

**Mai 2019**

**Faglig veileder for utredning  
og behandling av hepatitt C  
hos voksne**

Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi og Norsk gastroenterologisk forening i Den norske legeforening.

## **Arbeidsutvalget**

- Kristian Bjøro, Avdeling for Transplantasjonsmedisin, OUS Rikshospitalet, Oslo
- Olav Dalgard, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus, Lørenskog
- Lars Karlsen, Gastromedisinsk avdeling, Stavanger universitetssykehus, Stavanger
- Knut Boe Kielland, Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse, Sykehuset Innlandet, Brumunddal
- Zbigniew Konopski, Gastromedisinsk avdeling, OUS Ullevål, Oslo
- Magnhild Gangsøy Kristiansen, Nordlandssykehuset, Bodø
- Rafael Alexander Modahl Leiva, Infeksjonsmedisinsk avd, Haukeland universitetssjukehus, Bergen
- Håvard Midgard, Gastromedisinsk avdeling, OUS Ullevål, Oslo
- Arild Mæland, Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS Ullevål, Oslo
- Rikard Rykkvin, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo
- Per Sandvei, Gastromedisinsk avdeling, Sykehuset Østfold, Fredrikstad
- Astrid Rojahn, Barneklubben, OUS Ullevål, Oslo

## **Korrespondanse**

Olav Dalgard, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus, Lørenskog.

E-post: [odalgard@medisin.uio.no](mailto:odalgard@medisin.uio.no)

Mobil: 92616800

## **Forord**

Den norske legeforening har gjennom Norsk forening for infeksjonsmedisin, Norsk forening for medisinsk mikrobiologi, Norsk gastroenterologisk forening og Norsk Barnelegeforening nedsatt et utvalg med oppgave å skrive en veileder for utredning og behandling av hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos voksne.

HCV legemidler foreskrives på H-resept. De administrerende direktørene i helseregionene har i Beslutningsforum vedtatt å benytte LIS HCV-spesialistgruppens anbefalinger som instruks i egne helseforetak. Mai 2019 lanserte Helsedirektoratet har lagt fram 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.

## Innhold

|     |  |      |
|-----|--|------|
| -   | Anbefalinger ved behandlingsnaiv kronisk hepatitt  | s 5  |
| 1.  | Hvem bør undersøkes med tanke på HCV?  | s 7  |
| 2.  | Hvordan stilles diagnosen?   | s 7  |
| 3.  | Hvem bør behandles?  | s 8  |
| 4.  | Hvordan kan sykdommens stadium fastslås?   | s 9  |
| 5.  | Hva er målene med HCV-behandling?  | s 10 |
| 6.  | Hva er indikasjonen for HCV-behandling?  | s 11 |
| 7.  | Hvilke medikamenter kan kronisk hepatitt C behandles med?                                | s 11 |
| 8.  | Hvordan kan hepatitt C-medikamenter kombineres?  | s 12 |
| 9.  | Hvilken antiviral behandling skal pasienter med dekompensert cirrhose tilbys?            | s 15 |
| 10. | Hva er indikasjonen for behandling av akutt HCV-infeksjon og hvilken behandling bør gis? | s 15 |
| 11. | Hvilke pasienter skal henvises til utredning med tanke på levertransplantasjon?          | s 16 |
| 12. | Hvordan bør levertransplanterte med kronisk HCV-infeksjon behandles?                     | s 16 |
| 13. | Hvordan skal pasienter med nyresvikt behandles?  | s 17 |
| 14. | Hvordan skal HCV-pasienter med samtidig HIV eller HBV behandles?                         | s 17 |
| 15. | Hvordan bør rusavhengige behandles?  | s 17 |
| 16. | Hvilken oppfølging trenger pasienter med HCV-relatert cirrhose?                          | s 18 |
| 17. | Hvordan kan utredning og behandling av HCV-infeksjon forenkles?                          | s 19 |
| 18. | Hvordan skal gravide følges opp?   | s 20 |
| 19. | Hvordan skal barn av mødre med HCV-infeksjon følges opp?                                 | s 20 |
| 20. | Hvordan skal barn med HCV-infeksjon behandles?   | s 20 |
| -   | Referanser   | s 21 |
| -   | Interessekonflikter  | s 25 |

# Anbefalinger ved behandlingsnaiv kronisk hepatitt C

## Genotype 1

### Uten cirrhose

SOF/LDV i 8 uker

### Kompensert cirrhose

GRZ/EBR i 12 uker<sup>1,2</sup>

### Dekompensert cirrhose

SOF/LDV + RBV i 12 uker

## Genotype 2

SOF/VEL i 12 uker

### Dekompensert cirrhose

SOF/VEL + RBV i 12 uker

## Genotype 3

### Uten cirrhose

SOF/VEL i 12 uker

### Cirrhose

SOF/VEL i 12 uker<sup>3</sup>

### Dekompensert cirrhose

SOF/VEL+RBV i 12 uker

## Genotype 4

### Uten dekompensert cirrhose

GRZ/EBR i 12 uker

### Dekompensert cirrhose

SOF/LDV + RBV i 12 uker

<sup>1</sup>Forutsetter virsumengde <800 000 IU/ml eller fravær av elbasvir resistens. <sup>2</sup>Spesiell forsiktighet må utvises ved cirrhose med ukentlig monitorering de første 4 ukene <sup>3</sup> Forutsetter fravær av RAS Y93H. Hvis ikke må RBV legges til SOF/VEL

**Forkortelser:** GRZ/EBR, grazoprevir/elbasvir; SOF, sofosbuvir; LDV, ledipasvir; VEL, velpatasvir;; RBV, ribavirin.

## **Bakgrunn**

Kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon er et globalt helseproblem(1). I Norge lever sannsynligvis 10 000 personer med kronisk HCV-infeksjon. 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%. Faren for seksuell smitteoverføring synes å være svært liten, men i flere land – spesielt store byer – er det en pågående epidemi blant HIV-positive menn som har sex med menn (MSM) (2). I mange land med lav og middels inntekt har helsepersonell i stor grad brukt ikke-steriliserte sprøyter, noe som kan forklare den høye prevalensen av HCV i Egypt, Pakistan, samt deler av Sentral- og Vest-Afrika. I Øst-Europa skyldes den høye prevalensen en kombinasjon av iatrogen smitte blant eldre og injiserende rusmiddelbruk blant yngre.

Etter eksponering for HCV vil 20-50% oppleve spontan remisjon (3). De som utvikler kronisk infeksjon, vil ha ulik grad av fibroseutvikling, og akkumulasjon av fibrøst vev i leveren kan over tid føre til cirrhose. Etter 20 år varierer cirrhoseprevalensen i studier fra 3 % til 20 %. En norsk kohortstudie av opiatavhengige med kronisk hepatitt C viste at 1 av 3 hadde begynnende cirrhose eller cirrhose 25-35 år etter eksponering for viruset (4-6). I den samme kohorten var leversykdom dødsårsak hos ¼ av de som døde etter fylte 50 år. Faktorer som er ugunstige for fibroseutviklingen, er høy alder ved smittetidspunktet, mannlig kjønn, koinfeksjoner med HBV og HIV, høyt alkoholforbruk, diabetes mellitus, non-alkoholisk steatohepatitt og genotype 3-infeksjon (7). Blant pasienter med ubehandlet hepatitt C og levercirrhose vil hepatocellulært karsinom (HCC) utvikles hos 25% og leversvikt hos 25% innen 10 år (8, 9). Den årlige mortaliteten blant cirrhotikere er omlag 4%.

