

Mars 2014

**Faglig veileder for
oppfølging og behandling av
hepatitt C.**

**Norsk Forening for Infeksjonsmedisin og Norsk
Gastroenterologisk Forening i Den norske Legeforening.**

Arbeidsutvalget:

Kristian Bjøro, Avdeling for Transplantasjonsmedisin, OUS , Rikshospitalet, Oslo
Olav Dalgard, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Akershus Universitetssykehus, Lørenskog
Arne Eskesen, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Akershus Universitetssykehus, Lørenskog
Lars Kalsen, Gastromedisinsk avdeling, Stavanger Universitetssykehus, Stavanger
Knut Boe Kielland, Senter for rus og avhengighet, Helse Innlandet, Brumunddal,
Zbigniew Konopski, Gastromedisinsk avdeling, OUS, Ullevål, Oslo
Rafael Alexander Modahl Leiva, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Haukeland US, Bergen
Arild Mæland, Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS-Ullevål Oslo
Per Sandvei, Gastromedisinsk avdeling, Sykehuset Østfold

Korrespondanse:

Olav Dalgard, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Akershus Universitetssykehus, Lørenskog
odalgard@medisin.uio.no
Mobil: 92616800

Forord

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

I Norge har om lag 20000 personer kronisk hepatitt C og disse står i fare for utvikle cirrhose og dens komplikasjoner. Utvalget anbefaler at alle som har vært percutant eksponert for blod som kan være HCV infisert undersøkes med tanke på infeksjon. Alle som er HCV RNA positive bør tilbys utredning hos spesialist.

Hepatitt C behandling er i rask endring. Inntil 2011 bestod behandlingen av pegylert interferon alfa og ribavirin (pegIFN og RBV) og halvdelen ble varig virusfri på denne behandlingen. I 2011 kom de første direktevirkende antivirale midlene i form av HCV proteasehemmere. Disse ga bedre behandlingsrespons, men kombinert med pegIFN og RBV ga de uakseptabelt mye bivirkninger. I mars 2014 ble HCV polymerasehemmeren sofosbuvir (SOF) markedsført i Norge. Enkelte pasienter kan dermed oppnå å bli virusfri uten å måtte ta interferon, men fortsatt må de aller fleste som skal ha SOF ta det med pegIFN og RBV og 90% blir da virusfri. Kostnaden er dessverre høy for det nye medikamentet og kun de med cirrhose eller risiko for å utvikle dette innen få år bør forskrives disse. Nye hepatitt C medikamenter blir lansert senere i 2014 og utvalget vil fortløpende revidere veilederen.

Bakgrunn

Kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon er et globalt helseproblem og Verdens Helseorganisasjon anslår at 170 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 blod. I Norge har 80% av smitteoverføringen skjedd gjennom sprøytemisbruk, 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 brukt ikke-steriliserte sprøyter, noe som kan forklare den høye prevalensen av HCV i land som Pakistan, Øst Europa og Nord Afrika, spesielt Egypt (6). 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. Akkumulasjon av fibrøst vev kan over tid føre til cirrhose. Etter 20 år varierer risikoen i studier for cirrhose 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 personer med kronisk hepatitt C viste at 1 av 3 hadde begynnende cirrhose eller cirrhose 25 år eller mer etter eksponering. I den samme kohorten var leversykdom den viktigste dødsårsaken blant de som døde etter at de hadde fylt 50 år (10, 11). Faktorer som er ugunstige for fibroseutvikling er høy alder ved smittetidspunktet, mannlig kjønn, koinfeksjoner med hepatitt B virus og HIV, høyt alkoholforbruk og diabetes mellitus (12, 13). Blant pasienter med levercirrhose vil hepatocellulært carcinom utvikles hos 25% og lever dekompensasjon hos 25% innen 10 år (14, 15). Den årlige mortaliteten blant de med cirrhose 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 22 spørsmål om utredning og behandling av HCV infeksjon og har gjennom to arbeidsmøter i fellesskap besvart disse . Veilederen ble første gang publisert i 2010 og er nå revidert etter et nytt arbeidsmøte mars 2014. Utvalget planlegger å revidere veilederen hver gang nye HCV medikamenter for markedsføringstillatelse.

1. Hvem bør undersøkes med tanke på HCV?

HCV smitter gjennom perkutan blod eksponering. De aller fleste HCV smittede i Norge er smittet gjennom intravenøst sprøytemisbruk. Alle personer med slik erfaring bør undersøkes. Pasienter som utvalget anbefaler at skal undersøkes med tanke på HCV smitte presenteres i tabell 1.

