

Mars 2015

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 hos voksne.

I Norge har om lag 20 000 personer kronisk hepatitt C og mange av disse har cirrhose eller står i fare for utvikle levercirrhose og tilhørende komplikasjoner innen kort tid. 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). Mange fikk bivirkninger av denne behandlingen og kun halvparten ble varig virusfri. I løpet av det siste året er HCV polymerasehemmeren sofosbuvir (SOF), proteasehemmer, Simeprevir (SIM) og NS5A hemmerene, daclatasvir (DCV) og ledipasvir (LDV) blitt godkjent for bruk i Norge. De fleste med hepatitt C kan dermed oppnå å bli virusfri uten å måtte ta interferon. Kostnaden er dessverre høy for de nye medikamentene og kun de med betydelig leverfibrose bør prioriteres foreløpig. Nye hepatitt C-medikamenter blir stadig lansert og utvalget vil fortløpende revidere veilederen i henhold til dette.

Standardbehandling av HCV infeksjon

Genotype 1

- *Pasienter med genotype 1 som ikke har cirrhose behandles med kombinasjonspillen sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV) i 8 uker*
- *Pasienter med genotype 1 og cirrhose behandles med SOF/LDV i 12 uker*

Genotype 2

- *Pasienter med genotype 2 som er 40 år eller yngre behandles pegIFN- α * og ribavirin** i 4 uker. Hvis HCV RNA ikke påvises i uke 4, behandles pasienten i tilsammen 12 uker. Hvis HCV RNA påvises bør behandlingen avbrytes. Hvis det er indikasjon rebehandles pasienten med regimet for de eldre enn 40 år*
- *Pasienter med genotype 2 som er eldre enn 40 år behandles med sofosbuvir og ribavirin i 12 uker*

Genotype 3

- *Pasienter med genotype 3 som er 40 år eller yngre behandles pegIFN- α * og ribavirin** i 4 uker. Hvis HCV RNA ikke påvises i uke 4, behandles pasienten i tilsammen 12 uker. Hvis HCV RNA påvises bør behandlingen avbrytes. Hvis indikasjon rebehandles pasienten med regimet for de eldre enn 40 år*
- *Pasienter som har genotype 3, er eldre enn 40 år og er uten cirrhose behandles med SOF/LDV og ribavirin** i 12 uker.*
- *Pasienter som har genotype 3, cirrhose behandles med SOF/LDV og ribavirin** i 16 uker*

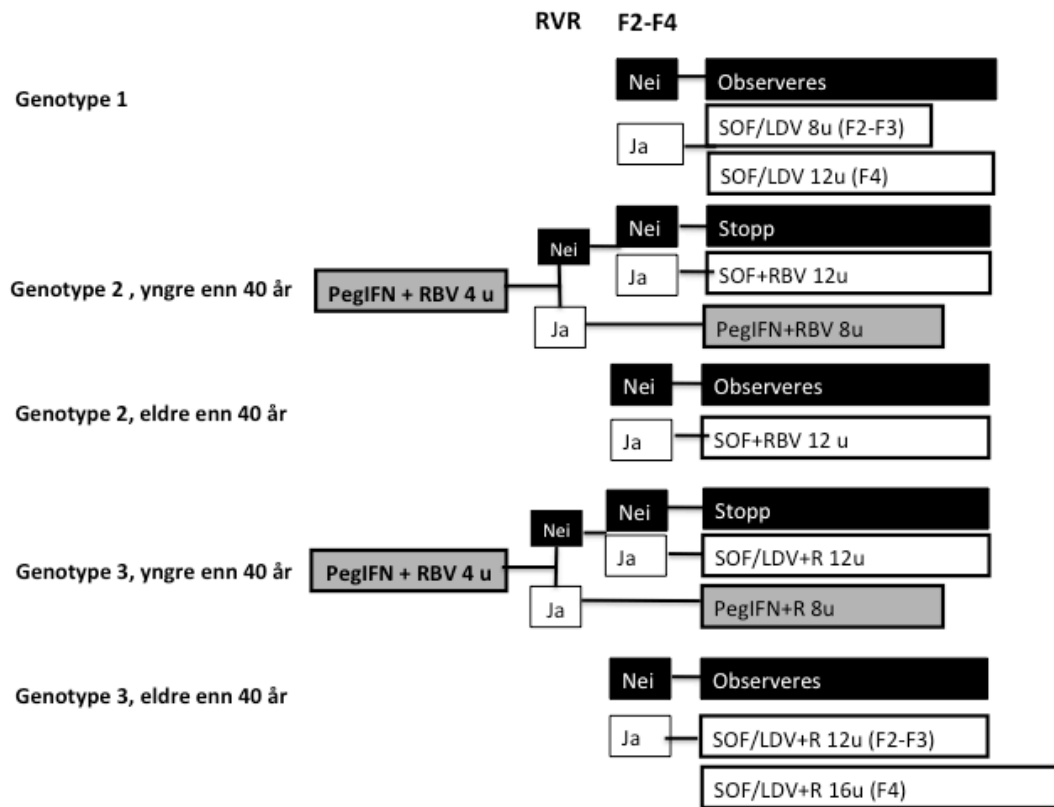
Hva er standard behandling ved HCV genotype 4 infeksjon?

