

Hepatitt C-behandling ved tre norske sykehus 2000–11

BAKGRUNN I perioden 2000–11 ble kronisk hepatitt C-virusinfeksjon (HCV-infeksjon) primært behandlet med en kombinasjon av pegylert interferon og ribavirin. Nye antivirale medikamenter, som er effektive, men svært kostbare, er i ferd med å erstatte dette regimet. Vi har undersøkt hvilke resultater pegylert interferon og ribavirin har gitt i vanlig klinisk praksis samt belyst hvilken rolle denne behandlingen kan ha i nær fremtid.

MATERIALE OG METODE I denne retrospektive studien inkluderte vi HCV-RNA-positive, behandlingsnaive pasienter ved Stavanger universitetssjukehus, Akershus universitetssykehus og Sykehuset Østfold som i perioden 2000–11 fikk minst én dose pegylert interferon i kombinasjon med ribavirin. Hovedendepunkt var varig virusfrihet. Prediktorer for varig virusfrihet ble identifisert ved logistisk regresjonsanalyse.

RESULTATER Av 588 inkluderte pasienter oppnådde 69,6 % (409/588) varig virusfrihet, 14,3 % (84/588) fikk tilbakefall og 16,1 % (95/588) hadde ingen respons. I en multivariat analyse var genotype 2 og 3 samt lav alder ved behandlingsstart uavhengige prediktorer for varig virusfrihet. Totalt ble 85,4 % av pasienter \leq 40 år med genotype 2 eller 3 varig virusfrie.

FORTOLKNING Vi fant gode resultater av behandling med pegylert interferon og ribavirin hos unge pasienter med genotype 2 og 3. Lav alder og viral genotype predikerte varig virusfrihet.

Hepatitt C-virus er et hepatotroft RNA-virus som smitter via perkutan eksponering for blod og i ca. 70 % av tilfellene fører til kronisk hepatitt. Det finnes sju hovedvarianter av viruset som benevnes genotype 1–7 (1). I Norge har anslagsvis 20 000 personer kronisk hepatitt C-infeksjon. Forekomsten blant injiserende stoffmisbrukere er særlig høy, med en prevalens godt over 50 % (2).

Hepatitt C er blitt betegnet som «den stille epidemien». De færreste har symptomer før infeksjonen har vart i 30 år. En av tre vil utvikle levercirrhose og stå i fare for å utvikle leversvikt og hepatocellulært karsinom (3). I en norsk kohort av opiatavhengige som ble smittet med hepatitt C-virus i 1970-årene, var leversykdom den viktigste dødsårsaken etter fylte 50 år (4).

I perioden 2000–11 har kronisk hepatitt C i tråd med nasjonale og internasjonale retningslinjer blitt behandlet med en kombinasjon av pegylert interferon og ribavirin (5, 6). Interferon har en immunmodulerende effekt gjennom regulering av interferonstimulerte gener, mens ribavirins virkningsmekanisme er ukjent. Denne behandlingen har gitt varig virusfrihet hos 40–80 % av pasientene i internasjonale materialer (7, 8). Den viktigste prediktoren for behandlingsrespons har vært virusets genotype, der genotype 2 responderer bedre enn genotype 3, som igjen svarer bedre enn genotype 1. Om lag 50 % av alle tilfeller av hepatitt C-infeksjoner i Norge er forårsaket av genotype 3. Genotype 1 forekommer i ca. 40 % av tilfellene, genotype 2 i ca. 10 %, mens genotype 4, 5 og 6 kun påvises sporadisk. Genotype 7 ble nylig påvist i Afrika og

er ikke testet for i den aktuelle perioden (1). Vi har begrensede data fra Skandinavia om effekten av hepatitt C-virusbehandling administrert i vanlig klinisk praksis (9, 10).

Verden står nå overfor et viktig skifte i behandling av denne tilstanden. En rekke nye direktevirkende antivirale medikamenter er lansert og flere er under utvikling. Disse medikamentene har i studier vist svært gode resultater (11, 12), særlig ved genotype 1. Pegylert interferon og ribavirin har vært relativt kostbart, og nye antivirale medikamenter vil øke behandlingskostnadene ytterligere. For å vurdere tilleggsverdien av ny behandling sett mot de økte kostnadene er det nødvendig å kjenne resultatene av behandlingen vi har gitt frem til nå. Har kombinasjonen pegylert interferon og ribavirin fortsatt en plass i hepatitt C-behandlingen?

Formålet med denne studien var derfor å evaluere behandlingsresponsen hos pasienter med hepatitt C-virus behandlet med pegylert interferon og ribavirin i vanlig klinisk praksis. I tillegg ønsket vi å identifisere faktorer assosiert med varig virusfrihet samt å sammenlikne resultater og praksis ved forskjellige norske sykehus.

