



^b
**UNIVERSITÄT
BERN**

Analyse de Situation des Hépatites B et C en Suisse

Résumé

Situationsanalyse zu Hepatitis B und C in der Schweiz

Zusammenfassung

Auteurs (contributions égales):

Cindy Zahnd

Matteo Brezzi

Barbara Bertisch

Fabio Giudici

Olivia Keiser

Sur mandat de l'Office fédéral de
la santé publique (OFSP)

23.03.2017

Impressum

Numéro de contrat: 16.003054

Durée du projet: Juin 2016 – Novembre 2016

Période de relevé des données: Juin 2016 – Octobre 2016

Direction du projet à l'OFSP: Christian Schätti Zundel, Abteilung Übertragbare Krankheiten, Sektion Impfeempfehlungen und Bekämpfungsmassnahmen

Adresse de correspondance: Olivia Keiser
Universität Bern
Institut für Sozial und Präventivmedizin (ISPM)
Finkenhubelweg 11
3012 Bern

Université de Genève (valable au 1^{er} mars 2017)
Institut de santé globale
9 Chemin des Mines
1202 Genève

olivia.keiser@me.com

Table des matières/Inhaltsverzeichnis

I. Introduction	5
II. Méthode et déroulement de l'étude.....	5
III. Résultats et discussion.....	6
a. Charge de la maladie	6
b. Problème pour la santé publique et actions requises.....	7
IV. Conclusions et leçons tirées	7
V. Recommandations.....	8
a. Prise en charge des patients.....	8
b. Qualité des données et surveillance continue	9
Tableau récapitulatif.....	10
I. Einleitung	18
II. Methode und Ablauf der Analyse.....	18
III. Ergebnisse und Diskussion.....	19
a. Krankheitslast	19
b. Probleme für die öffentliche Gesundheit und erforderliche Massnahmen.....	20
IV. Schlussfolgerungen.....	20
V. Empfehlungen	21
a. Patientenversorgung	21
b. Qualität der Daten und fortgesetzte Überwachung	22
Übersichtstabelle	23

Glossaire

AASLD	Association Américaine pour l'Etude des Maladies du Foie (American Association for the Study of Liver Diseases en anglais)
AgHBs	Antigène membranaire du VHB
AMS	Assemblée Mondiale de la Santé
Anti-HBc	Anticorps contre le noyau viral du VHB
Anti-HBs	Anticorps contre la superficie virale du VHB
Anti-VHC	Anticorps contre le VHC
ARUD	Arud Zentren für Suchtmedizin
CDC	Centre pour le Contrôle et la Prévention des Maladies (Centers for Disease Control and Prevention en anglais)
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, 10 ^{ème} révision
CRS	Croix Rouge Suisse
AAD	Antiviraux à Action Directe
EASL	Association Européenne pour l'Etude du Foie (European Association for the Study of the Liver en anglais)
HSH	Hommes qui ont des rapports Sexuels avec des Hommes
IDSA	Société des Maladies Infectieuses Américaine (Infectious Diseases Society of America en anglais)
NICER	Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer (Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung en allemand)
OFS	Office Fédéral de la Statistique
OFSP	Office Fédéral de la Santé Publique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
PCR	Amplification en chaine par polymérase (Polymerase Chain Reaction en anglais)
PQID	Personnes Qui s'Injectent des Drogues
QALY	Années de vie pondérées par la qualité (Quality Adjusted Life Years en anglais)
RVS	Réponse Virologique Soutenue
SCCS	Cohorte Suisse de l'Hépatite C (Swiss Hepatitis C Cohort Study en anglais)
SHCS	Cohorte Suisse du VIH (Swiss HIV Cohort Study en anglais)
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TSO	Traitement de Substitution avec des opioïdes
UE	Union Européenne
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite D
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Résumé

I. Introduction

Les hépatites virales de type B et C sont une des principales causes de morbidité et mortalité dans le monde [1-5]. En Europe, on estime qu'en 2010 l'hépatite B a causé environ 31,000 décès et que l'hépatite C en a causé un peu plus de 57,000. Ensemble, les hépatites B et C auront donc causé environ dix fois plus de décès que le VIH [1, 6]. Des traitements avec des antiviraux à action directe permettent de soigner l'hépatite C dans plus de 90% des cas [7]. En Suisse, le remboursement de ces traitements est restreint aux patients avec une fibrose au moins de stade F2 ou souffrants de symptômes liés à des manifestations extra-hépatiques [8, 9]. En ce qui concerne l'hépatite B, des traitements permettant de contrôler la répllication virale existent mais la meilleure arme contre cette infection reste la vaccination.

L'arrivée de nouveaux antiviraux très efficaces contre le VHC a initié un mouvement global ayant pour objectif d'améliorer l'accès au dépistage et aux traitements. Aux Etats-Unis, les recommandations incluent maintenant le dépistage systématique des personnes nées entre 1945 et 1965 chez qui la prévalence de l'hépatite C est plus élevée que dans le reste de la population [10]. La stratégie mondiale du secteur de la santé sur les hépatites, document édité par l'OMS, fournit une feuille de route pour l'élimination de l'hépatite virale: l'objectif est une réduction de 90% de l'incidence et de 65% de la mortalité d'ici 2030 [11]. En accord avec ces recommandations, plusieurs pays préconisent à présent de traiter les personnes contre le VHC indépendamment du stade de leur maladie. L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a été invité en 2014 par les experts suisses de l'hépatite virale à prendre part à l'élaboration d'une stratégie nationale de lutte contre l'hépatite virale. L'OFSP a décidé qu'il fallait d'abord effectuer une analyse approfondie de la situation. Les résultats de cette analyse serviront de base pour décider si, et dans quelle mesure, l'OFSP devrait s'engager dans une stratégie nationale de lutte contre les hépatites B et C. Concernant les usagers de drogues, une autre analyse de la situation de l'hépatite C a déjà été menée en 2013/14 [12]. Dans l'analyse de la situation actuelle, l'accent est mis sur les hépatites B et C en dehors du domaine de la drogue.

La présente étude devra permettre de répondre aux questions suivantes (les questions détaillées ainsi qu'un résumé des résultats principaux sont décrits dans un [Tableau récapitulatif](#)):

- Quelle est la charge des hépatites B et C en Suisse?
- Est-ce que les hépatites B et C représentent un problème pour la santé publique qui nécessiterait une intervention?

II. Méthode et déroulement de l'étude

Nous avons utilisé une combinaison de deux méthodes principales: des revues de littérature et des analyses de données primaires.

Nous avons analysé les données primaires suivantes: 1) les données de la mortalité (1995-2014) et des hospitalisations (1998-2014) de l'OFS; 2) les données des cancers du foie de l'Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer (NICER) (1988-2012); 3) les données des donneurs de sang de Transfusions Croix-Rouge Suisse (CRS) (1996-2014); 4) les données des notifications obligatoires de l'OFSP (1988-2015); 5) les données des ventes de médicaments de „IMS Health“ (2001-2016); 6) les données des transplantations du foie de Swisstransplant (2007-2016). Nous avons calculé les tendances temporelles et, quand c'était possible, nous avons stratifié les analyses par sexe, âge, lieu d'origine et groupe à risque.

III. Résultats et discussion

a. Charge de la maladie

Prévention – vaccination contre le VHB:

En 2013, chez les personnes âgées de 16 ans, la couverture vaccinale fournie par au moins deux doses de vaccin était de 66% pour les Suisses, et entre 66 et 78% pour les personnes de nationalité étrangère. La couverture est probablement plus basse chez les personnes plus âgées car elles n'ont pas bénéficié du programme de "vaccination systématique" introduit en 1998 chez les adolescents.

Prévalence/incidence:

Nous avons identifié 42 publications qui contenaient au moins une valeur de prévalence d'un marqueur du VHB ou du VHC. Plusieurs articles étaient vieux, échantillonnaient peu de personnes et/ou portaient spécifiquement sur des groupes de population à risque.

- Hépatite B: la prévalence de AgHBs était de 0.44% (95% CI=0.18-1.11, 5 études) pour la population à bas risque (études sur les donneurs de sang exclues) alors qu'elle était de 3.60 % (CI=1.62-7.83, 4 études) pour la population à haut risque; la prévalence de Anti-HBc était de 2.88 % (CI=1.13-7.16, 7 études) pour la population à bas risque et de 40.95% (95% CI= 25.26-58.73, 14 études) pour la population à haut risque.
- Hépatite C: la prévalence d'anti-VHC était de 0.70 % (95% CI= 0.30-1.63, 8 études) pour la population à bas risque (études sur les donneurs de sang exclues), et de 45.77 % (95% CI= 23.85-69.46, 14 études) dans la population à haut risque.
- Les études sur l'incidence étaient très rare (n= 2) et se limitaient au VHC.

