
Hepatitt C – utredning og behandling

RETNINGSLINJER

OLAV DALGARD

Email: odalgard@medisin.uio.no
Klinikk for spesialisert medisin og kirurgi
Oslo universitetssykehus
Rikshospitalet
0027 Oslo

ZBIGNIEW KONOPSKI

Oslo universitetssykehus
Aker

FRANZISKUS JOHANNES BOSSE

Barneklubben
Haukeland universitetssykehus

BERIT NORDSTRAND

LAR-Midt
Trondheim

PER SANDVEI

Sykehuset Østfold
Fredrikstad

LARS KARLSEN

Medisinsk klinikk
Stavanger universitetssjukehus

JON FLORHOLMEN

Medisinsk klinikk
Universitetssykehuset Nord Norge

ASTRID ELISABETH ROJAHN

Barneklubben
Oslo universitetssykehus
Ullevål

RUNE ALMAAS

Barneklubben
Oslo universitetssykehus
Rikshospitalet

STEINAR SKREDE

Haukeland universitetssykehus

ARNE NØRGAARD ESKESEN

Medisinsk divisjon
Akershus universitetssykehus

BJØRN MYRVANG

Oslo niversitetssykehus
Ullevål

Bakgrunn.

Den norske legeforening har gjennom Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk gastroenterologisk forening, Norsk forening for rus- og avhengighetsmedisin og Norsk barnelegeforening nedsatt et utvalg med den oppgaven å gi retningslinjer for utredning og behandling av hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon.

Materiale og metode.

Grunnlaget for retningslinjene er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med et skjønsmessig utvalg av artikler basert på utvalgsmedlemmenes kliniske erfaring innen feltet. Konsensus ble oppnådd i to arbeidsmøter.

Resultat.

Utvalget anbefaler at alle som har vært perkutant eksponert for blod som kan være HCV-infisert blir undersøkt med tanke på infeksjon. Alle som er HCV- RNA-positive bør tilbys utredning hos spesialist. De fleste med HCV-infeksjon bør få tilbud om behandling med pegylert interferon- α og ribavirin. Standard behandlingstid er 48 uker ved infeksjon med virus genotype 1 og 24 uker ved genotype 2 eller 3. Hos dem som oppnår rask virusrespons kan behandlingen kortes ned til 24 uker ved genotype 1 og til 12 uker ved genotype 2 eller 3. Pasienter som ikke oppnår respons innen uke 12 bør avslutte behandlingen.

Fortolkning.

De fleste med kronisk hepatitt C bør foreslås behandling med pegylert interferon- α og ribavirin. Behandlingslengden er avhengig av genotype og virusrespons på behandlingen.

Kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon er et globalt helseproblem. Verdens helseorganisasjon anslår at 170 millioner mennesker er infisert (1). I Norge er prevalensen av antistoff mot hepatitt C-virus (anti-HCV) blant voksne 0,7 % (2, 3), høyest blant dem født i 1950- og -60-årene (1,6 %) og lavest blant dem født før 1940 (< 0,2 %) (2). Forekomsten blant norske barn er ukjent.

Viruset smitter gjennom perkutan eksponering for blod. I Norge har 80 % av smitteoverføringen skjedd gjennom sprøytemisbruk, noen har blitt smittet via blodtransfusjoner før 1990, mens smitteveien er uavklart hos 15 – 20 % (2). Faren for seksuell smitteoverføring, smitte ved tatovering, piercing eller aksidentelt sprøytestikk synes å være svært liten (4, 5). I mange land har helsepersonell brukt ikke-steriliserte sprøyter, noe som kan forklare den høye prevalensen av hepatitt C i noen ikke-industrialiserte land (6). Risikoen for vertikal HCV-smitte fra mor til barn er 4 – 10 % (7). Keisersnitt beskytter ikke mot smitte. Amming gir ingen økt risiko for overføring av viruset.

Det naturlige forløpet av en HCV-infeksjon har vi kun delvis kunnskap om. Etter eksponering for hepatitt C-virus vil 20 – 50 % oppleve spontan remisjon (8). De som utvikler kronisk infeksjon, vil har ulik grad av fibroseutvikling. Akkumulasjon av fibrøst vev kan over tid føre til cirrhose. 20 år etter smitte er risikoen for cirrhose 3 – 20 % (9, 10). Forløpet utover de første 20 årene etter påvist smitte er det få studier som har kunnet belyse. Faktorer som er ugunstige for fibroseutvikling er høy alder ved smittetidspunktet, mannlig kjønn, koinfeksjoner med hepatitt B-virus eller hiv, høyt alkoholforbruk og diabetes mellitus (11, 12).

Blant pasienter med levercirrhose vil hepatocellulært karsinom utvikles hos 25 % og leverdekompensasjon hos 25 % innen ti år (13, 14). Den årlige mortaliteten i denne gruppen er om lag 4 %.

Vertikalt smittede barn kvitter seg i ca. 20 % av tilfellene spontant med viruset i løpet av de første tre leveårene (15). Sannsynligheten for spontan remisjon er liten etter tre års alder. Hos barn med vedvarende positiv HCV-RNA er sykdomsprogredieringen generelt langsommere enn hos voksne, men utvikling av alvorlig fibrose og cirrhose i barneårene forekommer (16).

Denne artikkelen inneholder norske retningslinjer for utredning og behandling av hepatitt C-virusinfeksjon.

Materiale og metode

Den norske legeforening har gjennom Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk gastroenterologisk forening, Norsk forening for rus- og avhengighetsmedisin og Norsk barnelegeforening nedsatt et utvalg med den oppgaven å utarbeide retningslinjer for

utredning og behandling av HCV-infeksjon. Utvalget begynte arbeidet i juni 2009 og avsluttet det i januar 2010.

Grunnlaget for retningslinjene er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med et skjønnsmessig utvalg av artikler basert på utvalgsmedlemmenes kliniske erfaring innen feltet. Utvalget identifiserte 24 spørsmål om utredning og behandling av HCV-infeksjon og har gjennom to arbeidsmøter i fellesskap besvart disse. Artikkelen lister opp disse 24 spørsmålene, etterfulgt av en kort presentasjon av aktuell kunnskap, og en anbefaling fra gruppen.

1. Hvem bør undersøkes med tanke på hepatitt C-virus?

Viruset smitter gjennom perkutan eksponering for blod. De aller fleste HCV- smittede i Norge er smittet gjennom intravenøst sprøytemisbruk (2) Alle personer med slik erfaring må undersøkes. Hvilke pasienter som bør undersøkes med tanke på HCV-smitte er presentert i ramme 1.

