

September 2014

Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C

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

Arbeidsutvalget:

Kristian Bjøro, Avdeling for Transplantasjonsmedisin, OUS Rikshospitalet, Oslo
Olav Dalgard, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Akershus Universitetssykehus, Lørenskog
Lars Karlsen, Gastromedisinsk avdeling, Stavanger Universitetssykehus, Stavanger
Knut Boe Kielland, Nasjonal kompetansetjeneste for samtidig rusmisbruk og psykisk lidelse, Sykehuset Innlandet, Brumunddal (observatør)
Zbigniew Konopski, Gastromedisinsk avdeling, OUS Ullevål, Oslo
Rafael Alexander Modahl Leiva, Infeksjonsmedisinsk avd, Haukeland Universitetssykehus, Bergen
Håvard Midgard, Akershus Universitetssykehus, Lørenskog (observatør)
Arild Mæland, Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS Ullevål, Oslo
Per Sandvei, Gastromedisinsk avdeling, Sykehuset Østfold, Fredrikstad
Susanne Gjeruldsen Dudman, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Oslo

Korrespondanse:

Olav Dalgard, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Akershus Universitetssykehus, Lørenskog
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.

I Norge har om lag 20 000 personer kronisk hepatitt C og disse står i fare for utvikle levercirrhose og tilhørende komplikasjoner. Utvalget anbefaler at alle som har vært perkutant eksponert for blod som kan være HCV-infisert undersøkes med tanke på hepatitt C. 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 halvparten 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 og i juni fikk en ny HCV proteasehemmer, Simeprevir (SIM), markedsføringstillatelse. Enkelte pasienter kan dermed oppnå å bli virusfri uten å måtte ta interferon, men fortsatt må de fleste som skal ha direktevirkende antivirale midler ta disse i kombinasjon med pegIFN og RBV. Rundt 90% vil da bli varig virusfri. Kostnaden er dessverre høy for de nye medikamentene og kun de med avansert leverfibrose eller risiko for å utvikle dette innen få år bør prioriteres foreløpig. Nye hepatitt C-medikamenter blir stadig lansert og utvalget vil fortløpende revidere veilederen i henhold til dette.

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 infisert blod. I Norge har 80% av smitteoverføringen skjedd gjennom sprøytemisbruk, noen få er blitt smittet via blodtransfusjoner før 1990 mens smitteveien er uavklart hos 15-20% (2). Faren for seksuell smitteoverføring, smitte ved tatovering, piercing eller aksidentelt sprøytestikk er tilstede, men synes å være svært liten (4, 5). I mange land med lav og middels inntekt har helsepersonell i uttalt grad brukt ikke-steriliserte sprøyter, noe som kan forklare den høye prevalensen av HCV i 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, 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 personer med kronisk hepatitt C viste at 1 av 3 hadde begynnende cirrhose eller cirrhose 25-35 år etter eksponering. I den samme kohorten var leversykdom den viktigste dødsårsaken blant 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 (12, 13). Blant pasienter med levercirrhose vil hepatocellulært karsinom (HCC) utvikles hos 25% og leverdekompensasjon 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 19 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 i juni 2014. Utvalget planlegger å revidere veilederen hver gang nye HCV medikamenter får markedsføringstillatelse.

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 intravenøst sprøytemisbruk. Alle personer med slik erfaring bør undersøkes. Pasienter som utvalget anbefaler at skal undersøkes med tanke på HCV 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 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

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

3. Hvem skal henvises til spesialist?

Alle HCV RNA positive pasienter bør tilbys vurdering av 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/serologi:
 - 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, Na, K, s-jern, TIBC, ferritin, SR, CRP
- Autoimmun status:
 - Antinukleære antistoffer, anti-glatt muskulatur antistoff, anti-mitokondrie antistoff, IgG, IgM, IgA
- Thyreoidea status:
 - TSH og fT4
- Ultralyd av lever og milt
- Elastografi av lever (FibroScan) eller leverbiopsi
- Gastroskopi ved cirrhose

4. Hvordan kan sykdommens stadium fastslås?

Behandlingsvalg gjøres ofte utfra kunnskap om pasientens fibroestadium. Dette kan nå i de fleste tilfeller fastsettes non-invasivt ved elastografi av leveren (FibroScan®), men det vil fortsatt være behov for leverbiopsi hos noen pasienter. Utvalget anbefaler at sykehus som behandler mange pasienter med kronisk hepatitt C går til innkjøp av FibroScan® og bruker dette for initial screening og oppfølging av alle pasienter.

Sykdommens prognose kan best anslås ved vurdering av stadium av leverfibrose. Fibroestadium kan vurderes invasivt ved ultralydveiledet leverbiopsi eller non-invasivt ved måling av leverelastisitet og/eller biomarkører (fibrosemarkører) i serum.