## **Materiale og metode**

Grunnlaget for veilederen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed med et skjønnsmessig utvalg av artikler basert på utvalgsmedlemmenes kliniske erfaring innen feltet. Utvalget har identifisert 16 spørsmål om utredning og behandling av HCV-infeksjon hos voksne, og har gjennom arbeidsmøter i fellesskap besvart disse. Veilederen ble første gang publisert i 2010 og er nå revidert for 8. gang.

## 1. Hvem bør undersøkes med tanke på HCV?

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

HCV smitter gjennom perkutan eksponering for blod. De aller fleste HCV-smittede i Norge er smittet gjennom injiserende rusmiddelbruk, og alle personer med slik erfaring bør undersøkes. Tabell 1 presenterer personer som utvalget anbefaler at skal undersøkes med tanke på HCV.

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

- Personer som noen gang har injisert stoff med sprøyte
- Personer som har sniffet kokain
- HIV-positive
- 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 i helsevesenet
- 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
- Personer som har hatt seksuell omgang med HCV- positive
- Personer som har vært fengslet
- Menn som har sex med menn
- Personer som ber om å bli testet uten å ville oppgi årsak

## 2. Hvordan stilles diagnosen?

*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.*

Personer som kan ha vært utsatt for HCV-smitte, bør undersøkes for HCV-antistoffer. Hvis denne undersøkelsen er positiv, bør laboratoriet umiddelbart og reflektorisk gå videre med HCV-RNA-undersøkelse med PCR-metodikk. Er HCV-RNA-testen negativ, bør testen repeteres etter 3-6 måneder. Hvis begge HCV-RNA-undersøkelsene er negative foreligger ikke kronisk HCV-infeksjon. Videre oppfølging av slike pasienter er ikke nødvendig forutsatt at det ikke er vedvarende smitterisiko. Aktive rusmiddelbrukere bør imidlertid testes for

HCV-RNA årlig, også de som er anti-HCV-positive/HCV-RNA-negative. Tilstedeværelse av anti-HCV gir ingen beskyttende immunitet, og pasientene bør informeres om dette.

### 3. Hvem bør behandles?

***Alle HCV-RNA-positive pasienter bør tilbys behandling.***

Alle pasienter med kronisk hepatitt C (HCV-RNA-positive), også de med normale transaminaser bør tilbys utredning og behandling hos lege som har tilstrekkelig kompetanse om hepatitt C. Undersøkelser som bør foretas framgår av tabell 2.

I lys av at behandlingen er blitt forenklet er det nå forsvarlig at spesialist kun er indirekte involvert. Sykepleier med særlig kunnskap og erfaring innen HCV-feltet eller lege som ikke er relevant spesialist kan, der dette er mest praktisk, være den eneste som møter pasienten. Vedkommende foretar da den nødvendige utredningen og formidler resultatene til spesialisten som gjør journalnotat og foreskriver medisiner. Alle pasienter med cirrhose og koinfeksjon med hepatitt B eller HIV skal sees av spesialist.

#### **Tabell 2. Undersøkelser som bør foretas før behandling**

- Virologi/serologi:
  - HCV-genotype, kvalitatativ HCV-RNA
  - HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HIV, anti-HAV
- Klinisk kjemi:
  - ASAT, ALAT, ALP, GT, INR, albumin, bilirubin, glukose, HbA1C, kreatinin, Na og K
- Hemoglobin, MCV, leukocytter, trombocytter
- Elastografi
  - Elastografi er ikke påkrevet hos pasienter under 35 år som tilfredsstill alle følgende kriterier:
    - Ikke alkoholbruk >14 alkoholenheter/uke
    - Ikke diabetes mellitus type 2
    - Ikke metabolsk syndrom
    - FIB-4 < 1,25 og APRI < 1,0
- Ultralyd av lever ved elastografi >12,5 kPa
- Gastroskopi ved elastografi > 20 kPa og/eller trombocytter < 150 000



#### 4. Hvordan kan sykdommens stadium fastslås?

*Det er viktig å identifisere de som har utviklet cirrhose. Dette kan i de fleste tilfeller fastsettes non-invasivt med elastografi av leveren. Utvalget anbefaler at sykehus som behandler mange pasienter med kronisk HCV, går til innkjøp av utstyr til elastografimåling og bruker dette for initial screening og oppfølging av alle pasienter. Pasienter yngre enn 35 år uten biokjemiske tegn til cirrhose og uten særlige risikofaktorer for leversykdom utover HCV infeksjon behøver ikke elastografi.*

Prognosen ved kronisk HCV er avhengig av leversykdommens stadium. Stadium av leverfibrose kan vurderes invasivt med ultralydveiledet leverbiopsi eller non-invasivt med elastografi av lever eller serum-fibrosemærker (APRI, FIB-4 eller patenterte tester). I mange tilfeller kan en sikker cirrhose-diagnose stilles på bakgrunn av kliniske, biokjemiske og/eller radiologiske funn. Fibrosestadium er avhengig av alder, varighet av HCV-infeksjonen, samt andre risikofaktorer. Viktigste blant sistnevnte er høyt alkoholinntak og **diabetes** type 2, og ved fravær dette er risikoen for cirrhose svært liten hos pasienter under 35 år.

METAVIR er et semikvantitativt system som bioptisk angir fibrosestadium (F0-F4) og inflammasjonsaktivitet (A0-A3). Systemet er enkelt med høy interobservatorisk pålitelighet blant erfarne patologer, og gir god informasjon om prognosen forutsatt at biopsien har tilstrekkelig lengde (>2,5 cm) (10, 11). I tillegg til informasjon om stadium kan leverbiopsi gi nyttig informasjon om relevant tilleggsetiologi som for eksempel steatohepatitt, autoimmun hepatitt eller jernavleiring.

Siden leverbiopsi er relativt ressurskrevende og ikke helt uten risiko, er elastografi av leveren et godt non-invasivt alternativ. Transient elastografi (TE) med FibroScan® er en veletablert metode som utføres raskt (<5 minutter) og smertefritt (12). Proben induserer en elastisk skjærbølge i levervevet, hvis hastighet korrelerer godt med mengden av leverfibrose. Levervevets stivhetsgrad benevnes i kiloPascal (kPa). Alle prosesser som påvirker leverens stivhet vil imidlertid kunne gi falskt forhøyede verdier. Korrekt tolkning av resultatet forutsetter derfor faste i minst 3 timer, fravær av kraftig inflammasjon (ALAT og ASAT bør være <200), fravær av ekstrahepatisk kolestase og leverstuvning, og de med alkoholoverforbruk bør ha vært abstinente i minst 14 dager.

