



Hepatitis og hiv



Hepatitis og hiv

Denne folder giver en introduktion til hepatitis (leverbetændelse) forårsaget af hepatitis A, B og C virus samt hiv infektion. Informationsmaterialet er primært rettet mod sundhedspersonale. Da hepatitis

C er den mest udbredte infektion blandt stofmisbrugere, og samtidigt er en sygdom, hvor der de seneste år er sket store fremskridt indenfor udredning og behandling, er dette område prioriteret højest.

Viral hepatitis

Hepatitis A, B og C virus forårsager alle leverbetændelse, men adskiller sig i øvrigt fra hinanden, hvad angår smitteveje (tabel I), forebyggelse og behandling. Hepatitis A virus (HAV) infektionen bliver aldrig kronisk, hvorimod både hepatitis B

(HBV) og hepatitis C virus (HCV) kan forårsage kronisk hepatitis med risiko for udvikling af leversvigt eller leverkræft. De tre infektioner kan kun sikkert skelnes fra hinanden gennem undersøgelse af en blodprøve.

	HCV	HBV	HAV	HIV
Blod	Ja	Ja	Sjældent	Ja
Seksuel	Sjældent	Ja	Sjældent	Ja
Mor-til-barn	Ja	Ja	Nej	Ja
Amning	Nej	Nej	Nej	Ja
Forurenet vand/fødevarer	Nej	Nej	Ja	Nej

Tabel I: Smitteveje for viral hepatitis og hiv

Hepatitis C

HCV er et RNA virus, som kan inddeles i seks forskellige genotyper. I Danmark er genotype 1 den hyppigst forekommende efterfulgt af genotype 3. Genotypen havde tidligere stor betydning for be-

handlingsvarighed og -resultat, men med introduktionen af ny og mere effektiv behandling vil betydningen af genotypen gradvist miste sin betydning. Der er ingen vaccine mod HCV.

Forekomst og smitteveje

Globalt regner man med at op mod 170 millioner mennesker har hepatitis C. Der er ikke præcise tal for forekomsten af hepatitis C i Danmark, men det formodes at mindst 17.000 er smittet, hvoraf kun halvdel er blevet diagnosticeret. Forekomsten blandt injektionsstofmisbrugere i Danmark er ikke kendt, men det anslås at omkring 80 % har hepatitis C.

HCV smitter primært gennem direkte blod-til-blod kontakt. Globalt er brug af usterile medicinske procedurer i sundhedsvæsenet, f.eks. genanvendelse af sprøjter og kanyler, den vigtigste risikofaktor for HCV smitte. I Danmark, og andre høj-indkomst lande, ses hepatitis C helt overvejende blandt tidligere og nuværende stofmisbrugere, som har delt HCV-forurenede sprøjter og andet injektionsudstyr. Udlændinge fra lande med høj forekomst af HCV (de fleste lande uden for Vesteuropa, Nord- og Sydamerika og Australien) er også i øget risiko for at være HCV smittet. Smitte gennem blodtransfusion forekommer ikke længere i Danmark.

Kvinder med kronisk hepatitis C har ca. 5 % risiko for at smitte deres barn i forbindelse med graviditet. Risikoen stiger til 20 %, hvis moderen samtidig har hiv. HCV smitter ikke gennem amning. Seksuel HCV