METAVIR er et semikvantitativt system som bioptisk angir fibroestadium (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 (FibroScan®) et godt non-invasivt alternativ for stadielinndeling ved kronisk HCV. Leverelastisitet (benevnes i kPa) korrelerer med mengde leverfibrose som igjen korrelerer med hastigheten av en vibrasjonsbølge utløst av apparatet. Både metaanalyser og større studier med individuelle data har konkludert med at metoden er best egnet for cirrhosescreening, dvs for diagnostikk av F4, og noe mindre egnet til å skille mellom de intermediære fibrosestadier (16-20).

Elastografiverdier bør tolkes i et kontinuum, men generelt kan man si at ved verdier >13 kPa er det stor sannsynlighet for cirrhose (F4), mens ved verdier <7 kPa er det stor sannsynlighet for minimal eller ingen fibrose (F0-F1). Ved å sette cut-off på 7 kPa vil vi diagnostisere de fleste med signifikant fibrose (høy sensitivitet) uten å feilklassifisere for mange med minimal eller ingen fibrose (akseptabel spesifisitet). Det er vist at diagnostikken av intermediære fibrosestadier kan bedres ved å kombinere elastografi med biomarkører som FibroTest, APRI, eller FIB-4 (21).

En vesentlig fordel ved elastografi av leveren er at høye verdier (12-75 kPa) korrelerer med graden av portal hypertensjon og derfor gir informasjon om risiko for komplikasjoner (dekompensasjon) og død av leversykdom i mye større grad enn METAVIR-systemet ved leverbiopsi. Det er vist at 5-års overlevelsen hos HCV-pasienter er betydelig redusert først ved elastografiverdier >9.5 kPa (22).

5. Hva er målet med HCV-behandling?

Målet med HCV-behandling er å hindre utvikling av levercirrhose og å redusere sannsynligheten for komplikasjoner til allerede etablert cirrhose .

Målet med medikamentell behandling av kronisk HCV infeksjon er å hindre utvikling av cirrhose og dermed risiko for HCC 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 etter avsluttet behandling (23, 24). Pasienter med SVR uten avansert leversykdom kan ansees som helbredet og trenger ikke videre oppfølging.

Med introduksjonen av de direktevirkende antivirale legemidler som kan gi SVR hos 90-100% med minimale bivirkninger, vil det kunne tenkes at smittepresset blant aktive rusmisbrukere kan reduseres gjennom behandling (25), men per dags dato tror ikke utvalget at dette vil være et mål det er økonomisk forsvarlig å forfølge.

6. Hva er indikasjonen for HCV-behandling?

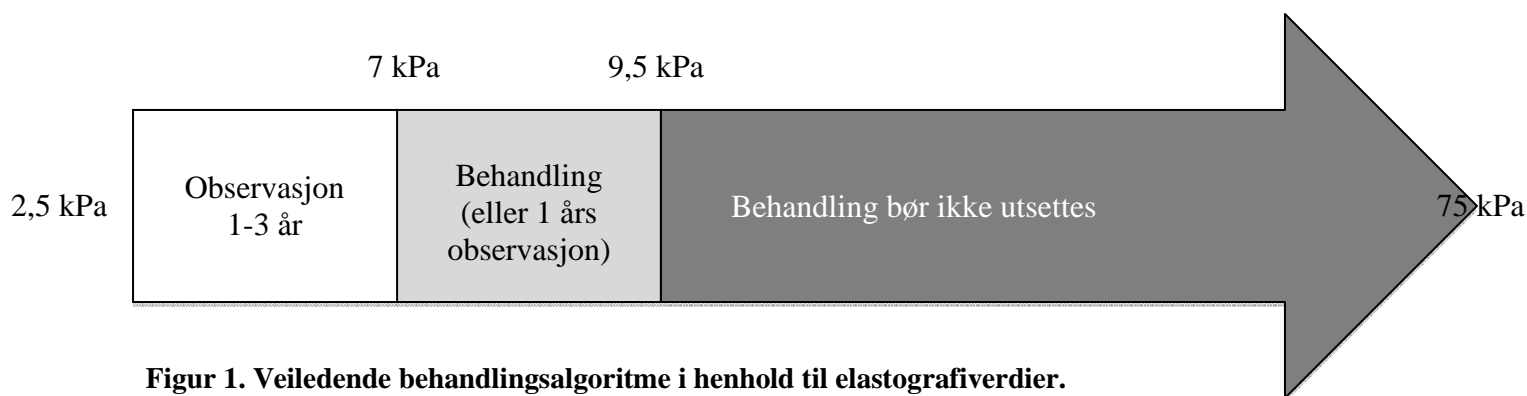
Alle pasienter med signifikant leverfibrose (Metavir \geq F2 eller elastografi >7kPa) bør behandles. Pasienter uten signifikant fibrose bør tilbys behandling hvis de har genotype 2 eller 3 og er under 40 år. Behandling bør ikke utsettes hos pasienter med elastografi >9.5 kPa.

