

Leverfibrose hos hepatitt C-pasienter med pakistansk versus skandinavisk opprinnelse

Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin

Forfatter: Håvard Midgard

Veileder: Olav Dalgard

Universitetet i Oslo
Det medisinske fakultet

Abstract

Background and aims: Chronic hepatitis C infection represents an increasing health problem globally, not least in the developing countries. The natural history of the disease is controversial and is poorly studied in Pakistanis. The aim of this study was to determine the significance of native country for the stage of liver fibrosis in a population of HCV patients of Pakistani or Scandinavian origin living in Oslo.

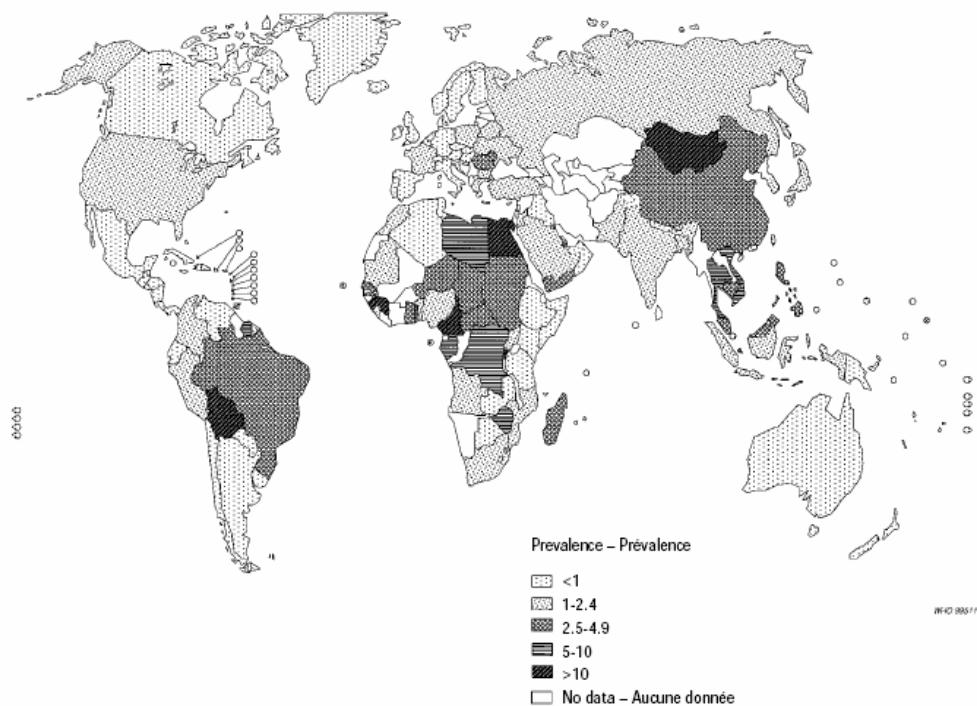
Patients and methods: A total of 133 HCV patients, 78 of Scandinavian and 55 of Pakistani origin, met the inclusion criteria based on detectable serum HCV-RNA and an available liver biopsy. Demographical, clinical, virological, biochemical and histological data for the two groups were examined retrospectively.

Results: Among the patients of Pakistani origin, more patients had bridging fibrosis/cirrhosis on liver biopsy than among the Scandinavian patients (49% vs. 19%; $p < .0003$). There were also more patients with liver steatosis (64% vs. 32%; $p = .001$) and ALT and AST levels above the reference range (95% vs. 83%; $p = .044$ and 87% vs. 66%; $p = .005$) in the Pakistani group. Logistic regression analysis identified age and Pakistani origin as the only independent predictors of bridging fibrosis/cirrhosis.

Conclusions: HCV patients of Pakistani origin had more advanced liver disease than those of Scandinavian origin. This can be explained by longer duration of the infection and more comorbidity like liver steatosis, diabetes mellitus and HBV co-infection in the Pakistani group. We encourage Norwegian physicians to take this into consideration when encountering this patient group.

Introduksjon

Mer enn 170 millioner mennesker, eller 3 % av verdens befolkning, er smittet med hepatitt C-virus (HCV) (1). Prevalensen av anti-HCV varierer betydelig i ulike regioner (figur 1) og er rapportert å være 1.8 % i USA, 3.2 % i Nord-Italia og 25 % i Egypt (36-38,46). I Pakistan er forekomsten ukjent, men en studie fra regionen Punjab viste en prevalens på 6.5 % (2), og en studie av over 100 000 blodgivere i Nord-Pakistan rapporterte en prevalens på 4 % (3). Det er blitt estimert at 5-8 % og 7-10 % av befolkningen på landsbygda i Pakistan er smittet med henholdsvis hepatitt B og C, og sykdommene har blitt kalt "Pakistans AIDS" (4). Det foreligger lite data om prevalensen blant pakistanere i Europa, men i helseundersøkelsen i Oslo 2000-2001 fant man anti-HCV hos kun 3/423 (0.7 %) personer med pakistansk eller indisk opprinnelse (5). Denne moderate prevalensen kan imidlertid skyldes det beskjedne utvalget.