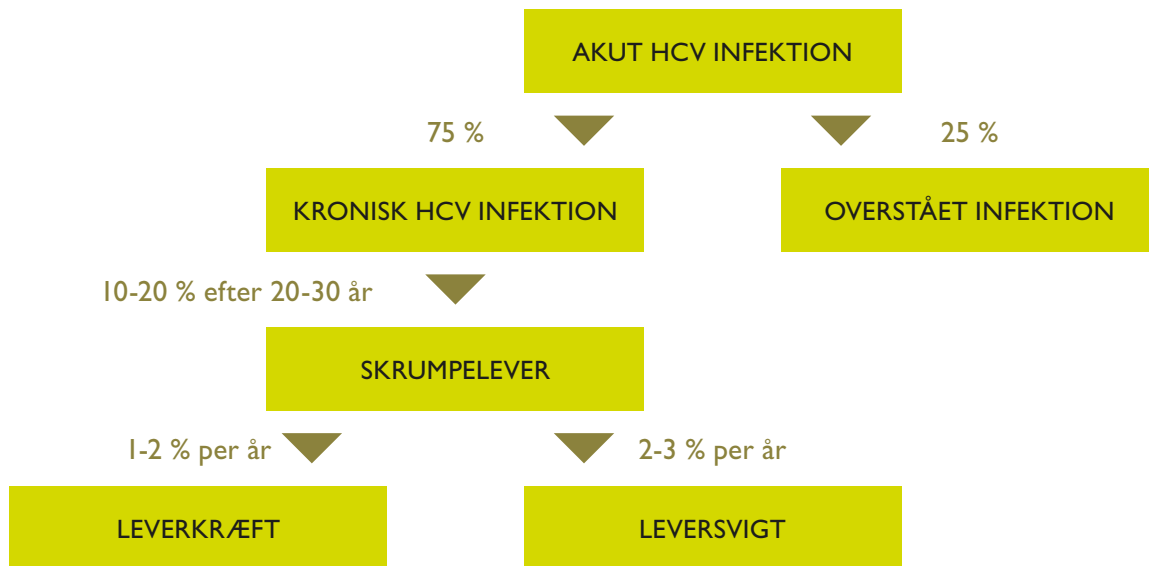
smitte er ikke hyppig, men kan ske i situationer med risiko for blod kontakt (for eksempel menstruation eller anal sex).

Forløbet af HCV infektion

Hepatitis C har en inkubationstid på gennemsnitlig syv uger. I den akutte fase, har de fleste ingen eller kun få ukarakteristiske symptomer f.eks. træthed, let feber, muskelsmerter, kvalme og smerte eller ubehag i leverregionen. Kun omkring 15 % udvikler gulsot. Hos cirka en fjerdedel vil immunsystemet være i stand til selv at bekæmpe infektionen. Ved overstået HCV infektion har man stadig antistoffer mod HCV, men er ikke fuldt beskyttet mod ny infektion.

Kronisk hepatitis C (defineret ved tilstedeværelse af virus i blodet >6 måneder) er en langsomt forløbende infektion. Virus formerer sig i leveren, hvor immunsystemet vedvarende prøver at bekæmpe virus. Resultatet er dannelse af arvæv i leveren (fibrose). Fibrose kan, efter sværhedsgraden, inddeles i forskellige stadier, hvor det alvorligste stadie kaldes cirrose (skrumpelever). Efter 20-30 år vil kun 10-20 % have udviklet cirrose. Faktorer som er forbundet med hurtigere fibrosedannelse er bl.a. højt alkoholforbrug, mandligt køn, alder på infektionstidspunktet (>40 år), nedsat immunforsvar (f.eks. ubehandlet HIV infektion eller

Figur 1: Forløbet af HCV infektionen



medicinsk behandling, der påvirker immunforsvaret) eller samtidig infektion med hepatitis B virus. Cirrose giver i starten oftest ingen eller kun få ukarakteristiske symptomer i form af bl.a. træthed og vægttab.

Når man har udviklet cirrose er man i risiko for at

udvikle leverkræft (hepatocellulært carcinom) eller leversvigt som kan vise sig som ascites (væske i bughulen), blødende oesophagus varicer (blødning fra åreknuder i spiserøret), hepatisk encephalopati (bevidsthedssvækkelse/koma) eller hepatorenalt syndrom (nyresvigt som følge af leversygdom).

Testning og udredning for hepatitis C

Da hepatitis C, både i den akutte og den kroniske fase, oftest ikke giver symptomer, vil de fleste smittede blive diagnosticeret sent i infektionsforløbet. Mange bliver diagnosticeret, gennem screening fordi de tilhører en risikogruppe eller har forhøjede lever blodprøver.

