

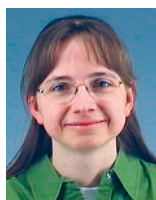
Hépatite C: mise à jour 2010

Andrea Witteck, Patrick Schmid

Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen

Quintessence

- Un traitement limité dans le temps rend possible une guérison de l'hépatite C, cela par l'élimination continue du virus, ce qui empêche une progression vers la cirrhose hépatique, voire le CHC, et met un terme à la contagiosité. Par conséquent, en présence d'ARN du VHC, il faut par principe toujours évaluer la possibilité d'un traitement.
- En dépit du recul de l'incidence de la maladie, il faut s'attendre, en raison de la progression généralement lente de la maladie, à une augmentation des conséquences tardives liées à cette infection au cours des années à venir, cela d'autant plus que, grâce aux programmes de substitution et/ou aux HAART, les toxicomanes par voie intraveineuse (i.v.) et les sujets infectés simultanément par le VIH (coinfectés) survivent plus longtemps, et qu'à ce jour, ils n'ont été traités que de façon très limitée.
- Les programmes de substitution aux opiacés constituent un cadre idéal pour le traitement de l'infection à VHC, le risque de réinfection est faible et une abstinence à l'alcool et aux drogues n'est pas obligatoire, aussi longtemps que l'adhésion au traitement n'est pas compromise.
- Le concept de traitement guidé par la réponse («response-guided therapy») s'impose de plus en plus; en conséquence, en fonction de la vitesse de l'élimination du virus, le traitement individuel sera raccourci ou prolongé.
- Les nouveaux inhibiteurs de la protéase du VHC, le telaprevir et le boceprevir (autorisation vers fin 2011 environ) doivent être associés avec le Peg-IFN + RBV pour éviter le développement d'une résistance et la rechute et ils ne sont actifs que sur le génotype 1 (augmentation du taux de RVRS de <50% à >70%). En ce qui concerne le génotype 4, les inhibiteurs de la polymérase du VHC démontrant une efficacité contre tous les génotypes sont en développement.



Andrea Witteck

Introduction

Cinq ans ont passé depuis l'article curriculum, «Therapie der chronischen Hepatitis C» (traitement de l'hépatite C chronique) de Moradpour et al. [1] et c'est le moment pour une mise à jour des connaissances sur le VHC en 2010, mise à jour qui doit répondre à 10 questions concernant la pratique en cabinet:



Patrick Schmid

1. Quelle est l'importance du problème en Suisse?

Nous ne disposons malheureusement pas de données exactes sur l'incidence et la prévalence de l'hépatite C en Suisse. On estime que 50 000–70 000 personnes (0,7–1% de la population) sont infectées par le VHC, c'est-à-dire environ trois fois plus que celles infectées par le VIH. Deux tiers de ces personnes ont été contaminées par la consommation de drogues par voie i.v. Les mesures de prévention contre l'infection par le VIH prises au cours des années

1980 et 1990 n'ont eu, à ce jour, qu'un effet insuffisant sur la transmission du VHC. A vrai dire, grâce à la propagation des règles Safer-use (pas d'utilisation commune du matériel d'injection: seringue, aiguille, filtre, cuillère, eau ...), le nombre des nouveaux cas annoncés annuellement a reculé (de 2200 en 2004 à environ 1600 en 2007, depuis lors ce chiffre est stable [2]). Le nombre des nouveaux diagnostics ne reflète toutefois qu'en partie l'état actuel de l'infection, étant donné qu'il inclut aussi les infections chroniques à VHC non encore diagnostiquées jusque-là. Le nombre réel des nouvelles infections devrait s'élever environ à 500–1000/an.

En raison de la progression majoritairement lente de la maladie, il faut s'attendre encore au cours des années à venir, en dépit d'une diminution de son incidence, à une augmentation des séquelles tardives liées à l'infection par le VHC, d'autant plus que les toxicomanes i.v. et les sujets coinfectés par le VIH survivent plus longtemps grâce aux programmes de substitution des opiacés ou grâce aux HAART. La cirrhose du foie associée à l'infection par le VHC constitue dès maintenant l'indication la plus fréquente à la transplantation hépatique (coûts de la transplantation: 120 000 CHF; coût du traitement contre l'infection à VHC:

Abréviations

AFP	α -foetoprotéine (marqueur tumoral du CHC)
AC	Anticorps
NAN	Nombre absolu de neutrophiles
BOC	Boceprevir (antiprotéase contre le VHC, efficace contre le génotype 1)
RVPc	Réponse virologique précoce complète (après 12 semaines de traitement, l'ARN du VHC est indétectable)
RVP	Réponse virologique précoce (après 12 semaines de traitement, chute de l'ARN du VHC de 2 log U/ml au moins)
HAART	Highly active antiretroviral therapy (traitement de l'infection à VIH)
CHC	Carcinome hépato-cellulaire
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
HOMA	Homeostasis model of assessment (résistance à l'insuline) = Insuline à jeun (IU/l) $\times$ glucose à jeun (mmol/l)/22,5
INR	International normalised ratio (taux de prothrombine)
LDL	Low-density lipoprotein
Ln	Logarithme naturel
MELD	Model of Endstage Liver Disease (modèle pour la maladie hépatique au stade terminal)
Peg	Polyéthylène glycol
Peg-IFN	Interféron pégylé
RBV	Ribavirine
RVR	Réponse virologique rapide (après 4 semaines de traitement déjà, l'ARN du VHC est indétectable)
RVRS	Réponse virologique rapide soutenue (6 mois après la fin du traitement; l'ARN du VHC est indétectable = réponse thérapeutique soutenue)
TVR	Telaprevir (inhibiteur de la protéase du VHC, efficace contre le génotype 1)

Les auteurs précisent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêts en rapport avec cet article.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 724 ou sur Internet sous www.smf-cme.ch.

15 000–20 000 CHF). Environ 100 transplantations hépatiques au total sont effectuées annuellement en Suisse (250 patients supplémentaires figurent sur la liste d'attente) [2].

2. Quels sont les sujets qui se contaminent?

Le VHC est transmis principalement par voie sanguine. 80% des nouvelles infections sont attribuées aujourd'hui aux *toxicomanes i.v.* [3]. Le VHC peut rester infectieux dans quelques microlitres de sang pendant plusieurs jours, (par exemple comme résidu dans une seringue de tuberculine) et même pendant plusieurs semaines à basse température (par exemple à 4 °C). [4]. On ignore encore si en Suisse la pratique des tatouages et des piercings joue un rôle sur la propagation de l'hépatite C (existence éventuelle d'un mode de transmission alternatif de «simple passant» ou «innocent bystander»).

Auparavant, la transmission du VHC (première description en 1989) était surtout décrite dans le *domaine médical*. Toutefois, depuis 1987, on effectue une inactivation du virus dans les produits sanguins. Depuis 1992, tous les donneurs de sang en Suisse font l'objet d'un dépistage à la recherche d'anticorps contre le VHC et depuis 1999, la totalité du sang conservé est testée par PCR à la recherche de la présence de l'ARN du VHC. Une contamination par des produits sanguins est donc devenue extrêmement peu vraisemblable. Le risque de transmission du VHC est aussi actuellement extrêmement faible lors d'interventions chirurgicales, de dentisterie ou de stomatologie lorsque la stérilisation et le retraitement des instruments médicaux sont effectués correctement.

En revanche, la *lésion accidentelle par piqûre d'aiguille* représente un risque réel pour le personnel médical. D'une façon générale, le risque d'infection à partir d'une source positive est le suivant: VIH 0,3%, VHC 3%, VHB 30% (VHB évitable par la vaccination, à la différence du VIH et VHC!). Une *transmission par voie sexuelle* du VHC survient quasi exclusivement lors de pratiques anales (lésions des muqueuses) chez des hommes infectés par le VIH qui ont des relations sexuelles avec des hommes (MSM) [5]. Le risque de transmission du VHC lors d'une relation sexuelle par voie vaginale est en revanche extrêmement faible (0–0,6% par an) [5–7], ce qui justifie de pouvoir renoncer à l'utilisation du préservatif dans une relation stable. D'après les connaissances actuelles, nous préférons toutefois conseiller aux MSM négatifs pour le VIH [8] et aux couples hétérosexuels de renoncer aux pratiques anales non protégées en cas d'infection d'un des partenaires par le VHC. Les baisers ne représentent aucun risque de transmission du VHC. Pour plus de sûreté, les personnes infectées par le VHC ne devraient pas partager leur rasoir, leurs instruments de manucure et leur brosse à dents avec d'autres personnes (contact sanguin potentiel).