Figur 1. Global prevalens av HCV

HCV-smitte overføres gjennom perkutan eksponering for blod. Rutinemessig screening av blod og blodprodukter for anti-HCV etter 1992 har nærmest eliminert transfusjonsrelatert HCV, og i den vestlige verden er i dag intravenøst rusmiddelmisbruk den viktigste risikofaktor (6). I utviklingsland inkludert Pakistan er imidlertid usikre medisinske prosedyrer med gjenbruk av usterilisert utstyr mistenkt å være en viktig smittevei (3,7-9). Det har blitt rapportert at mer enn 80 % av alle terapeutiske injeksjoner i Pakistan er usikre i henhold til verdens helseorganisasjons definisjon av begrepet (8). Det er imidlertid uklart hvor stor andel av HCV-smitten som kan attribueres til dette, men et globalt estimat på mellom 2.3 og 4.7 millioner infeksjoner årlig har blitt fremsatt (9).

HCV-infeksjon er en av de viktigste årsakene til kronisk leversykdom og er assosiert med betydelig morbiditet og mortalitet som følge av utviklingen til hepatocellulært karsinom og dekompensert levercirrhose. På verdensbasis kunne i 2001 minst 280 000 dødsfall tilskrives HCV-infeksjon (10). Forståelsen av sykdommens naturlige forløp er mangelfull, og spørsmål om sykdomsprogresjonens hastighet og linearitet har lenge vært omstridt (11,12). Prospektive og retrospektive studier har vist at kronisk HCV-infeksjon utvikles hos 54-86% av eksponerte (11) og at sykdommen i løpet av de to første tiår progredierer til cirrhose i høyst varierende grad; fra hos under 5 % i studier av barn og unge kvinner (13-15) til så mye som hos 20-30% i studier av middelaldrende individer med posttransfusjonshepatitt (11,16). Flere risikofaktorer for rask fibroseprogresjon har blitt identifisert, deriblant høy alder ved

infeksjonstidspunktet, mannlig kjønn og høyt alkoholkonsum (17,18). Mye tyder på at diabetes mellitus, leversteatose og fedme også er assosiert med raskere sykdomsprogresjon (32-34). Det er ikke vist at virale faktorer som genotype og virusmengde spiller noen rolle i denne utviklingen.

Oslo har en pakistansk populasjon på over 19 000 personer, noe som tilsvarer 16.4 % av byens innvandrerbefolkning (39). Pasienter med pakistansk opprinnelse utgjør også en betydelig del av HCV-populasjonen i Oslo og i norske behandlingsstudier utgjør de om lag 10 % av pasientgrunnet (O. Dalgard, personlig kommunikasjon (data på fil)). I forhold til pasienter med skandinavisk opprinnelse kan disse pasientene ha blitt smittet på et tidligere tidspunkt i livet, noe som kan være av betydning for sykdommens naturlige forløp. Det foreligger i dag imidlertid for lite kunnskap om denne sammenhengen, og forløpet av hepatitt C hos pasienter med pakistansk versus skandinavisk opprinnelse har ikke tidligere blitt rapportert.

Målet med denne studien var å undersøke betydningen av opprinnelsesland for stadiet av leverfibrose hos en populasjon HCV-pasienter med skandinavisk eller pakistansk opprinnelse bosatt i Oslo.

Materiale og metode

Studiepopulasjon

Denne tverrsnittsundersøkelsen ble gjennomført blant HCV-pasienter ved to poliklinikker ved to universitetssykehus i Oslo. Inkludert i studien var alle pasienter av pakistansk opprinnelse med påvist HCV-RNA i serum ('in house' polymerase chain reaction (PCR) amplifikasjon av viralt RNA (påvisingsgrense 500 kopier/ml)) og tilgjengelig leverbiopsi vurdert ved a) Hepatologisk poliklinikk ved Aker Universitetssykehus i perioden 1. januar 1991 til 31. desember 2004 og b) Infeksjonsmedisinsk poliklinikk ved Ullevål Universitetssykehus i perioden 1. januar 1999 til 31. desember 2004. I tillegg inkluderte vi alle skandinaviske pasienter vurdert ved Hepatologisk poliklinikk ved Aker Universitetssykehus i perioden 1. januar 2000 til 31. desember 2004 med påvist HCV-RNA i serum og tilgjengelig leverbiopsi. Til sammen tilfredsstilte 133 pasienter (55 med pakistansk og 78 med skandinavisk opprinnelse) inklusjonskriteriene.

Pasientjournalene ble studert retrospektivt og demografiske, kliniske, virologiske, biokjemiske og histologiske data ble registrert i en strukturert database. Studien var godkjent av regional komité for medisinsk forskningsetikk, Øst-Norge.

Demografiske og kliniske data

Informasjon om nasjonalitet og smittevei ble registrert slik det framkom av journalen. Alder ble registrert som alder ved biopsitidspunktet. Infeksjonens varighet ble estimert fra det første året med intravenøst stoffmisbruk eller dato for transfusjon. Infeksjonens varighet kunne ikke angis for pasienter med ukjent smittevei eller usikkert smittetidspunkt av annen grunn. Informasjon om alkoholkonsum var basert på legens vurdering i journalen. BMI ble regnet ut på grunnlag av opplysninger om høyde og vekt i journalen, og BMI ≥ 25 ble registrert som overvekt. Der disse opplysningene manglet ble det notert hvorvidt pasienten var vurdert som overvektig. Diabetes mellitus ble registrert der dette framkom. Pasienter med en tilfeldig serum-glukoseverdi i normalområdet (< 11.1 mmol/l) uten opplysning om diabetes ble registrert som ikke-diabetikere. Blodtrykk ble registrert som MAP.