Materiale og metode

Inklusjonskriterier

I denne retrospektive studien inkluderte vi HCV-RNA-positive, påfølgende, behandlingsnaive pasienter ved Stavanger universitetssjukehus, Akershus universitetssykehus og Sykehuset Østfold som i perioden 2000–11 fikk minst én dose pegylert interferon i kombinasjon med ribavirin.

Kjetil Isaksen

isak@sus.no

Gastromedisinsk avdeling
Stavanger universitetssjukehus

Lars Aabakken

Gastromedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus

Tore Grimstad

Lars Karlsen

Gastromedisinsk avdeling
Stavanger universitetssjukehus

Per Kristian Sandvei

Gastromedisinsk avdeling
Sykehuset Østfold

Olav Dalgard

Infeksjonsmedisinsk avdeling
Akershus universitetssykehus



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Behandling av kronisk hepatitt C med pegylert interferon og ribavirin har vært svært effektiv hos pasienter 40 år eller yngre med genotype 2 og 3

Til tross for at nye effektive antivirale medikamenter er tilgjengelig, mener vi at pegylert interferon og ribavirin fortsatt har en plass i behandlingen av kronisk hepatitt C genotype 2 og 3

Tabell 1 Pasienter førstegangsbehandlet for hepatitt C med pegylert interferon og ribavirin i perioden 2000–11

	Totalt	Stavanger universitetssjukehus	Akershus universitetssykehus	Sykehuset Østfold
Pasienter, antall (%)	588 (100)	308 (52,4)	185 (31,5)	95 (16,2)
Alder, år, gjennomsnitt (SD)	39,6 (10,3)	37,2 (10,0)	43,1 (10,3)	40,4 (9,5)
Kjønn, antall (%)				
Menn	387 (65,8)	194 (62,7)	119 (64,3)	74 (77,9)
Kvinner	201 (34,2)	114 (37,3)	66 (35,7)	21 (22,1)
Smittevei, antall (%)				
Intravenøst misbruk	401 (68,2)	222 (72,1)	112 (60,5)	67 (70,5)
Transfusjon	32 (5,4)	17 (5,5)		5 (5,2)
Seksuell kontakt	32 (5,4)	23 (7,5)	10 (5,4)	9 (9,5)
Ukjent/annen	123 (21)	46 (15)	63 (34,1)	14 (14,8)
Etnisk opprinnelse, antall (%)				
Europeisk	419 (85,0)	269 (87,3)	150 (81,1)	Ingen data
Ikke-europeisk	74 (15,0)	39 (12,7)	35 (18,9)	Ingen data
Pågående intravenøst misbruk, antall (%)	49 (8,3)	36 (11,7)	13 (7,0)	Ingen data
Behandlet i legemiddelassistert rehabilitering, antall (%)	59 (10,0)	43 (14,0)	9 (4,9)	7 (7,4)

Datainnsamling

Ved alle tre sykehus er hepatitt C-behandlede pasienter blitt fortløpende registrert i lokale kvalitetsregistre med personnummer. Aktuelle pasienter ble identifisert via disse registrene og kliniske data ble retrospektivt hentet fra elektronisk journal. Alle pasienter som hadde fått minst én injeksjon med pegylert interferon, ble inkludert i studien. Ved Sykehuset Østfold var registeret basert på data fra sykehuset i Sarpsborg og representerte derfor ikke alle behandlinger utført ved sykehuset. Enkelte pasienter hadde deltatt i forskerinitierte fase 4-studier (13, 14). Disse pasientene ble ikke ekskludert fra analysene, ettersom behandlingen de fikk (14 versus 24 ukers behandling for enkelte pasienter med genotype 2 og 3) ikke avvok fra det som etter hvert er blitt standard behandling i Norge.

Følgende data ble retrospektivt registrert ved alle sykehus: medikamentadministrering, behandlingsvarighet, HCV-RNA-status uke 4, status ved behandlingsslutt og 24 uker etter behandling, genotype, virusmengde (lav < 600 000 IE/ml, høy > 600 000 IE/ml), kjønn, alder og smittevei. Ved Akershus universitetssykehus og Stavanger universitetssjukehus ble nivåene av aspartataminotransferase (ASAT) og trombocytter registrert. Dette muliggjorde beregning av

APRI-skår (AST to platelet ratio index), som er en god ikke-invasiv markør for avansert leverfibrose (15). En APRI-skår > 2 ble i analysene regnet som tilstedeværelse av cirrhose.

Behandling

Standardbehandling i perioden har vært subkutant administrert pegylert interferon- α 2a (Pegasys) 180 μ g/uke eller pegylert interferon- α 2b (PegIntron) 1,5 μ g/kg/uke kombinert med ribavirin gitt i tablettform. De aller fleste har fått vektbasert ribavirin (800–1400 mg/dag), men enkelte genotype 2- og 3-pasienter har i tråd med retningslinjer fått 800 mg/dag, uavhengig av vekt.