- *Pasienter med genotype 4 behandles med kombinasjonspillen sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) i 12 uker*

**PegIFN- α 2a doseres 180 mcg/uke og pegIFN- α 2b doseres 1.5 mcg/kg/uke*

***RBV doseres 1000 mg/døgn < 75 kg og 1200 mg/døgn > 75 kg)*

Figur 1: Veileder for hepatitt C behandling



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 smittevei er uavklart hos 15-20% (2). Faren for seksuell smitteoverføring, smitte ved tatovering, piercing eller aksidentelt sprøytestikk er tilstede, men synes å være svært liten (4, 5). I mange land med lav og middels inntekt har helsepersonell i 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 dødsårsak hos ¼ av de som døde etter fylte 50 år (10, 11). Faktorer som er ugunstige for fibroseutviklingen er høy alder ved smittetidspunktet, mannlig kjønn, koinfeksjoner med HBV og HIV, høyt alkoholforbruk, diabetes mellitus og non-alkoholisk steatohepatitt (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 18 spørsmål om utredning og behandling av HCV-infeksjon hos voksne og har gjennom arbeidsmøter i fellesskap besvart disse. Veilederen ble første gang publisert i 2010 og er nå revidert etter et nytt arbeidsmøte i januar 2014. Utvalget reviderer 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 sprøytstikk
- 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), også de med normale transaminaser bør tilbys utredning hos spesialist i infeksjonsmedisin, gastroenterologi eller pediatri. Dette skal sikre at alle får god informasjon om tilstanden og at indikasjoner og kontraindikasjoner for HCV behandling blir grundig vurdert. Undersøkelser som bør foretas hos 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 differensiertelling, 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 hvis pegIFN er aktuelt:
 - 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 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, non-invasivt ved måling av leverelastisitet og/eller biomarkører (fibrosemarkører) i serum eller ved klinisk undersøkelse ved leversvikt.

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?

Målene med HCV-behandling er å hindre utvikling av levercirrhose, å redusere sannsynligheten for komplikasjoner til allerede etablert cirrhose og å behandle ekstrahepatiske manifestasjoner av HCV infeksjon.

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.

Pasienter med allerede etablert cirrhose vil ha bedre leveutsikter hvis de oppnår å bli virusfri (ref). En del av de som har utviklet dekompensert leversykdom vil oppleve betydelig bedring i leverfunksjon hvis de blir virusfri (25). Ekstrahepatiske manifestasjoner som glomerulonefritt og vaskulitt forekommer. Disse tilstandene kan gå i remisjon etter vellykket antiviral behandling

Med introduksjonen av de direktevirkende antivirale legemidler som kan gi SVR hos 90-100% med minimale bivirkninger, vil det kunne tenkes at smittepresset blant aktive rusmisbrukere kan reduseres gjennom behandling (26), men dette vil forutsette at behandlingen skjer som en del av nasjonal strategi for kontroll av epidemien. En slik strategi foreligger ikke så langt.