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 høy-endemiske områder
- Personer som kan ha blitt utsatt for urene sprøyter
- Barn født av anti-HCV positive mødre
- Pasienter med forhøyet ALAT
- Personer som har vært utsatt for aksidentelt sprøytetikk
- Pasienter i dialyse
- Personer med ikke profesjonelt utførte tatoveringer
- Pasienter som har hatt seksuell omgang med HCV positive

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

2. Hvordan stilles diagnosen?

Personer som kan ha vært utsatt for HCV smitte bør undersøkes for HCV antistoffer. Hvis denne undersøkelsen er positiv, bør laboratoriet umiddelbart gå videre med HCV RNA undersøkelse med PCR metodikk. Er HCV RNA testen negativ bør HCV RNA testen repeteres 3 til 6 måneder senere. Hvis begge HCV RNA undersøkelsene er negative, foreligger ingen kronisk HCV infeksjon. Videre oppfølging av slike pasienter er ikke nødvendig forutsatt at det ikke er vedvarende smitterisiko. Aktive sprøytemisbukere bør testes for anti HCV og eventuelt HCV RNA årlig. Tilstedeværelse av HCV antistoffer gir ingen beskyttende immunitet og pasientene bør informeres om dette

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

3. Hvem skal henvises til spesialist?

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

Tabell 2. Undersøkelser som bør foretas hos spesialist

- Virologi:
 - HCV Genotyping, kvantitativ HCV RNA undersøkelse, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, anti-HIV, anti-HAV IgG
- Klinisk kjemi:
 - ASAT, ALAT, ALP, GT, INR, albumin, bilirubin, hemoglobin, MCV, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, glukose, HbA1C, kreatinin, serum-jern, jernbindingskapasitet, IgG
- Autoimmun status:
 - Antinukleære antistoffer, anti-glatt muskulatur antistoff, anti-mitokondrie antistoff
- Thyreoidea status:
 - TSH og fT4
- Ultralyd av lever og milt
- I særskilte situasjoner kan følgende være aktuelt
 - Leverbiopsi
 - Gastroskopi
 - Øyelege

Alle HCV RNA positive pasienter bør tilbys vurdering av spesialist

4. Hvordan kan sykdommens stadium fastslås?

Sykdommens prognose kan best anslås ved vurdering av stadium av leverfibrose sett i forhold til den antatte sykdomsvarigheten. Fibrose stadium kan vurderes invasivt ved UL-veiledet leverbiopsi eller måling av leverelastisitet.

Metavir er et semikvantitativt system som bioptisk angir stadium av fibrose og inflammasjonsaktivitet. 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) (Tabell 3).

Tabell 3. Klassifisering av leverbiopsi etter Metavirsystemet i fibrorestadium og inflammasjonsaktivitet

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

I tillegg til informasjon om stadium kan leverbiopsi gi informasjon om komorbiditet. Siden metoden ikke er fri for risiko og er relativt ressurskrevende er leverelastografi et godt alternativ (18-22). Leverelastisitet korrelerer med mengde leverfibrose som igjen korrelerer med hastigheten av en vibrasjonsbølge utløst av apparatet (Fibroscan®). Ved ingen eller minimal leverfibrose er som regel

leverelastisiteten lavere enn 7.2 kPa, ved fibrøse septa er verdien i de aller fleste tilfellene over 7.1 kPa mens pasienter med cirrhose som regel har verdier over 12.5 kPa (22). En vesentlig fordel ved leverelastisitetmåling er at høye verdier korrelerer med portvenetrykket og gir derfor, i større grad enn leverbiopsi, informasjon om risikoen for dekompenisering og død av leversykdom (23). En vanskelighet med leverelastisitetmåling er den ikke egner seg helt godt til å skille mellom F1 og F2. Det vil være tilstede en viss tvil om stadium hos alle pasienter som har Fibroscan over 7.1kPa og under 12.5 kPa. Der hvor det er viktig å avklare denne tvilen f.eks når man skal ta stilling til om det er indikasjon for behandling anbefaler utvalget at man tar en leverbiopsi. Utvalget anbefaler at sykehus som behandler mange pasienter med kronisk hepatitt C går til innkjøp av apparat til måling av leverelastisitet.

Behandlingsvalg gjøres ofte utfra kunnskap om pasientens fibrorestadium. Denne kan fastsettes bioptisk eller ved leverelastisitetmåling.

5. Hva er målet med HCV behandling?

Målet med medikamentell behandling av kronisk HCV infeksjon er å hindre utvikling av cirrhose og dermed risiko for hepatocellært carcinom og leversvikt. Surrogatmarkøren for vellykket behandling er varig virusrespons (sustained virological response=SVR) som er definert som ikke påvisbart HCV-RNA i serum 12 uker måneder etter avsluttet behandling(24, 25). Pasienter med SVR og uten avansert sykdom kan ansees som helbredet og trenger ikke videre oppfølging.

Målet med HCV behandling er å hindre utvikling av cirrhose.

6. Hva er indikasjonen for HCV behandlingen?

Bare 1/3 av pasientene med HCV vil utvikle avansert leverfibrose i løpet av 25 år. Det betyr at de fleste pasientene antagelig vil ha en god prognose selv uten å ha mottatt behandling. Derfor vil ikke alle trenge medikamentell behandling.

Beslutningen om å behandle den enkelte pasient må tas på bakgrunn av kunnskap om infeksjonens varighet, inflammasjonsgrad, fibrorestadium, samt genotype og dermed sannsynligheten for en vellykket behandling. I tillegg må man vurdere forekomsten av risikofaktorer som er forbundet med økt sannsynlighet for progresjon av fibrose. De viktigste er mannlig kjønn, alder, høy alder ved smittetidspunktet, forekomst av steatose og høyt alkoholforbruk. Endelig er det sentralt å vurdere kontraindikasjoner og pasientens egen motivasjon for og evne til å gjennomføre behandlingen.

