

Kronisk hepatitt C infeksjon – sykkelighet, dødelighet og opioid substitusjonsterapi. Et 14- års materiale ved et helseforetak

MED-3950 – 5. Årsoppgave

Profesjonsstudiet ved Universitetet i Tromsø

Våren 2016 - Bodø

Av: Karoline Nergård Jensen

Med. Stud.

MK- 11

Veileder: Magnhild Gangsøy Kristiansen

Avd. Overlege PhD

Gastromedisinsk avdeling

Medisinsk klinikk

Nordlandssykehuset Bodø

Biveileder: Rasmus Goll

Overlege PhD

Gastromedisinsk avdeling

Universitetssykehuset N-N

Tromsø

Førsteamanuensis

Institutt for Klinisk Medisin (IKM)

Universitetet i Tromsø

Forord

Den første tilgjengelige testen på kronisk hepatitt C infeksjon (HCV) ble tilgjengelig i 1990 og i årene fram til 2000 har pasienter med kronisk hepatitt C infeksjon i Nord-Norge blitt grundig kartlagt. Min masteroppgave ble i samråd med min veileder å foreta en videre kartlegging av hepatitt C-sykdommen i tidsperioden 2000 til 2014

Pasientgruppen omfatter alle med registrert hepatitt C diagnose (ICD-kode B18.2) i hele helseforetaket fra år 2000 til og med 2014, altså over 14 år. Med hele helseforetaket menes NLSH Bodø, Lofoten og Stokmarknes. Alt i alt snakker vi om en populasjon på rundt 500 pasienter. Vi ønsket blant annet å se nærmere på hvordan kronisk hepatitt C påvirker de affiserte, i form av morbiditet og mortalitet over tid. Vi ønsket også å kartlegge smitteåte, rusvaner, psykisk belastninger og hvorvidt pasientene var inkludert i legemiddelasistert rehabilitering (LAR).

Datainnsamlingen alene har tatt mesteparten av tiden som var avsatt til skrivningen. Datainnsamlingen er hovedsakelig utført av undertegnede, men veileder har gjort en betydelig innsats med å innhente informasjon der hvor pasientene har flyttet ut av helseforetaket.

Opgaven har vært et stort arbeid, men det har også vært svært lærerikt og jeg er positivt overrasket over hvor greit det gikk å sette seg inn i SPSS-programmet. Prosjektet hadde aldri latt seg gjennomføre uten støtten fra min kjære samboer, som har vært utrolig tålmodig og som har passet valpen vår mens jeg har tilbrakt utallige timer på sykehuset. Jeg vil også benytte anledningen til å takke min dedikerte veileder Magnhild Gangsøy Kristiansen, som med sitt utrolige engasjement og sin interesse, har veiledet meg gjennom hele prosessen. Jeg ønsker også å takke Lill-Magna Lekanger for hjelp med utarbeiding av SPSS-filen, Minna Kouppamakki Hansen for innhenting av LAR-data, samt Rasmuss Goll for veiledning i statistikk og hans innsats som bi-veileder.

Innholdsfortegnelse

Kronisk hepatitt C infeksjon – sykelighet, dødelighet og opioid substitusjonsterapi. Et 14- års materiale ved et helseforetak	1
Forord	2
Sammendrag.....	4
Innledning.....	5
Teori/bakgrunn	5
<i>Om hepatitt C.....</i>	<i>5</i>
<i>Smittemåte</i>	<i>5</i>
<i>Symptomer/Forløp</i>	<i>6</i>
<i>Diagnostikk/utredning</i>	<i>6</i>
<i>Behandling.....</i>	<i>7</i>
<i>Kontraindikasjoner for behandling</i>	<i>8</i>
<i>Om LAR.....</i>	<i>9</i>
<i>Medikamentene.....</i>	<i>9</i>
Problemstilling.....	10
Materie og metode	11
<i>Datainnsamlingen.....</i>	<i>11</i>
<i>Parameterne</i>	<i>11</i>
<i>Statistikk.....</i>	<i>13</i>
Resultater	14
<i>Demografiske data:</i>	<i>14</i>
<i>Diagnostikk og utredning</i>	<i>14</i>
<i>Smittemåte, tidspunkt og behandlingseffekt.....</i>	<i>15</i>
<i>Blodprøvesvar og somatiske komorbiditeter</i>	<i>18</i>
<i>Somatiske komplikasjoner og dødsårsak.....</i>	<i>20</i>
<i>Rus, LAR og psykiatriske komorbiditeter</i>	<i>21</i>
Diskusjon	22
Konklusjon	26
Kilder	27

Sammendrag

Dette er en retrospektiv observasjons- og kvalitetssikringsstudie med gjennomgang og innsamling av helseforetakets aktivitet og behandlingsresultater på pasienter med ICD diagnosen B18.2, kronisk hepatitt C.

Man ønsket her å kartlegge både psykiske og somatiske komorbiditeter og komplikasjoner, så vel som bivirkninger forbundet med interferon- og legemiddelassistert rehabilitering.

Her har man tatt for seg 400 av 500 registrerte tilfeller i helseforetaket og registrert i underkant av 60 parametere på hver. Man registrerte blodprøvesvar, psykiske lidelser, rusmisbruk, komplikasjoner og mye mer.

Man observerte at de fleste i pasientgruppen var norske, injiserende rusmisbrukere, med en relativt lav forekomst av koinfeksjoner i form av HIV og hepatitt B. Den vanligste komplikasjonen var sepsis.

Dette materialet består av relativt unge HCV- pasienter med en gjennomsnittsalder på 47 år, likevel påvises dekompeniserende levercirrhose og levercancer og henholdsvis 8,8% og 6,8%. Dette kan indikere en viss alvorlighet av kronisk HCV- infeksjon

Innledning

Teori/bakgrunn

Hepatitt C

Om hepatitt C

Hepatitt C- viruset er et RNA-virus av flaviviridae-familien. Det er registrert 6 ulike genotyper med varierende prevalens i ulike deler av verden. I Norge utgjør hepatitt C størstedelen av rapporterte hepatitt-tilfeller, med et sykdomsbilde som kan variere fra subklinisk til fullminant leversvikt, levercancer og død (1).

På verdensbasis estimerer man at prevalensen for antistoff mot Hepatitt C virus (HCV) er på rundt 3%, mens norske studier viser at prevalensen i Norge er på om lag 0,55% (2). En nord-norsk studie fra 90-tallet viste en prevalens på 0,24% (3).