6. Hva er indikasjonen for HCV-behandling?

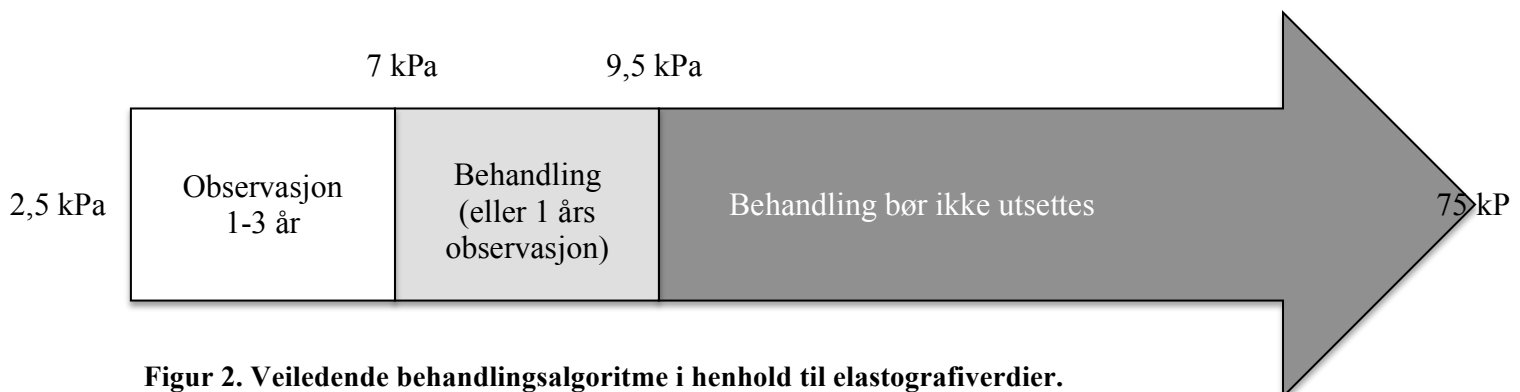
Alle pasienter med kliniske tegn til cirrhose eller som har fått påvist signifikant leverfibrose (Metavir ≥F2 eller elastografi >7kPa) bør behandles. Pasienter uten signifikant fibrose bør tilbys behandling hvis de har genotype 2 eller 3 og er under 40 år. Behandling bør ikke utsettes hos pasienter med elastografi >9.5 kPa. Pasienter med ekstrahepatiske manifestasjoner av hepatitt C bør behandles

Indikasjon og tidspunkt for HCV-behandling må individualiseres, og beslutninger må tas på bakgrunn av det aktuelle fibrosestadium, prediktorer for vellykket behandling (lite fibrose, lav alder, gunstig genotype, lav virusmengde) samt risikofaktorer for progresjon av leverfibrose (mann, høy alder ved

smittetidspunktet, genotype 3, steatose/metabolsk syndrom, høyt alkoholforbruk, koinfeksjoner). Videre må behandler ta i betraktning risikoen for smitteoverføring og den psykiske belastning HCV infeksjon er for mange infiserte.

Alle pasienter med signifikant fibrose (Metavir \geq F2 eller leverelastisitet >7 kPa) 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 (27-33), noe som betyr at man kan tilby behandling til alle disse pasientene uavhengig av fibrotestadium 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 (22). 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 2. Veiledende behandlingsalgoritme i henhold til elastografiverdier.

7. Hvilke medikamenter kan kronisk hepatitt C behandles med?

Hepatitt C kan behandles med kombinasjoner av pegylert interferon alfa pegIFN), ribavirin (RBV), sofosbuvir (SOF), simeprevir (SIM) og daclatasvir (DCV) eller kombinasjonspreparatet sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV).

