

***Traitement de l'hépatite C auprès des patients en
traitement de substitution
Recommandations de la Société Suisse de Médecine de
l'Addiction
(SSAM)***

Philip Bruggmann¹, Barbara Broers^{2,3}, Daniel Meili^{1,3}

¹ ARUD Zürich (Arbeitsgemeinschaft für risikoarmen Umgang mit Drogen),
www.arud-zh.ch

² Département de Médecine Communautaire, Hôpital Universitaire Genève

³ Comité de la SSAM, Société Suisse de Médecine de l'Addiction

Contact

Dr. med. Philip Bruggmann
Leiter Somatik ARUD Zürich
Poliklinik für Drogenmedizin Zokl1
Sihlhallenstr. 30
8026 Zürich
p.bruggmann@arud-zh.ch

Cet article a été publié en allemand dans le Swiss Medical Forum,
2007;7:916–919 www.medicalforum.ch

Résumé

Un dépistage de l'hépatite C est indiqué pour tout patient avec une anamnèse positive de consommation de substances psycho-actives. Le traitement de l'hépatite C doit être évalué individuellement, dans une perspective épidémiologique et de santé publique.

Le traitement de substitution constitue une base idéale pour le traitement de l'hépatite C. Les traitements antiviraux peuvent aisément être effectués sous substitution, avec des résultats comparables à ceux des non-usagers de substances, et ceci indépendamment d'éventuelles consommations parallèles.

Des conditions préalables importantes pour le traitement sont : la stabilisation physique et psychique, la disponibilité et l'engagement pour des contrôles réguliers.

Introduction

Ces recommandations pour le traitement de l'hépatite C sont la base d'une version raccourcie qui figure dans les « Recommandations médicales pour les traitements basés sur la substitution des patients dépendants aux opioïdes » (www.ssam.ch).

Elles ont été rassemblées par la SSAM selon les évidences médicales actuelles. Il ne s'agit pas de directives contraignantes au sens juridique du terme. Les recommandations doivent soutenir le processus de décision, et non le substituer. Il peut y avoir des motifs valables de s'écarter des recommandations.

Les publications scientifiques des TBS ont été classifiées selon un degré de preuves de I à V, selon les critères des guidelines suisses (Comité central FMH 1999). Dans les domaines d'expériences cliniques non consolidées par la recherche scientifique, les auteurs s'appuient sur le discours clinique prévalent en Suisse depuis plusieurs années.

Les recommandations sont classifiées de la manière suivante selon l'American Psychiatric Association :

[A] "recommended with substantial clinical confidence"

(Recommandation empiriquement bien fondée)

[B] "recommended with moderate clinical confidence"

(Recommandation en général justifiée)

[C] "recommended on the basis of individual circumstances"

(Recommandation réservée à des cas cliniques isolés)

Les recommandations sur la base des études de degré de preuves I et II correspondent au niveau de recommandation A ; celles de degré de preuves III au niveau B ; celles de degrés IV et V et celles qui ont émergé d'une réunion de consensus du collectif d'auteurs ont été attribuées au niveau C.

Contexte

A la fin des années 90, on a estimé le nombre de personnes dépendantes aux opioïdes en Suisse à 25000-35000. Fin 2005, 16200 patients bénéficiaient d'un traitement de maintenance. Une large majorité (88%) était substituée par la méthadone, 8% par l'héroïne, 3% par la buprénorphine et à peine 1% par d'autres opioïdes (morphine, codéine, etc.). Les usagers par voie intraveineuse (UVI) représentent le principal groupe à risque parmi les patients avec une hépatite C chronique [1;2]. La prévalence de l'hépatite C parmi les UVI en Europe de l'Ouest se situe entre 33 et 98% [3] et parmi les patients sous TBS en Suisse, 57% [4]. En raison de la progression lente et étendue sur des dizaines d'années, les atteintes hépatiques induites par le pic de l'hépatite C vont augmenter jusqu'en 2015 environ, en dépit d'une incidence en diminution [5]. Les UVI seront le groupe le plus important de malades atteints d'une cirrhose et candidats à une transplantation hépatique [6]. Ceci aura des conséquences significatives en termes de coûts de la santé.

