

Hepatitt C i Norge 2009,

underdiagnostisert og underbehandlet

Fastlegen har en viktig rolle

AV EVEN REINERTSEN

Forekomst og prognose

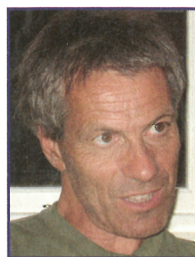
Hepatitt C er et globalt helseproblem. WHO regner med at ca 170 millioner mennesker er bærere av hepatitt C-virus (HCV). Det er store nasjonale forskjeller fra høyendemiske land som Egypt (25 prosent) og land i Sørøst-Asia (5–10 prosent) til Norge med anslagsvis 20–30 000 bærere (omkring 0,7 prosent) (1, 2). Intravenøst stoffmisbruk, dvs. sprøyte-deling, er den dominerende årsak til smitte i Norge og i Vesten. I Norge er de fleste med kronisk hepatitt C under 50 år.

Hepatitt C har varierende forløp og prognose. Det er derfor vanskelig å si hvor farlig hepatitt C er for den enkelte pasient. Utvikling av kronisk hepatitt C med senkomplikasjoner i form av levercirrhose, leversvikt og levercancer er de viktigste konsekvenser av infeksjonen.

Studier viser at så mange som 20–50 prosent av de som blir smittet med hepatitt C spontant kvitter seg med viruset (3). Men de fleste beholder hepatitt C-antistoffer og vil ha positiv screeningtest antakelig resten av livet. De 50–80 prosent med kronisk infeksjon progredierer langsomt, og opp til 25 prosent av disse vil ha normale transaminaser og vedvarende lette betennelsesforandringer i lever. Selv en stor del av pasientene med forhøyede levertall har lette til moderate leverforandringer i lang tid. Samtidig er det en del som utvikler cirrhose selv om de har normale transaminaser.

Vi kan forvente at 10–15 prosent av pasienter med kronisk hepatitt C smittet i ung alder etter 20 år utvikler alvorlig fibrose eller cirrhose og at antallet gradvis øker med økende infeksjonstid. Leverrelatert dødelighet hos stoffmisbrukere med kronisk hepatitt C ligger sannsynligvis omkring fem prosent etter 35 år. Hva som skjer etter 30–35 år – når pasientene er 50–60 år gamle – kjenner vi ikke godt nok til.

Uten effektiv behandling vil mange av de som får cirrhose, enten dø av sin leversykdom eller trenge levertransplantasjon. Barn og unge kvinner utvikler cirrhose langsommere, kun to til fire prosent etter 20 år.



Even Reinertsen

Født 1954, utdannet i Ulm, Tyskland. Jobbet på Gjøvik sykehus fra 1983. 2 år på Statens klinikk for narkomane på Hov i Land fram til 1988. Overlege på medisinsk avdeling på Gjøvik fra 1994, spesialist i infeksjonssykdommer 2000.

Målet med hepatitt C-behandling er å unngå levercirrhose, levercancer og dekompensert leversvikt, som er potensielle trusler for alle med kronisk hepatitt C. Men ikke alle vil få disse komplikasjonene, og dagens behandling er ofte langvarig og beheftet med betydelige bivirkninger.

Behandlingsindikasjon

To faktorer står sentralt i vurdering av behandlingsindikasjon:

- Hvilken genotype pasientens HCV har, som sier noe om muligheten for å lykkes med behandlingen.
- Risiko for og tegn på leverskade / cirrhoseutvikling. Sykehistorie, kliniske funn, blodprøver, ultralyd av lever og eventuelt leverbiopsi er vesentlig for å bedømme risiko for utvikling av (lever)sykdom.

I Norge har de fleste pasienter (ca 70 prosent) HCV **genotype 2 eller 3**, som svarer godt på behandling. 80–90 prosent av de som klarer å gjennomføre behandlingen, blir varig kvitt viruset. Behandlingstiden er standardisert til 24 uker. Men mange svarer raskt på behandling og er virusfrie etter fire uker, og av disse blir nesten alle kurert med 12–16 ukers behandling.