Le risque de *transmission verticale* de la mère à l'enfant pendant la naissance est de 5% environ et il n'est pas diminué par une césarienne ou l'abstention de l'allaitement [9]. La présence d'une hépatite C chronique n'est pas une raison de déconseiller une grossesse à une femme qui a le désir d'avoir un enfant.

3. Comment la maladie se manifeste-t-elle?

Après l'infection, on peut observer les symptômes généraux d'une *hépatite aiguë* (fièvre, abattement), douleurs

épigastriques, nausées et rarement un ictère. Mais la plupart du temps, l'infection évolue de façon oligo- ou asymptomatique et le diagnostic n'est pas fait. L'hépatite C aiguë guérit complètement et spontanément dans 30% des cas (de 20 à 50% selon l'étude). Plus le patient est symptomatique (ou plus l'augmentation des transaminases et de la bilirubine est importante), plus la chance d'une élimination spontanée du virus est forte. Des facteurs génétiques, comme par exemple le polymorphisme IL28B qui est aussi associé à la réponse thérapeutique, semble à cet égard jouer un rôle important [10–12].

Chez environ 70% des patients infectés par le VHC, une répllication virale persiste >6 mois. Etant donné qu'une guérison spontanée complète devient ensuite très improbable, on parle alors d'*hépatite C chronique*. Les patients atteints d'*hépatite C chronique* sont pour la plupart *asymptomatiques ou ont peu de symptômes non spécifiques*, comme la fatigue ou bien des douleurs légères dans la zone hépatique. L'évolution de l'hépatopathie est très différente selon les individus. On estime que 10–20% de l'ensemble des sujets infectés développent une cirrhose du foie dans un délai de 20 ans et que parmi ceux-ci, annuellement, 1–3% ont un cancer hépatocellulaire [13–17]. Les *manifestations extra-hépatiques* de l'hépatite C chronique sont la cryoglobulinémie (accompagnée d'arthralgies/artrites ou d'une vascularite avec des lésions cutanées ou rénales) ainsi que des maladies lymphoprolifératives. Des maladies également associées à l'infection par le VHC sont: le diabète de type 2 [18], la porphyrie cutanée tardive (Porphyria cutanea tarda) et le lichen plan (Lichen ruber planus) [19].

4. Que peut faire le patient pour retarder le développement de la cirrhose?

Les facteurs associés à une accélération de la progression de la fibrose sont: l'alcool [20], le tabagisme [21], la consommation de cannabis [22, 23], la surcharge pondérale (IMC >25 kg/m²) avec stéatose hépatique [24, 25], la coinfection par l'hépatite B [26] et le VIH [27, 28].

En fonction de ces données, il faut autant que possible renoncer totalement à la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis et viser un poids normal. Une consommation régulière de café en revanche n'a aucun effet délétère sur la maladie hépatique, elle pourrait même avoir un effet protecteur sur la progression de la maladie [29, 30].

L'hépatite A, qui peut être fulminante en cas d'hépatite C préexistante [31], et l'hépatite B peuvent être évitées par les vaccinations correspondantes. Une éventuelle coinfection par le VIH devrait être traitée avant la chute du nombre des CD4 en-dessous de 350/µl [32].

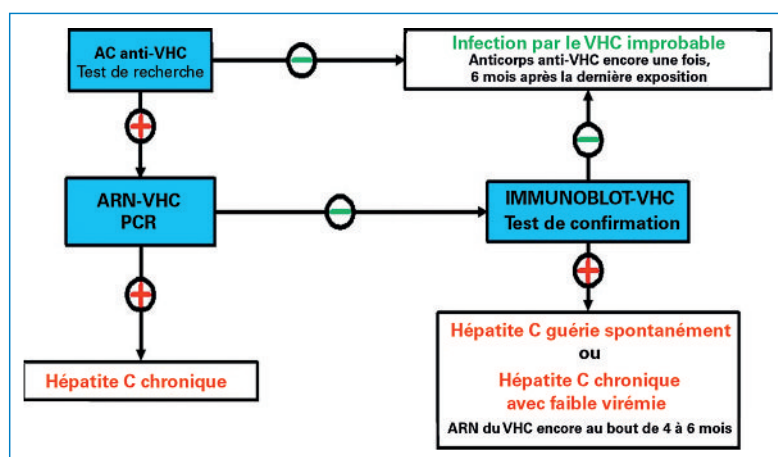
L'utilité de la phytothérapie n'est pas établie à ce jour. La silymarine (extrait de la fleur de souci) est actuellement étudiée par le NIH [14]. En raison d'une hépatotoxicité possible, la prise d'extraits de plantes doit faire l'objet d'une discussion préalable avec le médecin.

5. Chez qui faut-il faire un bilan?

Etant donné que l'hépatite C a, en général, une évolution asymptomatique, il est important de penser à faire un *screening du VHC (recherche des anticorps)* dans les situations citées au tableau 1 ➡.

Tableau 1. Indications à un dépistage du VHC.

Augmentation non expliquée des valeurs hépatiques (typiquement ALT >AST, <i>attention</i> : fausse interprétation comme augmentation des transaminases dans le cadre d'un alcoolisme)
Toxicomanie actuelle ou passée
Personne infectée par le VIH
Receveur de produits sanguins avant 1987 (par la suite: <i>inactivation virale</i>)
Receveur de transfusion de sang ou de transplantation d'organe avant 1992 (par la suite: <i>test de recherche des anticorps</i>)
(Status après) hémodialyse
Après exposition professionnelle au sang (lésion par piqûre d'aiguille)
Enfants d'une mère positive pour le VHC
Eventuellement intervention chirurgicale ou provenance d'un pays à prévalence élevée de VHC
Partenaires sexuels de patients infectés par le VHC (risque de transmission sexuelle, toutefois très faible <i>en dehors des pratiques anales</i>)

**Figure 1. Algorithme de bilan d'une hépatite C chronique.**

Lorsque il y a persistance d'ARN du VHC >6 mois, il s'agit d'une forme chronique d'hépatite C. En cas de tests de recherche d'anticorps anti VHC positifs, mais absence d'ARN du VHC, 3 situations sont possibles: 1) Forme de guérison spontanée d'hépatite C (absence à nouveau d'ARN du VHC 4–6 mois plus tard), 2) hépatite C chronique avec faible virémie (ARN du VHC mis en évidence 4–6 mois plus tard), 3) Test de screening faussement positif (immunoblot VHC négatif).

En cas de suspicion d'une forme aiguë d'hépatite C, il faut rechercher en plus l'ARN du VHC à l'aide d'une PCR, car le test de recherche des anticorps anti-VHC peut être encore négatif à ce moment-là (l'ARN du VHC est détectable dès 2 semaines après l'exposition; en revanche, les anticorps anti-VHC ne le sont qu'au bout de 8–12 semaines [14]).

Un test de recherche des anticorps anti-VHC positif ne démontre pas encore la présence d'une hépatite C. Etant donné que le test de dépistage est devenu très spécifique, nous conseillons de ne pas effectuer l'immunoblot comme test de confirmation, mais bien de réaliser directement une mise en évidence du génome (l'ARN du VHC) à l'aide de la méthode par PCR pour la confirmation du diagnostic (fig. 1 [6]).

Pour prouver une guérison spontanée de l'hépatite C dans le cas où l'ARN du VHC n'est pas détectable, il faut répéter la PCR après 4–6 mois. L'absence de mise en évidence de l'ARN du VHC et un immunoblot du VHC négatif signi-

fient que le résultat du test de screening est un faux positif (fig. 1).

On distingue 6 génotypes du VHC dont la fréquence de répartition est différente d'un pays à l'autre. En Suisse, c'est le génotype 1 qui domine, suivi des génotypes 3 et 4; le génotype 2 est plutôt rare et les génotypes 5 et 6 ne sont guère représentés [33]. La détermination du génotype est pour le moins indiquée quand on envisage un traitement antiviral; en effet, la durée du traitement et la réponse à celui-ci dépendent fortement du génotype.