Virologiske og biokjemiske data

Følgende virologiske data ble registrert: genotype (bestemt ved hybridiseringsteknikk (INNO-LIPA HCV, Innogenetics, Ghent, Belgia)), virusmengde (HCV-RNA målt ved branched DNA-tenknikk (Quantiplex 2.0, Chiron, Emeryville, CA, USA)), hepatitt B-overflateantigen (HBsAg) og antistoff mot hepatitt B-kjerneantigen (anti-HBc). Følgende biokjemiske data ble registrert: alanin aminotransferase (ALAT), aspartat aminotransferase (ASAT), trombocytter, albumin, bilirubin, γ -glutamyl-transpeptidase (GT), ferritin, kreatinin, IgA, IgG og IgM. For transaminasene ble medianen av de tilgjengelige verdier benyttet. Alle data ble registrert så nært biopsitidspunktet som mulig og før eventuell behandling var startet.

Histologiske data

Leverbiopsiene var vurdert av 13 lokale patologer (se appendiks). Hos 102 pasienter var biopsiene scoret etter Knodells index (19) og disse ble registrert deretter. Hos de resterende 31 pasientene var ikke Knodells index anvendt, men det forelå en vurdering av hvorvidt brodannende fibrose eller cirrhose kunne påvises. Steatose var vurdert hos 122 pasienter og ble kategorisert som ingen, 10-29 % eller ≥ 30 % i henhold til patologens vurdering av andelen hepatocytter med lipiddråper i sitt cytoplasma.

Statistiske analyser

Etter en deskriptiv analyse ble forskjeller mellom gruppene analysert med Pearson kji-kvadrat-test eller Fisher's Exact Test for kategoriske verdier og t-test for kontinuerlige verdier. Univariable regresjonsanalyser ble utført med brodannende fibrose/cirrhose som avhengig variabel og kjønn, alder, etnisk opprinnelse, genotype, BMI og steatose som uavhengige variabler. Signifikante variabler ($P < 0.1$)

ble utvalgt for videre analyse i en multivariabel regresjonsanalyse. En tosidig P-verdi mindre enn 0.05 ble regnet som signifikant. Alle statistiske analyser ble utført i SPSS v.11.0.

Resultater

133 pasienter ble inkludert i studien, 78/133 (59 %) med skandinavisk og 55/133 (41 %) med pakistansk opprinnelse. Karakteristika for disse to gruppene er presentert i tabell 1.

Demografiske og kliniske data

42/78 (54 %) av skandinavene og 27/55 (49 %) av pakistanerne var menn ($P=0.589$), og median alder var henholdsvis 43 og 44 år for de skandinaviske og de pakistanske pasientene. En høyere andel av pakistanerne var overvektige i forhold til skandinavene (21/41 (51 %) vs. 22/64 (34 %)), men denne forskjellen var ikke signifikant ($P=0.087$) og data manglet for 28 pasienter. Forekomsten av diabetes mellitus var imidlertid signifikant høyere hos pasientene med pakistansk opprinnelse (12/50 (24 %) vs. 0/73 (0 %); $P<0.001$). Alkoholkonsumet var signifikant lavere i den samme gruppen (2/39 (5 %) vs. 29/73 (40 %); $p<0.001$).

Blant pasientene fra Skandinavia var smitteveien intravenøst stoffmisbruk hos 54/78 (69 %), transfusjon av blod eller blodprodukter hos 6/78 (8 %), tatovering hos 4/78 (5 %), seksuell aktivitet hos 3/78 (4 %) og ukjent hos 11/78 (14 %). Gjennomsnittlig varighet av infeksjonen var her 20 år. I den andre gruppen var smitteveien transfusjon hos 3/55 (5 %) og ukjent hos 52/55 (95 %), mens andre smitteveier ikke forekom. På grunn av den store andelen pasienter med ukjent smittevei, var det ikke meningsfylt å beregne gjennomsnittlig varighet av infeksjonen i denne gruppen.

Virologiske data

Blant skandinavene så vi genotype 1, 2 og 3 hos henholdsvis 36/78 (46 %), 9/78 (12 %) og 32/78 (41 %). Blant pakistanerne var genotype 3 påvist hos 46/55 (84 %), mens genotype 1 ble sett hos 3/55 (5 %) og genotype 5 hos 1/55 (2 %). Det var ingen signifikante forskjeller i virusmengde. Det var heller ingen signifikante forskjeller i forekomsten av kronisk hepatitt B-infeksjon (positiv HBsAg) eller tidligere hepatitt B-infeksjon (positiv anti-HBc og negativ HBsAg), selv om kronisk HBV-infeksjon forekom noe hyppigere i den pakistanske gruppen.

Biokjemiske data

Flere pasienter med pakistansk opprinnelse hadde transaminaser over referanseområdet enn pasienter med skandinavisk opprinnelse. ALAT var forhøyet hos 52/55 (95 %) av pakistanerne og hos 63/76

(83 %) av skandinavene ($P=.044$), og ASAT var forhøyet hos henholdsvis 48/55 (87 %) og 50/76 (66 %) ($P=.005$). Hos flere pakistanere enn skandinaver var ALAT og ASAT forhøyet 3 ganger eller mer i forhold til øvre referanseverdi (28/55 (51 %) vs. 19/76 (25 %); $P=.002$ og 14/55 (26 %) vs. 5/76 (7 %); $P=.002$). 16/54 (30 %) av pakistanerne og 11/75 (15 %) av skandinavene hadde albuminverdier under referanseområdet ($P=.039$). Trombocytverdiene var gjennomsnittlig lavere ($P=.001$) og verdiene av IgA og IgG var gjennomsnittlig høyere ($P=.003$ og $P<.001$) hos pasientene fra Pakistan.