Ramme 1

Personer som bør undersøkes med tanke på HCV-smitte

- Personer som noen gang har injisert stoff med sprøyte
 - Personer som har sniffet kokain
 - Hivpositive
 - Mottakere av blodprodukter før 1992 i Vest-Europa, Nord-Amerika, Japan og Australia og mottakere av blodprodukter uansett tidspunkt i andre enn de nevnte landene
 - Innvandrere fra høyendemiske områder
 - Personer som kan ha blitt utsatt for urene sprøyter
 - Barn født av anti-HCV-positive mødre
 - Pasienter med forhøyet ALAT
 - Personer som har vært utsatt for aksidentelt sprøytestikk
 - Pasienter i dialyse
 - Personer med ikke-profesjonelt utførte tatoveringer
 - Pasienter som har hatt seksuell omgang med HCV-positive personer
-

Alle personer med perkutan eksponering for blod som kan ha vært HCV- infisert, skal undersøkes med tanke på hepatitt C-virus.

2. Hvordan stilles diagnosen?

Personer som kan ha vært utsatt for HCV-smitte, bør undersøkes for HCV- antistoffer. Hvis denne undersøkelsen er positiv, bør laboratoriet umiddelbart gå videre med HCV-RNA-undersøkelse med PCR-metodikk. Hepatitt C-virus forekommer i seks genotyper som først og fremst er kjennetegnet ved at de responderer forskjellig på behandling. Viruset skal genotypes hos alle dem som det er aktuelt å behandle.

Er HCV-RNA-testen negativ, kan laboratoriet undersøke prøven med Recombinant Immunoblot Assay-3 (RIBA-3) som vil kunne gi kunnskap om antistoffene mot viruset representerer tidligere eksponering, eller om prøven er falskt positiv. Pasienter som er HCV-RNA-negative bør uansett repetere HCV- RNA-testen 3 – 6 måneder senere. Hvis

begge HCV-RNA-undersøkelsene er negative, foreligger ingen kronisk HCV-infeksjon. Videre oppfølging av slike personer er ikke indisert. Tilstedeværelse av HCV-antistoffer gir ingen beskyttende immunitet og pasientene bør informeres om dette.

Ved mistanke om HCV-infeksjon undersøkes serum for HCV-antistoffer. Kronisk infeksjon verifiseres ved påvisning av HCV-RNA med PCR-metodikk. To negative HCV-RNA-undersøkelser tilsier at det ikke foreligger kronisk hepatitt C.

3. Hvem skal henvises til spesialist?

Alle pasienter med kronisk hepatitt C (HCV-RNA-positive) bør tilbys utredning hos spesialist i infeksjonsmedisin, fordøyelsessykdommer eller pediatri. Dette skal sikre at alle får god informasjon om tilstanden, og at indikasjoner og kontraindikasjoner for HCV-behandling blir grundig vurdert. Også pasienter med normale transaminaser eller med opplagte kontraindikasjoner for HCV-behandling bør henvises.

Undersøkelser som bør gjøres hos spesialist er presentert i ramme 2.

Ramme 2

Undersøkelser som bør foretas hos spesialist

- Virologi
 - HCV-genotyping, kvantitativ HCV-RNA- undersøkelse, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, anti-hiv, anti-HAV-IgG
 - Klinisk kjemi
 - ASAT, ALAT, ALP, GT, INR, albumin, bilirubin, hemoglobin, MCV, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, fastende glukose, HbA_{1C}, kreatinin, serum-jern, jernbindingskapasitet, IgG
 - Autoimmun status
 - Antinukleære antistoffer, antiglatt muskulatur antistoff, antimitokondrieantistoff
 - Thyreoideastatus
 - TSH og fT₄
 - Ultralydundersøkelse av lever og milt
 - I særskilte situasjoner kan følgende være aktuelt
 - Leverbiopsi
 - Gastroskopi
-

Alle HCV-RNA-positive pasienter bør tilbys vurdering av spesialist.

4. Hvordan kan sykdommens stadium fastslås?

Sykdommens prognose kan best anslås ved vurdering av stadium av leverfibrose sett i forhold til den antatte sykdomsvarigheten. Hvis ikke klinisk undersøkelse og funn etter rutinemessige laboratorieprøver viser sikre tegn til cirrhose, kan fibrorestadium vurderes invasivt ved ultralydveiledet leverbiopsi. Metavir er et semikvantitativt system som bioptisk angir stadium av fibrose og inflammasjonsaktivitet (tab 1). Systemet er enkelt med høy interobservatoriell pålitelighet når det anvendes av erfarne patologer,

og gir god informasjon om prognosen forutsatt at biopsien har tilstrekkelig lengde (> 2,5 cm) (17, 18). I tillegg til informasjon om stadium kan leverbiopsi gi informasjon om leverkomorbiditet.

Tabell 1

Klassifisering av leverbiopsi etter Metavirsystemet i fibrosestadium og inflammasjonsaktivitet (17)

Fibrosestadium		Inflammasjonsaktivitet	
F0	Ingen fibrose	A0	Ingen
F1	Portal fibrose	A1	Mild
F2	Fibrøse septa	A2	Moderat
F3	Brodannende fibrose	A3	Uttalt
F4	Cirrhose	–	–

Siden metoden ikke er fri for risiko og er relativt ressurskrevende, er alternative ikke-invasive metoder under utvikling. To slike er elastografi og serum-fibrosemarkører (ASAT/ALAT-ratio, Fibrotest, APRI, FIB-4 og Forns indeks) (19) – (22). Den kliniske verdien av ikke-invasive fibrosemålinger er ennå ikke fullt vurdert. Kombinasjonen av elastisitetmåling med serum-fibrosemarkører bedrer presisjonen med tanke på påvisning av fibrose. Ikke-invasive fibrosemålinger egner seg best til å skille pasienter med begynnende cirrhose fra dem uten betydelig fibrose (23). De egner seg dårligere til å skille dem med lett fibrose fra dem med moderat fibrose. Derfor er leverbiopsi fortsatt å foretrekke hos pasienter med genotype 1-infeksjon og/eller relative kontraindikasjoner for HCV-behandling, hvor påvisning av moderat fibrose kan avgjøre om pasienten skal behandles. I tilfeller hvor pasienten er motivert for behandling, det ikke foreligger kontraindikasjoner for behandling og sannsynligheten for behandlingsrespons er svært høy – som hos pasienter under 40 år og pasienter med genotype 2 eller 3 infeksjon – er det ikke hensiktsmessig å ta biopsi. Hos disse pasientene kan sykdommens stadium med fordel vurderes ikke-invasivt med elastisitetmåling og serum-biomarkører på leverfibrose.

Cirrhose kan påvises ikke-invasivt. Hos pasienter hvor det er tvil om behandling skal startes, er leverbiopsi fortsatt nødvendig for avklaring.

5. Hva er målet med HCV-behandling?

Målet med medikamentell behandling av kronisk HCV-infeksjon er å hindre utvikling av hepatocellulært karsinom og levercirrhose. Surrogatmarkøren for vellykket behandling er såkalt «sustained virological respons» (SVR), som er definert som ikke påvisbart HCV-RNA i serum seks måneder etter avsluttet behandling. Pasienter med SVR og uten avansert sykdom, kan anses som helbredet og trenger ikke videre oppfølging (24).

Målet med HCV-behandling er å hindre utvikling av levercirrhose.

