



UiT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Helsevitenskapelige fakultet

Er Hepatitt C det nye HIV? – En litteraturstudie

Laksha Ranshon

Masteroppgave i MEDISIN (MED-3950) juni 2018



Forord

Bakgrunn for valg av tema var min interesse for infeksjonssykdommer, mikrobiologi og global helse. Jeg ønsket å skrive masteroppgaven min innenfor noen av disse temaene. Da jeg tok kontakt med Ørjan Olsvik som er professor innen medisinsk mikrobiologi, fikk jeg en problemstilling som virkelig interesserte meg.

Problemstillingen gikk ut på å undersøke om Hepatitt C hadde blitt et større problem enn HIV og hvorfor det er så lite oppmerksomhet rundt dette viruset. For å gjøre dette har jeg sett på den epidemiologiske utviklingen sammen med de ulike intervensjonen som har blitt gjort til nå for både HIV og Hepatitt C virus.

Arbeidet med oppgaven startet våren 2017. Jeg skrev en prosjektbeskrivelse og begynte å sette meg inn i litteratur som var relevant for min oppgave. Jeg har da funnet relevant litteratur og formet oppgaven utfra dette.

Jeg vil gjerne takke min veileder, Ørjan Olsvik, for god veiledning og gode diskusjoner. I tillegg ønsker jeg å takke min søster, Anthisha Ranshon, for å ha korrekturlest oppgaven.



Laksha Ranshon
Tromsø, 31.05.18

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag	III
2	Forkortelser brukt i teksten.....	1
3	Innledning.....	1
3.1	Formålet med oppgaven	1
3.2	Hepatitt C virus.....	1
3.2.1	Patogenese	3
3.2.2	Prevalens, insidens og mortalitet.....	5
3.2.3	Smitte og risikogruppe	7
3.2.4	Diagnose og behandling	8
3.3	Human immunsviktsvirus	11
3.3.1	Patogenese	11
3.3.2	Prevalens, insidens og mortalitet.....	13
3.3.3	Smitte og risikogruppe	14
3.3.4	Diagnose og behandling	15
4	Materiale og metode.....	16
5	Resultater.....	17
5.1	Epidemiologisk utvikling av HIV/AIDS	17
5.2	Epidemiologisk utvikling av HCV	18
5.2.1	Utvikling av prevalens og mortalitet.....	18
5.2.2	Injiserende rusbruk	19
5.2.3	Iatrogen HCV infeksjon	19
5.2.4	Dekning av diagnostikk og behandling.....	21
5.3	Hepatitt C virus og folkehelse	21
5.4	Økonomi eller helse?	24
5.4.1	Dyre medisiner	24
5.4.2	Kostnadseffektivitet.....	25
5.5	Forebygging.....	26
5.5.1	Skadereduksjonsprogrammer	26
5.5.2	Hygieniske tiltak.....	27
5.5.3	Behandling som forebygging	27
5.5.4	Vaksine.....	28
5.6	Epidemier og mediedekning	29
6	Diskusjon.....	29

6.1	Politisk treghet	29
6.2	Prospekter for forebygging og behandling	31
7	Konklusjon	34
	Referanseliste	35
	Figurliste	39

1 Sammendrag

Dette er en litteraturstudie som handler om Hepatitt C og HIV. Første del av oppgaven omhandler epidemiologi, patogenese, diagnostikk og behandling av begge virusene. I resten av oppgaven vektlegges epidemiologisk utvikling, folkehelseperspektivet og det globale aspektet av hovedsakelig Hepatitt C, men også HIV.

Hepatitt C (HCV) infeksjon fører til en asymptomatisk kronisk hepatitt hos de fleste affisert av infeksjonen. Infeksjonen smittes via perkutan eksponering til infeksjonsholdig blod.

Hepatitt C er et økende problem i verden, hvor den både er et problem i industrialiserte og utviklingsland. I industrialiserte land er injiserende rusbruk (IRB) den største årsaken til HCV transmisjon. I utviklingsland er blodtransfusjoner og invasive medisinske prosedyrer hovedårsaken til smitte. Siden oppdagelsen av viruset har prevalensen økt. WHO sine data oppgir en prevalens på 71 millioner mennesker som hadde kronisk HCV infeksjon i 2015. Av disse visste kun 20 % sin status og bare 7 % av disse mottok behandling.

HIV epidemien har derimot gått i riktig retning. I 2015 levde 36.7 millioner mennesker med HIV. Antall nye tilfeller i 2015 var 2.1 millioner, en reduksjon på 34 % siden 2000. I tillegg estimerer WHO at 46 % av verdens HIV positive mottok behandling i 2015. En slik nedgang i insidens og økt behandlingsdekning skyldes en sterk og politisk kamp og et samlet globalt initiativ som førte til implementering av forebyggings-, diagnostikk- og behandlingstiltak verden over. Et slikt globalt initiativ går for tregt når det gjelder HCV, blant annet på grunn nedprioriterte risikogrupper, økonomi og mangel på politisk beslutningspåvirkning.

Konklusjon: Det haster med en oppskalert global intervensjon som implementerer forebygging, diagnostikk og behandlingstiltak for HCV som er adaptert til ethvert land.

2 Forkortelser brukt i teksten

HCV:	Hepatitt C virus
HIV:	Human immunsviktsvirus
AIDS:	Acquired immune deficiency syndrome
ART:	Antiretroviral terapi
PegIFN:	Pegylert interferon
RBV:	Ribavirin
IRB:	Injiserende rusbruk
DAA:	Direct -acting antivirals
WHO:	World Health Organization
GBD:	Global Burden of Diseases
RCT:	Randomized clinical trials
WHA:	World Health Assembly
Dnlf:	Den norske legeforening
MSM:	Menn som har sex med menn
HCC:	Hepatocellulært karsinom, Hepatocellular carcinoma
LAR:	Legemiddelassistert rehabilitering

3 Innledning

3.1 Formålet med oppgaven

Denne oppgaven skal belyse en problemstilling som omhandler viruset Hepatitt C (HCV). HCV skal bli sammenlignet med et annet godt kjent virus, Human Immunsviktsvirus (HIV) for å se etter epidemiologiske og medisinske likheter. Hva slags innvirkning har HCV hatt på folkehelsen og epidemiologien, og er HCV et større globalt problem enn HIV?

3.2 Hepatitt C virus

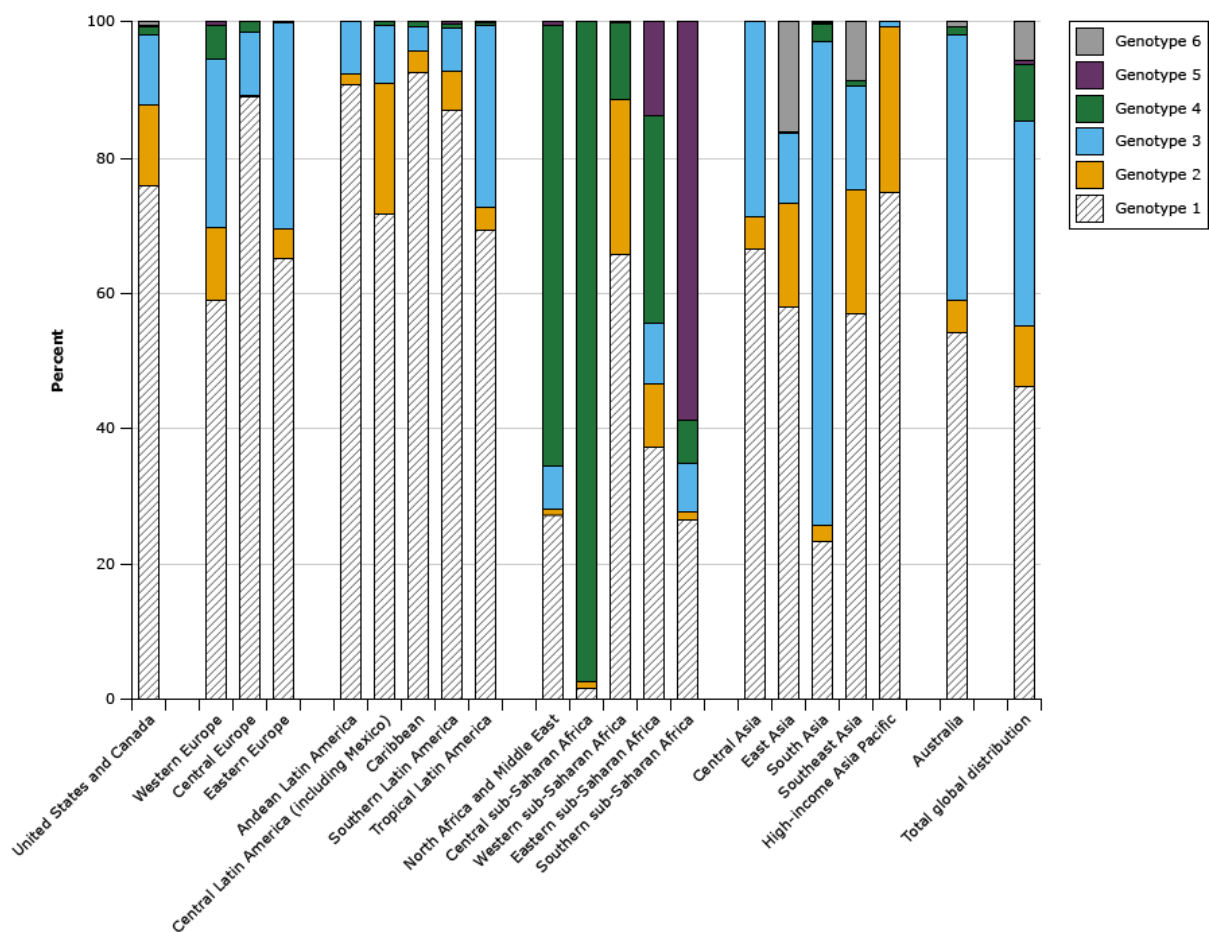
På tidlig 70-tallet ble det mistenkt et nytt virus da det var store antall med kronisk hepatitt som ikke kunne begrunnes av hverken hepatitt A eller B. Viruset ble endelig identifisert i 1989 da genomet av viruset ble klonet og utpekt som hepatitt C virus (HCV) (1). HCV er beslektet med flavivirus og pestivirus. Dets genetiske organisering og proteinprodukter klassifiseres i flaviviridae familien, til tross for at HCV sitt ulikhet er stor nok til at den kan

bli klassifisert som et separat genus. HCV er ikke beslektet med andre kjente hepatittvirus, men nylig har hepatitt G virus blitt beskrevet å være beslektet med HCV.

HCV genomet er positiv-sense RNA virus med omtrent 9500 nukleotider. Det finnes konserverte 5' og 3' uoversatte regioner som består av omtrent 9000 nukleotid singel 'open reading frame' (ORF) som enkoder for et stort polyprotein bestående av ca. 3000 aminosyrer (2). Dette proteinet undergår 'posttranslational processing' av vert og viralt enzym for å forme virusets strukturelle og ikke-strukturelle proteiner og enzymer. 5' terminus av det virale RNA er en ikke-translert region (5' UTR) som er kjent til å være essensiell for replikasjon da den inneholder som koordinerer viral proteinsyntese. Det er ingen overraskelse at denne delen er konservert og derfor er også denne delen viktig mål for amplifisering i diagnostiske situasjoner.

RNA virus, slik som HCV mangler polymerase enzym, noe som gjør at viruset ikke klarer å rette opp i feilene som er lagd under viral replikasjon; såkalt proofreading. Noe som gjør at man får ikke-funksjonelle genomer, altså letale mutasjoner; i tillegg også funksjonelle virus med enorm genom variasjon – noe som er karakteristisk for hepatitt c virus. Denne heterogenisiteten er ekstremt viktig i diagnostikken av infeksjon, patogenese av sykdom og respons på behandling. Dette forhindrer også utvikling av vaksiner, unngår eradikasjon av host immunforsvar og påvirker fullstendig respons av antiviral terapi som interferon (3) 6 forskjellige genotyper av hepatitt c virus har blitt definert. Mer enn 50 subtyper har også blitt beskrevet; og de mest typiske subtypene er 1a, 1b, 2a og 2b (4). Evolusjonen av genotypene har sannsynligvis blitt påvirket av ulike faktorer; inkludert immunseleksjon, infeksjonsmønster, replikasjonseffektivitet og populasjonsmigrasjon. Til tross dette, finnes det distinkt geografisk fordeling av HCV genotyper.

Genotype 1 er mest utbredt i USA, Latin-Amerika og Europa; genotype 2 og 3 er mindre utbredt i disse områdene, mens type 4, 5 og 6 er sjeldne. Genotype 3 er vanlig i India, Øst-Asia og Australia. Genotype 4 er vanlig i Afrika og Midtøsten og øker i antall i Europa også, mulig på grunn av immigrasjon til Europa fra Nord-Afrika. Genotype 5 er mest utbredt i Sør-Afrika og genotype 6 er mest vanlig i Hong-Kong og Vietnam [figur 1] (5-7)



[Figur 1]: Geografisk fordeling av HCV genotyper

3.2.1 Patogenese

Hepatitt C virus (HCV) fører til både akutte og kroniske infeksjoner. Akutte HCV-infeksjoner er ofte asymptomatiske og er sjelden assosiert med livstruende tilstander. Ca.15-45 % av de med akutt HCV blir spontant kvitt viruset i løpet av 6 måneder uten behandling. De resterende 75-85 % vil utvikle kronisk HCV infeksjon. Hepatitt C er et virus som smitter via blodet. De fleste pasienter i USA og Europa har fått sykdommen gjennom intravenøs rusbruk og blodtransfusjon; sistnevnte har blitt svært sjelden etter oppstart av rutinemessige testing av blod i 1990. Andre parenterale eksponeringer er viktig i spesifikke regioner i verden. Den er mest transmittert gjennom sprøytodeling ved rusmisbruk, inadekvat sterilisering av medisinsk utstyr som sprøyter og transfusjon av ikke-screenet blod og blodprodukter. Seksuell smitte og mor-barn smitte er mulig, men sjelden (8).

Den kroniske infeksjonen har en langsom progresjon og trenger nødvendigvis ikke å resultere i leversykdom hos mange pasienter. Mellom 5-30% av de med kronisk HCV infeksjon vil utvikle cirrhose i løpet av en tidsperiode på 20-30 år. De alvorligste konsekvensene ved kronisk HCV infeksjon er da leverkirrose og hepatocellulært karsinom (HCC).

De fleste pasienter med kronisk infeksjon er asymptomatiske, eller har milde uspesifikke symptomer (9). Blant de som har symptomer er den mest vanlige fatigue, andre mindre vanlige er kvalme, anoreksi, myalgi, arthralgi, svakhet og vekttap. Slike symptomer er ofte vanskelige å tilskrive leversykdom enn f.eks depresjon. Til tross kan disse symptomene føre til redusert livskvalitet (10), som kan være på grunn av pasientens bevissthet for infeksjonen (11) og kan øke betydelig etter vellykket behandling (12). Hepatitt C virus påvirker i hovedsak leveren, men kan også gi ekstrahepatiske manifestasjoner; frekvensen av dette er usikkert, men ikke uvanlig. I en serie med 321 pasienter, ble det observert en ekstrahepatisk manifestasjon hos 38 % av pasientene. Dette inkluderer cryoglobulinemi, lymfom, membranproliferativ glomerulonefritt, thyroiditt, tilstedeværelse av autoantistoffer, porphyria cutanea tarda, lichen planus og diabetes mellitus (13)

Det er stor variabilitet i serumnivåer av aminotransferase blant individer med langvarig kronisk HCV infeksjon. Omtrent 1/3 av pasientene har normal serum alanin aminotransferase (ALT), hos de resterende pasientene sees lett forhøyede serumverdier, sjelden verdier over 10 x det normale (14). Det er generelt dårlig korrelasjon mellom ALT og hepato-histologi. Som et eksempel ble det gjort en studie med 90 pasienter med kronisk HCV infeksjon, der man fant at det ikke var noen korrelasjon mellom histologiske funn og serum ALT med mindre verdiene var mer enn 10 ganger forhøyede. Til tross for manglende direkte korrelasjon mellom lever histologi og ALT konsentrasjon, brukes serum aminotransferase som en del av formler som gir ikke-invasiv informasjon om leverfibrose (15).