Leverstivhetsmålinger (LSM) bør tolkes i et kontinuum og eksakte cut-offs eksisterer ikke. LSM <12 kPa har imidlertid høy negativ prediktiv verdi for cirrhose (F4). Ved LSM >15 er det høy sannsynlighet for cirrhose (F4) mens det ved LSM <7 kPa er høy sannsynlighet for minimal eller ingen fibrose (F0-F1). En vesentlig fordel ved elastografi er at verdier i cirrhosespekteret (12-75 kPa) korrelerer med graden av portal hypertensjon og derfor gir informasjon om risiko for komplikasjoner og død av leversykdom i mye større grad enn METAVIR-systemet ved leverbiopsi.

Det finnes også andre elastografi-baserte metoder for fibrosediagnostikk. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) og 2D-shear wave elastography (2D-SWE) har vist tilsvarende diagnostiske egenskaper som TE men foreløpig er det mindre dokumentasjon på kliniske endepunkter. Styrken ved disse ultralydbaserte teknikkene ligger i at operatøren lettere kan velge et ”representativt” område i leverparenkymet og samtidig omgå de tekniske problemene som kan oppstå ved overvekt og ascites.

Serumfibrosemarkører som APRI-skår og FIB-4 er basert på lett tilgjengelige biokjemiske

prøver og bør inngå i den non-invasive vurderingen av fibroestadium. Ved APRI skår > 2,0 eller FIB-4 > 3,25 kan man diagnostisere cirrhose med høy sensitivitet og akseptabel spesifisitet (12).

Utvalget mener at TE med FibroScan® bør være førstevalg for non-invasiv utredning. Siden metoden er enkel i bruk og også finnes i bærbar variant, har den et stort potensial for økt bruk ved at den tas i bruk av ulike faggrupper. Dette vil være viktig for å nå ut med god diagnostikk og oppfølging av et økende antall HCV-pasienter på ulike nivåer i helsevesenet. Pasienter som er yngre enn 35 år og som ikke har tilleggsrisikofaktorer for cirrhose (skadelig alkoholkonsum, diabetes mellitus eller annen kronisk leversykdom) vil svært sjelden ha utviklet cirrhose og den positive prediktive verdien av en forhøyet elastografimåling vil derfor være lav. Disse pasientene behøver derfor ikke gjennomgå elastisitetmåling.

## **5. Hva er målene med HCV-behandling?**

***Målene med HCV-behandling er å hindre utvikling av levercirrhose, å redusere risikoen for komplikasjoner ved allerede etablert cirrhose, å behandle ekstrahepatiske manifestasjoner av HCV-infeksjon og å redusere risikoen for smittespredning.***

Hovedmålet med medikamentell behandling av kronisk HCV-infeksjon er å hindre utvikling av cirrhose og dermed redusere risikoen for HCC, syntesesvikt og komplikasjoner til portal hypertensjon. Surrogatmarkøren for vellykket behandling er varig virusrespons (sustained virological response [SVR]), som er definert som ikke påvisbart HCV-RNA i serum 12 uker etter avsluttet behandling (13). Pasienter med SVR uten cirrhose kan anses som helbredet og trenger ikke videre oppfølging.

Pasienter med cirrhose vil ha bedre leveutsikter hvis de oppnår å bli virusfri (14). En del av de som har utviklet dekompensert leversykdom, vil oppleve betydelig bedring i leverfunksjonen hvis de blir virusfri (15). Ekstrahepatiske manifestasjoner som glomerulonefritt og vaskulitt forekommer og kan gå i remisjon etter vellykket antiviral behandling. Med introduksjonen av de direktevirkende antivirale legemidler, vil smittepresset blant injiserende rusmiddelbrukere kunne reduseres gjennom behandling ("treatment as prevention") (16).

Fra 2019 foreligger en nasjonal plan med sikte på eliminasjon av HCV-infeksjon i tråd med WHO's strategi innen 2023. For å oppnå dette er det essensielt at flest mulig behandles så raskt som mulig, spesielt personer som aktivt tar stoff med sprøyte og kan smitte andre.

## **6. Hva er indikasjonen for HCV-behandling?**

***Alle pasienter med kronisk HCV-infeksjon bør tilbys behandling.***

Pasienter som får påvist HCV-RNA i serum ved to anledninger med minst seks måneders mellomrom, har utviklet kronisk hepatitt C og vil ikke bli virusfri uten behandling. Dersom pasienten har hatt risikoatferd over lengre tid, og det ikke er noe som tyder på at det dreier seg

om en akutt HCV-infeksjon, bør antiviral behandling startes opp på grunnlag av én positiv HCV-RNA analyse.

Særlige anstrengelser bør gjøres for å nå pasienter som kan smitte andre. Behandling av denne gruppen er en forutsetning for å nå internasjonale mål om epidemisk kontroll og eliminasjon av HCV. Det foreligger gode teoretiske data for at økt behandling i høyrisikogrupper for smittespredning er kostnadseffektivt og vil føre til redusert insidens og prevalens av HCV, men foreløpig mangler empirisk evidens (16, 17). Selv om noen av de som behandles etter hvert vil bli reinfisert er det viktig å huske på den smitteforebyggende effekten av at personen har vært virusfri en periode (18, 19).

Mange pasienter med kronisk hepatitt føler seg trøtte og uten energi. Hvorvidt dette er en biologisk effekt av viruset eller en psykologisk effekt av å kjenne til sin kronisk infeksjon er uavklart. Uansett mekanisme vil mange føle seg bedre etter å ha blitt virsufrie.

## 7. Hvilke medikamenter kan kronisk hepatitt C behandles med?

***Hepatitt C kan behandles med kombinasjoner av HCV- polymerasehemmere (nukleosidanaloge og ikke-nukleosidanaloge), HCV-proteasehemmere, HCV-NS5A-hemmere og ribavirin. Interferon alfa har ikke lenger en plass i hepatitt C behandlingen.***

### ***Direktevirkende antivirale legemidler***

Det er fire hovedgrupper av direktevirkende antivirale legemidler: nukleosidanaloge polymerasehemmere, non-nukleosidanaloge polymerasehemmere, proteasehemmere og NS5A-hemmere (20).

#### ***Nukleosidanaloge polymerasehemmere***

I denne gruppen er sofosbuvir (SOF) det eneste medikamentet. SOF konkurrerer med nukleosider og blokkerer HCV-polymerasens aktive sete. Medikamentet har en moderat antiviral effekt mot alle genotyper og har en høy genetisk barriere mot resistens (21-23). Bivirkningene er ubetydelige, og interaksjoner er sjelden et stort problem, men SOF skal ikke gis sammen med amiodarone siden dette kan gi fatale arytmier.

#### ***Non-nukleosidanaloge polymerasehemmere***

Medikamenter i denne gruppen endrer polymerasens form og dermed dens effekt. De har en svak antiviral effekt og en lav genetisk barriere mot resistens.