6. Hva er indikasjonen for HCV-behandlingen?

Bare 5 – 20 % av pasientene med hepatitt C-virus vil utvikle cirrhose innen 20 år. Det betyr at de fleste av pasientene antakelig vil ha en god prognose selv uten å ha mottatt behandling. Derfor vil ikke alle trenge medikamentell terapi. Beslutningen om å behandle den enkelte pasient må tas på bakgrunn av kunnskap om pasientens alder, infeksjonens varighet, inflammasjonsgrad, fibrorestadium, samt genotype og dermed sannsynligheten for en vellykket behandling. I tillegg må man vurdere forekomsten av risikofaktorer som er forbundet med økt sannsynlighet for progrediering av fibrose. De viktigste er mannlig kjønn, alder, høy alder på smittetidspunktet, forekomst av nedsatt insulinfølsomhet og høyt alkoholforbruk (12). Endelig er det sentralt å vurdere kontraindikasjoner og pasientens egen motivasjon for og evne til å gjennomføre behandlingen.

Genotype 2 – 3

Pasienter med genotype 2 og 3 har en sannsynlighet for SVR på 70 – 90 % etter 12 – 24 ukers behandling (25) – (31). Det betyr at man bør foreslå behandling til pasientene med genotype 2 og 3, inklusive dem med normale transaminaser, hvis det ikke foreligger kontraindikasjoner.

Genotype 1

Ved genotype 1 og moderat til alvorlig sykdom (Metavir > F1 og/eller > A1) bør behandling anbefales hvis det ikke foreligger kontraindikasjoner. Ved genotype 1 og mild sykdom (fibrose stadium < F2 og A1) er det vanskeligere å gi klare anbefalinger. Kun 40 – 50 % av disse vil oppnå SVR etter 24 – 48 ukers behandling, og prognosen er god hos de aller fleste (26, 27, 30, 32). Det er to tilnærminger til disse pasientene som begge er forsvarlige: enten å behandle, eller å følge opp uten behandling med årlige blodprøver og biopsi hvert 5. år. Hvis ny biopsi viser progrediering til > F1 og/eller > A1 bør man forsøke behandling. Å behandle alle uansett stadium medfører totalt mer bivirkninger og er dyrere enn å følge opp uten behandling, men det første alternativet kan i mange situasjoner være lettere å administrere.

Genotype 4, 5 og 6

Behandlingsresponsen hos pasienter med genotype 4, 5 og 6 er mindre velstudert enn for dem med de øvrige genotypene. Responsen på behandling ser ut til å være bedre enn ved genotype 1, og vi anbefaler derfor behandling av alle (33, 34).

De fleste pasienter som er HCV-RNA-positive bør tilbys HCV-behandling. Til pasienter med genotype 1-infeksjon og med mild sykdom kan legen i samråd med pasienten velge regelmessige kontroller uten behandling så lenge sykdommen ikke viser tegn til progrediering.

7. Hva er standard behandling av HCV-infeksjon?

Standardbehandlingen er ukentlige injeksjoner subkutan av pegylert interferon- α (pegIFN- α) i kombinasjon med peroralt administrert ribavirin i 24 – 48 uker (26, 27, 30) (tab 2). Dosering av medikamentene er også presentert i tabell 2. Det er ikke gode holdepunkter for at effektiviteten er betydelig forskjellig mellom de to pegIFN- α preparatene (2a og 2b) som er tilgjengelig (32). PegIFN- α -2a doseres uavhengig av vekt, mens pegIFN- α -2b doseres etter vekt. De to ribavirinpreparatene Copegus og

Rebetol inneholder de samme virkestoffene. Ribavirin doseres etter vekt ved genotype 1, 4, 5 eller 6. Ved behandling av genotype 2- eller 3-infeksjon benyttes døgndose 800 mg, uavhengig av vekt.

Tabell 2

Standard behandling av kronisk hepatitt C

Genotype 1 og 4
PegIFN- α 2 og ribavirin i 48 uker med følgende dosering
◦ PegIFN-α2a 180 μg/uke + ribavirin (1 000 mg < 75 kg, 1 200 mg > 75 kg)
◦ PegIFN-α2b 1 μg/kg¹ + ribavirin (47–49 kg: 600 mg, 50–65 kg: 800 mg, 65–80 kg: 1 000 mg, 81–105 kg: 1 200 mg, > 105 kg: 1 400 mg).
Genotype 2 eller 3
PegIFN- α 2 og ribavirin i 24 uker med følgende dosering:
◦ PegIFN-α2a 180 μg/kg + ribavirin 800 mg
◦ PegIFN-α2b 1 μg/kg¹ + ribavirin 800 mg
[i]

[i] ¹ Doseringen for pegIFN- α -2b er redusert i forhold til tidligere anbefalinger på 1,5 μ g/kg til 1 μ g/kg på bakgrunn av resultatet fra IDEAL-studien (31)

Standard behandling av HCV-infeksjon er kombinasjonsbehandling av pegIFN- α og ribavirin i 24 uker ved genotype 2- eller 3-infeksjon og i 48 uker ved genotype 1, 4, 5 eller 6.

8. Hvordan kan HCV-behandling individualiseres?

Senere forskning har forsøkt å skreddersy behandlingen utover standardregimet med forventningen om at noen kan behandles kortere enn 24 uker, mens andre kan ha nytte av lengre enn 48 ukers behandling.

Genotype 1

– Stoppregel

Post hoc-analyser har identifisert en subgruppe av pasienter (21 %) som har så liten sannsynlighet for behandlingseffekt at de bør avslutte behandlingen tidlig (26, 35). Analysene har vist at de som fortsatt er HCV-RNA-positive etter 12 ukers behandling og som heller ikke har oppnådd minst 2 log fall (99 %) i virusmengden innen denne tid, kun har 3 % sannsynlighet for å oppnå SVR etter 48 ukers behandling.

– Kort behandling

I flere studier har man undersøkt effekten av 24 ukers behandling for pasienter med genotype 1. En studie viste at 20 % med genotype 1 oppnådde rask virusrespons (RVR) definert som negativ HCV-RNA-undersøkelse (< 50 IU/ml) etter fire ukers behandling (36). Disse profitterte ikke på å forlenge behandlingen utover 24 uker idet SVR-raten var henholdsvis 88 % og 83 % etter 24 og 48 ukers behandling. I en prospektiv, ikke-kontrollert studie av 150 pasienter med genotype 1 og rask virusrespons, oppnådde 80 % SVR etter 24 ukers behandling (37). I en italiensk studie ble pasienter med genotype 1 og rask virusrespons randomisert til 24 og 48 ukers behandling (38). Henholdsvis 77 % (95/123) og 87 % (54/62) oppnådde SVR etter 24 respektive 48 ukers behandling.