Pasienter med genotype 2 og 3 under 40 år har en sannsynlighet for SVR på 85% etter behandling med pegIFN og RBV og de aller fleste vil klare seg med 12 ukers behandling. (26-32). Det betyr at man kan foreslå behandling til alle disse pasientene, inklusive de med normale transaminaser, hvis det ikke foreligger sterke kontraindikasjoner.

Pasienter med betydelig fibrose (Metavir >F1) og genotype 1,4,5 eller 6 bør også behandles. Mens pasienter med lite fibrose (F0-F1 eller leverelastisitet <7.2kPa og genotype 1, 4, 5 eller 6 eller genotype 2 eller 3 og alder over 40 år og bør observeres i påvente av rimeligere interferonfrie behandlingalternativer,

Pasienter med betydelig leverfibrose og pasienter med genotype 2 eller 3 uten fibrose, men under 40 år bør behandles.

7. Hva er standard behandling av HCV infeksjon ?

HCV behandling bør individualiseres avhengig av virusgenotype og pasientens alder. Følgende medikamenter har en plass i behandlingen per dags dato; pegIFN, RBV og sofosbuvir (SOF). Proteasehemmerene telaprevir og boceprevir anbefales ikke brukt siden disse må administreres med pegIFN og RBV i minst 24 uker og belaster pasientene med betydelige bivirkninger som kommer i tillegg til de pegIFN og RBV gir.

Fra 15. mars 2014 har SOF markedsføringstillatelse i Norge basert i hovedsak på tre fase-3 studier (25, 33, 34). I en av disse ble effekten av SOF+RBV+pegIFN i 12 uker undersøkt blant 291 pasienter med HCV genotype 1 og man fant at SVR ble oppnådd hos 90% (25). Studien hadde ingen kontrollarm, men daværende standardbehandling med en HCV proteasehemmer, pegIFN og RBV har i tidligere studier gitt SVR hos 60-75% (35, 36).

I den samme publikasjonen, blir det dokumentert at 97% av pasienter med genotype 2 randomisert til SOF og RBV i 12 uker oppnådde SVR sammenlignet med 76% av de som ble randomisert til pegIFN og RBV i 24 uker (25).

SOF var mindre effektivt ved genotype 3 infeksjon. Etter 12 uker med SOF og RBV fikk 56% SVR sammenlignet med 62% av de som fikk pegIFN og RBV i 24 uker. I en oppfølgende studie ble behandlingen med SOF og RBV forlenget til 24 uker til de med genotype 3 og 94% av tidligere ubehandlede fikk da SVR (34). En siste studie undersøkte effekten av 12 uker med pegIFN, RBV og SOF til pasienter som ikke hadde oppnådd SVR etter 24 uker med pegIFN og RBV (37). Studien inkluderte kun 24 pasienter med genotype 3, men 22 (83%) oppnådde SVR. Halvdelen av disse pasientene hadde cirrhose.

I Norge, som i andre vestlige land, har få pasienter genotype 4, 5 og 6 og det er foreløpig lite data om effekten av SOF blant disse pasientene, men i godkjenningsstudien til SOF ble 35 slike pasienter behandlet med pegIFN, RBV og SOF i 12 uker og 34 (97%) fikk SVR.

Utviklingen av SOF er et betydelig medisinsk fremskritt, men fremskrittet kommer til en høy pris (tabell 4). En 12 ukers kur med SOF koster NOK 430.000,-. Det er dermed utvalgets anbefaling at kun pasienter med liten sannsynlighet for å oppnå SVR etter 12 uker pegIFN og RBV alene og med høy risiko for å utvikle cirrhose og dens komplikasjoner behandles med dette kostbare medikamentet.

Tabell 4. Pris per behandling og per SVR for forskjellige pasientgruppe med kronisk hepatitt C

Behandlingsregime	Indikasjon	SVR	Pris per kur	Pris per SVR
PegIFN+RBV 12 uker	Genotype 2/3 < 40 år og RVR	95%	24.000,-*	25.000,-
SOF+RBV 12 uker	Genotype 2 >40 år og F2-F4	97%	440.000,-	454.000,-
PegIFN+RBV+SOF i 12 uker	Genotype 1 og F2-F4	90%	461.000,-	512.000,-
	Genotype 3 > 40 år og F2-F4	83%	461.000,-	555.000,-
SOF+RBV 24 uker	Levertransplanterte (alle genotyper)	74%	880.000,-	1.189.000,-
	Koinfiserte med HCV genotype 1 og HIV	74%	880.000,-	1.189.000,-

Vi anbefaler derfor at pasienter med indikasjon for behandling (Metavir F2-F4) og genotype 3 og eldre enn 40 år eller genotype 1 uavhengig av alder behandles med SOF, RBV og pegIFN i 12 uker forutsatt at det ikke er kontraindikasjon for pegIFN eller RBV.

Pasienter som har genotype 2 og er eldre enn 40 år med indikasjon (Metavir F2-F4) bør behandles med SOF og RBV i 12 uker.

Pasienter yngre enn 40 år med genotype 2 og 3 svarer svært godt på konvensjonell behandling. Disse bør derfor behandles med pegIFN og RBV og 80% kan forventes å bli virusfri innen uke 4 (rask virusrespons=RVR). Pasienter med RVR bør behandles i 12 uker og 95% vil da oppnå SVR (38, 39).