Les recommandations actuelles relatives au traitement de l'hépatite C auprès des UVI sont controversées [7]. Différentes études montrent des résultats de traitement comparables auprès des UVI sous TBS et des non dépendants [8-11]. Et pourtant, une résistance à traiter ce groupe de patients persiste ; elle n'est pas fondée sur des évidences [12]. Dans la cohorte suisse de l'hépatite C, 77 traitements ont été conduits parmi 882 patients substitués (8.7%). En revanche, 485 des 1092 patients infectés par une voie autre que l'usage intraveineux ont été traités (44%) [13].

Il est donc urgent d'intensifier le traitement de l'hépatite C auprès des usagers de substances. De plus, le traitement et la réduction des sources d'infections sont à considérer comme une démarche accrue de prévention.

Ces recommandations doivent attirer l'attention des médecins traitants et des personnes de confiance des patients substitués, sur les particularités du suivi, avant, pendant et après le traitement, afin de leur garantir un diagnostic et un traitement adéquats de l'hépatite C.

Mode de transmission

La transmission de l'hépatite C se fait lors de l'échange de matériel d'injection, lors du partage du matériel de préparation à la consommation (filtre, cuillère, eau, etc.) ou de la paille pour l'inhalation (impliquée dans les lésions de la muqueuse nasale) [14; 15] (Ev III).

Dépistage

En raison de la prévalence élevée de l'hépatite C, un dépistage annuel est indiqué pour toute personne avec une anamnèse de consommation intraveineuse ou intranasale (y compris lors de consommation occasionnelle), et ceci indépendamment des fonctions hépatiques élevées [16]. La charge virale (HCV RNA) est mesurée lorsque le résultat est positif. Le génotype est recherché lorsque le RNA est détecté [17] [A].

L'indication, le déroulement et le suivi des traitements relèvent de médecins expérimentés dans le domaine de l'hépatite C [C].

Vaccinations contre les hépatites

La mortalité liée à l'hépatite A et B est élevée auprès des personnes dépendantes. Une recherche de l'immunité contre les hépatites A et B doit donc être effectuée en présence d'une anamnèse positive de consommation. Il est recommandé de vacciner contre les hépatites A et B en l'absence d'immunisation [17] [A].

Indications et contre-indications

Adhérence

La stabilisation somatique et psychique est un prérequis pour le traitement, éventuellement à l'aide de médicaments. D'autres conditions importantes sont : la motivation du patient, sa compréhension et son engagement pour des contrôles réguliers, ainsi que la prise d'un contraceptif (chez l'homme et la femme) [18]. Les contacts fréquents et réguliers du traitement de substitution exercent un effet favorable sur l'adhérence aux rendez-vous et au traitement [7]. L'adhérence des personnes sous substitution est comparable à celle des personnes infectées par d'autres voies de transmission [19] (Ev II).

Contexte de l'administration du traitement

L'administration du traitement doit si possible être couplée à la remise des opioïdes, permettant ainsi une observation de l'absorption du traitement antiviral et des contacts fréquents avec le patient [B]. Lors d'une prise de méthadone en pharmacie, une collaboration étroite et un accord avec le pharmacien sont importants pour adapter rapidement le traitement de substitution en cas de besoin.