– Lang behandling

Effekten av 72 ukers behandling ble undersøkt av en amerikansk gruppe som randomiserte 112 pasienter med sen behandlingsrespons til 48 eller 72 ukers behandling (39). Sen respons ble definert som positiv HCV-RNA-undersøkelse i uke 12, men mindre enn 2 log fall i virusmengden og negativ HCV-RNA uke 24. SVR ble oppnådd hos 18 % og 59 % etter henholdsvis 48 og 72 ukers behandling. I en italiensk studie ble sen respons definert som HCV-RNA positiv i uke 8 og negativ i uke 12 og ble sett hos 73/696 (10 %) av pasientene (38). Blant disse oppnådde 38 % SVR etter 48 ukers og 63 % etter 72 ukers behandling. I en større europeisk studie av 48 og 72 ukers behandling som nylig ble presentert, ble sen respons (definert på samme måte som i den amerikanske studien nevnt over) bare sett hos 159/1 419 (11 %). SVR ble oppnådd hos henholdsvis 43 % og 48 % etter 48 og 72 ukers behandling (40).

I alle disse tre studiene er ribavirin blitt dosert etter vekt. Ytterligere to studier har undersøkt effekten av 72 ukers behandling, men i disse er ribavirin blitt dosert suboptimalt (800/mg dag) og studiene presenteres derfor ikke i nærmere detaljer (41, 42).

Genotype 2 og 3

– Kort behandling

I en amerikansk studie (n = 1 465) ble pasienter randomisert til 16 eller 24 ukers behandling med pegIFN- α og ribavirin (800/mg dag) og SVR var henholdsvis 62 % og 70 % (31). I en skandinavisk randomisert kontrollert studie fant man også at forkortet behandling av alle med genotype 2 eller 3 medførte et betydelig tap i respons sammenliknet med standardbehandling (28). I en norsk ikke-randomisert pilot studie med 122 pasienter fikk kun pasienter med rask virusrespons (78 %) kort, 14 ukers behandling med pegIFN- α og ribavirin (800 – 1400 mg/dag), mens de uten rask virusrespons fikk standard 24 ukers behandling (25). Blant dem med rask virusrespons oppnådde 90 % SVR etter 14 ukers behandling, mens blant dem uten rask virusrespons var SVR 56 %. En italiensk gruppe benyttet det samme prinsippet i en randomisert kontrollert studie og fant at etter 12 uker hadde 85 % av dem med rask virusrespons oppnådd SVR sammenliknet med 91 % av dem med rask virusrespons behandlet i 24 uker (29). En skandinavisk randomisert kontrollert studie konfirmerte langt på vei dette i det SVR var 86 % og 93 % etter henholdsvis 14 og 24 uker (43). En metaanalyse av de to skandinaviske studiene av pasienter med rask virusrespons viste at blant dem som gjennomførte behandling var forskjellen i SVR 4 % mellom de som fikk kort og de som fikk lang behandling (44).

I en rebehandlingsstudie fikk 43 pasienter som hadde fått tilbakefall etter 12 ukers behandling, ny behandling i 24 uker (45). Av disse oppnådde 70 % SVR.

Genotype 4, 5, 6

Disse genotypene er vanligst i ikke-industrialiserte land, noe som kan forklare at kunnskapen om individualisert behandling til slike pasienter er mangelfull. Mindre studier har vist en god respons hos slike pasienter etter 48 ukers behandling (33, 34). Hos pasienter med genotype 4 er det vist at de uten tidlig respons bør avslutte behandlingen (33).

Pasienter med genotype 1 eller 4 bør avslutte behandlingen hvis ikke respons oppnås innen uke 12 etter start av behandling.

Pasienter med genotype 1 som oppnår respons kan behandles i 48 uker, men det er forsvarlig å forkorte behandlingen til 24 uker hos pasienter som oppnår rask virusrespons.

Pasienter med genotype 2 eller 3 bør behandles i 12 uker hvis rask virusrespons er oppnådd. Pasienter som får tilbakefall etter 12 uker, bør rebehandles i 24 uker. Denne tilnærmingen krever at ribavirin doseres etter vekt. Pasienter med genotype 2 eller 3 som ikke oppnår rask virusrespons, behandles i 24 uker. Alternativt kan man behandle alle med genotype 2 eller 3 i 24 uker.

Pasienter med genotype 4, 5 eller 6 bør behandles i 48 uker.

9. Hvilke forventninger er det til HCV-behandling i nær fremtid?

En rekke nye HCV-medikamenter er for tiden under utprøving og det er grunn til å tro at proteasehemmer vil kunne godkjennes til bruk hos pasienter med genotype 1-infeksjon innen ett til to år (46) – (48). I første omgang vil medikamentene måtte gis i kombinasjon med pegIFN- α i kombinasjon og ribavirin.

Det er sannsynlig at trippelbehandling med pegIFN- α , ribavirin og en proteasehemmer vil være et behandlingsalternativ innen ett til to år.

10. Hvilke bivirkninger har behandlingen og hvordan kan de håndteres?

Alle som får HCV-behandling, må regne med bivirkninger (tab 3). Kun 1 – 2 % av pasientene får alvorlige bivirkninger, men 10 – 15 % avslutter behandlingen tidlig pga. bivirkninger (26, 30, 32). Påvisning av bivirkninger og effektiv håndtering av disse kan være avgjørende for om behandlingen blir vellykket.

Tabell 3

Bivirkninger av behandling med pegylert interferon- α og ribavirin

Hyppighet (%)	Bivirkning
> 30	Influensaliknende syndrom
	Hodepine
	Tretthet
	Feber
	Frysninger
	Muskelsmerter
	Trombocytopeni

Hyppighet (%)	Bivirkning
	Kvalme
2–30	Anemi
	Anoreksi
	Erytem ved injeksjonsstedet
	Søvnløshet
	Alopesi
	Konsentrasjonsvansker
	Irritabilitet
	Depresjon
	Thyreoidaforstyrrelser
	Siccafenomen
	Nøytropeni
	Diaré
	Eksem
	Kløe
< 2	Selv mordstanker
	Vrangforestillinger
	Diabetes mellitus type I
	Retinopati
	Optisk nevritt
	Hørselstap
	Generaliserte kramper
	Interstitiell pneumoni

Initialt vil influensaliknende symptomer som hodepine, myalgi og feber være mest plagsomme. Plagene kan lindres med paracetamol eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID). I løpet av de første ukene vil disse plagene spontant forsvinne. Etter hvert vil bivirkningene kunne ramme en rekke organsystemer, men de klinisk viktigste er beinmarg (cytopenier), blod (hemolyse), hud og sentralnervesystemet (psykiatriske manifestasjoner) (tab 3) [\(26, 30\)](#). Autoimmune tilstander kan induseres av interferon og ramme bl.a. thyreoidea, ledd, hud og pancreas [\(49, 50\)](#).

Anemi må ofte håndteres med reduksjon i ribavirindosen. Dette innebærer økt risiko for at pasienten ikke oppnår SVR. Hvis dosen må reduseres, bør dette skje trinnvis med 200 mg reduksjon per gang inntil hemoglobinkonsentrasjonen er stabilisert på et akseptabelt nivå. I Norge har vi vært tilbakeholdne med erytropoietinbehandling for å motvirke hemoglobinfall som følge av ribavirinbehandling. Ingen prospektive studier

har vist økt SVR ved erythropoietinbehandling og denne holdningen bør derfor fortsatt gjelde. Behandling med erythropoietin kan likevel være aktuelt hos pasienter med genotype 1 ved alvorlig og raskt oppstått symptomgivende anemi eller når man frykter at anemien kan føre til alvorlige symptomer (for eksempel pasienter med angina pectoris i forhistorien). Bruk av vekstfaktorer mot nøytropeni og trombocytopeni vil ytterst sjelden være aktuelt.