Standard behandlingsvarighet har vært 24 uker hos pasienter med genotype 2 eller 3 og 48 uker ved genotype 1. De norske retningslinjene (16) åpnet fra 2008 for en behandlingsvarighet på kun 14 uker ved genotype 2 eller 3 samt 24 uker ved genotype 1 hos pasienter som var virusfrie allerede ved uke 4 (rask virusrespons). Pasienter som ikke hadde oppnådd en virusmengdereduksjon på 2 log fall innen uke 12, ble klassifisert som ikke-responder. Behandlingen for disse pasientene ble avsluttet i tråd med retningslinjene. Pasienter som hadde avbrutt behandlingen eller ikke fått HCV-RNA-status analysert 24 uker etter be-

handlingsslutt, ble også klassifisert som ikke-responder. Tilbakefall ble definert som det å ha vært HCV-RNA-negativ under behandling, men blitt positiv igjen etter avsluttet behandling.

Virusanalyse

Metodikk for kvalitativ og kvantitativ viruspåvisning har endret seg flere ganger i løpet av studieperioden. Frem til 2003 ble all slik diagnostikk gjort ved Nasjonalt folkehelseinstitutt med polymerasekjedereaksjonstest (PCR)-amplifikasjon av viralt RNA med nedre deteksjongrense 100 IE/ml. Etter 2003 ble virusdiagnostikken gjort lokalt. Kvalitativ HCV-RNA-analyse ble gjort med Cobas Amplicor HCV monitor test, version 2.0, Roche med nedre deteksjongrense om lag 50 IE/ml, mens virusmengden ble målt med Cobas Taqman HCV test, Roche. Virusgenotype ble bestemt ved Nasjonalt folkehelseinstitutt eller Oslo universitetssykehus, Ullevål med hybridiseringsteknikk (Inno-Lipa HCV, Fujirebio).

Endepunkt

Primærendepunktet varig virusfrihet er definert som ikke påvisbart HCV-RNA i serum seks måneder etter at behandlingen ble avsluttet.

Tabell 2 Viruskarakteristika og fibrosegrad blant pasienter førstegangsbehandlet for hepatitt C med pegylert interferon og ribavirin i perioden 2000–11

	Totalt	Stavanger universitetssjukehus	Akershus universitetssykehus	Sykehuset Østfold
Genotype, antall (%)				
1	205 (34,8)	121 (39,4)	50 (27,0)	34 (35,8)
2	51 (8,7)	20 (6,5)	20 (10,8)	11 (11,6)
3	318 (54,1)	160 (51,9)	110 (59,6)	48 (50,5)
Andre	11 (1,9)	5 (1,6)	4 (2,1)	2 (2,1)
Ikke data	3 (0,5)	2 (0,6)	1 (0,5)	0 0
Virusmengde, antall (%)				
< 600 000 IE/ml	225 (38,3)	129 (41,9)	51 (27,6)	45 (47,4)
> 600 000 IE/ml	268 (45,5)	130 (42,2)	90 (48,6)	48 (50,5)
Ukjent	95 (16,2)	49 (15,9)	44 (23,8)	2 (2,1)
Fibrosegrad¹, antall (%)				
Ikke cirrhose	399 (67,9)	252 (81,8)	147 (79,4)	Ingen data
Cirrhose	69 (11,7)	35 (11,4)	34 (18,4)	Ingen data
Ikke data	120 (20,4)	21 (6,8)	4 (2,2)	95 (100)
Tilleggsinfeksjon, antall (%)				
Hepatitt B (HBsAg+)	9 (1,5)	3 (1,0)	6 (3,2)	1 (1,1)
Hiv	5 (0,9)	3 (1,0)	2 (1,1)	0 0

¹ Cirrhose er diagnostisert ved APRI-skår > 2

Statistikk

Uni- og multivariat logistisk regresjonsanalyse ble utført med varig virusfrihet som avhengig variabel. Alder, kjønn, smittevei, behandlende senter, virusmengde, APRI-skår, genotype, deltakelse i legemiddelassistert rehabilitering (LAR) og tidsperiode for behandling ble valgt som uavhengige variabler. Korrigert og ikke-korrigert oddsratio (OR) og 95 % konfidensintervall ble beregnet for de ulike prediktorene, med 0,05 som signifikansnivå. Statistiske beregninger er utført med IBMs SPSS-versjon 21 (IBM, Armonk, NY, USA).

Etiske betraktninger

Prosjektet er vurdert av regional etisk komité (REK vest), som konkluderte med at det ikke var fremleggingspliktig. Prosjektet er i henhold til retningslinjer meldt og godkjent av personvernombudet ved de aktuelle sykehusene (referanser: Stavanger universitetssjukehus: 2012/10, Sykehuset Østfold: 24860/3, Akershus universitetssykehus: 12-065).

Resultater

Studien inkluderte 588 pasienter som ble førstegangsbehandlet med kombinasjonen pegylert interferon og ribavirin. Gjennomsnittsalder ved behandlingsstart var 39,6 år, og menn utgjorde 65,8 % av populasjonen (tab 1). Dominerende smittevei var intravenøst misbruk (68,2 %). Hepatitt C-virusgenotype 1 ble påvist hos 34,8 %, genotype 2 hos 8,7 %, genotype 3 hos 54,1 %, mens genotype 4 og 6 ble funnet hos til sammen 1,9 %. Ingen hadde genotype 5 (tab 2).