Indikasjon og tidspunkt for HCV-behandling må individualiseres, og beslutninger må tas på bakgrunn av det aktuelle fibrosestadium, prediktorer for vellykket behandling (kvinne, lite fibrose, lav alder, gunstig genotype, lav virusmengde) samt risikofaktorer for progresjon av leverfibrose (mann, høy alder ved smittetidspunktet, steatose, høyt alkoholforbruk, koinfeksjoner). Videre er det sentralt å vurdere kontraindikasjoner og pasientens egen motivasjon for og evne til å gjennomføre behandlingen.

Alle pasienter med signifikant fibrose (Metavir \geq F2 eller leverelastisitet >7kPa) bør tilbys behandling uavhengig av genotype. Pasienter med genotype 2 og 3 under 40 år har 85 % sannsynlighet for SVR

etter 12-16 ukers behandling med pegIFN + RBV (26-32), noe som betyr at man kan tilby behandling til alle disse pasientene uavhengig av fibrorestadium og inflammasjonsgrad hvis det ikke foreligger kontraindikasjoner. Pasienter med lite fibrose (F0-F1 eller leverelastisitet <7 kPa) og genotype 1, 4, 5 eller 6 eller genotype 2 eller 3 og alder over 40 år bør observeres i påvente av rimeligere interferonfrie behandlingsalternativer.

Generelt vil én av tre med kronisk HCV utvikle avansert leverfibrose i løpet av 30 år (10), men forløpet utover dette er i stor grad ukjent og fibrosetakten kan være uforutsigbar. Det fremstår likevel klart at ikke alle pasienter med kronisk HCV vil utvikle behandlingskrevende leversykdom. Pasienter med leverelastisitet mellom 7-9.5 kPa (moderat fibrose) har sannsynligvis ikke økt risiko for å dø av leversykdom innen fem år sammenlignet med pasienter med leverelastisitet under 7 kPa (33). Med mindre det foreligger risikofaktorer for progresjon av leverfibrose (se over) mener utvalget at pasienter med moderat fibrose trygt kan observeres med årlige elastografi-målinger i inntil 3 år uten fare for at det oppstår komplikasjoner eller at langtidsoverlevelsen påvirkes (figur 1).



Figur 1. Veiledende behandlingsalgoritme i henhold til elastografiverdier.

7. Hva er standard behandling av behandlingsnaive med HCV-infeksjon ?

Standard behandling av HCV-infeksjon er ulike kombinasjoner pegIFN, RBV og SOF. Kombinasjon og behandlingens lengde er avhengig av alder, genotype og fibrorestadium.

HCV-behandling må individualiseres avhengig av genotype og pasientens alder. Følgende medikamenter har en plass i HCV-behandlingen per dags dato: *Pegylert interferon alfa (pegIFN)*, *ribavirin (RBV)*, *sofosbuvir (SOF)* og *simeprevir (SIM)*. Proteasehemmerene telaprevir (TVR) og boceprevir (BOC) anbefales ikke brukt siden disse må administreres med pegIFN + RBV i minst 24 uker og belaster pasientene med betydelige bivirkninger.

SOF er en nukleosidanalogue polymerasehemmer som fra mars 2014 har hatt markedsføringstillatelse i Norge hovedsaklig basert på tre fase-3 studier (24, 34, 35). I en av disse ble effekten av SOF + RBV + pegIFN i 12 uker undersøkt blant 291 pasienter med genotype 1 og SVR ble oppnådd hos 90% (24). Studien hadde ingen kontrollarm, men daværende standardbehandling med proteasehemmer, pegIFN og RBV hadde i tidligere studier gitt SVR hos 60-75% (36, 37). I den samme publikasjonen blir det dokumentert at 97% av pasienter med genotype 2 randomisert til SOF + RBV i 12 uker oppnådde SVR sammenlignet med 76% av de som ble randomisert til pegIFN + RBV i 24 uker (24). SOF var mindre effektivt ved genotype 3 infeksjon. Etter 12 uker med SOF og RBV oppnådde 56% SVR sammenlignet med 62% hos de som fikk pegIFN + RBV i 24 uker. I en oppfølgende studie ble behandlingen med SOF + RBV forlenget til 24 uker til de med genotype 3 og 94% av tidligere ubehandlede oppnådde da SVR (35). En siste studie undersøkte effekten av 12 uker med pegIFN + RBV + SOF til pasienter som ikke hadde oppnådd SVR etter 24 uker med pegIFN + RBV (38). Studien inkluderte kun 24 pasienter med genotype 3, men 22 (83%) oppnådde SVR. Halvparten av disse pasientene hadde cirrhose. I Norge, som i andre vestlige land, har få pasienter genotype 4, 5 og

6. 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 + SOF i 12 uker og 34 (97%) oppnådde SVR.