Mange pasienter får bivirkninger av HCV-behandling i form av nedsatt stemningsleie, økt irritabilitet, angst, søvnvansker, tap av appetitt, depresjon og andre psykiske plager (51). Alvorlige depresjoner er en sjelden bivirkning. God omsorg fra lege og sykepleier med hyppige samtaler vil være til hjelp for mange pasienter med psykiske bivirkninger. Hvis moderat depresjon blir påvist, bør man overveie å starte behandling med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), innledningsvis i lave doser (52). Reduksjon av interferondosen vil av og til være effektivt. Hvis alvorlig depresjon mistenkes, bør HCV-behandling seponeres og pasienten vurderes av psykiater.

Influensaliknende plager, beinmargssuppresjon, hemolyse, depresjon og autoimmunfenomener er klinisk viktige bivirkninger. Ikke sjelden fører bivirkninger til dosereduksjoner eller tidlig seponering.

Vekstfaktorer bør bare unntaksvis benyttes for å motvirke cytopenier.

Moderat depresjon under HCV-terapi behandles med samtaler, eventuelt med behandling med SSRI-medikamenter, eller med reduksjon av interferondosen. Ved alvorlig depresjon bør HCV-behandlingen avsluttes og pasienten henvises til psykiater.

11. Hva er indikasjonene for behandling av akutt hepatitt C og hvilken behandling bør gis?

I de sjeldne tilfellene hvor HCV-infeksjon påvises i akutfasen, kan HCV-RNA vanligvis påvises to uker etter smitte, mens HCV-antistoffer ikke kan påvises før etter 8 – 12 uker (8). Pasienter med symptomer på akutt hepatitt C vil oftere bli spontant HCV-RNA-negative enn de som blir smittet og ikke får symptomer. Innen 12 uker etter eksponering vil de fleste av dem som unngår kronisk infeksjon spontant ha blitt HCV-RNA-negative. Hvis det er praktisk mulig, bør man derfor utsette behandlingstart til etter 12 uker etter antatt smittetidspunkt.

Behandlingsresponsen er bedre hos personer som nylig er smittet enn hos dem som har hatt kronisk HCV-infeksjon over lang tid. Tidspunktet for oppstart av behandling og type behandling er imidlertid ikke entydig avklart. Tidlige studier har vist god respons på interferon monoterapi, med SVR på 83 – 100 % etter 24 ukers behandling (53, 54). Senere studier har vist noe dårligere respons og kombinasjon med pegIFN- α og ribavirin bør derfor gis også til denne pasientgruppen (55).

Pasienter med akutt hepatitt C som har påvisbart HCV-RNA 12 uker etter eksponering, bør tilbys behandling med pegIFN- α og ribavirin i 24 uker.

12. Hvilke pasienter med HCV-utløst cirrhose skal ha antiviral behandling?

Behandling av pasienter med levercirrhose har som mål å redusere risikoen for dekompensasjon, hindre utvikling av hepatocellulært karsinom (HCC), utsette tidspunktet for transplantasjon samt å hindre reinfeksjon etter en eventuell transplantasjon.

Det er som regel trygt å behandle pasienter med kompensert cirrhose, men de oppnår SVR vesentlig sjeldnere enn pasienter uten cirrhose (56, 57). Pasienter med dekompensert cirrhose (encefalopati, ascites, spontan bakteriell peritonitt, variceblødning eller hepatorenalt syndrom) har en betydelig risiko for komplikasjoner under behandling, som cytopeni, infeksjoner og økende dekompensasjon av leverfunksjonen (58). Dekompensert cirrhose er derfor en relativ kontraindikasjon for HCV-behandling. Pasienter som står på venteliste for levertransplantasjon, kan ha særlig nytte av antiviralbehandling siden dette vil kunne forebygge reinfeksjon med hepatitt C-virus av transplantatet. Ved lett til moderat leversvikt (Child Pugh Score B) kan spesialister med særlig erfaring i behandling av alvorlig leversykdom forsøke behandling

Pasienter med HCV-utløst cirrhose bør behandles så lenge det ikke foreligger tegn til dekompensasjon.

13. Hvilke pasienter skal henvises til utredning med tanke på levertransplantasjon?

Femårsoverlevelsen hos pasienter med kompensert HCV-cirrhose er 80 %, men så snart en episode av dekompensasjon har forekommet, er femårsoverlevelsen redusert til 25 % (13, 14). Transplantatoverlevelsen etter fem år hos pasienter som ikke har hepatocellulært karsinom ved transplantasjonstidpunktet er 70 %, og 46 % hos pasienter med slikt karsinom (59). Forventet levetid etter transplantasjon må veies opp mot forventet levetid uten transplantasjon før man velger å gå inn for en slik krevende behandlingsform.

Hepatocellulært karsinom i tidlig stadium behandles i hovedsak med reseksjon eller transplantasjon. I Norge vil pasienter med solitær tumor som er mindre enn 10 cm i diameter, eller pasienter med færre enn fem tumorer hvor ingen overstiger 5 cm i diameter og der det ikke er påvist metastaser, komme i betraktning for levertransplantasjon. Ved kompensert cirrhose og små og få knuter kan reseksjon være et alternativ. Kandidater for levertransplantasjon diskuteres med Klinikk for spesialisert medisin og kirurgi ved Rikshospitalet.

Pasienter med dekompensert HCV-utløst levercirrhose vurderes med tanke på levertransplantasjon. Ikke metastasert hepatocellulært karsinom med liten til moderat tumormasse kan være indikasjon for levertransplantasjon.

14. Hvordan bør levertransplanterte med kronisk HCV-infeksjon behandles?

Etter levertransplantasjon for HCV-infeksjon vil virus reinfisere det nye transplantatet hvis hepatitt C-virus fortsatt var til stede før transplantasjonen. HCV-behandling tolereres dårligere etter transplantasjon. Transplanterte med hepatitt C-virus genotype 1 bør starte behandling ved bioptisk betydelig inflammasjon eller fibrose av transplantatet, og disse pasientene bør derfor regelmessig biopses etter transplantasjonen. Pasienter med genotype 2 eller 3 og fravær av kontraindikasjoner bør behandles. Pasienter med genotype 1-infeksjon behandles i 48 uker. Pasienter med genotype 2- eller 3-infeksjon behandles i 24 uker (60). Ribavirindosen må individualiseres. Behandlingen er komplisert og bør kun skje i samarbeid med Klinikk for spesialisert medisin og kirurgi ved Rikshospitalet.

Reinfeksjon etter levertransplantasjon med hepatitt C-virus genotype 1 og fibrose bør behandles med pegIFN- α og ribavirin i 48 uker. Pasienter med genotype 2 eller 3 bør starte uavhengig av fibrotestadium og behandlingsvarigheten er 24 uker.

