

KROONISEN C-HEPATIITIN HOITO JA HOITOTULOKSET OULUN YLIOPISTOLLISSA SAIRAALASSA VUOSINA 2011 - 2013

Haikio, Ville

Syventävien opintojen tutkielma

Lääketieteen tutkinto-ohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Oulun yliopisto

03/2018

Ohjaaja: Ritva Koskela

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Haikio, Ville

Kroonisen C-hepatiitin hoito ja hoitotulokset Oulun yliopistollisessa sairaalassa vuosina 2011 - 2013

Syventävien opintojen tutkielma:

49 sivua, 0 liitettä

C-hepatiitin hoitoon on saatu vuodesta 2014 alkaen uusia toisen sukupolven virusspesifisiä lääkkeitä, joilla on vähän haittavaikutuksia ja hyvät hoitotulokset. Aiemmin käytössä oli interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoito, jolla oli runsaasti sivuvaikutuksia ja hoitotulokset olivat heikompia kuin nykyhoidolla. Hoidon onnistumiseen vaikuttivat vanhalla yhdistelmähoidolla esimerkiksi viruksen genotyyppi, potilaan ikä ja maksan tila. Hoitotulokset vaihtelivat vanhalla hoidolla genotyypin mukaan 50:n ja 80 %:n välillä.

Tutkimusaineistoksi valittiin OYS:ssa vuosina 2011 – 2013 hoidetut kroonista C-hepatiittia sairastaneet potilaat, joita oli 63. Potilaista kerättiin esitietoja, joita luokiteltiin ja vertailtiin hoitotulosten saavuttamiseen SPSS-tietojenkäsittelyohjelman avulla.

Tyypillinen potilas tutkimuksessa oli huumeidenkäyttöhistorian omaava ja todennäköisesti likaisesta neulasta C-hepatiittitartunnan saanut 34,3-vuotias mies, jolla oli genotyypin 3 C-hepatiittivirus. Pysyvän hoitovasteen (SVR) saavutti koko potilasjoukosta 53 potilasta (84,1 %). Nopean hoitovasteen (RVR) saavutti 40 potilasta (63,5 %) ja hoitovasteen hoidon loppussa (ETR) 57 potilasta (90,5 %). 57 potilasta (90,5 %) sai suunnitellun hoidon loppuun asti. Näistä 53 potilasta (93,0 %) saavutti SVR:n. Iällä, genotyypillä tai muillakaan potilaan ominaisuuksilla ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja SVR:n saavuttamiseen verrattaessa.

Vastaavanlaisia tuloksia potilaiden esitietojen ja hoidon haittojen osalta on kirjallisuudesta löydettävissä. Tämän tutkimuksen hoitotulokset ovat kokonaisuudessaan parempia kuin mitä lähteinä käytetyssä kirjallisuudessa. Eroja ei kuitenkaan saatu esimerkiksi genotyypin ja RVR:n suhteessa SVR:ään. Saatuja tuloksia voi sekoittaa se, että potilaiden määrä on pieni. Maksavaurioasteeltaan lievimpiä genotyypin 1 potilaita ei tutkimusaikana otettu suoraan hoitoon, ja tietoa käännetytjen määrästä ei ole saatavilla. Lisäksi tutkimus on retrospektiivinen ja kaikkia haluttuja esitietoja ei ollut löydettävissä potilasasiakirjoista.

Avainsanat: C-hepatiitti, genotyyppi, hoitovaste, huume, interferoni

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO	3
1. JOHDANTO	6
2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA.....	7
2.1. Epidemiologiaa	7
2.1.1. Yleistä hepatiiteista	7
2.1.2. Esiintyvyys maailmalla.....	7
2.1.3. Esiintyvyys Suomessa eri väestöryhmissä	7
2.1.4. Esiintyvyys Suomessa maantieteellisesti.....	8
2.2. Hepatiitti C –virus.....	8
2.3. C-hepatiitin tartunta	8
2.4. Tartuntojen ehkäisy.....	9
2.5. Taudinkulku	11
2.5.1. Infektion kroonistuminen.....	11
2.5.2. Spontaani paraneminen.....	11
2.5.3. Kroonisen infektion seuraukset.....	11
2.6. Diagnostiikka, seulonta ja hoitoon soveltuvuus	12
2.6.1. Diagnostiikka	13
2.6.2. Seulottavat riskiryhmät ja tartuntatauti-ilmoitus	13
2.6.3. Hoitoon soveltuvuus.....	14
2.7. Hoitovastuu ja hoidon tavoitteet	15
2.7.1. Hoidosta vastaavat erikoisalajat.....	15
2.7.2. Hoidon tavoitteet.....	15
2.8. C-hepatiitin hoito tutkimusaikana.....	15
2.8.1. Hoidon aiheet	15
2.8.2. Hoito tutkimusaikana	16
2.8.3. Interferoni	16
2.8.4. Ribaviriini	17
2.8.5. Hoitovaste	18
2.8.6. Akuutti C-hepatiitti.....	18
2.8.7. Hoito genotyypin mukaan	19
2.8.7.1. Genotyyppi 1	19
2.8.7.2. Genotyypit 2 ja 3	19
2.8.8. C-hepatiittipotilaan hoidon seuranta	20
2.8.9. Hoidon tehottomuus	20

2.9. Ensimmäisen sukupolven uudet lääkkeet	21
2.9.1. Bosepreviiri	21
2.9.2. Telapreviiri	21
2.10. Toisen sukupolven virusspesifiset lääkkeet ja nykyhoito	22
2.11. C-hepatiittiin liittyvät muut sairaudet	22
2.12. C-hepatiittipotilaiden kuolleisuus	23
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	24
3.1. Tutkimuksen tarkoitus	24
3.2. Tutkimusongelmat	24
4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	26
5. TUTKIMUSTULOKSET	27
5.1. Potilasaineisto	27
5.1.1. Yleistä.....	27
5.1.2. Lähetteet.....	27
5.1.3. Sukupuolijakauma, ikätietoja	27
5.1.4. Genotyyppi ja virusmäärä hoidon alussa	28
5.1.4.1. Genotyypijakauma.....	28
5.1.4.2. Virusmäärä	29
5.1.5. Työstatus	29
5.1.6. Päihteidenkäyttö.....	29
5.1.6.1. Alkoholi	29
5.1.6.2. Tupakka	30
5.1.6.3. Huumeet	30
5.1.6.4. Kannabis	31
5.1.7. B-hepatiitti ja HIV	31
5.1.7.1. B-hepatiitti	31
5.1.7.2. HIV	32
5.1.8. Tartuntatapa	32
5.1.9. Muut diagnoosit	33
5.1.10. Muu lääkitys	34
5.1.11. Ultraäänitutkimukset ja maksabiopsiat.....	35
5.1.11.1. Ultraäänitutkimuslöydökset	35
5.1.11.2. Maksabiopsiat.....	35
5.2. Hoito	36
5.2.1. Aiemmat hoidot	36
5.2.2. Hoidossa käytetyt lääkkeet	36

5.2.3. Hoidon kesto.....	36
5.2.4. Hoitovasteet.....	37
5.2.4.1. Hoitovasteet koko tutkimusryhmässä.....	37
5.2.4.2. Genotyypin ja SVR:n välinen yhteys	38
5.2.4.3 Hoitoa edeltäneen C-hepatiittivirusmäärän ja SVR:n välinen yhteys	38
5.2.4.4. RVR:n, ETR:n ja SVR:n välinen yhteys	38
5.2.4.5. Potilaan sukupuolen, iän ja SVR:n välinen yhteys.....	39
5.2.4.6. Laboratorioarvojen ja SVR:n välinen yhteys	39
5.2.4.7. Ultraäänilöydöksen ja SVR:n välinen yhteys.....	40
5.2.4.8. Kolmoislääkityksellä hoidetut (bosepreviirihoidetut)	40
5.2.4.9. Erityisryhmät ja SVR	40
5.2.5. Hoidon sivuvaikutukset	41
5.2.5.1. Muut kuin laboratorioarvoihin liittyvät sivuvaikutukset.....	41
5.2.5.2. Laboratorioarvomuutokset	42
5.2.6. Lääkeannosten muutokset ja tukihoidojen tarve	45
5.2.7. Keskeyttäminen ja vakavat komplikaatiot.....	45
6. POHDINTA.....	46
7. LÄHDELUETTELO	48

1. JOHDANTO

C-hepatiitti on virustauti, joka aiheuttaa akuutteja ja kroonisia maksatulehduksia. Hoitamattoman infektion seurauksena voi tulla maksakirroosi, joka voi johtaa maksan vajaatoimintaan ja maksasyöpään. (Färkkilä 2016, Färkkilä 2018)

C-hepatiitin hoito on kokenut suuren muutoksen lähivuosina. Pelkästä interferonihoidosta siirryttiin ensin pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon. Vuosina 2011-2013, joita tämä tutkimus käsittelee, tuli markkinoille uusia ensimmäisen sukupolven virusspesifisiä lääkkeitä, joita tarpeen mukaan yhdistettiin vanhaan hoitoon. Suurin muutos tapahtui kuitenkin vuonna 2014, josta lähtien markkinoille on saatu uusia toisen sukupolven virusspesifisiä lääkkeitä, joilla saadaan tehoa kaikkiin genotyyppeihin maksavaurion asteesta riippumatta ja sivuvaikutuksiakin on vanhaa yhdistelmähoitoa vähemmän. (Färkkilä 2016, Järvinen & Hovi 2011)

Vanhalla interferoni-ribaviriini -yhdistelmähoidolla on hoidettu potilaita tutkimusaikana 2011 – 2013. Kolmella potilaalla hoitoon liitettiin myös ensimmäisen sukupolven virusspesifinen lääke. Tässä tutkimuksessa tutkitaan OYS:ssa 2011-2013 hoidettujen C-hepatiittipotilaiden esitietoja, hoitotuloksia ja niiden yhteyttä.

2. TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

2.1. Epidemiologiaa

2.1.1. Yleistä hepatiiteista

Hepatiitteja, eli kansankielellä maksatulehduksia, aiheuttavat useat eri virukset. Varsinaisia hepatiittiviruksia ovat hepatiittivirukset A, B, C, D ja E. Näistä kroonisen hepatiitin voivat aiheuttaa parenteraalisesti, eli muuten kuin suun kautta, tarttuvat HBV (hepatiitti B-virus), HCV (hepatiitti C –virus) ja HDV (hepatiitti D – virus). (Färkkilä 2018)

2.1.2. Esiintyvyys maailmalla

Maailmassa on arviolta 115 miljoonaa HCV-tartunnan saanutta. Euroopan osuus tästä määrästä on 15-20 miljoonaa. Kroonisen infektion sairastajia on arviolta maailmassa 60-100 miljoonaa. HCV-infektioiden korkeimpien esiintyvyyksien alueilla osassa Aasiaa ja Afrikkaa esiintyvyys on jopa 3,5-10 %. Euroopassa vastaava luku on 0,4-3,5 % ja Suomessa 0,3 %. (Färkkilä 2015, Sosiaali- ja terveysministeriö 2016)

2.1.3. Esiintyvyys Suomessa eri väestöryhmissä

Suomessa 1995-2013 tartuntatautirekisteriin ilmoitettujen HCV-tapausten lukumäärä on noin 26 000. Tämän perusteella on viruksen kantajien määräksi Suomessa arvioitu noin 20 000. Määrä voi hyvinkin olla vielä suurempi, sillä tartunta voi olla usein oireeton. Vuosittain ilmoitetaan uusia tapauksia noin 1200 kappaletta. Kyseisistä henkilöistä noin puolet on toteamisen aikaan alle 30-vuotiaita. Miesten osuus tapauksista on 68 % eli noin kaksi kolmasosaa ja naisten 32 % eli noin yksi kolmasosa. (Färkkilä 2015, Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinnin laitos 2014)

HCV:n esiintyvyydestä Suomessa on tietoa muidenkin väestöryhmien osalta. HCV-vastaaineita on i.v.-huumeiden eli suonensisäisten huumeiden käyttäjillä arviolta jopa noin 70

#:lla. Vangit ovat toinen v#est#oryhm#e, joilla esiintyvyyys on suurta. Miesvangeista tartunta on 47 #:lla ja naisvangeista 56 #:lla. Vuonna 2010 esiintyvyyys oli raskaana olevilla 0,7 % (0,2 % vuonna 1985). (Sosiaali- ja terveysministeri# 2016)

2.1.4. Esiintyvyyys Suomessa maantieteellisesti

Suomessa maantieteellisesti suurin HCV-tartuntojen esiintyvyyys on Helsingin ja Uudenmaan sek#e L#nsi-Pohjan sairaanhoitopiireiss#e (0,40-0,49 %). Vastaavasti alhaisinta esiintyvyyys on Ahvenanmaan, It#e-Savon, Etel#e-Pohjanmaalla, Keski-Pohjanmaalla sek#e Kainuussa (0,19 %). (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

2.2. Hepatiitti C –virus

Hepatiitti C- virus tunnistettiin vuonna 1989 geeniteknologian avulla. Se on pieni, vaipallinen RNA-virus ja se kuuluu flavivirusten luokkaan. HCV lis#e#ntyy p#e#asiassa maksasoluissa, mutta virus voi infektoida my#s aivojen epiteelisoluja ja valkosoluista T- ja B-soluja. Maksasoluun virus p#e#see solun pintareseptorin avulla. HCV:ll#e on suurta geneettist#e muuntelukyk#e ja t#e#m#e lis#eksi se her#e#tt#e#e heikosti elimist#e#n T-soluvastetta. T#e#m#e mahdollistaa virusinfektion kroonistumisen.