Analyse des notifications (analyse de données):

Le nombre de cas d'hépatite B notifiés est resté relativement constant dans le temps avec environ 1,200-1,300 cas par an. Depuis 1995, les cas d'hépatite B d'origine étrangère sont principalement dus à la hausse des cas en provenance d'Afrique (de l'Est et de l'Ouest) et d'Asie/Océanie (Chine, Viêtnam et Thaïlande). Concernant les cas d'origine européenne, il n'y avait pas de tendance générale mais des différences marquées entre les pays. Les tendances dans le temps sont probablement le reflet de la prévalence du VHB dans le pays d'origine et des tendances migratoires vers la Suisse. Concernant l'hépatite C, le nombre de cas notifiés a atteint un pic d'environ 2,800 cas en 1999, puis a eu une tendance à la baisse, avec un minimum d'environ 1,300 cas. La majorité des cas notifiés provenaient de la Suisse et d'autres pays européens. Il n'y avait pas de tendance générale pour l'Europe mais, comme pour l'hépatite B, des différences importantes entre les pays. Plus de la moitié des cas d'origine suisse indiquait l'usage de drogue injectable comme source présumée d'exposition. La capacité à interpréter les résultats est limitée à cause de différents problèmes comme p. ex. le manque de suivi dans le temps des cas notifiés.

Mortalité et morbidité (analyse de données):

Ces dernières années, le VHC a causé environ cinq fois plus de décès que le VIH ou que le VHB. En 2014, le VHC était la cause probable de 338 hospitalisations et de 193 décès, mais le nombre de décès était sous-estimé. Depuis 1995, environ 4,000 personnes sont décédées en lien avec le VHC.

Le nombre de tumeurs malignes du foie et des voies biliaires rapporté par le NICER était de 756 en 2012 (nombre disponible le plus récent, ne couvre pas toute la Suisse). Selon des estimations venant de France et d'Allemagne, 30-41% des cas de CHC seraient attribuables au VHC et 15-21% au VHB [13]. Le nombre de transplantations et la mortalité en lien avec les hépatites B ou C sont stables depuis plusieurs années. Le nombre et le taux de cancer du foie ont quant à eux légèrement augmenté.

Traitement:

Pendant l'année 2015, plus de 2,000 personnes ont été traitées contre le VHC (un nombre plus bas qu'attendu par les experts). Depuis 2001, un nombre estimé de 13,000 personnes a atteint une RVS contre le VHC. Plus de 2,200 personnes ont été traitées contre le VHB pendant l'année 2015. Il est possible que les estimations du nombre de

traitement contre le VHB soient biaisées car certains patients arrêtent leur thérapie et il y peut y avoir un certain chevauchement avec la thérapie contre le VIH.

b. Problème pour la santé publique et actions requises

Comparaison entre thérapie précoce et tardive de l'hépatite C chronique: Plusieurs études ont montré un bénéfice potentiel à dépister et à traiter les patients de façon précoce. Les arguments pour un dépistage et une thérapie précoces incluent par exemple le grand nombre de patients détectés seulement à un stade avancé de la maladie [14], une survie prolongée après avoir atteint une réponse virologique soutenue (RVS) [15], la prévention des complications extra-hépatiques ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie [16], et un potentiel rapport coût-efficacité favorable [17]. Pour répondre de façon définitive à la question du meilleur moment pour commencer une thérapie, il faudrait procéder à un essai randomisé contrôlé.

IV. Conclusions et leçons tirées

La couverture vaccinale contre le VHB est limitée malgré l'introduction d'un programme national de vaccination en 1998. Il y a aussi peu de données sur la prévalence du VHB, et celles-ci ne contiennent que très peu d'informations sur les personnes d'origine étrangère qui forment le groupe à risque le plus important. Il est ainsi très difficile de donner une estimation précise de la prévalence dans la population générale et les groupes à risque.

Concernant le VHC, les résultats de notre revue systématique de la littérature ainsi que les données disponibles ont permis de faire des estimations. Celles-ci sont toutefois assez hétérogènes. Pour la population à bas risque, une prévalence d'anti-VHC de 0.7% a été estimée. En appliquant cette prévalence aux personnes résidentes en Suisse à la fin de l'année 2015 (chiffre de l'OFS, N = 8,327,126 personnes), cela correspond à 58,000 personnes. Les individus ayant des risques cachés, tels que des anciens consommateurs de drogues ou des personnes infectées par des produits sanguins ou par des transfusions, sont inclus dans ce groupe. Pour le nombre de personnes positives à l'anti-VHC dans les groupes à risque, nous avons utilisé les résultats d'une analyse de situation précédente [12] qui a estimé qu'entre 7,700 et 15,400 personnes étaient positives à l'anti-VHC parmi les consommateurs de drogues actifs et/ou les personnes en traitement de substitution. Les autres groupes potentiellement à risque présentent une prévalence basse et/ou un chevauchement avec les consommateurs de drogues et/ou un chevauchement avec des personnes d'origine étrangère incluses ou non incluses dans la population suisse totale; moins de 1,000 personnes supplémentaires positives à l'anti-VHC devraient en résulter.

La somme des estimations pour la population à bas risque et pour les groupes à risque donne un nombre de personnes positives à l'anti-VHC de 67,000-74,700. En assumant un taux virémique de 79.7% [17], un nombre de 53,000-60,000 infections chroniques au VHC est calculé. De ce nombre, il faut déduire les 13,000 personnes qui ont été traitées avec succès et environ 4,000 personnes qui sont décédées en lien avec le VHC. Tout pris ensemble, le nombre de personnes avec une infection chronique au VHC en Suisse est estimé à environ 36,000-43,000.

En conclusion, nos analyses, et notamment les comparaisons avec le VIH, soulignent la charge importante de morbidité et de mortalité associée avec le VHC. La charge de la maladie associée au VHB apparaît moindre même si elle est difficile à évaluer.

V. Recommandations

Nous recommandons des interventions possibles ainsi que des activités de surveillance qui nous semblent importantes pour améliorer la compréhension des épidémies d'hépatites B et C en Suisse, atteindre les objectifs de l'OMS et améliorer la prise en charge des patients. Nos recommandations ainsi que leur implémentation devraient être discutées avec les différents acteurs concernés afin d'être adaptées ou élargies si nécessaire.

a. Prise en charge des patients

Hépatite B

Prévention:

Nous avons constaté que seulement 68% des jeunes de 16 ans sont vaccinés contre le VHB. Chez les personnes plus âgées, on prévoit que la proportion de personnes non-vaccinées est nettement plus élevée car les recommandations pour la vaccination (par exemple la vaccination à l'école) n'étaient pas aussi fortes qu'aujourd'hui. Nous avons également des indications préliminaires que les populations vulnérables telles que les travailleurs du sexe, les HSH, les sans-papiers, les requérants d'asile et les PQID sont insuffisamment vaccinés. Il faudrait donc discuter de la possibilité et des moyens d'améliorer la couverture vaccinale contre le VHB. Une vaccination à la naissance devrait être considérée et le suivi des enfants nés de mères infectées par le VHB devrait être amélioré. De plus, la vaccination contre le VHB devrait être systématiquement proposée aux personnes incarcérées. L'identification et le traitement d'un plus grand nombre de patients va aussi permettre de prévenir des nouvelles infections.

Diagnostic:

Au vu du grand nombre de personnes infectées qui sont nées à l'étranger, il faut également s'attendre à ce que parmi ces personnes, et particulièrement parmi celles en provenance d'Asie et d'Afrique, se trouve le plus grand nombre de cas non-diagnostiqués.

Traitement:

Le taux de traitement est difficile à estimer vu le manque de données mais il apparaît étonnamment bas.

Hépatite C

Diagnostic:

Même s'il nous a été impossible d'obtenir des estimations fiables concernant le nombre de patients non diagnostiqués, les stratégies susceptibles d'améliorer et d'augmenter le taux de dépistage devraient être discutées. Celles-ci incluent: 1) évaluer l'implémentation des recommandations actuelles de dépistage publiées par Fretz et al [18] et les moyens d'améliorer cette implémentation, 2) élargir les recommandations de dépistage à d'autres groupes tels que la cohorte de naissance ayant une prévalence plus élevée que la moyenne [19] et les femmes enceintes ou désirant un enfant, 3) augmenter le taux de dépistage chez les personnes à risques „cachés“ dans la population générale en mettant en place des campagnes de diagnostic dans des structures telles que les prisons ou les structures d'accueil pour migrants.

Traitement:

Etant donné l'accumulation des évidences concernant les bénéfices d'un traitement à un stade précoce de la maladie, l'accès au traitement devrait être élargi, même si une étude clinique randomisée manque encore. L'étendue de l'élargissement de l'accès au traitement à toutes les personnes atteintes d'hépatite C chronique ou seulement à certains groupes dépend essentiellement des contraintes liées au coût du traitement.

En parallèle avec un élargissement des critères d'éligibilité au traitement, des efforts doivent être entrepris pour assurer une augmentation du taux de traitement chez les personnes diagnostiquées. En effet, les données indiquent qu'il n'y a pas eu d'augmentation du nombre de personnes traitées ces dernières années malgré la diminution des restrictions et l'arrivée de nouveaux traitements très efficaces.