Screening for hepatitis C foregår ved antistof test af en almindelig blodprøve. Hvis man har antistoffer mod HCV (anti-HCV positiv) vil man dernæst teste for selve virus (HCV-RNA) samt HCV genotype. Hvis man er HCV-RNA negativ betyder det, at man tidligere har haft HCV infektion, og kommet af med virus, enten fordi immunforsvaret selv har bekæmpet infektionen eller ved hjælp af HCV behandling. Hvis man er positiv for HCV-RNA i mere end seks måneder har man kronisk HCV infektion. De fleste med kronisk infektion har forhøjede værdier af leverenzymerne ALAT og ASAT i blodet, men normale værdier udelukker ikke HCV infektion.

I tilfælde af akut HCV infektion, vil man tidligt i forløbet kun have virus i blodet, men ikke antistoffer mod HCV. I løbet af uger til måneder vil man blive anti-HCV positiv.

Til at vurdere graden af leverskade (fibrosegraden) var det tidligere almindeligt at foretage en vævsprøve

fra leveren (leverbiopsi), men denne undersøgelse er i stigende grad blevet erstattet af fibroskanning som er en hurtig metode til at måle hvor meget fibrose der er i leveren. Ved undersøgelsen placeres et lille apparat på huden over leveren, og ved hjælp af lydbølger kan man måle leverens stivhed som et mål for graden af fibrose. Fibroskanning er en hurtig, smertefri og ufarlig undersøgelse. Det er også muligt at bedømme fibrosegraden ved hjælp af en almindelig blodprøve.

Hvis man har levercirrose vil man tilbyde halvårlig ultralydsskanning med henblik på at opdage hepatocellulært carcinom tidligt samt hvert andet år gastroskopi (en kikkertundersøgelse af spiserør og mavesæk) for at påvise tilstedeværelse af oesophagus varicer.

Behandling af hepatitis C

Frem til 2014 bestod hepatitis C behandling af ugentlige subkutane indsprøjtninger af interferon i kombination med ribavirin tabletter, som tages dagligt. Behandlingen kunne vare op til et år, var forbundet med mange bivirkninger, og kun omkring 50 - 80 % (afhængig af genotypen) opnåede et sustained virologic response (SVR) dvs. de kom af med virus. Mange kom aldrig i behandling enten på grund af øget risiko ved at anvende behandlingen (kontraindikation) eller patienternes uvilje mod behandlingen.

De første stoffer som rammer vigtige trin i virus livscyklus (såkaldte Direct Acting Antivirals; DAA), blev godkendt til behandling i 2011. Stofferne havde kun effekt mod genotype 1 og skulle tages sammen med interferon og ribavirin, og selvom flere opnåede SVR betød behandlingen endnu flere bivirkninger og flere tabletter.

Det store gennembrud kom i 2014 med godkendelsen af nye stoffer, som kun skal tages én gang dagligt, har væsentligt færre bivirkninger, og har højere chance for SVR. Foreløbige studier har vist, at hvis medicinen tages korrekt, vil næsten alle opnå SVR.

Stof	Aktivitet mod	Hyppigste bivirkninger
Simeprevir	Genotype 1 & 4	Udslæt, solfølsomhed, kløe og kvalme
Sofosbuvir	Alle genotyper	Ingen specifikke bivirkninger*
Daclatasvir	Genotype 1, 3 & 4	Ingen specifikke bivirkninger**

Tabel 2: Direct Acting Antivirals til behandling af hepatitis C

* Hos patienter behandlet med sofosbuvir i kombination interferon og ribavirin var de hyppigste bivirkninger træthed, hovedpine, kvalme og søvnløshed

** Hos patienter som samtidigt er behandlet med sofosbuvir med eller uden ribavirin var de hyppigst rapporterede bivirkninger træthed, kvalme og hovedpine





Behandlingsvarigheden i dag vil oftest være forkortet til 12 uger og bestå af 1-2 DAA som skal tages med eller uden ribavirin. Interferon vil ikke længere være en del af HCV behandlingen. Flere nye effektive stoffer forventes godkendt til behandling indenfor de næste par år. Ved at kombinere de mest effektive af stofferne, vil det sandsynligvis være muligt at reducere behandlingsvarigheden yderligere helt ned til 6-8 uger.