SIM er i likhet med BOC og TVR en førstegenerasjons proteasehemmer. SIM fikk markedsføringstillatelse i mai 2014 på bakgrunn av tre randomiserte kontrollerte fase 3-studier blant pasienter med HCV genotype 1 (39-41). I disse ble SIM + RBV + pegIFN gitt i 12 uker fulgt av RBV + pegIFN i 12-36 uker, avhengig av uke 4-responsen, og sammenlignet med pegIFN + RBV i 48 uker. I de to studiene som inkluderte behandlingsnaive oppnådde 80% av de som fikk SIM (n=521) SVR sammenlignet med 50% i kontrollgruppen (n=260) (39, 40). I studien av de som hadde fått tilbakefall etter tidligere forsøk med pegIFN + RBV (n=393) oppnådde 79% SVR etter rebehandling med SIM + RBV + pegIFN (n= 260) sammenlignet med 36% etter rebehandling med pegIFN + RBV (n=133) (41). De som fikk SIM + pegIFN + RBV hadde ikke vesentlig mer bivirkninger enn de som fikk pegIFN+RBV. Interaksjoner ser heller ikke ut til å være et stort problem med SIM.

Hos pasienter med HCV genotype 1a infeksjon kan en naturlig forekommende NS3-4A protease polymorfisme (Q80K) som er assosiert til resistens redusere SVR-raten etter behandling med SIM + pegIFN + RBV. Forekomst at Q80K er imidlertid lav i enkelte europeiske studier (ca 5%) og derfor anbefales ikke screeningtest før behandling, men resistensundersøkelse kan gjøres ved terapivikt der man antar at årsaken kan være virusresistens. I en fase 2 studie av SIM + SOF i 12-24 uker til genotype 1-pasienter med eller uten tidligere eksponering for pegIFN + RBV oppnådde 96% SVR (n=167) ((42)). Behandlingsresponsen var ikke avhengig verken av stadium av leverfibrose, varighet av behandling, tidligere behandlingserfaring eller tillegg av ribavirin. Q80K hadde heller ikke betydning for behandlingsrepsjonen til SIM+SOF.

Utviklingen av direktevirkende antivirale midler er et betydelig medisinsk framskritt, men det kommer til en høy pris (tabell 4). Eksempelvis koster en 12 ukers kur med SOF NOK 430.000.- Det er utvalgets anbefaling at kun pasienter som ikke har høy sannsynlighet for å oppnå SVR etter 12 uker med pegIFN + RBV alene og med betydelig risiko for å utvikle cirrhose og dens komplikasjoner behandles med disse kostbare medikamentene.

Videre mener vi at pegIFN i utgangspunktet ikke bør gis i mer enn 12-16 uker siden bivirkninger av dette medikamentet er svært hyppige og av og til alvorlige. Studier av pasienter med genotype 2 eller 3 som oppnådde rask virusrespons (RVR = HCV RNA ikke-påvisbart uke 4) har vist at 80-90% oppnår SVR etter bare 12-14 ukers behandling (26, 30, 43). Den viktigste prediktoren for RVR og tilbakefall etter kort behandling var alder, og hos pasienter under 40 år oppnådde 81% RVR hvorav 95% fikk SVR etter kort behandling (43, 44).

Gitt behandlingsindikasjon (F2-F4), anbefaler utvalget derfor at

- pasienter med genotype 1 uavhengig av alder og pasienter med genotype 3 eldre enn 40 år behandles med SOF + pegIFN + RBV i 12 uker forutsatt at det ikke er kontraindikasjoner.
- pasienter med genotype 1 og kontraindikasjoner for pegIFN behandles med SIM + SOF i 12 uker.
- pasienter med genotype 2 eldre enn 40 år behandles med SOF + RBV i 12 uker.

Ved fravær av signifikant fibrose (F0-1) anbefaler utvalget at

- pasienter med genotype 2 og 3 yngre enn 40 år behandles med pegIFN + RBV. De som oppnår RVR bør behandles i 12 uker (43, 45). Av de som ikke oppnår RVR, bør kun de uten vesentlige bivirkninger fortsette behandlingen, totalt i 24 uker. Yngre pasienter med betydelig fibrose (F2-F4) som ikke oppnår RVR bør legge SOF til pegIFN + RBV, og denne trippelbehandlingen bør gis i 12 uker
- Standard behandling ved kronisk HCV er presentert i tabell 5 og veiledende behandlingsalgoritme er presentert i figur 2.

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

| Behandlingsregime | Indikasjon | SVR | Medikamentutgifter per kur | Medikamentutgifter per SVR |
|--|--|-----|----------------------------|----------------------------|
| PegIFN + RBV i 12 uker | Genotype 2/3 < 40 år og RVR | 95% | 24.000,- | 25.000,- |
| SOF + RBV i 12 uker | Genotype 2 >40 år og F2-F4 | 97% | 440.000,- | 454.000,- |
| SIM + PegIFN + RBV i 12 uker etterfulgt av pegIFN + RBV i 12-36 uker | Genotype 1 og F2-F4 | 80% | 360.000,- | 450.000 |
| SIM + SOF i 12 uker | Genotype 1 og F2-F4 intolerante for pegIFN | 95% | 749.000,- | 788.000,- |
| SOF + PegIFN + RBV 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 i 24 uker | Levertransplanterte (alle genotyper) | 74% | 880.000,- | 1.189.000,- |
| | Koinfiserte med genotype 1 og HIV | 74% | 880.000,- | 1.189.000,- |

Tabell 5. Standard behandling av kronisk hepatitt C.