Ces efforts incluent: 1) s'assurer que les personnes diagnostiquées avec une infection au VHC chronique soient dirigées vers un spécialiste, 2) retracer les patients diagnostiqués mais n'ayant pas reçu de traitement ou l'ayant reçu sans

succès, 3) informer les médecins généralistes sur les nouveaux traitements et leurs bénéfices, 4) éliminer les barrières administratives qui empêchent l'accès au traitement des personnes incarcérées.

b. Qualité des données et surveillance continue

La faisabilité de collecter des données additionnelles et de conduire de nouvelles études devrait être discutée *en parallèle* avec les interventions mentionnées ci-dessus pour améliorer la prise en charge des patients.

Hépatite B

Etant donné les contraintes de temps, les données que nous avons rassemblées et analysées sur l'hépatite B restent limitées. Cependant, la cascade thérapeutique de l'hépatite B semble être peu décrite pour la Suisse. Pour cette raison, des données additionnelles sur l'hépatite B en Suisse sont nécessaires (par ex. la création d'une cohorte pour l'hépatite B, comme planifiée dans certaines régions).

Hépatite C

Les données de prévalence de la population générale et des différents groupes à risque sont particulièrement cruciales. D'autres informations telles que le stade de la maladie au moment du diagnostic seraient également utiles pour pouvoir prédire la charge de la maladie à venir. En plus de cela, des données spécifiques sur les manifestations extra-hépatiques en Suisse devraient être collectées et analysées. Une façon d'améliorer la qualité des données concernant l'hépatite C serait d'inclure plus de personnes dans la SCCS et d'effectuer des contrôles périodiques des données.

De plus, le développement de modèles de transmission dynamiques basés sur les sources de données analysées dans ce rapport pourrait aider à décrire l'épidémie et à prédire son cours (y compris pour donner une estimation du nombre total de personnes infectées, du nombre de cas non diagnostiqués et du nombre de cas virémiques). Un tel modèle pourrait aussi inclure des estimations sur les coûts (même si actuellement les données sur les coûts sont de très mauvaise qualité et qu'il sera donc probablement nécessaire d'en collecter des nouvelles).

Activités de surveillance

Les analyses de données ainsi que la surveillance des épidémies d'hépatites ne devraient pas être limitées à cette analyse de situation. Afin de surveiller les tendances dans le temps, une analyse continue de toutes les données disponibles sur le VHB et le VHC devrait être mise en place. La faisabilité de relier les différentes sources de données devrait être évaluée.

Tableau récapitulatif

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
Charge des hépatites B et C				
1. Quelle est la charge mesurable de maladie causée par les hépatites virales	4.1 Charge de la maladie			
	1. Morbidité due au VHB (de 1988 à 2015) et au VHC (de 1988 à 2030)			
	a. Hépatites B et C aiguës (selon les cas/taux rapportés ou estimés)			
	i. Incidence stratifiée par groupes d'âge, genre, origine, type d'exposition, autres facteurs de risque	Revue de littérature Analyse de données	VHC: - 54 cas déclarés par an en moyenne nous permettent d'estimer environ 216 cas incidents par an. - Augmentation de l'incidence chez les HSH positifs au VIH Voir section 2.2 Incidence	Pas de données d'incidence fiables pour le VHB et le VHC (sauf HSH).
	ii. Hospitalisations	Analyse de données	VHC: moyenne de 25 hospitalisations par année pour lesquelles une infection au VHC aigüe était mentionnée comme cause principale VHB: 1 seule hospitalisation pour laquelle une infection au VHB aigüe était mentionnée comme cause principale ces 10 dernières années. Voir section 2.6.1 Hospitalisations	La vraie évolution du nombre d'hospitalisations reste inconnue étant donné les changements dans la procédure de codage et le fait qu'il n'y ait pas de motivation financière qui encourage le codage de l'hépatite B et C comme cause d'hospitalisation.
	b. Hépatites B et C chroniques (selon les cas/taux rapportés ou estimés)			
	i. Prévalence par groupes, facteurs de risques et génotype (VHC)	Revue de littérature Méta-analyse	VHC: - Prévalence anti-VHC de 0.70% (95% CI 0.30; 1.63) dans la population à bas risque (études sur les donneurs de sang exclues) et de 45.77% (95% CI 23.85;	Données de prévalence par groupes à risques (sauf PQID) très limitées. Voir section 3.2 Groupes à risques . Pour la prévalence du VHC: voir section IV. Conclusions et leçons tirées , section 2.3 Prévalence , section 2.5 Traitement , section

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
			<p>69.46) dans la population à haut risque.</p> <p><u>VHB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prévalence AgHBs de 0.44 % (95% CI 0.18; 1.11) dans la population à bas risque (études sur les donneurs de sang exclues) et de 3.60% (95% CI 1.62; 7.83) dans la population à haut risque. - Prévalence AgHBs de 0.13% chez les donneurs de sang <p>Voir section <u>2.3 Prévalence</u> et <u>2.3.2 Donneurs de sang</u></p>	<p><u>2.6.6 Mortalité</u>, section <u>3.2 Groupes à risques</u>.</p> <p>Une meilleure connaissance de la taille (et du chevauchement) des groupes à risque est nécessaire. En plus de cela, un modèle mathématique devrait être développé.</p> <p>La prévalence du VHB reste en grande partie inconnue, avec peu de données sur le pourcentage de personnes d'origine étrangère.</p>
	<p>ii. Hospitalisations suite aux conséquences d'une hépatite virale (y compris transplantations) et manifestations extra-hépatiques.</p>	<p>Analyse de données</p> <p>En analysant les hospitalisations dues aux conséquences du VHC, on estime qu'en 2014, il y a eu: environ 50 hospitalisations pour lesquelles le VHC était la cause principale, environ 340 hospitalisations en incluant le VHC comme cause probable et environ 660 en incluant le VHC comme cause possible.</p> <p>Voir section <u>2.6.1 Hospitalisations</u></p>	<p>Pas d'estimations précises du nombre d'hospitalisations suites aux conséquences du VHB, mais néanmoins moins nombreuses que celles dues au VHC.</p> <p>La vraie évolution du nombre d'hospitalisations reste inconnue à cause des changements dans la procédure de codage et le fait qu'il n'y ait pas de motivation financière qui encourage le codage de l'hépatite B et C comme cause d'hospitalisation.</p>	
<p>Revue de littérature</p> <p>Les manifestations extra-hépatiques représentent une charge importante pour les patients infectés par le VHC. La fraction attribuable au VHC reste mal comprise.</p> <p>Voir section <u>2.6.4 Complications extra-hépatiques</u></p>		<p>Manque de données spécifiques pour la Suisse</p>		

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
	<p>2. Mortalité due au VHB et au VHC (cas selon les statistiques officielles, taux de mortalité bruts et ajustés pour l'âge, stratifiés par genre et principaux groupes à risque). Cas aigus; cirrhose avec infection chronique; hépatocarcinome avec infection chronique; autres conséquences d'infections chroniques; échec de transplantation hépatique et infection chronique; coïnfection avec VIH/VHB/VHC/VHD</p>	<p>Analyse de données</p>	<p><u>VHC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de mortalité d'environ 2.5/100'000 a-p, stable depuis 2005. Depuis 1995, environ 4,000 personnes sont décédées en lien avec le VHC. <p><u>VHB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de mortalité d'environ 0.5/100'000 a-p stable depuis 2005. <p>Voir section 2.6.6 Mortalité</p>	<p>Problème de sous-documentation de la mortalité.</p> <p>Nous avons calculé uniquement les taux de mortalité globaux mais n'avons pas conduit d'analyses approfondies des causes de décès.</p>
<p>2. Quelle est la charge réelle de maladie estimée</p>		<p>Analyse de données</p>	<p>Le VHC est sous-rapporté comme cause de décès: dans 44% des cas de décès dus au VHC, le virus n'était pas mentionné dans la statistique des causes de décès de l'office fédéral de statistique</p> <p>Voir section 2.6.6 Mortalité</p> <p>En 2016, sur 123 personnes sur la liste d'attente pour une transplantation du foie, 14 étaient infectées avec le VHB et 26 avec le VHC.</p> <p>Voir section 2.6.3 Transplantations</p> <p>On observe une légère augmentation du taux d'incidence et de mortalité due au cancer du foie. Toutefois les données disponibles ne donnent pas d'indication quant à l'étiologie des cancers.</p> <p>Voir section 2.6.2 Cancers</p>	<p>La charge réelle de la maladie est difficile à estimer.</p> <p>Besoin d'un modèle de simulation.</p>