Direktevirkende antivirale legemidler

Det er fire hovedgrupper av direktevirkende antivirale legemidler; proteasehemmere, nukleosidanaloge polymerasehemmere, NS5a hemmere og non-nukleosid analoge polymerasehemmere hvorav medikamenter innenfor de tre første gruppene er markedsført i Norge per dags dato (34)

Nukleosidanaloge polymerasehemmere

I denne gruppen er SOF foreløpig det eneste markedsførte medikamentet. SOF en har moderat antiviral effekt mot alle genotyper og har en høy genetisk barriere mot resistens. Bivirkningene ser ut til å være ubetydelige og interaksjoner er ikke et stort problem (35-37). SOF kan kombineres med alle de øvrige hepatitt C medikamentene

Proteasehemmere

SIM er en førstegenerasjons proteasehemmer med god antiviral effekt mot genotype 1 og 4. Medikamentet har en lav genetisk barriere mot resistens. Medikamentet gir få bivirkninger. Man skal være oppmerksom på interaksjoner med legemidler som på linje med SIM metaboliseres av CYP 3A4. SMV kan kombineres med pegIFN eller SOF(38).

NS5A hemmere

Denne medikamentgruppen har en god antiviral effekt mot alle genotyper, men virker dårligst mot genotype 3(39). Den har en lav genetisk barriere mot resistens. Medikamentene ser ut til å gi ubetydelige bivirkninger og har få interaksjoner. Til nå er to medikamenter godkjent innenfor denne gruppe; DCV og LDV, som kun kan administreres i kombinasjonspillen SOF/LDV.

Immunmodulerende hepatitt C medikamenter

Pegylert Interferon alfa

Medikamentene i denne gruppen har vært brukt i 30 år mot hepatitt C. I Norge markedsføres pegIFN alfa 2a og 2b. Interferon virker antiviralt og immunmodulerende. Medikamentet har en svak antiviral effekt, men siden det virker mot vertens enzymer utvikles ingen resistens. Interaksjoner er ikke noe stort problem, men medikamentene har betydelige bivirkninger(40). Initialt etter administrering 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) (28, 32). 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 (41). Alvorlig depresjon er en sjelden bivirkning, men hvis dette mistenkes bør pegIFN seponeres og pasienten vurderes av psykiater.

Ribavirin

Medikamentet har en svak antiviral effekt uten at virkningsmekanismen er fullstendig kjent. Antagelig foreligger det både en direkte antiviral effekt gjennom hemming av HCV polymerase og en immunmodulerende effekt bl.a. ved T celle aktivering. Det er ikke beskrevet resistens mot ribavirin og interaksjoner er ikke et betydelig problem. Medikamentets viktigste bivirkninger er hemolyse, som sammen med pegIFN benmargshemmende effekt ofte fører til betydelig anemi ved bruk av denne kombinasjonen (40).

8. Hvordan kan hepatitt C medikamenter kombineres?

Nukleosidanalogue polymerasehemmer + proteasehemmer

Genotype 1

I en fase 2 studie av SOF+SMV i 12-24 uker til genotype 1-pasienter med eller uten tidligere eksponering for pegIFN + RBV oppnådde 96% SVR(38). Behandlingsresponsen var ikke avhengig verken av stadium av leverfibrose, varighet av behandling, tidligere behandlingserfaring eller tillegg av ribavirin. Den resistantassosierte varianten Q80K, som har betydning for effekt av kombinasjonen pegIFN og SMV, hadde heller ikke betydning for behandlingsreponsen til SMV+SOF.

Nukleosidanalogue polymerasehemmer + NS5A hemmer

Genotype 1

I en ikke randomisert studie ble kombinasjon med SOF+DCV +/- RBV i 12-24 uker studert som behandling mot genotype 1(39).

LDV er kun tilgjengelig i en kombinasjonspille med SOF. Kombinasjonspillen SOF/LDV er prøvd ut i 8 uker med og uten ribavirin og 12 uker uten ribavirin blant behandlingsnaive genotype 1 pasienter uten cirrhose (42). SVR i de tre armene var mellom 93% og 95%.