Alcool

Une consommation importante d'alcool diminue l'efficacité d'une bithérapie avec l'interféron pégylé et la ribavirine. Cet effet est linéaire et dépend de la quantité d'alcool ingérée [20;21] (Ev I). Il est cependant supposé que cet effet négatif de la consommation d'alcool sur la bithérapie de l'hépatite C s'explique par un taux élevé d'abandon de traitement en raison d'un manque d'adhérence, et non par un effet pharmacologique direct [21] (Ev III). Dans une certaine mesure, cet effet peut être contré par un encadrement rapproché, tel que celui mis en place dans le cadre de la substitution. Pour les personnes non traitées pour l'hépatite C, l'alcool est le facteur le plus important de progression de la fibrose hépatique et du développement de la cirrhose, avec toutes les conséquences médicales et socioéconomiques qui en découlent. Ici également, il existe une relation linéaire entre l'effet observé et la dose quotidienne d'alcool [23-25] (Ev I).

Pour ces différentes raisons liées à la consommation d'alcool chez les personnes substituées, un rapport risques - bénéfices doit être estimé lors de

l'indication au traitement antiviral. La consommation d'alcool n'est pas considérée comme une contre-indication absolue [C].

Consommation par voie intraveineuse

La consommation par voie intraveineuse n'a en général pas d'effet négatif sur les résultats de traitement de l'hépatite C [13; 19; 26; 28] (Ev III). Le traitement antiviral est contre-indiqué seulement en cas de consommation intraveineuse non contrôlée ou à risque (Ev IV). Ici également, le rapport risques - bénéfices doit être estimé individuellement [27] [B].

Avant de débiter le traitement, tous les patients doivent être clairement informés du risque de réinfection [6]. Selon les données disponibles de la littérature, le taux de réinfection après une réussite de traitement est environ inférieur de moitié à celui d'une nouvelle infection [27-30] (Ev II).

Biopsie du foie

Pour poser l'indication du traitement, un ultrason hépatique et une quantification de la fibrose sont nécessaires. Le degré de progression de la fibrose peut être estimé par la biopsie, selon des paramètres sanguins (APRI Score, FIB4 Score) ou le Fibroscan.

La biopsie n'est pas obligatoire pour poser l'indication. Elle est indiquée lorsque le pronostic des résultats de traitement est moins favorable : pour des génotypes 1 et 4, une charge virale élevée, une consommation d'alcool importante et une co-infection VIH. Dans ces cas, il est recommandé, même en cas de transaminases normales, de se baser sur une biopsie pour poser l'indication au traitement. En cas de génotype 2 et 3 et avec des transaminases élevées, la biopsie n'est pas nécessaire. En cas de doute, l'indication à la biopsie peut être discutée avec un centre spécialisé [9] [B]. La méthode non invasive du Fibroscan n'est pas encore validée ; elle n'est pas remboursée par les caisses. Elle mesure l'élasticité du foie et différencie plusieurs degrés de fibrose, en particulier les plus avancés ; elle est également utile pour les suivre l'évolution de la fibrose [31].

Effets secondaires

La présentation et la fréquence des effets secondaires du traitement de l'hépatite C sont comparables chez les dépendants et les autres malades [9] (Ev II).

En raison de la fréquence des co-morbidités psychiques auprès des usagers de substances, il est primordial de rechercher des symptômes de dépression et, en cas de besoin, de recourir à un traitement antidépresseur avant et pendant le traitement antiviral. Lors d'antécédents de dépression anamnestiques ou en cas de risque de rechute, un traitement antidépresseur préventif est indiqué [9; 32] [B]. Le risque de dépression est plus élevé durant les 12 premières semaines de traitement [33; 34] (Ev I). Il est fondamental

d'intervenir de manière adéquate durant cette période. Un traitement antidépresseur doit être poursuivi trois mois au-delà de la fin du traitement antiviral, en raison de ses effets secondaires psychiques [35] [B]. Les résultats de traitement et l'adhérence sont semblables lors d'antécédents de troubles psychiques et dans les groupes comparatifs [36-38] (Ev III).

