

Raportti 29/2014

Maarit Sillanpää, Elisa Huovinen, Mikko J. Virtanen, Salla Toikkanen,
Heljä-Marja Surcel, Ilkka Julkunen, Henrikki Brummer-Korvenkontio,
Kirsi Liitsola, Mika Salminen, Maija Lappalainen,
Matti Färkkilä ja Markku Kuusi

Hepatiitti C -virusinfektioiden seuranta Suomessa vuosina 1995–2013



TERVEYDEN JA
HYVINVOINNIN LAITOS

© Kirjoittajat ja Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

Kannen kuva: Elisa Huovinen ja Maarit Sillanpää

ISBN 978-952-302-348-2 (painettu)

ISSN 1798-0070 (painettu)

ISBN 978-952-302-349-9 (verkkojulkaisu)

ISSN 1798-0089 (verkkojulkaisu)

<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-302-349-9>

Juvenes Print – Suomen Yliopistopaino Oy
Tampere, 2014



Kirjoittajat:

Maarit Sillanpää, FT, erikoistutkija, THL, Virologian yksikkö

Elisa Huovinen, LT, erikoistutkija, THL, Tartuntatautien torjuntayksikkö

Mikko J. Virtanen, VTM, tilastotutkija, THL, Tartuntatautien torjuntayksikkö

Salla Toikkanen, FM, tilastotutkija, THL, Tartuntatautien torjuntayksikkö

Heljä-Marja Surcel, FT, dosentti, erityisasiantuntija, THL, Neuvolaserologian laboratorio

Ilkka Julkunen, LT, professori, Turun yliopisto ja tutkimusprofessori, THL, Virologian yksikkö

Henrikki Brummer-Korvenkontio, FT, tutkimuspäällikkö, THL, Virologian yksikkö

Kirsi Liitsola, FT, erikoistutkija, THL, Virologian yksikkö

Mika Salminen, tutkimusprofessori, THL, Tartuntatautiseurannan ja -torjunnan osasto

Maija Lappalainen, LKT, dosentti, ylilääkäri, HUSLAB, Virologian ja immunologian osasto

Martti Färkkilä, LKT, professori, ylilääkäri, HUS, Gastroenterologian osasto

Markku Kuusi, LT, ylilääkäri, THL, Tartuntatautien torjuntayksikkö

Kiitokset

Tämän tutkimuksen alkuvaiheessa Petri Ruutu oli Tartuntatautiseurannan ja -torjunnan osaston johtajana ja kiitämme häntä, että hän mahdollisti tämän työn aloittamisen. Kiitokset myös nykyisille osaston ja yksiköiden johtajille; Mika Salmiselle, Carita Savolainen-Kopralle ja Markku Kuuselle.

Raporttia varten saaduista tiedoista kiitämme infektiosairauksien erikoislääkäri Inka Ahoa HUS:n infektiosairauksien klinikalta, LT Johanna Castrénia Suomen Punaisen Ristin Veripalvelusta, professori Helena Isoniemeä HUS:n Elinsiirto- ja maksakirurgian klinikalta, ylilääkäri Janne Aittoniemeä FimLabista ja FM Sanna Taskista VITA-laboratoriosta.

Lisäksi kiitämme terveydenhoitaja Sari Jaakolaa ja erikoissuunnittelijoita Teemu Möttöstä ja Jan-Erik Löflundia tartuntatautirekisteriin liittyvästä avusta.

Lukijalle

Hepatiittiviruksia on viisi; A, B, C, D ja E. Näistä A ja E tarttuvat pääasiassa suun kautta, C pääasiassa veren välityksellä ja B ja D sekä veren välityksellä että sukupuoliteitse. Kaikki hepatiittivirukset aiheuttavat maksatulehduksen, ja niiden aiheuttamat infektiot ovat oireiltaan hyvin samankaltaisia. Akuutit oireet voivat olla epämääräisiä ja lieviä kuten pahoinvointia, vatsakipuja ja lievää kuumeilua. Selkeämpiä oireita ovat ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus ja virtsan muuttuminen tummaksi. Osa potilaista ei oireile lainkaan. Hepatiitti A ja E paranevat yleensä itsestään muutamana viikona kuluessa. Sen sijaan B, C ja D -hepatiittivirukset voivat jäädä elimistön aiheuttamaan kroonisen infektion, joka pitkittyessään altistaa kantajansa maksakirroosille ja -syövälle. Hepatiitti A ja B viruksia vastaan on rokote.

Hepatiitti C on yleisin Suomessa esiintyvistä hepatiiteista, ja se saadaan useimmiten suonensisäisten huumeiden käytön seurauksena. Tartunnan saaneet oireilevat vain harvoin taudin alkuvaiheessa, mutta tartunta jää valtaosalle krooniseksi ja altistaa kantajansa vuosikymmenien kuluessa erilaisille maksasairauksille kuten fibroosille, maksakirroosille ja -syövälle. Hepatiitti C -tartunnan saaneita voidaan hoitaa lääkkeillä, ja suurin osa hoidetuista paranee.

Vaikka hepatiitti C -tartunnat ovat kuuluneet THL:n ylläpitämän tartuntatautirekisterin ilmoitettaviin infektioihin vuodesta 1995 alkaen, Suomessa ei ole koottua tietoa tartunnan saaneiden henkilöiden määrästä ja infektioiden heille aiheuttamista seurauksista. Tämä raportti on ensimmäinen askel hepatiitti C -virusinfektioiden kartoituksessa Suomessa.

Tiivistelmä

Maarit Sillanpää, Elisa Huovinen, Mikko J. Virtanen, Salla Toikkanen, Heljä-Marja Surcel, Ilkka Julkunen, Henriikki Brummer-Korvenkontio, Kirsi Liitsola, Mika Salminen, Maija Lappalainen, Martti Färkkilä ja Markku Kuusi. Hepatiitti C -virusinfektioiden seuranta Suomessa vuosina 1995–2013. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (THL). Raportti 29/2014, 81 sivua. Helsinki 2014.

ISBN 978-952-302-348-2 (painettu), ISBN 978-952-302-349-9 (verkkojulkaisu)

Tähän katsaukseen on koottu tietoa tartuntatautirekisteriin vuosina 1995–2013 ilmoitetuista hepatiitti C -tapauksista (HCV). Tiedot tapauksista on ryhmitelty mm. sukupuolen, ikäluokan ja sairaanhoitopiirin perusteella Suomen tilanteen kartoittamiseksi. HCV-tartunnan saaneiden kuolleisuutta on kartoitettu vuoden 2013 ja peruskuolemansyitä vuoden 2011 loppuun saakka. Lisäksi esitetään arvioita HCV-tartuntojen esiintyvyydestä eri väestöryhmissä.

Tartuntatautirekisteriin on ilmoitettu n. 26 000 HCV-tapausta vuosina 1995–2013. Sosiaaliturvatunnuksella on ilmoitettu 21 782 tapausta. Viime vuosina hepatiitti C -virus diagnosoitiin Suomessa saanut noin 1 100–1 200 henkilöä vuodessa. Suomessa valtaosa tartunnan saaneista on käyttänyt suonensisäisiä huumeita, kuitenkin noin 40 %:ssa tapauksista tartuntatapa jää avoimeksi. Miesten osuus on ollut noin kaksi kolmasosaa (68 %), ja naisten yksi kolmasosa (32 %). Suomessa HCV-tartunta saadaan yleensä melko nuorella iällä. Koko seuranta-aikana lähes puolet (45 %) tartunnan saaneista on ollut tartunnan toteamishetkellä 20–29-vuotiaita. Koska HCV-tartunta saadaan Suomessa nuorena, kroonistuvat HCV-infektiot altistavat henkilöitä pidempään erilaisille hitaasti kehittyville maksasairauksille, kuten kirroosille tai maksasyövälle. Naisten osalta on huomioitava, että heidän lapsensa voivat altistua HCV-tartunnalle raskauden ja synnytyksen yhteydessä.

Uusien HCV-diagnoosien ilmaantuvuudessa on tapahtunut suurta alueellista vaihtelua vuosina 1995–2013. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä on todettu eniten tapauksia, kuitenkin sairaanhoitopiirin asukasluku on kolminkertainen seuraavaksi suurimpaan sairaanhoitopiiriin verrattuna. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä HCV-infektioiden ilmaantuvuus on laskenut Suomen keskimääräiselle tasolle. Sen sijaan Pohjois-Pohjanmaan, Etelä-Karjalan, Etelä- ja Itä-Savon sairaanhoitopiireissä HCV-diagnoosien ilmaantuvuudet ovat nousseet keskimääräistä korkeammiksi viime vuosina. Etelä-Pohjanmaalla ilmaantuvuus on pysynyt alhaisena koko seuranta-ajan.

Vuonna 2013 HCV-infektioiden esiintyvyys Suomessa on ollut 0,3 %:a. HCV-esiintyvyyttä eri väestöryhmissä on tutkittu tarkemmin vaihtelevankokoisilla otoksilla. Suonensisäisiä huumeita käyttäviltä Terveysneuvontapisteiden asiakkailta on tutkittu hepatiitti C -virusvasta-aineiden esiintyvyyttä vuodesta 1999 alkaen. Viimeisimmän vuonna 2009 toteutetun tutkimuksen perusteella HCV-vasta-

ainepositiivisuuden arvioitiin olevan yli 80 %. Myös tutkittujen vankien keskuudessa HCV-tartunta on hyvin yleinen; vuonna 2006 naisvangeilla 47 % ja miesvangeilla 56 %.

HCV-infektion testaus ei kuulu raskausajan seulontatutkimuksiin Suomessa. HCV-vasta-aineiden esiintyvyyttä on tutkittu otoksittain THL:n raskaudenaikaisen infektioseulontarekisterin aineistosta tehdyn anonyymien seulonnan avulla (Finnish maternity cohort; FMC). Raskaana olevien naisten keskuudessa HCV-tartunnat ovat lisääntyneet 0,2 %:sta 0,7 %:iin vuodesta 1985 vuoteen 2010. SPR veripalvelu on tutkinut verenluovuttajilta HCV-vasta-aineet vuodesta 1990 ja virus-RNA:n vuodesta 2002 lähtien. Suomessa on verenluovuttajilta löydetty viime vuosina vain muutamia HCV-tartuntoja.

Suomessa perusterveydenhuolto vastaa HCV-infektion seulonnasta ja primaari-diagnostiikasta. Jatkohoito toteutetaan pääasiassa gastroenterologiaan erikoistuneiden lääkäreiden toimesta, joissain sairaaloissa hoito kuuluu infektiolääkäreille. Useimmissa hoitoa antavissa paikoissa HCV-HIV -koinfektiopotilaat hoidetaan infektiotautien puolella.

Suomalaisista HCV-tartunnan saaneista henkilöistä on kuollut vuosien 1995-2013 aikana 17 %:a (3359 henkilöä). Kuolleiden henkilöiden ikäjakauma poikkeaa yleisestä kuolleisuudesta koko väestössä; kuolemat yleistyvät väestötasolla vasta yli 50-vuotiailla. HCV-diagnoosin saaneilla puolestaan esiintyy runsaasti yli-kuolleisuutta nuoruudessa ja keski-ikässä selittyen paljolti tapaturmaisilla kuolemilla.

Avainsanat: hepatiitti C -virus, infektio, virusmaksatulehdus, maksakirroosi, maksasyöpä, esiintyvyys, ilmaantuvuus, huumeidenkäyttäjät, terveysneuvontapisteet, verituotteet, raskauden aikainen infektio

Sammandrag

Maarit Sillanpää, Elisa Huovinen, Mikko J. Virtanen, Salla Toikkanen Heljä-Marja Surcel, Ilkka Julkunen, Henriikki Brummer-Korvenkontio, Kirsi Liitsola, Mika Salminen, Maija Lappalainen, Martti Färkkilä ja Markku Kuusi. Övervakning av hepatit C-virusinfektioner i Finland 1995–2013. Institutet för hälsa och välfärd (THL). Rapport 29/2014, 81 sidor. Helsingfors, Finland 2014.

ISBN 978-952-302-348-2 (tryckt), ISBN 978-952-302-349-9 (nätpublikation)

Denna översikt innehåller information om de fall av hepatit C (HCV) som anmälts till registret över smittsamma sjukdomar år 1995–2013. Uppgifterna om hepatit C-fallen har grupperats bland annat efter kön, åldersgrupp och sjukvårdsdistrikt i syfte att kartlägga situationen i Finland. Kartläggningen av dödlighet bland HCV-smittade personer sträcker sig fram till slutet av år 2013 och kartläggningen av underliggande dödsorsaker fram till slutet av år 2011. Dessutom ges en uppskattning av prevalensen av hepatit C i olika befolkningsgrupper i Finland.

År 1995–2013 anmäldes cirka 26 000 fall av hepatit C till registret över smittsamma sjukdomar. Antalet fall som anmälts med personbeteckning uppgick till 21 782. Under de senaste åren har antalet diagnostiserade hepatit C-fall i Finland årligen uppgått till cirka 1 100–1 200. I Finland har majoriteten av de smittade använt intravenösa droger. I cirka 40 procent av alla nya fall är smittvägen dock oklar. I Finland får de som drabbas av hepatit C vanligen smittan i ung ålder. Under hela övervakningsperioden har nästan hälften (45 %) av de smittade varit unga, 20–29-åriga vuxna. Andelen män har varit cirka två tredjedelar (68 %) och andelen kvinnor en tredjedel (32 %). Eftersom HCV-smittan vanligen sker i ung ålder i Finland, utsätts de smittade på grund av kroniska HCV-infektioner under en längre tid för olika långsamt fortskridande leversjukdomar, såsom för cirros och levercancer. När det gäller unga kvinnor, är det också viktigt att beakta deras eventuella barn som kan utsättas för HCV-smitta.

När det gäller incidensen av nya hepatit C-fall, har det förekommit stor regional variation år 1995–2013. Flest fall av hepatit C har konstaterats i Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt. Detta förklaras av att invånarantalet i sjukvårdsdistriktet är tre gånger så stort som i det näst största sjukvårdsdistriktet. I Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt har incidensen av HCV-infektioner minskat och ligger på en genomsnittlig nationell nivå. Däremot i Norra Österbottens, Södra Karelens och Södra och Östra Savolax sjukvårdsdistrikt har incidensen under de senaste åren varit högre än genomsnittet. I Södra Österbotten har incidensen varit låg under hela övervakningsperioden.

År 2013 var prevalensen av HCV-infektioner i Finland 0,3 procent. Prevalensen av hepatit C i olika befolkningsgrupper har undersökts noggrannare med hjälp av urval av varierande storlek. Sedan 1999 har förekomsten av hepatit C-antikroppar undersökts hos klienter vid hälsorådgivningsställen. Enligt den senaste

undersökningen som genomfördes år 2009 hade uppskattningsvis över 80 procent av injektionsmissbrukarna positiva HCV-antikroppar. Hepatit C är också mycket vanligt bland fångar: år 2006 var 47 procent av de kvinnliga fångarna och 56 procent av de manliga fångarna HCV-positiva.

I Finland ingår HCV-testning inte i screeningundersökningarna under graviditeten. Förekomsten av HCV-antikroppar har undersökts med hjälp av en anonym analys av materialet i THL:s register för infektionsscreening under graviditeten (Finnish Maternity Cohort, FMC). Hepatit C-fallen bland gravida kvinnor har ökat från 0,2 procent år 1985 till 0,7 procent år 2010.

Finlands Röda Kors har testat blodgivarnas blod för HCV-antikroppar sedan 1990 och för HCV-RNA sedan 2002. Endast några fall av hepatit C har konstaterats bland blodgivare i Finland under de senaste åren.

I Finland ansvarar primärvården för screeningen av HCV-infektioner och för primärdiagnostiken. Det är främst läkare som specialiserat sig i gastroenterologi som ansvarar för den fortsatta vården. Vid vissa sjukhus hör vården till infektionsläkares ansvar. Vid de flesta enheter som ger vård vårdas patienterna, som har samtidigt HCV- och HIV-infektion inom specialiteten infektionssjukdomar.

Totalt 3 359 personer (17 %) av alla finländare som smittats av hepatit C har avlidit mellan år 1995 och 2013. Åldersfördelningen bland de avlidna avviker från den allmänna dödligheten. I hela befolkningen blir dödsfall vanligare först bland personer äldre än 50 år, medan överdödligheten bland personer som diagnostiserats med hepatit C är hög i ung ålder och i medelålder. Detta förklaras till stor del av dödsfall till följd av olycksfall.

Nyckelord: hepatit C-virus, infektion, leverinflammation, levercirros, levercancer, prevalens, incidens, narkotikabrukare, hälsorådgivningsställen, blodprodukter, infektion under graviditet.

Abstract

Maarit Sillanpää, Elisa Huovinen, Mikko J. Virtanen, Salla Toikkanen, Heljä-Marja Surcel, Ilkka Julkunen, Henrikki Brummer-Korvenkontio, Kirsi Liitsola, Mika Salminen, Maija Lappalainen, Martti Färkkilä ja Markku Kuusi. Hepatitis C infection surveillance in Finland in 1995–2013. National Institute for Health and Welfare (THL). Report 29/2014, 81 pages. Helsinki, Finland 2014. ISBN 978-952-302-348-2 (printed), ISBN 978-952-302-349-9 (online publication)

This report collates the data on infections caused by Hepatitis C virus (HCV) that have been reported to the National Infectious Diseases Register in 1995–2013. HCV infection data are grouped by gender, age group and hospital district, among other criteria, to describe the infection situation in Finland. Data on mortality from HCV infections are included up to end of year 2013 and data on underlying causes of death up to end of year 2011. The report also presents estimates of the incidence of HCV infections in different population groups in Finland.

About 26 000 HCV infections were reported to the National Infectious Diseases Register in 1995–2013. A total 21 782 of cases were reported using the personal identity code. In recent years, an HCV infection has been diagnosed annually with some 1100–1200 persons. In Finland, most of the infected persons are intravenous drug users, while the mode of infection has remained unknown in approximately 40% of new cases. HCV is usually contracted at a young age in Finland. Nearly half (45%) of all HCV infected persons during the period under review were young adults, aged 20–29 years. Men accounted for two thirds (68%) and women for one third (32%) of the infected. Since HCV is contracted at a young age, the infected individuals with a chronic HCV infection are exposed longer to different kinds of slowly progressing liver diseases, such as cirrhosis or liver cancer. Moreover, women run the risk of exposing their potential children to an HCV infection.

There has been a significant regional variation in the incidence of new HCV infections in 1995–2013. The hospital district of Helsinki and Uusimaa had most of the HCV cases, though its population is three-fold compared to the second largest district. In the hospital district of Helsinki and Uusimaa, the incidence of HCV infections has decreased, reaching the national average, while in recent years the incidence of HCV infections has increased above the national average in the hospital districts of Pohjois-Pohjanmaa, Etelä-Karjala, Etelä-Savo and Itä-Savo. In the hospital district of Etelä-Pohjanmaa, the HCV incidence has remained low throughout the period under review.

In Finland, the prevalence of HCV infections was 0.3% in 2013. The HCV prevalence has been studied in different kinds of population groups using samples of varying sizes. The prevalence of HCV antibodies has been studied in intravenous drug users since 1999. On the basis of the most recent study, conducted in 2009, it was estimated that over 80 % of intravenous drug users test positive for HCV anti-

bodies. HCV infections are also common among prisoners, with 47 % of female prisoners and 56 % of male prisoners testing positive for HCV in 2006.

HCV testing is not part of prenatal screening tests in Finland. The prevalence of HCV antibodies has been studied based on anonymous samples collated from THL's Finnish Maternity Cohort (FMC), which contains data on infection screening in pregnancy. The prevalence of HCV infections among pregnant women has increased from 0,2 % in 1985 to 0,7 % in 2010.

The Finnish Red Cross has tested blood donors for HCV antibodies since 1990 and for the virus RNA since 2002. Only a few HCV infections have been discovered in Finnish blood donors in recent years.

Primary health care is responsible for HCV testing and primary diagnostics in Finland. Follow-up treatment is usually carried out by specialists in gastroenterology, in some hospitals by infectious diseases specialists. Patients with co-infection with HCV and HIV are usually treated by infectious diseases specialists.

In Finland, 3 359 persons infected with HCV, died in 1995–2013 accounting for 17% of all the infected. The age distribution for HCV mortality is different from that of general mortality: for the whole population, mortality rates increase only after the age of 50, while for the HCV infected, excess mortality is high at young age and in midlife, mostly due to accidental deaths.

Key words: hepatitis C virus, infection, liver cirrhosis, liver cancer, prevalence, incidence, drug users, health counselling centres, blood products, prenatal infection

Sisällys

Kiitokset	4
Lukijalle(0000000000).....	5
Tiivistelmä	6
Sammandrag	8
Abstract	10
Termit ja lyhenteet	15
1 Hepatiitti C -virustartunnat ja niiden yleisyys	18
1.1 Viruksen tartuntatavat	18
1.2 Tartunnan kantajien määrä ja tartuntojen esiintyvyys.....	18
1.3 Genotyyppien levinneisyys	19
2 Hepatiitti C -virus elimistössä	21
2.1 Viruksen rakenne ja elinkierto soluissa.....	21
2.2 Viruksen vaikutus immuunijärjestelmään	23
2.3 Infektion muut vaikutukset soluissa	24
3 Hepatiitti C -virusinfektion eteneminen ja mahdolliset sairaudet	26
3.1 Akuutti ja krooninen virusinfektio	26
3.2 Hoitomahdollisuudet	28
3.3 Kroonisen infektion mahdolliset seuraukset	31
3.3.1 Maksakirroosi	31
3.3.2 Maksasyöpä.....	33
3.3.3 Muut sairaudet	34
4 Hepatiitti C- virusinfektioiden toteaminen ja seuranta	35
4.1 Tartuntatavat Suomessa.....	36
4.2 Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut hepatiitti C -tapaukset	37
4.2.1 Aineistokuvaus.....	37
4.2.2 Tartuntojen määrä vuosien 1995 ja 2013 välillä.....	38
4.2.3 Tapausten jakautuminen ikäryhmiin naisilla ja miehillä	40
4.2.4 Tapausten alueellinen jakautuminen	44
4.3 Hepatiitti C -tartuntojen esiintyvyys Suomessa	48
4.3.1 Ruiskuhuumeiden käyttäjät.....	49
4.3.2 Vangit.....	51
4.3.3 Raskaana olevat naiset	52
4.3.4 Verenluovuttajat.....	53
4.3.5 Maahanmuuttajat.....	54
4.4 Suomessa esiintyvät hepatiitti C -viruksen genotyypit	54

5 Hepatiitti C -virusinfektion hoitokäytännöt Suomessa	56
5.1 Potilaan hoitotarpeen arviointi ja hoidon suunnittelu.....	56
5.2 Akuutti infektio	57
5.3 Krooninen infektio	58
5.4 Hoidossa olevien potilaiden seuranta	60
5.5 Hepatiitti C ja HIV -koinfektioituneet potilaat.....	61
6 Hepatiitti C -tartunnan saaneiden muut infektiot ja kuolleisuus Suomessa..	62
6.1 Muut infektiot.....	62
6.2 Kroonisten kantajien sairastavuus	63
6.3 Tartunnan saaneiden henkilöiden kuolleisuus.....	63
6.4 Tartunnan saaneiden henkilöiden peruskuolemansyyt.....	65
7 Ennaltaehkäisy	75
8 Suomen HCV-tilanteen seuranta ja seuraukset Suomessa	76
Lähteet	77

TERMIT JA LYHENTEET

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
akuutti HCV-infektio	Uusi/tuore HCV-infektio, seerumista/plasmasta löydettävissä virus-RNA:ta, mutta ei virusvasta-aineita.
ALAT	Alaniiniaminotransaminaasi, jonka tason nousu seerumissa johtuu erityisesti maksatulehduksesta.
ASAT	Aspartaattiaminotransferaasi, jonka tason nousu seerumissa voi johtua maksatulehduksesta.
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> , Euroopan tartuntatautivirasto
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EMCDDA	<i>The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i> , Euroopan huumausaineiden ja niiden väärinkäytön seurantakeskus
ERVA	Sairaanhoidon erityisvastuualue
esiintyvyys	Prevalenssi, tautitapausten esiintyvyys tai vallitsevuus tietyssä ryhmässä tutkittuna ajankohtana.
fibroosi	Sidekudoksen kertyminen
F0, F1-F4	Fibroosin etenemisen kuvaamiseen käytetty META-VIR-asteikko, jossa F0 tarkoittaa ei havaittua fibroosia, F1–F3 kuvaavat eriasteista, etenevää fibroosia ja F4 tarkoittaa kirroosia.
FMC	<i>Finnish maternity cohort</i> , THL:n raskaudenaikainen infektioseulontarekisteri
HBV	Hepatiitti B -virus

HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> , ihmisen immuunipuutosvirus, HI-virus
HCC	<i>Hepatocellular carcinoma</i> , maksasyöpä
HCV	Hepatiitti C -virus
HCV-kantaja	Henkilö, jonka HCV-infektio on jäänyt krooniseksi.
HCV-RNA	Hepatiitti C -viruksen perintöainne. Voidaan määrittää nukleinihapon osoitustestillä (PCR-testillä). HCV-RNA kertoo potilaan infektiivisyydestä. HCV-RNA:ta löytyy elimistöstä akuutin infektion aikana ja myös kroonisen infektion aikana.
HCV vasta-aineet	Hepatiitti C -virusproteiineja vastaan muodostuu vasta-aineita 2-4 kuukauden kuluessa infektiosta, ja ne voivat säilyä vuosikymmeniä myös infektion parannuttua. Vasta-aineet eivät suojaa uudelta tartunnalta.
ICD-10	Kansainvälinen sairauksien ja niihin liittyvien terveysongelmien luokitus, joka on Suomessa ollut käytössä vuodesta 1996 lähtien.
IFN	Interferoni, solujen tuottama sytokiini, jota muodostuu elimistön puolustautuessa mm. virusinfektiota vastaan.
IFN-hoito	Interferonihoitoa käytetään HCV-infektion hoidossa
ilmaantuvuus	Insidenssi, uusien tautitapausten määrä tietyssä ryhmässä tietyn ajanjakson aikana.
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
krooninen HCV-infektio	Pitkittynyt HCV-infektio, HCV-vasta-aineet todettavissa seerumista/plasmasta ja yleensä myös virus-RNA:ta esiintyy.
kirroosi	Maksafibroosin pitkälle edennyt vaihe, F4-luokka METAVIR-asteikolla.

perinataalinen tartunta	Ennen syntymää, syntymän aikana tai pian syntymän jälkeen tapahtuva tartunta.
ribaviriini	HCV-infektion hoidossa yhdessä interferonin kanssa käytetty lääke.
reseptori	Soluissa olevia erilaisia tunnistusmolekyylejä, jotka ovat erikoistuneet tunnistamaan mm. virusten ja bakteerien rakenteita tai elimistön tuottamia sytokiineja kuten interferonia.
SMR	<i>Ucpfctfklgf'oqtwnk\ 'tckq</i> , vakioitu kuolleisuus-suhde, joka kuvaa tässä raportissa HCV-infektion saaneiden kuolemien lukumäärää suhteessa väestön kuolemiin.
TTR	Tartuntatautirekisteri, jota ylläpitää Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL).
virus-RNA	Ribonukleiinihapoista koostuva RNA-virusten perintöaine, josta tuotetaan infektoituneissa soluissa virusproteiineja ja näiden avulla edelleen uusia viruksia. Virus-RNA voidaan havaita PCR-testillä.
WHO	<i>Word Health Organisation</i>
ylikuolleisuus	Sairauden tai muun vastaavan tekijän aiheuttama jonkin ihmisryhmän kuolleisuuden lisäys verrattuna koko väestöön.

1 HEPATIITTI C -VIRUSTARTUNNAT JA NIIDEN YLEISYYS

1.1 Viruksen tartuntatavat

Hepatiitti C -virus on vaipallinen *Hepatitis C virus* heimoon kuuluva RNA-virus, joka tarttuu pääasiassa veren välityksellä. Ennen hepatiitti C -viruksen tunnistamista vuonna 1989 virus pääsi leviämään erilaisten hoitotoimenpiteiden kuten verensiirtojen yhteydessä. Kun verituotteiden testausmenetelmät otettiin käyttöön 1990-luvulla, verituotteiden välityksellä saadut HCV-tartunnat vähenivät (Prati 2006), toisaalta huumeidenkäytön seurauksena saadut tartunnat ovat yleistyneet (Esteban *et al.* 2008).

1.2 Tartunnan kantajien määrä ja tartuntojen esiintyvyys

Arviot HCV-tartunnan kantajien määrästä maailmanlaajuisesti vaihtelevat 130 lähes 200 miljoonaan (Lavanchy 2009, Lavanchy 2011, Soriano *et al.* 2012). Äskettäin julkaistu laskennallinen arvio HCV-tartunnan kantajien määrästä vuodelle 2005 oli 185 miljoonaa (Mohd Hanafiah *et al.* 2013). Edellä mainitussa tutkimuksessa arvioitiin myös HCV-esiintyvyyttä ja tartunnan kantajien määrää maailmanlaajuisesti 21 eri alueella osana maailmanlaajuisen tautitaakan, vammojen ja riskitekijöiden kartoitustutkimusta (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010). Näistä alueista eniten HCV-tartunnan kantajia laskettiin olevan Etelä-Aasiassa (Afganistan, Bangladesh, Bhutan, Intia, Nepal ja Pakistan) ja Itä-Aasiassa (Kiina, Hongkong, Macao, Pohjois-Korea, Taiwan), joissa kummassakin arvioidaan olevan yli 50 miljoonaa tartunnan kantajaa. Myös Pohjois-Afrikan ja Lähi-idän alueella oli yli 15 miljoonaa HCV-tartunnan kantajaa. Länsi-Euroopassa laskettiin olevan yli 10 miljoonaa HCV-tartunnan kantajaa. Valtaosassa maita HCV-esiintyvyyden arvioitiin olevan 1,5–3,5 % (Mohd Hanafiah *et al.* 2013).