I en annen godkjenningstudie av SOF/LDV, ble ubehandlede genotype 1 pasienter randomisert til 12 og 24 ukers behandling med og uten ribavirin(43). SVR andelen var høy i alle fire armer og lå mellom 97% og 99%. Blant 34 cirrhotikere i denne studien som fikk SOF/LDV uten ribavirin i 12 uker var det kun én som fikk virustilbakefall.

I en studie som foreløpig kun er publisert som abstract, gjorde man en samlet analyse av resultatene fra alle fase II og III studier av SOF/LDV til pasienter med genotype 1 og fant at SVR etter 12 og 24 uker med SOF/LDV +/-ribavirin var henholdsvis 95% og 98%. Blant 352 behandlingserfarne var SVR 90% blant de som fikk 12 uker SOF/LDV uten RBV og 96% blant de som fikk 12 uker med ribavirin(44) .

Genotype 3

I Ally 3 studien fikk 152 behandlingsnaive pasienter med genotype 3 SOF+DCV - ribavirin i 12 uker. Blant behandlingsnaive uten cirrhose fikk 90% SVR, mens kun 63% av de med cirrhose oppnådde dette (45). Dette er på linje med funnene i Electron-2 hvor 50 pasienter med genotype 3 fikk SOF/LDV+RBV i 12 uker hvor 89% av de uten cirrhose oppnådde SVR sammenlignet med 73% blant de med cirrhose(46).

Genotype 4

Det er foreløpig få data om effekten av godkjente direktevirkende antivirale legemidler på genotype 4, men i en interim analyse av en større studie oppnådde 19/20 pasienter SVR12 etter 12 uker med SOF/LDV (47)

Nukleosidanalogue polymerasehemmer + ribavirin

Genotype 2

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

Genotype 3

I studien nevnt over ga verken kombinasjonen SOF+ RBV i 12 eller 16 uker god respons ved genotype 3 infeksjon. I en oppfølgende studie ble derfor behandlingen med SOF + RBV forlenget til 24 uker og 94% av tidligere ubehandlede med genotype 3 oppnådde da SVR (37). Det var kun 13 ubehandlede pasienter med cirrhose i studien, men 90% av disse oppnådde SVR. Blant 45 behandlingserfarne med cirrhose oppnådde kun 60% SVR.

Nukleosidanalogue polymerasehemmer + pegIFN+ribavirin

Genotype 3

I en mindre forskerinitiert studie av kombinasjonen pegIFN + RBV + SOF gitt i 12 uker oppnådde 83% av de med genotype 3 SVR. Alle var behandlingserfarne og blant de 12 som hadde genotype 3 og cirrhose oppnådde også 80% SVR. (48).

I en annen studie fikk pasienter med genotype 3, som hadde opplevd behandlingssvikt på 12-16 uker med SOF+RBV, 12 uker med pegIFN+SOF+RBV og 91% av 22 pasienter oppnådde SVR. En av tre i denne studien hadde cirrhose (49).

PegIFN+ribavirin

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 til sammen 12-14 ukers behandling (27, 31, 50). Den viktigste prediktoren for RVR og tilbakefall etter kort behandling er alder. Hos pasienter under 40 år oppnådde 81% RVR og 95% av disse fikk SVR etter kort behandling (50, 51).

Tabell 4. Pris per behandling og per SVR for forskjellige behandlingsregimer mot hepatitt C

Medikamenter	Lengde	Indikasjon	SVR	Medikamentutgifter per kur (kr)	Medikamentutgifter per SVR
PegIFN + RBV	12 uker	Genotype 2/3 <40 år/RVR	95%	35.000,-	37.000,-
SOF + RBV	12 uker	Genotype 2	97%	440.000,-	454.000,-
PegIFN+RBV+SOF	12 uker	Genotype 3 med cirrhose	83%	461.000,-	555.000,-
SOF/LDV+RBV	16 uker	Genotype 3 med cirrhose	?	714.000,-	?
SOF+DCV+RBV	16 uker	Genotype 3 med cirrhose	?	1.001.400	?
SOF+RBV	24 uker	Genotype 3 med cirrhose	67%	890.000	1.328.000,-
SOF + SMV	12 uker	Genotype 1	95%	749.000,-	788.000,-
SOF + DCV	12 uker	Genotype 1	98%	752.000,-	775.000,-
SOF/LDV	12 uker	Genotype 1 og cirrhose	97%	525.000,-	540.000,-
SOF/LDV	8 uker	Genotype 1 uten cirrhose	94%	350.000,-	372.000,-

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 akutfasen 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 (52, 53). 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%) (54).