Som tidligere nevnt, vil ca. 5-30 % av pasienter med kronisk HCV infeksjon utvikle levercirrhose over en periode på 20-30 år. Levercirrhosen har en taus utvikling hos majoriteten av pasientene som får det. Uansett om disse pasientene ofte har mer symptomer enn de med kun kronisk infeksjon, er ingen klinisk symptom, fysisk tegn eller laboratorieprøve hverken sensitiv eller veldig spesifikk for diagnosen (16). Serum alfa fetoprotein (AFP) nivåer kan være mildt forhøyet hos pasienter med kronisk HCV infeksjon og vil nødvendigvis ikke implisere HCC eller cirrhose (1,17). Men en forhøyet AFP verdi vil

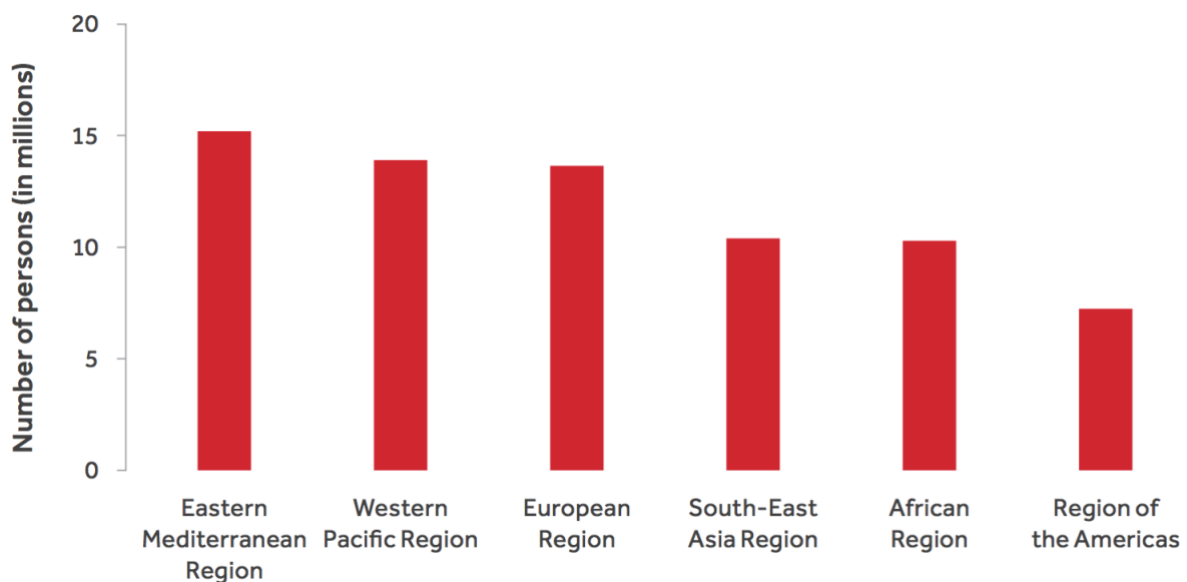
kreve billeddiagnostikk av lever for å utelukke HCC.

3.2.2 Prevalens, insidens og mortalitet

På verdensbasis ble det i en studie fra 2005 estimert at mer enn 185 millioner mennesker hadde HCV antistoffer i blodet sitt, noe som ga en global prevalens på 2,8 % (18). WHO fremla i hepatittrapporten fra 2017 at det levde 71 millioner med kronisk HCV i 2015. rapporten angis det også en global prevalens på 1,0 % [0,8-1,1] i 2015 (19).

Studien fra 2005 oppgir at områder med høyest prevalens (>3,5 %) er Sentral – og Øst-Asia, Nord-Afrika og Midtøsten. Moderat prevalens (Mellom 1,5-3,5 %) i Sør og Sørøst-Asia, Sub-Sahara og Europa. Lavest prevalens (<1,5 %) finner man i Nord Amerika, tropiske Latin Amerika og pasifiske deler av Asia (18).

Rapporten fra WHO oppgir de samme områdene for høyest og lavest prevalens, men med lavere og mer spesifikke tall. I WHO rapporten har regioner øst for Middelhavet høyest prevalens på 2,3 % [1,9-2,4] i 2015. Sør-Øst Asia har laveste prevalens på 0,5 % [0,4-0,9] (19).



[Figur 2]: Prevalens av HCV infeksjon (HCV RNA positive) i den generelle befolkningen.

Flere studier har kommet frem til at insidensen av HCV infeksjon har blitt redusert siden andre halvdel av 1900-tallet. De fleste land har aldri spesifikk serologisk materiale av tidligere eller pågående infeksjon, noe som gir lavere insidens de siste årene (20-23). Som

andre punkt rapporterer land som overvåker akutt HCV infeksjoner at insidensraten er redusert. I tillegg, rapporterer land som f. eks Egypt, som gjennomførte mer enn en biomarkør undersøkelse, en evolusjon over tid som indikerer en reduksjon i insidens. Som et fjerde punkt har økt forsiktighet rundt injeksjoner redusert antall medisinsk injeksjonsrelatert HCV insidenser. Til tross for dette har estimater gjort av WHO ved hjelp av modeller indikert at i 2015 ville det fortsatt være 1.75 millioner nye HCV infeksjoner på verdensbasis. Dette gir den global insidensrate på 23,7 per 100 000 (19). Regionsbasert har områder øst for Middelhavet (Eastern Mediterranean) høyest insidensrate på 62,5 per 100 000 [55,6-65,2]. Europa regionen har nest høyeste insidensrate på 61,8 per 100 000 [50,3-66,0]. Laveste insidensraten finner vi Amerika regionen med 6,4 per 100 000 [5,9-7,0] (19) [Figur 2].

I 2015 førte virale hepatitter til 1,34 millioner dødsfall, omtrent like mange som døde av tuberkulose; 1,37 millioner dødsfall samme år. Dette var også høyere enn HIV assosierte dødsfall (1,06 millioner dødsfall) og malaria (0,44 millioner). Av de 1,34 millioner dødsfallene, var 96 % konsekvenser av komplikasjoner på grunn av Hepatitt B (66 %) og Hepatitt C (30 %) infeksjon. De resterende 4 % var pga Hepatitt A og E. Av de 1,34 millioner dødsfallene, stod HCV som årsak for 400 000 dødsfall; der cirrhose stod for 75 % av dødsfallene, mens resterende 25 % døde av hepatocellulært karsinom (HCC) (19).

Mortalitet på grunn av hepatitt øker; antall dødsfall økte fra 1,10 millioner i 2000 til 1,34 millioner i 2015, noe som gir en økning på 22 %. Mortaliteten er forventet å øke. Når det gjelder HCV spesifikt, ble viruset smittet i større fraksjon i mange lav -og mellominntektsland på slutten av 1900-tallet, mest på grunn av ubeskyttede medisinske prosedyrer og injiserende rusbruk (IRB). I disse landene er mortaliteten forventet å øke i kommende år, dersom testing og optimal behandling ikke blir tilgjengelig for de med infeksjon. (19)

En studie fra Nord-Norge predikerer omtrent tredoblet insidens av cirrhose (68 per 100 000), dekompensert cirrhose (21 per 100 000) og HCC (4 per 100 000) i 2050, i tillegg til seksdobling av antall dødsfall på grunn av HCV-relatert leversykdom (170 per 100 000) i Nord-Norge (NN). Disse estimatene ble laget basert på at det fortsettes uforandrede behandlingsdekning i NN som ble estimert til å være omtrent 15 % (24).

3.2.3 Smitte og risikogruppe

HCV er et virus som smitter via blodet, og den mest vanlige transmisjonen er IRB med delte sprøyter. Parenteral eksponering for HCV er den mest effektive transmisjonsmåten, derfor er også injiserende rusbrukere (IRB) som deler sprøyter den mest vanlige identifiserbare kilden til akutte HCV infeksjoner. På verdensbasis har 25 land rapportert at 60-80 % av injiserende rusbrukere har reaktiv anti-HCV antistoffer og i 12 land er prevalensen over 80 % (25). Det er også bevist at parenteral transmisjon er svært effektiv, da det har blitt observert høye nivåer av anti-HCV antistoffer hos kortvarige injiserende rusbrukere og ved utbrudd av HCV blant IRB (26). Det ble utført en case-control studie i USA i 2000 som involverte HCV positive bloddonorer, hvor det ble identifisert at rusbruk ved injisering ga en odds ratio på 49,6 (26, 27)

Blodtransfusjon var en stor risikofaktor for akutt infeksjon tidligere med mer enn 10% av blodmottakere som fikk infeksjon rapportert i noen studier (26). Screening av bloddonorer for risikofaktorer, serologiske bevis for hepatitt B infeksjon (HBaAg og anti-HBc) og forhøyede ALT-verdier forårsaket en overraskende reduksjon i antall non-A og non-B post transfusjon hepatitt, til og med før HCV ble oppdaget. Initierting av donor screening for anti-HCV antistoffer i 1990 har nærmest eliminert risikoen for post transfusjon akutt HCV infeksjon. Estimert risiko for post transfusjon hepatitt er lavere enn en av en million per transfunderte enhet.

Effektiviteten av HCV smitte ved seksuell- eller husholdningskontakt er lav. Store deler av data som finnes rundt HCV smitte støtter ikke transmisjon til ikke-seksuelle partnere. Seksuell transmisjon kan skje, til tross for at risikoen viser seg å være liten. Prevalensen av anti-HCV i serum øker blant heteroseksuelle med flere partnere og hos menn som har sex med menn (MSM), altså grupper som epidemiologisk sett har økt risiko for seksuell smitte. Risikoen for smitte fra indekspasient, som ikke er smittet med HIV, viser seg å være lik mellom hetero- og homoseksuelle partnere. Blant MSM har rektal «shedding» blant HCV-bærere blitt rapportert og visse seksuelle praksiser har muligens høyere risiko for transmisjon (26). Risiko for transmisjon blant monogame seksualpartnere har vært vanskelig å demonstrere i prospektive studier. En av de største studiene som undersøkte transmisjonsraten i detalj (Terrault NA. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples) fokuserte på 500 monogame heteroseksuelle par som hadde hatt seksual kontakt i median på 15 år. 17 % rapporterte regelmessig eller ofte bruk av kondomer. Det ble

funnet en total på 20 partnere (4 %) som hadde HCV antistoffer. 40 % av disse hadde genotyper/serotyper av viruset som indikerte andre transmisjonsveier enn seksuelt. Av de som hadde de genotypene/serotypene som indikerte seksuallimitte, viste virus isolatet fra begge partnere av paret at virusene var relatert til hverandre. Dette ble funnet hos tre par, noe som samsvarer med at smitten skjedde mellom partnerne i paret. Det ble estimert en generell risiko for seksuallimitte av HCV til å være 0,07 % per år (28). Det finnes også retrospektive studier som har estimert sannsynligheten for smitte ved seksuallimitte til å være omtrent 0,1 % årlig (26).

Vertikal transmisjon, også kalt mor-barn-smitte av HCV er dokumentert i flere studier, men estimert transmisjonsrate varierer i stor grad. Noe av variabiliteten kan skyldes ulikheten av metodikken på de forskjellige studiene og den maternale populasjonen. Generelt, virker risikoen for vertikal transmisjon til å være rundt 5 % hos viremiske kvinner, altså hos kvinner med påvisbare mengder med HCV RNA under graviditet. Det er manglende data på om nivå av viremi korrelerer med økt risiko for vertikal transmisjon, men det finnes flere studier som konkluderer med at det er økt risiko for smitte ved høyere nivåer av HCV RNA i blodet (29,30). De fleste studier gjort i dette feltet er gjort på 1990/tidlig 2000-tallet (29).

3.2.4 Diagnose og behandling

Som tidligere nevnt i oppgaven fører HCV til både akutte og kroniske infeksjoner. Påvisning av HCV gjøres ved laboratorieprøver. Det testes for HCV RNA via PCR metoden og anti-HCV antistoffer testes via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metoden. Dersom HCV RNA er negativ er HCV infeksjon lite sannsynlig. HCV RNA positiv og HCV antistoff negativ vil gjøre akutt HCV infeksjon sannsynlig. Dersom HCV antistoff blir positiv ved ny prøve om 12 uker, bekrefter dette akutt HCV infeksjon. Dersom HCV RNA og HCV antistoff er positiv ved første prøve, kan man bekrefte HCV infeksjon, men det er ikke mulig å skille mellom akutt og kronisk infeksjon.

Ved å ta ny prøve om f. eks 6 uker, kan man skille akutt fra kronisk infeksjon. Fluktuerende lave nivåer av HCV RNA vil indikere akutt HCV, mens høyere nivåer av HCV RNA som ikke fluktuerer vil indikere en kronisk infeksjon. Som et eksempel, ble det i en kohortstudie funnet lave nivåer av HCV RNA ($<10^5$ internasjonal enheter/ml) hos 17 av 21 pasienter som hadde akutt HCV (81 %), sammenlignet med 81 av 623 pasienter med kronisk HCV (13 %). Fluktuerende viremi under 10 ukers periode blant de med akutt HCV var > 1 log hos 18 pasienter (86 %) (31). I andre studier referert i UpToDate artikkelen «Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of acute hepatitis C virus infection in adults» var viral fluktuering

blant de med kronisk infeksjon mindre enn 1 log internasjonal enheter/mL over mange år med infeksjon (32).

Pasienter som blir diagnostisert med akutt HCV infeksjon, blir enten kvitt infeksjonen spontant uten behandling innen 6 måneder eller utvikler kronisk infeksjon. Som tidligere nevnt, er sannsynligheten for utvikling av kronisk infeksjon stor; ca. 75-85 % av de med akutt infeksjon utvikler kronisk infeksjon (8). Ved akutte infeksjoner monitoreres virusnivået i blodet for å bestemme resultat; altså spontan remisjon eller kronisk infeksjon. Pasienter som fortsatt har positiv HCV RNA etter 6 måneder blir vurdert som kronisk HCV infeksjon. Det er fortsatt mulighet for spontan remisjon, men sannsynligheten reduseres med tiden. I kohortstudien kalt InC3 ble kohorter av mennesker som aktivt injiserte rus, som var anti-HCV negativ ved oppstart samlet. Det ble gjort rutinemessige screeninger for HCV infeksjon av disse. Av 632 individer der akutt HCV ble diagnostisert; fikk 25 % spontan remisjon etter et år. Medianen var 16 uker etter estimert dato for eksponering (32,33). Stabilisering av HCV RNA og ALT nivåer i blodet indikerer oppstart av kronisk infeksjon, som ved dette tidspunktet gir liten sannsynlighet for spontan remisjon. (32)

Majoriteten av HCV positive pasienter vil få en kronisk infeksjon dersom det ikke blir behandlet. Retningslinjer utarbeidet av ulike eksperter har ulike tilnærminger til hvordan man skal behandle akutte HCV infeksjoner. Før tilgjengeligheten av direct-acting antiviral (DAA) behandling, ble de med akutt HCV infeksjon behandlet med interferon (IFN) innen noen måneder. Dette på grunn av at effektiviteten av interferon behandling under akutte infeksjoner (kurasjonsrate > 90 %) var bedre enn under kroniske infeksjoner. Den høye effektivitetsraten av nyere DAA behandlingsregimer for kronisk HCV infeksjon (kurasjonsrate > 95 %) reduserer effektivitet som fordel av å behandle tidlig. Slik er det liten rasjonal bruk av interferonbehandling ved akutte infeksjoner, siden dette er svært dårlig tolerert. Det er gjort forskning på kortere behandlingsregimer med DAA for pasienter med akutte HCV infeksjoner uten at man har funnet gode nok tall til å konstatere at DAA har god kurasjonsrate på akutte HCV infeksjoner.