Genotype 1, 4, 5, 6 eller genotype 3 > 40 år og F2-F4

Sofosbuvir (400 mg x 1) + PegIFN- α 2a (180 μ g/uke) + ribavirin (1000 mg < 75 kg , 1200 mg > 75 kg) i 12 uker.

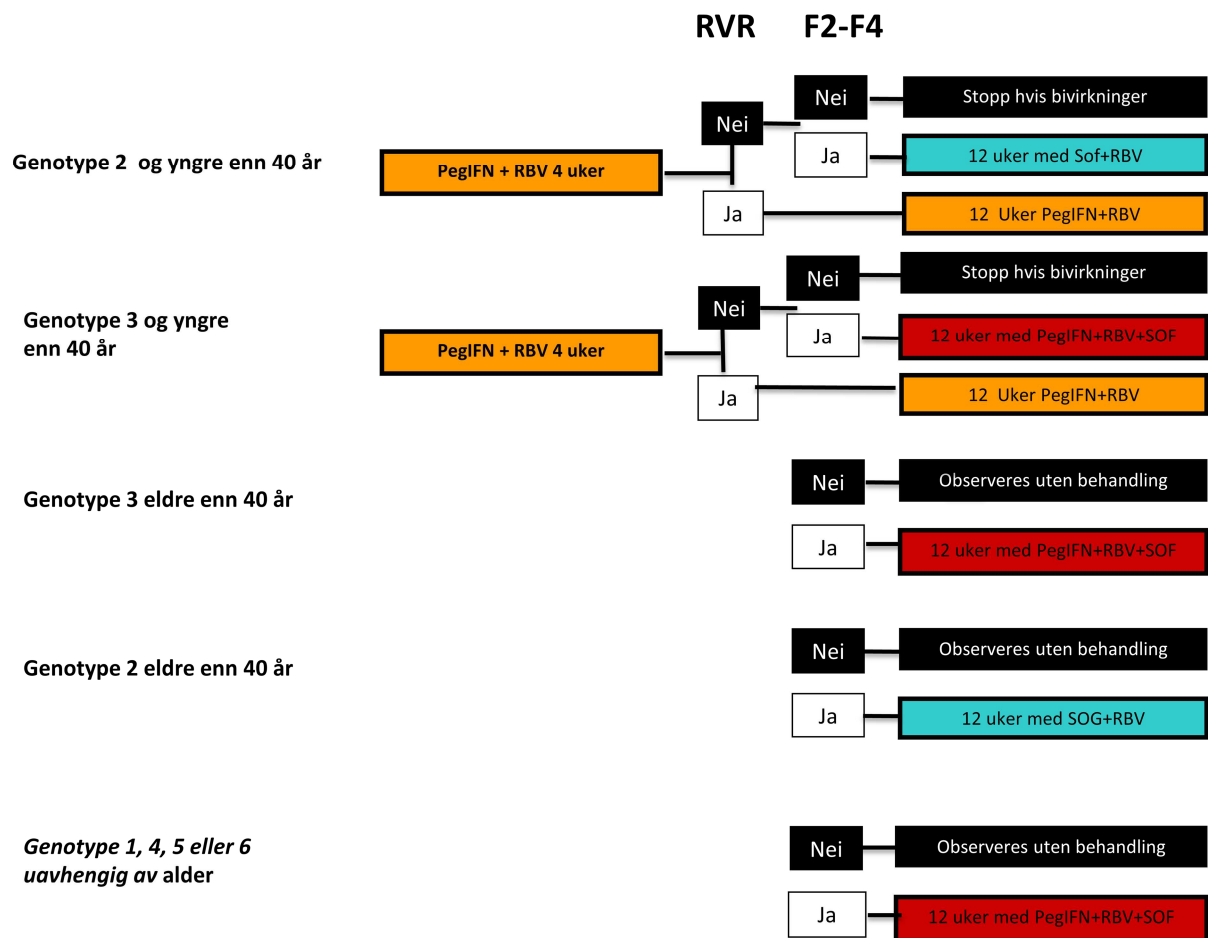
Genotype 2 > 40 år og F2-F4

Sofosbuvir (400 mg x 1) + ribavirin (1000 mg < 75 kg , 1200 mg > 75 kg) i 12 uker.

Genotype 2 eller 3 og < 40 år uavhengig av fibrosesattdium

PegIFN- α 2b (1,5 μ g/kg/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 påvises i uke 4, behandles pasienten i 12 uker. Hvis HCV RNA påvises bør behandlingen avbrytes hvis pasienten har mye bivirkninger og det ikke foreligger betydelig fibrose. Hvis det foreligger betydelig fibrose (Metavir F2-F4) bør sofosbuvir (400 mg x 1) legges til pegIFN + RBV i 12 uker.