Genotyypilt#e#n (GT) HCV jaetaan seitsem#e#n eri p#e#t#e#yppiin, genotyyppeihin 1-7. Lis#eksi p#e#e#genotyypeill#e on omia alaluokkia. Genotyypitys on hoidon kannalta merkityksellinen, sille eri genotyypit ovat virusl#e#eherkkyydelt#e#n erilaisia kesken#e#n. Esimerkiksi genotyypeill#e 2 ja 3 on parempi hoitovaste verrattuna genotyyppeihin 1, 4 ja 5. Uusien pangenotyypisten l#e#e#kkeiden tultua k#e#ytt#e#e#n on genotyypin merkitys kuitenkin hoidossa v#e#hentynt. Yleisimm#e#t genotyypit Suomessa ovat 3 (48,8 %), 1 (25,1 %) ja 2 (11,4 %). Genotyypiss#e 1 tarkemmin jaoteltuna 1a (10,2 %), 1b (11,6 %) ja 1c (3,3 %). Loput genotyypit ovat Suomessa harvinaisempia. (F#e#rkkil#e 2018, Lappalainen & F#e#rkkil#e 2010, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

2.3. C-hepatiitin tartunta

Hepatiitti C -virus tarttuu lähinnä veren välityksellä. HCV:n tartuntatapoja ovat likaisten neulojen käyttö (suonensisäisten huumeiden käyttäjät), seksi, perinataalitartunta äidistä lapseen, pistotapaturmat sekä veren- ja elinsiirrot. Tartuntatapa voi usein jäädä myös avoimeksi. Veren- ja elinsiirroista tarttumisen riski on lähinnä ennen vuotta 1990 siirtoja saaneilla, sillä C-hepatiittivirus tunnistettiin vasta 1989 ja verituotteiden testaus aloitettiin vasta 1990-luvulla. Tartunnan voi myös saada esimerkiksi lääketieteellisistä tai hammaslääketieteellisistä toimenpiteistä ja tatuoinneista, jotka on tehty huonolla hygienialla. (Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskus 2016, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

Yleisin HCV:n tartuntatapa Suomessa on suonensisäisten huumeiden käyttö. Suomessa on arviolta yli 20 000 amfetamiinien ja opioidien ongelmakäyttäjää. Näistä kolme neljästä käyttää huumeita suonensisäisesti. Arviolta noin puolet C-hepatiittiposiitivisista henkilöistä on aktiivisesti huumeita käyttäviä. Huumeiden käyttäjistä 74 % on vasta-aineposiitivisia hepatiitti C:n suhteen. Vuonna 2016 tartuntatautirekisteriin ilmoitetuista C-hepatiittitartunnoista 51 % ilmoitettiin ruiskuhuumeiden käytöstä aiheutuneiksi. (Färkkilä 2016, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2017b)

Vuonna 2016 tartuntatautirekisteriin ilmoitetuista C-hepatiittitartunnoista 6 % ilmoitettiin seksistä aiheutuneiksi. Raskauden ja synnytyksen aikana äidistä lapseen saatu tartunta on myös harvinainen. Näitä tapauksia on ilmoitettu 75 kpl viimeisen kymmenen vuoden aikana. HCV-tartuntaäitien vastasyntyneistä lapsista noin 3-5 % saa äidiltään HCV-tartunnan. Riski on suurempi, jos äidillä on korkea HCV-RNA -pitoisuus. Riskissä olevilta lapsilta tulisi määrittää vasta-ainepitoisuudet myöhemmin syntymän jälkeen. Verituotteista saatu HCV-tartunta on viimeksi tapahtunut vuonna 2000. HCV:n ei pitäisi HIV-negatiivisella äidillä tarttua lapseen imettämällä. Työstä saatuja HCV-tartuntoja on todettu Suomessa muutamia. (Färkkilä 2013, Jalanko 2018, Kaaja & Isoniemi 2018, Kivitie-Kallio 2012, Lyytikäinen ym. 2011, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2017b)

2.4. Tartuntojen ehkäisy

C-hepatiittiin ei ole vielä olemassa rokotetta. Tartuntaa ei voi passiivisella immunisaatiollaakaan ennaltaehkäistä. Myöskään aiempi sairastettu, parantunut tai hoidettu C-hepatiitti ei anna suojaa uutta tartuntaa vastaan. HCV-tartuntoja voidaan kuitenkin pyrkiä erilaisin muin keinoin ehkäisemään. Esimerkiksi työperäisiä tartuntoja voidaan välttää terveydenhuollon ammattiteissa. Potilaat eivät aina tuo ilmi tartuntaansa ja näin ollen työssä kuuluukin aina pyrkiä välttämään terävien esineiden aiheuttamia verikontakteja. (Lyytikäinen ym. 2011)

HCV ei tartu virusta sisältävän veren joutuessa terveelle iholle. Erittäin pieni riski on virusta sisältävän veren joutuessa limakalvolle. Aerosolien välityksellä virus ei tartu. Verta pitää olla näkyvä määrä, jotta tartunta olisi edes mahdollista. Suurin riski altistumistilanteille terveydenhuollossa on operatiivisilla aloilla. Muilla terveydenhuollon aloilla riski muodostuu lähinnä verisen neulan pistosta esimerkiksi tilanteissa, joissa otetaan veriviljelyä, annetaan injektioita tai laitetaan verisuonikatetria. Erityisen suuri riski on laboratoriohoitajilla, jotka ovat paljon tekemisissä neulojen ja näytteenoton kanssa. Myös neulan asettaminen takaisin neulansuojukseen aiheuttaa erityisen riskin. Tätä varten on erityisiä terävien esineiden säiliöitä, joihin voi neulat ja muut terävät esineet ilman suojusta laittaa. Jonkin verran pistotapaturmia tapahtuu myös osuttaessa roskien seassa, työtasolla tai potilasvuoteella oleviin teräviin esineisiin. Ihoa voi suojata riskitilanteissa hanskoilla, roiskeilta suojautumiseen voi käyttää suusuojainta ja visiiriä tarvittaessa. Riski HCV-tartunnan saamiseen neulanpistosta on noin 3 %. Pistotapaturman sattuessa on olemassa sairaanhoitopiirikohtaisia toimintaohjeita, jotka yleensä käsittävät tapaturmakohdan huuhtelun ja vahvaa alkoholia sisältävän huuhteen tekemisen vähäksi aikaa pistokohdalle. HCV-tartunnalle ei ole kuitenkaan olemassa spesifistä ehkäisyä. Tarttumista voidaan seurata tapaturman jälkeen otetuilla HCVAAb- ja nukleinihappomäärityksillä. (Anttila ym. 2000, Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri 2016, Lyytikäinen ym. 2011)

Suurien HCV-tartuntojen riskiryhmien, eli huumeidenkäyttäjien ja vankien, tartuntojen ehkäisyyn on keinoja. Tärkeää on lisätä kyseisten riskiryhmien sekä heidän kanssaan työskentelevien ihmisten tietoisuutta hepatiitti C -viruksesta ja sen aiheuttamista maksasairauksista. Tiedottaminen riskiryhmissä oleville voi tapahtua esimerkiksi kampanjoinnin avulla. Riskiryhmiin kuuluvien kanssa työskenteleville, kuten sosiaali- ja terveysalan henkilökunnalle, tulee antaa lisää koulutusta C-hepatiitista. Pistosvälineiden vaihtomahdollisuus ja mahdollisuus opioidikorvaushoitoon huumeidenkäyttäjillä ovat myös tärkeitä tartunnanehkäisykeinoja. Opioidikorvaushoidon tarjontaa tulisi pyrkiä tasapuolistamaan. Toimiva hoitopolku

(testaus, hoidonarvio, hoito) tulisi olla kaikille saatavilla ja testausta tulisi tarjota riskiryhmille. Terveysneuvontapisteiden ja niiden palveluiden saatavuutta tulisi laajentaa. Pitkällä aikavälillä myös HCV-kantajien hoito ehkäisee uusia tartuntoja. (Sosiaali- ja terveysministeriö 2016)

2.5. Taudinkulku

2.5.1. Infektion kroonistuminen

Tartunnan jälkeen C-hepatiitin inkubaatioaika eli itämisaika (aika tartunnasta oireiden alkun) on 2-12 viikkoa. Noin 85-90 % infektioista on oireettomia. Infektio kroonistuu oireettomista 85-90 %:lla. Noin 10-15 % tartunnan saaneista saa oireisen maksatulehduksen. Oireisiin kuuluvat muun muassa keltaisuus, pahoinvointi ja vatsakivut. Näillä tapauksilla tauti kroonistuu 48-75 %:lla, eli 25-52 %:lla oireisen hepatiitin sairastavista tauti paranee spontaanisti. Akuutin oireisen hepatiitin sairastavilla siis spontaania parantumista tapahtuu oireettomia enemmän. Niillä, joilla C-hepatiitti on kroonistunut, ovat ALAT-arvot välillä tai jatkuvasti koholla noin 75 %:lla. 25 %:lla ALAT-arvot eivät seurannassakaan nouse yli viitealueen. (Färkkilä 2018, Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinnin laitos 2014)

2.5.2. Spontaani paraneminen

Akuutti C-hepatiitti-infektio ei aina kroonistu. Tähän vaikuttavia tekijöitä ei kuitenkaan vielä tunneta hyvin. Selittäviä tekijöitä voivat olla muun muassa immuunivaste-erot yksilöiden välillä, viruksen ominaisuudet sekä isännän ja viruksen välisten tekijöiden vaikutus. Spontaani parantuminen tapahtuu yleensä noin 3-6 kk kuluttua viruksen tartumisesta, mutta voi tapahtua myös tämän jälkeen. Lisäksi naiset paranevat spontaanisti miehiä todennäköisemmin. (Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinnin laitos 2014)

2.5.3. Kroonisen infektion seuraukset

Kun C-hepatiitti-infektio kroonistuu, johtaa se noin 90 %:lla krooniseen maksatulehdukseen. Krooninen maksatulehdus aiheuttaa maksan fibrotisoitumista. Kirroositasoinen fibroosi tulee noin 15 %:lle kroonista infektiota sairastavista. Noin 1 % kirroosivaiheeseen päätyneistä saa vuosittain kirroosin komplikaationa HCC:n eli heptosellulaarisen karsinooman eli maksasolusyövän. (Färkkilä 2018)

HCV aiheuttaa mitokondriovaurioita, lisää oksidatiivista stressiä ja aiheuttaa maksan rasvoittumista. Oksidatiivinen stressi voi myös edesauttaa maksasolujen muuntumista pahanlaatuisiksi. HCV-kantajista noin 40-80 %:lla on maksan rasvoittumista. Maksavaurioon etenemiseen vaikuttavia muita tekijöitä ovat miessukupuoli, alkoholinkäyttö yli 20 g/vrk, tupakointi, ikä yli 40 vuotta, samanaikainen HIV- ja/tai B-hepatiitti-infektio. Genotyypin ja maksavaurion yhteydestä ei ole näyttöä. Myöskään virusmäärällä ei näyttäisi olevan vaikutusta. (Färkkilä 2018, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

Krooninen maksatulehdus johtaa eri henkilöillä eri nopeudella sidekudoksen muodostumiseen eli fibrotisoitumiseen maksassa. Fibroosia voi olla maksassa monilla eri alueilla ja kun sitä on riittävän paljon, alkaa maksasolujen toiminta lopulta vaikeutua. Fibroosin olemassaoloa ja määrää voidaan mitata ultraäänikuvantamisella sekä biopsoimalla maksaa. Biopsia- eli kudoksenäytteissä käytetään Metavir-asteikkoa. Asteikolla on arvot F0-F4, joista F0=ei fibroosia, F1-F3=fibroosin määrä, (F1 vähiten, F3 eniten) ja F4 tarkoittaa kirroositasoista fibroosia. C-hepatiittihoidoilla pysyvän hoitovasteen saaneilla voi fibrotisoitumisen eteneminen pysähtyä ja fibroosin määrä jopa vähentyä. Tällöin myös maksan toiminta paranee. Maksakirroosiksi edennyt fibroosi voi vaatia lopulta maksansiirron, mikäli tilanne etenee maksan vajaatoimintaan eikä vasta-aiheita siirrolle ole. (Koskela 2017, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

HCV-infektio on merkittävä maksasyövän aiheuttaja ja maksasyöpä onkin tavallisin kirroositasoisen HCV-infektion komplikaatio. HCV-kantajalla on 15-20 -kertainen riski saada maksasyöpä terveeseen verrokkiin verrattuna. Kirroositasoisessa maksafibroosissa maksasyöpäriski säilyy. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

2.6. Diagnostiikka, seulonta ja hoitoon soveltuvuus

2.6.1. Diagnostiikka

Perusterveydenhuolto (PTH) on Suomessa vastuussa HCV-infektioiden seulonnasta. Itse hoitoarvio ja hoito toteutetaan kuitenkin erikoissairaanhoidossa (ESH). Vastuussa hoitoarviosta ja hoidosta ESH:n puolella ovat lääketieteen erikoisaloista gastroenterologia ja infektioaudit. (Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö 2016)

Diagnostiikka perustuu HCV-vasta-ainemittauksiin (HCVAb) sekä positiivisen tuloksen varmistamiseen virusnukleiinihapon osoittamisella (HCVNhO). Vasta-ainetutkimus osoittaa, onko potilas joskus saanut HCV-tartunnan. Se ei kerro sitä, onko potilaalle jäänyt krooninen infektio vai onko hän spontaanisti parantunut. Tästä syystä tarvitaan nukleiinihappo-osoitusta kantajuuden varmistamiseksi. C-hepatiitin osoittamisesta ja laboratoriokokeiden tulkinnasta havainnollistava Taulukko 1. (Färkkilä 2018)

Taulukko 1. C-hepatiitin osoittaminen laboratoriokokein (Färkkilä 2018, muokattu).

S-HCVAb	S-HCVNhO	Tulkinta
Positiivinen	Positiivinen	Akuutti tai krooninen C-hepatiitti.
Positiivinen	Negatiivinen	Hoidettu tai parantunut C-hepatiitti/Akuutti C-hepatiitti ja matala viremian aste.
Negatiivinen	Positiivinen	Tuore akuutti C-hepatiitti tai krooninen C-hepatiitti immunosuppressoidulla potilaalla.
Negatiivinen	Negatiivinen	Ei näyttöä C-hepatiitista.

