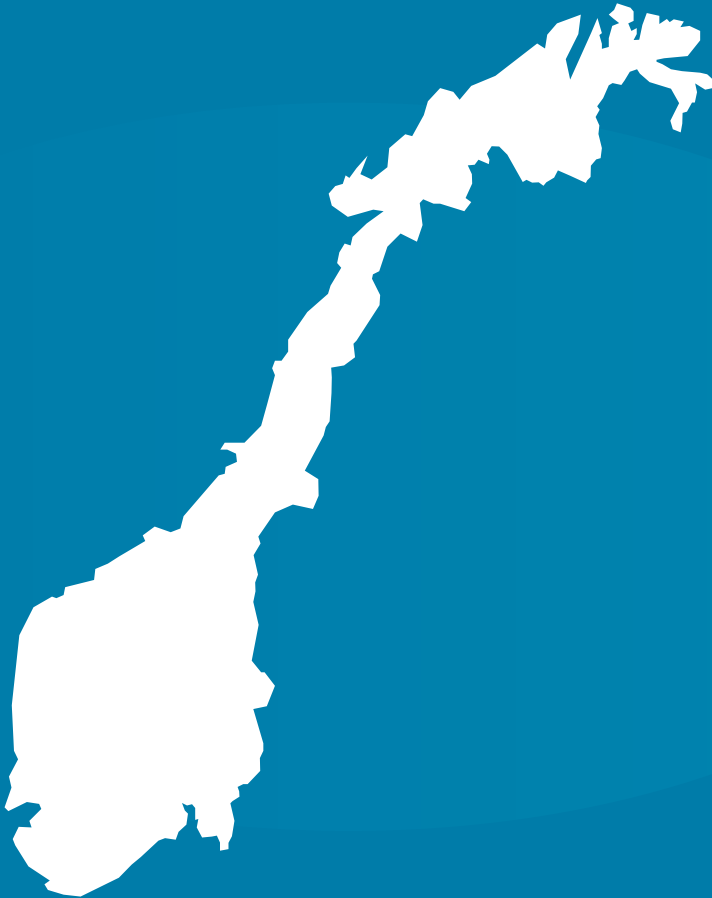


2022

# Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C



**DEN NORSKE  
LEGEFORENING**

## Arbeidsutvalget

Kristian B. Malme, Infeksjonsmedisinsk avdeling AHUS (leder av utvalget)  
Riikka M. Berg-Pedersen, Avdeling for rus- og avhengighetsbehandling, OUS  
Ronny Bjørnestad, ProLAR Nett, Søgne  
Lars T. Fadnes, Avdeling for rusmedisin (HUS), og IGS (UiB)  
Ane K. Finbråten, Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS  
Lars N. Karlsen, Gastromedisinsk avdeling, SUS  
Hege Kileng, Gastromedisinsk avdeling, UNN  
Håvard Midgard, Gastromedisinsk avdeling, OUS  
Dag Henrik Reikvam, Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS  
Astrid E. Rojahn, Barneavdelingen, OUS  
Rikard Rykkvin, Virologisk avdeling, FHI  
Maja Skaland, Infeksjonsmedisinsk avdeling, St. Olavs Hospital

---

## Korrespondanse

Kristian Braathen Malme  
Infeksjonsmedisinsk avdeling  
Akershus universitetssykehus  
E-post: [kriminal@ahus.no](mailto:kriminal@ahus.no)  
Mobil: 92209146

# Innholdsfortegnelse

Forord	4
Materiale og metode	4
Forkortelser	4
1. Hva er nytt i veilederen	5
2. Epidemiologi	5
3. Eliminasjon av HCV-infeksjon som folkehelseproblem i Norge	6
4. Organisering av HCV-behandling i Norge	7
5. Testing og diagnostikk av HCV-infeksjon	9
6. Stadieinndeling	12
7. Direktevirkende antivirale legemidler	14
8. Gjennomføring av behandling og kontroll av behandlingsrespons	18
9. Fire fallgruver ved HCV-behandling	19
10. Resistens og rebehandling	21
11. Reinfeksjon	23
12. Overvåkning for hepatocellulært karsinom	24
13. HCV og levertransplantasjon	25
14. Oppfølging av gravide med risiko for HCV-infeksjon og barn av mødre med HCV-infeksjon	26
15. Oppfølging og behandling av barn med HCV-infeksjon	27
Referanser	29
Interessekonflikter	32

# Forord

Den norske legeforening har gjennom Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk gastroenterologisk forening, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi, og Norsk barnelegeforening nedsatt et utvalg for å utarbeide ny veileder for utredning og behandling av hepatitt C virus (HCV)-infeksjon. For å gjøre utvalget mer komplett ble det også hentet inn representant for Norsk forening for rus- og avhengighetsmedisin, Norsk forening for allmennmedisin, Norsk sykepleierforbund, samt brukerorganisasjonen ProLAR Nett.

Legemidler mot HCV-infeksjon foreskrives på H-resept. De administrerende direktørene i helseregionene har i Beslutningsforum vedtatt å benytte LIS HCV-spesialistgruppens anbefalinger som instruks i egne helseforetak. I mai 2019 lanserte Helsedirektoratet en implementeringsplan med mål om eliminasjon av HCV-infeksjon som folkehelseproblem i Norge, og veilederen reflekterer dette.

Arbeidsgruppen som utarbeider denne veilederen, anser det som sitt mandat å gi en vurdering av hvilken plass de ulike behandlingsalternativene skal ha i lys av både effekt, sikkerhet og pris. Disse anbefalingene vil derfor kunne avvike fra gjeldende LIS-anbefalinger.

---

## Materiale og metode

Grunnlaget for veilederen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med et skjønnsmessig utvalg av artikler basert på utvalgsmedlemmenes erfaring innen feltet. Veilederen ble første gang publisert i 2010 og er nå revidert for 9. gang.

---

## Forkortelser

DAA, direktevirkende antivirale legemidler; DAC, daclatasvir; EBR, elbasvir; FHI, Folkehelseinstituttet; GZR, grazoprevir; HCC, hepatocellulært karsinom; HCV, hepatitt C virus; HIV, humant immunsviktivirus; IFN, interferon; LAR, lege-middelassistert rehabilitering; LDV, ledipasvir; LSM, leverstivhetsmålinger; MSM, menn som har sex med menn; NASH, non-alkoholisk steatohepatitt; PIB, pibrentasvir; POC, point-of-care; RAS, resistens-assosierte substitusjoner; RBV, ribavirin; SOF, sofosbuvir; SVR, Sustained virological response; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir

# 1. Hva er nytt i veilederen?

**Den største endringen er lanseringen av et forenklet behandlingsløp bedre tilpasset de som har vansker med å nyttiggjøre seg et tradisjonelt behandlingsløp i spesialisthelsetjenesten.**

I lys av en endret HCV-populasjon, målet om eliminasjon og behovet for nye behandlingsmodeller, har arbeidsutvalget hentet inn representanter for rus- og avhengighetsmedisin, sykepleierfaget, allmennmedisin, og brukerorganisasjon. Veilederen har gjennomgått en omfattende revisjon. Den største endringen er lanseringen av et forenklet behandlingsløp bedre tilpasset de som har vansker med å nyttiggjøre seg et tradisjonelt behandlingsløp (Figur 1). Videre anbefales nå behandling for barn fra 3 års alder, det er endrede anbefalinger ved nyresvikt, og det er endrede anbefalinger med tanke på resistenstesting. I tillegg er anbefalingene for overvåking av hepatocellulært karsinom (HCC) endret i samsvar med HelseDirektoratets nye handlingsprogram.

## 2. Epidemiologi

**HCV-infeksjon er et globalt helseproblem, og det anslås at 58 millioner er smittet på verdensbasis. I Norge har 80 % av smitteoverføringen skjedd gjennom injiserende rusmiddelbruk mens smittevei er ukjent hos 15-20 %. Direktevirkende antivirale legemidler (DAA) er like effektive hos injiserende rusmiddelbrukere som øvrige pasientgrupper.**

Kronisk HCV-infeksjon er et globalt helseproblem med estimert 58 millioner smittede på verdensbasis og 1.5 millioner nye tilfeller årlig (1, 2). I Norge levde sannsynligvis 3700-5000 personer med kronisk HCV infeksjon ved inngangen til 2021 (Knut B. Kielland, SELIHEP). HCV smitter gjennom perkutan eksponering for infisert blod. I Norge har 80 % av smitteoverføringen skjedd gjennom injiserende rusmiddelbruk mens smittevei er uavklart hos 15-20 % (3). Faren for seksuell smitteoverføring synes å være liten, men i flere land - spesielt i store byer - er det en pågående epidemi blant menn som har sex med menn (MSM) (4). I mange lav- og mellominntektsland har helsepersonell tidligere benyttet brukte, ikke-sterilisert medisinsk utstyr, noe som kan forklare at land som Egypt og Pakistan, deler av Asia, samt Sentral- og Vest-Afrika har hatt høy forekomst av HCV (5-7).

Etter eksponering for HCV vil 20-40 % bli spontant virusfri (8). De som utvikler kronisk infeksjon, vil få ulik grad av fibroseutvikling, og akkumulasjon av fibrøst vev i leveren kan over tid føre til cirrhose (9). Først ved etablert cirrhose oppstår risiko for alvorlige komplikasjoner i form av dekompensert leversykdom og HCC. Før dette inntreffer gir sykdommen vanligvis lite symptomer (9). Etter 20 år varierer cirrhoseprevalensen i studier fra 3 % til 20 %. En norsk kohortstudie av opiatavhengige med kronisk HCV-

infeksjon viste at 1/3 hadde brodannende fibrose eller cirrhose 25–35 år etter eksponering for viruset (10, 11). I den samme kohorten var leversykdom dødsårsak hos 1/4 av de som døde etter fylte 50 år. Faktorer som er ugunstige for fibroseutviklingen er høy alder ved smittetidspunktet, mannlig kjønn, høyt alkoholforbruk, diabetes type 2, non-alkoholisk steatohepatitt (NASH), HCV-infeksjon med genotype 3 og koinfeksjoner med hepatitt B og ubehandlet hiv (12). Blant pasienter med ubehandlet HCV og levercirrhose utvikles HCC hos 25 % og dekompensasjon hos 25 % innen 10 år (13, 14).