La détermination du degré de fibrose du foie ou «staging», est un facteur pronostique important et permet d'estimer l'urgence du recours au traitement (voir ci-dessous). Même des transaminases normales de façon répétée n'excluent pas la présence d'une cirrhose hépatique [14, 34]. La référence en la matière est encore l'évaluation histologique de la biopsie hépatique (non obligatoire, mais d'autant plus indiquée que les chances de succès du traitement de l'infection par le VHC, sont mauvaises (génotype 1+4, charge virale élevée, consommation d'alcool élevée, infection concomitante par le VIH) [35]. Etant donné que l'intervention est souvent désagréable pour le patient et qu'elle comporte un certain risque, il serait souhaitable de pouvoir pratiquer des tests de recherche de fibrose qui soient non invasifs et fiables. Ces dernières années, on a testé la fiabilité d'un nombre incommensurable de marqueurs de fibrose dans le sérum [36].

Ce que l'on appelle les marqueurs indirects de fibrose (comme par exemple, les tests APRI [www.labor-limbach.de/AST-Thrombozyten-Rat.391.0.html] ainsi que Forns-Index et FIB-4) sont basés sur une combinaison de valeurs de laboratoire de routine qui reflètent les différents aspects de la fonction hépatique. Fibrotest® (qui est une marque déposée et dont la facturation est payante) est un peu plus complexe, d'une fiabilité diagnostique plus élevée, mais aussi plus chère.

Les marqueurs directs de la fibrose mesurent le taux sérique de protéines matricielles extracellulaires. Il n'existe parmi eux aucun qui soit clairement favori du point de vue de la fiabilité diagnostique. Il faut aussi évoquer l'acide hyaluronique, relativement simple à doser (cependant, seuls quelques laboratoires effectuent ce dosage en routine).

L'élastographie aux ultrasons (Fibroscan®) apparaît comme une méthode non invasive et souveraine pour le diagnostic d'une cirrhose, mais elle n'est disponible que dans des centres spécialisés. En cas de surcharge pondérale, la mesure de la rigidité hépatique n'est souvent pas possible [37], et la valeur peut être faussement élevée en cas d'hépatite aiguë (transaminases élevées) [14, 38, 39]. Tous les tests de fibrose non invasifs sont appropriés à l'évaluation des deux extrêmes du spectre de la fibrose (fibrose absente/a minima et cirrhose), mais ils sont peu utiles pour la détermination des degrés de fibrose moyens [14].

6. Qui faut-il traiter?

Par principe, un traitement doit toujours être envisagé en présence de l'ARN du VHC (mise en évidence positive). Dans les rares situations d'une forme aiguë d'hépatite C, un traitement antiviral est recommandé la plupart du temps, étant donné qu'il permet d'empêcher le passage à la forme chronique, indépendamment du génotype, dans

>90% des cas [40]. Chez les patients symptomatiques qui éliminent spontanément le virus jusque dans 50% des cas, il faudrait attendre 2–3 mois à partir du début des symptômes [41]. Une chute spontanée de la charge virale >2 log UI/ml 4 semaines après l'établissement du diagnostic a une valeur prédictive positive (VPP) de 88% et une valeur prédictive négative (VPN) de 85% pour une clairance spontanée [42]. La durée optimale du traitement de l'hépatite C aiguë n'est pas définie: elle est de 3–6 mois selon la réponse virale [14]. Par conséquent, l'avantage procuré par un traitement précoce est majeur pour les génotypes 1 et 4, étant donné qu'à la phase chronique, ces formes répondent nettement moins bien et doivent donc être traitées plus longtemps.

L'hépatite C chronique existe déjà la plupart du temps lorsque le diagnostic est posé. Tous les patients ne développent pas une cirrhose du foie ou d'autres complications de l'hépatite C, et les traitements disponibles actuellement (PegInterféron + ribavirine) ne sont pas sans poser des problèmes (effets indésirables, coûts), il faut donc se demander qui doit être traité. Les patients qui présentent une fibrose déjà avancée ont un risque accru de développer une cirrhose [43] ce qui constitue une indication thérapeutique urgente. Étant donné que la réponse au traitement diminue avec l'accroissement de la fibrose [44] et l'âge des patients (>40 ans) [14], et qu'en cas de cirrhose décompensée, il ne reste pratiquement plus qu'à envisager une transplantation hépatique, il ne faut pas attendre trop longtemps avant d'intervenir [45]. Plus le nombre des facteurs accélérant la progression de la fibrose est élevé chez une personne (notamment la toxicomanie, la coinfection par le VIH, voir plus haut), plus l'indication thérapeutique doit être posée précocement (dès que la situation de vie est stable d'une certaine façon) et en cas d'abstention thérapeutique, l'évolution doit être contrôlée plus fréquemment.

Une guérison est possible dans l'hépatite C avec un traitement limité dans le temps (élimination virale maintenue). Ce traitement empêche une progression vers la cirrhose et/ou le CHC et met fin à la contagiosité. Le taux de guérison est actuellement de 40–50% pour le génotype 1, de 60–70% pour le génotype 4 et de 80% pour les génotypes 2 et 3.

La progression de la fibrose est plus rapide chez les patients avec un génotype 3, d'ores et déjà bien traitable [46]. L'indication thérapeutique doit par conséquent être large pour les *génotypes 2 et 3*. Il est souvent inutile d'effectuer une biopsie hépatique.

Pour les *génotypes 1 et 4* difficilement traitables, la biopsie hépatique est souvent utile pour déterminer le degré de fibrose et de l'activité inflammatoire. Par principe, l'in-

dication thérapeutique est donnée à partir d'un degré de fibrose moyen $\geq F2/4$ d'après Metavir, tandis qu'on peut plutôt être attentiste chez les patients dont la fibrose est absente ou faible (F0 et F1 d'après Metavir). Pour le génotype 1 comportant un degré moyen de fibrose (F2/4), on attendra l'obtention de l'autorisation des nouveaux inhibiteurs de la protéase du VHC (vers la fin 2011), étant donné que les chances de succès sont nettement meilleures avec ces produits. Pour le génotype 4, on disposera dans quelques années d'un inhibiteur de la polymérase.

Il est important qu'une progression de la fibrose ne passe pas inaperçue chez les patients qui ne sont pas traités actuellement. À ce sujet, il est utile d'effectuer des contrôles réguliers de l'évolution (annuels par exemple) avec des tests de fibrose non invasifs (voir plus haut). On peut éventuellement répéter la biopsie hépatique au cours de l'évolution (après 4–5 ans) [14, 45].

Les patients qui présentent des symptômes (comme par exemple une cryoglobulinémie associée au VHC) doivent être traités indépendamment du degré de fibrose [14].

Les contre-indications au traitement de l'infection par le VHC avec l'association Peg-IFN + RBV sont énumérées dans le tableau 2.

Une abstinence absolue d'alcool et de drogues est souhaitable pendant le traitement de l'infection à VHC, mais n'est pas obligatoire aussi longtemps que l'adhésion au traitement n'est pas compromise [47, 48]. Les programmes de substitution aux opiacés (méthadone, héroïne) ont prouvé qu'ils constituaient des situations appropriées pour le traitement de l'infection par le VHC [47, 49], entre autres en raison de la possibilité d'un traitement directement observé (directly observed therapy ou DOT). L'adhésion, les effets indésirables et la réponse au traitement sont comparables chez les toxicomanes intraveineux sous substitution aux opiacés et les sujets non dépendants [47, 50, 51]. Le risque de réinfection est faible [3, 52, 53].

7. Avec quoi traiter et pendant combien de temps?

Hépatite C chronique

La thérapeutique actuelle standard de l'hépatite C chronique est un traitement combiné comportant une injection sous-cutanée hebdomadaire d'un interféron pégylé (180 µg Peg-IFN a-2a [40 kDa PEG (polyéthylène glycol)] ramifié ou de 1,5 µg/kg de Peg-IFN a-2b [12 kDa PEG linéaire]) et d'une prise quotidienne, deux fois par jour, de ribavirine (Guanosin-Analogue) par voie orale (selon le poids: 800–1400 mg, éventuellement une dose fixe de 800 mg/jour chez les patients naïfs de tout traitement, infectés uniquement par le VHC, génotypes 2/3).