Ribavirindosen må individualiseres.

15. Hvordan skal pasienter med nyresvikt behandles?

PegIFN- α -2a kan gis i normaldose til pasienter med kreatininclearance ned til 20 ml/min. Ved kreatininclearance under dette og til dialysepasienter anbefales 135 μ g/uke. PegIFN- α -2b må gis i betydelig redusert dose ved kreatininclearance under 50 ml/min (61, 62).

Ribavirin akkumuleres ved redusert nyrefunksjon, og dette gir risiko for utvikling av betydelig anemi. Ribavirin er ikke dialyserbart. Ved moderat nyresvikt kan ribavirin gis i redusert dose dersom serumkonsentrasjonen monitoreres (utføres ved Farmakologisk laboratorium, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, Stockholm) (63).

Nyretransplantasjon er en kontraindikasjon til interferonbehandling pga. økt risiko for reaksjon (64). HCV-infeksjon bør derfor behandles før nyretransplantasjon.

Pasienter med moderat nyresvikt behandles med pegIFN- α -2a i normal dose. Ved nyresvikt må ribavirin gis i redusert dose og under tett monitorering av hemoglobinkonsentrasjonen og serumkonsentrasjonen av ribavirin. Nyretransplantasjon er en kontraindikasjon for interferonbehandling.

16. Hvordan skal pasienter med koinfeksjon behandles?

Hiv-HCV- koinfeksjon

Koinfeksjon med hiv er forbundet med raskere progrediering av HCV-infeksjonen enn ved monoinfeksjon med hepatitt C-virus (11). Derfor er det rimelig å ha en relativ lav terskel for behandling om det ikke er kontraindikasjoner. Koinfiserte svarer dårligere på HCV-behandlingen enn monoinfiserte (65, 66). Det er ingen klar dokumentasjon for at lavt CD₄-tall gir dårligere behandlingsrespons. Koinfiserte pasienter bør behandles med pegIFN- α og vektbasert ribavirin. Behandlingslengden er 48 uker ved genotype 1 og 24 uker ved genotype 2 eller 3. Under HCV-behandling bør man unngå Zidovudin (anemi), Didanosin og Stavudin (økt risiko for laktatacidose).

HCV-HBV-koinfeksjon

HBV-HCV-koinfeksjon er forbundet med økt risiko for progrediering til cirrhose og utvikling av hepatocellulært karsinom sammenliknet med monoinfeksjon (67). Det finnes imidlertid ingen etablerte anbefalinger for behandling av koinfiserte. Før slike foreligger, er det rimelig å bruke den samme indikasjonsstillingen for behandling som for monoinfiserte.

Da pegIFN- α har effekt på både hepatitt C- og hepatitt B-virus, er det vesentlig å avklare om det er behandlingsindikasjon for begge infeksjoner, da det vil påvirke behandlingsvalget. Det henvises til spesiallitteratur for behandling av kronisk HBV-infeksjon.

Det er særlig viktig å behandle HCV-infeksjonen hos pasienter som samtidig har hiv- eller hepatitt B-infeksjon.

17. Hvordan kan pasienter med psykiatrisk sykdom og kronisk hepatitt C behandles?

Blant pasienter med kronisk hepatitt C er det en overhyppighet av depresjon og angsttilstander (51). Samtidig kan interferonbehandling forverre eller utløse psykiatriske tilstander (51, 52, 68). En forutsetning for å starte HCV-behandling av

pasienter med psykiatrisk sykdom er at man utfører grundige forundersøkelser (52). En leverbiopsi kan avklare om behandling bør startes til tross for relative kontraindikasjoner. Videre blir det anbefalt at pasientene som behandles, følges med klinisk depresjonsskåring, for eksempel ved bruk av Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), som er et systematisk intervju til hjelp i depresjonsdiagnostikk. Regelmessig kontroll hos psykiater er ikke nødvendig uten ved spesifiserte alvorlige psykiatriske sykdommer.

De psykiatriske kontraindikasjonene til HCV-behandling kan være vanskelige å vurdere. Generelt gjelder det at en forutsetning for å starte denne typen behandling er at indikasjonen er sterk, at det er sannsynlig at pasienten vil møte til regelmessige kontroller over mange måneder, at han har et visst sosialt nettverk og at det er mulig å holde god kontakt (gjerne per mobiltelefon).

Mange rusmisbrukere og psykiatriske pasienter er i perioder fengslet. Når HCV-pasienter er innsatt med dom som svarer til behandlingstiden, kan dette være en særlig god anledning til å gjennomføre HCV-behandling.

Kronisk hepatitt C hos pasienter med lette til moderate psykiatriske tilstander kan behandles under tett oppfølging. Er indikasjonen sterk, kan også pasienter med mer alvorlige tilstander behandles.

18. Hvordan bør rusavhengige behandles?

Det er nå omkring 5 000 pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge og opptil halvparten av disse har kronisk hepatitt C (69, 70). Det er ingen kjente interaksjoner, verken mellom opiater og IFN- α eller mellom opiater og ribavirin (71). LAR-pasienter som er HCV-RNA-positive, bør vurderes hos spesialist på virushepatitt. Der det finnes indikasjon, gir antiviral behandling integrert i etablerte rusbehandlingsprogrammer for opioidavhengighet gode resultater (70, 72).

Hvis det foreligger behandlingsindikasjon og pasienten er motivert, bør LAR-klinikken samle de impliserte fagpersonene til et oppstartsmøte og HCV-behandlingen integreres i rusbehandlingsprogrammet. Injeksjonen ukentlig kan med fordel settes på rusbehandlingsinstitusjonen. Tett oppfølging og riktig legemiddelvalg er avgjørende for å sikre rusmestring i behandlingsperioden. Man bør overveie indikasjon for å administrere pegIFN- α i «penn» i stedet for sprøyte hvis pasienten er sårbar for injeksjonsbasert behandling. Rusbehandler bør følge pasienten tett (2 – 4 konsultasjoner/md.) og fortløpende vurdere behandling av ulike plager (smerter, søvnforstyrrelser, angst, depresjon osv.) ut ifra et rusbehandlingsperspektiv. Hyppighet av urinprøver underveis vurderes individuelt. Pasienter med pågående injiserende stoffmisbruk er det ofte vanskelig å nå frem til med annet enn tilfeldige helsetilbud. I første omgang er det viktig at denne pasientgruppen nås med informasjon om hepatitt C. I tilfeller hvor aktive misbrukere er motivert for behandling og vedkommende har møtt regelmessig over tid til kontroller, kan det være forsvarlig å prøve HCV-behandling (73). I slike tilfeller må oppfølgingen være tett, særlig med tanke på utvikling av depresjon og bakterielle infeksjoner.

