

På tærsklen til en ny epoke i behandling af kronisk hepatitis C-virusinfektion

Andreas Halgreen Eiset, Maibrith Provstgaard Holm & Peter Derek Christian Leutscher

STATUSARTIKEL

Infektionsmedicinsk
Afdeling Q,
Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V02140108

Behandling af kronisk hepatitis C-virus (HCV) har i en årrække været baseret på anvendelse af pegyleret interferon (PEG-IFN) alfa (2a og 2b) i kombination med ribavirin (RBV) [1]. Målet for HCV-behandling er at opnå *sustained virologic response* (SVR), dvs. endelig eradikation af virus efter endt behandling og dermed helbredelse. 50-80% af de behandlede patienter opnår SVR ved den konventionelle terapi. Udviklingen af nye behandlingsmidler under fællesbetegnelsen *direct acting antivirals* (DAA) baner i disse år vej for mere effektive regimer af kortere behandlingsvarighed og med færre bivirkninger end den konventionelle behandling [2]. DAA-behandlingen er forbundet med øgede medicinudgifter. Dette vil af-

stedkomme et dilemma i forhold til, hvilke kriterier der skal lægges til grund for tilbud om behandling samt valg og sammensætning af regime i forhold til effektivitet, bivirkninger og pris.

EPIDEMIOLOGI

Ud over intravenøst stofmisbrug, som er den markant hyppigste risikofaktor for HCV-smitte, og anvendelse af ikkecreenede blodprodukter før 1991 ses smitte ved bl.a. fælles brug af kontaminerede snifferør og seksuel overførsel blandt mænd, som har sex med mænd, med øget forekomst af koinfektion af hiv og HCV til følge [3, 4]. Det estimeres ud fra data fra den danske kliniske hepatitiskvalitetsdatabase (InfCare Hepatitis), at flere end 4.000 patienter med kronisk HCV p.t. afventer behandling bedømt ud fra graden af leverpatologi [5]. Endvidere eksisterer der et mørketal på flere tusinde endnu ikke diagnosticerede personer med kronisk HCV [6]. Om end HCV-incidensen er for nedadgående, forventes HCV-associeret morbiditet og mortalitet på baggrund af den langsomt progredierende leverpatologi fortsat at stige frem til 2020'erne [7, 8]. Patienter med HCV har som følge heraf 12 gange så stor risiko for at dø af leverlidelser som baggrundsbefolkningen [9].

Screening af højrisikogrupper har vist sig at være omkostningseffektiv. Af denne grund har man i USA iværksat en HCV-screeningskampagne blandt personer, der er født i perioden 1945 til 1965 [10], da tre ud af fire personer med kronisk HCV tilhører denne babyboomgenerationen. En stor del af disse ved ikke, at de er smittede, og det er netop i denne gruppe, at man i disse år observerer en epidemi af sendiagnosticerede tilfælde af cirrose og hepatocellulært karcinom som følge af kronisk HCV.

VIROLOGI

HCV er et lille kappebærende enkeltstrenget RNA-virus, som tilhører flavivirusfamilien [11]. Det virale genom består af strukturelle og nonstrukturelle proteiner (Figur 1). Genomet fungerer efter *uncoating* i værtscellens cytoplasma som *messenger*-RNA og translateres her til store mængder virusproteiner (Figur 2) [12]. Virus mangler korrekturlæsningskapacitet, hvilket gør HCV særligt udsat for mutationer.



FAKTABOKS

Hepatitis C-virus (HCV) tilhører flavivirusfamilien. Genotype (GT) 1 (50%) og GT 3 (40%) er hyppigst forekommende i Danmark, fulgt af GT 2 og GT 4.

Den akutte infektion forløber oftest asymptomatisk og er i 80% af tilfældene årsag til kronisk HCV-infektion, defineret som vedvarende positiv HCV-RNA af mere end seks måneders varighed.

