

Mars 2017

**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 legeförening.

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 universitetssykehus, 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

Korrespondanse

Olav Dalgard, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus, Lørenskog.
E-post: odalgard@medisin.uio.no
Mobil: 92616800

Forord

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

HCV-behandling er i rask endring. I løpet av de siste fem årene er direktevirkende antivirale legemidler blitt tilgjengelige for bruk i Norge. Så å si alle med kronisk HCV kan dermed oppnå å bli virusfri. Nye HCV-medikamenter fortsetter å komme, og utvalget vil fortløpende revidere veilederen i henhold til dette.

Betalingsansvaret for HCV-legemidlene ligger hos de regionale helseforetakene. Legemiddelinnkjøpssamarbeid (LIS) eies av helseregionene og har som formål å legge grunnlag for avtaler om kjøp og levering av legemidler på vegne av helseforetakene, og dermed redusere kostnadene til pasientbehandling. De administrerende direktørene i helseregionene har vedtatt å benytte LIS HCV-spesialistgruppens anbefalinger som instruks i egne helseforetak. Prisene for regimer effektive mot genotype 1 og 4 har nylig falt dramatisk, og fra 1. mars 2017 er det derfor tillatt innen helseforetakene å behandle alle pasienter med genotype 1 og 4, men legemidler effektive mot genotype 2 og 3 er fortsatt dyre. Det er dermed fortsatt restriksjoner for bruk av legemidlene mot genotype 2 og 3.

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

Anbefalinger ved behandlingsnaiv kronisk hepatitt C

Genotype 1

Uten dekompensert cirrhose

GRZ/EBR i 12 uker¹

Dekompensert cirrhose

SOF/LDV + RBV i 12 uker

Genotype 2

Eldre enn 40 år eller ved cirrhose

SOF/VEL i 12 uker

Yngre enn 40 år uten cirrhose og med rask virus respons

PEG + RBV i 12 uker

Genotype 3

Eldre enn 40 år eller ved cirrhose

SOF/VEL i 12 uker +/- RBV³

Yngre enn 40 år uten cirrhose og med rask virus respons

PEG + RBV i 12 uker

Genotype 4

Uten dekompensert cirrhose

GRZ/EBR i 12 uker¹ eller OBV/PTV/RTV + RBV i 12 uker¹

Dekompensert cirrhose

SOF/LDV + RBV i 12 uker

¹ Spesiell forsiktighet må utvises ved cirrhose med ukentlig monitorering de første 4 ukene

³ RBV bør gis liberalt ved cirrhose, men kan utelates ved tidlig cirrhose

Forkortelser: GRZ/EBR, grazoprevir/elbasvir; SOF, sofosbuvir; LDV, ledipasvir; VEL, velpatasvir; OBV/PTV/RTV, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; DSV, dasabuvir; RBV, ribavirin; PEG, pegylert interferon alfa.

Bakgrunn

Kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon er et globalt helseproblem, og Verdens helseorganisasjon anslår at 130-150 millioner er infisert (1). I Norge er prevalensen av anti-HCV blant voksne 0.7% (2, 3), høyest blant de født i på femti- og sekstitallet (1,6%) og lavest blant de født før 1940 (<0,2%) (2). HCV smitter gjennom perkutan eksponering for infisert blod. I Norge har 80% av smitteoverføringen skjedd gjennom injiserende rusmiddelbruk, noen få er blitt smittet via blodtransfusjoner før 1990, mens smittevei er uavklart hos 15-20% (2). Faren for seksuell smitteoverføring, smitte ved tatovering, piercing eller aksidentelt sprøytestikk er tilstede, men synes å være svært liten (4, 5). 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 hos eldre og høy forekomst av sprøytemisbruk blant yngre.. Risikoen for vertikal HCV-smitte (mor til barn) er 4-10 % (6). Keisersnitt beskytter ikke mot smitte. Amming gir ingen risiko for overføring av HCV.

Det naturlige forløpet av en HCV-infeksjon er bare delvis kjent. Etter eksponering for HCV vil 20-50% oppleve spontan remisjon (7). 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 % (8, 9). Forløpet utover de første 20 årene er det få studier som har kunnet belyse, men 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. I den samme kohorten var leversykdom dødsårsak hos ¼ av de som døde etter fylte 50 år (10, 11). Faktorer som er ugunstige for fibroseutviklingen, er høy alder ved smittetidspunktet, mannlig kjønn, koinfeksjoner med HBV og HIV, høyt alkoholforbruk, diabetes mellitus og non-alkoholisk steatohepatitt og genotype 3-infeksjon (12, 13). Blant pasienter med levercirrhose vil hepatocellulært karsinom (HCC) utvikles hos 25% og leverdekompenasjon hos 25% innen 10 år (14, 15). 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 17 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 7. gang etter siste arbeidsmøte i februar 2017.