Auparavant, la fixation de la durée du traitement était relativement simple: 24 semaines pour les sujets infectés uniquement par le VHC génotypes 2/3 et 48 semaines pour les génotypes 1/4 ainsi que pour les sujets coinfectés par le VIH, indépendamment du génotype. Entre-temps, le concept du traitement guidé par la réponse («response-guided therapy») s'est imposé de plus en plus.

Sujets infectés uniquement par le VHC (fig. 2–4)

Lorsqu'après 4 semaines de traitement, l'ARN du VHC est indétectable (RVR = rapid virological response), la durée du traitement peut être raccourcie pour les génotypes 2/3

Tableau 2. Contre-indications au traitement de l'infection à VHC par Peg-IFN + RBV.

Cirrhose hépatique décompensée
Maladies auto-immunes
Dépression/psychose non contrôlée
Epilepsie non contrôlée
Forme grave d'anémie, de leucopénie ou de thrombocytopénie
Forme grave de maladie cardiopulmonaire
Grossesse (ou contraception insuffisante), allaitement

de 24 à 12–16 semaines [54] et pour le génotype 1 avec une faible charge virale ($\leq 600\,000$ U/ml) de 48 à 24 semaines [55]. Par contre, les patients porteurs du génotype 1 qui n'atteignent une suppression virale complète qu'entre la semaine 12 et 24, doivent bénéficier d'un al-

longement de leur traitement de 48 à 72 semaines [56]. En cas de chute de l'ARN du VHC génotype 1 à la 12^e semaine de traitement inférieure à 2 log U/ml (absence de RVP = early virological response), la probabilité d'atteindre une RVS est réduite à 0–3% [57], ce qui fait que le traitement doit être interrompu (règle d'arrêt à 12 semaines «12 week-stopping rule»). Une autre raison d'arrêt du traitement est la détection persistante d'ARN du VHC après 24 semaines.

Sujets coinfecteds par le VIH (fig. 5)

Chez les sujets coinfecteds par le VIH et porteurs des génotypes 2/3, on peut raccourcir la durée du traitement de 48 à 24 semaines devant une faible charge virale ($\leq 400\,000$ U/ml) et une fibrose minime, si après 4 semaines, l'ARN du VHC est indétectable (RVR) [62]. Pour les sujets coinfecteds par le VIH, porteurs des génotypes 1/4, les directives EACS recommandent un traitement de 48 semaines, indépendamment d'une RVR atteinte ou non, traitement qui doit être prolongé à 72 semaines si l'élimination du virus se produit seulement entre la semaine 12 et 24 [63].

Une fonction rénale limitée avec une clairance de la créatinine < 60 ml/min nécessite une réduction de la dose, tant du Peg-IFN que de la RBV (éliminés tous deux par voie rénale) [14].

Hépatite C aiguë

Dans le cas d'une hépatite C aiguë, le traitement devrait être commencé dans un délai de 8 à 12 semaines après l'exposition/le diagnostic (avantages importants: un taux élevé de RVS ($> 90\%$) indépendamment du génotype avec une durée de traitement plus courte, particulièrement significatif chez des patients difficiles à traiter (génotype 1+4, charge virale élevée, coinfection par le VIH). Chez les sujets infectés uniquement par le VHC, il semble qu'une monothérapie de 12 semaines par Peg-IFN soit suffisante [40], tandis que chez les sujets porteurs d'une coinfection par le VIH, on recommande un traitement de 24 semaines par Peg-IFN + RBV [63, 64].

8. Comment gérer les effets indésirables du traitement?

Dans les études étayant la demande d'autorisation de mise sur le marché du traitement combiné Peg-IFN/RBV, le taux d'arrêt de traitement lié aux effets indésirables des produits était de 10–14%. Les modifications de la formule sanguine (NFS) constituent la cause la plus fréquente de réduction de la dose (contrôle de la formule sanguine toutes les 1–2 semaines au cours des 4 premières semaines, puis toutes les 4 semaines). Avant le début du traitement, le nombre des plaquettes doit être ≥ 75 G/l, le NAN (nombre absolu de neutrophiles) $\geq 1,5$ G/l, et la TSH doit être normale [14]. Une rougeur au site d'injection survient quasi systématiquement, mais cela n'exige aucune mesure particulière en dehors du fait d'informer le patient et de changer de site d'injection.

Le tableau 3 donne une vue d'ensemble sur la fréquence et le traitement des effets indésirables. La base du succès lors d'une prise en charge d'un effet indésirable est représentée par des consultations et/ou des contrôles fréquents qui permettent de reconnaître précocement les effets indésirables et de les traiter à temps.

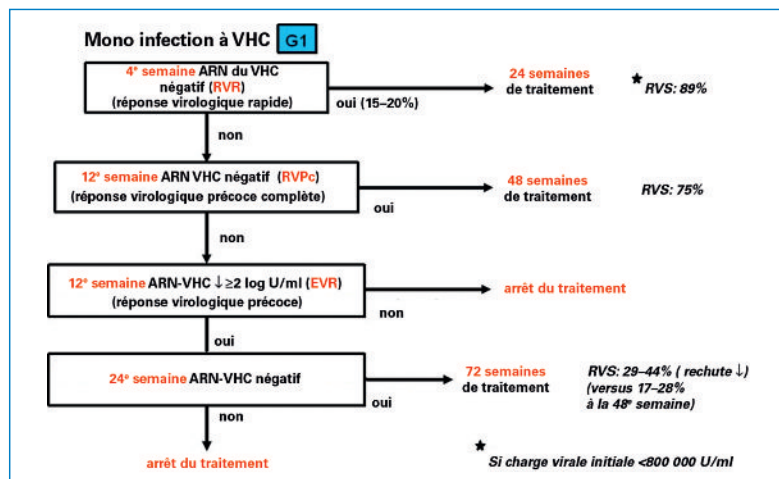


Figure 2. Algorithme de traitement pour les patients infectés uniquement par le VHC génotype 1. 66% des patients porteurs des génotypes 2/3, mais seuls 15–20% des patients porteurs du génotype 1 atteignent une RVR (ARN du VHC indétectable après 4 semaines). Le taux de RVS dans le cas du génotype 1 dépend du moment où, pour la première fois, l'ARN du VHC devient indétectable: semaine 4 (RVR) env. 90%, semaine 12 (RVPc) 75%, semaine 24 env. 45% RVS [58]. Lorsque la charge virale est faible et indétectable au bout de quatre semaines (RVR), la durée du traitement peut être raccourcie de 48 à 24 semaines [55]. Les patients qui n'éliminent complètement l'ARN du VHC qu'entre la semaine 12 et 24 bénéficient d'une poursuite du traitement jusqu'à 72 semaines (moins de rechutes, garantie de prise en charge des frais nécessaire) [56, 59, 60]. Le traitement doit être arrêté si après 12 semaines la chute de l'ARN du VHC est < 2 log U/ml [57] ou si après 24 semaines de l'ARN du VHC est encore détectable.

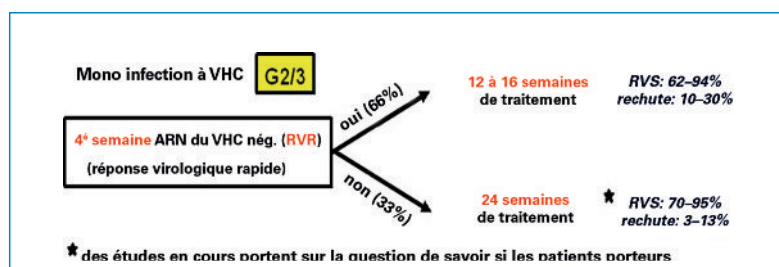


Figure 3. Algorithme thérapeutique pour les patients infectés uniquement par le VHC génotypes 2/3. Chez deux tiers des patients porteurs des génotypes 2/3, l'ARN du VHC devient indétectable dès 4 semaines (RVR), le traitement peut donc être raccourci de 24 à 12–16 semaines (attention: taux élevé de rechutes) [14].