Kronisk HCV kan medføre udvikling af cirrose og hepatocellulært karcinom og er endvidere fundet associeret med diabetes, hjertesygdom, kronisk træthed og kognitiv dysfunktion.

Behandling af HCV har som mål at opnå *sustained virologic response* (SVR), dvs. varig eradikation af virus.

Pegyleret interferon-alfa i kombination med ribavirin har i en årrække udgjort den konventionelle behandling af 24/48 ugers varighed med opnåelse af SVR-rater på 40-50% for GT 1 og GT 4 og 70-80% for GT 2 og GT 3. Der er hyppige og til tider alvorlige bivirkninger af behandlingen.

En række nye medikamenter under betegnelsen *direct active antivirals* (DAA) vil blive godkendt i Danmark i 2014, og dermed indledes en ny epoke med kortere behandlingsvarighed, SVR > 90% og færre bivirkninger.

Flere end 4.000 registrerede personer med kronisk HCV afventer p.t. behandling i Danmark. Et mindst lige så stort endnu ikke diagnosticeret antal, det såkaldte mørketal, udgør ligeledes potentielle behandlingkandidater.

Klinisk og sundhedsøkonomisk afvejning samt prioritering må foretages i forhold til godkendelse af de nye, men ganske omkostnings-tunge, DAA-baserede behandlingsregimer.

Som følge af HCV's høje mutationsrate og ufuldstændigt forståede immunologiske evasionsstrategier er det endnu ikke lykkedes at udvikle en effektiv vaccine mod HCV [13].

KLINISK FORLØB

Ofte diagnosticeres HCV-infektion i forbindelse med screening og mindre hyppigt på grund af den akutte infektions kliniske forløb, som i ca. 80% af tilfældene er asymptomatisk. En tilsvarende andel af patienterne er i øget risiko for efterfølgende at få kronisk infektion. Ved HCV-infektion opstår der inflammation i leveren med efterfølgende fibrosedannelse, og graden af denne kan vurderes histopatologisk eller ved måling af leverens stivhedsgrad [1]. Kronisk HCV fører hos 20-30% af patienterne til udvikling af cirrose med deraf følgende risiko for dekompenseret leverfunktion og/eller hepatocellært karcinom [7, 8]. Alkoholforbrug er en af de mest betydelige risikofaktorer for en sådan progression af leverpatologi [1]. Den kroniske infektion forløber typisk relativt symptomfattigt over en årrække, indtil patienten får cirrose. Der kan dog tidligere i forløbet forekomme ekstrahepatiske led- og hudmanifestationer. Der er endvidere påvist en association mellem HCV, type 2-diabetes og hjertesvigt, ligesom der er observeret øget forekomst af kognitiv dysfunktion, kronisk træthed og depression på grund HCV-relateret cerebral påvirkning [1, 3, 7, 14, 15].

BEHANDLING

Effekten af den konventionelle HCV-terapi (PEG-INF/RBV) er primært afhængig af genotype (GT) med SVR-rater for GT 1 og G 4 på ca. 50% og SVR for GT 2 og G 3 på 70-80% [16, 17]. Endvidere påvirker en række patientkarakteristika i varierende grad SVR negativt, herunder alder > 40 år, cirrose, øget *body mass index*, hiv-koinfektion mv. Endelig må man påpege de hyppige bivirkninger af PEG-IFN/RBV-terapi i form af bl.a. træthed, søvnforstyrrelser, influenza-lignende symptomer og anæmi, som kan medføre tidlig ophør af behandling og dermed risiko for behandlingssvigt. Særligt alvorlige bivirkninger af behandlingen er svær depression og angst, som ses hos 30-40% af de behandlede patienter [1, 18]. Med udgangspunkt i HCV-livscyklus har man identificeret mulige angrebepunkter for farmakologisk inhibition af viral replikation (Figur 2). Som følge deraf lanceres der i disse år flere nye DAA-midler inden for følgende proteinhæmmerkategorier: NS3/4A-protease, NS5B-polymerase, og NSSA (Figur 1) [2]. Ud over DAA indgår cyclophilinhæmmer, der tilhører *host-targeted antivirals*-gruppen, i arsenalet af nye potente antivirale midler til behandling af HCV [1]. De to før-

FIGUR 1

Sammensætning af hepatitis C-virus (HCV)-genom med angivelse af *direct active antivirals*-midler – godkendte såvel som under klinisk afprøvning.