Tabell 1. Karakteristika for 133 pasienter gruppert etter etnisk opprinnelse

	Skandinavia (n=78)	Pakistan (n=55)	Alle (n=133)	P-verdi
Demografiske og kliniske data				
Kjønn				.589
Mann	42 (54%)	27 (49%)	69 (52%)	
Kvinne	36 (46%)	28 (51%)	64 (48%)	
Median alder (år)	43 (25-71)	44 (22-67)	43 (22-71)	
Overvekt ^a	22 (34%)	21 (51%)	43 (41%)	.087
Diabetes	0 (0%)	12 (24%)	12 (10%)	<.001
Høyt alkoholkonsum	29 (40%)	2 (5%)	31 (21%)	<.001
MAP (gjennomsnitt) (SD) (mmHg)	95 (12)	95 (12)	95 (12)	.763
Smittevei				
Intravenøst stoffmisbruk	54 (69%)	0 (0%)	54 (41%)	<.001
Transfusjon	6 (8%)	3 (6%)	9 (7%)	
Tatovering	4 (5%)	0 (0%)	4 (3%)	
Seksuell aktivitet	3 (4%)	0 (0%)	3 (2%)	
Ukjent	11 (14%)	52 (95%)	63 (47%)	
Varighet av infeksjon (gj.snitt) (år)	20 (3-40)	^b	20 (3-40)	
Virologiske data				
Genotype				
1	36 (46%)	3 (5%)	39 (29%)	<.001
2	9 (12%)	0 (0%)	9 (7%)	
3	32 (41%)	46 (84%)	78 (59%)	
5	0 (0%)	1 (2%)	1 (1%)	
Ikke typbar/manglende data	1 (1%)	5 (9%)	6 (5%)	
Virusmengde ($\times 10^6$ HCV RNA kopier/ml)				
Høy (≥ 2.0)	46 (63%)	28 (58%)	74 (61%)	.605
Lav (< 2.0)	27 (37%)	20 (42%)	47 (39%)	
Median (SD)	5.1 (9.0)	3.3 (13)	4.7 (11)	
HBsAg positiv	1 (2%)	4 (9%)	5 (5%)	.159
Anti-HBc positiv	23 (37%)	16 (36%)	39 (36%)	.870
Biokjemiske data				
ALAT				
> 50 / 35 U/l	63 (83%)	52 (95%)	115 (88%)	.044
1-2 \times øvre referanseverdi	33 (43%)	13 (24%)	46 (35%)	.019
2-3 \times øvre referanseverdi	11 (15%)	11 (20%)	22 (17%)	.404
$\geq 3 \times$ øvre referanseverdi	19 (25%)	28 (51%)	47 (36%)	.002
ASAT				
> 50 / 35 U/l	50 (66%)	48 (87%)	98 (75%)	.005
1-2 \times øvre referanseverdi	35 (46%)	23 (42%)	58 (44%)	.630

^a Data manglet for 28 pasienter.

^b Data manglet for 52 pasienter.

2-3 × øvre referanseverdi	10 (13%)	11 (20%)	21 (16%)	.292
≥ 3 × øvre referanseverdi	5 (7%)	14 (26%)	19 (15%)	.002
Trombocytter				
Gjennomsnitt (SD) (× 10 ⁹ /l)	246 (70)	204 (67)	229 (72)	.001
< 150 × 10 ⁹ /l	5 (7%)	9 (17%)	14 (11%)	.067
Albumin				
Gjennomsnitt (SD) (g/l)	42 (4.4)	41 (6.3)	42 (5.3)	.281
< 40 / 37 g/l	11 (15%)	16 (30%)	27 (21%)	.039
Bilirubin				
Gjennomsnitt (SD)	12 (9.7)	20 (45)	15 (31)	.182
> 19 µmol/l	4 (5%)	3 (6%)	7 (5%)	.962
GT (gjennomsnitt)(SD) (U/l)	110 (175)	69 (60)	93 (141)	.062
Ferritin (gjennomsnitt) (SD) (µg/l)	161 (188)	171 (294)	165 (230)	.826
Kreatinin (gjennomsnitt) (SD) (µmol/l)	81 (14)	78 (25)	80 (19)	.412
IgA (gjennomsnitt) (SD) (g/l)	2.2 (0.9)	3.4 (2.0)	2.6 (1.5)	.003
IgG (gjennomsnitt) (SD) (g/l)	14 (4.0)	19 (5.1)	16 (5.2)	<.001
IgM (gjennomsnitt) (SD) (g/l)	1.7 (1.1)	1.7 (1.0)	1.7 (1.1)	.859