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
3. Quelle est la cascade thérapeutique	<u>4.2 Cascade thérapeutique</u>			
	1. Nombre de personnes avec une infection chronique	Revue de littérature Description des données disponibles	Selon les estimations de prévalence, il y aurait en Suisse en 2015 environ 36,600 personnes AgHBs positives (ce chiffre se réfère exclusivement à la population à bas risque, en excluant les études sur les donneurs de sang). Voir section <u>2.3 Prévalence</u> . Pour la prévalence du VHC: voir section <u>IV. Conclusions et leçons tirées</u> , section <u>2.3 Prévalence</u> , section <u>2.5 Traitement</u> , section <u>2.6.6 Mortalité</u> , section <u>3.2 Groupes à risques</u> .	
	2. % de personnes diagnostiquées	Analyse de données Revue de littérature	Voir section <u>2.5 Traitement</u>	Pas de données disponibles sur la proportion de personnes diagnostiquées pour le VHB ou le VHC. Seuls les nombres absolus de cas déclarés à l'OFSP sont disponibles.
	3. % de personnes diagnostiquées par stade de la maladie			
	4. % de personnes prises en charge par stade de la maladie			Pas de données disponibles sur la proportion de personnes prises en charge
	5. % de personnes atteintes d'hépatite chronique remplissant les critères de traitement par stade de la maladie et génotype (VHC)		Voir section <u>2.5 Traitement</u>	
	6. % de personnes traitées par stade et génotype (VHC) (adhérence)		Voir sections <u>2.5 Traitement</u> et <u>Annexe</u> ; depuis 2001, un nombre estimé de 13,000 personnes a atteint une RVS contre le VHC.	Les seules données accessibles sur le nombre de personnes traitées proviennent des ventes de médicaments. Nous n'avons pas obtenu l'accès aux données des

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
				assurances maladies. Pas de données disponibles par stade de la maladie et par génotype sauf auprès de la SCCS (données non représentatives, non analysées)
	7. % qui ont terminé le traitement (par stade et génotype)	Revue de littérature		Pas de données disponibles sauf auprès de la SCCS (données non représentatives, non analysées)
	8. % traités avec succès (par stade et génotype)	Revue de littérature	Voir sections 2.5 Traitement et Annexe	Pas d'estimation du pourcentage de personnes traitées avec succès pour le VHB
	9. % de personnes suivies	Revue de littérature		Pas de données sur le pourcentage de personnes suivies
	10. quels sont les facteurs qui affectent ces différents stades.	Revue de littérature		Cette question n'a pas été abordée. Un modèle serait nécessaire pour estimer l'impact des différents facteurs sur les stades de la cascade thérapeutique
4. Quelle est la charge de maladie due aux hépatites B et C en comparaison avec d'autres maladies pertinentes (par ex. VIH/SIDA)		Analyse de données	<ul style="list-style-type: none"> - En 2014, Le VHB a été listé comme l'une des causes d'hospitalisation autant que le VIH, et le VHC a été listé deux fois plus souvent que le VIH. En tant que cause principale d'hospitalisation, le VHB a été listé 10 fois moins souvent que le VIH et le VHC deux fois moins souvent. Voir section 2.6.1 Hospitalisations - Depuis l'année 2000, la mortalité liée au VHC est plus importante que celle liée au VIH et était même cinq fois 	

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
			supérieure à cette dernière en 2014 (2.5 contre 0.5/100,000 a-p). La mortalité liée au VHB est restée constamment basse aux alentours de 0.5/100,000. Voir section 2.6.6 Mortalité	
Problème pour la santé publique et actions requises				
1. A quel point les hépatites B et C représentent un problème pour la santé publique en Suisse?		Revue de littérature	Les comparaisons avec le VIH soulignent la charge importante de morbidité et de mortalité associée au VHC. La charge du VHB en comparaison apparaît moins conséquente même si elle est difficile à évaluer. Voir section 4.1.3 Morbidité et mortalité ; 4.3 Recommandations	
2. Quels sont les besoins et améliorations possibles?			<ul style="list-style-type: none"> - Des données de prévalence chez les différents groupes à risques aideraient à évaluer la répartition de la charge de la maladie - Un modèle de transmission aiderait à prédire la charge future de la maladie. - La stratégie de dépistage actuelle doit être reconsidérée. Voir section 4.1.3 Morbidité et mortalité ; 4.3 Recommandations	
3. Y a-t-il une nécessité et un potentiel d'amélioration des mesures de préventions des nouvelles infections?			La transmission est réduite dans le cas d'une thérapie précoce (inclus dans différentes sections)	Cette question n'a pas été abordée de manière plus détaillée.

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
			La couverture de la vaccination devrait être améliorée. Voir section 2.1.1 Vaccination contre le VHB	
4. Hépatites B et C chroniques (questions portant sur la cascade thérapeutique)				
a. Y a-t-il une nécessité d'entreprendre des actions pour améliorer la prise en charge des personnes atteintes d'une hépatite chronique?		Revue de littérature	Voir section 4.2.3 Traitement	
b. Quelle est l'ampleur du problème posé par les infections chroniques non diagnostiquées? Quelles sont les mesures d'amélioration possibles?		Revue de littérature	Pour le VHC, un modèle basé sur des données suisses ainsi que les données provenant des Etats-Unis prédisent une charge importante et grandissante des conséquences du VHC. L'analyse des données suisse ne relève pas d'augmentation du taux de morbidité ou de mortalité en lien avec le VHC mais ces résultats sont à interpréter avec précaution. Voir section 4.1.3 Morbidité et mortalité ; 4.3 Recommandations	Le nombre de personnes non diagnostiquées reste inconnu. Besoin d'un modèle de transmission pour prédire l'ampleur du problème posé par les infections non diagnostiquées. Si un programme de dépistage était implémenté, il faudrait conduire une surveillance des taux de morbidité et de mortalité en lien avec le VHB et le VHC pour évaluer son impact.
c. Le fait d'identifier les personnes atteintes d'une hépatite chronique uniquement grâce à un diagnostic clinique pose-t-il un problème? Si oui pourquoi?		Revue de littérature	<u>VHC:</u> - Les critères de l'OMS pour justifier la mise en place d'un programme de dépistage sont essentiellement remplis, il reste les questions liées au coût du traitement. - Plusieurs études ont relevé les bénéfices d'un traitement précoce en termes de	Les données sur les coûts de la prise en charge et des traitements ne sont pas disponibles auprès des caisses maladies. Comment optimiser le timing du diagnostic? Cette question n'a pas pu être abordée
d. Est-il nécessaire de diagnostiquer les personnes atteintes d'une hépatite chronique le plus tôt				

Question	Indicateurs	Méthode	Résultats principaux	Lacunes
possible pour pouvoir les traiter avec succès?			réduction des complications hépatiques et extra-hépatiques, mais une étude clinique randomisée comme preuve définitive manque encore. Voir section 4.2 Cascade Thérapeutique ; 4.2.3 Traitement	
e. Est-ce que les cas d'hépatite chronique sont diagnostiqués trop tard? Comment optimiser le timing du diagnostic?				
f. Faut-il détecter toutes les personnes avec une infection chronique? Quels sont les arguments pour et contre et les conséquences en termes de coûts?				
g. Est-ce qu'il existe une justification pour changer l'approche actuelle (en termes de conséquences ou de coûts). Si oui, quels changements sont nécessaires?				

Zusammenfassung

I. Einleitung

Die viralen Hepatitiden vom Typ B und C gehören zu den weltweit häufigsten Krankheits- und Todesursachen [1-5]. Es wird geschätzt, dass bis 2010 in Europa um 31,000 Todesfälle durch Hepatitis B, und etwas über 57,000 Todesfälle durch Hepatitis C verursacht wurden. Damit haben Hepatitis B und C gemeinsam zu einer 10-fach erhöhten Rate an Todesfällen im Vergleich zu HIV geführt [1, 6]. Die Behandlungen mit Direct Acting Antivirals (DAA) führen in über 90% der Fälle zur Ausheilung [7]. In der Schweiz ist die Kostenerstattung dieser Behandlungen auf Patienten beschränkt, die ein Fibrosestadium von mindestens Metavir F2 aufweisen oder an Beschwerden leiden, die durch extrahepatische Manifestationen verursacht sind [8, 9]. Bei Erkrankung an chronischer Hepatitis B kann die Virusvermehrung medikamentös kontrolliert werden; die wichtigste Waffe gegen Hepatitis B bleibt aber die Impfung.

Die Zulassung der DAA gegen die Hepatitis C hat eine globale Bewegung hervorgerufen, die auf eine Verbesserung des Zugangs zu Testung und Behandlung abzielt. In den USA beinhalten die Empfehlungen aktuell die systematische Hepatitis C-Testung von Personen, die zwischen 1945 und 1965 geboren sind, da bei diesen die Prävalenz der Hepatitis C höher ist als bei der übrigen Bevölkerung [10]. Die Strategie der Weltgesundheitsorganisation zu viralen Hepatitiden liefert einen Plan für die Elimination der viralen Hepatitis: Ziel ist, bis 2030 eine Reduktion der Inzidenz um 90% und eine Reduktion der Mortalität um 65% zu erreichen [11]. Im Einklang mit diesen Empfehlungen befürworten aktuell mehrere Länder, Personen mit Hepatitis C unabhängig vom Stadium ihrer Erkrankung zu behandeln. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) wurde 2014 von den Schweizer Experten in Viral Hepatitis (SEVHep) eingeladen, in der Projektleitung zur Erarbeitung einer nationalen Strategie zur Bekämpfung viraler Hepatitis Einsitz zu nehmen. Das BAG entschied, zuerst eine vertiefte Situationsanalyse durchführen zu lassen. Die Resultate dieser Analyse sollen als Grundlage zur Diskussion dienen, ob und in welchem Ausmass sich das BAG in einer nationalen Strategie zur Bekämpfung von Hepatitis B und C engagieren soll. Bei drogenkonsumierenden Personen war bereits 2013/2014 eine Situationsanalyse zur Hepatitis C durchgeführt worden [12]. Bei der aktuellen Situationsanalyse wird der Schwerpunkt auf Hepatitis B und C ausserhalb des Drogenbereichs liegen.