	Protease-	NSSA-	Polymerase-
		hæmmere	
Status pr. 1.2.2014			
FDA-godkendt	Telaprevir Boceprevir Simeprevir Faldaprevir		Sofosbuvir ^a
Fase III	Vaniprevir Asunaprevir ABT-450	Dactatasavir Ledipasvir ABT-267	BI207127 ABT-333 BMS-791325

5'-NTR	Core	E1	E2	p7	NS2	NS3	NS4A	NS4B	NSSA	NSSB	3'-NTR
Proteiner: strukturelle						nonstrukturelle					

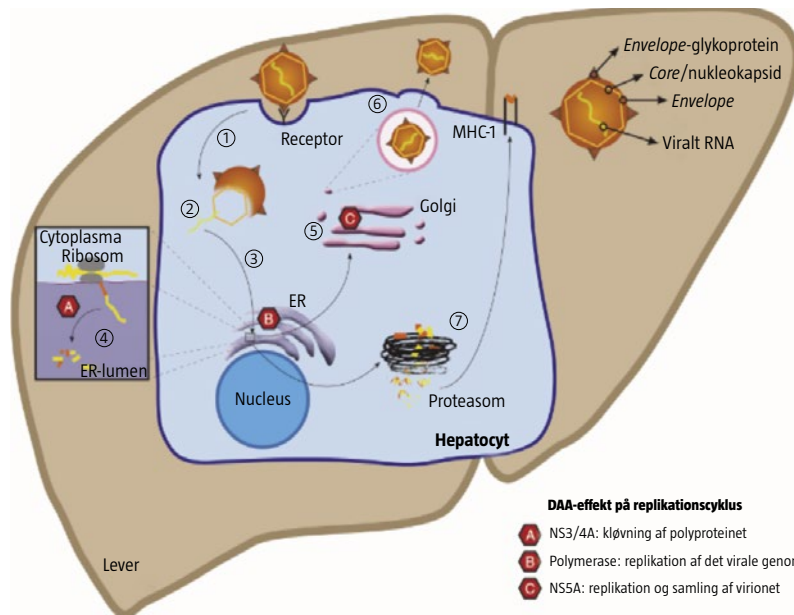
FDA = Food and Drug Administration; NTR = *non-translated region*.

Core: nukleokapsidprotein som indeholder HCV-genomet; E1/E2: *envelope*-proteiner som er afgørende for receptorbinding og endocytose; p7: ionkanal og samling af virionet; NS2 og NS-3: proteaser og samling af virionet; NS4A: NS3-proteasekofaktor; NS4B: membranrearrangering; NSSA; regulering af replikation og samling af virionet; NSSB: polymerase og nøgleprotein i replikationen.

a) Nukleosid-/nukleotidanaloger – alle andre i klassen er nonnukleosid-/nukleotidanaloger.

FIGUR 2

Hepatitis C-virus (HCV)-partikelstruktur og replikationscyklus med angivelse af angrebepunkterne for *direct active antivirals* (DAA)-midlerne.



MHC = *major histocompatibility complex*.

1) Receptormedieret endocytose af HCV-virionet. 2) I cytoplasma eksponeres det nøgne virale *single-stranded RNA* 3), som transporteres til endoplasmatiske reticulum (ER), hvor det 4) translateres af værtsribosomer til et polyprotein og kløves af proteaser til funktionelle virusproteiner. Virionet replikeres og samles, hvorefter 5) det coats via *budding* gennem golgiapparatet. 6) Det nydannede virion eksocyteres. 7) I proteasomet sker nedbrydning af virusproteiner, og produktet fremvises på cellens overflade i MHC-I.