Histologiske data

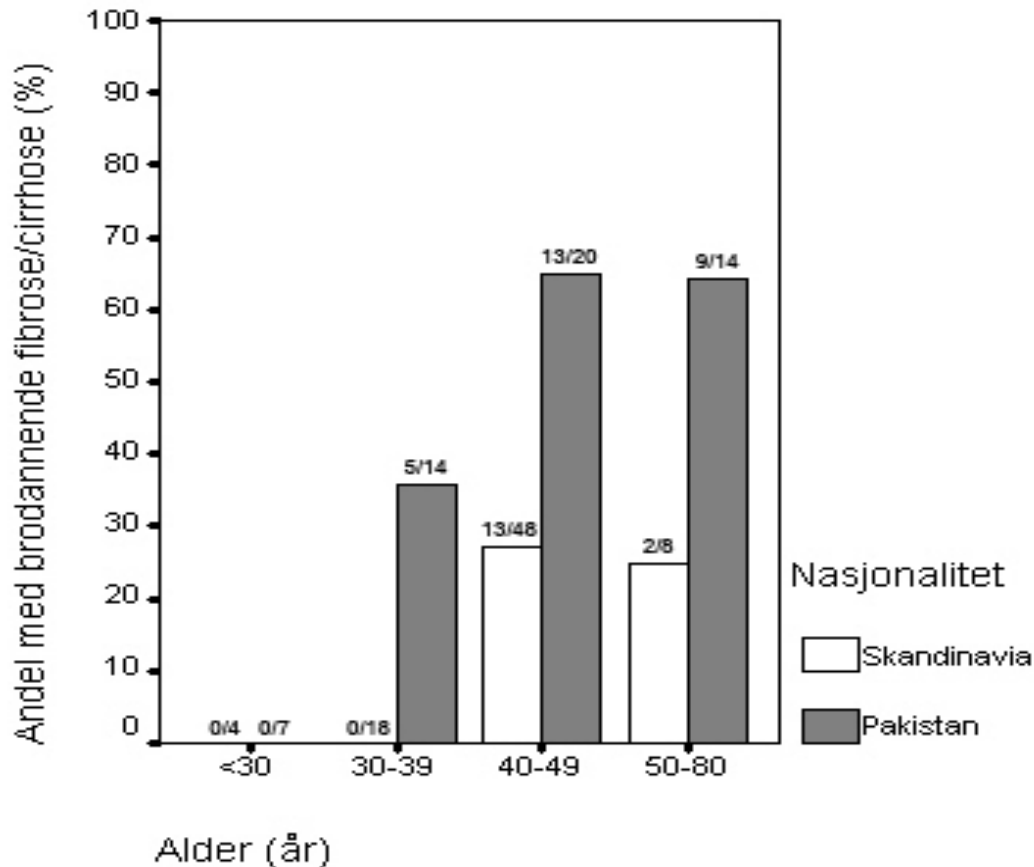
Brodannende fibrose eller cirrhose ble påvist hos 27/55 (49 %) av pasientene med pakistansk og hos 15/78 (19 %) av pasientene med skandinavisk opprinnelse (P<.0003). Det var også flere pasienter med 10 % eller mer steatose i den pakistanske gruppen (28/44 (64 %) vs. 25/78 (32 %); P=.001), men vurdering av steatose manglet i 11 av biopsiene. Det var høyere gjennomsnittlig Knodell index i den pakistanske enn i den skandinaviske gruppen (6.6 vs. 5.3), men denne forskjellen var ikke signifikant (P=.074), og vurderingen manglet i 31 av biopsiene. Histologiske data for de to gruppene er presentert i tabell 2. Figur 2 viser fordelingen av brodannende fibrose/cirrhose i ulike aldersgrupper i den skandinaviske og i den pakistanske gruppen.

Tabell 2. Histologiske data for 133 pasienter gruppert etter etnisk opprinnelse

	Skandinavia (n=78)	Pakistan (n=55)	Alle (n=133)	P-verdi
Fibrose				<.001
Ingen eller lett	63 (81%)	28 (51%)	91 (68%)	
Brodannende fibrose/cirrhose	15 (19%)	27 (49%)	42 (32%)	
Steatose ^c				
Ingen	53 (68%)	16 (36%)	69 (57%)	
≥ 10%	25 (32%)	28 (64%)	53 (43%)	.001
10-29%	18 (23%)	20 (46%)	38 (31%)	.010
≥ 30%	7 (9%)	8 (18%)	15 (12%)	.137
Knodell index (gjennomsnitt) (SD) ^d	5.3 (3.0)	6.6 (3.2)	5.6 (3.1)	.074

^c Data manglet for 11 pasienter med pakistansk opprinnelse.

^d Data manglet for 31 pasienter.



Figur 2. Fordeling av brodannende fibrose/cirrhose i ulike aldersgrupper

Prediktorer for fibrose

Både univariable og multivariable analyser ble utført for å identifisere prediktorer for brodannende fibrose/cirrhose (tabell 3). Alder over 40 år (OR=13.0; 95 % KI 3.97-42.3) og pakistansk opprinnelse (OR=3.29; 95 % KI 1.12-9.66) var de eneste uavhengige prediktorer.