Historisk har behandlingsopptaket hos personer som injiserer rusmidler vært lavt (15, 16). Sterkt bidragsytende til dette var langvarig interferonbasert behandling som gav betydelige bivirkninger og lav kurasjonsrate. Introduksjon av direktevirkende antivirale legemidler (DAA) i 2014 var et paradigmeskifte som gav tilgang til trygg og effektiv behandling som kurerer HCV-infeksjonen hos mer enn 95 % etter 8-12 ukers tablettbehandling (17). DAA-behandling har vist seg å være like effektiv hos rusmiddelbrukere som øvrige pasientgrupper (18).

## 3. Eliminering av HCV-infeksjon som folkehelseproblem i Norge

**Norge kan bli et av de første landene i verden til å eliminere HCV-infeksjon, og vi er godt på vei til å klare målet innen utgangen av 2023.**

Norge har forpliktet seg til Verdens helseorganisasjons (WHO) globale strategi for eliminering av virushepatitt som et folkehelseproblem innen 2030, med 90 % reduksjon i nye tilfeller av HCV-infeksjon og 65 % reduksjon i dødsfall knyttet til HCV-infeksjon sammenliknet med 2015 (19). I 2018 kom det en revidert nasjonal strategi fra regjeringen med et ambisiøst mål om 90 % reduksjon i nye tilfeller og at ingen skal dø eller få alvorlig sykdom som følge av HCV-infeksjon innen utgangen av 2023 (20). I tillegg har Oslo kommune publisert en egen strategi «Rutiner for eliminering av rusrelatert hepatitt C i Oslo 2019-2023» (21).

Norge kan bli et av de første landene i verden til å eliminere HCV, og vi er godt på vei til å klare målet innen utgangen av 2023. Det er estimert at nærmere 8000 personer med injiserende rusmiddelbruk levde med HCV-infeksjon i Norge i 2000, og at disse utgjorde omtrent 85 % av HCV-populasjonen (22). Med utgangspunkt i data fra meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) og legemiddelregisteret er det estimert at 3700 personer levde med kronisk HCV-infeksjon i Norge ved inngangen til 2021 (Knut B. Kielland, SELIHEP). Globalt er det verdt å merke seg at Island gjennom et nasjonalt elimineringprogram ble det første landet til å oppfylle WHO sine kriterier for eliminering av HCV (23). Egypt, som de siste årene har innsatt betydelige ressurser for screening og behandling gjennom statlige programmer, er også på vei mot å nå målet om eliminering (24).

Når en har nådd eliminasjonsmålet er det forventet at årlige meldte tilfeller av HCV-infeksjon vil gå mot null og at det vil være betydelig lavere risiko for smitte grunnet lav prevalens. For å holde insidensen lav vil det imidlertid være nødvendig å holde testaktiviteten oppe. Rutinemessig periodisk testing for personer med pågående risiko er et av tiltakene som vil kunne bidra til dette.

## 4. Organisering av HCV-behandling i Norge

**Målet med det nye behandlingsløpet er at flere med rus- og avhengighetslidelser skal få behandling for HCV-infeksjon. Helsepersonell fra kommunale helsetjenester, fengsler, rusmedisinske institusjoner (TSB), eller asylmottak kan foreta initial diagnostikk før konferering med infeksjonsmedisiner/gastroenterolog.**

I Norge er det helseforetakene som har ansvaret for å finansiere medikamenter for behandling av HCV-infeksjon. Rent praktisk forskrives DAA-behandling som H-resept hvor regningen for medikamentet dekkes av de ulike helseforetakene. På grunn av forskrivningsmodellen forskrives medikamentet av lege tilknyttet sykehus/helseforetak (for eksempel infeksjonsmedisiner, gastromedisiner, rusmedisiner eller barnelege). I Norge kan alle med HCV-infeksjon få behandling uten fibrose-restriksjoner. Utredning, behandling og oppfølging er gratis for pasientene.

Behandling for HCV-infeksjon har tradisjonelt vært organisert i sykehuspoliklinikker i spesialisthelsetjenesten. Med en slik modell har det vært vanskelig å nå marginaliserte mennesker med rus- og avhengighetslidelser, og for å kunne nå norske og internasjonale eliminasjonsmål er det et behov for nye behandlingsmodeller (25, 26). Studier har vist at man kan nå flere med behandling ved å knytte behandling inn mot primærhelsetjenesten (27). Bruk av pasientnære metoder med point-of care (POC) diagnostikk (28) kan også få flere testet og i behandling.

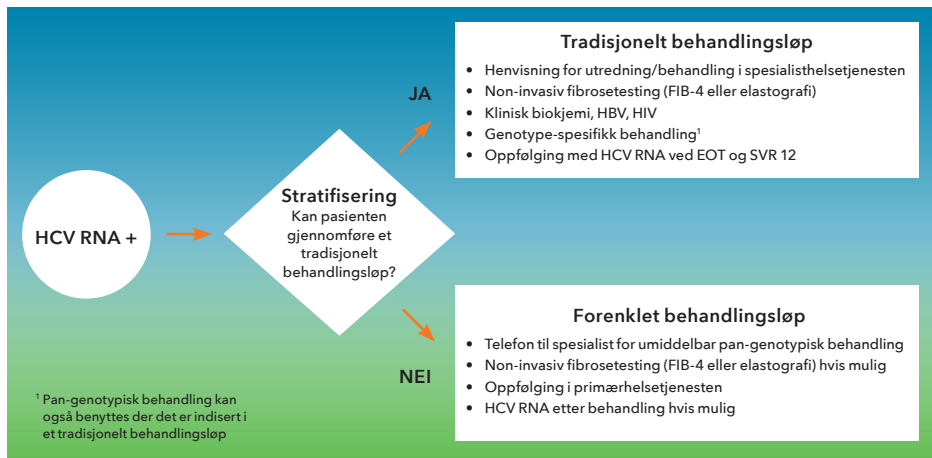
Flere norske studier har dokumentert effekten av nye behandlingsmodeller for rusavhengige HCV-pasienter. *INTRO-HCV* studien i Helse Vest har vist at en ved å integrere behandling og oppfølging i LAR kan gi betydelig økning i andelen som starter behandling og blir virusfrie sammenliknet med standard poliklinisk behandling (29). Også foreløpige resultater fra *OPPORTUNI-C* studien i Oslo viser at umiddelbar HCV-behandling av pasienter som er akutttinnlagt i medisinske, rusmedisinske og psykiatriske sykehusavdelinger er mer effektivt enn standard henvisning til sykehuspoliklinikk (30). *Hepatittbussen* har demonstrert hvordan en brukerstyrt mobil behandlingsmodell med POC HCV RNA testing og elastografi på en enkel og trygg måte kan få mange raskt i behandling med utmerkede resultater (31). *Sykepleie på Hjul* er en liknende modell basert på POC-testing.

Hepatitt C klinikken i Oslo har gjennom snart 10 år hatt svært gode resultater med en fleksibel behandlingsmodell hvor pasientene utredes og behandles ambulant av sykepleiere og spesialist foreskriver behandling over telefon (32). Disse modellene er viktige eksempler på hvordan behandlingsløp kan forbedres, forenkles og tilpasses til sårbare pasientgrupper.

Basert på disse erfaringene, beskriver vi i denne veilederen et nytt *forenklet behandlingsløp* (Figur 1) for pasienter som har vansker med å nyttiggjøre seg et tradisjonelt behandlingsløp på sykehus/i spesialisthelsetjenesten. I det forenklete behandlingsløpet har vi lagt vekt på følgende faktorer:

- kort tid fra diagnose til behandling
- forenklet diagnostikk i forkant av behandling
- behandling der pasientene befinner seg
- bruk av pan-genotypisk behandling (med mindre genotype allerede er kjent)
- forenklet oppfølging underveis i behandlingen fra helsepersonell tett på pasienten (primærhelsetjenesten, LAR-poliklinikker, fengselshelsetjeneste etc.)

Målet med det nye behandlingsløpet er å øke behandlingsopptaket blant personer med rus- og avhengighetslidelser. Helsepersonell fra kommunale helsetjenester, fengsler, rusmedisinske institusjoner (TSB), eller asylmottak kan foreta initial diagnostikk før en konfererer med infeksjonsmedisiner/gastroenterolog for endelig valg av regime og forskrivning av behandling. Hva som inngår i de ulike behandlingsløpene er beskrevet i kapitlene 6 og 9.



Figur 1. Tradisjonelt og forenklet behandlingsløp etter initial stratifisering.



# 5. Testing og diagnostikk av HCV-infeksjon

**Alle med perkutan eksponering for blod som kan ha vært HCV-infisert bør undersøkes.**

HCV smitter i hovedsak gjennom perkutan eksponering for blod (33). Andre smittemåter er vertikal smitte fra mor til barn, seksuell smitte, organtransplantasjon, blodoverføring, eller nosokomial smitte i sykehus (33). De aller fleste HCV-smittede i Norge er smittet gjennom injiserende rusmiddelbruk (34), og alle personer med slik erfaring bør undersøkes. Oversikt over hvem som bør undersøkes for HCV-infeksjon er oppsummert i Tabell 1.

**Tabell 1.** Personer som bør undersøkes med tanke på HCV-smitte

- Personer som noen gang har injisert rusmidler
- Personer som får LAR-behandling og annen rusbehandling
- Personer som har sniffet rusmidler
- Personer som lever med HIV eller hepatitt B
- 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 bruk av urene sprøyter eller kirurgiske instrumenter i helsevesenet
- Barn født av mødre med HCV-infeksjon
- Pasienter med forhøyet ALAT
- Personer som har vært utsatt for sprøytetikk-uhell
- Pasienter som får dialyse
- Personer som har fått tatoveringer fra uregulert/utrygg aktør
- Personer som har hatt sex med personer med HCV-infeksjon
- Personer som er i fengsel eller har vært fengslet
- Menn som har risikosex med menn
- Personer som ber om å bli testet

Personer som kan ha vært utsatt for HCV-smitte bør først undersøkes for HCV-antistoffer (35). Ved påvisbart antistoff bør laboratoriet umiddelbart og reflektorisk gå videre med HCV RNA-undersøkelse med nukleinsyreamplifikasjonstest (f.eks. PCR).