Korkean HCV-esiintyvyyden alueita ovat Keski- ja Itä-Asia, Pohjois-Afrikka ja Lähi-itä, joissa väestön HCV-esiintyvyys on yli 3,5 %. Lavanchyn katsauksen mukaan suurin esiintyvyys on Egyptissä, Burundissa, Kamerunissa ja Mongoliassa, joissa se on yli 10 % (Lavanchy 2011). Egyptiläisten omien tutkimusten perusteella HCV-kantajien osuuden arvioidaan olevan Egyptissä 15–59-vuotiaiden ikäryhmässä lähes 15 % (Mohamoud *et al.* 2013). Poikkeuksellisen suuren HCV-kantajien määrän Egyptissä uskotaan johtuvan bilhartsiaasin eli halkiomatotaudin lääkkeiden annon-
nostelusta steriloi-mattomilla uudelleen käytetyillä pistovälineillä 1950-luvun ja 1980-luvun alkupuolen välisenä aikana. Matalan HCV-esiintyvyyden alueiksi luoki-

teltiin Aasian ja Tyynenmeren alueet (Brunei, Japani, Etelä-Korea ja Singapore), trooppinen Latinalainen Amerikka (Brasilia ja Paraguay) ja Pohjois-Amerikka (Mohd Hanafiah *et al.* 2013). Näillä alueilla HCV-esiintyvyyden arvioidaan olevan alle 1,5 %.

Euroopassa HCV-infektioiden esiintyvyys vaihtelee 0,4–3,5 % välillä eri maissa (van der Laar & Salminen 2010). Suurin osa HCV-tartunnan kantajien määrästä Euroopan maissa perustuu arvioihin, sillä vain Saksassa, Romaniassa ja Tšekin tasavallassa on tehty esiintyvyydestä tutkimuksia, joita voidaan käyttää arvioimaan koko maan tilannetta (van der Laar & Salminen 2010).

HCV:n esiintyvyyttä on arvioitu erikokoisilla väestöotoksilla. Esiintyvyyden on arvioitu olevan korkein Italiassa (4,4 %) ja Romaniassa (3,5 %). Alueelliset erot maan sisällä voivat olla suuria kuten Italiassa, jossa pohjoisosassa esiintyvyys on n. 3 % ja eteläosassa lähes 10 %. Ruotsissa HCV-tartunnan kantajia on arvioitu olevan ilmoitettujen tautitapausten perusteella n. 0,5 % väestöstä (Duberg *et al.* 2011). Tanskassa kantajien osuudeksi on laskennallisesti arvioitu n. 0,4 %:ia. Luku perustuu erilaisiin terveydenhuollon rekistereihin ja arvioihin huumeidenkäyttäjien määrästä sekä heidän HCV-tartunnoistaan (Christensen *et al.* 2012).

1.3 Genotyyppien levinneisyys

Hepatiitti C -virukset luokitellaan genotyypeihin ja niiden alatyyppeihin. Nykyinen luokitus listaa 7 erillistä HCV-genotyyppiä (Simmonds 2013). Yhdellä genotyyppillä voi olla lukuisia alatyyppejä, joita kuvataan kirjaimilla (a, b, c,...). Genotyypit poikkeavat toisistaan hieman yli 30 prosenttisesti ja alatyypit eroavat toisistaan 20–25 prosenttisesti nukleotiditasolla koko avoimen lukukehyksen alueelta (Simmonds *et al.* 2005). Hepatiitti C -virus on RNA-viruksille tyypillisesti nopeasti muuntuva, mikä johtuu viruksen oman polymeeraasin tekemistä virheistä monistumisen aikana. Viruksen perimä voi muuntua jokaisella kopiointikierröksellä, tosin kaikki muutokset eivät ole pysyviä. Tämän muuntelun seurauksena jokaisella kantajalla on elimistössään toisistaan poikkevia virus-RNA molekyyliä, joita kutsutaan viruksen valelajeiksi (quasispecies) (Fishman & Branch 2009).

Maantieteellisesti HCV-genotyypit 1–3 ovat levinneet ympäri maailman, kun taas genotyypit 4, 5 ja 7 esiintyvät lähinnä Afrikassa ja genotyyppi 6 Aasiassa (Lavanchy 2011, Simmonds 2013). Jotkut HCV-alatyypit voivat esiintyä hyvinkin paikallisesti tai ne voivat liittyä johonkin tartuntatapaan. Euroopasta on löydetty kaikkia HCV-genotyyppieitä, ja niiden jakauma vaihtelee maittain, mutta yleisimmin HCV-tartunnat ovat genotyyppien 1, 2 ja 3 aiheuttamia (Cornberg *et al.* 2011). Lisäksi väestön muuttoliikkeet vaikuttavat HCV-genotyyppien leviämiseen, ja Eurooppaan muutetaan ympäri maailman (Esteban *et al.* 2008).

Euroopassa on yleistyksenä esitetty HCV-genotyyppien 1a, 3a ja 4 liittyvän huumeidenkäyttöön ja genotyyppien 1b ja 2 verituotteiden välityksellä saatuihin tartuntoihin (Esteban *et al.* 2008). Eri maissa tehdyt tutkimukset antavat tarkemman kuvan kunkin maan tilanteesta. Ranskassa todettiin verensiirrosta saatujen infektioiden (n = 1769) olevan pääasiassa HCV-genotyyppien 1b, 2 tai 5 aiheuttamia ja huumeidenkäytön seurauksena saadut infektiot olivat genotyyppien 1a, 3 ja 4 aiheuttamia (Payan *et al.* 2005). Myös belgialaiset havaitsivat huumeidenkäytön olevan riskitekijä HCV-genotyyppien 1a ja 3 aiheuttamalle infektiolle (n = 829) (Gerard *et al.* 2005). Italialaisten huumeidenkäyttäjien keskuudessa HCV-genotyypit 3a, 1a ja 1b olivat hyvin yleisiä infektion aiheuttajia, jonkin verran esiintyi myös genotyypin 4 infektiota (Serenio *et al.* 2009). Myös Suomessa on havaittu genotyyppi 3a:n liittyvän huumeidenkäyttöön ja genotyypin 1b verituotteiden välityksellä saatuihin tartuntoihin, kun on tutkittu 177 vuosina 1994–1995 diagnosoitua potilasta (Pohjanpelto *et al.* 1996). On todennäköisesti kuitenkin sattumaa, mitkä genotyypit ovat alkaneet levitä riskiryhmissä.

2 HEPATIITTI C -VIRUS ELIMISTÖSSÄ

2.1 Viruksen rakenne ja elinkierto soluissa

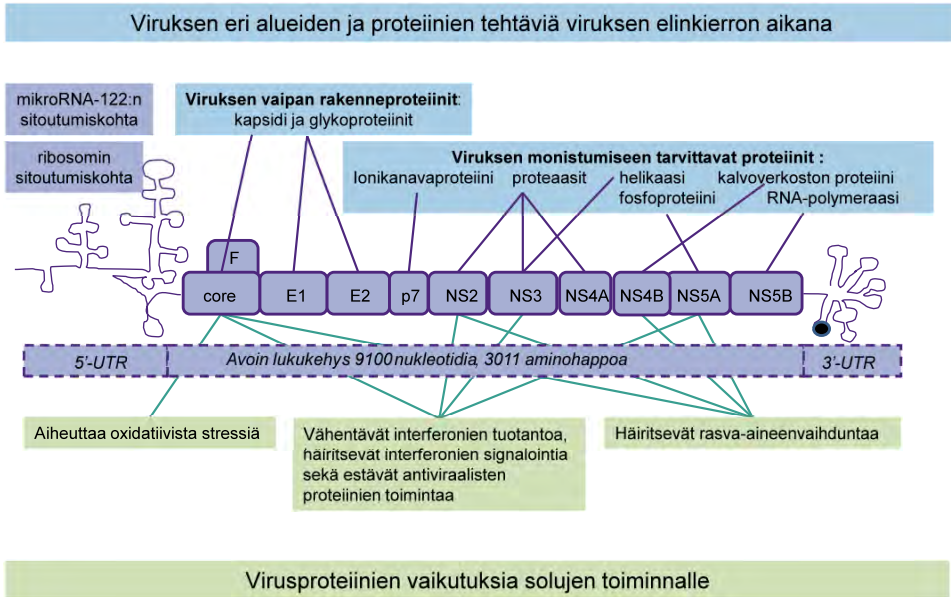
Verenkiertoon päässyt virus voi sitoutua seerumin lipoproteiineihin ja immunoglobuliineihin tai kiertää vapaana. Virus kulkeutuu maksaan ja infektoi pääasiassa maksasoluja. Virus infektoi myös valkosoluja, kuten T- ja B-soluja sekä mahdollisesti aivojen epiteelisoluja (Revie & Salahuddin 2011, Fishman *et al.* 2008).

Viruksen tunkeutuminen soluun tapahtuu useiden solun pinnalla olevien reseptoreiden ja proteiinien yhteisvaikutuksen seurauksena (Zeisel *et al.* 2013). Kaksi tunnistetuista HCV-reseptoreista (SR-B1 scavenger receptor B1, LDL low-density lipoprotein receptor) osallistuu myös lipoproteiinien sisäänottoon soluihin (Alvisi *et al.* 2011). Virus otetaan solun sisään endosytoosin avulla ja sen RNA-genomi vapautuu solun sytoplasmaan. Koska hepatiitti C -viruksen sisältämä RNA-juoste on positiivisäikeinen, siitä voidaan tuottaa virusproteiineja suoraan solujen sytoplasman endoplasmisessa retikulumissa.

Hepatiitti C -virus on vaipallinen RNA-virus. Viruksen positiivinen RNA-säie koostuu avoimesta lukukehyksestä sekä 5'- ja 3'-pään ei-koodaavista alueista (Kuva 1). Virus-RNA:n 5'-pään alueella sijaitsee ribosomin tarttumiskohta proteiinien translaatiota varten sekä sitoutumiskohtia mikroRNA-122:lle, joka edistää HCV:n lisääntymistä soluissa. Virus-RNA:n 3'-pään alueella on viruksen monistumiselle välttämättömiä RNA-elementtejä (Moradpour *et al.* 2007). Virusgenomin avoimesta lukukehyksestä tuotetaan solussa pitkä polyproteiini, josta pilkotaan viruksen omien ja isäntäsolun proteaasien avulla 11 virusproteiinia.

Viruspartikkelit muodostuvat rakenneproteiineista; kapsidiproteiinista core ja glykoproteiineista E1 ja E2. Lisäksi core-proteiinin alueelta tuotetaan F-proteiinia, jonka merkitystä ei vielä tunneta. Viruksen muiden proteiinien toiminta liittyy sen lisääntymiseen soluissa. Näistä proteiineista p7 toimii ionikanavaproteiinina, joka osallistuu viruspartikkelin valmistumiseen ja vapautumiseen solusta. Hepatiitti C -viruksella on kaksi proteaasia, NS2 ja NS3, joiden muodostama proteaasikompleksi pilkkoo NS2- ja NS3-proteiinit erikseen. NS3/4A-proteiinikompleksi puolestaan pilkkoo viruksen polyproteiinin erillisiksi viruksen lisääntymistä sääteleviksi proteiineiksi (nonstrukuraaliproteiinit; NS4B, NS5A, NS5B). NS3/4A toimii myös RNA-helikaasina avaten RNA-juosteita virusgenomin monistumisen aikana. NS4B-proteiini osallistuu kalvoverkoston muodostumiseen infektoituneissa soluissa. NS5A on fosfoproteiini, ja sen fosforyloitumisaste voi säädellä viruksen monistumisen ja pakkaamisen välistä tasapainoa solussa (Moradpour *et al.* 2007). NS5B-proteiini toimii viruksen RNA-polymeraasina, joka tuottaa uusia virus-RNA-säikeitä viruksen monistumisen aikana. NS5B-polymeraasi tekee virheitä, ja viruksen muuntuvaisuus perustuu tähän ominaisuuteen. RNA-polymeraasien virhefrekvenssi on yleensä n.

1/10 000 nukleotidia, joten jokaisessa tuotetussa virussäikeessä voi potentiaalisesti olla ainakin yksi nukleotidimuutos.



Kuva 1. Hepatiitti C -virusgenomin rakenne ja siitä muodostuvien proteiinien tehtävät viruksen elinkierron aikana ja niiden solujen puolustusvastetta häiritsevät vaikutukset.

Infektoituneissa soluissa solun sytoplasmaan muodostuu uusia vesikkeleitä, jotka keräytyvät muodostaen kalvoverkoston, jossa viruksen monistuminen ja kokoaminen osittain tapahtuvat. Tämä kalvoverkosto voi suojata virusta solun puolustusmekanismeilta, jotka tunnistavat ja hajottavat vierasta RNA:ta ja proteiineja (Li & Lemon 2013). Kalvoverkostossa viruksen oma NS5B-polymeraasi tuottaa välituotteina negatiivisen polariteetin omaavia virus-RNA-juosteita, joista tehdään uusia positiivisäikeisiä virus-RNA-molekyylejä (proteiinisynteesiä koodaavia RNA-juosteita) ja viruspartikkelien muodostumiseen tarvittavia virusproteiineja. Myös jotkut solujen proteiinit osallistuvat viruksen lisääntymiseen. Pääasiassa maksasoluista löytyvä mikro-RNA-122, joka sitoutuu virus-RNA:n 5'-päähän, auttaa vakauttamaan virus-RNA:n rakennetta kopioinnin aikana ja suojelee sitä hajotukselta. Uusien viruspartikkelien kokoaminen soluissa tapahtuu rasvapisarossa, joita infektion aikana muodostuu kalvoverkoston ja endoplasmisen retikulumin läheisyyteen. Uudet viruspartikkelit vapautuvat solusta hyödyntäen todennäköisesti lipoproteiinien käyttämää aktiivista uloskuljetus-mekanismia. HCV leviää maksassa infektoituneesta solusta terveeseen soluun todennäköisesti suoraan solusta toiseen tapahtuvalla infektiopro-

sessilla, jota välittävät samat maksasolujen pinnan reseptorit, jotka säätelevät HCV:n sitoutumista verenkierrosta maksasoluun (Zeisel *et al.* 2013).

2.2 Viruksen vaikutus immuunijärjestelmään

Luontaisen immunitetin aktivoituminen virusinfektiossa on olennainen osa elimistön puolustusjärjestelmää. Infektoitunut solu tuottaa nopeasti interferoneja, jotka estävät viruksen monistumista kohdesolussa. Samanaikaisesti interferonit myös käynnistävät infektoituneen solun lähellä olevissa soluissa antiviraalisten proteiinien tuotannon. Lisäksi interferonit ja solujen muut välittäjäaineet aktivoivat erilaisia immuunijärjestelmän soluja kuten NK- ja T-soluja, jotka ovat osa luontaista ja mikrobispesifistä hankittua puolustusjärjestelmää.

Interferonit (IFN) ovat sytokiineja, ja ne on jaettu kolmeen tyyppiin sen perusteella, minkä reseptorien avulla ne tunnistetaan soluissa (Heim 2013). Tyypin I interferoneja ovat IFN- β , joka aktivoituu ensimmäisenä virusinfektiossa ja IFN- α -perhe, johon kuuluu useita jäseniä. Useimmat solutyypit sekä tuottavat että pystyvät tunnistamaan tyypin I interferonit. Ainut tyypin II edustaja on IFN- γ , jota tuottavat vain NK-solut ja aktivoidut T-solut. Viime vuosina on löydetty tyypin III interferoneja, jotka on nimetty IFN- λ 1–4:ksi. Niitä tuottavat useat solut. Tyypin III IFN-reseptorit löytyvät ensisijaisesti epiteelisoluista, mutta myös maksan soluissa on näitä reseptoreita.

Solut tunnistavat virusten ja virusgenomien läsnäolon kahden erityyppisen reseptoriperheen, Tollin-kaltaisten (TLR) ja RIG-I-kaltaisten reseptorien (RLR), avulla ja aktivoivat solun IFN-tuotannon (Li & Lemon 2013). Erilaisia mikrobeja ja niiden rakenteita tunnistavat TLR-reseptorit sijaitsevat solun membraaneilla. TLR3- ja TLR7-reseptori sijaitsevat solun sisällä endosomien membraaneilla ja tunnistavat mm. viruksen yksi- tai kaksijuosteista RNA:ta. RIGI:n kaltaiset reseptorit ovat solun sisäisiä reseptoreita, ja niistä virus-RNA:ta tunnistavat RIG-I- ja MDA5-reseptorit. Soluissa HCV-RNA:ta tunnistavat ainakin TLR3- ja RIG-I-reseptorit. HCV-infektion alkuvaiheessa solut pystyvät tuottamaan interferoneja, mutta tämä ei ilmeisesti riitä estämään viruksen monistumista. Infektoituneissa soluissa viruksen NS3/4A-proteasi pilkkoo solun interferonituotantoa aktivoivilta reiteiltä tärkeitä proteiineja, jolloin interferonien tuotanto vähenee (Horner & Gale 2013). Tämän lisäksi virusproteiinit core, E2 ja NS5A häiritsevät interferonien havaitsemista estämällä IFN-reseptoreilta lähtevän signaalin välittymisen, mikä puolestaan vähentää puolustusvasteiden aktivoitumista soluissa (Horner & Gale 2013). Virusproteiinit core ja NS5A estävät myös interferonien indusoimien antiviraalisten proteiinien toimintaa soluissa.

HCV-infektion eri vaiheissa elimistö tuottaa interferoneja ja erilaiset antiviraaliset proteiinit aktivoituvat (Heim 2013). Akuutin infektion alkuvaiheessa havaitaan tyyppin I interferonien indusoimia antiviraalisia proteiineja. Nämä eivät kuitenkaan kykene riittävässä määrin estämään HCV:n lisääntymistä ja hävittämään virusta. Myöhemmin akuutin vaiheen aikana havaitaan tyyppin II interferonin eli IFN- γ :n indusoimia antiviraalisia proteiineja. Samalla IFN- γ houkuttelee paikalle HCV-spesifisiä T-soluja, jotka edesauttavat viruksen häätämistä elimistöstä joko tappamalla HCV-infektoituneet solut tai tuottamalla lisää sytokiineja.

Elimistössä syntyy HCV:lle spesifisiä neutralisoivia vasta-aineita muutamien kuukausien kuluttua infektiosta, mutta vain pieni osa näistä kykenee estämään infektion leviämistä (Neumann-Haefelin & Thimme 2013). Selityksenä voi olla viruksen suuri muuntelutaipumus, jonka seurauksena neutralisoivat vasta-aineet eivät tunnista virusta. Myös virusproteiineihin sitoutuneet lipoproteiinit voivat vaikeuttaa viruksen tunnistamista. Lisäksi viruksen leviäminen suoran solukontaktin kautta toisiin soluihin sivuuttaa neutralisoivat vasta-aineet. Nykykäsityksen mukaan HCV-spesifiset vasta-aineet voivat jossain määrin neutraloida viruksia, mutta ne eivät auta merkittävästi HCV:n hävittämisessä elimistöstä. HCV-vasta-aineet kertovat henkilön saaneen HCV-tartunnan jossain elämänvaiheessaan.

Akuutin HCV-infektion aikana noin kolmasosa kantajista paranee spontaanisti. Spontaani paraneminen näyttäisi liittyvän hyvään soluvälitteiseen immunitettiin HCV:tä vastaan. Lopuille kantajille virus jää krooniseksi ja heidän keskuudessaan on suurta vaihtelua tyyppin I ja III interferonien tuotannossa kroonisen infektion kuluessa (Heim 2013). HCV-potilaat, jotka tuottavat interferoneja infektion aikana eivät hyödy yleensä IFN- α hoidosta.

HCV-infektion aikana tuotettujen interferonien alkuperä maksassa on aktiivisen tutkimuksen kohteena. On mahdollista, että virusinfektoituneet maksan solut eivät varsinaisesti pystyisi tuottamaan interferoneja, vaan ainoastaan reagoisivat interferoniin, jota verenkierron mukana maksaan kulkeutuvat veren valkosolut kuten monosyytti/makrofagit ja dendriittisolut tuottaisivat (Park & Rehermann 2014).

2.3 Infektion muut vaikutukset soluissa

Hepatiitti C -virus hyödyntää elinkiertonsa aikana monin tavoin solujen lipidejä. Ensinnäkin veressä kiertäviin viruksiin on sitoutunut erilaisia lipoproteiineja ja kolesterolijohdannaisia, jolloin ne pääsevät soluihin lipoproteiineja tunnistavien reseptorien avulla (Alvisi *et al.* 2011). Toiseksi viruksen monistuminen soluissa tarvitsee kolesterolia. Kolmanneksi valmistuneiden viruspartikkelien vapautuminen soluista hyödyntää solujen lipoproteiineille suunnattua erityisreittiä. HCV-infektoituneissa soluissa havaitaankin lisääntyntä rasvojen tuottoa ja vähentyntä rasvojen hajo- tusta. HCV-infektion seurauksena soluissa aktivoituvat kolesterolituotantoa säätele-

vä geeni sekä muita rasvahappojen tuotantoa lisääviä geenejä. Steatoosia eli maksan rasvoittumista todetaan 40–80 %:lla kroonisista HCV-kantajista, ja vaikka muut myötävaikuttavat tekijät, kuten runsas alkoholin käyttö, ylipaino ja diabetes, suljetaan pois niin n. 40 %:lla HCV-kantajista havaitaan maksan rasvoittumista (Negro 2010).

Kroonisista HCV-kantajista 32–70 %:lla todetaan insuliiniresistenssi. Tämä myötävaikuttaa mm. diabeteksen puhkeamiseen, maksafibroosin ja maksasyövän kehittymiseen sekä voi lisätä myös sydänsairauksien riskiä (El-Zayadi & Anis 2012). Lisäksi insuliiniresistenssin on havaittu heikentävän hoito-vastetta interferonille.

HCV-infektion seurauksena soluissa muodostuu paljon vapaita happiradikaaleja, ja näiden kertyminen aiheuttaa soluissa oksidatiivista stressiä. Tämä vahingoittaa soluja ja voi myös edistää maksasolujen muuntumista syöpäsoluiksi (Ivanov *et al.* 2013).

3 HEPATIITTI C -VIRUSINFEKTION ETENEMINEN JA MAHDOLLISET SAIRAUDET

3.1 Akuutti ja krooninen virusinfektio

Hepatiitti C -viruksen itämisaika on kahdesta kahteentoista viikkoon. Suurin osa akuuteista hepatiitti C -infektioista on oireettomia ja vain 15–25 % tartunnan saaneista saa oireita kuten keltaisuutta, pahoinvointia ja vatsakipuja. Akuutti oireeton infektio jää usein hoitamatta, ja nämä tapaukset jäävät lähes aina krooniseksi infektioksi. Maksatulehduksesta kertovat transaminaasiarvot (S-ASAT, S-ALAT) voivat kohota huomattavasti tai olla normaalitasolla. HCV-RNA on todettavissa jo oireiden alkaessa, ja HCV-vasta-aineet ilmaantuvat yleensä noin 5–15 viikon kuluttua tartunnasta ja voivat säilyä tartunnan saaneilla vuosikymmeniä. Jos virus-RNA:ta ei ole enää toistuvissa tutkimuksissa todettavissa, infektion voidaan katsoa parantuneen. Eurooppalaisen maksantutkimus yhdistyksen (European Association for the Study of the Liver, <http://www.easl.eu>) suositus on toistaa negatiivinen virus-RNA-testi kolmen kuukauden kuluttua uudelleen, ja mikäli se on edelleen negatiivinen, henkilön katsotaan parantuneen infektiosta.

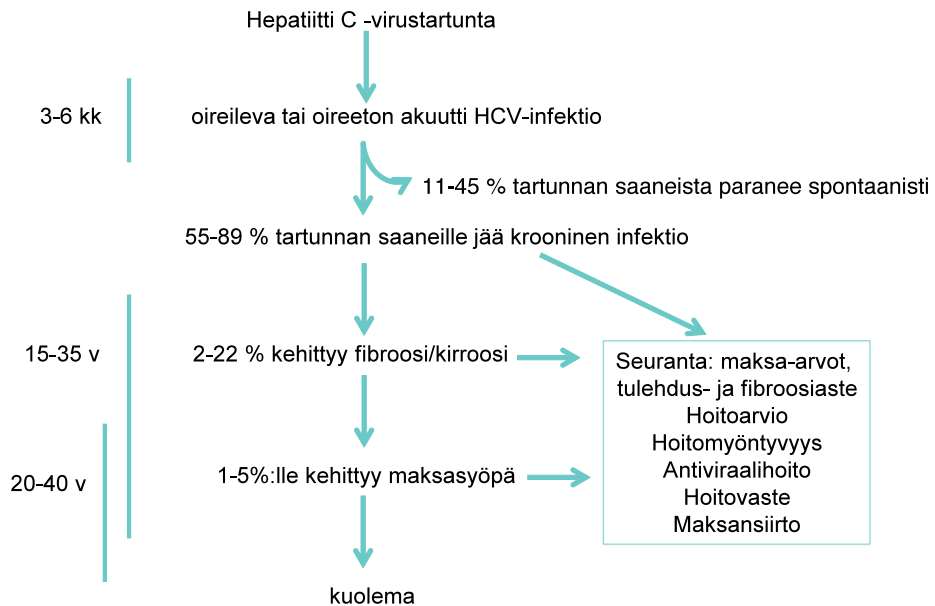
HCV-infektion spontaaniin paranemiseen vaikuttavia tekijöitä ei tunneta hyvin. Paranemistaipumusta voivat selittää eroavaisuudet yksilötasolla kuten immuunivasteen aktivoituminen (ks. osio 2.2 Viruksen vaikutus immuunijärjestelmään), mutta myös itse viruksen ominaisuudet ja isäntä-virus -tekijöiden vuorovaikutus.

Tartunnan saaneista näyttäisi tutkimusten mukaan parantuvan spontaanisti 20–30 %, useimmiten 3-6 kk:n kuluttua tartunnasta. Parantuminen on mahdollista myös myöhemmin (Micallef *et al.* 2006). Naisten paraneminen infektiosta on ollut yleisempää kuin miesten. Vastaavanlaisia havaintoja tehtiin laajassa tutkimuksessa (n=632), jossa HCV-infektio parani spontaanisti vuoden kuluessa noin joka neljänellä, ja heidän keskimääräinen paranemisaikansa oli 16,5 viikkoa (Grebely *et al.* 2013). Naisista spontaanisti parani 38 % ja miehistä 21 %. HCV-genotyyppi 1 -infektion saaneista parantui spontaanisti 27 % ja genotyypin 3 aiheuttamista infektiosta parantui 18 %. Norjalaisessa huumeidenkäyttäjien keskuudessa tehdyssä tutkimuksessa (n=523) todettiin spontaani paraneminen 36 %:lla miehistä ja 39 %:lla naisista (Kielland *et al.* 2013). Vieläkin yleisempää spontaani paraneminen oli naisilla (n=700), jotka saivat vuonna 1977 Irlannissa HCV genotyypin 1b -viruksella kontaminoitunutta anti-D immunoglobuliinia (Barrett *et al.* 2001). Heistä seurannan aikana parani spontaanisti 45 %.

Tutkimukset lasten spontaanin paranemisen yleisyydestä HCV-infektiosta ovat melko ristiriitaisia. Yeung totesi spontaania paranemista 28 %:lla lapsista (Yeung *et al.* 2007), mutta toisissa tutkimuksissa tämä on havaittu vain verensiirron välityksel-

lä saatujen infektioiden kohdalla (Abdel-Hady *et al.* 2011) ja joissain tutkimuksissa on havaittu, että spontaani paraneminen HCV-infektiosta on lapsilla jopa vähäisempää, 11–16 % (Bortolotti *et al.* 2008). Kuitenkin sadan espanjalaisen lapsen aineistossa, jossa lasten äidit olivat HCV-kantajia, 22 % vastasyntyneistä oli ohimenevästi HCV-infektoituneita, mutta suurin osa heistä parani spontaanisti ja vain 8 % jäi krooniseksi viruksen kantajiksi (Ruiz-Extremera *et al.* 2011).

Spontaanisti parantuneilta ihmisiltä on etsitty selittäviä geneettisiä tekijöitä yhden nukleotidin polymorfismia (SNP) kartoittavan menetelmän avulla. Ihmisen genomissa on arvioitu olevan yli 10 miljoonaa tällaista mahdollista pistemutaatiokohtaa. Kromosomista 19 on löydetty lukuisia pistemutaatioita, ja niiden eri muodot näyttävät liittyvän spontaaniin paranemiseen HCV-infektiosta. Nämä pistemutaatiot sijaitsevat alueella, jossa ovat interferoni λ -geenit 1–3 (Jimenez-Sousa *et al.* 2013) ja äskettäin löydetty interferoni λ 4-geeni (Prokunina-Olsson *et al.* 2013). Näiden λ -geenien alueella olevat mutaatiokohtat voivat olla erilaisia tai esiintyvyys voi vaihdella riippuen henkilöiden etnisestä alkuperästä (Jimenez-Sousa *et al.* 2013). Sama mutaatiokohta voi vaikuttaa myönteisesti genotyypin 1 tai 4 aiheuttaman infektioiden paranemiseen, mutta tätä vaikutusta ei havaita genotyypin 2 ja 3 aiheuttamien infektioiden osalta (Duggal *et al.* 2013). Myös muilta genomien alueilta on löydetty uusia geneettisiä tekijöitä, kun on tutkittu HCV-infektiosta parantuneita henkilöitä (Duggal *et al.* 2013, Mosbrugger *et al.* 2010).



Kuva 2. Hepatiitti C -infektion eri vaiheet ja kroonisen infektioiden aikana mahdollisesti kehittyvien sairauksien havaittu esiintyminen kirjallisuuden perusteella.