Ca 30 prosent av norske og rundt 70 prosent av amerikanske og søreuropeiske pasienter har **genotype 1**, som er vanskeligere å kurere. Det samme gjelder for genotype 4 (og 6) som er sjelden i Norge, men hyppig i henholdsvis Egypt og noen land i Asia. Kun ca 50 prosent blir varig virusfrie etter



Intravenøst stoffmisbruk er den dominerende årsaken til hepatitt C-smitte i Norge. ILLUSTRASJONSFOTO: DUŠAN ZIDAR

12 måneders behandling. Hos pasienter med genotype 1 som svarer raskt på behandlingen og blir virusfrie etter 4 uker, vil noen kunne klare seg med 6 måneders kur. På grunn av den ulike behandlingsresponsen for de ulike genotypene, er behandlingsindikasjonen liberal for geno-

type 2 og 3, men strengere for genotype 1 og 4. Ofte er det ved genotype 1 ønskelig med leverbiopsi for å vurdere prognose. Hvis leverforandringene er beskjedne, vil de fleste anbefale å utsette behandling, men vurdere det igjen om tre til fem år. Vi har i mange år ventet på bedre behand-

lingsalternativer for genotype 1, og først det siste året har det kommet lovende signaler om dette.

Akutt hepatitt C oppdages sjelden fordi om lag 80 prosent av pasientene gjennomgår den akutte fasen uten kliniske symptomer. Dersom pasienten ikke viser tegn til å kvitte seg med HCV i den akutte fasen, er det indikasjon for å vurdere behandling allerede på dette tidspunkt (4).

OPPSUMMERING OM BEHANDLINGSINDIKASJON:

- Indikasjon for behandling må vurderes individuelt.
- Det er lett å behandle genotype 2 og 3, kort behandlingstid (12–16 uker) kan være nok.
- Det er vanskelig å behandle genotype 1 og 4, selv med 12 måneders behandling blir kun rundt halvparten kurert. Leverbiopsi er ofte nødvendig i utredningen.

Utredning

Fastlegen bør teste alle med kjent intravenøst stoffmisbruk, og alle som tidligere har brukt stoff i sprøyter, for hepatitt A, hepatitt B, hepatitt C og HIV. Opp til 80 prosent av intravenøse stoffmisbrukere i Norge er smittet av hepatitt C, og smitten kom trolig inn i dette miljøet tidlig på 1970-tallet (Knut Boe Kielland, pers. meddelelse). Det er økt forekomst av hepatitt C blant grupper av innvandrere og i mindre grad blant menn som har sex med menn. Pasienter med kronisk hepatitt C risikerer mer alvorlig forløp av hepatitt A og B og bør derfor tilbys vaksine mot hepatitt A og hepatitt B.

Ved utredning av forhøyet ALAT bør det spørres om intravenøs stoffbruk, og antistoff mot hepatitt C-virus (anti-HCV) bør uansett være en del av utredningen. Hos 15–20 prosent av personer med hepatitt C-antistoff får man ikke fram risikofaktorer for HCV-smitte (5).

Et viktig poeng er at alle som får påvist anti-HCV, må undersøkes videre med genteknologisk metode (polymerase chain reaction, PCR), for å se om de er kroniske bærere av hepatitt C, eller om de er av de 20–50 prosent som har kvittet seg med viruset på egenhånd. Dette må gjøres av allmennlegen før pasienter henvises videre.

En del mikrobiologiske laboratorier gjør rutinemessig HCV-PCR når anti-HCV testen er positiv, andre laboratorier trenger en ny prøve for å gjøre PCR. En negativ hepatitt C polymerase chain reaction (HCV-PCR) må gjentas, fordi det en sjelden gang forekommer lavgradig viremi rundt deteksjonsgrensen. Mikrobiologiske laboratorier

anbefaler tre negative PCR-prøver for sikkert å utelukke lavgradig viremi. I praksis vil de fleste som behandler hepatitt C slå seg til ro med to negative HCV-PCR.