Varig virusfrihet ble oppnådd hos 409 pasienter (69,6 %), tilbakefall hos 84 (14,3 %) og ikke-respons hos 95 (16,1 %). I kategorien ikke-respons var 52 tilfeller reelle ikke-responder, de resterende 43 hadde avbrutt behandlingen av ulike årsaker.

Behandlingsresultater etter genotype

Genotype 1. Varig virusfrihet ble oppnådd hos 57,6 % (118/205) av pasienter med genotype 1 (fig 1). Rask virusrespons (data fra Stavanger universitetssjukehus og Akershus universitetssykehus) ble oppnådd hos 38/

120 (32 %). Av de 38 pasientene med rask virusrespons oppnådde 37 varig virusfrihet (97 %). Blant pasientene med rask virusrespons fikk 28/38 kort behandling (24 uker), hvorav 27 (96 %) oppnådde varig virusfrihet. Gruppen av pasienter med lav virusmengde før behandling hadde varig virusfrihet på 69 %, mens tallet var 51 % i gruppen med høy virusmengde. Data for varig virusfrihet relatert til de ulike sentrene er presentert i figur 2.

Genotype 2 og genotype 3. Blant pasienter med genotype 2 oppnådde 78,4 % (40/51) varig virusfrihet, mens tilsvarende andel for genotype 3 var 75,8 % (241/318) (fig 1). 81,8 % (27/33) med genotype 2 og 75 % (159/212) med genotype 3 oppnådde rask virusrespons (data fra Stavanger universitetssjukehus og Akershus universitetssykehus). Blant dem med rask virusrespons ble varig virusfrihet oppnådd hos 86,4 % med genotype 2 og 86,5 % med genotype 3. Ved lav og høy virusmengde fikk henholdsvis 80 % og 72 % varig virusfrihet (analysert samlet grunnet få genotype 2-pasienter). Av 186 pasienter med genotype 2 eller 3 og rask

virusrespons fikk 136 kort behandling (12–16 uker), og varig virusfrihet ble oppnådd i 84,6% av tilfellene. Uavhengig av rask virusrespons og behandlingens lengde hadde 85,4% av pasientene ≤ 40 år med genotype 2 eller 3 varig virusfrihet.

Faktorer assosiert med behandlingsrespons
Ved logistisk regresjonsanalyse fant vi i en multivariat modell at varig virusfrihet var assosiert med alder og genotype (tab 3).

Figur 3 viser alderseffekten på varig virusfrihet for genotype 2 og 3. Fibrosegrad ble ikke tatt med i vår hovedregresjonsmodell grunnet manglende data fra Sykehuset Østfold. Vi gjorde imidlertid en multivariat analyse med data fra Stavanger universitetssykehus og Akershus universitetssykehus med alder, genotype og APRI-skår som prediktorer for varig virusfrihet. Denne viste en mulig negativ effekt på varig virusfrihet av cirrhose (OR = 0,6 KI 0,3–1,02, $p = 0,06$). For prediktorene alder og genotype viste denne analysen tilnærmet det samme som data presentert i tabell 3.

Legemiddellassistert rehabilitering

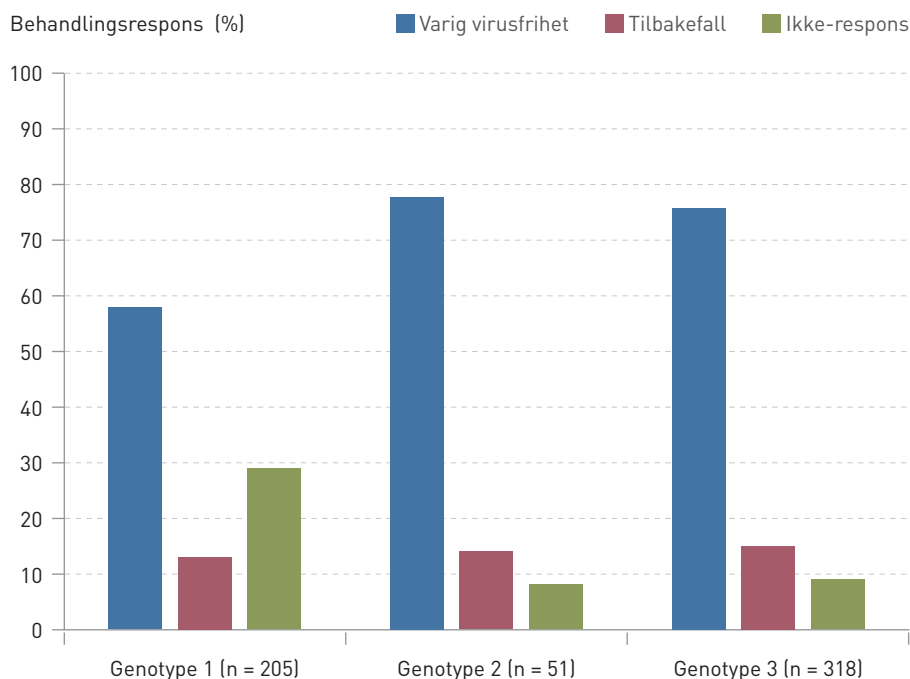
Vi registrerte 59 pasienter som mottok behandling for hepatitt C-infeksjon under pågående legemiddellassistert rehabilitering (LAR). Analyse av behandlingsrespons viste varig virusfrihet på 47,4% ved genotype 1 og 87,5% ved genotype 2 og 3. Det var ikke økt forekomst av behandlingsavbrudd i denne gruppen. I regresjonsanalysen (tab 3) fant vi ingen økt risiko for terapivikt hos pasienter i legemiddellassistert rehabilitering.