#### ***Proteasehemmere***

Virusets RNA-genom translateres av HCV-polymerase til et enkelt protein som deles av HCV- protease i ti proteiner. Flere medikamenter blokkerer effektivt proteasen, og av disse er grazoprevir (GZR), glecaprevir (GLE) og voxilaprevir (VOX) tilgjengelige. Proteasehemmere finnes kun i kombinasjonspiller; GZR/EBR, og GLE/pibrentasvir (PIB) og SOF/VEL/VOX. Proteasehemmere har god antiviral effekt. Første generasjon (GZR) er kun effektive mot genotype 1 og 4 mens annen generasjon (GLE og VOX) er pangenotypiske. De har lav genetisk barriere mot resistens, men resistente varianter er ikke veltilpasset og vil som regel ikke lenger dominere noen få år etter en behandlingssvikt. De gir få bivirkninger, men man

skal være oppmerksom på interaksjoner med legemidler som, på linje med proteasehemmere, metaboliseres av CYP 3A4. Proteasehemmere metaboliseres i lever. Ved leversvikt sees mangedobling av serumkonsentrasjonen av medikamentene og med det fare for levertoksistitet. Proteasehemmer skal derfor ikke gis til pasienter med Child Pugh B eller C, eller som tidligere har vært i dette stadiet. Ved kompensert cirrhose må det kun gis under tett overvåkning.

#### *NS5A-hemmere*

Effekten av proteinene som er kodet av NS5A-området av virusgenomet spiller en viktig rolle i virusreplikasjon, og de har antagelig betydning for samling og frigjøring av viruset. Hemmere av NS5A-kodete proteiner har en god antiviral effekt mot alle genotyper (24). Medikamentene har en lav genetisk barriere mot resistens, og resistente varianter er veltilpasset og vil ofte forbli dominante etter en behandlingssvikt. De gir ubetydelige bivirkninger og har få interaksjoner. Fire medikamenter i denne gruppen er aktuelle å bruke:), ledipasvir (LDV), velpatasvir (VEL) og elbasvir (EBR), pibrentasvir (PIB) Midlene finnes kun i kombinasjonstabletter SOF/LDV, SOF/VEL, SOF/VEL/VOX, GZR/EBR og GLE/PIB.

#### *Ribavirin*

Ribavirin (RBV) har en svak antiviral effekt uten at virkningsmekanismen er fullstendig kjent. Mulige mekanismer er en direkte antiviral effekt gjennom hemming av HCV-polymerase og en immunmodulerende effekt ved T-celleaktivering. Det er ikke beskrevet resistens mot RBV, og interaksjoner med andre medikamenter er ikke et problem. Medikamentets viktigste bivirkninger er hemolytisk anemi(25).

Nytten av å legge til RBV til direktevirkende antivirale legemidler er ikke avklart, men generelt kan man si at pasienter med flere faktorer assosiert med dårligere behandlingsrespons bør få tillegg av RBV. Slike faktorer er avansert cirrhose (særlig ved genotype 3), stor overvekt, høy virusmengde, resistens-assosierte substitusjoner (RAS) før behandling, og manglende respons på tidligere HCV behandling .

## **8. Hvordan kan hepatitt C-medikamenter kombineres?**

### ***Pangenotypiske kombinasjoner***

Det finnes tre pangenotypiske kombinasjonspreparater (SOF/VEL, SOF/VEL/VOX og GLE/PIB) og med alle oppnås høy behandlingsrespons.

Siden det er ønskelig å behandle med færrest mulig medikamenter og de med genotype 1, 2, 4, 5 og 6 har flere gode duobehandlingsalternativ er trippelbehandling med SOF/VEL/VOX i utgangspunktet er annenlinjesbehandling. For de med genotype 3 og kompensert cirrhose kan allikevel SOF/VEL/VOX være et alternativ også hos de behandlingsnaive.

Behandlingsresultater for de pangenotypiske kombinasjonspreparatene er omtalt under kapitlet for hver genotype.

## **Genotype 1**

### *Nukleosidanalogue polymerasehemmer + NS5A-hemmer*

SOF/LDV er prøvd ut i 8 uker med og uten RBV og 12 uker uten RBV blant behandlingsnaive genotype 1- pasienter uten cirrhose (26). SVR i de tre armene var mellom 93% og 95%. I en godkjenningsstudie av SOF/LDV, ble behandlingsnaive genotype 1- pasienter randomisert til 12 og 24 ukers behandling med og uten RBV(27). SVR var høy i alle fire armer og lå mellom 97% og 99%. Blant 34 cirrhotikere i som fikk SOF/LDV uten RBV i 12 uker, var det kun én som fikk virustilbakefall..

Kombinasjonspillen SOF/VEL er effektiv mot alle genotyper, og 98% av de med genotype 1 oppnådde SVR i fase III studien (28). Kompensert cirrhose var tilstede hos 20% i denne studien, og behandlingsresponsen var like god hos disse pasientene.

### *Proteasehemmer+NS5A- hemmer*

I C-EDGE TN-studien fikk behandlingsnaive pasienter med genotype 1-infeksjon GZR/EBR i 12 uker og 95% fikk SVR (99% ved genotype 1b og 92% ved genotype 1a) (29). Hos 12% av de med genotype 1a påviste man NS5A RAS før behandling. Kun 58% av disse oppnådde SVR mot 99% av de uten RAS. I en senere studie fikk behandlingserfarne pasienter enten 12 eller 16 uker GZR/EBR med eller uten RBV (30). I denne studien oppnådde alle SVR som fikk 16 uker med RBV, mot 92-95% av de som fikk 12 eller 16 uker uten RBV.

Pasienter som vurderes med tanke på behandling med GZR/EBR bør resistenstestes hvis de har HCV genotype 1a og høy virusmengde (>800 000 IU/ml). Hvis NS5A RAS påvises bør et annet alternativ velges. I Norge er det ingen restriksjoner mot rebehandling av HCV. Et pragmatisk alternativ vil derfor være å behandle alle med genotype 1 med GZR/EBR i 12 uker. En av 20 vil ikke oppnå SVR, og disse vil måtte rebehandles med et regime som inneholder en nukleosidanalogue og en proteasehemmer.

I STREAGER studien ble pasienter med genotype 1b og lite leverfibrose (F0-F2) behandlet i 8 uker med GZR/EBR og 97% oppnådde SVR(31).

GLE/PIB er en pangenotypisk proteasehemmer/NS5A-hemmer. I Endurance 1 studien ble pasienter genotype 1 infeksjon uten cirrhose randomisert til 8 eller 12 ukers behandling med GLE/PIB og SVR ble oppnådd hos 99% i begge armer (32). I en annen fase tre studie fikk pasienter med kompensert cirrhose 12 uker med GLE/PIB og 99% oppnådde SVR (n=90) (33).

## **Genotype 2**

### *Nukleosidanalogue polymerasehemmer + NS5A-hemmer*

I fase III-studien av SOF/VEL ble det inkludert 104 pasienter med genotype 2 og alle oppnådde SVR etter 12 uker med SOF/VEL (28).