Er HCV RNA positiv foreligger HCV-infeksjon. Alle voksne pasienter med detekterbar HCV RNA (selv kun ved én positiv prøve) bør tilbys utredning og behandling uavhengig av stadium av leversykdom og utfall i transaminaser. For barn gjelder det egne retningslinjer, se kapittel 15. Undersøkelser som bør foretas framgår av Tabell 2 (tradisjonelt behandlingsløp) og Tabell 3 (forenklet behandlingsløp).

Har man tilgang på HCV RNA hurtigtest (POC) kan denne benyttes uten først å teste for HCV antistoffer.

Ved nylig eksponeringsrisiko og negativ HCV RNA bør testen repeteres etter 3–6 måneder. Personer som regelmessig injiserer rusmidler bør testes for HCV RNA årlig, også etter vellykket behandling eller tidligere eksponering med spontan virusfrihet (anti-HCV positiv/HCV RNA negativ). Tilstedeværelse av anti-HCV gir ingen beskyttende immunitet, og pasientene bør informeres om dette.

**Tabell 2.** Aktuelle undersøkelser ved et tradisjonelt behandlingsløp

- Virologi/serologi:
  - o HCV RNA med genotyping
  - o HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HIV, anti-HAV
- Blodprøver:
  - o ASAT, ALAT, INR, albumin, bilirubin, HbA1C, kreatinin
  - o Hemoglobin, leukocytter, trombocytter
  - o Kalkulering av FIB-4 index
- Elastografi lever
  - o Ikke nødvendig ved FIB < 1.45 eller ved alder <40 år og følgende kriterier:
    - Ikke langvarig alkoholoverforbruk
    - Ikke diabetes type 2 eller metabolsk syndrom
- Undersøkelser som ledd i oppfølging hos spesialist (Figur 2):
  - o Ultralyd av lever hver 6. mnd (HCC-overvåkning) ved LSM >14 kPa eller ved LSM 10-14 kPa og tilleggsfaktorer
  - o Gastroskopi ved LSM > 25 kPa eller trombocytter <150
- Ved nyoppdaget HCV-infeksjon eller re-infeksjon sendes plasma eller serum (1 ml) til FHI for resistens-overvåkning (RAVN) med helgenomsekvensering.

**Tabell 3.** Aktuelle undersøkelser ved et forenklet behandlingsløp

- HCV RNA (POC hurtigtest eller venepunksjon)
- Non-invasiv fibrosetesting med elastografi eller FIB-4 index (dersom tilgjengelig)
- Fibrosetesting er ikke nødvendig ved alder < 40 år og følgende kriterier:
  - o Ikke langvarig alkoholoverforbruk med >14 alkoholenheter/uke
  - o Ikke diabetes type 2 eller metabolsk syndrom
- Dersom det anses mulig å gjennomføre venepunksjon bør det ved nyoppdaget HCV-infeksjon eller re-infeksjon sendes plasma eller serum (1 ml) til FHI for resistens-overvåkning (RAVN) med helgenomsekvensering.

### Grunnregler for spesialistvurdering ved forenklet behandlingsløp

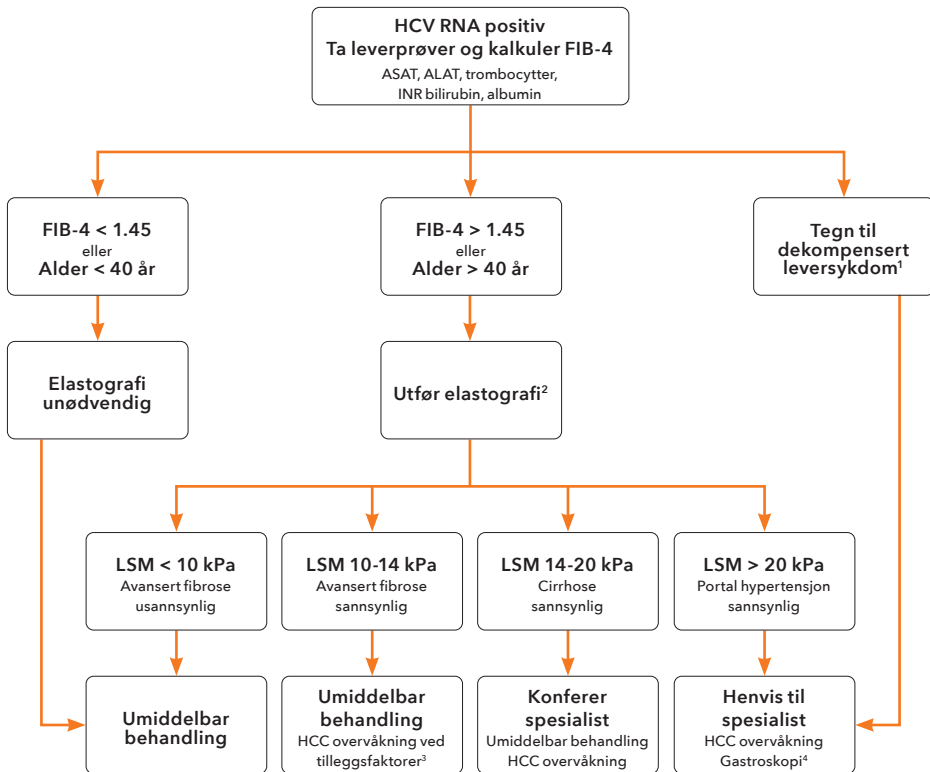
Testing for HIV eller hepatitt B er ikke påkrevd før oppstart av behandling i et forenklet behandlingsløp. Er det imidlertid kjent at pasienten har HIV-infeksjon eller hepatitt B henvises pasienten til infeksjonsmedisiner for behandling av hepatitt C. Se for øvrig kapittel 9 for mer informasjon om koinfeksjon med HIV eller hepatitt B.

#### Grunnregler for leverstivhetsmåling og spesialistvurdering (Figur 2):

- *LSM 10-14 kPa*: Henvis til HCC-overvåkning etter gjennomført behandling dersom det foreligger tilleggsfaktorer
- *LSM >14 kPa eller FIB-4 >3,25*: Ta blodprøver, konferer gastroenterolog før oppstart av behandling og henvis til HCC-overvåkning etter behandling
- *LSM >20 kPa eller tegn til dekompensert leversykdom*: Ta blodprøver og henvis til gastroenterolog for behandling og oppfølging

# 6. Stadielinndeling

Det er viktig å identifisere pasienter som har utviklet levercirrhose. Dette gjøres non-invasivt med FIB-4 indeks eller elastografi av leveren. Elastografi er ikke nødvendig ved FIB-4 under 1,45 eller hos pasienter under 40 år uten tilleggsfaktorer for leversykdom. Elastografi gir prognostisk informasjon om risiko for dekompenisering av leversykdom.



$$FIB-4 = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$

<https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>

<sup>1</sup> Ascites, encefalopati, INR > 1,7, bilirubin > 34, albumin < 35

<sup>2</sup> FibroScan er førstevalg, men kan erstattes av andre modaliteter (2D-SWE eller ARFI)

<sup>3</sup> Diabetes type 2, metabolsk syndrom, pågående skadelig alkoholkonsum

<sup>4</sup> Høy risiko for gastroesofagale varicer ved LSM > 25 kPa eller trombocytter < 150

**Figur 2.** Algoritme som illustrerer initial fibrosetesting, stadielinndeling og henvisningsrutiner.

Å avklare stadium av leverfibrose og detektere pasienter med cirrhose er av stor betydning for både prognose og behandlingsvalg ved HCV-infeksjon. Fibroseutvikling er avhengig av alder, varighet av HCV-infeksjonen, og tilleggsfaktorer som høyt alkoholkonsum og diabetes type 2/metabolsk syndrom (36). Ved fravær av tilleggsfaktorer er risikoen for cirrhose svært liten hos pasienter under 40 år.

Leverbiopsi er tradisjonell gullstandard for fibrosediagnostikk, men bruken begrenses av at prosedyren er invasiv og også har risiko for å underestimere fibrorestadium (37, 38). Histologisk angis fibrorestadium i henhold til METAVIR-systemet (F0-F4), hvor F3 angir brodannende fibrose og F4 angir cirrhose (39). I klinisk praksis er fibrosediagnostikk erstattet av non-invasive metoder som elastografi eller serum-fibrosemarkører (FIB-4-indeks, APRI-score eller andre patenterte tester). Ved å kombinere ulike tester kan den diagnostiske nøyaktigheten forbedres. Ofte kan en sikker cirrhosediagnose stilles på bakgrunn av radiologiske, kliniske eller biokjemiske funn. Ultralyd og CT har imidlertid lav sensitivitet for å påvise tidlig cirrhoseutvikling.

Serum-markøren FIB-4 er en godt validert indeks basert seg på *alder*, *ASAT*, *ALAT* og *trombocytter* (<https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>). Ved FIB-4 <1,45 kan avansert fibrose utelukkes med høy negativ prediktiv verdi og ved FIB-4 >3,25 vil det være stor sannsynlighet for at det foreligger cirrhose. FIB-4 fremheves nå som et godt valg for initial fibrosetesting ved kroniske lever sykdommer, inkludert HCV, og foreslås innført i rutinemessig bruk i almen praksis, psykisk helsevern, rus- og avhengighetsmedisin, og tverrfaglig spesialisert behandling av ruslidelser (TSB).