Årsaker til avbrutt behandling

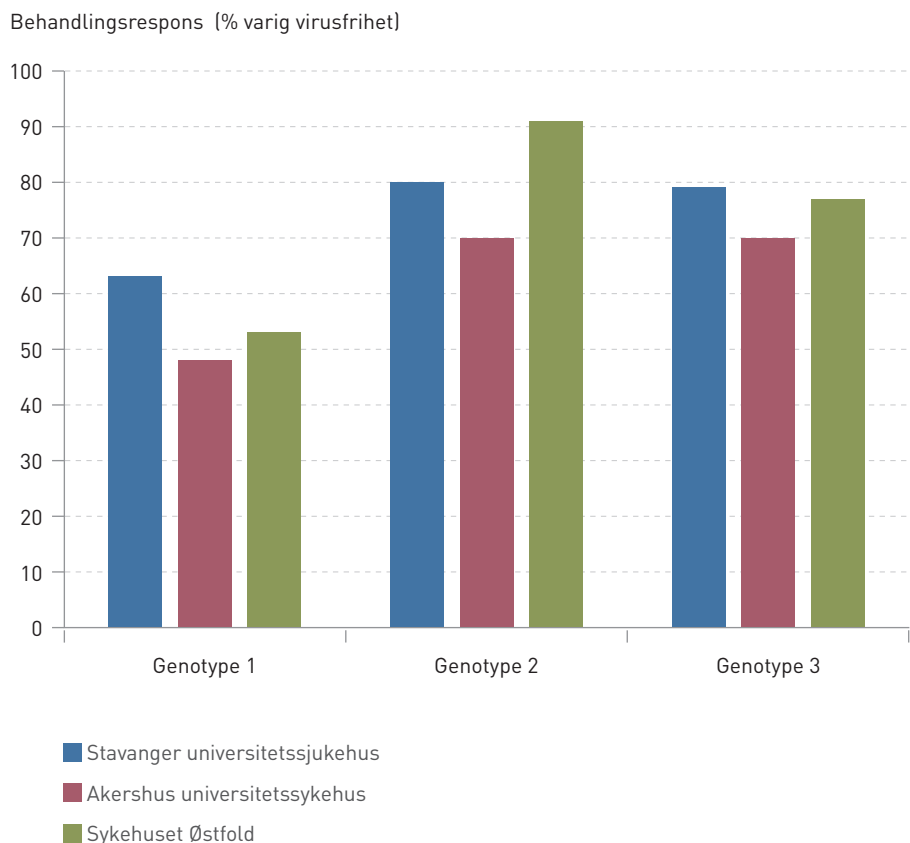
Ved Stavanger universitetssykehus søkte man inngående i elektronisk pasientjournal for å avdekke årsakene til avbrutt behandling. I 88,9% (274 av 308) tilfeller ble behandlingen gjennomført som opprinnelig planlagt. Totalt ble 13 av 308 (4,2%) behandlinger avbrutt grunnet bivirkninger og 11 (3,6%) avbrudd var relatert til viralt oppbluss (breakthrough), ofte grunnet manglende etterlevelse. Fem behandlinger (1,6%) ble avbrutt av ukjent årsak, mens tre pasienter (1%) avbrøt behandlingen grunnet aktivt rusmisbruk og to (0,6%) grunnet interkurrent sykdom.

Diskusjon

I denne retrospektive analysen av hepatitt C-behandling i vanlig klinisk praksis ved tre norske sykehus fant vi at 70% av pasientene oppnådde varig virusfrihet etter kombinasjonsbehandling med pegylert interferon og ribavirin. Behandlingsrespons var sterkt korrelert til pasientens alder: Jo senere i livet behandling ble gitt, jo vanskeligere var det å oppnå varig virusfrihet.