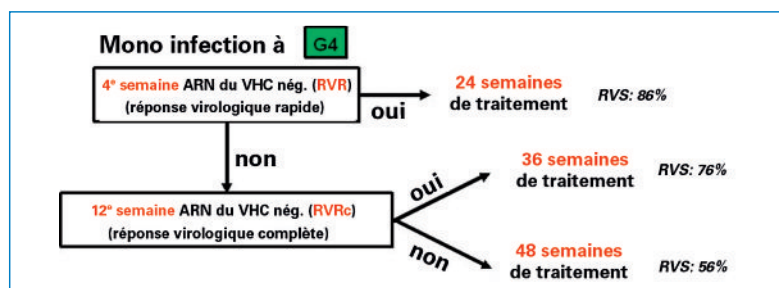


Figure 4. Algorithme de traitement pour les patients infectés uniquement par le VHC génotype 4. Chez les patients porteurs du génotype 4 qui ont déjà éliminé l'ARN du VHC au bout de 4 semaines (RVR), la durée du traitement peut être raccourcie de 48 à 24 semaines. Dans le cas où, après 12 semaines, l'ARN du VHC n'est plus détectable pour la première fois (RVPc), 36 semaines de traitement sont suffisantes [61].

Chez les sujets porteurs d'une coinfection par le VIH, le taux de RVRS est plus élevé lorsque le nombre relatif de CD4 est >25%. Sous le traitement de l'infection à VHC, on note une chute du nombre absolu de CD4, alors que leur nombre relatif reste stable sans qu'il n'y ait d'infection opportuniste. Pour ce qui concerne les HAART, il faut avoir remplacé, avant le début du traitement de l'infection à VHC, la zidovudine (AZT) qui augmente l'anémie due à la RBV et éventuellement aussi l'abacavir (ABC) (son effet inhibiteur sur l'action de la ribavirine peut être évité le cas échéant par une posologie de la RBV adaptée au poids). La stavudine (D4T) et la didanosine (ddI) sont contre-indiquées en raison de leur toxicité additive, mais elles ne sont pratiquement plus utilisées, de toute façon, dans le monde occidental [14, 63].

9. Comment le succès thérapeutique peut-il être amélioré dans l'avenir?

Avec une prise en charge optimisée des effets indésirables (voir plus haut), la réponse thérapeutique s'améliore. Des modalités thérapeutiques multidisciplinaires garantissant simultanément un accompagnement par des travailleurs sociaux, des addictologues, psychiatres, neurologues, hépatologues/infectiologues, etc. permettent aussi le traitement d'une hépatite C chez des patients moins bien intégrés et moins stables

Nouveaux inhibiteurs de la protéase: Telaprevir (TVR) et boceprevir (BOC) pour le génotype 1

On compte sur l'obtention en Suisse, fin 2011, de l'autorisation de mise sur le marché des nouveaux inhibiteurs de la protéase du VHC, telaprevir et boceprevir, pour les patients porteurs du génotype 1. Comparativement à un traitement standard de 48 semaines par Peg-IFN + RBV, le taux de RVRS chez les patients naïfs de tout traitement peut être augmenté de 45% à 65%, et qui plus est, la durée

du traitement peut être raccourcie à 24 semaines lorsque, pendant les 12 premières semaines de traitement, on aura administré un traitement supplémentaire de 750 mg de *telaprevir* toutes les huit heures par voie orale (premier jour de traitement: 1250 mg de TVR) [75, 76]. Le taux des arrêts de traitement liés aux effets indésirables du telaprevir a été plus élevé qu'avec le traitement de Peg-IFN + RBV seul (21 contre 11%; effets indésirables les plus fréquents sous TVR: prurit, éruption cutanée [50%, de survenue relativement tardive], et anémie) [76]. Lors d'une comparaison directe, la prise de 1125 mg 2 fois par jour de telaprevir donne des résultats aussi bons que 750 mg 3 fois par jour, ce qui devrait avoir des effets positifs sur l'adhésion en cas de prise de ribavirine 2 fois par jour [77]. Si on traite en fonction de l'ARN du VHC après 4 semaines de traitement, que ce soit durant 24 semaines (si l'ARN du VHC est déjà indétectable, ce qui est le cas chez 55–75% des patients) ou pendant 48 semaines (si l'ARN du VHC est encore détectable), le taux de RVRS s'élève à 81–85% [77]. Après une phase d'introduction de 4 semaines avec Peg-IFN + RBV seuls, le *boceprevir* a été administré à raison de 3 fois 800 mg par voie orale pendant une durée de 24 à 44 semaines, en même temps que Peg-IFN + RBV. Dans cette situation, les taux de RVRS ont été de 56% pour le protocole de 28 semaines, de 75% pour celui de 48 semaines et de 38% dans le bras témoin après 48 semaines de Peg-IFN + RBV [78]. Le boceprevir a aggravé l'anémie induite par la RBV, mais il n'a eu aucun effet indésirable dermatologique (éruption cutanée). Le taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables a été de 26% environ contre 14% dans le bras témoin [78, 79].

On ne peut renoncer actuellement ni au Peg-IFN ni encore au RBV [83] en raison du développement en quelques jours d'une résistance sous inhibiteur de la protéase du VHC en monothérapie [80] (résistance croisée entre le telaprevir et le boceprevir [81, 82]) alors qu'en l'absence de ribavirine, on note une augmentation dramatique des taux de «Virological breakthrough» et de rechute [76].

Dosage sanguin de la ribavirine

La valeur d'une surveillance thérapeutique des taux sanguins de ribavirine (therapeutic drug monitoring ou TDM) pour optimiser la réponse virologique et réduire la toxicité (notamment l'anémie hémolytique) soulève des débats contradictoires [84, 85]. Actuellement, on réalise en Suisse une étude randomisée et contrôlée (SASL24) sur cette question [86]. En raison d'une demi-vie très longue, de 6 jours environ (accumulation de RBV dans les érythrocytes), le stade du plateau (steady-state) n'est atteint qu'au bout de 4 semaines, raison pour laquelle la mesure du taux plasmatique n'est utile qu'à partir de ce moment-là (le taux sérique est moins bien reproductible [87]). Le taux de ribavirine est corrélé aussi bien avec le taux de RVRS qu'avec l'importance de l'anémie; sur ce point, on note dans les différentes études un chevauchement très important des valeurs seuil (>1,95 à >4 mg/l pour RVRS et >2,3 à >3,5 mg/l pour la chute de l'Hb). A partir de ces résultats, on recommande d'obtenir si possible un taux cible de 2–2,5 mg/l [84]. L'augmentation de la dose de RBV (jusqu'à 3600 mg/jour [88]) est limitée en fin de compte par la gravité de l'anémie (nécessité d'administration d'érythropoïétine et de concentré érythrocytaire). Une dose de RBV >10,6 mg/kg est associée à une meilleure réponse thérapeutique [14].

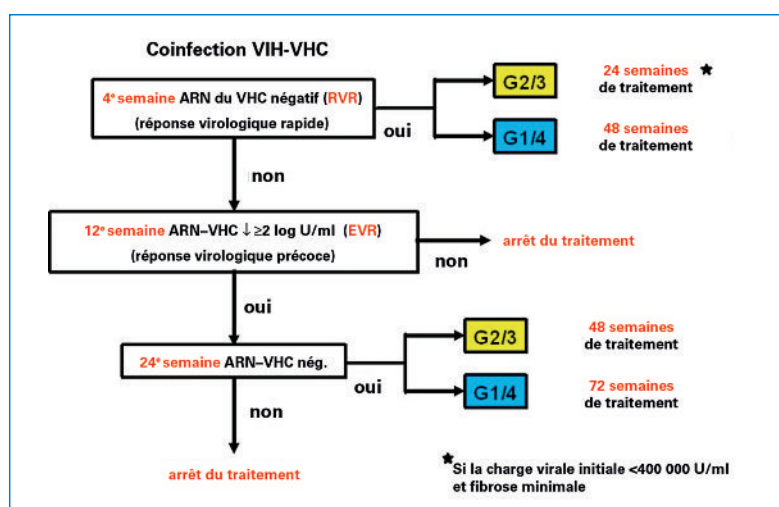


Figure 5. Algorithme de traitement pour les sujets coinfectés par VIH-VHC (tous génotypes). Chez les sujets porteurs d'une coinfection par le VIH avec comme génotypes 2/3, la durée du traitement peut être raccourcie de 48 à 24 semaines si la charge virale de départ est faible, la fibrose du foie minimale, et si l'ARN du VHC devient indétectable (RVR) après 4 semaines [62]. Pour les sujets coinfectés par le VIH avec les génotypes 1/4, un traitement de 48 semaines est recommandé, indépendamment de l'obtention d'une RVR; ce traitement peut être prolongé à 72 semaines (garantie de prise en charge des frais nécessaire), si l'élimination du virus n'a lieu qu'entre la 12^e et la 24^e semaine [63].