Ved elastografi måles leverens stivhet basert på skjærbølgehastigheter. Transient elastografi med FibroScan® regnes som non-invasiv gullstandard og har svært gode testegenskaper (40, 41). Ultralyd-basert elastografi som Acoustic Radiation Force Impulse Imaging og 2D-Shear Wave Elastography er nyere metoder med økende utbredelse. Alle prosesser som påvirker levervevets stivhet vil kunne gi falsk forhøyede verdier. Korrekt tolkning forutsetter derfor faste i minst tre timer i forkant av undersøkelsen, fravær av kraftig inflammasjon (ALAT bør være under 5 ganger øvre referansegrense), fravær av ekstrahepatisk kolestase, og fravær av leverstuvning (høyresidig hjertesvikt).

Leverstivhetsmålinger (LSM) må tolkes i et kontinuum og eksakte terskelverdier eksisterer ikke. LSM i cirrhosespekteret korrelerer godt med graden av portal hypertensjon og gir derfor prognostisk informasjon om risiko for dekompenisering av leversykdommen (variceblødning, ascites, hepatisk encefalopati).

Følgende tommelfingerregler kan brukes for fortolkning av leverstivhetsmålinger:

- *LSM <10 kPa*: Avansert fibrose/cirrhose kan utelukkes (svært lav risiko (<1 %) for dekompenisering innen 3 år)
- *LSM <12 kPa*: Cirrhose (F4) kan utelukkes med høy negativ prediktiv verdi
- *LSM 10-14 kPa*: Avansert fibrose (F3) er sannsynlig
- *LSM >14 kPa*: Cirrhose er sannsynlig
- *LSM 20-25 kPa*: Klinisk signifikant portal hypertensjon er mulig
- *LSM >25 kPa*: Klinisk signifikant portal hypertensjon er sannsynlig (høy risiko for dekompenisering)

I henhold til Baveno guidelines kan man ved *LSM <20 kPa* og trombocytter *>150* utelukke behandlingstrengende øsofagusvaricer med høy negativ prediktiv verdi og dermed unngå endoskopisk undersøkelse (42). Behandling med karvedilol (kombinert alfablokker/non-selektiv betablokker) reduserer risiko for dekompenisering og død hos pasienter med klinisk signifikant portal hypertensjon.

Alle pasienter med mistenkt cirrhose bør skåres etter Child-Pugh klassifikasjonen (<https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>).

Stadium av leversykdom skal avklares *før* oppstart av behandling. Til tross for raskt fall i leverstivhet og normalisering av leverprøver etter behandling, finnes det foreløpig ingen non-invasive tester som er validert for fibrosevurdering etter SVR (40).

## 7. Direktevirkende antivirale legemidler

**Dirktevirkende antivirale midler skal brukes i kombinasjon med to eller tre medikamenter fra to ulike medikamentklasser. Alle aktuelle kombinasjoner er markedsført i en-tablettkombinasjoner.**

HCV har tre funksjonelle enzymer essensielle for virusreplikasjonen som kan angripes farmakologisk: NS3/4A protease, NS5A og NS5B polymerase (33). DAAs hemmer disse enzymene og deles inn i klasser etter hvilket enzym de virker mot (43). Kombinasjonen av antiviral effekt og resistensbarriere gjør at HCV-behandling skal gjennomføres med en kombinasjon av minst to ulike medikamenter fra minst to ulike klasser. Alle aktuelle medikamentkombinasjoner finnes som en-tablettkombinasjoner. Noen av medikamentene er virksomme kun mot spesifikke virusgenotyper, mens noen er pan-genotypiske.

Brukt riktig har alle medikamentkombinasjonene en forventet SVR >95 % (43, 44) og kan derfor regnes som likeverdige behandlingsalternativer. Imidlertid kan genotype, komorbiditet, komedikasjon, nyrefunksjon, leverfunksjon eller behandlingssvikt etter tidligere behandlingsforsøk tilsi at et gitt medikament er å foretrekke (35), se kapittel 10-11. DAA-kombinasjoner som er markedsført i Norge er listet i Tabell 4.

**Tabell 4.** Markedsførte DAA-kombinasjoner

Produktnavn	Virkestoff*	Forkortelse	Dosering*	Genotype-spesifisitet
Epclusa®	Sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 100 mg	SOF/VEL	1 tablett OD	Alle
Harvoni®	Ledipasvir 90 mg, sofosbuvir 400 mg	SOF/LDV	1 tablett OD	1, 4, 5 og 6
Maviret®	Glekaprevir 100 mg, pibrentasvir 40 mg	GLE/PIB	3 tabletter OD	Alle
Vosevi®	Sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 100 mg, voksilaprevir 100 mg	SOF/VEL/VOX	1 tablett OD	Alle
Zepatier®	Elbasvir 50 mg, grazoprevir 100 mg	EBR/GZR	1 tablett OD	1 og 4

\*Flere av produktene finnes i doseringer/formularer tilpasset barn. Se Felleskatalogen.no

Mange av medikamentene har utstrakt interaksjonsproblematikk med andre medisiner. For interaksjonsvurderinger, medikamentvalg og dosejusteringer ved nyresvikt/dialyse, cirrhose/leversvikt se kapittel 9. For å se etter potensielle interaksjoner, anbefales følgende database: <https://www.hep-druginteractions.org>. Ved dekompensert cirrhose kan det være aktuelt å bruke ribavirin som tilleggsmedisin til DAA, se kapittel 9.

Anbefalte regimer ved pan-genotypisk (Tabell 5) og genotype-spesifikk (Tabell 6) behandling er vist under. En mer omfattende oversikt finnes i helseforetakenes LIS anbud. Valg av legemiddel skal som hovedregel følge LIS-anbudsordning, og eventuelle avvik fra LIS anbudet begrunnes og dokumenteres i journalen.

**Tabell 5.** Oversikt over anbefalte regimer for pan-genotypisk HCV-behandling

Medikament	Varighet	Dosering
SOF/VEL	12 uker	1 tablett daglig
GLE/PIB 1	8 uker	3 tabletter en gang daglig
SOF/VEL/VOX <sup>1,2</sup>	12 uker	1 tablett daglig

1 Kontraindisert ved dekompensert cirrhose.

2 Kun aktuelt ved rebehandling

**Tabell 6.** Oversikt over anbefalte regimer for genotype-spesifikk HCV-behandling

Genotype	Stadium av leversykdom		Medikament	Varighet
Genotype 1	uten cirrhose	Førstevalg:	EBR/GZR eller	12 uker
			SOF/LDV	8 uker
		Alternativer:	GLE/PIB	8 uker
			SOF/VEL	12 uker
	kompensert cirrhose	Førstevalg:	EBR/GZR <sup>1,2</sup> eller	12 uker
			GLE/PIB eller	8 uker
			SOF/LDV	12 uker
		Alternativ:	SOF/VEL	12 uker
	dekompensert cirrhose	Førstevalg:	SOF/LDV + RBV	12 uker
		Alternativer:	SOF/VEL + RBV	12 uker
SOF/LDV			24 uker	
SOF/VEL			24 uker	
Genotype 2	uten cirrhose	Førstevalg:	GLE/PIB eller	8 uker
			SOF/VEL	12 uker
	kompensert cirrhose	Førstevalg:	GLE/PIB eller	8 uker
			SOF/VEL	12 uker
	dekompensert cirrhose	Førstevalg:	SOF/VEL+ RBV	12 uker
		Alternativ:	SOF/VEL	24 uker



Genotype	Stadium av leversykdom		Medikament	Varighet	
Genotype 3	uten cirrhose	Førstevalg:	GLE/PIB eller	8 uker	
			SOF/VEL	12 uker	
	kompensert cirrhose	Førstevalg:	GLE/PIB eller	8 uker	
			SOF/VEL <sup>3</sup>	12 uker	
	dekompensert cirrhose	Førstevalg:	SOF/VEL+RBV eller	12 uker	
			SOF/VEL	24 uker	
Genotype 4	uten cirrhose	Førstevalg:	GRZ/EBR eller	12 uker	
			GLE/PIB eller	8 uker	
			SOF/LDV	12 uker	
		Alternativ:	SOF/VEL	12 uker	
	kompensert cirrhose	Førstevalg:	GRZ/EBR eller	12 uker	
			GLE/PIB eller	8 uker	
			SOF/LDV	12 uker	
		Alternativ:	SOF/VEL	12 uker	
	dekompensert cirrhose	Førstevalg:	SOF/LDV + RBV eller	12 uker	
			SOF/VEL + RBV	12 uker	
		Alternativer:	SOF/LDV	24 uker	
			SOF/VEL	24 uker	
	Genotype 5/6	uten cirrhose	Førstevalg:	GLE/PIB eller	8 uker
				SOF/LDV	12 uker
Alternativ:			SOF/VEL	12 uker	
kompensert cirrhose		Førstevalg:	GLE/PIB eller	8 uker	
			SOF/LDV	12 uker	
		Alternativ:	SOF/VEL	12 uker	
dekompensert cirrhose		Førstevalg:	SOF/LDV + RBV eller	12 uker	
			SOF/VEL + RBV	12 uker	
		Alternativer:	SOF/LDV	24 uker	
			SOF/VEL	24 uker	

1 Forutsetter virusmengde <800 000 IU/ml eller fravær av elbasvir resistens.

2 Spesiell forsiktighet må utvises ved cirrhose med ukentlig monitorering de første 4 ukene.

3 Forutsetter fravær av RAS Y93H. Hvis ikke må RBV legges til SOF/VEL

# 8. Gjennomføring av behandling og kontroll av behandlingsrespons

**DAA-behandling er enkel å administrere og har få bivirkninger. For de fleste er det ikke behov for rutinekontroller underveis i behandlingen. Alle pasienter anbefales kontroll av HCV RNA 4-12 uker etter behandlingslutt for å dokumentere varig virusfrihet (SVR).**

Målene med HCV-behandling er å hindre utvikling av levercirrhose, redusere risikoen for komplikasjoner ved allerede etablert cirrhose, behandle ekstrahepatiske manifestasjoner av HCV-infeksjon, og redusere risikoen for smittespredning. Surrogatmarkøren for vellykket behandling er varig virusrespons (sustained virologic response - SVR), som er definert som ikke påvisbart HCV RNA i serum 4-12 uker etter avsluttet behandling (45). Pasienter med SVR uten cirrhose kan anses som helbredet og trenger ikke videre oppfølging.