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

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 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 skal henvises til spesialist?

Alle HCV-RNA-positive pasienter bør tilbys vurdering hos spesialist

Alle pasienter med kronisk hepatitt C (HCV-RNA-positive), også de med normale transaminaser bør tilbys utredning hos spesialist i infeksjonsmedisin, gastroenterologi eller pediatri. Dette skal sikre at alle får god informasjon om tilstanden og at indikasjoner og kontraindikasjoner for HCV-behandling blir grundig vurdert. Undersøkelser som bør foretas hos spesialist, er presentert i Tabell 2.

Tabell 2. Undersøkelser som bør foretas hos spesialist

- Virologi/serologi:
 - HCV-genotype, kvantitativ HCV-RNA
 - HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HIV, anti-HAV
- Klinisk kjemi:
 - ASAT, ALAT, ALP, GT, INR, albumin, bilirubin
 - Hemoglobin, MCV, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, glukose, HbA1C, kreatinin, Na, K, s-jern, TIBC, ferritin, SR og CRP
 - Serum-fibrosemarkør (for eksempel APRI skår eller FIB-4)
- Autoimmun status:
 - Antinukleære antistoffer, anti-glatt muskulaturantistoff, anti-mitokondrieantistoff
 - IgG, IgM, IgA
- Thyreoideastatus hvis interferonbasert behandling er aktuelt:
 - TSH og fT4
- Ultralyd av lever og milt
- Elastografi av lever eller leverbiopsi
- Gastroskopi ved cirrhose
- Urin stix, og evt. protein-kvantifisering (albumin-kreatinin ratio)

4. Hvordan kan sykdommens stadium fastslås?

Behandlingsvalg gjøres ofte utfra kunnskap om pasientens fibrosestadium. Dette kan i de fleste tilfeller fastsettes non-invasivt med elastografi av leveren, men det vil fortsatt være behov for leverbiopsi hos noen pasienter. 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.

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-fibrosemarkører (APRI, FIB-4 eller patenterte tester). I mange tilfeller kan en sikker cirrhose-diagnose stilles på bakgrunn av kliniske, biokjemiske og/eller radiologiske funn.

METAVIR er et semikvantitativt system som bioptisk angir fibrorestadium (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) (16, 17). "Sampling error" med påfølgende over- eller underdiagnostikk er likevel et velkjent problem. 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. Transduceren sender ut en lavfrekvent vibrasjon som induserer en elastisk skjærbølge i levervevet, hvis hastighet korrelerer godt med mengden av leverfibrose. Levervevets stivhetsgrad benevnes i kiloPascal (kPa). Både metaanalyser og større studier med individuelle data har konkludert med at metoden er best egnet for diagnostikk av cirrhose, dvs. for diagnostikk av F4, og mindre egnet til å skille mellom de intermedieære fibrorestadier (16-20). Dessuten vil alle prosesser som påvirker leverens stivhet, kunne gi falskt forhøyede verdier som man må forsøke å korrigere for (21). 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). Ved å sette cut-off på 7 kPa vil vi diagnostisere de fleste med signifikant fibrose og nesten alle med brodannende fibrose eller cirrhose (høy sensitivitet) uten å feilklassifisere for mange med minimal eller ingen fibrose (akseptabel spesifisitet). En vesentlig fordel ved transient 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 er vist at 5-årsoverlevelsen hos HCV-pasienter er betydelig redusert først ved LSM >9,5 kPa (22).

Det finnes også andre elastografi-baserte metoder for fibrosedagnostikk. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) og 2D-shear wave elastography (2D-SWE) har vist tilsvarende diagnostiske egenskaper som TE for påvisning av signifikant fibrose og cirrhose, men foreløpig er det mindre dokumentasjon på kliniske endepunkter, slik at den prognostiske verdien av disse metodene er mer usikker. Styrken ved disse ultralydbaserte teknikkene ligger i at operatøren lettere kan velge et "representativt" område i leverparenkymet og samtidig omgå de tekniske problemene 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 fibrosestadium. Ved APRI skår > 2,0 eller FIB-4 > 3,25 kan man diagnostisere cirrhose med høy sensitivitet og akseptabel spesifisitet, men testegenskapene er ikke like gode som for TE.

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.