Smittemåte

Hepatitt C infeksjon spres via blodsmitte. Det vil si at det blant annet kan smitte gjennom urene sprøytespisser, kontaminerte blodprodukter, kuttskader, perinatalt, og ved samleie. I Norge er det størst prevalens, 67% (3), hos injiserende stoffmisbrukere. Før man innførte omfattende screening av blodgivere i 1993 var det også et ikke ubetydelig antall tilfeller hvor smitte skjedde via kontaminerte blodprodukter. I følge nord-norske tall var det 3% som ble smittet via blodtransfusjon (3). I samme studie så man også at smittemåten var ukjent hos 27% av de smittede. På verdensbasis er det vanligere med nosokomial og iatrogen smitte i høyendemiske områder (1).

Symptomer/Forløp

Forløpet av HCV-infeksjoner er enda ikke helt kartlagt, men det man vet er at av de eksponerte vil om lag 20-50 % oppleve spontan remisjon (5). HCV infeksjonen i seg selv gir ofte lite og uspesifikke symptomer i form av slapphet, magesmerter og sykdomsfølelse. Noen får ingen symptomer, og er ikke klar over at de er smittet. Andre opplever et mer omfattende sykdomsbilde med ikterus, ascites og hudkløe, men da oftest grunnet utvikling av leversvikt sekundært til infeksjonen (4). De som utvikler et mer kronisk forløp vil ha ulik grad av fibrosedannelse, som over tid kan gi levercirrose. Mye tyder på at negative prognostiske faktorer omfatter blant annet høyt alkoholforbruk, diabetes mellitus, mannlig kjønn og koinfeksjon med hepatitt B-virus. Hos pasientene som utvikler cirrose tyder tidligere data på at om lag 25% vil utvikle dekompensert leversvikt/levercirrose, og at om lag 25% vil få hepatocellulært karsinom. Det anslås en årlig mortalitet på om lag 4 % (5). I en nord- norsk HCV-studie fant man at alanin-aminotransferase (ALAT) var elevert hos 27,4% og at 2,9% av anti-HCV positive utviklet dekompensert levercirrose. Samme studie viste også at 0,4% utviklet cancer i form av hepatocellulært carcinom (6). Andre studier har vist at pasienter med kronisk hepatitt-C infeksjon har en total mortalitet som er 6,66 ganger høyere enn den generelle populasjonen i Norge (7).

Diagnostikk/utredning

Hepatitt C viruset ble påvist av Choo og medarbeidere i 1989 (8) og ble tilgjengelig for diagnostikk med en anti HCV-test i 1990. Anti HCV-testen er en serologisk ELISA test som kan påvise antistoffer mot HCV. Det vil si at man bruker rekombinert antistoff som utløser en fargereaksjon ved binding til antigen og gir en fargeintensitet som kan måles (9). En svakhet med denne testen er at den bare viser om pasienten har vært eksponert for viruset, og skiller ikke mellom aktiv eller tidligere gjennomgått infeksjon. Fra 1995 ble det mulig å teste prøver for HCV-RNA ved hjelp av PCR (4). Denne vil bare være positiv dersom det foreligger en aktiv infeksjon med HCV. De nevnte prøvene,

sammen med transaminaser, leverbiopsi og/eller fibroscan utgjør i dag grunnpilarene i hepatitt C- diagnostisering og utredning.

Behandling

Målet med behandlingen er SVR - *sustained virological response*. Det vil si at behandlingen er vellykket, og pasienten frisk fra hepatitt C infeksjon, dersom man ikke kan påvise virus i blod 12/24 uker (avhengig av behandlingsopplegg) etter endt behandling. Vi har i denne studien definert SVR som virusfri 6 måneder etter endt behandling.

I spesialisthelsetjenesten har man behandlet denne pasientgruppen med forskjellige behandlingsregimer fra 1990. På 90-tallet var det monoterapi med interferon og senere var det kombinasjonsbehandling med interferon og ribavirin som ble brukt, uavhengig av genotype. Fra 2014 har det skjedd mye i utviklingen av behandling mot hepatitt C og det kommer flere tablettbaserte medikamenter på markedet. Ved å legge til en proteasehemmer i behandlingsregime har man bedret behandlingen mot genotype 1. Mange pasienter har måttet avbryte behandlingen sin grunnet uholdbare bivirkninger som for eksempel cytopeni eller alvorlig depresjon. Dette er hovedsakelig knyttet til interferondelen av behandlingen. Interferonfrie behandlingalternativer muliggjør behandlingen av denne pasientgruppen også. Det dreier seg da om såkalte perorale direktevirkende antivirale midler (DAAs) som kan gi SVR hos over 90%, uten den uheldige bivirkningsprofilen vi har sett ved interferonterapi (10).

I vårt materiale var det hovedsakelig snakk om kombinasjonsbehandling med interferon og ribavirin, eventuelt med tillegg av proteasehemmer der dette var indisert. Det var også noen av pasientene som hadde mottatt interferonfri behandling siden 2014.

Kontraindikasjoner for behandling

Det finnes flere årsaker til at en pasient ikke kan behandles for sin hepatitt C, selv om pasienten selv skulle ønske det. Det er flest bivirkninger knyttet til interferon, men det er også noen knyttet til ribavirin (se tabell 1) (11). Det finnes noen klare kontraindikasjoner, som pågående rus og psykose, mens andre faktorer, som autoimmun sykdom og høy alder bare er relative kontraindikasjoner.

Tabell 1: Kontraindikasjoner mot behandling med interferon eller ribavirin hentet fra Bell H, Dalgard O, Bjørø K et al. "Behandling ved kronisk hepatitt C" Tidsskrift for Den norske legeforening (2002)

Tabell 1 Kontraindikasjoner mot behandling med interferon- α eller ribavirin. Modifisert etter Lauer & Walker (15)		
Kontraindikasjoner	Interferon- α	Ribavirin
Absolutte	Alkohol-/narkotikamisbruk	Graviditet
	siste seks måneder	Mangelfull prevensjon
	Psykose	Nyresvikt
	Alvorlig depresjon	Anemi
	Nøytro-/trombocytopeni	Hemoglobinopati
	Symptomgivende hjertesvikt	Hjertesvikt
	Epilepsi, ukontrollert	
Relative	Dekompensert cirrhose	
	Autoimmun sykdom	Hypertensjon
	Dårlig regulert diabetes	Høy alder

Legemiddelassistert rehabilitering – LAR

Siden den største andelen av hepatitt C pasientene i Norge er stoffmisbrukere, ønsket vi å se nærmere på hvordan det gikk med denne gruppen. Vi kartla her om pasientene var inkludert i LAR-programmet, om de fortsatt ruset seg aktivt og om de hadde psykisk besvær i form av angst, depresjoner eller psykoser.