2.6.2. Seulottavat riskiryhmät ja tartuntatauti-ilmoitus

Seulonta ja primaaridiagnostiikka kuuluvat perusterveydenhuollolle. Seulontaa tulisi kohdistaa erityisesti niille, joilta löytyy poikkeavia maksa-arvoja ja seuraaville riskiryhmille WHO:n suosituksen mukaan: Henkilöt, joille on riittämättömän hygienian omaavissa olosuhteissa tehty lääketieteellisiä tai hammaslääketieteellisiä toimenpiteitä, edellä mainituissa

olosuhteissa tehtyjä tatuointeja tai lävistyksiä, ennen vuotta 1990 veren- tai elinsiirron saaneet sekä hyytymistekijöitä ennen kyseistä vuotta saaneet, pisto- ja intranasaalisten huumeiden käyttäjät, HCV-positiivisten äitien lapset, HIV-positiiviset sekä nykyiset ja entiset vangit. Lisäksi tulisi seuloa HCV-positiivisten partnerit, hemodialyysihoidossa olevat ja neulanpistotapaturmaiset. Myös C-hepatiitin suuren esiintyvyyden maista tulevien turvapaikanhakijoiden testaukseen tulisi sisällyttää C-hepatiittiseulontaa. Viimeksi mainituilla tätä ei vielä nykyisin tehdä. (Färkkilä 2013, Sosiaali- ja terveysministeriö 2016)

C-hepatiitti kuuluu valvottaviin tartuntatauteihin. Positiivisen tuloksen ilmetessä tulee lääkärin tai hammaslääkärin tehdä tartuntatauti-ilmoitus. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2017a)

2.6.3. Hoitoon soveltuvuus

Perusterveydenhuollossa tulee ennen erikoissairaanhoidon lähettämistä tehdä selvityksiä potilaan kokonaistilanteen osalta. Tartuntatapa ja -aika yritetään selvittää. Infektion aktiiviteettia arvioidaan maksa-arvoja seuraamalla parin kuukauden ajan ja tällä ajalla myös arvioidaan potilaan sitoutumista ja soveltuvuutta C-hepatiitin hoitoon. Käyttäytymisohjeita muiden tartuttamisen ehkäisyksi annetaan. Tärkeätä on selvittää sitä, onko potilaalla vasta-aiheita hoidolle. Näitä ovat huume-, lääk- ja alkoholiriippuvuudet, sydämen vajaatoiminta, vaikeat yleissairaudet, mielenterveysongelmat (oltava hoitosuhde psykiatrialle ja mielenterveysongelman oltava lääkkein hallinnassa) sekä liian lyhyt huumeabstinenssi (suosituksena on pidetty noin yhden vuoden huumeetonta aikaa, korvaushoidossa olevilta on vaadittu rikeettömän korvaushoidon kestoa puolesta vuodesta vuoteen ja tilanteen stabiiliutta). Potilaalta tulee lisäksi tutkia (HCVAb:n ja HCVNho:n jo otettuina) B-hepatiitin ja HIV:n selvittelyyn vaadittavat laboratoriokokeet, maksa-arvot (ALAT ja ASAT 3 kk välein 2-3 kertaa), PVK+T eli perusverenkuva ja trombosyytit eli verihiutalet, tromboplastiiniaika, bilirubiini, kreatiniini, kilpirauhasarvot ja hänelle tulee tehdä ylävatsan ultraäänitutkimus. (Färkkilä 2013, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

Mikäli hoidolle ei ilmene vasta-aiheita, lähetetään potilas erikoissairaanhoidon (ESH) hoitoarvioon. ESH:n puolella jatketaan selvittelyjä. Hoitoarviossa arvioidaan hoidon tarvetta. Samassa yhteydessä selvitetään viruksen genotyyppi ja määrä sekä maksavaurion vaikeus-

aste. Selvityksen tulokset ovat merkityksellisiä, sillä niiden perusteella tehdään hoidon suunnittelu ja hoidon kiireellisyyden määrittely. Toisen polven uusien virusspesifisten lääkkeiden tultua (2014) tilanne on muuttunut. Uusille HCV-lääkkeille ei ole merkittäviä hoidon vasta-aiheita. Osa potilaista saatetaan hoitaa kokonaan perusterveydenhuollon puolella vuonna 2018. (HYKS vatsakeskus 2018, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

2.7. Hoitovastuu ja hoidon tavoitteet

2.7.1. Hoidosta vastaavat erikoisalajat

Erikoissairaanhoito vastaa Suomessa C-hepatiitin hoidosta ja seurannasta. Lääkäreinä toimivat yleensä gastroenterologian erikoislääkärit, jossain paikoissa myös infektiolääkärit. HIV + HCV koinfektio-tilanteessa hoito tapahtuu paikkakuntakohtaisista ohjeistuksista riippuen joko infektiotaudeilla tai gastroenterologialla. OYS:ssa hoito tapahtuu gastroenterologien toimesta. (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

2.7.2. Hoidon tavoitteet

C-hepatiitin hoidossa tavoitteina ovat viruksen pysyvä hävittäminen elimistöstä, maksavaurion etenemisen esto, maksakirroosin ja komplikaatioiden, kuten maksan vajaatoiminnan ja maksasolusyövän kehittymisen esto ja viruksen leviämisen estäminen. Tavoitteena on myös estää HCV-infektioon liittyvien maksanulkoisten sairauksien syntyä ja vähentää infektiin liittyvää kuolleisuutta. (Färkkilä 2016, Färkkilä 2018)

2.8. C-hepatiitin hoito tutkimusaikana

2.8.1. Hoidon aiheet

Tutkimuksen aikaisten hoitosuositusten mukaan C-hepatiitin hoitoa harkittiin kaikille HCV-RNA -positiivisille genotyypin 3 potilaille, joilla ei ollut ollut aiemmin mainittuja hoidon vasta-aiheita, sillä heillä hoito oli tehokas. Genotyypissä 1 hoidon suuntaus oli ensisijaisesti

niille, joilla oli todettuna selkeä maksakirroosi, maksan vajaatoiminta, selkeä maksavaurio (METAVIR-asteikolla F3-F4) tai HCV-immuunikompleksinefropatiaa, kryoglobulinemiaa tai muita C-hepatiitin maksanulkoisia ilmentyviä omaaville, sillä vain noin 50 % hoidetuista parani. Lisäksi tuli viiveettä hoitaa HCV:n takia maksansiirtoon joutuneet ja siirtoa odottavat. Myös METAVIR F2-tasoisien maksan tai maksan lisääntyneen tulehdusaktiiviteetin omaavilla hoito saattoi olla perusteltua. F0-F1 -tasoisessa tilanteessa hoidon aloittamista voitiin siirtää. Yksi hoidon ensisijainen kohderyhmä oli myös B-hepatiittia tai HIV-infektiota C-hepatiitin lisäksi sairastaneet yhdistelmäinfektiopotilaat, sillä heillä tauti etenee nopeammin. Hoitopäätöksessä huomioitiin maksasairauden kliinisen vaikeusasteen lisäksi potilaan muut sairaudet ja luonnollisesti myös hoitomyöntyvyys. GT 1:ssä maksabiopsia oli indisoitu. Maksabiopsia voitiin myös ottaa, kun mietittiin muun maksasairauden olemassaoloa tai kun pohdittiin uusintahoidon aloitusta. Myöhemmin tuli käyttöön maksan elastografia (Fibroscan), jolla voitiin määrittää maksan fibrotisoitumisastetta ja vähentää näin biopsioiden määrää. (Färkkilä 2013, Färkkilä 2016, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

2.8.2. Hoito tutkimusaikana

Hoitona C-hepatiitissa käytettiin aiemmin interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa. GT 1:ssä oli 2011 alkaen, uusien virusspesifisten lääkkeiden tulon jälkeen, mahdollisuus myös kolmoishoitoon, jossa edellä mainittuihin lääkkeisiin kombinoidaan proteaasimestäjä (bospreviiri tai telapreviiri). Tämän jälkeen on tullut kaikille genotyypeille tehoavia toisen sukupolven lääkkeitä. (Färkkilä 2016, Färkkilä 2018)

Lääkekohtaisia vasta-aiheita interferonihoidolle ovat psykoosi tai vaikea depressio, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, maksan vajaatoiminta, vaikea sepelvaltimotauti ja autoimmuunisairaudet. Ribaviriinihoidon vasta-aiheita taas ovat raskaus, vaikea munuaisten vajaatoiminta, anemia, hemoglobiinopatiat sekä kontrolloimaton verenpainetauti. (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

2.8.3. Interferoni

Interferonit kuuluvat sytokiineihin. Niiden vaikutusmekanismina on solujen antiviraalisten mekanismien aktivointi ja muut vaikutukset immuunijärjestelmään. Interferonien vaikutus kattaa lähes kaikki taudinaiheuttajavirukset, mutta niitä käytetään kliinisessä työssä B-, C-

ja papilloomavirusinfektioissa. Interferoneja on eri tyyppejä. Alfainterferoni on kroonisen C-hepatiitin hoidossa käytetty interferonilaatu. Lääke ei imeydy suun kautta. Alkujaan käytettiin lyhytvaikutteisia interferoneita, joita tuli annostella useammin kuin myöhemmin tullutta pegyloitua interferonia. Pegyloitua interferonia käytetään kerran viikossa subkutaanisesti eli ihonalaisesti annosteltuna. Perusannos on 180 ug/viikko. Jonkinasteista hoitovastetta saatiin interferonimonoterapiana vain noin puolelle potilaista ja tästä syystä käytettiin yhdistelmähoitoa, jossa toisena lääkkeenä on ribaviriini. Interferonihoidon yleisiin haittoihin kuuluvat muun muassa pistosta seuraava influenssamainen tila, jonka ilmaantuminen pistoksen jälkeen yleensä poistuu hoidon edetessä. Interferoniin liittyvien sivuvaikutusten takia voidaan lääkeannosta joutua pienentämään (noin 30 % potilaista) ja 10-15 %:lla hoito keskeyttämään. Taulukossa 2. esitettynä interferonihoidon haittavaikutuksia. (Färkkilä 2013, Järvinen & Hovi 2011)

Taulukko 2. Interferonin haittavaikutuksia (Järvinen & Hovi 2011, muokattu).

Yleisoireet	Influenssan kaltainen tila, laihtuminen, voimattomuus, painonlasku
Autoimmuunioireet	Autoimmuunikiilpirauhastulehdus, trombosytopeeninen purppura
Neurologiset oireet	Uneliaisuus, muistin heikentyminen, aivosähkökäyrämuutokset, kouristukset, kooma
Psykiatriset oireet	Masennus, mania, psykoosi
Luuydinvaikutukset	Neutropenia, trombosytopenia
Sydänoireet	Verenpaineen lasku, rytmihäiriöt, kardiomyopatia
Maksavaikutukset	Maksaentsyymitasojen nousu, triglyseriditasojen nousu
Munuaisvaikutukset	Proteinuria, interstitiaalinfriitti, munuaisten vajaatoiminta
Iho-oireet	Karvanlähtö, psoriaasi, vitiligo

2.8.4. Ribaviriini

Hoidon toisena lääkkeenä käytössä ollut ribaviriini on synteettinen guanosiinianalogi. In vitro, eli muualla kuin elävässä organismissa tutkittuna, ribaviriinillä on estotehoa useisiin viruksiin, mutta kliinisessä käytössä siitä on hyötyä vain C-hepatiitin ja lasten RSV-infektioiden (Respiratory syncytical virus) hoidossa. Ribaviriini heikentää C-hepatiitissa nukleinihapposynteesiä infektoituneessa solussa. Lääke otetaan suun kautta aamuin illoin. Annos on 400 – 600 mg x 2. Interferonihoitoon yhdistämällä voidaan parhaimmillaan saavuttaa C-hepatiitin hoidossa jopa 70 – 80 %:lla pysyvä hoitovaste. Genotyypin mukaan vaste vaihtelee 50:n ja 80 %:n välillä. Myös ribaviriinihoitoon liittyy haittoja. Näistä merkittävin on anemia, joka johtuu punasoluhajoamisesta. Suurilla annoksilla anemiaa lisää punasolutuotannon heikentyminen. Bilirubiini-, rauta- ja uraattitasot voivat ohimenevästi nousta seerumissa. Muita mahdollisia haittoja ovat pahoinvointi, masennus, kutina, ihottuma, yskä ja muu hengitystieoireilu. Ribaviriini on myös teratogeeninen ja raskauden ehkäisy on näin ollen tärkeää sekä hoidon aikana, että jopa puoleen vuoteen asti sen jälkeen. (Färkkilä 2013, Färkkilä 2014, Järvinen & Hovi 2011)

2.8.5. Hoitovaste

Hoidon aikana ja sen jälkeen seurataan hoitovastetta ja sen pysyvyyttä määrittämällä tietyissä hoidon vaiheissa HCV-Nh. RVR (rapid viral response) eli nopea hoitovaste tarkoittaa HCVNh:n negatiivisuutta neljän viikon kuluttua hoidon aloituksesta. RVR:n saavuttaminen hoidossa ennustaa 80 - 100 %:n todennäköisyydellä pysyvää hoitovastetta eli SVR:ää (sustained viral response). Pysyvä hoitovaste tarkoittaa HCVNh:n negatiivisuutta 24 viikon kuluttua hoidon päättymisestä. EVR (early viral response) taas tarkoittaa varhaista virusvastetta, eli HCVNh:n negatiivisuutta 12:sta hoitoviikkoon mennessä. Hoitoa ei jatkettu missään genotyypissä, mikäli virusmäärä ei ole tähän 12 viikon rajaan mennessä riittävästi pienentynyt. ETR (end treatment response) tarkoittaa hoitovastetta hoidon päättyessä. Yhdistelmähoidon hoitovastetta heikentävät esimerkiksi korkea ikä (yli 40 vuotta), alkoholin käyttö, miessukupuoli, ylipaino, rasvamaksa ja insuliiniresistenssi. (Färkkilä 2010, Färkkilä 2013)

2.8.6. Akuutti C-hepatiitti

HCV voi aiheuttaa akuutin C-hepatiitin. Akuutin C-hepatiitin hoito poikkeaa kroonisen hoidosta. Mikäli potilas käyttää i.v.-huumeita, ei hoito ole edes mahdollista. Muuten hoitona

voidaan käyttää monoterapiana pegyloitua alfa-interferonia samalla annoksella kuin kroonisenkin C-hepatiitin hoidossa, mutta lähtökohtaisesti 24 viikon ajan. Hoitotulokset ovat akuutissa C-hepatiitissa edellä mainitulla interferonimonoterapiallakin hyviä, jopa yli 90 % saa pysyvän hoitotuloksen. Jos hoito kuitenkin epäonnistuu, suositellaan jatkohoidoksi tämän jälkeen genotyypistä riippuvaa kroonisen C-hepatiitin hoitoa kolmen kuukauden jälkeen akuutista infektiosta. Viivettä akuutin infektion jälkeen suositellaan siksi, että noin puolella virus saattaa vielä itsestään hävitä tällä ajanjaksolla. Ribaviriinin käyttö ei paranna akuutin infektion hoitotuloksia. (Färkkilä 2014, Färkkilä 2018)