Il est souvent nécessaire d'augmenter la dose de substitution en début de traitement antiviral ; les mécanismes sous-jacents sont inconnus [9; 39] [C]. En cas de perte de poids durant le traitement, une baisse de la dose de substitution (et également d'interféron et de ribavirine selon la préparation employée) peut être indiquée. Durant les phases vulnérables du développement de la tolérance et de sa baisse au début et à la fin du traitement de substitution, la prudence avec le traitement antiviral s'impose. Après un sevrage d'opioïdes, un délai minimum de six mois est nécessaire.

Déroulement du traitement

La durée du traitement, les doses et la fréquence des contrôles sont identiques aux conditions définies en d'absence de dépendances aux substances (www.sevhep.ch). Les résultats de traitement favorables (virémie indétectable 6 mois après la fin du traitement) varient entre 40% à 90%, selon le génotype.

En fonction des co-morbidités psychiques et somatiques, un suivi intensif et rapproché durant le traitement antiviral améliore significativement son adhérence [C].

Interactions

Aucune interaction entre l'interféron pégylé ou la ribavirine avec la méthadone ou la buprénorphine n'est connue [39] (Ev III). Lors d'une substitution par la buprénorphine, les paramètres hépatiques sont à mesurer régulièrement [39] [B]. En dépit de la métabolisation hépatique de la méthadone, lors d'atteintes hépatiques chroniques stabilisées, y compris la cirrhose, la dose doit pouvoir être régulée (voir paragraphe suivant) [C].

Dosage de la substitution

Lors de maladies aiguës du foie ou en cas de décompensation, il y a lieu de veiller aux signes d'intoxication afin de réduire la dose de substitution le cas échéant [39] [B].

Par expérience, au début du traitement antiviral, le besoin d'opioïdes peut être accru, requérant une augmentation provisoire de la dose de substitution [C].

Situations spéciales

Coinfections VIH/VHC

85% des usagers d'opioïdes infectés par le VIH sont également infectés par le VHC. Les coinfectés représentent 8% de l'ensemble des substitués [4].

La mortalité due aux atteintes hépatiques est la 2^{ième} cause de décès la plus fréquente des personnes infectées par le VIH, après le Sida. De plus en plus souvent, le foie devient l'organe limitant du traitement anti VIH [40; 41] (Ev I). Le degré de fibrose hépatique est significativement plus important en cas de coinfection VIH que lors d'une monoinfection VHC. Le traitement anti VHC est possible en cas de coinfection et doit être effectué [B]. En l'absence de possibilité de traitement anti VHC, la fibrose hépatique doit être mesurée tous les deux ans [C]. En cas de traitement avec une cirrhose avancée, une surveillance rapprochée et vigilante d'une décompensation hépatique est nécessaire [42] [B].

Le taux de CD4 est un facteur décisionnel important pour débiter la bithérapie anti VHC, car les CD4 baissent durant ce traitement.

Éventuellement, il s'agit de débiter le traitement anti VIH, d'attendre la stabilisation des CD4 et la disparition des virus VIH avant de d'entreprendre le traitement anti VHC [A]. Le traitement anti VHC est contre indiqué en cas d'infection opportuniste [9] [B]. Indépendamment du génotype, le traitement dure 48 semaines [43-45] [B].

Les traitements complexes du VIH et VHC des usagers coinfectés doivent être menés par des médecins expérimentés dans ce domaine [C].

Hépatite C aiguë

Il est recommandé d'évaluer les patients avec une hépatite C aiguë en collaboration avec un centre spécialisé et éventuellement de les traiter [C]. Selon les possibilités, ces patients sont à inclure dans les études en cours [46-48]. Une monothérapie avec l'interféron pégylé durant six mois, après trois mois d'infection environ, présente un taux de succès élevé. Les études montrent pourtant que l'adhérence est souvent plus faible auprès des usagers dans ce cas [49] [B].

Cirrhose décompensée

Les dépendants qui présentent une décompensation hépatique sur une hépatite C chronique doivent être évalués pour une transplantation. La consommation de substances non contrôlée est une contre indication absolue pour cette opération, mais pas la substitution [19; 50; 51] [B].