Die vorliegende Arbeit soll helfen, folgende Fragen zu beantworten (die detaillierten Fragen und eine Zusammenfassung der Hauptresultate sind in einer Übersichtstabelle aufgeführt):

- Was ist das Ausmass der Hepatitis B und C in der Schweiz?
- Stellen Hepatitis B und C ein Problem für die öffentliche Gesundheit dar, und besteht Handlungsbedarf?

II. Methode und Ablauf der Analyse

Wir haben eine Kombination von zwei Hauptmethoden eingesetzt: Literaturrecherchen und Analysen von Primärdaten.

Dabei haben wir die folgenden Primärdaten analysiert: 1. Daten zur Mortalität (1995-2014) und zu Hospitalisationen (1998-2014) des Bundesamts für Statistik; 2) Daten zu Leberkrebs des Nationalen Instituts für Krebspidemiologie und –registrierung NICER (1988-2012); 3) Daten zu Blutspendern, von „Blutspende Schweizerisches Rotes Kreuz“ (1996-2014); 4) Daten aus den obligatorischen Hepatitis B- und Hepatitis C-Melderegistern des BAG (1988-2015); 5) Daten zum Medikamentenverkauf, erstellt durch „IMS Health“ (2001-2016); 6) Daten zu Lebertransplantationen, von Swisstransplant (2007-2016). Wir haben zeitliche Trends berechnet und, soweit möglich, die Analysen nach Geschlecht, Alter, Herkunftsland und Risikogruppen stratifiziert.

III. Ergebnisse und Diskussion

a. Krankheitslast

Prävention - Impfung gegen Hepatitis B:

Bei Personen im Alter von 16 Jahren lag die Rate von mindestens zwei Impfdosen bei 66% für Schweizer, und bei 66% bis 78% für Personen ausländischer Nationalität. Die Impfrate dürfte bei älteren Personen tiefer ausfallen, da diese nicht von dem 1998 bei Jugendlichen eingeführten „systematischen Impfprogramm“ profitiert haben.

Prävalenz/Inzidenz:

Wir haben 42 Publikationen identifiziert, die mindestens einen Prävalenzwert für einen Hepatitis B- oder Hepatitis C-Marker enthielten. Mehrere Artikel waren alt, wiesen eine Studienpopulation von wenigen Personen auf und/oder bezogen sich auf spezifische Risikogruppen.

- Hepatitis B: Bei der Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von Blutspendern) lag die Prävalenz von HBsAg bei 0.44% (95% CI=0.18-1.11, 5 Studien), hingegen bei der Bevölkerung mit hohem Risiko bei 3.60 % (CI=1.62-7.83, 4 Studien); die Prävalenz von Anti-HBc betrug 2.88 % (CI=1.13-7.16, 7 Studien) bei der Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von Blutspendern) und 40.95% (95% CI= 25.26-58.73, 14 Studien) bei der Bevölkerung mit hohem Risiko.
- Hepatitis C: Bei der Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von Blutspendern) lag die Prävalenz von Anti-HCV bei 0.70 % (95% CI= 0.30-1.63, 8 Studien), und bei der Bevölkerung mit hohem Risiko bei 45.77 % (95% CI= 23.85-69.46, 14 Studien).
- Studien zur Inzidenz fanden sich kaum (n= 2) und waren auf Hepatitis C begrenzt.

Analyse der gemeldeten Fälle (Analyse der Primärdaten):

Die Anzahl gemeldeter Hepatitis B-Fälle ist mit 1,200 bis 1,300 pro Jahr über die Zeit recht konstant geblieben. Seit 1995 zeigte sich eine Zunahme bei Personen ausländischer Herkunft – dies vor allem bei Personen aus Afrika (West- und Ostafrika) und Asien/Ozeanien (China, Vietnam und Thailand). Bei Fällen europäischer Herkunft zeigte sich keine allgemeine Tendenz, es fanden sich aber ausgeprägte Unterschiede zwischen den Ländern. Die Veränderungen über die Zeit dürften am ehesten die Hepatitis B-Prävalenz im Herkunftsland und die Migrationsbewegungen in die Schweiz widerspiegeln. Bezüglich Hepatitis C zeigten die gemeldeten Zahlen einen Höhepunkt von etwa 2,800 Fällen im Jahr 1999, gefolgt von einem Rückgang bis auf ein Minimum von etwa 1,300 Fällen pro Jahr. Personen mit Herkunft aus der Schweiz und anderen europäischen Ländern stellten die Mehrheit der gemeldeten Fälle. Es zeigte sich für Europa keine generelle Tendenz; wie bei der Hepatitis B fanden sich aber wichtige Unterschiede zwischen den Ländern. Bei Herkunft aus der Schweiz wurde in mehr als der Hälfte der Personen intravenöser Drogenkonsum als wahrscheinliche Infektionsquelle angegeben. Die Interpretation der Resultate ist nur eingeschränkt möglich, bedingt durch verschiedene Probleme, wie beispielsweise das Fehlen von Nachfolgedaten bei den gemeldeten Fällen.

Mortalität und Morbidität (Analyse der Primärdaten):

Während der letzten Jahre wurden fünfmal mehr Todesfälle durch Hepatitis C als durch HIV oder Hepatitis B verursacht. Im Jahr 2014 war Hepatitis C die wahrscheinliche Ursache für 338 Spitalaufenthalte und 193 Todesfälle, aber die Anzahl der Todesfälle wurde unterschätzt. Seit 1995 sind ungefähr 4,000 Personen an den Folgen einer HCV-Infektion verstorben.

Die von NICER berichtete Zahl von bösartigen Tumoren der Leber und Gallenwege lag 2012 bei 756 Fällen (letzte verfügbare Zahl; deckt nicht die gesamte Schweiz ab). Gemäss Einschätzungen aus Frankreich und Deutschland dürften 30-41% der Fälle von Leberkrebs durch Hepatitis C und 15-21% durch Hepatitis B verursacht sein [13]. Die Anzahl der Transplantationen und die im Zusammenhang mit Hepatitis B und C aufgetretenen Todesfälle sind seit mehreren Jahren stabil; die Anzahl und die Rate an Leberkrebs haben jedoch leicht zugenommen.

Behandlung:

Während des Jahres 2015 wurden mehr als 2,000 Personen gegen Hepatitis C behandelt (weniger als von Experten erwartet). Seit 2001 haben geschätzte 13,000 Personen durch antivirale Behandlung eine dauerhafte Hepatitis C-Viruselimination erreicht. Etwa 2,200 Personen wurden 2015 gegen Hepatitis B behandelt. Bei den Schätzzahlen zu Behandlungen gegen Hepatitis B ist mit Verzerrungen zu rechnen, da einzelne Patienten ihre Behandlung gestoppt haben könnten und da bei gewissen Medikamenten, die auch gegen HIV wirksam sind, eine Überlappung möglich ist.

b. Probleme für die öffentliche Gesundheit und erforderliche Massnahmen

Vergleich zwischen Früh- und Spätbehandlung bei chronischer Hepatitis C: Mehrere Studien haben einen potentiellen Vorteil von Testung und Behandlung in frühen Stadien gezeigt. Argumente zugunsten einer solchen frühen Testung und Behandlung sind beispielsweise die grosse Zahl an Patienten, die erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden [14], längeres Überleben nach Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens [15], die Verhinderung von extrahepatischen Komplikationen und eine Verbesserung der Lebensqualität [16], und ein potentiell günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis [17]. Um die Frage nach dem besten Zeitpunkt für einen Therapiebeginn endgültig beantworten zu können, müsste eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden.

IV. Schlussfolgerungen

Die Rate erfolgreicher Hepatitis B-Impfungen ist trotz der Einführung eines nationalen Impfprogramms 1998 limitiert. Für Hepatitis B sind nur wenige Daten zur Prävalenz verfügbar, und diese enthalten sehr wenige Informationen über (den Prozentsatz von) Personen ausländischer Herkunft die die grösste Risikogruppe darstellen. Daher ist es sehr schwierig, eine genaue Einschätzung der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung und in Risikogruppen abzugeben.

Bei der Hepatitis C lassen die Ergebnisse unserer systematischen Literatursuche und die verfügbaren Daten Einschätzungen zu, diese sind aber recht heterogen. Für die Bevölkerung mit tiefem Risiko wurde die anti-HCV-Prävalenz auf 0.7% geschätzt. Bei einer Gesamtbevölkerung der Schweiz Ende 2015 von 8,327,126 Personen (Angabe des Bundesamts für Statistik) ergibt dies eine Anti-HCV-Prävalenz von 0.7%, dies entspricht 58,000 Personen. Personen mit nur erschwert ersichtlichen Risiken wie ehemals Drogenkonsumierende und Personen mit Infektion über Blutprodukte und Bluttransfusionen sind in dieser Gruppe eingeschlossen. Zur Ermittlung der anti-HCV positiven Personen in Risikogruppen haben wir die Ergebnisse einer vorherigen Situationsanalyse verwendet [12], die 7,700-15,400 aktive Drogenkonsumenten und/oder substituierte Personen als anti-HCV positiv einschätzte. Bei weiteren Gruppen mit (möglichem) Risiko zeigte sich eine tiefe Prävalenz und/oder Überlappung mit Drogenkonsumenten und/oder Überlappung mit Personen ausländischer Herkunft in- oder ausserhalb der Gesamtbevölkerung Schweiz; weniger als 1,000 zusätzliche Personen mit anti-HCV-Positivität dürften daraus resultieren.