Type 1 IFN var den første terapeutiske midlet som var godtatt som antiviral terapi med akseptable bivirkninger hos pasienter med HBV, HDV og HCV. Det blir antatt at økt ekspresjon av antiviral gener via type 1 IFN er en viktig faktor i eliminasjonen av hepatitt virus. Siden type 1 IFN har en sterk immunmodulerende effekt, har de potensiale til å føre til

utviklingen av autoimmune sykdommer ved langvarig behandling; dette inkluderer tyroidea sykdommer, utvikling av autoimmun hepatitt og kutane reaksjoner. I tillegg har IFN behandling hematologiske bivirkninger (hypertensjon, trombocytopeni, anemi, forhøyet kreatinin), influensalignende symptomer (hodepine, muskelsmerter og lavgradig feber), fatigue, neuropsykotiske bivirkninger (depresjon; mild- alvorlig, irritabilitet, bipolare lidelser og suicidalitet) (34)

Behandling med DAA har vist være svært effektiv behandling som er godt tolerert. Dette er førstevalg hos majoriteten med kronisk HCV infeksjon som har tilgang til denne behandlingen. Den høye kostnaden av medisinen hindrer universal tilgang til antiviral terapi. Når ressursene er begrenset, blir kun pasienter som kan få mest mulig ut av DAA- terapi få tilgang til behandlingen.

The European Association for the Study of Liver anbefaler behandling med nukleosidanalogue polymerasehemmer (DAA) og ikke strukturell 5A proteinhemmer, NS5A, (DAA) for 8 uker ved akutte HCV infeksjoner. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) og Diseases Society of America (IDSA) anbefaler å vente 6 måneder for å vurdere spontan remisjon; dermed behandle de med persisterende viremi. Dette behandles som en kronisk HCV infeksjon med direct-acting antiviral (DAA) (35). De norske retningslinjene utarbeidet av Den Norske Legeforening (Dnlf) angir at akutt HCV-infeksjon som har påvisbart HCV-RNA 12 uker etter eksponering, bør behandles med pegylert interferon alfa (PegIfn) i 24 uker (sustainable virologic response, SVR, på 83-100 %) (36)

Antiviral terapi er hjørnesteinen i behandlingen av kronisk HCV-infeksjon. Med nåtidens antiviral terapi, kan HCV lett bli behandlet and bli eliminert hos de fleste pasienter. Indikasjonen for denne behandlingen er i følge artikkelen til UpToDate, alle med kronisk HCV. Altså alle med detekterbar HCV viralnivåer i blodet over en 6 måneders periode (35). I følge retningslinjene til Dnlf blir kun visse pasientgrupper med kronisk HCV-infeksjon prioritert til behandling med DAA. Dette er fordi legemidlene er dyre og de norske myndighetene har funnet det nødvendig å prioritere visse pasientgrupper. Prioriteringen tar hensyn til aktuell fibrosestadium, risikofaktor for progresjon av leverfibrose (mannlig kjønn, høy alder ved smittetidspunkt, genotype 3, koinfeksjoner, alkoholbruk), ekstrahepatiske manifestasjoner og risiko for videre smitte (høyrisikogrupper). Flere studier påvist at behandlinger med DAA regimer, til den initiale prisen, er kostnadseffektive for mange

populasjoner, inkludert de med genotype 1 infeksjon og de med langkommet fibrose, hovedsakelig på grunn av effektiviteten i kliniske forsøk (36).

3.3 Human immunsviktsvirus

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) ble først kjent blant menn som har sex med menn (MSM) i USA i 1981. Da retroviruset human immunodeficiency virus (HIV) ble funnet som årsak til AIDS, var viruset lite spredd, siden den gang har infeksjoner med human immunodeficiency virus (HIV) økt til å bli den verste epidemien i det 20. århundre. Mer enn 70 millioner mennesker har blitt smittet med HIV siden starten av epidemien og omtrent 35 millioner mennesker har dødd på grunn av HIV. Med mer enn 35 millioner fatale utfall, er AIDS epidemien rangert sammen med influensapandemien som var på tidlig 1900-tall og byllepesten (forårsaket av *Yersinia Pestis*, også kjent som Svartedauden) på 1300-tallet i antall fatale utfall (37).

På verdensbasis finnes det to typer av HIV; HIV 1 som stammer fra en subtype av simian immunodeficiency virus (SIV) som finnes hos aper, og HIV 2 som opprinner fra SIV subtype som finnes hos mangaber. Den store kliniske forskjellen mellom disse to subtypene er at HIV 2 viser seg å ha en mer indolent progresjon enn HIV 1 og er resistent til visse antivirale midler. HIV 1 består av fire distinkte virale grupper, som hver av dem er et resultat av zoonotisk transmisjon. Gruppe M (Main), N og O (Outlier) ble overført fra sjimpanser, mens gruppe P ble overført fra gorilla. Gruppe M HIV blir regnet som den pandemiske gruppen, mens de andre gruppene har en mer begrenset geografisk fordeling. HIV 2 er estimert til å stå for omtrent 5 % av global HIV infeksjoner. HIV 2 er rapportert overalt i verden. I hovedsak er HIV 2 en viktig årsak til infeksjon i Vest Afrika og områder som er historisk knyttet til Vest Afrika som Portugal, Spania, Goa og India (37).

3.3.1 Patogenese

HIV har flere angrepspunkter (target) som inkluderer dendritiske celler, makrofager og CD4+ T-celler. HIV 1 entrer verten via anogenital mucosa. Den virale envelope proteinet, glycoprotein (GP)-120, binder til CD4 molekyl på dendritiske celler. Interstitielle dendritiske celler finnes i cervikovaginal epitelium samt i tonsillene og adenoid vev, noe som fungerer som initiale målceller der transmisjonen skjer via genital-oral sex. HIV infiserte celler fusjonerer videre med CD4+ celler som videre fører til spredning av viruset. HIV blir

da sporbar i regionale lymfeknuter innen to dager etter mucosal eksponering og i plasma etter 3 dager. Når viruset har nådd blodet, spres det videre til organer som hjerne, milt og andre lymfeknuter. Mucosa i tarmen er primær angrepspunktet under initial infeksjon. Under akutt infeksjon har det blitt sett en massiv CD4 T-celle reduksjon hos makake aper med SIV. Årsakene var destruksjon av CD4+ T hukommelsesceller, i tillegg til apoptose av de samme cellene.

Ved smittetidspunktet, har pasienten stort antall med friske CD4+ T celler og en ikke-HIV spesifikk immunrespon. Viralreplikasjon er derfor rask, og HIV RNA kan klatre opp til mer enn 10(7) kopier/mL og p24 antigen nivåer kan overstige 100 pg/ml. Samtidig som utvikling av et HIV spesifikt immunforsvar, hovedsalig på grunn av CD8+ cytotoxiske T lymfocytose, vil plasma RNA falle. Dersom dette ikke blir behandlet med antiretrovirale midler, vil HIV RNA nivået stabilisere seg på et viss antall innen 6 måneder. Dette vil være individuelt fra pasient til pasient. Med stabil viremi og progressiv reduksjon i CD4+ celletall har pasienten gått over fra akutt til kronisk HIV infeksjon. Gjennomsnittlig tar det 8-10 år fra ervervet HIV infeksjon til å få CD4+ celletall på <200 celler/microL. Under denne perioder er majoriteten av pasientene asymptomatiske, bortsett fra mulig generalisert lymfeadenopati.

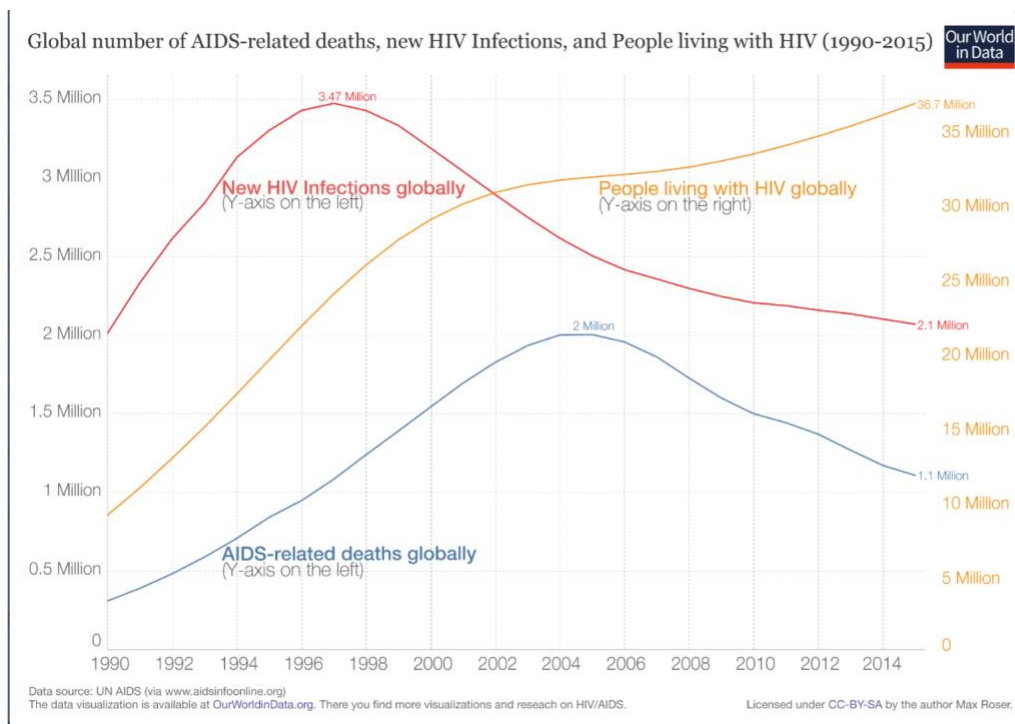
Når CD4+ T-cellene havner <200 celler/microL vil pasienten være kraftig immunsupprimert, og heretter blir tilstanden klassifisert som AIDS. AIDS er utfallet av kronisk HIV. Den er definert som CD4 celletall <200 celler/microL eller ved tilstedeværelse av AIDS definerende tilstander. AIDS definerende tilstander består hovedsakelig av hyppig forekommende opportunistiske infeksjoner og former for maligniteter, i tillegg til tilstander uten kjent etiologi. Før tilgang til ART var AIDS relatert sykdom hovedårsak til morbiditet og mortalitet ved HIV infeksjoner (38). I studien «Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997» av HIV infiserte individer fra ulike steder i USA, ble AIDS definerende opportunistiske infeksjoner ble diagnostisert hos 10658 menn og 2324 kvinner mellom 1992 og 1997. Pneumocystisk jirovecii pneumoni var den mest vanlige opportunistiske sykdommen pasientene fikk initialt, som forekom hos 35.9 % av individene, etterfulgt av eosofagal candidiose 12.4 %, Kaposi sarkom 11.6 %, kakeksi 7.8 % og infeksjon med disseminert mykobakterium avium 6.4 % (39).

3.3.2 Prevalens, insidens og mortalitet

AIDS ble først kjent som en ny sykdom i 1981 da flere unge homoseksuelle menn fikk uvanlige infeksjoner og sjeldne maligniteter. Helt siden HIV type 1 og type 2 ble funnet som grunnen for AIDS, har epidemien spredd seg. Sykdomsspredningen har vært særlig alarmerende i ressursbegrensede land, og da særlig land i Sub-Sahara og Sørøst Asia. Mer enn 70 millioner mennesker har blitt smittet med HIV siden starten av epidemien og omtrent 35 millioner mennesker har død på grunn av HIV.

I slutten av 2015 levde 36.7 millioner [34.0-39.8 millioner] med HIV i hele verden. Omtrent 0.8 % av voksne i aldersgruppen 15-49 på verdensbasis lever med HIV. Sub-Sahara er det mest utsatte område, med omtrent 1 av 25 som er HIV-smittet. Dette utgjør også 70 % av alle som lever med HIV (40). Prevalensen av HIV ser ut til å ha stabilisert seg i de fleste land, eller økt i noen land. Dette er mest sannsynlig på grunn av at flere er under ART som hindrer utvikling av AIDS og som da øker antall overlevende med kronisk HIV infeksjon

46 % av HIV-smittede verden over ble behandlet med antiretroviral terapi i 2015, som i juni 2016 var 18,2 millioner mennesker. Denne behandlingen gjør at pasientene blir ikke-smittsomme, som reduserer sannsynligheten for HIV transmisjon. Det har vært en markant reduksjon av nye tilfeller av HIV fra 2000 til 2015. Det har blitt gjort estimater som viser reduksjon fra 3.2 millioner i 2000 til 2.1 millioner mennesker i 2015. I Botswana, Dominikanske republikk, Kenya, Malawi og Zambia har det blitt gjort en retrospektiv studie som så på bakgrunnen i nedgang i insidens.



[Figur 3]: Epidemiologisk utvikling av HIV/AIDS

Rapporten viser at en kombinasjon av antiretroviral terapi og endring i seksuell holdning har vært grunnen til nedgangen (40). Ut fra grafen i figur 3 ser man også at det er en økning i antall som lever med HIV, samtidig som AIDS-relatert dødsfall har blitt redusert. I 2000 døde 1,5 millioner mennesker av AIDS, mens i 2015 døde 1,1 millioner mennesker av samme årsak. Globalt har ART hindret estimert 7.8 millioner dødsfall mellom 2000 - 2014. Denne trenden reflekterer forventet levealder i land der HIV er stor byrde (40).

3.3.3 Smitte og risikogruppe

HIV infeksjon er vanligvis ervervet gjennom seksuell samleie, eksponering til blod og perinatal transmisjon. Fordelingen av hvilken transmisjonsvei som forårsaker HIV infeksjon varierer i ulike land. I ressursbegrensede land foregår omtrent 70-80 % av transmisjonen hovedsakelig via vaginal samleie, mens perinatal transmisjon i 5 % av tilfellene og injiserende rusbruk stod for 10 % av tilfellene. Dette er i motsetning til situasjonen i USA, der de største tilfellene er blant MSM og injiserende rusbrukere som står for halvparten av tilfellene i USA.

Risikoen for å bli smittet med HIV varierer vidt avhengig av type eksponering eller oppførsel (f.eks deling sprøyter eller å ha samleie uten kondom). I tillegg avhenger dette av virusmengden hos smitekilden. Noen eksponeringer til HIV gir større risiko for smitte enn andre eksponeringer. For noen eksponeringer, vil transmisjonen være biologisk mulig; men

risikoen er så lav at man ikke kan sette ett tall på det. Derimot kan risikoen adderes over tid, så dersom samme eksponering skjer flere ganger over tid, vil risikoen øke. Det vil være relativ lav risiko for smitte ved risikofyllt eksponering med en som er HIV positiv en gang. Dersom dette repeteres flere ganger, vil sannsynligheten for smitte øke (38).

Mer enn 80 % av infeksjonstilfellene på verdensbasis er gjennom heteroseksuell transmisjon med 50 % av de infiserte til å være kvinner. Dette reflekterer situasjonen i Sub-Sahara, da majoriteten av HIV positive bor der. Her foregår omtrent 70-80 % av transmisjonen hovedsakelig via vaginal samleie, mens perinatal transmisjon i 5 % av tilfellene og injiserende rusbruk stod for 10 % av tilfellene. I motsetning har ressursrike land økt insidens blant MSM, til tross for tilgjengelig testing og ART, mens insidens via andre transmisjonsmåter har blitt redusert. Nye tilfeller av HIV infeksjon på grunn av seksual kontakt blant MSM økte i tidsperioden 2009-2015, mens de ervervet infeksjon via injiserende rusbruk og heteroseksuell kontakt reduserte. I slutten av 2013, stod MSM transmisjon for 68 % av nye HIV infeksjoner i USA (38, 40).