Pasienter med etablert cirrhose vil ha betydelig bedre prognose hvis de oppnår å bli virusfri (46). En del av de som har utviklet dekompensert leversykdom vil også kunne oppleve bedring i leverfunksjonen hvis de blir virusfri (47). Ekstrahepatiske manifestasjoner som glomerulonefritt og vaskulitt forekommer og kan gå i remisjon etter vellykket antiviral behandling.

Det er et vesentlig mål at det skal gå kort tid fra diagnose til behandlingsoppstart hos alle pasienter med HCV-infeksjon. Særlig viktig er dette hos pasienter med rus- og avhengighetslidelser, da en lang utredningsprosess kan gjøre at man mister kontakt med pasienten underveis, og at pasienten dermed går glipp av behandling.

## Før oppstart av behandling

I utredningssamtalen bør man bli enige om hvordan oppfølgingen skal foregå. Her er det viktig å ha en god dialog med pasienten, og tilpasse seg pasientens behov og livssituasjon. Ved oppstart av behandling er det hensiktsmessig å informere pasienten om administrering av behandlingen, hva som gjøres ved utelatte doser, matinntak og eventuelle bivirkninger. DAA-behandling er enkel å administrere og gir svært få bivirkninger. Det skal før oppstart innhentes en komplett medisinliste og gjøres sjekk av interaksjoner ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)).

## Underveis i behandlingen

For de fleste er det ikke behov for rutinekontroller underveis i behandlingen. Kontroll av blodprøver eller HCV RNA er ikke nødvendig, foruten ved komplikasjoner eller hos pasienter med avansert leversykdom eller betydningsfull komorbiditet. Alle

pasienter bør ha noen de kan kontakte/kontaktes av underveis i behandlingen for oppfølging ved evt. bivirkninger, praktiske eller medisinske komplikasjoner, samt for oppfølging etter endt behandling. Ved forenklet behandlingsløp er det fornuftig at oppfølging gjøres av noen som kjenner pasienten, f.eks. helsepersonell på institusjon der pasienten bor, fastlege, hjemmesykepleie, person som følger opp ruslidelse, personale i fengsel, eller en likeperson. Det er ikke strengt nødvendig at dette er helsepersonell, men en person som pasienten kan støtte seg på i behandlingen.

## Etter behandlingen

Alle pasienter anbefales kontroll av HCV RNA 4-12 uker etter behandlingsslutt for å dokumentere varig virusfrihet (SVR). Er det vanskelig å få tatt venepunksjon bør POC HCV RNA gjøres i kapillærprøve. Uttak av alle forskrevne pakker kan kontrolleres ved oppslag i kjernejournalen. Pasienter som er i risiko for reinfeksjon bør testes regelmessig for HCV RNA etter gjennomført behandling (se kapittel 11).

## Vaksinasjon

Personer med rusavhengighet anbefales vaksine mot hepatitt A og B. Utredning og behandling av HCV kan være en anledning for vaksinerings. Utgifter til vaksine for hepatitt A og B til pasienter med kronisk leversykdom og rusavhengige refunderes av Folketrygden.

# 9. Fire fallgruver ved HCV-behandling

**HCV-behandling er oftest uten komplikasjoner, men noen feil kan få alvorlige følger.**

## 1. Interaksjoner

Medikamentinteraksjoner forekommer for flere DAAs, spesielt for proteasehemmere, og dette må alltid sjekkes på [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) før oppstart av behandling. De vanligste signifikante interaksjonene er med statiner, direktevirkende antikoagulantia (DOAK), protonpumpehemmere og cyclosporin. Amiodarone interagerer med de fleste DAAs og skal aldri administreres samtidig. Sterke CYP450-induktorer som karbamazepin, fenytoin, rifampicin, rifabutin og johannesurt er også kontraindisert i kombinasjon med DAAs. Å pause statiner eller doseredusere DOAK underveis i HCV-behandlingen er vanlige strategier.

## 2. Avansert leversykdom

Proteasehemmere er kontraindisert ved aktuell eller tidligere dekompensert cirrhose (Child Pugh B-C) grunnet akkumulasjon med potensielt fatal hepatotoksisitet (35). Proteasehemmere kan brukes ved kompensert cirrhose (Child Pugh A) uten mistanke om portal hypertensjon (LSM <20 kPa), men det anbefales da overvåkning med blodprøver hver måned. Ved dekompensert cirrhose (Child Pugh B-C) anbefales behandling med et regime uten proteasehemmer (SOF/VEL ved genotype 2/3 eller SOF/LDV ved genotype 1) med tillegg av lavdose ribavirin (200 mg x 3) i 12 uker dersom det ikke foreligger intoleranse eller kontraindikasjon for ribavirin (anemi eller nyresvikt). Dersom ribavirin tolereres kan dosen økes gradvis. Ved intoleranse for ribavirin anbefales ribavirinfri DAA-behandling i 24 uker.

## 3. Nyresvikt/dialyse

Inntil nylig var sofosbuvir-holdige regimer kontraindisert ved GFR <30 grunnet manglende sikkerhetsdata og bekymringer rundt akkumulasjon av metabolitter. Til tross for begrensede data er det nå vist at sofosbuvir-holdige regimer er både trygge og effektive selv ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon og ved dialyse (48-52). Disse regimene kan derfor brukes uten dosejustering når ingen andre alternativer er aktuelle. På grunn av akkumulasjon og fare for alvorlig anemi må ribavirin dosereduseres ved nedsatt nyrefunksjon (GFR <50). Ved GFR <30 eller ved dialyse kan det gis 200 mg daglig og man kan vurdere å monitorere serum-konsentrasjonen (prøver kan sendes til Karolinska Universitetssykehus).

## 4. HBV koinfeksjon

Det er rapportert kasuistikker om alvorlig hepatitt B virus -reakivering under DAA-behandling hos pasienter med ubehandlet HBV-koinfeksjon (53). Selv om risikoen sannsynligvis er svært lav, skal alle HBsAg positive pasienter dekkes med nukleosidanalogue til og med 3 måneder etter avsluttet HCV-behandling(35). Pasienten bør deretter få vurdert indikasjon for videre HBV-behandling.

# 10. Resistens og rebehandling

Ved førstegangsbehandling er det kun unntaksvis nødvendig å få svar på resistenstesting før behandlingsstart. Ved nyoppdaget HCV-infeksjon anbefales det å sende prøve til FHI for resistenstesting (i overvåkningsøyemed), men resistenstesting skal aldri stå i veien for rask oppstart av behandling. Ved virologisk svikt bør man tilstrebe å ta prøve til resistenstesting, og det kan være fornuftig å vente på svar før oppstart av behandling.

Resistens-assosierte substitusjoner (RAS) forekommer som naturlige polymorfismer eller som mutasjoner som fremkommer under DAA-behandling (54). Prevalens av RAS varierer blant genotype, og blant de ulike delene av virus-RNA som undersøkes. For alle DAA-legemiddelklasser finnes det RAS, og blant alle genotyper (55).

Tilstedeværelse av RAS er en av flere faktorer som øker risikoen for behandlingssvikt, og behandlingsindusert RAS kan hindre fremtidige muligheter for rebehandling (56). Det har vært spenning knyttet til resistensutvikling hos personer som injiserer rusmidler, men foreløpig er det ikke sett økt forekomst i denne gruppen (57). Resistenstesting med helgenomsekvensering tilbys nå av FHI, og analysen kan utføres på både serum og plasma (1 ml).

Resistenstesting tar tid og vil kunne forsinke behandlingsoppstart. Resistenstesting forut for behandling har ikke vært rutine fordi behandlingssvikt er relativt sjelden, samt at det i Norge ikke har vært noen begrensninger på antall kurer per pasient. Dessuten finnes DAAs som har vist svært god effekt ved rebehandling, Nasjonal resistensovervåkning av HCV er nå etablert i samarbeid mellom register for Resistensovervåkning av virus i Norge (RAVN) og referanselaboratoriet for hepatitt ved FHI. I tillegg til at helgenomsekvenseringsresultatet (resistens og genotype) inngår i den nasjonale resistensovervåkingen, vil alle prøver besvares individuelt til rekvisit. Indikasjoner for prøvetakning til FHI for resistenstesting er oppsummert i Tabell 7.

**Tabell 7.** Indikasjoner for prøvetakning til FHI for resistenstesting

- Ved alle nyoppdagede HCV infeksjoner, der det er mulig.
- Hos pasienter med dekompensert cirrhose som ikke er aktuelle for levertransplantasjon
- Ved genotype 1a og kompensert cirrhose med høyt virustall (>800 000 IU/ml) og ønske om å benytte GZR/EBR
- ved genotype 3 og kompensert cirrhose der en ønsker å benytte SOF/VEL
- ved behandlingssvikt

Detekterbar HCV RNA etter gjennomført behandling skyldes enten behandlingssvikt eller reinfeksjon. Behandlingssvikt skyldes enten virologisk svikt (resistens eller evt. interaksjoner) eller avbrudd av behandling, men dette kan ofte være vanskelig å skille. Virologisk svikt vil i de fleste tilfeller vise seg som viral relapse med tilbakefall av viremi mellom avsluttet behandling og SVR, mens viralt gjennombrudd underveis i behandlingen er svært sjeldent. Påvisbar viremi etter dokumentert SVR er oftest ensbetydende med reinfeksjon (se kapittel 12).

Eksposering for DAAs kan resultere i seleksjon av RAS i det virale genomet, men det er ikke vist at tilstedeværelse av RAS har kliniske implikasjoner ved rebehandling med regimer som inneholder tre DAAs (SOF/VEL/VOX, eller GLE/PIB + SOF). I Norge er SOF/VEL/VOX foretrukket regime ved rebehandling. Vi anbefaler imidlertid at rebehandling ved mistenkt virologisk svikt gjøres i samråd med spesialist.