Die Summe der Schätzzahlen für die Bevölkerung mit tiefem Risiko und für die Risikogruppen ergibt eine Zahl von 67,000-74,700 anti-HCV-positiven Personen. Unter Annahme einer Virämierate von 79,7% [17] errechnet sich daraus eine Zahl chronisch infizierter Personen von 53,000-60,000. Von dieser Zahl sind 13,000 erfolgreich Behandelte und geschätzt 4,000 im Zusammenhang mit HCV Verstorbene abzuziehen. Alles zusammen ergibt sich eine Schätzzahl von ungefähr 36,000-43,000 chronisch HCV-Infizierten in der Schweiz.

Zusammenfassend kann gesagt werden: unsere Analysen, und insbesondere die Vergleiche mit HIV, unterstreichen die hohe Morbidität und Mortalität durch Hepatitis C. Die Krankheitslast durch Hepatitis B erscheint geringer, auch wenn sie schwer einschätzbar ist.

V. Empfehlungen

Wir empfehlen mögliche Interventionen und Monitoringstrategien, die uns wichtig erscheinen, um die Hepatitis B und C-Epidemien besser zu verstehen, die Ziele der WHO zu erreichen und die Versorgung der Patienten zu verbessern. Unsere Empfehlungen und ihre Umsetzung sollten mit verschiedenen Akteuren diskutiert werden, um falls erforderlich adaptiert oder ausgeweitet zu werden.

a. Patientenversorgung

Hepatitis B

Prävention:

Wir haben festgestellt, dass nur 68% der 16-Jährigen gegen Hepatitis B geimpft sind. Bei älteren Personen dürfte der Anteil ungeimpfter Personen bedeutend höher liegen, da Empfehlungen zur Impfung (beispielsweise Schulimpfungen) weniger ausdrücklich als heute waren. Wir haben zusätzlich vorläufige Hinweise, dass vulnerable Bevölkerungsgruppen wie Sexarbeiter, MSM, Sans-papiers, Asylsuchende und Drogenkonsumierende unzureichend geimpft sind. Daher sollten Möglichkeiten und Mittel diskutiert werden, um die Impfabdeckung gegen Hepatitis B zu verbessern. Impfung bei der Geburt sollte erwogen und die Nachbetreuung von Kindern HBV-infizierter Mütter sollte verbessert werden. Zusätzlich sollte die Hepatitis-B-Impfung bei inhaftierten Personen systematisch angeboten werden. Die Identifizierung und Behandlung einer grösseren Zahl von Patienten ermöglicht zusätzlich die Verhinderung von Neuinfektionen.

Diagnose:

Im Ausland geborene Personen stellen einen grossen Anteil der Infizierten. Es ist auch zu erwarten, dass unter diesen (insbesondere bei Personen aus Asien und Afrika) die grösste Zahl nicht-diagnostizierter Fälle zu finden ist.

Behandlung:

Angesichts des Mangels an Daten ist die Anzahl behandelter Personen schwer abzuschätzen; ihre Zahl erscheint aber erstaunlich tief.

Hepatitis C

Diagnose:

Auch wenn es uns nicht möglich war, verlässliche Einschätzungen zur Zahl nicht diagnostizierter Patienten zu erhalten, sollten Strategien diskutiert werden, die zur Verbesserung und Ausweitung der Testhäufigkeit geeignet sind. Diese enthalten: 1) Evaluation der Umsetzung der aktuellen Testempfehlungen, publiziert von Fretz et al [18] und gegebenenfalls Ergreifen von Massnahmen zur Verbesserung der Umsetzung, 2) Ausweitung der Testempfehlungen auf andere Gruppen (z.B. bestimmte Altersgruppen mit erhöhter Prävalenz [19] und auf Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden wollen), 3) Erhöhung der Testhäufigkeit bei Personen mit erhöhtem Risiko einer Infektion, die in der Allgemeinbevölkerung „verborgen“ sind (mit Durchführung von Testkampagnen in Institutionen wie Gefängnissen oder Empfangszentren für Migranten).

Behandlung:

Angesichts der Zunahme von Daten, die Vorteile einer Behandlung in frühen Krankheitsstadien zeigen, sollte der Zugang zur Behandlung ausgeweitet werden, auch wenn eine randomisierte klinische Studie noch fehlt. Zurzeit ist eine Ausweitung der Behandlung (entweder nur für bestimmte Bevölkerungsgruppen, oder für alle Personen) hauptsächlich von den durch die hohen Behandlungskosten verursachten Einschränkungen abhängig.

Parallel zur Ausweitung der Zulassungskriterien zur Kostenübernahme der Behandlungen müssen Anstrengungen unternommen werden, um eine Erhöhung der Behandlungshäufigkeit bei diagnostizierten Personen zu garantieren. Tatsächlich zeigen die Daten, dass es trotz Reduktion der Restriktionen und trotz der Verfügbarkeit von neuen, sehr effizienten Medikamenten nicht zu einer Zunahme der Zahl behandelter Personen gekommen ist.

Insbesondere sollte Folgendes unternommen werden: 1) Vergewisserung, dass mit einer chronischen Hepatitis C diagnostizierte Personen an einen Spezialisten weitergeleitet werden. 2) Nachverfolgung diagnostizierter Patienten,

die keine medikamentöse Therapie erhalten hatten, oder bei denen eine frühere Therapie erfolglos war, 3) Information der Hausärzte über den Vorteil der neuen Medikamente, 4) Abschaffung von administrativen Barrieren, die bei inhaftierten Personen den Zugang zu einer Therapie verhindern.

b. Qualität der Daten und fortgesetzte Überwachung

Die Sammlung allenfalls zusätzlicher Daten und die Durchführung neuer Studien soll *parallel* zu den oben aufgeführten Interventionen zur Verbesserung der Patientenversorgung diskutiert werden.

Hepatitis B

Angesichts der Zeitbeschränkung bleiben die von uns gesammelten und analysierten Daten zur Hepatitis B begrenzt; insbesondere fanden wir nur spärliche Informationen zur Hepatitis-B-Behandlungskaskade in der Schweiz. Daher sind zusätzliche Daten über Hepatitis B in der Schweiz erforderlich (beispielsweise die Planung einer Hepatitis-B-Kohorte, wie in einigen Regionen bereits geplant).

Hepatitis C

Von besonderer Bedeutung wäre, zusätzliche Daten zur Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung und von verschiedenen Risikogruppen zu erheben. Weitere Informationen wie das Krankheitsstadium zum Diagnosezeitpunkt wären hilfreich, um die zukünftige Krankheitslast voraussagen zu können. Zusätzlich sollten Daten über extrahepatische Manifestationen in der Schweiz gesammelt und analysiert werden. Eine Möglichkeit der Qualitätserhöhung wäre der Einschluss einer grösseren Zahl von Personen in die SCCS und die periodische Kontrolle der Daten(qualität).

Darüber hinaus wäre die Entwicklung von dynamischen Transmissionsmodellen, die auf dieser Situationsanalyse aufbauen, hilfreich. Solche Modelle können helfen, die Epidemie besser zu beschreiben und ihren Verlauf vorauszusagen. Zusätzlich könnte das Modell bessere Schätzungen liefern zur 1) Gesamtzahl der infizierten Personen, 2) Zahl nicht diagnostizierter Fälle und 3) Anzahl virämischer Fälle. Ein solches Modell könnte zudem auch Kostenschätzungen einschliessen (auch wenn aktuell Daten über die Kosten von sehr schlechter Qualität sind und es daher wahrscheinlich notwendig sein wird, neue Daten zu sammeln).

Überwachungsaktivitäten

Die Analysen der Daten und die Überwachung der Hepatitisepidemien sollte nicht auf diese Situationsanalyse begrenzt bleiben. Um Veränderungen über die Zeit überwachen zu können, sollten Analysen zu Hepatitis B und C periodisch wiederholt werden. Es sollte geprüft werden, ob es möglich ist, die unterschiedlichen Datenquellen zu verlinken.