Om LAR

LAR er en substitusjonsbehandling for pasienter som er avhengige av morfinpreparater, som for eksempel heroin eller morfin. Å komme seg ut av rusmisbruk kan være svært vanskelig, og LAR-programmet har som mål å redusere dødelighet og bedre livskvalitet ved å redusere forbruket av opiater. LAR er en substitusjonsbehandling hvor pasientene får behandling med opioide legemidler, metadon og buprenorfin, under mer kontrollerte forhold (12).

Medikamentene

Medikamentene som brukes er metadon og buprenorfin som administreres peroralt. Buprenorfin gis i to versjoner hvorav en er ren buprenorfin (Subutex), og en er buprenorfin kombinert med naloxone (Subuxone). Naloxone er en opioidreseptorantagonist som i liten grad tas opp i mage/tarm, men som ved intravenøs administrering vil motvirke rusen man kunne oppnådd av å sette buprenorfin intravenøst. Naloxonen vil dermed ha liten effekt dersom man tar Subuxone som foreskrevet, altså per oralt, men dersom man forsøker å sette medikamentet intravenøst vil den utøve sin anti-opioide virkning (13).

Problemstilling

I denne studien ønsket vi å følge en HCV-populasjon over tid for å kartlegge hvordan det gikk med pasientene. Vi registrerte en rekke parametre for å kartlegge morbiditet og mortalitet. Hvor mange utviklet leversvikt? Hvor mange døde? Hvor mange var inkludert i LAR- programmet, og ga dette noen ytterligere bivirkninger for pasienter med kronisk hepatitt C. Hvor mange hadde psykiske komorbiditeter i form av depresjon eller angst? Dette er bare noe av det vi ønsket å undersøke.

Studien er basert på et utvalg av alle som var registrert med ICD diagnosen B18.2, kronisk hepatitt C, i nordlandssykehuset helseforetak f.o.m år 2000 t.o.m. 2014.

Denne studien er en retrospektiv observasjons- og kvalitetssikringsstudie med gjennomgang og innsamling av helseforetakets aktivitet og behandlingsresultater.

Ved valg av problemstilling var den største utfordringen å avgrense oppgaven tilstrekkelig til at den ble praktisk gjennomførbar i det tidsrommet vi hadde til rådighet. Vi kom til slutt fram til en todelt problemstilling:

1. Kartlegge somatisk og psykisk sykелighet og dødelighet hos pasienter med langvarig kronisk hepatitt C infeksjon.
2. Kartlegge forekomst av legemiddelassistert rehabilitering og bivirkninger av dette hos pasienter med kronisk hepatitt C infeksjon

Materie og metode

Studien er godkjent som kvalitetssikringsstudie av Personvernombudet, Nordlandssykehuset HF, Prosjektbeskrivelse med målsetning og tidsrammer for oppgaven er godkjent av Personvernombudet 22. januar 2015.

Datainnsamlingen

I denne studien gjorde vi en gjennomgang av innlagte og polikliniske pasienter med diagnosen B18.2 som hoved- eller bidiagnose i perioden 1. Januar 2000 t.o.m 31. Desember 2014. Det var til å begynne med en liste med 545 pasienter, som etter å ha fjernet dobbeltførte pasienter (blant annet de som var oppført både i Bodø og Lofoten) var på 499. Av disse ble det gjort en journalgjennomgang av 400 pasienter, tilsvarende 80%. Det ble inkludert samtlige pasienter fra NLSH Lofoten (36) og Vesterålen (14), samt 80 % (350 tilfeldig utvalgte) av pasientene fra NLSH Bodø.

Parameterne

Ved gjennomgang av journalene ble det registrert 56 parametre per pasient der dette var mulig. Utover IDnummer og initialer (for å holde oversikt) ble det registrert demografiske data som nasjonalitet, alder og kjønn. Man hadde initialt også ambisjoner om å registrere vekt og BMI, men grunnet manglende opplysninger ble disse fjernet. Videre har man registrert om pasientene ble testet for antistoffer mot hepatitt-C og/eller HCV-RNA og hvorvidt det ble tatt leverbiopsi eller ikke. Genotype, første registrerte virusload, samt hepatitt-B og HIV-status ble også kartlagt. I den grad det har latt seg gjøre har man også forsøkt å kartlegge smitteåre og smittetidspunkt. For å kunne evaluere behandlingseffekten registrerte man om pasientene hadde mottatt behandling for HCV, og om de var respondere (virusfri 6 måneder etter end behandling)

eller relapsere (ikke virusfri). Dersom pasientene ikke mottok HCV-behandling har man prøvd å kartlegge årsaken til at disse ikke ble behandlet.

Av blodprøvesvar har man registrert første ALAT, aspartat aminotransferase (ASAT,) alkalisk fosfatase (ALP), trombocytter, international normalized ratio (INR), bilirubin, albumin, kreatinin, Fritt T4, TSH (Thyroideastimulerende hormon), langtidsblodsukker (Hba1c), antinukleære antistoffer (ANA) og immunglobulin G (IgG), etter foreliggende positiv anti-hepatitt-C test eller positiv HCV-RNA. Dersom ingen av disse forelå, eller ikke var å finne før langt ut i forløpet, ble det registrert første blodprøvesvar etter at diagnosen B 18.2 ble satt. Det ble også registrert siste foreliggende ALAT, ASAT og ALP, for å kunne si noe om leverstatus før/etter behandling. Trombocytter, INR, bilirubin og albumin ble inkludert for å vurdere leverens produksjonsevne og om det forelå dekompensert levercirrhose. Thyroideastatus i form av fritt T4 og TSH ble tatt med for å kunne se på om interferon har gitt bivirkninger i form av autoimmun thyreoiditt. Hba1c og om hvorvidt pasienten har diabetes eller ikke er viktig med tanke på prognosen for hepatitten, men også som et ledd i utredning av bivirkninger av LAR. ANA (antinukleære antistoffer) og IgG (immunglobulin G) ble sammen med leverbiopsi brukt til å avgjøre om pasienten hadde autoimmun hepatitt.

Ettersom andelen rusmisbrukere er stor hos norske hepatitt C- pasienter ble det kartlagt om pasientene hadde registrert eller oppgitt historikk med rus, og om de fortsatt ruset seg aktivt. For pasientene som døde i tidsrommet kartla man der det var registrert i journal hvorvidt de fortsatt ruset seg ved dødstidspunktet. Man forsøkte også å avklare eventuelle alkoholproblemer. Dersom pasientene var med i LAR-programmet, ble det registrert medikament og medikamentdose.

Av komorbiditeter og komplikasjoner kartla man registrert forekomst av angst, depresjon, psykose, suicidalforsøk, autoimmun hepatitt, glomerulonefritt, diabetes, endocarditt, sepsis, hudinfeksjoner, levercancer og dekompensert levercirrhose. Det ble til slutt også registrert om pasienten hadde fått

levertransplantasjon eller var død. Dersom pasienten var død forsøkte man å finne dødsårsaken.