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%, (55). 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.

HCV positive pasienter som har gjennomgått levertransplantasjon, har svært ofte et relativt aggressivt forløp av sin infeksjon og minimum 50% har utviklet cirrhose 5 år etter transplantasjonen. HCV recidiv gir redusert pasientoverlevelse allerede etter 2-3 år og ved 10 år er overlevelsen dramatisk redusert. Det er derfor meget viktig å behandle denne pasientgruppen. Det eksisterer få kontrollerte studier av nye direktevirkende antivirale midler på transplanterte pasienter. Responsratene synes generelt noe lavere enn for ikke-transplanterte pasienter. Likevel er resultatene meget lovende. Genotype 1,2 og 4 er enklest å behandle, genotype 3 pasienter responderer dårligere.

Basert på et begrenset antall studier og teoretiske betraktninger, anbefaler vi at behandling startes etter 3-6 mndr ved biopsiverifisert recidiv. Pga det alvorlige forløp i denne pasientgruppen finner vi det riktig at det startes antiviral behandling selv uten fibrose grad 2 eller mer. Det skal imidlertid foreligge et sikkert – og som nevnt biopsiverifisert – HCV recidiv i graftet.

Genotype 1 og 4: SOF/LDV – 12 uker behandling, alternativt kan sofosbuvir og simeprevir benyttes

Genotype 2: SOF og RBV – 12 uker behandling

Genotype 3: SOF, DCV og RBV – 16 uker behandling

Behandling skal kun skje i samråd med Seksjon for gastromedisin, Avdeling for transplantasjonsmedisin OUS-Rikshospitalet

14. Hvordan skal pasienter med nyresvikt behandles?

SOF og SMV kan gis til pasienter med moderat nyresvikt og til nyretransplanterte

SOF eller SMV kan gis uten dosereduksjon til pasienter med GFR >30 ml/minutt/1.73m³. Sikkerheten ved bruk av SOF og SMV til pasienter med mer alvorlig nyresvikt inklusive dialysepasienter er ikke undersøkt.

Nyretransplantasjon er en absolutt kontraindikasjon for interferonbasert behandling på grunn av økt risiko for reaksjon (56).

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

*Koinfiserte behandles på samme måte som monoinfiserte
HCV-HIV co-infeksjon*

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

HIV-pasienter, også velbehandlede, har nedsatt effekt av interferon ved HCV-terapi(64). Imidlertid synes de nye HCV protease- og polymerasehemmerne å gi samme effekt hos HIV-pasienter som hos monoinfiserte HCV-pasienter. Behandlingsvalgene er derfor pr. dags dato identiske. Man bør være oppmerksom på muligheten for interaksjoner med HIV-midlene, og det kan være aktuelt å forbigående endre HIV-medikasjonen under HCV-terapi.

HCV-HBV co-infeksjon

Samtidig HBV-infeksjon er forbundet med økt risiko for cirrhose og HCC sammenlignet med HCV monoinfeksjon(67). Det finnes imidlertid ingen etablerte terapianbefalinger for denne gruppen. Med dagens nye og enkle terapi av HCV vil det oftest være aktuelt å først prøve å eradikere HCV og deretter vurdere HBV-terapi. Indikasjonen for HCV-terapi vil derfor være mindre streng enn ved HCV alene. Det anbefales å søke råd hos oppdaterte spesialister i slike situasjoner.

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 (57). Det er ingen kjente interaksjoner mellom opiater og IFN- α , opiater og ribavirin eller opiater og de nye direktevirkende antivirale legemidlene (58).