### *Proteasehemmer + NS5A-hemmer*

I Endurance-2 fikk pasienter med genotype 2 uten cirrhose 8 uker med GLE/PIB og 98% oppnådde SVR (34). I en annen fase 3 studie fikk pasienter med kompensert cirrhose 12 uker med GLE/PIB og alle med genotype 2 fikk SVR (33).

### **Genotype 3**

#### *Nukleosidanalogue polymerasehemmer + NS5A-hemmer*

I ASTRAL 3-studien ble pasienter med genotype 3 behandlet med SOF/VEL i 12 uker, og 95% oppnådde SVR. Blant behandlingsnaive fikk 97% av de uten cirrhose SVR mens 93% av de med cirrhose fikk SVR (35). Blant de, som hadde Y93H, en RAS, oppnådde, 84% SVR mens blant de uten fikk 97% SVR.

Hvor det er praktisk gjennomførbart bør pasienter med genotype 3 og cirrhose reistenstestes. Dersom det påvises Y93H bør infeksjonen behandles med SOF/VEL+RBV eller SOF/VEL/VOX. Påvises ikke Y93H kan pasienten behandles med SOF/VEL.

I ASTRAL 4-studien ble pasienter med genotype 3 og dekompensert cirrhose (Child Pugh B) behandlet med SOF/VEL med eller uten tillegg av RBV (36). SVR var kun 50% blant de som fikk 12 eller 24 ukers behandling uten RBV, sammenliknet med 85% hos de som fikk 12 uker med tillegg av RBV. Pasienter med leversvikt skal ikke behandles med proteasehemmer og bør derfor få behandling med SOF/VEL+RBV.

#### *Proteasehemmer+NS5A- hemmer*

I Endurance 3 ble pasienter med genotype 3 uten cirrhose randomisert til 12 uker med GLE/PIB eller 12 uker SOF/daclatsvir (32). SVR ble oppnådd hos henholdsvis 95% og 97% i de to armene. Mens studien var i gang ble det lagt til en ny arm hvor alle fikk GLE/PIB i 8 uker. I denne gruppen fikk 95% SVR.

I Surveyor II ble pasienter med genotype 3 og cirrhose og/eller behandlingssvikt på tidligere behandling randomisert til 12 eller 16 ukers behandling med GLE/PIB (ref 51) De med cirrhose i denne studien fikk, etter henholdsvis 12 og 16 uker SVR i 98% og 96% av tilfellene (37).

#### *Nukleosidanalogue polymerasehemmer + NS5A-hemmer+proteasehemmer*

I POLARIS 3 ble behandlingsnaive pasienter med genotype 3 og kompensert cirrhose randomisert til 8 uker SOF/VEL/VOX eller 12 uker SOF/VEL og 96% oppnådde SVR i begge armer (38).

### **Genotype 4**

#### *Nukleosidanalogue polymerasehemmer + NS5A-hemmer*

To pilotstudier har undersøkt effekten av 12 uker med SOF/LDV i 12 uker til pasienter med genotype 4 og henholdsvis 20 av 20 og 21 av 22 oppnådde SVR (39). I fase III-studien av SOF/VEL hadde 116 pasienter genotype 4 og alle oppnådde SVR (28).

#### *Proteasehemmer + NS5A-hemmer*

Effekten av GZR/EBR ved genotype 4-infeksjon er dårlig dokumentert, men fase III studien ble 22 med genotype 4-pasienter inkludert og alle oppnådde SVR (29)

I SURVEYOR-2 fikk pasienter 8 uker med GLE/PIB og 93% fikk SVR (ingen virologisk svikt) (34). Pasienter med cirrhose og genotype 4 ble behandlet i 12 uker med GLE/PIB i en annen fase 3 studie og alle med genotype 4 fikk SVR (n=16) (33).

*Proteasehemmer + NS5A hemmer + non-nukleosidanalogue polymerasehemmer*

Behandlingsnaive pasienter med genotype 4 ble randomisert til OBV/PTV med og uten RBV i 12 uker. Henholdsvis 91% og 100% fikk SVR (n=135) (40).

## **9. Hvilken antiviral behandling skal pasienter med dekompensert cirrhose tilbys?**

***Kombinasjoner med nukleosidanalogue polymerasehemmere og NS5A-hemmere er trygt å gi til de med leversvikt, men den antivirale effekter er dårligere og ribavirin bør legges til hos de som tåler dette. Proteasehemmere er kontraindisert.***

Pasienter med dekompensert cirrhose (Child Pugh B eller C) bør tilbys antiviral behandling siden mange vil oppleve en bedret leverfunksjon hvis de blir virusfri. HCV-behandling til pasienter med dekompensert leversykdom bør imidlertid alltid skje i samråd med sykehusavdelinger som har erfaring med behandling av denne pasientgruppen.

Proteasehemmere er kontraindisert hos de med leversvikt siden metabolismen er betydelig forsinket og det er rapport om forverret leverfunksjon under behandling med disse medikamentene. Polymerasehemmere og NS5A-hemmere toleres derimot godt.

I ASTRAL-4-studien ble pasienter med Child Pugh B randomisert til 12 uker SOF/VEL, 12 uker SOF/VEL + RBV eller 24 uker SOF/VEL. Ved genotype 1 infeksjon oppnådde henholdsvis 83%, 94% og 86% SVR, mens ved genotype 3 fikk henholdsvis 50%, 85% og 50% SVR (36). I SOLAR-1-studien ble pasienter med genotype 1 eller 4 og Child Pugh B eller C randomisert til 12 eller 24 uker LDV/SOF + RBV, og SVR ble oppnådd hos henholdsvis 87% og 89% (41).

## **10. Hva er indikasjonen for behandling av akutt HCV-infeksjon, og hvilken behandling bør gis?**

***Alle med akutt hepatitt C som ikke spontant er blitt virusfri etter tre måneders observasjonstid bør behandles som kronisk hepatitt C med direktevirkende antivirale legemidler***

I de sjeldne tilfellene hvor HCV-infeksjon påvises i akutfasen kan HCV-RNA vanligvis påvises to uker etter smitte, mens HCV-antistoff ikke kan påvises før etter 8-12 uker (ref 6) Pasienter med symptomer på akutt hepatitt C vil oftere bli spontant HCV-RNA negative enn de uten symptomer. Innen 12 uker etter at diagnosen akutt hepatitt C er stilt, vil de fleste av de som unngår kronisk infeksjon, spontant ha blitt HCV-RNA-negative. Hvis det er praktisk mulig, bør man derfor utsette behandlingsstart til etter at disse 12 ukene har forløpt.

Det er gjort kun få og små studier av behandlingseffekten med direktevirkende antivirale legemidler ved akutt hepatitt C, men det er ingen grunn til å tro at den gode effekten observert

ved kronisk hepatitt C ikke også vil oppnås ved akutt hepatitt C. Akutt hepatitt C bør derfor behandles som kronisk hepatitt C uten cirrhose.