Hvem skal behandles for hepatitis C?

Da kronisk hepatitis er en langsomt forløbende infektion, hvor udvikling af cirrose kan tage årtier, vil det ikke være alle som har behov for behandling. Hvis undersøgelse viser at der kun er lidt eller slet ingen leverfibrose, vil man afvente behandling og i stedet følge sygdommens udvikling ved årlige undersøgelser.

Med til beslutningen om at starte behandling, indgår også en vurdering af hvorvidt personen vil være i stand til at tage medicinen hver dag under hele behandlingsforløbet, og risikoen for ny infektion efter behandlingen er afsluttet. Med den nye effektive HCV behandling, vil behandlingssvigt (manglende SVR) ofte skyldes dårlig compliance.



De nuværende danske retningslinjer for HCV behandling afspejler også den nye medicins høje pris, som nødvendiggør en prioritering af de mest syge patienter.

Monitorering af hepatitis C under og efter behandling

Under behandlingen vil man med bestemte mellemrum måle virusmængden (HCV-RNA) i blodet samt en række almindelige blodprøver for at dokumentere, at medicinen bliver taget og virker. Desuden er det vigtigt at holde øje med bivirkninger til behandlingen.

Efter afsluttet behandling er der en lille risiko for, at virus kan komme tilbage i løbet af de første uger (relapse). Det er derfor vigtigt at man 12-24 uger efter at behandlingen er afsluttet måler virus i blodet igen.

Man kan godt blive smittet med HCV efter man har opnået SVR, hvis man f.eks. begynder at dele kanyler med andre igen. Rådgivning og støtte efter afsluttet behandling er derfor vigtigt.

Hvis man allerede havde cirrose, da behandlingen blev startet, har man fortsat en lille risiko for leversvigt og hepatocellulært carcinom, selvom man har opnået SVR. Det betyder, at nogle har behov for at fortsætte regelmæssige undersøgelser for disse komplikationer. Der er fortsat usikkerhed om risikoens størrelse, men den synes at være væsentlig mindre, end hvis man ikke havde modtaget behandling.

Hepatitis B

Hepatitis B skyldes et DNA virus, som ligesom HCV er en hyppig årsag til kronisk hepatitis med risiko for udvikling af leversvigt og leverkræft.

Der findes en effektiv vaccine mod HBV, som efter tre vaccinationer giver beskyttelse hos mere end 90 %.

Forekomst og smitteveje

Op mod 350 millioner mennesker har kronisk HBV infektion. Forekomsten er højest i Sydøstasien og i Afrika syd for Sahara. I Danmark regner man med at omkring 15.000 har kronisk HBV infektion, hvoraf halvdelen ikke er diagnosticeret.

HBV smitter gennem seksuel kontakt og ved blod-til-blod kontakt. Globalt er mor-til-barn smitte den vigtigste smittevej. Risikoen for at udvikle kronisk HBV infektion afhænger af alderen på smittetidspunktet. Blandt børn, som er smittet i forbindelse med graviditet eller fødsel, vil næsten alle udvikle kronisk infektion, hvorimod man, hvis man smittes som voksen har under 10 % risiko for at udvikle kronisk infektion. I Danmark er forekomsten af kronisk hepatitis B derfor høj blandt indvandrere fra højrisiko lande, mens der blandt injektionsstofmisbrugere er mange, som har været smittet med HBV,

men relativt få som har kronisk infektion. Overstået infektion giver fuld beskyttelse mod ny infektion.