3.3.4 Diagnose og behandling

For screening av asymptomatiske individer eller pasienter med teg og symptomer på kronisk infeksjon, anbefales det i dag å bruke 4.generasjonskombinasjon av HIV-1/2 immuntest. Denne testen detekterer både HIV-1 og HIV-2 antistoffer, i tillegg til HIV p24 antigen. Dersom denne testen er negativ, er personen regnet som HIV negativ og ingen videre test er nødvendig. Dersom denne er positiv, utføres det en HIV-1/HIV-2 antistoff differensieringstest. Denne testen bekrefter kombinasjonstesten og gir informasjon om det er HIV-1, HIV-2 eller begge. En plasma HIV RNA prøve burde også tas for å vurdere om det er akutt infeksjon, dersom 4.gen kombinasjonstesten er positiv og differensieringstesten er negativ eller uklar (41).

Som tidligere nevnt behandles HIV med kombinasjonsbruk av antiretroviral terapi. Bruk av disse behandlingsregimenene reduserer progresjonen av AIDS, oppotunistiske infeksjoner, sykehusinnleggelse og død. Målet med ART er å redusere HIV relatert morbiditet og mortalitet og hindre HIV smitte til andre. Det er mer enn 25 ART fra 6 store grupper som er tilgjengelig for HIV behandling. Det er 4 av disse som er oftest brukt til intialsbehandling, dette inkluderer nukleotid reverse transkriptase hemmer (NRTI), non-nukleosid reverse transkriptase hemmer (NNRTI), protease hemmer (PI) og integrase strand transfer hemmer

(INSTI). Anbefalt initial behandling i følge UpToDate er to ulike NRTI og en INSTI. Andre effektive regimer er NRTI kombinasjon med en PI eller en NNRTI. Behandling skal tilbys alle HIV positive, inkludert asymptomatiske individer, uten hensyn til immunstatus. De som ikke har fordel av ART behandling er ofte de med bevart CD4 tall og udetekterbar HIV RNA. For de fleste pasienter, initieres ART kort tid etter diagnosetidspunkt. ART blir da livslang behandling som holder HIV viruset i sjakk og hindrer utvikling av AIDS, reduserer risiko for å smitte andre, og ikke en kur (42).

4 Materiale og metode

Denne oppgaven blir en litteraturstudie, der undertegnede har lagd PICO- spørsmål, funnet kjernesøksbudsjetter, kjerneord og synonymer ved hjelp av meSH søkemotor. Dermed har kunnskapspyramiden blitt som modell for hvilken rekkefølge de ulike verktøyene skal bli brukt i. UpToDate og databasen Pubmed er blitt mye anvendt i forbindelse med denne oppgaven. UpToDate er hovedsakelig brukt for å finne informasjon om virusene og oppdatert diagnostikk og behandling. Siden oppgaven både handler om HIV og Hepatitt C, og ulike aspekter av begge virusene, har det blitt gjort flere søk for hvert undertema for å finne relevant informasjon.

Under litteratursøkene, ble artikler eldre enn 01.01.1990 og de artiklene som hovedsakelig skrev om HIV-HCV koinfeksjon ekskludert. I hovedsak er de fleste artikler nyere enn 2000, men det er også brukt eldre artikler for å finne epidemiologisk data. I tillegg er epidemiologisk data og rapporter fra WHO også blitt brukt, da denne oppgaven hovedsakelig omhandler det globale aspektet av HCV og HIV. All litteratur som er brukt har vært på engelsk og norsk.

I initialperioden leste undertegnede flere artikler for å øke kunnskapsnivået og lagde dermed et oppsett til oppgaven mens jeg leste. Hver gang det ble funnet et spennende moment som passet inn i oppgaven, er dette blitt skrevet inn. «Onenote» er brukt som hjelpemiddel for rett kildehenvisning. Under diskusjon er det benyttet av allerede opplyst informasjon og fakta for å drøfte problemstillingen

5 Resultater

5.1 Epidemiologisk utvikling av HIV/AIDS

Siden HIV/AIDS ble oppdaget som grunn til opportunistiske infeksjoner blant unge MSM på 1980-tallet, har epidemien utviklet seg. Persepsjonen om at HIV/AIDS hovedsakelig påvirket MSM i USA forandret seg til at dette var en pandemi med usikkert omfang som truet ulike populasjoner rundt om i verden. Pandemien var ikke et fenomen, men et lappeteppe av bevegende epidemier gjennom ulike populasjoner og land på ulike tidspunkt. De var karakterisert av usynlige HIV infeksjoner etterfulgt av synlige epidemier med sykdom og død. Ved midten av 1990-tallet, ble det estimert at mer enn 20 millioner mennesker levde med HIV/AIDS, mesteparten i Sub-Sahara. Den afrikanske epidemien var hovedsakelig via seksuell transmisjon hos heteroseksuelle. Bortsett fra Sub-Sahara og Haiti, så har ikke heteroseksuell epidemi vært et problem. I USA, vestlige deler av Europa, Australia, New Zealand and Latin-Amerika fortsatte MSM å stå for majoriteten av nye HIV tilfeller (43)

Ved å bruke en retrospektiv kalkuleringsmetode, rekonstruerte Brookmeyer AIDS epidemien i USA og konkluderte med at HIV insidensen blant MSM nådde toppen på midten av 1980-tallet, deretter sank raskt (44). Stor endring i livsstil blant MSM bidro til tidlig reduksjon i insidens, men høy mortalitet blant menn med høy risiko for videre smitte har også spilt en rolle. Videre har insidens falt som konsekvens av statlig støtte for HIV forebygging i USA; i tillegg til forebyggingstiltak innenfor MSM miljøet. Globalt, nådde HIV insidensen muligens toppen i 1997 med estimerte 3,7 millioner nye infeksjoner (43)

Som vi entrer 4. tiåret med HIV/AIDS pandemien, biomedisinske tiltak for forebygging er økende og mer lovende enn nåtidens massekommunikasjon og livsstils intervensjon. Fra den høyeste insidensen i 1997, har den og AIDS-relatert mortalitet sunket gjennom 2000-tallet. I 2012, omtrent 9.7 millioner mennesker i lav-og mellominntektsland ble behandlet med ART. Ekspansjonen av ART dekning har gitt en dramatisk forbedring av overlevelse blant mennesker som lever med HIV. Med estimerte 2,1 millioner nye infeksjoner i 2015, er dette en reduksjon på 34 % siden 2000. Flere grunner finnes som årsak til reduksjon i insidens, inkludert redusert smittefare hos HIV positive. Flere randomiserte kliniske studier (RCT) har bidratt med sterk forskning som viser at bruk av ART, både som behandling og preeksponerings profylakse, hindrer seksuell transmisjon av HIV. I tillegg ekspansjon av

forebyggingsprogrammer for mor-barn smitte av HIV og introduksjon av skadereduksjonsprogrammer som fokuserer på beskyttet sex til høy risiko populasjoner (43, 45,46)

Determinanter av nåtidens og fremtidens HIV/AIDS epidemiologi inkluderer naturlig historie av regionale og lokale epidemier, sosial og livsstilstrender og effektene av folkehelse og medisinsk intervensjon. Frem til midten av 2000-tallet, kostet ART mer enn 10 000 dollar per pasient per år og behandling ble ikke regnet som kostnadseffektiv. I dag, som en konsekvens av samfunnets sterke påvirkning på politikere og legemiddelfirmaer, har kostnaden falt til 100 dollar per person per år. Som et resultat har antall individer som får ART, særlig i utviklingsland økt. Per 2015, viste estimater at 46 % av HIV positive på verdensbasis var under ART. I forhold til i 2000, da kun 200 000 HIV positive individer fikk behandling (47). Noe som er har vært en av årsakene til den betydelige nedgangen i insidens siden 2000.

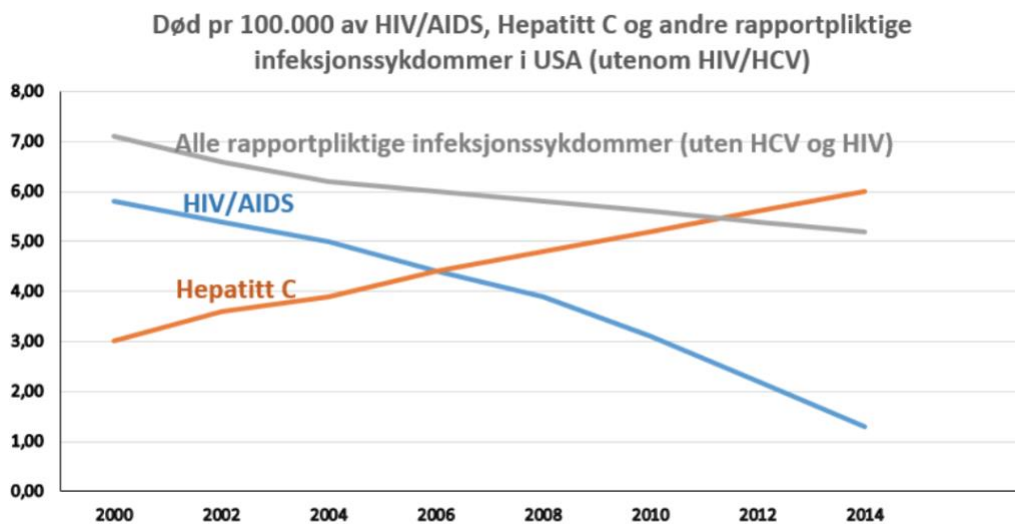
5.2 Epidemiologisk utvikling av HCV

5.2.1 Utvikling av prevalens og mortalitet

Hepatitt relatert mortalitet har hatt en økning på 22 % i perioden 2000-2015. For HCV vil mortalitetsraten øke, særlig i lav og mellominntektsland i kommende år som konsekvens av senkomplikasjoner av kronisk HCV infeksjon (19). Estimater fra 1990 indikerte en global prevalens på 122 millioner mennesker eller 2,3 % (47). Estimater fra 2005 viser en prevalens på 185 millioner mennesker eller 2,8% (18). Hjemme i Norge ligger prevalensen av kronisk HCV infeksjon på 20 000-30 000 personer (48). Dette er tydelige tall på at prevalensen av en kurerbar sykdom har økt.

En undersøkelse av multiple-cause-of-death (MCO) data fra 2003-2003 viste mer nøyaktige estimater på HCV relaterte mortalitetstrender i USA. Antall dødsfall med hepatitt C listet på dødsattesten økt fra 11 051 i 2003 til 19 368 i 2013. Disse dødsfallene representerte en gjennomsnittlig økning på 865 dødsfall hvert år, prosentvis var den årlige økningen på 6,2 %. I motsetning, var antall dødsfall assosiert med «other notifiable infectious conditions» (ONNICs), som er 60 i total, redusert fra 24 745 i 2003 til 17 915 i 2013. Dette ga en gjennomsnittlig reduksjon på 3,4 % årlig. Reduksjonen i ONNIC-relatert mortalitet var

hovedsakelig på grunn av nedgang i HIV-relaterte dødsfall, og noe på grunn av reduksjon i pneumokokk infeksjon samt tuberkulose-relaterte dødsfall. Antall dødsfall relatert til HCV passerte antall som døde av 60 ONNIC som rutinemessig er rapportert til Centers for Disease Control and Prevention (CDC). En forklaring for økt mortalitetsrate blant HCV positive i USA er at de ikke mottar behandling og at de ikke når ønsket virologisk respons som kan indikere kurasjon (49).



[Figur 4]: Grafen viser økningen av HCV sammenliknet med HIV og andre rapportpliktige infeksjonssykdommer.

5.2.2 Injisierende rusbruk

Insidensen av iatrogene HCV infeksjoner i USA redusertes betydelig etter innføring av donor blod screening frem til 2005, hvor insidensen nådde bunnpunktet. Siden bunnpunktet har insidensen av HCV infeksjoner i USA økt gradvis med en dramatisk økning i 2011.

Flere stater som Wisconsin, Pennsylvania og Massachusettes har rapportert økt insidens siden 2002 i aldersgruppen 20-30 år. De fleste av de unge tilfellene innblander bruk eller tidligere bruk av injiserende rus. Erverving av HCV er ganske rask etter start av IRB og har høyest insidens blant nye brukere. IRB står også for 60-70 % av de nye tilfellene av HCV i USA og mange andre land. WHO estimerer i 2015 at 23 % av nye HCV tilfeller på verdensbasis skyldes IRB. På verdensbasis viser estimeringer at 64 % av injiserende rusbrukere har HCV infeksjon (50).

5.2.3 Iatrogen HCV infeksjon

Før identifikasjon av HCV, var blodtransfusjon en av hovedveiene til smitte i verden. Andre smitteveier er som tidligere nevnt intravenøs injeksjoner som inkluderer IRB, medisinske injeksjoner, kirurgiske og tannhelse prosedyrer. Vertikal transmisjon (mor til barn) er

velkjent, men ikke vanlig. Seksual transmisjon er svært sjelden, men forekommer oftere hos MSM. Da HCV ble kjent som årsak til posttransfusjonshepatitt, ble det utviklet ELISA baserte tester for å screene donor blod. Dagens ELISA metoder er høyt sensitive og spesifikke og har bidratt til økt trygghet ved blodtransfusjoner. I USA reduserte man risikoen for HCV fra 7,7 % til 1 av 276 000 donasjoner ved hjelp av HCV antistoff screening i 2002. Til tross for den gode ELISA metoden, klarte man ikke å fange opp de med HCV infeksjon i tidlig fase når antistoffene ikke var tilstede enda. Dette resulterte i at man utviklet nukleinsyre testing for HCV RNA i serum. Denne metoden videre redusert HCV risiko ved transmisjon til 1 av 1.9 millioner donasjoner i USA (47).

Det er dokumentert redusert insidens på grunn av iatrogene sprøyteinjeksjoner, men fortsatt smittes 2 millioner mennesker på verdensbasis på grunn av urene sprøyter. Dette gjelder hovedsakelig i ressursbegrensede land, der majoriteten av transmisjonen skjer via blodtransfusjoner og invasive medisinske prosedyrer (19,47). Perz JF et al estimerer at omtrent 40 % av HCV infeksjoner er assosiert med helsevesenet (51). I ressursbegrensede land har iatrogen transmisjon vært en stor rollespiller i initieringen av HCV epidemier. Et godt eksempel er den egyptiske folkehelse kampanjen for eradikasjon av schistosomiasis, hvor man gjenbrukte sprøyter for å injisere kaliumantimonatrat. Det finnes flere slike eksempler på initiativ med massevaksinering som har ført til rask spredning av HCV, blant annet malaria behandling i Cameroon og i Kongo (19, 47).

The Global Burden of Disease (GBD) study fra 2000 viste at 30 % av injeksjoner ble gitt med usterile og brukte sprøyter. Det har dermed blitt satt i gang vesentlige tiltak blitt med Safe Injection Global Network i fronten for å redusere risikoen assosiert med usikre injeksjoner. I 2010 ble 5 % av alle helserelaterte injeksjoner gitt ikke-sterilt med brukte sprøyter. I tillegg er det overforbruk av medisinske injeksjoner for medisinaladministrering. Dette koblet med dårlig injeksjonspraksis fører til akselerert transmisjon og utgjør størst problem i Sør-Øst Asia og regioner øst for Middelhavet (Eastern Mediterranean). I tillegg til dette er screening av blodprodukter ved bruk av antistoff-baserte tester er utilstrekkelig i de fleste ressursbegrensede land. 34 % av bloddonasjoner i disse landene ble ikke screenet med grunnleggende kvalitetsprosedyrer (19). I tillegg til begrensede ressurser, har man i Egypt assosiert HCV infeksjon med analfabetisme. Dette krever videre forskning for å se om det virkelig sees en sammenheng mellom HCV transmisjon og lavt kunnskapsnivå i befolkningen (52).