TABEL 1

Profil af aktuelle og kommende hepatitis C-virus-behandlingsregimer med eller uden anvendelse af interferon.

HCV-behandlingsregimer	Genotype	Effektivitet	Varighed, uger	Bivirkninger	Prisniveau	Tilgængelighed
<i>Indeholder interferon</i>						
PEG-IFN + RBV	1, 2, 3, 4	Lav/moderat	24/48	Hyppige og udtalte	Lavt	2001
PEG-IFN + RBV + 1.-generations DAA	1	Moderat	28/48		Moderat	2011
PEG-IFN ± RBV + 2.-generations DAA	1, 2, 3, 4	Høj	12/24		Højt	2014
<i>Interferonfri</i>						
Sofosbuvir + RBV	1, 2, 3, 4	Høj	12/24	Få og milde	Højt/ meget højt	2014/2015
2.-generations DAA × 2 (-3) ± RBV	1, 2, 3, 4		8/12			

DAA = *direct acting antivirals*; HCV = hepatitis C-virus; PEG-IFN = pegyleret interferon; RBV = ribavirin.

TABEL 2

Aspekter af de to principielle hepatitis C-virus (HCV)-behandlingsstrategier baseret på sværhedsgrad af leverfibrose som primær terapikriterium i forhold til den mere systematiske patienttilgang.

	Behandlingsstrategi	
	leverfibroseafhængig ^a	systematisk tilgang ^b
Patientens ønske om behandling	Imødekommes ikke nødvendigvis	Imødekommes
Mulig HCV-associeret komorbiditet som mulige behandlingsindikationer	Adresseres ikke	Adresseres
Samlede medicinudgifter på kort sigt	Reduceret	Øget
Medicinomkostninger pr. patient	Faldende over længere tid	Initialt højere priser
Resurser til ambulant kontrol samt behandling af komorbiditet og senfølger	Øget	Reduceret
Ikkebehandlede patienter i mangeårigt ambulant kontrolforløb	Mange	Få
HCV-transmissionsbyrde	Høj	Lav
Andre aspekter	<i>Loss to follow-up</i> -risiko blandt patienter, som ikke opfylder behandlingskriterier	»Overbehandling« af patienter med evt. persisterende fravær af/mild leverfibrose

a) Kriterium for behandling er moderat/svær leverfibrose eller cirrose.

b) Ingen kriterier i forhold leverfibrosegrad, og således kan patienter med ingen eller mild fibrose ligeledes tilbydes behandling.

stegenerationsproteasehæmmere, telaprevir og boceprevir, blev i 2011 godkendt til trestofbehandling af GT 1 i kombination med PEG-INF/RBV. Dermed kunne man opnå moderat højere SVR-rater, på omkring 70%, end ved konventionel behandling (Tabel 1) [16, 19, 20]. De to proteasehæmmermidler har dog udelukkende effekt på GT 1. Forværring af anæmi er en hyppig bivirkning sammen med de øvrige almindeligt forekommende bivirkninger af konventionel behandling.

I kombination med PEG-INF/RBV forventes fire nye andengenerations-DAA-midler at blive godkendt til behandling af HCV i Danmark i løbet af 2014. Det drejer sig om proteasehæmmerne simeprevir og faldprevir, polymerasehæmmeren sofosbuvir og NS5A-hæmmeren daclatasvir. Flere andre DAA-midler er under afprøvning i fase 2- og fase 3-studier og forventes godkendt inden for den nærmeste årrække (Figur 1). Der er flere attraktive egenskaber ved andengenerations-DAA-midlerne. De er karakteriseret ved pan-/multigenotypisk aktivitet (Tabel 1), behandlingen er relativt kortvarig (8-24 uger), og resistensbarrieren er høj. Bivirkningerne er få og milde, bl.a. gastro-