Forløbet af HBV infektion

Inkubationstiden ved akut HBV infektion er i gennemsnit 75 dage. Ved den akutte infektion vil en del udvikle symptomer i form af gulsot, kvalme, træthed, mørk urin og lys afføring. Akut leversvigt forekommer sjældent.

Forløb og risikofaktorer ved kronisk HBV infektion har mange ligheder med kronisk HCV infektion, og de to infektioner kan kun sikkert skelnes fra hinanden ved at teste for virus i en blodprøve. Som ved HCV infektion, ses leverkræft overvejende blandt patienter med cirrose, men til forskel fra HCV har man også en lille risiko for leverkræft, før man har udviklet cirrose.

Testning og udredning for hepatitis B

Ved screening for HBV infektion tester man for hepatitis B surface antigen (HBsAg) samt for antistoffer mod HBV core antigen (anti-HBc IgG) og antistoffer mod HBsAg (anti-HBs) i en blodprøve. Hvis HBsAg kan måles i mere end 6 måneder har man kronisk

	Kronisk infektion	Overstået infektion	Vaccinations respons
HBsAg	+	–	–
HBV-DNA	+	–	–
Anti-HBc IgG	+	+	–
Anti-HBs	–	+	+
Tabel 3: Tolkning af HBV blodprøvesvar			

HBV infektion, mens tilstedeværelse af både anti-HBc og anti-HBs er udtryk for overstået infektion. Isoleret anti-HBs positivitet ses efter HBV vaccination.

Behandling

Hvis man har udviklet leverfibrose og samtidigt har vedvarende forhøjelse af lever enzymet ALAT og/eller HBV-DNA, vil man tilbyde HBV behandling.

De fleste vil blive behandlet med et stof som hedder tenofovir, som skal tages én gang dagligt. Tenofovir bruges også i hiv behandlingen. Et alternativt stof, for dem som ikke tåler tenofovir, er entecavir, som også skal tages én gang dagligt. Både tenofovir og entecavir tåles godt af de fleste, men kvalme, opkast, diarre og træthed kan forekomme, specielt i de

første uger af behandlingen. Tenofovir kan i sjældne tilfælde give nyreskade, hvorfor nyrefunktionen skal kontrolleres (ved hjælp af en blodprøve) før og under behandlingen.

Behandlingen kan ikke udrydde virus, men kan hos de fleste effektivt undertrykke virus. Hvis man ikke har cirrose eller samtidigt er hiv smittet, eller på anden måde har nedsat immunforsvar, kan man hos dem som responderer godt på behandlingen, forsøge at stoppe behandlingen. Behandlingsvarigheden er derfor individuel og afhængig af response på behandlingen. Hos nogle vil virus imidlertid begynde at formere sig igen, hvorefter behandlingen skal genoptages. Ved længere tids behandling vil man kunne se, at graden af leverfibrose aftager.



Hepatitis A

Hepatitis A virus (HAV) infektion kan forårsage akut hepatitis, men fører aldrig til kronisk infektion. Hepatitis A er efterhånden en sjælden infektion i Danmark, som oftest erhverves gennem indtagelse af forurenet vand og mad i forbindelse udlandsrejser. Hepatitis A udbrud kan også forekomme efter import af forurenet frugt og grøntsager. Personer med akut HAV infektion kan i en kort periode smitte videre ved tæt social kontakt. HAV overføres kun meget sjældent ved injektionsstofmisbrug. Symptomerne ved HAV infektion er ofte ukarakteristiske, men kan ligesom ved akut HBV infektion give gulsot, kvalme, træthed, mørk urin og lys afføring. Der findes en effektiv vaccine mod hepatitis A.