Rusavhengige med høyt alkoholforbruk og hepatitt C-infeksjon står i særlig stor fare for å utvikle levercirrhose (12). Noen sikker nedre grense for forsvarlig alkoholkonsum med tanke på utvikling av cirrhose er det ikke mulig å angi, og pasienter med hepatitt C-virus bør derfor på generelt grunnlag rådes til å være meget forsiktige med inntak av alkohol. Hos pasienter som til tross for dette fortsetter å ha et høyt inntak av alkohol, er

indikasjonen for HCV-behandling særlig sterk. Studier av interaksjoner mellom alkohol og moderne HCV-behandling foreligger ikke. Både interferonbehandling og høyt alkoholforbruk er assosiert med depresjon. Det er viktig at det etableres et fast kontrollopplegg før HCV-behandling av alkoholavhengige starter og at disse pasientene følges tett under behandlingen.

Substitusjonsbehandlede opiatavhengige som er HCV-RNA-positive bør vurderes av spesialist i fordøyelsessykdommer eller infeksjonsmedisin. HCV-behandlingen integreres i LAR-programmet. Aktivt rusmisbruk er ofte et hinder for slik terapi, men i enkelt tilfeller kan behandling igangsettes.

Pasienter med hepatitt C-virus bør rådes til å være meget forsiktige med alkohol. HCV-behandling er sterkt indisert hos alkoholavhengige.

19. Hvilken oppfølging bør gis til pasienter med kronisk hepatitt C som ikke har respondert på behandling eller som ikke skal ha HCV-behandling?

Pasienter med hepatitt C-virus som ikke har respondert på behandling eller som ikke skal ha behandling, bør kontrolleres hos fastlege eller spesialist en gang i året. Hvert 5. år bør det tas leverbiopsi, hvis ikke cirrhose allerede er påvist. Pasienter med betydelig fibrose (Metavir F3 – 4) bør med tanke på utvikling av hepatocellulært karsinom kontrolleres med ultralydundersøkelse og måling av alfafetoprotein (AFP) i serum hver 6. måned. Disse pasientene bør alltid følges av spesialist.

Pasienter som ikke har oppnådd SVR og som har avansert sykdom, bør følges med halvårslige kontroller, øvrige uten SVR bør kontrolleres en gang i året.

20. Hvilke indikasjoner er det for rebehandling?

Pasienter som tidligere er behandlet med interferon alene eller med ikke-pegylert interferon og ribavirin uten å oppnå SVR, bør tilbys rebehandling med pegIFN- α og ribavirin. SVR vil oppnås hos 20 – 40 % og de med tilbakefall etter tidligere behandling vil oftere oppnå SVR enn tidligere ikke-respondere (74, 75). Hos pasienter som er behandlet med pegIFN- α og ribavirin, er det indikasjon for rebehandling hvis ikke behandlingen kunne gjennomføres som forskrevet første gang. Hos pasienter med genotype 2 eller 3 som har fått tilbakefall etter 12 – 16 ukers behandling, er det indikasjon for rebehandling i 24 uker.

Det er indikasjon for rebehandling av pasienter som ikke har vært behandlet med pegIFN- α og ribavirin, pasienter som ikke kunne gjennomføre behandlingen som forskrevet tidligere og pasienter med genotype 2 eller 3 som har fått tilbakefall etter kort behandling.

21. Hvordan skal gravide følges opp?

Gravide med risikofaktorer (ramme 1) bør testes for HCV-antistoffer i svangerskapet. Påvises antistoffer, bør den gravide undersøkes med PCR-metodikk ved to ulike tidspunkter i svangerskapet. Den siste av disse undersøkelsene anbefales tatt så nær fødselen som mulig. Ved to negative PCR-undersøkelser trenger barnet ingen oppfølging. Graviditet er en absolutt kontraindikasjon mot behandling av hepatitt C-infeksjon.

Gravide med risikofaktorer for HCV-infeksjon bør testes for HCV-antistoffer.

22. Hvordan skal barn av mødre med HCV-infeksjon følges opp?

Maternelle antistoffer vil påvises i barnets blod frem til 12 måneders alder. Påvises antistoff ved 18 måneders alder, tas HCV-RNA-quantitering, genotyping ALAT, GT, ALP, bilirubin, albumin og INR to ganger i året og AFP annethvert år. Ultralydundersøkelse av leveren bør gjøres ved vedvarende forhøyde leverenzymnivåer og før behandlingsstart. Leverbiopsi før behandlingsstart er ikke alltid nødvendig, men behandler kan overveie å utføre det ved genotype 1 og 4. Forhøyde leverenzymnivåer korrelerer med inflammasjonsgrad i biopsi. Inflammasjonsgrad korrelerer med fibroseutvikling (7).

Barn med HCV-antistoff i 18 måneders alder undersøkes også med PCR-teknikk.

23. Hvilke barn bør vurderes for behandling?

Barn har større sjanse enn voksne for langsom sykdomsprogrediering. At kort sykdomsvarighet er forbundet med god behandlingsrespons (SVR) taler likevel for å gjennomføre behandling i barneårene. Flere mindre studier har vist signifikant høyere SVR hos barn sammenliknet med voksne. Barn tolererer behandlingen bedre enn voksne (76, 77). Barn som er vedvarende HCV-RNA-positive etter tre års alder, skal derfor få tilbud om behandling dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner (78, 79). Dette gjelder spesielt barn med HCV-genotype 2 og 3-infeksjon, da behandlingsresponsen er svært god, med SVR nær 100 %. Genotype 1 viser mindre gode behandlingsresultater (SVR ca. 50 %). Behandlingsindikasjon ved genotype 1 og 4 må derfor veies opp mot sykdomsprogrediering, symptomer, familiens motivasjon og etterlevelse, bivirkninger og belastning for barn og pårørende.

Barn under tre år og i puberteten bør ikke behandles.

HCV-RNA-positive barn eldre enn tre år og barn som ikke er i puberteten bør tilbys behandling.

24. Hvilken behandling skal barn ha?

PegIFN- α i kombinasjon med ribavirin er standardbehandling hos barn (76) – (78). PegIFN- α er foreløpig ikke registrert til barn i Norge. Medikamentet kan skrives ut på blåresept, men skal være instituert av spesialist på sykehus. Standard behandling er ribavirin (mikstur 40 mg/ml eller kapsler 200 mg), med dosering 15 mg/kg/døgn fordelt på to doser (8) – (11), i kombinasjon med pegIFN- α -2b i dosen 1,5 μ g/kg/uke subkutan eller pegIFN- α -2a i dosen 100 μ g/m²/uke subkutan.

Bivirkninger håndteres som hos voksne, men de er ofte mindre uttalt.

Behandlingsvarighet og stoppregler er de samme som for voksne.

Hepatitt C-virus hos barn behandles med PegIFN- α og ribavirin.

Behandlingslengden kan individualiseres, som for voksne.

Oppgitte interessekonflikter:

Olav Dalgard, Berit Nordstrand, Per Sandvei og Steinar Skrede har mottatt foredragshonorar og reisetilskudd eller forskningstøtte fra Roche Norge og Schering Plough. Lars Karlsen har mottatt reisetilskudd fra Roche og MSD (tidligere Schering Plough) og foredragshonorar fra MSD.