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 (23, 24). 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 (25). En del av de som har utviklet dekompensert leversykdom, vil oppleve betydelig bedring i leverfunksjonen hvis de blir virusfri (26). Ekstrahepatiske manifestasjoner som glomerulonefritt og vaskulitt forekommer (se avsnitt 6), og disse tilstandene kan gå i remisjon etter vellykket antiviral behandling. Med introduksjonen av de direktevirkende antivirale legemidler som kan gi SVR hos 90-100% med minimale bivirkninger, vil smittepresset blant rusmiddelbrukere kunne reduseres gjennom behandling ("treatment as prevention") (27).

6. Hva er indikasjonen for HCV-behandling?

Alle pasienter med kronisk HCV-infeksjon bør tilbys behandling, men på grunn av dyre legemidler har norske myndigheter funnet det nødvendig å prioritere visse pasientgrupper

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. Disse står i fare for å utvikle cirrhose med tilhørende komplikasjoner og bør derfor behandles. Pasienter med genotype 1 og 4 kan behandles uavhengig av fibrosegrad. For pasienter under 40 år med genotype 2 og 3 kan behandling med interferon og ribavirin gis uavhengig av fibrosegrad,

mens det for behandling med DAA er det nødvendig å prioritere visse pasientgrupper for behandling på grunn av dyre legemidler

En slik prioritering må ta hensyn til det aktuelle fibrorestadium, risikofaktorer for progresjon av leverfibrose (mannlig kjønn, høy alder ved smittetidspunktet, genotype 3, steatose/metabolsk syndrom, høyt alkoholforbruk, koinfeksjoner) og eventuelle ekstrahepatiske manifestasjoner. Videre må behandler ta i betraktning risikoen for smitteoverføring (stoffmisbrukere og kvinner i fertil alder før svangerskap) og den psykiske belastning HCV-infeksjon er for mange infiserte. HCV-behandling bør generelt ikke gis til pasienter med svært kort forventet levetid som følge av ikke-leverrelatert komorbiditet.

Alle pasienter med signifikant fibrose (METAVIR \geq F2 eller LSM \geq 7 kPa) bør prioriteres for behandling.

Ekstrahepatiske manifestasjoner av HCV skyldes enten blandet (mixed) kryoglobulinemi, HCV-indusert autoimmunitet eller viral replikasjon i ekstrahepatisk vev. Sjeldne, men alvorlige eksempler på dette er immunologisk nefropati (oftest membranproliferativ glomerulonefritt), hudsykdom (oftest småkars-vaskulitt eller porphyria cutanea tarda), artritt og non-Hodgkin lymfom (B-cellelymfom). Ved slike manifestasjoner er det behandlingsindikasjon for HCV uavhengig av fibrorestadium, også for genotype 2 og 3.

Prioritert behandling til pasienter som kan smitte andre, er en forutsetning for å nå internasjonale mål om epidemisk kontroll og eliminasjon av HCV (28, 29). 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 (30). Selv om noen av de som behandles etter hvert vil bli reinfisert (31), er det viktig å huske på den smitteforebyggende effekten av at personen har vært virusfri en periode.

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 virusfrie.

7. Hvilke medikamenter kan kronisk hepatitt C behandles med?

Hepatitt C kan behandles med kombinasjoner av pegylert interferon-alfa, ribavirin, HCV-polymerasehemmere (nukleosidanaloge og ikke-nukleosidanaloge), HCV-proteasehemmere og HCV-NS5A-hemmere.

Direktevirkende antivirale legemidler

Det er fire hovedgrupper av direktevirkende antivirale legemidler: nukleosidanaloge polymerasehemmere, non-nukleosidanaloge polymerasehemmere, proteasehemmere og NS5A-hemmere (32).

Nukleosidanaloge polymerasehemmere

I denne gruppen er sofosbuvir (SOF) foreløpig det eneste markedsførte 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. Bivirkningene ser ut til å være ubetydelige, og interaksjoner er ikke et stort problem (33-35). SOF kan kombineres med alle de øvrige hepatitt C-medikamentene.

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. De er kun virksomme mot HCV genotype 1. Dasabuvir (DSV) er det eneste medikamentet innen denne gruppen som er i klinisk bruk og gis kun i kombinasjon med ombitasvir og ritonavir-boostet paritaprevir (OBV/PTV/RTV).