Blant de som ikke oppnår RVR, bør kun de som ikke har vesentlige bivirkninger fortsette behandlingen og de bør da behandles i 24 uker. Yngre pasienter som har betydelig fibrose (Metavir F2-F4) og som ikke oppnår RVR bør legge SOF til pegIFN og RBV. Trippelbehandlingen bør gis i 12 uker (tabell 5 og fig 1).

Tabell 5. Standard behandling av kronisk hepatitt C.

Genotype 3 over 40 år, genotype 1, 4, 5 og 6

PegIFN- α 2a 180 μ g/uke + ribavirin (1000 mg < 75 kg , 1200 mg > 75 kg) + sofosbuvir (400mg x1) i 12 uker.

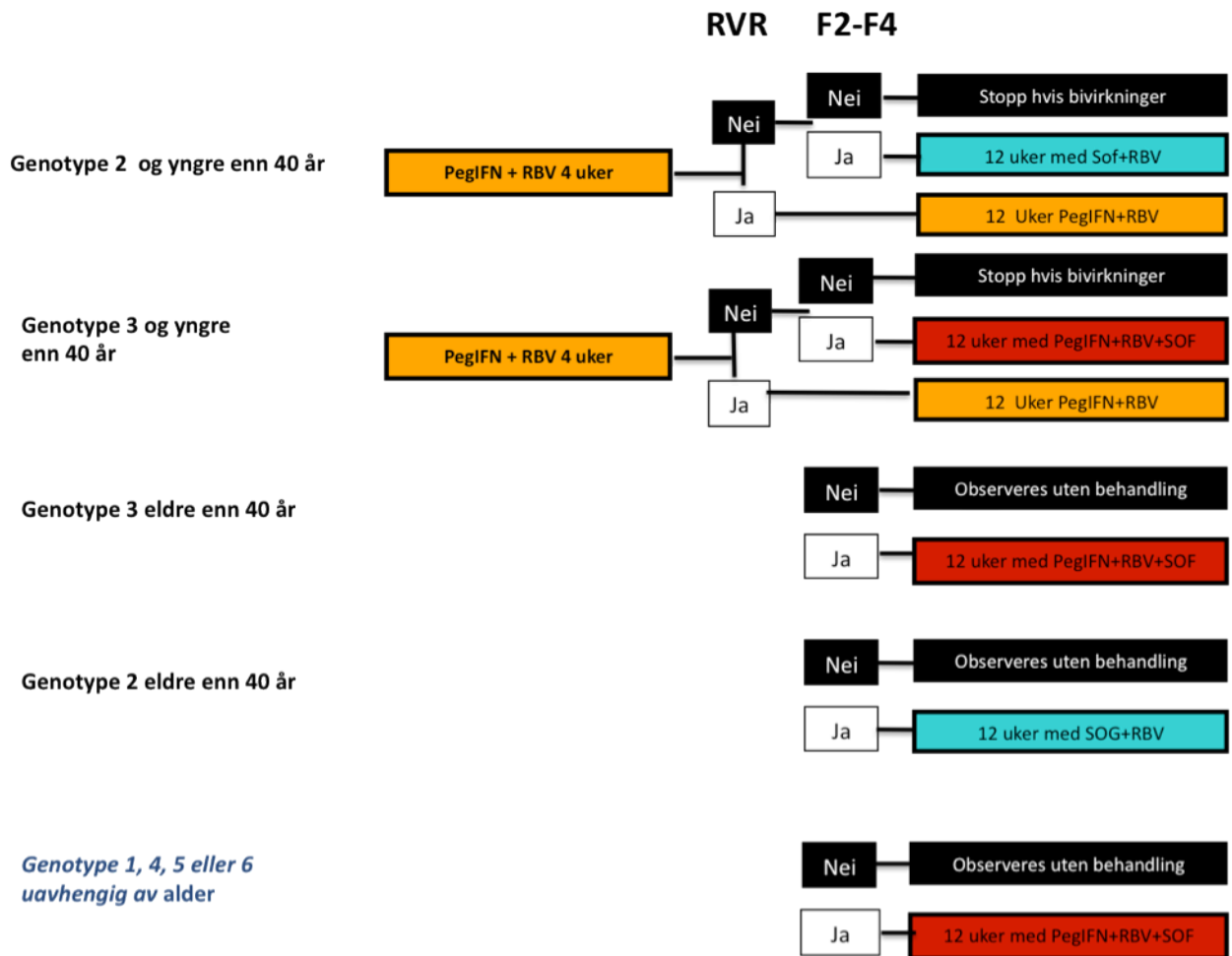
Genotype 2 over 40 år

Ribavirin (1000 mg < 75 kg , 1200 mg > 75 kg) + sofosbuvir 400mg x1

Genotype 2 og 3 under 40 år

PegIFN- α 2a 180 μ g/uke + ribavirin (40-64 kg: 800 mg, 65-85 kg: 1000 mg, 86-105 kg: 1200 mg , > 105 kg: 1400 mg) i 4 uker. Hvis HCV RNA ikke kan påvises uke 4 behandles pasienten i 12 uker. Hvis HCV RNA påvises kan man avslutte behandlingen hvis det ikke foreligger betydelig fibrose og pasienten har bivirkninger. Hvis det foreligger betydelig fibrose (Metavir F2-F4) bør sofosbuvir 400 mg x 1 legges til pegIFN og RBV og trippelbehandlingen gis i 12 uker.