Übersichtstabelle

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
Krankheitslast durch Hepatitis B und C				
1. Was ist die durch die viralen Hepatitiden verursachte messbare Krankheitslast?	4.1 Krankheitslast			
	1. Morbidität aufgrund von Hepatitis B (1988 bis 2015) und Hepatitis C (1988 bis 2030)			
	a. Akute Hepatitis B und C (gemäss berichteten oder geschätzten Fallzahlen/Raten)			
	i. Inzidenz stratifiziert nach Altersgruppe, Geschlecht, Herkunft, Art der Exposition, anderen Risikofaktoren	Systematische Literatursuche Datenanalyse	<u>HCV:</u> - Im Durchschnitt 54 gemeldete Fälle pro Jahr; daraus abgeleitete Inzidenz von 216 Fällen pro Jahr - Zunahme der Inzidenz bei HIV-positiven MSM Siehe Abschnitt <u>2.2 Incidence</u>	Keine verlässlichen Zahlen zur Inzidenz bei Hepatitis B und C (ausser bei MSM)
	ii. Spitalaufenthalte	Datenanalyse	<u>HCV:</u> durchschnittlich 25 Spitalaufenthalte pro Jahr, bei denen eine HCV-Erkrankung als Hauptursache genannt wurde <u>HBV:</u> lediglich 1 Spitalaufenthalt über die letzten 10 Jahre, bei dem eine HBV-Infektion als Hauptursache erwähnt war. Siehe Abschnitt <u>2.6.1 Hospitalisations</u>	Die wahre Entwicklung der Zahl von Spitalaufenthalten bleibt unbekannt, zumal ein Wechsel bei der Art der Codierung stattgefunden hatte und es keinen finanziellen Anreiz gibt, Hepatitis B und C als Ursache des Spitalaufenthalts zu kodieren.
	b. Chronische Hepatitis B und C (gemäss berichteten oder geschätzten Fallzahlen/Raten)			
	i. Prävalenz; nach Gruppen, Settings, Risikofaktoren und Genotyp (HCV)	Systematische Literatursuche Metaanalyse	<u>HCV:</u> - Prävalenz von anti-HCV: 0.70% (95% CI 0.30; 1.63) bei der Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von Blutspendern) und 45.77% (95% CI 23.85; 69.46) bei der	Die verfügbaren Daten zu Risikogruppen (ausser zu aktiven Drogenkonsumenten) sind sehr begrenzt, siehe Abschnitt <u>3.2 Groupes à risques</u> . Zur Prävalenz von HCV: siehe Abschnitt <u>IV. Conclusions et leçons tirées</u> , Abschnitt <u>2.3 Prévalence</u> ,

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
			<p>Bevölkerung mit hohem Risiko</p> <p><u>HBV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prävalenz von HBsAg: 0.44 % (95% CI 0.18; 1.11) bei der Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von Blutspendern) und 3.60% (95% CI 1.62; 7.83) bei der Bevölkerung mit hohem Risiko - Prävalenz von HBsAg bei Blutspendern: 0.13% <p>Siehe Abschnitte <u>2.3 Prévalence</u> und <u>2.3.2 Donneurs de sang</u></p>	<p>Abschnitt <u>2.5 Traitement</u>, Abschnitt <u>2.6.6 Mortalité</u>, Abschnitt <u>3.2 Groupes à risques</u>.</p> <p>Eine bessere Kenntnis der Grösse (und der Überschneidung) von Risikogruppen ist erforderlich. Darüber hinaus sollte ein mathematisches Modell entwickelt werden.</p> <p>Die Prävalenz von HBV bleibt in grossen Bereichen unbekannt, mit wenig Daten zur Prävalenz über (den Prozentsatz von) Personen ausländischer Herkunft.</p>
	<p>ii. Spitalaufenthalte durch Folgeprobleme einer viralen Hepatitis (unter Einschluss von Transplantationen und extrahepatischen Manifestationen)</p>	<p>Datenanalyse</p> <p>Die Analyse der durch Folgeprobleme einer HCV verursachten Spitalaufenthalte erbrachte für das Jahr 2014: etwa 50 Spitalaufenthalte mit HCV als Hauptursache; etwa 340 mit HCV als wahrscheinlicher Ursache; etwa 660 mit HCV als möglicher Ursache.</p> <p>Siehe Abschnitt <u>2.6.1 Hospitalisations</u></p>	<p>Keine präzisen Einschätzungen der Zahl von Spitalaufenthalten in Folge von HBV, jedoch seltener als in Folge von HCV.</p> <p>Die tatsächliche Entwicklung der Anzahl von Spitalaufenthalten bleibt unbekannt aufgrund von Änderungen im Kodierungsprozess und es keinen finanziellen Anreiz gibt, Hepatitis B und C als Ursache des Spitalaufenthalts zu kodieren.</p>	
		<p>Literatursuche</p> <p>Die extrahepatischen Manifestationen stellen für HCV-infizierte Patienten eine wichtige Belastung dar. Es bleibt aber wenig verstanden, welcher Anteil auf HCV zurückzuführen ist.</p> <p>Siehe Abschnitt <u>2.6.4 Complications extra-hépatiques</u></p>	<p>Fehlen von Daten, die die Situation in der Schweiz wiedergeben.</p>	

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
	<p>3. Mortalität aufgrund von HBV und HCV (Angaben gemäss offiziellen Statistiken, Mortalitätsrate nominell und altersadaptiert, stratifiziert nach Geschlecht und Hauptrisikogruppen). Akute Fälle; chronische Hepatitis mit Zirrhose; chronische Hepatitis mit Leberkrebs; chronische Hepatitis mit anderen Folgeproblemen; chronische Infektion mit Transplantation/ Transplantatversagen; Koinfektion mit HIV/HBV/HCV/HDV</p>	<p>Datenanalyse</p>	<p><u>HCV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sterberate von etwa 2.5/100'000 pro Jahr, konstant seit 2005. Seit 1995 sind ungefähr 4,000 Personen an den Folgen einer HCV-Infektion verstorben. <p><u>HBV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sterberate von etwa 0.5/100'000 pro Jahr, konstant seit 2005 <p>Siehe Abschnitt <u>2.6.6 Mortalität</u></p>	<p>Problem der Untererfassung der Mortalität</p> <p>Wir haben allgemeine Daten zur Mortalität erhoben, aber keine vertiefte Analysen zu den Todesursachen durchgeführt.</p>
<p>2. Einschätzung der tatsächlichen Krankheitslast</p>		<p>Datenanalyse</p>	<p>HCV wird zu wenig als Todesursache angegeben: in 44% der durch HCV verursachten Todesfälle war das Virus in der Todesursachenstatistik des Bundesamts für Statistik nicht erwähnt.</p> <p>Siehe Abschnitt <u>2.6.6 Mortalität</u></p> <p>Im Jahr 2016 waren von 123 Personen auf der Warteliste für eine Lebertransplantation 14 mit HBV und 26 mit HCV infiziert.</p> <p>Siehe Abschnitt <u>2.6.3 Transplantations</u></p> <p>Es zeigt sich eine leichte Zunahme der Inzidenz und Mortalität von Leberkrebs. Die Daten erlauben aber keine Information zur Ätiologie des Krebses.</p> <p>Siehe Abschnitt <u>2.6.2 Cancers</u></p>	<p>Die tatsächliche Krankheitslast ist schwer schätzbar.</p> <p>Ein Simulationsmodell wird benötigt.</p>

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
3. Wie stellt sich die Behandlungskaskade dar?	4.2 Behandlungskaskade			
	1. Anzahl Personen mit einer chronischen Infektion	Systematische Literatursuche Beschreibung der verfügbaren Daten	Gemäss den Annahmen zur Prävalenz waren 2015 in der Schweiz 36,639 Personen positiv für HBsAg und 58,290 Personen positiv für anti-HCV. Diese Angaben beziehen sich auf die Bevölkerung mit tiefem Risiko (ohne Daten von Blutspendern). Siehe Abschnitt <u>2.3 Prévalence</u> . Zur Prävalenz von HCV: siehe Abschnitt <u>IV. Conclusions et leçons tirées</u> , Abschnitt <u>2.3 Prévalence</u> , Abschnitt <u>2.5 Traitement</u> , Abschnitt <u>2.6.6 Mortalité</u> , Abschnitt <u>3.2 Groupes à risques</u> .	Die Gesamtzahl an Personen, die positiv für HBsAg bzw. Anti-HCV sind, bleibt unbekannt.
	2. % der diagnostizierten Personen	Datenanalyse Systematische Literatursuche	Siehe Abschnitt <u>2.5 Traitement</u>	Keine Daten verfügbar zum Anteil an Personen, bei denen HBV oder HCV diagnostiziert wurde. Verfügbar sind lediglich die Meldefälle des BAG.
	3. % der diagnostizierten Personen nach Krankheitsstadium			
	4. % der Personen, die in Betreuung sind (pro Stadium)			Keine Daten verfügbar zum Anteil der Personen, die in Betreuung sind
	5. % der Personen, die die Behandlungskriterien erfüllen (pro Stadium und HCV-Genotyp)		Siehe Abschnitt <u>2.5 Traitement</u>	
	6. % der behandelten Personen, nach Stadium und HCV-Genotyp (Adhärenz)		Siehe Abschnitt <u>2.5 Traitement</u> : und <u>Annexe</u> ; seit 2001 haben geschätzte 13,000 Personen durch antivirale Behandlung eine dauerhafte Hepatitis C-Viruselimination erreicht.	Die einzigen zugänglichen Daten über die Anzahl behandelter Personen stammen aus Medikamentenverkäufen. Wir haben keinen Zugang zu Krankenkassendaten erhalten. Keine Daten verfügbar zum Krankheitsstadium und zum Genotyp