2.8.7. Hoito genotyypin mukaan

2.8.7.1. Genotyyppi 1

Kroonisen C-hepatiitin hoito riippuu virusgenotyypistä. Hoitoaika yhdistelmähoidolla (pegyloitu alfainterferoni yhdistettynä ribaviriiniin) on tyypillä 1 ollut perinteisesti kaksinkertainen verrattuna genotyypeihin 2 ja 3 eli 48 viikon pituinen. Tällä on saavutettu pysyviä hoitovasteita keskimäärin 40-60 %:lla hoidetuista. Kuitenkin, mikäli nopea hoitovaste saavutetaan, saavutetaan jo 24 viikon hoidolla iästä riippumatta jopa noin 90-100 %:lla pysyvä hoitotulos. Tällaisten tapausten osuus on lähteestä riippuen 9-47 % potilaista. Myös genotyypissä 1, mikäli 12 viikon kohdalla ei hoitovastetta perinteisellä yhdistelmähoidolla saavuteta, tulisi hoito lopettaa tehottomana. Genotyypin 1 hoitoon saatiin vuonna 2011 uusia lääkkeitä (kappale 2.9.). (Färkkilä 2013)

2.8.7.2. Genotyypit 2 ja 3

Genotyyppien 2 ja 3 hoito on ollut perinteisesti 24 viikon pituinen. Tällä saavutettiin keskimäärin 80 % hoitovaste. Hoitoa voitiin alkaa yksilöidä paremmin, kun hoitovastetta alettiin seurata eri hoitovaiheissa nukleiinihappomäärityksien avulla. Hoidon pituuteen vaikuttavat taulukon 3 mukaisesti HCV-nukleiinihappo-osoituksen lisäksi potilaan ikä tietyissä tilanteissa. Negatiivinen HCVN_h tarkoittaa, että HCVN_h <15 kY/ml. Mikä potilas saavuttaa alle 40-vuotiaana nopean hoitovasteen, on hoidon kokonaispituus vain 12 viikkoa ja pysyvän hoitovasteen saavuttaa noin 80 % hoidetuista. 40 vuotta täyttäneillä hoitoa jatketaan nopeasta hoitovasteesta huolimatta 24 viikkoa. Tällöinkin noin 80 % saavuttaa pysyvän hoitovasteen. Iästä riippumatta niillä potilailla, joilla nopeaa hoitovastetta ei saavuteta, siirrytään 48

viikon pituiseen hoitoon, jos hoitovaste kuitenkin lopulta saavutetaan 12 viikon hoidon jälkeen. Mikäli tällöinkään ei hoitovastetta saada, hoito lopetetaan. Hoitokaavio esitettyinä taulukossa 3. (Färkkilä 2013)

Taulukko 3. HYKS C-hepatiitin hoitokaavio GT:t 2 ja 3 (Färkkilä 2013, muokattu).

HCVN _h O		Hoidon kesto	Pysyvä hoitovaste
4 viikkoa	12 viikkoa		
Negatiivinen	-	12 viikkoa	80 %
Ikä alle 40 vuotta			
Negatiivinen	-	24 viikkoa	80 %
Ikä 40 vuotta tai yli			
Positiivinen	iästä Negatiivinen	48 viikkoa	60 %
riippumatta			
	Positiivinen	Hoito lopetetaan	-

2.8.8. C-hepatiittipotilaan hoidon seuranta

Seurannan tarve C-hepatiittihoitojen aikana riippuu käytetyistä lääkkeistä. Interferoni-ribaviriinihoidolla seurannan tarve on haittavaikutusten suuren määrän takia tiheämpää kuin uudemmilla lääkkeillä. Verenkuvaseuranta on usein tehty perinteisellä kaksoishoidolla kahden viikon välein, muita laboratoriotestejä harvemmin. Seurattavia laboratorioarvoja ovat HCV-RNA -määritykset (neljä viikkoa hoidon alusta ja hoidon lopussa), hemoglobiini, valkosoluarvot, trombosyyttien määrä, maksa-arvoista ainakin ALAT ja kreatiniini. Hemoglobiinin tai neutrofiilien laskiessa liikaa tai sivuvaikutusten ollessa voimakkaita voidaan joutua keventämään lääkitystä tai antamaan erytropoietiinia tai neutrofiilikasvutekijää potilaalle tilanteen mukaan. Hoito voidaan joskus joutua sivuvaikutusten takia keskeyttämään. (Färkkilä 2010, Färkkilä 2014)

2.8.9. Hoidon tehottomuus

Genotyypeillä 2 ja 3 noin 20 % hoidetuista ei saa pysyvää hoitovastetta (SVR). Genotyypeillä 1 ja 4 vastaava prosentti on noin 50. Samanlaista hoitoa ei kannata toistamiseen samalla potilaalla yrittää, mikäli mitään vastetta ei hoidolle ole saatu. Jos potilaat eivät ole

parantuneet annetulla hoidolla, seuranta on suositeltu avoterveydenhuollossa, jossa on suosituksena seurata maksa-arvoja ja pientä verenkuvaa (PVK) säännöllisesti. Potilaan voi 3-5 vuoden kuluttua lähettää uuteen hoidon arvioon ESH:hon, mikäli vasta-aiheita ei ole hoidolle odotusaikana kehittynyt. Kirroositasoisessa vauriossa seuranta tarvitaan maksan toiminnan, maksasyövän kehittymisen ja ruokatorven variksien eli laskimolaajentumien kehittymisen seuraamiseksi. Gastroskopiaa eli yläruoansulatuskanavan tähystystä, AFP:n eli alfafetoproteiinin seuraamista ja ylävatsan ultraäänitutkimusta tehdään säännöllisesti. (Färkkilä 2010)

2.9. Ensimmäisen sukupolven uudet lääkkeet

2.9.1. Bosepreviiri

C-hepatiitin hoitoon saatiin vuonna 2011 uusia lääkkeitä. Kaksi ensimmäistä, eli ensimmäisen sukupolven uudet virusspesifiset lääkkeet, ovat nimeltään bosepreviiri ja telapreviiri. Ne ovat proteaasinestäjiä. Bosepreviiri on ketoamidi. Se estää hepatiitti C -viruksen virionin replikaatiota ja kokoamista. Bosepreviiriä käytetään vain yhdistelmähoitona interferonin ja ribaviriinin kanssa, eli osana kolmoishoitoa. Sitä käytettiin kalliin hintansa takia tutkimusajana vain valikoiduilla genotyypin 1 HCV:n omaavilla potilailla, joilla on selkeästi etenevän maksasairauden löydökset eli A = 1 tai yli (jossa A 0-3 tarkoittaa tulehduksen tasoa ja aktiiviteettia) ja F = 2 tai yli. Sivuvaikutuksia on myös uudemmilla lääkkeillä, ja bosepreviirillä niitä ovat esimerkiksi väsymys, anemia, päänsärky ja makuuistin häiriöt. Bosepreviirin annosta ei pienennetä hoidon aikana sivuvaikutusten takia. Lääkeinteraktioiden mahdollisuus on otettava huomioon bosepreviirihoidossa. (Färkkilä 2013, Färkkilä 2014, Weerakody ym. 2018)

2.9.2. Telapreviiri

Toinen ensimmäisen sukupolven lääke on telapreviiri, joka myös estää HC-viruksen replikaatiota. Sitä käytetään bosepreviirin tapaan kolmoishoitona. Lääkitysinteraktioita on myös telapreviirillä. Telapreviirin sivuvaikutuksiin kuuluvat esimerkiksi väsymys, pahoinvointi, kutina, ripuli, ihottuma ja anemia. Vakavampana sivuvaikutuksena on Stevens-Johnsonin

oireyhtymä. 10 %:lla on ihottuma sivuvaikutuksena niin pahana, että telapreviirihoito voidaan joutua jopa lopettamaan sen takia. (Färkkilä 2013)

2.10. Toisen sukupolven virusspesifiset lääkkeet ja nykyhoito

Ensimmäisen sukupolven virusspesifisiä C-hepatiittilääkkeitä käytettiin niiden tulon jälkeen genotyypin 1 hoidossa, jossa niitä yhdistettiin perinteiseen interferoni-ribaviirihoitoon. Niillä todettiin kuitenkin paljon haitta- ja yhteisvaikutuksia ja tämän lisäksi maksakirroosivaiheessa olevilla niiden teho oli heikkoa. Vuonna 2014 saatiin C-hepatiitin hoitoon käyttöön uusia toisen sukupolven virusspesifistä lääkettä. Ne voidaan ottaa suun kautta, annostelu on helppoa ja niitä yhdistelemällä saadaan vaikutusta kaikkiin HCV-genotyyppeihin. Lisäksi uusien lääkkeiden tehoon tai käytettävyyteen ei vaikuta maksan fibrotisoitumisaste tai se, onko potilaalla siirtomaksa. Hoitotulokset ovat virusgenotyypistä ja maksavaurion tasosta riippumatta uusilla lääkkeillä jopa 90-100 %. Toisen sukupolven uudet lääkkeet ovat myös hyvin siedettyjä. (Färkkilä 2014, Lappalainen & Färkkilä 2017)

Vuonna 2014 saatiin käyttöön neljä uutta lääkettä: sofosbuviiri, simepreviiri, daklatasviiri ja ledipasviiri. Vuonna 2015 tulleita uusia lääkkeitä ovat dasabuviiri, ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri. Myöhemmin on tullut käyttöön vielä lisää lääkkeitä: velpatasviiri, gratsopreviiri ja elbasviiri. (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2016)

Nykyhoito on aiempia hoitoja yksinkertaisempaa. Kroonista C-hepatiittia sairastavat hoidetaan maksan toiminnan tilasta, maksavaurion asteesta ja aiemmista hoitoyrityksistä riippumatta toisen sukupolven uusilla virusspesifisillä lääkkeillä, mikäli potilaalla ei ole muuta merkittävää ennusteeseensa vaikuttavaa sairautta. Hoidossa käytetään genotyypistä ja maksakirroosin olemassaolosta riippuen eri yhdistelmiä uusista lääkkeistä ja hoitoajat ovat 12-16 viikkoa kaikilla. Tulevaisuudessa, mikäli maksakirroosia tai kroonisen C-hepatiitin komplikaatioita ei potilaalla todeta, voidaan potilas hoitaa avoterveydenhuollon puolella. Muussa tapauksessa hoito tapahtuu erikoissairaanhoidossa. (HYKS vatsakeskus 2018)

2.11. C-hepatiittiin liittyvät muut sairaudet

Krooninen C-hepatiitti-infektio aiheuttaa kroonista hepatiittia. Tämän lisäksi se liittyy rasvamaksan, maksakirroosin ja maksasyövän kehittymiseen. Sillä on kuitenkin yhteyttä muihinkin sairauksiin, kuten lymfoomaan, kryoglobulinemiaan, polyarteritis nodosaan, kyhmyruusuun ja glomerulonefriittiin, kilpirauhasen toimintahäiriöihin, diabetekseen, sepelvaltiomotauttiin ja nivelkipuihin. Infektio voi olla myös hankittuna syynä hemokromatoosin kehittymiseen. (Färkkilä 2018, Parkkila 2018, Ruotsalainen & Valtonen 2011)

C-hepatiitti-infektioon voi liittyä esimerkiksi potilaan riskikäyttäytymisestä (huumeet, suojaamaton seksi) johtuen myös muita virusinfektioita, kuten B-hepatiitti ja HIV-infektio ja näitä onkin C-hepatiittipotilaalta seulottava. (Färkkilä 2013)

2.12. C-hepatiittipotilaiden kuolleisuus

12 % C-hepatiittipotilaiden kuolemista tapahtuu jo kuuden kuukauden kuluttua tartuntahetkestä. Tapaturmien osuus kuolemista on huomattavan suuri, jopa 43 %, ollen tärkein kuolinsyy tässä potilasryhmässä. Moninkertainen kuolemanriski C-hepatiittipotilaalla verrattuna verrokkiväestöön on myös päihteiden ja lääkkeiden aiheuttama riski (86-kertainen) ja elimellisten aivo-oireyhtymien ja käyttäytymishäiriöiden aiheuttama kuoleman riski (yhdeksänkertainen). Maksasairauksilla ja maksasyövillä selittyy vain noin 17 % kuolemista ja maksasairauksistakin alkoholi on yli 90 %:ssa tapauksista pääsyyllinen. (Färkkilä 2016)

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

3.1. Tutkimuksen tarkoitus

C-hepatiitin hoito on kehittynyt lähivuosina merkittävästi. Alkujaan hoito tapahtui lyhytvaikutteisella interferonilla. Sen jälkeen hoitoon liitettiin ribaviriini. Tämän jälkeen interferoni muuttui yhdistelmähoidossa pegyloiduksi interferoniksi. Vuonna 2011 saatiin markkinoille ensimmäisen sukupolven virusspesifisiä lääkkeitä, joita voitiin yhdistää vanhaan hoitoon hoitotehon lisäämiseksi valituilla potilailla. Vuonna 2014 tuli markkinoille toisen sukupolven virusspesifisiä lääkkeitä, joilla on vähemmän sivuvaikutuksia ja maksavaurion asteesta ja genotyypistä riippumatta vanhoja hoitoja paremmat hoitotulokset. Uusimpien lääkkeiden käyttöönottoa kuitenkin rajoittaa niiden korkea hinta. Hoitotulokset eivät ole yhdistelmähoidolla uudemman lääkityksen veroisia ja tuloksiin vaikuttavat muun muassa potilaan ikä ja genotyyppi.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää OYS:ssa vuosina 2011-2013 C-hepatiitin hoidossa olleiden potilaiden esitietoja sukupuolesta, keski-ikästä, elämäntilanteesta, päihdetauhasta, viruksen tartuntatavasta, virusmäärästä, virusgenotyypistä, kuvantamistutkimusten tuloksista, muista diagnooseista ja lääkkeistä, muista infektioista sekä hoitotuloksista. Tiettyjen esitietojen osalta potilaat jaetaan ryhmiin, joita vertaillaan hoitotuloksiin ja pyritään selvittämään, onko jollain tietyllä ominaisuudella vaikutusta hoitotuloksen saavuttamiseen käytetyllä lääkityksellä.

Potilaita on hoidettu tutkimusvuosina alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitona. Kolmella potilaalla hoitoon liitettiin lisäksi ensimmäisen sukupolven virusspesifinen lääke, bosepreviiri. Vastaavasta aiheesta on OYS:ssa tehty tutkimus koskien vuosia 2007 – 2010. Tämä tutkimus jatkaa samasta aiheesta alkaen vuodesta 2011 ja päättyen vuoteen 2013.

3.2. Tutkimusongelmat

Tutkimus on retrospektiivinen ja näin ollen on vaikea saada kerättyä kattavia tietoja potilaista. Osa kerättävistä tiedoista puuttuu potilaiden potilasasiakirjoista. Esimerkiksi päihteenkäytöstä ja kontrollivaiheen laboratorioarvoista puuttuu paljon tietoja. Lisäksi joidenkin tietojen osalta tiedot on kerätty ilman selkeää yhtenäistä kaavaa.

