

# ● Patienter med kronisk HCV bør opspores

Af Peter Derek Christian Leutscher



## Biografi

Forfatteren er speciallæge i infektionsmedicin og har igennem en årrække arbejdet med udvikling og drift af klinisk beslutningsstøtte og kvalitets-sikringsdatabase til kontrol og behandling af hepatitispatienter i Danmark.

## Forfatters adresse

Klinisk Institut  
Aarhus Universitets-  
hospital  
peteleut@rm.dk



Hepatitis C - <http://www.medibox.dk/show.php?docid=205>

Der venter os en epidemi af kronisk hepatitis C-virus (HCV), associeret cirrose og hepatocellulært karcinom (HCC) i Danmark, fastslår forfatteren. Mange personer er blevet smittet for mange år siden uden at vide af det og indgår i det såkaldte "mørketal".

Som et modtræk kan det nytte at screene flere personer med henblik på at iværksætte relevante kontrol- og behandlings-tiltag.

Deri har almen praksis en rolle – læs her hvilken.



Mere end 6.000 personer i Danmark er registrerede med kronisk hepatitis C-virus (HCV) (1). Endvidere er det estimeret, at 10-15.000 mennesker indgår i det såkaldte HCV-mørketal bestående af personer, som ikke ved sig smittet med HCV. Over tid udvikler hver fjerde HCV-patient cirrose med deraf følgende årlig risiko på 2 til 5 % for, at der kan tilståde hepatocellulært karcinom (HCC) som yderligere komplikation (2). Ud af 100 HCV-patienter vil 20-30 således over tid udvikle cirrose, og af disse vil 6-8 udvikle HCC.

Den overvejende del (70 %) HCV-positive personer er blevet smittet med virus igennem intravenøst stofmisbrug ved at dele urene kanyler med en anden person, som i forvejen er blevet smittet med HCV. I slutningen af tresserne begyndte unge i vesten at eksperimentere med at "fixe" stoffer i blodet. Og det blev mere udbredt igennem halvfjerdserne og firserne. Nogle personer har blot fixet en enkelt gang, andre i en kortere eller længere periode af deres liv. Men fælles for de personer er, at de har været i risiko for at blive smittet med HCV.

I de seneste årtier er antallet af HCV-nysmittede faldet på baggrund af et ændret misbrugsmønster. Der er dog fortsat personer, som bliver smittet igennem iv-misbrug, men tallet er som anført faldende. Derimod har man i de senere år kunnet opleve, at en stigende andel af



**Figur 1** / Den overvejende del HCV-positive personer er blevet smittet med virus igennem intravenøst stofmisbrug .

Foto: Colourbox

personer smittes ved brug af fælles snifferør, som er gået hen og blevet en anden væsentlig smittevej for HCV. Der skal nemlig ikke så meget blod til, for at virus kan overføres fra én person til en anden, og det kan netop ske igennem de små blodkar i næseboret. HCV smitter derimod ikke så nemt igennem sex, som det er tilfældet med hepatitis B-virus (HBV) og HIV, men det kan dog ske, og her er smitte især observeret blandt mænd, som har sex med mænd (3). Endvidere har anvendelse af ikke-screenede blodprodukter i perioden før 1991 været årsag til HCV smitte.

Af de personer, som bliver smittet med HCV, vil 70-80 % udvikle kronisk infektion med persisterende HCV-antistoffer og tilstedeværelse af HCV-RNA-virus af mere end 6 måneders varighed efter den akutte infektion, hvorimod de resterende 20-30 % spontant vil clear virus og således figurere som anti-HCV-positive, men HCV-RNA-negative.