3.2 Hoitomahdollisuudet

Hoidon tavoitteena on hävittää virus elimistöstä. Pysyvä hoitovaste todetaan saavutetuksi, mikäli puolen vuoden kuluttua hoidon päättymisestä viruksen RNA:ta ei voida havaita seerumissa/plasmassa. HCV-infektiota voidaan hoitaa jo akuutin vaiheen aikana, jolloin onnistunut hoitotulos saavutetaan jopa 70–90 %:lla (Doyle *et al.* 2012). Kroonisessa infektiossa hoitotulos on huonompi, ja tähän vaikuttavat mm. infektion kesto ja se onko infektio ennättänyt aiheuttaa muutoksia maksassa (ks. 3.3 Kroonisen HCV-infektion mahdolliset seuraukset).

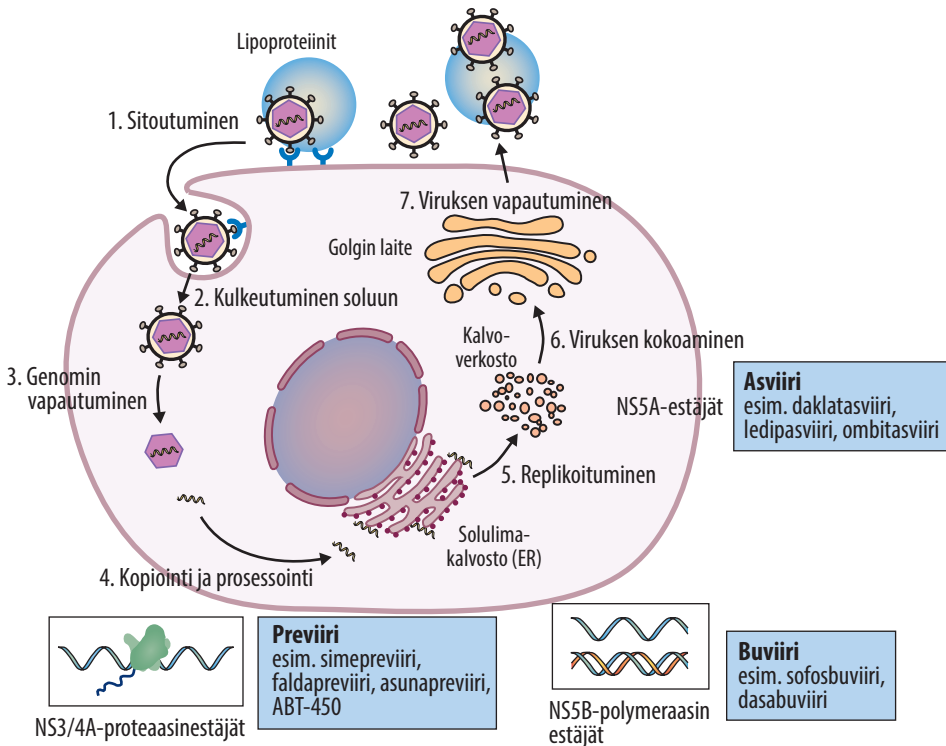
Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmää käytettäessä keskeisin hoitoennusteeseen vaikuttava tekijä on, saavuttaako potilas nopeasti hyvän hoitovasteen eli HCV-RNA:ta ei enää ole havaittavissa neljän viikon hoidon jälkeen. Osaltaan myös viruksen genotyyppi vaikuttaa hoitoennusteeseen. Perinteisesti käytetty interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoito tehoaa n. 70–80 %:iin HCV-genotyyppin 2 ja 3 potilaista, mutta keskimäärin puolet genotyyppin 1 ja 4 kantajista jää vaille pysyvää hoitotulosta. Interferoni- ja ribaviriinihoitoon liittyy paljon sivuvaikutuksia, ja hoidon pidentyessä lisääntyy keskeyttäneiden osuus. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat flunssankaltaiset oireet, unettomuus, hermostuneisuus, kilpirauhasen toimintahäiriöt, anemia, leuko- ja neutropenia sekä masennus. Masennuksen kehittyminen hoidon aikana voi olla hyvin yleistä, pohjoismaisen tutkimuksen mukaan jopa 35 % HCV-potilaista sai masennusoireita hoidon aikana (Leutscher *et al.* 2010). Sivuvaikutustenkin vuoksi kehitetään uusia paremmin siedettäviä lääkkeitä. Ensimmäisinä uusina lääkkeinä markkinoille tulivat telapreviiri ja bosepreviiri, jotka estävät hepatiitti C -viruksen NS3/4A-proteasiinin ja NS5B RNA-polymeraasiin toimintaa. Näitä käytetään vain HCV-genotyyppin 1 aiheuttamassa infektiossa interferonin ja ribaviriinin kanssa (Doyle *et al.* 2012). Uudet II-polven virusspesifiset tehokkaammat ja vähemmän sivuvaikutuksia aiheuttavat lääkkeet ovat syrjäyttäneet tela- ja bosepreviirin hepatiitti C -virusinfektion hoidossa.

Perinteistä IFN-hoitoa käytettäessä on positiivinen hoitovaste liittynyt moniin IFN- λ geenien alueelta löytyviin mutaatioihin (Jimenez-Sousa *et al.* 2013). Hoitovaste vaihtelee eri etnistä alkuperää olevissa ryhmissä ja eri HCV-genotyyppien aiheuttamissa infektioiden (Holmes *et al.* 2011, Jimenez-Sousa *et al.* 2013). Aiemmin mainittu IFN- λ 3 geenin lähellä sijaitsevan mutaation suotuisa muoto liittyy hyvään hoitovasteeseen afroamerikkalaista ja eurooppalaista alkuperää olevilla sekä latinalaisamerikkalaisilla ihmisillä, mutta tämän mutaation suotuisa muoto on yleisin amerikan-eurooppalaisten keskuudessa ja selittää näin hoitovasteen vaihtelua eri etnistä alkuperää olevissa ryhmissä (Holmes *et al.* 2011). Tämän IFN- λ 3 mutaation suotuisa muoto genotyyppin 1 ja 4 infektioiden ennustaa parempaa hoitovastetta, mutta genotyyppin 2 ja 3 osalta vaikutus hoitovasteeseen ei ole yhtä helposti tulkittavissa (Holmes *et al.* 2011, Jimenez-Sousa *et al.* 2013). Muita hoitovasteeseen liittyviä

mutaatioita on myös löydetty muualta ihmisen genomista, mutta näiden mutaatioiden vaikutusmekanismeja ei vielä ymmärretä.

Kaikkiin HCV-genotyyppeihin tehoavien uusien lääkkeiden kehitys jatkuu, sillä IFN- α :sta ja ribaviriinista haluttaisiin luopua niiden aiheuttamien sivuvaikutusten, pitkän hoito-ajan (48–72 viikkoa), ja interferonin ihonalaisen annostelun takia. Uusien lääkkeiden vaikutus voi kohdistua joko isäntäsolujen toimintaan tai virusproteiinien toimintaan infektion aikana. Solujen toimintaan vaikuttavat lääkkeet tehoavat kaikkiin HCV-genotyyppeihin, mutta ne voivat aiheuttaa myös sivuvaikutuksia solujen toiminnalle. Kehitteillä on lääkkeitä, jotka vaikuttaisivat viruksen monistumiselle oleellisten solukomponenttien, kuten mikro-RNA122:n ja syklofiiliini A-proteiinin, ilmentymiseen tai niiden toimintaa estävästi (Hopkins *et al.* 2012, Janssen *et al.* 2013).

Virusproteiinien toiminnan estoon kohdistuvat lääkkeet eivät vaikuta solujen toimintaan, mutta niiden vaikutus voi olla rajoittunut tiettyihin viruksen genotyyppeihin. Useita uusia lääkkeitä on kehitteillä kolmen virusproteiinin toiminnan estämiseksi (Barreiro *et al.* 2013, Liang & Ghany 2013). Näitä ovat NS3/4A-proteaasin toimintaa estävät proteaasinestäjät (mm. simepreviiri, faldapreviiri ja asunapreviiri), NS5A-proteiinin toimintaa estävät inhibiittorit (mm. ledispaviiri ja daklatasviiri) ja NS5B-polymeraasin toiminnan estävät nukleosidi- ja nukleotidi-inhibiittorit (mm. sofosbuviiri ja ABT333), jotka pysäyttävät virus-RNA:n kopioinnin tai estävät muutoin NS5B-proteiinin toimintaa (Kuva 3). Näistä uusista lääkeaineista voidaan kehittää yhdistelmähoitoja ilman interferonia, tai niitä voidaan käyttää yhdessä ribaviriinin kanssa. On myös mahdollista yhdistää näitä uusia lääkkeitä perinteiseen interferoni- ja ribaviriini-yhdistelmähoitoon. Potilaskohtainen arvio, jossa huomioidaan henkilön elämäntilanne, infektion aiheuttamat muutokset maksan toiminnassa ja mahdolliset aiemmin epäonnistuneet hoidot, on tärkeä myös tulevaisuudessa.



Kuva 3. Hepatiitti C -viruksen lisääntyminen maksasolussa ja uusien virus-spesifisten lääkkeiden vaikutuskohdat ja luokittelu. NS3/4A-proteasiinestäjät on nimetty previireiksi, NS5B-polymeraasin estäjät buviireiksi ja NS5A-estäjät puolestaan asviireiksi. Hoidossa käytetään vaikutusmekanismiltaan toisistaan poikkeavia lääkkeitä eri ryhmistä tehon parantamiseksi ja resistenssin muodostumisen estämiseksi (Färkkilä 2014). (Kuva julkaistaan Aikakauskirja Duodecimin luvalla)

Tällä hetkellä tutkitaan yli 60 uutta molekyyliä HCV-infektion hoidossa. Näistä tutkimuksista kertyvää tietoa kuten lääkkeiden ja lääkekombinaatioiden teho eri HCV-genotyyppien aiheuttamiin infektiioihin, kirroosin vaikutus hoitovasteeseen ja mahdolliset sivuvaikutukset ja ristireaktiot muiden lääkkeiden kanssa kootaan sivustoille (www.hcvtarget.org, www.hep-druginteractions.org). Tähän mennessä on havaittu, että hoitoaika voidaan lyhentää useimmissa tapauksissa 8–12 viikkoon, jolloin hoidon kustannustehokkuus paranee ainakin osassa genotyypeistä ja sivuvaikutukset ovat vähäisempiä kuin aiemmissa hoitokäytännöissä. Hepatiitti C -viruksesta muodostuu koko ajan uusia vaelalajeja elimistössä, ja sen vuoksi kehittyä helposti myös hoidolle vastustuskykyisiä virusmuunnoksia, joiden edustamien populaatioiden koot voivat vaihdella infektion ja hoidon aikana. Seurauksena voi olla hoidolle vastustuskykyisen virusmuunnoksen yleistyminen elimistössä hoidon aikana (Halfon & Locarnini 2011). Resistenssin kehittymistä on havaittu useille uusille

NS3/4A-proteaasin ja NS5B-polymeraasin estäjille. Sofosbuviri, joka myös estää NS5B-polymeraasin toiminnan, näyttäisi toistaiseksi olevan poikkeus muihin lääkkeisiin verrattuna, sillä sen aiheuttama resistenssimutaatio tekee viruksesta huonosti monistuvan. Lisäksi viruslääkeresistenssiä pyritään välttämään käyttämällä useita lääkkeitä yhdessä.

3.3 Kroonisen infektion mahdolliset seuraukset

3.3.1 Maksakirroosi

Hepatiitti C -viruksen aiheuttaman pitkäaikaisen maksatulehduksen seurauksena maksaan voi kertyä sidekudosta eli HCV-kantajalle kehittyä maksafibroosi. Alkavassa fibroosissa muuntuneita alueita alkaa muodostua eri puolille maksa. Fibroosin edetessä alueet laajenevat ja niitä muodostuu lisää ja lopulta maksasolujen ravin- teiden saanti verestä vaikeutuu. Vauriot eivät etene tasaisesti maksassa. (Marcellin *et al.* 2002). Maksan tulehdusastetta ja vaurioitumista voidaan tutkia biopsia- näytteiden ja ultraäänitutkimuksen avulla. Maksan kuntoa voidaan luokitella biopsia-näytteistä METAVIR-asteikolla, jossa F0 kuvaa tilannetta missä fibroosia ei havaita, F1–F3 luokat kuvaavat eriasteista fibroosia ja F4-luokka tarkoittaa kirroosia. Fibroosin kehittyminen on hyvin yksilöllistä, osalla muutokset alkavat ja kehittyvät hitaasti ja toisilla eteneminen on nopeaa ja johtaa kirroosiin. Fibroosin etenemisen riskitekijöitä ovat mm. henkilön vanhempi ikä, miessukupuoli, runsas alkoholin käyttö, ylipaino, immuunipuutos sairaudet kuten HIV, rasvamaksa, diabetes ja HCV-genotyyppi 3:n aiheuttama infektio (Marcellin *et al.* 2002, Probst *et al.* 2011). Alkoholi on Suomessa suurin maksakirroosin aiheuttaja, mutta viimeaikoina myös vyötärölihavuuden ja aineenvaihduntahäiriöiden kuten aikuistyyppin diabeteksen aiheuttama rasvamaksa ovat yleistyneet kirroosin syinä (Lääkärikirja Duodecim, www.terveyskirjasto.fi).

Pysyvän hoitovasteen saavuttaneilla HCV-potilailla maksavaurioiden eteneminen pysähtyy ja myös fibroosin määrän on todettu vähentyneen ja maksan toiminnan parantuneen. Kuitenkin jo kirroosivaiheeseen edenneillä HCV-kantajilla riski sairastua maksasyöpään säilyy, ja he tarvitsevat pysyvää seurantaa. Riski on kuitenkin selvästi pienempi kuin henkilöillä, jotka eivät ole saavuttaneet pysyvää hoitovastetta (Aleman *et al.* 2013). D'Ambrosio ym. havaitsivat kirroositasoisten vaurioiden vähentymistä pysyvän hoitovasteen saavuttaneilla. Heidän tutkimuksessaan oli 38 henkilöä, joilla oli ennen hoitoa F4-tasolle edennyt kirroosi, ja keskimäärin viiden vuoden kuluttua pysyvän hoitovasteen saavuttamisesta 23 henkilön kohdalla havaittiin kirroosin lieventyneen ja vaurioituneen alueen maksassa pienentyneen (D'Ambrosio *et al.* 2012).

Arviot maksakirroosin kehittymisestä HCV-tartunnan saaneilla vaihtelevat huomattavasti eri tutkimuksissa johtuen mm. seuranta-ajan pituudesta ja tutkimusasetelmasta (Kuva 2). Kansainvälistä tutkimuksista kootun tiedon perusteella kirroosia on arvioitu esiintyvän 20 vuoden kuluttua infektiosta keskimäärin 22 %:lla maksaklinikoiden potilaista, 24 %:lla verensiirron seurauksena infektoituneista potilaista, 4 %:lla verenluovuttajien keskuudesta löydettyistä HCV-infektion kantajista ja 6 %:lla erilaisissa väestöryhmissä havaituista HCV-kantajista (Freeman *et al.* 2001). Toinen laskennallinen malli, joka pohjautuu laajaan meta-analysiin 111 HCV-tutkimuksesta, ennustaa, että 16 % HCV-kantajista saa maksakirroosin 20 vuoden kuluessa tartunnasta ja kirroosin osuus nousee 41 %:iin 30 vuoden kuluttua tartunnasta (Thein *et al.* 2008). Todennäköisyys saada kirroosi 20 vuoden kuluessa HCV-tartunnasta on 2–3-kertainen jos infektiota on todettu yli 30-vuotiaana verrattuna henkilöön, jonka infektiota on todettu nuorempaan. Lisäksi Theinin tutkimus vahvisti havaintoja, että erilaisilla HCV-potilasryhmillä on huomattavia eroja kirroosin kehittymisen todennäköisyydessä. Dialyysipotilailla ja munuaissiirtopotilailla on arvioitu kirroosin kehittymisen riskin olevan korkeampi kuin muilla ryhmillä.

Naisilla, jotka saivat Irlannissa genotyyppi 1b:n aiheuttaman HCV-infektion saatuneen anti-D immunoglobuliinin mukana vuonna 1977, on havaittu vähäisempää kirroosin kehittymistä. Levinen tutkimuksessa, jossa oli mukana 182 HCV-infektion saanutta hoitoa vaille jäänyttä naista, vain 2,1 %:lla havaittiin kirroosi 27 vuoden kuluttua (Levine *et al.* 2006). Samalla tavoin Saksassa vuosina 1978–1979 HCV-infektion saaneiden 1 833 naisen joukossa on havaittu kirroosin esiasteita 1,5 %:lla ja kirroosia 0,5 %:lla 25 vuoden kuluttua tartunnasta (Wiese *et al.* 2005). Heistä 15 % oli saanut hoitoa. Kun tilannetta tarkasteltiin uudelleen 35 vuoden kuluttua tartunnasta 718 naisen otannalla, 9,3 %:lla oli havaittavissa maksakirroosia (Wiese *et al.* 2014). Tarkempi jaottelu osoitti kirroosia löytyvän 15,3 %:lta hoitoa saaneista naisista, jotka eivät kuitenkaan saavuttaneet pysyvää hoitotulosta. Hoitamattomien naisten keskuudessa kirroosia löytyi 14,2 %:lta ja pysyvän hoitovasteen saavuttaneista 6 %:lta.

Lapsena saadun HCV-infektion aiheuttamia sairauksia on seurattu useissa tutkimuksissa (Abdel-Hady *et al.* 2011, Robinson & Doucette 2012). Useimmiten lapsilla kuvataan vain lievää tai kohtuullista fibroosia, sillä maksan histologiset muutokset etenevät lapsilla hitaasti (Wirth *et al.* 2010). Kirroosia tavataan keskimäärin vain yhdellä prosentilla lapsista (Robinson & Doucette 2012). Mutta lasten varttuessa ja pitkän ajan kuluessa maksavauriot voivat edetä, ja siksi tartunnan saaneiden tilaa tulisi systemaattisesti seurata.

Euroopassa vuosina 1988–2012 tehdyistä maksansiirroista valtaosa, 59 %, on tehty kirroosin vuoksi ja 16 % erilaisten syöpien takia (www.eltr.org). Virukset ovat aiheuttaneet 39 % maksakirrooseista ja alkoholin käyttö 33 %. Yhdysvalloissa maksansiirtoa vuosina 1985–2006 jonottaneista henkilöistä 36 % oli HCV-kantajia (Kim *et al.* 2009).

Suomessa tehdään n. 50 maksansiirtoa vuosittain, ja tähän mennessä HYKS:ssä on tehty yhteensä jo yli tuhat maksansiirtoa (www.hus.fi/maksansiirrot). Yleisimmät syyt maksansiirtoon Suomessa ovat krooninen, loppuvaiheen maksatauti tai äkillinen maksan vajaatoiminta (www.hus.fi/maksansiirrot). Joka viides maksansiirto tehdään äkillisen maksan vajaatoiminnan vuoksi, joka voi aiheutua virusinfektioista, maksan laskimoiden tukkeutumisesta tai erilaisten myrkytysten seurauksena (Munuais- ja maksaliitto, www.musili.fi). Alkoholin käytön aiheuttamien sairauksien takia on tehty 10 % kaikista maksansiirroista. Virushepatiittien aiheuttaman kirroosin takia on maksansiirtoja tehty harvoin. Hepatiitti C -infektion aiheuttama maksakirroosi tai maksasyöpä on ollut syynä 25 henkilön maksansiirtoon (henkilökohmainen tiedonanto, Helena Isoniemi).

Maksakirroosin aiheuttamat kuolemat ovat vähentyneet tasaisesti useimmissa maailman maissa (Bosetti *et al.* 2007). Euroopan maista poikkeuksen muodostavat mm. Puola, Iso-Britannia, Tanska ja Suomi, joissa kuolemat ovat lisääntyneet vuodesta 1970 vuoteen 2002 asti (Bosetti *et al.* 2007). Näissä tilastoissa ei kuitenkaan erotella maksakirroosiin johtaneita syitä eli kyse ei ole pelkästään virushepatiitin seurauksena syntyneistä kirroosista.

3.3.2 Maksasyöpä

Maksasyövän syntyyn vaikuttavat mm. runsas alkoholin käyttö, diabetes, ylipaino, ja krooninen hepatiitti B tai C -virusinfektio. Näiden tekijöiden merkitys maksasyövän synnyssä vaihtelee eri puolilla maailmaa. Yhdysvalloissa ja Japanissa HCV-infektiota pidetään merkittävimpänä maksasyövän aiheuttajana (Chung *et al.* 2010, Morgan *et al.* 2013). Japanissa maksasyövän taustalla on HCV-infektio 70 %:ssa tapauksista (Chung *et al.* 2010). Arviot HCV-infektion esiintyvyydestä maksasyöpäpotilailla vaihtelevat Euroopassa ja Yhdysvalloissa 12–72 % välillä (Bosch *et al.* 2004).

Maksasyöpä on tavallisin kirroosiin edenneen kroonisen HCV-infektion komplikaatio. Maksasyövän riskiä lisäävät myös samanaikainen HBV- (Tsai *et al.* 1997) tai HIV-infektio (Puoti *et al.* 2004), sokeritauti (El-Serag *et al.* 2006) ja rasvamaksa. Maksasyövän kehittyminen HCV-kantajille on 15–20 kertaa yleisempää kuin henkilöillä, joilla ei ole HCV-tartuntaa (El-Serag 2012). Kun maksasyövän kehittymistä kirroosipotilailla on seurattu, sen vuosittainen ilmaantuvuus on ollut USA:ssa noin 1 % (Lok *et al.* 2009) ja maailmanlaajuisesti 1–4 % (El-Serag 2012).

Maksasyöpäkuolleisuudessa on havaittavissa erilaisia esiintyvyytstreendejä Japanin, USA:n ja Euroopan välillä (Tanaka *et al.* 2006). Erot pohjautuvat siihen, kuinka HCV on levinnyt eri ajankohtina kussakin maassa. Kansainväliset tutkimukset ovat arvioineet maksasyöpäkuolleisuuden lisääntyneen USA:ssa ja Japanissa. Euroopan maissa tilanne on hyvin vaihteleva. Miesten kuolleisuus maksasyöpään on lisäänty-

nyt mm. Itävallassa, Saksassa, Kreikassa ja Espanjassa vuosien 1980 ja 2004 välisenä aikana (Bosetti *et al.* 2008). Samalla ajanjaksolla miesten maksasyöpäkuolleisuus on vähentynyt alkuvuosien nousun jälkeen esimerkiksi Ranskassa, Italiassa, Portugalissa ja Suomessa. Naisten primaarisesta maksasyövästä johtuva kuolleisuus on lisääntynyt Espanjassa, Sveitsissä ja Isossa-Britanniassa, mutta laskenut tai pysynyt ennallaan useissa muissa Euroopan maassa.

3.3.3 Muut sairaudet

Kroonista HCV-infektiota sairastavilla potilailla havaitaan häiriöitä rasva-aineenvaihdunnan lisäksi sokeriaineenvaihdunnassa. HCV-kantajilla yleinen insuliiniresistenssi myötävaikuttaa mm. diabeteksen puhkeamiseen, maksan fibroosiin, maksasyöpään ja voi liittyä myös sydänsairauksiin (Douglas & George 2009). Lisäksi insuliiniresistenssin on havaittu heikentävän hoitovastetta interferonille. Tartunnan saaneen insuliiniherkkyys palautuu kuitenkin normaaliksi, mikäli HCV-infektio paranee. HCV-infektion saaneilla on noin kaksinkertainen riski sairastua diabetekseen verrattuna infektoitumattomiin henkilöihin. Samanaikainen diabetes ja HCV-infektio lisäävät merkittävästi riskiä sairastua maksasyöpään (Bugianesi *et al.* 2012, White *et al.* 2008)

Krooninen HCV-infektio vaikuttaa maksan lisäksi laajalti myös muualla elimistössä (Jacobson *et al.* 2010). Immunologiset poikkeavuudet ovat tavallisia. Kroonista hepatiittia sairastavilla esiintyy vaskuliitteja, etenkin essentiaalista kryoglobulinemiaa, vaskuliitteihin liittyvää munuaistulehdusta, munuaiskerästulehdusta ja munuaisten vajaatoimintaa. Nivelreuman kaltaisia oireita esiintyy sekä HCV-potilailla että muilla maksatauteja sairastavilla ja HCV:n yhteyttä niveleireisiin onkin hankala selvittää. Erilaisia lymfoomia, etenkin non-Hodgkinin lymfoomia todetaan HCV-potilailla enemmän kuin muussa väestössä (Bugianesi *et al.* 2012, Peveling-Oberhag *et al.* 2013). Kroonista HCV-infektiota sairastavilla potilailla terveyteen liittyvä elämänlaatu on myös usein huonontunut ja depressio, kongnitiiviset ongelmat ja väsymys voivat osaltaan vaikuttaa tähän (Jacobson *et al.* 2010).

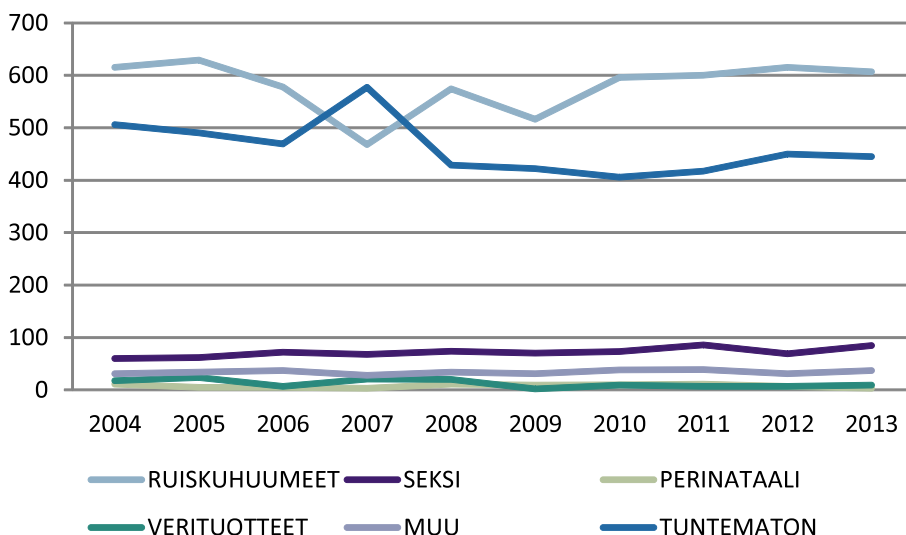
4 HEPATIITTI C- VIRUSINFEKTIOIDEN TOTEAMINEN JA SEURANTA

Useimmissa Euroopan maissa HCV-tartuntojen seuranta on pakollista ja passiivista. Tiedot tartunnoista kerätään joko yhteen kansalliseen rekisteriin, kuten Suomessa tartuntatautirekisteriin, tai moniin erilaisiin tiedonkeruujärjestelmiin (van de Laar 2010). Eri maiden kansalliset seurantajärjestelmät poikkeavat monilla tavoin toisistaan ilmoituskäytännöiltään ja sisällöltään. Eräissä maissa myös todennäköiset HCV-tapaukset kirjataan, ja joissain maissa akuutit ja krooniset HCV-infektiot luokitellaan erikseen. Yleistyksenä voidaan todeta, että osa Euroopan HCV-tartunnoista jää kuitenkin diagnosoimatta ja raportoimatta. EU on laatinut ja päivittänyt ohjeistusta tautitapausten ilmoittamisesta vuosina 2002 (2002/253/EC), 2008 (2008/426/EC) ja 2012 (2012/506/EU), mutta kaikki maat eivät sovelle näitä käytännössä (van de Laar 2010). Euroopan tautien ehkäisy- ja valvontakeskus ECDC on perustanut web-pohjaisen tartuntatautien seurantajärjestelmän (TESSy, <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/TESSy/Pages/TESSy.aspx>), johon Euroopan unionin (EU) ja Euroopan talousalueen (EEA) 30 jäsenvaltion odotetaan ilmoittavan myös hepatiitti C -virustartunnat. Vuosina 2011–2012 TESSy:n kerättiin ensimmäistä kertaa hepatiitti C -tapauksien tietoja vuosilta 2006–2011 eri maiden rekistereistä (Duffell & van der Laar 2013). ECDC:n julkaisema 'Hepatitis B and C in Europe, 2012' seurantaraportti perustuu TESSy:n tietoihin (Duffell & Gauci 2014). TESSy-järjestelmän tavoitteena on koota tiedot tartunnoista yhtenäisesti, jotta seuranta ja tapausten tietojen vertailu eri jäsenmaiden kesken olisi mahdollista.

Suomessa ei ole tehty otantatutkimuksia hepatiitti C -viruksen esiintyvyydestä koko väestössä. Kattavimman arvion esiintyvyydestä saa tartuntatautirekisteriin ilmoitettujen HCV-tapausten lukumäärän perusteella. Tutkimukset hepatiitti C -viruksen esiintymisestä Suomessa ovat keskittyneet tiettyihin väestöryhmiin kuten suonensisäisiä huumeita käyttävät, vangit, maahanmuuttajat ja odottavat äidit. Myös Suomen punaisen ristin Veripalvelu on tutkinut verenluovuttajilta HCV-vasta-aineiden esiintymistä vuodesta 1990 alkaen.

4.1 Tartuntatavat Suomessa

Viime vuosina hepatiitti C -virustartunnan saaneita on diagnosoitu Suomessa n. 1 100–1 200 vuosittain. Suomessa valtaosa tartunnan saaneista on käyttänyt suonensisäisiä huumeita, jolloin virus pääsee leviämään yhteiskäytön välityksellä kontaminoituneiden pistosvälineiden kautta (Hulkko *et al.* 2010, Jaakola *et al.* 2012). Hepatiitti C -virus voi tarttua myös sukupuoliiteitse, mutta tartuntariski on pieni. Harvinaisempia tartuntatapoja ovat raskauden ja synnytyksen aikaiset perinataalitartunnat, joita on kirjattu viimeisen kymmenen vuoden aikana yhteensä 75 tapausta. HCV:n siirtyminen äidistä lapseen on suhteellisen harvinaista, sillä HCV-tartunnan saaneiden äitien synnyttämistä vastasyntyneistä vain noin 3–5 % saa tartunnan (Arshad *et al.* 2011, Yeung & Roberts 2010). Lisäksi on löydetty muutamia verituotteiden välityksellä saatuja tartuntoja, mutta näiden tartuntojen alkuperä on epäselvä, ne voivat olla vanhoja tai peräisin muualta kuin Suomesta. Viimeisin Suomessa verituotteiden välityksellä saatu HCV-tartunta tapahtui vuonna 2000 (SPR Veripalvelu). Usein hepatiitti C -viruksen tartuntatapa jää tuntemattomaksi.