Statistikk

Parametrene og tallene ble plottet inn i et skjema og det ble utført statistikk ved hjelp av statistikkprogramet SPSS versjon 23 .

Resultater

Av de 400 pasientene, var det 25 pasienter (6,3%) med manglete pasientdata. På disse har man registrert der tilgjengelig: initialer, nasjonalitet, alder, kjønn, smitteårsak, hvorvidt det er gjennomført hepatitt C behandling, om de er levende/døde og eventuelt dødsårsak. Ingen andre parametre utover de nevnte ble registrert her og disse ekskluderes fra videre statistikk på parameterne som ikke ble nevnt i avsnittet.

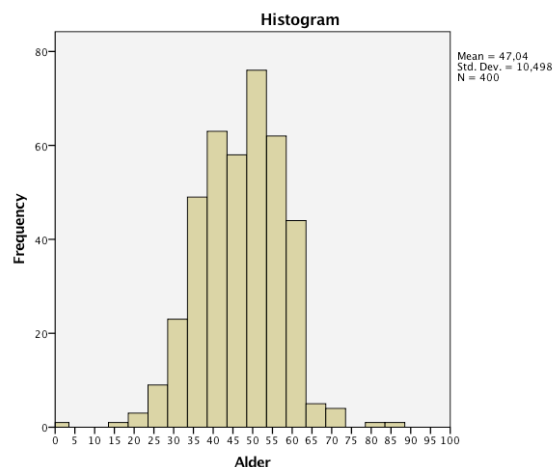


Figure 1: Aldersfordeling i pasientgruppen

Demografiske data:

Kjønnsfordeling i pasientgruppen var 67% menn og 33 % kvinner. Majoriteten av pasientgruppen befinner seg mellom 35 og 60 år (i 2016) med en gjennomsnittsalder på 47 år. Majoriteten av gruppen (91,3%) hadde norsk nasjonalitet, etterfulgt av pasienter fra østlige land, Asia (3,8%). I gruppen var det også 1,3 % med opprinnelse i det øvrige Europa for utenom Skandinavia. Pasienter fra Sverige og Danmark utgjorde til sammen 1,3%, i likhet med pasienter fra Afrika. De resterende 0,3 prosentene var fra USA.

Diagnostikk og utredning

Etter å ha ekskludert de 25 pasientene med manglende data (n=375) ser man at det er tatt anti-hepatitt C prøver av de fleste pasientene med unntak av 3 enkeltpersoner (99,2%). HCV-RNA test ble tatt hos 91,5%, uten at det nødvendigvis forelå noe svar. Det manglet genotype hos 26,4% og virusload hos 27,5%. Den vanligste genotypen var genotype 1 (35,7%), tett etterfulgt av

genotype 3 (31,7%). Deretter kommer ukjent genotype med 26,4%. Det var også 4,8% med genotype 2 og 1,1 % med genotype 4. En av pasientene (0,3%) hadde koinfeksjon med genotype 1 og 3. Virusload var svært varierende med verdier fra 0 til og med 15 094 000. Det ble tatt leverbiopsi av 25,6% av pasientene.

Ved kartlegging av koinfeksjoner var det 3,7% som også hadde tilstedeværelse av hepatitt B antigen (HBsAG). Av de resterende hadde 94,1% negativ HBsAG test, mens prøven ikke var rekvirert hos 2,1%. Det var også en relativt lav andel HIV-smittede på 0,8%, men det bemerkes at dette ikke ble undersøkt hos 16,8% av pasientene. Resterende HIV- tester (82,4%) var negative.

Smittemåte, tidspunkt og behandlingseffekt

Her har man sett på smittemåte og behandlingseffekt i pasientgruppen (n=400). Smitte ved injiserende stoffmisbruk var den klart vanligste smittemåten (77,8%) etterfulgt av smitte ukjent årsak (9,3%), seksuelt overført (4,8%) og smitte via transfusjon av blodprodukter (4,0%). Det bemerkes også at 1% har blitt smittet under operasjon og 1,3% har blitt smittet av tatovering. Vertikal smitte fra mor, smitte etter arbeidsulykke (nåler og lignende) og smitte under blodige voldsepisoder/tortur/villet påført smitte ble også kartlagt, men disse utgjorde en svært liten andel av tilfellene (se figur 2: smittemåte hepatitt C)

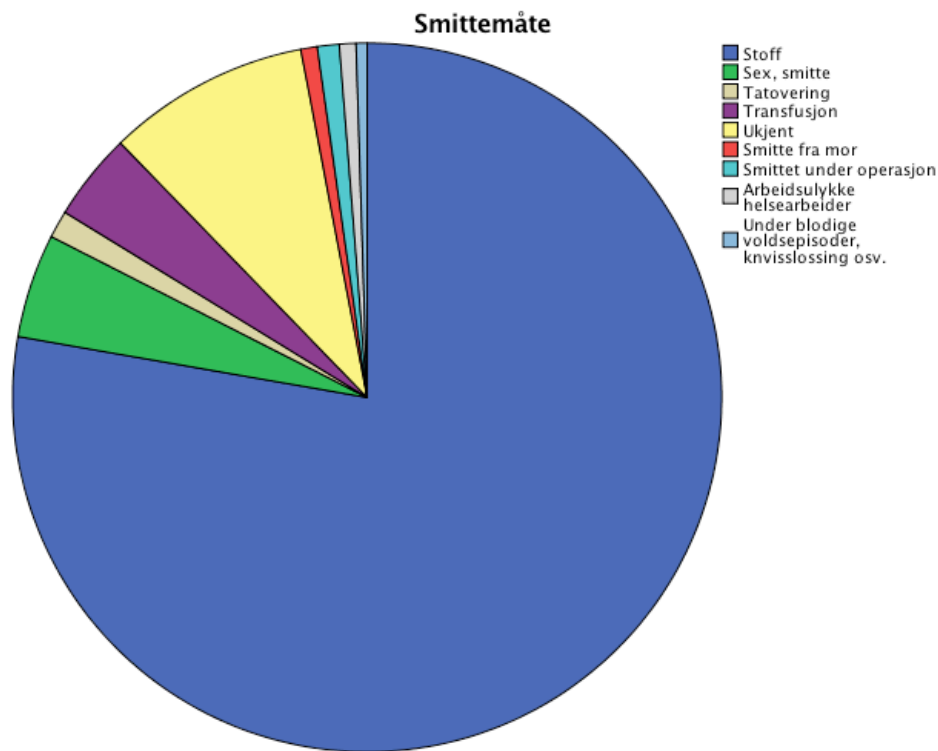


Figure 2: Smittemåte Hepatitt C

Når det gjelder smittetidspunkt kan det i mange tilfeller være svært vanskelig å si når smitten oppstod og tallene regnes derfor som omtrentlige. Det ser her ut til at en stor andel av pasientgruppen ble smittet rundt år 2000 (se figur 3: Hepatitt C smittetidspunkt). I denne gruppen ser det ut til at de fleste var relativt unge ved smittetidspunktet, med høyest incidens rundt 20-årsalderen (se figur 4: Alder ved smittetidspunkt).