5.2.4 Dekning av diagnostikk og behandling

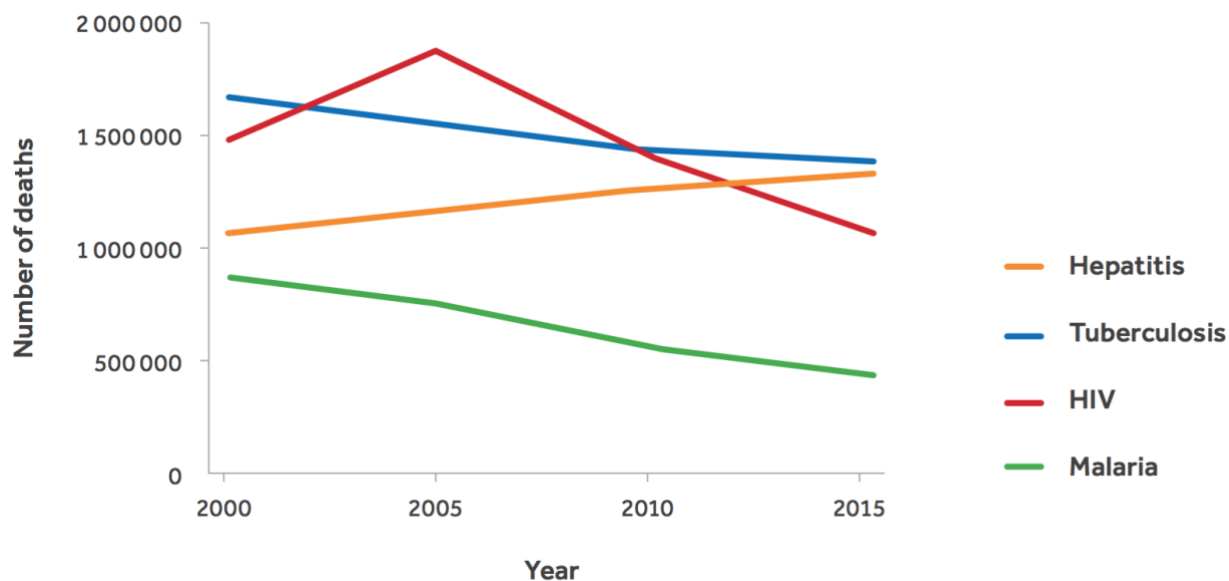
Kun en minoritet av de med HCV infeksjon har blitt testet og har kjent status. Estimeringer gjort av både Thomas DL og Hatzakis et al i 2010-2011 viste at 90 % av HCV positive ikke visste sin status (47,53,54). WHO estimerer derimot at i 2015 var det 20 % av HCV positive som visste sin status. Blant de som blir diagnostisert med kronisk HCV infeksjon 2015, var det kun 7 % som startet behandling. En kumulativ total på 5.5 millioner mennesker i 2015 en gang fått behandling, men mesteparten behandlet med ineffektive dårlig tolererte interferon-baserte regimer. Kun 500 000 mennesker mottok DAA av de 5,5 millioner menneskene. Dette er en generell behandlingsdekning på 7,8 % på verdensbasis (19). En studie gjort i USA om HCV behandling fant at det var kun 19 % HCV-smittede som var kvalifisert til å få behandling. Videre fullførte kun 13 % behandlingen og av de var det kun 3 % som fikk ønsket vireologisk respons. (55).

I 2014 rapporterte WHO/The World Hepatitis Alliance at 41 % av verdens populasjon lever i land der det ikke eksisterer statlig finansiering av medisiner mot HBV/HCV, og særlig stort gap når det gjelder tilgang til antiviral behandling mot HCV. Til og med i land der passende antivirale legemidler er registrert og står på listen over essensielle medisiner, er tilgang til behandling svært begrenset. HCV er den eneste globale kroniske virusinfeksjonen som er mulig å kurere. I motsetning til HIV som ikke kan kureres ved kroniske forløp (19,47).

Til tross for dette, er det veldig få av de HCV-smittede som får behandling . En studie fra Nord-Norge predikerer omtrent tredoblet insidens av cirrhose (68 per 100 000), dekompensert cirrhose (21 per 100 000) og HCC (4 per 100 000) i 2050, i tillegg til seksdobling av antall dødsfall på grunn av HCV-relatert leversykdom (170 per 100 000) i Nord-Norge (NN) (24).

5.3 Hepatitt C virus og folkehelse

Studien The Global Burden of Disease Study separerer morbiditet relatert til cirrhose fra mortalitet og morbiditet grunnet HCC, til tross for at begge tilstandene er en konsekvens av kronisk virushepatitt. Ved å skille sykdommer slik havner cirrhose (rangert som 12.) og HCC (rangert som 16.) utenfor topp 10 årsaker til global mortalitet. Dette medfører at folkehelsebyrden som kommer av virushepatitter havner utenfor internasjonale helseagendaer



[Figur 5]: Global årlig mortalitet fra hepatitt, HIV, tuberkulose og malaria i perioden 2000-2015.

Da FN's tusenårs mål ble satt, fikk HIV, malaria og tuberkulose som er definert som «major infectious diseases» mesteparten av pengene som var satt av til helse og forskning. Dersom mortalitet og morbiditet fra cirrhose og leverkreft ble kombinert, ville virushepatitt være innenfor topp 10 over malaria og tuberkulose. Dette ville gjøre det vanskeligere for internasjonale helseautoriteter å ignorere problemet (47). Globale ledere har nå anerkjent hepatitt som en internasjonal folkehelse -og utviklingsprioritet ved å konkret inkludere virushepatitt under mål 3.3 i 2030-agendaen for bærekraftig utvikling.

Til tross for slik global anerkjennelse, har dette nødvendigvis ikke ført til handling blant landene. Veldig få land har nasjonale strategier, planer og budsjett for hepatitt og enda færre har strategier som er tilpasset HCV. I følge Global Policy Report on Prevention and control of viral hepatitis fra WHO 2014, hadde 82.5 % av medlemslandene overvåkingssystem for hepatitt, men vesentlig liten proporsjon hadde overvåkingssystem for HCV. I tillegg er WHO rapporter basert på responser fra kun 65 % av medlemslandene, og mange av de landene som ikke svarer er lokalisert i høyprevalente regioner. Dette fører også til at man ikke kan tilnærme eksakte estimater på HCV prevalensen og den virkelige byrden denne infeksjonen har på den globale helsen (19). Mest sannsynlig er estimater gjort av WHO og

andre studier et underestimat på grunn av manglende eller dårlig tilpassede overvåkningssystemer.

HCV er alltid asymptomatisk frem til senstadier med cirrhose eller HCC utvikling. Identifisering av tilfeller avhenger av bevissthet om smittepotensialet sammen med diagnostikk eller avhengig av screeningsprogrammer. Pr. 2014 levde 2/3 av verdens befolkning i land der HCV diagnostikk ikke er tilgjengelig (56). Identifisering og diagnostisering av risikogrupper i alle land er et kritisk trinn som må tas for å få kontroll på den globale HCV byrden.

Antallet som lever med HCV infeksjon øker, til tross for at en effektiv kur eksisterer. Med kun 10-20 % av de HCV smittede som vet sin status, og av de kun 7 % som fikk noen form for behandling, er det lang vei å gå til å redusere transmisjonen og få en reduksjon i den globale insidensen. Med en behandlingsdekning på 15 % estimert i Nord-Norge, region i et industrialisert, vil flere og flere få HCV infeksjon (19,24). Konsekvensene vil ikke sees før senstadium er nådd. HCV er den største årsaken til HCC og er den mest vanlige indikasjonen for levertransplantasjon (50). Den nord-norske studien estimerer at fremtidige komplikasjoner grunnet HCV kommer til å nå toppunktet i 2040 (24). En annen studie fra USA estimerer at toppunktet prevalens av HCV- relatert dekompensert cirrhose, HCC og mortalitet vil være enten sent 2020 eller tidlig 2030 (57).

I Industrialiserte land er HCV transmisjon via blodtransfusjon og invasive medisinske prosedyrer svært lav. Den viktigste kilden for HCV smitte i disse landene er ved deling av sprøyter blant injiserende rusbrukere. WHO, UNAIDS og Verdens Bank estimerer at det var 11.8 millioner mennesker som var injiserende rusbrukere i 2015, noe som tilsvarer 0.25 % av verdens befolkning, der flertallet er i Europa, Oceania og Amerika. Ved forbedring av skadereduksjonsprogrammer inkludert legemiddelassistert rehabilitering (LAR), sprøytebytte og økt kunnskap om helse vil man se en markant effekt på HCV transmisjon i høyrisiko samfunn (47). Implementering av skadereduksjonsprogrammer i disse områdene er utilstrekkelig. En kritisk indikator er at pr 2010 ble det utdelt 27 sprøyter/pr injiserende rusbrukere/pr år. Ideelt burde antall sprøyter pr injiserende rusbruker pr. år være 300. Kun 26 % av landene har informasjon nok til å monitorere situasjonen. Den vesentlige populasjonsstørrelsen av injiserende rusbrukere og utilgjengelighet til skadereduksjonsprogrammer forblir nøkkelfaktorene til HCV transmisjon i mange land (19).

5.4 Økonomi eller helse?

Sammenlignet med andre store infeksjonssykdommer, er investeringer i hepatitter svært begrenset både på nasjonalt og internasjonalt nivå, til tross for den store sykdomsbyrden. Veldig få mellom- og lavinntektsland har nasjonale strategier for HCV infeksjon, og når tilgjengelig er de ofte ukomplette. Gitt den begrensede tilgjengeligheten av donasjonsfond på et globalt nivå, må mesteparten av nasjonale programmer for eliminering av HCV bli dekket av nasjonale ressurser (19). Dette vil kreve en robust sak for investering i HCV for å kjempe for adekvat fordeling av ressurser.

Til tross for at tilgang til essensielle medisiner for personer som lever med hepatitt forbedres, er tilgang til billig og kvalitetssikret diagnostikk en barriere (19).

Nøyaktige målinger av HCV nivå i blod er tatt for gitt i industrialiserte land, men er utilgjengelig og dyrt til ressursbegrensede land. (47). Målinger av virusnivå i blod koster mellom \$30 og \$200 per test (19) og er generelt tilgjengelig på spesialistsykehus/klinikker hvor sofistikert laboratorieutstyr er tilgjengelig til å kjøre patent beskyttede utstyr, som er solgt av europeiske og amerikanske diagnostikkfirmaer. Tilgjengeligheten til robuste, troverdige, reproducerbare og billige virusnivå bestemmelser er en stor barriere for å utvide HCV behandlingsprogrammer (47). En økonomisk analyse fra WHO om kostnader for hepatitteliminering viste at diagnostikk/testing stod for en relativ stor del av den totale kostnaden (19).

5.4.1 Dyre medisiner

En av de største barrierene til tilgjengelig behandling er den høye kostnaden som kommer med anti-HCV legemidler. PegIFN/Ribavirin behandling koster omtrent 15 000 € til 25 000 € for 48 ukers behandling i Europa uten å beregne med biologiske og medisinske kostnader. DAA er enda mer dyr med omtrent 20 000-40 000 € per år med Telaprevir og Boceprevir. Prisene for andregenerasjons DAA er forventet å være enda høyere. Som et eksempel, Sofosbuvir, som bidrar med gode resultater med og uten tilleggsbehandling med PegIFN koster mellom 70 000-84 000 \$ for 12 ukers behandling i USA. I Sveits er siste fikserte pris for 400 mg x 24 tabletter CHF 16 102, noe som tilsvarer omtrent 130 100 NOK. Andre interferon frie regimer som gir ekstremt gode resultater med omtrent 100% SVR er også forventet å være svært dyre. Det er slike nye medisiner med denne formen for enkelhet,

effektivitet og toleranse som enklest å adaptere i ressurs begrensede områder, og derfor må en endring i medisins prising til for at flest mulig skal ha tilgang til behandling (47).

Økning av generisk konkurranse har bidratt til å redusere DAA prisene, noe som begynner å bli rimelige. Prisene fortsetter å være høy i høy inntektsland og i de mellominntektslandene som ikke har tilgang til generiske formler og som faller utenfor lisensavtaler. Noe som fører til tung byrde på helsesystemet og fører til behandlingsrasjonering (19). Et godt eksempel er høyinntektslandet Norge som ikke tilbyr alle HCV positive behandling (36). Dessuten er antivirale midler ofte ekstremt billige å produsere. I følge Hill et al, kostnaden for produksjonen av Sofosbuvir og Simeprevir for en 12 ukers behandling estimert til å koste mellom 68\$ og 136\$. Dermed er salgsprisen av disse midlene utrolig uproporsjonert (47, 59).

5.4.2 Kostnadseffektivitet

Til tross for at DAA viser seg å være dyre i et rent økonomisk perspektiv, har flere studier vist at bruk av DAA enten alene eller i kombinasjon med interferon er kostnadseffektiv i gitte pasientgrupper. Sofosbuvir-ledispavir (Harvoni, DAA) gir mer for pengene for pasienter med HCV genotype 1 som er yngre og har langkommet sykdomsstadium (60).

I Egypt er HCV prevalensen høy og den direkte helseomsorgskostnaden konsumerer allerede 4 % av den totale helseutgiften. Den indirekte helseomsorgskostnaden for HCV viser seg være det dobbelte av den direkte kostnaden, slik at den totale kostnaden relatert til HCV står for 1,4 % av BNP. En økonomisk analyse viste indikerte at ved å behandle 328 000 personer med DAA ved 2018 kunne redusere prevalensen med 94 % og redusere mortalitet relatert til leversykdom med 75 % i 2030 (19, 61). Behandling med DAA er dermed kostnadseffektiv i et helseperspektiv. Og siden 2015 har behandlingen for HCV i Egypt vært DAA basert og i mars 2017 hadde allerede 1 million mennesker mottatt behandling i offentlig sektor (med flere behandlet i privat sektor). Siden ventelisten for behandling er klarert holder Egypt på med aktiv testing av den generelle befolkningen som neste steg mot eliminasjon (19).

For å dra en kontrast, behandles ikke alle med HCV infeksjon i Norge. Norsk veileder foreslår kun behandling til de med etablert cirrhose (36). Den økonomiske evalueringen er en av de offisielle kriteriene for medisinske bestemmelser i Norge. Til tross for disse bestemmelsene, har en norsk studie nylig vist at kombinasjonsbehandlinger med DAA er kostnadseffektiv for

alle genotyper sammenliknet med PegIFN/Ribavirin. Behandling av alle nye tilfeller av HCV i Norge vil koste omtrent 38 millioner € per år hvis man bruker anbudsprisene fra 2016, sammenliknet med 61 millioner € i 2015. Hvis man behandler alle med kronisk HCV infeksjon innen 2030 og alle nye tilfeller er diagnostiserte, vil kostnaden for behandling av nye tilfeller i 2030 være 5,8 millioner €. Derav vil ikke behandling av nye infeksjoner i Norge hvert år øke legemiddelbudsjettet og kan returnere til normalt nivå innen 15 år. I tillegg vil antall personer som er HCV positive falle til omtrent halvparten av dagens situasjon på grunn av lavere prevalens (62).

5.5 Forebygging

Som tidligere nevnt i oppgaven, er helseverdenen på oppdrag om å eliminere hepatitter som en folkehelsestrussel innen 2030. Den første komplette rapporten med spesifikke estimater kom i 2017, 7 år etter resolusjonen fra WHA ble utgitt. Foreløpig er det få globale tiltak som har blitt satt i gang. De fleste tiltakene som er gjennomført i ulike land har vært et nasjonalt initiativ, særlig der man begynner å se økt HCV relatert morbiditet og mortalitet (19).