Kuva 4. Hepatiitti C -virusinfektioiden tartuntatavat Suomessa 2004–2013.

Kuvassa 4 on esitetty tartuntatautirekisteriin ilmoitettu tartuntatapa viimeisten kymmenen vuoden aikana. Ruiskuhuumeiden käyttö on yleisin HCV-tartunnan lähde, mutta noin 40 %:ssa tapauksista tartuntatapa jää tuntemattomaksi. Nuorilla 15–29-vuotiailla aikuisilla, viruksen tartuntatapa on tiedossa useammin kuin lapsilla

ja vanhemmilla henkilöillä. Ulkomaalaisten osalta tieto HCV:n tartuntatavasta puuttuu lähes 60 % tapauksista.

Hepatiitti C -testejä tehdään osana perusterveydenhuoltoa sekä yksityisellä että julkisella puolella, mikäli epäillään tartuntaa tai henkilö sitä pyytää. Huumeidenkäyttäjille suunnatuissa terveysneuvontapisteissä voi tehdä hepatiitti C -testin myös nimettömänä. Nämä tapaukset ilmoitetaan tartuntatautirekisteriin ilman henkilötietoja, ja tapauksia on ollut viime vuosina n. 10–20.

4.2 Tartuntatautirekisteriin ilmoitetut hepatiitti C -tapaukset

Suomessa HCV on kuulunut vuodesta 1995 lähtien tartuntatautirekisteriin ilmoitettaviin tartuntatauteihin. Laboratoriot tekevät ilmoitukset tartuntatautirekisteriin noin 70 nimetyn taudinaiheuttajamikrobin löydöksistä sekä kaikista verestä ja selkäydinnestestä tehdyistä löydöksistä. Lääkärit tekevät ilmoituksen yleisvaarallisista ja ilmoitettavista tautitapauksista lukuun ottamatta eräitä tauteja, joissa lääkärit on vapautettu ilmoittamisesta. Lääkärin ilmoituksen tiedot koskevat taudin tarkempaa kliinistä luokittelua, diagnoosin perusteita, oireellisuutta ja oireiden alkamisaikaa sekä todennäköisintä tartuntatapaa ja tartuntapaikkaa. Kaikki ilmoitetut tautitapaukset perustuvat aiheuttajamikrobin mikrobiologiseen osoitukseen. Tartuntatautirekisteriin ilmoitetaan HCV-positiivinen laboratoriolöydös joko lääkärin tai laboratorion ilmoituksella. Ilmoitus perustuu positiiviseen seerumin HCV-vasta-aine tai RNA-löydökseen. Kaikki Suomessa diagnosoidut tapaukset ilmoitetaan ts. suomalaisten lisäksi myös kaikkien Suomessa vakituisesti asuvien tai täällä vierailevien ulkomaalaisten saamat tartunnat ilmoitetaan. Tartuntatautirekisteriin on pyydetty ilmoittamaan myös HCV-genotyypit heinäkuusta 2014 lähtien. Tartuntatautirekisteriin ei koota kattavasti tietoa, onko kyseessä akuutti vai krooninen hepatiitti C -virusinfektio. Lääkärin ilmoittama mahdollinen tieto siitä, onko infektio akuutti vai krooninen siirretään tartuntatautirekisteriin, mutta infektiota ei tilastoida tällä perusteella.

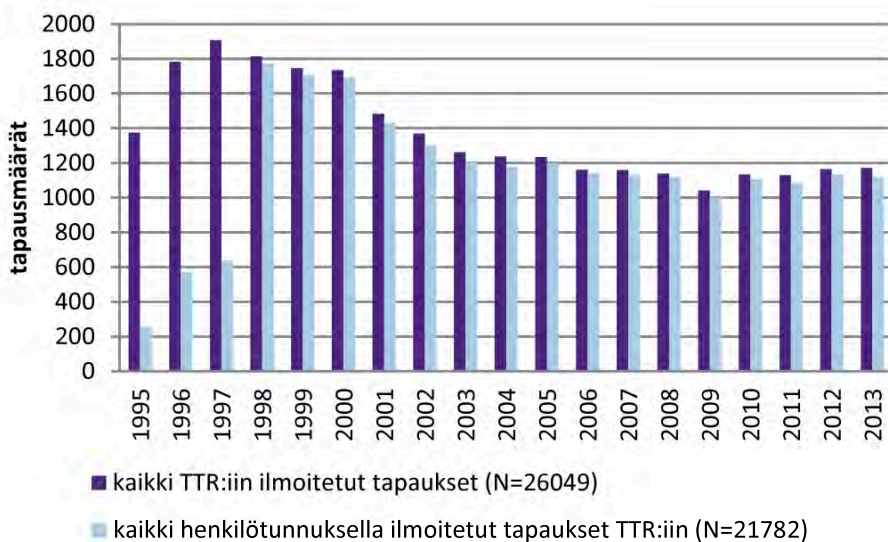
4.2.1 Aineistokuvaus

THL ylläpitää valtakunnallista tartuntatautirekisteriä Tartuntatautilain ja -asetuksen (www.ktl.fi/portal/suomi/osastot/infe/tutkimus/tartuntatautien_seuranta) perusteella. Tämän raportin aineisto koostuu tartuntatautirekisteriin vuosina 1995–2013 ilmoitetuista HCV-tapauksista. Tartuntatautirekisteriin on liitetty myös tieto kuolemasta, mutta peruskuolemansyyt tähän tutkimukseen on saatu tilastokeskuksen kuolemansyyaineistosta (<http://www.stat.fi/meta/til/ksyyt.html>). Syöpädiagnoosit on saatu THL:n syöpärekisteristä (www.cancer.fi/syoparekisteri/rekisterointi/).

Muita raportissa käytettyjä lähteitä ovat terveysneuvontapisteiden asiakkaiden sylkinäytteistä tehdyt HCV-määrytykset, vangeille tehdyt kyselyt ja HCV-testit, maahanmuuttajien keskuudessa tehty terveystutkimus sekä verenuovuttajille tehdyt HCV-testit. Tiedot raskaana olevien naisten HCV-positiivisuudesta perustuvat THL:n raskaudenaikaisen infektiöseulontarekisterin aineistosta tehtyyn anonyymiin seulontaan (Finnish maternity cohort; FMC).

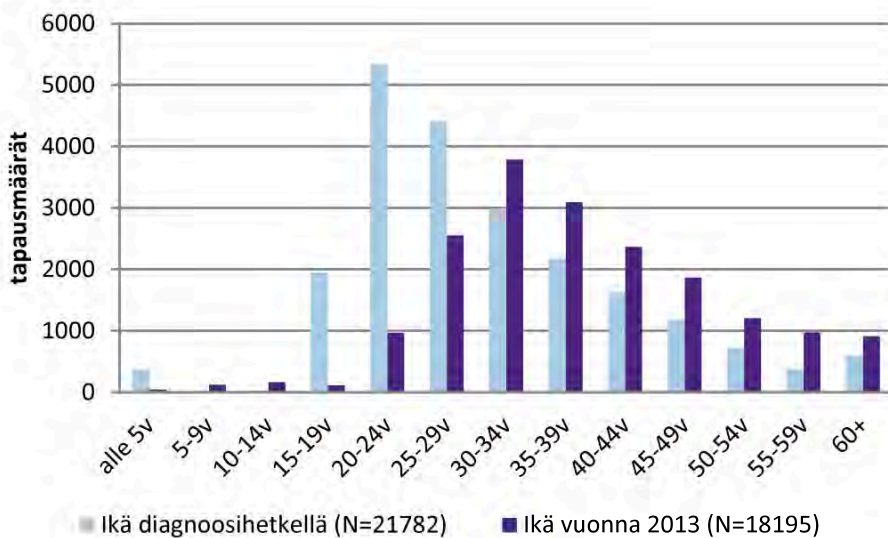
4.2.2 Tartuntojen määrä vuosien 1995 ja 2013 välillä

Suomessa vuosittain raportoitujen HCV-tartuntojen määrä on laskenut alkuvuosien jälkeen n. 1 100 tapaukseen vuodessa (Kuva 5). Yhteensä vuosien 1995–2013 välisenä aikana on tartuntatautirekisteriin ilmoitettu n. 26 000 HCV-tartuntaa. Vuosina 1995–1997 suuri osa tartunnoista ilmoitettiin ilman henkilötunnusta. Ensimmäisten viiden vuoden aikana näkyvät korkeammat tapausmäärät johtunevat aiemmin saaduista tartunnoista, jotka on raportoitu ilmoitusvelvollisuuden alettua. Kaikki Suomessa diagnosoidut tartunnat, myös ulkomaalaisilla todetut, ilmoitetaan tartuntatautirekisteriin. Jatkossa tarkastelun kohteena ovat tartuntatautirekisteriin henkilötunnuksella ilmoitetut henkilöt (n=21 782) ja kuvat 6-15 perustuvat näihin tapauksiin. Näiden HCV-tapausten ikäjakauma ilmoitushetkellä ja vuoden 2013 lopussa on esitetty kuvassa 6.



Kuva 5. Tartuntatautirekisteriin tilastointivuosittain 1995–2013 ilmoitetut hepatiitti C-tapaukset, niiden kokonaismäärä ja henkilötunnuksen kanssa ilmoitetut tapaukset.

Tartuntautirekisteriin ilmoitetut HCV-tapaukset painottuvat nuoriin 20–29-vuotiaisiin aikuisiin (ikä toteamishetkellä) (Kuva 6). Mutta on huomioitava, että toteamisajankohta ei kerro, milloin henkilö on saanut tartunnan. Myös iäkkäämpänä HCV-diagnoosin saanut henkilö on voinut saada tartunnan jo nuoruudessaan. Vuoden 2013 lopussa elossa olevista HCV-tartunnan saaneista henkilöistä 65 % oli 25–44-vuotiaita.



Kuva 6. Hepatiitti C -tapauksen ikäjakauma diagnoosihetkellä ja vuoden 2013 lopussa.

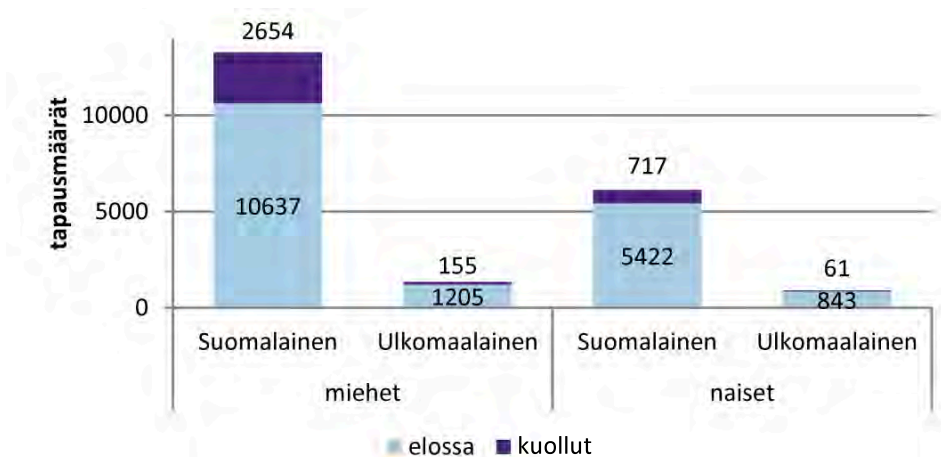
Henkilötunnuksella ilmoitetuista tapauksista suomalaisia on 19 430, ulkomaalaisia 2 264 ja alkuperätieto¹ puuttuu 88 henkilöltä (Kuva 7). Henkilötunnuksen saa myös ulkomaalainen, jonka oleskelu Suomessa on pysyvää tai kestää vähintään vuoden. Lisäksi henkilötunnus voidaan antaa maassa tilapäisesti oleskelevälle henkilölle sekä eräissä tapauksissa ulkomailla asuville perheenjäsenille, jos se katsotaan lain perusteella tarpeelliseksi.

¹ Alkuperä perustuu ensisijaisesti lääkärin ilmoittamaan tai väestörekisterikeskuksesta saatuun tietoon potilaan syntymämaasta. Toissijaisesti käytetään väestörekisterikeskuksesta saatavaa potilaan kansalaisuustietoa.

Valtakunnalliseen väestötietojärjestelmään tallennetaan suomalaisten sekä Suomessa pitkään asuvien ulkomaalaisten henkilötietoja mm. syntymä- ja kuolintiedot. Jos henkilö, joka ei ole Suomen kansalainen, on muuttanut pois Suomesta, hänen kuolintietonsa eivät päivity väestötietojärjestelmään. Kuvassa 6 esitetty HCV-tapausten ikäjakauma v. 2013 lopussa voi olla vääristynyt mukana olevien 2 264 ulkomaalaisen osalta, koska kaikki eivät välttämättä ole enää elossa.

HCV-diagnoosin saaneista suomalaisista henkilöistä, jotka on ilmoitettu tartuntatautirekisteriin vuosina 1995–2013, on kuollut vuoden 2013 loppuun mennessä 17 % (3 371). Suomalaisten naisten keskuudessa kuolleisuus on ollut 12 % ja miesten keskuudessa 20 % (Kuva 7). Ulkomaalaisista HCV-diagnoosin saaneista henkilöistä on tartuntatautirekisterin tietojen mukaan kuollut 10 %.

Tartuntatautirekisteriin ei ilmoiteta negatiivisia tuloksia, ts. ne, jotka ovat parantuneet spontaanisti tai onnistuneen hoidon ansiosta säilyvät rekisterissä HCV-tartunnan saaneina (Kuvat 5, 6 ja 7).

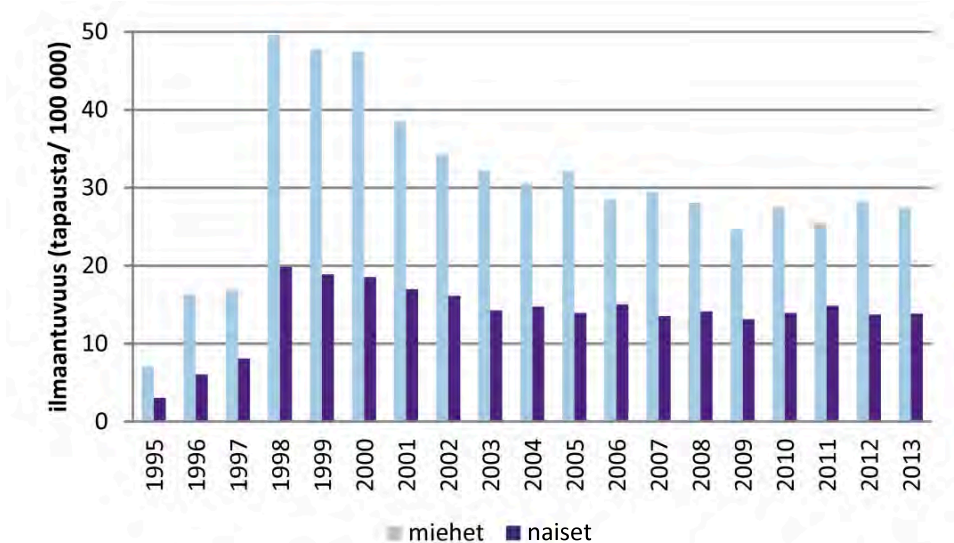


Kuva 7. Diagnosoidut hepatiitti C -infektiot suomalaisilla ja ulkomaalaisilla vuosien 1995–2013 aikana sekä kuolleiden osuus vuoden 2013 loppuun mennessä.

4.2.3 Tapausten jakautuminen ikäryhmiin naisilla ja miehillä

Koko seuranta-aikana lähes puolet (45 %) HCV-diagnosoiduista on ollut nuoria 20–29-vuotiaita aikuisia. Kaikista tartunnan saaneista miesten osuus on noin kaksi kolmasosaa (68 %), ja naisten yksi kolmasosa (32 %). Miehillä ilmaantuvuus on laskenut voimakkaasti vuoden 1998 50 tapauksesta 100 000 miestä kohden viime vuosien vajaan 30 tapaukseen/ 100 000 (Kuva 8). Naisilla lasku on ollut vähäi-

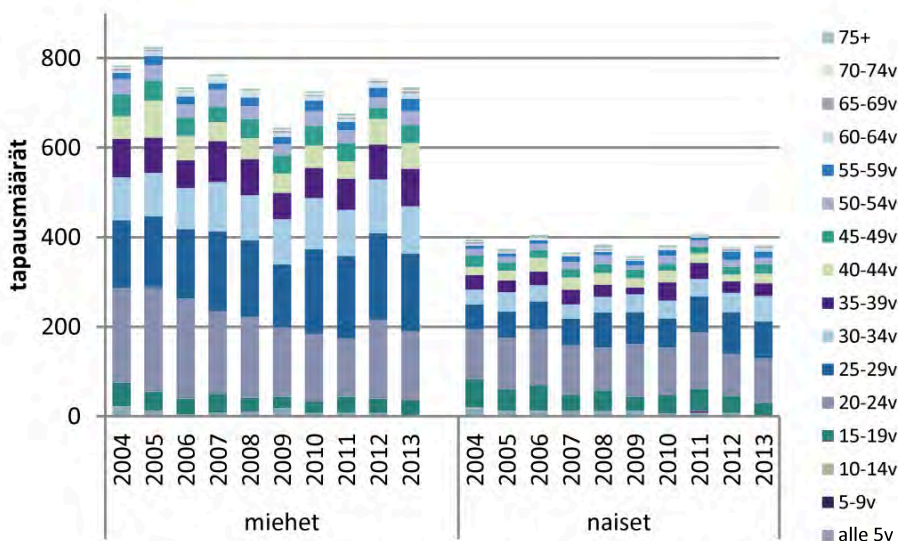
sempää, 20 tapauksesta 14 tapaukseen/100 000 (Kuva 8). Ero miesten ja naisten välisessä HCV-ilmaantuvuudessa on pienentynyt. Vuonna 1998 ilmaantuvuus oli miehillä 2,5-kertainen naisiin verrattuna, mutta viime vuosina ero on pienentynyt noin 2-kertaiseksi. Useissa Euroopan maissa HCV-tartuntojen ilmaantuvuus on miehillä selvästi korkeampi kuin naisilla 25–54-vuotiaiden ikäryhmissä (Duffell & Gaudi 2014).



Kuva 8. HCV-tartuntojen ilmaantuvuus miehillä ja naisilla vuosina 1995–2013 Suomessa.

Vuosittaiset tapausmäärät tasaantuivat vuosituhannen alussa (Kuva 5). Kuvassa 9 on esitetty vuodesta 2004 lähtien ilmoitettujen HCV-tartuntojen lukumäärät 5-vuotiskäyryhmittäin miesten ja naisten keskuudessa. Eniten diagnooseja tänä ajanjaksona (2004–2013) on tehty 20–24-vuotiaiden ikäryhmässä; miehillä 1 801 tapausta, ja naisilla 1 104. Nämä tapaukset kattavat 24 % kaikista miesten ja 29 % kaikista naisten tartunnoista. Seuraavaksi eniten HCV-tartuntoja on esiintynyt 25–29-vuotiaiden ikäryhmässä sekä miehillä (1 697, 23 % miehistä) että naisilla (706, 18 % naisista). Naisilla tapaukset keskittyvät selvemmin nuoriin, 11 % kaikista naisten tapauksista (433 tapausta) on diagnosoitu 15–19-vuotiailla ja se on samansuuruinen osuus kuin 30–34-vuoden ikäisillä 10 % (396). Miehillä sen sijaan tapauksien ikäkauma on laajempi, 15–19-vuotiaiden 5 % (355) on samansuuruinen kuin 45–49-vuotiaiden 5 % (404) kaikista miesten tapauksista (Kuva 9).

Vuosina 2004–2013 alle yksivuotiailta on ilmoitettu tartuntatautirekisteriin 122 hepatiitti C -tapausta, joka vastaa 1.1 % kaikista ajanjakson diagnooseista. Vauvojen diagnoosit näyttävät kääntyneen laskuun. Määrät ovat kuitenkin niin pieniä, ettei niiden perusteella voida tehdä luotettavia arvioita kehityksen suunnasta. Vuonna 2013 ei raportoitu yhtään alle yksivuotiaan tapausta ja kolmena edellisenä vuonna-kin tapauksia oli vuosittain vain 6–7 tapausta/vuosi. Aiemmin vastaava luku on ollut 9–33/vuosi.

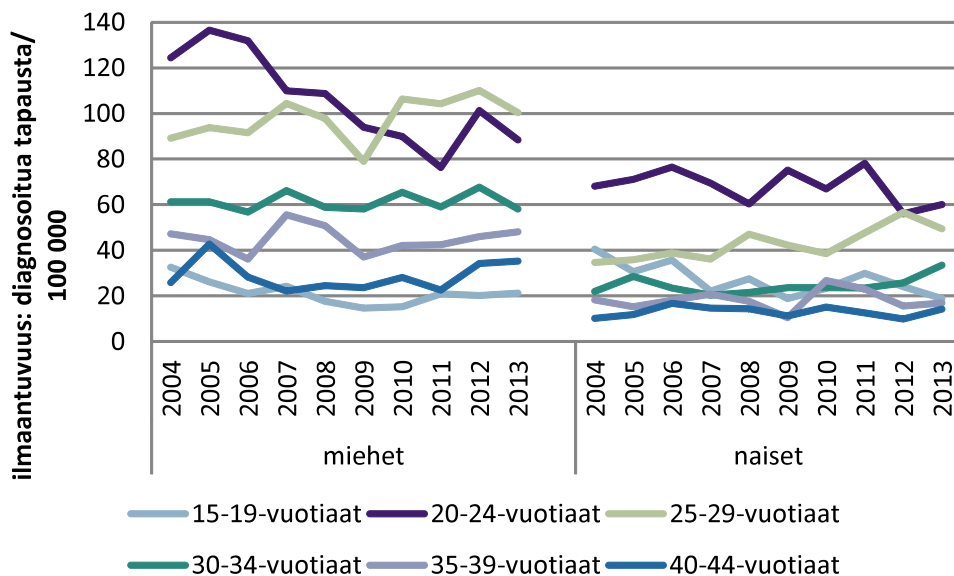


Kuva 9. HCV-tapausmäärien jakautuminen viisivuotiskäryhmittäin miehillä ja naisilla vuosina 2004–2013.

Koska suurin osa HCV-tartunnoista havaitaan 15–44-vuotiaiden keskuudessa, näiden ikäryhmien ilmaantuvuuden muutokset vuosina 2004–2013 on esitetty tarkemmin kuvassa 10. Nuorten, 20–24-vuotiaiden miesten osalta havaitaan voimakas lasku ilmaantuvuudessa 124:sta 88:aan /100 000 kymmenen viime vuoden aikana, kun saman ikäryhmän naisilla ilmaantuvuus on pysynyt lähes muuttumattomana (59–78/100 000). Hieman vanhempien, 25–29-vuotiaiden miesten keskuudessa ilmaantuvuus on puolestaan noussut viime vuosina, ja tämän johdosta 25–29-vuotiaista on tullut korkeimman ilmaantuvuuden omaava ikäryhmä miehillä (100/100 000 vuonna 2013). Naisilla ilmaantuvuus on suurinta 20–24-vuotiaiden

ikäryhmässä (60/100 000). Sen sijaan 15–19-vuotiaiden ikäryhmässä ilmaantuvuus on samansuuruista naisten ja miesten kesken.

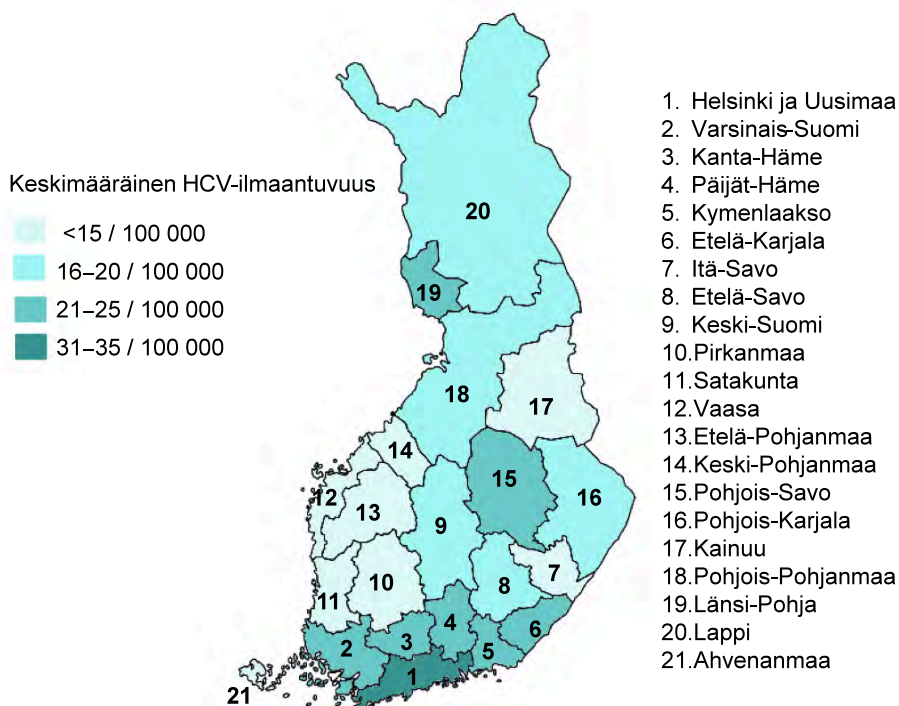
Tartuntatautirekisterin tietojen perusteella HCV-tartunta saadaan Suomessa jo verrattain nuorena, jolloin kroonistuvat HCV-infektiot ehtivät altistaa henkilöitä pidempään erilaisille hitaasti kehittyville maksasairauksille, kuten kirroosille tai maksasyövälle. Lisäksi naisten osalta on huomioitava heidän tulevat lapsensa, jotka voivat altistua HCV-tartunnalle.



Kuva 10. HCV-ilmaantuvuus vuosien 2004–2013 aikana 15–44-vuotiaiden ikäryhmissä, joissa diagnosoidaan eniten tartuntoja.

4.2.4 Tapausten alueellinen jakautuminen

Vuosien 1995–2103, HCV-tartuntojen keskimääräisessä ilmaantuvuudessa on ollut suuria eroja eri sairaanhoitopiirin välillä (Kuva 11). Korkein keskimääräinen ilmaantuvuus koko seuranta-aikana on ollut Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (31,5/100 000). Muita korkean keskimääräisen ilmaantuvuuden sairaanhoitopiirejä (yli 21/100 000) ovat olleet Varsinais-Suomi, Kanta-Häme, Päijät-Häme, Kymenlaakso, Etelä-Karjala, Pohjois-Savo ja Länsi-Pohja. Pienin keskimääräinen ilmaantuvuus koko seuranta-aikana on ollut Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirissä (6,2/100 000).



Kuva 11. Vuosien 1995–2013 aikana havaittu HCV-tartuntojen keskimääräinen vuotuinen ilmaantuvuus eri sairaanhoitopiireissä.

Raportoitujen HCV-tapausten sairaanhoitopiirikohtaisissa ilmaantuvuuksissa on tapahtunut suurta vaihtelua vuosina 2004–2013 (Kuva 12). Helsingin ja Uudenmaan yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella (HYKS ERVA) Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä HCV-ilmaantuvuudessa tapahtui jyrkkä lasku 2000-luvun alkupuolella. Viimeisten kymmenen vuoden aikana ilmaantuvuus on kuitenkin säilynyt melko tasaisena (Kuva 12A). Kymenlaakson sairaanhoitopiirissä HCV-ilmaantuvuuden lasku on tapahtunut myöhemmin. Kuitenkin molempien sairaanhoitopiirien ilmaantuvuus on tasaantunut toisin kuin Etelä-Karjalan sairaanhoitopiirissä, jossa ilmaantuvuus on viime vuosina kääntynyt voimakkaaseen nousuun (Kuva 12A).

Turun yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella (TYKS ERVA) HCV-ilmaantuvuus oli Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirissä tarkastelujakson alussa korkeampi kuin muissa ERVA-alueen sairaanhoitopiireissä. Tämän jälkeen ilmaantuvuus laski samalle tasolle kuin Satakunnan ja Vaasan sairaanhoitopiireissä (Kuva 12B). Ahvenanmaan sairaanhoitopiiri on liitetty kuvassa TYKS:n erityisvastuualueeseen läheisen sijaintinsa vuoksi, vaikka se ei kuulukaan virallisesti tähän alueeseen. HCV-ilmaantuvuus on vaihdellut Ahvenanmaalla, mutta on lähes samaa tasoa kuin TYKS:n erityisvastuualueella.