Aineiston koko on pieni ($n=63$) ja tilastollista merkitsevyyttä on tutkimuksessa vaikea saada pienen potilasmäärän vuoksi esille. Lisäksi genotyyppijakauma on vääristynyt, sillä kaikkia genotyyppin 1 potilaita ei ole otettu hoitoarviosta hoitoon.

4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

Tämän syventävän tutkielman aineistona käytettiin Oulun yliopistollisen sairaalan vuosina 2011 – 2013 hoidettujen C-hepatiittipotilaiden potilasasiakirjoja ESKO-potilastietojärjestelmässä. Tutkimuspotilaina ovat ne henkilöt, jotka ovat tulleet edellä mainittujen vuosien aikana OYS:iin hoidonarvioon todetun kroonisen C-hepatiitti – infektiota vuoksi ja jotka valittiin arviosta hoitoon otettaviksi. Nimet ja henkilötunnukset kerättiin OYS:n vatsakeskuksen C-hepatiittipotilasluettelosta.

2011-2013 OYS:ssa hoidettiin 63 C-hepatiittipotilasta (2011 19 potilasta, 2012 18 potilasta ja 2013 26 potilasta). Näistä potilaista kerättiin ESKO-potilastietojärjestelmästä ennalta haettavaksi suunniteltuja esitietoja erikoisalalehdiltä, saapuneista läheteistä, radiologian lausunnoista sekä laboratoriolehdiltä, diagnoosilistoilta ja lääkityslistoilta. Kerätyt tiedot syötettiin joko sellaisenaan tai ryhmiteltyinä SPSS-tietojenkäsittelyohjelmaan, jonka avulla aineistoa analysoitiin.

Mukana tutkimuksessa oli yksi potilas, jolle oli aiemmin tehty maksansiirto ja yksi potilas, joka oli HIV-positiivinen (koinfektio-tilanne).

5. TUTKIMUSTULOKSET

5.1. Potilasaineisto

5.1.1. Yleistä

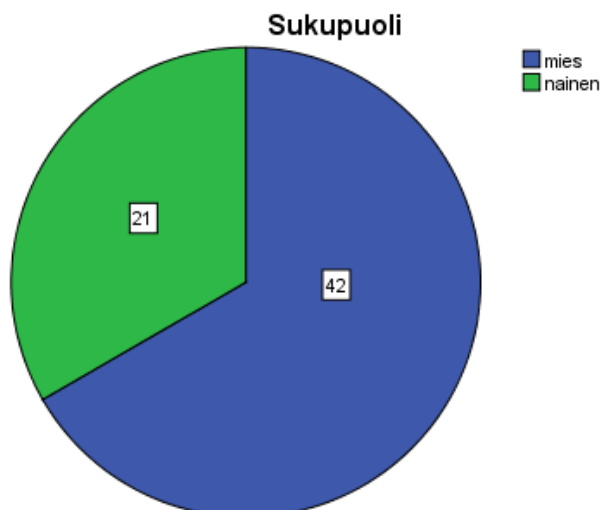
Tutkimuksen potilasaineistona toimivat Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS) vuosina 2011-2013 hoidetut kroonista C-hepatiittia sairastaneet potilaat. Potilaita oli yhteensä 63 kappaletta. Aiemmin hoidonarviossa oli ollut 20 potilasta (31,7 %). Neljällä potilaalla (6,3 %) oli esitiedoissa aiempi C-hepatiitin hoito.

5.1.2. Läheteet

Tutkimuspotilaita tuli läheteellä OYS:iin hoidonarvioon monesta eri paikasta. Perusterveydenhuollon puolelta tuli läheteellä 26 potilasta (41,3 %), erikoissairaanhoidon puolelta 15 potilasta (23,8 %), työterveyshuollosta kolme potilasta (4,8 %), päihdepalvelun lähettämänä viisi potilasta (7,9 %), mielenterveystoimistosta kaksi potilasta (3,2 %), A-klinikasta kolme potilasta (4,8 %), valvotusta hoitokodista yksi potilas (1,6 %). Kahdeksan potilaan kohdalla lähettävä taho ei selvinnyt potilaan papereista.

5.1.3. Sukupuolijakauma, ikätietoja

Sukupuolijakauma oli tutkittavien keskuudessa selkeä pienestä aineistosta huolimatta. Tutkittavista 42 (66,7 %) oli miehiä ja 21 (33,3 %) naisia (Kuvio 1, taulukko 4). Taudin toteamisikä oli tutkittavilla keskimäärin 29,8 vuotta (+- SD 11,1 vuotta). Ikä ensimmäisessä hoidonarviossa taas oli keskimäärin 32,8 vuotta (+- SD 10,2 vuotta). Keski-ikä hoidonaloituvuotena oli 34,3 vuotta (+- SD 10,8 vuotta). Hoitoa aloittaessa nuorin potilas oli 21-vuotias ja vanhin 68-vuotias. Taudin toteamishetkestä ensimmäiseen hoidonarvioon kului keskimäärin 3,7 vuotta (+- SD 4,8 vuotta).

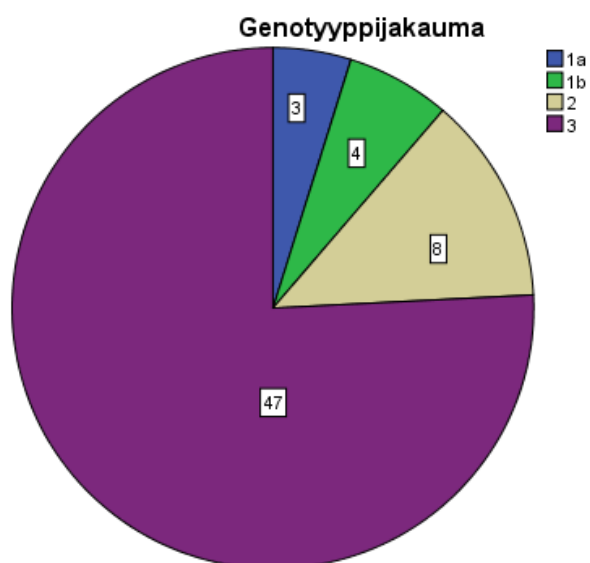


Kuvio 1. Tutkimuspotilaiden sukupuolijakauma.

5.1.4. Genotyyppi ja virusmäärä hoidon alussa

5.1.4.1. Genotyyppijakauma

C-hepatiittiviruksen genotyyppijakauma oli tutkimuspotilailla seuraavanlainen: Genotyyppiä 3 oli 47 potilaalla (75,8 %), genotyyppiä 2 kahdeksalla potilaalla (12,9 %), genotyyppiä 1b neljällä potilaalla (6,5 %) ja genotyyppiä 1a kolmella potilaalla (4,8 %). Yhden potilaan genotyyppiä ei ole määritetty ja kyseinen potilas ei ole näissä prosenttiluvuissa mukana (Kuvio 2, taulukko 4).



Kuvio 2. Tutkimuspotilaiden genotyyppijakauma.

5.1.4.2. Virusmäärä

Virusmäärissä ennen hoitoa oli suurta hajontaa potilaiden välillä. Virusmäärän keskiarvo tutkimuspotilailla oli 2450000 (+SD 3910000). Pienin virusmäärä oli 220 ja suurin 23500000.

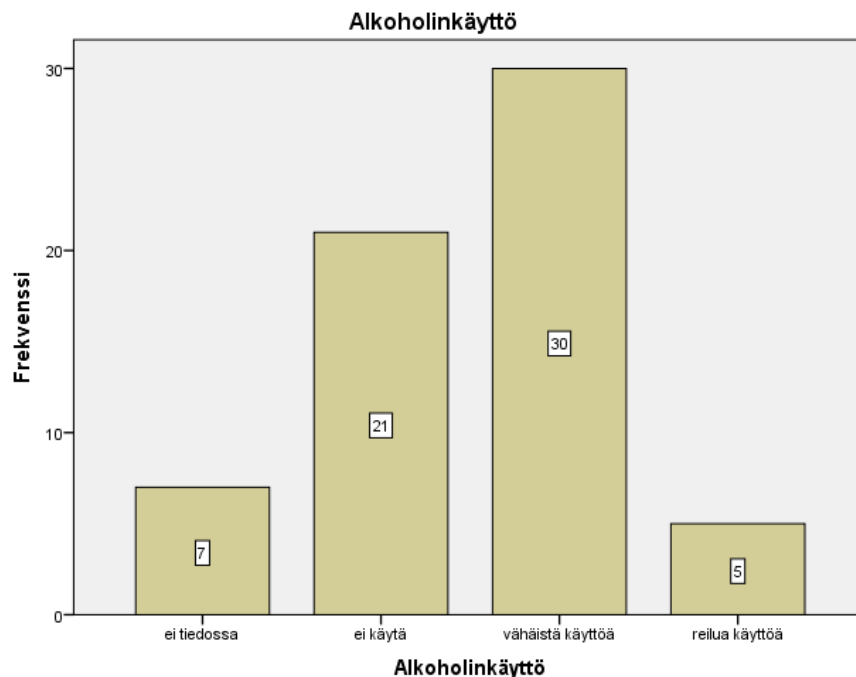
5.1.5. Työstatus

Tutkimuspotilaiden työstatus oli hoitoaikana seuraavanlainen: Töissä oli 21 potilasta (33,3 %), opiskelevia oli kahdeksan (12,7 %), työttömiä kuusi (9,5 %), sairauslomalla yksi (1,6 %), työkyvyttömiä/eläkkeellä kahdeksan (12,7 %) ja tieto puuttui kokonaan 19 potilaalta (30,2 %). Kolmella potilaalla löytyi mainintaa vankilahistoriasta.

5.1.6. Päihteidenkäyttö

5.1.6.1. Alkoholi

Tutkimuspotilaat jaettiin alkoholinkäyttömäärän mukaan neljään ryhmään. 21 potilasta (33,3 %) ei käyttänyt alkoholia ollenkaan. 30 potilaalla (47,6 %) käyttö oli vähäistä, esimerkiksi 1-2 annosta saunan yhteydessä tai viikonloppuisin. Runsasta käyttöä, esimerkiksi humalahaikuista juomista joka viikonloppu, oli viidellä potilaalla (7,9 %). Seitsemällä potilaalla (11,1 %) käyttö ei selvinnyt papereista. Tutkimuspotilaiden alkoholinkäyttö esitettynä kuviossa 3.



Kuvio 3. Tutkimuspotilaiden alkoholinkäyttö karkeasti jaoteltuna.

5.1.6.2. Tupakka

Tupakoivia oli tutkimuspotilaista 24 (38,1 %). Kahdeksan potilasta (12,7 %) kertoi, ettei tupakoi. Yksi potilas (1,6 %) kertoi lopettaneensa tupakoinnin. Lopuilta 30 potilaalta (47,6 %) tietoa ei löytynyt.

5.1.6.3. Huumeet

Huumeidenkäytöstä löytyi muihin päihteisiin verrattuna tarkempaa tietoa. 12 potilasta (19,0 %) oli käyttänyt huumeita ja oli korvaushoidossa C-hepatiittihoidonarvion aikaan. Kahdeksan potilasta (12,7 %) oli aiemmin käyttänyt huumeita ja oli ollut korvaushoidossa ennen C-hepatiitin hoidonarviota. 30 potilaalla (47,6 %) oli aiempaa käyttöä, mutta korvaushoitoa joko ei ollut tai siitä ei ollut mainintaa teksteissä. 13 potilasta (20,6 %) ei asiakirjojen mukaan ollut koskaan käyttänyt huumeita.

Myös huumelaatujen osalta löytyi mainintoja. Amfetamiinin käyttöhistoriaa oli 21 potilaalla. Opiaatteja oli käyttänyt 15 potilasta. Heroiinia oli käyttänyt yksi potilas, samoin eks-

taasia ja MDPV:tä ja kokaiinia. Rauhoittavia oli käyttänyt 15 potilasta. 21 potilaalla oli mainintaa suonensisäisten huumeiden käytöstä ilman tarkempaa erittelyä. Kaiken kaikkiaan huumeidenkäyttöhistoriaa oli 50 potilaalla (79,4 %) 63:sta. Huumeabstinenssin pituus oli keskimäärin puolen vuoden tarkkuuteen pyöristetyillä arvoilla laskettuna 3,5 vuotta (+- SD 4,1 vuotta), vaihtelun ollessa yhden ja 25 vuoden välillä.

Miehistä 35:llä ja naisista 15:llä (83,3 % vs. 71,4 %; $p=0,389$) oli tiedossa aikaisempaa huumeidenkäyttöä, merkittävää eroa ei sukupuolten välillä nähty (taulukko 4).

5.1.6.4. Kannabis

Kannabiksen käytöstä oli vain niukasti mainintoja potilasasiakirjoissa. Merkintöjä oli käytännössä vain käytöstä, muttei käyttämättömyydestä. 53 potilaalla (84,1 %) käyttö ei selvinnyt kukaan papereista. Seitsemän potilasta (11,1 %) käytti kannabista, kolme (4,8 %) oli käyttänyt aiemmin, mutta lopettanut käytön.

5.1.7. B-hepatiitti ja HIV

5.1.7.1. B-hepatiitti

Potilailta testattuja B-hepatiittilaboratoriokokeita olivat HBsAb, HBsAg, HBcAb, HBcAbM, HBcAg, HBeAb, HBeAg ja HBVNH. Näistä kokeista yksittäisen potilaan kohdalla oli tutkittu 0-5 kpl. Viidellä potilaalla (7,9 %) tietoa mahdollisesta B-hepatiitin sairastamisesta tai rokottamisesta ei löytynyt potilasteksteistä tai laboratoriokokeista ollenkaan. 43 potilaalla (68,3 %) ei tietoa B-hepatiittihistoriasta löytynyt potilasteksteistä, mutta laboratoriokokeita oli otettu vaihtelevasti ja mitatut arvot olivat negatiivisia. Kolmas ryhmä ovat potilaat, joilla oli joko maininta aiemmin sairastetusta ja parantuneesta B-hepatiitti-infektioista ja/tai laboratoriokokeissa HBcAb (B-hepatiittiviruksen ydinantigeenivasta-aine, joka on positiivinen vain aiemmin sairastetun infektion seurauksena) positiivinen. Näitä potilaita oli seitsemän (11,1 %). Viimeisen ryhmän muodostavat potilaat, joilla oli joko mainintaa osit-

taisesta tai loppuun saakka viedystä B-hepatiittirokotesarjasta ja/tai joilla HBsAb oli positiivinen, mainintaa aiemmin sairastetusta B-hepatiitista ei löytynyt eikä HBcAb ollut positiivinen, mikäli se oli tutkittu. Näitä potilaita on kahdeksan (12,7 %) (taulukko 4).