Figur 1: Veileder for hepatitt C behandling hos voksne per mars 2014



Standard behandling av HCV infeksjon er kombinasjoner pegIFN og RBV og SOF. Kombinasjon og behandlingstid er avhengig av alder, genotype og fibrorestadium.

9. Hvilke forventninger er det til HCV behandling i den nære framtid?

HCV behandling er i rask utvikling og nærmer seg målet som er et behandlingsregime med minimalt med bivirkninger, 100% effektivt, peroralt og pangenotypisk.

De nye direktevirkende antivirale midlene deles inn i fire hovedgrupper; NS5a hemmere, proteasehemmere, non-nukleosid analoge polymerasehemmer og nukleosid analoge polymerasehemmere.

De to første direktevirkende legemidlene, som ble godkjent var proteasehemmerene telpaprevir og boceprevir. Disse har vært gitt i kombinasjon med pegIFN og RBV og har betydelige bivirkninger, og interaksjoner med andre legemidler, men har vært effektive hos 65-75% av de med genotype 1(35, 40).

SOF er en nukleosidanalogue polymerasehemmer og er den første i sin klasse som er godkjent.

En ny proteasehemmer, simeprevir, er nå markedsført i USA og venter på godkjenning i Europa. Simeprevir doseres x 1 per dag, har færre bivirkninger og mindre interaksjonsproblemer enn de første proteasehemmerene. Medikamentet er søkt godkjent for bruk i kombinasjon med pegIFN og RBV som etter 24-48 uker behandling har gitt SVR hos 81%. Simeprevir har vært gitt i kombinasjon med SOF uten pegIFN eller RBV i 12 uker (41). Blant 121 pasienter som har fått denne behandlingen oppnådde 112 (93%) SVR. Blant de 20 med cirrhose som ikke hadde svart på pegIFN og RBV oppnådde 21/22 (95%) SVR. Vi forventer at dette medikamentet blir godkjent i Norge i løpet av våren 2014.

NS5A hemmeren daclatasvir vil sannsynligvis også bli søkt godkjent i 2014. Medikamentet har vært prøvd i kombinasjon med SOF uten pegIFN i 24 uker (42). Blant 126 behandlingsnaive genotype 1 pasienter oppnådde 98% SVR. I motsetning til simeprevir har medikamentet effekt også mot genotype 3 og 16/18 (89%) med denne genotypen oppnådde SVR.

I tillegg kan vi vente at ytterligere direktevirkende antivirale midler får markedsføringstillatelse i 2015-2016.

Det er sannsynlig at HCV behandling som er tett på 100% effektiv, peroral, pangenotypisk og med minimale bivirkninger vil være tilgjengelig i løpet av få år.

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

Alle som får interferonbasert HCV behandling, må regne med bivirkninger og 10-15% avslutter behandlingen tidlig pga plagene den kan gi (27, 31, 43).

Initialt vil interferon gi et generelt influensalignende symptom 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 og sentralnervesystemet (psykiatriske manifestasjoner) (27, 31). Autoimmune tilstander kan induseres av interferon. Mange pasienter får bivirkninger av interferon i form av nedsatt stemningsleie, økt irritabilitet, angst, søvnvansker, tap av appetitt, depresjon og andre psykiske plager (44). Alvorlige depresjoner er en sjelden bivirkning, men hvis dette mistenkes bør pegIFN seponeres og pasienten vurderes av psykiater.

RBV gir hemolyse hos de fleste som behandles. Ved betydelige symptomer bør RBV trappes ned trinnvis med 200 mg trinn til symptomatisk lindring oppnås. Det er viktigst å opprettholde høy RBV dosen i tiden hvor virus enda er påvisbart.

Tillegg av SOF til pegIFN og/eller RBV ser ikke ut til å gi økte bivirkningsplager. Interaksjoner med andre legemidler ser heller ikke ut til å være et stort problem med de nye midlene, men induktorer av legemiddeltransportøren i tarm P-gp (for eksempel rifampicin, johannesurt, karbamazepin og fenytoin) kan redusere serum konsentrasjonen av SOF.

Et influensalignende syndrom, benmargssupresjon, hemolyse, depresjon og autoimmunfenomener er klinisk viktige bivirkninger av pegIFN og RBV. Tillegg av SOF til pegIFN og RBV ser ikke ut til å gi ytterligere bivirkninger

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

I de sjeldne tilfellene hvor HCV infeksjon påvises i akutt fasen kan HCV-RNA vanligvis påvises to uker etter smitte, mens HCV antistoffer 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 eksponering vil de fleste av de som unngår kronisk infeksjon spontant ha blitt HCV RNA negative. Hvis det er praktisk mulige bør man derfor utsette behandlingstart til etter 12 uker.

Behandlingsresponsen er bedre hos personer med akutt enn med kronisk HCV infeksjon.

Tidlige studier viste god respons på interferon monoterapi med SVR på 83 – 100 % etter 24 ukers behandling (45, 46). En senere studie har vist like god respons med PEG IFN monoterapi i 12 uker som kombinasjon PegIFN og RBV i 12 uker eller monoterapi med PEG IFN 24 uker (SVR per protokoll var 82%)(47).