## **11. Hvilke pasienter skal henvises til utredning med tanke på levertransplantasjon?**

*Pasienter med dekompensert levercirrhose vurderes med tanke levertransplantasjon. Ikke metastasert HCC med liten til moderat tumormasse er indikasjon for reseksjon eller levertransplantasjon.*

Femårsoverlevelse hos pasienter med kompensert HCV-cirrhose er god, men så snart en episode med dekompenisering har forekommet (encefalopati, ascites eller variceblødning) er denne redusert til 25% (8). Levertransplantasjon for HCV medfører reinfeksjon av graftet. Graftoverlevelsen etter 5 år, der det ikke påvises HCC, er omkring 70 %, 10-årsoverlevelsen er vesentlig lavere, i mange materialer under 50%, (42). Forventet levetid med transplantasjon må veies opp mot forventet levetid uten transplantasjon før man velger å gå inn for en slik krevende behandlingsform. Kandidater for levertransplantasjon diskuteres med Seksjon for gastromedisin, Avdeling for transplantasjonsmedisin, OUS Rikshospitalet.

Ubehandlet har HCC en meget dårlig prognose, men i tidlige stadier er femårsoverlevelse relativt god forutsatt adekvat behandling. I Norge vil pasienter med solitær tumor <10 cm eller <5 tumorer hvor ingen overstiger 5 cm og ingen tegn til metastaser komme i betraktning med tanke på levertransplantasjon. Ved kompensert cirrhose og små og få knuter kan reseksjon være et alternativ.

## **12. Hvordan bør levertransplanterte med kronisk HCV-infeksjon behandles?**

*Reinfeksjon med HCV og fibrose etter levertransplantasjon bør behandles.*

HCV-positive pasienter som har gjennomgått levertransplantasjon, har svært ofte et relativt aggressivt forløp av sin infeksjon, og minimum 50% har utviklet cirrhose fem år etter transplantasjonen. HCV-residiv gir redusert pasientoverlevelse allerede etter 2-3 år, og ved 10 år er overlevelsen dramatisk redusert. Det er derfor meget viktig å behandle denne pasientgruppen. Det eksisterer få kontrollerte studier av nye direktevirkende antivirale midler på transplanterte pasienter. Responsratene synes generelt noe lavere enn for ikke-transplanterte pasienter. Likevel er resultatene meget lovende. Genotype 1, 2 og 4 er enklest å behandle, genotype 3 pasienter responderer dårligere.

Basert på et begrenset antall studier og teoretiske betraktninger, anbefaler vi at behandling startes etter 3 – 6 måneder ved biopsiverifisert residiv. Pga. det alvorlige forløp i denne pasientgruppen finner vi det riktig at det startes antiviral behandling hos alle med viremi etter transplantasjon. I utgangspunktet behandles genotype 1 eller 4 med SOF/LDV +/- RBV i 12 uker, mens genotype 2 eller 3 behandles med SOF/VEL +/- RBV i 12 uker. Behandling skal kun skje i samråd med Seksjon for gastromedisin, Avdeling for transplantasjonsmedisin, OUS Rikshospitalet.



### 13. Hvordan skal pasienter med nyresvikt behandles?

***Pasienter med nyresvikt (GFR < 30 ml/minutt/1.73m<sup>3</sup>) og HCV genotype 1 eller 4 infeksjon behandles med GZR/EBR. Pasienter med genotype 2 eller 3 infeksjon behandles med GLE/PIB.***

GZR/EBR ble gitt til 224 pasienter med glomerulusfiltrasjonsrate (GFR) <15 ml/minutt/1.73m<sup>3</sup> (43). SVR ble oppnådd hos 94%, og alvorlige bivirkninger ble ikke sett. Pasienter med hep C genotype 1,2,3,4,5 eller 6 og GFR <15 ml/minutt/1.73m<sup>3</sup> ble behandlet med GLE/PIB i 12 uker og 98% oppnådde SVR (44). Alvorlige hendelser ble observert hos en av fire, men ingen av disse tilfellene ble ansett å sammenheng med den antivirale behandlingen. SOF/VEL, SOF/LDV, kan gis uten dosereduksjon til pasienter med GFR >30 ml/minutt/1.73m<sup>3</sup>, men sikkerheten ved bruk av disse medikamentene til pasienter med mer alvorlig nyresvikt, inklusive dialysepasienter, er ikke undersøkt. Pasienter med genotype 2 eller 3 og GFR <30 ml/minutt/1.73m<sup>3</sup> har dermed foreløpig ingen gode behandlingsalternativer.

### 14. Hvordan skal HCV-pasienter med samtidig HIV eller HBV behandles?

***Koinfiserte behandles på samme måte som monoinfiserte.***

#### *HIV-koinfeksjon*

Direktevirkende antiviral midler mot HCV har samme gode effekt hos HIV-pasienter som hos monoinfiserte HCV-pasienter. Behandlingsvalgene er derfor identiske. Man bør være oppmerksom på muligheten for interaksjoner med HIV-midlene, og det kan være aktuelt å endre (forbigående eller varig) HIV-medikasjonen under HCV-terapi.

#### *HBV-koinfeksjon*

Alle pasienter med hepatitt C må screenes for hepatitt B før start av HCV-behandling. Samtidig HBV-infeksjon er forbundet med økt risiko for cirrhose og HCC sammenlignet med HCV monoinfeksjon. Reaktivering av hepatitt B med utvikling av fulminant hepatitt under HCV behandling er rapportert, og pasienter som er HBsAg-positive må derfor monitoreres med månedlige HBV-DNA-kvantiteringer med tanke på HBV-reaktivering under og i 3 måneder etter avsluttet behandling (45).

### 15. Hvordan bør rusavhengige behandles?

***HCV-behandlingen kan integreres i legemiddelassistert rehabilitering, ved opphold i behandlingsinstitusjoner, i fengsel, ved lavterskel helsetiltak for ruspasienter, likeledes av fastlege. Behandlingen må gis i samarbeid med spesialist. Pasienter med hepatitt C bør rådes til å være meget forsiktige med alkohol.***

Det er nå omkring 7 500 pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge, og en stor andel av disse har kronisk HCV. Det er ingen kjente interaksjoner mellom opioider og legemidler mot HCV. Alle HCV RNA-positive LAR-pasienter bør tilbys HCV behandling. Antiviral behandling integrert i etablerte rusbehandlingsprogrammer for opioidavhengighet har vist gode resultater. En fase 3-studie av behandling med GZR/EBR til LAR-pasienter (n=301) viste 92% SVR og meget høy etterlevelse (46).

Pasienter med kronisk HCV-infeksjon som innlegges i rusbehandlingsinstitusjoner med planlagt oppholdstid over 3 måneder, bør tilbys HCV-behandling under oppholdet. Det samme gjelder personer innsatt i fengsel. Ved kortere opphold i institusjon, bør HCV-behandling startes opp under oppholdet og fortsette etterpå i samarbeid med helsetjeneste lokalt, ruskonsulent eller andre.