intestinale gener, hovedpine og træthed [2]. DAA-midlerne administreres peroralt én gang dagligt uden hensyn til fødeindtag og er særdeles potente til opnåelse af SVR. Inden for rammerne af denne statusartikel lader det sig ikke gøre at foretage en detaljeret gennemgang af data fra de mange forskellige kliniske afprøvninger. Her skal det blot konkluderes, at man generelt vil opnå SVR-rater over 90% ved behandling af GT 1-patienter med PEG-INF/RBV plus et andengenerations-DAA-middel [2, 21-24]. Dog har det vist sig, at patienter med cirrose og GT 1-undertypen har lavere SVR-rater. For disse patienters vedkommende vil der formentlig være brug for at behandle med mere potente regimer, der indeholder to forskellige DAA-midler.

Det bør tilstræbes, at HCV fremover behandles med interferonfri regimer pga. de alvorlige bivirkninger, der er associeret til interferon og ofte er årsag til langtids sygdomsmedling under og i en længere periode efter behandling. Ved psykiatrisk komorbiditet bør man være varsom, ligesom interferon er direkte kontraindiceret til patienter med dekomenseret cirrose.

Sofosbuvir i kombination med RBV blev som det

første interferonfri regime godkendt af Food and Drug Administration til behandling (Tabel 1) [21]. Således anfører man i de netop udsendte amerikanske guidelines for anvendelse af andengenerations-DAA-midler bl.a. et interferonfrit regime i form af sofosbuvir plus simeprevir med/uden RBV i 12 uger til patienter med GT 1 og GT 4 eller sofosbuvir med RBV i hhv. 24 uger til patienter med GT 1, GT 3 og GT 4 og 12 uger til patienter med GT 2 [25]. Anvendelse af to eller flere DAA-midler i interferon-fri regimer er ligeledes afprøvet til behandling af GT 1 og GT 4, hvor der er opnået SVR-rater på 90-100%, selv hos patienter med cirrose [2, 26, 27].

SUNDHEDSØKONOMISKE ASPEKTER

Det forventes, at der vil være betydelige økonomiske omkostninger forbundet med brug af de nye DAA-midler til behandling af kronisk HCV i Danmark (Tabel 1). Således vil sofosbuvir blive markedsført til en pris på ca. 1.000 USD pr. tablet [28]. Det kan betyde, at 12 ugers behandling med sofosbuvir i kombination med PEG-INF/RBV vil medføre en udgift i størrelsesordenen 350.000-400.000 kr. Det er dog vigtigt at anføre, at man ud fra estimater af prisen på de kommende DAA-midler finder, at interferonfri behandling generelt er mere omkostningseffektiv end konventionel behandling [28]. Men ikke desto mindre er der fortsat grund til at indgå i dialog med medicinalindustrien med sigte på at sænke prisen generelt for at sikre en øget tilgængelighed af den nye behandling for flere patienter.

Der er for så vidt behandlingsindikation for alle patienter med kronisk HCV, men i særlig grad for patienter med moderate til svære leverforandringer. Disse udgør 40-50% af den p.t. behandlingsafventende population, svarende til 1.600-2.000 patienter [5]. Man kan ud fra et klinisk synspunkt argumentere for, at patienter med ingen eller mild leverfibrose ikke umiddelbart er behandlingskrævende. Disse patienter vil som konsekvens skulle følges i ambulant kontrolforløb med afventning af yderligere progression i leverpatologien, før de tilbydes behandling. Ved sundhedsøkonomiske beregninger er det dog påvist, at en systematisk behandlingsstrategi er mere omkostningseffektiv end anvendelse af graden af leverfibrose som primærkriterie for valg af terapi [29]. Baggrunden for denne konklusion er, at merprisen pr. *quality-adjusted life years* ved at behandle alle HCV-inficerede uanset sygdomsstadie er særdeles lav selv med høje estimater for prisen på DAA-midler. Endvidere kan HCV-associeret komorbiditet, såsom diabetes, hjertesygdom og neurokognitiv dysfunktion, understøtte rationalet om en systematisk strategi for behandling af HCV. Endelig er HCV, som det