Valg av DAAs ved rebehandling er oppsummert i tabell 8.

**Tabell 8.** Oversikt over DAAs ved rebehandling.

Grad av fibrose		Medikament	Varighet	Dosering
Ikke-cirrhose og/eller kompensert cirrhose		SOF/VEL/VOX <sup>1</sup>	12 uker	1 tbl daglig
	Alternativ	GLE/PIB + SOF <sup>2</sup>	12 uker	3 tbl en gang daglig + 1 tbl daglig
Dekompensert cirrhose		SOF/VEL + RBV	24 uker	1 tbl daglig + RBV dosering

1 Under tett oppfølging ved cirrhose.

2 Kan vurderes ved flere mislykkede DAA kurer, ved spesiell RAS profil, avansert leversykdom.

# 11. Reinfeksjon

**Pasienter med pågående risikoatferd etter SVR bør testes for HCV RNA årlig og behandling skal startes så raskt som mulig dersom det påvises reinfeksjon. Alle personer som injiserer rusmidler bør informeres om risikoen for reinfeksjon og motta råd og veiledning om viktigheten av rent brukerstyr og LAR.**

Siden gjennomgått HCV-infeksjon ikke gir noen beskyttende immunitet av betydning, vil personer som injiserer rusmidler og som deler injeksjonsutstyr ha risiko for reinfeksjon etter vellykket behandling. Risikoen kan reduseres gjennom LAR og god tilgang til rent brukerstyr. Metaanalyser har vist at insidensen av reinfeksjon er 6.2 % per år for personer som injiserer rusmidler med pågående bruk og 3.8 % per år for pasienter i LAR (58). Insidensen for reinfeksjon ser dermed ut til være lavere enn insidensen for primærinfeksjon, men det er usikkert hvorvidt dette er uttrykk for atferdsendring etter behandling eller seleksjonsskjevhet i utvalgene.

Risikoen er høyest hos yngre personer, amfetaminbrukere, og pasienter som ikke er i LAR (58-60). Høy risiko er også observert hos menn som har sex med menn med samtidig hiv-infeksjon/seksuell praksis med høy risiko/chemsex (61). Den viktigste driveren for reinfeksjon er imidlertid prevalensen av HCV RNA i populasjonen, da dette vil være avgjørende for smittepresset. Relativt lave reinfeksjonsrater (2.6 % per år) er dokumentert blant personer som injiserer rusmidler i Oslo parallelt med at prevalensen av HCV RNA i samme gruppe har falt betydelig (32).

Alle personer som injiserer rusmidler bør informeres om risikoen for reinfeksjon og motta råd og veiledning om viktigheten av rent brukerstyr og LAR. En eventuell henvisning til LAR kan styrkes med denne argumentasjonen.

Tidlig deteksjon og rask behandling av reinfeksjoner er av avgjørende betydning for å kunne bremse smittespredning og oppnå eliminasjon av HCV blant rusmiddelbrukere. Vi anbefaler derfor at pasienter med pågående risikoatferd etter SVR undersøkes med årlig HCV RNA og at behandling startes så raskt som mulig uten stigma dersom det påvises reinfeksjon. Denne overvåkingen bør integreres i rusomsorgens arenaer hvor pasienten allerede har oppfølging.

Hos pasienter med risikoatferd vil påvisning av HCV RNA etter dokumentert SVR for alle praktiske formål representere reinfeksjon. Påvisning av genotype-skift vil støtte diagnosen, men er av begrenset verdi siden genotype 1 og 3 begge utgjør nesten 50 % av sirkulerende virus. Reinfeksjoner kan derfor behandles med et førstelinjeregime uten bekymring for resistens og med forventning om høy behandlingsrespons som ved primærinfeksjoner.

# 12. Overvåkning for hepatocellulært karsinom

**Alle HCV-pasienter med etablert levercirrhose (LSM >14 kPa) og enkelte HCV-pasienter med brodannende fibrose (LSM 10-14 kPa) og tilleggsfaktorer (diabetes type 2, NASH eller alkoholoverforbruk) bør tilbys HCC-overvåkning med ultralydundersøkelse av leveren hver 6. måned, eventuelt kombinert med måling av alfa-føtoprotein.**

Hepatocellulært karsinom (HCC) er globalt den sjettede hyppigste kreftform, den fjerde vanligste kreftdødsårsak og den nest dødeligste kreftsykdom (62, 63). Insidensen av HCC i Norge er ikke godt kartlagt, men det rapporteres årlig 350-380 tilfeller med diagnose C22 (som også inkluderer andre former for primær leverkreft til Kreftregisteret).

Kronisk HCV-infeksjon har lenge vært den vanligste etiologien til HCC i vestlige land. Selv om HCV-relatert HCC kan utvikles i pre-cirrotisk stadium, oppstår det i all hovedsak hos pasienter med etablert cirrhose. HCC-risiko ved ubehandlet HCV-cirrhose er 3-6 % per år (64). Vellykket HCV-behandling reduserer HCC-risikoen med 70 % (65), men det foreligger likevel en residualrisiko etter SVR på 2 % pr år for pasienter med cirrhose og 0.5 % per år for pasienter med brodannende fibrose (66).

HCC-overvåkning aktuelt fordi 1) det er mulig å identifisere individer med økt risiko, 2) det finnes en akseptabel metode for deteksjon av tidlig HCC, og 3) prognosen er betydelig bedre når behandling gis på et tidlig sykdomsstadium. Observasjonelle data har vist at overvåkning er assosiert med deteksjon av tidlig sykdom, kurativ behandling og overlevelse hos pasienter med cirrhose (67). Kurativ behandling av HCC i tidlig stadium kan oppnås ved radiofrekvensablasjon, reseksjon, eller levertransplantasjon. Livsforlengende behandling ved avansert HCC kan oppnås ved tranarteriell kjemoembolisering (TACE) eller systemisk behandling (atezolizumab/bevacizumab eller tyrosinkinasehemmere).

Det regnes formålstjenlig å tilby overvåking når årlig HCC-risiko overskrider 1,5 % (68, 69) noe som i praksis vil si hos alle pasienter med etablert levercirrhose (LSM >14 kPa). Overvåkning er også aktuelt for enkelte HCV-pasienter med brodannende fibrose (LSM 10-14 kPa) dersom det foreligger tilleggsfaktorer som øker HCC-risikoen (diabetes type 2, NASH eller pågående alkoholoverforbruk).



Beslutningen om overvåkning skal basere seg på stadium av leversykdom før oppstart av behandling. Til tross for raskt fall i leverstivhet og normalisering av leverprøver etter behandling, finnes det foreløpig ikke egnede non-invasive metoder for stadie-inndeling etter SVR (40), eller tilstrekkelig validerte algoritmer for seleksjon av pasienter som kan avslutte overvåkingen (70). For pasienter som ikke er aktuelle for levertransplantasjon bør man avstå fra overvåking dersom alder, funksjonsnivå, komorbiditet eller leversykdommens alvorlighetsgrad tilsier at pasienten ikke vil kunne nyttiggjøre seg tumorrettet behandling.

Overvåkingen innebærer ultralydundersøkelse av leveren hver 6. måned, eventuelt med samtidig måling av alfa-fetoprotein (AFP), og bør gjennomføres av erfaren radiolog eller hepatolog med ultralydkompetanse. AFP alene har begrensede testegenskaper og skal aldri brukes som eneste overvåkningsmarkør. AFP gir både mange falske negative (enkelte HCC-fenotyper gir lite eller ingen AFP-stigning) og falske positive (ved pågående hepatisk nekroinflammasjon). AFP kan være nyttig i fravær av aktiv hepatitt, som ved suppressert HBV-infeksjon. Seriemålinger over tid gjør det også mulig å påvise relative økninger AFP-nivået.

Nytilkomne lesjoner < 1 cm anbefales kontrollert med ny ultralydundersøkelse etter tre måneder. Lesjoner > 1 cm skal utredes med 4-fase CT eller MR og vurderes i henhold til LI-RADS-klassifikasjonen. Alle potensielle HCC-lesjoner bør vurderes i MDT-møte.

## 13. HCV og levertransplantasjon

**Pasienter med dekompensert HCV-cirrhose (Child-Pugh B og C) skal vurderes av behandelende lege med tanke på levertransplantasjon.**

Pasienter med dekompensert HCV-cirrhose (Child-Pugh B og C) skal vurderes av behandelende lege med tanke på levertransplantasjon. Aktuelle kandidater henvises OUS Rikshospitalet for vurdering. HCV-infeksjonen bør behandles før eventuell transplantasjon, både for å hindre infeksjon av levergraftet og stabilisere leverfunksjonen (71). Behandling bør skje i samråd med avdeling som har erfaring med denne kategorien pasienter, eventuelt i samråd med OUS Rikshospitalet.

Proteasehemmere er kontraindisert ved dekompensert cirrhose og pasientene kan behandles med sofosbuvir/velpatasvir + lavdose ribavirin (startdose 600 mg) i 12 uker. Ved intoleranse eller kontraindikasjon mot ribavirin er 24 ukers behandling med sofosbuvir/velpatasvir i monoterapi aktuelt (72).

Pasienter med HCC uten fjernmetastaser kan være aktuelle for levertransplantasjon etter bestemte kriterier (73).

Alle pasienter som er HCV RNA positive ved transplantasjon vil uten behandling utvikle HCV- infeksjon (74) og ubehandlet vil 7-30 % utvikle cirrhose i løpet av 5 år (75). Det er derfor svært viktig å behandle denne pasientgruppen. Behandling anbefales igangsatt når pasienten er stabilisert etter transplantasjonen. I en studie på 79 pasienter (genotype 1-4) behandlet med sofosbuvir/velpatasvir i 12 uker var SVR raten 96 % (76). Det er ingen klinisk signifikante interaksjoner mellom denne behandlingen og de vanligst brukte immundempende medikamenter ved levertransplantasjon. Sofosbuvir/velpatasvir i 12 uker anbefales til disse pasientene.