Hiv

Hiv (human immunodeficiency virus; humant immunodefekt virus) er et virus som inficerer og ødelægger immunsystemets hjælpe-celler, de såkaldte CD4+ T-lymfocytter (hvide blodlegemer), og medfører øget risiko for udvikling af en række opportunistiske infektioner og kræftformer. Opportunistiske infektioner, er infektioner som normalt ikke ses, hvis man har et normalt fungerende immunforsvar. Hvis man er hiv smittet og udvikler en af disse opportunistiske infektioner eller kræftformer siges man at have udviklet aids (aquired immunodeficiency syndrom; erhvervet immundefekt syndrom).

Forekomst og smitteveje

Hiv smitter både ved seksuel kontakt og blod-til-blod kontakt. Risikoen for hiv smitte ved et vaginalt samleje er under 1 %, men højere ved analt samleje. Risikoen for at overføre hiv ved et nålestiks uheld er kun omkring 0,3 %. Hiv smitter ikke ved kys eller andet almindelig socialt samvær.

Der er omkring 34 millioner hiv smittede globalt. To tredjedele af dem bor i Afrika syd for Sahara, hvor hiv primært overføres ved heteroseksuel kontakt og fra gravide kvinder til deres børn.

I Danmark formodes der at være 5500 hiv smittede, hvoraf 4000 er diagnosticerede.

Forekomsten af hiv infektion blandt injektionsstofmisbrugere i Danmark er lav, og kun 5-10 % af alle nye hiv tilfælde i Danmark skyldes injektionsstofmisbrug.

Forløbet af hiv infektionen

Omkring halvdelen vil ikke have symptomer på akut hiv infektion, og resten vil ofte opleve influenzaliggende symptomer, hævede lymfeknuder eller andre ukarakteristiske symptomer som bevirker at den akutte hiv infektion ofte overses eller forveksles med anden sygdom.

Ubehandlet vil der i gennemsnit gå 10 år fra smitte-tidspunktet til udviklingen af aids. I denne periode vil de fleste også have få eller ingen symptomer. Sen diagnose af hiv er derfor et væsentligt problem som fører til øget sygelighed og død.

Hvis man starter hiv behandling, før immunsystemet har taget væsentlig skade, vil de fleste hiv smittede i dag kunne forvente at leve et næsten normalt langt liv. Mange hiv smittede har dog på grund af deres



livsstil (stofmisbrug, rygning og alkohol), eller samtidig infektion med andre virus eller bakterier, en nedsat livslængde sammenlignet med den øvrige befolkning.

Testning og udredning for hiv infektion

Ved mistanke om hiv infektion vil man først teste for antistoffer i en almindelig blodprøve. Hvis testen er positiv vil man bekræfte svaret gennem en anden antistof test. Hvis begge prøver er positive er man hiv smittet.

Dernæst vil man måle CD4+ T-celle tallet og virusmængden (HIV-RNA) i blodet. CD4+ T-celle tallet siger noget om den smittedes risiko for at udvikle en

opportunistisk infektion, og dermed for beslutningen om at starte hiv behandling. Typisk vil man måle CD4+ T-celle tallet fire gange om året, for at se om der er behov for at starte hiv behandling.

Virusmængden i blodet har, sammen med andre faktorer, betydning for hvor hurtigt man mister CD4+ T-cellerne. Efter at man har startet hiv behandling er det vigtigt med jævne mellemrum at måle HIV-RNA i blodet for at se at behandlingen virker.

Behandling

Hiv behandling skal påbegyndes før immunsystemet har taget væsentlig skade. Under behandlingen vil CD4+ T-celle tallet stige, og man nedsætter derved risikoen for aids. Hiv behandling består typisk af en kombination af tre forskellige stoffer som skal tages én til to gange dagligt. Den medicin som anvendes i dag bliver tålt godt af de fleste. Medicinen kan undertrykke virus, men ikke udrydde infektionen. Hvis man stopper behandlingen vil virus altid begynde at formere sig igen. Hiv behandling er derfor livslang. Det er også vigtigt at medicinen tages hver dag for at virus ikke skal blive resistent overfor medicinen.