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 (59, 60).

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 (61). 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 direktevirkende antivirale legemidler, slik man kanskje kan frykte hos pasienter i aktiv rus, er ikke kjent, men vil antagelig innebære økt risiko for resistensutvikling

Pasienter 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") (62).

18. Hvilken oppfølging bør pasienter som er vellykket behandlet for hepatitt C få?

Pasienter uten cirrhose som har oppnådd SVR kan regne seg som helbredet og trenger ikke videre oppfølging. Pasienter med levercirrhose, også de som har oppnådd SVR, er i risiko for å utvikle HCC og skal derfor følges med UL og AFP hvert halvår.

Pasienter med cirrhose før behandlingen (klinisk, bioptisk verifisert eller leverelastisitet >12.5 kPa) kontrolleres halvårlig med ultralyd og alfa føtoprotein (AFP) som ledd i HCC-overvåking. Risikoen for HCC er om lag 5% hos cirrhotikere med viremi og faller til 1% etter SVR (ref...).

Referanser

1. World Health Organisation 2009; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
2. Dalgard O, Jeansson S, Skaug K, Raknerud N, Bell H. Hepatitis C in the general adult population of Oslo: prevalence and clinical spectrum. Scand J Gastroenterol 2003;38:864-870.
3. Eskild A, Samdal HH, Skaug K, Jeansson S, Stray-Pedersen B, Jenum PA. [Hepatitis C virus among pregnant women in Norway--occurrence of antibodies and pregnancy outcome]. Tidsskr Nor Laegeforen 2000;120:1006-1008.
4. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, Ventura E, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. Am J Gastroenterol 2004;99:855-859.

5. Goldmann DA. Blood-borne pathogens and nosocomial infections. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S21-26.
6. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009;81:836-843.
7. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1283-1297; quiz 1298.
8. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:1228-1233.
9. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, Ishak KG, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001;33:455-463.
10. Kielland KB, Delaveris GJ, Rogde S, Eide TJ, Amundsen EJ, Dalgard O. Liver fibrosis progression at autopsy in injecting drug users infected by hepatitis C: A longitudinal long-term cohort study. *J Hepatol* 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*;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. Afdahl N et al, Everson G, Calleja JL. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. . *J Hepatol* 2014:EASL 2014.Abstract O2068.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176-1192.
35. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*;368:1878-1887.
36. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*;368:1867-1877.
37. 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.

38. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014.
39. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
40. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, Shiffman ML, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010.
41. 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.
42. 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.
43. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.
44. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, Tran A, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination is Safe and Efficacious in Cirrhotic Patients Who Have Previously Failed Protease-Inhibitor Based Triple Therapy. *Hepatology* 2014;60:1270A-1271A.
45. Nelson DR CJ, Lalezari JP, et al. All-Oral 12-week combination treatment with daclatasvir and sofosbuvir in patients infected with HCV genotype 3: ALLY-3 phase 3 study. *Hepatology* 2014;AASLD:LB 3.
46. Stedman; GRHADSEPPSWMJ. High Efficacy of LDV/SOF Regimens for 12 Weeks for Patients with HCV Genotype 3 or 6 Infection. *Hepatology*:LB-11.
47. Kapoor R, Kohl iA, Sidharthan S, al. e. All oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial. *Hepatology* 2014:Abstract 240 AASLD 2014.
48. 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.
49. Esteban JI, Nyberg L, J L, al. e. Successful retreatment with sofosbuvir-containing regimens for HCV genotype 2 or 3 infected patients who failed prior sofosbuvir plus ribavirin therapy. *J Hepatol* 2014;EASL abstract 5.
50. 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.
51. 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.
52. 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.

53. 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.
54. 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*.
55. 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.
56. 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.
57. Waal H, Clausen T, Håseth A, Lillevoold P. LAR i Norge 10 år. Statusrapport 2008. SERAF Rapport 2009;2.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Hickman M. How cost-effective is hepatitis C virus treatment for people who inject drugs? *J Gastroenterol Hepatol*;28:590-592.

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.