Tabell 3. Univariable og multivariable analyser for å identifisere prediktorer for brodannende fibrose/cirrhose

	Univarabel modell		Korrigert multivarabel modell	
	OR (95% KI)	P-verdi	OR (95% KI)	P-verdi
Kjønn (mann vs. kvinne)	0.78 (0.38-1.62)	.504	-	-
Alder (≥ 40 år vs. < 40 år)	5.31 (1.91-14.8)	.001	13.0 (3.97-42.3)	<.001
Etnisk opprinnelse (Pakistan vs. Skandinavia)	4.05 (1.87-8.77)	<.001	3.29 (1.12-9.66)	.030
Genotype				
(1 vs. non-1)	0.07 (0.02-0.30)	<.001	0.18 (0.02-1.58)	.123
(2 vs. non-2)	0.58 (0.12-2.92)	.508	-	-
(3 vs. non-3)	10.2 (3.33-31.0)	<.001	2.98 (0.51-17.5)	.228
BMI (overvektig vs. normal)	1.70 (0.74-3.95)	.214	-	-
Steatose ($\geq 10\%$ vs. ingen)	1.56 (0.70-3.49)	.275	-	-
Alkoholkonsum (høyt vs. lavt)	1.39 (0.58-3.34)	.466	-	-

Diskusjon

Målet med denne tverrsnittundersøkelsen var å sammenlikne stadiet av leverfibrose hos hepatitt C-pasienter med skandinavisk og pakistansk opprinnelse. Studien indikerer at pakistanere med kronisk hepatitt C utvikler cirrhose ved lavere alder enn skandinaver med kronisk hepatitt C. Til tross for lik median alder i de to gruppene, hadde hele 49 % av pakistanerne brodannende fibrose eller cirrhose ved leverbiopsi sammenliknet med 19 % av skandinavene. Pasientene fra Pakistan hadde også mer steatose, høyere transaminaser og oftere diabetes mellitus. I tillegg var de oftere overvektige og hadde hyppigere genotype 3. Ved siden av alder, ble pakistansk opprinnelse identifisert som eneste uavhengige risikofaktor for brodannende fibrose/cirrhose.

For pasientene fra Skandinavia var distribusjonen av genotype og smittevei samt histologiske funn godt forenlige med resultater fra tidligere norske studier (5,20,21,40). Som i disse studiene var genotype 1 og 3 dominerende, intravenøst stoffmisbruk den absolutt viktigste smitteveien, og den histologiske progresjonen mer benign enn det som har blitt rapportert i flere studier av transfusjonsrelatert HCV (16,22,23).

Sykdommens naturlige forløp og dens histologiske progresjon hos pasienter med pakistansk opprinnelse er imidlertid ukjent, og det foreligger få data på området. I to pakistanske studier av pasienter med kronisk leversykdom fant henholdsvis Tong et al. (24) anti-HCV hos 29 % og Bukhtiar et al. (41) anti-HCV hos 65 %, hvorav hele 78 % hadde cirrhose. Også andre studier (42,44) har funnet høy forekomst av cirrhose hos pakistanske HCV-pasienter. Det rapporteres om økende mortalitet som følge av komplikasjoner til sykdommen og eksperter advarer nå mot at Pakistan er i ferd med å bli "et cirrhotisk land" (4).

Mulige smitteveier i Pakistan har blitt viet en del oppmerksomhet. Usikre terapeutiske injeksjoner i både det private og offentlige helsevesen er en godt dokumentert smittevei (3,7-9), men også blodtransfusjoner og intravenøst stoffmisbruk er kjente risikofaktorer. Daglig barbering i ansikt og under armene hos barberer (25,43) og ikke-seksuell kontakt innen samme husholdning som biting og deling av tannbørste (26) har også blitt identifisert som risikofaktorer for HCV-smitte. I vår studie var smitteveien ukjent hos hele 95 % av pasientene fra Pakistan, og vi må anta at usikre injeksjoner er den reelle smitteveien i en stor del av disse tilfellene. Vår observasjon av genotype 3 som den mest utbredte blant pakistanerne stemmer med funn fra flere pakistanske studier (24,26,42).

Studier av sykdommens naturlige forløp har sjelden overskredet de to første tiår etter eksponering, så forløpet utover dette er i dag ukjent. Gjennom modellering har den gjennomsnittlige tiden fra infeksjon til cirrhose blitt estimert til 30 år (17). For pasientene fra Skandinavia var gjennomsnittlig varighet av infeksjonen 20 år, mens dette ikke kunne beregnes for de pakistanske

pasientene. Det er likevel nærliggende å tro at de gjennom eksponering for usikre injeksjoner tidlig i livet har hatt infeksjonen i betydelig lengre tid enn skandinaverne.

Flere studier har vist at smitte tidlig i livet er assosiert med langsom fibrosehastighet. Poynard et al. (17,18) fant en direkte korrelasjon mellom alder ved smitte og fibrosehastighet, og kun 2 % av pasientene smittet før 20 års alder utviklet cirrhose i løpet av 20 år. I en studie av barn smittet gjennom hjertekirurgi før 3 års alder, fant Vogt et al. (13) etter 20 år fibrose hos 3 % og cirrhose hos kun 1.5 %. Liknende resultater er også funnet i studier av unge kvinner som fikk kontaminert immunglobulin 20 år tidligere: Kenny-Walsh (14) og Wiese (15) fant brodannende fibrose/cirrhose hos henholdsvis 17 % og 3 %.

Funnene i vår studie er forenlig med at HCV-eksponering i ung alder til tross for langsom fibrosering likevel medfører utvikling til cirrhose hos halvparten i relativt ung voksen alder. Likende funn har blitt gjort av D'Souza et al. (44), som sammenlignet 55 asiatiske og 55 kaukasiske HCV-pasienter i alderen 61-80 år og fant en cirrhoseprevalens på 78 % hos asiaterne og 25 % hos kaukasiene.