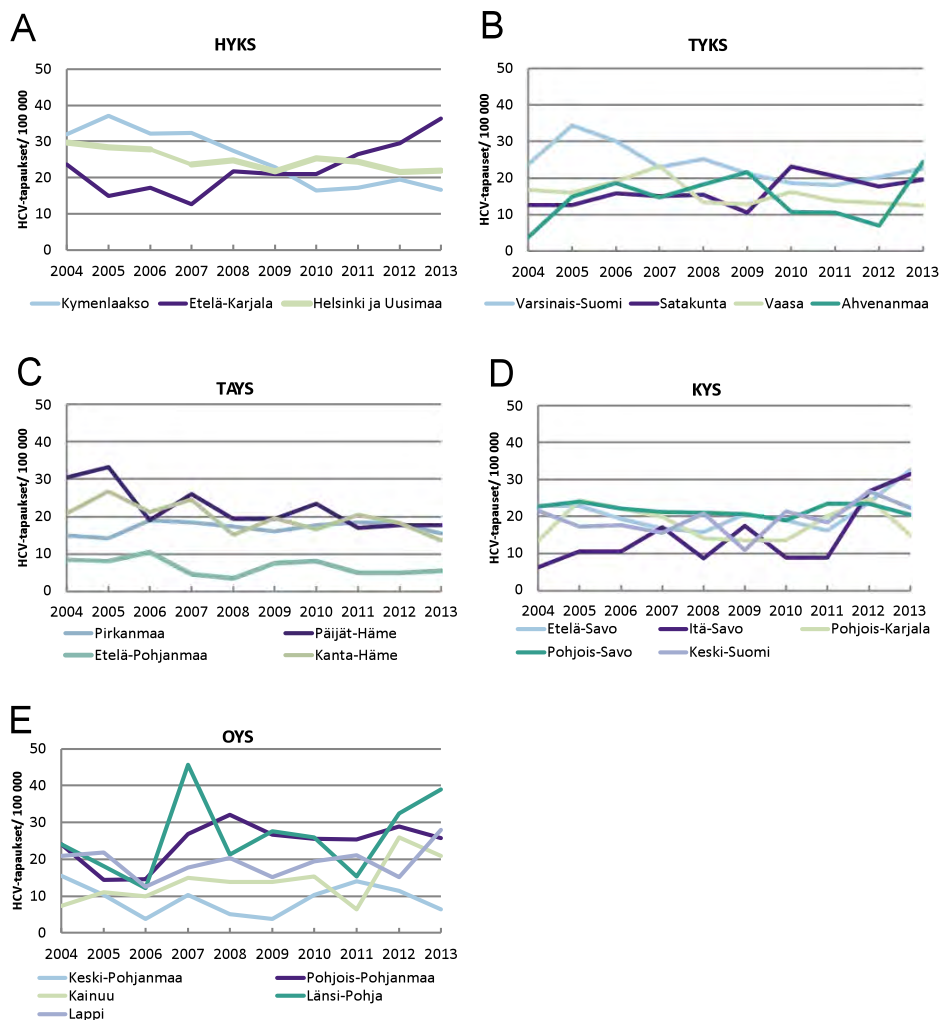
Tampereen yliopistosairaalan erityisvastuualueella (TAYS ERVA) muutokset HCV-ilmaantuvuudessa ovat olleet vähäisiä kaikissa sairaanhoitopiireissä (Pirkanmaan, Päijät-Hämeen, Kanta-Hämeen ja Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirit) (Kuva 12C). Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirissä diagnosoitujen HCV-tapausten ilmaantuvuus on ollut hyvin matala koko seuranta-ajan.

Kuopion yliopistosairaalan erityisvastuualueella (KYS ERVA) HCV-tapausten ilmaantuvuus on noussut sekä Itä-Savon että Etelä-Savon sairaanhoitopiireissä (Kuva 12D). Erityisen jyrkkä nousu on ollut Itä-Savossa, jossa ilmaantuvuus oli vuonna 2011 alle 10 tapausta 100 000 asukasta kohden ja vuonna 2013 jo yli 30 tapausta. Kuitenkin näillä alueilla tapausmäärät ovat pieniä, joten ilmaantuvuuden vaihteluihin pitää suhtautua varovaisesti. Muissa sairaanhoitopiireissä, Keski-Suomi, Pohjois-Savo ja Pohjois-Karjala, ei ole ollut havaittavissa suuria muutoksia ilmaantuvuudessa tarkastelujakson aikana.

Oulun yliopistollisen sairaalan erityisvastuualueella (OYS ERVA) HCV-tapausten ilmaantuvuus on ollut vuodesta 2007 korkeaa, yli 25/100 000 asukasta Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirissä. (Kuva 12E). Keski-Pohjanmaalla ilmaantuvuus on ollut melko vähäistä. Kainuussa on havaittavissa ilmaantuvuuden kasvua viime vuosina, mutta vuoden 2013 aikana kasvu on tasaantunut. Lapissa ilmaantuvuuden nousu on alkanut vasta 2012. Länsi-Pohjan pienessä sairaanhoitopiirissä HCV-ilmaantuvuus on vaihdellut viime vuosina voimakkaasti.

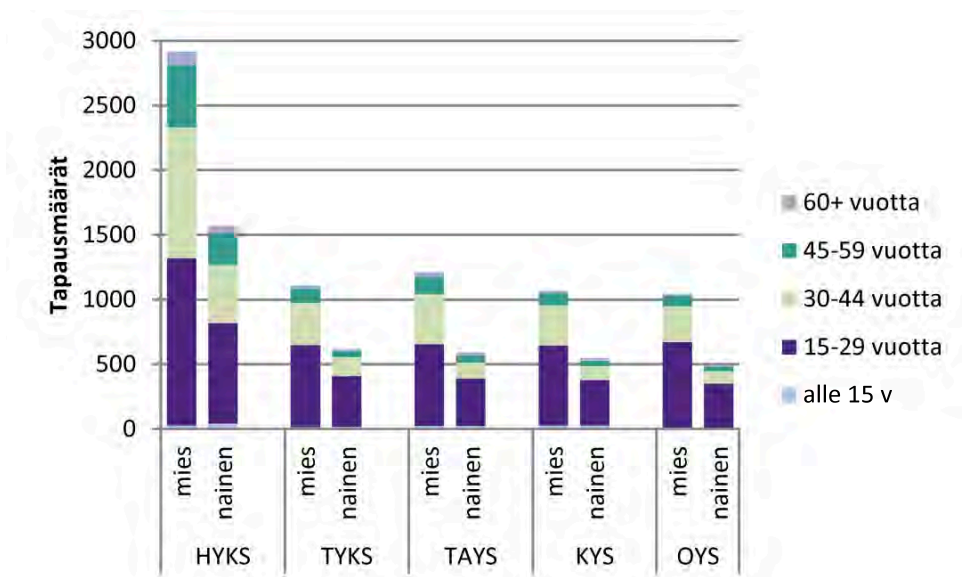
Sairanhoitopiireissä havaittavan HCV-ilmaantuvuuden vaihtelun syytä ei tunneta. Yhtenä syynä voivat olla muutokset HCV-infektioiden testausaktiivisuudessa. Toisaalta taustalla voivat olla myös muutokset infektioiden todellisessa ilmaantu-

vuudessa, joka voi kertoa välillisesti ruiskuhuumeiden ja pistovälineiden yhteiskäytön kasvusta kyseisillä alueilla.

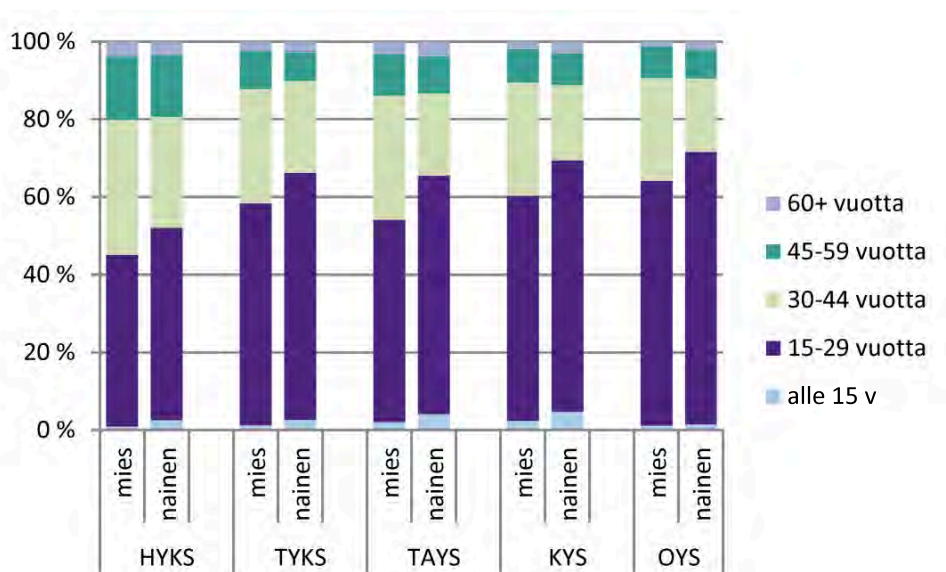


Kuva 12. Vuosittainen HCV-ilmaantuvuus (A) Helsingin ja Uudenmaan, (B) Turun, (C) Tampereen, (D) Kuopion ja (E) Oulun yliopistosairaalan erityisvastuualueen sairaanhoitopiireissä vuosina 2004–2013.

HYKS ERVA-alueella on selkeästi eniten HCV-diagnosoituja, mikä selittyy ERVA-alueen suurimmalla väestömäärällä (Kuva 13). Miesten ja naisten osuudet tartunnan saaneista eivät juuri vaihtele eri yliopistopiireissä. Sen sijaan HCV-diagnoosin saaneiden ikäjakaumat poikkeavat erityisvastuualueittain toisistaan. Nuorten osuus on suurin Oulun ERVA-alueella, miehistä 63 % on tartunnan toteamishetkellä 15–29-vuotiaita ja naisista 70 %. Helsingin erityisvastuualueella vastavasti 44 % HCV-diagnoosin saaneista miehistä ja 50 % naisista on diagnosoituhetkellä 15–29-vuotiaita (Kuva 14).



Kuva 13. HCV-tapausmäärät naisilla ja miehillä eri yliopistosairaaloiden erityisvastuualueilla vuosina 2004–2013.

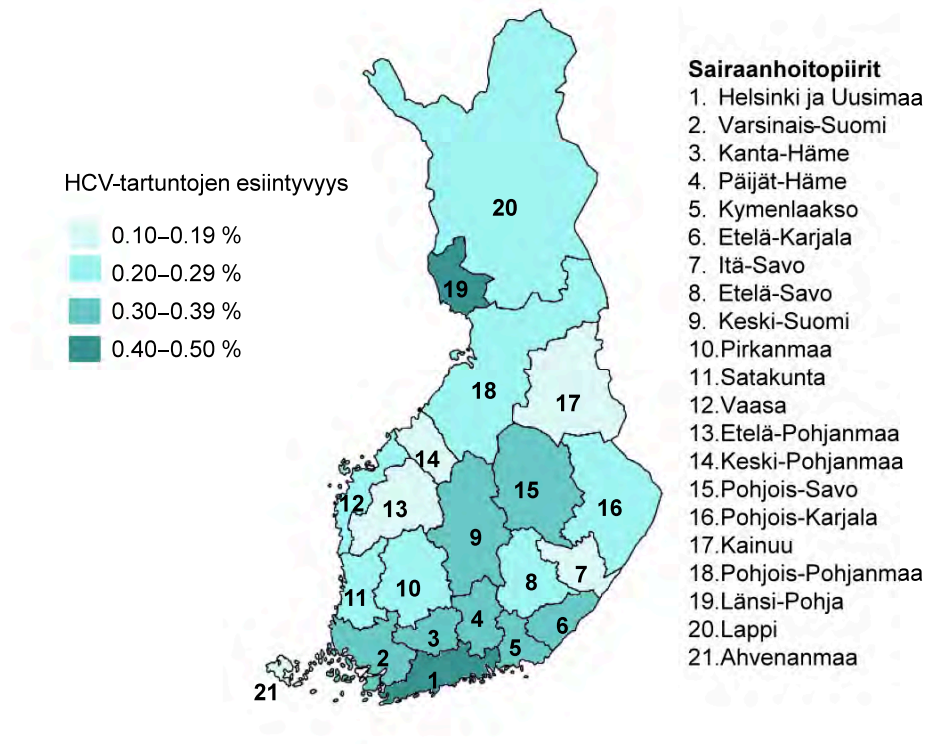


Kuva 14. HCV-tartuntojen ikäryhmittäiset prosenttiosuudet naisilla ja miehillä eri yliopistosairaaloiden erityisvastuualueilla.

4.3 Hepatiitti C -tartuntojen esiintyvyys Suomessa

Tartuntatautirekisteriin ilmoitettujen HCV-tapausten perusteella voidaan laskea kuinka tartunnat jakautuvat eri sairaanhoitopiireihin vuosien 1995–2013 aikana. Kuvan 15 kartassa on huomioitu vain tällä hetkellä elossa olevat HCV-diagnoosin saaneet henkilöt. HCV-tartuntojen esiintyvyys on ollut korkeinta, 0,40–0,49 %, Helsingin ja Uudenmaan sekä Länsi-Pohjan sairaanhoitopiireissä. Seuraavaksi korkein (0,30–0,39 %) esiintyvyys on raportoitu Varsinais-Suomen, Kanta-Hämeen ja Päijät-Hämeen, Kymenlaakson, Etelä-Karjalan, Keski-Suomen ja Pohjois-Savon sairaanhoitopiireissä. HCV-esiintyvyys on jäänyt alle 0,19 % Ahvenanmalla, Itä-Savossa, Etelä- ja Keski-Pohjanmaalla sekä Kainuussa.

Tartuntatautirekisteriin vuosina 1995–2013 raportoiduista HCV-tapauksista oli elossa 18 195 henkilöä vuoden 2013 lopussa, mikä tarkoittaa 0,3 % esiintyvyyttä. Tämä on hyvin lähellä Ruotsin HCV-esiintyvyyttä, jonka on arvioitu olevan alle 0,5 % (Duberg *et al.* 2011).



Kuva 15. Hepatiitti C-tartuntojen esiintyvyys sairaanhoidopiireittäin vuosien 1995–2013 aikana vuoden 2013 lopussa elossa olevien mukaan laskettuna.

4.3.1 Ruiskuhuumeiden käyttäjät

Ruiskuhuumeita käyttävät kuuluvat korkean HCV-riskin ryhmään. Ruiskuhuumeiden käyttäjille suunnattujen terveystarkastusten asiakkailta kerätyistä näytteistä on analysoitu hepatiitti C -virusvasta-aineiden esiintyvyyttä vuodesta 1999 alkaen (Taulukko 1). Tutkimuksia on toteutettu Helsingin, Vantaan, Espoon, Tampereen, Turun, Hämeenlinnan, Lahden, Kuopion, Forssan ja Lohjan terveystarkastuskeskuksissa. HCV-vasta-aineiden esiintyvyys on vaihdellut välillä 62–88 %. Lähes kaikissa Euroopan maissa HCV-vasta-ainepositiivisten osuus ruiskuhuumeiden käyttäjien keskuudessa ylittää 50 %. Ruotsissa, Norjassa, Luxemburgissa, Liettuassa ja Portugalissa HCV-positiivisten osuus on yli 80 % (Euroopan huumausaineiden ja niiden väärinkäytön seurantakeskus, EMCDDA, www.emcdda.europa.eu).

Taulukko 1. Arvio HCV-vasta-ainepositiivisten osuudesta huumeidenkäyttäjien keskuudessa vuosina 1998–2009.

vuosi	n	%
1998	135	85
2001	139	68
2002	367	73
2003	460	62
2004	275	66
2005	482	71
2007	739	73
2009	682	88

Huumeidenkäyttäjien määrää on yritetty arvioida ja seurata Suomessa vuodesta 1997 alkaen. Vuonna 2005 arvioitiin amfetamiinijohdannaisten ja opiaattien ongelmakäyttäjien² olevan 14 500–19 000 (Partanen *et al.* 2007). Nämä arviot perustuvat tietoihin sairaaloiden hoitoilmoitusrekisteristä (HILMO), poliisiasiaintietojärjestelmästä (PATJA), Kansanterveyslaitoksen huumaantuneena ajaneiden rekisteristä (HULAVA) ja tartuntatautirekisteriin ilmoitetuista hepatiitti C -tapauksista. Tätä arviota voidaan verrata terveysneuvontapisteiden asiakasmääriin, joka on vaihdellut 11 400–14 200 vuosina 2005–2011 (Varjonen *et al.* 2012). Osa huumeidenkäyttäjistä jää kuitenkin terveysneuvontapalvelujen ulkopuolelle. Huumeita käyttävien määrän arvioiden ja HCV-esiintyvyytutkimusten perusteella voidaan Suomessa olettaa olevan noin 14 000 HCV-vasta-ainepositiivista ja 11 000 HCV-viruksen kantajaa, jotka ovat saaneet tartunnan ruiskuhuumeiden käytön kautta.

Miesten osuuden ongelmakäyttäjistä on arveltu olevan n. 70–80 %. Naisten osuus on tasaisesti pienentynyt koko maassa vuosina 2001–2005. Ongelmakäyttö näyttäisi myös siirtyvän nuorimpien 15–24-vuotiaiden ikäryhmästä vanhempiin 25–54-vuotiaisiin samalla ajanjaksolla.

Huumeiden ongelmakäyttöä näyttäisi esiintyvän väkilukuun suhteutettuna eniten Uudellamaalla, ja seuraavaksi yleisintä ongelmakäyttö olisi Pirkanmaalla, Pohjois-Savossa ja Varsinais-Suomessa (Varjonen *et al.* 2014). Vähiten huumeiden ongelmakäyttöä näyttäisi esiintyvän Lapissa, Keski-Pohjanmaalla, Pohjanmaalla ja etenkin Etelä-Pohjanmaalla. Raportti perustuu terveydenhuollon vuodeosastohoidon, erikoissairanhoidon avohoidon (erikoissairanhoito, THL), opioidikorvaushoidon (STM 2013) ja huumekuolemien (kuolinsyyt, Tilastokeskus) määrien vertailuun maakunnittain. Lukujen vertailukelpoisuuteen on suhtauduttava kuitenkin varauksella, koska maakuntien välillä on eroja hoitopalvelujen tarjonnassa ja kirjaamiskäytännöissä.

² Amfetamiinijohdannaisten tai opiaattien käyttö, joka on aiheuttanut käyttäjälle sosiaalisia tai terveydellisiä haittoja. Lisäksi haitat ovat aiheuttaneet viranomaisen puuttumisen asiaan jollain tavalla, mikä käy ilmi viranomaisrekistereistä.

Korkeaa HCV-vasta-aineiden esiintyvyyttä ruiskuhuumeiden käyttäjien keskuudessa selittää pistovälineiden ja tarvikkeiden yhteiskäyttö. Vuonna 2009 terveysneuvontapisteissä tutkimuksen perusteella 14 %:lla pisteiden asiakkaista on päivittäin ruiskujen ja neulojen yhteiskäyttöä. Viimeisen neljän viikon aikana yhteiskäyttöä on ollut 31 %:lla käyttäjistä. Vuonna 2007 terveysneuvontapisteissä tehdyn tutkimuksen perusteella HCV-vasta-ainepositiivisten osuus kasvaa ruiskuhuumeiden käyttövuosien mukaan. Ensimmäisten käyttövuosien jälkeen n. kolmasosa oli HCV-vasta-ainepositiivisia, mutta jo 6–8 vuoden kuluttua yli puolet ruiskuhuumeiden käyttäjistä on HCV-vasta-ainepositiivisia.

4.3.2 Vangit

Vankien keskuudessa HCV-tartunta on hyvin yleinen. Hepatiitti C -tartuntojen esiintyvyyttä on kartoitettu vapaaehtoisen terveystarkastuksen ja testien avulla vankien keskuudessa viimeksi vuonna 2006 (Joukamaa 2010). Tämän aineiston perusteella miesvangeista 47 % ja naisvangeista 56 % oli HCV-vasta-ainepositiivisia (Taulukko 2). Tutkimukseen osallistui 101 nais- ja 309 miesvankia.

Hepatiitti C -vasta-ainepositiivisten osuuden on raportoitu vaihtelevan 2–58 % välillä vankien keskuudessa eri puolilla maailmaa (Vescio *et al.* 2008). Eroja selittää otoksessa mukana olleiden huumeidenkäyttäjien osuus, joka vaihteli 3–69 % välillä. Huumeita käyttävistä australialaisvangeista 65 % ja yhdysvaltalaisvangeista jopa 83 % on HCV-vasta-ainepositiivisia. Naisvankien keskuudessa HCV-tartunnat ovat hieman yleisempiä kuin miehillä (Vescio *et al.* 2008).

Taulukko 2. HCV-vasta-ainepositiivisten osuus vangeista vuonna 2006 Suomessa (Joukamaa 2010).

	n	esiintyvyys %
miesvangit	309	47,3
naisvangit	101	55,5
sakkovangit	100	58,0
elinkautisvangit	100	27,0
yhdyskuntaseuraamus- asiakkaat	101	13,9
yhteensä	711	42,3

4.3.3 Raskaana olevat naiset

Odottavilta äideiltä kerätyistä näytteistä on analysoitu HCV-vasta-aineiden esiintyvyyttä otoksittain koko maassa vuodesta 1985 vuoteen 2010 viiden vuoden välein (Taulukko 3). Lisäksi on erikseen analysoitu Helsingin seudun näytteitä vuosina 1997 ja 2005 (Taulukko 4). Raskaana olevien naisten keskuudessa HCV-vasta-ainepositiivisten osuus on lisääntynyt 0,2 %:sta 0,7 %:iin vuodesta 1985 vuoteen 2010 koko Suomen osalta (Taulukko 3). Helsingin seudun raskaana olevista naisista vielä suurempi osuus, 1,2 %, oli HCV-vasta-ainepositiivisia vuonna 2005 (Taulukko 4). Käytännössä tämä merkitsee sitä, että Suomessa on arviolta n. 240–400 raskaana olevaa HCV-infektion kantajaa vuosittain. Osa heistä ei välttämättä tiedä tartunnastaan, koska HCV-testi ei kuulu odotusajan seulontatutkimuksiin. HCV-tartunnan saaneiden äitien lapset altistuvat raskauden ja synnytyksen aikana HCV-tartunnalle, perinataalitartuntoja löydetään vuosittain kuitenkin vain n. 10.

Muissa Euroopan maissa HCV-esiintyvyyttä on kartoitettu odottavien naisten keskuudessa mm. Isossa-Britanniassa, Saksassa, Italiassa, Kreikassa ja Sveitsissä ja alueellinen esiintyvyys vaihteli 0,2–2,4 %:n välillä. Kreikassa ja Isossa-Britanniassa HCV-esiintyvyys raskaana olevien naisten joukossa vastasi näiden maiden naisten yleistä keskiarvoa (van der Laar & Salminen 2010). HCV-tartunnan siirtymistä äidistä lapseen on tutkittu mm. 370 HCV-tartunnan saaneen odottavan äidin aineistosta, jossa 5 % lapsista oli vuoden kuluttua syntymästä sekä HCV-vasta-aine- että RNA-positiivisia (Conte *et al.* 2000).

Taulukko 3. HCV-vasta-ainepositiivisten osuus raskaana olevien naisten keskuudessa koko maassa vuosina 1985–2010.

vuosi	n	HCV-vasta-aine positiivisuus	esiintyvyys %
1985	2 028	4	0,19
1990	1 940	4	0,20
1995	5 000	15	0,30
2000	4 945	21	0,42
2010	5 007	32	0,64

Taulukko 4. HCV-vasta-ainepositiivisten osuus raskaana olevien naisten keskuudessa Helsingin alueella vuonna 1997 ja 2005.

vuosi	n	HCV-vasta-aine positiivisuus	esiintyvyys %
1997	4 405	30	0,68
2005	4 800	58	1,21

4.3.4 Verenluovuttajat

SPR Veripalvelu on tutkinut verenluovuttajien verestä HCV-vasta-aineet vuodesta 1990 ja virus-RNA:n luovuttajittain vuodesta 2002 lähtien. Viimeisin verenluovutuksen kautta saatu HCV-tartunta on vuodelta 2000 (SPR Veripalvelu). Suomessa verenluovuttajilta on löydetty viime vuosina vähenevässä määrin HCV-tartuntoja, ja esiintyvyys on hyvin alhainen 0,004–0,01 % (Taulukko 5). Muualla Euroopassa HCV-tartunnan saaneita on raportoitu olevan 0,02–3,3 % ensimmäistä kertaa verta luovuttavien keskuudessa (van der Laar & Salminen 2010).

Taulukko 5. Verenluovuttajilta löydetyt HCV-tartunnat vuosina 2007–2013.
Toteaminen perustuu HCV-vasta-aineiden tai HCV-RNA:n löytymiseen.

vuosi	n	HCV-tartunnat	esiintyvyys %
2007	160 729	13	0,008
2008	162 407	17	0,010
2009	158 105	9	0,006
2010	155 611	6	0,004
2011	154 038	9	0,006
2012	143 563	15	0,010
2013	131 976	9	0,007

4.3.5 Maahanmuuttajat

Maahanmuuttajien terveys- ja hyvinvointitutkimuksessa, joka kohdistui venäläis-, kurdi ja somalitaustaisiin aikuisiin, toteutettiin Helsingissä, Espoossa, Vantaalla, Turussa, Tampereella ja Vaasassa vuosina 2010–2012. Tutkimuksessa tarjottiin mahdollisuus osallistua hepatiittitesteihin (Castaneda *et al.* 2012). HCV-vasta-aineiden esiintyvyys vaihteli huomattavasti eri ryhmissä. Korkein HCV-esiintyvyys oli venäläistaustaisilla henkilöillä 3,2 % ja matalin kurditaustaisilla 0,3 %. Somalitaustaisilla henkilöillä HCV-esiintyvyys oli 1,7 % (Castaneda *et al.* 2012).

4.4 Suomessa esiintyvät hepatiitti C -viruksen genotyypit

Osalle Suomen HCV-kantajista on tehty viruksen genotyyppitys. HCV-genotyyppitys tehdään ennen hoidon aloittamista, jotta voitaisiin valita kullekin potilaalle parhaiten soveltuva hoito. HUSLAB (Helsinki) ja Fimlab (Tampere) tekevät HCV-genotyyppien määrittämiä Suomessa, VITA laboratorio lähettää näytteet genotyyppi-tettäväksi Saksaan. UTULAB (Turku) on aloittanut HCV-genotyyppitykset vuonna 2014.

Taulukossa 6 on esitetty tartuntatautirekisteriin ilmoitetun 6 200 HCV-potilaan genotyyppien jakauma, joka perustuu HUSLAB:n, FimLab:n ja VITA-laboratorion tekemiin määrittämiin ja kattaa tiedot vuoden 2013 loppuun asti. Näiden potilasanalyysien perusteella Suomessa yleisimmät HCV-päägenotyypit ovat GT3 (48,8 %), GT1 (25,1 %) ja GT2 (11,4 %). Tarkemmin jaoteltuna yleisin Suomessa esiintyvä HCV-genotyyppi on 3a, joka on aiheuttanut 43,1 % kaikkien genotyyppitettyjen potilaiden infektiosta. Seuraavaksi yleisimpiä genotyyppijä ovat 1a,

1b ja 2b. Näiden lisäksi suomalaisilla potilailla on todettu vain yksittäisiä HCV-genotyyppejen 2a, 4, 5 ja 6 aiheuttamia infektoita. Eri HCV-genotyyppejen aiheuttamia infektoita on todettu 13 %:lla (805 henkilöllä), mutta näitä eri genotyypin infektoita ei välttämättä ole todettu samanaikaisesti. HCV-genotyyppejen jakaumaa on kuvattu jo aiemmin HUSLAB:n potilaista (Lappalainen & Färkkilä 2010). Tämä genotyyppijakauma edustaa todettujen, ei ainoastaan hoitoon valittujen potilaiden jakaumaa, joskin se painottuu hoidettuihin potilaisiin.

Norjassa, Iso-Britanniassa ja Ruotsissa on havaittu samansuuntainen HCV-päägenotyyppijakauma kuin Suomessa. Valtaosan HCV-tartunnoista ovat aiheuttaneet genotyypit 1 ja 3, mutta myös genotyypin 2 aiheuttamien infektioiden osuus on 10–20 % (Cornberg *et al.* 2011). Muualla Euroopassa HCV-genotyyppejen jakauma vaihtelee eri maiden välillä.

Taulukko 6. Tartuntatautirekisteriin ilmoitetun 6200 HCV-potilaan genotyypit ja niiden osuudet. Sekainfektio luokkaan on laskettu mukaan kaikki samalla henkilöllä todetut eri päägenotyypin tai alatyyppin infektiot.

Päägenotyyppi	Genotyyppi	n	%	%
GT1	1	204	3,3	25,1
	1a	630	10,2	
	1b	720	11,6	
GT2	2	127	2,0	11,4
	2a	12	0,2	
	2b	569	9,2	
	2c	2	0,0	
GT3	3	355	5,7	48,8
	3a	2 673	43,1	
	3b	2	0,0	
GT4	4	57	0,9	
GT5	5	4	0,1	
GT6	6	4	0,1	
sekainfektio		805	13,0	
tyypittämätön		36	0,6	
yhteensä		6 200	100	

5 HEPATIITTI C -VIRUSINFEKTION HOITOKÄYTÄNNÖT SUOMESSA

5.1 Potilaan hoitotarpeen arviointi ja hoidon suunnittelu

Suomessa HCV-potilaita hoitavat pääasiassa gastroenterologiaan erikoistuneet lääkärit. Viidestä erityisvastuualueesta (ERVA) vain Kuopiossa HCV-potilaiden hoito kuuluu infektiolääkäreille. Muiden ERVA-alueiden keskussairaaloissa hoitokäytäntö vaihtelee jonkin verran ja yksittäisissä keskussairaaloissa infektiolääkärit hoitavat HCV-potilaat. Useimmissa hoitopaikoissa HCV- ja HIV -koinfektiopotilaat hoidetaan infektiotautien puolella, mutta Oulun yliopistosairaalassa myös nämä potilaat hoidetaan gastroenterologien toimesta.

Perusterveydenhuolto vastaa HCV-infektion testauksesta ja primaari-diagnostiikasta. Suomessa noudatetaan WHO:n (WHO 2014) suositusta tutkia mahdollinen hepatiitti C -infektio, jos henkilöllä on poikkeavat maksa-arvot (ALAT), HIV-infektio, tai jos hänen puolisoillaan on todettu HCV-tartunta tai hän on HCV-tartunnan saaneen äidin lapsi (WHO 2014). HCV-testiä suositellaan myös henkilöille, jotka ovat käyttäneet suonensisäisiä huumeita tai joutuneet neulanpistotapaturmaan. Lisäksi HCV-testausta suositellaan kroonisille hemodialyysipotilaille tai henkilöille, jotka ovat saaneet verensiirron, hyytymistekijävalmisteita tai elinsiirron ennen vuotta 1990.