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 simeprevir (SMV), paritaprevir (PTV) og grazoprevir (GZR) godkjent for bruk i Norge. GZR er koformulert med NS5A-hemmeren elbasvir (EBR), og PTV finnes i kombinasjonspillen OBV/PTV/RTV. SMV kan brukes i kombinasjon med SOF. Proteasehemmere har god antiviral effekt, men kun mot genotype 1 og 4. 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 (36). Administrasjon av proteasehemmere har i en del tilfeller sammenfalt i tid med utvikling av leversvikt, først og fremst hos pasienter med Child Pugh B eller C, men og i enkelte tilfeller også hos pasienter med Child Pugh A. Proteasehemmere skal derfor ikke gis ved dekompenisert cirrhose, og ved kompensert sykdom må det kun gis under tett overvåkning.

NS5A-hemmere

Effekten av proteinene som er kodet av NS5A-området av virusgenomet er ikke godt kjent, men de spiller en viktig rolle i virusreplikasjon, og de har antagelig betydning for samling og frigjøring av viruset. Hemmere av NS5A-kodete proteiner har uansett en god antiviral effekt mot alle genotyper, selv om de virker noe dårligere mot genotype 3 (37). Medikamentene har en lav genetisk barriere mot resistens, og resistente varianter er veltilpasset og vil ofte forbli dominante etter en behandlingssvikt. De ser ut til å gi ubetydelige bivirkninger og har få interaksjoner. Fem medikamenter i denne gruppen er godkjent for bruk: daclatasvir (DCV), ombitasvir (OBV), ledipasvir (LDV), velpatasvir (VEL) og elbasvir (EBR). De fire sistnevnte finnes kun i kombinasjonstablettene OBV/PTV/RTV, SOF/LDV, SOF/VEL og GZR/EBR.

Immunmodulerende hepatitt C-medikamenter

Pegylert interferon-alfa

Medikamentene i denne gruppen har vært brukt i 30 år mot hepatitt C. I Norge markedsføres pegylert interferon (PEG) alfa 2a og 2b. Interferon virker antiviralt og immunmodulerende. Medikamentet har en svak antiviral effekt, men siden det virker mot vertens enzymer, utvikles ingen resistens. Interaksjoner er ikke noe stort problem, men medikamentene har betydelige bivirkninger (38) med influensaliknende plager, psykiske manifestasjoner, hudutslett, benmargssuppresjon og autoimmune fenomener (se avsnitt 11).

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 hemolyse, som sammen med den benmargshemmende effekten av PEG ofte fører til betydelig anemi (38).

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?

Genotype 1

Nukleosidanalogue polymerasehemmer + NS5A-hemmer

LDV er kun tilgjengelig i en kombinasjonspille med SOF. Kombinasjonspillen SOF/LDV er prøvd ut i 8 uker med og uten RBV og 12 uker uten RBV blant behandlingsnaive genotype 1-pasienter uten cirrhose (39). SVR i de tre armene var mellom 93% og 95%. I en annen godkjenningstudie av SOF/LDV, ble behandlingsnaive genotype 1-pasienter randomisert til 12 og 24 ukers behandling med og uten RBV (40). SVR var høy i alle fire armer og lå mellom 97% og 99%. Blant 34 cirrotikere i denne studien som fikk SOF/LDV uten RBV i 12 uker, var det kun én som fikk virustilbakefall..

Kombinasjonspillen SOF/VEL ble godkjent for bruk ved genotype 2 og 3 infeksjon i norske helseforetak fra februar 2017. Medikamentet er effektivt mot alle genotyper, og 98% av de med genotype 1 oppnådde SVR i fase III (n=338) (41). Kompensert cirrhose var tilstede hos 20% i denne studien, og behandlingsresponsen var like god hos disse pasientene.

Proteasehemmer+NS5A- hemmer + non-nukleosidanalogue polymerasehemmer

I Sapphire-I-studien ble behandlingsnaive pasienter med genotype 1 uten cirrhose behandlet i 12 uker med OBV/PTV/RTV, og 96% oppnådde SVR (42, 43). I Turquoise-II-studien ble pasienter med genotype 1 og kompensert cirrhose randomisert til 12 og 24 uker med OBV/PTV/RTV + RBV, og henholdsvis 92% og 96% oppnådde SVR (43). Blant behandlingsnaive var det ingen forskjell i respons.

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) (44). 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(45). 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 (ref).

I Norge er det ingen restriksjoner mot rebehandling av HCV. En pragmatisk tilnærming 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. Det er imidlertid et godt alternativ å resistensteste pasienter med genotype 1a og høy virusmengde (>800 000 IU/ml) og gi 16 ukers behandling med tillegg av RBV hvis NS5A RAS påvises.

Genotype 2

Nukleosidanalogue polymerasehemmer + RBV

I en godkjenningstudie av SOF oppnådde 97% av de med genotype 2, som var randomisert til SOF + RBV i 12 uker, SVR (24).