Littérature

[1] Trepo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. J Hepatol 1999; 31(Suppl1): 80-83

[2] Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. Hepatology 2002; 36(Suppl1): 93-98

- [3] Mathei C, Buntinx F, Van Damme P. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in western European countries: a systematic review. *J. Viral Hepat.*, 2002; 9: 157-173
- [4] Bruggmann P, Seidenberg A, Meili D, Kesseli B, Huber M. Hepatitis C and HIV prevalence and antiretroviral therapy in a low threshold opiate maintenance program. *Suchttherapie*, 2005; 6: 78-82
- [5] Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2000 Mar;31(3):777-82
- [6] Edlin BR. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology*, 2002; 36(Suppl1): 210-219
- [7] Reimer J, Schulte B, Castells X, Schäfer I, Polywka S, Hedrich D, Wiessing L, Hassen C, Backmund M, Krausz M. Guidelines for the treatment of hepatitis C virus infection in injection drug users: status quo in the European countries. *CID* 2005; 40(Suppl5): 373-8
- [8] Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B, Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology* 2004; 40: 120-4
- [9] Robaey G, Buntinx F. Treatment of hepatitis C viral infections in substance abusers. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 2005; 68: 55-67
- [10] Backmund M, Meyer K. Hepatitis C therapy during substitution treatment. *Suchtmed* 2006; 8: 115-118.
- [11] Bruggmann P, Dober S, Isler M, Meili D. Successful treatment of hepatitis C resulting from injecting drug use: results of the Swiss hepatitis C cohort study. *J Hepatol* 2007; 46 (Suppl1): S219
- [12] Dore, G. Enhancing Hepatitis C Treatment Uptake and Outcomes for Injection Drug Users. *Hepatology* 2007; 45: 1-5
- [13] Bruggmann P; Falcató LM. Kontrollierter iv Drogenkonsum ist keine Kontraindikation der Hepatitis C Therapie. *Suchtmed* 2007; 9; 94-5
- [14] Meili D; Marcinko J; Bertisch-Möllenhoff B; Huber M; Davatz F; Wang J. Mögliche Wege der Übertragung viraler Erkrankungen beim gemeinsamen Zubereiten von Drogen zum i.v. Konsum - Konsequenzen für die Prävention. *Suchttherapie* 2002; 3, Sup. 1: S20-6
- [15] Bertisch-Möllenhoff B; Meili D; Huber M. Nachweis von Hepatitis-C-Viruslast in gebrauchten Heroinspritzen. *Suchttherapie* 2002; 3, Sup. 1: S17-9

[16] Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sterling RK, Sanyal AJ. Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum alanine aminotransferase levels: comparison of hepatic histology and response to interferon therapy. *J Infect Dis*. 2000 Dec;182(6):1595-601

[17] Consensus Panel. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:3-8.

[18] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004 Apr;39(4):1147-71

[19] Robaeys G et al. Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection route. *Euro J Gastr Hep*, 2006; 18: 159-166

[20] Mochida S, Ohnishi K, Matsuo S, Kakihara K, Fujiwara K. Effect of alcohol intake on the efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C as evaluated by multivariate logistic regression analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996 Dec;20(9 Suppl):371A-377A

[21] Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, Itahashi M, Kakihara K, Suzuki K, Ito S, Fujiwara K. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol*. 1996 Jul;91(7):1374-9

[22] Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, Wright T; VA-HCV-001 Study Group. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1607-16

[23] Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-832

[24] Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA, Johnson L, Laeyendecker O, Boitnott J, Wilson LE, Vlahov D. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-456

[25] Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, Wright TL. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004; 39: 826-834