**Tabel 1** / Tolkning af HCV-serologi og -virologi

	anti-HCV	HCV-RNA
Kronisk aktiv HCV	positiv	positiv
Clearance/virus-eradikation*	positive	negativ
*1. Spontan clearance <6 mdr. efter akut infektion eller 2. virus-eradikation i forbindelse med vellykket antiviral behandling		



Leverprøver, levertal –  
fortolkning - [http://  
www.medibox.dk/show.  
php?docid=266](http://www.medibox.dk/show.php?docid=266)

Når en person bliver smittet med HCV, giver det i langt de fleste tilfælde ikke anledning til symptomer på akut hepatitis, som det typisk ses ved smitte med HBV, hvor patienterne ofte bliver meget syge med kvalme, opkastninger, vægttab og icterus. Disse symptomer på akut hepatitis optræder blot hos 1 ud af 5 personer, som bliver smittet med HCV. Dvs. 4 ud af 5 personer vil af gode grunde ikke kunne vide, at de er blevet smittet med HCV, da de er symptomfri i det akutte forløb. Det har så vist sig, at netop sidstnævnte gruppe har størst risiko for at udvikle en kronisk HCV-infektion, hvorimod personer, som udvikler symptomer under den akutte infektion, sammenfaldende ofte får cleareret virus.

Ved kronisk HCV-infektion er der ofte blot relativt diskrete symptomer igennem en årrække som kronisk træthed samt hud- og organmanifestationer, herunder lichen planus, glomerulonefritis og vaskulitis sekundært til kryoglobulinæmi, samt HCV-associeret encephalopati. Efterhånden kan der tilkomme mere markante symptomer og kliniske tegn på udvikling af cirrose. Fra man bliver smittet med HCV, til man udvikler cirrose, går der typisk 20-30 år. For nogle personer går det hurtigere, og for andre personer går der længere tid. Alkohol og overvægt er nogle af de faktorer, som på synergistisk vis øger risiko og hastighed, med hvilken en patient udvikler cirrose (4).

I de senere år har der været en tydelig tendens til, at flere og flere personer i Danmark bliver diagnosticeret med cirrose på baggrund af en HCV-infektion uden at vide sig smittet for mange år siden. I USA har man på tilsvarende vis i de senere år oplevet et øget antal af ny-diagnosticerede tilfælde af cirrose blandt HCV-smittede personer, og tillige ofte kompliceret af HCC-udvikling. Det sker i disse år i et sådant omfang, at man taler om en egentlig epidemi af HCV-associeret cirrose og HCC, som man vurderer vil vokse over de næste 10 til 20 år (5). På denne baggrund har de amerikanske sundhedsmyndigheder på initiativ af

**Figur 2** / Lichen planus optræder hyppigt i forbindelse med kronisk hepatitis C-virus.

Foto: Privatfoto



*Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) besluttet fremover at have øget opmærksomhed på at få tilbudt HCV-test til alle personer i USA, som er født i perioden 1945 til 1965, dvs. personer, som tilhører den såkaldte *babyboom-generation*. Det er nemlig blandt disse personer, man finder de fleste tilfælde (3 ud af 4) af HCV-smittede. Igennem denne *screeningskampagne* vil man således kunne identificere personer med ikke-diagnosticeret kronisk HCV-infektion, og som enten allerede har udviklet cirrose eller vil udvikle cirrose i de kommende år med risiko for HCC eller andre alvorlige leverkomplikationer. Og det er disse personer, man skal have fundet frem til for at kunne tilbyde ambulante opfølgning med henblik på en videre kontrol- og behandlingsstrategi.

Har man først udviklet en kronisk HCV-infektion, er virus i kroppen resten af livet – medmindre man får en medicinsk behandling, som fjerner virus. Ikke blot kan den medicinske behandling fjerne virus, men oveni tilkommer der efterfølgende ofte en betydelig regression af leverfibrose. Dette forhold er man i stigende omfang blevet opmærksom på, efter at man har indført brug af *transient elastography* (TE)-skanner, som på non-invasiv vis måler på leverens stivhedsgrad, hvilket korrelerer til graden af fibrose. Selv hos patienter, som har fået konstateret cirrose før opstart af den medicinske behandling, har man observeret en ganske betydelig regression af leverpatologi tillige med en samlet klinisk bedring. I nogle tilfælde af patienter med cirrose er denne efter få år afløst af blot moderat fibrose, og der er formodning om, at risikoen for HCC dermed falder betydeligt. Dog fastholder man indtil videre uændret det halvårige HCC-screeningsprogram, uanset post-terapeutisk bedring i leverpatologien (6).