Nukleosidanalogue polymerasehemmer + NS5A-hemmer

I fase III-studien av SOF/VEL ble det inkludert 104 pasienter med genotype 2 og alle oppnådde SVR (41).

PEG + RBV

For pasienter under 40 år, uten cirrhose og uten kontraindikasjon for interferon er rimeligere interferonbasert behandling fortsatt et alternativ. I de skandinaviske studiene North-C og KBC oppnådde 95% og 100% av de med genotype 2 og rask virusrespons (RVR = HCV-RNA ikke-påvisbart uke 4) SVR etter henholdsvis 14 og 24 uker med PEG + RBV. RVR ble oppnådd hos 80% av de yngre enn 40 år og 60% av de som var eldre (46-48).

Genotype 3

Nukleosidanalogue polymerasehemmer + RBV

I godkjenningstudien av SOF ga verken kombinasjonen SOF + RBV i 12 eller 16 uker god respons ved genotype 3 infeksjon. I en oppfølgende studie ble derfor behandlingen med SOF + RBV forlenget til 24 uker, og 94% av tidligere ubehandlede med genotype 3 oppnådde da SVR (35). Det var kun 13 ubehandlede pasienter med cirrhose i studien, men 90% av disse oppnådde SVR. Blant 45 behandlingserfarne med cirrhose oppnådde kun 60% SVR.

Nukleosidanalogue polymerasehemmer + NS5A-hemmer

I ALLY-3-studien fikk 152 behandlingsnaive pasienter med genotype 3 SOF + DCV i 12 uker. Blant behandlingsnaive uten cirrhose fikk 90% SVR, mens kun 63% av de med cirrhose oppnådde dette (49). I ALLY-3+ fikk cirrotikere SOF + DCV + RBV i 12-16 uker (n=38) (50). SVR ble oppnådd hos 86% (83% og 89% i henholdsvis 12 og 16 ukers armen) (50).

I ASTRAL 3-studien ble pasienter med genotype 3 behandlet med SOF/VEL i 12 uker, og 95% oppnådde SVR (n=277). Blant behandlingsnaive med kompensert cirrhose fikk 93% SVR (n=43) (50). 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 (n=39). 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 (51).

Nukleosidanalogue polymerasehemmer + PEG + RBV

I Boson-studien ble pasienter med genotype 3 randomisert til 16 uker med SOF + RBV, 24 uker med SOF + RBV eller 12 uker med PEG + SOF + RBV. SVR ble oppnådd hos henholdsvis 71%, 84% og 93% (52). Blant behandlingserfarne cirrhotikere fikk henholdsvis 47%, 77% og 86% SVR i de tre armene.

PEG + RBV

For pasienter under 40 år, uten cirrhose og uten kontraindikasjon for interferon er rimeligere interferonbasert behandling fortsatt et alternativ. Blant genotype 3 pasienter vil 81% av de som er under 40 år, oppnå RVR og 95% av disse vil få SVR etter kun 12-14 uker behandling med PEG + RBV (48, 53).

Genotype 4

Proteasehemmer + 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 (54). I fase III-studien av SOF/VEL hadde 116 pasienter genotype 4 og alle oppnådde SVR (41).

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 (44).

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) (55).

9. Hvilke 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 antiviral 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 var SVR henholdsvis 83%, 94% og 86%, mens ved genotype 3 var SVR henholdsvis 50%, 85% og 50% (ref). 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%.

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

Pasienter med akutt HCV-infeksjon som har påvisbart HCV-RNA 12 uker etter eksponering, bør behandles med PEG i 12 uker.

I de sjeldne tilfellene hvor HCV-infeksjon påvises i akuttfasen kan HCV-RNA vanligvis påvises to uker etter smitte, mens HCV-antistoff ikke kan påvises før etter 8-12 uker (7). 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.

Behandlingsresponsen er god hos personer med akutt HCV-infeksjon. Tidlige studier viste god respons på interferon monoterapi med SVR på 83-100 % etter 24 ukers behandling (56, 57). En senere studie viste like god respons med PEG monoterapi i 12 uker som PEG + RBV i 12 uker eller monoterapi PEG 24 uker (SVR per protokoll var 82%) (58).

11. Hva er kontraindikasjoner for interferon og ribavirin?

Viktige kontraindikasjoner for interferon er moderat til alvorlig psykiatrisk sykdom, pågående rusmiddelbruk, dekompensert levercirrhose, aktiv autoimmun sykdom og alvorlig hjerte- eller lungesykdom.