5.5.1 Skadereduksjonsprogrammer

Med 0.25 % av verdens populasjon som injiserende rusbrukere, eksisterer fortsatt skadereduksjonsprogrammer i inadequate mengder. Skadereduksjonsprogrammer inkluderer blant annet utdeling av sterile nåler og sprøyter til injiserende rusbrukere. Data publisert i 2010 viste at det ble utdelt 27 sprøyter pr. injiserende rusbruker. Dette er en kritisk indikator på hvor få sprøyter som blir utdelt pr bruker i forhold til 2020 målet til WHO som er 200 sprøyter/injiserende bruker/år. Dette blir i tillegg vanskelig å monitorere da kun 26 % av landene har informasjon om situasjonen. Den vesentlige størrelsen av injiserende rusbrukere og deres dårlig tilgang til skadereduksjonsprogrammer forklarer hvorfor IRB fortsetter å være en nøkkelfaktor i HCV transmisjon i mange land. Europa som har den største andelen av injiserende rusbrukere deler ut i median 59 sprøyter/bruker/årlig (19). Blant de europeiske landene er Norge blant de landene med høyest antall sprøyter utdelt pr. sprøytebruker. På mikronivå varierer tilbudet svært fra kommune til kommune. I en spørreundersøkelse holdt av forskningsinstituttet KORFOR i 2016 svarte 67 kommuner at de delte ut utstyr for skadereduksjon i 2016 (63).

5.5.2 Hygieniske tiltak

I ressursbegrensede land er prioriteten fokusert på å redusere transmisjon via blodtransfusjoner og invasive medisinske prosedyrer. På verdensbasis ble blod i 97 % av landene screenet med basisk kvalitetsprosedyrer, men det finnes fortsatt et gap. Blant lavinntektsland som rapporterte til WHO var det 34 % av bloddonasjoner som ikke ble screenet med basisk kvalitetsprosedyrer. 12 land rapporterte at de ikke kunne teste donasjonene 100 % for HCV (19).

Implementering av infeksjonskontroll prosedyrer i disse landene er en stor utfordring hvor engangsutstyr er for dyre og ikke tilgjengelig rutinemessig, samt at ordentlig steriliseringsprosedyrer ikke følges. Strukturelle forandringer og stor økonomisk investering, i tillegg til opplæring av helsepersonell vil være nødvendig for å redusere iatrogene HCV transmisjoner. Dessverre så strever helsedepartementer i slike land med begrensede budsjett og har begrenset kontroll over hva som skjer utenfor fasilitetene som de har kontroll over (f. eks privat sektor).

Detaljerte systemer for utlevering og fornying av lisenser kan være kan bli et krav for å implementere infeksjonskontroll utover deres fasiliteter. Økt bevissthet om blodbårne infeksjoner i den generelle befolkningen kan være effektivt, dersom det kan redusere unødvendige injeksjoner og få befolkningen til å bli mer kritisk på urene sprøyter og nåler (19,52). IRB er hovedsakelig blitt undersøkt i industrialiserte land, men dette transmisjonsveien bidrar også til HCV transmisjon i ressursbegrensede land. Siden injiserende rusbrukere ofte er stigmatisert i disse landene, blir skadereduksjonsprogrammer vanligvis drevet av ikke statlige organisasjoner, NGO (19).

5.5.3 Behandling som forebygging

I industrialiserte land er HCV transmisjon via blodtransfusjoner og invasive medisinske prosedyrer lav. HCV transmisjonen er noe mer kontrollert i høyinntektsland enn i lav-og mellominntektsland, dermed burde vektleggingen i disse landene gradvis skiftes fra transmisjonsreduksjon til å redusere sykdomsbyrden (dette ved å behandle de som allerede er HCV positive for å unngå langtidskomplikasjoner). Som nevnt er injiserende rusbruk den største kilden i slike land. Ved å forbedre skadereduksjonsprogrammer inkl. legemiddelassistert rehabilitering (LAR), sprøytebytte og undervisning vil man se en klar effekt på HCV transmisjon i høyrisikogrupper. Det er i tillegg tenkelig at DAA kan implementeres som forebyggingsprogram. Denne strategien baseres på at det blir økt

bevissthet blant folket og blant helsepersonell om HCV infeksjon og videre øke screeningmuligheter.

I 1999 lanserte Australia en første nasjonal strategien og man har sett fantastisk progresjon i identifisering av HCV positive det siste tiåret. Den franske og skotske strategien blir anerkjent som modell for god praksis. Frankrike har faktisk den høyeste proporsjonen av behandlede individer i Europa. Det er derimot flere industrialiserte land som mangler en koordinert tilnærming til problemet, noe som resulterer i at man mislykkes i å redusere prevalensen av infeksjonen og morbiditet og mortalitet relatert til infeksjonen (19,52).

5.5.4 Vaksine

Observasjonen at en del av de som blir infisert med HCV får spontan remisjon gir en mulighet for at det kan bli utviklet en vaksine som kan lokke fram immunforsvaret og hindre smitte av infeksjonen. Eksperimenter gjort på sjimpanser viser derimot at tidligere infeksjon eller vaksine reduserer sannsynlighet for varigheten og omfanget av kronisk infeksjon, i stedet for å stimulere til steriliserende immunitet. Hvis dette fenomenet kunne bli replikert i human vaksinasjonsforskning, vil dette være tilstrekkelig for å nå folkehelsemålet om å hindre kroniske HCV infeksjoner. Spontan remisjon av infeksjonen har vært assosiert med et stort omfang av polyklonal multispesifikke CD4+ og CD8+ T-celle respons, noe som har vært vanskelig å replikere i vaksinekandidater. Rollen til antistoffer som beskyttelse mot kronisk infeksjon har vært uklar, da alle med HCV utvikler antistoffer til både strukturelle og ikke-strukturelle virusproteiner til og med ved kroniske infeksjoner. Mulige årsaker er at virale envelopeproteiner er særlig vanskelig mål for å opprette en antistoffrespons da de er svært varierende aminosyresekvenser. I tillegg sirkulerer viruset som et lipoviralt partikkel, noe som mest sannsynlig gjør det utilgjengelig for effektiv antistoffbinding (47).

En profylaktisk vaksine for å hindre infeksjon er vurdert å være en verdifull redskap for å redusere HCV transmisjon. I ressursbegrensede land med høy prevalens av HCV infeksjon, som f.eks Egypt, er det veldig enkelt å forstå at en universal vaksine kan bli brukt til å redusere den høye insidensraten av HCV infeksjoner. På dette tidspunktet er en effektiv vaksine ikke mulig da kun svært få mulige vaksiner har nådd kliniske forsøk hos mennesker, noe som skyldes tekniske, kommersielle og immunologiske utfordringer. Det er derimot lavere insidensrate i europeiske og nord-amerikanske land, noe som påvirker både den

kommersielle motivasjonen og den potensielle kostnadseffektiviteten ved å utvikle en vaksine.

5.6 Epidemier og mediedekning

Ebola utbruddet 2014-2015 genererte høyt nivå av mediedekning som førte til påvirkning på folkets kunnskap, persepsjon og holdninger og i tillegg økte politisk engasjement blant folket. Ebola utbruddet skapte slik et høyt nivå av mediedekning i USA, særlig på grunn av bekymringer for spredning av ebola i USA. Den økte fatalitetsraten og den raske spredningen av sykdommen i Vest-Afrika understreket dets alvorlighetsgrad for spredning i USA. Dette og andre tankevekkende detaljer om Ebola ble i økende grad sitert i nyhetsmedia og fikk politikere til å introdusere politiske tiltak for å kontrollere en potensiell spredning av Ebola i USA. Det viste en signifikant økning i politiske beslutninger relatert til Ebola etter at det første tilfellet av Ebola ble diagnostisert i Dallas, USA, til tross for at man allerede før det amerikanske tilfelle hadde sett en rask vekst andre steder i verden (64).

Massemedia spiller en økende rolle i vår hverdagsliv og blir brukt til å informere folket om eventuelle pandemier og epidemier. En omfattende forståelse av effekten massemedia har under en pandemi eller en epidemi kan brukes til å promotere folkehelse kommunikasjonsstrategier og måle skadebegrensning ved sykdom (65).

6 Diskusjon

6.1 Politisk tregghet

Utover forebyggings og behandlingstiltak, trengs sterk politisk styrke og samfunnsmessig mobilisering for å få kontroll på sykdommen på et globalt nivå. Siden oppdagelse har ikke HCV fått like mye oppmerksomhet som HIV/AIDS, malaria, tuberkulose eller som polio på 1950-tallet.

I korte trekk ble HIV/AIDS oppdaget etter tilfeller av opportunistiske infeksjoner i et vestlig land i 1981. To år etter, da det ble funnet grunn til å tro at dette ikke var en sykdom som kun rammet homofile så man tiltak etter tiltak. WHO vurderte AIDS i globalt perspektiv rett etter at USA anerkjente sykdommen og bestemte seg for å finansiere AIDS forskning. Dette var allerede to år etter oppdagelsen av HIV. I 1987 blir AIDS den første sykdommen til å bli debattert i FN og WHO får ansvaret for å lede initiativet for å adressere AIDS globalt og

dermed blir et globalt program for AIDS lansert av WHO. I 1995 godkjenner Food and Drug administration (FDA) de første protease hemmerene (PI, ART).

I 1999 annonserte WHO at HIV/AIDS var den 4.største årsaken til mortalitet i verden og den største årsaken til mortalitet i Afrika. På dette tidspunktet estimerte organisasjonen en prevalens på 33 millioner på verdensbasis, samt at 14 millioner mennesker hadde dødd av AIDS. I 2000 inkluderte FN reversering av HIV/AIDS, malaria og tuberkulose spredning som et spesifikt mål under tusenårsmålene. Samme år annonserer WHO, FN og andre global helse grupper et samarbeid med fem store farmasøytiske firmaer for å forhandle redusert pris for HIV/AIDS medisiner i lav-og mellominntektsland. I 2001, året etter annonserer verdens handelsorganisasjon (WTO) Doha deklarasjonen som bekrefter rettighetene til utviklingsland for å kjøpe eller produsere generiske medisiner for å møte folkehelse kriser som HIV/AIDS (66).

Det gikk 6 år fra oppdagelse til at HIV/AIDS ble sett på som et globalt problem og til at det ble satt i gang globale tiltak. Det gikk videre 8 år fra anerkjennelse til medisinene ble utviklet. Som et anerkjent globalt problem, førte dette til at det ble et globalt initiativ for å bekjempe HIV/AIDS som rammet både industrialiserte og utviklingsland med forebygging, diagnostikk og behandlingstiltak verden over.

HCV ble først oppdaget i 1989 og etter dette blir mortalitetsbyrden relatert til hepatitter adressert i Global Burden of Disease i 2000 (47). På dette tidspunktet kommer World Health Assembly med en resolusjon om at virale hepatitter er et globalt helseproblem i 2010 (58), etterfulgt av WHO som etablerer et globalt viralhepatitt program i 2011 (19). I 2013 blir DAA utviklet. The Global Fund som bidrar med medisiner til behandling av HIV, tuberkulose og malaria har frem til 2014 vært ut av stand til å bidra med medisiner til virale hepatitter. Dette har kun vært for de med HIV koinfeksjon, mens de med HCV monoinfeksjon har vært vanskeligstilt (47). I 2016 lager WHO en strategi for å eliminere virale hepatitter som et stor helsetrussel innen 2030 (19).

Det gikk dermed 11 år fra oppdagelsen av HCV til at mortalitetsbyrden relatert til virale hepatitter blir adressert i global sammenheng. Videre går det 10 år før WHA anerkjenner virale hepatitter som et globalt helseproblem, totalt 21 år etter oppdagelse kommer de globale tiltakene. Kuren for HCV kommer tre år senere, totalt 24 år etter oppdagelse. Den første

globale strategien som inkluderer eliminasjon av HCV kommer tre år etter kuren, totalt 27 år etter oppdagelse av hepatitt c viruset.

Til tross for at det tok omtrent to tiår før HCV sammen med de andre virale hepatittene blir anerkjent som et globalt helseproblem og fem år siden effektive medisiner kom på markedet, blir ikke HCV regnet som et folkehelse krise som HIV ble. I 1999, 18 år etter HIV oppdagelsen, la WHO frem en prevalens på 33 millioner mennesker på verdensbasis (58). For å sammenligne viste WHO sine estimater gjort i 2008, 18 år etter oppdagelsen, at HCV prevalensen på verdensbasis var 130-170 millioner mennesker (68). Sterk politisk lobby førte til HIV ble sett på som en folkehelse krise som trengte øyeblikkelige tiltak. Ved mangel på sterk pasientlobby slik som man så for HIV epidemien, er det uklart hva slags politiske spaker som må dras i for å bedre denne alarmerende situasjonen.

Som konsekvens av Doha deklarasjonen har flere land forbedret ART tilgjengeligheten, i tillegg til at det har åpnet tilgjengeligheten for andre behandlinger. Hvorfor brukes ikke denne Doha deklarasjonen til å gjøre DAA så tilgjengelig så mulig for alle? Eksempelet som ble satt som respons til HIV/AIDS epidemien, tillater stater å utfordre legemiddelfirmaer og myndiggjør internasjonale helseorganisasjoner til å oppnå bredspektret tilgang til medisiner. Noe som kan nå overføres til HCV. Etterfulgt av signifikant økning i behandlingsdekning assosiert med forbedring av overlevelsen av HIV/AIDS pasienter i utviklingsland, må HIV/AIDS donorer (f.eks The Global Fund) sette av ressurser for virale hepatitter for pasienter som kommer til å dø av end-stage leversykdom (47).

6.2 Prospekter for forebygging og behandling

Ved manglende overvåkningssystemer for HCV infeksjoner har man hatt svært store vanskeligheter med å fastslå den reelle prevalensen av HCV infeksjon. Estimater gjort av WHO i 2008 viste en global prevalens på 2.2-3.0% (130-170 millioner) (68). Den nye hepatittrapporten til WHO utgitt i 2017 legger frem at i 2015 levde 71 millioner mennesker med kronisk HCV infeksjon (19). Dersom man tar utgangspunkt i at 71 millioner mennesker lever med kronisk HCV, så gir dette en global prevalens på 1 %. 1 % av verdens befolkning lever med en kurerbar infeksjon som fører til leversvikt og/eller kreft .

Det er ingen forskjell i prevalens eller insidens mellom høy-, mellom -eller lavinntektsland når det gjelder HCV infeksjon. Derimot lever de fleste HCV positive i mellominntektsland

fordi mesteparten av verdens populasjon lever i mellominntektsland. Det som skiller landene er dermed hvor mange som kjenner sin status. Proporsjonen av HCV positive som blir diagnostisert er vesentlig høyere i høyinntektsland (46 %) enn i lavinntektsland (6 %). Dette gir en generell diagnostikkdekning på 20 % på verdensbasis (19).

Med raske og gode globale tiltak fikk man HIV epidemien under kontroll og pr. i dag er det utrolig gode tall på diagnostikk og behandlingsdekning (46 %) over hele verden. Det er økende prevalens av HIV og minkende AIDS relatert mortalitet. Siden ART ikke kurerer HIV, derimot holder sykdommen i sjakk, er økende HIV prevalens en god ting. I slutten av 2015 levde 36.7 millioner mennesker med HIV (40). Den kurerbare HCV infeksjonen har omtrent dobbel så stor prevalens som HIV. To sammenlignbare virusinfeksjoner når det gjelder påvirkning på folkehelsen, der den ene er under ganske god kontroll mens den andre vokser i stillhet.

De som rammes av HCV er fattige og/eller injiserende rusbrukere, og dette er grupper som ikke får stor oppmerksomhet i verdensbildet. Ebola som er definert som en neglisjert tropisk sykdom (NTD) fikk ved siste utbrudd stor mediedekning på grunn av tilfeller hos borgere fra den vestlige verden, og som konsekvens fikk man ressurser og midler til Ebola forskning. Ved frykt for spredning blant den generelle befolkningen, særlig til i den vestlige verden ble flere tiltak satt i gang på svært kort tid for å få epidemien under kontroll (65). Årsaken for en slik oppmerksomhet hadde kanskje også noe med sykdommens særegenhet, letalitetsraten og mangel på kur.