Figur 1 Hepatitt C-behandling med pegylert interferon og ribavirin. Behandlingsrespons i prosent inndelt etter genotype. Sum av responser per genotype utgjør 100%. Pasientantall er angitt i parentes



Figur 2 Hepatitt C-behandling med pegylert interferon og ribavirin. Prosentandel av behandlinger som har gitt varig virusfrihet inndelt etter genotype og behandlende sykehus

Tabell 3 Multivariatanalyse av prediktorer for varig virusfrihet etter hepatitt C-behandling med pegylert interferon og ribavirin

Prediktor		Oddsratio (95 % KI) Ikke-korrigert	Oddsratio (95 % KI) Korrigert
Kjønn	Menn	1	
	Kvinner	1,16 (0,80–1,69)	
Alder ved behandlingsstart	≤ 30 år	1	1
	31–40	0,48 (0,26–0,90) ¹	0,55 (0,29–1,03)
	41–50	0,21 (0,12–0,39) ¹	0,23 (0,10–0,43) ¹
	> 50	0,15 (0,08–0,29) ¹	0,17 (0,08–0,35) ¹
Smittevei	Intravenøst stoffmisbruk	1	
	Andre smitteveier	0,93 (0,64–1,35)	
Genotype	1	1	1
	2	2,68 (1,30–5,52) ¹	3,58 (1,67–7,69) ¹
	3	2,31 (1,58–3,37) ¹	2,24 (1,50–3,35) ¹
Behandlingscenter	Stavanger universitetssjukehus	1	1
	Akershus universitetssykehus	0,66 (0,45–0,98) ¹	0,82 (0,53–1,14)
	Sykehuset Østfold	0,90 (0,54–1,49)	1,0 (0,57–1,73)
Virusmengde	< 600,000 IE/ml	1	1
	> 600,000 IE/ml	0,56 (0,38–0,83) ¹	0,67 (0,44–1,03)
Legemiddelassistert rehabilitering	Ikke behandlet	1	
	Behandlet	1,31 (0,71–2,43)	
Behandlingsperiode	2000–06	1	
	2007–11	1,18 (0,83–1,68)	

¹ p < 0,05 I den multivariate regresjonsmodellen ble prediktorene som i den univariate modellen hadde en p-verdi < 0,1 tatt med

Dette er den største skandinaviske studien på effekt av hepatitt C-behandling. Den viser gode behandlingsresultater i forhold til andre rapporter fra klinisk praksis. Et større dansk materiale fra 2011 viste varig virusfrihet-rater ved genotype 1, 2 og 3-infeksjon på hhv. 44 %, 74 % og 71 % (9). Tilsvarende tall i vårt materiale var 57 %, 77 % og 78 %. I et mindre materiale fra Haukeland universitetssykehus fant man varig virusfrihet på 44 % for genotype 1 og 75 % for genotype 3 (kun to med genotype 2) (10). En australsk prospektiv multisenterstudie fra 2012 viste til sammenlikning varig virusfrihet-rater på 50 % for genotype 1. For genotype 2 og 3 var denne raten på 70 % (17). Tilsvarende tall i en fransk retrospektiv studie var 34 %, 58 % og 52 % for hhv. genotype 1, 2 og 3, analysert etter en behandlingsintensjonsprotokoll (18). Til sammenlikning viste godkjenningstudiene i sin tid 46–52 % varig virusfrihet for genotype 1 og 76–84 % for genotype 2 eller 3 (7, 8).

Våre data viser at det blir tiltakende vanskelig å oppnå varig virusfrihet med

interferonbasert behandling jo eldre pasienten blir. Vi fant en 83 % reduksjon i varig virusfrihet, uavhengig av genotype, hos pasienter eldre enn 50 år sammenliknet med dem som ble behandlet før 30 års alder. Ved genotype 2 og 3 falt varig virusfrihet-raten fra 91 % hos pasienter 30 år eller yngre til 61 % hos de over 50 år.

Vi tror at den høye andelen pasienter som oppnår varig virusfrihet i vårt materiale skyldes at pasientene var yngre enn dem man har behandlet i andre land. Median alder ved behandlingsstart var 46 år i den danske populasjonen, mens median alder ved behandlingsstart var 39 år i vår studie. Økende alder i seg selv medfører redusert interferonfølsomhet, dessuten vil grad av fibrose også øke med alder og bidra til lavere varig virusfrihet-rater (14, 19).

I vår studie er det til dels store variasjoner i varig virusfrihet-rater mellom de norske sykehusene. For genotype 1 var denne på 63 % ved Stavanger universitetssjukehus mot 48 % ved Akershus universitetssykehus. Til-

svarende var gjennomsnittsalder ved behandlingsstart hos pasienter med genotype 1 hhv. 38 år og 45 år i de to populasjonene. Etter korreksjon for alder fant vi ingen forskjell i behandlingsrespons mellom sykehusene.