Alle som får interferonbasert HCV-behandling, må regne med bivirkninger (59-61). Initialt vil et influensalignende syndrom med hodepine, myalgi og feber være mest plagsomt. Etter hvert vil bivirkningene kunne ramme en rekke organsystemer, men de klinisk viktigste er benmarg (cytopenier), hud (utslett, kløe) og sentralnervesystemet (psykiske manifestasjoner) (59, 61). Autoimmune tilstander kan også induseres av interferon. Mange pasienter får interferonrelaterte bivirkninger i form av nedsatt stemningsleie, økt irritabilitet, angst, søvnvansker, tap av appetitt, depresjon og andre psykiske plager (62). Alvorlig depresjon er en sjelden bivirkning, men hvis dette mistenkes, bør interferon seponeres og pasienten vurderes av psykiater.

På grunn av de alvorlige psykiske bivirkningene av interferon bør ikke pasienter med moderat eller alvorlig psykiatrisk sykdom behandles med interferon. Heller ikke pasienter som nylig har tatt stoff med sprøyte, bør administrere slik behandling. Interferon er også kontraindisert hos pasienter med dekompensert leversykdom. Hvis interferon gis til pasienter med cirrhose, bør sykdommen være velkompensert (Child Pugh A) uten tegn til signifikant portal hypertensjon (LSM <21 kPa, fravær av øsofagusvaricer, normal miltstørrelse og trombocytter >100). Videre er interferon kontraindisert til pasienter med autoimmune tilstander og til de med alvorlig hjerte-lunge sykdom.

Den viktigste bivirkningen av ribavirin er hemolytisk anemi, noe som kan bli et betydelig problem når medikamentet kombineres med interferon, som har en benmargssupprimerende effekt. Gitt i kombinasjoner uten interferon er hemolysen betraktelig mindre problem, men

siden ribavirin utskilles i nyrene må man utvise oppmerksomhet ved administrasjon av ribavirin til pasienter med nyresvikt. Pasienter med koronarsykdom bør kun unntaksvis behandles med ribavirin siden selv moderat hemolyse kan utløse ischemi. Misdannelser er blitt observert i dyrestudier etter administrasjon av RBV. Kvinner i fertil alder og deres partner bør derfor bruke effektiv prevensjon under behandling med ribavirin og i syv måneder etter at behandlingen er avsluttet

12. 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 dekompensering har forekommet (encefalopati, ascites eller variceblødning) er denne redusert til 25% (14). 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%, (63). 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.

13. 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 selv uten fibrose grad 2 eller mer. Det skal imidlertid foreligge et sikkert – og som nevnt biopsiverifisert – HCV-residiv i graftet. 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.

14. Hvordan skal pasienter med nyresvikt behandles?

Til pasienter med genotype 1 og 4 med nyresvikt kan GZR/EBR gis. Hos pasienter med genotype 2 eller 3 kan SOF/VEL benyttes hvis GFR >30 ml/minutt/1.73m³.

GZR/EBR ble gitt til 224 pasienter med glomerulusfiltrasjonsrate (GFR) >15 ml/minutt/1.73m³ (64). SVR ble oppnådd hos 94%, og alvorlige bivirkninger ble ikke sett. OBV/PTV/RTV og DSV er også prøvd ut blant pasienter med alvorlig nyresvikt (GFR <30 ml/minutt/1.73m³). Heller ikke i denne studien ble alvorlige bivirkninger registrert, med unntak av de som fikk RBV (65). Hos disse var alvorlig hemolytisk anemi et problem selv ved små doser. SOF, VEL, DCV og PEG kan gis uten dosereduksjon til pasienter med GFR >30 ml/minutt/1.73m³, 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/1.73m³ har dermed foreløpig ingen gode behandlingsalternativer.

Interferonbasert behandling er absolutt kontraindisert etter nyretransplantasjon på grunn av økt risiko for reaksjon (66).

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

Koinfiserte behandles på samme måte som monoinfiserte.

HIV-koinfeksjon

Samtidig infeksjon med ubehandlet HIV er forbundet med raskere fibroseprogresjon enn hos monoinfiserte (12). Det er derfor sterkere indikasjon for HIV-terapi ved samtidig HCV enn hos HIV-pasienter uten HCV. HCV-infeksjon hos velbehandlede HIV-pasienter synes å gi samme fibroseprogresjon som hos monoinfiserte. Behandlingsindikasjonene for HCV er derfor den samme hos disse som hos monoinfiserte HCV-pasienter.