Pasienter med pågående injiserende rusmiddelbruk er ofte vanskelige å nå frem til med annet enn tilfeldige helsetilbud. Likevel, i SIMPLIFY studien ble 104 pasienter som hadde tatt stoff med sprøyte i løpet av de siste 6 måneder behandlet med SOF/VEL og SVR ble oppnådd hos 94 % (ett tilfeller av reinfeksjon og 5 personer møtte ikke til kontroll etter behandling) (47).

Det er gode teoretiske holdepunkter for at både smittepress, insidens og prevalens av HCV blant rusmiddelbrukere kan reduseres gjennom behandling ("treatment as prevention")(16) ((48) Insidensen av HCV-smitte blant personer som tar stoff med sprøyte er ikke undersøkt i Norge, men internasjonalt har man funnet insidensrater mellom 10-30% per år. Blant de som har fortsatt å injisere etter HCV behandling, ser insidensen av reinfeksjon ut til å være omlag 5% per år (49, 50). Lavere prevalens i denne gruppen vil også føre til redusert insidens både av primær infeksjon og reinfeksjon.

Pasienter med kronisk HCV og høyt alkoholforbruk står i særlig stor fare for å utvikle levercirrhose (7) Noen sikker nedre grense for forsvarlig alkoholkonsum er ikke mulig å angi, og HCV-pasienter bør derfor på generelt grunnlag rådes til å være meget forsiktige med inntak av alkohol. Hos pasienter som til tross for slik rådgivning fortsetter å ha et høyt alkoholinntak, vil indikasjonen for HCV-behandling kunne styrkes, spesielt hvis det foreligger avansert fibrose.

## **16. Hvilken oppfølging bør gjennomføres etter behandling?**

***Pasienter med levercirrhose, og som har oppnådd SVR, er i risiko for å utvikle HCC og bør derfor følges med ultralyd hvert halvår. Pasienter som fortsetter å injisere rusmidler etter SVR, bør kontrolleres med HCV RNA årlig.***

Alle bør få kontrollert HCV-RNA ved behandlingsslutt (EOT), og de som da er HCV-RNA negative også omkring 12 uker etter avsluttet behandling (SVR). Pasienter som da er HCV-RNA positive bør tilbys ny behandling. Det bør først avklares hvorvidt det dreier seg om tilbakefall eller reinfeksjon siden dette kan ha betydning for valg av middel til rebehandling.

Pasienter med cirrhose bør kontrolleres halvårlig med ultralyd og måling av serum-alfafetoprotein (AFP) som ledd i HCC-overvåking. Slik overvåking bør fortsette også etter vellykket behandling. Risikoen for HCC er om lag 5% hos cirrhotikere med viremi per år og faller til ca. 1-2% etter SVR (51).

På grunn av manglende beskyttende immunitet, vil pasienter med vedvarende risikoatferd etter behandling stå i fare for reinfeksjon og videre smittespredning. Risikoen for reinfeksjon kan reduseres gjennom LAR og god tilgang til rent brukerutstyr. Pasienter som fortsetter å injisere rusmidler etter SVR, bør kontrolleres med HCV-RNA årlig, fortrinnsvis integrert i tverrfaglig rusbehandling, og raskt vurderes for ny behandling hvis det påvises reinfeksjon.

## **17. Hvordan kan utredning og behandling av hepatitt C forenkles?**

***Pasientnær diagnostikk og pangenotypisk HCV-behandling legger forholdene til rette for rask og god behandling også av pasienter som har vanskeligheter med å benytte seg av spesialisthelsetjenesten.***

I mange tilfeller kan det være hensiktsmessig å forenkle utredning og behandling av HCV-infeksjon. En stor andel av HCV-pasienter er rusavhengige og tilhører en gruppe som kan ha problemer med å benytte det ordinære helsevesenets tilbud, som ofte innebærer henvisning til spesialist med gjentatte konsultasjoner og blodprøvetaking før behandlingen kan starte. Et forenklet pasientforløp kan redusere den barrieren spesialisthelsetjenesten av og til representerer.

Venepunksjon kan være en utfordring som kan unngås ved å benytte pasientnære (point-of-care) hurtigtester for anti-HCV antistoff i saliva eller kapillærblod og hurtigtest for HCV RNA i kapillærblod (52). Slike hurtigtester vil dessuten legge forholdene til rette for rask igangsetting av behandling. Velges pangenotypisk behandling (GLE/PIB eller SOF/VEL) kan påvisning av HCV-infeksjon og behandling i noen tilfeller startes under samme konsultasjon.

Fastlege, tilsynslege for tverrfaglig spesialisert behandling (TSB) eller fengsel kan utrede pasienten og administrere behandlingen når konsultasjon hos spesialist er vanskelig å få til. HCV medikamenter må av administrative grunner skrives ut av en ansatt i helseforetak. anbefalte blodprøver bør tas og resultatet av disse, samt en kort sykehistorie inkludert øvrig medikasjon – meddeles den som skriver ut legemidlene (se vedlagt flytskjema for håndtering av kronisk HCV i primærhelsetjeneste/TSB). Spesialisten kan i de fleste tilfeller skrive ut H-resept uten selv å ha sett pasienten.

Det er av betydning om pasienten har utviklet cirrhose siden disse pasientene er i risiko for ytterligere progresjon hvis annen leversykdom er tilstede. Pasienter med cirrhose har dessuten kan dessuten utvikle HCC selv etter at HCV infeksjonen er behandlet og bør derfor tilbys screening med ultralyd. Hos pasienter uten leverkomorbiditet (steatohepatitt, alkoholisk leversykdom etc.) vil sannsynligheten for at det foreligger cirrhose før 35 års alder være neglisjerbar og stadiediagnostikk er derfor unødvendig. Pasienter eldre enn 35 år og pasienter med leverkomorbiditet bør tilbys non-invasiv vurdering, f.eks TE med FibroScan®. Det bør imidlertid ikke stilles krav om at slik undersøkelse er gjennomført før behandlingen starter. Et alternativ er å benytte APRI skår eller FIB-4, men man skal da være klar over metodenes begrensninger.

## **18. Hvordan skal gravide følges opp?**

### ***Gravide med risikofaktorer for HCV infeksjon bør testes for HCV antistoffer.***

Gravide med risiko for HCV infeksjon bør testes for anti- HCV ( tabell 1) . Påvises antistoff bør den gravide undersøkes med PCR ved to forskjellige tidspunkt i graviditeten. RNA-nivåene stiger mot slutten av svangerskapet og den siste prøven anbefales derfor tatt så nær opp til fødselen som mulig ev. i forbindelse med fødsel. Om lag 5% av barn av mødre med kronisk hepatitt C vil smittes vertikalt (53). Høye HCV-RNA-nivåer er assosiert med økt risiko for vertikal smitte. Det er ingen risiko for vertikal smitte når HCV RNA ikke er påvist hos mor.

## **19. Hvordan skal barn av mødre med HCV infeksjon følges opp?**

### ***Barn med HCV antistoff i 18 måneders alder undersøkes med PCR teknikk.***

Ved to negative HCV-PCR hos mor er ingen oppfølging nødvendig.