Der er samlet set mange gode grunde til at identificere personer med ikke-erkendt, kronisk HCV-infektion for netop at kunne iværksætte den nødvendige ambulante udredning samt vurdere den forestående behandlingsindikation. I mange år har behandling af HCV været vanskelig at gennemføre, eftersom der har været betydelige bivirkninger, herunder risiko for udvikling af svær depression, ved det anvendte anti-virale regime bestående af pegyleret interferon og ribavirin. Endvidere har blot 50-70 % af patienterne opnået at blive vedvarende virusfri efter behandlingen, der er af 24-48 ugers varighed. Behandlingens længde er afhængig af HCV genotype (1-4), samt cirrose- og HIV-co-infektionstatus, som er medvirkende faktorer til forringet terapierespons. Men der er nu kommet ny medicin til i kategorien *direct active antivirals* (DAA), som på cellulært enzymniveau blokerer for virusreplikation, og som har vist sig langt mere effektiv i forhold til virus-eradikation, ligesom bivirkningerne er milde og mindre hyppigt forekommende (7). Aktuelt ligger prisen på DAA-behandling af en patient i området 400-500.000 kr. Det giver sig selv, at medicinudgifter inden for HCV-området vil belaste regionernes sundhedsbudget betragteligt inden for en årrække. Man kan i den forbindelse anskue medicinalindustriens prisfastsættelse på DAA-medicin med en vis skepsis, eftersom



**Figur 3** / I USA har man i disse år iværksat en aktiv HCV-screening-kampagne rettet mod babyboom-generationen.

Foto: Colourbox



Kræftpakkeindgang  
leverkræft – primær  
leverkræft - <http://www.medibox.dk/show.php?docid=35576>

nettoudbyttet langt overstiger hvad der kunne betragtes som ret og rimeligt. Inden for en meget nær fremtid vil flere producenter af DAA-lægemidler komme til med følgende forventeligt fald i prisniveauet.

Så vidt må man konkludere, at HCV-screening i Danmark baseret på de givne anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen ikke har haft den effekt, som man kunne ønske sig (8), eftersom der fortsat eksisterer et persistente højt mørketal. Aktuelt tager HCV-screening udgangspunkt i tidligere eller aktuelt stofmisbrug. Problemet er, at stofmisbrug kan betragtes som en variabel størrelse: Det kan dreje sig om et længerevarende misbrug, et sporadisk, kortvarigt misbrug eller blot en enkelt ekspone- ring for en HCV-kontamineret kanyle eller et snifferør 10-30 år tilbage, som kan være gået i glemmebogen. Endvidere må man være opmærksom på, at HCV kan overføres seksuelt, særligt ved analsex. Man kan ligeledes ikke udelukke, at en del personer kan være blevet smittet via blodtransfusion i halvfjerds- og firserne, inden HCV-screening af blodprodukter blev iværksat. Endelig står vi også over for en ukendt epidemiologisk faktor omkring HCV-transmission, eftersom man hos 10-20 % af HCV-patienter ikke har kunnet identificere en smitteårsag. Således står vi over for en række forhold, som har bidraget og bidrager til HCV-epidemiens forløb over de sidste 30 år, som ikke nødvendigvis inddrages i et sæt af anbefalinger udgående fra Sundhedsstyrelsen. Disse anbefalinger synes i øvrigt at stå alene uden et egentligt praktisk afsæt for implementering og operationalitet i sundhedssektoren og kommunerne.