Kronisk HCV har kanskje ikke en særegent sykdomsforløp som f.eks HIV/AIDS hvor man får uvanlige opportunistiske infeksjon, men HCV fører til en av verdens mest dødeligste krefttyper og/eller leversvikt, som begge har dårlig prognose. Kronisk HCV infeksjon fører kanskje ikke til at mennesker dør som fluer i løpet av kort tid slik som flere epidemier i løpet av de siste 100 årene, men er svært individualistisk og dreper i stillhet flere 10 år etter ervervet infeksjon. Hvorfor blir ikke HCV sett på som en hastende folkehelsesak som trenger umiddelbare tiltak? Er dette fordi de som rammes av HCV oftest er fra mellom -og lavinntektsland og/eller er injiserende rusbrukere? Er det på grunn av manglende vestlig pasientlobby slik man så på 1980-tallet i forbindelse med HIV som er årsaken? Er HCV for lite glamorøs og lite særegent i sykdomsforløp for å få mediedekning?

HCV er den eneste virale kroniske infeksjonen som er mulig å kurere. Andre virusinfeksjoner som blant annet hepatitt B og HIV som er beskrevet i oppgaven rammer veldig mange mennesker uten at man har en kur. Folkehelse bestemmelser i denne konteksten kan ikke kun bero seg på kun økonomiske hensyn og man må lage plass til samfunnsmessige aspekter ved sykdommen. Uansett om mange ikke vil utvikle alvorlige komplikasjoner, kostnader for behandlingen av dekompensert levercirrhose og levertransplantasjon (ved manglende antiviral behandling) er estimert til å ligge mellom 24 000 – 39 000 US \$ som livslang sykdomskostnader i 2010. Ved å forebygging av HCV vil man kunne unngå disse kostnadene. For å oppnå dette, trengs forsiktig planlegging på et nasjonalt nivå som tar epidemiologi, demografi, kulturelle sensitiviteter og økonomien relatert til HCV i betraktning (68).

Med en årlig behandlingsinitiering på 8 % i høyinntektsland og 2 % i mellom- og lavinntektsland er behandlingsdekningen omtrent like dårlig i både lav-, mellom- og høyinntektsland. Uten behandling vil kronisk HCV infeksjon føre til blant annet videre smitte, i tillegg til kompensert/dekompensert levercirrhose og/eller HCC. HCC er verdens 5.mest dødelige krefttypen. Med en slik diagnostikk -og behandlingsdekning, har flere studier estimert at HCV prevalens og senstadium komplikasjoner når toppunktet i perioden 2030-2040 (24,47). Behandlingsdekning må bli forbedret, ikke bare i lav og mellominntektsland, men også høyinntektsland.

Reduksjon av legemiddelprisene i lav, mellom og høyinntektsland haster da man ikke klarer å dekke alle HCV relaterte utgifter. Fra et globalt perspektiv og med manglende vaksine, må forbedring av DAA tilgang bli en hastesak i alle land. Ved å redusere antall mennesker med smittepotensial vil antiviral behandling også fungere som forebygging. Med de nye effektive antivirale medisinene, har kurering av HCV blitt mulig og global eliminasjon et mål. Dette målet kan bli nådd da HCV ikke har naturlig ikke-humant reservoar, viruset er heller ikke integrert i vertsgenomet og ikke smittet via luft eller mat. Som et resultat kan HCV smitte bli kontrollert uten vaksine, ved bruk av effektive antivirale legemidler og forebyggingstiltak adaptert til hvert land og populasjon (52).

Dette målet er gjennomførbart, men vil kreve støtte fra legemiddelfirmaer, internasjonale helseorganisasjoner og donorer, stater og NGOs og sterkt engasjerte forskere og leger. HIV/AIDS epidemien har demonstrert at barrierer til behandling kan brytes, og leksene man

lærte av HIV/AIDS må bli overført for å bekjempe HCV. Kurasjon av kronisk HCV infeksjon er en virkelig fordel for folkehelsen hovedsakelig fordi komplikasjonsrisikoen og mortalitet på grunn av leversykdom reduseres (68).

7 Konklusjon

HCV har utviklet seg i det stille og blitt et større epidemiologisk problem enn det HIV noen gang var. Med omtrent dobbel så høy prevalens som HIV, og med estimer som viser at insidensen øker med et mulig toppunkt i 2030, vil man ha en økt sykdomsbyrde som vil være umulig å håndtere med dagens situasjon med diagnostikk -og behandlingsdekning. DAA er så dyrt at ikke alle med HCV i høyinntektsland får behandling. Mange lav -og mellominntektsland som ikke har mulighet til generisk produksjon av DAA kan heller ikke tilby sine borgere behandling. Dette er dermed et globalt problem som rammer land i alle økonomiske nivåer. Derfor haster det med oppskalert intervensjon med hovedvekt på økt diagnostikk -og behandlingsdekning, i tillegg til implementering av gode forebyggingstiltak skreddersydd for ethvert land. I risikogruppen for HCV er det ofte injiserende rusbrukere og/eller borgere av ressursbegrensede land, noe som gjør at problemet ikke har fått oppmerksomhet i hverken media eller i verdenspolitikken. Som konsekvens er det for lite ressurser på globalt nivå satt av til bekjemping av HCV.

tilgang til billig behandling og oppskalerte forebyggingstiltak har man klart å redusere HIV/AIDS relatert mortalitet. Det har vært et utrolig sterkt globalt initiativ som har gitt store politiske og økonomiske forandringer i helseverdenen. Dette globale initiativet går for tregt når det gjelder HCV. Man må videreføre lærdommen man fikk av HIV epidemien og jobbe politisk for bedre tilgang til HCV behandling.

Referanseliste

- (1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359.
- (2) Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25:1527.
- (3) Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, Wong DC, Engle R, Lesniewski RR, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science*. 1992;258(5079):135-40.
- (4) Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962-73.
- (5) Lau JY, Davis GL, Prescott LE, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. *Ann Intern Med* 1996; 124:868.
- (6) Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994; 19:13.
- (7) Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61:77.
- (8) Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000; 355:887.
- (9) Merican I, Sherlock S, McIntyre N, Dusheiko GM. Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. *Q J Med* 1993; 86:119.
- (10) Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, et al. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005; 41:790.
- (11) Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, et al. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999; 30:1299.
- (12) Ware JE Jr, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999; 30:550.
- (13) Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:47.
- (14) Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334:1691.
- (15) Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1250.
- (16) Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332:1463.

- (17) Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463.
- (18) Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57:1333.
- (19) Global Hepatitis report, 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organisation; 2017 [sitert 2018 Apr 6]. Tilgjengelig fra <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>
- (20) Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2000; 31:777–82
- (21) Bruggmann P, Berg T, Øvrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014; 21 Suppl 1:5–33. 35.
- (22) Saraswat V, Norris S, de Knecht RJ, Sanchez Avila JF, Sonderup M, Zuckerman E et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 2. *J Viral Hepat*. 2015; Suppl 1:6–25.
- (23) Liakina V, Hamid S, Tanaka J, Olafsson S, Sharara AI, Alavian SM et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 3. *J Viral Hepat*. 2015; Suppl 4:4–20.
- (24) Kileng H, Bernfort L, Gutteberg T, Moen OS, Kristiansen MG, Paulssen EJ, et al. Future complications of chronic hepatitis C in a low-risk area: projections from the hepatitis c study in Northern Norway. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):624.
- (25) Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-83.
- (26) Chopra S. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. In: UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 16, 2018): UpToDate.
- (27) Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, Ameti DI, Thomson RA, Williams AE, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Hepatology*. 2000;31(3):756-62.
- (28) Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology* 2013; 57:881.
- (29) Goldberg E, O'Donovan DJ. Vertical transmission of hepatitis C virus. In: UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 17, 2018): UpToDate.
- (30) Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1880-9.
- (31) McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, Reyor LL, Nagami EH, Chung RT, et al. Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1051-60.
- (32) Feld JJ, Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of acute hepatitis C virus infection in adults. In UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 18, 2018): <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-acute-hepatitis-c-virus-infection-in-adults>

- (33) Sacks-Davis R, Grebely J, Dore GJ, Osburn W, Cox AL, Rice TM, et al. Hepatitis C Virus Reinfection and Spontaneous Clearance of Reinfection--the InC3 Study. *J Infect Dis.* 2015;212(9):1407-19.
- (34) Raison CL, Afdhal NH. Neuropsychiatric side effects associated with interferon-alfa plus ribavirin therapy: Treatment and prevention. In UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 19, 2018): <https://www.uptodate.com/contents/neuropsychiatric-side-effects-associated-with-interferon-alfa-plus-ribavirin-therapy-treatment-and-prevention>
- (35) Chopra S, Pockros PJ. Overview of management of chronic hepatitis c virus infection. In UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 20, 2018): <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>
- (36) Norsk forening for infeksjonsmedisin, NffmmoNgf. Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt C hos voksne. Den norske legeforening; 2015. p. 26
- (37) Quinn TC. Global epidemiology of HIV infection. In UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 21, 2018): <https://www.uptodate.com/contents/global-epidemiology-of-hiv-infection>
- (38) Sax PE. Acute and early HIV infection: Pathogenesis and epidemiology. In UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 21, 2018): <https://www.uptodate.com/contents/global-epidemiology-of-hiv-infection>
- (39) Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Alderton DL, Fleming PL, Kaplan JE, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1999;48(2):1-22.
- (40) Global health sector strategy on HIV/AIDS 2011—2015. Geneva: World Health Organization;2011.
- (41) Bartlett JG, Sax PE. Screening and diagnostic testing for HIV infection In UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 22, 2018): <https://www.uptodate.com/contents/screening-and-diagnostic-testing-for-hiv-infection>
- (42) Sax PE. Selecting antiretroviral regimens for the treatment-naive HIV- infected patient. In UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on April 29, 2018): <https://www.uptodate.com/contents/selecting-antiretroviral-regimens-for-the-treatment-naive-hiv-infected-patient>
- (43) De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS.* 2012;26(10):1205-13.
- (44) Brookmeyer R. Reconstruction and future trends of the AIDS epidemic in the United States. *Science.* 1991;253(5015):37-42.
- (45) Laga M, Piot P. Prevention of sexual transmission of HIV: real results, science progressing, societies remaining behind. *AIDS.* 2012;26(10):1223-9.

- (46) Vella S, Schwartlander B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*. 2012;26(10):1231-41.
- (47) Lemoine M, Thursz M. Hepatitis C, a global issue: access to care and new therapeutic and preventive approaches in resource-constrained areas. *Semin Liver Dis*. 2014;34(1):89-97.
- (48) Inger Sofie Samdal Vik KS, Olav Dalgard, Tore W. Steen, Gunnar Hoddevik. Hepatitt C- et helseproblem også i Norge. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2008;128(563):6
- (49) Ward JW. The hidden epidemic of hepatitis C virus infection in the United States: occult transmission and burden of disease. *Top Antivir Med*. 2013;21(1):15-9.
- (50) Kathleen N. Ly, Elizabeth M. Hughes, Ruth B. Jiles, Scott D. Holmberg; Rising Mortality Associated With Hepatitis C Virus in the United States, 2003–2013. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (10): 1287-1288. doi: 10.1093/cid/ciw111
- (51) Perz JF, Grytdal S, Beck S, Fireteanu AM, Poissant T, Rizzo E, et al. Case-control study of hepatitis B and hepatitis C in older adults: Do healthcare exposures contribute to burden of new infections? *Hepatology*. 2013;57(3):917-24.
- (52) Thursz M, Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(1):28-35.
- (53) Thomas DL. Curing hepatitis C with pills: a step toward global control. *Lancet*. 2010;376(9751):1441-2
- (54) Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. *J Viral Hepat*. 2011;18 Suppl 1:1-16.
- (55) North CS, Hong BA, Adewuyi SA, et al. Hepatitis C treatment and SVR: the gap between clinical trials and real-world treatment aspirations. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 35:122–8.
- (56) WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. WHO; 2016 June 2016.
- (57) Rein DB, Wittenborn JS, Weinbaum CM, Sabin M, Smith BD, Lesesne SB. Forecasting the morbidity and mortality associated with prevalent cases of pre-cirrhotic chronic hepatitis C in the United States. *Dig Liver Dis*. 2011;43(1):66-72.
- (58) WHA. 63.18: Viral hepatitis. World Health Assembly; 2010 p. 4.
- (59) Hill A, Khoo S, Fortunak J, Simmons B, Ford N. Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):928-36.
- (60) Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn MA. Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. *Ann Intern Med*. 2015;162(6):397-406.
- (61) Estes C, Abdel-Kareem M, Abdel-Razek W, Abdel-Sameea E, Abuzeid M, Gomaa A, et al. Economic burden of hepatitis C in Egypt: the future impact of highly effective therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(6):696-706.

- (62) Wisloff T, White R, Dalgard O, Amundsen EJ, Meijerink H, Lovlie AL, et al. Economic Evaluation of Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C in Norway. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(5):591-601.
- (63) Personer som tar stoff med sprøyter og smittevern, Smittevernveilederen [Internett]. Folkehelseinstituttet. 2016 [sitert 20.mai 2018]. Tilgjengelig: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/temakapitler/personer-stoff-med-sproyter/>
- (64) Yan Q, Tang S, Gabriele S, Wu J. Media coverage and hospital notifications: Correlation analysis and optimal media impact duration to manage a pandemic. *J Theor Biol*. 2016;390:1-13.
- (65) Sell TK, Boddie C, McGinty EE, Pollack K, Smith KC, Burke TA, et al. News media coverage of U.S. Ebola policies: Implications for communication during future infectious disease threats. *Prev Med*. 2016;93:115-20.
- (66) A Timeline of HIV and AIDS [Internet]. HIV.gov. 2018 [cited 14 May 2018]. Available from: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline>
- (67) Marinho RT, Barreira DP. Hepatitis C, stigma and cure. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6703-9.
- (68) Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:74-81.