Så vidt vi kjenner til finnes ikke data som indikerer at genetiske faktorer er av vesentlig betydning for det alvorlige forløpet hos den pakistanske gruppen. Flere amerikanske studier har imidlertid vist lavere forekomst av cirrhose hos HCV-infiserte afroamerikanere enn hos kaukasiere (27-29). Det har vært foreslått at dette kan skyldes fenotypiske forskjeller i HLA-ekspressjon og dårligere immunologisk gjenkjenning av infiserte hepatocytter, noe som også kan forklare den sviktende responsen av interferonterapi sett hos denne gruppen. Det kan ikke utelukkes at liknende fenomener også kan være av betydning for forløpet av sykdommen hos andre etniske grupper.

Det er vist at koinfeksjon med hepatitt B-virus kan ha en additiv effekt på fibroseutviklingen hos pasienter med hepatitt C (30,31). I denne studien ble det observert en noe høyere forekomst av kronisk HBV-infeksjon (HBsAg-positivitet) hos pasientene med pakistansk opprinnelse, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. I den pakistanske gruppen var det imidlertid signifikant høyere forekomst av både diabetes og leversteatose, faktorer som begge er vist å være assosiert med mer avansert fibrose hos HCV-pasienter (32-34). Komorbiditet kan definitivt være av betydning for gruppens avanserte leverfibrose, selv om vår studie ikke hadde tilstrekkelig mange pasienter til å vise dette.

Denne studien er en av de første som sammenligner forløpet av HCV-infeksjon hos pasienter med pakistansk og europeisk opprinnelse. Funnene er av interesse både som bidrag til forståelsen av sykdommens naturlige forløp og som ledd i å sikre optimal behandling for denne viktige pasientgruppen. Det er vist blant annet i en nylig publisert norsk behandlingsstudie (20) at avansert leverfibrose er korrelert med manglende behandlingsrespons, noe som representerer en særskilt utfordring i denne sammenheng. Våre funn tyder på at særlig pasienter med pakistansk opprinnelse kommer for sent til behandling.

En viktig svakhet ved studien er at leverbiopsiene var vurdert av flere patologer og at ikke alle biopsiene var scoret etter Knodells index. Det er imidlertid vist at den intra- og interpersonelle reproduserbarheten av vurderingen av brodannende fibrose og cirrhose hos HCV-pasienter er svært god (35,47). Det er også vist i en japansk studie som fulgte 70 HCV-pasienter med gjentatte biopsier (45), at alle som i utgangspunktet hadde brodannende fibrose utviklet cirrhose i løpet av 10 år. Siden bestemmelsen av fibrosestadium var den histologiske vurderingens hovedanliggende i vår studie, kunne problemets omfang derfor reduseres noe ved bruken av kategoriene brodannende fibrose/cirrhose versus ingen/lett fibrose. En annen åpenbar svakhet er at informasjon om smittetidspunktet var utilgjengelig hos de fleste pasientene med pakistansk opprinnelse. Diskusjonen om ulik varighet av infeksjonen i de to gruppene hviler derfor på spekulasjoner. Selv om antagelsen om tidligere smittetidspunkt hos pakistanerne har solid støtte i litteraturen, er den likevel beheftet med stor usikkerhet. En tredje svakhet er at "henvisningsbias" kan ha påvirket resultatet. Det er mulig at de pakistanske pasientene utgjør en selektert gruppe med mer alvorlig leversykdom enn de skandinaviske, fordi kun de sykeste av dem har blitt henvist videre. En fjerde svakhet er at studien ved å ha leverbiopsi som inklusjonskriterium har ekskludert alle pasienter med dekompensert levercirrhose hvor biopsi ikke ble funnet nødvendig eller var kontraindisert. Dette har begrenset materialet og sannsynligvis ført til et underestimat av andelen med cirrhose, spesielt i den pakistanske gruppen.

Konklusjon

Hepatitt C representerer et økende helseproblem på verdensbasis, ikke minst i den tredje verden, og ser også ut til å være et alvorlig problem hos pasienter med pakistansk opprinnelse i Oslo. Denne studien har vist et mer avansert stadium av sykdommen hos denne gruppen enn hos skandinaviske pasienter, og pakistansk opprinnelse er en selvstendig prediktor for brodannende fibrose eller cirrhose. Flere faktorer kan forklare dette, deriblant lengre varighet av infeksjonen og økt komorbiditet som leversteatose, diabetes mellitus og HBV-koinfeksjon.

Vi oppfordrer norske leger til å være ekstra oppmerksom på dette i møtet med pasienter med pakistansk opprinnelse og senke terskelen for å rekvirere leverprøver inklusive anti-HCV og å henvise til sykehusavdelinger med spesiell kompetanse.

Litteratur

1. World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence. *Weekly epidemiological record* 1997; 46: 341-344.
2. Luby S et al. The relationship between therapeutic injections and high prevalence of hepatitis C infection in Hafizabad, Pakistan. *Epidemiology and Infection* 1997; 119: 349-356.
3. Khattak MF, Salamat N, Bhatti FA, Qureshi TZ, Armed Forces Institute of Transfusion. Seroprevalence of hepatitis B, C and HIV in blood donors in northern Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 398-402.
4. Ahmad K. Pakistan: a cirrhotic state? (world report). *Lancet* 2004; 364: 1843-1844.
5. Dalgard O, Jeansson S, Skaug K, Raknerud N, Bell H. Hepatitis C in the general adult population of Oslo: Prevalence and clinical spectrum. *Scand J Gastroenterol* 2003; 8: 864-870.
6. Anonymus. NIH consensus development conference on management of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 Suppl 1: S3-S20.
7. Khan AJ et al. Unsafe injections and the transmission of hepatitis B and C in a periurban community in Pakistan. *Bulletin of the World Health Organization* 2000; 78: 956-963.
8. Simonsen L, Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Kane M. Unsafe injections in the developing world and the transmission of bloodborne pathogens: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 1999; 77: 789-800.
9. Kane A et al. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bulletin of the World Health Organization* 1999; 77: 801-807.
10. Poynard T, Youen M-F, Ratzu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095-99.
11. Seeff, LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 Suppl 1: S35-S46.
12. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 Suppl 1: S47-S56.
13. Vogt M, Lay T, Frosner G, Klinger C, Sendl AF, Zeller A, Wiebecke B et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341: 866-870.
14. Kenny-Walsh E for the Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-1233.
15. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Olsen V. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 91-96.

16. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL et al. Long term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-1911.
17. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-832.
18. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2001; 34: 730-739.
19. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
20. Dalgard O, Bjørø K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, Raknerud N, Bell H. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004; 41: 1260-1265.
21. Bjørø K, Bell H, Hellum KB, Skaug K, Raknerud N, Sandvei P et al. Effect of combined Interferon- α Induction Therapy and Ribavirin on Chronic Hepatitis C Virus Infection: a Randomized Multicentre Study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 2: 226-232.
22. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 273-281.
23. Mattsson L, Sonnerborg A, Weiland O. Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis: a 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. *Liver* 1993; 13: 274-278.
24. Tong CWY, Khan R, Beeching NJ et al. The occurrence of hepatitis B and C viruses in Pakistani patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Epidemiology and Infection* 1996; 117: 327-332.
25. Bari A, Akhtar S, Rahbar MH, Luby S. Risk factors for hepatitis C virus infection in male adults in Rawalpindi-Islamabad, Pakistan. *Tropical Medicine and International Health* 2001; 9: 732-738.
26. Akhtar S, Moatter T, Azam SI, Rahbar MH, Adil S. Prevalence and risk factors for intrafamilial transmission of hepatitis C in Karachi, Pakistan. *Journal of Viral Hepatitis* 2002; 4: 309-
27. Wiley TE, Brown J, Chan J. Hepatitis C infection in African Americans: Its natural history and histological progression. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 700-706.
28. Fleckenstein JF, Ismail MK, Bockhold K, et al. African American response rate to therapy for hepatitis C [Abstract]. *Hepatology* 1998; 28: 482.
29. Reddy KR, Hoofnagle JH, Tong MJ, et al. Racial differences in response to therapy with interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30: 787-793.

30. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Lin ZY, Tsai JH. Independent and additive effect modification on the development of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1996; 24: 271-276.
31. Pontisso P, Gerotto M, Benvegna L, Chemello L, Alberti A. Co-infection by hepatitis B and C virus. *Antivir Ther* 1998; 3: 137-142.
32. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, Powell EE. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-1219.
33. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29: 328-333.
34. Ong JP, Younossi ZM, Speer C, Olano A, Gramlich T, Boparai N. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001; 21: 266-271.
35. The French Metavir Cooperative Study Group: Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, Chevallier M, Degott C, Deugnier Y et al. Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
36. Alter MJ, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1998 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341: 556-562.
37. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, Masutti F, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999; 44: 874-880.
38. Abdel-Aziz F, Habib M. Hepatitis C virus infection in a community in the Nile Delta: risk factors for seropositivity. *Hepatology* 2000; 32: 111-115.
39. Oslo kommunes plandatabase/Statistisk sentralbyrå. www.utviklings-og-kompetanseetaten.oslo.kommune.no
40. Bjørø K, Bell H, Myrvang B, Skaug K, Raknerud N, Sandvei P et al. Effect of Interferon- α Induction Therapy on Genotype 2b/3a and Low Viral Load Hepatitis C Virus Infection. *Scand J Gastroenterol* 2002; 3: 344-349.
41. Bukhtiari N, Hussain T, Iqbal M, Malik AM, Quereshi AH, Hussain A. Hepatitis B and C single and co-infection in chronic liver disease and their effect on disease pattern. *J Pak Med Assoc* 2003; 53: 136-140.
42. Shah HA, Jafri W, Malik I, Prescott L, Simmonds P. Hepatitis C virus (HCV) genotypes and chronic liver disease in Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 758-761.
43. Muhammad N, Jan MA. Frequency of hepatitis "C" in Buner, NWFP. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15: 11-14.

44. D'Souza R, Glynn MJ, Ushiro-Lumb I, Domizio P et al. Prevalence of Hepatitis C-Related Cirrhosis in Elderly Asian Patients Infected in Childhood. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005; 3: 910-917.
45. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, Hashimoto E et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334-1340.
46. World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence. *Weekly epidemiological record* 2000; 75: 17-28.
47. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT et al. Sampling Error and Intraobserver Variation in Liver Biopsy in Patients with Chronic HCV Infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-2618.

Appendiks

Leverbiopsiene var vurdert av følgende patologer (antall biopsier i parentes): Ljiljana Vlatkovic (41), Nils Raknerud (40), Krzysztof Grzyb (20), Else Marit Løberg (18), Therese Haaland (3), Vibeke Engh (2), Aage Erichsen (2), Peter W. Jebsen (2), Tove Eeg Larsen (1), Jon Lømo (1), Arne Serck-Hanssen (1), Lars Aage Solberg (1) og Aud Svindland (1).