Tableau 3. Effets indésirables du traitement de l'infection à VHC par Peg-IFN + RBV et leurs déclencheurs.

Effet indésirable	Déclencheur	Fréquence	Management
Symptômes de type grippal (fatigue, céphalée, fièvre, frissons, douleurs des membres)	IFN	22–31 %	Traitement symptomatique par paracétamol, voire AINS (de préférence en prévention, 30 minutes avant l'injection, la plupart du temps diminue après les 1–4 premières semaines de traitement)
Dépression (risque le plus élevé les 12 premières semaines; allant jusqu'au suicide)	IFN	21–58 %	Soins psychiatriques avant et régulièrement pendant le traitement de l'infection à VHC Le cas échéant, prévention à l'aide d'un antidépresseur (l'effet se manifeste au bout de 2–4 semaines, poursuivre jusqu'à trois mois après la fin du traitement de l'infection à VHC)
Anémie hémolytique (nadir après 6–8 semaines)	RBV	env. 1/3; Hb <10 g/dl: 9–15 %	Réduction de la dose de RBV si Hb <10 g/dl par paliers de 200 mg [65], pause du Peg-IFN/RBV lorsque Hb <8,5 g/dl Eventuellement érythropoïétine en s.c. (KoGu nécessaire, cher) amélioration du bien-être du patient, moins de réduction de la dose de RBV [66–69] et taux de RVRS plus élevé [70, 71]
Neutropénie (n'est pas associée à davantage d'infections ou à une infection bactérienne grave [72])	IFN	NAN <1,5 G/l: 18–20 %; NAN <0,5 G/l: 4 %	Réduction de la dose par paliers de Peg-IFN lorsque NAN <0,75 G/l, pause du Peg-IFN/RBV lorsque NAN <0,5 G/l Administration de G-CSF non établie (à la rigueur en cas de cirrhose progressive) [73]
Thrombopénie	IFN		Réduction par paliers de la dose de Peg-IFN lorsque Tc <50 G/l, pause du Peg-IFN/RBV lorsque Tc <25 G/l Administration de Thrombopoétin-Rezeptor-Agonist (Eltrombopag p.o.) [74] non établie (attention: hépatotoxicité, risque de thrombose)
Sécheresse cutanée	IFN + RBV		Soins cutanés relépidiants
Eruption cutanée (passagère)	RBV		Si absence de réaction allergique grave, traitement symptomatique avec antihistaminique et continuer la RBV
Perte des cheveux	IFN + RBV		Pas de traitement spécifique, dans la règle, réversible au plus tard 6 mois après la fin du traitement
Térogénicité	RBV		Contraception stricte jusqu'à 6 mois après la fin du traitement pour l'homme et la femme
Induction d'une MAI (par exemple, thyroïdite auto-immune)	IFN		Contrôle de la TSH toutes les 12 semaines
Abaisssement du seuil convulsif, multiplication des crises d'épilepsie en cas d'épilepsie préexistante	IFN		Suivi neurologique conjoint, adaptation du traitement antiépileptique

Peg-IFN = Interféron pégylé; IFN = Interféron; RBV = Ribavirine; AINS = Anti-inflammatoires non stéroïdiens; Hb = Hémoglobine; s.c. = sous-cutanée; KoGu = Garantie de prise en charge des frais; RVRS = réponse virologique soutenue (6 mois après la fin du traitement, ARN du VHC indétectable = réponse thérapeutique soutenue); NAN = nombre absolu de neutrophiles; G-CSF = Granulocyte colony stimulating factor; Tc = Thrombocytes; p.o. = per os; MAI = maladie auto-immune; TSH = thyroïdostimuline.

Rôle de la résistance à l'insuline, des statines, de la vitamine D

On a noté, aussi bien chez les sujets infectés uniquement par le VHC que chez les porteurs d'une coinfection par le VIH, une corrélation négative entre la résistance à l'insuline (HOMA >2) et la réponse au traitement de l'infection à VHC [44, 89]. Les premiers résultats d'étude indiquent que la metformine pouvait augmenter le taux de RVRS sur le génotype 1 [90], tout comme la pioglitazone sur le génotype 4 [91] lorsque ces deux substances étaient administrées en plus du traitement standard de Peg-IFN + RBV. Un taux initial élevé de LDL est associé à un taux plus élevé de RVRS [92, 93] (le récepteur aux LDL est un récepteur du VHC: LDL↑ → récepteur LDL↓ [94]). On peut paradoxalement améliorer la réponse thérapeutique pour le génotype 1 par l'administration de fluvastatine (LDL↓) en plus du traitement standard Peg-IFN + RBV [95] (géranylgeranylation↓ → fixation membranaire des protéines↓ → Réplication du VHC↓ [96–98]).

La plus mauvaise réponse thérapeutique chez les sujets d'origine africaine et d'Amérique latine a été liée à un taux plus faible de vitamine D en raison de la couleur de peau plus foncée de ces sujets. Un apport correspondant de vi-

tamine D (→ normalisation de la fonction des cellules T, réplique du VHC↓, résistance à l'insuline↓) chez des sujets infectés par le génotype 1 a permis d'obtenir des taux plus élevés de RVRS [99].

Nouveaux médicaments à venir

À la différence des inhibiteurs de la protéase du VHC, actifs uniquement sur le génotype 1, les inhibiteurs de la polymérase du VHC, actuellement en développement, sont actifs contre tous les génotypes, ce qui est important pour les patients atteints par le génotype 4, patients qui sont difficiles à traiter [83].

La cyclosporine A agit également comme inhibiteur de la réplication du VHC [100]. On étudie actuellement les possibilités thérapeutiques de la cyclosporine non immunodépresseur Debio 025 (efficace sur les génotypes 1–4 par l'inhibition de la cyclophiline) [101, 102].

La réussite du traitement de l'infection à VHC, qui peut avoir lieu sans Peg-IFN ni ribavirine, ne sera possible que si suffisamment de médicaments directement actifs sur le VHC et ne produisant pas de résistance croisée sont disponibles pour un traitement combiné. Jusqu'à nouvel avis, on ne peut se passer ni de Peg-IFN et ni de RBV (faible déve-

Tableau 4. Possibilités de retraitement et chances de succès.

Premier traitement de l'infection à VHC	Retraitement	Chances de succès
Absence de réponse sous Peg-IFN + RBV	Peg-IFN + RBV	5–14% RVRs [14, 103, 104]
	Traitement d'entretien à plus faible dose avec Peg-IFN α -2a 90 μ g/semaine	ALT (GPT), présence d'ARN du VHC inflammation nécrotique du foie significativement plus faible; cependant, pas d'influence sur le taux de décompensation hépatique et la progression vers la cirrhose [105]
	Si génotype1: Peg-IFN + RBV + telaprevir (autorisation vers fin 2011)	40–57% RVRs [104, 106]
	Si génotype1: Peg-IFN + RBV + boceprevir (autorisation vers fin 2011)	25–55% RVRs [107]
Rechute après Peg-IFN + RBV	Si génotype1: Peg-IFN + RBV + telaprevir (autorisation vers fin 2011)	70–75% RVRs [104]
Absence de réponse sous traitement standard IFN + RBV	Peg-IFN + RBV	8–10% RVRs [14, 108, 109]
Rechute après traitement standard IFN + RBV	Peg-IFN + RBV	40–50% RVRs [14, 109]
Absence de réponse sous traitement standard IFN en monothérapie (c'est-à-dire pas de RBV)	Peg-IFN + RBV	20–40% RVRs [14, 108, 109]

Peg-IFN = Interféron pégylé; RBV = Ribavirine; RVRs = réponse virologique soutenue (6 mois après la fin du traitement, ARN du VHC indétectable = réponse thérapeutique soutenue); ALT = Alanine-Aminotransférase; GPT = Glutamate-Pyruvate-Transaminase.

loppement de résistance, meilleure réponse thérapeutique, faible taux de rechute) [83].