Mens det har foreligget konsensus om at alle pasienter med genotype 2 og 3 bør behandles, har det vært mindre enighet om indikasjonen for behandling av pasienter med genotype 1 (16). Fordi forløpet av hepatitt C er godartet hos mange og bivirkningene knyttet til 48 uker med pegylert interferon er betydelige, har legene ved Akershus universitetssykehus i hovedsak valgt en avventende holdning og kun behandlet de med betydelig leverfibrose og/eller betydelig inflammasjon. Ved Stavanger universitetssjukehus og Sykehuset Østfold har man ofte valgt å behandle alle som er motivert, fordi unge med lite leverskade svarer bedre på behandling.

Fortsatt en rolle?

Nye direktevirkende antivirale medikamenter er mindre effektive ved genotype 3-

infeksjon enn ved andre genotyper. I en studie sammenliknet man pegylert interferon og ribavirin i 24 uker med kombinasjonen av det direktevirkende medikamentet sofosbuvir og ribavirin i 12 uker hos behandlingsnaive pasienter med genotype 2 og 3 (11). Forfatterne presenterte gode resultater for genotype 2, med en varig virusfrihet-rate på 97%, men ved genotype 3 var denne under 60%. Når behandlingstiden med sofosbuvir og ribavirin ble forlenget til 24 uker, var resultatene betraktelig bedre, med 93% varig virusfrihet (12). Sofosbuvir og ribavirin tolereres bedre enn pegylert interferon og ribavirin, men regimene har stor prisforskjell: 24 uker med sofosbuvir og ribavirin koster ca. 897 000 kroner (20), mens 12 uker med pegylert interferon og ribavirin koster ca. 33 000 kroner (21, 22).

De aller fleste unge pasienter med genotype 2 eller 3 vil oppnå rask virusrespons og således ha oppimot 90% sannsynlighet for å oppnå varig virusfrihet etter bare 12–16 ukers behandling med pegylert interferon og ribavirin. Legeforeningens faglige veileder for hepatitt C-behandling (23) anbefaler å forsøke pegylert interferon og ribavirin til pasienter ≤ 40 år med genotype 2 og 3. Våre funn gir støtte til denne anbefalingen.

Metodesvakheter

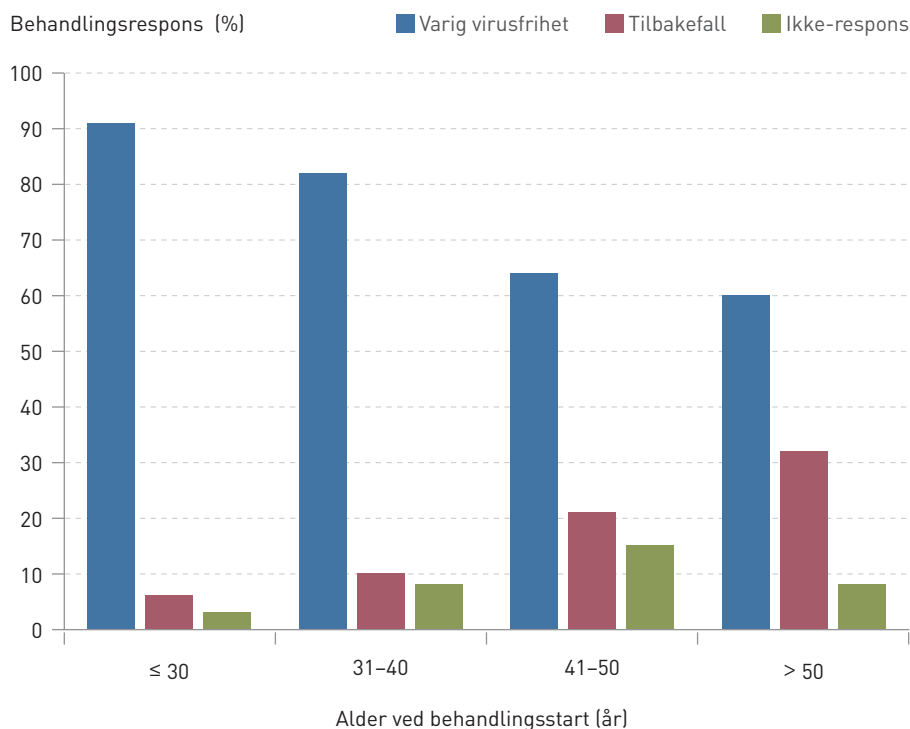
Studiens retrospektive design åpner for flere feilkilder. Vi kan ikke utelukke en grad av seleksjonsskjevhet. Pasientinkluderingen kan være ufullstendig, komplett inkludering avhenger av at de sykehusspesifikke registrene ikke er mangelfulle. Ved Stavanger universitetssjukehus ble det utført kontrolløk i elektronisk journal etter gjennomgang av hepatitt C-registeret. Vi fant da godt samsvar og få utelatte pasienter. Dette er ikke gjort ved Akershus universitetssjukehus og Sykehuset Østfold.

Variablene er valgt ut i etterkant av at behandlingen er gjennomført. Som resultat er noen data, som fibrosegrad og etnisitet, ikke tilgjengelige fra alle sykehusene.