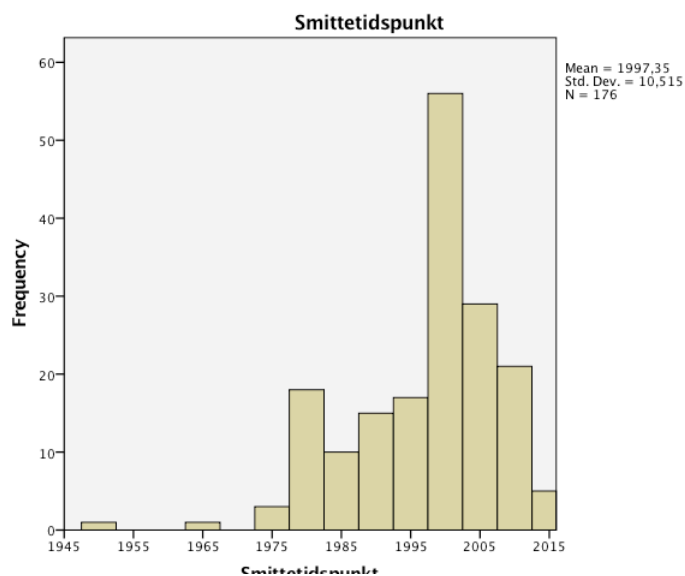


Figure 3: Smittetidspunkt hepatitt C

I pasientgruppen var det 44,3% som hadde mottatt behandling for sin hepatitt C, i tillegg til 3,8% som startet behandling, men måtte avbryte grunnet bivirkninger. 1,3% av pasientgruppen var for tiden under oppstart /tidlige faser av

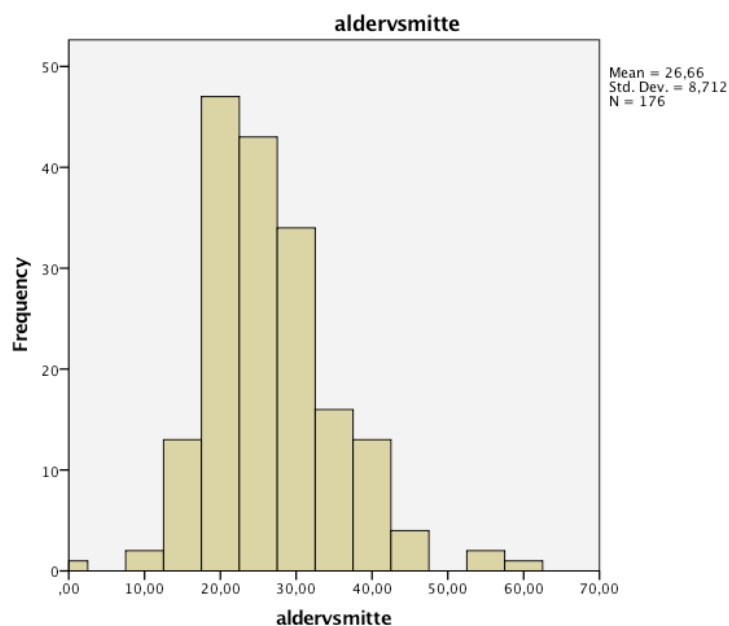


Figure 4: Alder ved smittetidspunkt

behandlingen slik at man

enda ikke hadde fått kartlagt

hvorvidt de var respondere eller ikke. Av de som har mottatt behandling har man ikke registrert hvor mange behandlingsforsøk som ble gjort. Det vil si at flere av disse har mottatt flere behandlingskurer. 45,3% av pasientgruppen mottok ikke hepatitt C behandling, mens hos 5,5% forble det uavklart om disse hadde mottatt behandling eller ikke.

Av de som mottok behandling, inkludert de som avsluttet grunnet bivirkninger, totalt 192 pasienter, var 154 (80,2%) respondere. Av de som ikke mottok behandling var den vanligste årsaken pågående rus (38,5%), etterfulgt av spontan tilheling og bortfall av behandlingsbehov (23,6%). Det var også vanlig at pasientene uteble fra polikliniske innkallinger/kontroller av ukjente årsaker (17,8%). Andre årsaker omfattet kontraindikasjoner som alvorlig hudsykdom, dårlig regulert diabetes, depresjon, angst, psykose, nyretransplantasjon og multimorbiditeter som kreft, alvorlig hjerte- lungesykdom og andre alvorlige tilstander (se figur 5: ikke behandlet: årsak)