Alle med positiv HCV-PCR bør vurderes med tanke på behandling. Hvis pasienten ikke er i aktivt rusmisbruk, har alvorlig psykisk lidelse, er gravid eller på annen måte har opplagte grunner til ikke å skulle behandles, bør hun/han henvises til videre utredning hos spesialist. Det er i Norge enten infeksjons- eller gastromedisiner, avhengig av lokale forhold og tradisjoner. Enkelte barneleger har startet å behandle barn med HCV-infeksjon.

Nødvendig informasjon når vi vurderer behandlingsindikasjon og eventuelle kontraindikasjoner, er pasientens livssituasjon, kroniske sykdommer (revmatisk, nevrologisk, psykiatrisk), alkoholbruk, rusproblematikk og eventuelle medikamenter.

På sykehuset tas genotyping og kvantitering av virus, som analyseres ved mikrobiologiske laboratorier ved regionsykehus. I tillegg tas utvidede leverprøver, en del prøver for å utelukke annen leversykdom (ANA, AMA, ASMA og alfa f6toprotein, AFP). Ultralyd av lever bestilles, hvis det ikke er gjort av fastlege. I ultralydhenvisningen spørres det om fettinfiltrasjon, fibrose / cirrhotetegn og etter fokale forandringer, spesielt tumor.

Avhengig av genotype, eventuelle cirrhotetegn eller cancermistanke, bestilles i neste omgang leverbiopsi. Biopsi er sjelden nødvendig ved genotype 2 og 3. Fibroscan er en ikke-invasiv metode for å vurdere fibrose og cirrhose. Den brukes mye på kontinentet. Erfaringene med den er gode, men den er lite brukt i Norden, og i Norge brukes den foreløpig bare på Aker universitetssykehus.

Behandling og bivirkninger

Behandlingen av hepatitt C er i dag ukentlige subkutane injeksjoner av pegylert interferon, kombinert med daglig ribavirin tabletter morgen og kveld. Det er to ulike pegylerte interferoner på markedet, peg-INF alfa-2a (Pegasys)

Hva bør gjøres hos fastlegen:

- Anti-HCV og HCV-PCR. Serologiske prøver på HIV, hepatitt A og hepatitt B.
- ASAT, ALAT, bilirubin, alp, Hb, hvite med differensialtelling, trombocytter, Na, K, kreatinin, albumin, INR, FT4, TSH. Eventuelt ultralyd av lever.
- Vurdering av om pasienten skal henvises (se forutsetninger og kontraindikasjoner). Etter gjennomført behandling kontroll av HCV-PCR.

og peg-INF alfa-2b (Pegintron). De regnes for likeverdige og leveres i ferdig fylte penner i pakninger på fire.

De fleste pasientene får opplæring på poliklinikken og setter sprøytene selv. Enkelte får dem satt av hjemmesykepleien, hos fastlegen eller på poliklinikken. For pasienter i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) anbefales vanligvis at sprøytene settes av helsepersonell.

Genotype er en viktig prediktor for vellykket behandling og bestemmer også i stor grad lengden av behandling og ribavirindosering. Ved genotype 1 og 4 gir man høyere dose ribavirin enn ved genotype 2 og 3. Høy alder (> 40 år), høy vekt, uttalt leverfibrose og høye virustall er korrelert til dårligere behandlingsrespons. Hvor raskt man blir virusfri, sier mye om sjansene for å bli kurert og er med på å bestemme lengden på behandlingen. De som blir virusfrie fire uker etter behandlingsstart, har såkalt rapid virus response (RVR), som er en viktig prediktor både for vellykket behandling og mulighet for kortere behandlingstid (se avsnitt om hvem som skal behandles).

Behandling med pegylert interferon og ribavirin har ofte betydelige bivirkninger. De fleste bivirkninger skyldes interferon, mens anemi er en vanlig bivirkning av ribavirin. Alvorlige depressive reaksjoner forekommer og enkelte selvmord har forekommet. Antidepressiv medikasjon kan være indisert. Ved alvorlig anemi kan erytropoetinbehandling være aktuelt. Tett oppfølging med prøvetaking og vurdering av dosejustering og eventuell seponering, er nødvendig.