er tilfældet med hiv, ofte behæftet med stigmatisering, hvilket yderligere taler for at efterkomme et behandlingsønske fra patienter med HCV uanset graden af leverpatologi (Tabel 2). Argumentationen for en tidligere og mere systematisk behandlingstilgang kan meget vel understøttes af lavere udgifter og et mindre resurseforbrug, når færre patienter vil skulle følges i et mangeårigt ambulant kontrolforløb, som endvidere kunne indebære en risiko for *lost to follow-up* og efterfølgende leversenkomplikationer pga. manglende proaktivt behandlingstilbud.

KONKLUSION

De første af en række af nye og mere effektive DAA-baserede regimer i kombination med PEG-IFN/RBV til behandling af kronisk HCV forventes introduceret i Danmark i løbet 2014. På længere sigt tilstræbes interferonfri behandling af GT 1 med kombination af to eller tre DAA-midler, på tilsvarende vis som kombinationen af sofosbuvir og RBV har vist sig at være effektiv til behandling af patienter med GT 2 og GT 3. Mere end 4.000 registrerede patienter med HCV kandiderer p.t. til antiviral terapi, heraf har halvdelen et påtrængende behandlingsbehov på grund af cirrose eller præcirrose. Endvidere er der et mørketal på flere tusind personer med endnu udiagnosticeret kronisk HCV og deraf følgende risiko for at der udvikles alvorlige leverpatologiske senmanifestationer. Der er i den forbindelse, som det er gjort i USA, brug for en langt mere målrettet HCV-screeningsindsats i Danmark for at identificere disse personer. Ligeledes er der behov for, at vores sundhedspolitiske beslutningstagere forholder sig aktivt til, hvordan patienter med kronisk HCV skal prioriteres rent resurse-mæssigt. Det skylder vi både patienterne og de behandlere, som skal stå på mål for prioriteringerne.

KORRESPONDANCE: Peter Derek Christian Leutscher, Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Aarhus Universitetshospital, Brendstrupgårdsvej 100, 8200 Aarhus N.

E-mail: peteleut@rm.dk

ANTAGET: 28. marts 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 21. juli 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
2. Stedman C. Current prospects for interferon-free treatment of hepatitis C in 2012. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:38-45.
3. Vejledning om human immundefekt virus (HIV), hepatitis B og C virus – og forebyggelse af blodbåren smitte. Sundhedsstyrelsen, 2013. <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2013/03mar/HIVogHepBogCvej.pdf> (11. apr 2014).
4. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44(suppl 1):6-9.
5. InfCare Danmark DK. Kvalitetssikringsrapport 2012. www.hepatitis.dk (11. apr 2014).
6. Christensen PB, Hay G, Jepsen P et al. Hepatitis C prevalence in Denmark – an estimate based on multiple national registers. *BMC Infect Dis* 2012;12:178.
7. Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health* 2009;9:34.

8. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-73.
9. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:553-62.
10. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep* 2012;61:1-32.
11. Schaefer EA, Chung RT. Anti-hepatitis C virus drugs in development. *Gastroenterology* 2012;142:1340-50.
12. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5:215-29.
13. Callendret B, Walker CM. Will there be a vaccine to protect against the hepatitis C virus? *Gastroenterology* 2012;142:1384-7.
14. Oliveira CP, Kappel CR, Siqueira ER et al. Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *Int J Cardiol* 2013;164:221-6.
15. Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008;53:307-21.
16. 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.
17. 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.
18. Leutscher PD, Lagging M, Buhl MR et al. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:430-5.
19. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-6.
20. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et al. Boceprevir for untreated chronic HCV-genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
21. Rodriguez-Torres M. Sofosbuvir (GS-7977), a pan-genotype, direct-acting antiviral for hepatitis C virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:1269-79.
22. Sulkowski MS, Bourlière M, Bronowicki JP et al. Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology* 2013;57:2155-63.
23. Vaidya A, Perry CM. Simeprevir: first global approval. *Drugs* 2013;73:2093-106.
24. Gentile I, Borgia F, Coppola N et al. Daclatasvir: the first of a new class of drugs targeted against hepatitis C virus NS5A. *Curr Med Chem* 2014;21:1391-404.
25. American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendation for testing and treatment of hepatitis C www.hcvguidelines.org (11. apr 2014).
26. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH et al. Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2014;146:736-43.
27. Kris V, Kowdley MD, Lawitz E et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *New Engl J Med* 2014;370:222-32.
28. Hagan LM, Yang Z, Ehteshami M et al. All-oral, interferon-free treatment for chronic hepatitis C: cost-effectiveness analyses. *J Viral Hepat* 2013;20:847-57.
29. Younossi ZM, Singer ME, Mir HM et al. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol* 2014;60:530-7.

Hepatitis C-virusinfektion med cirrose øger risikoen for hepatocellulært karcinom

Sofie Hallager¹ & Nina Weis^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital
2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2015;177:V02140132

Infektion med hepatitis C-virus (HCV) er et globalt problem med ca. 150 mio. kronisk inficerede personer [1], hvoraf 10-40% får levercirrose i løbet af årtier med en øget risiko, som internationalt er opgjort til 1-8% årligt for udvikling af kræft, hepatocellulært karcinom (HCC), i leveren [2-4]. HCC, som kan opstå i en cirrotisk lever uanset cirrosens ætiologi, er en alvorlig kræftsygdom og den tredjehyppigste cancerdødsårsag på verdensplan [3, 5]. Patienter med kronisk hepatitis C (KHC) og cirrose tilbydes pga. den høje risiko screening for HCC med regelmæssige UL-undersøgelser og målinger af koncentrationen af alfa-føtoprotein (AFP) [6]. Risikoen for, at en patient med KHC får cirrose, øges ved tilstedeværelse af risikofaktorer som mandligt køn, koinfektion med hepatitis B-virus (HBV) – og/eller humant immundefektvirus (hiv), høj alder på smittetidspunktet og et stort dagligt alkoholforbrug [7].

Der er en høj grad af underdiagnosticering af KHC i bl.a. USA og Danmark, hvor man har estimeret, at omkring halvdelen af de kronisk inficerede ikke kender deres sygdomsstatus [8, 9], hvilket er et problem for effektiv behandling, førend der udvikles cirrose og eventuelt HCC [9].

HCC-screeningsprogrammets form og effekten på overlevelsen hos patienter med KHC og cirrose er omdiskuteret, og i det følgende gennemgås derfor forløb af KHC og HCC samt screening for HCC.

KRONISK HEPATITIS C-VIRUS-INFektion

Diagnosen KHC stilles ved påvisning af HCV-RNA i blodet to gange med ≥ 6 måneders mellemrum [6].

I Danmark vurderes det, at antallet af personer med KHC er ca. 16.000, hvoraf kun omkring halvdelen er diagnosticeret [8]. Hovedparten af patienter med KHC i Danmark er smittet via intravenøst stofmisbrug [10]. Sundhedsstyrelsen anslår, at prævalensen af HCV-infektion er 90% blandt personer med intravenøst stofmisbrug (PMIS), og at ca. halvdelen af PMIS bliver positive for HCV inden for et år efter påbegyndt misbrug [11]. Andre smitteveje i Danmark er transfusion med blod eller blodprodukter før 1991, piercing/tatovering og sex, men smittevejen forbliver ukendt for omkring 25% [10].

KHC resulterer i inflammation og fibrøs arvævsdannelse i leveren, hvilket med tiden kan blive til cirrose [7]. Cirrose er associeret med alvorlige komplikationer såsom leversvigt, øsofagusvariceblødninger,