## 14. Oppfølging av gravide med risiko for HCV-infeksjon og barn av mødre med HCV-infeksjon

**Gravide med risikofaktorer for HCV infeksjon bør testes for HCV antistoffer. Barn som får påvist HCV antistoff ved 18 måneders alder undersøkes med HCV RNA.**

Gravide med risiko for HCV infeksjon bør testes for anti- HCV (tabell 1). Påvises antistoff bør den gravide undersøkes med HCV RNA. Ved nylig eksposisjon anbefales en HCV RNA 3-6 måneder senere. HCV RNA-nivåene stiger mot slutten av svangerskapet og den siste prøven anbefales derfor tatt så nær opp til fødselen som mulig evt. i forbindelse med fødsel. Det er ingen risiko for vertikal smitte dersom mor er HCV RNA negativ. Risikoen for smitte fra mor til barn ligger på rundt 5 % (77). Koinfeksjon med hiv, høy grad av viremi, tidlig vannavgang (>6 timer) og bruk av skalpelektrode, øker risikoen for smitte fra mor til barn. Keisersnitt beskytter ikke mot smitte og det er ingen holdepunkter for at HCV-smitte overføres ved amming. DAA behandling anbefales ikke gitt til gravide, men kvinnen skal behandles etter fødsel. Overgang av DAAs til morsmelk er usikker, og på grunn av fare for bivirkninger hos barnet anbefales ikke behandling under amming. Behandling bør igangsettes når ammingen er avsluttet.

Ved to negative HCV RNA hos mor, er det ikke nødvendig med oppfølging av barnet. Ved positive HCV-antistoffer og/eller detekterbart HCV RNA hos mor, følges barnet opp med HCV-antistoff ved 18 måneders alder. Maternelle antistoffer kan påvises hos barnet opp til 18 måneders alder, og det er derfor ikke indisert å ta antistoffer før denne alderen (siden en da kan få «falsk positiv» prøve). Ved negative antistoffer kan kontrollene avsluttes. Ved positive antistoffer testes barnet med HCV RNA og følges opp videre av barnelege. En alternativ strategi er å måle HCV RNA ved 2 og 3 måneders alder. Dersom begge prøvene er negative, kan kontrollene avsluttes.

# 15. Oppfølging og behandling av barn med HCV-infeksjon

**Barn med HCV infeksjon er vanligvis friske med god trivsel og tilvekst. Alle barn over 3 år bør tilbys behandling, og anbefales et tradisjonelt behandlingsløp.**

Barn med HCV infeksjon er vanligvis friske med god trivsel og tilvekst. Ved vertikal smitte serokonverterer rundt 20 % spontant i løpet av de første 2 leveårene, mens 80 % utvikler kronisk infeksjon. Risikoen for utvikling av cirrhose øker med alder, men dette er en langsom prosess og avansert leversykdom er svært uvanlig de første 30 årene etter smitte. Hepatocellulært karsinom er sjeldent hos barn og sterkt assosiert med cirrhose, koinfeksjon med hepatitt B og anamnese på leukemi eller annen malignitet (78, 79).

Det anbefales å kontrollere blodprøvene Hb, hvite, trombocytter, kreatinin, ALAT, ASAT, GT, ALP, bilirubin, albumin og INR én gang i året frem til behandling. Genotyping tas før oppstart av behandling for å bestemme hvilket DAA man skal bruke. Før oppstart av behandling er det viktig å utelukke hepatitt B siden DAA-behandling kan føre til reaktivering av hepatitt B, og det er beskrevet enkelte tilfeller med et fulminant forløp (53). Barn med HCV infeksjon som ikke har fått hepatitt B vaksine bør få tilbud om dette.

Elastografi og/eller leverbiopsi er vanligvis ikke indisert før oppstart av behandling. Overvåkning for HCC anbefales kun ved etablert cirrhose, og utføres med ultralyd og måling av AFP hver 6. måned.

Vi har nå svært effektive og godt tolererte DAA behandlingsregimer til barn helt ned i 3 års alder tilgjengelig. DAA er hos barn gjennomgående godt tolerert med få bivirkninger, og gir også hos barn SVR12 på mer enn 95 %. I praksis vil det først være mulig å tilby behandling når barnet blir så stort at det klarer å samarbeide om peroralt medikamentinntak. Da sykdomsprogressjonen er svært langsom, ansees det som trygt å utsette behandling i noen år.

Den første studien på DAA til barn kom i 2017 og viste at SOF/LDV gitt til 100 barn mellom 12 og 18 år, i 12 uker, ga en SVR 12 på 98 % (80). Senere har både SOF/LDV og SOF/VEL blitt godkjent til barn ned til 3 års alder. I USA har de nå fått godkjent GLE/PIB fra 12 års alder og det pågår studier ned til 3 års alder. Både ELB/GZR og SOF/DAC er under utprøving til barn ned til 3 års alder.

Å behandle barn anses å være kostnadseffektivt da det reduserer risikoen for avansert leversykdom senere i livet. I en analyse sammenlignet man behandling ved 6 års alder med å avvente til 18 års alder. Etter 20 år og tidlig behandling av 10.000 barn, kunne man forhindre 330 tilfeller av cirrhose, 18 tilfeller av HCC og 48 lever-relaterte dødsfall (81).

### **Behandling:**

Ved genotype 1, 4, 5 og 6 anbefales sofosbuvir-ledipasvir i 12 uker.

Ved genotype 2 eller 3 anbefales sofosbuvir-velpatasvir i 12 uker.

Monitorering under og etter behandling er som hos voksne, se kapittel 9.

## Referanser

1. WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. 2021.
2. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022.
3. Dalgard O, Jeansson S, Skaug K, Raknerud N, Bell H. Hepatitis C in the general adult population of Oslo: prevalence and clinical spectrum. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(8):864-70.
4. Nijmeijer BM, Koopsen J, Schinkel J, Prins M, Geijtenbeek TB. Sexually transmitted hepatitis C virus infections: current trends, and recent advances in understanding the spread in men who have sex with men. *J Int AIDS Soc*. 2019;22 Suppl 6(Suppl Suppl 6):e25348.
5. Kandeel A, Genedy M, El-Refai S, Funk AL, Fontanet A, Talaat M. The prevalence of hepatitis C virus infection in Egypt 2015: implications for future policy on prevention and treatment. *Liver Int*. 2017;37(1):45-53.
6. Greenaway C, Thu Ma A, Kloda LA, Klein M, Cnossen S, Schwarzer G, et al. The Seroprevalence of Hepatitis C Antibodies in Immigrants and Refugees from Intermediate and High Endemic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141715.
7. Sievert W, Altraif I, Razavi HA, Abdo A, Ahmed EA, Alomair A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 2:61-80.
8. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1283-97; quiz 98.
9. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):553-62.
10. Kielland KB, Delaveris GJ, Rogde S, Eide TJ, Amundsen EJ, Dalgard O. Liver fibrosis progression at autopsy in injecting drug users infected by hepatitis C: a longitudinal long-term cohort study. *J Hepatol*. 2014;60(2):260-6.
11. Kielland KB, Skaug K, Amundsen EJ, Dalgard O. All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: a controlled study. *J Hepatol*. 2013;58(1):31-7.
12. Llamosas-Falcón L, Shield KD, Gelovany M, Manthey J, Rehm J. Alcohol use disorders and the risk of progression of liver disease in people with hepatitis C virus infection - a systematic review. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2020;15(1):45.
13. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):1147-58.
14. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43(6):1303-10.
15. Alavi M, Raffa JD, Deans GD, Lai C, Krajden M, Dore GJ, et al. Continued low uptake of treatment for hepatitis C virus infection in a large community-based cohort of inner city residents. *Liver Int*. 2014;34(8):1198-206.
16. Midgard H, Bramness JG, Skurtveit S, Haukeland JW, Dalgard O. Hepatitis C Treatment Uptake among Patients Who Have Received Opioid Substitution Treatment: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166451.
17. Götte M, Feld JJ. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: structural and mechanistic insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(6):338-51.
18. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Reid H, Law M, Dore GJ, Grebely J. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C among people who use or inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(11):754-67.
19. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.062016>. p. 56.
20. Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal strategi mot hepatitt. <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-mot-hepatitt/id2618584/> Helse- og omsorgsdepartementet; 2018.
21. Oslo kommune, Velferdsetaten. Rutiner for eliminasjon av rusrelatert hepatitt C i Oslo 2019-2023. <https://www.oslo.kommune.no/getfile.php/13401990-1618306018/Tjenester%20og%20tilbud/Helse%20og%20omsorg/Rusomsorg/Hepatitt%20C%20rutiner%20for%20eliminasjon%20Oslo.pdf2019>.
22. Meijerink H, White RA, Løvlie A, de Blasio BF, Dalgard O, Amundsen EJ, et al. Modelling the burden of hepatitis C infection among people who inject drugs in Norway, 1973-2030. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):541.