Testaus perustuu HCV-vasta-aineiden määrittämiseen. Perusterveydenhuollossa selvitetään tartunnan saaneen HCV-infektion aktiivisuutta seuraamalla maksa-arvoja 1–2 kk välein 2–3 kertaa. Samalla voidaan arvioida potilaan sitoutumista ja soveltuvuutta hoitoon. Potilaille tulisi myös antaa ohjausta tartuntariskin vähentämiseksi. Ennen hoitoon lähettämistä selvitetään onko henkilöllä hoidon vasta-aiheita. Hoitoa ei pääsääntöisesti aloiteta jos henkilöllä on huume-, lääke- tai alkoholiriippuvuus, sydämen vajaatoiminta, vaikea yleissairaus tai mielenterveysongelma. Hoitopaikasta riippuen huumeiden käyttäjillä vaaditaan 6–24 kk:n päihtetön aika ennen kuin he pääsevät hoitoarvioon. Myös korvaushoidossa oleville henkilöille tarjotaan hoitoa. Mielenterveysongelmaisten HCV-hoito edellyttää, että he ovat psykiatrin valvomas- sa hoidossa ja mielenterveysongelmat ovat hallinnassa lääkkeiden avulla.

Ennen hoitoon ohjaamista potilaalta tutkitaan HCV-vasta-aineet ja HCV-RNA. Lisäksi hänelle tehdään muita laboratoriotutkimuksia (HBV- ja HIV-vasta-aineet, maksa-arvot, perusverenkuva, trombosyytit, tromboplastiiniaika, bilirubiini, kreatiini ja kilpirauhaskokeet) sekä ylävatsan kuvantaminen ultraäänitutkimuksella. Mikäli HCV-infektioituneella henkilöllä ei ole vasta-aiheita hoidolle, laaditaan lähete erikoissairaanhoidon, hoidosta vastaavaan yksikköön. Lähetteeseen kirjataan mm.

HCV-infektion arvioitu tartunta-aika ja -tapa, henkilön muut sairaudet ja käytössä oleva lääkitys.

Erikoissairaanhoidossa arvioidaan hepatiitti C -potilaan hoidon tarve. Hoitoarvion yhteydessä määritetään HCV-genotyyppi ja HCV-viruksen määrä sekä maksavaurion vaikeusaste, koska ne vaikuttavat hoidon aiheisiin, kiireellisyyteen ja suunnitteluun. Erikoissairaanhoito vastaa hoidon toteuttamisesta ja seurannasta.

Nykyisten hoitosuosituksen mukaisesti hoitoa tulisi harkita kaikille HCV-RNA-positiivisille potilaille, joilla ei ole hoidon vasta-aiheita (EASL 2014). Hoito tulisi ensisijaisesti suunnata potilaille, joilla on todettu selkeä maksavaurio, METAVIR-asteikolla F3-4 sekä potilaille, joilla on C-hepatiittiin liittyviä maksanulkoisia ilmenymiä, kuten esim. HCV-immuunikompleksi nefropatia tai kryoglobulinemia. Hoito saattaa olla myös perusteltu potilailla, joilla todetaan maksan fibroosin lisääntyneen (F2), erityisesti jos siihen liittyy selvä tulehdusaktiiviteetti maksabiopsiassa. Sen sijaan niillä potilailla, joilla ei ole merkkejä edenneestä maksasairaudesta (F0-1), hoidon aloittamista voidaan hyvin siirtää (EASL 2014, Läkemedelsverket 2014). Lisäksi HVC-infektion vuoksi maksansiirron jo saaneet ja siirtoa odottavat HCV-positiiviset potilaat tulisi viipymättä hoitaa.

HCV-potilaille ei voida antaa interferonihoidoa, jos potilaalla on psykoosi tai vaikea depressio, huonossa tasapainossa oleva diabetes, dekompensoitu kirroosi tai autoimmunisairauksia. Ribaviriinihoitoa ei puolestaan voida antaa potilaille, jotka ovat raskaana, kärsivät vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta, anemiasta, hemoglobiнопatiasta tai kontrolloimattomasta hypertensiosta. Uusille toisen polven viruslääkkeille ei ole mitään merkittäviä vasta-aiheita.

5.2 Akuutti infektio

Akuuttia HCV-infektiota hoidetaan harvoin, sillä potilailla on usein hoidon vasta-aiheita, kuten suonensisäisten huumeiden käyttöä. Akuutin oireilevan infektion saaneista voi spontaanisti parantua 25–50 %, mutta oireettomista vain 10–15 % (Maheshwari *et al.* 2008). Ennen mahdollisen hoidon aloittamista suositellaan kolmen kuukauden seuranta mahdollisen spontaanin paranemisen toteamiseksi. Akuutissa C-hepatiitissa hoitona käytetään genotyypistä riippumatta pegyloitua interferonia (PEG-IFN-a2a tai IFN-a2b) 24 viikon ajan. Hoidolla saavutetaan genotyypistä riippumatta akuutissa vaiheessa pysyvä positiivinen hoitotulos yli 90 %:lla potilaista (EASL 2014).

5.3 Krooninen infektio

Kroonisen hepatiitin hoidossa on käytetty pegyloidun interferonin (PEG-IFN- α 2a, tai IFN- α 2b) ja ribaviriinin yhdistelmää, jolloin pysyvä hoitovaste on saavutettu genotyyppien 2 ja 3 osalta n. 70–80 %:ssa tapauksista ja genotyyppien 1 ja 4 osalta n. 50–60 %:ssa tapauksista. Vuonna 2014 on saatu kliiniseen käyttöön neljä toisen polven virusspesifistä lääkettä: NS5B-polymeraasin estäjä sofosbuviiri, NS3/4A-proteaasin estäjä simepreviiri sekä NS5A replikaatiokompleksin estäjät daklatasviiri ja ledipasviiri (Kuva 3, osio 3.2 Hoitomahdollisuudet). Sofosbuviirin on osoitettu tehoavan kaikkiin HCV-genotyypeihin, mutta simepreviiri vaikuttaa ensisijaisesti genotyypeihin 1, 4, 5 ja 6. Daklatasviirin on osoitettu tehoavan genotyypeihin 1–4. Loppuvuodesta 2014 on markkinoille tulossa vielä NS5A-estäjä ledipasviiri, joka yhdistettynä sofosbuviiriin on osoittautunut erittäin tehokkaaksi genotyyppin 1 infektioiden hoidossa. Sofosbuviiriä ei tule käyttää monoterapiana, vaan yhdistettynä muihin antiviraalisiin lääkkeisiin, kuten interferoniin, ribaviriiniin, simepreviiriin, ledipasviiriin tai daklatasviiriin.

Vuoden 2015 alussa markkinoille tuleva kolmen lääkkeen yhdistelmä: ABT-450 (NS3/4A-proteaasin estäjä), ombitasviiri (NS5A replikaatiokompleksin estäjä) ja dasabuviiri (NS5B-polymeraasin estäjä) tarjoaa ensimmäisen interferonivapaan yhdistelmävaihtoehdon, jossa ei ole mukana sofosbuviiriä. Taulukkoon 7 on kerätty käyttöaiheet ja hoitotulokset genotyypeittäin huomioiden maksavaurion aste ja käytetty aiempi hoito (Färkkilä 2014). HCV-potilaiden hoidosta on julkaistu vuonna 2014 useita hoitosuosituksia, kuten European Association for the Study of the Liver (EASL 2014), American Association of Study of Liver Disease (AASLD & IDSA 2014) ja WHO:n hoitosuositukset (WHO 2014) sekä Britannian (Miller *et al.* 2014) ja Ruotsin (Läkemedelsverket 2014) kansalliset hoitosuositukset. EASL:n hoitosuositusten mukaan ensisijaisesti hoidetaan potilaat, joille on kehittynyt selkeä maksavaurio (METAVIR F3-4) HCV-infektion seurauksena. Maksavaurion aste suositellaan määritettäväksi ennen hoidon aloittamista, joko maksankoepalan perusteella tai kajoamattomilla tutkimuksilla, kuten maksan elastografialla.

Taulukko 7. Uusien toisen polven hepatiitti C viruslääkkeiden hoitotulokset ja käyttö HCV-genotyypeittäin maksavaurion aste ja aiempi hoito huomioiden. Mukailtu EASL:n, AASLD:n ja Englannin hoitosuosituksen pohjalta, PEG-IFN α 2 = pegyloitu interferoni alfa 2. Taulukko perustuu julkaisuun (Färkkilä 2014).

Genotyyppi	Aiempi hoito kirroosi	Lääkeyhdistelmä	Hoidon kesto, viikkoja	Pysyvä hoitovaste (SVR) %	Viite
GT1/4	Aiemmin hoitamattomat ja epäonnistuneesti hoidetut	PEG-IFN α 2 + ribaviiri + sofosbuviri	12	80-92	(Sulkowski <i>et al.</i> 2013)
		Sofosbuviri + simepreviiri	12	> 90	(Kowdley <i>et al.</i> 2014)
		Sofosbuviri + ledipasviiri	12	> 95	(Afdhal <i>et al.</i> 2014a) (Afdhal <i>et al.</i> 2014b) (EASL 2014)
	Kirroosi	Sofosbuviri + daklatasviiri ¹	12-24	98	(AASLD & IDSA 2014)
GT2	Aiemmin hoitamattomat ja epäonnistuneesti hoidetut	Sofosbuviri + ribaviiri	12	82-97	(WHO 2014), (Miller <i>et al.</i> 2014)
		Sofosbuviri + daklatasviiri ¹	12-24	92	(AASLD & IDSA 2014)
		PEG-IFN α 2 + ribaviiri + sofosbuviri	12	98	(Läkemedelsverket 2014)
	Kirroosi	Sofosbuviri + ribaviiri	16-20	78	(Lawitz <i>et al.</i> 2013)
GT3	Aiemmin hoitamattomat	Sofosbuviri + ribaviiri	24	87-93	(Lawitz <i>et al.</i> 2013)
		Sofosbuviri + daklatasviiri	12	89	(AASLD & IDSA 2014)
	Aiemmin epäonnistuneesti hoidetut	Sofosbuviri + daklatasviiri	24	-	(AASLD & IDSA 2014)
		Sofosbuviri + ribaviiri	24	79	(Lawitz <i>et al.</i> 2013)
	Kirroosi: aiemmin hoitamattomat ja epäonnistuneesti hoidetut	PEG-IFN α 2 + ribaviiri + sofosbuviri	12		(Läkemedelsverket 2014)
		Sofosbuviri + ribaviiri	24	92	(WHO 2014) (Miller <i>et al.</i> 2014) (Lawitz <i>et al.</i> 2013)
	Sofosbuviri, daklatasviiri ± ribaviiri	24	-	Pharmacia Fennica http://www.laaketietokeskus.fi/laaketieto/laaketietokannat/pharmacia-fennica-r-tietokanta	

¹ Aiemmin hoidetuilla hoitoaika 24 viikkoa.

HCV-genotyyppien 2 ja 3 aiheuttamassa infektiossa käytetään pegyloidun interferonin (PEG-IFN- α 2a, tai IFN- α 2b) ja ribaviriinin yhdistelmää. Mikäli potilas on alle 40-vuotias ja saavuttaa nopean hoitovasteen (HCV-RNA:ta ei havaita seerumissa neljän viikon hoidon jälkeen), riittää hoidon kokonaiskestoksi 12 viikkoa. Näillä HCV-genotyyppien 2 ja 3 potilailla hyvä hoitotulos saadaan yli 80 %:lla. Sen sijaan saavutetusta nopeasta hoitovasteesta huolimatta yli 40-vuotiailla hoitoa kannattaa jatkaa 24 viikkoa. Lisäksi potilaan iästä riippumatta niitä, jotka eivät saavuta neljän viikon kuluessa hyvää hoitovastetta, hoidetaan yhteensä 24 viikkoa. Mikäli HCV-RNA on edelleen positiivinen viikolla 12 ja potilaalla on selkeä HCV-infektion aiheuttama maksavaurio (maksan-koepalassa F \geq 3) yhdistetään hoitoon sofosbuviri 400 mg kerran vuorokaudessa 12 vii-

kon ajaksi (Läkemedelsverket 2014). Uusien virusspesifisten lääkkeiden (sofosbuviirin, simepreviirin ja dakla-tasviirin) teho genotyyppiin 3 on selkeästi vähäisempi kuin genotyyppiin 1. Genotyyppi 3 onkin osoittautunut näillä lääkkeillä hoidon kannalta kaikkein haastavimmaksi, päinvastoin kuin käytettäessä pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmää *Co rwgtq'et al. 2014).

HCV-genotyyppien 1 ja 4 aiheuttamien infektioiden hoidossa interferonipohjaiset yhdistelmähoidot ovat edelleen ensisijainen hoitovaihtoehto aiemmin hoitamattomille, ei-kirroottisille potilaille, perustuen ensisijaisesti hoidon lääkekustannuksiin. Potilailla, joilla saavutetaan nopea hoitovaste, saadaan virus hävitettyä 90–100 %:lla 24 viikon hoidon aikana (Taulukko 7). Mikäli nopeaa vastetta ei saada, on vaihtoehtona yhdistää lääkitykseen sofosbuviiri 12 viikon ajaksi tai jatkaa pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmää vielä 8 viikkoon. 48 viikon ribaviriiniyhdistelmähoidoilla saavutetaan n. 80 % hoitotulos potilailla, jotka ovat viikolla 8 RNA-negatiivisia. Mikäli potilas sen sijaan on edelleen HCV-RNA-positiivinen viikolla 12, pysyvän hoitovasteen saavuttaminen on erittäin epätodennäköistä (< 10 %). Näissä tapauksissa hoitoon kannattaa yhdistää sofosbuviiri 12 viikon ajaksi (Sulkowski *et al.* 2013). Toisena vaihtoehtona on käyttää simepreviiriä 12 viikon ajan, mutta tutkimukset perustuvat kuitenkin asetelmaan, jossa simepreviiri, PEG-IFN- α 2- ja ribaviriinihoito aloitetaan samanaikaisesti ja kolmoishoitoa jatketaan 12 viikkoa, jonka jälkeen jatketaan vielä PEG-IFN- α 2- ja ribaviriinihoitoa vielä toiset 12 viikkoa. Kirrootikoille suositellaan suoraan sofosbuviirin ja simepreviirin yhdistelmää, jossa ribaviriinin lisäämisen on osoitettu vielä parantavan hoitotuloksia.

HCV-hoitojen kustannukset riippuvat käytetyistä lääkkeistä. Perinteinen pegyloidun interferonin (PEG-IFN- α 2a, tai IFN- α 2b) ja ribaviriinin yhdistelmähoido maksaa 12 viikon ajalta n. 3 000 € ja 24 viikon ajalta n. 6 000 €. Mikäli käytetään perinteisen yhdistelmähoidon lisäksi uusia lääkkeitä, kustannukset kohoavat merkittävästi; 12 viikon hoitajakson hinta on sofosbuviiria käytettäessä n. 51 000 €, simepreviirillä n. 35 000 €, ja daklatasviirillä n. 31 000 €.

5.4 Hoidossa olevien potilaiden seuranta

Interferoni- ja ribaviriinihoitoon liittyy paljon sivuvaikutuksia, ja hoidon pidentyessä lisääntyy myös hoidon keskeyttäneiden osuus. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat flunssankaltaiset oireet, unettomuus, hermostuneisuus, kilpirauhasen toimintahäiriöt, anemia, leuko- ja neutropenia sekä masennus. Masennuksen kehittyminen hoidon aikana voi olla hyvin yleistä, äskettäisen tutkimuksen mukaan jopa 35 % HCV-potilaista sai masennusoireita hoidon aikana (Leutscher *et al.* 2010). Uusien virusspesifisten lääkkeiden sivuvaikutukset ovat oleellisesti vähäisemmät, ja seurannassa riittää perusverenkuva, ALAT-, kreatiniini- ja HCV-RNA-tason seuranta kerran kuukaudessa.

Hoitovasteen saavuttaneiden HCV-potilaiden tilaa seurataan määrittämällä virus-RNA 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. Tällä varmistetaan se, ettei infekti

ole uusiutunut (Martinot-Peignoux *et al.* 2010). Helsingin yliopistosairaala (HUS) seuraa hoitamiaan potilaita yhden, kolmen ja kymmenen vuoden kuluttua hoidon päättymisestä määrittämällä seerumin virus-RNA:n ja transaminaasitason (Färkkilä 2010). Potilaille, jotka eivät ole saavuttaneet positiivista hoitovastetta, laaditaan seurantasuunnitelma ja hoito-arvio voidaan tehdä uudelleen muutaman vuoden kuluessa.

Suomessa hoidettiin vuonna 2011 yhteensä 300–400 HCV-potilasta. Tieto perustuu Martti Färkkilän vuonna 2012 tekemään kyselyyn hoitaville sairaaloille. Kolme neljäsosaa sairaaloista vastasi kyselyyn. HUS:n alueella on viime vuosina hoidettu n. 80–120 potilasta vuosittain.

5.5 Hepatiitti C ja HIV -koinfektoituneet potilaat

HCV- ja HIV-infektoituneiden potilaiden hoito Suomessa on myös jakautunut gastroenterologien ja infektioerikoistuneiden vastuulle riippuen sairaanhoitopiiristä. Suomessa kaikilta HIV-positiivisilta henkilöiltä testataan mahdollinen HCV-infektio ensimmäisen käyntikerran yhteydessä ja yleensä vuosittain tämän jälkeen. Jos henkilö kuuluu ryhmään, joilla on hyvin pieni riski saada HCV-infektio, on vuosittainen HCV-testaus harkinnanvarainen.

Suonensisäisiä huumeita käytävillä todetaan Suomessa vuosittain vain muutamia uusia HIV-tartuntoja. Kuitenkin suurin osa HCV-HIV -koinfektoituneista on saanut HCV-tartuntansa huumeiden käytön seurauksena. Viimeisen kahden vuoden aikana Suomessa, ja jo kymmenen vuoden ajan muualla maailmassa, on todettu kasvanut määrä HCV-tartuntoja HIV-positiivisilla miehillä, joilla on seksiä miesten kanssa, mutta jotka eivät käytä ruiskuhuumeita.

Koinfektoituneita potilaita hoidetaan yksilöllisen harkinnan perusteella. Yleensä aloitetaan ensin HIV-infektion hoito. Vasta kun potilas on hyvin sitoutunut HIV-hoitoon, voidaan harkita HCV-infektion hoitoa. Potilailta ei vaadita täyttä päihteettömyyttä, mutta heidän tulee olla sitoutuneita käyttämään vain omia pistosvälineitään uusintainfektion välttämiseksi. Stimulanttien käyttö on ehdottomasti kielletty interferonihoidon aikana lisääntyneen psykoosiriskin vuoksi. Vieroitushoito (metadoni ja suboxone) ei ole este hoidoille. Käytännössä HCV-infektion hoito HCV-HIV -koinfektiotilanteessa kestää kauemmin kuin pelkän HCV-infektion hoito. Koinfektion hoidossa käytetään samoja lääkkeitä kuin pelkän HCV-infektion hoidossa, mutta suurimmilla mahdollisilla annoksilla.

Kroonisen HCV-infektion hoitotulokset HIV-tartunnan saaneilla ovat olleet perinteisesti huonompia kuin henkilöillä, joilla ei ole HIV-tartuntaa, mutta nykyisillä virusspesifisillä lääkkeillä hoitotuloksissa ei ole eroa vain HCV-tartunnan saaneisiin. Akuutissa HCV-infektiossa hoitotulokset ovat erinomaisia, mutta toisaalta HIV-infektoituneilla HCV-infektio kroonistuu useammin. Tämän takia koinfektoituneilla suositellaan akuutin HCV-infektion aktiivista hoitamista.

6 HEPATIITTI C -TARTUNNAN SAANEIDEN MUUT INFEKTIOT JA KUOLLEISUUS SUOMESSA

6.1 Muut infektiot

Tartuntatautirekisterin hepatiitti B -infektion ilmoitus perustuu HBsAg pinta-antigeenin, DNA/RNA:n tai vasta-aineiden löytymiseen. Vuosina 1995–2013 Suomessa diagnosoiduista 21 782 hepatiitti C -tapauksesta 5,7 %:lta (1 236 henkilöä) on raportoitu tartuntatautirekisteriin myös hepatiitti B -infektio. Lähes 29 %:ssa rekisteriin ilmoitetuista 360 tapauksesta hepatiitti B ja C todettiin yhtä aikaa, 47 %:ssa tapauksista todettiin ensin hepatiitti B -tartunta ja 24 %:ssa hepatiitti C -tartunta.

Tämä HCV-HBV -koinfektioiden osuus HCV-tartunnan saaneilla on samaa suuruusluokkaa kuin muualla tehdyissä tutkimuksissa. Ruotsissa 4,5 %:lla HCV-tartunnan vuosien 1990–2003 aikana saaneista havaittiin myös krooninen/akuutti HBV-infektio, joka perustuu joko HBsAg pinta-antigeenin ja/tai HBV DNA-osoitukseen (Duberg *et al.* 2008). Australiassa HCV-tartunnan saaneilta löytyi hie-man vähemmän HBV-infektioita, tutkimuksesta riippuen 3,3 % tai 3,9 % (Amin *et al.* 2006, Walter *et al.* 2011). San Franciscon HCV-HBV -koinfektioita löytyi 5 %:lla HCV-tartunnan saaneista (Sanchez *et al.* 2014).

Tartuntatautirekisterin HIV-tapaukset perustuvat vasta-aineiden löytymiseen, PCR-positiivisuuteen tai antigeenin löytymiseen. Vuosina 1995–2013 Suomessa diagnosoiduista 21 782 hepatiitti C -tapauksesta 1,9 %:lla (410 henkilöä) on raportoitu tartuntatautirekisteriin myös HIV-infektio. Tapauksista 22 %:ssa (90 henkilöä) HIV ja HCV todettiin yhtä aikaa. HCV-infektio diagnosoitiin ensin 45 %:ssa tapauksista ja HIV-infektio puolestaan todettiin ensin 33 %:ssa.

Muissa maissa on raportoitu HCV-tartunnan saaneilla HIV-infektioita vaihtelevissa määrin. Skotlannissa 4,2 %:lla HCV-diagnosoiduista löydettiin myös HIV-infektio vuosien 1991–2005 aikana (McDonald *et al.* 2009). Australiassa on havaittu rekisterien yhdistämistutkimuksessa HCV-tartunnan saaneista vain 0,8 %:lla HIV-infektio (Walter *et al.* 2011). Yhdysvalloissa San Franciscon alueella on vuosien 2001–2010 välillä HCV-infektoituneilla potilailla todettu 12,6 %:lla myös HIV-infektio (Sanchez *et al.* 2014). Huumeidenkäyttäjiin kohdistuvassa italialaisessa tutkimuksessa (n=543) 64 %:lla todettiin HCV-tartunta. Näiltä HCV-kantajilla oli lisäksi 2,2 %:lla HBV-tartunta ja 3 %:lla HIV-tartunta (Stroffolini *et al.* 2012).

HCV-tartunnan saaneiden samanaikainen hepatiitti B tai HIV-infektio vaikuttaa maksavaurion etenemiseen. Potilaat, joilla on sekä HIV- että HCV-infektio ovat suuremmassa riskissä maksavaurion kehittymisen suhteen, koska heillä vauriot etenevät huomattavasti nopeammin ja johtavat merkittävästi aiemmin maksakirroosiin kuin HCV-tartunnan saaneilla HIV-negatiivisilla henkilöillä.

6.2 Kroonisten kantajien sairastavuus

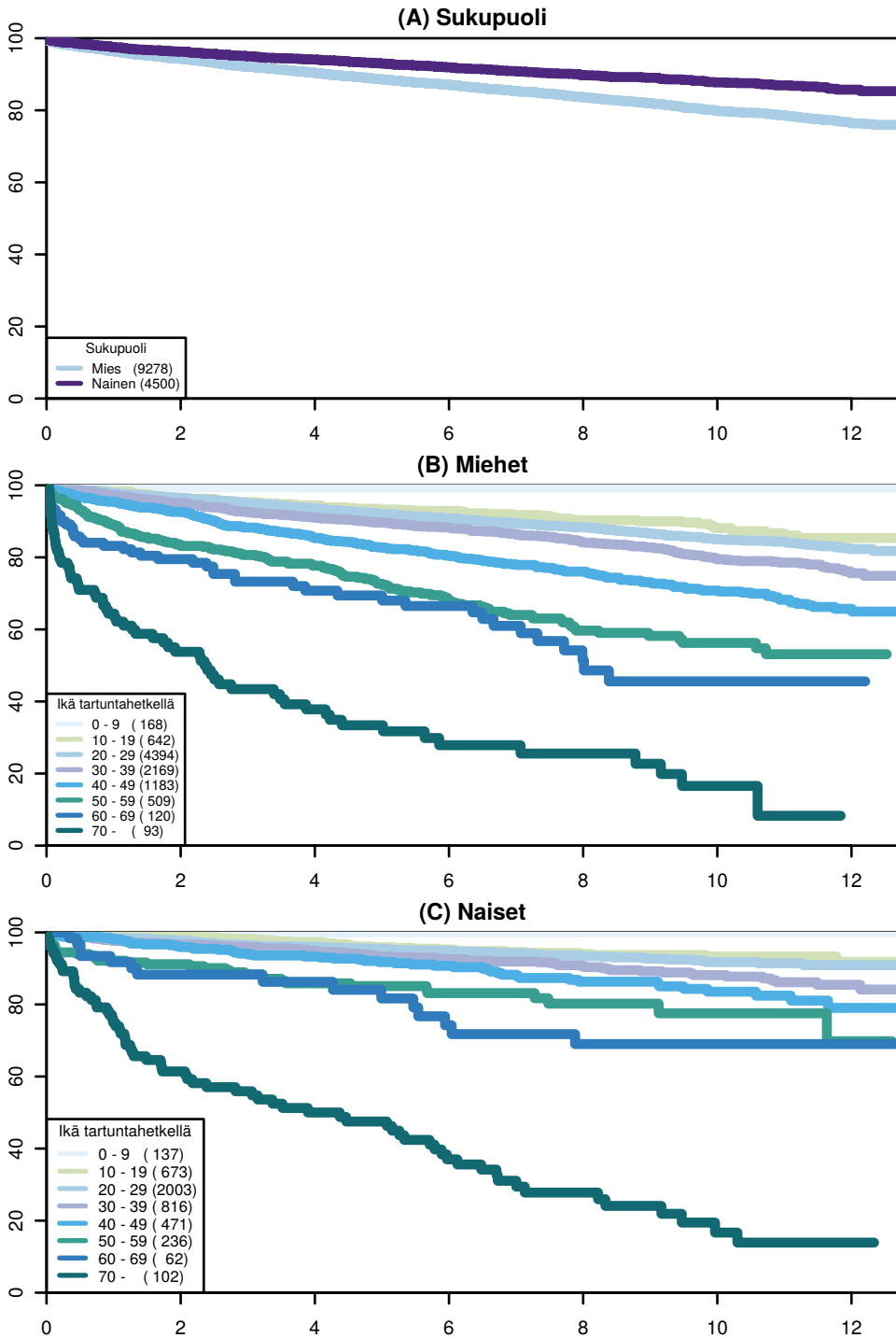
Suomessa on tutkittu 510 HCV-potilaan otoksesta maksabiopsian avulla maksan tulehdusastetta, rasvoittumista ja fibroosin astetta (Nieminen *et al.* 2009). Potilaiden keski-ikä oli 23 vuotta HCV-infektion toteamishetkellä ja keskimääräinen HCV-infektion kesto toteamishetkestä biopsiaan oli 13 vuotta. Tässä aineistossa maksan tulehdus oli yleistä, sitä havaittiin 68 %:lla tapauksista. Maksan rasvoittumista oli havaittavissa 17 %:lla ja fibroosi oli lisääntynyt 19 %:lla tapauksista.

Nykyään Suomessa havaitaan vuosittain noin 450 maksasyöpää, 287 miehillä ja 169 naisilla. Vastaavasti vuosittainen maksasyöpäkuolleisuus on miehillä noin 229 ja naisilla 151 (Syöpärekisteri). Syöpärekisteriin on vuosina 1995–2011 kirjattu 128 maksasyöpätapausta HCV-tartunnan saaneille henkilöille. Syöpädiagnosi on tehty joko yhtä aikaa HCV-diagnoosin kanssa tai sen jälkeen.

6.3 Tartunnan saaneiden henkilöiden kuolleisuus

Tartuntatautirekisterin tietojen perusteella HCV-tartunnan saaneista on vuosien 1995–2013 aikana kuollut 17 % (3 371) alkuperältään suomalaista ja 10 % (216) ulkomaalaista (Kuva 6). Kaikkien ulkomaalaisten kuolemat eivät välttämättä kirjaannu rekisteriin, mikäli he ovat muuttaneet pois Suomesta. Suomalaisista HCV-tartunnan saaneista miehistä on seurannan aikana kuollut 20 % kun taas vastaava luku naisilla on 12 %. Kuolemat painottuvat nuoriin ikäryhmiin: 70 % kuolemista on raportoitu alle 50-vuotiailla, kun koko väestössä kuolemat yleistyvät vasta yli 50-vuotiailla. Alle 50-vuotiailla, HCV-tartunnan saaneilla miehillä kuolleisuus oli 13-kertainen kaikkiin alle 50-vuotiaisiin suomalaismiehiin verrattuna ja naisilla vastaavasti 17-kertainen vuosina 1995–2011 (Tilastokeskus, <http://www.stat.fi/til/ksyyt/>). Vastaavat luvut yli 50-vuotiailla ovat miehillä 6-kertainen ja naisilla 5-kertainen.

HCV-diagnoosin saaneiden miesten ja naisten kuolleisuudessa on havaittavissa selkeä ero Kaplan Meier-kuvassa: miehet kuolevat nopeammin kuin naiset. Viiden vuoden kuluttua tartunnan toteamisesta miehistä on elossa 90 % ja naisista 94 %, ja kymmenen vuoden kuluttua miehiä on elossa 86 % ja naisia 92 % (Kuva 16A). Myös ikäryhmittäisessä Kaplan-Meier kuvassa näkyy, kuinka paljon nuorempina miehet kuolevat 12 vuoden seuranta-aikana kuin naiset (Kuva 16B ja C).



