiving plasma derived products. *Trans Med Rev* 2000; **14**: 64–73.
- 26 Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1733–45.
- 27 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Beriplex HS 250. Beriplex HS 500. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). *Deutsches Arzteblatt* 1994; **91**: 2056.
- 28 Watson HG, Ludlam CA, Rebus S, Peutherer JF, Simmonds P. Hepatitis B serology and DNA detection in multitransfused haemophiliacs and factor VIII and IX concentrates. *Haemophilia* 1996; **2**: 229–34.
- 29 Lee SD, Chan CY, Yu MI, Wang YJ, Lo KJ, Safary A. Single dose inactivated hepatitis A vaccination schedule for susceptible youngsters. *Am J Gastroenterol* 1996; **91**: 1360–2.
- 30 Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F. Estimated persistence of anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0–6 schedule). *Acta Trop* 1998; **69**: 121–5.
- 31 Fan PC, Chang MH, Lee PI, Safari A, Lee CY. Follow-up immunogenicity of an inactivated hepatitis A virus vaccine in healthy children: results after 5 years. *Vaccine* 1998; **16**: 232–5.
- 32 Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A *et al.* Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in patients with hemophilia. *J Med Virol* 1993; **41**: 95–8.
- 33 West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; **14**: 1019–27.
- 34 Lau JY, Lai CL, Wu PC, Lin HJ. Comparison of two plasma-derived hepatitis B vaccines: long-term report of a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1989; **4**: 331–7.
- 35 Rumi M, Colombo M, Romeo R *et al.* Suboptimal response to hepatitis B vaccine in drug users. *Arch Intern Med* 1991; **151**: 574–8.
- 36 Jarvis LM, Davidson F, Hanley JP, Yap PL, Ludlam CA, Simmonds P. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. *Lancet* 1996; **348**: 1352–5.
- 37 Wilde JT, Ahmed MM, Collingham KE, Skidmore SJ, Pillay D, Mutimer D. Hepatitis G virus infection in patients with bleeding disorders. *Br J Haematol* 1997; **99**: 285–8.
- 38 Oshita M, Hayashi N, Mita E *et al.* GBV-C/HGV infection in chronic hepatitis C patients: its effect on clinical features and interferon therapy. *J Med Virol* 1998; **55**: 98–102.
- 39 Gimenez-Barcons M, Forns X, Ampurdanes S *et al.* Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver disease. *J Hepatol* 1999; **30**: 1028–34.

Appendix 1: Graded recommendations

Grade of recommendation

- A Requires at least one randomized controlled trial as part of the body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib).
- B Requires availability of well-conducted clinical studies but no randomized clinical trials on the topic of recommendation. (Evidence levels IIa, IIb, III).
- C Requires evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities; indicates absence of directly applicable studies of good quality. (Evidence level IV).

Levels of evidence

- Ia Meta-analysis of randomized controlled trials.
- Ib At least one randomized controlled trial.
- IIa At least one well-designed controlled study without randomization.
- IIb At least one other type of well-designed quasi-experimental study.
- III Well-designed nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case-control studies.
- IV Expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.