10. Que faire lorsque le premier traitement de l'infection à VHC a échoué?

20–50% des patients traités par Peg-IFN + RBV n'atteignent pas le RVRs (causes possibles: l'absence de réponse [après 24 semaines de traitement, l'ARN du VHC est encore détectable], un «virological breakthrough» [l'ARN du VHC à nouveau détectable pendant que le sujet est encore sous traitement], une rechute [réapparition d'ARN du VHC après la fin du traitement], une mauvaise adhésion, une réduction inappropriée de la dose, ou rarement [1%], formation d'anticorps neutralisants contre le Peg-IFN [14]). Les possibilités de retraitement et les chances de succès, figurent dans le tableau 4 ➔.

Les sujets non répondeurs au traitement Peg-IFN + RBV et qui présentent une fibrose progressive doivent faire l'objet, dans le cadre de l'évaluation d'un éventuel recours à la transplantation, d'une recherche de CHC (échographie + dosage de l'AFP) tous les 6 mois et subir tous les 1–2 ans une œsophagoscopie à la recherche de varices œsophagiennes (à partir d'un score MELD >15) [14, 63]. Depuis 01/2007, le degré d'urgence d'une transplantation hépatique n'est plus jugé par Eurotransplant à l'aide du score de Child-Turcotte-Pugh (CTP) (bilirubine, albumine, INR, encéphalopathie, ascite), mais avec le score de MELD (6 à 40 max.) (évaluation de la mortalité à 3 mois basée sur créatinine, bilirubine, et INR; formule: $10 \times [0,957 \times \ln \{ \text{créatinine: mg/dl} \} + 0,378 \times \ln \{ \text{bilirubine: mg/dl} \} + 1,120$

$\times \ln \{ \text{INR} \} + 0,643$), calculateur sur Internet: <http://www.labor-limbach.de/index.php?id=351>; exemple: score de: 15, 20, 30 ou 40 → mortalité à trois mois: 5%, 11%, 49% ou 98%; la présence d'un CHC augmente le score de MELD de 10 points) [110–112].

Remerciements

Nous remercions le docteur Philip Bruggmann (ARUD [Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen], Zurich), praticien conseil, pour son examen critique du manuscrit.

Correspondance:

Dr Andrea Witteck
Infektiologie/Spitalhygiene
Kantonsspital St. Gallen
CH-9007 St. Gallen
andrea.witteck@kssg.ch

Références recommandées

- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update (AASLD Practice Guidelines). *Hepatology*. 2009;49(4):1335–73.
- Thompson A, Patel K, Tillman H, McHutchison JG. Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: a clinical development update addressing key future challenges. *J Hepatol*. 2009;50:184–94.
- EACS Guidelines: Clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults. Version 5–2. [cited 2010 Jul 29] Available from: <http://www.europeanaidscouncil.org/guidelines.asp>.
- Bruggmann P, Broers B, Meili D. Hepatitis C-Therapie bei Patienten unter Opioids substitution. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSMA). *Schweiz Med Forum*. 2007;7:916–9.
- EASL-Guideline, sobald publiziert: http://www.easl.eu/_clinical-practice-guideline.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch

Hepatitis C – Update 2010 /

Hépatite C: mise à jour 2010

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1. Moradpour D, Gonvers JJ, Blum HE. Therapie der chronischen Hepatitis C. Schweiz Med Forum 2005;5:679–685
2. BAG: www.bag.admin.ch → Themen → Krankheiten und Medizin → Infektionskrankheiten bzw. Transplantationsmedizin
3. Broers B, Helbling B, François A, Schmid P, Chuard Ch, Hadengue A, et al. for the Swiss Association for the Study of the Liver (SASL 18). Barriers to interferon- α therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. Journal of Hepatology 2005;42:323–328
4. Paintsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of Hepatitis C virus in syringes: Implication for transmission among injection drug users. J Infect Dis 2010 [Epub ahead of print]
5. van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. AIDS 2010;24:1799–1812
6. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De PM, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. Am J Gastroenterol 2004;99:855–859
7. Tahan V, Karaca C, Yildirim B, Bozbas A, Ozaras R, Demir K, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. Am J Gastroenterol 2005;100:821–824
8. van de Laar TJ, Paxton WA, Zorgdrager F, Cornelissen M, de Vries HJ. Sexual transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-negative men who have sex with men: a series of case reports. Sex Transm Dis [Epub ahead of print]
9. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. J Med Virol 2009;81(5):836–843
10. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Lulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. Gastroenterology 2010;138(4):1338–1345
11. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009;461(7262):399–401
12. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature 2009;461(7265):798–801
13. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. Liver International 2009;29(s1):74–81
14. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. (AASLD Practice Guidelines) Hepatology 2009;49(4):1335–1373
15. Wong JB. Hepatitis C: cost of illness and considerations for the economic evaluation of antiviral therapies. Pharmacoeconomics 2006;24(7):661–672
16. Sheerin IG, Green FT, Sellman JD. The costs of not treating hepatitis C virus infection in injecting drug users in New Zealand. Drug and Alcohol Review 2003;22:159–167
17. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997;112(2):463–472

18. Pattullo V, Heathcote J. Hepatitis C and diabetes: one treatment for two diseases? *Liver Int* 2010;30(3):356–364
19. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis* 2001;16(1):65–73
20. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28(3):805–809
21. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology* 2008;134(6):1699–1714
22. Hézode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;42(1):63–71
23. Ishida JH, Peters MG, Jin C, Louie K, Tan V, Bacchetti P, et al. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(1):69–75
24. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215–1219
25. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408–2414
26. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(4):512–520
27. Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in HIV infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004;38:128–133
28. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F, Roldan R, Martin-Herrera L, Perez-Guzman L, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2003;36:491–498
29. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;50(5):1360–1369
30. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010;51(1):201–209
31. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, Concia E. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338(5):286–290
32. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008;300(5):555–570
33. Prasad L, Spicher VM, Zwahlen M, Rickenbach M, Helbling B, Negro F; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Cohort Profile: the Swiss Hepatitis C Cohort Study (SCCS). *Int J Epidemiol* 2007;36(4):731–737
34. Shiffman ML, Diago M, Tran A, Pockros P, Reindollar R, Prati D, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:645–652
35. Bruggmann P, Broers B, Meili D. Hepatitis C-Therapie bei Patienten unter Opiodsubstitution. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Suchtmedizin (SSMA). *Schweiz Med Forum* 2007;7:916–919

36. Stauber R. Nichtinvasive Diagnose der Leberfibrose bei chronischen Hepatopathien. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2009;7(4):12–17, Available from: www.kup.at/kup/pdf/8531.pdf
37. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51(3):828–835
38. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47(2):380–384
39. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47(2):592–595
40. 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(3):632–638
41. 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;125:80–88
42. Vogel M, Page E, Matthews G, Guiguet M, Dominiguez S, Dore G, Katlama C, Nelson M, Bhagani S, Rockstroh J. The use of Week 4 HCV-RNA after Acute HCV Infetion to Predict Chronic HCV (Poster). 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2010 (CROI)
43. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002 –June 10–12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3–S20
44. Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128(3):636–641
45. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;133:665–675
46. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JE, Müllhaupt B, Borovicka J, Heim M, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Francioli P, Negro F; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009;51(4):655–666
47. Bruggmann P, Falcato L, Dober S, Helbling B, Keiser O, Negro F, Meili D. Swiss Hepatitis C Cohort Study. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepat* 2008, 15, 747–752
48. Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend* 2010;110(1–2):167–171
49. Grebely J, Raffa JD, Meagher C, Duncan F, Genoway KA, Khara M et al. Directly observed therapy for the treatment of hepatitis C virus infection in current and former injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(9):1519–1525
50. Belfiori B, Ciliegi P, Chiodera A, Bacosi D, Tosti A, Baldelli F, et al. Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in opiate addicts on methadone/buprenorphine maintenance therapy. *Dig Liver Dis* 2009;41(4):303–307
51. Grebely J, De Vlaming S, Duncan F, Vilioen M, Conway B. Current approaches to HCV infection in current and former injection drug users. *J Addict Dis* 2008;27(2):25–35
52. Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(7):1281–1284

53. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis* 2009;49(4):561–573
54. 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(25):2609–2617
55. 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(1):97–103
56. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130(4):1086–1097
57. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975–982
58. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçales 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(3):425–433
59. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131(2):451–460
60. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1–infected slow responders. *Hepatology* 2007;46(6):1688–1694
61. Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology* 2007;46(6):1732–1740
62. Van den Eynde E, Crespo M, Esteban JI, Jardi R, Ribera E, Carbonell J, et al. Response-guided therapy for chronic hepatitis C virus infection in patients coinfecting with HIV: a pilot trial. *Clin Infect Dis* 2009;48(8):1152–1159
63. EACS Guidelines: Clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults. Version 5–2. [cited 2010 Jul 29] Available from: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelines.asp>
64. Matthews GV, Hellard M, Haber P, Yeung B, Marks P, Baker D, et al. Characteristics and treatment outcomes among HIV-infected individuals in the Australian Trial in Acute Hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2009;48(5):650–658
65. Dusheiko G, Nelson D, Reddy KR. Ribavirin considerations in treatment optimization. *Antivir Ther* 2008;13 Suppl 1:23–30
66. Sulkowski MS. Anemia in the treatment of hepatitis C virus infection. *Clin Infect dis* 2003;37 Suppl 4:S315–22
67. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126(5):1302–1311
68. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40(6):1450–1458
69. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46(2):371–9

70. Bertino G, Ardiri A, Boemi PM, Calvagnos GS, Ruggeri IM, Speranza A, et al. Epoetin alpha improve the response to antiviral treatment in HCV-related chronic hepatitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Jul 22 [Epub ahead of print]
71. Falasca K, Ucciferri C, Mancino P, Gorgoretti V, Pizzigallo E, Vecchiet J. Use of epoetin beta during combination therapy of infection with hepatitis c virus with ribavirin improves a sustained viral response. *J Med Virol* 2010;82(1):49–56
72. 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(5):1273–1279
73. Mac Nicholas R, Norris S. Review article: optimizing SVR and management of the haematological side effects of peginterferon/ribavirin antiviral therapy for HCV – the role of epoetin, G-CSF and novel agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(9):929–937
74. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357(22):2227–2236
75. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1827–1838
76. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1839–1850
77. Forns S, Marcellin P, Ferenci P, Göser T, Nevens F, Carosi G, et al. On-treatment response-guided therapy with telaprevir q8h or q12h combined with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C (study C208). *Journal of Hepatology* 2010;52 (Suppl 1):S26
78. Kwo P, Lawitz E, McCone J, Schiff E, Vierling J, Pound D, et al. Interim results from HCV SPRINT-1: RVR/EVR from phase 2 study of boceprevir plus Pegintron (peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype-1 CHC. *J Hepatol* 2008;48:S372(A995)
79. Schiff E, Poordad F, Jacobson I, Flamm S, Bacon B, Lawitz E, et al. Boceprevir (B) combination therapy in null responders (NR): reponse dependent on interferon responsiveness. *J Hepatol* 2008;S46(A104)
80. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Müh U, Welker M, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007;132(5):1767–1777
81. Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, Welker MW, Forestier N, Reesink HW, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis virus replication in patients. *Hepatology* 2007;46:631–639
82. Lin C, Gates CA, Rao BG, Brennan DL, Fulghum JR, Luong YP, et al. In vitro studies of cross-resistance mutations against two hepatitis C virus serine protease inhibitors, VX-950 and BILN 2061. *J Biol Chem* 2005;280:36784–36791
83. Thompson A, Patel K, Tillman H, McHutchison JG. Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: A clinical development update addressing key future challenges. *Journal of Hepatology* 2009;50:184–194
84. Morello J, Rodríguez-Novoa S, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Usefulness of monitoring ribavirin plasma concentrations to improve treatment response in patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1174–1180
85. Chan AH, Partovi N, Ensom MH. The utility of therapeutic drug monitoring for ribavirin in patients with chronic hepatitis C – a critical review. *Ann Pharmacother* 2009;43(12):2044–2063

86. SASL 24: High dose ribavirin in the treatment of hepatitis C, Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00944684> and https://sas1.unibas.ch/studies/Ribavirinstudie_Protokollzusammenfassung.pdf
87. Dixit NM, Perelson AS. The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:832–842
88. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schwarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:275–279
89. Nasta P, Gatti F, Puoti M, Cologni G, Bergamaschi V, Borghi F, et al. Insulin resistance impairs rapid virological response in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients on peginterferon-alfa-2. *AIDS* 2008;22(7):857–861
90. Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmerón J, Fernández-Rodríguez CM, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2009;50(6):1702–1708
91. Khatrab M, Emad M, Abdelaleem A, Eslam M, Atef R, Shaker Y, et al. Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance. *Liver Int* 2010;30(3):447–454
92. del Valle J, Mira JA, de los Santos I, López-Cortés LF, Merino D, Rivero A, et al. Baseline serum low-density lipoprotein cholesterol levels predict response to hepatitis C virus therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2008;22(8):923–930
93. Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, Patel K, Tillmann H, Dhaliwal S, et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology* 2010 [Epub ahead of print]
94. Petit JM, Minello A, Duvillard L, Jooste V, Monier S, Texier V, et al. Cell surface expression of LDL receptor in chronic hepatitis C: correlation with viral load. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(1):E416–420
95. Milazzo L, Caramma I, Mazzali C, Cesari M, Olivetti M, Galli M, et al. Fluvastatin as an adjuvant to pegylated interferon and ribavirin in HIV/hepatitis C virus genotype 1 co-infected patients: an open-label randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(4):735–740
96. Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006;44(1):117–125
97. Ye J, Wang C, Sumpter R Jr, Brown MS, Goldstein JL, Gales M Jr. Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(26):15865–15870
98. Wang C, Gale M Jr, Keller BC, Huang H, Brown MS, Goldstein JL, Ye J. Identification of FBL2 as a geranylgeranylated cellular protein required for hepatitis C virus RNA replication. *Mol Cell* 2005;18(4):425–434
99. Abu Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, Assy N. Vitamin D supplement improves SVR in chronic hepatitis C (genotype 1) naïve patients treated with Peg-Interferon and ribavirin. *Journal of Hepatology* 2010;52(Suppl1):S26
100. Ishii N, Watashi K, Hishiki T, Goto K, Inoue D, Hijikata M, et al. Diverse effects of cyclosporine on hepatitis C virus strain replication. *J Virol* 2006;80(9):4510–4520
101. Flisiak R, Horban A, Gallay P, Bobardt M, Selvarajah S, Wiercinska-Drapalo A, et al. The cyclophilin inhibitor Debio-025 shows potent anti-hepatitis C effect in patients coinfecting with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Hepatology* 2008;47(3):817–826
102. Flisiak R, Feinman SV, Jablkowski M, Horban A, Kryczka W, Pawlowska M, et al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with PEG IFNalpha2a significantly reduces viral load in treatment-naïve

- hepatitis C patients. *Hepatology* 2009;49(5):1460–1468
103. Cheruvattah R, Rosati MJ, Gautam M, Vargas HE, Rakela J, Balan V. Pegylated interferon and ribavirin failures: is retreatment an option? *Dig Dis Sci* 2007;52(3):732–736
 104. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362(14):1292–1303
 105. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359(23):2429–2441
 106. Berg T, McHutchison JG, Adda N, Poordad F, Shiffman ML, Ferenci P, et al. SVR with telaprevir, peginterferon alfa-2a and ribavirin in HCV patients with well-characterized prior null response, partial response, viral breakthrough or relapse after PR. *Journal of Hepatology* 2010;52(Suppl1):S2
 107. Kwo P, et al. High sustained virological response (SVR) in genotype 1 (G1) null responders to peg-interferon alfa-2b (P) plus Ribavirin (R) when treated with boceprevir (Boc) combination therapy. *Hepatology* 2009;50:331A-332A
 108. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126(4):1015–1023; discussion 947
 109. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2453–2462
 110. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464–470
 111. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91–96
 112. Schmidt H. Lebertransplantation: Eine faire Chance für jeden. *Deutsches Ärzteblatt* 104 (Ausgabe 34–35) 27.8.2007 [Available from: www.aerzteblatt.de/v4/archiv/pdf.asp?id=56703]