De fleste på behandling får feber og muskelsmerter i dagene etter injeksjon, mange får i økende grad asteni og blir irritable, ca 10 prosent får hypo- eller hypertyreose. Kløe, sår hud og slimhinneaffeksjon er vanlig, og enkelte får uttalt håravfall. Ribavirinbehandling medfører fare for fosterskade, derfor skal sikker prevensjon benyttes under behandling av både kvinner og menn og i seks måneder etter behandling.

For å klare å gjennomføre behandlingen med plager over lang tid, er pasientens motivasjon avgjørende. Det er viktig at pasientene informeres godt om muligheter og begrensninger ved behandlingen. De bør ha et realistisk bilde av hvor farlig det er å ha kronisk hepatitt uten å behandles, og et realistisk bilde av mulighetene for å bli kurert med den behandling vi har nå. Alle må informeres om bivirkninger og ha en oppfølging under behandlingen som kan fange opp alvorlige hendelser. De første fire uker bør oppfølgingen være tett med klinisk kontroll og blodprøver hver 14. dag. Det bør vurderes om aleneboende eller spesielt sår-

Forutsetninger for behandling:

- Rusfrihet i minimum 6 måneder
- Ordnete psykososiale forhold
- Motivasjon
- Ingen medisinske kontraindikasjoner

Kontraindikasjoner:

- Graviditet eller planlagt graviditet, manglende vilje til bruk av prevensjon
- Dekompensert leversykdom
- Barn under 3 år
- Organtransplantasjon
- Pågående alvorlig rusmisbruk
- Malign sykdom (relativ)
- Ustabil coronar hjerte- eller lungesykdom (relativ)
- Manifest autoimmun sykdom (relativ)
- Alvorlig psykiatrisk sykdom, spesielt depresjon (relativ)
- Ikke velregulert thyreoideasykdom (relativ)
- Ikke velregulert diabetes (relativ)
- CNS-dysfunksjon / epilepsi (relativ)

bare personer skal tilbys telefonkontakt ukentlig de første ukene. Vanligvis vil kontrollene være på sykehuspoliklinikken, men en del av kontrollene kan med fordel være hos fastlege. Pasienter i LAR krever et klart og strukturert samarbeid mellom spesialistpoliklinikk, fastlege og personale i LAR-systemet.

Nærmeste pårørende, og noen ganger arbeidsgiver, bør være informert om de mulige plager og farer som behandling kan føre med seg. Ca 30 prosent må sykemeldes helt eller delvis under behandling. Kvaliteten på indikationsstilling og oppfølging under behandling betyr mye for hvorvidt pasientene greier å gjennomføre behandlingen. Vanligvis benyttes minst to konsultasjoner før man tar endelig stilling til indikasjon.

Avsluttende momenter

Alkohol

Pasienter med kronisk virushepatitt bør være meget forsiktig med alkohol. Det er klar sammenheng mellom alkoholbruk og utvikling av leverskade. Grensen for skadelig bruk for denne gruppen pasienter er lavere enn hos andre, og råd om totalavhold kan forsvares.

Sex

Seksuell smitte av hepatitt C er ingen viktig smittevei. Det er gjort store studier på par der bare den ene er smittet og som ikke har brukt kondom. Det er svært få seksualpartnere som blir smittet (6). Offisielle råd i Norge er at bruk av kondom ikke er nødvendig i faste parforhold, mens man

med hepatitt C og flere seksualpartnere bør bruke kondom. Dette er ikke uten videre logisk, men man vet at blodsmittetvirus lettere overføres seksuelt hvis man har kjønnsykdom med eller uten sår (klamydia, herpes). Risiko for koinfeksjoner øker med antall partnere. Man har de senere år sett utbrudd i en del utenlandske storbyer av hepatitt C hos menn som har sex med menn og knytter dette til ubeskyttet analsex. Usmittede seksualpartnere til personer med hepatitt C må informeres om at seksuell smitterisiko er liten, for så å kunne velge hvilken konsekvens man tar av det.