Figur 2: Veileder for hepatitt C behandling hos voksne per sept 2014



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

Det er sannsynlig at HCV-behandling med et nær 100 % effektivt, peroralt og pangenotypisk regime med minimale bivirkninger vil være tilgjengelig i løpet av få år.

HCV-behandling er i rask utvikling og nærmer seg nå målet om et 100 % effektivt, peroralt og pangenotypisk regime med minimale bivirkninger. 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 antivirale legemidlene som ble godkjent var proteasehemmerene TVR og BOC. Disse har vært gitt i kombinasjon med pegIFN og RBV med betydelige bivirkninger og interaksjoner med andre legemidler, men har vært effektive hos 65-75% av de med genotype 1 (36, 46). Så langt i 2014 er proteasehemmeren SIM og polymerasehemmeren SOF markedsført, og begge tolereres godt, har langt færre interaksjonsproblemer og doseres en gang daglig.

NS5A-hemmeren daclatasvir vil sannsynligvis også bli søkt godkjent i 2014. Medikamentet har vært prøvd i kombinasjon med SOF uten pegIFN i 24 uker (47), av 126 behandlingsnaive genotype 1 pasienter oppnådde 98% SVR. I motsetning til simeprevir har medikamentet effekt også mot genotype 3 hvor 16/18 (89%) oppnådde SVR. Etter hvert vil de direktevirkende antivirale midlene bli kombinert i én tablett som tas en gang daglig, noe som vil forenkle HCV behandlingen ytterligere. En kombinasjon av den ritonavirboostede proteasehemmeren ABT-450, den non-nukleosid analoge polymerasehemmeren ABT-333 og NS5A hemmeren ABT-267 er under utprøving som en tablett daglig. Den er særlig utviklet for behandling av genotype 1 og 95-100% har oppnådd SVR etter 12 uker med dette regimet (47) En tredje NS5A hemmer, ledipasvir, er kombinert med SOF i én tablett og har oppnådd SVR hos 95-100% (48). Foreløpig har pasienter med genotype 3 oppnådd noe dårligere respons på de nye direktevirkende antivirale midlene, men både daclatasvir og ledipasvir har vist lovende resultater i små fase 2-studier også mot genotype 3a når de har vært kombinert med SOF.

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

Et influensalignende syndrom, benmargssuppresjon, hemolyse, depresjon og autoimmune fenomener er klinisk viktige bivirkninger av pegIFN og RBV. Tillegg av SOF eller SIM til pegIFN og RBV ser ikke ut til å gi betydelig økning av bivirkningene.

Alle som får interferonbasert HCV-behandling, må regne med bivirkninger (27, 31, 49). 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) (27, 31). 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 (50). Alvorlig depresjon 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 pr trinn til symptomatisk lindring oppnås. Det er viktigst å opprettholde høy RBV-dose i tiden hvor viruset enda er påvisbart.

Tillegg av SOF eller SIM til pegIFN og/eller RBV ser ikke ut til å gi betydelig økte bivirkninger. 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 serumkonsentrasjonen av SOF og SIM.

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

Pasienter med akutt HCV som har påvisbart HCV RNA 12 uker etter eksponering bør behandles med pegIFN- α 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 eksponering 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 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 (51, 52). En senere studie viste like god respons med pegIFN monoterapi i 12 uker som pegIFN + RBV i 12 uker eller monoterapi pegIFN 24 uker (SVR per protokoll var 82%) (53).

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

Pasienter med kompensert HCV cirrhose bør behandles.

Behandling av pasienter med levercirrhose har som mål å redusere risikoen for dekompensasjon, hindre utvikling av HCC og å unngå eller utsette behovet for levertransplantasjon. Det er som regel trygt å behandle pasienter med kompensert cirrhose med pegIFN (54, 55). Pasienter med dekompensert cirrhose har en betydelig risiko for komplikasjoner under interferonbehandling (56). Dekompensert cirrhose (Child Pugh B eller verre) er derfor en kontraindikasjon for interferonbasert HCV behandling.

SOF er prøvd ut hos pasienter med dekompensert leversykdom. Medikamentet metaboliseres renalt og ser ut til å være trygt også ved leversvikt. SIM, derimot, metaboliseres i leveren, er ikke prøvd ut og bør derfor ikke gis til pasienter med Child Pugh B eller C.

Pasienter som står på venteliste for levertransplantasjon kan være aktuelle for antiviral behandling, men dette må skje i regi av Avdeling for Transplantasjonsmedisin, OUS Rikshospitalet. 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 med slike pasienter.

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.

Femårs overlevelse hos pasienter med kompensert HCV cirrhose er god, men så snart en episode med dekompenisering har forekommet (encefalopati, ascites eller variceblødning) er 5-års overlevelse 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%, (57). 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 <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 etter levertransplantasjon med HCV og fibrose bør behandles.