HIV-pasienter, også velbehandlede, har nedsatt effekt av interferon ved HCV-terapi (64). Imidlertid synes de nye HCV-protease- og polymerasehemmerne å gi samme effekt hos HIV-pasienter som hos monoinfiserte HCV-pasienter. Behandlingsvalgene er derfor pr. dags dato 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.

16. Hvordan bør rusavhengige behandles?

Rusmiddelavhengige som er HCV-RNA-positive, bør vurderes av spesialist i gastroenterologi eller infeksjonsmedisin. HCV-behandlingen bør integreres i legemiddellassistert rehabilitering, ved opphold i behandlingsinstitusjoner og i fengsel. Pasienter med HCV bør rådes til å være meget forsiktige med alkohol.

Det er nå omkring 7 500 pasienter i legemiddellassistert rehabilitering (LAR) i Norge, og omlag halvparten av disse har kronisk hepatitt C (67). Det er ingen kjente interaksjoner mellom opioider og legemidler mot HCV (68). Alle HCV-RNA-positive LAR-pasienter bør vurderes av spesialist. Antiviral behandling integrert i etablerte rusbehandlingsprogrammer for opioidavhengighet har vist gode resultater (69, 70). En ny fase 3-studie av behandling med GZR/EBR til LAR-pasienter (n=301) viste svært gode resultater med 92% SVR og meget høy etterlevelse (71).

Pasienter med kronisk hepatitt C som innlegges i rusbehandlingsinstitusjoner med planlagt oppholdstid over 3 måneder, bør snarlig vurderes av spesialist med tanke på HCV-behandling under oppholdet. Det samme gjelder personer som er innsatt i fengsel.

Pasienter med pågående injiserende rusmiddelbruk er ofte vanskelige å nå frem til med annet enn tilfeldig helsetilbud. De nye direktevirkende antivirale legemidlene er til nå kun prøvd ut blant pasienter med god etterlevelse. Konsekvensen av uregelmessig inntak av direktevirkende antivirale legemidler, slik man kanskje kan frykte hos pasienter i aktiv rus, er ikke kjent, men vil antagelig innebære økt risiko for resistensutvikling. Pasienter som møter regelmessig til kontroller bør tilbys behandling på lik linje med andre, og særlig innsats bør settes inn for å sikre at de som har utviklet cirrhose, får behandling.

Det er gode teoretiske holdepunkter for at både smittepress, insidens og prevalens av HCV blant rusmiddelbrukere kan reduseres gjennom behandling ("treatment as prevention") (72). 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 (31, 73).

Pasienter med kronisk HCV og høyt alkoholforbruk står i særlig stor fare for å utvikle levercirrhose (13). 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.

17. Hvilken oppfølging trenger HCV-pasienter?

Pasienter uten cirrhose som har oppnådd SVR og som ikke har særlig risiko for å bli reinfisert, trenger ikke videre oppfølging. Pasienter med levercirrhose, også de som har oppnådd SVR, er i risiko for å utvikle HCC og bør derfor følges med ultralyd hvert halvår. Pasienter som ikke har indikasjon eller ønske om behandling, bør følges med årlige kontroller.

Pasienter med cirrhose bør kontrolleres halvårlig med ultralyd eventuelt med måling serum-alfaføtoprotein (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% etter SVR.

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.

Pasienter som ikke er behandlet, bør tilbys kontroll med elastografi minst annenhvert år.

Referanser

1. sheet Hcf. World Health Organisation 2009;<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>).
2. 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;38:864-870.
3. Eskild A, Samdal HH, Skaug K, Jeansson S, Stray-Pedersen B, Jenum PA. [Hepatitis C virus among pregnant women in Norway--occurrence of antibodies and pregnancy outcome]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120:1006-1008.
4. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, Ventura E, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:855-859.
5. Goldmann DA. Blood-borne pathogens and nosocomial infections. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S21-26.
6. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009;81:836-843.
7. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283-1297; quiz 1298.
8. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:1228-1233.
9. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, Ishak KG, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001;33:455-463.
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;60:260-266.
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;58:31-37.
12. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-1058.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Castéra 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.
17. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Ledinghen V, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.

18. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, Bedossa P, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013-1021.
19. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-974.
20. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650-659.
21. Tapper EB, Castera L, Afdhal NH. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:27-36.
22. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, Couzigou P, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970-1979, 1979 e1971-1973.
23. 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*;51:1122-1126.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/> 2016.
29. EASL. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology* 2016.
30. Hickman M, De Angelis D, Vickerman P, Hutchinson S, Martin NK. Hepatitis C virus treatment as prevention in people who inject drugs: testing the evidence. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:576-582.
31. 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.
32. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176-1192.
33. 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*;368:1878-1887.
34. 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.