Konklusjon

Vi fant at muligheten for å oppnå varig virusfrihet etter behandling med pegylert interferon og ribavirin ved norske sykehus, uavhengig av genotype, ligger på 70%. I tillegg til genotype, som er en kjent prediktor for behandlingssuksess, var alder ved behandlingsstart også viktig.

Vi har i klinisk praksis oppnådd særlig gode resultater med kortvarig behandling med pegylert interferon og ribavirin ved genotype 2 og 3 hos yngre pasienter. Tilleggsgevinsten ved bruk av direktevirkende antivirale medikamenter vil sannsynligvis være liten i denne populasjonen.



Figur 3 Hepatitt C-behandling med pegylert interferon og ribavirin. Figuren viser behandlingsrespons i prosent for genotype 2 og 3 inndelt etter alder ved behandlingsstart. Sum av responser per alderskategori utgjør 100%.

Kjetil Isaksen (f. 1975)

er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer. Han er overlege ved Gastromedisinsk avdeling og ph.d.-kandidat ved Universitetet i Bergen.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Lars Aabakken (f. 1962)

er dr. med. og spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer. Han er professor ved Universitetet i Oslo og overlege ved Gastromedisinsk avdeling.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Tore Grimstad (f. 1968)

er ph.d. og spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer. Han er overlege og postdoktorstipendiat.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt støtte fra AbbVie, Tillotts Pharma og Ferring Pharmaceuticals.

Lars Karlsen (f. 1960)

er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer og er seksjonsoverlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt personlig honorar fra AbbVie, Medivir, Merck og Gilead.

Per Kristian Sandvei (f. 1952)

er spesialist i indremedisin og i fordøyelsessykdommer og er seksjonsoverlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt reisestøtte fra Schering-Plough og Roche.

Olav Dalgard (f. 1961)

er dr.med. og spesialist i indremedisin og i infeksjonsmedisin. Han er professor ved Universitetet i Oslo og overlege ved Infeksjonsmedisinsk avdeling.

Forfatter oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt forskningsstøtte fra Gilead og Merck, rådgivningsoppdrag fra Gilead, Merck, Medivir, AbbVie og Bristol-Myers Squibb og foredragshonorar fra Gilead og Medivir.

Litteratur

- Murphy DG, Sablon E, Chamberland J et al. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 967–72.
- Dalgard O, Egeland A, Ervik R et al. Risikofaktorer for hepatitt C-smitte blant sprøytemisbrukere. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 101–4.
- Kielland KB, Delaveris GJ, Rogde S et al. Liver fibrosis progression at autopsy in injecting drug users infected by hepatitis C: a longitudinal long-term cohort study. *J Hepatol* 2014; 60: 260–6.
- Kielland KB, Skaug K, Amundsen EJ et al. All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: a controlled study. *J Hepatol* 2013; 58: 31–7.

>>>

5. Bell H, Dalgard O, Bjørø K et al. Behandling ved kronisk hepatitt C. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 926–8.
6. Strader DB, Wright T, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39: 1147–71.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975–82.
8. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR 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: 346–55.
9. Hansen N, Obel N, Christensen PB et al. Effectiveness of treatment with pegylated interferon and ribavirin in an unselected population of patients with chronic hepatitis C: a Danish nationwide cohort study. BMC Infect Dis 2011; 11: 177.
10. Toresen KH, Salte IM, Skrede S et al. Clinical outcomes in a cohort of anti-hepatitis C virus-positive patients with significant barriers to treatment referred to a Norwegian outpatient clinic. Scand J Gastroenterol 2014; 49: 465–72.
11. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013; 368: 1878–87.
12. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. N Engl J Med 2014; 370: 1993–2001.
13. Dalgard O, Bjørø K, Hellum KB 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: 1260–5.
14. Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H 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.
15. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology 2011; 53: 726–36.
16. Dalgard O, Konopski Z, Bosse FJ et al. Hepatitt C-utredning og behandling. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 15.
17. Gidding HF, Law MG, Amin J et al. Hepatitis C treatment outcomes in Australian clinics. Med J Aust 2012; 196: 633–7.
18. Bourlière M, Ouzan D, Rosenheim M et al. Pegylated interferon- α 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in a real-life setting: the Hepatys French cohort (2003–2007). Antivir Ther 2012; 17: 101–10.
19. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med 2009; 361: 580–93.
20. Felleskatalogen. Sovaldi. www.felleskatalogen.no/medisin/sovaldi-gilead-587507 (26.9.2015).
21. Felleskatalogen. Pegasys. www.felleskatalogen.no/medisin/pegasys-roche-562679 (26.9.2015).
22. Felleskatalogen. Copegus. www.felleskatalogen.no/medisin/copegus-roche-547649 (26.9.2015).
23. Den norske legeforening. Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C. www.hepatittfag.no (26.9.2015).

Mottatt 24.11. 2014, første revisjon innsendt 17.6. 2015, godkjent 26.9. 2015. Redaktør: Lars Frich.