Etter levertransplantasjon for HCV vil virus reinfisere det nye graftet. Dessverre tolereres pegIFN og RBV dårlig etter transplantasjon. Alle levertransplanterte med kronisk HCV bør behandles, og behandlingen bør skje i regi av Avdeling for transplantasjonsmedisin ved OUS Rikshospitalet. Interferonbasert behandling er kontraindisert hos disse pasientene og per i dag anbefaler utvalget RBV + SOF i 24 uker eller SIM + SOF i 12 uker avhengig av bl.a genotype og leverfunksjon.

14. Hvordan skal pasienter med nyresvikt behandles?

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 pasienter med moderat nyresvikt. Nyretransplantasjon er en kontraindikasjon for interferonbasert behandling, men SOF, SIM og RBV kan brukes i denne situasjonen.

PegIFN- α -2a kan gis i normaldose til pasienter med kreatinin clearance ned til 20 ml/min. Ved kreatinin clearance under dette og til dialysepasienter anbefales 135 ug/uke. PegIFN- α -2b må gis i betydelig redusert dose ved GFR under 50 ml/min/1.73m³ (58, 59).

Ribavirin akkumuleres ved redusert nyrefunksjon og dette gir risiko for utvikling av betydelig anemi. Ribavirin er ikke dialyserbart. Ved moderat nyresvikt kan ribavirin gis i redusert dose dersom serumkonsentrasjonen monitoreres (analysen utføres ved Farmakologisk laboratorium, Karolinska Universitetssjukehus, Huddinge, Stockholm) (60).

SOF eller SIM 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 dialysepasienter er ikke undersøkt. Nyretransplantasjon er en kontraindikasjon for interferonbasert behandling på grunn av økt risiko for rejeksjon (61). Ved avansert fibrose kan man i samråd med spesialister med særlig erfaring med HCV behandling vurdere å gi SOF + RBV i 12-24 uker.

15. Hvordan skal pasienter med koinfeksjon behandles?

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

HCV-HIV koinfeksjon

Koinfeksjon med ubehandlet HIV er forbundet med raskere progresjon av leverfibrose enn monoinfeksjon med HCV (12). Koinfeksjon med velbehandlet HIV synes å gi samme progresjon som hos ikke koinfiserte. Behandlingsindikasjonen hos disse er derfor den samme som for monoinfiserte. HIV-pasienter, selv velbehandlete, har nedsatt effekt av interferonterapi ved HCV(62). Vi venter at nye studier raskt vil kunne gi oss nye anbefalinger om terapi hos koinfiserte, men i en rekke små studier av direktevirkende antivirale midler inklusive SOF og SIM har HIV infiserte hatt like god respons som ikke koinfiserte. Anbefalinger om standard behandling til naive monoinfiserte gjelder derfor for koinfiserte som tolererer interferon (63, 64). Man skal være oppmerksom på at SIM ikke bør administreres sammen med ritonavirboostede anti HIV regimer pga interaksjoner.

HCV-HBV koinfeksjon

HCV-HBV koinfeksjon er forbundet med økt risiko for progresjon til cirrhose og utvikling av HCC sammenlignet med monoinfeksjon (65). Det finnes imidlertid ingen etablerte behandlingsanbefalinger for disse pasientene. Før dette 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 dette vil påvirke behandlingsvalget. Det henvises for øvrig til spesiallitteratur for behandling av kronisk HBV-infeksjon.

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

Interferonbasert behandling er relativt kontraindisert ved alvorlig psykiske lidelser, men pasienter med lettere psykiske lidelser kan behandles med IFN under tett oppfølging. Er indikasjonen sterk, kan SOF + RBV eller SOF + SIM gis alene.

Blant pasienter med kronisk hepatitt C er det en overhyppighet av depresjon og angstlidelser (50). I tillegg kan interferon forverre eller utløse psykiske lidelser (50, 66, 67). En forutsetning for å starte interferonbasert HCV behandling av pasienter med psykiatrisk sykdom er at man utfører grundige forundersøkelser (66). De psykiatriske kontraindikasjonene for interferonbasert behandling kan være vanskelige å vurdere, men generelt gjelder det 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 + RBV i 12 til 24 uker eller SIM + SOF i 12 uker vil være et godt alternativ til pasienter med psykiatriske kontraindikasjoner for interferonbasert behandling, gitt at det foreligger betydelig leverfibrose.

17. Hvordan bør rusavhengige behandles?

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.

Det er nå omkring 7000 pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge og omlag halvparten av disse har kronisk hepatitt C (68). Det er ingen kjente interaksjoner mellom opiater og IFN- α , opiater og ribavirin eller opiater og SOF (69).