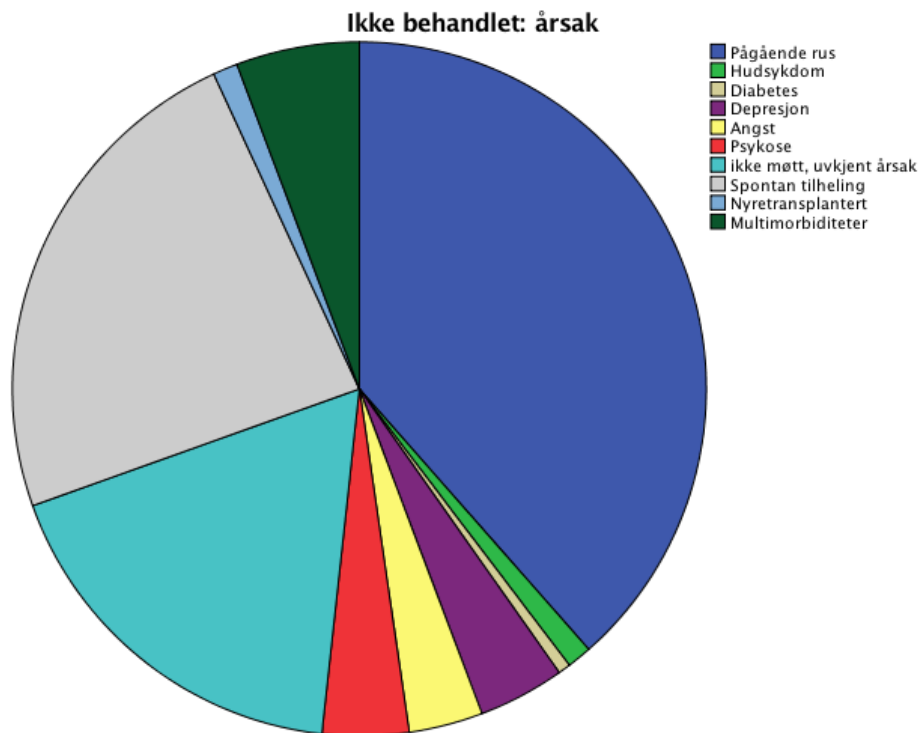


Figure 5: Ikke behandlet: årsak

Blodprøvesvar og somatiske komorbiditeter

Blodprøvesvar har man vurdert hos alle pasientene, med unntak av de 25 med manglende pasientdata (n=375). Referanseområder ble hentet fra Najsonal Brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi (14) da denne står oppgitt i NLSHs laboratoriehåndbok. Av pasientene hadde 185 (49,3%) forhøyet ALAT ved diagnosetidspunktet eller første positive anti-HCV test, ved cut off på 70 U/L. Med cut off på 70 U/L menes det her at alle verdier over 70, dvs. 71 og oppover regnes som forhøyet. ASAT var initialt forhøyet hos 259 (69,1%) ved cut off på 45 U/L. ALP var forhøyet hos 155 (41,3 %) ved en cut off på 105 U/L. En stor feilkilde her er at man har endret øvre grense i referanseområdet for ALP fra 275 til 105 i løpet av de senere år.

Da ALAT er med som diagnostisk markør på hepatitt C ønsket man å se på om det var noe forskjell i nedgang i ALAT-verdi mellom de som er hepatitt C-behandlet versus de som ikke har mottatt behandling. Det ble laget en kryss-tabell i SPSS hvor ja= nedgang i ALAT verdi (dvs. Første registrerte ALAT- siste

ALAT <1), og resterende verdier =nei (se figur 6: Krysstabell ALAT-nedgang og behandlet/ikke behandlet). Det ble deretter utført en chi-kvadrat-test som viser signifikant (p=0,000) nedgang i ALAT- verdi i behandlingsgruppen sammenliknet de som ikke mottok noe behandling.

**Behandlet Ja/Nei * ALATnedgang
Crosstabulation**

Count

		ALATnedgang		Total
		Nei	Ja	
Behandlet	Nei	67	110	177
Ja/Nei	Ja	33	157	190
Total		100	267	367

Figure 6: Krysstabell ALAT-nedgang og behandlet/ikke behandlet

Trombocytter var under referanseområdet, 345- 390, hos 32 (8,5%) av pasientene, og forhøyet hos 33 (8,8%). Det må her bemerkes at det er snakk om trombocytverdi ved diagnositidspunkt/første positive anti HCV test, og ikke under interferonbehandling. Ved cut off på 1,2 var INR var forhøyet hos 30 pasienter (8%) og bilirubin var økt hos 18 (4,8%) av pasientene ved cut off på 25 µmol/L. Albumin var under referanseområdet hos 29 (7,7%). På diagnositidspunktet var kreatinin økt hos 12 (3,2%) av pasientene, cut off på 105 µmol/L, og det ble registret 21 tilfeller (5,6%) med glomerulonefritt. Thyroideaforstyrrelser i form av TSH verdier utenfor referanseområdet, 0,5- 3,6 mIE/L, forelå hos 51 (13,6%) av pasientene på diagnositidspunktet.

Hba1c var ikke målt hos 64 (17,1%) og var forhøyet, over 6%, hos 41 (10,9%) i pasientgruppen. Initiale ANA-verdier manglet hos 76 (20,3%), var forhøyet hos 58 (15,5%), og innenfor normalområdet hos de resterende. IgG verdier manglet hos 53 (14,1%), var forhøyet hos 86 (22,9%) av pasientene med en cut off på 15,7. Det ble registrert autoimmun hepatitt, enten som biopsifunn eller forhøyet IgG og ANA, hos 34 (9,1%). Det ble gjennomført chi- kvadrates test for å se om det

var sammenheng mellom autoimmun hepatitt og alder ($p=0,382$), diabetes ($p=0,094$), glomerulonefritt ($p=0,114$), eller thyroidealidelser ($p=0,07$) eller alkoholmisbruk($p=0,998$) uten at man fikk noen signifikante tall på dette.

Somatiske komplikasjoner og dødsårsak

48 (12,8%) av pasientene opplevde somatiske komplikasjoner, hvor den vanligste var sepsis hos 47,7% av disse, etterfulgt av endokarditt og hudinfeksjoner som begge sto for 22,7% hver. Av de 48 som opplevde somatiske komplikasjoner hadde 6,8% levercancer.

Man registrerte dekompensert levercirrhose hos 33 (8,8%) av pasientene. 5 (1,3%) av pasientene hadde fått levertransplantasjon.

I hele pasientgruppen ($n=400$) var 47 (11,8%) av pasientene død ved tidspunktet for journalgjennomgangen. Dødsårsak forble i 47,8% prosent av tilfellene ukjent. Av kjente dødsårsaker var sepsis (8,7%), overdose (8,7%), leversvikt (6,5%), suicid (6,5), levercancer (6,5%) og lungesykdom (6,5%) de

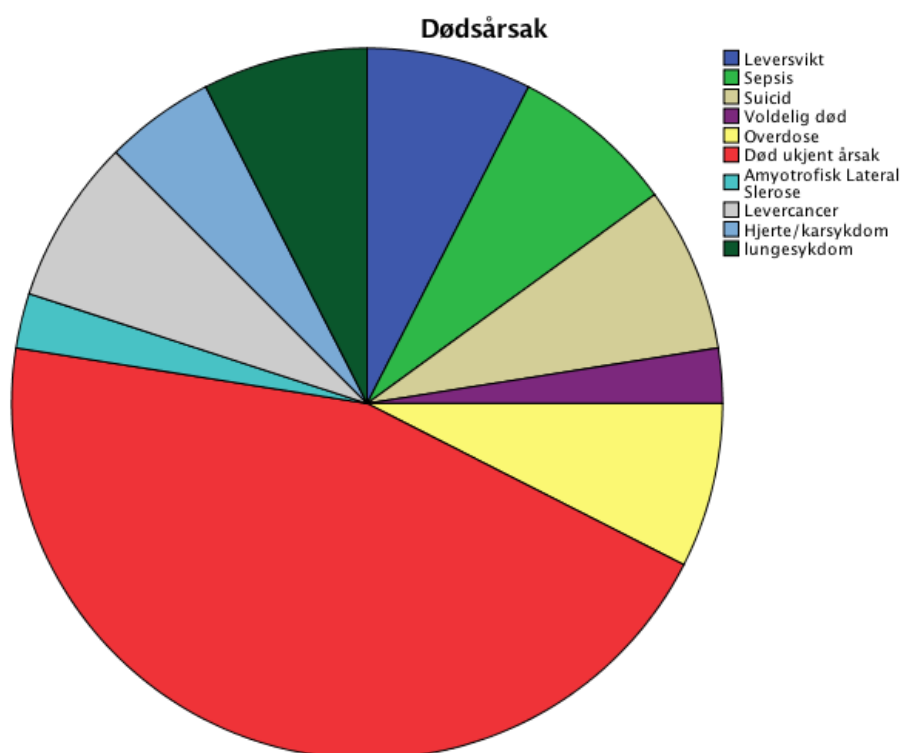


Figure 7: Dødsårsak

vanligste årsakene. Andre dødsårsaker inkluderte voldelig død, amyotrofisk lateral sklerose og hjertesykdom (se figur 7: Dødsårsak)