Er hepatitt C underbehandlet?

Norske undersøkelser tyder på at ca fem prosent av hepatitt C-pasientene får cirrhose etter 20 år (7,8). Utover dette vet vi lite om hvor farlig det er å ha kronisk hepatitt C. Det er få data å støtte seg til. Enkelte fagfolk mener at farene ved å ha kronisk hepatitt C overdrives for mange pasienter, spissformulert at hepatitt C hovedsakelig er et psykologisk problem.

Pasientens motivasjon for behandling er avgjørende. Den potensielle helsefaren ved å ha en livslang kronisk leverbetennelse, er beheftet med usikkerhet og betyr for mange unge bærere relativt lite. Viktigere er ofte tre momenter:

- Barneønske hos kvinner som ikke vil utsette barnet for den 5–10 prosent risiko det er for smitteoverføring under svangerskap og fødsel. (Amning er greit for mødre med hepatitt C).
- Usikkerhet og skamfølelse, spesielt hos de som søker (sex)partner.
- Ønske hos tidligere misbrukere om å kvitte seg med et tydelig tegn på en tid de skammer seg over.

De siste to momentene dreier seg om trygghet og verdighet. Mange pasienter er godt informert om hepatitt C og veldig motivert for behandling. Pasientmedbestemmelse veier da tungt i vurderingen om det er indikasjon for behandling. Uavhengig av genotype bør pasienter med begynnende cirrhose eller uttalt fibrose og antatt dårlig prognose uten behandling, få tilbud om behandling hvis de ikke har klare kontraindikasjoner.

Pasienter i LAR er til nå i liten grad behandlet for hepatitt C i Norge. Alt tyder på at antall personer i LAR vil øke her

i landet. Utenlandske og noen norske erfaringer tyder på at mange da har god nytte av hepatitt C-behandling (9). Mange som sitter i fengsel har kronisk hepatitt C. Dette er en gruppe som til nå i liten grad har blitt vurdert med tanke på behandling.

Konklusjon

- Med en prevalens på 0,7 prosent er det sannsynligvis mange med udiagnostisert hepatitt C i Norge.
- Mange har påvist antistoffer mot hepatitt C og tror de er bærere, uten at det er gjort PCR. De må få tatt PCR og få avklart om de er bærere.
- Pasienter som har fått påvist hepatitt C i PCR, må vurderes med tanke på behandling. De som ikke har klare kontraindikasjoner skal henvises til spesialist.
- Flere pasienter i LAR bør utredes og trolig behandles for hepatitt C.

Det arbeides nå med nye norske behandlingsretningslinjer for hepatitt C, som vil bli publisert tidlig i 2010. Det vil kunne øke oppmerksomheten omkring diagnose og behandling av hepatitt C i spesialisthelsetjenesten. Økt interesse blant fastleger er også ønskelig, sammen med et bedre strukturert samarbeid mellom fastlegekontorene og sykehuspoliklinikkene om pasienter med hepatitt C.

Takk til professor Bjørn Myrvang på infeksjonsavdelingen på Ullevål universitetssykehus for kritisk gjennomlesning og kommentarer til manus.

Referanser

1. Hepatitis C factsheet. Geneva:WHO. 2009. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/.
2. Dalgard et al Tidsskr Nor Lægeforen. 200 Mar 30; 120(9): 1006–8
3. Seef LB. The history of the «natural history» of hepatitis C (1968–2009) Liver Int 2009, 29 Suppl 1:88–89
4. Referensgruppen før Antiviral Terapi (RAV) Lækemiddelsbehandling av kronisk hepatitt C hos vuxna och barn 2008. www.infektion.net
5. Vandelli Am J gastroenterol, 2004
6. Florholmen (Universitetssykehuset i Nord-Norge) upublisert
7. Kristensen Ø et al Korttids hepatitt C-behandling av heroin-avhengige pasienter Tidsskr Nor Lægeforen 2009, 129: 1639–42.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til: Even.Reinertsen@sykehuset-innlandet.no