Pasienter med akutt hepatitt C som har påvisbart HCV RNA 12 uker etter eksponering bør behandles med pegIFN- α i 12 uker.

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

Behandling av pasienter med levercirrhose har som mål å redusere risikoen for dekompensasjon, hindre utvikling av hepatocellulært carcinom (HCC) og å utsette behovet for levertransplantasjon. Det er som regel trygt å behandle pasienter med kompensert cirrhose med pegIFN (48, 49). Pasienter med dekompensert cirrhose har en betydelig risiko for komplikasjoner under interferonbehandling. (50). Dekompensert cirrhose (Child Pugh B eller verre) er derfor en kontraindikasjon for interferonbasert HCV behandling.

Pasienter som står på venteliste for levertransplantasjon pga leversvikt skal i utgangspunktet ikke ha antiviral behandling i det behandlingen synes å ha like god effekt, men tolereres bedre etter transplantasjonen. Pasienter med dekompensert leversykdom som ikke er kandidater for levertransplantasjon, kan være aktuelle for antiviral behandling, men dette bør i så fall skje i regi av spesialister med særlig erfaring innen hepatitt C behandling.

Pasienter med kompensert HCV cirrhose bør behandles.

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

Fem års overlevelsen hos pasienter med kompensert HCV cirrhose er god, men så snart en episode av dekompensasjon har forekommet (encefalopati, ascites eller variceblødning) er 5 års overlevelsen redusert til 25% (14). Levertransplantasjon for HCV medfører reinfeksjon av graftet. Graftoverlevelsen etter 5 år der det ikke påvises HCC er omkring 70 %, 10-års overlevelsen er vesentlig lavere, i mange materialer under 50%, (51). 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 Avdeling for transplantasjonsmedisin ved OUS Rikshospitalet.

Ubehandlet har HCC en meget dårlig prognose, men i tidlige stadier er 5 års overlevelse relativt god forutsatt adekvat behandling. I Norge vil pasienter med solitær tumor <10cm 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.

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

14. Hvordan bør levertransplanterte med kronisk HCV infeksjon behandles?

Etter levertransplantasjon for HCV infeksjon vil virus reinfisere det nye graftet. Dessverre tolereres pegIFN og RBV behandling dårlig etter transplantasjon.. Alle levertransplanterte med kronisk hepatitt C bør behandles. Behandlingen bør skje i regi av Avdeling for transplantasjonsmedisin ved OUS Rikshospitalet. Per i dag anbefaler utvalget RBV og SOF i 24 uker til disse pasientene

Reinfeksjon etter levertransplantasjon med HCV 1 og fibrose bør behandles med RBV og SOF i 24 uker.

15. Hvordan skal pasienter med nyresvikt behandles?

PegIFN- α -2a kan gis i normaldose til pasienter med kreatininclearance ned til 20 ml/min. Ved kreatinin clearance under dette og til dialysepasienter anbefales 135 ug/uke. PegIFN- α -2b må gies i betydelig redusert dose ved glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) under 50 ml/min/1.73m³(52, 53) Ribavirin akkumuleres ved redusert nyrefunksjon og dette gir risiko for utvikling av betydelig anemi. Ribavirin er ikke dialyserbart. Ved moderat nyresvikt kan ribavirin gis i redusert dose dersom serum konsentrasjonen monitoreres (analysen utføres ved Farmakologisk laboratorium, Karolinska Universitetssjukehus, Huddinge, Stockholm) (54).

SOF kan gis uten dosereduksjon til pasienter med GFR >30 ml/minutt/1.73m³. Sikkerheten ved bruk av SOF til pasienter med mer alvorlig nyresvikt inklusive de i dialyse er ikke undersøkt Nyretransplantasjon er en kontraindikasjon for interferonbehandling pga økt risiko for rejeksjon (55). Ved avansert fibrose kan man i samråd med spesialister med særlig erfaring med HCV behandling vurdere å gi SOF+RBV i 12-24 uker.

Pasienter med moderat nyresvikt behandles med pegIFN- α -2a i normal dose. Ved nyresvikt kan ribavirin i redusert dose gis under tett monitorering av hemoglobin konsentrasjonen og serumkonsentrasjon av ribavirin. SOF kan gis til de med moderat nyresvikt Nyretransplantasjon er en kontraindikasjon for interferon behandling, men SOF og RBV kan benyttes i denne situasjonen.

16. Hvordan skal pasienter med koinfeksjon behandles?

HIV-HCV koinfeksjon

Ubehandlet koinfeksjon med HIV er forbundet med raskere progresjon av HCV-infeksjonen enn monoinfeksjon med HCV (12). Velbehandlet HIV infeksjon synes å gi samme progresjon som hos ikke koinfiserte. Behandlingsindikasjonen hos slike er derfor den samme som for monoinfiserte. HIV-pasienter, selv velbehandlete, har nedsatt effekt av interferonterapi ved HCV. Vi venter at nye studier raskt vil kunne gi oss nye anbefalinger om terapi hos koinfiserte. Foreløpig vil utvalget derfor kun gi en anbefaling ved genotype 2, nemlig SOF + RBV i 12 uker. (56, 57).