23. Olafsson S, Fridriksdóttir RH, Love TJ, Tyrfinngsson T, Runarsdóttir V, Hansdóttir I, et al. Cascade of care during the first 36 months of the treatment as prevention for hepatitis C (TraP HepC) programme in Iceland: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(8):628-37.
24. Waked I, Esmat G, Elsharkawy A, El-Serafy M, Abdel-Razek W, Ghalab R, et al. Screening and Treatment Program to Eliminate Hepatitis C in Egypt. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(12):1166-74.
25. Grebely J, Hajarizadeh B, Lazarus JV, Bruneau J, Treloar C. Elimination of hepatitis C virus infection among people who use drugs: Ensuring equitable access to prevention, treatment, and care for all. *Int J Drug Policy*. 2019;72:1-10.
26. Grebely J, Bruneau J, Lazarus JV, Dalgard O, Bruggmann P, Treloar C, et al. Research priorities to achieve universal access to hepatitis C prevention, management and direct-acting antiviral treatment among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2017;47:51-60.
27. Wade AJ, Doyle JS, Gane E, Stedman C, Draper B, Iser D, et al. Outcomes of Treatment for Hepatitis C in Primary Care, Compared to Hospital-based Care: A Randomized, Controlled Trial in People Who Inject Drugs. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1900-6.
28. Bajis S, Grebely J, Hajarizadeh B, Applegate T, Marshall AD, Ellen Harrod M, et al. Hepatitis C virus testing, liver disease assessment and treatment uptake among people who inject drugs pre- and post-universal access to direct-acting antiviral treatment in Australia: The LiveRLife study. *J Viral Hepat*. 2020;27(3):281-93.
29. Fadnes LT, Aas CF, Vold JH, Leiva RA, Ohldieck C, Chalabianloo F, et al. Integrated treatment of hepatitis C virus infection among people who inject drugs: A multicenter randomized controlled trial (INTRO-HCV). *PLoS Med*. 2021;18(6):e1003653.
30. Midgard H, Finbråten AK, Malme KB, Berg-Pedersen RM, Tanum L, Olsen IC, et al. Opportunistic treatment of hepatitis C virus infection (OPPORTUNI-C): study protocol for a pragmatic stepped wedge cluster randomized trial of immediate versus outpatient treatment initiation among hospitalized people who inject drugs. *Trials*. 2020;21(1):524.
31. Midgard H, Bjørnstad R, Egeland M, Dahl E, Finbråten AK, Kielland KB, et al. Peer support in small towns: A decentralized mobile Hepatitis C virus clinic for people who inject drugs. *Liver Int*. 2022.
32. Midgard H, Ulstein K, Backe Ø, Foshaug T, Sørli H, Vennesland K, et al. Hepatitis C treatment and reinfection surveillance among people who inject drugs in a low-threshold program in Oslo, Norway. *International Journal of Drug Policy*. 2021:103165.
33. WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with hepatitis C virus infection 2018.
34. Midgard H. Management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs: Treatment uptake, reinfection and risk behaviours. Doktoravhandling. . Oslo: Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. 2017.
35. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology*. 2020;73(5):1170-218.
36. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68.
37. EASL. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):237-64.
38. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449-57.
39. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
40. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-89.
41. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.
42. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-74.
43. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2017;166(9):637-48.
44. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1176-92.

45. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;51(4):1122-6.
46. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):677-84.
47. Afdahl N et al, Everson G, Calleja JL. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. *J Hepatol*. 2014:EASL 2014. Abstract O68.
48. Fabrizi F, Cerutti R, Dixit V, Ridruejo E. Sofosbuvir-based regimens for HCV in stage 4–stage 5 chronic kidney disease. A systematic review with meta-analysis. *Nefrologia (English Edition)*. 2021;41(5):578-89.
49. Cox-North P, Hawkins KL, Rossiter ST, Hawley MN, Bhattacharya R, Landis CS. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. *Hepatology communications*. 2017;1(3):248-55.
50. Desnoyer A, Pospai D, Lê MP, Gervais A, Heurgué-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2016;65(1):40-7.
51. Lawitz E, Landis CS, Flamm SL, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Huang J, et al. Sofosbuvir plus ribavirin and sofosbuvir plus ledipasvir in patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus and severe renal impairment: a multicentre, phase 2b, non-randomised, open-label study. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*. 2020;5(10):918-26.
52. Borgia SM, Dearden J, Yoshida EM, Shafran SD, Brown A, Ben-Ari Z, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in hepatitis C virus-infected patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. *Journal of hepatology*. 2019;71(4):660-5.
53. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):172-80.
54. Popping S, Cento V, Seguin-Devaux C, Boucher CAB, de Salazar A, Heger E, et al. The European Prevalence of Resistance Associated Substitutions among Direct Acting Antiviral Failures. *Viruses*. 2021;14(1).
55. Wyles DL, Luetkemeyer AF. Understanding Hepatitis C Virus Drug Resistance: Clinical Implications for Current and Future Regimens. *Top Antivir Med*. 2017;25(3):103-9.
56. Howe AYM, Rodrigo C, Cunningham EB, Douglas MW, Dietz J, Grebely J, et al. Characteristics of hepatitis C virus resistance in an international cohort after a decade of direct-acting antivirals. *JHEP Rep*. 2022;4(5):100462.
57. Akiyama MJ, Riback L, Reeves JD, Lie YS, Agyemang L, Norton BL, et al. Hepatitis C Resistance-Associated Substitutions Among People Who Inject Drugs Treated With Direct-Acting Antiviral-Containing Regimens. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(10):ofab474.
58. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Valerio H, Martinello M, Law M, Janjua NZ, et al. Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;72(4):643-57.
59. Cunningham EB, Hajarizadeh B, Amin J, Hellard M, Bruneau J, Feld JJ, et al. Reinfection following successful direct-acting antiviral therapy for hepatitis C infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis*. 2020.
60. Rossi C, Butt ZA, Wong S, Buxton JA, Islam N, Yu A, et al. Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. *J Hepatol*. 2018;69(5):1007-14.
61. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Re III VL, Pineda JA, Macías J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *Journal of hepatology*. 2016;65(1):S33-S45.
62. Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683-91.
63. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9).
64. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):138-48.

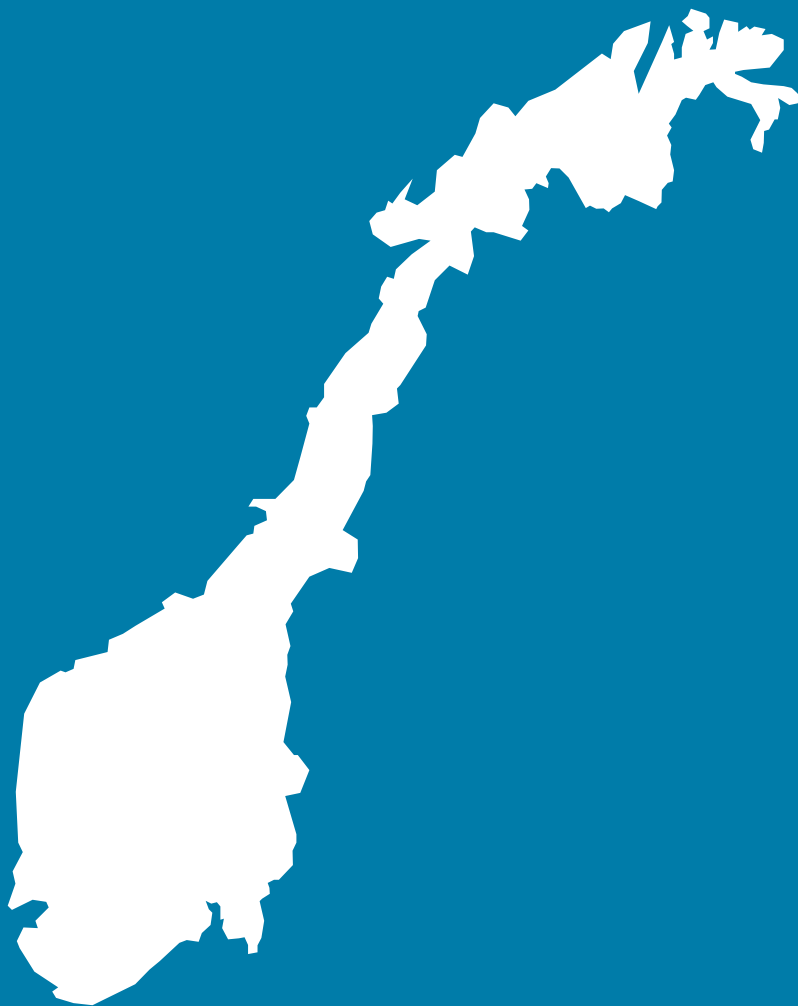
65. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2017.
66. Lockart I, Yeo MGH, Hajarizadeh B, Dore GJ, Danta M. HCC incidence after hepatitis C cure among patients with advanced fibrosis or cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology*. 2022.
67. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC Surveillance Improves Early Detection, Curative Treatment Receipt, and Survival in Patients with Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of hepatology*. 2022.
68. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018;69(1):182-236.
69. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2018;68(2):723-50.
70. Alonso Lopez S, Manzano ML, Gea F, Gutierrez ML, Ahumada AM, Devesa MJ, et al. A Model Based on Noninvasive Markers Predicts Very Low Hepatocellular Carcinoma Risk After Viral Response in Hepatitis C Virus-Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2020.
71. Perricone G, Duvoux C, Berenguer M, Cortesi PA, Vinaixa C, Facchetti R, et al. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting. *Liver Int*. 2018;38(12):2170-7.
72. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Finkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618-28.
73. al. Sye. Retningslinjer NGICG-HPB. HEPATOCELLULÆRT CARCINOM (HCC): Utredning, behandling og oppfølging i Norge 2021.
74. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology*. 2002;35(3):680-7.
75. Samuel D, Forns X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis (Paris, France, January 12-14, 2006). *J Hepatol*. 2006;45(1):127-43.
76. Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, Rosenberg WMC, McNabb B, Arterburn S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2018;69(3):603-7.
77. Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):B2-b12.
78. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):838-55.
79. Network EPHCV. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):45-51.
80. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66(2):371-8.
81. Greenaway E, Haines A, Ling SC, Krahn M. Treatment of Chronic Hepatitis C in Young Children Reduces Adverse Outcomes and Is Cost-Effective Compared with Deferring Treatment to Adulthood. *J Pediatr*. 2021;230:38-45.e2.

## Interessekonflikter

KBM, DHR, AKF, MS, RB, RR, AER, HK, RMB, LTF har ingen interessekonflikter. LK har vært rådgiver for Gilead og Abbvie og vært honorert av MSD for foredrag. HM har vært rådgiver for Gilead og Abbvie og vært honorert av, Gilead, MSD og Abbvie for foredrag. LK og HM sitter i LIS hepatitt spesialistgruppe.







**DEN NORSKE  
LEGEFORENING**