Samtlige LAR-pasienter som er HCV RNA positive bør vurderes hos spesialist. Dersom det foreligger behandlingsindikasjon, gir antiviral behandling integrert i etablerte rusbehandlingsprogrammer for opioidavhengighet gode resultater (70, 71). Tverrfaglig oppfølging anbefales og injeksjonen av pegIFN ukentlig kan med fordel settes på rusbehandlingsenhet, hjemmesykepleie eller fastlege. Man bør overveie indikasjon for å administrere pegIFN 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 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 starte HCV behandling (72). I slike tilfeller må oppfølgingen være tett særlig med tanke på utvikling av depresjon og bakterielle infeksjoner hvis behandlingen er interferonbasert. De nye direktevirkende antivirale legemidlene er til nå kun prøvd ut blant pasienter med god etterlevelse. Konsekvensen av uregelmessig inntak av SOF eller SIM, slik man kanskje kan frykte hos pasienter i aktiv rus, er ikke kjent, men vil antagelig innebære økt risiko for resistensutvikling

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 skjerpes, spesielt hvis det foreligger avansert fibrose.

Interferonfrie behandlingsregimer vil være særlig verdifulle for rusavhengige pasienter. Matematiske modellstudier har vist at det teoretisk er mulig å redusere både smittepress/insidens og prevalens av hepatitt C gjennom behandling ("treatment as prevention") (73).

18. 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 oppnådd SVR eller som har avansert sykdom bør følges med halvårlige til årlige kontroller. Pasienter med levercirrhose, uavhengig av om de har oppnådd SVR, er i risiko for å utvikle HCC og skal derfor følges med UL og AFP hvert halvår.

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 femte år bør det tas leverbiopsi hvis ikke cirrhose allerede er påvist. Leverelastisitet bør måles annenhvert år hvis metoden er tilgjengelig. Pasienter med cirrhose (klinisk, bioptisk verifisert eller leverelastisitet >12.5 kPa) skal henvises til

gastroskopi for varicestatus og kontrolleres halvårlig med ultralyd og alfa føtoprotein (AFP) som ledd i HCC-surveillance.

19. Hvilke indikasjoner er det for rebehandling og hvilke behandlingsregimer er aktuelle?

Det er indikasjon for rebehandling av pasienter med signifikant fibrose som ikke har oppnådd SVR etter tidligere behandling med pegIFN + RBV. Pasienter med genotype 1 bør behandles med SOF + SIM, pasienter med genotype 2 med SOF + RBV og pasienter med genotype 3 med SOF + pegIFN + RBV.

Om lag 6000 personer har fått HCV behandling i Norge og det er grunn til å tro at 1/3 av disse ikke oppnådde SVR. De av denne gruppen som har signifikant leverfibrose (Metavir \geq F2 eller elastografi >7 kPa) bør rebehandles.

Blant pasienter med genotype 1 ga rebehandling av tidligere relapsere SVR hos 80% i en fase 3-studie av SIM + pegIFN + RBV (41). Det foreligger ingen tilsvarende fase 3-studier av nytten av SOF + pegIFN + RBV hos behandlingserfarne med genotype 1, men det foreligger en fase 2-studie av rebehandling i 12 eller 24 uker med SOF + SIM +/- RBV. I denne studien oppnådde 97% av tidligere nonrespondere med genotype 1 SVR (42). Verken fravær av RBV eller forkorting av behandlingen til 12 uker påvirket den gode behandlingsresponsen.

Blant pasienter med genotype 2 som ikke hadde oppnådd SVR etter tidligere behandling oppnådde 90% SVR etter rebehandling i 12 uker med SOF + RBV (35). I den samme studien oppnådde genotype 3 pasienter med tidligere behandlingssvikt 79% SVR etter 24 uker med SOF + RBV (35). Blant dem med cirrhose og genotype 3 fikk 62% SVR. En mindre forskerinitiert studie viste en bedre repons på trippelbehandling med pegIFN + RBV + SOF i 12 uker i det 20/24 behandlingserfarne med genotype 3 oppnådde SVR. Halvparten av disse hadde cirrhose.

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.
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. 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.
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* 2010;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. 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.
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. 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* 2012;140:1970-1979, 1979 e1971-1973.
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* 2013;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. 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* 2010;364:1195-1206.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, Moroz L, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:403-413.
41. Fornis X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, Horban A, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146:1669-1679.
42. 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-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014 epub ahead of print.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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* 2010;364:2405-2416.

47. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, Everson GT, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med* 2014;370:222-232.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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* 2014 Jun;59(6):2101-9.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, Losito F, Amoroso 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.

63. Jacobson I. J Hepatol 2013:Abstract 1425.
64. Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. JAMA 2014;312:353-361.
65. Crockett sd, Keefee eb. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. Ann Clin Microbiol Antimicrobiol 2005;13.
66. Raison CL, Demetrasvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha - Recognition and management. Cns Drugs 2005;19:105-123.
67. 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.
68. Waal H, Clausen T, Håseth A, Lillevoold P. LAR i Norge 10 år. Statusrapport 2008. SERAF Rapport 2009;2.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Hickman M. How cost-effective is hepatitis C virus treatment for people who inject drugs? J Gastroenterol Hepatol 2013;28:590-592.

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.

Håvard Midgard har vært honorert av Roche og Medivir 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.