5.1.7.2. HIV

HIV-tartunta oli yhdellä potilaalla (1,6 %), yhdeksällä (14,3 %) ei ollut tietoa löydettävissä ja muilla 53:lla (84,1 %) HIV-testaus oli negatiivinen.

5.1.8. Tartuntatapa

C-hepatiitin tartuntatavoista löytyi suurta vaihtelua potilasaineistossa. Suonensisäisten huumeiden käyttö likaisella neulalla oli C-hepatiitin tartunnan syynä kuudella potilaalla (9,5 %). Valtaosalla potilaista, 34:llä (54,0 %), ei tartunnan lähdettä ollut suoraan tiedossa, mutta potilaat olivat kuitenkin käyttäneet suonensisäisiä huumeita. Viidellä potilaalla (7,9 %) ei ollut tietoa tartuntatavasta, mutta potilaat olivat aiemmin käyttäneet huumeita. Käyttötapaa ei ollut tarkemmin määritelty. Vain neljällä potilaalla (6,3 %) tietoa tartuntatavasta ei löytynyt, eikä potilailla ollut myöskään huumeidenkäyttöhistoriaa tiedossa. Seksi C-hepatiittipositiivisen kanssa kerrottiin tartunnan syyksi kuudella potilaalla (9,5 %). Muita syitä olivat pistotapaturma vapaa-ajalla kahdella potilaalla (3,2 %), tatuoinnin ottaminen kahdella potilaalla (3,2 %), verivala yhdellä potilaalla (1,6 %), verinen tappelu kahdella potilaalla (3,2 %) ja yhdellä potilaalla (1,6 %) oli tehty toimenpiteitä ulkomailla ja mahdollisesti huonon hygienian vallitessa hän oli saanut tartunnan. Yhteensä niitä potilaita, joilla oli huumeidenkäyttöä esitiedoissa, eikä muuta selittävää syytä löytynyt tartunnalle, oli 45 (71,4 %) (taulukko 4).

Taulukko 4. Perustietoja tutkimuspotilaista.

	Frekvenssi	Prosentuaalinen osuus
Sukupuoli		
Mies	42	66,7
Nainen	21	33,3
Virusgenotyyppi		
1a	3	4,8
1b	4	6,5
2	8	12,9
3	47	75,8
Huumeidenkäyttöhistoria		
Kyllä	50	79,4
Ei	13	20,6
B-hepatiitti		
Rokotettu	8	12,7
Sairastettu	7	11,1
Serologia negatiivinen, ei muuta tietoa	43	68,3
Ei tietoa	5	7,9
HCV-tartunta		
Huumeet	45	71,4
Muu	18	28,6

5.1.9. Muut diagnoosit

Potilaiden yleisimpiä diagnooseja kroonisen C-hepatiitin lisäksi olivat masennus kymmenellä potilaalla, skitsofrenia kuudella, epilepsia viidellä, ahdistuneisuushäiriö kuudella ja kaksisuuntainen mielialahäiriö kahdella. Yhteensä mielialahäiriö- tai ahdistuneisuushäiriödiagnooseja oli 18 kpl (28,6 %). Lisäksi yksittäisinä diagnooseina oli mainittu seuraavia persoonallisuushäiriöitä ja muita diagnooseja: Sopeutumishäiriö, ADHD, syömishäiriö, sekamuotoinen persoonallisuushäiriö, epävakaata persoonallisuushäiriö, epäluuloinen persoo-

nallisuushäiriö, epäsosiaalinen persoonallisuushäiriö, älyllinen kehitysvamma ja diffuusi aivovamma. Lisäksi oli paljon merkintöjä alkoholin, rauhoittavien lääkkeiden ja opioidien haitallisesta käytöstä. Yleisimmät diagnoosit esitettynä taulukossa 5.

Taulukko 5. Tutkimuspotilaiden yleisimmät muut diagnoosit.

Diagnoosi	Frekvenssi	Prosentuaalinen osuus
Masennus	10	15,9
Skitsofrenia	6	9,6
Ahdistuneisuushäiriö	6	9,6
Epilepsia	5	7,9
Kaksisuuntainen mieliala-häiriö	2	3,2

5.1.10. Muu lääkitys

Potilaiden muuta lääkitystä löytyi ESKO-potilastietojärjestelmästä runsaasti. Toisaalta 22 potilaalta ei löytynyt ollenkaan merkintöjä lääkityksestä ennen C-hepatiittihoitoa. Yleisimpiä lääkkeitä tutkimuksen potilailla olivat psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet, bentsodiatsepiinit, epilepsialääkkeet, beetasalpaajat ja korvaushoitolääkkeet. Muita lääkkeitä olivat muun muassa varsinaiset unilääkkeet, verempainelääkkeet, mahansuojalääkkeet, astmalääkkeet ja kalkkilisät. Kahdella potilaalla löytyi lääkelistalta disulfiraami. Yhden potilaan lääkitys ei ollut selvitetävissä. Yleisimpien käytettyjen lääkeryhmien tarkempia määriä taulukossa 6.

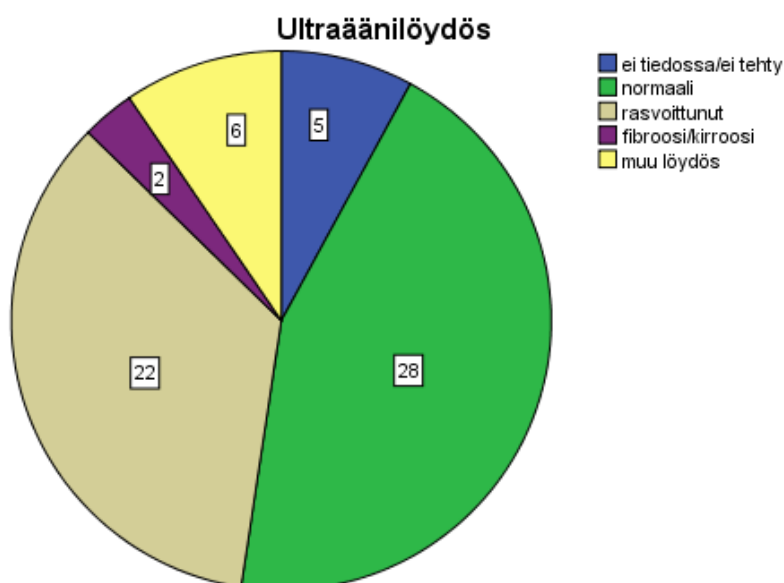
Taulukko 6. Yleisimmät tutkimuspotilaiden käyttämät muut lääkkeet ryhmittäin.

Lääkeryhmä	Frekvenssi	Prosentuaalinen osuus
Psykoosilääkkeet	12	19,0
Masennuslääkkeet	12	19,0
Korvaushoitolääkkeet	9	14,3
Beetasalpaajat	8	12,7
Bentsodiatsepiinit	7	11,1
Epilepsialääkkeet	6	9,5

5.1.11. Ultraäänitutkimukset ja maksabiopsiat

5.1.11.1. Ultraäänitutkimuslöydökset

Hoitoa edeltävässä ylävatsan ultraäänitutkimuksessa 28:lla (44,4 %) oli normaali löydös. Maksan rasvoittumiseen viittaavaa todettiin 22:lla potilaalla (34,9 %). Maksan fibrotisoitumiseen viittaavaa taas todettiin vain kahdella potilaalla (3,2 %). Viimeksi mainituilla tehtiin jatkotutkimuksena magneettitutkimus, jossa fibroosi varmennettiin. Muu löydös oli kuudella potilaalla (9,5 %). Näitä olivat maksahiluksen adenopatia, sappikivet, kaksi maksakystaa, munuaisen angiomyolipooma sekä laajentunut sappitiehyt. Viidellä potilaalla (7,9 %) ultraäänitutkimuksesta ei löytynyt tietoa. Ultraäänilöydökset esitettyinä kuviossa 4.



Kuvio 4. Tutkimuspotilaiden ylävatsan ultraäänitutkimuksen löydökset.

5.1.11.2. Maksabiopsiat

Maksabiopsia tehtiin kolmelle potilaalle (4,8 %) Heidän genotyypinsä ovat 1a, 1a ja 1 b. Molemmilla 1a-genotyypin viruksen kantajilla maksabiopsiasta löytyi tulehduksellista löydöstä ja F2-tasoista fibroosia. Genotyypin 1b potilaalla ei löytynyt tietoa biopsian tuloksesta. Kolmella potilaalla oli esitiedoissa aiemmin tehty maksabiopsia.

5.2. Hoito

5.2.1. Aiemmat hoidot

Neljällä potilaalla (6,3 %) löytyi esitiedoista aiempi C-hepatiitin hoito. Näistä yksi sai aieman hoidon aikana appendisiitin ja sepsiksen ja hoito keskeytettiin. Toisella potilaalla ensimmäinen hoito keskeytettiin trombosytopenian vuoksi ja saman potilaan toinenkin aiempi hoitoyritys keskeytettiin hoidon tehottomuuden vuoksi. Kahdesta muusta aiemmin hoitettusta potilaasta ei löytynyt muuta tietoa.

5.2.2. Hoidossa käytetyt lääkkeet

Lääkityksenä käytettiin tutkimusaikana pegyloidun alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa. Peginterferonihoidon osalta potilaista yksi sai Pegintron-nimistä lääkettä (peginterferoni alfa-2b), yhdellä potilaalla lääkkeen laatu ei selvinnyt teksteistä. Kaikki muut potilaat saivat Pegasys-nimistä lääkettä (peginterferoni alfa-2a). Annos oli alussa Pegasysta saaneilla 180 ug/viikko ihonalaisesti pistettynä. Pegintronia annettiin vastaavalla tavalla, mutta painonmukaisella annoksella. Ribaviriininä oli käytössä joko Copegus tai Rebetol. Ribaviriinin annos määräytyi potilaan painon ja genotyypin mukaan. Kolmella potilaalla aloitettiin nopean virusvasteen (RVR) puuttuessa kaksoislääkityksen rinnalle Victrelis (bosepreviiri). Kahdella näistä potilaista oli genotyyppi 1b ja yhdellä 1a. Annos oli 800 mg x 3 kaikilla. Bosepreviirin aloitusaika oli potilaasta riippuen kuudennesta kahdeksanteen hoitoviikkoon.

5.2.3. Hoidon kesto

Hoidon kesto luokiteltiin neljään ryhmään. Näitä olivat 12-14 viikkoa, 24-26 viikkoa, 48-50 viikkoa ja keskeytetty hoito. Lyhin loppuun saatettu hoito (12-14 viikkoa) oli 31 potilaalla (49,2 %). Hoito kesti 24-26 viikkoa 17 potilaalla (27,0 %). Pitkä hoito 48-50 viikkoa oli neljällä potilaalla (6,3 %). Kahdeksan potilasta (12,7 %) keskeytti hoidon. Kolmella potilaalla (4,8 %) hoidon pituus on ryhmässä ”Muu”, sillä heillä hoidon pituus poikkesi muista. Yhdellä genotyypin 1a potilaalla hoito kesti 32 viikkoa, yhdellä genotyypin 1b potilaalla 32

viikkoa ja yhdellä genotyypin 2 potilaalla 27 viikkoa. Hoidon kesto genotyypeittäin esitettyinä taulukossa 7.

Taulukko 7. C-hepatiitin kaksoishoidon kesto genotyypeittäin. Muu=muu hoidon pituus.

		Hoidon kesto, viikkoa					Yhteensä
		Keskeytetty	12-14	24-26	48-50	Muu	
Gt-jako	1a	1	0	0	1	1	3
	1b	2	0	0	1	1	4
	2	3	3	1	0	1	8
	3	2	28	15	2	0	47
Yhteensä		8	31	16	4	3	62

5.2.4. Hoitovasteet

5.2.4.1. Hoitovasteet koko tutkimusryhmässä

Nopean virusvasteen, eli viruksen häviämisen verestä neljään hoitoviikkoon mennessä (RVR), saavutti 40 potilasta (63,5 %). Vaste jäi saavuttamatta 20 potilaalla (31,7 %). RVR ei ollut tiedossa tai hoito oli keskeytynyt ennen neljättä hoitoviikkoa kolmella potilaalla (4,8 %). Hoitovasteen hoidon lopussa (ETR) saavutti 57 potilasta (90,5 %). Näistä kahdella potilaalla (3,2 %) hoito keskeytyi hoidon tehottomuuden takia, joten heillä ETR:ää ei saavutettu. Neljällä potilaalla (6,3 %) tulos ei ollut tiedossa tai hoito oli keskeytynyt muusta syystä. Kaksi potilasta (3,2 %) merkittiin ETR:n saavuttaneiksi, vaikka heidät laskettiin mukaan myös keskeyttäneisiin (hoito keskeytyi sivuvaikutusten takia ennen suunniteltua aikaa). Molemmilla potilailla RVR jäi saavuttamatta, mutta hoidon lopetusvaiheessa HCVNh oli negatiivinen ja kumpikin saavutti myös SVR:n. Pysyvän virusvasteen (SVR) saavutti 53 potilasta (84,1 %). SVR jäi saavuttamatta kuudella potilaalla (9,5 %) ja tietoa ei ollut tai hoito oli muusta syystä kuin hoidon tehottomuudesta johtuen keskeytynyt neljällä potilaalla (6,3 %). Hoito saatettiin loppuun 57 potilaalla ja näistä saavutti SVR:n 53 potilasta, eli loppuun asti hoidetuista 93,0 % saavutti pysyvän hoitovasteen.

5.2.4.2. Genotyypin ja SVR:n välinen yhteys

Verrattaessa genotyypin 1 potilaita muihin genotyypeihin SVR:n osalta, ei tilastollista merkitsevyyttä löytynyt (80 % vs. 90,6 %; $p=0,433$). N-määrät esitettynä taulukossa 8.

Taulukko 8. Genotyypin ja SVR:n välinen yhteys

		SVR		
		Kyllä	Ei	Yhteensä
Genotyyppi	1	4	1	5
	Muu	48	5	53
	Yhteensä	52	6	58

Verrattaessa genotyypin 3 potilaita muihin, ei myöskään saatu tilastollista merkitsevyyttä (93,5 % vs. 76,9 %; $p=0,114$).