Ved positiv HCV-PCR eller kun påvist positive HCV-antistoffer hos mor skal barnet følges opp på en av to måter:

Alternativ 1: HCV-antistoffundersøkelse ved 18 måneders alder, dersom negative kan kontrollene avsluttes. Ved positive antistoffer ved 18 mnd. alder testes barnet med HCV-PCR og følges opp videre av spesialist.

Alternativ 2: HCV-RNA PCR ved 2 og 3 måneders alder. Dersom begge er negative kan kontrollene avsluttes (NB ved 2 og 3 måneders alder har det ingen hensikt å ta HCV antistoffer, da maternelle antistoffer kan påvises i opp til 18 måneders alder.)

Hos barn med kronisk hepatitt C måles ALAT, GT, ALP, bilirubin, albumin, AFP og INR en gang i året . TE med FibroScan® kan benyttes også hos barn. Leverelastitet over 8.6 kPa tyder på avansert leverfibrose (F3-F4)(54). Leverbiopsi er vanligvis ikke indisert.

Hepatitt C overføres ikke ved amming

## **20. Hvordan skal barn med hepatitt C skal behandles?**

### ***Barn over 12 år eller > 35 kg skal behandles med SOF+RBV eller SOF/LDV.***

Sofosbuvir i kombinasjon med ribavirin og SOF/LDV er prøvd ut og vist å være trygge og effektive legemidler hos barn over 12 år eller > 35 kg (55, 56). Det er flere andre medikamenter som under utprøving hos barn. Ungdom med genotype 1 eller 4 skal behandles med SOF/LDV i 12 uker mens de som har genotype 2 eller 3 skal ha SOF kombinert med RBV i henholdsvis 12 og 24 uker. Legemidlene er foreløpig ikke utprøvd hos yngre barn og skal derfor ikke brukes til denne gruppen. Leverfibrose hos barn progredierer langsomt og hepatitt C relatert cirrhose er svært sjelden. Det er derfor nesten alltid trygt å utsette behandlingen noen år.

## Referanser

1. Polaris Observatory HCVC. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-176.
2. Bradshaw D, Matthews G, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:66-72.
3. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283-1297; quiz 1298.
4. 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;60:260-266.
5. 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*;58:31-37.
6. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S35-46.
7. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-832.
8. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, Borzio M, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1147-1158.
9. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-1310.
10. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
11. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-293.
12. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
13. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, Castelnau C, 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;51:1122-1126.
14. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677-684.
15. 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 O2068.
16. Fraser H, Martin NK, Brummer-Korvenkontio H, Carrieri P, Dalgard O, Dillon J, Goldberg D, et al. Model projections on the impact of HCV treatment in the prevention of HCV transmission among people who inject drugs in Europe. *J Hepatol* 2018;68:402-411.
17. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology* 2012;55:49-57.
18. Midgard H, Bjoro B, Maeland A, Konopski Z, Kileng H, Damas JK, Paulsen J, et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. *J Hepatol* 2016;64:1020-1026.

19. Midgard H, Bjørø B, Dalgard O. Incidence of hepatitis C reinfection following sustained virologic response—a seven year follow-up of Scandinavian patients infected through injecting drug use. *J Hepatol* 2015;O061.
20. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176-1192.
21. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
22. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*;368:1867-1877.
23. Zeuzem S, Duscheiko G, Sallupere R. Sofosbuvir + ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with HCV genotype 2 or 3: the VALENCE trial. *Hepatology* 2013;Abstract 1085 AASLD 2013.
24. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
25. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, Shiffman ML, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*;8:212-223.
26. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-1888.
27. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.
28. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2599-2607.
29. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2015;163:1-13.
30. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, Buti M, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 2017;152:164-175 e164.
31. Abergel A, Hezode C, Asselah T, Larrey DG, Gournay V, Loustaud-Ratti VD, Martino IF. High efficacy and safety of grazoprevir and elbasvir for 8 weeks in treatment-naive, non-severe fibrosis HCV GT1b-infected patients: Interim Results of the STREAGER Study. *J Hepatol* 2018;68:S110.
32. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, Asselah T, et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med* 2018;378:354-369.
33. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, Felizarta F, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1062-1068.
34. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, Colombo M, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C

- Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:417-426.
35. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2608-2617.
  36. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, Reddy KR, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-2628.
  37. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, Maliakkal B, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology* 2017.
  38. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, Borgia SM, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology* 2017;153:113-122.
  39. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, Silk R, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1049-1054.
  40. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, Marcellin P. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015;385:2502-2509.
  41. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., Fried MW, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:649-659.
  42. Melum E, Friman S, Bjoro K, Rasmussen A, Isoniemi H, Gjertsen H, Backman L, et al. Hepatitis C impairs survival following liver transplantation irrespective of concomitant hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2007;47:777-783.
  43. Bhamidimarri KR. Grazoprevir plus elbasvir and other treatment options in hepatitis C infected patients with stage 4-5 chronic kidney disease. *Ann Transl Med* 2016;4:S13.
  44. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, Pol S, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448-1455.
  45. Mucke MM, Backus LI, Mucke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, Tang LSY, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018.
  46. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, Luetkemeyer A, et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016.
  47. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, Amin J, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018.
  48. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, Foster GR, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013;58:1598-1609.
  49. Midgard H, Bjoro B, Maeland A, Konopski Z, Kileng H, Damas JK, Paulsen J, et al. Hepatitis C Reinfection Following Sustained Virological Response - Seven-Year Follow-Up Of Patients Infected Through Injecting Drug Use. *J Hepatol* 2016.
  50. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V, 3rd, Pineda JA, Macias J, Dalgard O. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol* 2016;65:S33-45.

51. El-Serag HB, Kanwal F, Richardson P, Kramer J. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2016;64:130-137.
52. Grebely J, Applegate TL, Cunningham P, Feld JJ. Hepatitis C point-of-care diagnostics: in search of a single visit diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:1109-1115.
53. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009;81:836-843.
54. Lee CK, Perez-Atayde AR, Mitchell PD, Raza R, Afdhal NH, Jonas MM. Serum biomarkers and transient elastography as predictors of advanced liver fibrosis in a United States cohort: the Boston children's hospital experience. *J Pediatr* 2013;163:1058-1064 e1052.
55. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, Hardikar W, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017;66:1102-1110.
56. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, Massetto B, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66:371-378.



## **Interessekonflikter**

**Kristian Bjøro** har vært rådgiver for Gilead, Abbvie og MSD.

**Arild Mæland** har vært honorert av Abbvie, Gilead og MSD for foredrag.

**Knut Boe Kielland** har vært honorert av Abbvie og MSD for foredrag.

**Lars Karlsen** har vært rådgiver for Gilead og Abbvie og vært honorert av MSD for foredrag.

**Håvard Midgard** har vært rådgiver for Gilead og Abbvie og vært honorert av, Gilead, MSD og Abbvie for foredrag.

**Olav Dalgard** har vært rådgiver for Gilead, MSD/Merck,, Abbvie. Han har mottatt forskningsstøtte fra Gilead, Medivir og Merck og har vært honorert av Abbvie og MSD, for foredrag.