Figurliste

- [Figur 1]: Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61:77.
- [Figur 2]: Global Hepatitis report, 2017 [Internett]. Geneva: World Health Organisation; 2017 [sitert 2018 Apr 6]. Tilgjengelig fra <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>
- [Figur 3]: Our World In Data. (2017). *HIV / AIDS*. [online] Available at: <https://ourworldindata.org/hiv-aids/> [Accessed 8 May 2017].
- [Figur 4]: Olsvik Ø. Hepatitt C tar snart flere liv enn hiv. *Aftenposten*. 2017. [Tilgang 02.04.18] <https://www.aftenposten.no/meninger/debatt/i/OVz93/Hepatitt-C-tar-snart-flere-liv-enn-hiv--Orjan-Olsvik>
- [Figur 5]: Global Hepatitis report, 2017 [Internett]. Geneva: World Health Organisation; 2017 [sitert 2018 Apr 6]. Tilgjengelig fra <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>

Referanse: Kileng H, Bernfort L, Gutteberg T, Moen OS, Kristiansen MG, Paulssen EJ, et al. Future complications of chronic hepatitis C in a low-risk area: projections from the hepatitis c study in Northern Norway. BMC Infect Dis. 2017;17(1):624.			Studiedesign: Prospektiv kohortestudie
			2
			Grade - kvalitet Moderat B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Estimere fremtidig prevalens og komplikasjoner av kronisk HCV infeksjon i perioden 2013-2050 i et lavrisiko område.</p>	<p>Rekruttering deltakere <u>Hepatitt C studien i Nord-Norge</u> Fastleger ble oppfordret til å screene pasienter med tidligere eller nåværende risikoaktiviteter for å detektere kronisk HCV infeksjon</p> <p>Registry studien Individer med positiv anti-HCV test registrert ved to mikrobiologiske avdelinger i Norge mellom 1998 og 2012 ble inkludert.</p> <p>Inklusjons-/eksklusjonskriterier. Individer uten registrert bosted i Norge ble ekskludert. Studien inkluderte alle med kronisk HCV infeksjon</p>	<p>Hovedfunn Progresjonsraten av fibrose var relativt sakte de første 20-25 årene av infeksjon, etterfulgt av en akselerert fibroseprogresjon, særlig hos pasienter med genotype 3.</p> <p>Tredoblet insidens av cirrhose, dekompensert cirrhose og hepatocellulært karsinom . Komplikasjoner er forventet å nå toppunktet rundt 2040. Modellen predikerer seksdobling av kumulert antall dødsfall relatert til HCV. Alle estimatene gjort med uforandret behandlingsdekning på 15 %.</p> <p>Bifunn Kjønn hadde ingen påvirkning på fibroseprogresjon</p>	<p>Sjekkliste:</p> <p>Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?</p> <p>Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja, Nord-Norge</p> <p>Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, de med høyrisiko aktivitet</p> <p>Var studien prospektiv? Ja</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i gruppen? Nei</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Personene ble ikke fulgt opp, men data ble brukt for prospektive estimater</p> <p>Er det utført frafallanalyser? Nei</p> <p>Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som.</p> <p>Styrke</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troverdige data fra helseregionen - Simulert fibroseprogresjon er basert på lokal data <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antall udiagnostiserte HCV positive er ukjent - Ukomplette dokumenter på bekreftelsestester førte til at man måtte estimerte antall true positives. <p>Viser forfatterne til annen litteratur som styrker/svekker resultatene? Ja</p> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>
Konklusjon			
Akselerert fibrose etter 20-25 år etter ervervet infeksjon. I tillegg gradvis økning i fremtidige komplikasjoner med estimert topp rundt 2040.			
Land			
Norge	<p>Datagrunnlaget 2589 med positive HCV RNA test eller RIBA.</p>		
År data innsamling	<p>Eksponeeringsvariabler Kronisk HCV infeksjon</p> <p>Viktige konfunderende faktorer Registrering av HBsAg og anti-HIV dersom dette var tilgjengelig.</p> <p>Statistiske metoder Open Markov modell Modelert fibrose progresjon</p>		
To forskjellige datainnsamlinger: - 1992-2011 - 1998-2012			

Referanse: Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn MA. Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. Ann Intern Med. 2015;162(6):397-406			Design: Kohortestudie	
			Dokumentasjonsnivå	1
			Grade:	B
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Å evaluere kostnadseffektiviteten av sofosbuvir og ledipasvir og dets påvirkning på budsjettet	Det ble brukt et total av 120 pasientprofiler med HCV fra USA basert på pasientenes behandlingshistorikk. Dette var behandlings-naive og behandlingserfarende definert basert på HCV genotype, alder, fibrose utvikling i USA.	Hovedfunn: Avhengig av pasientens status med tanke på behandlingshistorikk, HCV genotype, tilstedeværelse av cirrhose, varierte incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) mellom 9700 \$ og 284 300 \$ per kvalitet justerte livsår (QUALYs). Ved en willingness to pay grense på 100 000 \$ per QUALY, var sofosbuvir baserte behandlinger kostnadseffektiv hos 83 % av behandlingsnaive pasienter og 81 % av behandlingserfarende pasienter.	Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Nei, internasjonal data Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Nei, ikke all data kom fra randomiserte kliniske studier Var studien prospektiv? Ja Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Bruker tilgjengelig data, ikke egen innsamling. Er det utført frafallsanalyser? Ja, de har tenkt på frafall i gruppen som bruker interferon behandling Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Brukt matematiske beregningsmetoder for å komme frem til svar. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja Styrke - Sensitivsanalyser ble gjort - Brukte dagens prisliste - Inkluderte alle 4 genotyper, IFN toleranse og behandlingshistorikk Svakhet - Ikke all data er randomiserte og sammenlignet ikke effektiviteten av medisinene - Få antall pasienter - Internasjonal data overført til USA	
Konklusjon Behandling av HCV ved kostnadseffektivt hos de fleste pasienter, men ekstra ressurser og verdibasert pasient prioritering er nødvendig for å lede pasienter med HCV	Eksklusjonskriteriene de som presenterer symptomer på interferon intoleranse Det ble utført mikrosimuleringsmodell av den naturlige gangen i HCV infeksjon. Det ble dermed simulert med sofosbuvir- ledipasvir sammenlignet med interferon-basert behandling som intervensjon.	Påvirkning på budsjettet: 24 % ekstra utgifter på grunn av nye DAA. Bifunn: Fibrose og alder hadde en vesentlig effekt på ICERs. ICER hos en 40 år gammel mann var 25 000 \$ og hos en 70 år gammel mann var den 125 900 \$.		
Land USA				
År data innsamling Brukt tidligere publisert data				

Referanse: (13) Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepate C. Medicine (Baltimore) 2000; 79:47.		Design: Tverrsnittstudie	
		Dokumentasjonsnivå	1
		Grade:	C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Bestemme prevalensen av ekstrahepatisk manifest. assosiert med HCV innenfor en stor kohorte av HCV pasienter. Identifisere sammenheng mellom kliniske og biologiske manifestasjoner. I tillegg se om det er en sammenheng mellom HCV infeksjon og autoimmun/inflammatoriske sykdommer. Til slutt sammenlikne resultatene fra HIV pos med HIV neg.</p>	<p>321 pasienter med HCV ble inkludert prospektiv ellom Jan 1 1996 og 1997. Det ble gjort en tverrsnittstudie av denne kohorten hvor man analyserte de hoved kliniske og biologiske ekstrahepatiske manifestasjoner assosiert med HCV. 15 franske indremedisinske sentre deltok i studien.</p> <p>Kronisk HCV ble definert som ved tilstedeværelse av fordoblet ALAT, anti-HCV ved bruk av ELISA eller RIBA + ingen andre årsaker til leverdysfunksjon.</p> <p>Det ble brukt klinisk spørreskjema hvor man blant annet spurte om alkohol HCV risikofaktorer og angående ekstrahepatisk manifestasjoner.</p>	<p>Hovedfunn: Det ble observert minst et ekstrahepatisk manifestasjon hos 38 % av pasientene, med hovedsakelig kutane (17 %) og reumatiske (19%). Mixed cryoglobulliner ble funnet hos 56 % av pasientene. Rheumatisk factor var tilstede hos 38% av pasientene.</p> <p>De med mixed cryoglobulliner hadde en signifikant økt forekomst av systemiske vaskulitter, sammenliknet med de uten.</p> <p>Det var signifikant forskjell mellom HIV positive og Hiv negative. De positive var yngre, ofte menn, ofte injiserende rusbrukere. De hadde også færre ekstrahepatisk manifestasjoner sammenliknet med HIV positive</p> <p>Bifunn: forekomsten av lichen planus, psoriasis og porphyria cutanea var ikke høyere blant HCV positive enn den generelle befolkningen. Dette er motstridene funn til tidligere studier som fant høyere forekomst av HCV blant pasienter kronisk porphyria cutanea tarda. Men det finnes også studier som støtter dette funnet.</p> <p>Leverbiopsiene hos HIV positive hadde ofte alvorlige lesjoner enn HIV negative.</p> <p>Ekstrahepatisk manifestasjoner var ofte forekommende hos interferon behandlede pasienter enn de uten behandling.</p>	<p>Problemstillingen og formålet med studiet er klart formulert. Populasjonen for utvalget er tatt fra også klart definert. Utvalget ble inkludert på en god måte, med inkludering av pasienter med HIV og HBV koinfeksjon, har mulighet til å påvirke resultatene. I tillegg kom pasientene fra indremedisinske avdelinger, noe som kan gjøre at det er økt forekomst av ekstrahepatisk manifestasjoner (enrollment bias). Ut fra studien svarte alle som ble inkludert på undersøkelsen og man fikk blodprøver fra alle også. Studien bruker også statistisk analyseringsmetoder på all kvantitativ data. Det er uklart om datainnsamlingen er standardisert, da spørreskjemaene ble utfyllt at legene til pasientene. Andre innsamlet data har fulgt en standardisert scoringssystem. Dataanalysen var ikke standardisert.</p> <p>Resultatene angir 38 % prevalens av ekstrahepatisk manifestasjoner blant de med HCV. Minst 1 autoantistoff var tilstede hos 70 % av pasientene. 4 parametre var assosiert med mixed cryoglobulin; blant annet systemisk vaskulitt (p=0.0006, OR=2.8), reumatoid faktor (p=0.01, OR=2.8). Resultatene i studien sammenfaller med andre studier.</p> <p>Styrke</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stor datasamling <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ikke standardisert for ulike genotyper, alder, sykdomsforløp eller fibrose.
Konklusjon			
<p>Ekstrahepatisk manifestasjoner hos HCV pasienter involverer primært hud og ledd. Den mest forekomne immunologiske abnormaliteter var cryoglobulin, RF, antinuclear og antikardiolipin. Cryoglobulin pos er assosiert med systemisk vaskulitt og reumatoid faktor og HIV positivitet. HIV koinfeksjon er assosiert med artralgi eller myalgi, antikardiolipin antistoffer og trombocytopeni.</p>			
Land			
Frankrike			
At data innsamling			
Data innsamlet 1996-1997			

Referanse: (28) Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. Hepatology 2013; 57:881.			Design: Tverrsnittstudie
			Dokumentasjonsnivå
			1
			Grade:
			C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Estimere risikoen for HCV infeksjon blant monogame heteroseksuelle par.	<p>Rekruttering av kjent HCV positive fra ulike klinikker. Forskerne kontaktet dermed HCV positive, og dersom de passet profilen kontaktet man deres seksual partner.</p> <p>Kriteriene for deltagelse fra minst 36 måned heteroseksuelt forhold, monogamt under perioden av begge partnere og et minimum av tre seksuelle kontakter mellom partnerne for foregående 6 måneder.</p> <p>Par ble ekskludert dersom en av partnerne hadde kjent HIV eller HBV infeksjon, tidligere organtransplantasjon eller brukte antiviral eller immunosuppressiv terapi.</p> <p>De ble også ekskludert dersom begge partnerne hadde brukt injiserende rusbruk tidligere.</p>	<p>Majoriteten av de HCV positive var non-hispanic med en median alder på 49 år (26-79 år) og median på 15 år seksual aktivitet med partner.</p> <p>HCV prevalens blant partnerne var 4 % (n=20) og 9 av parene hadde samme genotype/serotype. Viral isolater hos 3 par (0.6 %) var høyt relatert til hverandre, noe som korrelerer med smitte mellom partnerne.</p> <p>Basert på 8377 personår oppfølging, var insidensrate av HCV transmisjon via sex var 0,07 % per år (95 % CI, 0.01-0.13) eller omtrent 1 pr 190 000 seksual kontakter. Ingen spesifikk seksual aktivitet var relatert til HCV pos blant parene.</p>	<p>Problemstillingen og formålet med studiet er klart formulert. Populasjonen for utvalget er tatt fra også klart definert. Utvalget ble inkludert på en god måte. Populasjonen representerte målgruppen godt. Ingen med ko-infeksjoner, transplantasjoner eller pågående behandling ble inkludert. Disse faktorene kunne vært påvirkende faktorer som ble utelukket.</p> <p>Ut fra studien svarte alle som ble inkludert på undersøkelsen og man fikk blodprøver fra alle også. Studien bruker også statistisk analyseringsmetoder på all kvantitativ data. Det er standardisert datainnsamling med godt opplærte intervjuere.</p> <p>Resultatene angir 0,6 % prevalens av seksual transmisjon av HCV mellom heterofile monogame partnere. Ingen korrelasjon til spesifikk seksual aktivitet. Resultatene samsvarer med andre slike studier.</p> <p>Styrke</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stor datasamling - Detaljert datainnsamling <p>Svakhet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tverr snitt studie er ikke idealt for slikt studie, kohort hadde vært mer idealt - Eksklusjon av 33 partnere som ble HCV positive ved baseline, mulig seleksjonsbias
Konklusjon			
Ekstremt lav estimert risiko for HCV infeksjon hos seksuell partnere.			
Land			
Northern California, USA			
År data innsamling			
Data innsamlet Jan 2000- Mai 2003.	<p>Partnere ble intervjuet alene enten via telefon eller direkte med trente intervjuere.</p> <p>Av 2077 screenet par, var 672 par inkludert.</p> <p>Blodprøvene ble testet for anti-HCV, HCV RNA og HCV geno- og serotype. Sekvensering og polygenetisk analysing bestemte relasjonen av virus isolatene dersom et par hadde virus av samme genotype.</p>		

Referanse: Perz JF, Grytdal S, Beck S, Fireteanu AM, Poissant T, Rizzo E, et al. Case-control study of hepatitis B and hepatitis C in older adults: Do healthcare exposures contribute to burden of new infections? Hepatology.2013;57(3):917-24.			Design: Kaskontroll
			Dokumentasjonsnivå 1
			Grade: C
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke risikofaktorene for akutt HBV og HCV infeksjon og om eksponeringer fra helsevesenet bidrar til nye infeksjoner	Rapporterte kasuser med symptomatisk akutt HBV og HCV hos 55 år eller eldre personer i perioden 2006-2008 ble inkludert. Kontroller ble funnet ved å bruke telefonkataloger og tilpasset aldergruppene til kasusene og postkode.	Kasuspasienter rapporterte en eller flere eksponeringer ved risikoaktivitet enn kontrollgruppen. Disse risikoaktivitetene inkluderte husholdningskontakt med en HCV eller HCV pasient, > 1 seksuelle partner, rusmisbruk eller fengsling. (21 % av kasusene vs. 4 % av kontrollene, matched OR 7.1; 95% CI [2.1, 24.1]). Kasuspasientene rapporterte oftere hemodialyse (8% of cases; mOR = 13.0; 95% CI: 1.5, 115), injeksjoner i helsevesenet (58%; mOR = 2.7; 95% CI: 1.3, 5.3) og kirurgi (33%; mOR = 2.3; 95% CI: 1.1, 4.7).	Sjekkliste: Var kasus-kontrollgruppene rekruttert fra sammenliknbare befolkningsgrupper? Ja Er gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Ja Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet/diagnosen validert? Ja Er kontrollgruppen fri for den aktuelle tilstanden/sykdommer? Ja Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert likt i gruppene? JA Var den som målte eksposisjon blindet mht hvem som var kasus/kontroll? nei Var responsraten tilstrekkelig i begge grupper? Ja Styrke - Begrenset til insidens, kan se evolusjon av eksponeringer Svakhet - Signifikant forskjell mellom kjønn - Ukomplett medisinsk historikk på kontrollene - Begrenset aldersgruppe
Konklusjon Eksponeringer via helsevesenet kan representere en viktig kilde for nye HBV og HCV infeksjoner bant eldre voksne	Datasamling dekket eksponeringer fra 6 mnd før symptomstart hos kasusene. Hos kontrollene startet datainnsamling fra datoen de ble intervjuet. 48 kasus (37 HBV, 11 HCV) og 159 kontroller ble inkludert. Fengslede, beboere på sykehjem og kasuser identifisert via utbrudd ble ekskludert. Det ble satt mål som 3 kontroller pr. kasus. Kontroller ble valgt fra den generelle befolkningen ved å bruke tilfeldig seleksjon av bosteds telefonnumre. Eksklusjonskriteriene for kontrollgruppe var beboer på sykehjem, historie av HBV eller HCV eller HBV vaksine.	Flere eksponeringer til helsevesenet viste sammenheng med kasus status i univariate analyse, inkludert akutt innleggelse, kirurgiske prosedyrer, parenterale injeksjoner, blodtransfusjoner og hemodialyse. Det viste også en korrelasjon mellom injeksjoner i helsevesenet og gjennomgått hemodialyse var assosiert med akutt HBV eller HCV infeksjon.	
Land New York, Oregon			
År data innsamling 2006-2008			