HCV-HBV koinfeksjon

HBV-HCV koinfeksjon er forbundet med en økt risiko for progresjon til cirrhose og utvikling av HCC sammenlignet med monoinfeksjon (58). Det finnes imidlertid ingen etablerte anbefalinger for behandling av koinfiserte. Før det foreligger er det rimelig å bruke den samme indikasjonsstilling for behandling som for monoinfiserte.

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

Konfiserte med HBV eller HIV kan ha økt risiko for å utvikle cirrhose.

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

Blant pasienter med kronisk hepatitt C er det en overhyppighet av depresjon og angsttilstander(44). I tillegg kan interferonbehandling forverre eller utløse psykiatriske lidelser (44, 59, 60). En forutsetning for å starte interferonbasert HCV behandling av pasienter med psykiatrisk sykdom er at man utfører grundige forundersøkelser (59). En leverbiopsi eller leverelastisitetmåling kan avklare om behandling bør startes tross relative kontraindikasjoner. Videre anbefales at pasientene som behandles følges med klinisk depresjonsscoreing, for eksempel ved bruk av MADRS, Regelmessig kontroll hos psykiater er ikke nødvendig uten om ved spesifiserte alvorlige psykiatriske sykdommer.

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

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

SOF og RBV i 12 til 24 uker vil være et godt alternativ til de med psykiatriske kontraindikasjoner for interferonbasert behandling gitt at det foreligger betydelig leverfibrose

Interferon er relativt kontraindisert ved psykiatriske lidelser, pasienter med lette psykiatriske tilstander kan behandles med interferon under tett oppfølging. Er indikasjonen sterk kan SOF og RBV gis alene.

18. Hvordan bør rusavhengige behandles?

Det er nå omkring 7500 pasienter i legemiddel assistert rehabilitering (LAR) i Norge og opp til halvparten av disse har kronisk hepatitt C (61, 62)

Det er ingen kjente interaksjoner mellom opiatere og IFN α , opiatere og ribavirin eller opiatere og SOF (63). Samtlige LAR pasienter som er HCV RNA positive bør vurderes hos spesialist. Der hvor det finnes indikasjon gir antiviral behandling integrert i etablerte rusbehandlingsprogrammer for opioidavhengighet gode resultater (62, 64).

Injeksjonen av pegIFN ukentlig kan med fordel settes på rusbehandlingsinstitusjonen. Man bør overveie indikasjon for å administrere pegIFN- α i ”penn” i stedet for sprøyte hvis pasienten er sårbar for injeksjonsbasert behandling. Rusbehandler bør følge pasienten tett (2-4 konsultasjoner/mnd.) og fortløpende vurdere behandling av ulike plager (smerter, søvnforstyrrelser, angst, depresjon osv.) ut ifra et rusbehandlingsperspektiv. Hyppighet av urinprøver underveis vurderes individuelt.

Pasienter med pågående injiserende stoffmisbruk er det ofte vanskelig å nå frem til med annet enn tilfeldige helsetilbud. I første omgang er det viktig at denne pasientgruppen nås med informasjon om hepatitt C. I tilfeller hvor aktive misbrukere er motivert for behandling og vedkommende møter regelmessig til avtaler kan det være forsvarlig å prøve HCV behandling (65). I slike tilfeller må oppfølgingen være tett særlig med tanke på utvikling av depresjon og bakterielle infeksjoner. Pasienter med høyt alkoholforbruk og hepatitt C infeksjon 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 tilrådes til å være meget forsiktige med inntak av

alkohol. Hos pasienter som tross dette fortsetter å ha et høyt inntak av alkohol, er indikasjonen for HCV behandling særlig sterk..

Interferonfrie behandlingsalternativer vil være særlig verdifulle for rusavhengige. Teoretisk er det mulig å redusere smittepresset av hepatitt C gjennom behandling. (66).

Substitusjonsbehandlede opiatavhengige som er HCV RNA positive bør vurderes av spesialist i gastroenterologi eller infeksjonsmedisin. HCV behandlingen integreres i LAR programmet. Aktivt rusmisbruk er ofte et hinder for HCV behandling, men i enkelt tilfeller kan behandling igangsettes. Pasienter med HCV bør tilrådes å være meget forsiktige med alkohol. HCV behandling er sterkt indisert hos alkoholavhengige.

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

Pasienter som ikke har respondert på HCV behandling og eller som ikke skal ha HCV behandling bør kontrolleres hos spesialist en til to ganger i året. Hvert 5. år bør det tas leverbiopsi eller måles leverelastisitet, hvis ikke cirrhose allerede er påvist. Med tanke på utvikling av HCC bør pasienter med cirrhose (fibroskan >12.5 kPa)kontrolleres med ultralyd og alfa føtoprotein (AFP) hver 6. måned.

Pasienter som ikke har oppnådd SVR eller som har avansert sykdom bør følges med halvårlige til årlige kontroller.

20. Hvilken oppfølging skal cirrhotikere ha?

Pasienter med cirrhose og kronisk hepatitt C må følges tett. Hvert annet år bør det gjøres øvre endoskopi med tanke på å påvise øsofagusvaricer og hvert halvår bør det gjøres ultralyd og måling av AFP med tanke på å påvise HCC tidlig. Pasienter med cirrhose som har oppnådd SVR er fortsatt i risiko for å utvikle HCC og skal derfor følges med UL og AFP målinger hvert halvår.