Kuva 16. Kaplan-Meier analyysi HCV-tartunnan saaneiden suomalaisten eloonjäämisestä 12-vuoden kuluessa tartunnan toteamisesta (A) sukupuolittain ja eri ikäryhmittäin (B) miesten (C) naisten keskuudessa.

Ruotsissa on seurattu vuosien 1990–2003 aikana HCV-infektion saaneiden henkilöiden kuolleisuutta ja sen syitä (Duberg *et al.* 2008). Seurantajakson aikana HCV-infektion saaneista oli kuollut 13,6 %. Skotlannissa vastaavasti vuosien 1991–2005 aikana HCV-diagnoosin saaneista 11,3 % oli kuollut (McDonald *et al.* 2009).

6.4 Tartunnan saaneiden henkilöiden peruskuolemansyyt

HCV-infektion vuosina 1995–2011 saaneiden Suomen kansalaisten peruskuolemansyyt, perustuen ICD-10 luokitukseen, on ryhmitelty yleisemmällä tasolla taulukossa 8 ja tarkempien syiden osalta taulukossa 9. Taulukoissa ovat kaikkien kuolemantapauksien lukumäärät ja vakioitu kuolleisuussuhde (SMR), joka kuvaa kuinka moninkertaisesti HCV-infektion saaneet ihmiset kuolevat keskimääräiseen suomalaiseseen väestöön verrattuna. Lisäksi on ilmoitettu vain niiden henkilöiden kuolemansyyt, jotka ovat kuolleet yli 6 kuukauden kuluttua HCV-diagnoosista. Tällä rajauksella on pyritty välttämään tutkimusotoksen painottuminen niihin henkilöihin, joiden HCV-tartunta on todettu vakavien, oireilevien sairauksien yhteydessä eikä varsinaisen HCV-infektioihin liittyvän seurannan ansiosta. Tämä rajausta myös mahdollistaa vertailun muiden maiden tutkimuksiin.

HCV-infektion saaneiden ihmisten kuolinsyitä on tarkasteltu useissa laajoissa tutkimuksissa yhdistelemällä eri rekisterien tietoja mm. Skotlannissa (McDonald *et al.* 2009), Ruotsissa (Duberg *et al.* 2008), Australiassa (Amin *et al.* 2006, Walter *et al.* 2011) ja Yhdysvalloissa ((Ly *et al.* 2013). Kuolemansyyaineistot perustuvat Skotlannissa vuosien 1991–2005 aikana raportoituihin 17 954 HCV-infektion saaneeseen henkilöön (McDonald *et al.* 2009), Ruotsissa vuosien 1990–2003 ajalta 35 865 tapaukseen (Duberg *et al.* 2008) ja Australiassa vuosien 1990–2002 ajalta 75 834 tapaukseen (Amin *et al.* 2006) sekä laajemmassa tutkimuksessa vuosien 1992–2006 ajalta 82 034 tapaukseen (Walter *et al.* 2011). Ruotsin ja Australian aineistoista on rajattu pois henkilöt, joiden HCV-tartunta on todettu alle 6 kuukautta ennen kuolemaa. Tulosten vertailun mahdollistamiseksi myös skotlantilaiset tekivät vastaavanlaisen rajauksen.

Tarkasteltaessa suomalaisia henkilöitä, joiden HCV-tartunta on todettu vähintään 6 kk ennen kuolemaa, havaitaan, että kokonaisuutena heidän kuolleisuutensa on 8,5-kertainen muuhun väestöön verrattuna (Taulukko 8). Tämä luku on suurempi kuin muualla on havaittu; Ruotsissa SMR on 5,8 ja Skotlannissa 4,9 (Duberg *et al.* 2008, McDonald *et al.* 2009). Australiassa SMR oli vielä matalampi, tutkimuksesta riippuen 2,6 ja 3,1 (Amin *et al.* 2006, Walter *et al.* 2011).

Taulukko 8. HCV-tartunnan vuosina 1995–2011 saaneiden suomalaisten henkilöiden peruskuolemansyyt ICD-10 pääluokittain. Kaikkien kuolleiden lukumäärä n, vakioitu kuolleisuussuhde SMR ja sen 95 %:n luottamusväli lv.

peruskuolemansyyt	kaikki kuolemantapaukset			yli 6 kk diagnoosin jälkeeen kuolleet			
ICD-10 kuvaus	n	SMR	95 % lv	n	SMR	95 % lv	
Kaikki kuolemat	Kaikki	2916	9.11	8.78 - 9.44	2565	8.48	8.16 - 8.81
	Mies	2287	9.40	9.02 - 9.79	2021	8.79	8.41 - 9.18
	Nainen	629	8.18	7.56 - 8.84	544	7.49	6.89 - 8.15
A00-B99 Infektiot	Kaikki	115	45.96	38.28 - 55.18	99	41.90	34.40 - 51.02
	Mies	87	48.15	39.02 - 59.41	77	45.06	36.04 - 56.33
	Nainen	28	40.27	27.81 - 58.32	22	33.64	22.15 - 51.09
C00-D49 Kasvaimet	Kaikki	248	4.09	3.61 - 4.63	199	3.45	3.00 - 3.97
	Mies	169	4.26	3.67 - 4.96	134	3.56	3.01 - 4.22
	Nainen	79	3.76	3.01 - 4.68	65	3.25	2.55 - 4.14
D50-D89 Veren ja verta muodostavien elinten sairaudet sekä eräät immuuni-mekanismiin häiriöt	Kaikki	4	10.24	3.84 - 27.27	4	10.87	4.08 - 28.95
	Mies	4	15.00	5.63 - 39.97	4	15.85	5.95 - 42.23
	Nainen	0	0.00	0.00 - 0.00	0	0.00	0.00 - 0.00
E00-E99 Umpieritys-, ravitsemus- ja aineenvaihduntasairaudet	Kaikki	46	8.44	6.32 - 11.27	42	8.13	6.01 - 11.00
	Mies	31	7.60	5.34 - 10.80	29	7.49	5.20 - 10.78
	Nainen	15	10.94	6.59 - 18.14	13	10.05	5.83 - 17.30
F00-F99 Mielen terveyden ja käyttäytymisen häiriöt	Kaikki	146	14.60	12.41 - 17.17	121	12.93	10.82 - 15.46
	Mies	119	18.50	15.45 - 22.14	98	16.34	13.41 - 19.92
	Nainen	27	7.57	5.19 - 11.04	23	6.85	4.55 - 10.31
G00-G99 Hermoston sairaudet	Kaikki	31	2.43	1.71 - 3.46	26	2.15	1.47 - 3.16
	Mies	19	2.47	1.58 - 3.88	15	2.07	1.25 - 3.44
	Nainen	12	2.37	1.34 - 4.17	11	2.27	1.26 - 4.10

I00-I99	Verenkiertoelinten sairaudet	Kaikki	270	4.37	3.88 - 4.92	234	4.00	3.52 - 4.54
		Mies	202	4.61	4.02 - 5.30	180	4.34	3.75 - 5.02
		Nainen	68	3.77	2.97 - 4.78	54	3.17	2.43 - 4.14
J00-J99	Hengityselinten sairaudet	Kaikki	53	5.48	4.18 - 7.17	47	5.21	3.92 - 6.94
		Mies	38	5.51	4.01 - 7.57	34	5.28	3.77 - 7.39
		Nainen	15	5.40	3.26 - 8.96	13	5.04	2.93 - 8.68
K00-K99	Ruoansulatuselinten sairaudet	Kaikki	334	12.83	11.53 - 14.28	295	11.81	10.53 - 13.23
		Mies	247	11.39	10.05 - 12.90	217	10.41	9.12 - 11.90
		Nainen	87	20.05	16.25 - 24.74	78	18.80	15.06 - 23.47
M00-M99	Tuki- ja liikuntaelinten sekä sidekudoksen sairaudet	Kaikki	6	5.80	2.61 - 12.91	4	4.11	1.54 - 10.96
		Mies	1	2.13	0.30 - 15.09	1	2.27	0.32 - 16.09
		Nainen	5	8.86	3.69 - 21.29	3	5.64	1.82 - 17.49
N00-N99	Virts- ja sukupuolielinten sairaudet	Kaikki	7	5.92	2.82 - 12.41	6	5.43	2.44 - 12.09
		Mies	5	8.32	3.46 - 19.99	4	7.15	2.68 - 19.05
		Nainen	2	3.44	0.86 - 13.73	2	3.67	0.92 - 14.66
Q00-Q99	Synnynnäiset epämuodostumat, epämuotoisuudet ja kromosomipoikkeavuudet	Kaikki	9	3.39	1.76 - 6.51	7	2.93	1.40 - 6.14
		Mies	6	3.18	1.43 - 7.07	4	2.34	0.88 - 6.23
		Nainen	3	3.90	1.26 - 12.09	3	4.42	1.42 - 13.69
R00-R99	Muulla luokitamattomat oireet, sairaudenmerkit sekä poikkeavat kliiniset ja laboratoriolöydökset	Kaikki	38	7.91	5.76 - 10.87	35	7.70	5.53 - 10.72
		Mies	33	8.44	6.00 - 11.87	31	8.36	5.88 - 11.89
		Nainen	5	5.60	2.33 - 13.46	4	4.75	1.78 - 12.67
V00-Y99	Vammojen, sairauksien ja kuoleman ulkoiset syyt	Kaikki	1326	13.23	12.54 - 13.96	1186	12.54	11.85 - 13.28
		Mies	1105	12.47	11.76 - 13.23	988	11.82	11.11 - 12.58
		Nainen	221	18.99	16.64 - 21.66	198	18.01	15.67 - 20.70

Useimpien suomalaisten HCV-tapausten 46 % (1186 henkilöä) peruskuolemansyiksi on kirjattu ulkoiset syyt (V00-Y99). Ulkoiset syyt ovat 12,5-kertaa yleisempiä peruskuolemansyinä kuin väestössä keskimäärin. Peruskuolemansyiden osalta tarkasteltuna suuria ryhmiä ovat olleet myös ruoansulatuselinten sairaudet (K00-K99) 11,5 %:lla (295 henkilöä), verenkiertoelinten sairaudet (I00-I99) 9,1 %:lla (234 henkilöä) ja kasvaimet (C00-D49) 7,7 %:lla (199 henkilöä). Myös Ruotsissa peruskuolemansyiden perusteella luokiteltuna ulkoiset kuolemansyyt (V00-Y99) aiheuttivat suurimman osan, 28,7 %, HCV-infektion saaneiden henkilöiden kuolemista. Verenkiertoelimestön sairaudet (I00-I99), kasvaimet (C00-D49), mielenterveyden ja käyttäytymisen häiriöt (F00-F99) ja ruoansulatuselinten sairaudet (K00-K93) ovat aiheuttaneet kukin 10–15 % kuolemista (Duberg *et al.* 2008). Samoin Australiassa on havaittu ulkoiset syyt tavallisimmaksi, 25 % kuolemansyiksi HCV-infektion saaneilla. Muita yleisiä peruskuolemansyitä australialaisten HCV-potilaiden keskuudessa ovat olleet kasvaimet (18,7 %), verenkiertoelimestön sairaudet (15,3 %), mielenterveyden ja käyttäytymisen häiriöt (12,6 %) ja tartunta- ja loistaudit (A00-B99) (9 %) (Walter *et al.* 2011).

Taulukkoon 9 on koottu tyypillisiä HCV-infektion aiheuttamia tai siihen liittyviä sairauksia ja niiden yleisyys kuolemansyinä. Erilaisia syöpiä (C00-C97) on Suomessa kirjattu peruskuolemansyiksi 7,7 %:lla kaikista kuolleista (197 kuolemaa) HCV-diagnoosin saaneella. Maksasyöpä on merkitty peruskuolemansyiksi 3,0 %:lla kaikista kuolleista (76 kuolemaa) ja se on 40-kertaa yleisempi kuin väestössä yleensä, naisten ja miesten välillä ei ole suurta eroa. Ruotsissa maksasyöpäkuolleisuus on ollut 35-kertaa, Australiassa 26-kertaa ja Skotlannissa 70-kertaa yleisempi kuolemansy HCV-tartunnan saaneilla henkilöillä kuin väestössä keskimäärin.

Suomalaisilla HCV-tartunnan saaneilla alkoholin aiheuttamat maksasairaudet (K70) ovat peruskuolemansyynä 14,5-kertaa yleisempiä, ja muiden syiden aiheuttamat maksasairausperäiset kuolemat (K71-K77) 21-kertaa yleisempiä muuhun suomalaiseseen väestöön verrattuna. Skotlannissa HCV-kantajien alkoholiperäiset maksasairaudet (SMR 11,2), samoin kuin muiden syiden aiheuttamat maksasairaudet (SMR 18,6) ovat olleet lähes yhtä yleisiä peruskuolemansyitä muuhun väestöön verrattuna kuin meillä Suomessa (Taulukko 9). Australiassa ne ovat olleet harvinaisempia peruskuolemansyitä HCV-kantajilla kuin meillä (Duberg *et al.* 2008, McDonald *et al.* 2009, Walter *et al.* 2011).

Suomalaisilla lukumääräisesti yleisin peruskuolemansyiryhmä ovat tapaturmat (V00-X99), jotka vastaavat 43 % kaikista kuolemista (Taulukko 9). Tapaturmat voidaan jaotella alkoholin aiheuttamiin myrkytystapaturmiin (X45), joihin on menehtynyt 4,7 % (120 henkilöä) kaikista kuolleista ja muihin tapaturmiin, joihin on kuollut 39 % (1001 henkilöä). Itsemurhat ovat osana muita tapaturmia (X60-X84) ja niihin on kuollut 11,4 % (292 henkilöä) kaikista kuolleista. Tapaturmaisten kuolemien (V00-X99) yleisyys muuhun suomalaiseseen väestöön verrattuna on tapaturmien

osalta 12,5-kertainen, alkoholiperäisten tapaturmien osalta 10-kertainen, muiden tapaturmien osalta 13-kertainen, ja itsemurhien osalta 8-kertainen.

Lääkkeiden ja päihteiden aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt (F10-F19) voidaan jakaa alkoholin aiheuttamiin (F10) ja muiden lääkkeiden ja päihteiden aiheuttamiin (F11-19) kuolemiin (Taulukko 9). HCV-infektion saaneiden henkilöiden peruskuolemansyissä havaitaan selvä ero alkoholiperäisten syiden ja muiden päihteiden aiheuttamien syiden välillä. Alkoholiperäisten syiden yleisyys on 8,6-kertainen ja muiden päihteiden 72,8 -kertainen muihin suomalaisiin verrattuna.

Muita mielenkiintoisia peruskuolemansyitä HCV-tartunnan saaneilla ovat HIV-infektion (B20-B24) aiheuttamat kuolemat, joita on kirjattu 23. Kuolemansyynä ne ovat kuitenkin merkittävästi yleisempiä (SMR 81,7) kuin väestössä keskimäärin mikä selittyy HIV-infektioiden vähäisyydellä suomalaisten keskuudessa (Taulukko 9). Myös diabetes (E10-E14) on yhdeksän kertaa yleisempi peruskuolemansyy HCV-kantajien keskuudessa kuin väestössä keskimäärin.

Naisten ja miesten erilaiset peruskuolemansyyt HCV-kantajien keskuudessa tulevat selvimmin esiin alkoholin aiheuttamien maksasairauksien (K70), päihteiden ja lääkkeiden aiheuttamien aivo-oireyhtymien (F11-F19) ja itsemurhien (X60-X64) kohdalla. Nämä ovat naisilla yleisempiä kuin miehillä, naisten vakioitu kuolleisuus-suhde on yli kaksinkertainen verrattuna miesten vakioituun kuolleisuussuhteeseen (Taulukko 9).

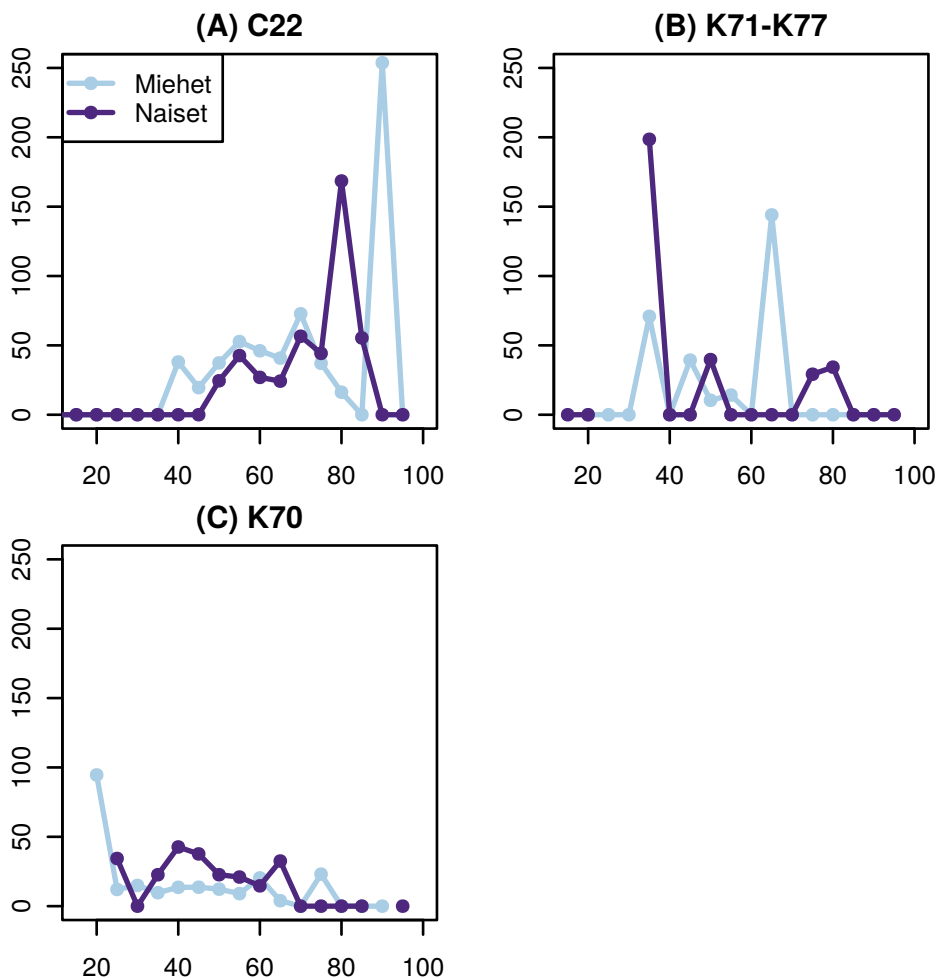
Edellä on kuvattu kuolemat, jotka ovat tapahtuneet yli kuuden kuukauden kuluessa HCV-diagnoosista. Kuuden kuukauden kuluessa HCV-diagnoosista tapahtuneita kuolemia tarkasteltaessa nähdään minkä verran HCV-infektioista todetaan myöhäisessä vaiheessa. Suomessa HCV-tartunnan saaneiden kuolemista 12 % (351 kuolemaa) on tapahtunut kuuden kuukauden kuluessa HCV-diagnoosista. Ruotsissa vastaava osuus on ollut 16 % (Duberg *et al.* 2008). Suomessa kuuden kuukauden aikana diagnoosista kuolleilla on raportoitu 22 % kaikista maksasyövistä, 13,6 % kaikista itsemurhista, 10 % kaikista muiden kuin alkoholin aiheuttamista tapaturmaisista kuolemista ja 22 % kaikista lääkkeiden ja päihteiden aiheuttamista elimellisistä aivo-oireyhtymistä ja käyttäytymisen häiriöistä johtuvaa kuolemaa (Taulukko 9).

Taulukko 9. HCV-tartunnan vuosina 1995–2011 saaneiden suomalaisten henkilöiden pääasialliset ja muut valikoituidut peruskuolemansyyt pohjautuen ICD-10 luokitteluun. Kaikkien kuolleiden lukumäärä n, vakioitu kuolleisuusuhde SMR ja sen 95 %:n luottamusväli lv.

ICD-10	kuvaus	kaikki kuolemantapaukset			yli 6 kk diagnoosin jälkeän kuolleet		
		n	SMR	95 % lv	n	SMR	95 % lv
C00-C97	Syövät	Kaikki 246	4.13	3.65 - 4.68	197	3.48	3.03 - 4.01
		Mies 167	4.28	3.68 - 4.99	132	3.57	3.01 - 4.23
		Nainen 79	3.84	3.08 - 4.79	65	3.33	2.61 - 4.24
C22	Maksasyövät	Kaikki 97	48.29	39.58 - 58.93	76	39.79	31.78 - 49.82
		Mies 66	44.98	35.34 - 57.26	53	37.90	28.95 - 49.61
		Nainen 31	57.25	40.26 - 81.41	23	44.94	29.86 - 67.63
K00-K77	Maksasairaudet	Kaikki 293	16.17	14.42 - 18.13	257	14.72	13.03 - 16.63
		Mies 221	14.08	12.34 - 16.07	194	12.83	11.15 - 14.77
		Nainen 72	29.69	23.57 - 37.41	63	26.94	21.05 - 34.49
K70	Alkoholin aiheuttamat maksasairaudet	Kaikki 270	15.50	13.76 - 17.46	243	14.47	12.76 - 16.41
		Mies 205	13.45	11.73 - 15.42	184	12.52	10.84 - 14.47
		Nainen 65	29.88	23.43 - 38.10	59	28.05	21.74 - 36.21
K71-K77	Muiden syiden aiheuttamat maksasairaudet	Kaikki 23	32.98	21.92 - 49.63	14	21.09	12.49 - 35.61
		Mies 16	35.69	21.87 - 58.26	10	23.34	12.56 - 43.37
		Nainen 7	28.10	13.40 - 58.95	4	16.99	6.38 - 45.27
F10-F19	Lääkkeiden ja päihteiden aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt	Kaikki 139	27.43	23.23 - 32.39	114	24.02	19.99 - 28.86
		Mies 117	25.22	21.04 - 30.23	96	22.10	18.10 - 27.00
		Nainen 22	51.37	33.82 - 78.01	18	44.64	28.13 - 70.86
F10	Alkoholin käytön aiheuttamat elimelliset aivo-oireyhtymät ja käyttäytymisen häiriöt	Kaikki 33	8.62	6.13 - 12.12	31	8.60	6.04 - 12.22
		Mies 31	8.85	6.22 - 12.58	29	8.79	6.11 - 12.65
		Nainen 2	6.14	1.54 - 24.54	2	6.49	1.62 - 25.95

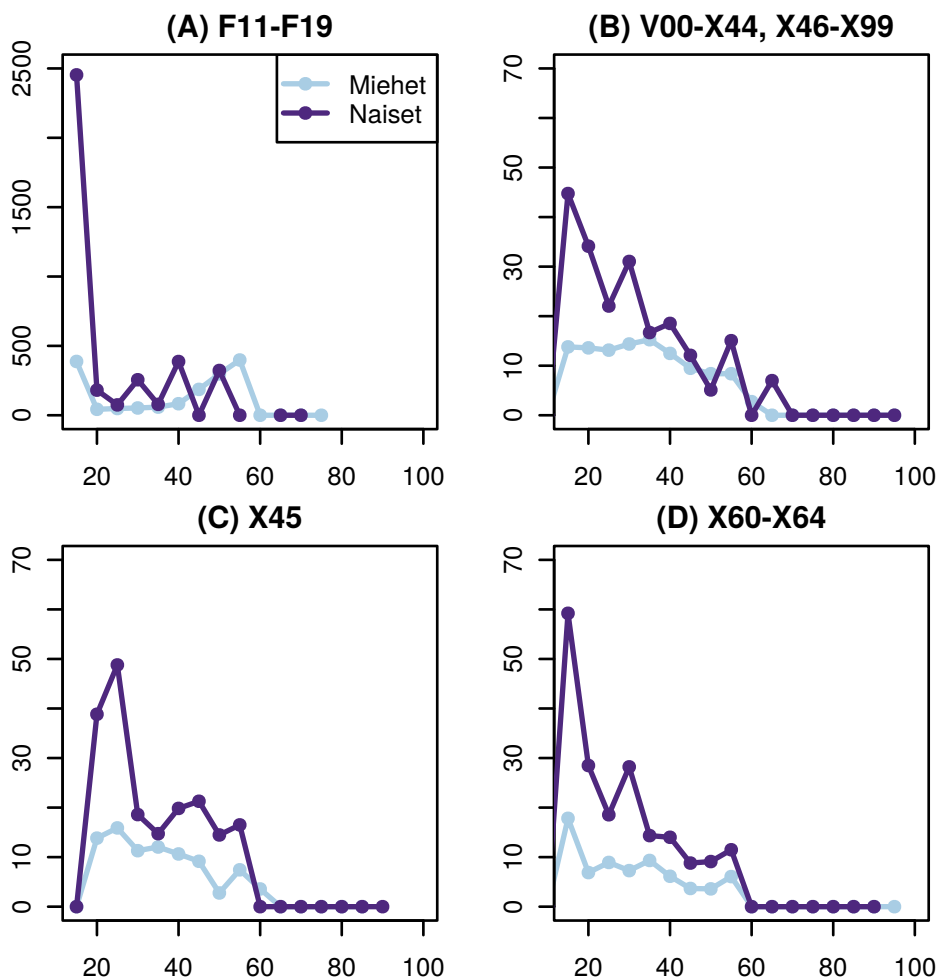
F11-F19	Päihteiden ja lääkkeiden aiheuttamat aivo-oireyhtymät	Kaikki	106	85.55	70.72 - 103.49	83	72.83	58.73 - 90.31
		Mies	86	75.68	61.26 - 93.48	67	64.14	50.48 - 81.50
		Nainen	20	195.01	125.81 - 302.27	16	168.23	103.06 - 274.60
V00-X99	Tapaturmat	Kaikki	1250	13.12	12.41 - 13.86	1121	12.47	11.76 - 13.22
		Mies	1037	12.31	11.59 - 13.09	930	11.71	10.98 - 12.49
		Nainen	213	19.20	16.79 - 21.97	191	18.23	15.82 - 21.01
X45	Myrkytystapaturma tai muu altistuminen alkoholille	Kaikki	133	10.57	8.92 - 12.52	120	9.96	8.33 - 11.91
		Mies	111	9.72	8.07 - 11.70	100	9.15	7.52 - 11.13
		Nainen	22	18.92	12.46 - 28.74	20	17.94	11.57 - 27.80
V00-X44, X46-X99	Muut kuin alkoholin aiheuttamat tapaturmat	Kaikki	1117	13.50	12.74 - 14.32	1001	12.86	12.08 - 13.68
		Mies	926	12.72	11.93 - 13.57	830	12.12	11.32 - 12.97
		Nainen	191	19.24	16.69 - 22.17	171	18.27	15.73 - 21.22
X60-X84	Itsemurhat	Kaikki	338	9.00	8.09 - 10.01	292	8.28	7.38 - 9.28
		Mies	253	7.65	6.76 - 8.66	215	6.93	6.06 - 7.92
		Nainen	85	18.88	15.26 - 23.35	77	18.12	14.49 - 22.65
B20-B24	Immuunikato (hiv-tauti)	Kaikki	23	77.74	51.66 - 116.99	23	81.69	54.29 - 122.93
		Mies	20	73.57	47.47 - 114.04	20	77.25	49.84 - 119.75
		Nainen	3	124.93	40.30 - 387.30	3	132.36	42.70 - 410.32
E10-E14	Diabetes	Kaikki	41	9.47	6.97 - 12.86	37	9.01	6.53 - 12.43
		Mies	28	8.49	5.86 - 12.29	26	8.30	5.65 - 12.18
		Nainen	13	12.63	7.33 - 21.75	11	11.31	6.26 - 20.41
I20-I25	Iskeemiset sydänsairaudet	Kaikki	90	3.93	3.20 - 4.83	77	3.55	2.84 - 4.44
		Mies	71	4.26	3.38 - 5.38	62	3.93	3.06 - 5.04
		Nainen	19	3.05	1.95 - 4.78	15	2.55	1.54 - 4.23
I60-I60	Aivoverisuonen sairaudet	Kaikki	68	4.17	3.29 - 5.29	54	3.52	2.70 - 4.60
		Mies	42	4.22	3.12 - 5.71	36	3.84	2.77 - 5.33
		Nainen	26	4.09	2.79 - 6.01	18	3.02	1.90 - 4.79
J12-J18	Keuhkokuume	Kaikki	33	8.05	5.72 - 11.32	32	8.49	6.01 - 12.01
		Mies	23	8.29	5.51 - 12.47	22	8.61	5.67 - 13.07
		Nainen	10	7.54	4.06 - 14.02	10	8.25	4.44 - 15.33

Yli kuuden kuukauden kuluttua HCV-diagnoosista kuolleilla maksasyöpä (C22) yleistyy peruskuolemansyynä yli 40-vuotiailla miehillä verrattuna muuhun väestöön (Kuva 17A). HCV-infektoituneilla naisilla maksasyöpä yleistyy kuolemansyynä myöhemmin, noin 50 vuoden iässä (Kuva 17 A).



Kuva 17. Vakioitu kuolleisuussuhde (SMR) peruskuolemansyiden osalta HCV-infektion vuosina 1995–2011 saaneiden yli 15-vuotiaiden suomalaisten naisten ja miesten keskuudessa: (A) maksasyöpä (C22), (B) muiden syiden aiheuttamat maksasairaudet (K71-K77) ja (C) alkoholin aiheuttamat maksasairaudet (K70).

Muut kuin alkoholin aiheuttamat maksasairaudet (K71-77) ovat HCV-infektion saaneiden peruskuolemansyynä yleisempiä kuin muilla suomalaisilla vaihtelevasti eri ikäryhmissä (Kuva 17 B). Alkoholin aiheuttamat maksasairaudet (K70) ovat peruskuolemansyynä HCV-infektion saaneilla miehillä yleisimpiä nuorilla, 20-vuotiailla, mutta myös yli 60-vuotiailla kuolleisuus on kohonnut verrattuna samanikäisten miesten vastaavaan kuolleisuuteen. HCV-infektion saaneilla naisilla nämä kuolemansyyt ovat alle 70-vuotiailla yleisempiä kuin samanikäisillä suomalaisilla naisilla (Kuva 17 C).