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
				ausser in der SCCS (Daten nicht repräsentativ, nicht analysiert)
	7. % der Personen, die die Behandlung beendet haben (pro Stadium und HCV-Genotyp)	Systematische Literatursuche		Keine Daten verfügbar ausser in der SCCS (Daten nicht repräsentativ, nicht analysiert)
	8. % der Personen, die mit Erfolg behandelt sind (pro Stadium und HCV-Genotyp)	Systematische Literatursuche	Siehe Abschnitt <u>2.5 Traitement</u>	Keine Einschätzung, wie viele Personen mit Erfolg gegen HBV behandelt sind
	9. % der Personen mit HCV, die nach Behandlung geheilt sind und sich in Nachbetreuung befinden	Systematische Literatursuche		Keine Daten zur Prozentzahl der Personen in Nachbetreuung
	10. Determinanten, die die einzelnen Stadien beeinflussen	Systematische Literatursuche		Diese Frage wurde nicht bearbeitet. Ein Modell wäre erforderlich, um den Einfluss der verschiedenen Faktoren auf die Stadien in der Behandlungskaskade einschätzen zu können.
4. Krankheitslast von Hepatitis B und C in Relation zu anderen vergleichbaren relevanten Krankheiten (z.B. HIV/AIDS)		Datenanalyse	<ul style="list-style-type: none"> - 2014 wurde HBV so häufig wie HIV als Ursache für einen Spitalaufenthalt angegeben, und HCV zweimal so häufig. Als Hauptursache für einen Spitalaufenthalt wurde HBV 10 mal und HCV 2 mal seltener als HIV angegeben. Siehe Abschnitt <u>2.6.1 Hospitalisations</u> - Seit 2000 sterben mehr Personen an HCV als an HIV; im Jahr 2014 war das Risiko fünfmal erhöht (2.5 gegenüber 0.5/100,000 Personenjahre). Die HBV-assoziierte Sterberate ist 	

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
			konstant tief geblieben bei etwa 0.5/100,000. Siehe Abschnitt <u>2.6.6 Mortalität</u>	
Problem für die öffentliche Gesundheit und Handlungsbedarf				
1. Inwiefern stellen Hepatitis B und C ein Problem für die öffentliche Gesundheit in der Schweiz dar?		Systematische Literatursuche	Der Vergleich mit HIV unterstreicht die Höhe der mit HCV assoziierten Morbidität und Mortalität. Die Krankheitsbelastung durch HBV erscheint weniger ausgeprägt, auch wenn sie nur schwer schätzbar ist. Siehe Abschnitte <u>4.1.3 Morbidité et mortalité</u> ; <u>4.3 Recommendations</u>	
2. Inwiefern besteht Handlungsbedarf oder Verbesserungspotential?			<ul style="list-style-type: none"> - Prävalenzdaten von verschiedenen Risikogruppen werden helfen, die Verteilung der Krankheitslast besser einschätzen zu können - Ein Modell zur Simulation der Krankheitsprogression wird helfen, die zukünftige Krankheitslast besser voraussagen zu können - Die Teststrategie sollte überdacht werden. Siehe Abschnitte <u>4.1.3 Morbidité et mortalité</u> ; <u>4.3 Recommendations</u>	
3. Notwendigkeit und Verbesserungspotential für			Reduktion von Krankheitsübertragungen bei Behandlung in frühen Stadien der	Diese Frage wurde nicht detaillierter behandelt.

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
Massnahmen zur Verhinderung von Neuinfektionen			chronischen Erkrankung (in verschiedenen Abschnitten enthalten) Die Impfhäufigkeit gegen Hepatitis B sollte erhöht werden. Siehe Abschnitt 2.1.1 Vaccination contre le VHB	
4. Chronische Infektionen mit Hepatitis B und C (Fragen zur Behandlungskaskade)				
a. Notwendigkeit, Massnahmen zur Verbesserung der Versorgung chronisch infizierter Personen zu ergreifen		Systematische Literatursuche	Siehe Abschnitt 4.2.3 Traitement	
b. Grösse des Problems, das durch nicht diagnostizierte chronisch Infizierte entsteht; mögliche Verbesserungsmassnahmen		Systematische Literatursuche	HCV: ein Modell auf Basis von Daten aus der Schweiz und Daten aus den USA prognostizieren erhebliche und zunehmende Belastungen durch Folgeprobleme von HCV. Die Analyse der Schweizer Daten zeigt keine Zunahme der Morbiditäts- und Mortalitätsraten durch HCV, aber diese Resultate müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Siehe Abschnitte 4.1.3 Morbidité et mortalité ; 4.3 Recommandations	Die Anzahl nicht diagnostizierter Infizierter bleibt unbekannt. Notwendigkeit eines Modells zur Simulation der Krankheitsprogression, um die Grösse des Problems durch nicht diagnostizierte Infizierte abschätzen zu können. Notwendigkeit des Monitorings der Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei HBV und HCV, um die Auswirkungen verstärkter Testungen besser auswerten zu können
c. Problem bei Identifikation (und anschliessender Behandlung) von chronisch Infizierten erst aufgrund eines klinischen Verdacht? Falls ja: warum wäre es ein Problem?		Systematische Literatursuche	<u>HCV:</u> - WHO-Kriterien zur Begründung eines Testprogramms sind im Wesentlichen erfüllt; es verbleiben die Fragen, die	Wir hatten keine Daten zu Betreuungs- und Behandlungskosten (von Krankenkassen) zur Verfügung. Die Fragen zum Timing der Diagnosen konnten nicht angegangen werden.

Frage	Indikatoren	Methode	Hauptresultate	Limitationen
d. Notwendigkeit möglichst früher Diagnose von chronisch infizierten Personen, für erfolgreiche Behandlung?			mit den Behandlungskosten verbunden sind.	
e. Werden chronisch infizierte Personen zu spät diagnostiziert? Wie Verbesserung des Timings?			- Mehrere Studien haben bei Behandlung in frühen Stadien der chronischen Erkrankung einen potentiellen Vorteil durch Reduktion hepatischer und extrahepatischer	
f. Notwendig, (möglichst) alle chronisch infizierten Personen zu diagnostizieren? Argumente dafür/dagegen? Einfluss auf Kosten?			Komplikationen gesehen. Eine randomisierte klinische Studie als „definitiver Beweis“ fehlt aber.	
g. Änderung der aktuellen Vorgehensweise: Was müsste geändert werden? Was wären Nutzen bzw. Kosten?			Voir section <u>4.2 Cascade Thérapeutique</u> ; <u>4.2.3 Traitement</u>	

Références

1. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): 2095-128.
2. World Health Organization (WHO), *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with Hepatitis infection*, 2014, World Health Organization.
3. World Health Organization (WHO), *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection*, 2015, World Health Organization.
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012*. 2014.
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), *Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies*. 2010.
6. Cowie, B.C., N. Allard, and J.H. MacLachlan, *O86 European Responses in Focus: Comparing Viral Hepatitis and Hiv Related Deaths in Europe 1990–2010 in the Global Burden of Disease Study 2010*. Journal of Hepatology, 2014. **60**(1): S35-S36.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL), *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016*. J Hepatol, 2016.
8. Müllhaupt, B., et al., *Treatment of Chronic Hepatitis C - January 2016 Update*. Swiss Association for the Study of the Liver and Swiss Society for Infectious Diseases, 2016.
9. Bundesamt für Gesundheit (BAG). *Erweiterte Vergütung der neuen Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis C*. 2015; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/15598/index.html?lang=de>
10. Smith, B.D., et al., *Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965*. MMWR Recomm Rep, 2012. **61**(RR-4): 1-32.
11. World Health Organization (WHO). *Global Health Sector Strategies for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, Sexually Transmitted Infections (STIs)*. 2016; consulté le 15 décembre 2016; disponible sur: <http://www.who.int/reproductivehealth/ghs-strategies/en/>.
12. Cominetti, F., Simonson, T. Dubois-Arber, F. Gervasoni, J-P., *Analyse de la situation de l'hépatite C chez les usagers de drogue en Suisse*. Raisons de santé, 2015. **234a**.
13. De Martel, C., et al., *World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2015. **62**(4): 1190-200.
14. Moorman, A.C., et al., *Late diagnosis of hepatitis C virus infection in the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS): Missed opportunities for intervention*. Hepatology, 2015. **61**(5): 1479-84.
15. Simmons, B., et al., *Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response*. Clin Infect Dis, 2015. **61**(5): 730-40.
16. Younossi, Z., et al., *Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden*. Gastroenterology, 2016. **150**(7): 1599-1608.
17. Müllhaupt, B., et al., *Modeling the Health and Economic Burden of Hepatitis C Virus in Switzerland*. PloS One, 2015. **10**(6): e0125214.
18. Fretz, R., et al., *Hepatitis B and C in Switzerland - healthcare provider initiated testing for chronic hepatitis B and C infection*. Swiss Med Wkly, 2013. **143**: w13793.
19. Bruggmann, P., et al., *Birth cohort distribution and screening for viraemic hepatitis C virus infections in Switzerland*. Swiss Med Wkly, 2015. **145**: w14221.