35. 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.
36. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014.
37. 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.
38. 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* 2010.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, Weiland O, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370:1594-1603.
43. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1973-1982.
44. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, Brown DD, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve 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.
45. 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.
46. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, Raknerud N, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004;40:1260-1265.
47. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609-2617.
48. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, Reichard O, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35-42.
49. Nelson DR CJ, Lalezari JP, et al. All-Oral 12-week combination treatment with daclatasvir and sofosbuvir in patients infected with HCV genotype 3: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology* 2014;AASLD:LB 3.

50. Leroy VA, P.V. **Bronowicki, J-P. et al.** All-oral treatment with daclatasvir (DCV) plus sofosbuvir (SOF) plus ribavirin (RBV) for 12 or 16 weeks in HCV genotype (GT) 3-infected patients with advanced fibrosis or cirrhosis: the ALLY-3+ phase 3 study. *Hepatology* 2015;AASLD. Abstract LB 3.
51. 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.
52. Foster G, Pianko S, Cooper C, et al. Sofosbuvir plus peg-IFN/RBV for 12 weeks vs sofosbuvir/RBV for 16 or 24 weeks in genotype 3 HCV-infected patients and treatment-experienced cirrhotic patients with genotype 2 HCV: the BOSON Study. *J Hepatol* 2015;Abstract LO5.
53. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Verbaan H. In patients with HCV genotype 2 or 3 infection and RVR 14 weeks treatment is noninferior to 24 weeks. Pooled analysis of two Scandinavian trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:552-556.
54. 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.
55. 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.
56. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, Pastore G, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-1457.
57. Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, Ishibashi H, et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004;39:1213-1219.
58. Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, Tundo P, Babudieri S, Fabris P, Toti M, et al. Acute hepatitis C: A 24 week-course of Peg-Interferon alpha-2b versus a 12 week-course of Peg-Interferon alpha-2b alone or with ribavirin. *Hepatology*.
59. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., Haussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
60. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-593.
61. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
62. Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64:708-714.
63. 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.
64. 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.

65. Pockros P, Reddy K, Mantry P. Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: the RUBY-I study. *J Hepatol* 2015:Abstract LO1.
66. Tokumoto T, Tanabe K, Ishikawa N, Simizu T, Oshima T, Noguchi S, Gouya N, et al. Effect of interferon-alfa treatment in renal transplant recipients with chronic hepatitis C. *Transplantation Proceedings* 1998;30:3270-3272.
67. Waal H, Clausen T, Håseth A, Lillevold P. LAR i Norge 10 år. Statusrapport 2008. SERAF Rapport 2009;2.
68. Berk SI, Litwin AH, Arnsten JH, Du E, Soloway I, Gourevitch MN. Effects of pegylated interferon alfa-2b on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of methadone: A prospective, nonrandomized, crossover study in patients coinfecting with hepatitis C and HIV receiving methadone maintenance treatment. *Clinical Therapeutics* 2007;29:131-138.
69. Krook AL, Stokka D, Heger B, Nygaard E. Hepatitis C treatment of opioid dependants receiving maintenance treatment: Results of a Norwegian pilot study. *European Addiction Research* 2007;13:216-221.
70. Mauss S, Berger F, Goelz J, Kaiserdamm P, Jacob B, Schmutz G. Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in patients under methadone: A prospective; Controlled study. *Hepatology* 2002;36:569A-569A.
71. Dore GJ, Altice F, Litwin A, Dalgard O, Gane E, Shibolet O, Luetkemeyer A, et al. Elbasvir–Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy. *Ann Intern Med* 2016.
72. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Hickman M. How cost-effective is hepatitis C virus treatment for people who inject drugs? *J Gastroenterol Hepatol*;28:590-592.
73. 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.

Interessekonflikter

Kristian Bjørø har vært rådgiver for Gilead, Abbvie og MSD.

Arild Mæland har vært honorert av Abbvie, BMS, Gilead, Janssen-Cilag, MSD, Roche og ViiH for foredrag.

Knut Boe Kielland har vært honorert av Janssen-Cilag, Abbvie og MSD for foredrag.
har vært honorert av Janssen-Cilag 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 Roche, Medivir, Gilead, MSD og Abbvie for foredrag.

Olav Dalgard har vært rådgiver for Gilead, MSD/Merck, Medivir, Janssen -Cilag, Abbvie og BMS. Han har mottatt forskningsstøtte fra Gilead, Medivir og Merck og har vært honorert av Abbvie, MSD, Roche, Medivir og Janssen og Cilag for foredrag.