5.2.4.3 Hoitoa edeltäneen C-hepatiittivirusmäärän ja SVR:n välinen yhteys

SVR:n saavuttaneiden ryhmässä virusmäärä ennen hoitoa oli keskimäärin noin 2190000. SVR:ää saavuttamattomien ryhmässä virusmäärä oli 1710000. Näiden erojen merkitsevyyttä laskiessa $p=0,702$, eli ero ei ole tilastollisesti merkitsevä.

5.2.4.4. RVR:n, ETR:n ja SVR:n välinen yhteys

Nopean hoitovasteen saavuttamisen (RVR) ja pysyvän hoitovasteen (SVR) väliltä ei löytynyt tässä tutkimuksessa tilastollista merkitsevyyttä (92,5 % vs 83,3 %; $p=0,362$). N-määrät ilmoitettuna taulukossa 9.

Taulukko 9. RVR:n ja SVR:n mukaan luokitellut potilasmäärät.

		SVR		
		Kyllä	Ei	Yhteensä
RVR	Kyllä	37	3	40
	Ei	15	3	18
	Yhteensä	52	6	58

Hoidon lopun hoitovasteen (ETR) ja SVR:n väliltä löytyi tilastollista merkitsevyyttä (93,0 % vs. 0 %; $p=0,009$). N-määrät esitettynä taulukossa 10.

Taulukko 10. ETR:n ja SVR:n mukaan luokitellut potilasmäärät.

		SVR		
		Kyllä	Ei	Yhteensä
ETR	Kyllä	53	4	57
	Ei	0	2	2
	Yhteensä	53	6	59

5.2.4.5. Potilaan sukupuolen, iän ja SVR:n välinen yhteys

Sukupuolen ja SVR:n saavuttamisen väliselle yhteydelle ei löytynyt tilastollista merkitsevyyttä tässä tutkimuksessa (miehet 89,5 % vs. naiset 90,5 %; $p=1,000$).

Kun jätettiin pois laskuista keskeyttäneet ja ne, joilla ei tietoa ollut pysyvistä virusvasteesta saatavilla, saatiin SVR:n saavuttaneiden keski-ikäksi 34,2 vuotta. SVR:ää saavuttamattomien keski-ikä oli 31,0 vuotta. Tilastollista merkitsevyyttä iän ja hoitotuloksen välille ei kuitenkaan saatu ($p=0,469$).

5.2.4.6. Laboratorioarvojen ja SVR:n välinen yhteys

Verrattaessa pysyvän hoitovasteen saavuttamista potilaiden laboratorioarvoihin ja niiden muutoksiin, korrelaatiota ei ollut. Tutkittuja laboratorioarvoja olivat leukosyyttien matalimmat hoidonaikaiset arvot, leukosyyttimäärän muutos lähtötilanteesta matalimpaan arvoon ja hemoglobiinitason muutos lähtötilanteesta matalimpaan arvoon. ALAT-arvosta tutkittiin hoitoa edeltävää arvoa, matalinta hoidonaikaista arvoa sekä näiden erotusta. Neutrofiileistä tutkittiin matalinta arvoa sekä muutosta lähtötilanteen ja matalimman arvon välillä. Tulokset esitettynä taulukossa 11.

Taulukko 11. Laboratoriarvojen ja SVR:n välinen yhteys.

	SVR		P-arvo
	Kyllä	Ei	
Laboratorioarvo			
Leuk matalin arvo	2,5	3,1	0,508
Leuk muutos	4,0	4,1	0,886
Hb muutos	31,2	27,0	0,460
ALAT lähtöarvo	147,3	225,3	0,171
ALAT matalin arvo	36,7	30,5	0,517
ALAT muutos	110,7	194,8	0,135
Neut matalin arvo	0,8	1,1	0,179
Neut muutos	1,0	1,0	0,932

5.2.4.7. Ultraäänilöydöksen ja SVR:n välinen yhteys

Vertailun helpottamiseksi jaoin ultraäänilöydökset kahteen ryhmään. Ryhmässä ”1” on normaalit löydökset ja ryhmässä ”2” sekä rasvoittumiseen että fibroosiin/kirroosiin viittaavat löydökset. Tilastollista merkitsevyyttä ei ryhmien välille hoitotuloksissa saatu (92,6 % vs. 90,9 %; p=1,000).

5.2.4.8. Kolmoislääkityksellä hoidetut (bosepreviirihoidetut)

Bosepreviiri otettiin hoitoon mukaan kolmella potilaalla. Kukaan ei saavuttanut nopeaa hoitovastetta (RVR) ja hoitoon liitettiin kaikilla bosepreviiri. ETR:n ja SVR:n saavuttivat kaksi potilasta, joista toisella oli genotyyppi 1a ja toisella 1b. Yhden potilaan hoito jäi kesken hoitovasteen puuttuessa. Hänen genotyypinsä oli 1b.

5.2.4.9. Erityisryhmät ja SVR

Potilasaineistossa oli mukana yksi potilas, jolle oli tehty maksasiirto ja yksi potilas, joka oli HIV-positiivinen. Maksansiirtopotilas ei saavuttanut nopeaa virusvastetta (RVR), ja hänen hoitonsa jäi hoidosta tulleen huonon olon seurauksena kesken. HIV-positiivinen potilas saavutti kaikki hoitovasteet (RVR, ETR, SVR).

5.2.5. Hoidon sivuvaikutukset

5.2.5.1. Muut kuin laboratorioarvoihin liittyvät sivuvaikutukset

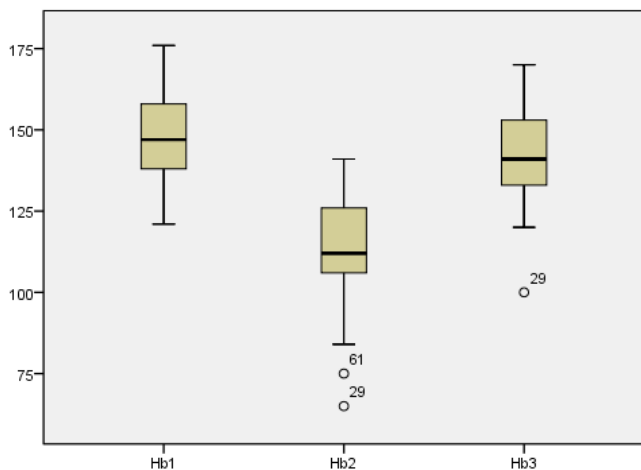
Kaksoishoitoon liittyy runsaasti sivuvaikutuksia, joita käsiteltiin tutkielman teoreettisen taustan osuudessa kappaleessa 2. Tämän tutkimuksen potilailla haittoja ilmeni runsaasti, usein monia eri sivuvaikutuksia samalla potilaalla. Yhdellätoista potilaalla (17,5 %) ei ilmennyt lainkaan haittoja lääkehoidon aikana. Yleisimpiä ilmenneitä haittoja olivat lämpöily/kuume, flunssa eli nuhakuume, pahoinvointi/huono olo, iho-oireet (kutina, hilseily, näppylöinti, ihottuma, haavaumat), väsymys/heikkous/voimattomuus, uniongelmat (vaikeus nukkua/painajaiset), psyykkiset haitat (mielialamuutokset, ärtyneisyys/aggressiivisuus, ahdistus, levottomuus), laihtuminen/painon lasku ja GI-kanavan eli ruoansulatuskanavan haitat (mahakipu, löysät ulosteet, oksentelu, ilmavaivat ja suolentoiminnan vilkkaus). Näiden yleisimpien sivuvaikutusten tarkemmat esiintymismäärät on esitetty taulukossa 12. Hieman harvinaisempia haittoja olivat yskä, ruokahalun heikkeneminen ja interferonipistoksen jälkeinen kuume. Muita ilmoitettuja haittoja olivat hiustenlähtö, interferonipistokohdan reaktio, sekavuus/tokkuraisuus, tykyttely, lihassäryt ja muut säryt, suun kuivuminen, huimaus, turvotukset, rasituksensiedon heikkeneminen, päänsärky, rintakipu, hengenahdistus, paniikki-kohtaukset, suupielen rikkouma, selkäkipu, nivelkivut, toistuvat infektiot, pneumonia, virtsaamistarpeen kasvu, mahatauti, jano, silmien kuivuminen, kurkkukipu, suun sieni-infektio, kylkikipu ja hajamielisyys. Yhdelle bosepreviiriä käyttäneistä potilaista tuli lääkkeen sivuvaikutukseksi epäiltynä metallinmakua suussa ja huonoa oloa.

Taulukko 12. C-hepatiitin lääkehoidon aikana ilmenneet tavallisimmat haittavaikutukset. Haitat tarkemmin eriteltyinä tekstissä.

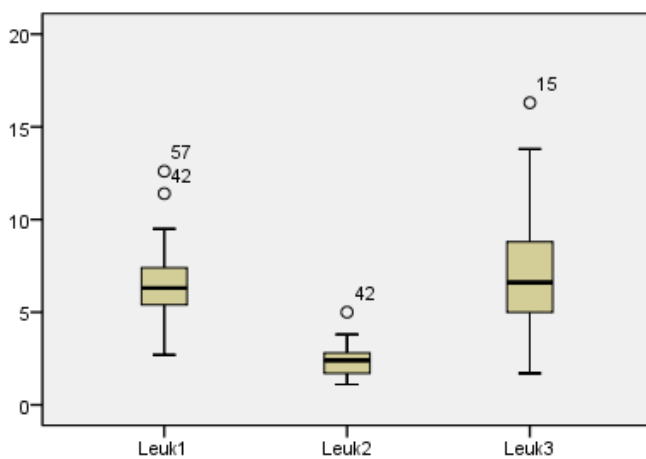
Haittavaikutus	Frekvenssi	Prosentuaalinen osuus
Psyykkiset haitat	22	34,9
Lämpöily/kuume	20	31,7
Flunssa	17	27,0
Pahoinvointi	15	23,8
Väsymys/heikkous	15	23,8
Iho-oireet	14	22,2
Painonlasku	12	19,0
Uniongelmat	10	15,9
GI-haitat	7	11,1

5.2.5.2. Laboratorioarvomuutokset

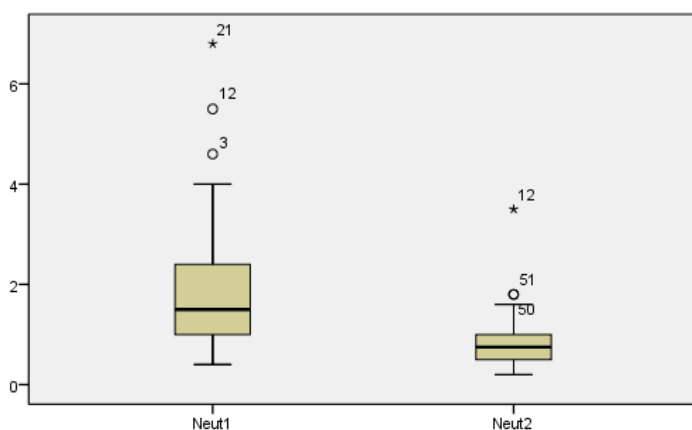
Laboratorioarvoista sekä hemoglobiini, neutrofiilit, valkosolut yhteensä ja trombosyytit lasivat keskimäärin hoidon aikana ja palasivat hoidon päätyttyä kuuden kuukauden kohdalla kontrollikäynnillä suunnilleen samoihin lukemiin, kuin mitä ne olivat olleet hoidon alkua edeltävästi. Hemoglobiiniarvojen keskiarvo ennen hoitoa oli potilailla keskimäärin 147 (g/l), hoidon aikana matalimmillaan 116 ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä 142 (kuvio 5, taulukko 13). Vastaavat arvot kokonaisleukosyyttimäärässä olivat 6,6 (E9/l), 2,6 ja 6,9 (kuvio 6, taulukko 13). Neutrofiileillä vastaavat arvot olivat 1,9 (E9/l) hoidon alussa ja 0,8 keskimäärin matalimmillaan (kuvio 7). Neutrofiliarvoja ei ollut rutiinomaisesti otettu kontrollikäynnillä, joten tieto arvojen palautumisesta puuttui kaikilta paitsi vuonna 2011 hoidetuista (19 potilasta). Trombosyyteillä vastaavat arvot olivat 56 (E9/l), 49 ja 66 (taulukko 13).



Kuvio 5. Tutkimuspotilaiden hemoglobiiniarvoja. Hb 1 tarkoittaa hemoglobiiniarvoa hoitoa edeltävästi, Hb 2 matalinta arvoa hoidon aikana ja Hb 3 arvoa kuuden kuukauden kontrollikäynnillä hoidon päätyttyä.



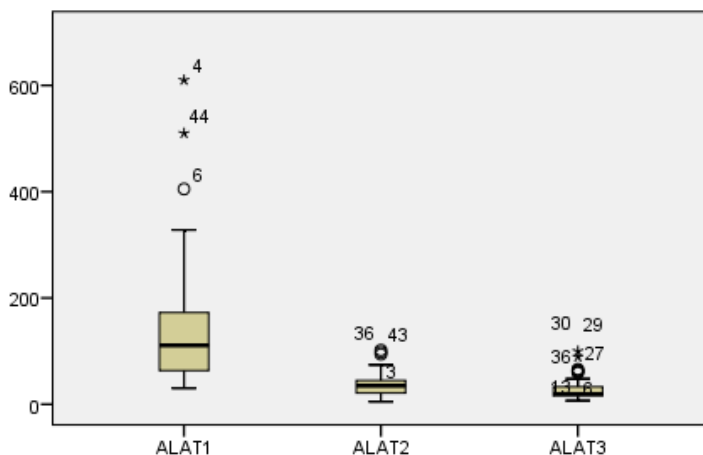
Kuvio 6. Tutkimuspotilaiden leukosyyttiäarvoja. Leuk1=ennen hoidon alkua, Leuk2=matalimmillaan hoidon aikana ja Leuk3=kuuden kuukauden kontrollikäynnillä.



Kuvio 7. tutkimuspotilaiden neutrofiliarvoja. Neut1=ennen hoidon alkua ja Neut2=matalimmillaan hoidon aikana.

ALAT-arvot laskivat tutkimuspotilailla keskimäärin huomattavasti lähtötilanteestaan ennen hoidon aloitusta. Vielä kontrollikäynnilläkin arvot olivat keskimäärin jatkaneet laskuaan.

ALAT-arvo oli keskimäärin hoitoa edeltävästi 154 (U/I), matalimmillaan hoidon aikana 36 ja kuuden kuukauden kontrollissa hoidon päätyttyä 28 (kuvio 8, taulukko 13).