21. Hvilke indikasjoner er det for rebehandling?

Det foreligger ingen fase 3 studier av nytten av SOF hos behandlingserfarne med genotype 1, 4-5-6, men den gode responsen hos naive tilsier at også disse bør tilbys regimer med SOF der hvor det foreligger indikasjon (Metavir F2-F4 (67, 68)). SOF bør i så fall forskrives etter samme retningslinjer som er angitt for naive genotype 1 pasienter. Behandlingserfarne med genotype 2 bør forskrives SOF og RBV i 12 uker, mens de med genotype 3 bør få pegIFN, RBV og SOF i 12 uker.

Det er ingen studier av effekten av rebehandling med SOF av pasienter som ikke oppnådde SVR etter behandling med proteasehemmer i kombinasjon med pegIFN og RBV. Det er ikke påvist mutasjoner in vitro som skulle tilsi kryssresistens mellom polymerasehemmere og proteasehemmere. Vi anbefaler derfor at også de som har forsøkt en HCV proteasehemmer tilbys SOF i kombinasjon med pegIFN i 12 uker

Det er indikasjon for rebehandling med SOF og RBV med eller uten pegIFN avhengig av genotype av pasienter som ikke har oppnådd SVR etter tidligere HCV behandlingsforsøk

21. Hvordan skal gravide følges opp?

Gravide med risikofaktorer anbefales testet for HCV antistoffer i svangerskapet. Påvises antistoffer, bør den gravide undersøkes med PCR metodikk ved to ulike tidspunkter i svangerskapet. Den siste av PCR undersøkelsene anbefales tatt så nær fødselen som mulig. Ved to negative PCR undersøkelser

trenger barnet ingen oppfølging. Graviditet er en absolutt kontraindikasjon mot behandling av hepatitt C infeksjon.

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

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

Maternelle antistoff vil påvises i barnets blod fram til 12 måneders alder. Påvises antistoff ved 18 måneders alder, tas HCV RNA kvantitering, genotyping ALAT, GT, ALP, bilirubin, albumin og INR to ganger i året og AFP annet hvert år.

Ultralyd av leveren bør gjøres ved vedvarende forhøyde leverenzymmer og før behandlingsstart.

Leverbiopsi før behandlingsstart er ikke alltid nødvendig, men behandler kan overveie å utføre det ved genotype 1 og 4. Forhøyde leverenzymmer korrelerer med inflammasjonsgrad i biopsi.

Inflammasjonsgrad korrelerer med fibroseutvikling (7).

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

Referanser

1. 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*;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*;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. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-293.
17. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
18. Haukeland JW, Schreiner LT, Lorgen I, Frigstad SO, Bang C, Raknerud N, Konopski Z. ASAT/ALAT ratio provides prognostic information independently of Child-Pugh class,

gender and age in non-alcoholic cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2008;43:1241-1248.

19. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, Grp M. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
20. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok ASF. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
21. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2003;29:1705-1713.
22. 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.
23. 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*;140:1970-1979, 1979 e1971-1973.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
29. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Farkkila M, Buhl MR, Morch K, Dhillon AP, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology* 2008;47:1837-1845.
30. 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.
31. 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.
32. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, Shafran SD, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-134.
33. 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.

34. 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.
35. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*;364:1195-1206.
36. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-1850.
37. Lawitz E PF, Brainard DM, et a. Sofosbuvir in combination with pegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Hepatology* 2013:Abstract LB 4.
38. 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*;22:552-556.
39. 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.
40. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*;364:2405-2416.
41. Manns M MP, Poordad F. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naive patients: results from QUEST-2, a phase iii trial. . *J Hepatol* 2013:Abstract 1413.
42. 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*;370:211-221.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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*.
48. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, Accadia L, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007;46:206-212.
49. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, Di Stefano R, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2007;47:484-491.

50. Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. *J Hepatol* 2009;50:719-728.
51. 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.
52. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, Losito F, Amoruso AC, Stallone G, Schena FP, et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *Journal of Hepatology* 2007;46:768-774.
53. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006;13:316-321.
54. Bruchfeld A, Lindahl K, Schvarcz R, Stahle L. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* 2002;24:701-708.
55. 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.
56. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, Carosi G, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine* 2004;351:438-450.
57. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients - A randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2004;292:2839-2848.
58. Crockett sd, Keeffe eb. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrobiol* 2005;13.
59. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha - Recognition and management. *Cns Drugs* 2005;19:105-123.
60. Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003;37:443-451.
61. Waal H, Clausen T, Håseth A, Lillevoold P. LAR i Norge 10 år. Statusrapport 2008. SERAF Rapport 2009;2.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, Kral AH, Ciccarone DH, Moore LD, Lo B. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *New England Journal of Medicine* 2001;345:211-214.

66. 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.
67. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126:1015-1023; discussion 1947.
68. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC, Jr., Esposito SP, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2453-2462.

Interessekonflikter

Kristian Bjøro 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 for foredrag.

Lars Karlsen har vært rådgiver for Gilead og Abbvie og vært honorert av MSD 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 forelesninger