I lyset af den truende epidemi med HCV-associeret cirrose og HCC over de næste 10-20 år er der brug for en skærpet indsats for at finde de personer, som måtte gå rundt med ikke-erkendt, kronisk HCV. Langt den overvejende del (>90 %) af HCV-smittede personer i Danmark er født i perioden 1950-1975 (9). For så vidt vil en hensigtsmæssig screeningsstrategi være at teste personer født i denne periode med en anti-HCV-test, og såfremt denne er positiv supplere med en efterfølgende HCV-RNA-analyse til endelig afklaring af, om personen har en kronisk HCV-infektion eller eventuelt spontant har clearet virus. Det forventes umiddelbart, at langt de fleste personer, som indgår i HCV-mørketallet, ikke nødvendigvis længere har en aktiv HCV-smitterisiko-adfærd, og som følge heraf vil én enkelt anti-HCV-undersøgelse være tilstrækkelig til at fastlægge HCV-status retrospektivt.

Der er brug for en koordineret fælles indsats i Danmark for at finde de personer, som går rundt med kronisk HCV uden at vide sig smittet, og som er i risiko for at udvikle alvorlig leversygdom i en nær fremtid. Her kunne en øget HCV-screeningsindsats i almen praksis være et vigtigt bidrag. Som tidligere anført kan det være svært at definere et dækkende sæt af kriterier for, hvornår man skal tilbyde en patient HCV-screening, eftersom der i HCV-epidemiologien i Danmark indgår en række ukendte faktorer og andre forhold af stigmatiserende karakter, hvilket kan vanskeliggøre screening i forhold til patientfortrolighed. Spørgsmålet er, om man ikke blot bør følge eksemplet fra USA, hvor man tager udgangspunkt i fødselsår som primært kriterium for anbefaling af HCV-screening. I USA har man valgt at holde fokus på babyboom-generationen født i perioden 1945-1965. Ud fra de givne epidemiologiske forhold med senere introduktion af HCV i Danmark ville perioden 1950-1975 formentlig være strategisk godt dækkende for en tilsvarende dansk screeningstilgang. Herved undgår man også at skulle indgå i en dialog omkring eventuel risikoadfærd, som ligger mange år tilbage. Det er i øvrigt vigtigt at være opmærksom på, at for langt de fleste personer, der indgår i "mørketallet", vil en enkelt anti-HCV-test (med efterfølgende HCV-RNA-undersøgelse ved positivt anti-HCV-svar) være dækkende i forhold til at give det historiske serologi-tilbageblik over en "glemt" periode, hvor man kunne være blevet smittet med HCV.

For flere oplysninger om HCV kan man benytte hjemmesiden [www.hepatitis.dk](http://www.hepatitis.dk)

*Økonomiske interessekonflikter: ingen angivet*

## Litteratur

1. 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.
2. John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J et al. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: metaanalysis and meta-regression. *J Hepatol* 2010;53:245–251.
3. Vejledning om human immundefekt virus (HIV), hepatitis B og C virus – og forebyggelse af blodbåren smitte. Sundhedsstyrelsen

- sen, 2013. <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2013/03mar/HIVogHepBogCvejl.pdf> (11. apr 2014)
4. European Association for Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014; 60: 392-420.
  5. 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* 2012;61:1-32.
  6. Hallager S, Weis N. Hepatitis C-virusinfektion med cirrose øger risikoen for for hepatocellulært karcinom. *Ugeskr Laeger* 2015; 177:VO2140132.
  7. Eiset AH, Provstgaard Holm M, Leutscher PDC. På tærsklen til en ny epoke i behandling af kronisk hepatitis C-virusinfektion. *Ugeskr Laeger* 2015;177:VO2140108
  8. Vejledning om forebyggelse mod viral hepatitis. Sundhedsstyrelsen, 2002. <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/publ2002/hepatitis/html/ka06.htm>
  9. InfCare Danmark DK. Kvalitetssikringsrapport 2012. [www.hepatitis.dk](http://www.hepatitis.dk) (11. apr 2014).