Rus, LAR og psykiatriske komorbiditeter

I pasientgruppen (n=375) var det registrert tidligere rusmisbruk hos 315 (84%) av pasientene og anamnese med alkoholmisbruk hos 176 (46,9%). Hos 132 (35,2%) av pasientene var det registrert pågående rus ved tidspunkt for journalgjennomgang, og dersom pasientene var døde ble det registrert hvorvidt de ruset seg fram til slutten.

Det ble registrert 132 (35,2%) deltakere i LAR- programmet. Av disse mottok 70 av pasientene Metadon, 42 buprenorfin (Subutex) og 20 buprenorfin/naloxone (Subuxone). Det ble kjørt chi-kvadrat-test for å se om det var noen signifikant sammenheng mellom inntak av buprenorfin (Subutex+Subuxone) og diabetes ($p=0,989$) uten noen signifikans. Det ble utført en T-test for uavhengig data å se om det var noen sammenheng mellom inntak av buprenorfin og Hba1c ($p=0,575$) uten at man fikk noen signifikante tall ut av dette.

Det nevnes at hypothyreose og stemningslidelser kan være bivirkninger av LAR- medikamentene. Det ble derfor utført en chi- kvadrat-test for å se etter sammenheng mellom metadon/buprenorfin og throidalidelse uten noe signifikans ($p=0,219$). Man fant heller ikke noe sammenheng mellom de nevnte medikamentene og depresjon ($p=0,627$).

I denne pasientgruppen hadde 123 (32,8%) av pasientene angst, 134 (35,7%) hadde depresjon og 66 (17,6%) hadde registrerte tilfeller med psykose. 63 (16,8%) av pasientene hadde ett eller flere suicidalforsøk bak seg.

Diskusjon

I denne studien har man, i likhet med andre norske studier, observert at de fleste pasientene med kronisk hepatitt C er injiserende stoffmisbrukere med norsk opprinnelse. Den hyppigst forekommende genotypen i dette materialet var genotype 1 og 3, som samsvarer med tidligere studier. Det ble også funnet svært lav forekomst av koinfeksjon med hepatitt B og HIV. Det kunne ha vært interessant å se om fordeling av genotypene, forekomst av HIV og hepatitt B ville utartet seg annerledes i områder med mer innvandring.

Det observeres at man har vært flinkt til å bruke anti-HCV og HCV-RNA -testene, men at man har noe forbedringspotensial når det gjelder HIV- screening. Effekten av behandlingsregimet mot hepatitt C ser ut til å være nok så effektivt med statistisk signifikant nedgang i ALAT-verdier. Vi har da bare sett om det var nedgang (≤ 1) eller ikke, og ikke sett på hvor stor denne nedgangen faktisk var. En annen svakhet med studien er at man ikke har registret antall behandlinger, eller hvorvidt det var interferon- eller interferonfri- behandling.

Smittetidspunkt og årsak er delvis basert på egenrapportering, og burde derfor ikke tillegges for stor vekt. Tidligere nord-norske studier har vist at den vanligste årsaken til å ikke motta hepatitt C- behandling var pågående rus. Dette var også i samsvar med hva man observerte i denne studien. Andelen med spontan tilheling og bortfall av bendlingsbehov var også i samsvar med øvrige norske data.

Man valgte her å registrere første foreliggende blodprøvesvar etter foreliggende diagnose/første positive anti- HCV test. Med unntak av ALAT, ASAT og ALP gir disse bare et øyeblikksbilde og sier ikke noe om hvordan verdiene har endret seg under forløpet. Noen ganger var prøvene tatt samme dag som de mikrobiologiske testene, mens andre ganger kunne det være flere måneder i mellom. I retrospekt ser man at det kanskje kunne ha vært mer interessant å

registrere disse under pågående behandling, evt. ha en verdi for før oppstart og en verdi under behandlingen. Her kan det også nevnes at man har satt cut off til høyeste verdi i referanseområde, oftest for menn. I noen tilfeller, eksempelvis ALAT og kreatinin, vil det kunne være noen "falske negative" da kvinnene kan ha en øvre referanseverdi på halvparten av mennenes.

Man har gjort flere chi-kvadrat-tester for å se etter sammenheng mellom LAR-medikamenter og diverse bivirkninger uten at man kunne påvise noen signifikante sammenhenger. Kanskje er materialet rett og slett for lite.

Det er ikke alltid tatt hensyn til konfunderende faktorer. For eksempel har man ikke registrert om pasientene er antikoagulert etter infarkt, og det er dermed vanskelig å vite om INR er forhøyet grunnet leversvikt eller antikoagulasjon. Man har forsøkt å veie opp for dette ved å se på flere faktorer samtidig (INR, trombocytter, bilirubin og albumin) for å bedømme hvorvidt det forelå leversvikt eller ikke.

Ved registrering av glomerulonefritt har man ikke skilt mellom de ulike undergruppene. Man har altså ikke registret hvorvidt det var snakk om membranoproliferativ glomerulonefritt grunnet hepatitt C, eller minimal change glomerulonefritt grunnet diabetes.

Ved registrering av somatiske komplikasjoner var det noen få tilfeller hvor pasientene hadde opplevd flere komplikasjoner, for eksempel både hudinfeksjon og endocarditt. Man har da valg å registrere den mest alvorlige av de 4 tilstandene i den prioritert rekkefølgen: levercancer> endocarditt> sepsis> hudinfeksjon. Det vil dermed si at andelen av pasienter med hudinfeksjoner kanskje skulle ha vært noe høyere.

Man registrere dekompensert levercirrhose hos 8,8% av pasientene og levercancer hos 6,8%, altså noe lavere enn forventet ut fra tallene som ble angitt i innledningen. Hva dette skyldes vet vi ikke, men kanskje kan det tenkes at tallene er lave fordi andelen som mottok behandling i denne pasientgruppen var

høy. Det kan trolig dreie seg om seleksjonsbias da man her bare har sett på pasienter fra andrelinjetjenesten. De som ikke er motiverte for å motta behandling for sin hepatitt, vil ofte ikke henvises fra primærhelsetjenesten, og ble dermed ikke inkludert i denne studien.