- [26] Wilkinson M, Sims E, Tippet A, Hekker M, Dalton J, Turton J, Folly F, Crawford V, Marley R, Foster GR. Therapy for chronic hepatitis C in active injectors: A nurse led clinic allows effective therapy and leads to a reduction in illicit drug use. *J Hepatol* 2007; 46 (Suppl1): S204
- [27] Cournot M, Glibert A, Castel F, Druart F, Imani K, Lauwers-Cances V, Morin T. Management of hepatitis C in active drugs users: experience of an addiction care hepatology unit. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004 Jun-Jul;28(6-7 Pt 1):533-9
- [28] Backmund M, Meyer K, Von Zielonka M, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology*. 2001 Jul;34(1):188-93
- [29] Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C infection among injection drug users. *Clin Inf Des*, 2005; 40: 336-338
- [30] Mehta SH, Cox A, Hoover DR et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet* 2002; 359: 1478-1483
- [31] Zioli M, Handra-Luca A, Kettaneh A et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):48-54
- [32] De Bie J, Robaey G, Buntinx F. Hepatitis C, interferon alpha and psychiatric co-morbidity in intravenous drug users (IVDU) : guidelines for clinical practice. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005 Jan-Mar;68(1):68-80
- [33] Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics*. 2003 Mar-Apr;44(2):104-12
- [34] Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Praamstra AJ, Maes M. Early increase in vegetative symptoms predicts IFN-alpha-induced cognitive-depressive changes. *Psychol Med*. 2005 Mar;35(3):433-41
- [35] Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Calès P, Garré JB. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry*. 2003 Jul;4(3):115-8
- [36] Dollarhide AW, Loh C, Leckband SG, Endow-Eyer R, Robinson S, Meyer JM. Psychiatric comorbidity does not predict interferon treatment completion rates in hepatitis C seropositive veterans. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Mar;41(3):322-8
- [37] Schaefer M, Heinz A, Backmund M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with drug dependence: time to change the rules? *Addiction*. 2004 Sep;99(9):1167-75

- [38] Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37: 443-451
- [39] Verrando R, Robaey G, Matheï C, Buntinx F. *Acta Gastroenterol Belg*. Methadone and buprenorphine maintenance therapies for patients with hepatitis C virus infected after intravenous drug use. 2005 Jan-Mar;68(1):81-5
- [40] Palella FJ, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):27-34.
- [41] Kadam JS, Talal AH. Changing treatment paradigms: hepatitis C virus in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2007 Mar;21(3):154-68
- [42] Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S, Solsky J, Torriani FJ, Dieterich D, Larrey D. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*. 2004 Sep 3;18(13):F21-5
- [43] Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, Sasadeusz J, Katlama C, Montaner J, Sette H Jr, Passe S, De Pamphilis J, Duff F, Schrenk UM, Dieterich DT; APRICOT Study Group. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*., 2004 Jul 29; 351(5): 438-50
- [44] Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1073-1089
- [45] Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Céron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Dec 15;292(23):2839-48.
- [46] Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, Schirren CA, Waechtler M, Backmund M, Pape GR. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003 Jul;125(1):80-8.

[47] Delwaide J, Bourgeois N, Gérard C, De Maeght S, Mokaddem F, Wain E, Bastens B, Fevery J, Géhénot M, Le Moine O, Martinet JP, Robaeys G, Servais B, Van Gossum M, Van Vlierberghe H; Belgian Association for the Study of the Liver (BASL). Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jul 1;20(1):15-22.

[48] Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, Dietrich M, Trautwein C, Manns MP; German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 2001 Nov 15;345(20):1452-7.

[49] Broers B, Helbling B, François A, Schmid P, Chuard C, Hadengue A, Negro F for the Swiss association for the study of the liver. Barriers to interferon-alpha are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 2005; 42: 323-8

[50] Di Martini A, Weinrieb R. Liver transplantation for methadone-maintained opiate dependents: making the case for cautious optimism. *Am J Transplant.* 2003 Oct;3(10):1183-4

[51] Koch M, Banys P. Liver transplantation and opioid dependence. *JAMA.* 2001 Feb 28;285(8):1056-8.