Kuva 18. Vakioitu kuolleisuussuhde (SMR) peruskuolemansyiden osalta HCV-infektion vuosina 1995–2011 saaneiden suomalaisten naisten ja miesten keskuudessa: (A) päihteiden ja lääkkeiden aiheuttamat aivo-oireyhtymät (F11-F19), (B) muut kuin alkoholin aiheuttamat tapaturmat (V00-X44, X46-X99), (C) myrkytystapaturmat tai muu altistuminen alkoholille (X45) ja (D) itsemurhat (X60-X84).

Päihteiden ja lääkkeiden aiheuttamien aivo-oireyhtymien (F11-F19) aiheuttamat kuolemat ovat hyvin paljon yleisempiä HCV-infektion saaneilla nuorilla naisilla muuhun naisväestöön verrattuna. HCV-infektion saaneilla miehillä ne sen sijaan yleistyvät peruskuolemansyynä vasta 45–55-vuotiaina verrattuna koko miesväestöön (Kuva 18A). Ylikuolleisuus muihin kuin alkoholin aiheuttamiin tapaturmiin (V00-X44, X46-X99), myrkytystapaturmiin tai muuhun altistumiseen alkoholille (X45) ja itsemurhiin (X60-X84) on suurempaa HCV-tartunnan saaneilla naisilla kuin miehillä verrattuna muuhun väestöön (Kuva 18 B, C, D). Molempien sukupuolten kohdalla HCV-diagnoosin saaneiden itsemurhat ovat yleisempiä kuin koko väestössä, mutta laskevat samalle tasolle muun väestön kanssa 60-vuotiaana.

Yhdysvalloissa on verrattu hepatiitti A, B ja C -infektion saaneiden henkilöiden kuolinsyitä vuonna 2010 koko väestön kuolinsyihin (Ly *et al.* 2013). Tutkimuksessa otettiin huomioon kaikki erityyppiset kuolemansyyluokat; perus-, välitön-, välivaiheen- ja myötävaikuttava kuolemansyy. Lähes puolet Yhdysvalloissa vuonna 2010 kuolleista HCV-kantajista oli kuollut fibroosiin, kirroosiin tai muihin maksasairauksiin. Maksan alueella sijainneet syövät olivat aiheuttaneet 17 % kuolemista, alkoholiperäiset maksasairaudet 16,5 % ja mielenterveyshäiriöt 14 %. Tutkimuksen perusteella hepatiitti B tai C -infektion saaneet henkilöt ovat kuolleet parikymmentä vuotta nuorempina kuin ei-infektioituneet henkilöt. Vuosina 1999–2007 välillä HCV-infektion on havaittu aiheuttavan koko ajan lisääntyvässä määrin kuolemia Yhdysvalloissa, vuonna 2007 jopa enemmän kuin HIV-infektion (Ly *et al.* 2012).

7 ENNALTAEHKÄISY

Valtaosa HCV-tartunnoista Suomessa liittyy ruiskuhuumeiden käyttöön, ja ennaltaehkäisy pitäisi myös kohdistaa pääasiassa tähän ryhmään. Euroopassa on viime vuosina raportoitu lisääntyvässä määrin HCV-tartuntoja myös miehillä, joilla on miesten välistä seksiä (Duffell & van der Laar 2013). Suomessa tulee seurata tilannetta ja tarjota testausta.

Suomessa on 32 paikkakunnalla 38 huumeidenkäyttäjille suunnattua terveysneuvontapistettä ja lisäksi yksi liikkuva piste. Terveysneuvontapalveluiden päätavoite on ehkäistä huumeiden käytöstä johtuvia terveyshaittoja. Palvelut ovat maksuttomia, luottamuksellisia, ja niissä voi asioida anonyymisti ilman ajanvarausta.

Vuoden 2004 alusta voimaan tulleen tartuntatautiasetuksen muutoksen (1383/2003) mukaan kuntien tulee huolehtia terveyskeskusten toimialueella tartuntatautien vastustamistyöstä. Tartuntatauteja koskevan tiedottamisen ja terveysneuvonnan lisäksi toiminnan pitää sisältää myös ruiskuhuumeita käyttävien terveysneuvontaa ja tarpeen mukaan pistovälineiden vaihtamista. Uudessa hallitusohjelmassa on sitouduttu mm. lisäämään huumausaineiden käyttäjien matalan kynnyksen palveluja, terveysneuvontaa ja estävää työtä (Valtioneuvosto 2011, pääministeri Jyrki Kataisen hallituksen ohjelma:

<http://valtioneuvosto.fi/tietoarkisto/aiemmat-hallitukset/katainen/hallitusohjelma/fi.jsp>)

Terveysneuvontapisteiden toiminta on osoittautunut kustannustehokkaaksi tavaksi vähentää huumeiden käyttöön liittyviä terveyshaittoja. Toiminta vaihtelee paikkakunnittain, mutta kaikissa on käytettyjen pistovälineiden vaihtoa puhtaisiin. Lisäksi useissa pisteissä tarjotaan A- ja B-hepatiittirokotuksia, HIV- ja hepatiittitestejä, haavojen ja lievien ihotulehdusten hoitoa, ohjausta ja tukea muihin palveluihin hakeutumiseen. Ruiskuhuumeita käyttävät voivat hankkia ruiskuja ja neuloja myös osasta apteekkeja.

Vuonna 2013 terveysneuvontapisteissä asioi n. 11 00 asiakasta. Käyntejä terveysneuvontapisteissä oli yli 67 000. Ruiskuja ja neuloja vaihdettiin n. 3,8 miljoonaa, eli keskimäärin 360 kappaletta asiakasta kohden.

Suomessa myös useat järjestöt tekevät ehkäisevää huumetyötä ja -valistusta. Irti Huumeista ry on toiminut vuodesta 1984. Ehkäisevä päihdetyö EHYT ry toimii ehkäisevää päihdetyötä tekevien järjestöjen yhteisen äänen kokoajana. YAD Youth Against Drugs ry on valtakunnallinen nuorten ja nuorten aikuisten kansalaistoimintaan perustuva yhdistys, jossa tärkeitä ovat vertaisvaikuttajuutta hyödyntävä huume-ehkäisy ja sitä tukevat tieto- ja asennemateriaalit (Varjonen *et al.* 2012).

A-klinikkasäätiö ja Helsingin Diakonissalaitos järjestävät ruiskuhuumeiden käyttäjiä koskevia seminaareja kuten A-klinikkasäätiön Huumehaitta-hankkeen ja terveysneuvontapisteiden kanssa vuosittain järjestetyt Terveysneuvontapäivät. A-klinikkasäätiö on myös tuottanut osana STM:n rahoittamaa tartuntatautihanketta hepatiitti C -virusta käsittelevän internetsivuston (www.seonveressä.fi).

8 SUOMEN HCV-TILANTEEN SEURANTA JA SEURAUKSET SUOMESSA

HCV-tartunta saadaan Suomessa useimmiten nuorella aikuisiällä, jolloin viruksen krooniseksi kantajiksi jäävät henkilöt ovat alttiina useille hitaasti kehittyville sairauksille tartuntaa seuraavien vuosikymmenien aikana.

Kroonisen HCV-infektion aiheuttamat liitännäissairaudet ja kokonaistautitaakka ovat vielä kartoittamatta Suomessa, mutta yhdistämällä mm. syöpärekisteri-, KELA- ja HILMO-tietoja tartuntatautirekisterin HCV-tapauksiin voimme muodostaa käsityksen syöpäsairauksien ja muiden tautien yleisyydestä HCV-kantajien keskuudessa. Lisäksi HCV-potilaiden hoitoa kuvaavien rekistereiden avulla saadaan käsitys HCV-tartunnan saaneiden henkilöiden hoidon kattavuudesta Suomessa ja siitä, minkälainen hoitovaste nykyisellä hoidolla saavutetaan.

Lähteet

- AASLD & IDSA. (2014). Recommendations for testing, managing, and treatment of hepatitis C. American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America <http://www.hcvguidelines.org/>.
- Abdel-Hady M., Bunn S. K., Sira J., Brown R. M., Brundler M. A., Davies P., Kelly D. A. (2011). Chronic hepatitis C in children--review of natural history at a national centre. *J Viral Hepat* 18, e535-40.
- Afdhal N., Zeuzem S., Kwo P., Chojkier M., Gitlin N., Puoti M., Romero-Gomez M., Zarski J. P., Agarwal K. & other authors. (2014a). Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 370, 1889-1898.
- Afdhal N., Reddy K. R., Nelson D. R., Lawitz E., Gordon S. C., Schiff E., Nahass R., Ghalib R., Gitlin N. & other authors. (2014b). Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 370, 1483-1493.
- Aleman S., Rahbin N., Weiland O., Davidsdottir L., Hedenstierna M., Rose N., Verbaan H., Stal P., Carlsson T. & other authors. (2013). A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 57, 230-236.
- Alvisi G., Madan V., Bartenschlager R. (2011). Hepatitis C virus and host cell lipids: An intimate connection. *RNA Biol* 8, 258-269.
- Amin J., Law M. G., Bartlett M., Kaldor J. M., Dore G. J. (2006). Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: A large community-based linkage study. *Lancet* 368, 938-945.
- Ampuero J., Romero-Gomez M., Reddy K. R. (2014). Review article: HCV genotype 3 - the new treatment challenge. *Aliment Pharmacol Ther* 39, 686-698.
- Arshad M., El-Kamary S. S., Jhaveri R. (2011). Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period--are they opportunities for treatment? *J Viral Hepat* 18, 229-236.
- Barreiro P., Vispo E., Poveda E., Fernandez-Montero J. V., Soriano V. (2013). Hepatitis C therapy: Highlights from the 2012 annual meeting of the European association for the study of the liver. *Clin Infect Dis* 56, 560-566.
- Barrett S., Goh J., Coughlan B., Ryan E., Stewart S., Cockram A., O'Keane J. C., Crowe J. (2001). The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: Spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut* 49, 423-430.
- Bortolotti F., Verucchi G., Camma C., Cabibbo G., Zancan L., Indolfi G., Giacchino R., Marcellini M., Marazzi M. G. & other authors. (2008). Long-term course of chronic hepatitis C in children: From viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 134, 1900-1907.
- Bosch F. X., Ribes J., Diaz M., Cleries R. (2004). Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 127, S5-S16.
- Bosetti C., Levi F., Boffetta P., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C. (2008). Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 48, 137-145.
- Bosetti C., Levi F., Lucchini F., Zatonski W. A., Negri E., La Vecchia C. (2007). Worldwide mortality from cirrhosis: An update to 2002. *J Hepatol* 46, 827-839.
- Bugianesi E., Salamone F., Negro F. (2012). The interaction of metabolic factors with HCV infection: Does it matter? *J Hepatol* 56 Suppl, S56-65.
- Castaneda A. E., Rask S., Koponen P., Mölsä M., Koskinen S., (toim.) (2012). Maahanmuuttajien terveys ja hyvinvointi: tutkimus venäläis-, somalialais- ja kurditaustaisista Suomessa, 2 uud p edn. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos.
- Christensen P. B., Hay G., Jepsen P., Omland L. H., Just S. A., Krarup H. B., Weis N., Obel N., Cowan S. (2012). Hepatitis C prevalence in Denmark -an estimate based on multiple national registers. *BMC Infect Dis* 12, 178.
- Chung H., Ueda T., Kudo M. (2010). Changing trends in hepatitis C infection over the past 50 years in Japan. *Intervirology* 53, 39-43.
- Conte D., Fraquelli M., Prati D., Colucci A., Minola E. (2000). Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 31, 751-755.
- Cornberg M., Razavi H. A., Alberti A., Bernasconi E., Buti M., Cooper C., Dalgard O., Dillon J. F., Flisiak R. & other authors. (2011). A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 31 Suppl 2, 30-60.
- D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M. G., Ronchi G., Donato M. F., Paradis V., Colombo M., Bedossa P. (2012). A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virologic response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. *Hepatology* 56, 532-543.
- Douglas M. W. & George J. (2009). Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 15, 4356-4364.

- Doyle J. S., Hellard M. E., Thompson A. J. (2012). The role of viral and host genetics in natural history and treatment of chronic HCV infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26, 413-427.
- Duberg A. S., Pettersson H., Aleman S., Blaxhult A., Daviethsdottir L., Hultcrantz R., Back E., Ekdahl K., Montgomery S. M. (2011). The burden of hepatitis C in Sweden: A national study of inpatient care. *J Viral Hepat* 18, 106-118.
- Duberg A. S., Torner A., Davidsdottir L., Aleman S., Blaxhult A., Svensson A., Hultcrantz R., Back E., Ekdahl K. (2008). Cause of death in individuals with chronic HBV and/or HCV infection, a nationwide community-based register study. *J Viral Hepat* 15, 538-550.
- Duffell E. & Gauci A., (toim.) (2014). Hepatitis B and C in Europe, 2012. Stockholm: European Centre for Disease prevention and Control ECDC.
- Duffell E. & van der Laar M., (toim.) (2013). Hepatitis B and C in Europe, 2006-2011. Stockholm: European Centre for Disease prevention and Control ECDC.
- Duggal P., Thio C. L., Wojcik G. L., Goedert J. J., Mangia A., Latanich R., Kim A. Y., Lauer G. M., Chung R. T. & other authors. (2013). Genome-wide association study of spontaneous resolution of hepatitis C virus infection: Data from multiple cohorts. *Ann Intern Med* 158, 235-245.
- EASL (2014). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol* 61, 373-395.
- El-Serag H. B. (2012). Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 142, 1264-1273.e1.
- El-Serag H. B., Hampel H., Javadi F. (2006). The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4, 369-380.
- El-Zayadi A. R. & Anis M. (2012). Hepatitis C virus induced insulin resistance impairs response to anti viral therapy. *World J Gastroenterol* 18, 212-224.
- Esteban J. I., Sauleda S., Quer J. (2008). The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 48, 148-162.
- Fishman S. L. & Branch A. D. (2009). The quasispecies nature and biological implications of the hepatitis C virus. *Infect Genet Evol* 9, 1158-1167.
- Fishman S. L., Murray J. M., Eng F. J., Walewski J. L., Morgello S., Branch A. D. (2008). Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. *J Infect Dis* 197, 597-607.
- Freeman A. J., Dore G. J., Law M. G., Thorpe M., Von Overbeck J., Lloyd A. R., Marinos G., Kaldor J. M. (2001). Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 34, 809-816.
- Färkkilä M. (2014). C-hepatiitin uudet lääkkeet - milloin ja kenelle? *Duodecim* 130, 1813-1822.
- Färkkilä M. (2010). C-hepatiitin hoito: Mitä ja milloin? *Duodecim* 126, 41-48.
- Gerard C., Delwaide J., Vaira D., Bastens B., Servais B., Wain E., Bataille C., Daenen G., Belaiche J., GLEVHE. (2005). Evolution over a 10 year period of the epidemiological profile of 1,726 newly diagnosed HCV patients in Belgium. *J Med Virol* 76, 503-510.
- Grebely J., Page K., Sacks-Davis R., Schim van der Loeff M., Rice T. M., Bruneau J., Morris M. D., Hajarizadeh B., Amin J. & other authors. (2013). The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*.
- Halfon P. & Locarnini S. (2011). Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol* 55, 192-206.
- Heim M. H. (2013). Innate immunity and HCV. *J Hepatol* 58, 564-574.
- Holmes J. A., Desmond P. V., Thompson A. J. (2011). Redefining baseline demographics: The role of genetic testing in hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 15, 497-513.
- Hopkins S., DiMassimo B., Rusnak P., Heuman D., Lalezari J., Sluder A., Scorneaux B., Mosier S., Kowalczyk P. & other authors. (2012). The cyclophilin inhibitor SCY-635 suppresses viral replication and induces endogenous interferons in patients with chronic HCV genotype 1 infection. *J Hepatol* 57, 47-54.
- Horner S. M. & Gale M., Jr. (2013). Regulation of hepatic innate immunity by hepatitis C virus. *Nat Med* 19, 879-888.
- Hulkko T., Lyytikäinen O., Kuusi M., Seppälä S., Ruutu P. (toim.) (2010). Tartuntataudit Suomessa 1995-2009. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus ja Hyvinvoinnin tutkimuskeskus. http://linda.linneanet.fi/F/?func=direct&doc_number=005743138&local_base=fin01;http://www.thl.fi/thl-client/pdfs/a4c2f994-438c-4f3e-9d72-7d0bf17f551c.
- Ivanov A. V., Bartosch B., Smirnova O. A., Isaguliants M. G., Kochetkov S. N. (2013). HCV and oxidative stress in the liver. *Viruses* 5, 439-469.
- Jaakola S., Lyytikäinen O., Rimhanen-Finne R., Salmenlinna S., Vuopio J., Roivainen M., Löflund J.-E., Kuusi M., Ruutu P. (toim.) (2012). Tartuntataudit Suomessa 2011. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus ja Hyvinvoinnin tutkimuskeskus. http://linda.linneanet.fi/F/?func=direct&doc_number=006130871&local_base=fin01;http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/80441/URN_ISBN_978-952-245-658-8.pdf?sequence=3.
- Jacobson I. M., Cacoub P., Dal Maso L., Harrison S. A., Younossi Z. M. (2010). Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8, 1017-1029.

- Janssen H. L., Reesink H. W., Lawitz E. J., Zeuzem S., Rodriguez-Torres M., Patel K., van der Meer A. J., Patack A. K., Chen A. & other authors. (2013). Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 368, 1685-1694.
- Jimenez-Sousa M. A., Fernandez-Rodriguez A., Guzman-Fulgencio M., Garcia-Alvarez M., Resino S. (2013). Meta-analysis: Implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med* 11, 6-7015-11-6.
- Joukamaa M. (2010). Rikosseuraamusasiakkaiden terveystyö, työkyky ja hoidon tarve: perustuloraportti. Helsinki: Rikosseuraamuslaitos.
- Kielland K. B., Skaug K., Amundsen E. J., Dalgard O. (2013). All-cause and liver-related mortality in hepatitis C infected drug users followed for 33 years: A controlled study. *J Hepatol* 58, 31-37.
- Kim W. R., Terrault N. A., Pedersen R. A., Thorneau T. M., Edwards E., Hindman A. A., Brosgart C. L. (2009). Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology* 137, 1680-1686.
- Kowdley K. V., Gordon S. C., Reddy K. R., Rossaro L., Bernstein D. E., Lawitz E., Shiffman M. L., Schiff E., Ghalib R. & other authors. (2014). Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 370, 1879-1888.
- Lappalainen M. & Färkkilä M. (2010). Hepatiittivirukset ja virushepatiitit. *Mikrobiologia, Immunologia Ja Immuunisairaudet*, 1. painos edn, s. 569-590. Toim. K. Hedman, T. Heikkinen, P. Huovinen, P. Järvinen, A. Meri & M. Vaara. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Lavanchy D. (2011). Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 17, 107-115.
- Lavanchy D. (2009). The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 29 Suppl 1, 74-81.
- Lawitz E., Mangia A., Wyles D., Rodriguez-Torres M., Hassanein T., Gordon S. C., Schultz M., Davis M. N., Kayali Z. & other authors. (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 368, 1878-1887.
- Leutscher P. D., Lagging M., Buhl M. R., Pedersen C., Norkrans G., Langeland N., Morch K., Färkkilä M., Hjerrild S. & other authors. (2010). Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. *Hepatology* 52, 430-435.
- Levine R. A., Sanderson S. O., Ploutz-Snyder R., Murray F., Kay E., Hegarty J., Nolan N., Kelleher D., McDonald G., O'Keane J. C., Crowe J. (2006). Assessment of fibrosis progression in untreated Irish women with chronic hepatitis C contracted from immunoglobulin anti-D. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4, 1271-1277.
- Li K. & Lemon S. M. (2013). Innate immune responses in hepatitis C virus infection. *Semin Immunopathol* 35, 53-72.
- Liang T. J. & Ghany M. G. (2013). Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 368, 1907-1917.
- Lok A. S., Seeff L. B., Morgan T. R., di Bisceglie A. M., Sterling R. K., Curto T. M., Everson G. T., Lindsay K. L., Lee W. M. & other authors. (2009). Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 136, 138-148.
- Ly K. N., Xing J., Klevens R. M., Jiles R. B., Holmberg S. D. (2013). Causes of death and characteristics of decedents with viral hepatitis, United States, 2010. *Clin Infect Dis* .
- Ly K. N., Xing J., Klevens R. M., Jiles R. B., Ward J. W., Holmberg S. D. (2012). The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med* 156, 271-278.
- Läkemedelsverket. (2014). Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn – kunskapsunderlag. Information från Läkemedelsverket 2014. Uppsala: Läkemedelsverket http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-ochsjukvard/behandlingsrekommendationer/HCV_kunskapsunderlag_2014-07-03.pdf
- Maheshwari A., Ray S., Thuluvath P. J. (2008). Acute hepatitis C. *Lancet* 372, 321-332.
- Marcellin P., Asselah T., Boyer N. (2002). Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 36, S47-56.
- Martinot-Peignoux M., Stern C., Maylin S., Ripault M-P., Boyer N., Leclere L., Castelnau C., Giuily N., El Ray A. & other authors. (2010) Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 51, 1122-1126.
- McDonald S. A., Hutchinson S. J., Bird S. M., Mills P. R., Dillon J., Bloor M., Robertson C., Donaghy M., Hayes P., Graham L., Goldberg D. J. (2009). A population-based record linkage study of mortality in hepatitis C-diagnosed persons with or without HIV coinfection in Scotland. *Stat Methods Med Res* 18, 271-283.
- Micallef J. M., Kaldor J. M., Dore G. J. (2006). Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: A systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat* 13, 34-41.
- Miller M. H., Agarwal K., Austin A., Brown A., Barclay S. T., Dundas P., Dusheiko G. M., Foster G. R., Fox R. & other authors. (2014). Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 39, 1363-1375.

- Mohamoud Y. A., Mumtaz G. R., Riome S., Miller D., Abu-Raddad L. J. (2013). The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: A systematic review and data synthesis. *BMC Infect Dis* 13, 288-2334-13-288.
- Mohd Hanafiah K., Groeger J., Flaxman A. D., Wiersma S. T. (2013). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 57, 1333-1342.
- Moradpour D., Penin F., Rice C. M. (2007). Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 5, 453-463.
- Morgan R. L., Baack B., Smith B. D., Yartel A., Pitasi M., Falck-Ytter Y. (2013). Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 158, 329-337.
- Mosbrugger T. L., Duggal P., Goedert J. J., Kirk G. D., Hoots W. K., Tobler L. H., Busch M., Peters M. G., Rosen H. R., Thomas D. L., Thio C. L. (2010). Large-scale candidate gene analysis of spontaneous clearance of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 201, 1371-1380.
- Negro F. (2010). Abnormalities of lipid metabolism in hepatitis C virus infection. *Gut* 59, 1279-1287.
- Neumann-Haefelin C. & Thimme R. (2013). Adaptive immune responses in hepatitis C virus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 369, 243-262.
- Nieminen U., Arkkila P. E., Karkkainen P., Farkkila M. A. (2009). Effect of steatosis and inflammation on liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 29, 153-158.
- Park S. H. & Rehermann B. (2014). Immune responses to HCV and other hepatitis viruses. *Immunity* 40, 13-24.
- Partanen P., Hakkarainen P., Hankilanoja A., Kuussaari K., Rönkä S., Salminen M., Seppälä T., Virtanen A. (2007). Amfetamiinien ja opiaattien ongelmakäytön yleisyys Suomessa 2005. *Yhteiskuntapolitiikka* 72, 553-561.
- Payan C., Roudot-Thoraval F., Marcellin P., Bled N., Duverlie G., Fouchard-Hubert I., Trimoulet P., Couzigou P., Coïnte D. & other authors. (2005). Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millennium: The GEMHEP GenoCII study. *J Viral Hepat* 12, 405-413.
- Peveling-Oberhag J., Arcaini L., Hansmann M. L., Zeuzem S. (2013). Hepatitis C-associated B-cell non-hodgkin lymphomas. epidemiology, molecular signature and clinical management. *J Hepatol*.
- Pohjanpelto P., Lappalainen M., Widell A., Asikainen K., Paunio M. (1996). Hepatitis C genotypes in Finland determined by RFLP. *Clin Diagn Virol* 7, 7-16.
- Prati D. (2006). Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review. *J Hepatol* 45, 607-616.
- Probst A., Dang T., Bochud M., Egger M., Negro F., Bochud P. Y. (2011). Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression--a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 18, 745-759.
- Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., Pfeiffer R. M., Park H., Dickensheets H., Hergott D., Porter-Gill P., Mumy A. & other authors. (2013). A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat Genet* 45, 164-171.
- Puoti M., Bruno R., Soriano V., Donato F., Gaeta G. B., Quinzan G. P., Precone D., Gelatti U., Asensi V., Vaccher E., HIV HCC Cooperative Italian-Spanish Group. (2004). Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: Epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 18, 2285-2293.
- Revie D. & Salahuddin S. Z. (2011). Human cell types important for hepatitis C virus replication in vivo and in vitro: Old assertions and current evidence. *Virol J* 8, 346-422X-8-346.
- Robinson J. L. & Doucette K. (2012). The natural history of hepatitis C virus infection acquired during childhood. *Liver Int* 32, 258-270.
- Ruiz-Extremera A., Munoz-Gamez J. A., Salmeron-Ruiz M. A., de Rueda P. M., Quiles-Perez R., Gila-Medina A., Casado J., Belen Martin A., Sanjuan-Nunez L. & other authors. (2011). Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 53, 1830-1838.
- Sanchez M. A., Scheer S., Shallow S., Pipkin S., Huang S. (2014). Epidemiology of the viral hepatitis-HIV syndemic in San Francisco: A collaborative surveillance approach. *Public Health Rep* 129 Suppl 1, 95-101.
- Sereno S., Perinelli P., Laghi V. (2009). Changes in the prevalence of hepatitis C virus genotype among Italian injection drug users--relation to period of injection started. *J Clin Virol* 45, 354-357.
- Simmonds P. (2013). The origin of hepatitis C virus. *Curr Top Microbiol Immunol* 369, 1-15.
- Simmonds P., Bukh J., Combet C., Deleage G., Enomoto N., Feinstone S., Halfon P., Inchauspe G., Kuiken C. & other authors. (2005). Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 42, 962-973.
- Soriano V., Poveda E., Vispo E., Labarga P., Rallon N., Barreiro P. (2012). Pharmacogenetics of hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 67, 523-529.

- Stroffolini T., D'Egidio P. F., Aceti A., Filippini P., Puoti M., Leonardi C., Almasio P. L., DAVIS Drug Addicted, HCV Prevalence in Italy an Epidemiological, Observational, Cross-Sectional, Multicenter Study Participating Centers. (2012). Hepatitis C virus infection among drug addicts in Italy. *J Med Virol* 84, 1608-1612.
- Sulkowski M. S., Bourliere M., Bronowicki J. P., Asselah T., Pawlotsky J. M., Shafran S. D., Pol S., Mauss S., Larrey D. & other authors. (2013). Faldaprevir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype-1 patients with prior nonresponse: SILEN-C2 trial. *Hepatology* 57, 2155-2163.
- Tanaka M., Nagano-Fujii M., Deng L., Ishido S., Sada K., Hotta H. (2006). Single-point mutations of hepatitis C virus NS3 that impair p53 interaction and anti-apoptotic activity of NS3. *Biochem Biophys Res Commun* 340, 792-799.
- Thein H. H., Yi Q., Dore G. J., Krahn M. D. (2008). Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 48, 418-431.
- Tsai J. F., Jeng J. E., Ho M. S., Chang W. Y., Hsieh M. Y., Lin Z. Y., Tsai J. H. (1997). Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: A prospective study. *Br J Cancer* 76, 968-974.
- van de Laar M., editor. (2010). Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Stockholm: European Centre for Disease Control ECDC.
- van der Laar M. & Salminen M., editors. (2010). Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control ECDC.
- Varjonen V., Tanhua H., Forsell M., (toim.) (2014). Huumetilanne Suomessa 2013. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus.
- Varjonen V., Tanhua H., Forsell M., Perälä R., (toim.) (2012). Huumetilanne Suomessa 2012. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus.
- Vescio M. F., Longo B., Babudieri S., Starnini G., Carbonara S., Rezza G., Monarca R. (2008). Correlates of hepatitis C virus seropositivity in prison inmates: A meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 62, 305-313.
- Walter S. R., Thein H. H., Amin J., Gidding H. F., Ward K., Law M. G., George J., Dore G. J. (2011). Trends in mortality after diagnosis of hepatitis B or C infection: 1992-2006. *J Hepatol* 54, 879-886.
- White D. L., Ratziu V., El-Serag H. B. (2008). Hepatitis C infection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 49, 831-844.
- WHO (2014). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis infection. Geneva: World health organization.
- Wiese M., Grungreiff K., Guthoff W., Lafrenz M., Oesen U., Porst H., East German Hepatitis C Study Group. (2005). Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany--a 25-year multicenter study. *J Hepatol* 43, 590-598.
- Wiese M., Fischer J., Lobermann M., Gobel U., Grungreiff K., Guthoff W., Kullig U., Richter F., Schiefke I. & other authors. (2014). Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology* 59, 49-57.
- Wirth S., Ribes-Koninckx C., Calzado M. A., Bor-tolotti F., Zancan L., Jara P., Shelton M., Kerkar N., Galoppo M. & other authors. (2010). High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 52, 501-507.
- Yeung L. T. & Roberts E. A. (2010). Current issues in the management of paediatric viral hepatitis. *Liver Int* 30, 5-18.
- Yeung L. T., To T., King S. M., Roberts E. A. (2007). Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 14, 797-805.
- Zeisel M. B., Felmlee D. J., Baumert T. F. (2013). Hepatitis C virus entry. *Curr Top Microbiol Immunol* 369, 87-112.