Ved registrering av dødsårsak forble dessverre dødsårsak ukjent i de fleste tilfellene. Det ser derimot ut til at de fleste som døde av komplikasjoner til sin hepatitt C, spesielt i form av leversvikt og levercancer, var innlagt ved sykehuset og dermed godt dokumentert. Man mistenker derimot at det er store mørketall på suicid og overdose som dødsårsak.

Depresjon og angst ble registrert dersom : a) dette var oppgitt i somatiske innkomst/epikriser, b) dersom diagnosen var satt ved innleggelse/epikrise på psykiatrisk sykehus, eller c) pasienten var startet på medisiner, som cipralex, uten at det var snakk om ledd i behandling av kroniske smerter. I ettertid ser man at dette kan gi en noe høyere prevalens enn hva som er reelt da det kanskje stilles ulike krav mellom ulike instanser for å sette disse diagnosene.

Det var et gjennomgående problem at flere av pasientene flyttet ut av helseforetaket i løpet av tidsrommet, slik at det ble vanskelig å finne data. Kartlegging av rus og alkoholvaner har i stor grad vært basert på egenrapportering i forbindelse med innleggelser. Det er derfor rimelig å gå ut fra at det er noe underrapportering. Til tross for dette ser man at det her dreier seg om en gruppe med store psykiske belastninger, og omfattende alkohol- og rusproblematikk. Man opplevde også at det ofte var vanskelig å kartlegge deltakelse i LAR og til en viss grad vanskelig å kartlegge psykiske komorbiditeter. De data som foreligger tyder imidlertid på at deltakelse i LAR-programmet er en viktig del av rehabilitering fra langvarig rusavhengighet.

I retrospekt ser man at det hadde vært svært interessant å registrere hvor stor andel av pasientgruppen som endte opp med å få diagnosen ADHD, da denne dukket opp til stadighet under datainnsamlingen.

En av styrkene ved oppgaven er at det dreier seg om et relativt stort materiale på 400 pasienter, hvor man registrert mange konkrete parametere.

Konklusjon

Med bakgrunn i en antatt anti HCV prevalens i Norge og Skandinavia på 0,5%, er det trolig mange HCV pasienter med mangeårig kronisk hepatitt infeksjon som er udiagnostisert i Nordlandssykehusets HF. Dette betyr utfordringer hva angår langtidskomplikasjonene som levercirrhose, decompenserende cirrhose, levercancer og behov for levertransplantasjon. Pasienter med levetransplantasjon har en livslang, regelmessig og resurskrevende oppfølging i helsevesenet.

Man har i denne studien ikke klart å få fram noen signifikante tall med tanke på bivirkninger av medikamentene som ofte brukes i behandlingen av grunnsykdommen, eller som ledd i LAR-opplegget. Det var totalt under 4% som avbrøt behandling grunnet bivirkninger. Man observerte derimot at behandlingen for hepatitt C var ganske effektiv og at andelen komplikasjoner i pasientgruppen var mye lavere enn forventet. Det ser ut til at pasienter med langvarig rusmisbruk har gunstig effekt av å motta behandling i form av LAR, dette gir en god rehabilitering bort fra rusavhengig livsførsel. Dagens antivirale hepatitt C behandling har en meget høy varig virus frihet på over 90 %, og denne behandlingen er godt forenlig med LAR-behandling.

Man ser at pasientgruppen er en tungt belastet gruppe med tanke på angst og depresjoner. Om dette skyldes at man pådrar seg psykiske lidelser ved rusmisbruk, eller om man oppsøker rus på grunn av sine psykiske lidelser vites ikke, men man kan se hvordan det ene kan forverre det andre. Det er en tung pasientgruppe med mye komorbiditeter og non-compliance, og det er sannsynligvis en stor andel med udiagnostiserte pasienter som ikke oppsøker helsehjelp.

Kilder

1. Folkehelseinstituttet (2010). *Hepatitt C- veileder for helsepersonell*. Hentet 03.04.16 fra <http://www.fhi.no/artikler/?id=82751>
2. Vik I S S, Skaug K, Dalgard O et al. Hepatitt C- et helseproblem også i Norge. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2008; 128:563 -6
3. Kristiansen M G, Gutterberg T, Berg L K et al. Hepatitt C i Nord-Norge- et åtteårsmateriale. *Tidsskriftet for Den norske legeforening* 2002; 122: 1974 - 6
4. Helsebiblioteket (2015). *Hepatitt C*. Hentet 11.04.16 fra <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/infeksjon/hepatitt-c>
5. Dahlgard O, Konopski Z, Bose F J et al. Hepatitt C- utredning og behandling. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2011; 131: E1-8
6. Kristiansen M G, Gutteberg T J et al. Clinical outcomes in a prospective study of community-acquired hepatitis C virus infection in Northern Norway, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 45:6, 746-751, DOI: 10.3109/00365521003690699
7. Kristiansen M G, Løchen M L et al. Total and cause-specific mortality rates in a prospective study of community-acquired hepatitis C virus infection in northern Norway. *Journal of viral hepatitis*. 2011, 18, 237-244
8. Choo QI, KuOG et al. Isolation of a cDNA clone derivat from a blood-borne non-A- non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
9. Halse J. (2009) for Store medisinske leksikon. *ELISA*. Hentet 11.04.16 fra <https://sml.sn.no/ELISA>
10. Midgard H, Dalgard O. (2015). *Hepatitt C- er problemet løst?*. Hentet 05.04.16 fra <http://www.indremedisineren.no/2015/01/hepatitt-c-er-problemet-lost/>
11. Bell H, Dalagar O, Bjøro K et al. Behandling ved kronisk hepatitt C. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2002; 122:926 - 8.
12. Helsenorge (2014). *Legemiddelassistert rehabilitering (LAR)*. Hentet 05.04.16 fra <https://helsenorge.no/rus-og-avhengighet/legemiddelassistert-behandling-lar#Samarbeider-om-LAR-beha%E2%80%8B%E2%80%8Bndling>
13. Helsetilsynet (2008). *Vedrørende valg av buprenorfinpreparat i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)*. Hentet 11.04.16 fra <https://www.helsetilsynet.no/no/Regelverk/Tolkningsuttalelser/Pasient-og-brukerrettigheter/Vedrorende-valg-av-buprenorfinpreparat-i-Legemiddelassistert-rehabilitering-LAR/>
14. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk Biokjemi (2014). Diverse analyse-referanseområder. Hentet 14.05.16 fra <http://brukerhandboken.no/index.php?action=showchapter&chapter=f33bef534a3872b8449a>