Tabell

Hovedbudskap
• Alle som er HCV-RNA-positive bør tilbys utredning hos spesialist • Hepatitt C-virus behandles med pegylert interferon-α og ribavirin i 12–48 uker • Behandlingslengden kan individualiseres basert på virusgenotype og virusresponsen uke 4 og 12

LITTERATUR

1. World Health Organization. Hepatitis C. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/ (7.10.10).
2. Dalgard O, Jeansson S, Skaug K et al. Hepatitis C in the general adult population of Oslo: prevalence and clinical spectrum. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 864 – 70.
3. Eskild A, Samdal HH, Skaug K et al. Hepatitt C-virus blant gravide kvinner i Norge - forekomst av antistoffer og svangerskapsutfall. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1006-8.
4. Vandelli C, Renzo F, Romanò L et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 855 – 9.
5. Goldmann DA. Blood-borne pathogens and nosocomial infections. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 (suppl): S21 – 6.
6. Khan AJ, Luby SP, Fikree F et al. Unsafe injections and the transmission of hepatitis B and C in a periurban community in Pakistan. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 956 – 63.
7. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009; 81: 836 – 43.
8. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1283 – 97.
9. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228 – 33.
10. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001; 33: 455 – 63.
11. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30: 1054 – 8.
12. 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 – 32.

13. Bruno S, Zuin M, Crosignani A et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1147 – 58.
14. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303 – 10.
15. Resti M, Jara P, Hierro L et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003; 70: 373 – 7.
16. Goodman ZD, Makhoulf HR, Liu L et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008; 47: 836 – 43.
17. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289 – 93.
18. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449 – 57.
19. Haukeland JW, Schreiner LT, Lorgen I et al. ASAT/ALAT ratio provides prognostic information independently of Child-Pugh class, gender and age in non-alcoholic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1241 – 8.
20. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069 – 75.
21. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518 – 26.
22. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705 – 13.
23. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009; 16: 300 – 14.
24. Dalgard O, Bjørø K, Hellum K et al. Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years' follow-up. *Eur Addict Res* 2002; 8: 45 – 9.
25. Dalgard O, Bjørø K, Hellum KB et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004; 40: 1260 – 5.
26. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975 – 82.
27. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346 – 55.

28. Lagging M, Langeland N, Pedersen C et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008; 47: 1837 – 45.
29. Mangia A, Santoro R, Minerva N et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609 – 17.
30. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958 – 65.
31. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124 – 34.
32. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580 – 93.
33. Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *Hepatology* 2007; 46: 1732 – 40.
34. El-Zayadi AR, Attia M, Barakat EM et al. Response of hepatitis C genotype-4 naïve patients to 24 weeks of Peg-interferon-alpha2b/ribavirin or induction-dose interferon-alpha2b/ribavirin/amantadine: a non-randomized controlled study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2447 – 52.
35. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645 – 52.
36. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954 – 60.
37. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008; 135: 451 – 8.
38. Mangia A, Minerva N, Bacca D et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2008; 47: 43 – 50.
39. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46: 1688 – 94.
40. Buti M, Lurie Y, Zakharova NG et al. Extended treatment duration in chronic hepatitis C genotype 1-infected slow responders: final results of the SUCCESS study. *J Hepatol* 2009; 50 (suppl 1): S58.
41. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of

treatment. *Gastroenterology* 2006; 131: 451 – 60.

42. Berg T, von Wagner M, Nasser S et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086 – 97.

43. Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008; 47: 35 – 42.

44. Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H et al. In patients with HCV genotype 2 or 3 infection and RVR 14 weeks treatment is noninferior to 24 weeks. Pooled analysis of two Scandinavian trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 552 – 6.

45. Mangia A, Minerva N, Bacca D et al. Determinants of relapse after a short (12 weeks) course of antiviral therapy and re-treatment efficacy of a prolonged course in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2009; 49: 358 – 63.

46. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827 – 38.

47. Kronenberger B, Zeuzem S. Current and future treatment options for HCV. *Ann Hepatol* 2009; 8: 103 – 12.

48. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839 – 50.

49. Dalgard O, Bjørø K, Hellum K et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 2002; 251: 400 – 6.

50. Wilson LE, Widman D, Dikman SH et al. Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 163 – 73.

51. Kraus MR, Schäfer A, Faller H et al. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 708 – 14.

52. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19: 105 – 23.

53. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452 – 7.

54. Nomura H, Sou S, Tanimoto H et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004; 39: 1213 – 9.

55. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006; 130: 632 – 8.

56. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007; 46: 206 – 12.
57. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2007; 47: 484 – 91.
58. Carrión JA, Martínez-Bauer E, Crespo G et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. *J Hepatol* 2009; 50: 719 – 28.
59. Melum E, Friman S, Bjørø K et al. Hepatitis C impairs survival following liver transplantation irrespective of concomitant hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 47: 777 – 83.
60. Hörnfeldt E, Gjertsen H, Weiland O. High adherence with a low initial ribavirin dose in combination with pegylated-IFN alpha-2a for treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 259 – 65.
61. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007; 46: 768 – 74.
62. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O et al. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006; 13: 316 – 21.
63. Bruchfeld A, Lindahl K, Schvarcz R et al. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 701 – 8.
64. Tokumoto T, Tanabe K, Ishikawa N et al. Effect of interferon-alfa treatment in renal transplant recipients with chronic hepatitis C. *Transplant Proc* 1998; 30: 3270 – 2.
65. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438 – 50.
66. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. 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; 292: 2839 – 48.
67. Crockett SD, Keefee EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005; 4: 13.
68. 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 – 51.
69. Waal H, Clausen T, Håseth A et al. LAR i Norge 10 år. Statusrapport 2008. SERAF-rapport nr. 2/2009. Oslo: Senter for rus- og avhengighetsforskning, 2009.

70. Krook AL, Stokka D, Heger B et al. Hepatitis C treatment of opioid dependants receiving maintenance treatment: results of a Norwegian pilot study. *Eur Addict Res* 2007; 13: 216 – 21.
71. Berk SI, Litwin AH, Arnsten JH et al. Effects of pegylated interferon alfa-2b on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of methadone: a prospective, nonrandomized, crossover study in patients coinfectd with hepatitis C and HIV receiving methadone maintenance treatment. *Clin Ther* 2007; 29: 131 – 8.
72. Mauss S, Berger F, Goelz J et al. Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in patients under methadone: A prospective; Controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 569A.
73. Edlin BR, Seal KH, Lorvick J et al. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 2001; 345: 211 – 5.
74. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015 – 23.
75. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2453 – 62.
76. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 1013 – 8.
77. Jara P, Hierro L, de la Vega A et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 142 – 8.
78. Davison SM, Kelly DA. Management strategies for hepatitis C virus infection in children. *Paediatr Drugs* 2008; 10: 357 – 65.
79. Rojahn A, Wathne KO. Hepatitt C hos barn - diagnostikk, oppfølging og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1985-8.

Publisert: 7. januar 2011. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.10.02401

Mottatt 23.2. 2010, første revisjon innsendt 25.6. 2010, godkjent 7.10. 2010. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 25. juli 2026.