Kuvio 8. Tutkimuspotilaiden ALAT-arvoja. ALAT1=ennen hoidon alkua, ALAT2=matalimmillaan hoidon aikana ja ALAT3=kuuden kuukauden kontrollikäynnillä.

Taulukko 13. Tutkimuspotilaiden keskimääräisiä laboratorioarvoja. N=niiden potilaiden määrä, joilla laboratorioarvo oli löydettävissä.

Laboratoriokoe (n)	Keskiarvo ± SD	Minimi	Maksimi
Hb1 (62)	146,5±13,2	118	176
Hb2 (62)	115,9±16,6	65	152
Hb3 (49)	142,1±14,6	100	170
Leuk1 (62)	6,6±2,1	2,7	12,6
Leuk2 (62)	2,7±1,1	1,1	7,4
Leuk3 (49)	6,9±2,8	1,7	16,3
Neut1 (62)	1,9±1,3	0,4	6,8
Neut2 (62)	0,8±0,5	0,2	3,5
Trom1 (62)	225,4±55,6	108	374
Trom2 (62)	129,4±48,7	29	311
Trom3 (49)	227,6±66,0	52	436
ALAT1 (62)	154,3±127,5	30	629
ALAT2 (60)	36,3±21,4	5	102
ALAT3 (51)	28,1±20,7	7	100

Kilpirauhasarvoja seurattiin hoidon aikana. 38 potilaalla (60,3 %) muutosta ei normaaliarvoihin tullut. Kolmelle potilaalle (4,9 %) tuli hypotyreoosi. Yhdelle potilaalle (1,6 %) tuli subkliininen hypotyreoosi. Kahdelle potilaalle tuli subkliininen hypertyreoosi. 19 potilaan kohdalla tarvittavia tietoja päätelmien tekemiseen (30,2 %) ei ollut löydettävissä.

5.2.6. Lääkeannosten muutokset ja tukihoidojen tarve

Interferoniannosta jouduttiin haittojen vuoksi pienentämään 21 potilaalla (32,8 %). Tavallisin tähän oli syynä neutropenia. Ribaviriinin annosta taas jouduttiin pienentämään vain neljällä potilaalla (6,3 %). Yhdellä potilaalla (1,6 %) ribaviriinin annosta nostettiin.

Neutrofiilikasvutekijää jouduttiin antamaan hoidon aikana yhteensä kahdeksalle potilaalle (12,5 %). EPO-hormonia jouduttiin antamaan kahdelle potilaalle (3,2 %).

5.2.7. Keskeyttäminen ja vakavat komplikaatiot

Hoito keskeytyi kahdeksalla potilaalla (12,7 %). Keskeytyssyynä oli kahdella potilaalla hoidon tehottomuus. Yksi potilas muutti kesken hoitoa toiselle paikkakunnalle. Kolmella potilaalla hoito keskeytyi, kun sivuvaikutukset kävivät subjektiivisesti liian raskaiksi (huonoa oloa, mielialan laskua). Yksi potilas tuli aggressiiviseksi ja impulsiiviseksi ja hoito lopetettiin. Yhdellä potilaalla hoidonaikainen masennus johti huumerepsahdukseen.

Hoidon vakavina komplikaatioina ilmeni yhdellä potilaalla sepsis ja yhdellä kuumeinen neutropenia.

6. POHDINTA

Tämän tutkimuksen anti on tutkielman valmistumisvaiheessa jo historiallista vertailua vanhojen C-hepatiittihoitojen hoitotuloksista. Tutkimukseen saatiin kohtalaisen suuri aineisto (n=63) ja saadut hoitotulokset olivat parempia kuin monissa vastaavaa aihetta käsittelevissä julkaisuissa. (Färkkilä 2013, Färkkilä 2018, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2014)

Vaikka C-hepatiitin hoito on muuttunut vuodesta 2014 alkaen, on potilasmateriaali kuitenkin pysynyt samanlaisena. Tutkimuksessa saatiinkin monelta eri esitietojen osa-alueelta samansuuntaista tietoa kuin kirjallisuudessakin. Esimerkiksi potilaiden sukupuolijakauma, huumaidenkäyttöhistoria, C-hepatiitin tartuntatavat ja hoitojen sivuvaikutukset olivat samankaltaisia tämän tutkimuksen potilailla ja kirjallisuudessa. Tutkimuksen avulla saatiin myös paljon muunlaista mielenkiintoista dataa, kuten tietoa potilaiden iästä, työstäytymisestä, muista sairauksista ja lääkityksistä. Ottaen huomioon monen C-hepatiittia potevan potilaan hankalan elämäntilanteen, taustan ja psyykkiset oireet, on runsaasti sivuvaikutuksia aiheuttavien työläiden hoitojen onnistuminen ollut erinomaista ja potilaat ovat olleet motivoituneita hoitoon. Vain kuusi potilasta (9,5 %) jätti hoidon kesken muusta syystä kuin hoidon tehottomuudesta johtuen. (Färkkilä 2013, Färkkilä 2014, Järvinen & Hovi 2011, Lowry ym. 2011, Sosiaali- ja terveysministeriö 2016, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2017b)

Hoitovastetuloksissa saatiin tilastollisesti merkittävä tulos ETR:n ja SVR:n välille, eli relapsin kehittyminen oli harvinaista. Tämä voisi tukea sitä, että nykyisin hoidon lopputuloksen arviota on aikaistettu: SVR arvioidaan kolmen kuukauden kuluttua hoidon päättymisestä, kun taas tässä tutkimuksessa se tutkittiin kuuden kuukauden kohdalla hoidon päätyttyä. Kuitenkaan muissa hoitovastetuloksissa, kuten esimerkiksi RVR:n, genotyypin tai laboratorioarvojen muutoksien yhteydessä SVR:ään ei saatu merkittäviä tuloksia. Genotyypillä ja varhaisella hoitovasteella kuitenkin pitäisi kirjallisuuden mukaan olla merkitystä pysyvän hoitovasteen saavuttamiseen. Tämän tutkimuksen tulokset saattavat johtua pienestä aineistosta (n=63), erityisesti genotyypin 1 potilaita on vähän. Suosituksena on myös ollut hoidon pidentäminen, mikäli RVR:ää ei saavuteta. Tässä tutkimuksessa (lukuun ottamatta niitä kolmea potilasta, joilla hoidon pituus oli luokiteltu ”muu” –ryhmään) kahdella potilaalla hoitoa ei pidennetty, vaikka RVR ei toteutunut. Toinen oli yli 40-vuotias genotyypin 3 potilas, jolla RVR:ää ei saavutettu, ja hoito kesti puoli vuotta, vaikka tällaisessa tilanteessa suositellaan vuoden mittaista hoitoa. Toinen oli alle 40-vuotias genotyypin 2 potilas, jonka hoito kesti 14

viikkoa. Lisäksi RVR:ää saavuttamattomista alle 40-vuotiaista genotyypin 2 tai 3 potilaista seitsemällä hoidonpituutta nostettiin, mutta vain puolen vuoden mittaiseksi, vaikka suositus on kaikilla 48 viikkoa iästä riippumatta jos RVR:ää ei saavuteta ja genotyyppi on 2 tai 3. (Färkkilä 2013, Terveystieteiden tutkimuskeskus 2014)

Tutkimusaikaan genotyypin 1 potilaita ei hoidettu, jos maksavaurio oli lievä, vaan heidän osaltaan jäätettiin odottamaan parempia hoitoja. Genotyypin 2 ja 3 potilaista taas kaikki hoidettiin. Genotyypin 1 potilaita ei siis otettu ESH:n hoitoarviosta hoitoon, jos potilaalla ei ollut graavimpaa maksavaurioita. Tämä vääristää tutkimuksen genotyyppijakaumaa. Tietoa siitä, kuinka moni genotyypin 1 potilas jäi hoitamatta, ei ollut saatavilla tähän tutkimukseen. Samoin tässä tutkimuksessa ei voitu kerätä niitä potilaita, jotka eivät jostakin muusta syystä soveltuneet C-hepatiitin hoitoon.

Tutkimus on retrospektiivinen ja osa tiedoista oli hankalasti löydettävissä. Joidenkin esitietojen osalta oli kerätty tietoja vain tietyinä vuosina hoidetuilta potilailta. Näin oli tapahtunut neutrofiiliarvojen kanssa C-hepatiitin jälkeisen kontrollikäynnin osalta. Osa tiedoista oli kerätty eri tavoin ja vain osalta potilasta, kuten B-hepatiittihistoriaan (sairastaminen/rokottaminen) liittyvät tiedot. Myös alkoholin, tupakan ja kannabiksen käytön osalta oli esitiedoissa selkeitä puutteita.

Vanhoilla C-hepatiitin hoidoilla on runsaasti sivuvaikutuksia. Tästä huolimatta tämänkin tutkimuksen potilaista suuri osa, 57 potilasta (90,5 %), kävi hoidon läpi. Hoito on sivuvaikutusten takia hankalaa ja seurannan tarve suurta. Hoidon hankaluuden takia onkin ollut tarvetta uudemmille, paremmille lääkkeille. Tutkielmaa kirjoittaessa ollaankin jo vanhoista hoidoista oltu vähitellen luopumassa. Uudet suositukset eivät enää tue interferonihoitoa, vaan suositellaan pangenotyypistä hoitoa yhdistelemällä uusia 2014 alkaen markkinoille tulleita toisen sukupolven virusspesifisiä lääkkeitä. Hoitoa pyritään siirtämään avoterveydenhuollon puolelle ainakin komplisoitumattomissa tapauksissa. (Färkkilä 2014, HYKS vatsakeskus)

7. LÄHDELUETTELO

1. Anttila V-J, Kalima S & Ristola M (2000). Neulanpistotapaturmat työssä. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2000; 116(20): 2217-2225.
2. Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri, Seinäjoen keskussairaala, sairaalahygienia (2016). Veritapaturmatoimintaohje.
3. Färkkilä M (2010), C-hepatiitin hoito: miten ja milloin? Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2010; 126(1): 41-8.
4. Färkkilä M (2014), C-hepatiitin uudet lääkkeet – milloin ja kenelle? Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2014; 130(18): 1813-22.
5. Färkkilä M (2015), Pitäisikö kaikki C-hepatiittipotilaat hoitaa? Suomen Lääkärilehti 2015; 70(23): 1635.
6. Färkkilä M (2016), C-hepatiitin hoito – kenelle ja milloin? Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2016; 132(18): 1681-3.
7. Färkkilä M (2013). C-hepatiitti. Teoksessa Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H & Puolakkainen P (toim.): Gastroenterologia ja hepatologia. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
8. Färkkilä M (2018). C-hepatiitti. Teoksessa Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H & Puolakkainen P (toim.): Gastroenterologia ja hepatologia. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
9. Färkkilä M (2018). Virushepatiitit. Teoksessa Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H & Puolakkainen P (toim.): Gastroenterologia ja hepatologia. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
10. HYKS vatsakeskus, gastroenterologian klinikka (2018). Färkkilä M. C-hepatiitin hoito-ohjeet. Versio 2.1.2018.
11. Jalanko H (2018). Lasten hepatiitit. Teoksessa Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H & Puolakkainen P (toim.): Gastroenterologia ja hepatologia. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
12. Järvinen A & Hovi T (2011). Hepatiittiviruslääkkeet. Teoksessa Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S & Vaara M (toim.): Infektiosairaudet. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
13. Kaaja R & Isoniemi H (2018). Krooniset maksasairaudet ja raskaus. Teoksessa Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H & Puolakkainen P (toim.): Gastroenterologia ja hepatologia. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
14. Kivitie-Kallio S (2012). Rintaruokinnan merkitys hepatiitti C:n (HCV) tarttumisriskiin äidistä lapseen. Käypä hoito näytönastekatsaus.
15. Koskela R (2017). Maksakirroosi. Teoksessa Jousimaa J, Alenius H, Atula S, Berghem N, Kattainen A, Kunnamo I ym. (toim): Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
16. Lappalainen M & Färkkilä M (2010). Hepatiitti C (HCV). Teoksessa Huovinen P, Hedman K, Heikkinen T, Järvinen A, Meri S & Vaara M (toim.): Mikrobiologia. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

17. Lappalainen M & Färkkilä M (2017). Virushepatiitit. Teoksessa Jousimaa J, Alenius H, Atula S, Berghem N, Kattainen A, Kunnamo I ym. (toim): Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
18. Lowry DJ, Ryan JD, Ullah N, Kelleher TB & Crowe J (2011). Hepatitis C management: the challenge of dropout associated with male sex and injection drug use. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011; 23(1): 32-42.
19. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea (2016). Oravilahti T, Kiviniemi V, Laine J & Härkönen U. C-hepatiitin uudet lääkeshoidot ja hoitolinjausten vaikutukset Suomessa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi julkaisusarja 7/2016.
20. Parkkila S (2018). Hemokromatoosi. Teoksessa Färkkilä M, Heikkinen M, Isoniemi H & Puolakkainen P (toim.): *Gastroenterologia ja hepatologia*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
21. Ruotsalainen E & Valtonen V (2011). Infektioihin liittyvät tromboflebiitit, endarteriitit ja muut vaskuliitit. Teoksessa Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S & Vaara M (toim.): *Infektiosairaudet*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.
22. Sosiaali- ja terveysministeriö, tartuntatautien neuvottelukunta, alatyöryhmä (2016). *SUOMEN C-HEPATIITTISTRATEGIA 2017-2019*. Sosiaali- ja terveysministeriön raportteja ja muistioita 2016:63.
23. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (2014). Sillanpää M, Huovinen E, Virtanen M, Toikkanen S, Surcel H-M, Julkunen I ym. Hepatiitti C -virusinfektioiden seuranta Suomessa vuosina 1995 – 2013. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 2014_029.
24. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (2017a). Ilmoitettavat taudit ja mikrobit. <https://www.thl.fi/fi/web/infektiotaudit/seuranta-ja-epidemiatautirekisteri/ilmoitettavat-taudit-ja-mikrobit>. Luettu 12.2.2018.
25. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (2017b). Hepatiitti C esiintyvyys 2016. <https://www.thl.fi/fi/web/infektiotaudit/seuranta-ja-epidemiatautirekisteri/tartuntataudit-suomessa-vuosiraportit/tautien-esiintyvyys-2016/hepatiitti-c-esiintyvyys-2016>. Luettu 21.2.2018.
26. Weerakkody Y. ym. (2018). METAVIR score. Radiopaedia. <https://radiopaedia.org/articles/metavir-score-1>. Luettu 11.2.2018.